

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201992744 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.05.27(51) Int. Cl. A61K 31/506 (2006.01)  
A61K 31/404 (2006.01)  
C07D 239/42 (2006.01)  
C07D 401/04 (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2018.06.15

## (54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ N-(2-(2-(ДИМЕТИЛАМИНО)ЭТОКСИ)-4-МЕТОКСИ-5-((4-(1-МЕТИЛ-1Н-ИНДОЛ-3-ИЛ)ПИРИМИДИН-2-ИЛ)АМИНО)ФЕНИЛ)АКРИЛАМИДА И ЕГО СОЛЕЙ

(31) 62/521,007

(72) Изобретатель:

(32) 2017.06.16

Греко Майкл Николас, Костанцо

(33) US

Майкл Джон, Грин Майкл Алан, Пэн

(86) PCT/US2018/037744

Цзижун, Уайлд Виктория Линн, Чжан

(87) WO 2018/232235 2018.12.20

Дунь (US)

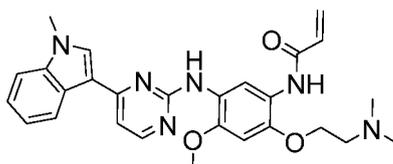
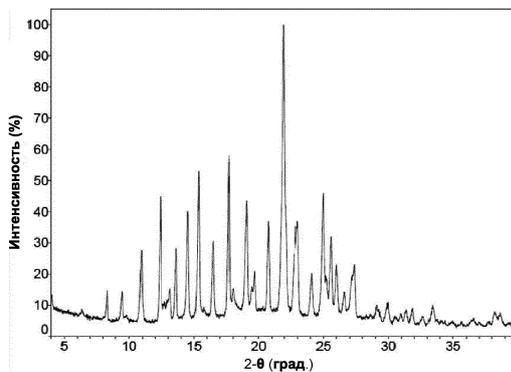
(71) Заявитель:

(74) Представитель:

БЕТА ФАРМА, ИНК. (US)

Нилова М.И. (RU)

(57) Предложены фармацевтическая композиция N-(2-(2-(диметиламино)этокси)-4-метокси-5-((4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)акриламида (соединение 1), в частности его соль метансульфоновой кислоты, а также способы применения указанной фармацевтической композиции для лечения или профилактики заболеваний или медицинских состояний, опосредованных мутантными формами рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), таких как различные виды рака.



1

A1

201992744

201992744

A1

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ N-(2-(2- (ДИМЕТИЛАМИНО)ЭТОКСИ)-4-  
МЕТОКСИ-5-((4-(1-МЕТИЛ-1Н-ИНДОЛ-3-ИЛ) ПИРИМИДИН-2-ИЛ)АМИНО)ФЕНИЛ)  
АКРИЛАМИДА И ЕГО СОЛЕЙ**

**5 Перекрестная ссылка на родственные заявки**

Настоящая заявка испрашивается приоритет в соответствии с § 119(e) раздела 35 Свода законов США по дате подачи предварительной заявки на патент США №62/521,007, поданной 16 июня 2017 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

10

**Область техники**

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим N-(2-(2-(диметиламино)этоксид)-4-метокси-5-((4-(1-метил-1H-индол-3-ил) пиримидин-2-ил амино)фенил)акриламид, в частности его соль метансульфоновой кислоты, а также  
15 способам применения указанных композиций для лечения или профилактики раковых заболеваний.

**Уровень техники**

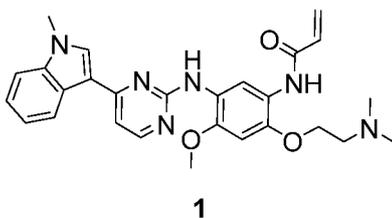
Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, Her1, ErbB1) является основным  
20 членом семейства рецепторов ErbB из четырех структурно связанных рецепторов клеточной поверхности, включающих Her2 (Neu, ErbB2), Her3 (ErbB3) и Her4 (ErbB4). EGFR выполняет свои первичные клеточные функции через внутреннюю каталитическую активность тирозин протеинкиназы. Рецептор активируется путем связывания с лигандами фактора роста, такими как эпидермальный фактор роста (EGF) и трансформирующий фактора роста альфа (TGF  $\alpha$ ), которые превращают каталитически неактивный мономер EGFR в каталитически активные гомо- и гетеро-димеры. Эти каталитически активные димеры затем инициируют внутриклеточную активность тирозинкиназы, что приводит к аутофосфорилированию специфических тирозиновых остатков EGFR и вызывает последующую активацию сигнальных белков. Впоследствии  
25 сигнальные белки инициируют множественные каскады сигнальной трансдукции (MAPK, Akt и JNK), которые в конечном итоге активируют важные биологические процессы роста, пролиферации, подвижности и выживания клеток.

Повышенные уровни EGFR обнаруживаются на поверхности многих типов раковых клеток, при этом повышенные уровни EGFR связаны с прогрессирующими

заболеваниями, распространением рака и неблагоприятным медицинским прогнозом. Мутации в EGFR могут вызвать повышенную экспрессию рецептора, постоянную активацию или устойчивую гиперактивность, и в результате привести к неконтролируемому росту клеток, то есть к раку. Как следствие, мутации EGFR были обнаружены в нескольких типах злокачественных опухолей, включая метастатический рак легких, рак головы и шеи, рак поджелудочной железы и колоректальный рак. При раке легкого мутации в основном локализованы в экзонах 18-21, кодирующих аденозинтрифосфат (АТФ)-связывающий карман киназного домена. Наиболее клинически значимыми чувствительными к лекарственным средствам мутациями EGFR являются делеции в экзоне 19, элиминирующие общую аминокислотную последовательность (LREA) и точечные мутации в экзоне 21, приводящие к замене аргинина на лейцин в положении 858 (L858R). Вместе эти две активирующие мутации составляют почти 85% мутаций EGFR, наблюдаемых при раке легких. Обе мутации обладают постоянной активностью тирозинкиназы и, как следствие, являются онкогенными. По меньшей мере у 50% пациентов, которые изначально реагируют на текущую терапию, прогрессирование заболевания связано с развитием вторичной мутации, а именно мутации T790M в экзоне 20 гена EGFR (называемой мутацией привратника). Существует потребность во разработке новых эффективных и стабильных композиций для лечения рака.

## 20 Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим *N*-(2-(2-(диметиламино) этокси)-4-метокси-5-((4-(1-метил-1*H*-индол-3-ил) пиримидин-2-ил)амино)фенил) акриламид (соединение **1**) или его фармацевтически приемлемую соль в присутствии фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, а также к способам применения указанных композиций для лечения или профилактики заболеваний или медицинских состояний, опосредованных мутированными формами рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), таких как различные виды рака.



Согласно одному аспекту, в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая свободное основание или, в предпочтительном варианте,

мезилатную соль ( $1 \cdot \text{MeSO}_3\text{H}$ , соединение **2**) соединения **1** в качестве активного ингредиента и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В некоторых вариантах реализации соединение **1** представлено в виде кристаллической формы мезилатной соли, обозначенной как Форма 2А, и характеризуется  
5 дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей следующие значения  $2\theta$ , измеренные с помощью  $\text{CuK}\alpha$  излучения:  $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $14,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $15,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $25,2^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $25,8^\circ \pm 0,2^\circ$ .

В некоторых вариантах реализации соединение **1** находится в кристаллической  
10 форме мезилатной соли (соединение **2**), обозначенной как Форма 2В, характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей следующие значения  $2\theta$ , измеренные с помощью  $\text{CuK}\alpha$  излучения:  $9,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $12,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $15,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $18,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $25,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $25,6^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $26,8^\circ \pm 0,2^\circ$ .

В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые  
15 вспомогательные вещества содержат один или более наполнителей, выбранных из группы, состоящей из моногидрата лактозы, безводной лактозы, сахарозы, декстрозы, маннита, сорбита, крахмала, прежелатинизированного крахмала, микрокристаллической целлюлозы, дикальцийфосфата дигидрата или безводного дикальцийфосфата, фосфата кальция, карбоната кальция и сульфата кальция, где каждый из указанных наполнителей  
20 составляет примерно от 15% до 50% от массы композиции.

В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые  
вспомогательные вещества содержат один или более разрыхлителей, выбранных из группы, состоящей из крахмала, прежелатинизированного крахмала, гидроксипропилкрахмала, натрия гликолят крахмала, натрийкарбоксиметилцеллюлозы,  
25 кроскармеллозы натрия, альгинатов, силикатов алюминия, кросповидона и гидроксипропилцеллюлозы, где каждый из указанных разрыхлителей составляет примерно от 1% до 10% от массы композиции.

В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые  
вспомогательные вещества содержат один или более смазывающих агентов, выбранных из  
30 группы, состоящей из стеарата магния, стеарата кальция, талька («порошок талька»), полиэтиленгликоля («ПЭГ»), полимеров этиленоксида, лаурилсульфата натрия, лаурилсульфата магния, олеата натрия, стеарилфумарата натрия и диоксида кремния, где каждый из указанных смазывающих агентов составляет примерно от 1% до 10% от массы композиции.

В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества содержат один или более связующих агентов, выбранных из группы, состоящей из аравийной камеди, производных целлюлозы (например, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза), желатина, глюкозы, декстрозы, ксилита, полиметакрилатов, поливинилпирролидона, сорбита, крахмала, трагаканта, ксантановой смолы, альгината, алюмосиликата магния, полиэтиленгликоля (ПЭГ) и бентонита, где каждое из указанных связующих агентов составляет примерно от 5% до 30% от массы композиции.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания или расстройства, связанного с активностью EGFR, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества композиции согласно настоящему изобретению.

В некоторых вариантах реализации указанное заболевание или расстройство связано с одним или несколькими мутантными формами EGFR. Согласно некоторым вариантам реализации мутантная форма или формы EGFR выбраны из L858R активирующих мутаций L858R, delE746-A750, G719S; мутантной формы, содержащей активирующую делецию в экзоне 19, а также устойчивой мутантной формы, содержащей T790M. В некоторых вариантах реализации указанное заболевание или расстройство представляет собой рак.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложено применение фармацевтических композиций, включающих соль метансульфоновой кислоты соединения **1**, для получения лекарственных средств для лечения заболеваний или состояний, в частности различных видов раковых заболеваний, связанных с одним или несколькими мутантными формами EGFR.

Другие аспекты или преимущества настоящего изобретения будут более понятны с учетом следующего подробного описания, чертежей и формул.

### **Краткое описание изобретения**

Фиг.1А и 1В - дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции и дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции соответственно для  $1 \cdot \text{MeSO}_3\text{H}$  (соединение **2**) в кристаллической форме 2А.

Фиг. 2 - термограмма ДСК соединения **2** (форма 2А).



связующего и смазывающего агента, разрыхлителя и/или носителя для доставки терапевтического агента пациенту или добавляемому в фармацевтическую композицию для улучшения ее свойств при применении или хранении, или для обеспечения или облегчения образования соединения или фармацевтической композиции в виде стандартной лекарственной формы для введения. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества известны в области фармацевтики и описаны, например, в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21<sup>st</sup> Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2005) and *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., (например, 1-ая, 2-ая и 3-я редакции, 1986, 1994 и 2000 гг., соответственно). Специалистам в данной области известно, что фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут обладать множеством функций и представляют собой смачивающие реагенты, буферные агенты, суспендирующие агенты, смазывающие агенты, эмульгаторы, разрыхлители, абсорбенты, консерванты, поверхностно-активные вещества, красители, ароматизаторы и подсластители или аналогичные вещества.

В настоящем документе термин «субъект» или «пациент» относится к млекопитающему, включая, но не ограничиваясь им, человека. Следовательно, способы, описанные в настоящем изобретении, могут подходить для терапии человека и ветеринарного применения. Согласно одному варианту реализации пациент представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах реализации пациент представляет собой человека. Согласно другим вариантам реализации пациент представляет собой животное-млекопитающее, например собак, кошек и лошадей.

В настоящем документе термины единственного числа относятся к «одному или более» или «по меньшей мере одному», если не указано иное. То есть, ссылка на любой элемент или компонент настоящего изобретения в форме единственного числа, не исключает возможность, что присутствует более одного элемента или компонента.

В настоящем документе термин «примерно» обозначает определенные предпочтительные рабочие диапазоны, например диапазоны для молярных соотношений веществ и для температуры, строго не зафиксированы. В отсутствие руководства, следующего из опыта средних специалистов, отсутствие руководства из контекста, и, если более конкретное правило не указано ниже, термин «примерно» должен составлять не более 10% от абсолютного значения предела или 10% от указанного диапазона, в зависимости от того, какое из указанных значений меньше.

Термин «лечение» относится к: (i) ингибированию заболевания, расстройства или состояния, то есть к прекращению его развития; или (ii) к облегчению заболевания, расстройства или состояния, то есть к обращению вспять заболевания, расстройства и/или состояния. Таким образом, в одном варианте реализации «лечение» относится к  
5 уменьшению интенсивности заболевания или расстройства, включая улучшение одного или нескольких физических параметров, тем не менее улучшения могут быть незаметны для субъекта, получающего лечение. В другом варианте реализации «лечение» включает  
10 снижение интенсивности заболевания или расстройства либо физически (например, стабилизация выраженного симптома), либо физиологически (например, стабилизация физического показателя), либо и тем и другим.

### **Фармацевтические композиции**

Согласно одному аспекту в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль и одно  
15 или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах реализации активный ингредиент соединения **1** находится в форме свободного основания в композиции. В некоторых вариантах реализации активный ингредиент представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения **1**.  
20 Неограничивающие примеры кислот, подходящих для образования соли, включают метансульфоновую кислоту, хлористоводородную кислоту, серную кислоту, толуолсульфоновую кислоту и лимонную кислоту. Указанные соли, среди прочих, и соответствующие кристаллические формы были описаны заявителем в международной заявке № PCT US201737872, которая полностью включена в настоящую заявку посредством ссылки.

25 Количество соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли в композиции зависит от таких факторов, как терапевтическая мишень, режим введения, а также конкретные вспомогательные вещества. Однако приводимые диапазоны количества соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли в композиции составляют  
30 примерно от 10% до 50%, от 10% до 30%, от 15% до 35%, от 15% до 30%, примерно 15% и примерно 25% по массе.

В некоторых предпочтительных вариантах реализации активный ингредиент в композиции представляет собой мезилатную соль соединения **1** (то есть соединение **2**).



(d) термограмма термогравиметрического анализа, по существу такая же, как изображена на фиг. 5.

Композиция согласно настоящему изобретению включает одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Неограничивающие примеры вспомогательных веществ включают наполнитель, связующий агент, разрыхлитель, смазывающий агент, поверхностно-активное вещество, регулятор pH или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации вспомогательные вещества содержат один или несколько элементов, выбранных из наполнителя, связующего агента, разрыхлителя и смазывающего агента. Количество вспомогательного вещества или вспомогательных веществ в композиции составляет примерно от 10% до 98% по массе, включая все поддиапазоны. Например, количество вспомогательного вещества или вспомогательных веществ может составлять примерно 1%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 30%, примерно 40%, примерно 50%, примерно 60%, примерно 70%, примерно 80%, примерно 90% и примерно 95% по массе.

Подходящие наполнители включают, но не ограничиваются ими, моногидрат лактозы, безводную лактозу, сахарозу, декстрозу, маннит, сорбит, крахмал, прежелатинизированный крахмал, целлюлозу (в частности, микрокристаллическую целлюлозу), дикальцийфосфат дигидрат или безводный дикальцийфосфат, фосфат кальция, карбонат кальция и сульфат кальция. Каждый наполнитель составляет примерно от 15% до 70%, примерно от 15% до 60%, примерно от 15% до 50%, примерно от 20% до 60% или примерно от 20% до 50% от массы композиции. В некоторых вариантах реализации наполнители содержат в своем составе микрокристаллическую целлюлозу в качестве первого наполнителя и второго наполнителя, выбранного из группы, состоящей из моногидрата лактозы, безводной лактозы, сахарозы, декстрозы, маннита, сорбита, крахмала, прежелатинизированного крахмала, дикальцийфосфат дигидрата или безводного дикальцийфосфата, фосфата кальция, карбоната кальция и сульфата кальция.

Подходящие связующие агенты включают, но не ограничиваются ими, аравийскую камедь, производные целлюлозы (например, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу), желатин, глюкозу, декстрозу, ксилитол, полиметакрилаты, поливинилпирролидон, сорбит, крахмал, трагакант, ксантановую смолы, альгинаты, алюмосиликат магния, полиэтиленгликоль (ПЭГ) и бентонит. Каждый связующий агент составляет примерно от 1% до 50%, примерно от 5% до 50%, примерно от 10% до 50%, примерно от 5% до 30% или примерно от 5% до 20% от массы композиции.

Подходящие разрыхлители включают, но не ограничиваются ими, крахмал, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилкрахмал, крахмалгликолят натрия, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, кроскармеллозу натрия, альгинаты, силикаты алюминия, кросповидон и низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу. Каждый разрыхлитель  
5 составляет примерно от 1% до 10%, примерно от 1% до 7%, примерно от 1% до 5% или примерно от 2% до 4% от массы композиции. В некоторых вариантах реализации разрыхлитель состоит из одного, двух, трех или четырех веществ, выбранных из группы, состоящей из: крахмала, прежелатинизированного крахмала, гидроксипропилкрахмала, крахмалгликолята натрия, натрийкарбоксиметилцеллюлозы, кроскармеллозы натрия,  
10 альгинатов, силикатов алюминия, кросповидона и низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы.

Подходящие смазывающие агенты включают, не ограничиваясь ими, стеарат магния, стеарат кальция, тальк («порошок талька»), полиэтиленгликоль («ПЭГ»), полимеры этиленоксида, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, олеат натрия,  
15 стеарилфумарат натрия и диоксид кремния. Каждый смазывающий агент составляет примерно от 1% до 10%, примерно от 1% до 7%, примерно от 1% до 5% или примерно от 2% до 4% от массы композиции. В некоторых вариантах реализации смазывающий агент состоит из одного, двух, трех или четырех веществ, выбранного из следующей группы: стеарат магния, стеарат кальция, тальк («порошок талька»), полиэтиленгликоль («ПЭГ»),  
20 полимеры этиленоксида, лаурилсульфат магния, олеат натрия, стеарилфумарат натрия и диоксид кремния. В некоторых вариантах реализации композиция практически не содержит лаурилсульфат натрия.

Согласно одному варианту реализации, иногда предпочтительны фармацевтически приемлемые наполнители в композиции, состоящие из микрокристаллической целлюлозы,  
25 дикальцийфосфата, крахмалгликолята натрия, диоксида кремния и стеарата магния.

Согласно одному варианту реализации, иногда предпочтительны фармацевтически приемлемые наполнители в композиции, состоящие главным образом из микрокристаллической целлюлозы, дикальцийфосфата, крахмалгликолята натрия, диоксида кремния и стеарата магния. Конкретным примером композиции этого типа  
30 является композиция 1, в основном описанная в примере 3 и в таблице 1.

Согласно одному варианту реализации иногда предпочтительны фармацевтически приемлемые наполнители в композиции, состоящие из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, лаурилсульфата натрия, кроскармеллозы натрия, диоксида кремния и стеарата магния.

Согласно одному варианту реализации иногда предпочтительны фармацевтически приемлемые наполнители в композиции, состоящие по существу из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, лаурилсульфата натрия, кроскармеллозы натрия, диоксида кремния и стеарата магния. Конкретным примером композиции этого типа является композиция **2**, описанная по существу в примере 4 и таблице 2.

Примеры лекарственной формы настоящего изобретения включают капсулу, таблетку, пакетик или порошок в виде гранул. Стандартная лекарственная форма содержит, например, примерно от 1 до 1000 мг соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли. Неограничивающие примеры количества композиции **1** или его фармацевтически приемлемой соли в стандартной лекарственной форме включают примерно 1 мг, примерно 5 мг, примерно 7,5 мг, примерно 10 мг, примерно 25 мг, примерно 35 мг, примерно 40 или примерно 50 мг. Лекарственная форма может содержать одну или несколько стандартных лекарственных форм.

В настоящем документе термины «соль метансульфоновой кислоты», «метансульфонатная соль», «соль мезилата» или тому подобное употребляются как синонимы. Они относятся к соли присоединения кислоты, имеющей общую формулу  $1 \bullet \text{MeSO}_3\text{H}$ , то есть соединение **2**. В предпочтительном варианте реализации указанная соль содержит соединение **1** и метансульфовую кислоту в молярном соотношении 1:1 или по существу в молярном соотношении 1:1. Однако специалисту в данной области понятно, что указанное соотношение не обязательно составляет точно 1:1; следовательно, аддитивную соль этого типа с соотношением соединения **1** и  $\text{MeSO}_3\text{H}$  в промежутке от 1:0,8 до 1:1,2, следует считать солью  $1 \bullet \text{MeSO}_3\text{H}$ , которую предпочтительно регулируют в пределах от 1:0,9 до 1:1,1, и более предпочтительно в пределах от 1:0,95 до 1:05. Специалисту в данной области техники также будет понятно, что совместное присутствие соединения **1** и метансульфоновой кислоты в любом соотношении, вероятнее всего, приведет к образованию мезилатной соли, то есть соединения **2**, однако в зависимости от указанного соотношения либо соединение **1**, либо кислота будут частично находиться в виде свободного основания или свободной кислоты, соответственно.

В зависимости от кристаллических форм и растворителей, из которых получена мезилатная соль соединения **1**, она может находиться в форме сольвата, то есть содержать различное количество молекул растворителя, таких как вода (гидрат), метанол, ТГФ, или т.п. Все эти солевые формы или сольватные формы можно составить, главным образом, с

использованием способов, раскрытых в настоящем описании, и охваченных настоящим изобретением.

### **Терапевтическое использование композиций**

5 В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания или расстройства, связанного с активностью EGFR, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей соль метансульфоновой кислоты соединения **1** в соответствии с любыми раскрытыми в данной заявке вариантами реализации.

10 В некоторых вариантах реализации заболевание или расстройство связано с одним или несколькими мутантными формами EGFR.

В некоторых вариантах реализации мутантная форма или формы EGFR выбраны из активирующих мутаций L858R, delE746-A750, G719S; мутантной формы, содержащей активирующую делецию в экзоне 19, а также устойчивой мутантной формы, содержащей  
15 T790M.

В некоторых вариантах реализации указанное заболевание или расстройство представляет собой рак.

В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак головного мозга, рак легкого, рак почки, рак кости, рак печени, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак  
20 пищевода, рак желудка, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак молочной железы, рак яичника, меланому, рак кожи, рак надпочечников, рак шейки матки, лимфомы и опухоли щитовидной железы или их осложнения.

В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак мозга или рак легких.

25 В некоторых вариантах реализации рак представляет собой метастатический рак головного мозга.

В международной заявке № PCT/US2017032066, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, соединение **1** можно применять для лечения рака головного мозга, включая метастатический рак головного мозга. Таким  
30 образом, композиции согласно настоящему изобретению особенно подходят для лечения пациентов с указанными состояниями. Особенно подходящие композиции для указанных терапевтических применений включают Композицию 1 и Композицию 2, описанные в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации используют любой вариант реализации способа лечения заболеваний или расстройств в сочетании с введением пациенту второго терапевтического агента.

5 В некоторых вариантах реализации второй лекарственный препарат представляет собой химиотерапевтическое средство.

В некоторых вариантах реализации второй лекарственный препарат представляет собой другой модулятор EGFR.

10 В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ ингибирования мутантной формы EGFR у субъекта, включающий приведение биологического образца пациента в контакт с композицией в соответствии с любыми вариантами реализации, раскрытыми в данном документе.

15 В другом аспекте настоящего изобретения предложено применение композиции в соответствии с любыми раскрытыми в данной заявке вариантами реализации для получения лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с активностью EGFR.

20 В некоторых вариантах реализации данного аспекта указанное заболевание или расстройство представляет собой рак, выбранный из группы, состоящей из рака головного мозга, рака легких, рака почки, рака кости, рака печени, рака мочевого пузыря, рака головы и шеи, рака пищевода, рака желудка, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака молочной железы, рака яичников, меланомы, рака кожи, рака надпочечников, рака шейки матки, лимфомы, опухоли щитовидной железы и их осложнений.

В некоторых вариантах реализации данного аспекта указанное заболевание или расстройство представляет собой рак мозга или рак легких.

25 В некоторых вариантах реализации композицию согласно настоящему изобретению можно применять для задержки начала заболевания, расстройства или состояния или предотвращения возникновения заболевания, расстройства или состояния у субъекта, который может быть предрасположен к еще не диагностированному заболеванию, расстройству и/или состоянию.

30 В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы получения композиций в соответствии с любыми вариантами реализации, как по существу описано и показано в настоящем описании.

Фармацевтические композиции могут быть представлены в стандартных лекарственных формах, содержащих заданное количество активного ингредиента на стандартную дозу. Как правило, фармацевтические композиции согласно настоящему

описанию вводят от 1 до 5 раз в день либо в виде непрерывной инфузии. Такое введение можно использовать при длительной или интенсивной терапии. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалами-носителями для получения единичной дозированной формы, будет варьироваться в зависимости от лечения и тяжести состояния, времени и пути введения, скорости выведения вещества из организма, продолжительности лечения, а также возраста, пола, веса и состояния пациента. Предпочтительные стандартные композиции представляют собой композиции, содержащие дневную дозу или часть дозы, указанную выше, или соответствующую долю активного ингредиента. Как правило, лечение начинают с небольших доз, существенно меньших, чем оптимальная доза соединения согласно настоящему изобретению. Далее, дозировку немного увеличивают до достижения оптимального эффекта в данных условиях. Как правило, указанное соединение желательно вводить в такой концентрации, которая обычно дает эффективные результаты, не вызывая существенных вредных или опасных побочных эффектов.

В случаях, когда композиция согласно настоящему изобретению содержит комбинацию кристаллической формы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более, предпочтительно одного или двух, дополнительных терапевтических или профилактических агентов в составе композиции согласно настоящему изобретению, доза соединения 1 и дополнительного агента обычно составляет от 10 до 150% или более предпочтительно примерно от 10 до 80% от дозировки, обычно вводимой в режиме монотерапии.

Фармацевтические композиции можно адаптировать для введения любым подходящим способом, например, пероральным (в том числе буккальным или сублингвальным), ректальным, назальным, местным (включая буккальный, сублингвальный или трансдермальный способ), вагинальным или парентеральным (включая подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, интрасиновиальную, интрастернальную, интратекальную, интралесиальную, внутривенную или внутривенную инъекцию или инфузию) способом введения. Такие композиции могут быть получены любым известным в области фармацевтики способом, например посредством объединения активного ингредиента с носителем (ями) или вспомогательным веществом (ами). Предпочтительным является пероральное введение или введение путем инъекции.

Фармацевтические композиции, адаптированные для перорального введения, могут быть представлены в форме дискретных единиц, таких как капсулы или таблетки,

порошки или гранулы, растворы или суспензии в водных или неводных жидкостях, съедобные пены или муссы, или жидкие эмульсии типа «масло в воде» или жидкие эмульсии типа «вода в масле».

Например, для перорального введения в форме таблетки или капсулы активный компонент лекарственного средства можно комбинировать с нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем для перорального введения, таким как этанол, глицерин, вода и тому подобное. Порошки получают путем измельчения соединения до подходящего мелкого размера и смешивания его с подготовленным сходным образом фармацевтическим носителем, таким как съедобный углевод, такой как, например, крахмал или маннит. Также могут присутствовать ароматизатор, консервант, диспергирующий агент и краситель.

Капсулы получают путем получения порошковой смеси, как описано выше, и наполнения формованных желатиновых оболочек. Перед наполнением к порошковой смеси могут быть добавлены скользящие и смазывающие агенты, такие как коллоидный диоксид кремния, тальк, стеарат магния, стеарат кальция или твердый полиэтиленгликоль. Также для улучшения доступности лекарственного средства при проглатывании капсулы можно добавлять разрыхлитель или солубилизирующий агент, такой как агар-агар, карбонат кальция или карбонат натрия.

Таблетки изготавливают, например, путем получения порошковой смеси, гранулирования или комкования, добавления смазывающего агента и разрыхлителя и прессования в таблетки. Порошковую смесь получают, например, путем смешивания соединения, измельченного подходящим образом, с разбавителем или основанием, как описано выше, и, необязательно, со связывающим агентом, таким как карбоксиметилцеллюлоза, альгинат, желатин или поливинилпирролидон, замедлителем растворения, таким как парафин, усилителем всасывания, таким как четвертичная соль и/или абсорбирующим агентом, таким как бетонит, каолин или дикальцийфосфат. Порошковую смесь можно гранулировать путем смачивания связующим агентом, таким как сироп, крахмальная паста, аравийская камедь или растворы целлюлозных или полимерных веществ, и пропускания через сито. В качестве альтернативы гранулированию порошковую смесь можно пропускать через таблетировочную машину с получением комков неправильной формы, распадающихся на гранулы. Гранулы можно смазывать для предотвращения прилипания к таблетировочным штампам посредством добавления стеариновой кислоты, стеаратной соли, талька или минерального масла. Затем смазанную смесь прессуют в таблетки. Соединения согласно настоящему изобретению

можно также объединять со свободнотекучим инертным носителем и прессовать в таблетки сразу, без осуществления стадий гранулирования или комкования. Можно обеспечивать прозрачное или непрозрачное защитное покрытие, состоящее из изолирующего покрытия из шеллака, покрытия из сахара или полимерного вещества и полирующего покрытия из воска. Для отличия разных лекарственных форм в эти покрытия можно добавлять красители.

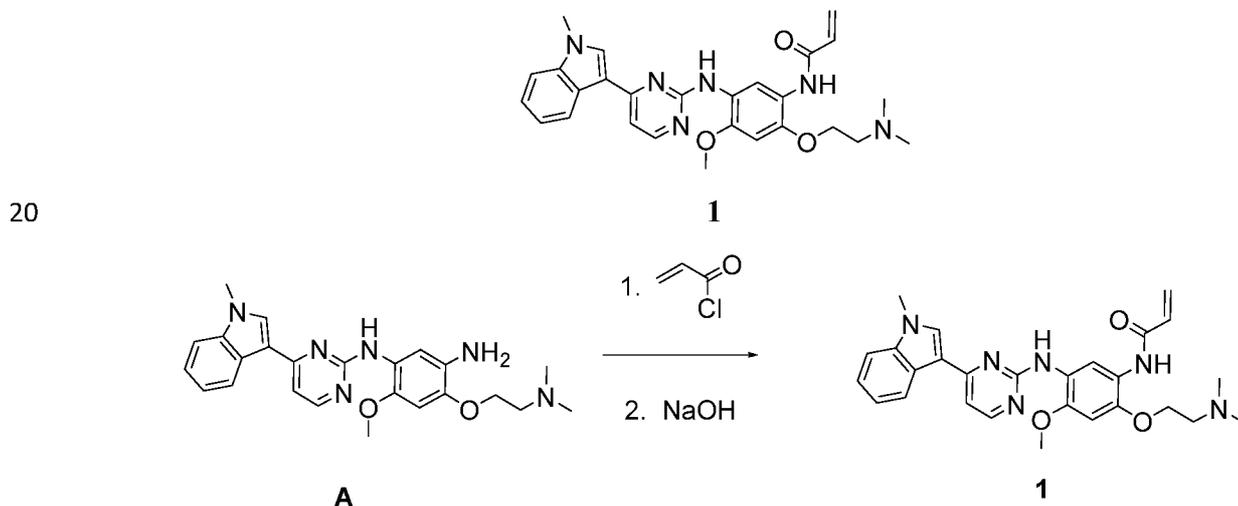
При необходимости, стандартные лекарственные формы для перорального введения могут быть микрокапсулированы. Композиция может также быть изготовлена для продления или поддержания высвобождения, например, посредством нанесения покрытия или заключения вещества в форме частиц в полимеры, воск или тому подобное.

Приведенные ниже неограничивающие примеры далее иллюстрируют некоторые аспекты настоящего изобретения.

### Пример 1

#### 15 Получение соединения 1

*N*-(2-(2-(диметиламино)этоксид)-4-метокси-5-((4-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)акриламид (1)



Стадия 1. Раствор 4-(2-(диметиламино)этоксид)-6-метокси-*N*-1-(4-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)бензол-1,3-диамина (А, полученный в соответствии с международной заявкой № PCT/US15/65286; 1 экв., 16,8 г, 26,2 ммоль) в ТГФ (550 мл) и воде (120 мл) охлаждали до 0-5 °С. Акрилоилхлорид (1,0 экв., 3,3 мл) добавляли по каплям в течение 30 минут. Через 2 часа добавляли дополнительное количество акрилоилхлорида (0,4 мл) в течение 10 минут и смесь перемешивали в течение 1 часа.

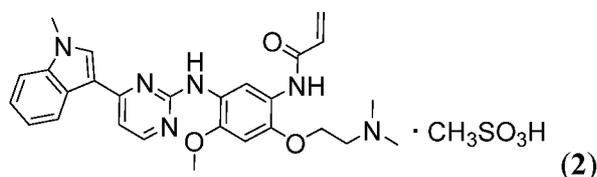
Добавляли NaOH (2 экв., 2,8 г, 68,0 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 минут, а затем частично концентрировали для удаления ТГФ. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (900 мл), а органическую фазу сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/MeOH = от 80:1 до 20:1) с получением соединения **1** (14,0 г), которое при необходимости можно дополнительно очистить в соответствии со стадией 2.

Стадия 2. К раствору соединения **1**, полученному на стадии 1 (1 экв., 22,5 г, 46,3 ммоль) в 850 мл ТГФ добавляли NaOH (9 г, растворенного в 203 мл H<sub>2</sub>O) в течение 5 мин. Смесь нагревали до 60 °С при перемешивании в течение 50 минут, затем охлаждали до 10-20 °С и в течение 20 минут добавляли 1 н. HCl (180 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 × 400 мл). Органические фазы объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/MeOH= 20:1) с получением твердого вещества, которое растворяли в дихлорметане/гептане (2:3), затем концентрировали с получением 19,5 г соединения **1** в виде кристаллического твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 2,42 (m, 6 H), 2,80 (t, J = 5,0 Гц, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,21 (t, J = 5,0 Гц, 2 H), 5,79 (dd, J = 10,2, 1,4 Гц, 1 H), 6,39 (dd, J = 16,9, 1,4 Гц, 1 H), 6,64 (dd, J = 16,9, 10,2 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,15-7,30 (m, 3H), 7,46 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,16-8,30 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 9,29 (s, 1H).

## 20 Пример 2

### Получение соли метансульфоновой кислоты (соединение **2**, кристаллические формы **2A** и **2B**)

*N*-(2-(2-(диметиламино)этокси)-4-метокси-5-((4-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)акриламид метансульфонат (1: 1) (**2**)



К раствору 100 мг соединения **1** (свободное основание) в 4 мл ТГФ добавляли 21,7 мг раствора метансульфоновой кислоты в 0,164 мл воды. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осадок выделяли центрифугированием при 8000 об/мин в течение 5 минут. После сушки в вакууме при 30 °С в течение ночи получали 60 мг метансульфонатной соли, кристаллической формы **2A**. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 2.73 (s, 3 H), 3.06 (s, 6 H), 3.65-3.72 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 4.54-4.60 (m, 2

Н), 5.86 (br d,  $J=10.0$  Гц, 1 Н), 6.40-6.48 (m, 1 Н), 6.56-6.66 (m, 1 Н), 6.98 (s, 1 Н), 7.20-7.34 (m, 3 Н), 7.50 (d,  $J=8.0$  Гц, 1 Н), 8.11 (br d,  $J=6.0$  Гц, 1 Н), 8.35 (br d,  $J=7.8$  Hz, 1 Н), 8.42 (s, 1 Н), 8.50 (br s, 1 Н). Аналитический расчет для  $C_{28}H_{34}N_6O_6S$ : С, 57.72; Н, 5.88; N, 14.42; O, 16.47; S, 5.50. Обнаружены: С, 57.76; Н, 5.85; N, 14.45; O, 16.34; S, 5.60;  $C_{27}H_{30}N_6O_3$ , 1.0, 5  $CH_3SO_3H$ .

Форма 2А представляет собой кристаллический порошок бежевого цвета; дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции которого показана на фиг. 1. Показано двойное лучепреломление, при этом указанное соединение характеризуется температурой начала плавления 233,3 °С, с потерей массы до точки плавления ~ 0,40%, 10 измеренными методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) (фиг. 2), а также потерей массы ~ 0,035% в промежутке от 170 °С до 210 °С, измеренной методом термогравиметрического анализа (ТГА) (фиг. 3),.

Исследование полиморфных превращений было проведено для формы 2А посредством суспендирования, термического нагревания/охлаждения растворителем, 15 осаждения антирастворителем, нагревания/охлаждения твердого вещества и измельчением. Новая кристаллическая форма 2В была получена при комнатной температуре осаждением из водного раствора с использованием диоксана в качестве антирастворителя. Форма 2В может представлять собой гидратную форму формы 2А и характеризуется более низкой степенью кристалличности, более низкой температурой 20 плавления и более высокой потерей массы по сравнению с формой 2А. Результаты ПРД, ТГА-МС и ДСК исследований формы 2В показаны на фиг. 4, 5 и 6 соответственно. Благодаря своей неограниченно высокой стабильности кристаллическую Форму 2А применяли для получения составов метансульфонатной соли (соединение 2) в настоящем изобретении.

### 25 **Пример 3**

#### **Получение состава 1 метансульфонатной соли (2)**

Микрокристаллическую целлюлозу (392,43 мг), дикальцийфосфат (735,35 мг), крахмалгликолят натрия (45,09 мг), диоксид кремния (15,03 мг) и стеарат магния (15,03 мг) перемешивали вместе в вихревом смесителе в указанных в таблице 1 количествах и 30 пропорциях. Полученную смесь фильтровали через сито # 35 с получением смеси А. 20,05 мг порции смеси А объединяли с 5,0 мг 1 • Ms ( $C_{27}H_{30}N_6O_3 \cdot 1.06 CH_3SO_3H$ , чистота = 100%) кристаллической формы 2А в стеклянной емкости объемом 40 мл и тщательно

перемешивали в вихревом смесителе с получением композиции **1** с теоретическим составом, рассчитанным в таблице 1

Все образцы хранили в климатической камере для исследования стабильности при температурах -20 °С, 50 °С и 40 °С и относительной влажности 75% в течение 2-недельного и 4-недельного срока и проводили испытания стабильности. Образцы в закрывающихся чашках накрывали крышкой и заворачивали пленкой Parafilm. Образцы в открытых чашках накрывали алюминиевой фольгой с проколотым в ней отверстием.

Таблица 1. Компоненты композиции **1** из 1 • Ms.

#	Компонент	Процентное содержание (%)	Количество (мг)
	<b>1 • Ms</b>	19,96	5,00
1	Микрокристаллическая целлюлоза (наполнитель)	26,11	6,54
2	Дикальцийфосфат (наполнитель)	48,93	12,26
3	Крахмалгликолят натрия (разрыхлитель)	3,00	0,75
4	Диоксид кремния (смазывающий агент)	1,00	0,25
5	Стеарат магния (смазывающий агент)	1,00	0,25

10

#### Пример 4

#### Получение состава **2** метансульфонатной соли (**2**)

Композицию **2** соединения **2** получали и исследовали в соответствии с по существу аналогичными методиками, описанными выше. Микрокристаллическую целлюлозу (545,23 мг), моногидрат лактозы (495,71 мг), лаурилсульфат натрия (7,51 мг), кроскармеллозу натрия (42,58 мг), диоксид кремния (14,19 мг) и стеарат магния (14,19 мг) перемешивали вместе в вихревом смесителе в количествах и пропорциях, указанных в таблице 1. Для получения всех образцов в этом примере использовали кристаллическую форму 2А. Полученную смесь фильтровали через сито # 35 с получением смеси В. Порцию смеси В, содержащую 18,65 мг, объединяли с 5,0 мг 1 • Ms ( $C_{27}H_{30}N_6O_3 \cdot 1,06 CH_3SO_3H$ , чистота = 100%) кристаллической формы 2А в 40 мл стеклянной емкости и

20

тщательно перемешивали в вихревом смесителе до получения композиции **1** с теоретическим составом, рассчитанным в таблице 2. Все образцы хранили в климатической камере для исследования стабильности при температурах -20 °С, 50 °С и 40 °С при 75% относительной влажности в течение 2-х и 4-х недель и проводили испытания стабильности.

Таблица 2. Компоненты композиции **2** из **1** • Ms.

#	Компонент	Процентное содержание (%)	Количество (мг)
	<b>1</b> • Ms	21,14	5,00
1	Микрокристаллическая целлюлоза	38,41	9,08
2	Моногидрат лактозы (наполнитель)	34,92	8,26
3	Лаурилсульфат натрия (смазывающий агент)	0,53	0,13
4	Кроскармеллоза натрия (разрыхлитель)	3,00	0,71
5	Диоксид кремния	1,00	0,24
6	Стеарат магния	1,00	0,24

### Пример 5

#### Тестирование стабильности композиции **1** метансульфонатной соли

По достижении комнатной температуры в емкость для проб объемом 40 мл, содержащую 10 мл разбавителя (0,05% трифторуксусная кислота в H<sub>2</sub>O: MeCN = 1: 1 об./об.), добавляли каждый образец и подвергали ультразвуковой обработке в течение 10 минут, периодически встряхивая. Все образцы центрифугировали при 14000 об/мин в течение 10 минут, супернатант анализировали с помощью ВЭЖХ. Рабочий раствор (5 мг **1** • Ms в 10 мл разбавителя) использовали в качестве эталона. Результаты для композиции **1** показаны в таблице 3, чистота состава измеряется в процентах (%) от общего содержания посторонних примесей (ОПП). Как показано в таблице 1 и на фиг. 7-9, композиция **1** оставалась стабильной в течение длительного периода времени. Распада соединения **1** в

композиции не наблюдалось в течение четырех недель при 50 °С или 40 °С/при относительной влажности 75%.

Таблица 3. Стабильность 1 • Ms и композиции 1

Образец	Начальные условия		50°С				40°С, 75% ОВ**			
			2 недели		4 недели		2 недели		4 недели	
	Проба (%)	ОПП* (%)	Проба (%)	ОПП* (%)	Проба (%)	ОПП* (%)	Проба (%)	ОПП* (%)	Проба (%)	ОПП* (%)
1 • Ms	100,2	0,00	101,4	0,00	99,9	0,00	101,1	0,00	99,3	0,00
Композиция 1	100,0	0,00	101,4	0,00	99,9	0,00	100,7	0,00	100,2	0,00

5 \*ОПП = общие посторонние примеси.

\*\*ОВ= относительная влажность

10 Специалистам в данной области техники будет понятно, что многочисленные и различные модификации можно выполнять без отклонения от сущности настоящего изобретения. Таким образом, следует понимать, что различные примеры и варианты реализации настоящего изобретения, описанные в данном документе, являются лишь иллюстративными и не направлены на ограничение объема настоящего изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая соль метансульфоновой кислоты соединения формулы 1:



5 и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где указанная соль метансульфоновой кислоты представлена в виде кристаллической формы 2А, характеризующейся дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей следующие значения  $2\theta$ , измеренные с помощью  $\text{CuK}\alpha$  излучения:  $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $15,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,1^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $25,2^\circ \pm 0,2^\circ$ .

3. Фармацевтическая композиция по п. 2, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма 2А дополнительно характеризуется одним или более из следующего:

15 (а) дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции, содержащая два или более из следующих значений  $2\theta$ , измеренных с помощью  $\text{CuK}\alpha$  излучения:  $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $14,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $25,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ;

20 (b) кристаллическая формы, характеризующаяся температурой начала плавления примерно  $233,3^\circ\text{C}$  и/или максимальной температурой плавления примерно  $238,1^\circ\text{C}$ , измеренными методом дифференциальной сканирующей калориметрии;

(с) дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции по существу как показано на фиг. 1;

25 (d) термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) по существу как показано на фиг. 2; и/или

(е) термограмма термогравиметрического анализа (ТГА), по существу как показано на фиг. 3.

4. Фармацевтическая композиция по п. 1, где указанная соль метансульфоновой кислоты представлена в виде кристаллической формы 2В,

характеризующейся дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей следующие значения  $2\theta$ , измеренные с помощью  $\text{CuK}\alpha$  излучения:  $12,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $15,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $18,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,3^\circ \pm 0,2^\circ$ .

5. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма 2В дополнительно характеризуется по меньшей мере одним из следующего:

(а) дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции, содержащая следующие значения  $2\theta$ , измеренные с помощью  $\text{CuK}\alpha$  излучения:  $9,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $25,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $25,6^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $26,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ;

10 (b) дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции по существу как показано на фиг. 4; и/или

(с) термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) по существу как показано на фиг. 6.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что соль метансульфоновой кислоты содержит из соединения формулы I и метансульфовую кислоту в молярном отношении по существу 1:1.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, содержащая от примерно 10% до примерно 30% от массы соли метансульфоновой кислоты соединения формулы 1.

20 8. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-7, в которой указанное одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают один или более наполнителей, независимо выбранных из группы, состоящей из моногидрата лактозы, безводной лактозы, сахарозы, декстрозы, маннита, сорбита, крахмала, прежелатинизированного крахмала, микрокристаллической целлюлозы, дикальцийфосфат дигидрата или безводного дикальцийфосфата, фосфата кальция, карбоната кальция и сульфата кальция, где каждый из указанных наполнителей составляет от примерно 15% до примерно 50% от массы композиции.

30 9. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-8, отличающаяся тем, что указанное одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают один или более разрыхлителей, выбранных из группы, состоящей из крахмала, прежелатинизированного крахмала, гидроксипропилкрахмала, натрия крахмал гликолята, натрийкарбоксиметилцеллюлозы, натрий-кроскармеллозы, альгинатов, силикатов

алюминия, кросповидона и гидроксипропилцеллюлозы, где каждый из указанных разрыхлителей составляет от примерно 1% до примерно 10% от массы композиции.

10. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-9, отличающаяся тем, что указанные одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают один или более смазывающих агентов, выбранных из группы, состоящей из стеарата магния, стеарата кальция, талька («порошка талька»), полиэтиленгликоля («ПЭГ»), полимеров этиленоксида, лаурилсульфата натрия, лаурилсульфата магния, олеата натрия, стеарилфумарата натрия и диоксида кремния, где каждый из указанных смазывающих агентов составляет от примерно 1% до примерно 10% от массы композиции.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-10, в которой одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают один или более связующих агентов, выбранных из группы, состоящей из аравийской камеди, метилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, желатина, глюкозы, декстрозы, ксилита, полиметакрилатов, поливинилпирролидона, сорбита, крахмала, трагаканта, ксантановой смолы, альгината, алюмосиликата магния, полиэтиленгликоля (ПЭГ) и бентонита, где каждый из указанных связующих агентов составляет от примерно 5% до примерно 30% от массы композиции.

12. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с активностью EGFR, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 1-11.

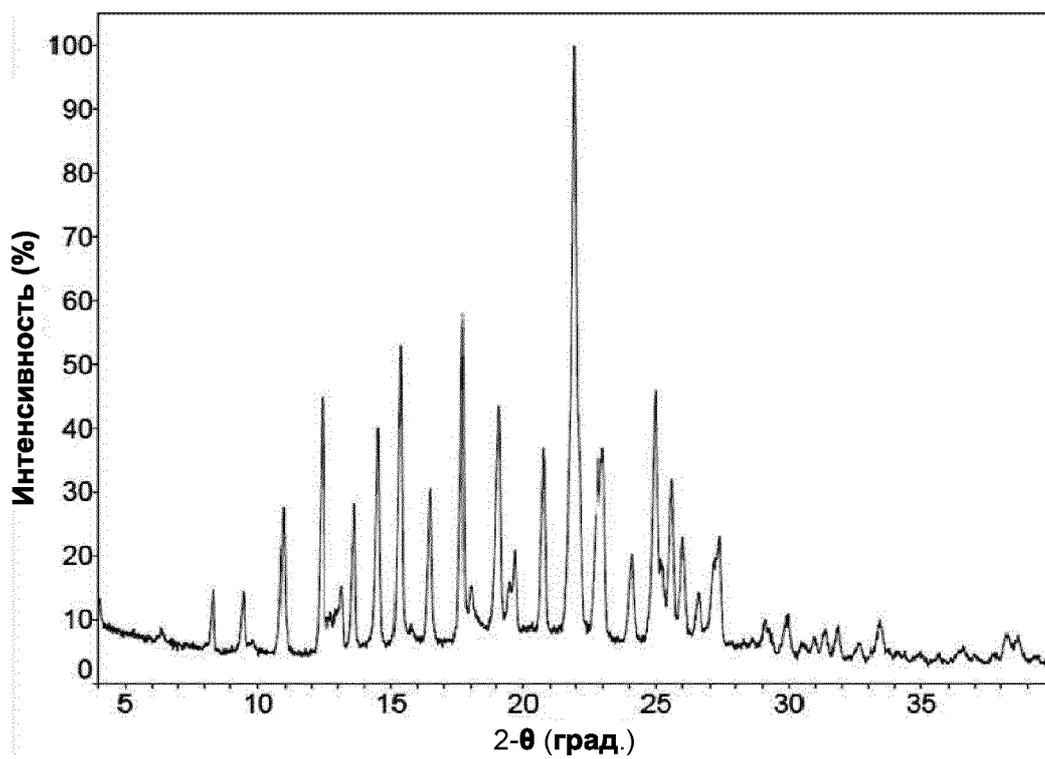
13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что указанное заболевание или расстройство связано с одним или более мутантными формами EGFR, выбранными из группы, состоящей из активирующих мутаций L858R, delE746-A750, G719S; мутантной формы, содержащей активирующую делецию в экзоне 19, и устойчивой мутантной формы, содержащей T790M.

14. Способ по п.12 или 13, отличающийся тем, что указанное заболевание или расстройство представляет собой рак, выбранный из группы, состоящей из рака головного мозга, рака легкого, рака почки, рака кости, рака печени, рака мочевого пузыря, рака головы и шеи, рака пищевода, рака желудка, рака толстой кишки, рака прямой кишки,

рака молочной железы, рака яичников, меланомы, рака кожи, рака надпочечников, рака шейки матки, лимфомы и опухолей щитовидной железы и их осложнений.

15. Применение фармацевтической композиции по любому из пп. 1-11 для получения лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с активностью EGFR.

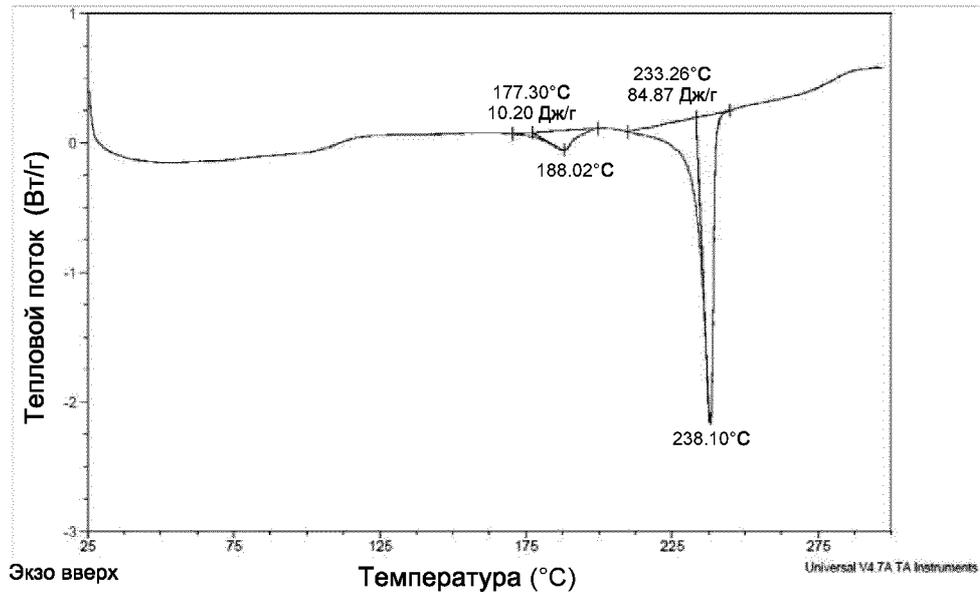
5



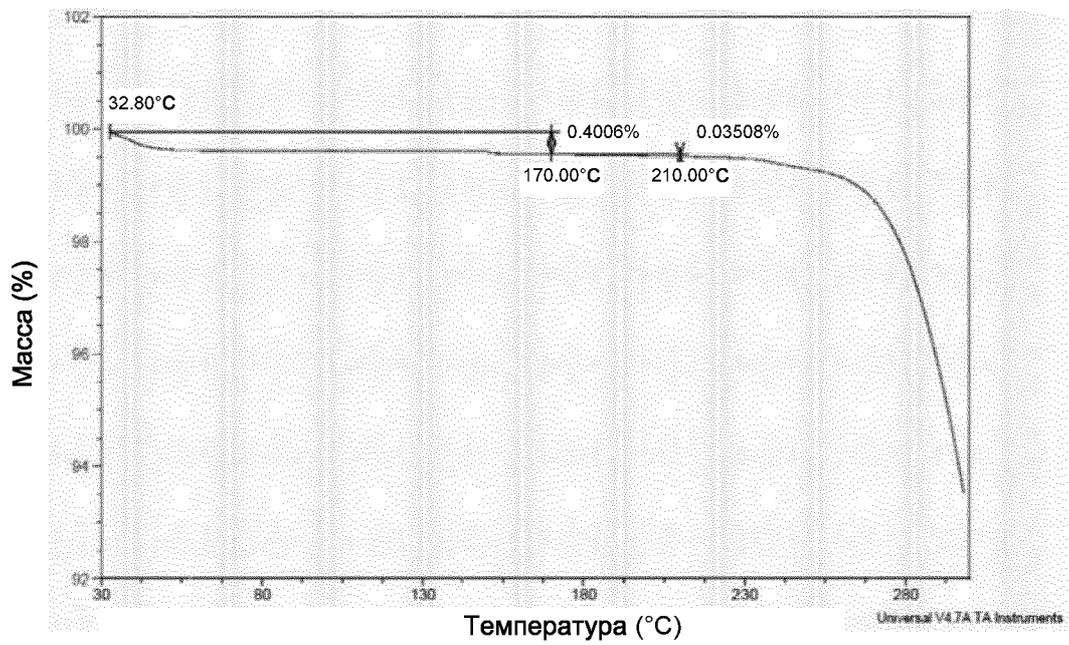
ФИГ. 1А

[scale up of mesylate-bruke-20150204.raw]							Отчет об определении пика	
Условия сканирования: 4.0/39.9956/0.01972/18.6 (сек), Cu (40 кВ,40мА), I(макс.)=6325, 02/15/15 14:57								
Пик: 21 частей/параболич. фильтр, Предел чувствит.=3.0, Порогов. знач.=0,5%, Фонов. знач.=3/1.0, Знач. пик. макс.=верхнее								
Заметки: Интенсивность =в отсчетах, 2Т(0)=0/0(°), Длина волны для вычисл. расстояния d = 1.54056А (Cu/K-alpha1)								
#	2-Theta	d(А)	Фон. знач.	Высота	Интенс.%	Площадь	Интенс.%	Полная ширина на половине высоты
1	8.536	10.3505	236	224	3.8	2771	2.7	0.207
2	9.659	9.1489	226	336	5.7	4853	4.8	0.242
3	11.140	7.9358	213	892	15.2	12431	12.2	0.234
4	12.639	6.9981	272	1107	18.8	13835	13.6	0.210
5	13.329	6.6370	261	479	8.1	9412	9.3	0.329
6	13.803	6.4102	294	670	11.4	6765	6.7	0.169
7	14.729	6.0093	276	1609	27.4	20216	19.9	0.211
8	15.539	5.6980	297	1941	33.0	23875	23.5	0.206
9	16.681	5.3103	286	1591	27.1	19464	19.2	0.205
10	17.904	4.9500	295	2530	43.0	33194	32.7	0.220
11	18.220	4.8650	307	458	7.8	12657	12.5	0.463
12	19.285	4.5987	329	2067	35.1	31102	30.6	0.252
13	19.898	4.4584	353	640	10.9	11071	10.9	0.290
14	20.943	4.2382	355	1295	22.0	16215	16.0	0.210
15	22.127	4.0141	444	5881	100.0	101542	100.0	0.289
16	23.171	3.8356	402	1935	32.9	37068	36.5	0.321
17	24.314	3.6577	353	875	14.9	11965	11.8	0.229
18	25.164	3.5361	463	1781	30.3	33502	33.0	0.315
19	25.794	3.4511	420	1028	17.5	30779	30.3	0.502
20	26.229	3.3949	561	557	9.5	4436	4.4	0.134
21	26.781	3.3261	381	290	4.9	3450	3.4	0.199
22	27.373	3.2555	357	969	16.5	19563	19.3	0.338
23	28.832	3.0940	282	124	2.1	3438	3.4	0.465
24	29.324	3.0432	295	280	4.8	7546	7.4	0.452
25	30.055	2.9708	290	401	6.8	6753	6.7	0.282
26	30.705	2.9093	307	77	1.3	727	0.7	0.158
27	31.160	2.8680	292	148	2.5	5510	5.4	0.624
28	31.535	2.8347	247	292	5.0	11903	11.7	0.683
29	32.009	2.7938	296	173	2.9	2323	2.3	0.225
30	32.835	2.7253	228	115	2.0	1826	1.8	0.266
31	33.644	2.6616	233	408	6.9	9725	9.6	0.400
32	35.777	2.5077	203	63	1.1	840	0.8	0.224
33	36.682	2.4479	215	183	3.1	5249	5.2	0.481
34	37.176	2.4165	223	101	1.7	3590	3.5	0.596
35	38.417	2.3412	244	456	7.8	12133	11.9	0.446
36	38.811	2.3183	233	264	4.5	9326	9.2	0.592

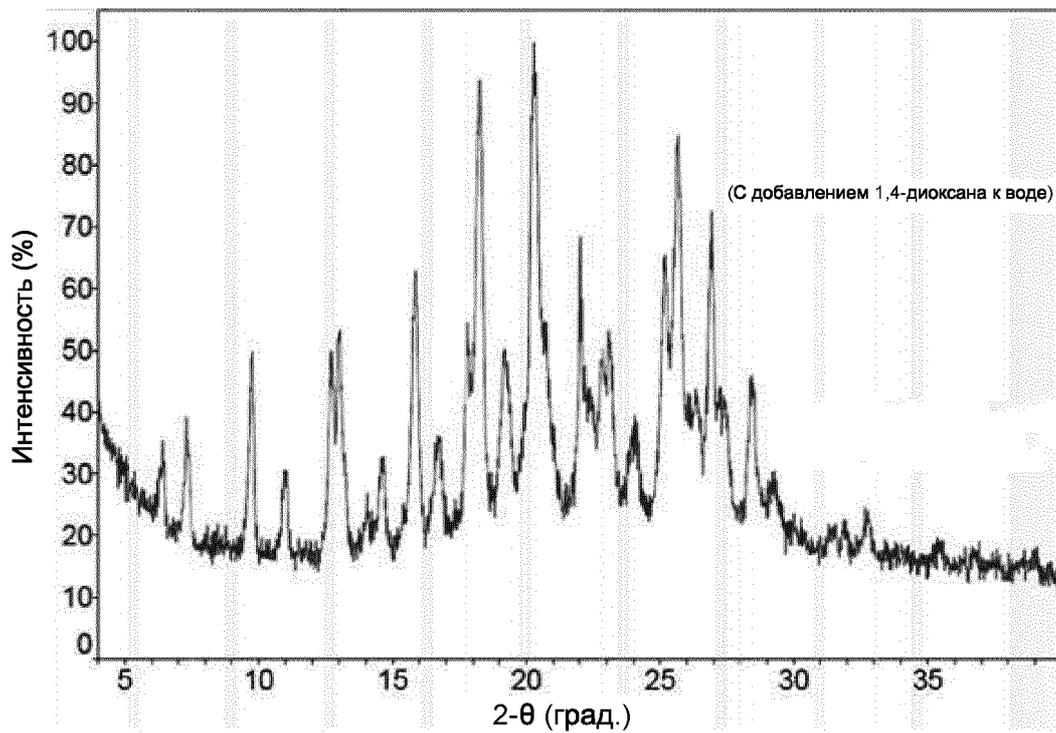
ФИГ. 1В



ФИГ. 2



ФИГ. 3

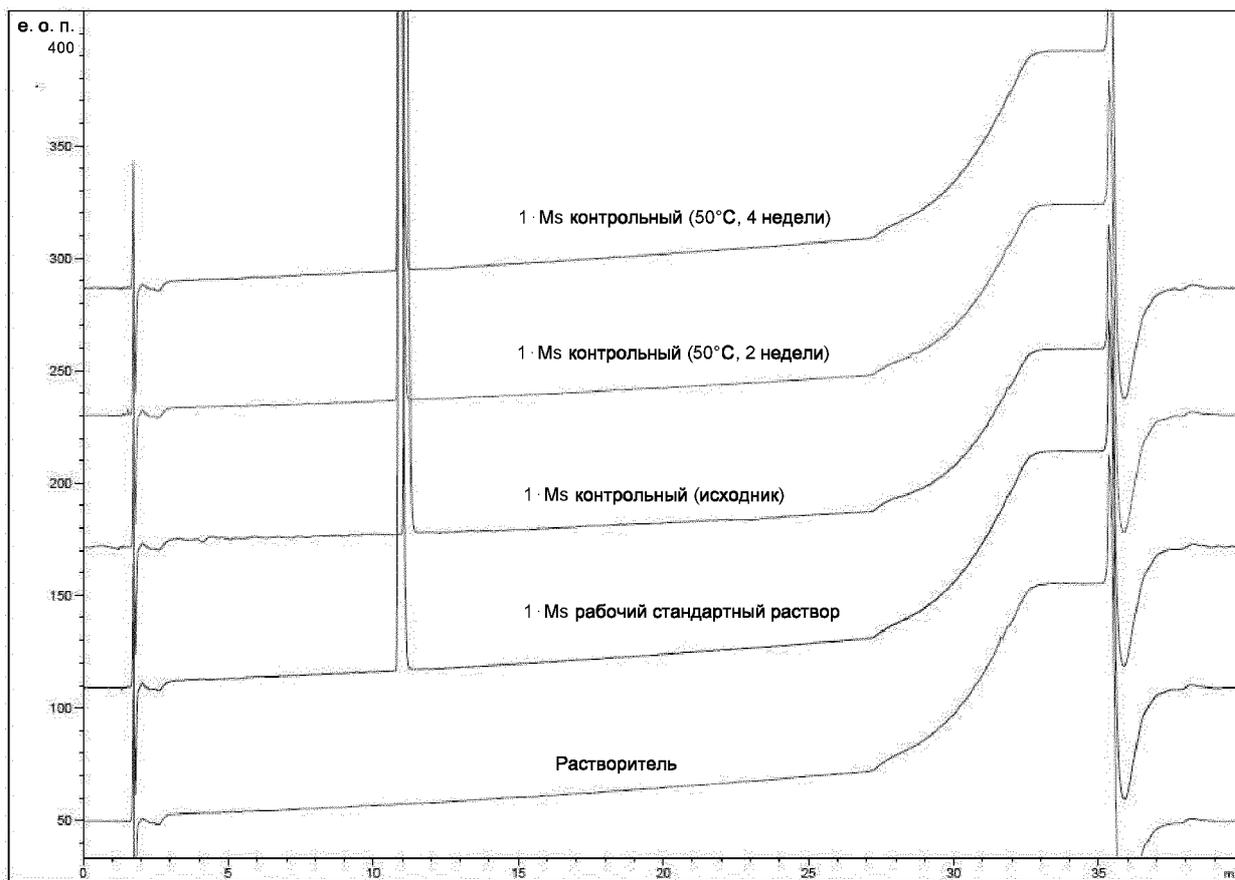


ФИГ. 4А

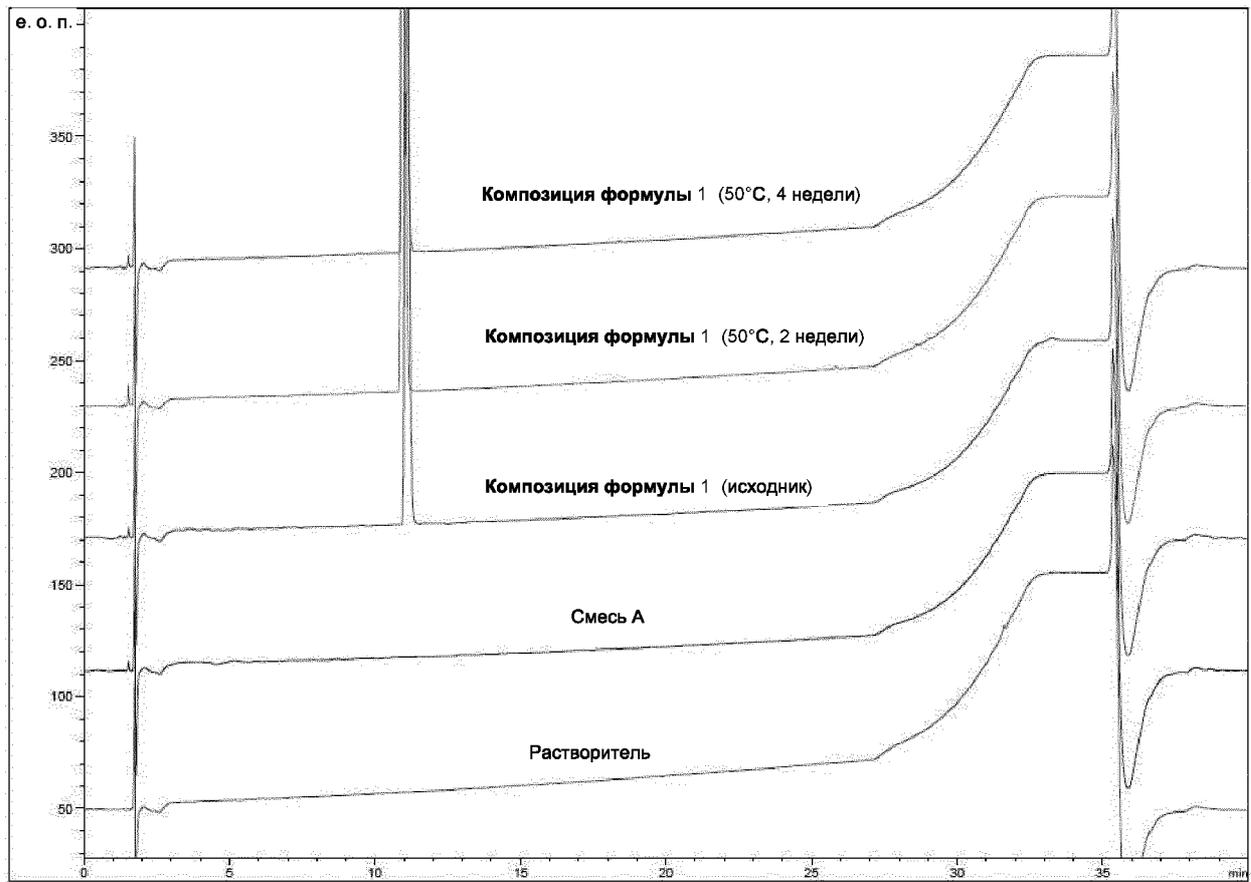
[scale up of solid from API with CH3SO3H.raw]								Отчет об определении пика	
Условия сканирования: 4.0/40.0056/0.01973/18.6 (сек), Cu (40 кВ,40мА), I(макс.)=1225, 01/15/15 16:54									
Пик: 29 частей/параболич. фильтр, Предел чувствит.=3.0, Порогов. знач.=0,5%, Фонов. знач.=3/1.0, Знач. пик. макс.=верхнее									
Заметки: Интенсивность =в отсчетах, 2T(0)=0/0(°), Длина волны для вычисл. расстояния d = 1.54056А (Cu/K-alpha1)									
#	2-Theta	d(А)	Фон. знач.	Высота	Интенс.%	Площадь	Инт.%	Полная ширина на половине высоты	
1	6.406	13.7854	335	212	45.5	3826	31.0	0.303	
2	9.702	9.1083	274	333	71.5	6396	51.8	0.322	
3	12.779	6.9214	346	466	100.0	9802	79.4	0.353	
4	15.700	5.6397	387	268	57.5	4999	40.5	0.313	
5	18.204	4.8692	642	417	89.5	9577	77.5	0.385	
6	20.276	4.3762	696	216	46.4	7187	58.2	0.558	
7	22.385	3.9683	524	94	20.2	4315	34.9	0.770	
8	22.801	3.8969	524	89	19.1	3695	29.9	0.696	
9	25.110	3.5436	510	311	66.7	11187	90.6	0.603	
10	25.623	3.4738	499	289	62.0	12350	100.0	0.717	
11	26.847	3.3181	469	181	38.8	4345	35.2	0.403	
12	28.190	3.1630	392	72	15.5	1500	12.1	0.349	

ФИГ. 4В

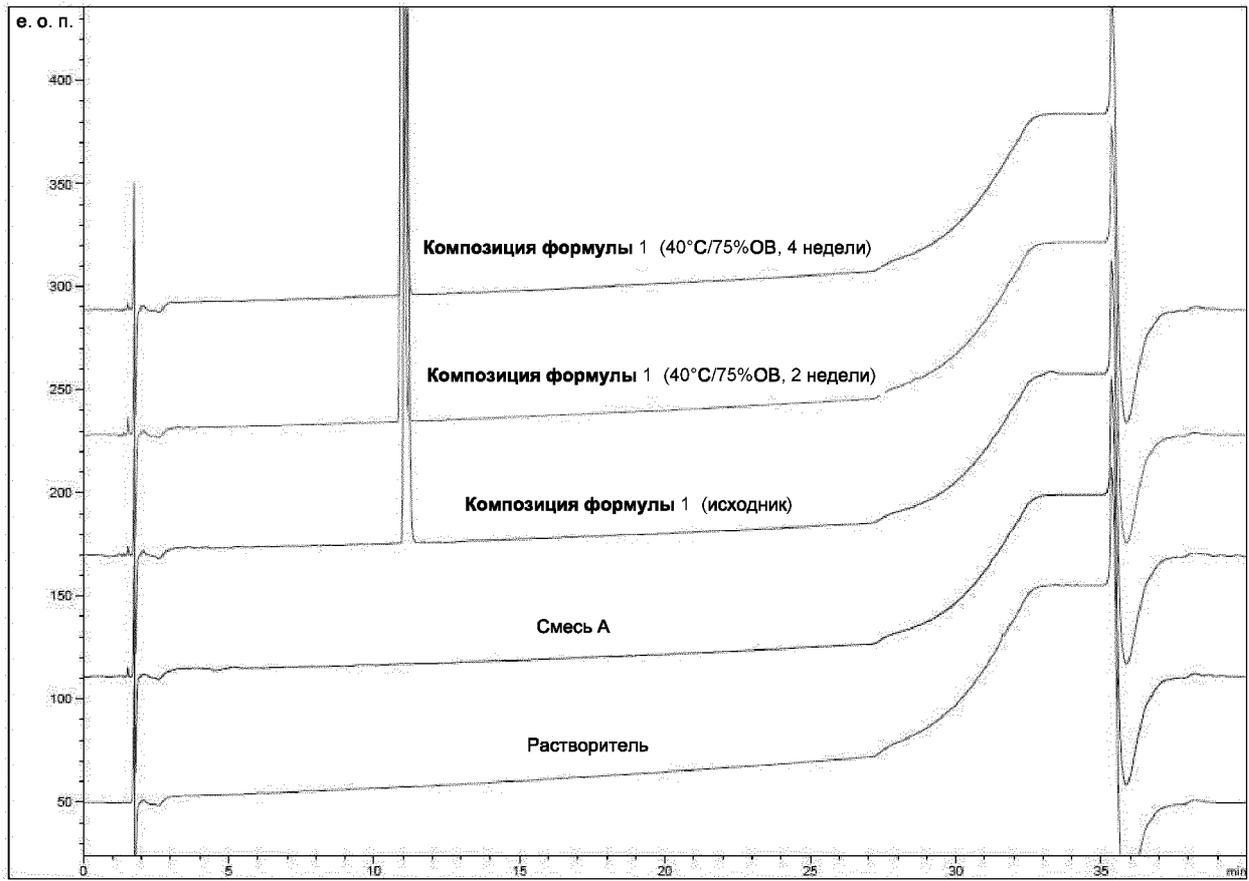




ФИГ. 7



ФИГ. 8



ФИГ. 9