

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037683**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|--|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.04.29</p> <p>(21) Номер заявки
201890933</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2014.04.16</p> | <p>(51) Int. Cl. <i>A61K 31/4985</i> (2006.01)
<i>A61K 47/26</i> (2006.01)
<i>A61K 47/38</i> (2006.01)
<i>A61K 47/36</i> (2006.01)
<i>A61K 47/04</i> (2006.01)
<i>A61K 47/12</i> (2006.01)
<i>A61K 47/18</i> (2017.01)
<i>A61P 35/00</i> (2006.01)</p> |
|---|--|

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОСТАВЫ, СПОСОБЫ, ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ, ОТНОСЯЩИЕСЯ К 1-ЭТИЛ-7-(2-МЕТИЛ-6-(1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ)ПИРИДИН-3-ИЛ)-3,4-ДИГИДРОПИРАЗИНО[2,3-В] ПИРАЗИН-2(1Н)-ОНУ**

- | | |
|---|--|
| <p>(31) 61/813,064; 61/911,201</p> <p>(32) 2013.04.17; 2013.12.03</p> <p>(33) US</p> <p>(43) 2018.09.28</p> <p>(62) 201591989; 2014.04.16</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СИГНАЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ЭЛЭЛСИ (US)</p> <p>(72) Изобретатель:
Менон Анил, Парикх Даршан К.,
Виски Дора, Крейлейн Мэттью
Майкл, Беурсен Нейтан, Ли Томас, Ли
Ин, Сюй Джин, Лян Сяочжан, Леонг
Уилльям Вэй-Хва, Коэн Бенджамин
(US)</p> <p>(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)</p> | <p>(56) WO-A1-2010062571
WO-A1-2010127198</p> |
|---|--|

-
- (57) Изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения и профилактики рака, содержащей 1-этил-7-(2-метил-6-(4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-в]пиразин-2(1Н)-он или его фармацевтически приемлемую соль или таутомер, и маннит, микрокристаллическую целлюлозу, крахмалгликолят натрия, диоксид кремния, стеариновую кислоту, дигидрат двуназиевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты и стеарат магния, и способу лечения рака, включающему введение пациенту, страдающему от рака, указанной фармацевтической композиции, где рак представляет собой мультиформную глиобластому, плоскоклеточный рак головы и шеи, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, саркому Юинга, хроническую лимфоцитарную лейкемию.
-

037683
B1

037683
B1

По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной патентной заявки США No. 61/813064, поданной 17 апреля 2013, и предварительной патентной заявки No. 61/911201, поданной 3 декабря 2013, полное содержание которых включено в настоящее изобретение посредством ссылки.

1. Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения и профилактики рака, содержащая 1-этил-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиризино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он или его фармацевтически приемлемую соль или таутомер, и маннит, микрокристаллическую целлюлозу, крахмалгликолят натрия, диоксид кремния, стеариновую кислоту, дигидрат двунатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты и стеарат магния и способу лечения рака, включающий введение пациенту, страдающему от рака, где рак представляет собой мультиформную глиобластому, плоскоклеточный рак головы и шеи, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, саркому Юинга, хроническую лимфоцитарную лейкемию или мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому.

2. Уровень техники настоящего изобретения

Связь между нарушенным фосфорилированием белков и причиной или следствием заболеваний известна в течение более 20 лет. Соответственно, протеинкиназы стали очень важной группой мишеней для лекарственных средств. Смотри Cohen, *Nat. Rev. Drug Discov.* 1(4):309-15 (2002). Различные ингибиторы протеинкиназ применяют клинически в лечении широкого диапазона заболеваний, таких как рак и хронические воспалительные заболевания, включая диабет и инсульт. Смотри Cohen, *Eur. J. Biochem.*, 268:5001-5010 (2001).

Выяснение сложности протеинкиназных путей и сложности взаимосвязи и взаимодействия среди и между различными протеинкиназами и киназными путями указывает на важность разработки фармацевтических агентов, способных действовать в качестве модуляторов, регуляторов или ингибиторов протеинкиназ, которые обладают полезной активностью относительно нескольких киназ или нескольких киназных путей. Соответственно, сохраняется необходимость в новых киназных модуляторах.

Белок, называемый mTOR (мишень рапамицина в клетках млекопитающих), который также называют FRAP, RAFTI или RAPT1), представляет собой 2549-аминокислотную Ser/Thr протеинкиназу, которая, как показано, является самым важным белком в mTOR/PI3K/Akt пути, который регулирует рост и пролиферацию клеток. Georgakis and Younes *Expert Rev. Anticancer Ther.* 6(1): 131-140 (2006). mTOR существует в двух комплексах, mTORC1 и mTORC2. mTORC1 является чувствительным к аналогам рапамицина (таким как темсиролимус или эверолимус), и mTORC2 является в основном нечувствительным к рапамицину. Несколько ингибиторов mTOR оценивали или продолжают оценивать в клинических исследованиях для лечения рака. Темсиролимус одобрен для применения при почечно-клеточной карциноме в 2007, и эверолимус одобрен в 2009 для пациентов с почечно-клеточной карциномой, у которых заболевание прогрессирует при введении ингибиторов рецептора 2 сосудистого эндотелиального фактора роста. Кроме того, сиролимус одобрен в 1999 для профилактики отторжения почечного трансплантата. Интересный, но ограниченный успех данных mTORC1 соединений показывает пригодность mTOR ингибиторов в лечении рака и отторжения трансплантата, и повышенный потенциал и для mTORC1 и для mTORC2 ингибирующей активности.

Цитирование или указание любой ссылки в параграфе 2 настоящей заявки не следует интерпретировать как допущение того, что ссылка является предшествующим уровнем техники для настоящей заявки.

3. Сущность настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения и профилактики рака, содержащая 1-этил-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиризино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он или его фармацевтически приемлемую соль или таутомер, и маннит, микрокристаллическую целлюлозу, крахмалгликолят натрия, диоксид кремния, стеариновую кислоту, дигидрат двунатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты и стеарат магния и способу лечения рака, включающий введение пациенту, страдающему от рака, где рак представляет собой мультиформную глиобластому, плоскоклеточный рак головы и шеи, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, саркому Юинга, хроническую лимфоцитарную лейкемию или мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому.

Настоящие варианты осуществления можно понять более полно со ссылкой на подробное описание и примеры, которые предполагаются для иллюстрации неограничивающих вариантов осуществления.

4. Краткое описание чертежей

Фиг. 1 показывает набор кривых рентгеновской порошковой дифрактограммы форм соединения 1.

Фиг. 2 показывает рентгеновскую порошковую дифрактограмму формы А соединения 1.

Фиг. 3 показывает термогравиметрическую термограмму формы А соединения 1.

Фиг. 4 показывает дифференциальную сканирующую калориметрическую термограмму формы А соединения 1.

Фиг. 5 показывает график динамической сорбции паров формы А соединения 1.

Фиг. 6 показывает рентгеновскую порошковую дифрактограмму формы А соединения 1 после прессования при 2 000 пси в течение 1 минуты.

Фиг. 7 показывает рентгеновскую порошковую дифрактограмму формы В соединения 1.

- Фиг. 8 показывает термогравиметрическую термограмму формы В соединения 1.
 Фиг. 9 показывает дифференциальную сканирующую калориметрическую термограмму формы В соединения 1.
 Фиг. 10 показывает ^1H ЯМР спектр формы В соединения 1.
 Фиг. 11 показывает график динамической сорбции паров формы В соединения 1.
 Фиг. 12 показывает рентгеновскую порошковую дифрактограмму формы С соединения 1.
 Фиг. 13 показывает термогравиметрическую термограмму формы С соединения 1.
 Фиг. 14 показывает дифференциальную сканирующую калориметрическую термограмму формы С соединения 1.
 Фиг. 15 показывает ^1H ЯМР спектр формы С соединения 1.
 Фиг. 16 показывает график динамической сорбции паров формы С соединения 1.
 Фиг. 17 показывает рентгеновскую порошковую дифрактограмму формы D соединения 1.
 Фиг. 18 показывает термогравиметрическую термограмму формы D соединения 1.
 Фиг. 19 показывает дифференциальную сканирующую калориметрическую термограмму формы D соединения 1.
 Фиг. 20 показывает ^1H ЯМР спектр формы D соединения 1.
 Фиг. 21 показывает рентгеновскую порошковую дифрактограмму формы Е соединения 1.
 Фиг. 22 показывает термогравиметрическую термограмму формы Е соединения 1.
 Фиг. 23 показывает дифференциальную сканирующую калориметрическую термограмму формы Е соединения 1.
 Фиг. 24 показывает ^1H ЯМР спектр формы Е соединения 1.
 Фиг. 25 показывает график динамической сорбции паров формы Е соединения 1.
 Фиг. 26 показывает таутомеры соединения 1.
 Фиг. 27 показывает ^1H ЯМР спектры основного таутомера соединения 1.
 Фиг. 28 показывает ^1H ЯМР спектры неосновного таутомера соединения 1.
 Фиг. 29 показывает ^{13}C ЯМР спектры основного таутомера соединения 1.
 Фиг. 30 показывает ^{13}C ЯМР спектры неосновного таутомера соединения 1.
 Фиг. 31 показывает средние величины растворения для составов с низкой дозой.
 Фиг. 32 показывает средние величины растворения для составов с высокой дозой.
 Фиг. 33 показывает общий дизайн исследования на биодоступность. * Перекрестную последовательность лечения рандомизируют в блоки по 4 субъектов. Каждый субъект получает все 3 терапии.

5. Подробное описание

5.1. Определения

Как применяют в настоящем изобретении, термин "фармацевтически приемлемая соль (соли)" относится к соли, полученной из фармацевтически приемлемой нетоксичной кислоты или основания, включая неорганическую кислоту и основание, и органическую кислоту и основание. Подходящие фармацевтически приемлемые соли присоединения основания включают, но не ограничиваются, соли металлов, полученные из алюминия, кальция, лития, магния, калия, натрия и цинка, или органические соли, полученные из лизина, $\text{N,N}'$ -дибзилэтилендиамин, хлорпрокаина, холина, диэтаноламина, этилендиамина, меглумина (N -метилглюкамина) и прокаина. Подходящие нетоксичной кислоты включают, но не ограничиваются, неорганические и органические кислоты, такие как уксусная, альгиновая, антралиловая, бензолсульфовая, бензойная, камфорсульфовая, лимонная, этенсульфовая, муравьиная, фумаровая, фуранкарбоновая, галактуронозная, глюконозная, глюкуронозная, глютаминовая, гликолевая, бромистоводородная, хлористоводородная, изэтионовая, молочная, малеиновая, яблочная, миндальная, метансульфовая, слизевая, азотная, памовая, пантотеновая, фенилуксусная, фосфорная, пропионовая, салициловая, стеариновая, янтарная, сульфаниловая, серная, винная кислота и p -толуолсульфовая кислота. Конкретные нетоксичные кислоты включают соляную, бромистоводородную, фосфорную, серную и метансульфовую кислоты. Таким образом, примеры конкретных солей включают гидрохлоридные и мезилатные соли. Другие являются хорошо известными в данной области техники, смотри, например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^{oe} издание, Mack Publishing, Easton PA (1990) или Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19^{oe} издание, Mack Publishing, Easton PA (1995).

"Таутомеры" относится к изомерным формам соединения, которые находятся в равновесии друг с другом. Концентрации изомерных форм будут зависеть от окружения, в котором находится соединение, и могут отличаться в зависимости, например, от того, является ли соединение твердым или в органическом или водном растворе. Например, в водном растворе, пиразолы могут иметь следующие изомерные формы, которые называют таутомерами друг друга:



Как ясно специалисту в данной области техники, большой набор функциональных групп и других структур могут проявлять таутомерию, и все таутомеры соединения 1 включены в объем настоящего

изобретения.

"Лечение", как применяют в настоящем изобретении, обозначает облегчение, в целом или частично, заболевания или расстройства, или симптомов, связанных с заболеванием или расстройством, или замедление или остановку последующего развития или ухудшения заболевания или расстройства или симптомов, связанных с заболеванием или расстройством.

"Предотвращение", как применяют в настоящем изобретении, обозначает предотвращение возникновения рецидива или распространения заболевания, или расстройства, или симптомов, связанных с заболеванием или расстройством, у пациентов с риском развития заболевания или расстройства.

Термин "эффективное количество" в связи с соединением 1 обозначает в одном варианте осуществления количество, способное облегчать в целом или частично симптомы, связанные с заболеванием или расстройством, или замедлять или останавливать последующее развитие или ухудшение данных симптомов, или, в другом варианте осуществления, количество, способное предотвращать или обеспечивать профилактику заболевания или расстройства у субъекта с риском развития заболевания или расстройства, как описано в настоящем изобретении, такого как рак. В одном варианте осуществления эффективное количество соединения 1 представляет собой количество, которое ингибирует киназу в клетке, так как, например, *in vitro* или *in vivo*. В одном варианте осуществления киназа представляет собой mTOR, ДНК-ПК, Р13К или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, эффективное количество соединения 1 ингибирует киназу в клетке на 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 99% по сравнению с активностью киназы в необработанной клетке. Эффективное количество соединения 1, например, в фармацевтической композиции, может составлять количество, которое будет проявлять требуемый эффект; например, от приблизительно 0,005 мг/кг веса тела субъекта до приблизительно 100 мг/кг веса тела пациента в единичной форме и для перорального и для парентерального введения. Как ясно специалисту в данной области техники, ожидают, что эффективное количество соединения 1, описанного в настоящем изобретении, может изменяться в зависимости от заболевания, которое лечат, например, эффективное количество соединения 1 будет, вероятно, отличаться для лечения пациентов, страдающих от или подверженных риску воспалительных заболеваний, относительно эффективного количества соединения 1 для лечения пациентов, страдающих от или подверженных риску отличного расстройства, например, рака или метаболического расстройства.

Термин "пациент" включает животное, включая, но не ограничиваясь, животное, такое как корова, обезьяна, лошадь, овца, свинья, курица, индюшка, перепел, кошка, собака, мышь, крыса, кролик или морская свинка, в одном варианте осуществления млекопитающее, в другом варианте осуществления человека.

Термин "рак" относится к любому из различных злокачественных новообразований, характеризующемуся пролиферацией клеток, которые могут инвазировать окружающие ткани и метастазировать в новые части тела. И доброкачественные и злокачественные опухоли классифицируют согласно типу ткани, в которой они находятся. Например, фибромы представляют собой новообразования грубоволокнистой соединительной ткани, и меланомы представляют собой нарушенный рост пигментных (меланоиновых) клеток. Злокачественные опухоли, возникающие в эпителиальной ткани, например, в коже, бронхах и желудке, называют карциномами. Злокачественные образования эпителиальной железистой ткани, такой как обнаруживается в груди, простате и толстой кишке, называют аденокарциномами. Злокачественный рост соединительной ткани, например, мышц, хрящей, лимфоидной ткани и костей, называют саркомами. Лимфомы и лейкомии представляют собой злокачественные опухоли, возникающие среди белых кровяных клеток. Посредством процесса метастаза, миграция опухолевых клеток к другим областям порождает новообразования в областях, находящихся вдали от места первоначального возникновения. Костная ткань представляет собой одно из самых подходящих мест для метастазов злокачественных опухолей, возникая приблизительно в 30% из всех случаев рака. Известно, что среди злокачественных опухолей, рак легких, груди, простаты или подобные, вероятно, метастазируют в кости.

В контексте новообразования, рака, роста опухоли или роста опухолевых клеток, ингибирование можно оценить задержанным возникновением первичной или вторичной опухолей, замедленным развитием первичной или вторичной опухолей, пониженной частотой возникновения первичной или вторичной опухолей, замедленной или пониженной тяжестью вторичных эффектов заболевания, остановкой роста опухоли и регрессией опухоли, среди прочих. В пределе, полное ингибирование называют в настоящем изобретении предотвращением или хемопревенцией. В данном контексте, термин "предотвращение" включает или предотвращение возникновения клинически выраженного новообразования в целом или предотвращение возникновения предклинически выраженной стадии новообразования у индивидов, подверженных риску. Также предполагается включенным данным определением предотвращение трансформации в злокачественные клетки или остановка или обращение развития предраковых клеток в злокачественные клетки.

Это включает профилактическое лечение пациентов, подверженных риску развития новообразования.

В определенных вариантах осуществления, лечение лимфомы можно оценить международными экспертными критериями (IWC) для неходжкинской лимфомы (НХЛ) (смотри Cheson BD, Pfistner B,

Juweid, ME, et. al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. J. Clin. Oncol: 2007: (25) 579-586), применяя критерии ответа и конечной точки, показанные ниже:

ответ	критерий	узловые образования	селезенка, печень	костный мозг
ПР	исчезновение всех симптомов заболевания	(а) с повышенным накоплением ФДГ или ПЭТ положительное перед терапией; образование любого допустимого размера, если ПЭТ негативное (b) изменчивое с повышенным накоплением ФДГ или ПЭТ негативное; регрессия до нормального размера по КТ	неощутимая, узлы исчезают	инфильтрат светлеет при повторной биопсии; если не определяется морфологией, иммуногистохимия должна быть отрицательной
ЧР	регрессия измеряемых проявлений заболевания и отсутствие новых очагов поражения	≥50 снижение СПД вплоть до 6 наибольших основных образований; отсутствие увеличения размера других узлов (а) с повышенным накоплением ФДГ или ПЭТ положительное перед терапией; один или более ПЭТ положительных в ранее пораженном месте (b) изменчивое с повышенным накоплением ФДГ или ПЭТ негативное; регрессия по КТ	≥50% снижение СПД узлов (для одного узла наибольшего поперечного диаметра); отсутствие увеличения печени или селезенки	неважен, если положительный перед терапией; тип клеток должен быть указан
СЗ	неспособность достичь ПР/ЧР или ПЗ	(а) с повышенным накоплением ФДГ или ПЭТ положительное перед терапией; ПЭТ положительное в ранее пораженных заболеванием местах и отсутствие новых мест поражения по КТ или ПЭТ (b) изменчивое с повышенным накоплением ФДГ или ПЭТ негативное; отсутствие изменения размера предшествующих очагов поражения по КТ		
ПЗ или рецидивирующее заболевание	любой новый очаг поражения или увеличение ≥50% первоначально пораженных мест относительно наименьшей величины	возникновение нового очага поражения (поражений) ≥1,5 см по любой оси, ≥50% увеличение СПД более чем одного узла или ≥50 увеличение наибольшего диаметра ранее обнаруженного узла ≥1 см по короткой оси, очаги поражения ПЭТ положительные, если лимфома с повышенным накоплением ФДГ или ПЭТ положительная перед терапией	≥50% увеличение относительно наименьшей величины СПД любых предшествующих очагов поражения	новое или рецидивирующее поражение

Сокращения: ПР, полная ремиссия; ФДГ, [¹⁸F] фтордезоксиглюкоза; ПЭТ, позитрон-эмиссионная томография; КТ, компьютерная томография; ЧР, частичная ремиссия; СПД, сумма произведений диаметров; СЗ, стабильное заболевание; ПЗ, прогрессирующее заболевание.

конечная точка	пациенты	критерий	измеряемая относительно
Первичная			
общая выживаемость	Все	смерть в результате любой причины	начало исследования
выживаемость без прогрессирования заболевания	Все	прогрессирование заболевания или смерть в результате любой причины	начало исследования
Вторичная			
бессобытийная выживаемость	все	неэффективность лечения или смерть в результате любой причины	начало исследования
время до регрессии	все	время до прогрессирования или смерти в результате лимфомы	начало исследования
выживаемость без заболевания	с ПР	время до рецидива или смерти в результате лимфомы или острой токсичности лечения	документирование ответа
продолжительность ответа	с ПР или ЧР	время до рецидива или прогрессирования	документирование ответа
лимфомаспецифическая выживаемость	все	время до смерти в результате лимфомы	начало исследования
время до следующей терапии	все	время до новой терапии	конец первичной терапии

Сокращения: ПР: полная ремиссия; ЧР: частичная ремиссия.

В одном варианте осуществления, конечная точка для лимфомы представляет собой данные о клинической пользе. Клиническая польза может отражать улучшение качества жизни или ослабление симптомов у пациента, снижение необходимости в переливании крови, снижение частоты инфекций или других параметров. Время до повторного возникновения или прогрессирования симптомов, связанных с лимфомой, можно также применять в данной конечной точке.

В определенных вариантах осуществления, лечение ХЛЛ можно оценить международным экспертным руководством для ХЛЛ (смотри Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic lymphocytic leukemia updating the National Cancer Institute - Working Group 1996 guidelines. Blood, 2008; (111) 12: 5446-5456), применяя критерии ответа и конечной точки, показанные в нем и в частности:

параметр	ПР	ЧР	ПЗ
группа А			
лимфаденопатия	Нет >1,5 см	Снижение $\geq 50\%$	Увеличение $\geq 50\%$
гепатомегалия	нет	Снижение $\geq 50\%$	Увеличение $\geq 50\%$
спленомегалия	нет	Снижение $\geq 50\%$	Увеличение $\geq 50\%$
лимфоциты крови	<4000 мкл	Снижение $\geq 50\%$ относительно исходной величины	Увеличение $\geq 50\%$ относительно первоначальной величины
костный мозг	нормоцеллюлярная, <30% лимфоциты, отсутствие В-лимфатических бляшек, гипоцеллюлярный костный мозг определяет полную ремиссию с неполным восстановлением костного мозга (5.1.6)	50% снижение инфильтрата костного мозга или В-лимфатических бляшек	
группа В			
количество тромбоцитов	>100000/мкл	>100000/мкл или увеличение $\geq 50\%$ относительно первоначальной величины	снижение $\geq 50\%$ относительно первоначальной величины, вторично к ХЛЛ
гемоглобин	>11,0 г/дл	>11 г/дл или увеличение $\geq 50\%$ относительно первоначальной величины	снижение >2 г/дл относительно первоначальной величины, вторично к ХЛЛ
нейтрофилы	>1500/мкл	>1500/мкл или увеличение $\geq 50\%$ относительно первоначальной величины	

Критерии для группы А определяют опухолевую массу; критерии группы В определяют функцию гематопэтической системы (или костного мозга). ПР (полная ремиссия): все из критериев должны быть удовлетворены, и пациенты не должны обладать системными симптомами, связанными с заболеванием; PR (частичная ремиссия):, по меньшей мере, два из критериев группы А плюс один критерий из группы В должны быть удовлетворены; СЗ представляет собой отсутствие прогрессирующего заболевания (PD) и неспособность достигнуть, по меньшей мере, ЧР; ПЗ: по меньшей мере один из приведенных выше критериев группы А или группы В должен быть удовлетворен. Сумма произведений нескольких лимфатических узлов (как оценено КТ сканами в клинических исследованиях или физическим осмотром в кабинете терапевта). Данные параметры являются неприменимыми для некоторых категорий ответа.

В определенных вариантах осуществления, лечение множественной миеломы можно оценить международными едиными критериями ответа для множественной миеломы (IURC) (смотри Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International Uniform Response Criteria for multiple myeloma. Leukemia, 2006; (10) 10: 1-7), применяя критерии ответа и конечной точки, показанные ниже:

подкатегория ответа	критерии ответа ^a
СПО	как определено ниже, плюс нормальное соотношение СЛЦ и отсутствие клонированных клеток в костном мозге ^b иммуногистохимией или иммунофлуоресценцией ^c
ПО	негативная иммунофиксация в сыворотке и моче и исчезновение любых плазмочитом мягких тканей и <5% плазмочитов в костном мозге ^b
ОХЧО	М-белок в сыворотке и моче, детектируемый иммунофиксацией, но не электрофорезом, или 90% или большее снижение М-белка в сыворотке плюс концентрация М-белка в моче <100 мг за 24 часа
ПО	\geq снижение М-белка в сыворотке и снижение М-белка в моче за 24 часа до $\geq 90\%$ или до <200 мг за 24 часа Если М-белок в сыворотке и моче является неизмеримым ^d , $\geq 50\%$ снижение разницы между концентрациями вовлеченных и невовлеченных СЛЦ требуется вместо критерия М-белка Если М-белок в сыворотке и моче является неизмеримым, и анализ свободных легких цепей в сыворотке также является неосуществимым, $\geq 50\%$ снижение плазмочитов требуется вместо М-белка, при условии, что исходный процент плазмочитов в костном мозге был $\geq 30\%$ В добавление к указанным выше критериям, если присутствует на исходном уровне, также требуется $\geq 50\%$ снижение размера плазмочитом мягких тканей

СЗ (не рекомендовано для применения в качестве показателя ответа; стабильность заболевания лучше всего описывают обеспечением оценки времени до прогрессирования	не удовлетворяет критериям для ПО, ОХЧО, ЧО или прогрессирующего заболевания
--	--

Сокращения: ПР, полный ответ; СЛЦ, свободная легкая цепь; PR, частичный ответ; SD, стабильное заболевание; sCR, строгий полный ответ; VGPR, очень хороший частичный ответ; ^aВсе категории ответа требуют двух последовательных обследований, выполненных в любое время перед назначением любой новой терапии; все категории также не требуют имеющихся данных о прогрессирующем или новом поражении кости, если осуществляли рентгенографические исследования. Рентгенографические исследования не требуются для удовлетворения данных требований к ответу; ^b Подтверждение с повторной биопсией костного мозга не требуется; ^cНаличие/отсутствие клонированных клеток основано на к/л соотношении. Отклоняющееся соотношение к/л иммуногистохимией и/или иммунофлуоресценцией требует минимум 100 плазмочитов для анализа. Отклоняющееся соотношение, отражающее наличие идиобластов, составляет к/л >4:1 или <1:2. ^d Измеримые проявления заболевания, определяемые, по меньшей мере, одним из следующих показателей: плазмачиты костного мозга $\geq 30\%$; сывороточный М-белок ≥ 1 г/дл (≥ 10 мг/л)[10 г/л]; М-белок в моче ≥ 200 мг/24 ч; анализ СЛЦ в сыворотке: концентрация вовлеченных СЛЦ ≥ 10 мг/дл (≥ 100 мг/л); при условии, что соотношение СЛЦ в сыворотке является отклоняющимся.

В определенных вариантах осуществления, лечение рака можно оценить критерием оценки ответа при солидных опухолях (RECIST 1,1) (смотри Thereasse P., et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. J. of the National Cancer Institute; 2000; (92) 205-216 и Eisenhauer E.A., Thereasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation Criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (версия 1.1). European J. Cancer; 2009; (45) 228-247). Суммарный ответ для всех возможных комбинаций ответов опухоли на лечение в целевых и нецелевых очагах повреждения с или без возникновения новых поражений является следующим:

целевые очаги поражения	нецелевые очаги поражения	новые очаги поражения	суммарный ответ
ПО	ПО	нет	ПО
ПО	неполный ответ/СЗ	нет	ЧО
ЧО	не ПЗ	нет	ЧО
СЗ	не ПЗ	нет	СЗ
ПЗ	любое	да или нет	ПЗ
любое	ПЗ	да или нет	ПЗ
любое	любое	да	ПЗ

ПО = полный ответ; ЧО = частичный ответ; СЗ = стабильное заболевание; и ПЗ = прогрессирующее заболевание.

Относительно оценки целевых очагов повреждения, полный ответ (CR) представляет собой исчезновение всех целевых очагов повреждения, частичный ответ (PR) представляет собой, по меньшей мере, 30% снижение в сумме наибольшего диаметра целевых очагов повреждения, принимая за эталон исходный суммарный наибольший диаметр, прогрессирующее заболевание (PD) представляет собой, по меньшей мере, 20% увеличение в сумме наибольшего диаметра целевых очагов повреждения, принимая за эталон наименьший суммарный наибольший диаметр, зарегистрированный после начала лечения или возникновения одного или более новых очагов повреждения, и стабильное заболевание (SD) представляет собой ни достаточное снижение для отнесения к частичному ответу, ни достаточное повышение для отнесения к прогрессирующему заболеванию, принимая за эталон наименьший суммарный наибольший диаметр с момента начала лечения.

Относительно оценки нецелевых очагов повреждения, полный ответ (CR) представляет собой исчезновение всех нецелевых очагов повреждения и нормализацию уровня опухолевых маркеров; неполный ответ/стабильное заболевание (SD) представляет собой наличие одного или более нецелевых очагов повреждения и/или сохранение концентрации опухолевых маркеров выше нормальных пределов, и прогрессирующее заболевание (PD) представляет собой возникновение одного или более новых очагов повреждения и/или явное прогрессирование существующих нецелевых поражений.

Способы, соглашения и критерии, описанные ниже, обеспечивают руководство для осуществления

рекомендаций группы оценки ответа для нейроонкологии (RANO), относящихся к критериям ответа для глиомы высокой степени злокачественности (Wen P., Macdonald, DR., Reardon, DA., et al. Updated response assessment Criteria for highgrade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group. J Clin Oncol 2010; 28: 1963-1972). Первичные модификации RANO критериев для критериев ответа в зависимости от времени (TPR) могут включать добавление операционных соглашений для определения изменений в дозе глюкокортикоида и удаление клинически вредного для субъекта компонента для фокусировки на объективной рентгенографической оценке. Исходное MRI сканирование определяют как оценку, проведенную в конце периода восстановления после хирургической операции, перед повторным началом лечения соединением. Исходное MRI применяют в качестве эталона для оценки полного ответа (CR) и частичного ответа (PR). Тогда как, наименьшая СПД (сумма произведений диаметров), полученная или на исходном уровне или при последующих оценках, будет обозначать оценку самого низкого уровня и будет применяться в качестве эталона для определения прогрессирования. В течение 5 дней, предшествующих любому определенному протоколом MRI скану, субъекты или не получают глюкокортикоиды или получают стабильную дозу глюкокортикоидов. Стабильную дозу определяют как одинаковую дневную дозу для 5 последовательных дней, предшествующих MRI сканированию. Если изменяют предписанную дозу глюкокортикоида в пределах 5 дней до исходного сканирования, требуется новое исходное сканирование с применением глюкокортикоида, удовлетворяющее критерию, описанному выше. Будут применять следующие критерии.

Измеримые очаги повреждения: измеримые очаги повреждения представляют собой очаги повреждения, накапливающие контраст, которые можно измерить двумерно. Осуществляют измерение максимального диаметра накапливающей опухоли (также известного как наибольший диаметр, LD). Наибольший перпендикулярный диаметр измеряют на том же изображении. Перекрестие двумерных измерений должно пересекаться, и будут рассчитывать сумму данных диаметров.

Минимальный диаметр: T1-взвешенное изображение, на котором участки имеют размер 5 мм с 1 мм пропуском. Минимальный LD измеряемого очага повреждения устанавливают на 5 мм на 5 мм. Большой диаметр может требоваться для включения и/или обозначения в качестве целевых очагов повреждения. После исходных измерений, целевые очаги повреждения, которые стали меньше, чем минимальное требование для измерения, или стали более не поддающимися двумерному измерению, будут записывать при установленном значении 5 мм для каждого диаметра меньше 5 мм. Очаги повреждения, которые исчезли, будут записывать как 0 мм на 0 мм.

Многофокусные очаги повреждения: очаги повреждения, которые считают многофокусными (в противоположность непрерывным), представляют собой очаги повреждения, когда имеется нормальная промежуточная ткань мозга между двумя (или более) очагами повреждения. Что касается многофокусных очагов повреждения, которые представляют собой дискретные очаги накопления, подход заключается в отдельном измерении каждого накапливающего очага повреждения, который удовлетворяет критерию включения. Если нормальная ткань мозга между двумя (или более) очагами повреждения отсутствует, их будут считать одним очагом повреждения.

Неизмеримые очаги повреждения: все очаги повреждения, которые не удовлетворяют критерию для измеряемых проявлений заболевания, как определено выше, будут считать неизмеримыми очагами повреждения, а также все ненакапливающие и другие действительно неизмеримые очаги повреждения. Неизмеримые очаги повреждения включают очаги накопления, которые имеют диаметр, меньше чем указанный наименьший диаметр (т.е., меньше чем 5 мм на 5 мм), ненакапливающие очаги повреждения (например, как видно на T1-взвешенных изображениях после введения контрастного вещества, T2-взвешенных изображениях или изображениях в режиме с подавлением сигнала свободной воды (FLAIR)), геморрагические или преимущественно кистозные или некротические очаги повреждения, и лептоменингеальную опухоль. Геморрагические очаги повреждения часть обладают собственной T1-взвешенной гиперинтенсивностью, которую можно ошибочно интерпретировать как накапливающая опухоль, и по этой причине, T1-взвешенное изображение перед введением контрастного вещества можно исследовать для исключения исходного или промежуточного подострого кровоизлияния.

На исходном уровне, очаги повреждения будут классифицировать следующим образом: целевые очаги повреждения: вплоть до 5 измеримых очагов повреждения можно выбирать в качестве целевых очагов повреждения, причем каждый измеряют по меньшей мере 10 мм на 5 мм, репрезентирующие заболевание субъекта; нецелевые очаги повреждения: все другие очаги повреждения, включая все неизмеримые очаги повреждения (включая масс-эффекты и T2/FLAIR показания) и любой измеримый очаг повреждения, не выбранный в качестве целевого очага повреждения. На исходном уровне, целевые очаги повреждения следует измерять, как описано в определении для измеримых очагов повреждения, и следует определять СПД всех целевых очагов повреждения. Следует записывать наличие всех других очагов повреждения. При всех оценках после лечения, исходную классификацию очагов повреждения в качестве целевых и нецелевых очагов повреждения будут сохранять, и очаги повреждения будут записывать и описывать одинаковым способом с течением времени (например, записывать в том же порядке в исходных документах и eCRF). Все измеримые и неизмеримые очаги повреждения нужно оценивать, применяя такой же способ, как на исходном уровне (например, изображения субъектов следует получать на одном

MRI сканере или, по меньшей мере, с одинаковой мощностью магнита) в процессе исследования, снижая различия в интерпретации изменений. При каждой оценке, целевые очаги повреждения будут измерять и рассчитывать СПД. Нецелевые очаги повреждения будут оценивать качественно, и новые очаги повреждения, если они есть, будут записывать отдельно. При каждой оценке, ответ в зависимости от момента времени будут определять для целевых очагов повреждения, нецелевых очагов повреждения и нового очага повреждения. Прогрессирование опухоли можно установить, даже если оценивают поднабор очагов повреждения. Однако, если прогрессирование не наблюдают, объективный статус (стабильное заболевание, ЧО или ПО) можно определить, только когда оценивают все очаги повреждения.

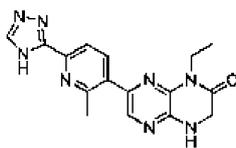
Подтверждающие оценки для суммарных ответов в определенные моменты времени ПР и ЧР будут осуществлять при следующей запланированной оценке, но подтверждение можно не осуществлять, если сканы имеют интервал <28 дней. Наилучший ответ, вводящий требования для подтверждения, будут получать для серии моментов времени.

В определенных вариантах осуществления, лечение рака можно оценить ингибированием фосфорилирования S6RP, 4E-BP1, АКТ и/или ДНК-ПК в циркулирующей крови и/или опухолевых клетках и/или биопсии кожи или биопсии/аспирации опухоли перед, в процессе и/или после лечения TOR киназным ингибитором. Например, ингибирование фосфорилирования S6RP, 4E-BP1, АКТ и/или ДНК-ПК оценивают в В-клетках, Т-клетках и/или моноцитах. В других вариантах осуществления, лечение рака можно оценить ингибированием активности ДНК-зависимой протеинкиназы (ДНК-ПК) в образцах кожи и/или биопсии/аспирации опухоли, такой как оценка количества фДНК-ПК S2056 в качестве биомаркера путей повреждения ДНК перед, в процессе или после лечения TOR киназным ингибитором. В одном варианте осуществления, образец кожи облучают УФ светом.

В пределе, полное ингибирование называют в настоящем изобретении предотвращением или хемотрепцией. В данном контексте, термин "предотвращение" включает или предотвращение возникновения клинически заметного рака в целом или предотвращение возникновения преclinически заметной стадии рака. Также предполагается включенными настоящим определением предотвращение трансформации в злокачественные клетки или остановку или обращение развития предраковых клеток в раковые клетки. Это включает пролифактическое лечение пациентов, подверженных риску развития рака.

5.2. Соединение 1

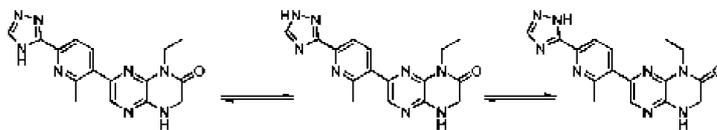
Способы, составы, твердые формы и способы применения, относящиеся к настоящему изобретению, относятся к соединению 1:



1

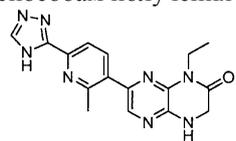
Имеющему название 1-этил-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропирозино[2,3-b]пирозин-2(1H)-он, или его таутомеру, например, 1-этил-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропирозино[2,3-b]пирозин-2(1H)-ону, или 1-этил-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропирозино[2,3-b]пирозин-2(1H)-ону, и его фармацевтически приемлемым солям и таутомерам.

Таутомеры соединения 1 включают следующие таутомеры:



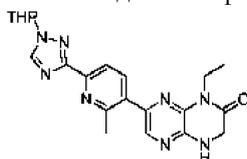
5.3 Способы получения соединения 1

Настоящее изобретение относится к способам получения соединения 1



Соединение 1

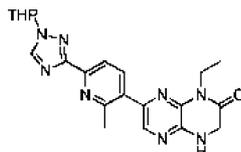
причем способы включает взаимодействие соединения формулы G



G

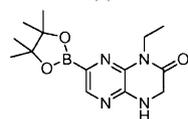
с кислотой, необязательно в растворителе, с последующей нейтрализацией основанием. В определенных вариантах осуществления, растворитель включает один или более из 1-пропанола, метанола, этанола или изопропанола. В конкретном варианте осуществления, кислота представляет собой водную HCl, уксусную кислоту или трифторуксусную кислоту. В определенных вариантах осуществления, основание представляет собой водный KHCO_3 или водный NH_4OH . В одном варианте осуществления, растворитель дополнительно включает бутилированный гидрокситолуол. В определенных вариантах осуществления, способы включают: (a) растворение защищенного соединения G в смеси этанола, воды и HCl; (b) нейтрализацию NH_4OH ; (c) фильтрование смеси; (d) собирание твердого вещества; (e) растворение деблокированного соединения в смеси этанола, воды и HCl; (f) обработку раствора активированным углем; (g) удаление активированного угля фильтрованием; (h) нейтрализацию NH_4OH ; и (i) фильтрование смеси.

В некоторых данных вариантах осуществления, способы дополнительно включают получение соединения формулы G



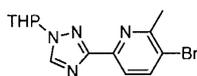
G,

причем способы включают взаимодействие соединения формулы E



E

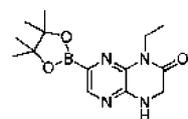
с соединением формулы F,



F

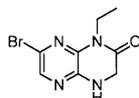
в присутствии палладиевого катализатора, растворителя и основания. В определенных вариантах осуществления, палладиевый катализатор представляет собой $\text{PdAmphos}_2\text{Cl}_2$. В определенных вариантах осуществления, растворитель представляет собой смесь тетрагидрофурана и воды. В определенных вариантах осуществления, основание представляет собой K_2CO_3 или KHCO_3 . В определенных вариантах осуществления, способы дополнительно включает применение активированного угля для удаления примесей. В определенных вариантах осуществления, способы включают: (a) контакт KHCO_3 , $\text{PdAmphos}_2\text{Cl}_2$ и соединений E и F в тетрагидрофуране и воде; (b) обработку раствора активированным углем; (c) удаление активированного угля фильтрованием; (d) концентрирование фильтрата до приблизительно 70% первоначального объема; (e) охлаждение фильтрата; (f) контакт фильтрата с водой; (g) внесение затравки в фильтрат G; и (h) фильтрование смеси.

В некоторых данных вариантах осуществления, способы дополнительно включают получение соединения формулы E



E,

причем способы включают взаимодействие соединения формулы D

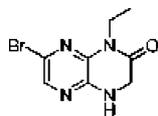


D

с источником бора и палладиевым катализатором в присутствии основания в растворителе. В одном варианте осуществления, источник бора представляет собой бис(пинаколато)дибор. В одном варианте осуществления, палладиевый катализатор представляет собой $\text{PdAmphos}_2\text{Cl}_2$. В одном варианте осуществления, основание представляет собой KOAc. В одном варианте осуществления, растворитель представляет собой тетрагидрофуран. В определенных вариантах осуществления, способы дополнительно включают применение активированного угля для удаления примесей. В определенных вариантах осуществления, способы включают: (a) контакт соединения D с бис(пинаколато)дибором, $\text{PdAmphos}_2\text{Cl}_2$ и ацетатом калия в тетрагидрофуране; (b) фильтрование смеси; (c) обработку теплого тетрагидрофуранового раствора соединения E активированным углем; (d) удаление активированного угля фильтрованием; (e) концен-

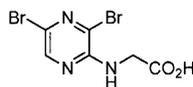
трирование фильтрата до приблизительно 20% первоначального объема; (f) охлаждение фильтрата; (g) контакт фильтрата с гептаном; и (h) фильтрование смеси.

В некоторых данных вариантах осуществления, способы дополнительно включают получение соединения формулы D



D,

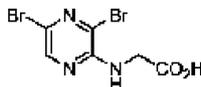
причем способы включают взаимодействие соединения формулы C



C

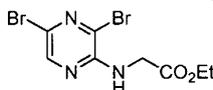
с EtNH₂, необязательно в присутствии основания, необязательно в растворителе, с последующим подкислением. В определенных вариантах осуществления, основание представляет собой EtNH₂ или основание Хунига. В определенных вариантах осуществления, растворитель представляет собой воду. В определенных вариантах осуществления, подкисление осуществляют добавлением водного H₃PO₄. В определенных вариантах осуществления, способы включают: (a) взаимодействие соединения C с избытком этиламина в воде; (b) обработку раствора фосфорной кислотой; и (c) фильтрование смеси.

В некоторых данных вариантах осуществления, способы дополнительно включают получение соединения формулы D



C,

причем способы включают взаимодействие соединения формулы B



B

с основанием, необязательно в растворителе, с последующей нейтрализацией кислотой. В определенных вариантах осуществления, основание представляет собой NaOH. В определенных вариантах осуществления растворитель представляет собой тетрагидрофуран. В определенных вариантах осуществления, нейтрализацию осуществляют добавлением водной H₃PO₄. В определенных вариантах осуществления, способы включают: (a) взаимодействие соединения B с NaOH в тетрагидрофуране и воде; (b) обработку раствора фосфорной кислотой и гептаном; (c) концентрирование органического слоя; (d) отгонку с добавлением гептана; (e) внесение затравки кристаллического соединения C в раствор; (f) отгонку с добавлением гептана; (g) охлаждение суспензии; и (h) фильтрование смеси.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способам перекристаллизации соединения 1, которые включают стадии:

(a) растворения соединения 1 в смеси этанола, воды и HCl при повышенной температуре, например, приблизительно 45°C;

(b) нейтрализации смеси NH₄OH при повышенной температуре, например, приблизительно 45°C; и

(c) фильтрования смеси, например, при комнатной температуре.

В некоторых вариантах осуществления, способы дополнительно включают обработку раствора соединения 1 активированным углем при повышенной температуре, например, приблизительно 45°C, и удаление активированного угля перед нейтрализацией. В некоторых вариантах осуществления, способы дополнительно включают обработку раствора соединения 1 скавенджером для металлов при повышенной температуре, например, 60°C, и удаление скавенджера для металлов, перед обработкой активированным углем.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способам перекристаллизации соединения 1, которые включают стадии:

(a) растворения соединения 1 в смеси 1-пропанола, воды и HCl;

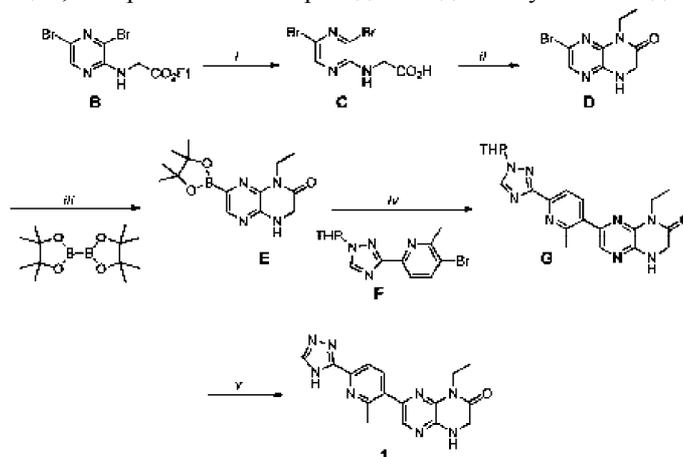
(b) нейтрализации смеси водным основанием, например, NH₄OH или KHCO₃, при повышенной температуре, например, от приблизительно 45°C до приблизительно 60°C; и

(c) фильтрования смеси, например, при комнатной температуре.

В некоторых вариантах осуществления, способы дополнительно включают обработку раствора соединения 1 активированным углем при повышенной температуре, например, приблизительно 45°C, и удаление активированного угля перед нейтрализацией. В некоторых вариантах осуществления, способы

дополнительно включают обработку раствор соединения 1 скавенджером для металлов при повышенной температуре, например, 60°C, и удаление скавенджера для металлов перед обработкой активированным углем.

В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к стадиям получения i-v, включая их комбинации, которые являются пригодными для получения соединения 1:



Где стадия i) включает:

- (a) взаимодействие соединения В с водным NaOH в тетрагидрофуране;
- (b) обработку раствора фосфорной кислотой и гептаном;
- (c) концентрирование органического слоя;
- (d) отгонку с добавлением гептана;
- (e) внесение затравки кристаллического соединения С в раствор;
- (f) отгонку с добавлением гептана;
- (g) охлаждение суспензии; и
- (h) фильтрование смеси; стадия ii) включает:

- (a) взаимодействие соединения С с избытком этиламина в воде;
- (b) обработку раствора фосфорной кислотой; и
- (c) фильтрование смеси; стадия iii) включает:

(a) взаимодействие соединения D с бис(пинаколато)дибором, PdAmphos₂Cl₂ и ацетатом калия в тетрагидрофуране;

- (b) фильтрование смеси;
- (c) обработку теплого тетрагидрофуранового раствора соединения E активированным углем;
- (d) удаление активированного угля фильтрованием;
- (e) концентрирование фильтрата;
- (f) охлаждение фильтрата;
- (g) внесения затравки кристаллического соединения E в раствор;
- (h) взаимодействие фильтрата с гептаном; и (i) фильтрование смеси; стадия iv) включает:

(a) взаимодействие KHCO₃ или K₂CO₃, PdAmphos₂Cl₂ и соединений E и F в тетрагидрофуране и воде;

- (b) обработку раствора активированным углем;
- (c) удаление активированного угля фильтрованием;
- (d) концентрирование фильтрата;
- (e) охлаждение фильтрата;
- (f) взаимодействие фильтрата с водой;
- (g) внесение затравки кристаллического соединения G в фильтрат; и
- (h) фильтрование смеси; стадия v) включает:

(a) растворение защищенного соединения G в смеси этанола, воды и HCl при повышенной температуре, например, приблизительно 45°C;

- (b) нейтрализацию NH₄OH;
- (c) фильтрование смеси;
- (d) собирание твердого вещества;
- (e) растворение деблокированного соединения в смеси этанола, воды и HCl при повышенной температуре, например, приблизительно 45°C;

- (f) обработку раствора активированным углем;
- (g) удаление активированного угля фильтрованием;
- (h) нейтрализацию NH₄OH при повышенной температуре, например, приблизительно 45°C;
- (g) внесение затравки кристаллического соединения 1 в раствор;

- (h) нейтрализацию NH_4OH ;
- (i) охлаждение фильтрата, и
- (i) фильтрование смеси.

Способы получения соединения 1 дополнительно проиллюстрированы демонстрационными примерами, приведенными в настоящем изобретении.

5.4. Твердые формы соединения 1

В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к твердым формам соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления твердая форма является кристаллической. В определенных вариантах осуществления твердая форма представляет собой однокомпонентную твердую форму. В определенных вариантах осуществления твердая форма является безводной.

Не желая быть связанными конкретной теорией, определенные твердые формы характеризуются физическими свойствами, например, стабильностью, растворимостью и скоростью растворения, подходящими для фармацевтических и терапевтических лекарственных форм. Более того, не желая быть связанными конкретной теорией, определенные твердые формы характеризуются физическими свойствами (например, плотностью, пресуемостью, твердостью, морфологией, расщеплением, липкостью, растворимостью, поглощением воды, диэлектрическими свойствами, термическим поведением, твердофазной реакционной способностью, физической стабильностью и химической стабильностью), влияющими на конкретные процессы (например, выход, фильтрацию, промывку, сушку, измельчение, смешение, таблетирование, текучесть, растворение, формулирование и лиофилизацию), которые делают определенные твердые формы подходящими для получения твердой лекарственной формы. Данные свойства можно определить, применяя конкретные аналитические химические способы, включая твердофазные аналитические способы (например, дифракцию рентгеновских лучей, микроскопию, спектроскопию и термоанализ), как описано в настоящем изобретении и известно в данной области техники.

5.5. Способы применения

Настоящее изобретение относится к способам лечения или предотвращения рака, включающим введение фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, где рак представляет собой мультиформную глиобластому, плоскоклеточный рак головы и шеи, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, саркому Юинга, хроническую лимфоцитарную лейкемию или мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой мультиформную глиобластому, которая характеризуется метилированием Об-метилгуанин-DNA метилтрансферазы (MGMT).

В еще других вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточный рак головы и шеи, причем плоскоклеточный рак головы и шеи характеризуется делецией хромосомы 11q22 или потерей экспрессии мутированной телеангиэктатической атаксии (ATM).

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы, где кастрационно-резистентный рак предстательной железы представляет собой сверхэкспрессирующий E-двадцать шесть (ETS) кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой саркому Юинга.

В еще других вариантах осуществления саркома Юинга представляет собой сверхэкспрессирующую E-двадцать шесть (ETS) саркому Юинга.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой хроническую лимфоцитарную лейкемию, которая характеризуется делецией хромосомы 11q22, потерей экспрессии ATM, мутацией IgVH, IgVH дикого типа, p53/ATM дикого типа, мутацией p53 или дисфункциональным p53.

В еще других вариантах осуществления рак представляет собой мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому.

В других вариантах осуществления, рак представляет собой солидную опухоль. В определенных вариантах осуществления, солидная опухоль представляет собой рецидивирующую или устойчивую солидную опухоль.

В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способам лечения рака, причем способы включают введение состава соединения 1, относящегося к настоящему изобретению, пациенту, страдающему от рака, где лечение приводит в результате к предотвращению или замедлению клинического течения, такого как кахексия, связанная с раком, или усиленная боль.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способам лечения рака, причем способы включают введение состава соединения 1, относящегося к настоящему изобретению, пациенту, страдающему от рака, где лечение приводит в результате к одному или более из ингибирования прогрессирования заболевания, увеличенного времени до прогрессирования заболевания (TTP), повышенной выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) и/или повышенной общей выживаемости (OS), среди других.

5.6. Фармацевтические композиции

Соединение 1, полученное способом, относящимся к настоящему изобретению, является пригодным для получения фармацевтических композиций, содержащих эффективное количество соединения 1 и фармацевтически приемлемый носитель или среду. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, описанная в настоящем изобретении, является пригодной для перорального, парентерального, мукозального, трансдермального или местного введения.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции, относящиеся к настоящему изобретению, содержат соединение 1 и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции, относящиеся к настоящему изобретению, содержат фармацевтически приемлемые соли и таутомеры, соединения 1 и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей.

В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества и носители выбирают из связующих, разбавителей, разрыхлителей и смазывающих агентов. В другом варианте осуществления фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества и носители дополнительно включают один или более антиоксидантов (например, EDTA или BHT).

В определенных вариантах осуществления связующие включают, но не ограничиваются, целлюлозу (например, микрокристаллическую целлюлозу, такую как AVICEL® PH 101 и AVICEL® PH 102) и крахмал (например, предварительно желатинизированный крахмал (КРАХМАЛ 1500®)). В одном варианте осуществления связующее представляет собой целлюлозу. В другом варианте осуществления связующее представляет собой микрокристаллическую целлюлозу. В еще другом варианте осуществления связующее представляет собой AVICEL® PH 101. В еще другом варианте осуществления связующее представляет собой AVICEL® PH 102. В еще другом варианте осуществления связующее представляет собой крахмал. В еще другом варианте осуществления связующее представляет собой предварительно желатинизированный крахмал. В еще другом варианте осуществления связующее представляет собой STARCH 1500®.

В определенных вариантах осуществления разбавители включают, но не ограничиваются, лактозу (например, моногидрат лактозы (FAST FLO® 316) и безводную лактозу), целлюлозу (например, микрокристаллическую целлюлозу, такую как AVICEL® PH 101 и AVICEL® PH 102). В одном варианте осуществления разбавитель представляет собой лактозу. В другом варианте осуществления разбавитель представляет собой моногидрат лактозы. В еще другом варианте осуществления разбавитель представляет собой FAST FLO® 316. В еще другом варианте осуществления, разбавитель представляет собой безводную лактозу. В еще другом варианте осуществления разбавитель представляет собой целлюлозу. В еще другом варианте осуществления разбавитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу. В еще другом варианте осуществления разбавитель представляет собой AVICEL® PH 101. В еще другом варианте осуществления разбавитель представляет собой AVICEL® PH 102.

В определенных вариантах осуществления разрыхлители включают, но не ограничиваются, крахмал (например, кукурузный крахмал) и карбоксиметилцеллюлозу (например, кроскармелозу натрия, такую как AC-DI-SOL®). В одном варианте осуществления разрыхлитель представляет собой крахмал. В другом варианте осуществления разрыхлитель представляет собой кукурузный крахмал. В еще другом варианте осуществления разрыхлитель представляет собой карбоксиметилцеллюлозу. В еще другом варианте осуществления разрыхлитель представляет собой кроскармелозу натрия. В еще другом варианте осуществления, разрыхлитель представляет собой AC-DI-SOL®.

В определенных вариантах осуществления смазывающие агенты включают, но не ограничиваются, крахмал (например, кукурузный крахмал), стеарат магния и стеариновую кислоту. В одном варианте осуществления смазывающий агент представляет собой крахмал. В другом варианте осуществления смазывающий агент представляет собой кукурузный крахмал. В еще другом варианте осуществления смазывающий агент представляет собой стеарат магния. В еще другом варианте осуществления смазывающий агент представляет собой стеариновую кислоту.

В другом варианте осуществления фармацевтические композиции, относящиеся к настоящему изобретению, содержат соединение 1 и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей, причем каждый независимо выбран из карбоксиметилцеллюлозы, целлюлозы, лактозы, стеарата магния, крахмала, стеариновой кислоты, маннитола, крахмалгликолята натрия, EDTA динатрия, бутилированного гидрокситолуола (BHT) и диоксида кремния.

В другом варианте осуществления фармацевтические композиции, относящиеся к настоящему изобретению, содержат соединение 1 и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей, причем каждый независимо выбран из микрокристаллической целлюлозы, моногидрат лактозы, кроскармелозы натрия, диоксида кремния и стеарата магния. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции, относящиеся к настоящему изобретению, содержат соединение 1 и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей, причем каждый независимо выбран из микрокристаллической целлюлозы, кукурузного крахмала (например, пред-

кристаллической целлюлозы (например, РН 102), приблизительно 57,2% по весу моногидрата лактозы, приблизительно 3% по весу карбоксиметилцеллюлозы натрия и приблизительно 1% по весу стеарата магния.

В другом варианте осуществления фармацевтические композиции, относящиеся к настоящему изобретению, содержат приблизительно 25% по весу соединения 1 и приблизительно 28,4% по весу микрокристаллической целлюлозы (например, РН 102), приблизительно 42,6% по весу маннитола, приблизительно 3% по весу карбоксиметилцеллюлозы натрия и приблизительно 1% по весу стеарата магния.

В другом варианте осуществления фармацевтические композиции, относящиеся к настоящему изобретению, содержат приблизительно 25% по весу соединения 1 и приблизительно 51% по весу микрокристаллической целлюлозы (например, РН 102), приблизительно 20% по весу предварительно желатинизированного крахмала, приблизительно 3% по весу карбоксиметилцеллюлозы натрия, приблизительно 1% по весу стеарата магния.

В другом варианте осуществления фармацевтические композиции, относящиеся к настоящему изобретению, содержат приблизительно 25% по весу соединения 1 и приблизительно 28,4% по весу микрокристаллической целлюлозы (например, РН 102), приблизительно 42,6% по весу моногидрата лактозы, приблизительно 3% по весу карбоксиметилцеллюлозы натрия и приблизительно 1% по весу стеарата магния.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим непрозрачное покрытие. Не будучи связанными теорией, было обнаружено, что более непрозрачное покрытие защищает лекарственный продукт от разрушения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию формулируют в виде таблетки. В некоторых данных вариантах осуществления таблетка имеет пленочное покрытие. В некоторых вариантах осуществления таблетка покрыта пленкой с увеличением массы 1-8%. В других - пленочное покрытие составляет приблизительно 4% по весу таблетки.

В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, в которых количества перечисленных компонентов может независимо изменяться на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 или 25%.

Фармацевтические композиции, относящиеся к настоящему изобретению, можно обеспечивать в виде единичной лекарственной формы или многодозовой формы. Единичная лекарственная форма, как применяют в настоящем изобретении, относится к физически дискретной единице, подходящей для введения человеку и животному, и упакованной отдельно, как это известно в данной области техники. Каждая единичная доза содержит предварительно определенное количество активного ингредиента (ингредиентов), достаточное для того, чтобы вызвать требуемый терапевтический эффект, в сочетании с требуемыми фармацевтическими носителями или вспомогательными веществами. Примеры единичных лекарственных форм включают отдельно упакованную таблетку или капсулу. Единичную лекарственную форму можно вводить ее частями или в виде ее любого кратного количества. Множественная лекарственная форма представляет собой ряд идентичных единичных лекарственных форм, упакованных в один контейнер, которые будут вводить в виде отдельной единичной лекарственной формы.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к единичным лекарственным составам, которые содержат от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 1 мг - 200 мг, приблизительно 35 мг - приблизительно 1400 мг, приблизительно 125 мг - приблизительно 1000 мг, приблизительно 250 мг - приблизительно 1000 мг или приблизительно 500 мг - приблизительно 1000 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В конкретном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к единичному лекарственному составу, содержащему приблизительно 0,1 мг, приблизительно 0,25 мг, приблизительно 0,5 мг, приблизительно 1 мг, приблизительно 2,5 мг, приблизительно 5 мг, приблизительно 7,5 мг, приблизительно 8 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 35 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 45 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 140 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 280 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 560 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 700 мг, приблизительно 750 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 1000 мг или приблизительно 1400 мг DHPP. В конкретном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к единичным лекарственным составам, которые содержат приблизительно 2,5 мг, приблизительно 5 мг, приблизительно 7,5 мг, приблизительно 8 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 45 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг или приблизительно 100 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера В конкретном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к единичным лекарственным составам, которые содержат приблизительно 5 мг, приблизительно 7,5 мг, приблизительно 8 мг и приблизительно 10 мг.

В некоторых вариантах осуществления единичную лекарственную форму, содержащую соединение

1 или его фармацевтически приемлемую соль, можно вводить один раз в день (QD), дважды в день (BID), три раза в день, четыре раза в день или более часто.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам получения композиции, относящейся к настоящему изобретению, включающим: (i) взвешивание требуемого количества соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, и требуемого количества вспомогательных веществ (таких как моногидрат лактозы, кроскармеллоза натрия и/или микрокристаллическая целлюлоза); (ii) смешение или комбинирование соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, и вспомогательных веществ; (iii) пропускание смеси соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, и вспомогательных веществ через сита (такие как 25 мэш сита); (iv) смешение или комбинирование соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и вспомогательных веществ после пропускания через сита; (v) взвешивание требуемого количества смазывающих агентов (таких как стеариновая кислота и стеарат магния); (vi) пропускание смазывающих агентов через сита (такие как 35 мэш сита); (vii) смешение или комбинирование соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, вспомогательных веществ и смазывающих агентов; (viii) прессование смеси соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, вспомогательных веществ и смазывающих агентов (такое как в виде таблеток); и обязательно (ix) нанесение покрытия на прессованную смесь соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, вспомогательных веществ и смазывающих агентов покрывающим агентом (таким как опадрай розовый, желтый или бежевый). В определенных вариантах осуществления, способы получения композиции, относящиеся к настоящему изобретению, осуществляют в темноте, в желтом свете или в отсутствии УФ лучей.

6. Примеры

Следующие примеры представлены в целях иллюстрации, а не ограничения. Следующие сокращения применяют в описании и примерах:

AmPhos: п-диметиламинофенилди-трет-бутилфосфин;

Woc: трет-бутоксикарбонил;

dba: дибензилиденацетон;

DIPEA: N,N-диизопропилэтиламин;

DMSO: диметилсульфоксид;

EDTA: этилендиаминтетраацетат или этилендиаминтетрауксусная кислота

ESI: электроспрей ионизация;

HPLC: высокоэффективная жидкостная хроматография;

mp: температура плавления;

MS: масс-спектрометрия;

Ms: мезилат или метансульфонил;

NBS: N-бромсукцинимид;

NMR: ядерный магнитный резонанс;

NMP: N-метилпирролидинон;

Tf: трифлат или трифторметансульфонил;

TFA: трифторуксусная кислота;

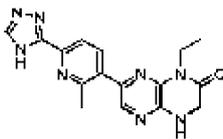
TLC: тонкослойная хроматография;

MTBE: метил трет-бутиловый эфир.

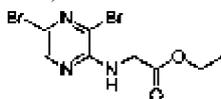
6.1. Примеры получения

Следующие неограничивающие примеры получения показывают способы получения соединений, относящихся к настоящему изобретению. Chem-4D Draw (ChemInnovation Software, Inc., San Diego, CA) или ChemDraw Ultra (Cambridgesoft, Cambridge, MA) применяют для получения названий для химических структур.

Пример 1. 1-Этил-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он



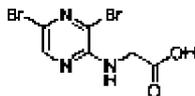
А. Этил 2-(3,5-дибромпиразин-2-иламино)ацетат



Амино-3,5-дибромпиразин (1 экв.) в диметилформамиде охлаждали до 0°C и обрабатывали карбонатом цезия (1,3 экв.) и этилхлорацетатом (1,2 экв.). Раствор нагревали до 25°C и дополнительно нагревали до 65°C. Реакционную смесь охлаждали до 25°C, фильтровали, и твердый остаток промывали диметилформамидом. Фильтрата добавляли к смеси воды со льдом, и суспензию встряхивали. Полученный в результате твердый остаток отделяли, промывали водой и сушили. Неочищенный продукт растворяли в

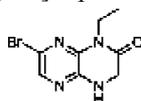
метил трет-бутиловом эфире при нагревании, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха. Твердый остаток растворяли в этилацетате и концентрировали до густой суспензии. Продукт растирали с 2% этилацетатом в гептане, фильтровали, промывали гептаном и сушили, получая заявленное в заголовке соединение в виде твердого остатка. MS (ESI) m/z 337,8 $[M-1]^+$, 339,8 $[M+1]^+$, 341,8 $[M+3]^+$.

В. 2-((3,5-Дибромпиразин-2-ил)амино)уксусная кислота и этиламин



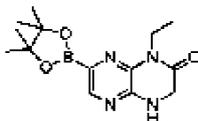
Этил 2-(3,5-дибромпиразин-2-иламино)ацетат (1 экв.), тетрагидрофуран и гидроксид натрия в воде (1,1 экв.) смешивали и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали разбавленной фосфорной кислотой (1,9 экв.) и гептаном. Органический слой концентрировали до приблизительно 75% его первоначального объема и дополнительно отгоняли с добавлением гептана до того, как реакционная смесь имела температуру 80°C. В раствор вносили затравку, и отгонку с добавлением гептана продолжали до достижения 85°C. Суспензию охлаждали и фильтровали, и твердый остаток промывали гептаном и сушили, получая 2-((3,5-дибромпиразин-2-ил)амино)уксусную кислоту в виде твердого остатка. MS (ESI) m/z 309,9 $[M+1]$.

С. 7-Бром-1-этил-3,4-дигидропиразино[2,3-б]пиразин-2(1H)-он



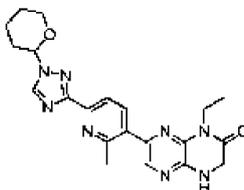
2-((3,5-Дибромпиразин-2-ил)амино)уксусную кислоту и этиламин (4 экв, 70% по весу раствор) смешивали в воде, и смесь перемешивали при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до 80°C и обрабатывали фосфорной кислотой (4 экв.), и смесь охлаждали до комнатной температуры, и твердый остаток собирали фильтрованием. Продукт сушили, получая 7-бром-1-этил-3,4-дигидропиразино[2,3-б]пиразин-2(1H)-он в виде твердого остатка. MS (ESI) m/z 256,9.

Д. 1-Этил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-б]пиразин-2(1H)-он



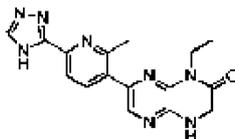
Смесь 7-бром-1-этил-3,4-дигидропиразино[2,3-б]пиразин-2(1H)-она (1 экв.), бис(пинаколато)дибора (1,5 экв.) и ацетата калия (3,0 экв.) смешивали в тетрагидрофуране. Реакционную смесь нагревали до кипения, охлаждали, обрабатывали $PdCl_2Amphos_2$ (0,001 экв.) и нагревали до кипения. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, и собранное твердое вещество промывали тетрагидрофураном. Фильтрат обрабатывали активированным углем при 50°C, фильтровали, обрабатывали активированным углем при 50°C второй раз и фильтровали. Фильтрат концентрировали до 20% первоначального объема, охлаждали и обрабатывали гептаном. Полученный в результате твердый остаток собирали фильтрованием, промывали и сушили, получая 1-этил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-б]пиразин-2(1H)-он в виде белого твердого остатка.

Е. 1-Этил-7-(2-метил-6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-б]пиразин-2(1H)-он



Часть 1-этил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-б]пиразин-2(1H)-она (1 экв.), 3-бром-2-метил-6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил) пиридин (0,95 экв.), гидрокарбонат калия (2,3 экв.) и $PdCl_2Amphos_2$ (0,001 экв.) обрабатывали смесью тетрагидрофурана и воды, и реакционную смесь нагревали до 55°C. Реакционную смесь охлаждали, и органический слой обрабатывали активированным углем при температуре окружающей среды и фильтровали. Фильтрат упаривали до 70% его первоначального объема, охлаждали, обрабатывали водой, вносили затравку и обрабатывали дополнительным количеством воды. Твердый остаток фильтровали и промывали смесью тетрагидрофуран/вода и сушили, получая 1-этил-7-(2-метил-6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-б]пиразин-2(1H)-он в виде твердого остатка.

Ф. 1-Этил-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-б]пиразин-2(1H)-он



Часть 1-этил-7-(2-метил-6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиазин-2(1H)-она (1 экв.), бутилированный гидрокситолуол (0,002 экв.), смесь спиртов (90% этанол, 5% метанол, 5% изопропанол) и разбавленную водную хлороводородную кислоту (1 экв.) смешивали и нагревали до 60°C. Реакционную смесь охлаждали до 45°C, нейтрализовали разбавленным водным гидроксидом аммония и фильтровали. Собранный твердый остаток промывали смесью спиртов и воды и сушили, получая неочищенный 1-этил-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиазин-2(1H)-он в виде твердого остатка. Неочищенный 1-этил-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиазин-2(1H)-он (1 экв.), бутилированный гидрокситолуол (0,002 экв.), смесь спиртов (90% этанол, 5% метанол, 5% изопропанол) и воду (4:1), и разбавленную водную хлороводородную кислоту (2 экв.) смешивали и нагревали до 45°C, обрабатывали скавенджером для металлов (Siliatford® Thiol) (10% по весу), нагревали до 60°C, охлаждали до 45°C и фильтровали. Фильтрат обрабатывали активированным углем (10% по весу), нагревали до 45°C и фильтровали. Фильтрат нагревали до 45°C, обрабатывали разбавленным водным гидроксидом аммония, вносили затравку кристаллической формы А, обрабатывали дополнительным количеством разбавленного водного гидроксида аммония, охлаждали и фильтровали. Собранный твердый остаток промывали смесью спиртов и воды и сушили, получая 1-этил-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиазин-2(1H)-он в виде формы А.

Г. 1-Этил-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиазин-2(1H)-он (альтернативный подход).

Неочищенный 1-этил-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиазин-2(1H)-он (1 экв.) и бутилированный гидрокситолуол (0,002 экв.) в смеси 1-пропанола и воды (1:1) обрабатывали разбавленной водной хлористоводородной кислотой (2,5 экв.), обрабатывали скавенджером для металлов (Siliatford® Thiol) (10% по весу) и фильтровали. Фильтрат обрабатывали активированным углем (10% по весу) и фильтровали. Раствор обрабатывали разбавленным водным раствором гидроксида аммония при 60°C, и реакционную смесь охлаждали, фильтровали и промывали 1-пропанолом/водой, получая 1-этил-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиазин-2(1H)-он в виде формы А.

Н. 1-Этил-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиазин-2(1H)-он (альтернативный подход).

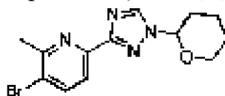
Неочищенный 1-этил-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-ил) пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиазин-2(1H)-он (1 экв.) и бутилированный гидрокситолуол (0,002 экв.) в смеси 1-пропанола и воды (1:1) обрабатывали разбавленной водной хлористоводородной кислотой (2 экв.). Раствор обрабатывали скавенджером для металлов (Siliatford® Thiol) (10% по весу) и фильтровали. Фильтрат обрабатывали активированным углем (10% по весу) и фильтровали. Фильтрата обрабатывали разбавленным водным раствором гидроксида аммония при 45°C, вносили затравку, обрабатывали дополнительным количеством разбавленного водного раствора NH₄OH, охлаждали, фильтровали и промывали 1-пропанолом/водой, получая 1-этил-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиазин-2(1H)-он в виде формы А.

MS (ESI) m/z 337,6 [M+1]⁺ ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) d=164,1, 160,9, 155,8 155,4, 153,4, 152,0, 144,3, 142,9, 137,6, 137,1, 136,5, 135,2, 134,7, 133,2, 132,0, 119,1, 118,8, 45,7, 34,4, 23,9, 12,. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) d=14,62 (шир. с, 4H), 14,26 (шир. с, 2H), 8,68 (шир. с, 2H), 8,09 (шир. с, 4H), 8,04-7,82 (м, 18H), 7,72 (шир. с, 6H), 4,28-4,17 (м, 12 H), 4,05 (д, J=7,2 Гц, 9H), 4,13-3,93 (м, 3H), 3,35 (шир. с, 2H), 2,73 (шир. с, 18H), 1,18 (т, J=7,0 Гц, 19H), 1,06 (с, 1H).

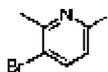
Пример 2. Получение структурных элементов.

Следующие структурные элементы получали и применяли в получении, как описано в настоящем изобретении, или их вариациях, известных в данной области техники.

3-Бром-2-метил-6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин



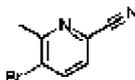
А. 3-Бром-6-йод-2-метилпиридин



Йодид натрия (2 экв.) и 3,6-дибром-2-метилпиридин (1 экв.) смешивали в пропионитриле, и полученную в результате суспензию обрабатывали йодметилсиланом (0,2 экв.) и нагревали до 95°C при перемешивании в атмосфере азота в течение 24 ч. Суспензию охлаждали до комнатной температуры, разбав-

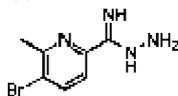
ляли 1:1 смесью этилацетата и воды, и водную и органическую фазу разделяли. Органического слоя промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, тиосульфатом натрия (5% водный раствор) и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая требуемый продукт в виде масла, которое кристаллизовалось до твердого вещества. MS (ESI) m/z 297,8 $[M]^+$, 299,8 $[M+2]^+$.

В. 5-Бром-6-метилпиколинонитрил



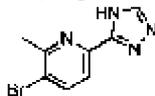
3-Бром-6-йод-2-метилпиридин (1 экв.) и ацетонитрил смешивали и добавляли цианид меди (0,5 экв.) и цианид натрия (0,8 экв.). Реакционную суспензию нагревали до 80°C в течение 24 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и разбавляли гидроксидом аммония (0,5 М водный раствор). Смесью перемешивали 15-30 мин, фильтровали через диатомовую землю, и остаток на фильтре промывали этилацетатом. Фильтрат и промывку смешивали и разбавляли этилацетатом. Водный и органические слои разделяли, и органический слой промывали гидроксидом аммония (0,5 М водный раствор) и насыщенным водным хлоридом натрия, сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 5-бром-6-метилпиколинонитрил в виде формы А. MS (ESI) m/z 196,9 $[M]^+$, 198,9 $[M+2]^+$.

С. 5-Бром-6-метилпиколинимидогидразид.



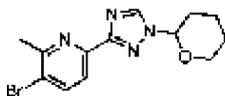
Моногидрат гидразина (2 экв.) добавляли к перемешиваемой 1,2 М суспензии 5-бром-6-метилпиколинонитрила (1 экв.) в этаноле. Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Собранный твердый остаток промывали этанолом и трет-бутилметиловым эфиром. Твердый остаток сушили в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение в виде твердого остатка. MS (ESI) m/z 228,9 $[M]^+$, 230,9 $[M+2]^+$.

Д. 3-Бром-2-метил-6-(4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин.



5-Бром-6-метилпиколинимидогидразид (1 экв.) и муравьиную кислоту (15 экв.) смешивали и нагревали при 100°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли метанолом. Полученную в результате суспензию частично концентрировали при пониженном давлении, и полученную в результате смесь разбавляли метанолом и частично концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате твердый остаток собирали фильтрованием, промывали водой и сушили, получая требуемый продукт в виде твердого остатка. MS (ESI) m/z 238,9 $[M]^+$, 240,9 $[M+2]^+$.

Е. 3-Бром-2-метил-6-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин.



3-Бром-2-метил-6-(4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин (1 экв.), 3,4-дигидро-2Н-пиран (2 экв.) и метансульфо кислоту (0,1 экв.) смешивали в тетрагидрофуране. Реакционную смесь нагревали при 68°C в течение 3,5 ч, охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали триэтиламино (0,4 экв.). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, обрабатывали ацетонитрилом и концентрировали при пониженном давлении при 35°C. Остаток растворяли в ацетонитриле (1 объем) и воде (2,25 объема), и твердый остаток собирали фильтрованием, промывали 20% раствора ацетонитрила в воде и сушили. Неочищенный продукт растирали с гексаном, фильтровали, промывали гексаном и сушили, получая требуемый продукт в виде твердого остатка. MS (ESI) m/z 324,9 $[M+2]^+$.

Составы лекарственных форм показаны в табл. 15. Первоначальное формирование таблетки осуществляли при нормальном комнатном ультрафиолетовом излучении. Состав примесей показан в табл. 16.

Таблица 15. Состав лекарственной формы различных составов в виде таблеток

партия таблеток с покрытием	HPD020-A-001	HPD020-A-002	HPD020-B-001	HPD020-B-002
партия таблеток без покрытия	PDO1-001	PDO 1-002	PDO 1-003	PDO 1-004
соединение 1 (мг)	0,5	0,5	5	5
микрористаллическая целлюлоза (мг)	63,75	83,75	59,25	79,25
частично предварительно желатинизированный кукурузный крахмал (мг)		10		10
моногидрат лактозы, высушенный распылением (мг)	30		30	
кросповидон (мг)		4	4	
кроскармеллоза Na (мг)	4			4
диоксид кремния (мг)	1	1	1	1
стеарат магния (мг)	0,75	0,75	0,75	0,75
суммарная таблетка без покрытия (мг)	100	100	100	100
покрытие опадрай II (мг)	4	4	4	4
суммарная таблетка с покрытием (мг)	104	104	104	104
цвет	розовый	розовый	желтый	желтый

Таблица 16. Состав примесей

соответствующие примеси @ нулевой момент времени	HPD020-A-001	HPD020-A-002	HPD020-B-001	HPD020-B-002
RRT0,87 (окисл. 1)	0,27	0,31	0,26	0,24
RRT 0,94 (окисл. 2)	0,32	0,33	0,22	0,25
RRT 0,96 (окисл. 3)	0,56	0,56	0,47	0,48
суммарно окисленные	1,15	1,2	0,95	0,97
примеси @ t ₀				

Выводы: соединение 1 склонно к окислению, особенно в присутствии света, и ставит проблемы, связанные с химической стабильностью.

Исследование 2: исследование проводили для оценки эффекта антиоксиданта (бутилированного гидрокситолуола, ВНТ) и хелатообразующего агента (эдетата динатрия, Na₂-EDTA) на стабильность соединения 1 в сформулированном продукте. Также оценивали влияние лекарственной формы (таблетка в сравнении с капсулой) на стабильность соединения 1.

Составы лекарственных форм показаны в табл. 17, тогда как данные относительно стабильности представлены в табл. 18. Все способы осуществляли в темноте.

Таблица 17. Состав лекарственной формы

ингредиент	% масс./масс.					
	122711-1	122711-2	122711-3	122711-4	122711-5	122711-6
	капсула	капсула	капсула	капсула	таблетка	капсула
соединение 1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
маннитол (Mannogem EZ)	84	94,1		93,6	83,6	
МСС РН1 12	10		94,1		10	
лактоза						93,6
крахмалгликолят натрия	3	3	3	3	3	3
стеариновая кислота	1	1	1	1	1	1
бутилированный гидрокситолуол		0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Na ₂ -EDTA	0,5			0,5	0,5	0,5
стеарат Mg	1	1	1	1	1	1
в сумме	100	100	100	100	100	100

Таблица 18. Данные относительно стабильности

партия #	122711-1		122711-2		122711-3	
	капсула		капсула		капсула	
продолжительность	T ₀	4 недели	T ₀	4 недели	T ₀	4 недели
RRT 0,87	0,11	0,14	0,11	0,13	0,11	0,14
RRT 0,94	0,08	0,10	0,09	0,11	0,08	0,11
RRT 0,96	0,15	0,15	0,16	0,18	0,16	0,19
сумма всех примесей в результате окисления	0,34	0,39	0,36	0,42	0,35	0,44
партия #	122711-4		122711-5		122711-6	
лекарственная форма	капсула		таблетка		капсула	
продолжительность	T ₀	4 недели	T ₀	4 недели	T ₀	4 недели
RRT 0,87	0,12	0,13	0,11	0,13	0,12	0,14
RRT 0,94	0,08	0,10	0,08	0,10	0,08	0,10
RRT 0,96	0,14	0,16	0,14	0,16	0,15	0,17
сумма всех примесей в результате окисления	0,34	0,39	0,33	0,39	0,35	0,41

Вывод: добавление ВНТ и Na₂-EDTA вместе с избеганием комнатного света, по-видимому, улучшает профиль стабильности соединения 1 в сформулированном продукте. Различия не наблюдали между профилем стабильности лекарственных форм в виде таблеток и капсул.

Исследование 3: дополнительное исследование проводили для изучения влияния покрытия и осушителя на стабильность таблеток соединения 1. Все способы осуществляли при желтом свете, препятствуя любому воздействию УФ света на составы соединения 1.

Состав лекарственной формы приведен в табл. 19, и данные относительно стабильность представлены в табл. 20.

Таблица 19. Состав лекарственной формы в виде таблеток

ингредиент	% масс./масс.
соединение 1	0,5
маннитол (Mannogem EZ)	83,6
МСС PH1 12	10
крахмалгликолят натрия	3
стеариновая кислота	1
бутилированный гидрокситолуол	0,4
Na ₂ -EDTA	0,5
стеарат Mg	1
в сумме	100

Таблица 20. Данные относительно стабильности

Продолжительность, недель	суммарно 40/75					RRT0,87 40/75				
	0	2	4	8	12	0	2	4	8	12
без покрытия	0,84	1,04	0,95	1,83	2,12	0,18	0,31	0,31	0,60	0,76
с покрытием	0,62	0,67	0,60	0,96	1,10	0,14	0,17	0,19	0,25	0,30
с покрытием/осушитель	0,60	0,60	0,54	0,79	0,90	0,13	0,15	0,16	0,21	0,26
Продолжительность, недель	RRT0,94 40/75					RRT0,96 40/75				
	0	2	4	8	12	0	2	4	8	12
без покрытия	0,16	0,23	0,23	0,45	0,50	0,29	0,37	0,34	0,64	0,67
с покрытием	0,10	0,13	0,14	0,20	0,25	0,18	0,23	0,23	0,34	0,36
с покрытием/осушитель	0,09	0,09	0,10	0,13	0,16	0,18	0,20	0,21	0,27	0,30

Вывод: таблетки с покрытием показали меньшие количества примесей в результате окисления по сравнению с таблетками без покрытия. Наличие осушителя показало увеличение стабильности.

Исследование 4: оценивали эффект ВНТ и EDTA в составе в виде таблеток на стабильность соединения 1. Все способы осуществляли в желтом свете, препятствуя любому воздействию УФ-света на составы соединения 1.

Составы лекарственных форм показаны в табл. 21, и данные относительно стабильности представлены в виде qs=сколько нужно или в достаточном количестве (достаточном для достижения 100%).

Табл. 22 - таблетки с пленочным покрытием получали, применяя способ смешения/просеивания/смешения с последующим прессованием и нанесением покрытия. Весь способ осуществляли в желтом свете для сведения к минимуму окисления. Было обнаружено, что бутилированный гидрокситолуол (ВНТ) и EDTA динатрия увеличивают химическую стабильность активного ингредиента в составе.

Таблица 21. Примерные составы таблеток

	% масс./масс.						
	1 (PDO1-070)	2 (PDO1-071)	3 (PDO1-069)	4 (PDO1-068)	5 (PDO1-074)	6 (PDO1-075)	7
партия #							
ингредиенты							
соединение 1 (активный ингредиент)	10	10	10	10	5	5	5
маннитол (Mannogem EZ)	qs	qs	qs	qs	64,85	64,85	64,35
микрокристаллическая целлюлоза (PH 112)	25	25	25	25	25	25	25
крахмалгликолят натрия	3	3	3	3	3	3	3
диоксид кремния	1	1	1	1	1	1	1
стеариновая кислота	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
EDTA динатрия			0,5	0,5			0,5
ВНТ		0,4		0,4			
стеарат магния	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65
в сумме	100	100	100	100	100	100	100
цвет	желтый	желтый	желтый	желтый	желтый	розовый	

qs = сколько нужно или в достаточном количестве (достаточное для достижения 100%)

Таблица 22. Данные относительно стабильности

	примеси в сумме при 40°C/75% RH			
	1 (PDO1-070)	2 (PDO1-071)	3 (PDO1-069)	4 (PDO1-068)
партия				
время 0	0,77	0,66	0,58	0,62
1 месяц	0,69	0,6	0,62	0,65
2 месяца	0,79	0,69	0,72	0,75
3 месяца	1,07	0,91	0,87	0,85

Вывод: оба состава с EDTA и/или ВНТ показали меньше примесей в результате окисления по сравнению с составами без EDTA и ВНТ.

Эксперименты на совместимость смеси. На основе результатов двойной совместимости вспомогательных веществ, исследовали совместимость смесей, определяя, какие комбинации вспомогательных веществ являются совместимыми с соединением 1. После воздействия в течение 4 недель при 40°C/75% RH, соединение было стабильным со всеми комбинациями вспомогательных веществ. Следуя исследованию по совместимости смесей, таблетки прессовали, применяя 3 состава, при двух дозах, низкой (1 мг) и высокой (25 мг), исследуя крайние величины для состава (табл. 23-28 ниже). Из-за максимального взаимодействия между АФИ и вспомогательными веществами, формировали таблетки с низкой дозой для определения химической стабильности активного ингредиента в таблетке. Таблетки с высокой дозой формировали для определения, как АФИ обуславливает механические свойства таблетки и для обнаружения любых потенциальных помех для составов.

Получение таблеток: смеси согласно табл. 23-28 получали следующим способом. Микрокристаллическую целлюлозу взвешивали и добавляли в прямосторонний желтый лабораторный стакан. Крышку закрывали, и стакан встряхивали для того, чтобы покрыть внутреннюю часть стакана. Затем, добавляли активный ингредиент (соединение 1) и смешивали в течение 10 мин при 46 об/мин, применяя мешалку Turbula. Смесь пропускали через сита 25 мэш и смешивали снова в течение 10 мин при 46 об/мин, применяя мешалку Turbula. Полученную в результате смесь пропускали через сита 35 мэш. Затем, добавляли оставшиеся вспомогательные вещества, за исключением смазывающего агента (стеарата магния). Полученную в результате смесь смешивали в течение 10 мин при 46 об/мин, применяя мешалку Turbula. 6 г полученной в результате смеси добавляли в желтый лабораторный стакан, добавляли смазывающий

агент и смешивали в течение 1 мин и 35 с при 46 об/мин, применяя мешалку Turbula. Для составов таблеток с низкой дозой, 140 мг таблетки получали, применяя 7,14 мм пуансон и матрицу. Для составов таблеток с высокой дозой, 400 мг таблетки получали, применяя 10,3 мм пуансон и матрицу.

Таблица 23. Состав таблеток с низкой дозой # 1

марка	ингредиент	источник	количество (% по весу)
	соединение 1		0,7
Avicel PH-102	микrokристаллическая целлюлоза	FMC Biopolymer	38,1
Pearlitol 160C	маннитол	Roquette	57,2
Ac-di-Sol	карбоксиметилцеллюлоза натрия	FMC Biopolymer	3,0
Tablube	стеарат магния	Nitika Chemicals	1,0

Таблица 24. Состав таблеток с низкой дозой #2

марка	ингредиент	источник	количество (% по весу)
	соединение 1		0,7
Avicel PH-102	микrokристаллическая целлюлоза	FMC Biopolymer	75,3
Starch 1500	предварительно желатинизированный крахмал	Colorcon	20,0
Ac-di-Sol	карбоксиметилцеллюлоза натрия	FMC Biopolymer	3,0
Tablube	стеарат магния	Nitika Chemicals	1,0

Таблица 25. Состав таблеток с низкой дозой #3

марка	ингредиент	источник	количество (% по весу)
	соединение 1		0,7
Avicel PH-102	микrokристаллическая целлюлоза	FMC Biopolymer	38,1
Tablettose 80	моногидрат лактозы	Meggle Pharma	57,2
Ac-di-Sol	карбоксиметилцеллюлоза натрия	FMC Biopolymer	3,0
Tablube	стеарат магния	Nitika Chemicals	1,0

Таблица 26. Состав таблеток с высокой дозой #1

марка	ингредиент	источник	количество (% по весу)
	соединение 1		25,0
Avicel PH-102	микrokристаллическая целлюлоза	FMC Biopolymer	28,4
Pearlitol 160C	маннитол	Roquette	42,6
Ac-di-Sol	карбоксиметилцеллюлоза натрия	FMC Biopolymer	3,0
Tablube	стеарат магния	Nitika Chemicals	1,0

Таблица 27. Состав таблеток с высокой дозой #2

марка	ингредиент	источник	количество (% по весу)
	соединение 1		25,0
Avicel PH-102	микrokристаллическая целлюлоза	FMC Biopolymer	51,0
Starch 1500	предварительно желатинизированный крахмал	Colorcon	20,0
Ac-di-Sol	карбоксиметилцеллюлоза натрия	FMC Biopolymer	3,0
Tablube	стеарат магния	Nitika Chemicals	1,0

Таблица 28. Состав таблеток с высокой дозой #3

марка	ингредиент	источник	количество (% по весу)
	соединение 1		25,0
Avicel PH-102	микrokристаллическая целлюлоза	FMC Biopolymer	28,4
Tablettose 80	моногидрат лактозы	Meggle Pharma	42,6
Ac-di-Sol	карбоксиметилцеллюлоза натрия	FMC Biopolymer	3,0
Tablube	стеарат магния	Nitika Chemicals	1,0

Приведенные выше составы подвергали 6 недельному исследованию на стабильность.

ВЭЖХ анализ осуществляли, применяя Kinetex C18, 4,6×100 мм, 2,6 мкм колонку. Подвижная фаза А: 20 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5 v/v); подвижная фаза В: 20 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (10:90 v/v), применяя следующий градиент:

время (мин)	А%	В%	кривая
0	100	0	линейный
1	100	0	линейный
10	0	100	линейный
10,1	100	0	линейный
16	100	0	линейный

Скорость потока: 1 мл/мин; температура колонки: 40°C; УФ детектор 250 нм; вводимый объем: 12 мкл; продолжительность цикла: 16 мин.

Таблетки с низкой дозой подвергали стрессовому воздействию в течение 6 недель при 50°C/80% RH; при проведении анализа и исследования растворения. Через 6 недель при 50°C/80% RH, анализ таблеток с низкой дозой (1 мг) сравнивали с первоначальным моментом времени для 3 составов, исследуемых на стабильность. Первоначальное растворение и растворение через 6 недель для таблеток с низкой дозой были сравнимы в пределах +1-5% для состава 1 и ±10% для составов 5 и 9.

неделя	анализ	чистота
состав 1		
0	96,0%	98,2%
6	98,6%	98,6%
состав 5		
0	96,1%	98,3%
6	94,1%	98,6%
состав 9		
0	105,7%	98,4%
6	106,2%	98,7%

Таблетки с высокой дозой подвергали стрессовому воздействию в течение 4 недель при 40°C/75% RH. Первоначально, состав содержал 25% лекарственного средства. Однако физико-механические свойства соединения допускают создание таблеток с приемлемыми физико-химическими свойствами. Следовательно, содержание лекарственного средства снижают до 10%. При меньшем содержании лекарственного средства, состав обладает гораздо более приемлемыми свойствами для таблетирования на быстром прессе. Через 4 недели при 40°C/75% RH, не наблюдали значительных изменений в растворении таблеток с высокой дозой (25 мг) для 3 составов.

На основании результатов экспериментов сделан вывод, что трудно формулировать таблетку, когда содержание лекарственного средства является большим, чем 10%. При больших содержаниях лекарственного средства, физико-механические свойства состава определяются АФИ, а не вспомогательными веществами. При высоких содержаниях лекарственного средств, плохие физические свойства АФИ приводят к сцепляемости и низкой сыпучести. Состав с плохой сыпучестью делает трудным воспроизводимое получение таблеток на высокоскоростном таблеточном прессе. Для таблеток и с низкой и с высокой дозой, состав 1 давал профили растворения с наименьшими изменениями после исследования на стабильность.

6.5. Таутомерия соединения 1

ЯМР исследования осуществляли для анализа таутомеров соединения 1. Два таутомера наблюдали при относительной распространенности 70/30 ЯМР. Смотри фиг. 26. Наблюдался отличительный ^{13}C химический сдвиг приблизительно 161 ppm для положения 5 минорного таутомера, по сравнению с приблизительно 150 ppm химическим сдвигом для положения 5 основного таутомера. HMBC корреляция между ^1H и $^{13}\text{C}/^5\text{C}$ подтверждала данный результат. ЯМР данные показаны на фиг. 27-30 и в табл. 29 и табл. 30 ниже. Все данные получали на Varian Inova 500 NMR спектрометре в DMSO- d_6 при 25°C с Varian pentaprobe, применяя импульсную последовательность, предоставляемую продавцом. Количественные ^1H и ^{13}C данные получали с 10 секундной задержкой релаксации в присутствии Cr (III) ацетилацетонида.

Таблица 29. ^1H и ^{13}C ЯМР сигналы для таутомеров соединения 1

положение	^{13}C	^1H
3	152.0	8.07
4	NA	14.60
5	153.4	NA
6	144.3	NA
7	118.8	7.97
9	137.7	8.03
10	133.2	NA
11	155.8	NA
12	135.4	NA
13	135.2	7.92
15	134.7	NA
17	142.9	NA
18	NA	7.70
20	164.1	NA
21	45.7	4.21
22	34.6	4.04
23	12.4	1.17
25	23.9	2.72

Таблица 30. ^1H и ^{13}C ЯМР сигналы для таутомеров соединения 1

Position	^{13}C	^1H
1	NA	14.24
3	144.5	8.67
5	160.9	NA
6	148.1	NA
7	119.1	7.97
9	137.1	7.92
10	132.0	NA
11	155.4	NA
12	137.0	NA
13	135.0	7.92
15	134.7	NA
17	142.8	NA
18	NA	7.64
20	164.1	NA
21	45.7	4.21
22	34.6	4.04
23	12.4	1.17
25	23.9	2.66

6.6. Исследование биодоступности/зависимости эффективности препарата от приема пищи/от состава и времени приема пищи

Состав для таблеток соединения 1 разрабатывали в качестве альтернативы активного фармацевтического ингредиента (АФИ)-в-капсуле (АВК) для будущих клинических исследований, в случае сравнения фармакокинетических (РК) профилей двух составов. РК соединения 1 хорошо охарактеризованы на субъектах, которым вводили различные дозы и подвергали различным режимам дозирования АВК соединения 1. Данное дополнительное исследование биодоступности/зависимости эффективности препарата от приема пищи/от состава и времени приема пищи имело целью обеспечить внутрииндивидуальные РК сравнения для настоящего АВК и впервые сформулированной таблетки и оценить влияние приема пищи на биодоступность соединения 1, определяя, можно ли отменять ограничения на воздержание от приема пищи вблизи дозирования соединения 1. Исследование биодоступности будет включать вплоть до 12 подлежащих оценке взрослых пациентов с любой солидной опухолью.

В предшествующем клиническом исследовании, соединение 1 считали хорошо переносимым во всем оцениваемом диапазоне доз, и оно показывало профиль безопасности, соответствующий опубликованным данными для других агентов, мишенью которых является mTOR и родственные клеточные пути. На протокол, определяли, что и 25 мг ежедневно 10 мг два раза в сутки являются режимами максимально переносимой дозы (МТД), причем последний выбран для дополнительной оценки.

На основании хорошей переносимости соединения 1, интенсивность способов традиционного мониторинга снижали в данном дополнительном исследовании, ограничивая исследуемый материал субъектами без компромиссной безопасности.

Основные задачи данного дополнительного исследования, которое ограничено взрослыми субъектами 18 лет или старше с любой запущенной солидной опухолью, представляют собой: (1) охарактеризование и оценку фармакокинетики соединения 1, вводимого в виде единичной пероральной дозы таблетки и составов типа АФИ-в-капсуле и (2) охарактеризование влияния приема пищи на фармакокинетику соединения 1, вводимого в виде единичной пероральной дозы соединения 1 с пищей с высоким содержанием жира.

Основная конечная точка будет характеризовать фармакокинетику соединения 1 в плазме и моче у одних и тех же субъектов в условиях натощак после введения АВК соединения 1 и таблетки, и в условиях приема лекарственного средства после еды и натощак после введения сформулированной таблетки, для следующих переменных: C_{\max} , $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} , T_{\max} , $t_{1/2}$, CL/F и Vz/F . РК параметры будут оценивать, применяя модельно-независимые способы.

Исследование имело рандомизированный, однодозовый план без контроля плацебо с 3 обработками, 3 периодами и 3 последовательностями для 12 субъектов. Субъекты будут завершать данное дополнительное исследование РК в течение периода приблизительно 10-19 дней перед началом основной фазы исследования (фиг. 33). Три терапии будут осуществлять в 3 отдельных периода одним и тем же субъектам после ночного голодания, по меньшей мере, в течение 6 ч, следующим способом:

Терапия 1: одна 10 мг АВК соединения 1, вводимая натощак.

Терапия 2: одна 10 мг таблетка испытуемого соединения 1, вводимая натощак.

Терапия 3: одна 10 мг таблетка испытуемого соединения 1, вводимая в условиях приема лекарственного средства после еды.

В 1 день 1 периода, субъектов будут распределять случайным образом в одну из следующих 3 последовательностей введения лекарственных средств:

Последовательность 1 (n=4): терапия 1→терапия 2→терапия 3.

Последовательность 2 (n=4): терапия 2→терапия 3→терапия 1.

Последовательность 3 (n=4): терапия 3→терапия 1→терапия 2.

В 1 день терапии 1 и 2, субъектам будут вводить единичную дозу АВК или таблетки соединения 1, соответственно с приблизительно 240 мл негазированной воды комнатной температуры. Взятие образцов крови для определения РК будут осуществлять перед введением дозы и через 0,5 ч ±5 мин, 1 ч ±5 мин, 1,5 ч ±10 мин, 3 ч ±10 мин, 5 ч ±15 мин, 8 ч ±15 мин, 24 ч ±30 мин и 48 ч ±60 мин после введения дозы.

В 1 день терапии 3, через 30 мин ±5 мин после кормления под наблюдением стандартным завтраком, субъектам будут вводить единичную дозу таблетки соединения 1. Взятие образцов крови для определения РК будут осуществлять перед введением дозы и через 0,5 ч ±5 мин, 1 ч ±5 мин, 1,5 ч ±10 мин, 3 ч ±10 мин, 5 ч ±15 мин, 8 ч ±15 мин, 24 ч ±30 мин и 48 ч ±60 мин после введения дозы.

Отбор образцов крови через 48 ч можно не осуществлять, если первоначальные результаты для субъектов показали, что это не необходимо.

Стандартную пищу с высоким содержанием жиров, предоставляемая в исследовательский центр, будут давать приблизительно за 30 мин перед терапией 3. Будут записывать начальный и конечный момент приема пищи и приблизительный процент потребленной пищи. Данный прием пищи включает высокожировое (приблизительно 50% суммарного калорийного содержания пищи), высококалорийное (приблизительно 800-1000 калорий) питание с приблизительно 150, 250 и 500-600 калорий, разделенны-

ми между белками, углеводами и жирами, соответственно. Стандартная высокожировая пища состоит из 2 яиц, обжаренных в масле, 2 полосок бекона, 2 ломтиков тоста с маслом, 4 унций картофельных оладий и 8 унций цельного молока. Можно делать замены, при условии, что пища обеспечивает аналогичное количество калорий из белков, углеводов и жиров, и имеет сравнимый объем и вязкость пищи.

Таблетку будут вводить с приблизительно 240 мл негазированной воды комнатной температуры. После введения дозы, субъектов продолжали держать натошак в течение, по меньшей мере, 3 ч после введения дозы.

Отмывочный интервал между дозами между 1 днем 1 периода и 1 днем 2 периода, и 1 днем 2 периода и 1 днем 3 периода может быть в диапазоне 48-168 ч (2-7 дней), в зависимости от потребностей субъекта/графика.

Подлежащий оценке субъект представляет собой субъекта, который завершает, по меньшей мере, или терапии 1 и 2 или терапии 2 и 3; за исключением специальных обстоятельств, одобренных спонсором, оценки всех 3 терапий будет завершаться каждым субъектом. Неподлежащие оценке субъекты будут заменены по усмотрению спонсора.

После отбора конечного образца для РК в 3 день 3 периода, субъекты начинают терапию и фазу оценочного исследования непрерывного дозирования ежедневных 28-дневных циклов АВК капсул соединения 1 без необходимости повторного скрининга.

Критериями включения являются: (1) понимание и добровольное подписание документа об информированном согласии перед проведением любых обследований/процедур, предусмотренных исследованием; (2) мужчина и женщина, 18 лет или старше с гистологическим или цитологическим подтверждением запущенных нерезектабельных солидных опухолей, ХЛЛ, НХЛ или ММ, включая мужчин и женщин, у которых заболевание прогрессирует (или которые неспособны переносить) при стандартной противораковой терапии или для которых не существует другой общепринятой терапии; субъекты с саркомой Юинга могут иметь возраст 12 лет или старше (3) согласие на проведении биопсии опухоли; (4) ECOG PS 0 или 1; (5) следующие данные лабораторных анализов: (i) абсолютное содержание нейтрофилов (ANC) $>1,5 \times 10^9/\text{л}$; (ii) гемоглобин (Hgb) >9 г/дл; (iii) тромбоциты (plt) $>100 \times 10^9/\text{л}$; (iv) калий в нормальном диапазоне или корректируемый пищевыми добавками; (v) AST/SGOT и ALT/SGPT $<2,5 \times$ верхний предел нормы (ВПН) или $<5,0 \times$ ВПН, если присутствует опухоль печени; (vi) суммарный билирубин в сыворотке $<1,5 \times$ ВПН или $<2 \times$ ВПН, если присутствует опухоль печени; (vii) креатинин в сыворотке $<1,5 \times$ ВПН, или 24-часовой клиренс >50 мл/мин; и (viii) отрицательный серологический тест на беременность или тест мочи на беременность в пределах 72 ч перед началом исследуемого типа терапии у женщин со способностью к деторождению; и (6) возможность придерживаться графика визитов, предусмотренных исследованием, и других требований протокола.

Критериями исключения являются: (1) симптоматические метастазы в центральной нервной системе; (2) имеющийся острый или хронический панкреатит; (3) любая периферическая нейропатия >2 степени NCI CTCAE; (4) упорный понос или малабсорбция $> \text{NCI } 2$ степени CTCAE, несмотря на лечение нарушение глотания; (5) нарушенная сердечная функция или клинически значимое сердечное заболевание, включая любое из следующих: (i) ФВЛЖ $<45\%$ как определено MUGA сканом или эхокардиографией; (ii) полная блокада левого пучка Гиса или двухпучковая блокада; (iii) врожденный синдром удлиненного интервала QT; (iv) постоянная или в анамнезе клинически значимая желудочковая аритмия или фибрилляция предсердий; (v) QTcF >460 мс на скрининговой ЭКГ (среднее трех регистраций); (vi) нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда <3 месяцев до начал введения соединения 1; (vii) другое клинически значимое заболевание сердца, такое как застойная сердечная недостаточность, требующая лечения, или неконтролируемая гипертония (кровяное давление $>160/95$ мм рт ст); (6) сахарный диабет при активном лечении, или субъекты с одним из следующих: (i) уровень глюкозы в крови натошак (FBG) >126 мг/дл (7,0 ммоль/л) или (ii) HbA1c $>6,5\%$; (7) другие тяжелые и/или неконтролируемые сопутствующие заболевания (например, активную или неконтролируемую инфекцию), которые могут вызывать неприемлемую угрозу безопасности или негативно сказываться на соблюдении протокола; (8) предшествующее системное противораковое лечение или исследовательские способы <5 периодов полувыведения или 4 недель, в зависимости от того, какой срок является более коротким, перед началом введения исследуемого препарата, или субъекты, которые не восстановились от побочных эффектов данной терапии; (9) радикальная хирургия <2 недель перед началом введения исследуемого препарата, или субъекты, которые не восстановились от побочных эффектов данной терапии. Субъекты должны восстановиться от любых эффектов недавней радиотерапии, которые могут исказить оценку безопасности исследуемого препарата. Аутологичный трансплантат стволовых клеток <3 месяцев перед началом введения исследуемого препарата; (10) беременность или грудное кормление; (11) взрослые, способные к деторождению, не применяющие двух форм контрацепции: (i) женщины, способные к деторождению, должны быть согласны применять две адекватные формы способов контрацепции одновременно (одна должна быть негормональной) с момента подачи информированного согласия до 28 дней после последней дозы соединения 1. женщины, способные к деторождению, определенные как половозрелые женщины, которые не подвергались удалению матки или двусторонней овариэктомии, или которые не являются естественно по-

стменопаузальными (т.е., которые не менструируют вообще) в течение >24 последовательных месяцев, и (11) мужчины, имеющие партнеров, которые являются женщинами, способными к деторождению, должны быть согласны, что они и/или их партнеры будут применять, по меньшей мере, два эффективных способа контрацепции (включая один барьерный способ) при занятии репродуктивной половой активностью в течение исследования с момента информированного согласия, и будут избегать зачатия в течение 28 дней после последней дозы соединения 1; (12) имеющаяся инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ); (13) имеющаяся хроническая инфекция вирусом гепатита В или С (ВГВ/ВГС), если она не является сопутствующим заболеванием у субъектов с ГЭК; (14) любое значительное заболевание, отклонения лабораторных показателей от нормы или психиатрическое заболевание, которые будут препятствовать субъектам участвовать в исследовании, включая неспособность проглатывать капсулы в отсутствие желудочной/тонкокишечной питательной трубки; (15) любое заболевание, включающее наличие отклонений лабораторных показателей от нормы, которое подвергает субъектов неприемлемому риску, если они собираются принимать участие в данном исследовании; (16) любое заболевание, которое нарушает способность интерпретировать данные исследования; и (17) сопутствующая активная вторичная злокачественная опухоль, для которой субъект получает терапию, исключая немеланоматозный рак кожи или карциному шеи.

Субъекты с гематологическими злокачественными опухолями или МГБ специально исключают из участия, как и любых субъектов моложе 18 лет.

Субъектов будут обследовать по телефону или в клинические 28 ±2 дни до последней дозы соединения 1, определяя статус любых непроявленных вредных эффектов, и будут ли возникать новые осложнения.

Концентрации в плазме соединения 1 и РК параметры после осуществления терапии 1, 2 и 3 будут обобщать, применяя описательную статистику. РК параметры для плазмы будут рассчитывать, применяя модельно-независимые способы и фактические моменты времени отбора образцов крови.

Описательные РК сводные данные (например, N, среднее, SD, CV%, геометрическое среднее, геометрический CV%, медиану, мин и макс) будут представлять по необходимости. Будут генерировать графики отдельных и средних концентраций относительно времени. Дисперсионный анализ (ANOVA) будут проводить по трансформированной по натуральному $\log AUC_{0-t}$, $AUC_{0-\infty}$ и C_{\max} для соединения 1. Модель ANOVA будет включать терапию (1, 2 или 3), последовательность и период в качестве фиксированных эффектов, и субъекта, включенного в последовательность, в качестве случайного эффекта. Будут предоставлять отношения геометрических средних (терапия 2/1 и 3/2) и их 90% доверительные интервалы. Для T_{\max} , непараметрический анализ будут применять для получения медианных расхождений.

Варианты осуществления, описанные в настоящем изобретении, не ограничиваются объемом конкретных вариантов осуществления, описанных в примерах, которые предполагаются для иллюстрации некоторых аспектов описанных вариантов осуществления, и любые варианты осуществления, которые являются функционально эквивалентными, включены в настоящее изобретение.

Действительно, различные модификации вариантов осуществления, описанных в настоящем изобретении, являются дополнением к вариантам осуществления, показанным и описанным в настоящем изобретении, ясны специалистам в данной области техники и предполагаются включенными в объем прилагаемой формулы изобретения.

Цитируют ряд ссылок, содержание которых включено в настоящее изобретение с помощью ссылки во всей своей полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для лечения и профилактики рака, содержащая 1-этил-7-(2-метил-6-(4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-б]пиазин-2(1Н)-он или его фармацевтически приемлемую соль или таутомер, и маннит, микрокристаллическую целлюлозу, крахмалгликолят натрия, диоксид кремния, стеариновую кислоту, дигидрат двуназатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты и стеарат магния.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где фармацевтическая композиция содержит 10-20% по весу 1-этил-7-(2-метил-6-(4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-б]пиазин-2(1Н)-она или его фармацевтически приемлемой соли или таутомера, 70-90% по весу маннита, 1-5% по весу крахмалгликолята натрия и 0,1-2% по весу стеарата магния.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, где фармацевтическая композиция содержит 10% по весу 1-этил-7-(2-метил-6-(4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-б]пиазин-2(1Н)-она или его фармацевтически приемлемой соли или таутомера.

4. Фармацевтическая композиция по п.1, где фармацевтическая композиция содержит 25% по весу микрокристаллической целлюлозы.

5. Фармацевтическая композиция по п.1, где фармацевтическая композиция содержит 3% по весу крахмалгликолята натрия.

6. Фармацевтическая композиция по п.1, где фармацевтическая композиция содержит 0,5% по весу

дигидрата динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты.

7. Фармацевтическая композиция по п.1, где фармацевтическая композиция содержит 10% по весу 1-этил-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-она или его фармацевтически приемлемой соли или таутомера, 25% по весу микрокристаллической целлюлозы, 3% по весу крахмалгликолята натрия, 0,5% по весу дигидрата динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты и 0,65% по весу стеарат магния.

8. Способ лечения рака, включающий введение пациенту, страдающему от рака, фармацевтической композиции по п.1, где рак представляет собой мультиформную глиобластому, плоскоклеточный рак головы и шеи, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, саркому Юинга, хроническую лимфоцитарную лейкемию или мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому.

9. Способ по п.8, где рак представляет собой мультиформную глиобластому.

10. Способ по п.9, где мультиформная глиобластома характеризуется метилированием Об-метилгуанин-DNA метилтрансферазы (MGMT).

11. Способ по п.8, где рак представляет собой плоскоклеточный рак головы и шеи.

12. Способ по п.11, где плоскоклеточный рак головы и шеи характеризуется делецией хромосомы 11q22 или потерей экспрессии мутированной телеангиэктатической атаксии (ATM).

13. Способ по п.8, где рак представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

14. Способ по п.13, где кастрационно-резистентный рак предстательной железы представляет собой сверхэкспрессирующий E-двадцать шесть (ETS) кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

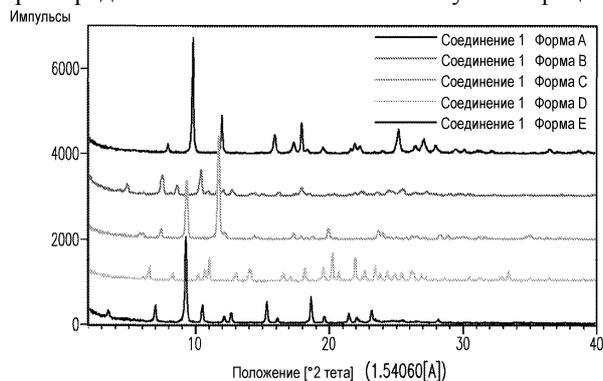
15. Способ по п.8, где рак представляет собой саркому Юинга.

16. Способ по п.15, где саркома Юинга представляет собой сверхэкспрессирующую E-двадцать шесть (ETS) саркому Юинга.

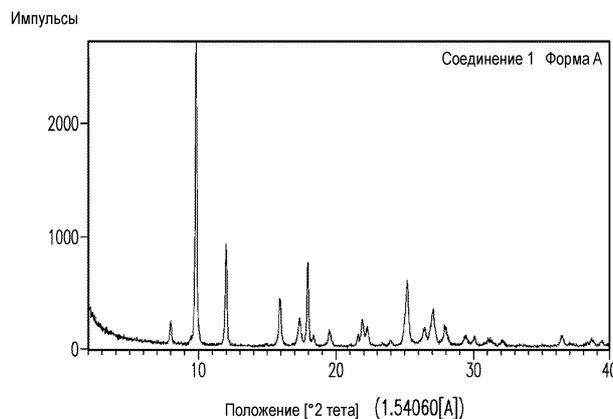
17. Способ по п.8, где рак представляет собой хроническую лимфоцитарную лейкемию.

18. Способ по п.17, где хроническая лимфоцитарная лейкемия характеризуется делецией хромосомы 11q22, потерей экспрессии ATM, мутацией IgVH, IgVH дикого типа, p53/ATM дикого типа, мутацией p53 или дисфункциональным p53.

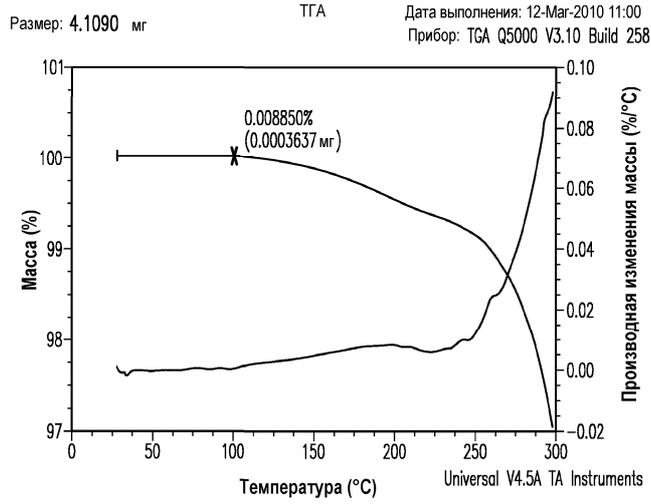
19. Способ по п.8, где рак представляет собой мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому.



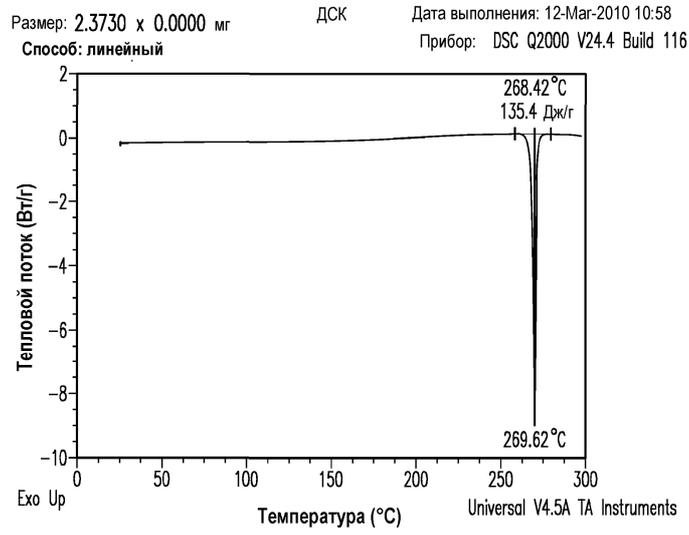
Фиг. 1



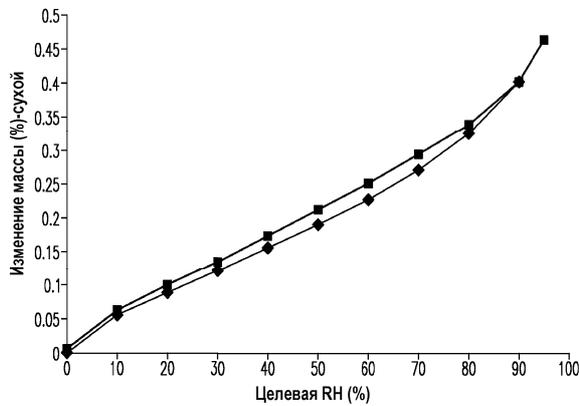
Фиг. 2



Фиг. 3

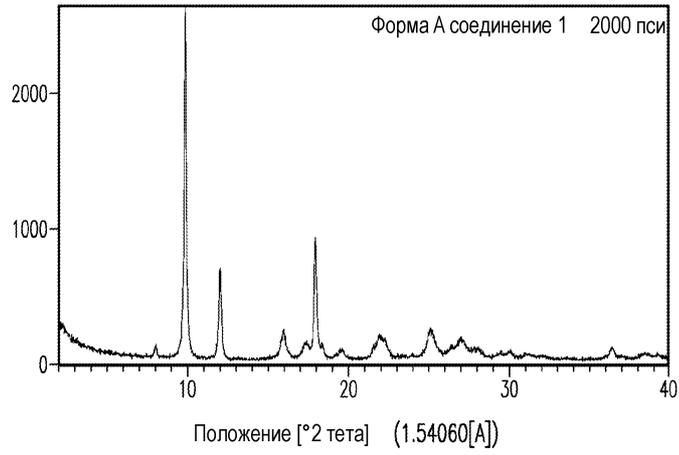


Фиг. 4



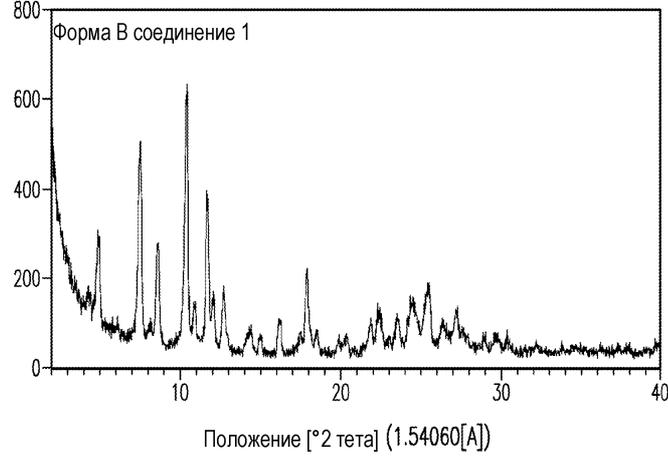
Фиг. 5

Импульсы



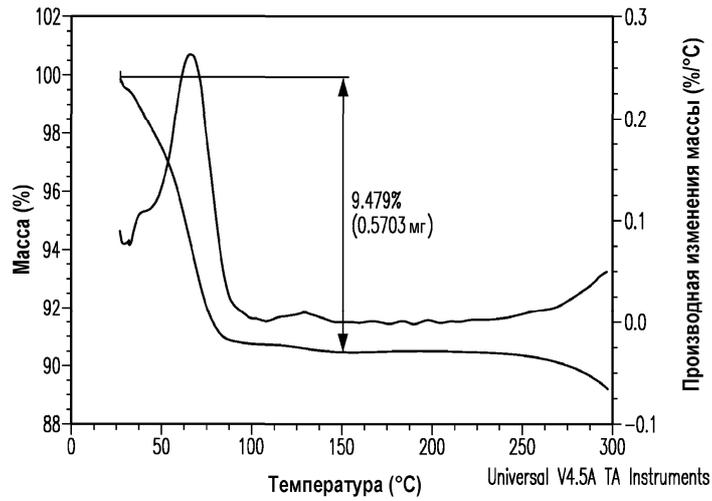
Фиг. 6

Импульсы



Фиг. 7

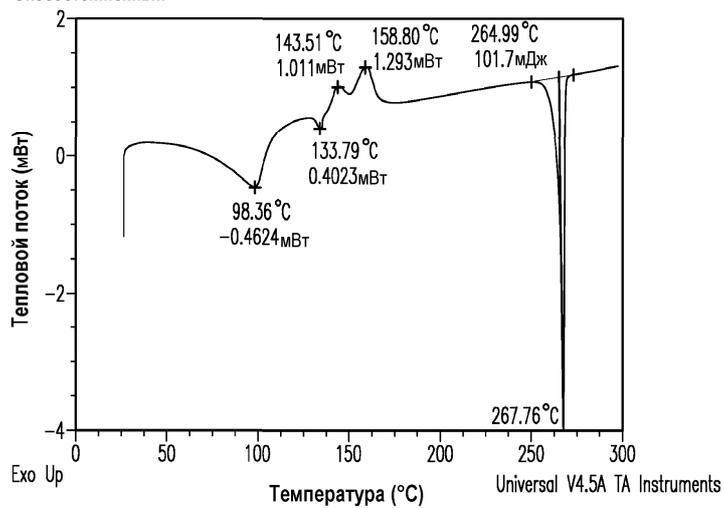
Размер: 6.1060 мг ТГА Дата выполнения: 29-Мар-2010 10:26
 Комментарий: партия #7541-096-G Прибор: TGA Q5000 v3.10 Build 258



Фиг. 8

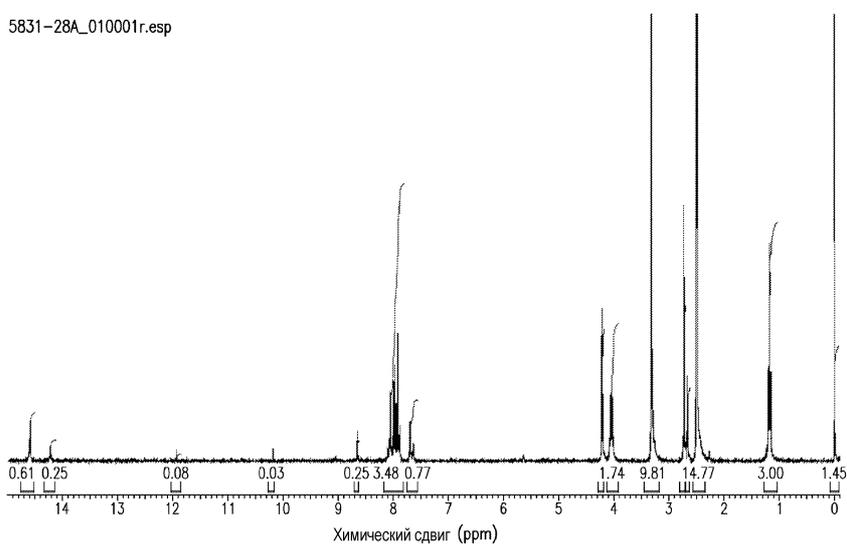
037683

Размер: 0.0000 x 0.0000 мг ДСК Дата выполнения: 24-Мар-2010 14:07
Способ: линейный Прибор: DSC Q2000 V24.4 Build 116

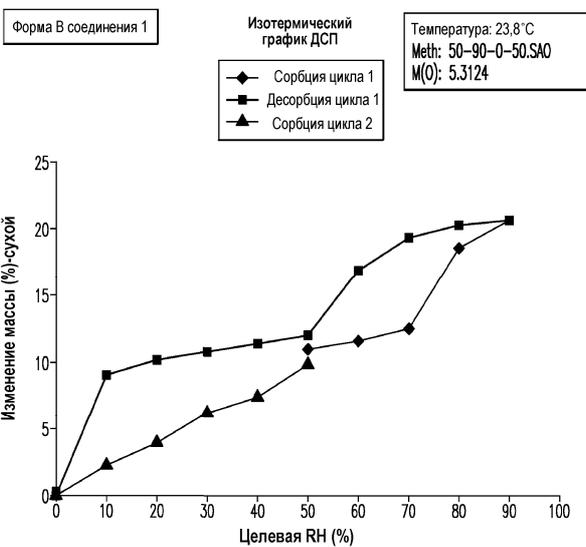


Фиг. 9

5831-28A_010001r.esp

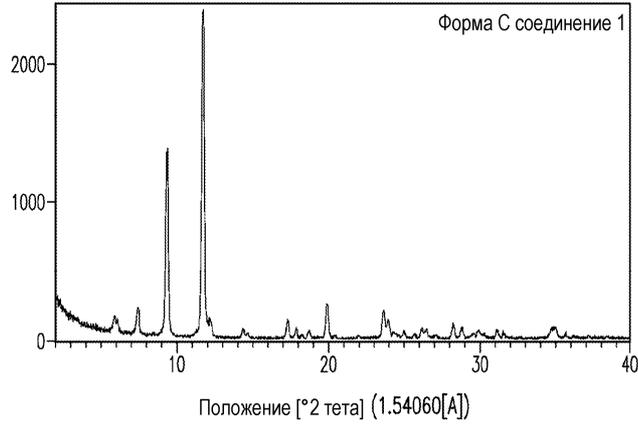


Фиг. 10



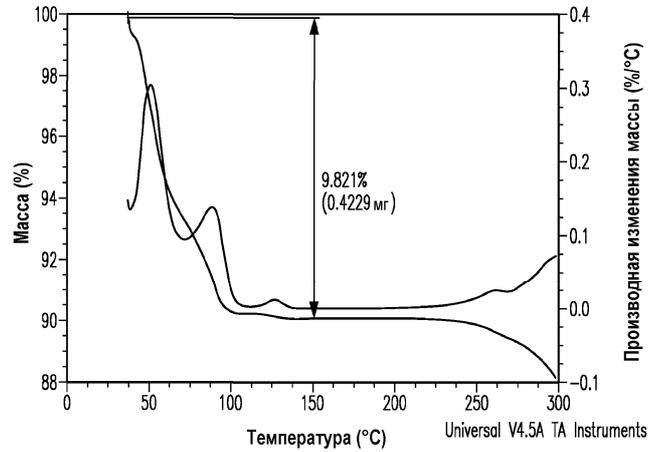
Фиг. 11

Импульсы



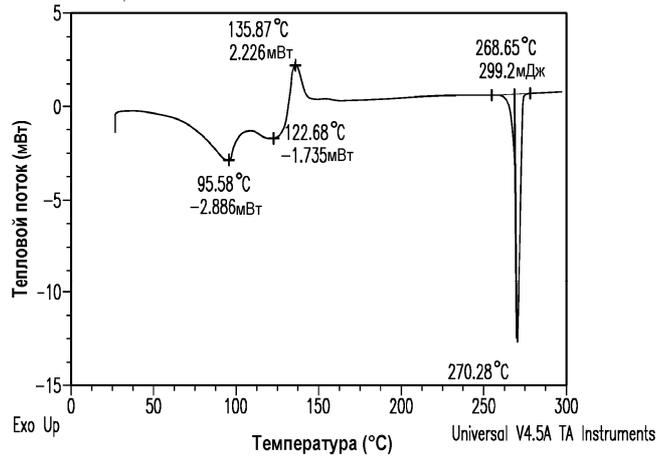
Фиг. 12

Размер: 4.3060 мг ТГА Дата выполнения: 29-Мар-2010 11:48
 Комментарий: партия #7541-096-G Прибор: TGA Q5000 v3.10 Build 258



Фиг. 13

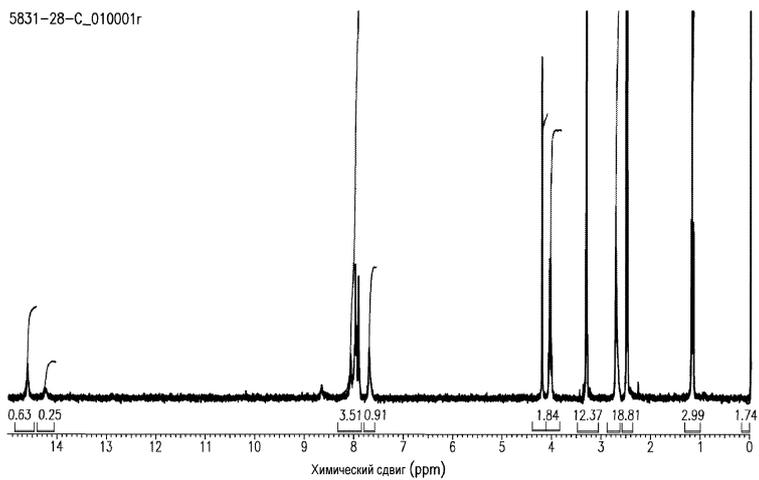
Размер: 0.0000 x 0.0000 мг ДСК Дата выполнения: 24-Мар-2010 15:15
 Способ: линейный Прибор: DSC Q2000 V24.4 Build 116



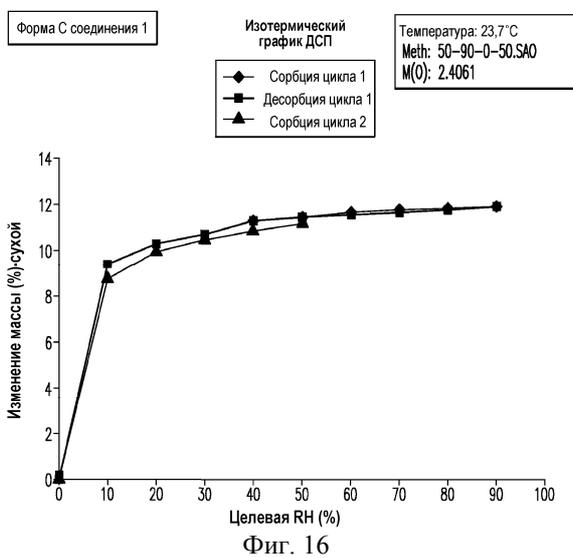
Фиг. 14

037683

5831-28-C_010001r

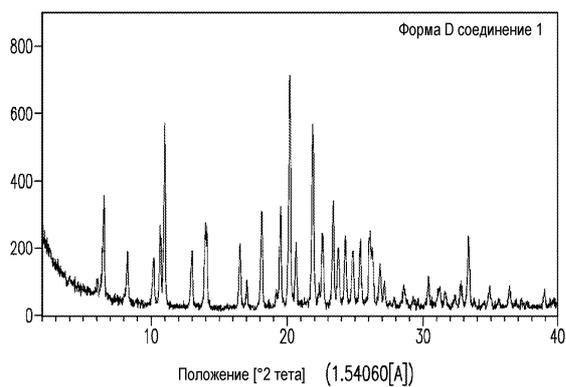


Фиг. 15



Фиг. 16

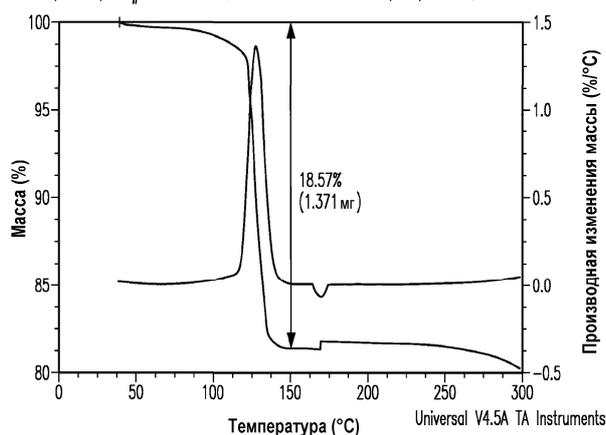
Импульсы



Фиг. 17

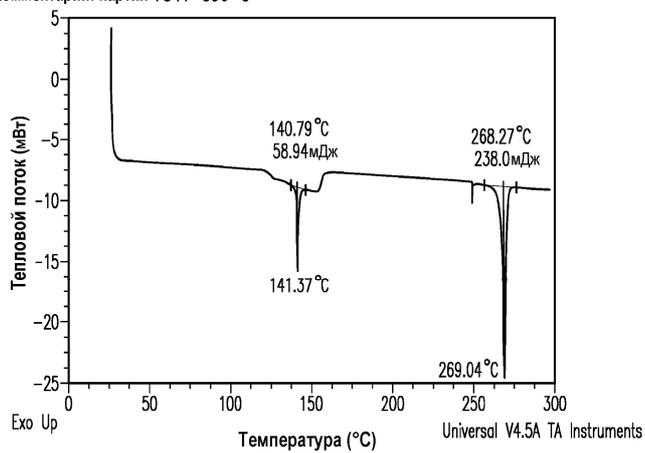
037683

Размер: 7.3820 мг ТГА Дата выполнения: 29-Мар-2010 13:10
Комментарий: партия #7541-096-G Прибор: TGA Q5000 V3.10 Build 258



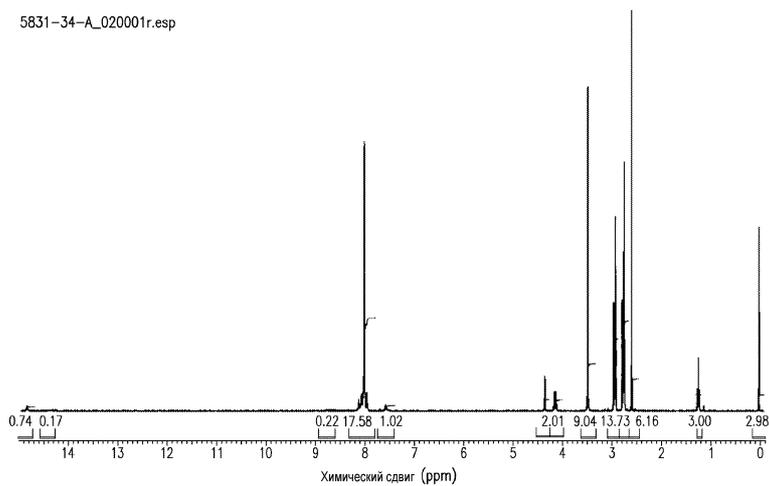
Фиг. 18

Размер: 0.0000 x 0.0000 мг ДСК Дата выполнения: 24-Мар-2010 10:42
Способ: линейный Прибор: DSC Q2000 V24.4 Build 116
Комментарии: партия 7541-096-G



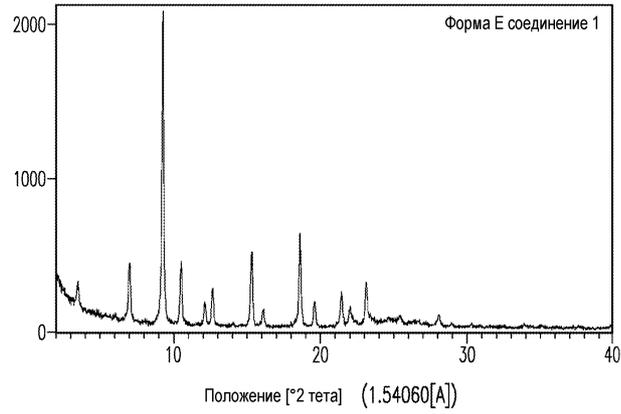
Фиг. 19

5831-34-A_020001r.esp



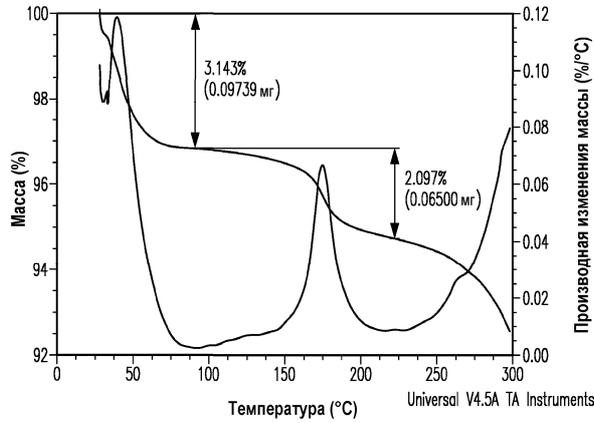
Фиг. 20

Импульсы



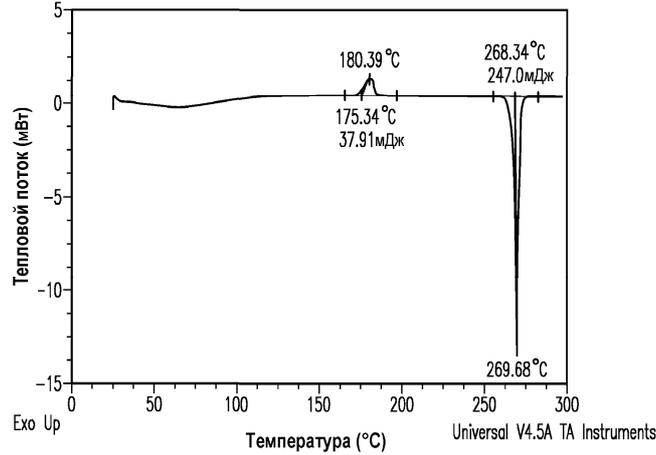
Фиг. 21

Размер: 3.0990 мг ТГА Дата выполнения: 21-Jul-2010 15:03
 Прибор: TGA Q5000 V3.10 Build 258

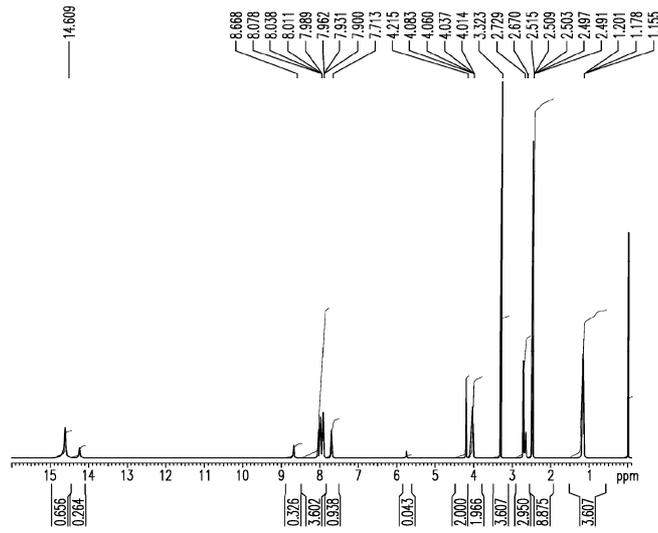


Фиг. 22

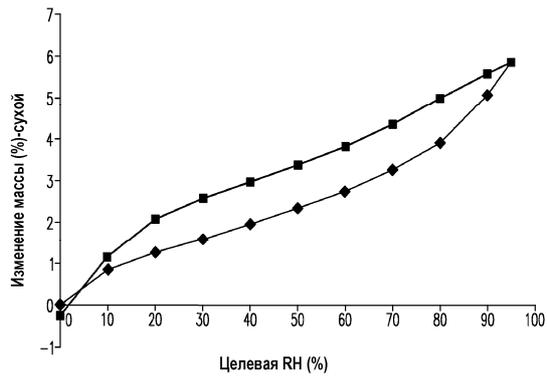
Размер: 0.0000 мг ДСК Дата выполнения: 21-Jul-2010 11:22
 Способ: линейный Прибор: DSC Q2000 V24.4 Build 116



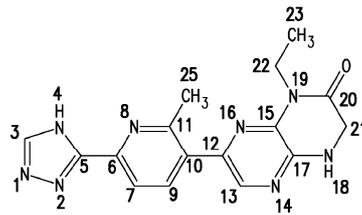
Фиг. 23



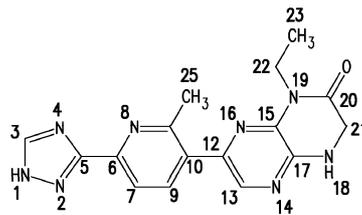
Фиг. 24



Фиг. 25



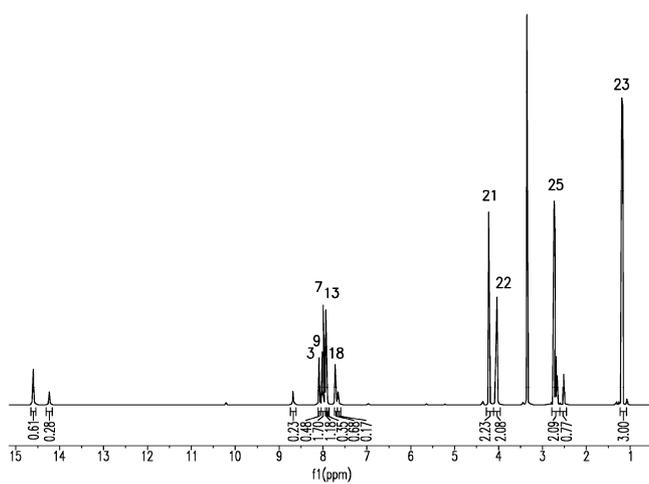
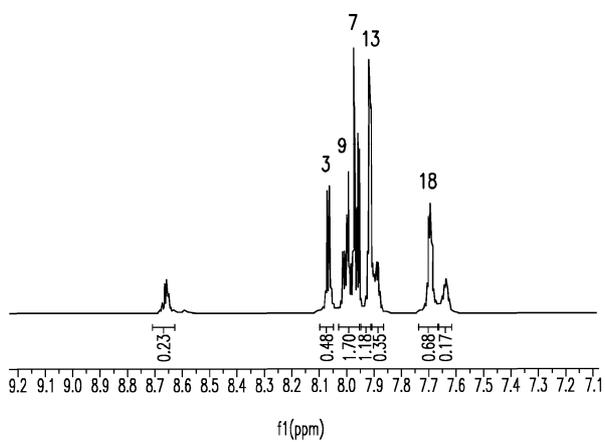
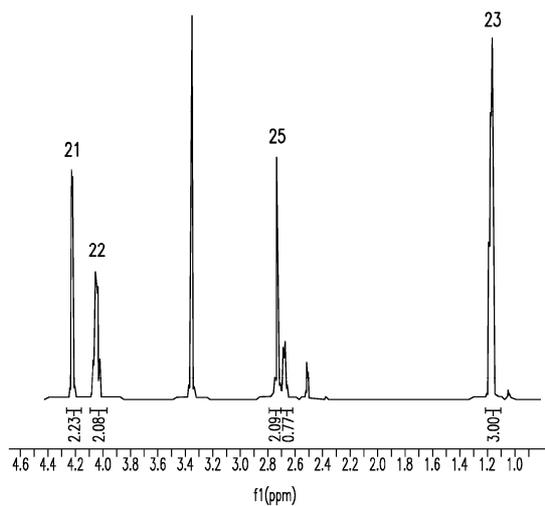
(70% основной таутомер)



(30% неосновной таутомер)

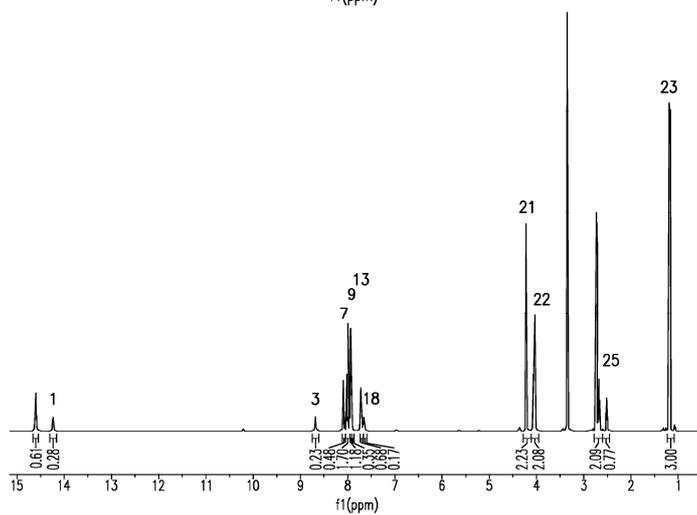
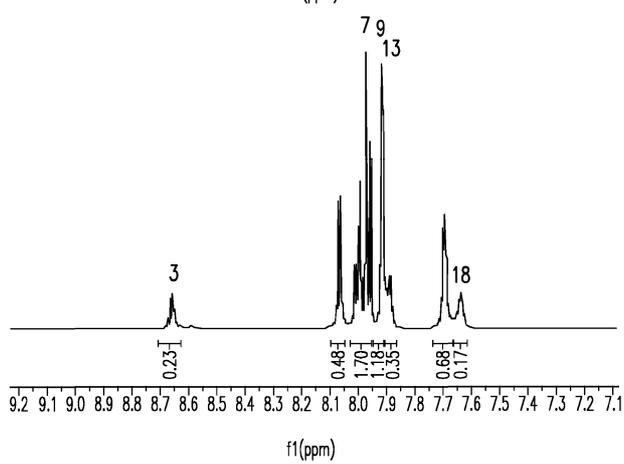
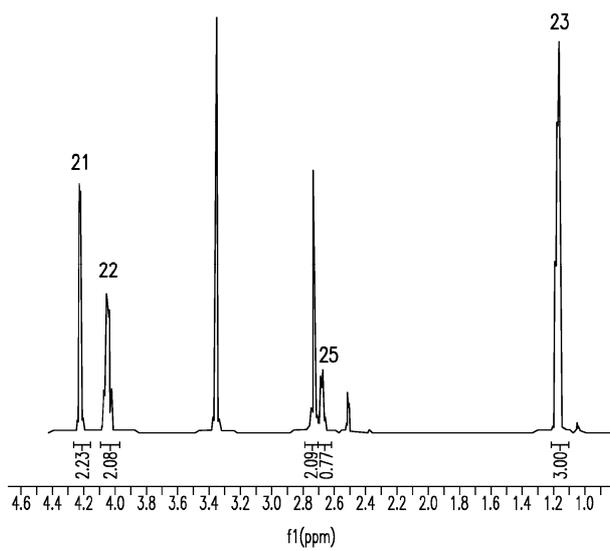
Фиг. 26

037683



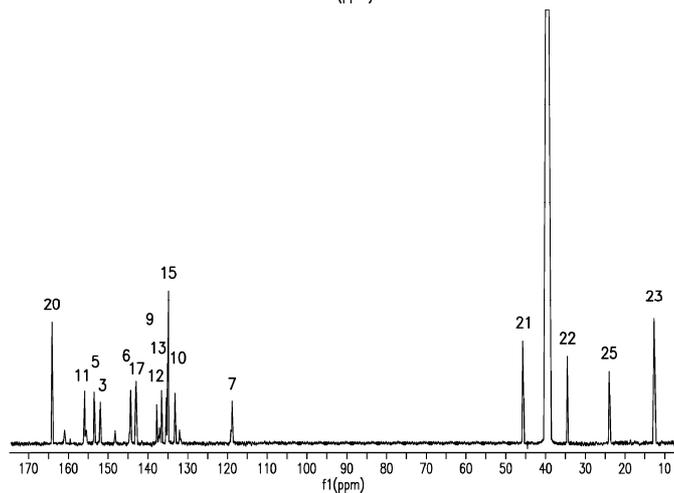
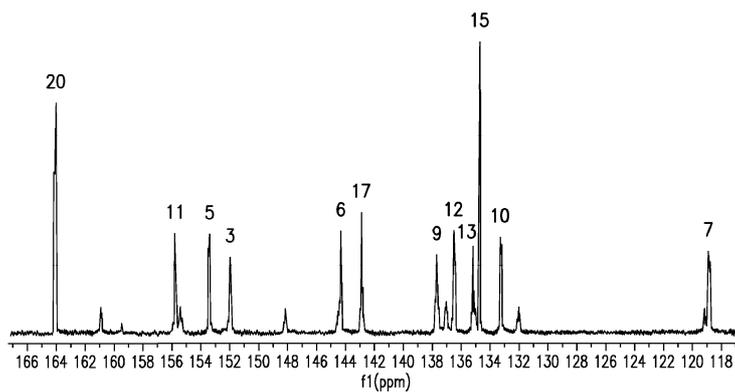
Фиг. 27

037683

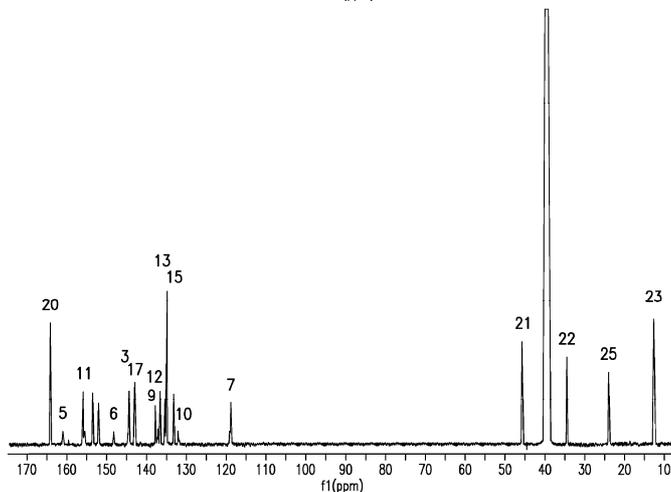
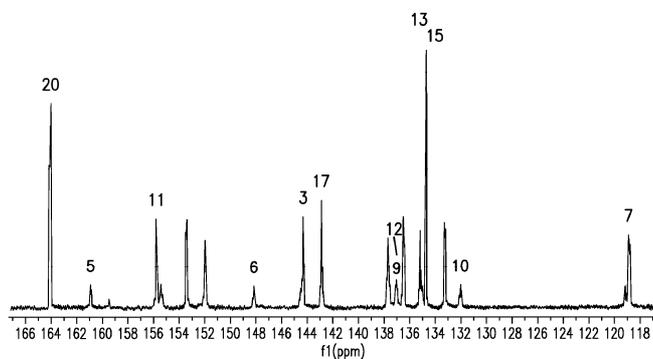


Фиг. 28

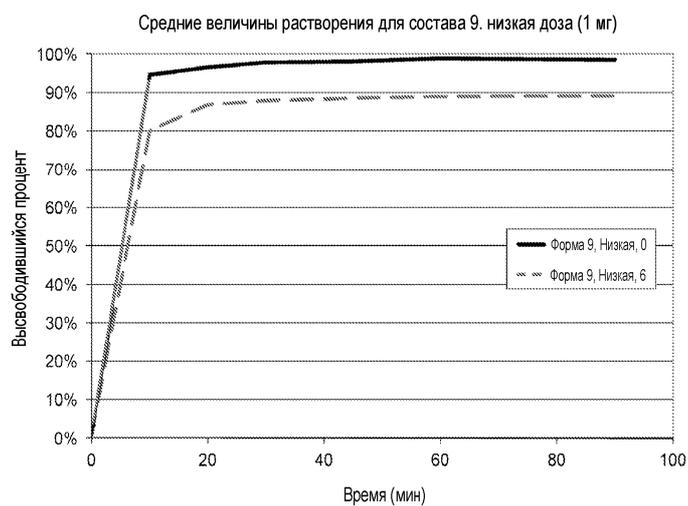
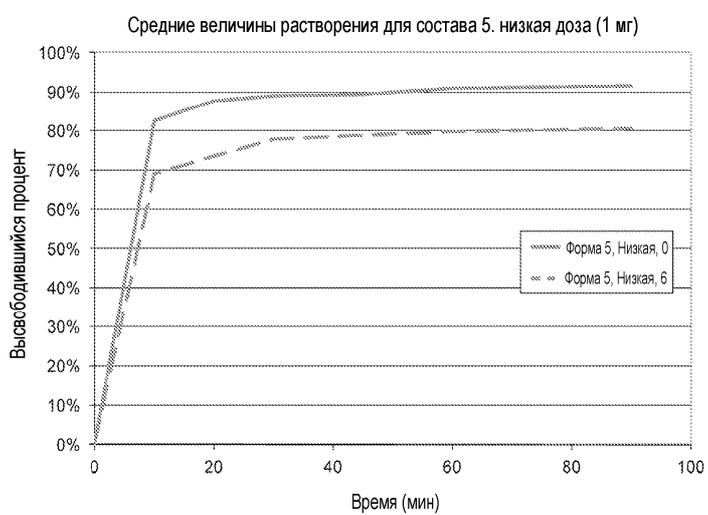
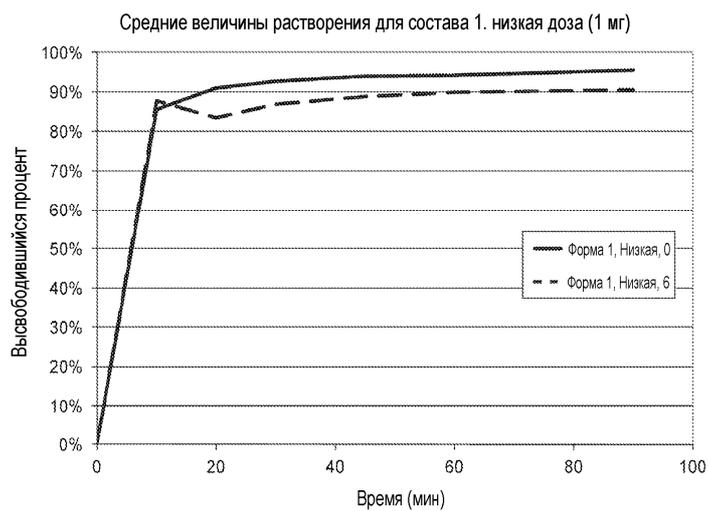
037683



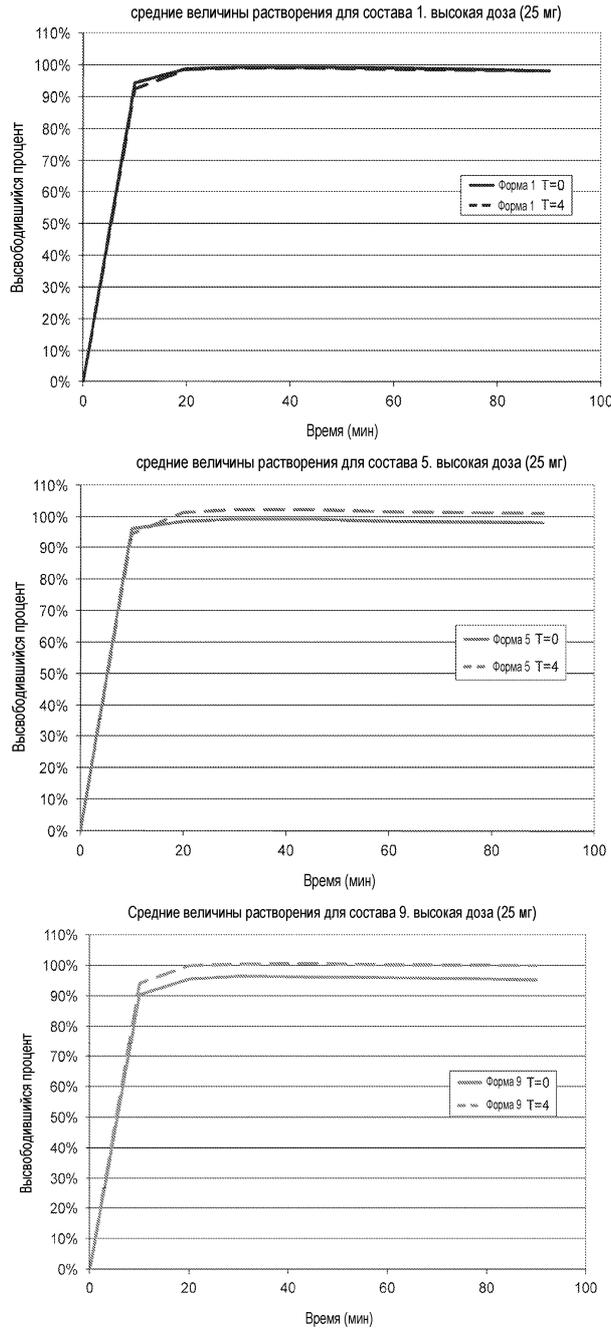
Фиг. 29



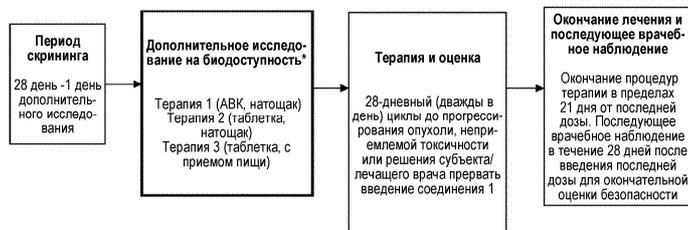
Фиг. 30



Фиг. 31



Фиг. 32



Фиг. 33

