

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037738**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.05.17

(51) Int. Cl. *A61K 31/501* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

(21) Номер заявки
201790337

(22) Дата подачи заявки
2015.08.07

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРОВ ГЛУТАМИНАЗЫ

(31) **62/034,547**

(32) **2014.08.07**

(33) **US**

(43) **2017.09.29**

(86) **PCT/US2015/044301**

(87) **WO 2016/022969 2016.02.11**

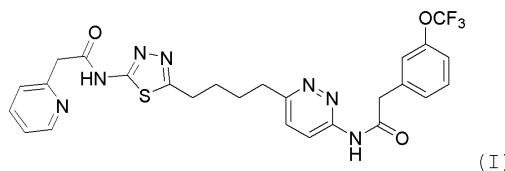
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**КАЛИТЕРА БАЙОСАЙЕНСИЗ, ИНК.
(US)**

(72) Изобретатель:
**Стэнтон Тимоти Ф., Спрингер Джеймс
Дж., Уилльямс Жаклин Н. (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2014078645
US-A1-2013157998
WO-A1-2014089048
WO-A1-2013078123

(57) Изобретение относится к кристаллическим солям соединения, имеющего структуру формулы (I), способам их получения и соответствующим фармацевтическим композициям, включающим кристаллическую соль. Изобретение также относится к способам лечения или профилактики рака или иммунологического или неврологического заболевания, включающим введение кристаллической соли по настоящему изобретению.

**B1****037738****037738****B1**

Предпосылки создания изобретения

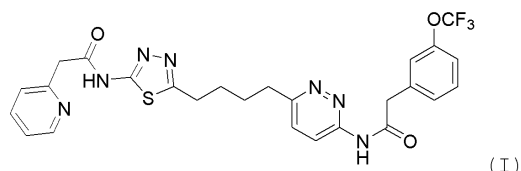
Глутамин поддерживает клеточное выживание, рост и пролиферацию раковых клеток через метаболические и неметаболические механизмы. В активно пролиферирующих клетках метаболизм глутамин является основным источником строительных блоков и энергии для клеток. Когда глутамин удаляют из среды, в которой растут раковые клетки, клетки быстро прекращают расти или умирают. В раковых клетках большая часть глутамин, который поглощается клетками, превращается в глутамат через действие фермента глутаминазы. Таким образом, превращение глутамин в глутамат через глутаминазу представляет собой контрольную точку для метаболизма глутамин.

С того момента, как Варбург обнаружил, что асцитные опухолевые клетки демонстрируют высокие скорости поглощения глюкозы и секреции лактата в присутствии кислорода, исследователи изучают, как раковые клетки используют метаболические пути, чтобы быть способными продолжать активно пролиферировать. Некоторые сообщения продемонстрировали, как метаболизм глутамин поддерживает макромолекулярный синтез, необходимый для репликации клеток.

Таким образом, было сделано теоретическое предположение, что глутаминаза является потенциальной терапевтической мишенью для лечения заболеваний, характеризующихся активно пролиферирующими клетками, таких как рак. Отсутствие подходящих ингибиторов глутаминазы с хорошими фармацевтическими свойствами делает трудным разработку ингибиторов глутаминазы для клинического применения. Поэтому создание ингибиторов глутаминазы, которые являются специфическими и которые можно формулировать для применения *in vivo*, может вывести на новый класс терапевтических средств. В частности, необходимы улучшенные композиции и способы для получения и формулирования ингибиторов глутаминазы.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к кристаллической соли соединения, имеющего структуру формулы (I)



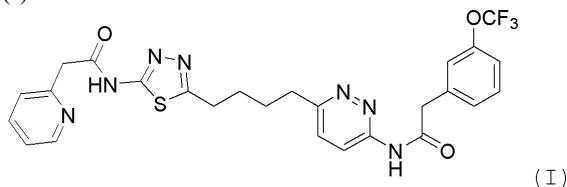
которая представляет собой форму I гидроклоридной соли, характеризующуюся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей следующие 2θ значения 16.70; 17.26; 21.09; 22.69.

В предпочтительном варианте предложенная кристаллическая соль имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу, такую, как показано на фиг. 1.

В предпочтительном варианте предложенная кристаллическая соль характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей следующие 2θ значения: 16.70; 17.26; 18.18; 21.09; 22.69; 23.46; 25.22; 25.49; 26.72.

В более предпочтительном варианте предложенная кристаллическая соль характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей следующие 2θ значения: 9.53; 11.63; 16.70; 17.26; 18.18; 19.10; 19.80; 21.09; 22.16; 22.69; 23.46; 24.63; 25.22; 25.49; 25.91; 26.72; 28.45; 29.38; 31.39; 31.82; 34.91.

В ещё одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической соли соединения, имеющего структуру формулы (I)



которая представляет собой форму II гидроклоридной соли, характеризующуюся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей следующие 2θ значения 8.34; 18.83; 21.10.

В предпочтительном варианте предложенная кристаллическая соль имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу, такую, как показано на фиг. 2.

В предпочтительном варианте предложенная кристаллическая соль характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей следующие 2θ значения: 6.26; 8.34; 15.82; 18.83; 21.10; 23.42; 24.10; 24.45; 25.25; 25.74.

В более предпочтительном варианте предложенная кристаллическая соль характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей следующие 2θ значения: 6.26; 8.34; 11.02; 12.58; 14.80; 15.61; 15.82; 17.58; 18.20; 18.83; 19.81; 20.00; 21.10; 22.58; 23.42; 24.10; 24.45; 25.25; 25.74; 26.36; 27.83; 28.70; 29.84; 30.46; 31.81; 32.38.

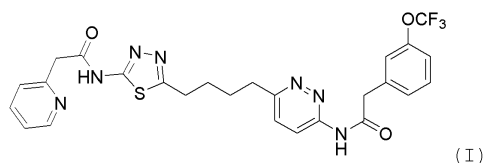
В ещё одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, обла-

дающей способностью ингибировать глутаминазу, которая включает терапевтически эффективное количество кристаллической соли в любой из описанных выше форм и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В ещё одном другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики рака или иммунологического или неврологического заболевания, где способ включает введение кристаллической соли в любой из описанных выше форм или фармацевтической композиции, содержащей эту соль.

В предпочтительном варианте предложенный способ дополнительно включает совместное введение одного или нескольких химиотерапевтических средств, в частности совместное введение одного или нескольких иммуномодуляторных средств, которые могут представлять собой следующие: гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), интерферон, имиквимод, IL-2, IL-7, IL-12, хемокин, синтетический цитозин-фосфат-гуанозин (СрG) олигодезоксинуклеотид, глюкан, апремиласт, СС-122, СС-11006, СС-10015, леналидомид, помалидомид и талидомид или аналог талидомида.

В ещё одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллическому соединению, имеющему структуру формулы (I)

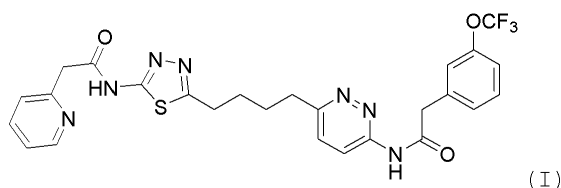


которое представляет собой форму В свободного основания, характеризующуюся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей следующие 2θ значения 18.39; 19.10; 21.37; 24.65.

В предпочтительном варианте предложенная кристаллическая соль имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу, такую, как показано на фиг. 6.

В предпочтительном варианте предложенная кристаллическая соль характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей следующие 2θ значения: 7.92; 18.39; 19.10; 20.12; 21.37; 24.10; 24.65; 25.14.

В ещё одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллическому соединению, имеющему структуру формулы (I)



которое представляет собой форму А свободного основания, характеризующуюся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей следующие 2θ значения 7.57; 18.50; 18.69.

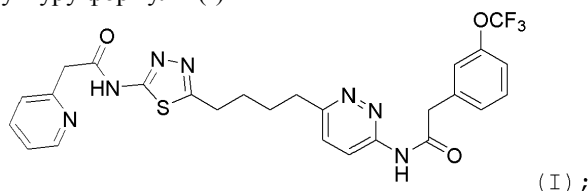
В предпочтительном варианте предложенная кристаллическая соль имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу, такую, как показано на фиг. 7.

В предпочтительном варианте предложенная кристаллическая соль характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей следующие 2θ значения: 5.47; 7.57; 9.67; 11.00; 12.93; 14.14; 15.20; 17.74; 18.50; 18.69; 19.40; 20.54; 21.13; 23.33; 24.37; 24.87; 25.52.

В ещё одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, обладающей способностью ингибировать глутаминазу, где композиция содержит терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) в форме А или в форме В и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В ещё одном аспекте предложенное изобретение относится к способу лечения или профилактики рака, иммунологических или неврологических заболеваний, где способ включает введение соединения формулы (I) в форме А или в форме В или фармацевтической композиции, содержащей это соединение.

В ещё одном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения кристаллической соли соединения, имеющего структуру формулы (I)



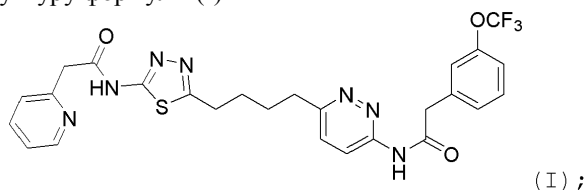
где кристаллическая соль представляет собой форму I гидрохлоридной соли и где способ включает:

а) обеспечение смеси свободного основания соединения формулы (I) в первом органическом растворителе;

б) контактирование смеси свободного основания с раствором реагента в условиях, достаточных для образования смеси, включающей соль соединения формулы (I), где раствор реагента включает кислоту, и где указанные условия включают установление внутренней температуры смеси около 70°C до контактирования и около 15°C после контактирования; и

с) кристаллизацию соли соединения формулы (I) из смеси, включающей соль соединения формулы (I).

В ещё одном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения кристаллической соли соединения, имеющего структуру формулы (I)



где кристаллическая соль представляет собой форму II гидрохлоридной соли и где способ включает:

а) обеспечение смеси свободного основания соединения формулы (I) в первом органическом растворителе;

б) контактирование смеси свободного основания с раствором реагента в условиях, достаточных для образования смеси, включающей соль соединения формулы (I), где раствор реагента включает кислоту, и где указанные условия включают установление внутренней температуры смеси около 60°C до контактирования и около 19°C после контактирования; и

с) кристаллизацию соли соединения формулы (I) из смеси, включающей соль соединения формулы (I).

В предпочтительном варианте осуществления предложенных способов раствор реагента на стадии б) включает второй органический растворитель.

Подробное описание чертежей

На фиг. 1 представлена рентгеновская дифрактограмма (XRD) CB-839 HCl, формы I;

на фиг. 2 - рентгеновская дифрактограмма CB-839 HCl, формы II;

на фиг. 3 - рентгеновская дифрактограмма CB-839 TsOH;

на фиг. 4 - рентгеновская дифрактограмма CB-839 MsOH;

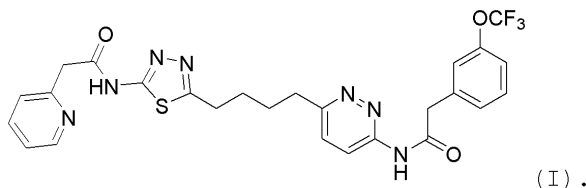
на фиг. 5 - рентгеновская дифрактограмма CB-839 HBr;

на фиг. 6 - рентгеновская дифрактограмма CB-839, свободного основания, формы B;

на фиг. 7 - рентгеновская дифрактограмма CB-839, свободного основания, формы A.

Подробное описание изобретения

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает кристаллическое соединение, имеющее структуру формулы (I), или кристаллическую соль соединения, имеющего структуру формулы (I)



В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает фармацевтический препарат, включающий кристаллическое соединение или кристаллическую соль соединения формулы (I) и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические препараты могут предназначаться для применения в лечении или профилактике состояния или заболевания, описанного в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические препараты имеют достаточно низкую пирогенную активность, что делает их подходящими для внутривенного введения пациенту-человеку.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения или профилактики рака или иммунологического или неврологического заболевания, включающим введение кристаллического соединения или кристаллической соли соединения формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу получения кристаллической соли соединения, имеющего структуру формулы (I), включающему: а) обеспечение суспензии свободного основания соединения формулы (I) в первом органическом растворителе; б) контактирование суспензии свободного основания с раствором реагента, включающим кислоту и необязательно второй органический растворитель, в условиях, достаточных для образования смеси, включающей соль соединения формулы (I); и с) кристаллизацию соли соединения формулы (I) из смеси, включающей соль соединения формулы (I).

Любое кристаллическое соединение или его кристаллическую соль, описанные в настоящей заявке,

можно использовать для получения лекарственного средства для лечения любых заболеваний или состояний, раскрытых в настоящей заявке.

В особых вариантах осуществления кристаллическая соль представляет собой гидрохлоридную соль.

В некоторых вариантах осуществления соли по настоящему изобретению могут образовывать более чем одну кристаллическую структуру. В иллюстративном варианте осуществления кристаллическая гидрохлоридная соль соединения, имеющего структуру формулы (I), существует в виде "формы I" и "формы II", описанных подробно ниже.

В некоторых вариантах осуществления полиморф кристаллической соли характеризуется рентгеновской порошковой дифракцией (XRD). θ представляет собой угол дифракции, измеренный в градусах. В некоторых вариантах осуществления дифрактометр, используемый в XRD, измеряет угол дифракции как дважды угол дифракции θ . Таким образом, в некоторых вариантах осуществления дифракционные картины, описанные в настоящей заявке, относятся к интенсивности рентгеновского излучения, измеренной против угла 2θ .

В некоторых вариантах осуществления форма I кристаллической HCl соли имеет 2θ значения 16.70; 17.26; 21.09; и 22.69. В других вариантах осуществления форма I имеет 2θ значения 16.70; 17.26; 18.18; 21.09; 22.69; 23.46; 25.22; 25.49 и 26.72. В некоторых других вариантах осуществления форма I имеет 2θ значения 9.53; 11.63; 16.70; 17.26; 18.18; 19.10; 19.80; 21.09; 22.16; 22.69; 23.46; 24.63; 25.22; 25.49; 25.91; 26.72; 28.45; 29.38; 31.39; 31.82 и 34.91. В некоторых других вариантах осуществления форма I имеет 2θ значения 8.62; 9.53; 11.63; 15.89; 16.70; 17.26; 18.18; 19.10; 19.80; 21.09; 22.16; 22.69; 23.46; 24.63; 25.22; 25.49; 25.91; 26.72; 28.45; 29.38; 31.39; 31.82; 32.76; 33.61; 33.74; 34.27; 34.91; 35.53; 39.36 и 39.73.

В некоторых вариантах осуществления форма I кристаллической HCl соли соединения формулы (I) имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу, такую, как показано на фиг. 1.

В некоторых вариантах осуществления форма II кристаллической HCl соли имеет 2θ 8.34; 18.83 и 21.10. В других вариантах осуществления форма II имеет 2θ значения 6.26; 8.34; 15.82; 18.83; 21.10; 23.42; 24.10; 24.45; 25.25 и 25.74. В некоторых других вариантах осуществления форма II имеет 2θ значения 6.26; 8.34; 11.02; 12.58; 14.80; 15.61; 15.82; 17.58; 18.20; 18.83; 19.81; 20.00; 21.10; 22.58; 23.42; 24.10; 24.45; 25.25; 25.74; 26.36; 27.83; 28.70; 29.84; 30.46; 31.81 и 32.38. В некоторых других вариантах осуществления форма II имеет 2θ значения 3.10; 6.26; 8.34; 9.04; 9.96; 11.02; 12.58; 13.47; 14.80; 15.61; 15.82; 16.15; 17.58; 18.20; 18.83; 19.81; 20.00; 21.10; 22.02; 22.58; 23.32; 24.10; 24.45; 25.25; 25.74; 26.36; 27.22; 27.83; 28.70; 29.84; 30.46; 31.81; 32.38; 33.23; 35.68; 36.57; 37.40; 39.36 и 41.79.

В некоторых вариантах осуществления форма II кристаллической HCl соли соединения формулы (I) имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу, такую, как показано на фиг. 2.

В некоторых вариантах осуществления соль соединения формулы (I) представляет собой соль ди(гидрохлорид). В некоторых таких вариантах осуществления соль является аморфной.

В некоторых вариантах осуществления свободное основание по настоящему изобретению может образовывать более чем одну кристаллическую структуру. В иллюстративном варианте осуществления кристаллическое свободное основание соединения, имеющего структуру формулы (I), существует в виде либо "формы A", либо "формы B", либо их смеси, как описано подробно ниже.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к кристаллическому соединению формулы (I) в форме свободного основания. В некоторых вариантах осуществления форма B кристаллического свободного основания имеет 2θ значения 18.39; 19.10; 21.37; 24.65. В других вариантах осуществления форма B кристаллического свободного основания имеет 2θ значения 7.92; 18.39; 19.10; 20.12; 21.37; 24.10; 24.65; 25.14. Еще в некоторых вариантах осуществления форма B кристаллического свободного основания имеет 2θ значения 7.32; 7.92; 11.98; 15.54; 15.87; 18.06; 18.39; 19.10; 20.06; 20.12; 21.37; 22.41; 22.74; 24.10; 24.65; 25.14; 25.78; 27.32. В других вариантах осуществления форма B кристаллического свободного основания имеет 2θ значения 3.64; 7.32; 7.92; 8.53; 9.30; 9.38; 11.02; 11.98; 14.70; 15.54; 15.87; 16.50; 16.59; 18.06; 18.39; 19.10; 20.06; 20.12; 20.61; 21.37; 21.89; 22.41; 22.74; 23.72; 24.10; 24.65; 25.14; 25.78; 26.49; 27.32; 27.55; 28.26; 29.88; 31.20; 31.80; 31.52; 32.80; 34.30; 35.20; 36.41; 38.53; 40.08; 40.94 и 43.86. В других вариантах осуществления форма B кристаллического свободного основания имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу, такую, как показано на фиг. 6.

В некоторых вариантах осуществления форма A кристаллического свободного основания имеет 2θ значения 7.57; 18.50; 18.69. В некоторых вариантах осуществления форма A кристаллического свободного основания имеет 2θ значения 7.57; 9.67; 11.00; 12.93; 15.20; 18.50; 18.69; 23.33; 24.87. В некоторых вариантах осуществления форма A кристаллического свободного основания имеет 2θ значения 5.47; 7.57; 9.67; 11.00; 12.93; 14.14; 15.20; 17.74; 18.50; 18.69; 19.40; 20.54; 21.13; 23.33; 24.37; 24.87; 25.52. В других вариантах осуществления форма A кристаллического свободного основания имеет 2θ значения 5.47; 6.01; 7.57; 9.20; 9.67; 10.15; 11.00; 12.93; 14.14; 15.20; 15.81; 16.56; 17.74; 18.50; 18.69; 19.40; 19.94; 20.54; 20.59; 21.13; 22.00; 22.60; 23.33; 23.98; 24.37; 24.87; 25.52; 26.27; 26.62; 27.79; 29.59; 30.64; 33.30; 35.01; 37.93; 38.72. В других вариантах осуществления форма A кристаллического свободного основания

имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу, такую, как показано на фиг. 7.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей кристаллическое соединение или кристаллическую соль соединения формулы (I) и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция выбрана из таблеток, капсул и суспензий.

Термин "по существу, чистый", как он используется в настоящей заявке, относится к кристаллическому полиморфу, который имеет чистоту больше чем 90%, означающую, что он содержит меньше чем 10% какого-либо другого соединения, включая соответствующее аморфное соединение или альтернативный полиморф кристаллической соли. Предпочтительно кристаллический полиморф имеет чистоту больше чем 95% или даже больше чем 98%.

Способы получения кристаллических солей.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу для получения кристаллической соли соединения, имеющего структуру формулы (I), включающему: а) обеспечение смеси свободного основания соединения формулы (I) в первом органическом растворителе; б) контактирование смеси свободного основания с раствором реагента, включающем кислоту и необязательно второй органический растворитель, в условиях, достаточных для образования смеси, включающей соль соединения формулы (I); и с) кристаллизацию соли соединения формулы (I) из смеси, включающей соль соединения формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления смесь, включающая соль соединения формулы (I), образованная на стадии б), представляет собой раствор. В некоторых вариантах осуществления смесь, образованная на стадии б), представляет собой взвесь или суспензию.

В некоторых вариантах осуществления смесь, включающая соль соединения формулы (I), представляет собой раствор, и стадия кристаллизации соли из смеси включает доведение раствора до перенасыщенного состояния, чтобы вызвать осаждение соли соединения формулы (I) из раствора.

В некоторых вариантах осуществления доведение смеси, включающей соль соединения формулы (I), до перенасыщения включает медленное добавление антирастворителя, такого как гептаны, гексаны, этанол или другая полярная или неполярная жидкость, смешиваемая с органическим растворителем, давая раствору охладиться (с или без внесения затравки в раствор), уменьшение объема раствора или любую комбинацию вышеперечисленных. В некоторых вариантах осуществления доведение смеси, включающей соль соединения формулы (I), до перенасыщения включает добавление антирастворителя, охлаждение раствора до температуры окружающей среды или ниже и уменьшение объема раствора, например, путем выпаривания растворителя из раствора. В некоторых вариантах осуществления, стадия охлаждения раствора может быть пассивной (например, когда раствору дают выстояться при температуре окружающей среды) или активной (например, охлаждение раствора на ледяной бане или в морозильнике).

В некоторых вариантах осуществления способ получения также включает выделение кристаллов соли, например, путем фильтрования кристаллов, путем декантирования жидкости из кристаллов или использование какой-либо другой подходящей процедуры разделения. В других вариантах осуществления способ получения также включает промывку кристаллов.

В некоторых вариантах осуществления способ получения также включает индукцию кристаллизации. Способ также может включать стадию сушки кристаллов, например, в условиях пониженного давления. В некоторых вариантах осуществления индукция осаждения или кристаллизации включает вторичное зародышеобразование, где зародышеобразование происходит в присутствии затравочных кристаллов или путем взаимодействий с окружающей средой (стенками кристаллизатора, перемешивающими лопастями, при обработке ультразвуком и т.д.).

В некоторых вариантах осуществления смесь свободного основания соединения формулы (I) в первом органическом растворителе представляет собой суспензию. В некоторых вариантах осуществления смесь свободного основания соединения формулы (I) в первом органическом растворителе представляет собой раствор.

В некоторых вариантах осуществления первый органический растворитель и второй органический растворитель, если он присутствует, включают ацетонитрил, N,N-диметилацетамид (DMA), диметилформамид (DMF), диметилсульфоксид (DMSO), этанол, этилацетат, гептаны, гексаны, изопропилацетат, метанол, метилэтилкетон, N-метил-2-пирролидон (NMP), тетрагидрофуран, толуол, 2-пропанол, 1-бутанол, воду или любую их комбинацию. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления органический растворитель представляет собой этанол, толуол, тетрагидрофуран или ацетонитрил. В одном примере варианта осуществления первый органический растворитель и второй органический растворитель, каждый независимо, включают этанол или ацетонитрил. В другом примере варианта осуществления первый органический растворитель и второй органический растворитель, каждый независимо, включают диметилсульфоксид или этанол. Еще в одном примере варианта осуществления первый органический растворитель и второй органический растворитель, каждый независимо, включают N-метил-2-пирролидон или этанол.

В некоторых вариантах осуществления первый органический растворитель и второй органический

растворитель, если он присутствует, являются одинаковыми. В альтернативных вариантах осуществления первый органический растворитель и второй органический растворитель, если он присутствует, являются разными.

В некоторых вариантах осуществления промывка кристаллов включает промывку жидкостью, выбранной из антирастворителя, ацетонитрила, этанола, гептанов, гексанов, метанола, тетрагидрофурана, толуола, воды или их комбинации. Как используется в настоящей заявке, "антирастворитель" означает растворитель, в котором кристаллы соли являются нерастворимыми, минимально растворимыми или частично растворимыми. На практике, добавление антирастворителя к раствору, в котором растворяют кристаллы соли, снижает растворимость кристаллов соли в растворе, стимулируя, таким образом, осаждение соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллы промывают комбинацией антирастворителя и органического растворителя. В некоторых вариантах осуществления антирастворитель представляет собой воду, тогда как в других вариантах осуществления он представляет собой алкановый растворитель, такой как гексан или пентан, или ароматический углеводородный растворитель, такой как бензол, толуол или ксилол. В некоторых вариантах осуществления антирастворитель представляет собой этанол.

В некоторых вариантах осуществления промывка кристаллов включает промывку кристаллического соединения формулы (I) растворителем или смесью одного или нескольких растворителей, которые описаны выше. В некоторых вариантах осуществления растворитель или смесь растворителей охлаждают перед промывкой.

В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой хлористоводородную кислоту. В некоторых вариантах осуществления способа, в реакционном сосуде, в котором суспензия свободного основания и раствор реагента контактируют друг с другом, кислота раствора реагента находится в молярном отношении, которое является примерно 1,0-1,5-кратным молярному количеству соединения формулы (I) в суспензии свободного основания.

Применение ингибиторов фермента.

Глутамин играет важную роль в качестве носителя азота, углерода и энергии. Он используется для синтеза мочевины в печени, для аммониягенеза в почках, для глюконеогенеза и в качестве респираторного топлива для многих клеток. Преобразование глутамина в глутамат инициируется митохондриальным ферментом глутаминазой (GLS). Существуют две основные формы фермента, K-тип и L-тип, которые различаются по их K_m значениям для глутамина и ответу на глутамат, где K_m значение, или константа Михаэлиса, представляет собой концентрацию субстрата, необходимую для достижения полумаксимальной скорости. L-тип, также известный как "печеночный тип" или GLS2, имеет высокое K_m значение для глутамина и является глутамат-резистентным. K-тип, также известный как "почечный тип" или GLS1, имеет низкое K_m значение для глутамина и ингибируется глутаматом. Альтернативная сплайс-форма GLS1, называемая глутаминазой C или "GAC", была идентифицирована недавно и обладает такими же характеристиками активности, как GLS1. В некоторых вариантах осуществления соединения могут селективно ингибировать GLS1, GLS2 и GAC. В предпочтительном варианте осуществления соединения селективно ингибируют GLS1 и GAC.

Помимо того, что они служат в качестве основных строительных блоков синтеза белков, аминокислоты, как было показано, вносят вклад во многие процессы, критические для роста и деления клеток, и это особенно касается раковых клеток. Почти все определения рака включают ссылку на нерегулируемую пролиферацию. Множество исследований метаболизма глутамина в раке показывает, что многие опухоли являются алчными поглотителями глутамина.

В некоторых вариантах осуществления изобретение представляет способ для лечения или профилактики рака или иммунологического или неврологического заболевания с использованием кристаллического соединения или кристаллической соли соединения формулы (I), как описано в настоящей заявке.

Как используется в настоящей заявке, терапевтическое средство, которое "предотвращает" расстройство или состояние, относится к соединению, которое в статистическом образце уменьшает число случаев или частоту возникновения расстройства или состояния в обработанном образце по сравнению с необработанным контрольным образцом или замедляет возникновение или уменьшает тяжесть одного или нескольких симптомов расстройства или состояния по сравнению с необработанным контрольным образцом. Таким образом, профилактика рака включает, например, уменьшение количества определяемых раковых опухолей в популяции пациентов, принимающих профилактическое лечение, по сравнению с необработанной контрольной популяцией, и/или замедление возникновения определяемых раковых опухолей в обработанной популяции по сравнению с необработанной контрольной популяцией, например, на статистически и/или клинически значимое количество. Профилактика инфекции включает, например, уменьшение количества диагнозов инфекции в обработанной популяции по сравнению с необработанной контрольной популяцией, и/или замедления начала проявления симптомов инфекции в обработанной популяции по сравнению с необработанной контрольной популяцией. Профилактика боли включает, например, уменьшение интенсивности или, альтернативно, замедление проявления болевых ощущений, испытываемых субъектами, в обработанной популяции по сравнению с необработанной контрольной популяцией.

Термин "лечение" включает профилактическое и/или терапевтическое лечение. Термин "профиллак-

тическое или терапевтическое" лечение является общепринятым в данной области и включает введение хозяину одной или нескольких композиций по настоящему изобретению. Если композицию вводят до клинического проявления нежелательного состояния (например, заболевания или другого нежелательного состояния животного-хозяина), тогда лечение является профилактическим (т.е. защищает хозяина от развития нежелательного состояния), тогда как если ее вводят после проявления нежелательного состояния, лечение является терапевтическим (т.е. предназначается для ослабления, облегчения или стабилизации существующего нежелательного состояния или его побочных эффектов).

В некоторых вариантах осуществления рак может представлять собой рак или вариант ракового заболевания, такого как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), аденокарцинома, рак анального канала, рак червеобразного отростка, атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль, базально-клеточная карцинома, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак костей, опухоль головного мозга, астроцитомы, опухоли головного и спинного мозга, глиома ствола головного мозга, атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль центральной нервной системы, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфома Беркитта, карциноидная опухоль, карцинома неизвестного происхождения, рак центральной нервной системы, рак шейки матки, детские раковые заболевания, хордома, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), хронические миелопролиферативные заболевания, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома, кожная Т-клеточная лимфома, протоковая карцинома *in situ* (DCIS), эмбриональные опухоли, рак эндометрия, эпендимобластома, эпендимомы, рак пищевода, эстесионеробластома, саркома Юинга, экстракраниальная герминогенная опухоль, экстрагонадалярная герминогенная опухоль, рак внепеченочных желчных протоков, рак глаза, фиброзная гистиоцитома кости, рак желчного пузыря, рак желудка, желудочно-кишечная карциноидная опухоль, желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), герминогенная опухоль, экстракраниальная герминогенная опухоль, экстрагонадалярная герминогенная опухоль, герминогенная опухоль яичника, гестационная трофобластическая опухоль, глиома, волосистоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, гепатоцеллюлярный рак, гистиоцитоз, ганглионеврома, карцинома, лимфома Ходжкина, гипоглоточный рак, внутриглазная меланома, островково-клеточные опухоли, саркома Капоши, рак почек, первичный легочный гистиоцитоз, рак гортани, лейкоз, рак губ и ротовой полости, рак печени, лобулярная карцинома *in situ* (LCIS), рак легких, лимфома, связанная со СПИДом лимфома, макроглобулинемия, рак груди у мужчин, медуллобластома, медуллоэпителиома, меланома, карцинома из клеток Меркеля, злокачественная мезотелиома, метастатический плоскоклеточный рак шеи неизвестного происхождения, карцинома среднего тракта с вовлечением NUT гена, рак ротовой полости, синдром множественных эндокринных неоплазий, множественная миелома/плазменно-клеточная неоплазия, кандидоз полости рта, миелодиспластический синдром, миелодиспластическая/миелопролиферативная неоплазия, хронический миелогенный лейкоз (CML), острый миелоидный лейкоз (AML), миелома, множественная миелома, хроническое миелопролиферативное заболевание, рак носовой полости, рак околоносовых пазух, рак носоглотки, нейробластома, неходжкинская лимфома, немелкоклеточный рак легких, рак полости рта, рак ротовой полости, рак губы, орфарингеальный рак, остеосаркома, рак яичников, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиома, рак околоносовых пазух, рак полости носа, рак паращитовидной железы, рак полового члена, фарингеальный рак, феохромоцитомы, опухоли паренхимы шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластома, опухоль гипофиза, плазменно-клеточная неоплазия, плевропульмональная бластома, рак молочной железы, первичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС), рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак, рак почечной лоханки, рак мочеточника, переходно-клеточный рак, ретинобластома, рабдомиосаркома, рак слюнных желез, саркома, синдром Сезари, рак кожи, мелкоклеточный рак легких, рак тонкой кишки, саркома мягких тканей, плоскоклеточная карцинома, плоскоклеточный рак шеи неизвестного происхождения, метастатический рак желудка, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, Т-клеточная лимфома, тестикулярный рак, рак горла, тимомы, карцинома тимуса, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, гестационная трофобластическая опухоль неизвестного происхождения, необычный детский рак, рак уретры, рак матки, саркома матки, макроглобулинемия Вальденстрема и опухоль Вильмса.

В некоторых случаях онкогенные мутации промотируют метаболизм глутамата. Клетки, экспрессирующие онкогенный K-Ras, демонстрируют повышенную утилизацию глутамата. В некоторых вариантах осуществления раковые клетки содержат мутированный K-Ras ген. В некоторых вариантах осуществления рак связан с тканью мочевого пузыря, костного мозга, молочной железы, толстой кишки, почки, печени, легкого, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи или щитовидной железы. Известно, что с-Myc ген изменяется в различных раковых заболеваниях. Повышенная экспрессия Myc-белка коррелирует с повышенной экспрессией глутаминазы, что приводит к стимулирующей регуляции метаболизма глутамата. В некоторых вариантах осуществления раковые клетки имеют онкогенный с-Myc гена или повышенную экспрессию Myc-белка. В некоторых вариантах осуществления рак связан с тканями мочевого пузыря, костей, кишечника, молочной железы, центральной нервной системы (например, головного мозга), толстой кишки, пищеварительной системы (например, желудка и кишечника).

ка), печени, легких, яичников, предстательной железы, мышц и кожи.

Наиболее распространенный тип почечно-клеточной карциномы (RCC), светло-клеточного типа (ccRCC) тесно связан с генными мутациями фон-Гиппеля-Линдау (VHL). Было показано, что VHL-дефицитные клеточные линии имеют повышенные потребности в глутамине из-за потери способности образовывать жирные кислоты из глюкозы (Metallo et al., *Nature* 2013). Эта зависимость от глутамина делает клетки восприимчивыми к ингибиторам глутаминазы (Gameiro et al., *Cell Metab.* 2013). Некоторые варианты осуществления изобретения относятся к применению соединений, описанных для лечения VHL-дефицитных карцином. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой RCC. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой ccRCC.

Ингибирование глутаминазы может быть эффективным в некоторых редких видах рака, которые имеют мутации или делеции ферментов TCA цикла, включая фумаратгидратазу (FH), сукцинатдегидрогеназу (SDH) или изоцитратдегидрогеназу (IDH). Глутамат поступает в TCA цикл выше от того места, где эти мутации или делеции имеют место. Опубликованные исследования показывают, что метаболизм глутамина играет важную роль в синтезе фумарата и сукцината. Помимо FH и SDH есть доказательства, что глутамин способствует продукции 2-гидроксиглутарата, другого драйвера образования опухоли, который аккумулируется у пациентов с опухолями с мутациями фермента изоцитратдегидрогеназы. Таким образом, ингибиторы глутаминазы могут блокировать эффект этих мутаций или делеций путем ограничения доступности исходных веществ на пути выше. Редкие мутации в FH приводят к развитию наследственного лейомиоматоза и почечно-клеточного рака (HLRCC), где у пациентов могут развиваться опухоли кожи, матки или почек. Некоторые стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) возникают из-за отсутствия экспрессии SDH и часто являются наследственными. Другие мутации SDH с потерей функции обнаружены у пациента с редким раком головы и шеи, известным как параганглиома, и редким раком надпочечников или экстра-надпочечниковым раком, известным как феохромоцитом, и редкой разновидностью светло-клеточного RCC. Некоторые пациенты с глиомой, одной из форм рака мозга, хондросаркомой, редкой формой рака костей, холангиокарциномой, редкой опухолью желчного протока, AML, высоким риском миелодиспластического/миелопролиферативного расстройства, группой заболеваний крови, имеют мутации IDH1 или IDH2 драйверов. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, описанные в настоящей заявке, можно использовать для лечения заболевания, отождествляемого с FH, SDH или IDH (1 и 2) мутацией. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой наследственный лейомиоматоз или почечно-клеточный рак (HLRCC). В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой GIST, параганглиому, феохромоцитому или светло-клеточный RCC. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой глиому, хондросаркому, холангиокарциному, AML или миелодиспластическое/миелопролиферативное расстройство.

В то время как многие раковые клетки зависят от экзогенного глутамина для их выживания, степень зависимости от глутамина среди подтипов опухолевых клеток может сделать популяцию клеток более чувствительной к снижению уровня глутамина. В качестве примера анализ экспрессии генов различных типов рака молочной железы выявил пять характерных подтипов (люминальный A, люминальный B, базальный, HER2+ и подобный норме). Хотя глутаминовая недостаточность влияет на рост клеток и их жизнеспособность, оказалось, что базальноподобные клетки, более чувствительны к снижению уровня экзогенного глутамина. Это подтверждает концепцию, что глутамин является очень важным источником энергии в базальноподобных клеточных линиях рака молочной железы, и предполагает, что ингибирование фермента глутаминазы было бы полезным в лечении рака молочной железы, состоящего из базальноподобных клеток. Тройной негативный рак молочной железы (TNBC) характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов эстрогена, рецепторов прогестерона и рецепторов человеческого эпидермального фактора роста 2. Он имеет более высокую частоту рецидива после химиотерапии и более неблагоприятный прогноз, чем при других подтипах рака молочной железы. Интересно, что, по-видимому, существует значительное сходство в метаболическом профилировании между TNBC клетками и клетками рака молочной железы базального типа (неопубликованные данные). Поэтому некоторые варианты осуществления изобретения относятся к применению соединений, описанных в настоящей заявке, для лечения TNBC и рака молочной железы базального типа.

Кахексия, массивная потеря мышечной массы, часто ассоциируется с плохим функциональным статусом и высокой смертностью раковых пациентов. Теория, лежащая в основе этого процесса, заключается в том, что опухоли требуется больше глутамина, чем обычно поставляется с питанием, так что мышцы, основной источник глутамина, начинают разрушаться, для того чтобы поставлять достаточно питательных веществ опухоли. Таким образом, ингибирование глутаминазы может уменьшить необходимость разрушения мышц. В некоторых вариантах осуществления изобретения относится к применению соединений по настоящему изобретению для предотвращения, ингибирования или уменьшения кахексии.

Самым распространенным нейротрансмиттером является глутамат, образующийся в результате ферментативного превращения глутамина через глутаминазу. Было показано, что высокие уровни глутамата являются нейротоксичными. После травматического повреждения нейрональных клеток происходит повышенное выделение нейротрансмиттеров, в частности глутамата. Соответственно, ингибирование

глутаминазы гипотетически предполагалось как средство лечения после ишемического инсульта, такого как апоплектический удар (Newcomb, PCT WO 99/09825). Болезнь Гентингтона представляет собой прогрессирующее смертельное неврологическое заболевание. В генетической мышинной модели болезни Гентингтона было отмечено, что первые проявления болезни коррелируют с нарушением регуляции высвобождения глутамата. В ВИЧ-ассоциированной деменции ВИЧ-инфицированные макрофаги демонстрируют стимулирующую регуляцию активности глутаминазы и повышенное высвобождение глутамата, что приводит к повреждению нейронов. Аналогично этому, в другом неврологическом заболевании, синдроме Ретта, активированные микроглии высвобождают глутамат, вызывая повреждение нейронов. Высвобождение избыточного количества глутамата связывают с повышающей регуляцией глутаминазы. У мышей, выведенных таким образом, чтобы они имели пониженные уровни глутаминазы, чувствительность к психоактивным препаратам, таким как амфетамины, была сильно снижена, предполагая, таким образом, что ингибирование глутаминазы может быть полезным в лечении шизофрении. Биполярное расстройство является разрушительным заболеванием, которое характеризуется повторяющимися эпизодами мании и депрессии. Эту болезнь лечат при помощи стабилизаторов настроения, таких как литий и вальпроат; однако длительное применение этих лекарственных средств, по-видимому, увеличивает избыток рецепторов глутамата, что может привести со временем к снижению эффективности лекарственного средства. Таким образом, альтернативным методом лечения может быть уменьшение количества глутамата путем ингибирования глутаминазы. Это можно осуществлять в сочетании с нормотимиками или без них. Мемантин, частичный антагонист рецептора N-метил-D-аспартата (NMDAR), является одобренным терапевтическим средством для лечения болезни Альцгеймера. В настоящее время проводятся исследования, рассматривающие мемантин в качестве средства для лечения сосудистой деменции и болезни Паркинсона. Поскольку было показано, что мемантин также частично блокирует NMDA глутаматные рецепторы, можно было бы предположить, что снижение уровня глутамата путем ингибирования глутаминазы также может лечить болезнь Альцгеймера, сосудистую деменцию и болезнь Паркинсона. Болезнь Альцгеймера, биполярное расстройство, ВИЧ-ассоциированная деменция, болезнь Гентингтона, ишемический инсульт, болезнь Паркинсона, шизофрения, удар, травматический инсульт и сосудистая деменция являются лишь немногими неврологическими заболеваниями, которые связаны с повышенными уровнями глутамата. Таким образом, ингибирование глутаминазы соединением, описанным в настоящей заявке, может облегчить или предотвратить неврологические заболевания. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления соединения можно использовать для лечения или профилактики неврологических заболеваний.

Активация Т-лимфоцитов индуцирует клеточный рост, пролиферацию и продукцию цитокинов, тем самым налагая энергетические и биосинтетические потребности на клетку. Глутамин служит в качестве донора аминной группы для синтеза нуклеотидов, и глутамат, первый компонент в метаболизме глутамина, играет непосредственную роль в синтезе аминокислот и глутатиона, при этом также может быть вовлечен в цикл Кребса для продукции энергии. Митоген-индуцированная Т-клеточная пролиферация и продукция цитокинов требуют высокого уровня метаболизма глутамина, таким образом, ингибирование глутаминазы может служить в качестве средства иммунной модуляции. В рассеянном склерозе, воспалительном аутоиммунном заболевании, активированные микроглии демонстрируют активированную глутаминазу и высвобождают повышенные уровни внеклеточного глутамата. Уровни глутамина снижаются при сепсисе, травме, ожогах, хирургической операции и физических упражнениях на выносливость. Эти ситуации подвергают индивиду риску иммуносупрессии. Действительно, как правило, экспрессия гена глутаминазы и активность фермента увеличиваются при активности Т-клеток. Прием глутамина пациентами после трансплантации костного мозга приводил к снижению уровня инфекции и облегчению тяжести заболевания трансплантат-против-хозяина. Т-клеточная пролиферация и активация вовлечены во многие иммунологические заболевания, такие как воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, сепсис, псориаз, артрит (включая ревматоидный артрит), рассеянный склероз, болезнь трансплантат-против-хозяина, инфекционные заболевания, волчанка и диабет. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, описанные в настоящей заявке, можно использовать для лечения или профилактики иммунологических заболеваний.

Печеночная энцефалопатия (НЭ) представляет собой серию преходящих и обратимых неврологических и психиатрических дисфункций у пациентов с заболеванием печени или портосистемным шунтированием. НЭ не является единственным клиническим проявлением и может отражать обратимую метаболическую энцефалопатию, атрофию мозга, отек головного мозга или сочетание этих факторов; однако существующая в настоящее время гипотеза заключается в том, что аккумуляция аммиака, в основном происходящая из кишечника, играет ключевую роль в патофизиологии. Дезаминирование глутамина в тонком отделе кишечника, почках и мышцах - все это способствует продукции аммиака. Нарушение печеночного клиренса, вызванное гепатоцеллюлярным клиренсом или портосистемным шунтированием, приводит к повышенной аккумуляции аммиака. Токсичность аммиака влияет на астроциты в головном мозге через глутаминсинтетазу, которая метаболизует аммиак, образуя повышенное количество глутамина. Глутамин, в свою очередь, притягивает воду в астроциты, что приводит к набуханию и окислительной дисфункции митохондрий. Развивающийся в результате отек мозга, как полагают, способствует

неврологической дисфункции, наблюдаемой при НЕ. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, описанные в настоящей заявке, можно использовать для лечения или предотвращения НЕ.

Было показано, что первичные сенсорные нейроны в спинно-мозговом чувствительном нервном узле повышают их глутаминовую ферментативную активность после воспаления. Считается, что увеличение в результате этого продукции глутамата способствует как центральной, так и периферической сенсibilизации, определяемой как боль. Один аспект настоящего изобретения включает применение соединений по настоящему изобретению для лечения или уменьшения боли. В некоторых вариантах осуществления боль может представлять собой невропатическую боль, индуцированную химиотерапией боль или воспалительную боль.

Высокие уровни глюкозы в крови, высокие уровни инсулина и инсулинорезистентность являются факторами риска для развития сахарного диабета. Аналогично, высокое кровяное давление является фактором риска для развития сердечно-сосудистых заболеваний. В недавнем сообщении об исследовании большой группы людей эти четыре фактора риска находятся в обратной зависимости от отношений глутамата к глутамату в плазме и возможностью развития сахарного диабета в течение 12 лет. Эксперименты на животных моделях согласуются с этими выводами. Мыши, которых кормили богатым глутамином кормом, показывали более низкие уровни глюкозы в крови в тесте на толерантность к глюкозе после 6 ч голодания, и интраперитонеальная инъекция глутамата мышам быстро снижала их артериальное давление. Поэтому вполне вероятно, что ингибиторы глутамины, которые вызывают повышенные уровни глутамата и снижают уровни глутамата, могут снижать риск сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, печень и тонкий кишечник являются основными участками утилизации глутамата у диабетических животных, и активность глутамины выше нормальной в этих органах у стрептозоцин-индуцированных диабетических крыс (Watford et al., *Biochem J.*, 1984; Mithieux et al., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2004). В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, описанные в настоящей заявке, можно использовать для лечения диабета. В других вариантах осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению можно использовать для снижения высокого кровяного давления.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения или профилактики рака или иммунологического и неврологического заболевания может включать введение кристаллического соединения или соли соединения формулы (I), описанных в настоящей заявке, совместно с химиотерапевтическим средством. Химиотерапевтические средства, которые можно совместно вводить с соединениями по настоящему изобретению, включают следующие: аминоклотетимид, амсакрин, анастрозол, аспарагиназа, бацилла Кальметта-Герена - вакцина (БЦЖ), бикалутамид, блеомицин, бусерелин, бусульфид, кампотедин, капецитабин, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, хлорохин, цисплатин, кладрибин, клодронат, колхицин, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубин, деметоксифиридин, дихлорацетат, диэнострол, диэтилстильбэстрол, доцетаксел, доксорубин, эпирубин, эстрадиол, эстрамустин, этопозид, эверолимус, экземестан, филграстин, флударабин, флуорокортизон, фторурацил, флюоксиместерон, флутамид, гемцитабин, генистеин, гозерелин, гидроксимочевина, идарубин, ифосфамид, иматиниб, интерферон, иринотекан, летрозол, лейковорин, лейпрорелин, левамизол, ломустин, лонидамин, мехлорэтамин, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, азатиоприн, месна, метформин, метотрексат, митомицин, митотан, митоксантрон, нилутамид, нокодазол, октреотид, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, пентостатин, перифосин, пликамицин, порфирин, прокарбазин, ралтитрексед, ритуксимаб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сурамин, тамоксифен, темозоломид, темсиrolimus, тенипозид, тестостерон, тиогуанин, тиотепа, титаноцен дихлорид, топотекан, трастузумаб, третиноин, винбластин, винкристин, виндезин или винорелбин.

Многие комбинированные терапии были разработаны для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно совместно вводить с комбинированной терапией. Примеры комбинированных терапий, с которыми можно совместно вводить соединения по настоящему изобретению, включены в таблицу.

Примеры комбинированных терапий для лечения рака

Название	Терапевтические средства
ABV	Доксорубин, Блеомицин, Винбластин
ABVD	Доксорубин, Блеомицин, Винбластин, Дакарбазин
АС (молочная железа)	Доксорубин, Циклофосфамид
АС (Саркома)	Доксорубин, Цисплатин
АС (Нейробластома)	Циклофосфамид, Доксорубин
ACE	Циклофосфамид, Доксорубин, Этопозид
ACe	Циклофосфамид, Доксорубин
AD	Доксорубин, Дакарбазин
AP	Доксорубин, Цисплатин
ARAC-DNR	Цитарабин, Даунорубин
B-CAVe	Блеомицин, Ломустин, Доксорубин, Винбластин
BCVPP	Кармустин, Циклофосфамид, Винбластин, Прокарбазин, Преднизон
BEACOPP	Блеомицин, Этопозид, Доксорубин, Циклофосфамид, Винкристин, Прокарбазин, Преднизон, Филграстим
BER	Блеомицин, Этопозид, Цисплатин
BIP	Блеомицин, Цисплатин, Ифосфамид, Месна
BOMP	Блеомицин, Винкристин, Цисплатин, Митомицин
CA	Цитарабин, Аспарагиназа
CABO	Цисплатин, Метотрексат, Блеомицин, Винкристин
CAF	Циклофосфамид, Доксорубин, Фторурацил
CAL-G	Циклофосфамид, Даунорубин, Винкристин, Преднизон, Аспарагиназа
CAMP	Циклофосфамид, Доксорубин, Метотрексат, Прокарбазин
CAP	Циклофосфамид, Доксорубин, Цисплатин
CaT	Карбоплатин, Паклитаксел
CAV	Циклофосфамид, Доксорубин, Винкристин

CAVE ADD	CAV и Этопозид
CA-VP16	Циклофосфамид, Доксорубицин, Этопозид
CC	Циклофосфамид, Карбоплатин
CDDP/VP-16	Цисплатин, Этопозид
CEF	Циклофосфамид, Эпирубицин, Фторурацил
CEPP (B)	Циклофосфамид, Этопозид, Преднизон, с или без/Блеомицина
CEV	Циклофосфамид, Этопозид, Винкристин
CF	Цисплатин, Фторурацил или Карбоплатин Фторурацил
CHAP	Циклофосфамид или Циклофосфамид, Алтретамин, Доксорубицин, Цисплатин
ChlVPP	Хлорамбуцил, Винбластин, Прокарбазин, Преднизон
CHOP	Циклофосфамид, Доксорубицин, Винкристин, Преднизон
CHOP-BLEO	Добавить Блеомицин к CHOP
CISCA	Циклофосфамид, Доксорубицин, Цисплатин
CLD-BOMP	Блеомицин, Цисплатин, Винкристин, Митомицин
CMF	Метотрексат, Фторурацил, Циклофосфамид
CMFP	Циклофосфамид, Метотрексат, Фторурацил, Преднизон
CMFVP	Циклофосфамид, Метотрексат, Фторурацил, Винкристин, Преднизон
CMV	Цисплатин, Метотрексат, Винбластин
CNF	Циклофосфамид, Митоксантрон, Фторурацил
CNOP	Циклофосфамид, Митоксантрон, Винкристин, Преднизон
COB	Цисплатин, Винкристин, Блеомицин
CODE	Цисплатин, Винкристин, Доксорубицин, Этопозид
COMLA	Циклофосфамид, Винкристин, Метотрексат, Лейковорин, Цитарабин
COMP	Циклофосфамид, Винкристин, Метотрексат, Преднизон

Болезнь Купера	Циклофосфамид, Метотрексат, Фторурацил, Винкристин, Преднизон
COP	Циклофосфамид, Винкристин, Преднизон
CORE	Циклофосфамид, Винкристин, Цисплатин, Этопозид
CORP	Циклофосфамид, Винкристин, Прокарбазин, Преднизон
CP (Хронический лимфоцитарный лейкоз)	Хлорамбуцил, Преднизон
CP (Рак яичников)	Циклофосфамид, Цисплатин
CT	Цисплатин, Паклитаксел
CVD	Цисплатин, Винбластин, Дакарбазин
CVI	Карбоплатин, Этопозид, Ифосфамид, Месна
CVP	Циклофосфамид, Винкристин, Преднизон
CVPP	Ломустин, Прокарбазин, Преднизон
CYVADIC	Циклофосфамид, Винкристин, Доксорубицин, Дакарбазин
DA	Даунорубицин, Цитарабин
DAT	Даунорубицин, Цитарабин, Тиогуанин
DAV	Даунорубицин, Цитарабин, Этопозид
DCT	Даунорубицин, Цитарабин, Тиогуанин
DHAP	Цисплатин, Цитарабин, Дексаметазон
DI	Доксорубицин, Ифосфамид
DTIC/Тамоксифен	Дакарбазин, Тамоксифен
DVP	Даунорубицин, Винкристин, Преднизон
EAP	Этопозид, Доксорубицин, Цисплатин
EC	Этопозид, Карбоплатин
EFP	Этопозид, Фторурацил, Цисплатин
ELF	Этопозид, Лейковорин, Фторурацил
EMA 86	Митоксантрон, Этопозид, Цитарабин
EP	Этопозид, Цисплатин
EVA	Этопозид, Винбластин
FAC	Фторурацил, Доксорубицин, Циклофосфамид

FAM	Фторурацил, Доксорубин, Митомицин
FAMTX	Метотрексат, Лейковорин, Доксорубин
FAP	Фторурацил, Доксорубин, Цисплатин
F-CL	Фторурацил, Лейковорин
FEC	Фторурацил, Циклофосфамид, Эпирубин
FED	Фторурацил, Этопозид, Цисплатин
FL	Флутамид, Лейпролид
FZ	Флутамид, Госерелин ацетат имплант
HDMTX	Метотрексат, Лейковорин
Неха-CAF	Алтретамин, Циклофосфамид, Метотрексат, Фторурацил
ICE-T	Ифосфамид, Карбоплатин, Этопозид, Паклитаксел, Месна
IDMTX/6-MP	Метотрексат, Меркаптопурин, Лейковорин
IE	Ифосфамид, Этопозид, Месна
IfoVP	Ифосфамид, Этопозид, Месна
IPR	Ифосфамид, Цисплатин, Доксорубин
M-2	Винкристин, Кармустин, Циклофосфамид, Преднизон, Мелфалан
MAC-III	Метотрексат, Лейковорин, Дактиномицин, Циклофосфамид
MASS	Метотрексат, Доксорубин, Циклофосфамид, Ломустин
MACOP-B	Метотрексат, Лейковорин, Доксорубин, Циклофосфамид, Винкристин, Блеомицин, Преднизон
MAID	Месна, Доксорубин, Ифосфамид, Дакарбазин
m-BACOD	Блеомицин, Доксорубин, Циклофосфамид, Винкристин, Дексаметазон, Метотрексат, Лейковорин
MBC	Метотрексат, Блеомицин, Цисплатин
MC	Митоксантрон, Цитарабин
MF	Метотрексат, Фторурацил, Лейковорин
MICE	Ифосфамид, Карбоплатин, Этопозид, Месна
MINE	Месна, Ифосфамид, Митоксантрон, Этопозид

mini-BEAM	Кармустин, Этопозид, Цитарабин, Мелфалан
МОВР	Блеомицин, Винкристин, Цисплатин, Митомицин
МОР	Мехлоретамин, Винкристин, Прокарбазин
МОРР	Мехлоретамин, Винкристин, Прокарбазин, Преднизон
МОРР/ABV	Мехлоретамин, Винкристин, Прокарбазин, Преднизон, Доксорубицин, Блеомицин, Винбластин
МР (множественная миелома)	Мелфалан, Преднизон
МР (рак предстательной железы)	Митоксантрон, Преднизон
MTX/6-МО	Метотрексат, Меркаптопурин
MTX/6-МР/VP	Метотрексат, Меркаптопурин, Винкристин, Преднизон
MTX-CDDPAdr	Метотрексат, Лейковорин, Цисплатин, Доксорубицин
MV (рак молочной железы)	Митомицин, Винбластин
MV (острый миелоцитарный лейкоз)	Митоксантрон, Этопозид
M-VAC Метотрексат	Винбластин, Доксорубицин, Цисплатин
MVP Митомицин	Винбластин, Цисплатин
MVPP	Мехлоретамин, Винбластин, Прокарбазин, Преднизон
NFL	Митоксантрон, Фторурацил, Лейковорин
NOVP	Митоксантрон, Винбластин, Винкристин
ОРА	Винкристин, Преднизон, Доксорубицин
ОРРА	Добавить Прокарбазин к ОРА.
РАС	Цисплатин, Доксорубицин
РАС-I	Цисплатин, Доксорубицин, Циклофосфамид

PA-CI	Цисплатин, Доксорубин
PC	Паклитаксел, Карбоплатин или Паклитаксел, Цисплатин
PCV	Ломустин, Прокарбазин, Винкрестин
PE	Паклитаксел, Эстрамустин
PFL	Цисплатин, Фторурацил, Лейковорин
POC	Преднизон, Винкрестин, Ломустин
ProMACE	Преднизон, Метотрексат, Лейковорин, Доксорубин, Циклофосфамид, Этопозид
ProMACE/cytarabine	Преднизон, Доксорубин, Циклофосфамид, Этопозид, Цитарабин, Блеомицин, Винкрестин, Метотрексат, Лейковорин, Кортимоксазол
ProMACE/MOPP	Преднизон, Доксорубин, Циклофосфамид, Этопозид, Мехлоретамин, Винкрестин, Прокарбазин, Метотрексат, Лейковорин
Pt/VM	Цисплатин, Тенипозид
PVA	Преднизон, Винкрестин, Аспарагиназа
PVB	Цисплатин, Винбластин, Блеомицин
PVDA	Преднизон, Винкрестин, Даунорубин, Аспарагиназа
SMF	Стрептозоцин, Митомицин, Фторурацил
TAD	Мехлоретамин, Доксорубин, Винбластин, Винкрестин, Блеомицин, Этопозид, Преднизон
TCF	Паклитаксел, Цисплатин, Фторурацил
TIP	Паклитаксел, Ифосфамид, Месна, Цисплатин
TTT	Метотрексат, Цитарабин, Гидрокортизон
Toro/CTX	Циклофосфамид, Топотекан, Месна
VAB-6	Циклофосфамид, Дактиномицин, Винбластин, Цисплатин, Блеомицин
VAC	Винкрестин, Дактиномицин, Циклофосфамид
VACAdr	Винкрестин, Циклофосфамид, Доксорубин, Дактиномицин, Винкрестин
VAD	Винкрестин, Доксорубин, Дексаметазон
VATH	Винбластин, Доксорубин, Тиотепа, Флуоксиместерон

VBAP	Винкристин, Кармустин, Доксорубицин, Преднизон
VBCMP	Винкристин, Кармустин, Мелфалан, Циклофосфамид, Преднизон
VC	Винорелбин, Цисплатин
VCAP	Винкристин, Циклофосфамид, Доксорубицин, Преднизон
VD	Винорелбин, Доксорубицин
VelP	Винбластин, Цисплатин, Ифосфамид, Месна
VIP	Этопозид, Цисплатин, Ифосфамид, Месна
VM	Митомицин, Винбластин
VMCP	Винкристин, Мелфалан, Циклофосфамид, Преднизон
VP	Этопозид, Цисплатин
V-TAD	Этопозид, Тиогуанин, Даунорубицин, Цитарабин
5+2	Цитарабин, Даунорубицин, Митоксантрон
7+3	Цитарабин с Даунорубицином или Идарубицином или Митоксантроном
"8 в 1"	Метилпреднизолон, Винкристин, Ломустин, Прокарбазин, Гидроксимочевина, Цисплатин, Цитарабин, Дакарбазин

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно совместно вводить с иммуномодулирующим средством. Примеры иммуномодулирующих средств, с которыми можно вводить соединения по настоящему изобретению в виде комбинированной терапии, включают гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), интерфероны, имиквимод, IL-2, IL-7, IL-12, различные хемокины, синтетический цитозин-фосфат-гуанозин (CpG) олигодезоксинуклеотиды, глюкозы и синтетические малые молекулы, такие как апремиласт, CC-122, CC-11006, CC-10015, леналидомид, помалидомид и талидомид. В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующее средство представляет собой аналог талидомида, например, такие, которые раскрыты в WO 1999/46258, WO 2008/033567, WO 2010/093434, WO 2010/093605, WO 2011/100380 и WO 2012/097116.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению можно совместно вводить с противораковым средством, выбранным из ингибитора фермента (например, ингибитора киназы), ингибитора митоза, ДНК-модифицирующего средства и цитидинового аналога. Примеры противораковых средств с которыми можно вводить соединения по настоящему изобретению в виде комбинированной терапии, включают ингибиторы сборки микротрубочек, ингибиторы АКТ, ингибиторы mTOR, ингибиторы MEK, ингибиторы РТК, ингибиторы АТМ, ингибиторы АТР, ингибиторы PI3K, ингибиторы EGFR, ингибиторы B-Raf, ингибиторы c-Kit, ДНК-сшивающие агенты, ДНК-интеркалирующие средства, цитидиновые аналоги. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевое средство представляет собой винкристин, карбоплатин, цисплатин, гемцитабин, МК2206, эверолимус, траметиниб, сунитиниб, сорафениб, BEZ235, паклитаксел, доцетаксел, эрлотиниб, селуметиниб, сиролимус, траметиниб, темси-ролимус, пазопаниб или GSK1120212.

Пролиферация раковых клеток требует синтеза липидов. Как правило, ацетил-КоА, используемый для синтеза липидов, образуется из митохондриального пула пирувата, который образуется из гликолиза. Однако в гипоксических условиях, таких, которые обычно встречаются в опухолевом окружении, происходит даун-регуляция превращения пирувата в ацетил-КоА в митохондриях. Недавние исследования показали, что в таких гипоксических условиях клетки вместо этого в значительной степени переключаются на путь с участием восстановительного карбоксилирования α -кетоглутарата для образования ацетил-КоА для синтеза липидов. Первый шаг на этом пути включает преобразование глутамин в глутамат через ферменты глутаминазы. Затем глутамат преобразуется в α -кетоглутарат, и образовавшийся α -кетоглутарат преобразуется в изоцитрат на этапе восстановительного карбоксилирования, опосредованного ферментами изоцитратдегидрогеназами. Переключение на этот путь восстановительного карбоксилирования также происходит в некоторых клеточных линиях карциномы почки, которые содержат либо поврежденные митохондрии, либо ослабленный сигнал для индукции ферментов, ответственных за преобразование гликолитического пирувата в ацетил-КоА. Подобное переключение возникает в клетках под воздействием ингибиторов митохондриальной дыхательной цепи, таких как метформин, ротенон и анти-мицин. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается использовать комбинации ингибиторов митохондриальной дыхательной цепи и ингибиторов глутамин-

зы для одновременного повышения зависимости раковых клеток от глутаминазависимых путей для синтеза липидов, при этом ингибируя те самые пути.

Повышенная зависимость от гликолиза в опухолевых клетках, вероятно, является результатом того, что гипоксическое окружение опухоли ухудшает митохондриальное дыхание. Кроме того, истощение запасов глюкозы индуцирует апоптоз в клетках, трансформированных МYC онкогеном. Эти результаты показывают, что ингибирование гликолиза будет иметь терапевтическую ценность в предотвращении пролиферации раковых клеток. В настоящее время существует много документально подтвержденных ингибиторов гликолиза. Однако, как отмечается Zhao et al. (2012), "доступные ингибиторы гликолиза, как правило, являются не очень эффективными, и необходимы высокие дозы, которые могут вызывать высокие уровни системной токсичности". Поскольку раковые клетки, как правило, используют как глюкозу, так и глутамин на более высоких уровнях, чем нормальные клетки, нарушение утилизации каждого из этих метаболитов, вероятно, будет иметь синергетический эффект. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается использовать комбинации ингибиторов гликолитического пути и ингибиторов глутаминазы. Такие ингибиторы гликолиза включают 2-дезоксиглюкозу, лонидамин, 3-бромпируват, иматиниб, окситиамин, рапамицин и их фармакологические эквиваленты. Гликолиз может ингибироваться опосредованно путем истощения NAD⁺ через повреждение ДНК, индуцированное ДНК-алкилирующими средствами через путь активации поли(ДЦФ-рибоза) полимеразы. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается использовать сочетание ДНК-алкилирующих средств и ингибиторов глутаминазы. Раковые клетки используют пентозофосфатный путь вместе с гликолитическим путем для создания метаболитических интермедиатов, образующихся из глюкозы. Таким образом, в другом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается использовать комбинацию ингибиторов пентозофосфата, таких как 6-аминоникотинамид, вместе с ингибиторами глутаминазы.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение или соль по настоящему изобретению можно совместно вводить с нехимическими методами лечения рака. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно вводить совместно с лучевой терапией. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно вводить совместно с хирургической операцией, с термоаблацией, с ультразвуковой терапией, с криотерапией или с любой их комбинацией.

В некоторых вариантах осуществления различные соединения по настоящему изобретению можно вводить совместно с одним или несколькими другими соединениями по настоящему изобретению. Кроме того, такие комбинации можно совместно вводить с другими терапевтическими средствами, такими как другие средства, подходящие для лечения рака, иммунологических и неврологических заболеваний, такие как средства, указанные выше.

Фармацевтические композиции.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим кристаллическое соединение или соль соединения формулы (I) и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Примеры фармацевтически приемлемых эксципиентов представлены в настоящей заявке и включают, например, связующие вещества, разрыхлители, смазывающие вещества, корригенты, солюбилизующие вещества, вспомогательные вещества для суспендирования, эмульгаторы, агенты покрытия, циклодекстрины и/или буферы. Хотя дозировка будет варьироваться в зависимости от симптомов, возраста и массы тела пациента, природы и тяжести расстройства, которое следует лечить или предотвратить, пути введения и формы лекарственного средства, как правило, суточная доза, составляющая от 0,01 до 3000 мг соединения, рекомендована для пациента, являющегося взрослым человеком, и ее можно вводить в виде разовой дозы или в виде дробных доз. Количество активного ингредиента, которое можно объединить с материалом носителя для получения стандартной лекарственной формы, как правило, должно составлять такое количество соединения, которое обеспечивает терапевтический эффект.

Точное время введения и/или количество композиции, которые будут обеспечивать наиболее эффективные результаты с точки зрения эффективности лечения, для конкретного пациента будут зависеть от активности, фармакокинетики и биодоступности конкретного соединения, физиологического состояния пациента (включая возраст, пол, тип и стадию заболевания, общее физическое состояние, восприимчивость к данной дозировке и тип лекарственного средства), пути введения и т.д. Однако приведенные выше рекомендации могут быть использованы в качестве основы для корректировки лечения, например определения оптимального времени и/или количества для введения, для чего потребуются не более чем рутинное экспериментирование, включающее наблюдение субъекта и корректировку дозы/или времени введения.

В некоторых вариантах осуществления субъект, которому вводят композицию, представляет собой млекопитающее, например человека или отличное от человека млекопитающее. При введении животному, такому как человек, композицию или соединение предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области техники

и включают, например, водные растворы, такие как вода или физиологически приемлемый забуферный солевой раствор или другие растворители или носители, такие как гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло, и органические сложные эфиры, которые можно использовать для инъекций. В предпочтительном варианте осуществления, когда такие фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, особенно для инвазивных путей введения (т.е. путями, такими как инъекция или имплантация, чтобы обойти проблему транспорта или диффузии через эпителиальный барьер), водный раствор является апиогенным или, по существу, апиогенным. Эксципиенты могут быть выбраны, например, для осуществления замедленного высвобождения средства или для селективного таргетирования одной или нескольких клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может быть в стандартной лекарственной форме, такой как таблетка, капсула (в том числе вскрываемые капсулы с покрытыми частицами и желатиновые капсулы), гранула, лиофилизированный препарат для разведения, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекция или т.п. Композиции также могут присутствовать в системе трансдермальной доставки, например, в кожном пластыре. Композиции также могут присутствовать в растворе, подходящем для местного введения, таком как глазные капли, для введения через слизистую оболочку глаза.

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые вещества, которые действуют, например, для стабилизации, повышения растворимости и повышения абсорбции соединения, такого как соединение по настоящему изобретению. Такие физиологически приемлемые вещества включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатообразующие вещества, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или эксципиенты. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, включающего физиологически приемлемое вещество, зависит, например, от пути введения композиции. Препарат или фармацевтическая композиция может представлять собой самоэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства или самомикрoэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, которая может содержать, например, включенное в нее соединение по настоящему изобретению.

Липосомы, например, которые включают фосфолипиды или другие липиды, являются нетоксичными, физиологически приемлемыми и метаболизируемыми носителями, которые относительно легко можно получить и вводить.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в настоящей заявке как относящаяся к тем соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках здравого медицинского суждения являются подходящими для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерно с разумным соотношением польза/риск.

Фраза "фармацевтически приемлемый носитель", как используется в настоящей заявке, означает фармацевтически приемлемое вещество, композицию или несущую среду, такие как жидкий или твердый наполнитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующее вещество. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами композиции и не должен вредить пациенту. Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) эксципиенты, такие как масло какао и воски для суппозитория; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апиогенную воду; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатно-буферные растворы и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических препаратах. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению являются апиогенными, т.е. не вызывают существенного повышения температуры при введении пациенту.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает относительно нетоксичные неорганические и органические кислотно-аддитивные соли соединений. Эти соли могут быть получены *in situ* в процессе конечного выделения и очистки соединений или путем отдельного взаимодействия очищенного соединения в форме свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой и выделения образовавшейся таким образом соли. Репрезентативные соли включают такие соли, как гидробромид, гидрохлорид, сульфат, бисульфат, фосфат, нитрат, ацетат, валерат, олеат, пальмитат, стеарат, лаурат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтиллат, мезилат, глюкогептонат, лактобионат, лаурилсульфонат, и соли аминокислот и т.п. Получение кристаллических солей подробно описано в примерах ниже (см., например, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J.

Pharm. Sci. 66: 1-19).

В других случаях соединения, полезные в способах по настоящему изобретению, могут содержать одну или несколько кислотных функциональных групп и, таким образом, способны образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемыми основаниями. Термин "фармацевтически приемлемые соли" в этих случаях относится к относительно нетоксичным неорганическим и органическим основно-аддитивным солям соединения. Эти соли также могут быть получены *in situ* в процессе конечного выделения и очистки соединений или путем отдельного взаимодействия очищенного соединения в форме свободной кислоты с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат фармацевтически приемлемого катиона металла, с аммиаком или с фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным или третичным амином. Репрезентативные соли щелочных или щелочно-земельных металлов включают соли лития, натрия, калия, кальция, магния и соли алюминия и т.п. Репрезентативные органические амины, полезные для образования основно-аддитивных солей, включают этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперазин и т.п. (см., например, Berge et al., выше).

Фармацевтическую композицию (препарат) можно вводить субъекту любым из различных путей введения, включая, например, пероральный (например, жидкие лекарственные формы, например, в виде водных или неводных растворов или суспензий, таблетки, капсулы (в том числе вскрываемые капсулы с покрытыми частицами и желатиновые капсулы), болусы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык); абсорбцию через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально); анальный, ректальный или вагинальный (например, в форме pessaria, крема или пены); парентеральный (в том числе внутримышечно, внутривенно, подкожно или интратекально, например, в форме стерильного раствора или суспензии); назальный; внутрибрюшинный; подкожный; чрескожный (например, в форме пластыря для нанесения на кожу); и местный (например, в форме крема, мази или спрея для нанесения на кожу или в форме глазных капель). Соединение также можно сформулировать для ингаляций. В некоторых вариантах осуществления соединения можно просто растворить или суспендировать в стерильной воде. Подробное описание соответствующих путей введения и соединений, подходящих для этого, можно найти, например, в патентах США №№ 6110973, 5763493, 5731000, 5541231, 5427798, 5358970 и 4172896, а также в патентах, указанных в них.

Композиции могут быть удобно представлены в виде стандартной лекарственной формы и могут быть получены любыми способами, хорошо известными в области фармацевтики. Количество активного ингредиента, которое можно объединить с веществом-носителем для получения стандартной лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от хозяина, подлежащего лечению, конкретного пути введения. Количество активного ингредиента, которое можно объединить с веществом-носителем для получения стандартной лекарственной формы, как правило, представляет собой такое количество соединения, которое обеспечивает терапевтический эффект. Как правило, из ста процентов это количество будет составлять от около 1 до около 99% активного ингредиента, предпочтительно от около 5 до около 70%, наиболее предпочтительно от около 10 до около 30%.

Способы получения этих составов или композиций включают стадию приведения активного соединения, такого как соединение по настоящему изобретению, в ассоциацию с носителем и, необязательно, одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Как правило, композиции получают путем приведения соединения по настоящему изобретению в однородную и тесную ассоциацию с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или и теми и другими и затем, при необходимости, формования продукта.

Композиции по настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть в форме капсул (в том числе вскрываемых капсул с покрытыми частицами и желатиновых капсул), таблеток, пилюль, драже, порошков, гранул и т.п.), активный ингредиент смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальций фосфат, и/или любым из следующих веществ: (1) наполнители или создающие объем вещества, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедляющие растворе-

Для получения твердых лекарственных форм для перорального введения (в виде капсул (в том числе вскрываемых капсул с покрытыми частицами и желатиновых капсул), таблеток, пилюль, драже, порошков, гранул и т.п.), активный ингредиент смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальций фосфат, и/или любым из следующих веществ: (1) наполнители или создающие объем вещества, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедляющие растворе-

ние вещества, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения; (7) смачивающие вещества, такие как, например, цетиловый спирт и глицеринмоностеарат; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, например тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердый полиэтиленгликоль, лаурилсульфат натрия и их смеси; (10) комплексообразующие вещества, такие как, модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; и (11) красители. В случае капсул (в том числе вскрываемых капсул с покрытыми частицами и желатиновых капсул), таблеток и пилюль, фармацевтические композиции могут также содержать буферные вещества. Твердые композиции аналогичного типа также можно использовать в качестве наполнителей в мягких и твердо-наполняемых желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярных полиэтиленгликолей и т.п.

Таблетку можно получить путем прессования или формования, необязательно с использованием одного или нескольких вспомогательных ингредиентов. Прессованные таблетки можно получить с использованием связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, натрий крахмалгликолята или сшитой натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы), поверхностно-активного или диспергирующего вещества. Формованные таблетки можно получить путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (в том числе вскрываемые капсулы с покрытыми частицами и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, необязательно могут быть с насечкой, или они могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолубильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области формулирования фармацевтических препаратов. Они также могут быть сформулированы таким образом, чтобы обеспечить замедленное или контролируемое высвобождение содержащегося в них активного ингредиента, с использованием, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных пропорциях, чтобы обеспечить желаемый профиль высвобождения, других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Они могут быть стерилизованы, например, путем фильтрования через удерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих веществ в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворить в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед применением. Эти композиции также необязательно могут содержать вещества, делающие композицию непрозрачной, и могут представлять собой такую композицию, чтобы активный ингредиент(ингредиенты) высвобождался только или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта, при необходимости, замедленным образом. Примеры инкапсулированных композиций, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может быть в микрокапсулированной форме, если это целесообразно, с одним или несколькими описанными выше эксципиентами.

Жидкие лекарственные формы, полезные для перорального введения, включают фармацевтически приемлемые эмульсии, лиофилизированные композиции для реструктурирования, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному ингредиенту жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, циклодекстрины и их производные, солюбилизующие вещества и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, из зародышей семян, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот сорбитана и их смеси.

Помимо инертных разбавителей композиции по настоящему изобретению могут также включать адьюванты, такие как смачивающие вещества, смазывающие вещества, эмульгаторы и суспендирующие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, или подсластители, ароматизаторы, красители, отдушки, консерванты или антиоксиданты.

Суспензии помимо активных соединений могут содержать суспендирующие вещества, например этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

Лекарственные формы, включающие фармацевтические композиции для ректального, вагинального или уретрального введения, могут быть представлены в виде суппозиторий, которые могут быть получены путем смешивания одного или более активных соединений с одним или несколькими подходящими нераздражающими эксципиентами или носителями, включающими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозиторий или салицилат, и которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела, поэтому плавятся в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождают активное соединение.

Лекарственные формы, включающие фармацевтические композиции для введения в полость рта, могут быть представлены в виде жидкости для полоскания рта или перорального спрея или мази.

Альтернативно или дополнительно, композиции могут быть сформулированы для доставки через катетер, стент, проволоку или другое интравенозное устройство. Доставка через такие устройства

может быть особенно полезна для доставки в мочевой пузырь, уретру, мочеточник, прямую кишку или кишечник.

Лекарственные формы, подходящие для вагинального введения, также включают пессарии, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или спреи, содержащие такие носители, которые известны из уровня техники как подходящие.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и препараты для ингаляций. Активные соединения могут быть смешаны в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любым из консервантов, буферов или пропеллентов, которые могут потребоваться.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, помимо активного соединения, эксципиенты, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать, помимо активного соединения, эксципиенты, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглероды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Соединения, описанные в настоящей заявке, можно альтернативно вводить при помощи аэрозоля. Это можно осуществить путем получения водного аэрозоля, липосомного препарата или твердых частиц, содержащих композицию. Можно использовать неводную (например, фторуглеродный пропеллент) суспензию. Ультразвуковые небулайзеры являются предпочтительными, так как сводится к минимуму подверженность вещества сдвигу, что может привести к разложению соединения.

Как правило, водный аэрозоль получают путем формулирования водного раствора или суспензии вещества вместе с обычными фармацевтически приемлемыми носителями и стабилизаторами. Носители и стабилизаторы различаются в зависимости от требований конкретной композиции, но, как правило, включают неионные поверхностно-активные вещества (Tweens, Pluronic, эфиры сорбитана, лецитин, Cremophors), фармацевтически приемлемые соразтворители, такие как полиэтиленгликоль, безвредные белки, такие как сывороточный альбумин, олеиновую кислоту, аминокислоты, такие как глицин, буферы, соли, сахара или сахарные спирты. Аэрозоли, как правило, получают из изотонических растворов.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, обеспечивая контролируемую доставку соединения по настоящему изобретению в организм. Такие лекарственные формы можно получить путем растворения или диспергирования активного соединения в подходящей среде. Усилители абсорбции также можно использовать для увеличения потока соединения через кожу. Скорость такого потока можно регулировать либо путем обеспечения контролирующей скоростью мембраны, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Офтальмологические препараты, глазные мази, порошки, растворы и т.п. также рассматриваются как охватываемые объемом данного изобретения. Примеры офтальмологических препаратов описаны в публикациях США №№ 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 и 2005/004074 и патенте США № 6583124, содержание которых включено в настоящую заявку посредством ссылки. Когда это желательно, жидкие офтальмологические препараты имеют свойства, подобные свойствам слезной жидкости, внутриглазной жидкости или жидкой части стекловидного тела или совместимы с такими жидкостями. Предпочтительным путем введения является местное введение (например, местное применение, например, глазные капли или введение через имплантат).

Фразы "парентеральное введение" и "вводимый парентерально", как они используются в настоящей заявке, означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и интратермальную инъекцию и инфузию. Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, включают одно или несколько активных соединений в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые могут быть восстановлены в стерильные растворы или дисперсии для инъекций непосредственно перед использованием, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические вещества, растворенные вещества, которые делают композицию изотонической с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие вещества.

Фразы "системное введение", "вводимый системно", "периферийное введение" и "вводимый периферийно", используемые в настоящей заявке, означают введение лиганда, лекарственного средства или другого вещества способом, отличным от непосредственного введения в центральную нервную систему так, чтобы это вещество поступало в систему пациента и, таким образом, подвергалось метаболизму и другим подобным процессам, например подкожное введение.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно использовать в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин,

пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и подобные) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и органические эфиры, подходящие для инъекций, такие как этилолеат. Необходимую текучесть можно поддерживать, например, путем использования материалов покрытий, таких как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и с использованием поверхностно-активных веществ.

Эти композиции также могут содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие вещества, эмульгаторы и диспергирующие вещества. Предотвращение действия микроорганизмов можно обеспечить путем включения различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабеннов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и подобных. Также может быть желательным включение изотонических веществ, таких как сахара, хлорид натрия и подобные, в композиции. Кроме того, пролонгированная абсорбция фармацевтической формы для инъекций может достигаться путем включения веществ, которые замедляют абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях для пролонгирования эффекта лекарственного средства желательно замедлить абсорбцию лекарственного средства из подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто с использованием жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества с плохой растворимостью в воде. Скорость абсорбции лекарственного средства будет зависеть от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно, замедленная абсорбция парентерально вводимого лекарственного средства достигается путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

Депозиты для инъекций получают путем формирования микроинкапсулированных матриц соединений по настоящему изобретению в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства к полимеру и природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Депозиты препараты для инъекций также получают путем заключения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

Препараты можно вводить перорально, парентерально, местным путем или ректально. Их, конечно, вводят в формах, подходящих для каждого пути введения. Например, их вводят в форме таблеток или капсул, путем инъекции, ингаляции, в форме лосьона для глаз, мази, суппозитория, инфузии; местно с помощью лосьона или мази; и ректально с использованием суппозитория. Пероральное введение является предпочтительным.

Для использования в способах по настоящему изобретению активные соединения можно вводить как таковые или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5% (более предпочтительно от 0,5 до 90%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

Способы введения могут включать использование перезаряжаемых или биоразлагаемых устройств. В последние годы различные полимерные устройства замедленного высвобождения были разработаны и испытаны *in vivo* для контролируемого высвобождения лекарственных средств, включая белковые биофармацевтические средства. Различные биосовместимые полимеры (в том числе гидрогели), включая биоразлагаемые и неразлагаемые полимеры, можно использовать для получения имплантата для пролонгированного высвобождения соединения в определенном месте, которое является мишенью.

Эти соединения можно вводить для лечения человеку и другим животным любым подходящим путем введения, в том числе перорально, назально, например, в виде спрея, ректально, интравагинально, парентерально, интракостально и местно, например, в виде порошков, мазей или капель, в том числе трансбуккально и сублингвально.

Независимо от выбранного пути введения соединения, которые могут быть использованы в подходящей гидратированной форме, и/или фармацевтические композиции по настоящему изобретению формулируют в виде фармацевтически приемлемых лекарственных форм с помощью обычных методов, известных специалистам в данной области техники.

Фактические уровни доз активных ингредиентов в фармацевтических композициях могут варьироваться таким образом, чтобы получить количество активного ингредиента, которое является эффективным для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, не будучи при этом токсичным для пациента.

Выборный уровень доз будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения или комбинации соединений, или сложного эфира, соли или амида такого соединения, путь введения, время введения, скорость экскреции конкретного используемого соединения (соединений), продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или вещества, используемые в комбинации с конкретным используемым соединением(соединениями), возраст, пол, массу тела, состояние, общее состояние здоровья и предыдущую медицинскую историю пациента, который лечат, и подобные факторы, хорошо известные в медицине. Как правило, композиции по настоящему изобретению могут быть представлены в виде водного раствора, содержащего около 0,1-10% мас./об. соединения, раскрытого в настоящей заявке, наряду с другими веществами, для парентерального введе-

ния. Типичные диапазоны доз составляют от около 0,01 до около 50 мг/кг массы тела в сутки, которые вводят в виде разовой или 2-4 дробных доз. Каждая дробная доза может содержать одинаковые или разные соединения по настоящему изобретению.

Лечащий врач или ветеринар, имеющий обычную квалификацию в данной области, может легко определить и прописать терапевтически эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, лечащий врач или ветеринар может начать с доз фармацевтической композиции или соединения на уровнях ниже, чем требуется для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозировку, пока не будет достигнут желаемый эффект. "Терапевтически эффективное количество" соединения в связи со способом по настоящему изобретению относится к количеству соединения(соединений) в препарате, которое, когда его вводят как часть определенной схемы введения (для млекопитающего, предпочтительно человека), снимает симптом, улучшает состояние или замедляет начало развития болезненного состояния в соответствии с клинически приемлемыми стандартами для расстройства или состояния, подлежащего лечению, или для косметических целей, например, при разумном соотношении польза/риск, применимом к любому медицинскому лечению. В целом понятно, что эффективное количество соединения будет варьироваться в зависимости от массы тела, пола, возраста и медицинской истории субъекта. Другие факторы, которые влияют на эффективное количество, могут включать, но не ограничиваются этим, тяжесть состояния пациента, заболевание, подлежащее лечению, стабильность соединения и, если желательно, другой тип терапевтического средства, вводимого с соединением по настоящему изобретению. Доставку более высокой общей дозы можно осуществлять путем нескольких введений средства. Способы определения эффективности и дозировки известны специалистам в данной области техники (Isselbacher et al. (1996) *Harrison's Principles of Internal Medicine* 13 ed., 1814-1882, включенный в настоящую заявку посредством ссылки).

Как правило, подходящая суточная доза активного соединения, используемого в композициях и способах по настоящему изобретению, будет составлять такое количество соединения, которое представляет собой самую низкую дозу, эффективную для получения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно зависит от факторов, описанных выше.

При желании, эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдоз, которые вводят отдельно с соответствующими интервалами в течение дня, необязательно в стандартных лекарственных формах. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения активное соединение можно вводить два или три раза в день. В предпочтительных вариантах осуществления активное соединение вводят один раз в день.

Пациент, принимающий такое лечение, представляет собой любое нуждающееся в этом животное, включая приматов, в частности человека, и других млекопитающих, таких как лошади, крупный рогатый скот, свиньи и овцы; и птиц и домашних животных в целом.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно использовать отдельно или вводить совместно с другим типом терапевтического средства. Как используется в настоящем описании, фраза "совместное введение" относится к любой форме введения двух или более различных терапевтических соединений таким образом, когда второе соединение вводят пока еще ранее введенное терапевтическое соединение является эффективным в организме (например, два соединения одновременно эффективны у пациента, что может включать синергетический эффект этих двух соединений). Например, различные терапевтические соединения можно вводить либо в одной и той же композиции, либо в отдельных композициях, одновременно или последовательно. В некоторых вариантах осуществления различные терапевтические соединения можно вводить поочередно с интервалом в 1, 12, 24, 36, 48, 72 ч или одну неделю. Таким образом, субъект, который получает такое лечение, может получить пользу от комбинированного эффекта различных терапевтических соединений.

Настоящее изобретение включает использование фармацевтически приемлемых солей соединений по настоящему изобретению в композициях и способах по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления предусматриваемые соли по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются этим, алкил, диалкил, триалкил или тетраалкил аммониевые соли. В некоторых вариантах осуществления предусматриваемые соли по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются этим, соли L-аргинина, бенентамина, бензатина, бетаина, гидроксида кальция, холина, деанола, диэтанолamina, диэтиламина, 2-(диэтиламино)этанола, этаноламина, этилендиамина, N-метилглюкамина, гидрабамина, 1H- имидазола, лития, L-лизина, магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, пиперазина, калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина, натрия, триэтанолamina, трометамина и цинка. В некоторых вариантах осуществления предусматриваемые соли по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются этим, соли Na, Ca, K, Mg, Zn или других металлов.

Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли также могут существовать в виде различных сольватов, например, с водой, метанолом, этанолом, диметилформамидом и т.п. Также могут быть получены смеси таких сольватов. Источник такого сольвата может быть из растворителя кристаллизации, внутренне присущий растворителю, используемому для получения или кристаллизации, или случайно присутствующий в таком растворителе.

Смачивающие вещества, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и

стеарат магния, а также красители, агенты высвобождения, агенты покрытия, подсластители, отдушки и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в композициях.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, цистеин гидрохлорид, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и подобные; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (БНА), бутилированный гидрокситолуол (БНТ), лецитин, пропилгаллат, α -токоферол и подобные; и (3) металл-хелатирующие агенты, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и подобные.

Описанное в общих чертах изобретение будет более понятно со ссылкой на следующие примеры, которые включены только в целях иллюстрации некоторых аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения и не предназначены для ограничения изобретения.

Примеры

Материалы и методы.

Рентгеновская дифракция.

Большинство рентгеновских порошковых дифрактограмм были получены при помощи PANalytical X'Pert PRO MPD дифрактометра с использованием падающего луча Cu излучения, получаемого с использованием длинного остро сфокусированного источника Optix. Эллиптическое многослойное зеркало использовали для фокусировки Cu K α X-лучей через образец и на детектор. Перед анализом кремниевый образец (NIST SRM и 640d) анализировали для подтверждения, что наблюдаемое положение Si 111 пика соответствует NIST-сертифицированному положению. Препарат образца подготавливали в виде сэндвичевой конструкции между пленками толщиной 3 мкм и анализировали в геометрии пропускания. Луч-стоп, короткое антирассеивающее расширение и антирассеивающий ножевой коллиматор использовали для минимизации фона, создаваемого воздухом. Щели Соллера для падающего и отраженного лучей использовали, чтобы свести к минимуму расширение от аксиального расхождения. Дифрактограммы получали с помощью позиционно-чувствительного детектора сканирования (X'Celerator), расположенного в 240 мм от образца, и программы Сбора Данных v. 2.2b.

Одна рентгеновская порошковая дифрактограмма была получена при помощи PANalytical X'Pert PRO MPD дифрактометра с использованием падающего луча Cu излучения, получаемого с использованием длинного остро сфокусированного источника и никелевого фильтра. Дифрактометр был сконфигурирован с использованием симметричной геометрии Брэгга-Брентано. Перед анализом кремниевый образец (NIST SRM и 640d) анализировали для подтверждения, что наблюдаемое положение Si 111 пика соответствует NIST-сертифицированному положению. Препарат образца подготавливали в виде тонкого кругового слоя по центру на кремниевой с нулевым фоном подложке. Антирассеивающие щели (CC) использовали для минимизации фона, создаваемого воздухом. Щели Соллера для падающего и отраженного лучей использовали, чтобы свести к минимуму расширение от аксиального расхождения. Дифрактограммы получали с помощью позиционно-чувствительного детектора сканирования (X'Celerator), расположенного в 240 мм от образца, и программы Сбора Данных v. 2.2b.

Дифференциальная сканирующая калориметрия.

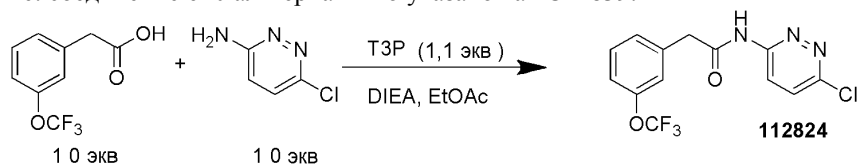
ДСК осуществляли с использованием дифференциального сканирующего калориметра TA Instruments Q2000. Температурную калибровку осуществляли с помощью NIST-отслеживаемого металлического индия. Образец помещали в алюминиевую ДСК чашу, накрывали крышкой и точно фиксировали его массу. Взвешенный алюминиевый лоток, сконфигурированный как лоток для образца, размещали на противоположной стороне ячейки. Используемые лотки представляли собой Tzero гофрированные лотки, сокращенно указанные как "ТОС" в области комментариев на термограмме. Образец нагревали от -30 до 250°C при скорости 10°C/мин (сокращенно "(-30)-250-10" в области Метод на термограмме).

Термогравиметрический анализ.

ТГ анализ осуществляли при помощи термогравиметрического анализатора TA Instruments 2050. Температурную калибровку осуществляли с использованием никеля и Alumel™. Образец помещали в платиновый лоток и помещали в ТГ печь. Печь нагревали при продувке азотом. Образец нагревали от 25 до 300°C при скорости 10°C/мин (сокращенно "00-300-10" в области Метод на термограмме).

Пример 1. Протоколы синтеза для соединения СВ-839.

Примечание: соединение 610 альтернативно указано как СВ-839.

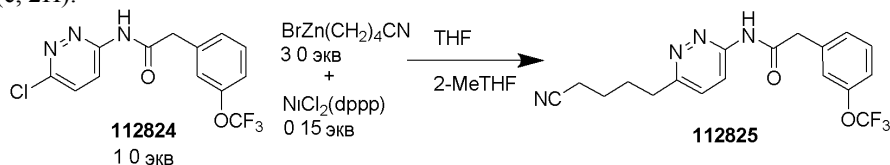


В трехлитровый реакционный сосуд загружали 2-(3-(трифторметокси)фенил)уксусную кислоту (93,34 г, 0,43 моль, 1,0 экв.), 6-хлорпиридазин-3-амин (55,51 г, 0,43 моль, 1,0 экв.), этилацетат (1,42 л, 15 об. относительно кислоты), N,N-диизопропилэтиламин (60,92 г, 0,47 моль, 1,1 экв.), затем сосуд снабжали магнитной мешалкой и датчиком температуры. Содержимое реакционного сосуда помещали в ат-

мосферу аргона (изб.) и перемешивали в течение 15 мин, к этому времени смесь была мутной с твердыми частицами на дне реакционного сосуда. К перемешиваемой смеси добавляли пропилфосфоновый ангидрид (ТЗР; 300 мл 50% раствора в этилацетате, 0,47 ммоль, 1,1 экв.) через уравнивающую давление капельную воронку в течение 40 мин, с повышением температуры от 20,3 до 28,1°C. В процессе добавления цвет смеси становился красно/оранжевым, и мутность исчезала. Реакцию отслеживали при помощи ТСХ (6:4 гексан/этилацетат) типично с продолжительностью 4-6 ч. Когда реакцию считали завершенной, добавляли воду (1,5 л) и смесь перемешивали еще в течение 15 мин.

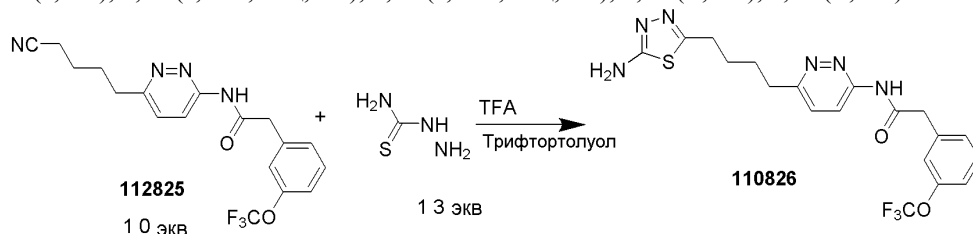
Смесь переносили в делительную воронку и слои разделяли. Органический слой промывали водой (1,5 л), слои разделяли и органический слой промывали 10% раствором хлорида натрия (500 мл). Слои разделяли, органический слой переносили в круглодонную колбу и летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления с получением желтовато-белого твердого вещества. В колбу добавляли гексан (500 мл) и содержимое интенсивно перемешивали в течение 15 мин, затем фильтровали. Твердые вещества промывали снова гексаном (500 мл) и сушили на воздухе до постоянной массы с получением N-(6-хлорпиридазин-3-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамида (112824): выход 121,1 г, (85%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,63 (с, 1H), 8,38 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,88 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,52-7,27 (м, 4H), 3,90 (с, 2H).



В пятилитровый реакционный сосуд загружали 4-цианобутилцинкбромид (2 л, 0,5М в THF, 1000 ммоль, 3,0 экв. относительно 112824), с последующим добавлением дихлор-(1,3-бис(дифенилфосфино)пропан)никеля (27,10 г, 0,05 моль, 0,15 экв.), 2-метилтетрагидрофурана (400 мл, 3,6 об. относительно 112824), затем сосуд снабжали магнитной мешалкой и датчиком температуры. Содержимое реакционного сосуда помещали в атмосферу аргона и добавляли раствор 112824 в 2-метилтетрагидрофуране (110,56 г, 0,33 моль, 1,0 экв., 900 мл) через уравнивающую давление капельную воронку в течение 45 мин с повышением температуры от 24,8 до 32,9°C (25 мин перерыв делали при T=15 мин, 400 мл добавляли, чтобы дать смеси охладиться от 32,6 до 28,8°C). Реакцию отслеживали при помощи ТСХ (1:1 гексан/этилацетат) типично с продолжительностью 4-6 ч. Когда реакцию считали завершенной, добавляли 0,5М HCl (1,5 л) и перемешивали в течение 1 ч, к этому времени наблюдалось фазовое разделение, где нижняя фаза становилась прозрачной и синей. Смесь переносили в делительную воронку и слои разделяли. Органический слой промывали 2× водным насыщенным раствором этилендиаминтетрауксусной кислоты (1 л), 1× водой (1 л), 1×10% раствором хлорида натрия (500 мл) и органический слой отделяли, переносили в 3-л круглодонную колбу и летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления с получением тяжелого темно-красного масла. Масло разбавляли этилацетатом (300 мл) и летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления (повторяли еще два раза). Масло затем смешивали с гексаном (300 мл) и летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления с получением воскообразного твердого вещества цвета охры. Твердое вещество затем перемешивали с гексаном (500 мл), фильтровали и сушили на воздухе до постоянной массы с получением N-(6-(4-цианобутил)пиридазин-3-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамида (112825): выход 105,7 г (84%).

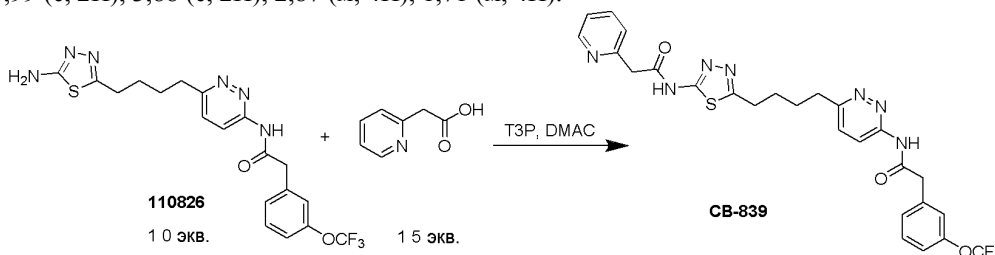
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,41 (с, 1H), 8,28 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,65 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,52-7,27 (м, 4H), 3,89 (с, 2H), 2,92 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,56 (т, J=7,0 Гц, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,61 (м, 2H).



112825 (92,3 г, 0,24 моль, 1,0 экв.) растворяли в трифтортолуоле (923 мл, 10,0 об. относительно 112825) в 3000-мл трехгорлой круглодонной колбе. Тиосемикарбазид (26,7 г, 0,29 моль, 1,2 экв.) загружали в реакционный раствор. Трифторуксусную кислоту (369 мл, 4 об.), медленно добавляли в реакционный сосуд при перемешивании. Реакционную суспензию нагревали в 65°C бане с открытым сверху обратным холодильником. Реакция обычно доходила до завершения через 5 ч (определяли методом ЖХ/МС). Реакционный раствор переносили в 4000-мл колбу Эрленмейера и охлаждали в 0°C бане. pH доводили до pH ~8 при помощи 2,5N раствора гидроксида натрия (водн.) (1800 мл, ~20 об.). По мере того как pH становился нейтральным, происходило образование осадка. Суспензию оставляли для перемешивания в течение 30 мин, затем снова проверяли pH. Снова осуществляли доведение pH, если необходимо, с использованием дополнительного количества 2,5N раствора гидроксида натрия (водн.) или 1М HCl до

pH 6,5-8,5. Осадок фильтровали через воронку Бюхнера и промывали два раза этилацетатом (2× 185 мл, 2 об.). Отфильтрованное вещество сушили в условиях высокого вакуума до постоянной массы с получением N-(6-(4-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридазин-3-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамида (110826); выход 94,2 г, (87%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,33 (с, 1H), 8,21 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,58 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,51-7,26 (м, 4H), 6,99 (с, 2H), 3,88 (с, 2H), 2,87 (м, 4H), 1,71 (м, 4H).

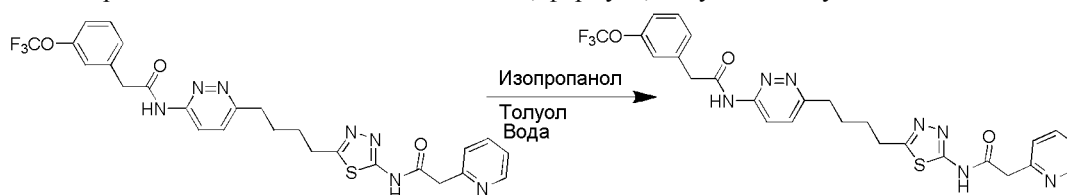


К раствору 110826 (5,5 г, 12,3 ммоль, 1,0 экв.) в N,N-диметилацетамиде (44 мл, 8,0 об. относительно 110826) в 250-мл трехгорлой круглодонной колбе добавляли 2-пиридилуксуную кислоту (2,56 г, 14,8 ммоль, 1,2 экв.). Пропилфосфоновый ангидрид (11,0 г 50% раствора в этилацетате, 17,3 ммоль, 1,41 экв.) загружали в 25-мл капельную воронку и добавляли по каплям к реакционному раствору при скорости 5 мл/мин. В процессе добавления внутренняя температура повышалась от 20,1 до 26,1°C. Реакции обычно доходила до завершения через 4 ч (определяли методом ЖХ/МС). Реакционный раствор затем охлаждали в 0°C бане и разбавляли метилэтилкетон (50 мл). К перемешиваемому реакционному раствору добавляли H₂O (50 мл). pH доводили до pH ~6 при помощи 2,5N раствора гидроксида натрия (водн.) (28 мл). Желтый осадок собирали фильтрованием с отсасыванием и промывали изопропиловым спиртом и водой (1:1, 50 мл). Высушенное на воздухе твердое вещество затем переносили в 100-мл круглодонную колбу и суспендировали в изопропиловом спирте и воде (9:1, 50 мл). Суспензию нагревали до внутренней температуры 65,1°C в течение 8 ч и охлаждали до температуры окружающей среды в течение 16 ч. Не совсем белый осадок собирали фильтрованием с отсасыванием и промывали 1× изопропиловым спиртом (10 мл). Концентрат сушили в условиях высокого вакуума до постоянной массы с получением 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридазин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида (CB-839); выход 5,27 г (76%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,67 (с, 1H), 11,32 (с, 1H), 8,53-8,49 (м, 1H), 8,22-8,19 (д, J=9,12 Гц, 1H), 7,78-7,76 (т, 1H), 7,58-7,26 (м, 7H), 4,01 (с, 2H), 3,87 (с, 2H), 3,01 (шир. с, 2H), 2,90 (шир. с, 2H), 1,73 (шир. с, 4H).

Рентгеновская дифрактограмма CB-839 кристаллического свободного основания, форма В, показана на фиг. 6. CB-839 свободное основание, форма В, имеет 2 θ значения 3.64; 7.32; 7.92; 8.53; 9.30; 9.38; 11.02; 11.98; 14.70; 15.54; 15.87; 16.50; 16.59; 18.06; 18.39; 19.10; 20.06; 20.12; 20.61; 21.37; 21.89; 22.41; 22.74; 23.72; 24.10; 24.65; 25.14; 25.78; 26.49; 27.32; 27.55; 28.26; 29.88; 31.20; 31.80; 31.52; 32.80; 34.30; 35.20; 36.41; 38.53; 40.08; 40.94 и 43.86.

CB-839 кристаллическое свободное основание, форму А, получали следующим способом:



CB-839 свободное основание, форму В (2,02 г, 3,53 ммоль), суспендировали в смеси изопропанол:толуол:вода (36,8 мл: 24,6 мл: 3,2 мл, 32 об.) в 150-мл 3-горлой круглодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой, полусферическим нагревательным кожухом и датчиком внутренней температуры. Бледно-желтую суспензию нагревали до внутренней температуры 70°C в течение 90 мин. Нагревательный кожух удаляли, давая желтому раствору охладиться до температуры окружающей среды. Реакционную суспензию перемешивали в течение 18 ч и затем собирали фильтрованием с отсасыванием. Фильтровальную лепешку сушили в вакууме в 70°C печи до постоянной массы с получением кристаллического 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридазин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида (CB-839), свободное основание, форма А; выход 1,60 г (79%).

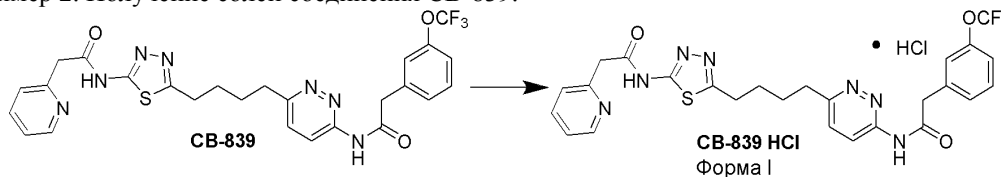
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,65 (с, 1H), 11,29 (с, 1H), 8,50-8,48 (м, 1H), 8,20-8,17 (д, J=9,11 Гц, 1H), 7,77-7,75 (т, 1H), 7,57-7,54 (м, 1H), 7,47-7,40 (м, 1H), 7,40-7,35 (м, 3H), 7,26-7,24 (м, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,01 (шир. с, 2H), 2,89 (шир. с, 2H), 1,73 (шир. с, 4H).

Рентгеновская дифрактограмма CB-839 кристаллического свободного основания, форма А, показана на фиг. 7. CB-839 свободное основание, форма А, имеет 2 θ значения 5.47; 6.01; 7.57; 9.20; 9.67; 10.15; 11.00; 12.93; 14.14; 15.20; 15.81; 16.56; 17.74; 18.50; 18.69; 19.40; 19.94; 20.54; 20.59; 21.13; 22.00; 22.60;

23.33; 23.98; 24.37; 24.87; 25.52; 26.27; 26.62; 27.79; 29.59; 30.64; 33.30; 35.01; 37.93 и 38.72.

ДСК данные показали, что кристаллический безводный СВ-839, форма А, плавится при около 189°C.

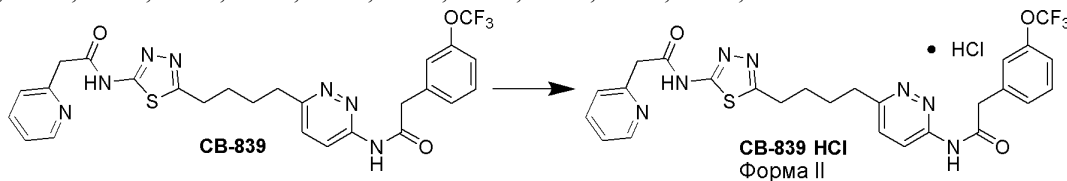
Пример 2. Получение солей соединения СВ-839.



2-(Пиридин-2-ил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридазин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид гидрохлорид, форма I (СВ-839 HCl, форма I). Соединение 670 или СВ-839 свободное основание (4,57 г, 8,00 ммоль) суспендировали в абсолютном этаноле (69 мл) в 2500-мл 3-горлой круглодонной колбе, снабженной датчиком внутренней температуры, 50-мл капельной воронкой и магнитной мешалкой. Колбу снабжали полусферическим тканевым кожухом для нагревания суспензии до внутренней температуры 70°C и поддерживали в течение 90 мин при этой желаемой температуре. В закрытой 50-мл круглодонной колбе абсолютный этанол (23 мл) перемешивали с ацетилхлоридом (0,682 мл, 9,59 ммоль) в течение 5 мин и затем загружали в капельную воронку. Этанольный раствор HCl добавляли при скорости 15 мл/мин. Внутренняя температура реакции снижалась до 60,3°C в процессе этого добавления. Суспензия переходила в раствор и была прозрачной в течение 5 мин, к этому времени можно было наблюдать образование осадка. Полученную суспензию охлаждали на бане с мокрым льдом до 15°C в течение 5 мин. Баню удаляли и суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Не совсем белое твердое вещество собирали фильтрованием с отсасыванием и концентрат сушили в течение ночи в 75°C вакуумной печи с получением 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридазин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид гидрохлорида, форма I (СВ-839 HCl, 3,98 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,80 (с, 1H), 11,37 (с, 1H), 8,73 (д, J=5,31 Гц, 1H), 8,23 (м, 2H), 7,75 (д, J=7,93 Гц, 1H), 7,68 (т, J=6,32 Гц, 1H), 7,62 (д, J=9,19 Гц, 1H), 7,47 (т, J=8,09 Гц, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,24 (д, J=7,90 Гц, 1H), 4,25 (с, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,03 (с, 2H), 2,89 (с, 2H), 1,73 (с, 4H).

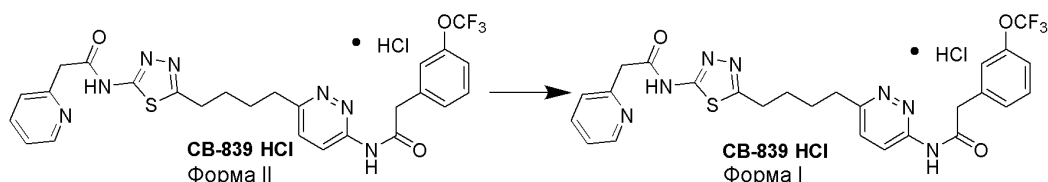
Рентгеновская дифрактограмма в показана на фиг. 1. СВ-839 HCl, форма I, имеет 2θ значения 8.62; 9.53; 11.63; 15.89; 16.70; 17.26; 18.18; 19.10; 19.80; 21.09; 22.16; 22.69; 23.46; 24.63; 25.22; 25.49; 25.91; 26.72; 28.45; 29.38; 31.39; 31.82; 32.76; 33.61; 33.74; 34.27; 34.91; 35.53; 39.36 и 39.73.



2-(Пиридин-2-ил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридазин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид гидрохлорид, форма II (СВ-839 HCl, форма II). Соединение 670 или СВ-839 свободное основание, (129,5 г, 227 ммоль) суспендировали в абсолютном этаноле (2590 мл) в 5000-мл 3-горлой круглодонной колбе, снабженной датчиком внутренней температуры, 1000-мл капельной воронкой и механической мешалкой. Колбу снабжали полусферическим тканевым кожухом для нагревания суспензии до внутренней температуры 60°C и поддерживали в течение 60 мин при этой желаемой температуре. В закрытой 1000-мл круглодонной колбе абсолютный этанол (648 мл) перемешивали с ацетилхлоридом (23,1 г, 295 ммоль) в течение 10 мин и затем загружали в капельную воронку. Этанольный раствор HCl добавляли при скорости 34 мл/мин. Капельную воронку промывали абсолютным этанолом (130 мл). Полученной суспензии давали охладиться до 19°C в течение 15 ч. Не совсем белое твердое вещество собирали фильтрованием с отсасыванием и концентрат сушили в течение ночи в 75°C вакуумной печи с получением 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридазин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид гидрохлорида, форма II (СВ-839 HCl, 117,2 г).

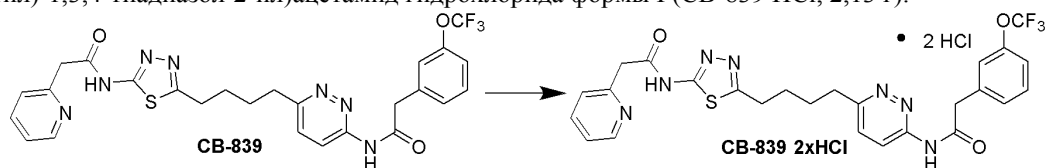
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,76 (с, 1H), 11,32 (с, 1H), 8,67 (д, J=4,56 Гц, 1H), 8,21 (д, J=9,16 Гц, 1H), 8,12 (т, J=7,33 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,78 Гц, 1H), 7,59 (д, J=9,19 Гц, 2H), 7,44 (т, J=7,84 Гц, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,24 (д, J=7,90 Гц, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,00 (с, 2H), 2,89 (с, 2H), 1,73 (с, 4H).

Рентгеновская дифрактограмма показана на фиг. 2. СВ-839 HCl, форма II, имеет 2θ значения 3.10; 6.26; 8.34; 9.04; 9.96; 11.02; 12.58; 13.47; 14.80; 15.61; 15.82; 16.15; 17.58; 18.20; 18.83; 19.81; 20.00; 21.10; 22.02; 22.58; 23.42; 24.10; 24.45; 25.25; 25.74; 26.36; 27.22; 27.83; 28.70; 29.84; 30.46; 31.81; 32.38; 33.23; 35.68; 36.57; 37.40; 39.36 и 41.79.



2-(Пиридин-2-ил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридазин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид гидрохлорид, форма I (CB-839 HCl, форма I).

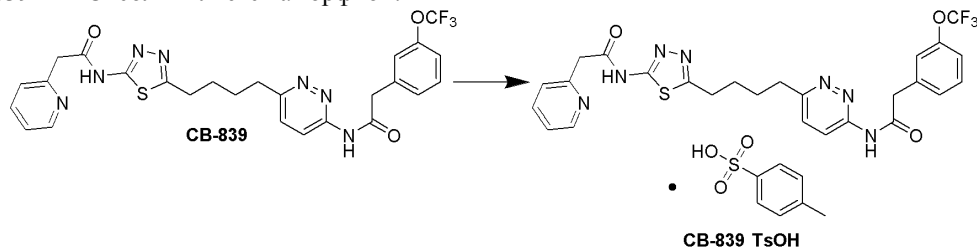
CB-839 HCl форму II (2,35 г, 3,89 ммоль) суспендировали в абсолютном этаноле (71 мл) в 250-мл 3-горлой круглодонной колбе, снабженной датчиком внутренней температуры и магнитной мешалкой. Колбу снабжали полусферическим тканевым кожухом для нагревания суспензии до внутренней температуры 65°C и поддерживали в течение 60 мин при этой желаемой температуре. В суспензию вносили затравочные кристаллы 2% CB-839 HCl формы I (47 мг) и поддерживали при температуре в течение 7,5 ч. Суспензию затем охлаждали до температуры окружающей среды в течение 18 ч и не совсем белое твердое вещество собирали фильтрованием с отсасыванием и концентрат сушили в 50°C вакуумной печи с получением 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридазин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид гидрохлорида формы I (CB-839 HCl, 2,13 г).



2-(Пиридин-2-ил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридазин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид дигидрохлорид (CB-839 2xHCl). Соединение 670 или CB-839 свободное основание, (1,05 г, 1,84 ммоль) суспендировали в абсолютном этаноле (21 мл) в 100-мл 3-горлой круглодонной колбе, снабженной датчиком внутренней температуры, 25-мл капельной воронкой и магнитной мешалкой. Колбу снабжали полусферическим тканевым кожухом для нагревания суспензии до внутренней температуры 65°C и поддерживали в течение 60 мин при этой желаемой температуре. В закрытой 25-мл круглодонной колбе абсолютный этанол (5,3 мл) перемешивали с ацетилхлоридом (640 мкл, 9,19 ммоль) в течение 5 мин и затем загружали в капельную воронку. Добавляли этанольный раствор HCl в течение 2 мин и реакцию смесь растворяли в желтом растворе, к этому времени нагревательный кожух удаляли. Через 20 мин наблюдали образование осадка при внутренней температуре 38°C. Реакционную смесь затем охлаждали до 19°C в течение 18 ч. Слегка желтоватое твердое вещество собирали фильтрованием с отсасыванием и концентрат сушили в течение ночи в 60°C вакуумной печи с получением 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридазин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид дигидрохлорида (CB-839 2xHCl, 754 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,05 (с, 1H), 11,55 (с, 1H), 8,87 (д, J=4,74 Гц, 1H), 8,47 (м, 1H), 8,38 (д, J=9,22 Гц, 1H), 7,96 (д, J=7,99 Гц, 1H), 7,90 (т, J=6,72 Гц, 2H), 7,78 (д, J=9,22 Гц, 1H), 7,49 (т, J=8,09 Гц, 1H), 7,39 (м, 2H), 7,28 (д, J=8,50 Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,90 (с, 2H), 2,89 (м, 4H), 1,77 (с, 4H).

CB-839 2xHCl соль является аморфной.



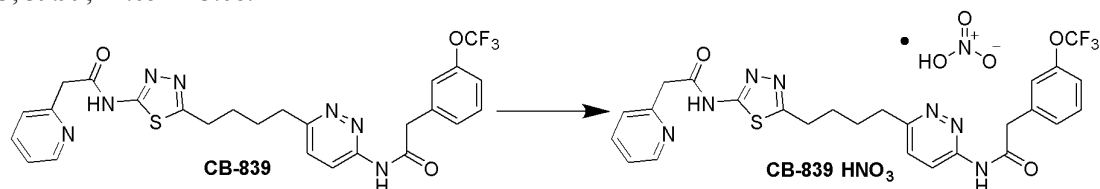
2-(Пиридин-2-ил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридазин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид 4-метилбензолсульфонат (CB-839 TsOH).

Соединение 670 или CB-839 свободное основание (8,20 г, 14,3 ммоль) суспендировали в абсолютном этаноле (205 мл) в 500 мл 3-горлой круглодонной колбе, снабженной датчиком внутренней температуры, 50 мл капельной воронкой и магнитной мешалкой. Колбу снабжали полусферическим тканевым кожухом для нагревания суспензии до внутренней температуры 65°C и поддерживали в течение 120 мин при этой желаемой температуре. В закрытой 50-мл круглодонной колбе абсолютный этанол (41 мл) перемешивали с п-толуолсульфоновой кислотой (3,27 г, 17,2 ммоль) в течение 10 мин и затем загружали в капельную воронку. Этанольный раствор п-толуолсульфоновой кислоты добавляли при скорости 14 мл/мин. Суспензия быстро переходила в раствор, и раствору давали охладиться до 19°C в течение 4 ч. Белого твердое вещество собирали фильтрованием с отсасыванием и концентрат сушили в течение ночи в 60°C вакуумной печи с получением 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридазин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид 4-метилбензолсульфоната (CB-839 TsOH, 10,5 г).

амидо)пиридазин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид 4-метилбензолсульфоната (CB-839 TsOH, 4,44 г).

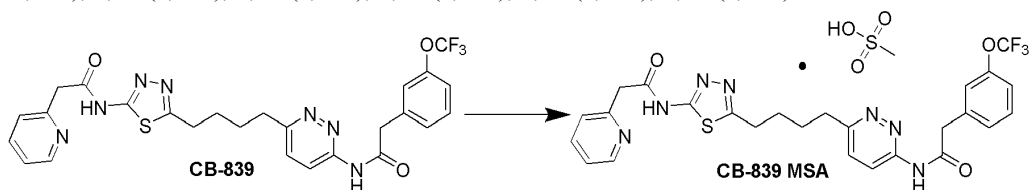
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,77 (с, 1H), 11,32 (с, 1H), 8,70 (т, $J=4,65$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=9,16$ Гц, 1H), 8,15 (т, $J=7,40$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=18,70$ Гц, 1H), 7,61 (м, 2H), 7,45 (м, 3H), 7,36 (м, 2H), 7,25 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=7,87$ Гц, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,02 (с, 2H), 2,89 (с, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,74 (с, 4H).

Рентгеновская дифрактограмма CB-839 TsOH показана на фиг. 3. CB-839 TsOH имеет 2 θ значения 5.66; 6.84; 7.97; 11.34; 11.55; 12.04; 13.78; 14.42; 15.44; 15.99; 16.58; 17.09; 18.10; 18.66; 19.69; 20.23; 21.11; 22.03; 22.16; 22.50; 22.84; 23.48; 24.05; 25.59; 25.89; 27.80; 29.35; 30.46; 31.10; 33.82; 35.65; 36.67; 38.93; 39.99; 42.65 и 43.68.



2-(Пиридин-2-ил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридазин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид нитрат (CB-839 HNO₃). Соединение 570 или CB-839 свободное основание (498 мг, 0,87 ммоль) суспендировали в тетрагидрофуране (2 мл) и ацетонитриле (3,5 мл) в 25-мл 3-горлой круглодонной колбе, снабженной датчиком внутренней температуры и магнитной мешалкой. Колбу снабжали полусферическим тканевым кожухом для нагревания суспензии до внутренней температуры 60°C и поддерживали в течение 60 мин при этой желаемой температуре. В сосуде ацетонитрил (200 мкл) перемешивали с азотной кислотой (100 мкл, 1,13 ммоль) в течение 5 мин и затем добавляли к суспензии. Полученному раствору давали охладиться до 19°C в течение 6 ч. Желтовато-коричневое твердое вещество собирали фильтрованием с отсасыванием и концентрат сушили в течение ночи в 60°C вакуумной печи с получением 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридазин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид нитрата (CB-839 HNO₃, 150 мг).

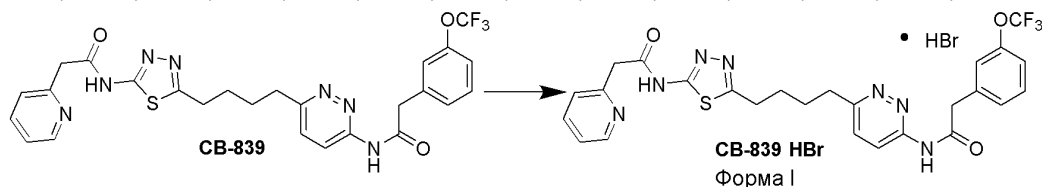
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,85 (с, 1H), 11,36 (с, 1H), 8,76 (д, $J=5,16$ Гц, 1H), 8,27 (м, 2H), 7,78 (д, $J=7,93$ Гц, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,63 (д, $J=9,37$ Гц, 1H), 7,49 (т, $J=7,917$ Гц, 1H), 7,39 (м, 2H), 7,28 (д, $J=8,17$ Гц, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,88 (с, 2H), 3,04 (с, 2H), 2,92 (с, 2H), 1,76 (с, 4H).



2-(Пиридин-2-ил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридазин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид метансульфонат (CB-839 MSA). Соединение 670 или CB-839 свободное основание (1,55 г, 2,71 ммоль) суспендировали в абсолютном этаноле (23 мл) в 50 мл 3-горлой круглодонной колбе, снабженной датчиком внутренней температуры и магнитной мешалкой. Колбу снабжали полусферическим тканевым кожухом для нагревания суспензии до внутренней температуры 65°C и поддерживали в течение 30 мин при этой желаемой температуре. Затем к реакционной суспензии добавляли метансульфоновую кислоту (2,71 ммоль, 180 мкл). Суспензия быстро переходила в раствор, и раствору давали охладиться до 19°C в течение 5 ч. Не совсем белое твердое вещество собирали фильтрованием с отсасыванием и концентрат сушили в течение ночи в 60°C вакуумной печи с получением 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридазин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид метансульфоната (CB-839 MSA, 960 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,87 (с, 1H), 11,38 (с, 1H), 8,79 (т, $J=5,40$ Гц, 1H), 8,29 (м, 2H), 7,82 (д, $J=7,68$ Гц, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,64 (д, $J=9,10$ Гц, 1H), 7,49 (т, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,28 (д, $J=8,47$ Гц, 1H), 4,27 (с, 2H), 3,88 (с, 2H), 3,05 (с, 2H), 2,92 (с, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,76 (с, 4H).

Рентгеновская дифрактограмма CB-839 MSA показана на фиг. 4. CB-839 MSA имеет 2 θ значения 5.86; 7.00; 8.00; 9.37; 10.04; 11.13; 11.76; 13.20; 14.82; 14.42; 15.30; 15.98; 16.50; 17.26; 17.98; 18.88; 19.55; 19.96; 20.25; 21.08; 21.53; 22.07; 22.17; 22.50; 23.09; 23.12; 23.80; 24.05; 24.66; 25.22; 25.73; 26.02; 26.66; 27.13; 27.58; 29.16; 29.53; 30.35; 31.07; 31.87; 32.98; 33.87; 34.34; 36.76; 37.48; 39.35; 40.05; 40.10 и 41.77.



2-(Пиридин-2-ил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридазин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид гидробромид (CB-839 HBr).

Соединение 670 или CB-839 свободное основание, (1,07 г, 1,87 ммоль) суспендировали в абсолютном этаноле (27 мл) в 50-мл 3-горлой круглодонной колбе, снабженной датчиком внутренней температуры и магнитной мешалкой. Колбу снабжали полусферическим тканевым кожухом для нагревания суспензии до внутренней температуры 65°C и поддерживали в течение 60 мин при этой желаемой температуре. В 20-мл сцинтилляционном сосуде абсолютный этанол (5 мл) перемешивали с ацетилбромидом (0,166 мл, 2,25 ммоль) в течение 5 мин и затем загружали в реакционную суспензию в течение 2 мин. Суспензия разжижалась, и ее цвет становился немного более темным. Суспензию охлаждали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 6,5 ч. Не совсем белое твердое вещество собирали фильтрованием с отсасыванием и концентрат сушили в течение ночи в 50°C вакуумной печи с получением 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридазин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид гидробромида, форма I (CB-839 HBr, 1,02 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,80 (с, 1H), 11,33 (с, 1H), 8,73 (д, J=4,47 Гц, 1H), 8,21 (д, J=8,76 Гц, 2H), 7,75 (д, J=7,86 Гц, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,60 (д, J=8,89 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,42 Гц, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,24 (д, J=7,87 Гц, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,00 (с, 2H), 2,88 (с, 2H), 1,72 (с, 4H).

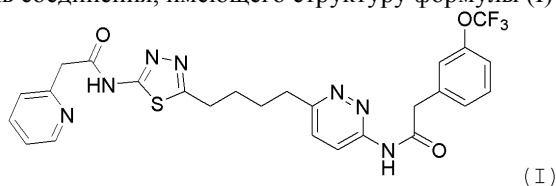
Рентгеновская дифрактограмма показана на фиг. 5. CB-839 HBr имеет 2θ значения 5.08; 6.58; 10.20; 10.83; 12.52; 12.89; 15.19; 15.98; 16.32; 17.28; 18.60; 19.36; 19.96; 20.54; 21.13; 21.76; 22.34; 22.92; 24.44; 25.77; 25.84; 26.43; 26.49 и 30.27.

Пример 3. Анализы соединения.

Соединение 670 анализировали в *in vitro* биохимическом анализе, а также в анализе клеточной пролиферации. Протоколы экспериментов и результаты анализов можно найти в патенте США № 8604016 или, альтернативно, в патентной заявке США № 2014/0050699 A1.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая соль соединения, имеющего структуру формулы (I)



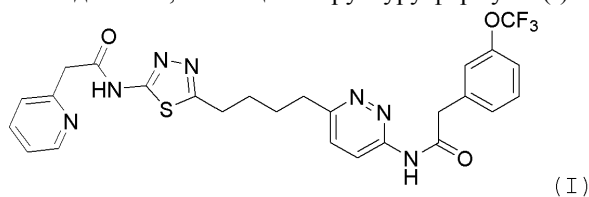
которая представляет собой форму I гидрохлоридной соли, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей следующие 2θ значения: 16.70; 17.26; 21.09; 22.69.

2. Кристаллическая соль по п.1, имеющая рентгеновскую дифрактограмму, по существу, такую, как показано на фиг. 1.

3. Кристаллическая соль по п.1, имеющая 2θ значения 16.70; 17.26; 18.18; 21.09; 22.69; 23.46; 25.22; 25.49; 26.72.

4. Кристаллическая соль по п.3, имеющая 2θ значения 9.53; 11.63; 16.70; 17.26; 18.18; 19.10; 19.80; 21.09; 22.16; 22.69; 23.46; 24.63; 25.22; 25.49; 25.91; 26.72; 28.45; 29.38; 31.39; 31.82; 34.91.

5. Кристаллическая соль соединения, имеющего структуру формулы (I)



которая представляет собой форму II гидрохлоридной соли, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей следующие 2θ значения: 8.34; 18.83; 21.10.

6. Кристаллическая соль по п.5, имеющая рентгеновскую дифрактограмму, по существу, такую, как показано на фиг. 2.

7. Кристаллическая соль по п.5, имеющая 2θ значения 6.26; 8.34; 15.82; 18.83; 21.10; 23.42; 24.10; 24.45; 25.25; 25.74.

8. Кристаллическая соль по п.7, имеющая 2θ значения 6.26; 8.34; 11.02; 12.58; 14.80; 15.61; 15.82; 17.58; 18.20; 18.83; 19.81; 20.00; 21.10; 22.58; 23.42; 24.10; 24.45; 25.25; 25.74; 26.36; 27.83; 28.70; 29.84; 30.46; 31.81; 32.38.

9. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью ингибировать глутаминазу, включающая терапевтически эффективное количество соли по любому из пп.1-8 и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

10. Способ лечения или профилактики рака или иммунологического или неврологического заболе-

вания, включающий введение терапевтически эффективного количества соли по любому из пп.1-8 или фармацевтической композиции по п.9.

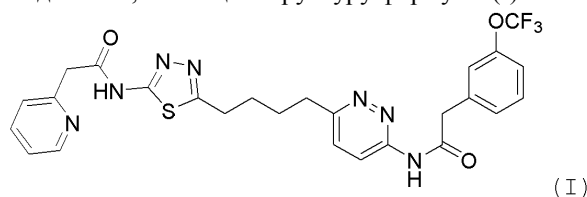
11. Способ по п.10, где рак включает острый лимфобластный лейкоз (ALL), аденокортикальную карциному, рак анального канала, рак червеобразного отростка, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль, базально-клеточную карциному, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак костей, опухоль головного мозга, астроцитому, опухоли головного и спинного мозга, глиому ствола головного мозга, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль центральной нервной системы, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфому Беркитта, карциноидную опухоль, карциному неизвестного происхождения, рак центральной нервной системы, рак шейки матки, детские раковые заболевания, хордома, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), хронические миелопролиферативные заболевания, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, протоковую карциному *in situ* (DCIS), эмбриональные опухоли, рак эндометрия, эпендимобластому, эпендимому, рак пищевода, эстесионеириобластому, саркому Юинга, экстракраниальную герминогенную опухоль, экстрагонадальную герминогенную опухоль, рак внепеченочных желчных протоков, рак глаза, фиброзную гистиоцитому кости, рак желчного пузыря, рак желудка, желудочно-кишечную карциноидную опухоль, желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), герминогенную опухоль, экстракраниальную герминогенную опухоль, экстрагонадальную герминогенную опухоль, герминогенную опухоль яичника, гестационную трофобластическую опухоль, глиому, волосистоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, гепатоцеллюлярный рак, гистиоцитоз, ганглионеврома-клеточный рак, лимфому Ходжкина, гипоглоточный рак, внутриглазную меланому, островково-клеточные опухоли, саркому Капоши, рак почек, первичный легочный гистиоцитоз, рак гортани, лейкоз, рак печени, лобулярную карциному *in situ* (LCIS), рак легких, лимфому, связанную со СПИДом лимфому, макроглобулинемию, рак груди у мужчин, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, карциному из клеток Меркеля, злокачественную мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи неизвестного происхождения, карциному срединного тракта с вовлечением NUT гена, синдром множественных эндокринных неоплазий, множественную миелому/плазменно-клеточную неоплазию, кандидоз полости рта, миелодиспластический синдром, миелодиспластическую/миелопопролиферативную неоплазию, хронический миелогенный лейкоз (CML), острый миелоидный лейкоз (AML), миелому, множественную миелому, хроническое миелопопролиферативное заболевание, рак носовой полости, рак околоносовых пазух, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому, немелкоклеточный рак легких, рак полости рта, орофарингеальный рак, остеосаркому, рак яичников, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиому, рак околоносовых пазух, рак полости носа, рак паращитовидной железы, рак полового члена, фарингеальный рак, феохромоцитому, опухоли паренхимы шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластому, опухоль гипофиза, плазменно-клеточную неоплазию, плевропульмональную бластому, рак молочной железы, первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС), рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак, рак почечной лоханки, рак мочеточника, переходо-клеточный рак, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнных желез, саркому, синдром Сезари, рак кожи, мелкоклеточный рак легких, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, плоскоклеточную карциному, плоскоклеточный рак шеи неизвестного происхождения, метастатический рак желудка, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, Т-клеточную лимфому, тестикулярный рак, рак горла, тимому, карциному тимуса, рак щитовидной железы, переходо-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, гестационную трофобластическую опухоль неизвестного происхождения, необычный детский рак, рак уретры, рак матки, саркому матки, макроглобулинемию Вальденстрема или опухоль Вильмса.

12. Способ по п.10 или 11, где способ дополнительно включает совместное введение одного или нескольких химиотерапевтических средств.

13. Способ по п.10 или 11, где способ дополнительно включает совместное введение одного или нескольких иммуномодуляторных средств.

14. Способ по п.13, где иммуномодуляторное средство представляет собой гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), интерферон, имиквимод, IL-2, IL-7, IL-12, хемокин, синтетический цитозин-фосфат-гуанозин (CpG) олигодезоксинуклеотид, глюкан, апремиласт, CC-122, CC-11006, CC-10015, леналидомид, помалидомид и талидомид или аналог талидомида.

15. Кристаллическое соединение, имеющее структуру формулы (I)

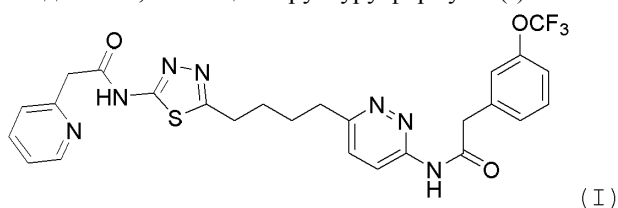


которое представляет собой форму В свободного основания, характеризующееся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей следующие 2θ значения: 18.39; 19.10; 21.37; 24.65.

16. Кристаллическое соединение по п.15, имеющее рентгеновскую дифрактограмму, по существу, такую, как показано на фиг. 6.

17. Кристаллическое соединение по п.15, имеющее 2θ значения 7.92; 18.39; 19.10; 20.12; 21.37; 24.10; 24.65; 25.14.

18. Кристаллическое соединение, имеющее структуру формулы (I)



которое представляет собой форму А свободного основания, характеризующееся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей следующие 2θ значения: 7.57; 18.50; 18.69.

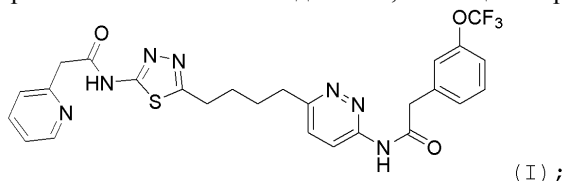
19. Кристаллическое соединение по п.18, имеющее рентгеновскую дифрактограмму, по существу, такую, как показано на фиг. 7.

20. Кристаллическое соединение по п.18, имеющее 2θ значения 5.47; 7.57; 9.67; 11.00; 12.93; 14.14; 15.20; 17.74; 18.50; 18.69; 19.40; 20.54; 21.13; 23.33; 24.37; 24.87; 25.52.

21. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью ингибировать глутаминазу, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.15-20 и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

22. Способ лечения или профилактики рака, иммунологических или неврологических заболеваний, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.15-20 или фармацевтической композиции по п.21.

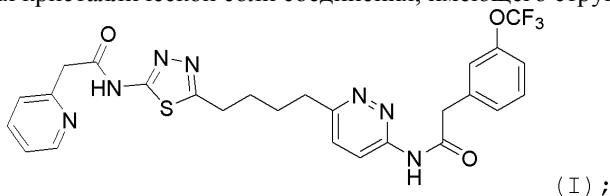
23. Способ получения кристаллической соли соединения, имеющего структуру формулы (I)



где кристаллическая соль представляет собой кристаллическую соль по п.1, включающий:

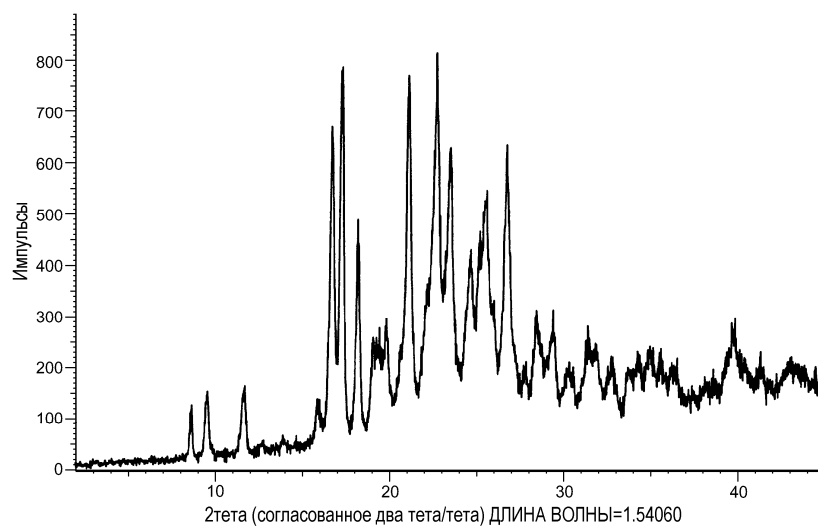
- а) обеспечение смеси свободного основания соединения формулы (I) в этаноле;
- б) контактирование смеси свободного основания с раствором реагента в условиях, достаточных для образования смеси, включающей соль соединения формулы (I), где раствор реагента включает этанольный раствор HCl, и где указанные условия включают установление внутренней температуры смеси 70°C до контактирования и 15°C после контактирования; и
- с) кристаллизацию соли соединения формулы (I) из смеси, включающей соль соединения формулы (I) и выделение кристаллической соли.

24. Способ получения кристаллической соли соединения, имеющего структуру формулы (I)

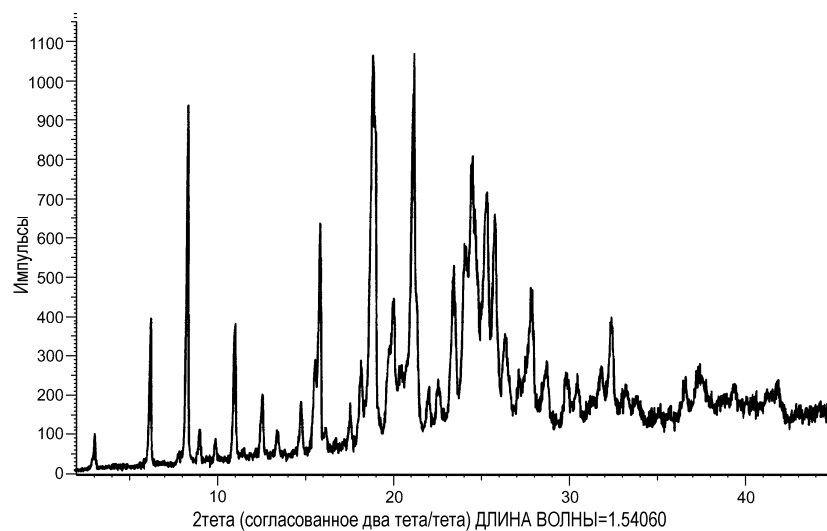


где кристаллическая соль представляет собой кристаллическую соль по п.5, включающий:

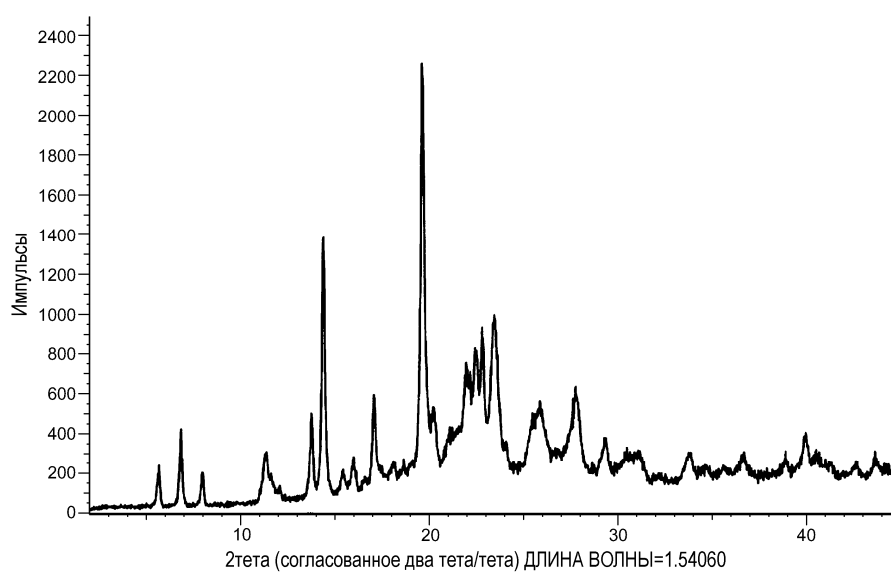
- а) обеспечение смеси свободного основания соединения формулы (I) в этаноле;
- б) контактирование смеси свободного основания с раствором реагента в условиях, достаточных для образования смеси, включающей соль соединения формулы (I), где раствор реагента включает этанольный раствор HCl, и где указанные условия включают установление внутренней температуры смеси 60°C до контактирования и 19°C после контактирования; и
- с) кристаллизацию соли соединения формулы (I) из смеси, включающей соль соединения формулы (I) и выделение кристаллической соли.



Фиг. 1

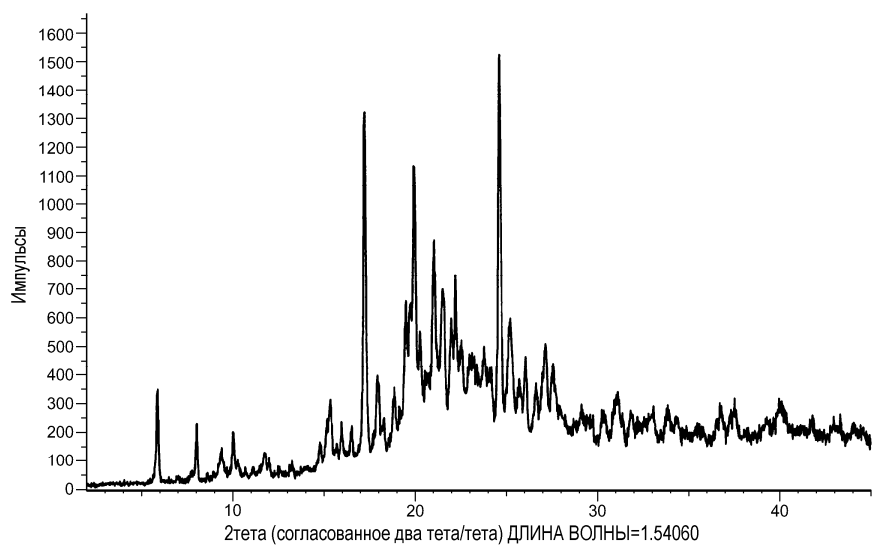


Фиг. 2

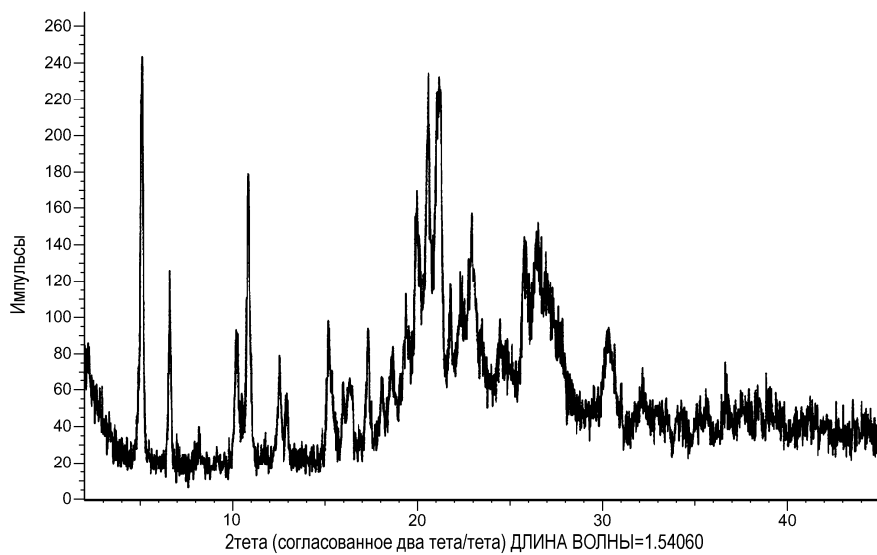


Фиг. 3

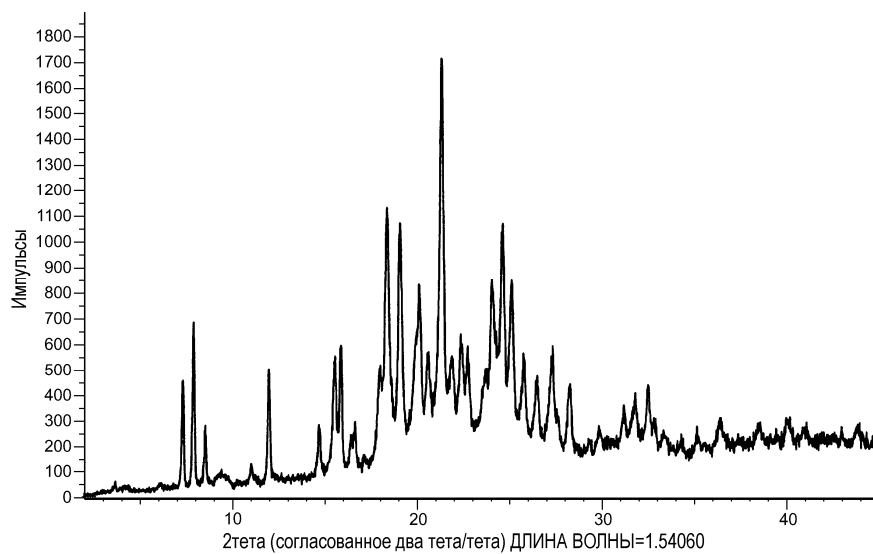
037738



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

