

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042667**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.03.09

(21) Номер заявки
201990404

(22) Дата подачи заявки
2015.05.26

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07C 309/30 (2006.01)

(54) **УЛУЧШЕННЫЕ ФОРМЫ СЕЛЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА РІЗК-ДЕЛЬТА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ**

(31) **2596/CHE/2014; 2597/CHE/2014**

(32) **2014.05.27**

(33) **IN**

(43) **2019.10.31**

(62) **201692255; 2015.05.26**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**РИЗЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ СА
(CH)**

(72) Изобретатель:
**Ваккаланка Сваруп Кумар Венката
Сатъя (CH)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A1-2014006572
CAIRA Mino R. Crystalline Polymorphism of
Organic Compounds. Topics in Current Chemistry,
1998, vol. 198, pp. 163-208, реферат, с. 164-166
WO-A2-2011055215
WO-A1-2012151525

(57) Настоящее изобретение относится к кристаллической соли птолуолсульфоновой кислоты (ПТСК) селективного ингибитора РІЗК-дельта (S)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она (TGR-1202). Настоящее изобретение также относится к способам получения указанных соединений, содержащим их фармацевтическим композициям и их применению для лечения опосредованных киназой РІЗК (фосфатидилинозитол-3-киназой) болезней или расстройств.

B1

042667

042667

B1

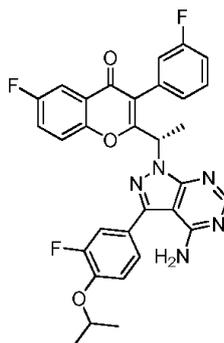
Данная заявка испрашивает приоритет согласно патентной заявке Индии № 2596/CHE/2014, поданной 27 мая 2014 г., и 2597/CHE/2014, поданной 27 мая 2014 г., каждая из которых включена в данный документ в качестве ссылки в полном объеме.

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к твердофазным формам соли п-толуолсульфоновой кислоты (ПТСК) селективного ингибитора Р13К-дельта (S)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она (TGR-1202). Настоящее изобретение также относится к способам получения указанных соединений, содержащим их фармацевтическим композициям, и их применению для лечения опосредованных киназой Р13К (фосфатидилинозитол-3-киназой) болезней или расстройств.

Уровень техники

TGR-1202, химическим названием которого является (S)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он, имеет следующую химическую структуру:



Получение TGR-1202 и его солей описано в международной публикации № WO 2014/006572 и публикации патента США № 2014/0011819, каждая из которых включена в данный документ по существу в качестве ссылки в полном объеме. TGR-1202 представляет собой лекарственный препарат, проходящий в настоящее время многочисленные клинические испытания в области гематологических злокачественных заболеваний.

WO 2014/006572 и US 2014/0011819 описывают синтез TGR-1202 (пример B1), и также раскрывают терапевтическую активность этой молекулы в ингибировании, регуляции и/или модулировании сигнальной трансдукции Р13К.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к новым твердофазным формам соли п-толуолсульфоновой кислоты (ПТСК) селективного ингибитора Р13К-дельта (S)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она (TGR-1202) ((S)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она 4-метилбензолсульфоната.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что частицы ПТСК-соли TGR-1202, имеющие определенные размеры частиц, проявляют повышенную растворимость и фармакокинетические характеристики при пероральном введении.

В одном варианте реализации, ПТСК-соль имеет значение $d(0,9)$ от примерно 5 до примерно 50 мкм, такое как от примерно 5 до примерно 25 мкм или от примерно 5 до примерно 15 мкм. ПТСК-соль может также иметь значение $d(0,5)$ от примерно 1 до примерно 10 мкм, такое как от примерно 2,0 до примерно 10 мкм, от примерно 1 до примерно 5 мкм, или от примерно 2,0 до примерно 5 мкм. ПТСК-соль может иметь значение $d(0,1)$ от примерно 0,5 до примерно 1,5 мкм, такое как от примерно 0,5 до примерно 1,0 мкм.

В другом варианте реализации, ПТСК-соль TGR-1202 имеет значение $d(0,5)$ от примерно 1 до примерно 10 мкм, такое как от примерно 2,0 до примерно 10 мкм, от примерно 1 до примерно 5 мкм, или от примерно 2,0 до примерно 5 мкм. ПТСК-соль может также иметь значение $d(0,1)$ от примерно 0,5 до примерно 1,5 мкм, такое как от примерно 0,5 до примерно 1,0 мкм. ПТСК-соль может иметь значение $d(0,9)$ от примерно 5 до примерно 50 мкм, такое как от примерно 5 до примерно 25 мкм или от примерно 5 до примерно 15 мкм.

В еще одном варианте реализации, ПТСК-соль имеет значение $d(0,1)$ от примерно 0,5 до примерно 1,5 мкм, такое как от примерно 0,5 до примерно 1,0 мкм. ПТСК-соль может также иметь значение $d(0,9)$ от примерно 5 до примерно 50 мкм, такое как от примерно 5 до примерно 25 мкм или от примерно 5 до примерно 15 мкм. ПТСК-соль может иметь значение $d(0,5)$ от примерно 5 до примерно 50 мкм, такое как от примерно 5 до примерно 25 мкм или от примерно 5 до примерно 15 мкм.

В другом варианте реализации, ПТСК-соль TGR-1202 имеет распределение частиц по размерам (РЧР), в котором

шей мере 99,5% частиц ПТСК-соли TGR-1202 имеют размер частиц менее 15 мкм. В одном конкретном варианте реализации, ПТСК-соль TGR-1202 также имеет значение $d(0,1)$ от примерно 0,5 до примерно 1,5 мкм, значение $d(0,5)$ от примерно 2,0 до примерно 10 мкм и значение $d(0,9)$ от примерно 5,0 до примерно 25 мкм. В еще одном варианте реализации, ПТСК-соль TGR-1202 имеет значение $d(0,1)$ от примерно 0,5 до примерно 1,0 мкм, значение $d(0,5)$ от примерно 2,0 до примерно 5,0 мкм и значение $d(0,9)$ от примерно 5,0 до примерно 15 мкм.

В еще одном варианте реализации, ПТСК-соль TGR-1202 демонстрирует порошковую рентгенограмму (XRPD) по существу, как представлено на фиг. 1 (в дальнейшем в данном документе обозначается как форма А).

В еще одном варианте реализации, ПТСК-соль TGR-1202 демонстрирует кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), имеющую характеристический эндотермический пик при примерно 154°C (форма А).

В еще одном варианте реализации, ПТСК-соль TGR-1202 демонстрирует порошковую рентгенограмму с одним или более пиками, выбранными из 5,0, 10,1, 15,9, 16,1, 16,3, 20,0, 22,1, и $24,4 \pm 0,05$, 0,1, или $0,2^\circ 2\theta$. Например, соль может демонстрировать порошковую рентгенограмму, имеющую один или более пиков (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 пиков), выбранных из 5,01, 10,09, 15,91, 16,13, 16,34, 20,00, $22,06$ и $24,42 \pm 0,05$, 0,1, или $0,2^\circ 2\theta$.

В еще одном варианте реализации, ПТСК-соль TGR-1202 демонстрирует порошковую рентгенограмму, по существу, как представлено на фиг. 2 (в дальнейшем в данном документе обозначается как форма В).

В еще одном варианте реализации, ПТСК-соль TGR-1202 демонстрирует кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), имеющую характеристический эндотермический пик при примерно 146°C (форма В).

В еще одном варианте реализации, ПТСК-соль TGR-1202 демонстрирует порошковую рентгенограмму, имеющую один или более пиков, выбранных из 5,0, 10,1, 22,1, и $24,5 \pm 0,05$, 0,1, или $0,2^\circ 2\theta$. Например, соль может демонстрировать порошковую рентгенограмму, имеющую один или более пиков, выбранных из 5,04, 10,13, 22,11 и $24,45 \pm 0,05$, 0,1, или $0,2^\circ 2\theta$.

Еще одним вариантом реализации является кристаллическая форма В ПТСК-соли TGR-1202, имеющая распределение частиц по размерам (РЧР), которое определяется значением $d(0,1)$ от примерно 0,5 до примерно 1,5 мкм, значением $d(0,5)$ от примерно 2,0 до 10 мкм и значением $d(0,9)$ от примерно 5 до примерно 50 мкм.

Еще одним вариантом реализации является кристаллическая форма В ПТСК-соли TGR-1202, имеющая распределение частиц по размерам (РЧР), которое определяется значением $d(0,1)$ от примерно 0,5 до примерно 1,5 мкм, значением $d(0,5)$ от примерно 2,0 до примерно 5 мкм и значением $d(0,9)$ от примерно 5 до примерно 25 мкм.

Еще одним вариантом реализации является кристаллическая форма В ПТСК-соли TGR-1202, имеющая распределение частиц по размерам (РЧР), которое определяется значением $d(0,1)$ от примерно 0,5 до примерно 1,0 мкм, значением $d(0,5)$ от примерно 2,0 до примерно 5 мкм и значением $d(0,9)$ от примерно 5 до примерно 15 мкм.

Настоящее изобретение дополнительно предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую ПТСК-соль TGR-1202 в соответствии с любым из вариантов реализации, описанных в данном документе (например, имеющую распределение частиц по размерам, определенное в любом из вариантов реализации в данном документе), и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Настоящее изобретение дополнительно предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую кристаллическую форму В ПТСК-соли TGR-1202, как описано в любом варианте реализации в данном документе, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Настоящее изобретение дополнительно предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую кристаллическую форму В ПТСК-соли TGR-1202, имеющую распределение частиц по размерам, определенное в любом варианте реализации в данном документе, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Другой вариант реализации предусматривает ПТСК-соль TGR-1202, имеющую порошковую рентгенограмму, по существу, как представлено на фиг. 2, пригодную для использования в фармацевтической композиции для лечения ассоциированной с РІЗК болезни, расстройства или состояния, например, пролиферативной болезни, такой как рак.

Другой вариант реализации предусматривает ПТСК-соль TGR-1202, имеющую распределение частиц по размерам, определенное в любом варианте реализации в данном документе, пригодную для использования в фармацевтической композиции для лечения ассоциированной с РІЗК болезни, расстройства или состояния, например, пролиферативной болезни, такой как рак.

Настоящее изобретение дополнительно предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую кристаллическую форму В ПТСК-соли TGR-1202, имеющую распределение частиц по размерам, определенное в любом варианте реализации в данном документе, и фармацевтически приемлемое вспо-

могательное вещество. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать один или более дополнительных активных ингредиентов, таких как другие активные агенты (такие как противораковые агенты и активные агенты, описанные ниже).

Изобретение дополнительно предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую ПТСК-соль TGR-1202, имеющую распределение частиц по размерам, определенное в любом варианте реализации в данном документе, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать один или более дополнительных активных ингредиентов, таких как другие активные агенты (такие как противораковые агенты и активные агенты, описанные ниже).

Один вариант реализации представляет собой твердую фармацевтическую композицию для перорального введения (такую как таблетка), содержащую ПТСК-соль TGR-1202, как описано в данном документе, и один или более солиобилизаторов (таких как гидроксипропил бетадекс). Весовое соотношение ПТСК-соли к солиобилизатору (такому как гидроксипропил бетадекс) может составлять от примерно 1,5:1 до примерно 1:1,5. Композиция может дополнительно содержать одно или более вспомогательное вещество, выбранных из суспендирующих агентов (таких как гидроксипропилцеллюлоза), диспергирующих агентов (таких как микрокристаллическая целлюлоза), разрыхлителей (таких как кроскармелоза натрия), смазывающих веществ (таких как стеарат магния), и любой комбинации вышеперечисленных материалов.

В дополнительных вариантах реализации, ПТСК-соль, как определено в любом варианте реализации в данном документе, имеет энантиомерный избыток (ЭИ), составляющий по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 75%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 85%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 98%, по меньшей мере примерно 99%, по меньшей мере примерно 99,5% или по меньшей мере примерно 99,9%.

Еще одним вариантом реализации является кристаллическая ПТСК-соль TGR-1202, причем (i) кристаллическая соль демонстрирует порошковую рентгенограмму, имеющую один или более пиков (например, 2, 3 или 4 пика), выбранных из 5,0, 10,1, 22,1, и $24,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, и (ii) кристаллическая соль по существу не содержит других твердофазных форм ПТСК-соли.

Еще одним вариантом реализации является кристаллическая ПТСК-соль TGR-1202, причем (i) кристаллическая соль демонстрирует порошковую рентгенограмму, имеющую один или более пиков (например, 2, 3 или 4 пика), выбранных из 5,0, 10,1, 22,1, и $24,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, и (ii) кристаллическая соль содержит менее 5% (например, менее 4%, менее 3%, менее 2% или менее 1%) других твердофазных форм ПТСК-соли.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу получения кристаллической ПТСК-соли TGR-1202 (т.е. соли п-толуолсульфоновой кислоты (S)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она). В одном варианте реализации, способ включает удаление растворителя из смеси ПТСК-соли TGR-1202 и эфирного растворителя, такого как дитретбутиловый эфир, диэтиловый эфир, диэтиловый эфир диэтиленгликоля, диизопропиловый эфир, диметоксиэтан, диметоксиметан, этилтретбутиловый эфир, метоксиэтан, 2-(2-метоксиэтокси)этанол, метилтретбутиловый эфир, 2-метилтетрагидрофуран, тетрагидрофуран и тетрагидропиран. Смесь предпочтительно перемешивают (например, в течение 3, 6, 12 или более часов) до удаления растворителя. Растворитель может быть удален высушиванием, в одном предпочтительном варианте реализации, способ включает перемешивание, фильтрацию и высушивание смеси ПТСК-соли TGR-1202 и эфирного растворителя. Смесь предпочтительно представляет собой суспензию, которая, например, может быть получена суспендированием ПТСК-соли TGR-1202 в эфирном растворителе.

В другом аспекте, настоящее изобретение касается способа ингибирования Р1ЗК-дельта у нуждающегося в этом пациента путем введения пациенту эффективного количества ПТСК-соли TGR-1202, как описано в данном документе (например, кристаллической формы В ПТСК-соли TGR-1202), имеющей распределение частиц по размерам, определенное в любом варианте реализации в данном документе).

Еще одним вариантом реализации является способ лечения, предотвращения, и/или ингибирования опосредованной протеинкиназой Р1ЗК болезни, расстройства или состояния (таких как рак или другая пролиферативная болезнь или расстройство) у пациента путем введения пациенту эффективного количества ПТСК-соли TGR-1202, как описано в данном документе (например, кристаллической формы В ПТСК-соли TGR-1202).

Еще одним вариантом реализации является способ лечения ассоциированной с Р1ЗК болезни, расстройства или состояния у пациента путем введения пациенту эффективного количества ПТСК-соли TGR-1202, как описано в данном документе (например, кристаллической формы В ПТСК-соли TGR-1202). В одном варианте реализации, количество вводимой кристаллической формы В ПТСК-соли TGR-1202 является достаточным для лечения ассоциированной с Р1ЗК болезни, расстройства или состояния путем ингибирования Р1ЗК-дельта.

Еще один вариант реализации настоящего изобретения предусматривает способ лечения пролифе-

ративной болезни путем введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества ПТСК-соли TGR-1202, как описано в данном документе (например, кристаллической формы В ПТСК-соли TGR-1202). В одном варианте реализации, количество вводимой кристаллической формы В ПТСК-соли TGR-1202 является достаточным для лечения пролиферативной болезни путем ингибирования Р1ЗК-дельта.

Еще один вариант реализации настоящего изобретения предусматривает способ лечения пролиферативной болезни путем введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества ПТСК-соли TGR-1202, как описано в данном документе (например, кристаллической формы В ПТСК-соли TGR-1202), в комбинации (одновременно или последовательно) с по меньшей мере одним другим противораковым агентом. В одном варианте реализации, количество вводимой ПТСК-соли TGR-1202 (например, формы В ПТСК-соли TGR-1202) является достаточным для лечения (или улучшения лечения) пролиферативной болезни путем ингибирования Р1ЗК-дельта.

Еще одним вариантом реализации является способ лечения ассоциированной с Р1ЗК болезни, расстройства или состояния у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества ПТСК-соли TGR-1202, как описано в данном документе (например, кристаллической формы В ПТСК-соли TGR-1202), необязательно смешанной с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом. В конкретных вариантах реализации, композиция содержит терапевтически эффективное количество кристаллической формы В ПТСК-соли TGR-1202 в соответствии с любым вариантом реализации в данном документе (например, кристаллической формы В ПТСК-соли TGR-1202, имеющей распределение частиц по размерам, определенное в любом варианте реализации в данном документе) для лечения ассоциированной с Р1ЗК болезни, расстройства или состояния.

Конкретные варианты реализации предусматривают способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей ПТСК-соль TGR-1202, как описано в данном документе (например, кристаллическую форму В ПТСК-соли TGR-1202), необязательно смешанную с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом. В конкретных вариантах реализации, композиция содержит терапевтически эффективное количество кристаллической формы В ПТСК-соли TGR-1202 в соответствии с любым вариантом реализации в данном документе (например, кристаллической формы В ПТСК-соли TGR-1202, имеющей распределение частиц по размерам, определенное в любом варианте реализации в данном документе) для лечения рака у пациента.

Кристаллическая форма В ПТСК-соли TGR-1202 в соответствии с любым вариантом реализации в данном документе (например, кристаллическая форма В ПТСК-соли TGR-1202, имеющая распределение частиц по размерам, определенное в любом варианте реализации в данном документе) является пригодной для лечения различных онкологий, включая, но не ограничиваясь этим, следующие:

карциному, включая карциному мочевого пузыря, молочной железы, ободочной кишки, почки, печени, легкого (включая мелкоклеточный рак легкого), пищевода, желчного пузыря, матки, яичника, яичек, гортани, ротовой полости, желудочно-кишечного тракта (например, пищевода, желудка, поджелудочной железы), головного мозга, шейки матки, щитовидной железы, простаты, крови, и кожи (включая плоскоклеточную карциному);

гемопозитические опухоли лимфоидного происхождения, включая лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, волосатоклеточную лимфому и лимфому Беркитта;

гемопозитические опухоли миелоидного происхождения, включая острые и хронические миелогенные лейкозы, миелодиспластический синдром и промиелоцитарный лейкоз;

опухоли мезенхимального происхождения, включая фибросаркому и рабдомиосаркому;

опухоли центральной и периферической нервной системы, включая астроцитому, нейробластому, глиому и шванномы; и

другие опухоли, включая меланому, семиному, тератокарциному, остеосаркому, пигментную ксеродерму, кератоакантому, фолликулярный рак щитовидной железы и саркому Капоши.

ПТСК-соль TGR-1202, описанная в данном документе (включая кристаллическую форму В) в качестве модулятора апоптоза, является пригодной для лечения, предотвращения и ингибирования рака (включая, но не ограничиваясь этим, указанные в данном документе типы).

ПТСК-соль TGR-1202, описанная в данном документе (включая кристаллическую форму В), является пригодной для химиопрофилактики рака. Химиопрофилактика включает ингибирование развития инвазивного рака путем блокирования иницирующего мутагенного события, блокирования прогрессирующего предраковых клеток, которые уже получили повреждение, или путем ингибирования рецидива опухоли. ПТСК-соль, включая ее форму В, также является пригодной для ингибирования ангиогенеза и метастазирования опухоли. Один вариант реализации изобретения представляет собой способ ингибирования ангиогенеза или метастазирования опухоли у пациента путем введения эффективного количества ПТСК-соли TGR-1202 (такой как кристаллическая форма В ПТСК-соли TGR-1202).

Другой вариант реализации настоящего изобретения представляет собой способ лечения болезни, связанной с иммунной системой (например, аутоиммунной болезни), болезни или расстройства, связанной с воспалением (например, астмы, хронической обструктивной болезни легких, ревматоидного артри-

та, воспалительной болезни кишечника, гломерулонефрита, нейровоспалительных болезней, рассеянного склероза, увеита и расстройств иммунной системы), рака или другой пролиферативной болезни, болезни или нарушения функций печени, или болезни или нарушения функций почек. Способ включает введение эффективного количества одного или нескольких соединений по настоящему изобретению.

Примеры иммунных нарушений, которые можно лечить с помощью соединений по настоящему изобретению, включают, без ограничений, псориаз, ревматоидный артрит, васкулит, воспалительную болезнь кишечника, дерматит, остеоартрит, астму, воспалительную болезнь мышц, аллергический ринит, вагинит, интерстициальный цистит, склеродермию, остеопороз, экзему, аллогенную или ксеногенную трансплантацию (органа, костного мозга, стволовых клеток и других клеток и тканей), отторжение трансплантата, реакцию "трансплантат против хозяина", красную волчанку, воспалительную болезнь, диабет типа I, идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) (или криптогенный фиброзирующий альвеолит (КФА) или идиопатическую фиброзирующую интерстициальную пневмонию), легочный фиброз, дерматомиозит, синдром Шегрена, тиреоидит (например, тиреоидит Хашимото и аутоиммунный тиреоидит), тяжелую псевдопаралитическую миастению, аутоиммунную гемолитическую анемию, рассеянный склероз, муковисцидоз, хронический рецидивирующий гепатит, первичный билиарный цирроз, аллергический конъюнктивит и атопический дерматит.

Еще одним вариантом реализации является способ лечения лейкоза у пациента путем введения терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению. Например, соединения по настоящему изобретению являются эффективными для лечения хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), неходжкинской лимфомы (НХЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), множественной миеломы (ММ), лимфомы из малых лимфоцитов (ЛМЛ), и вялотекущей неходжкинской лимфомы (вялотекущей НХЛ).

В вышеупомянутых способах лечения, один или более дополнительных активных агентов могут вводиться с ПТСК-солью TGR-1202, такой как кристаллическая форма В ПТСК-соли TGR-1202, как описано в любом варианте реализации в данном документе. Например, ПТСК-соль TGR-1202, как описано в любом варианте реализации в данном документе, пригодна для использования в комбинации (при совместном или последовательном введении) с известными противораковыми методами лечения, такими как химиотерапия, лучевая терапия, биологическая терапия, трансплантация костного мозга, трансплантация стволовых клеток или любая другая противораковая терапия, или с одним или несколькими цитостатическими, цитотоксическими или противораковыми агентами, или таргетной терапией, по отдельности или в комбинации, такими как, но не ограничиваясь этим, например, агенты, взаимодействующие с ДНК, такие как флударабин, цисплатин, хлорамбуцил, бендамустин или доксорубин; алкилирующие агенты, такие как циклофосфамид; ингибиторы топоизомеразы II, такие как этопозид; ингибиторы топоизомеразы I, такие как СРТ-11 или топотекан; агенты, взаимодействующие с тубулином, такие как паклитаксел, доцетаксел или эпотилоны (например, иксабепилон), природные или синтетические; гормональные агенты, такие как тамоксифен; ингибиторы тимидилатсинтазы, такие как 5-фторурацил; антиметаболиты, такие как метотрексат; другие ингибиторы тирозинкиназы, такие как Иресса и OSI-774; ингибиторы ангиогенеза; ингибиторы фактора роста эпидермиса (EGF); ингибиторы фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF); ингибиторы циклин-зависимой протеинкиназы (CDK); ингибиторы SR; ингибиторы c-Kit; ингибиторы Her1/2 и моноклональные антитела, направленные против рецепторов факторов роста, такие как эрбитукс (EGF) и герцептин (Her2); моноклональные антитела CD20, такие как ритуксимаб, ублитумаб (TGR-1101), офатумумаб (HuMax; Intracel), окрелизумаб, велтузумаб, GA101 (обинутузумаб), АМЕ-133v (LY2469298, Applied Molecular Evolution), окаратузумаб (Mentrik Biotech), PRO131921, тозитумаб, hA20 (Immunomedics, Inc.), ибритумаб-тиуксетан, BLX-301 (Biorex Therapeutics), редитукс (Dr. Reddy's Laboratories), и PRO70769 (описан в WO 2004/056312); другие нацеленные на В-клетки моноклональные антитела, такие как белизумаб, атацицепт или химерные белки, такие как блисибимоб и BR3-Fc; другие моноклональные антитела, такие как алемтузумаб; CHOP (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизон); R-CHOP (ритуксимаб-CHOP); hyperCV_AD (гиперфракционированный циклофосфамид, винкристин, доксорубин, дексаметазон, метотрексат, цитарабин); R-hyperCV-AD (ритуксимаб-hyperCV_AD); FCM (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон); R-FCM (ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид, митоксантрон); бортезомиб и ритуксимаб; темсиролимус и ритуксимаб; темсиролимус и велкейд (Velcade®); йод-131 тозитумаб (Bexxar®) и CHOP-CVP (циклофосфамид, винкристин, преднизон); R-CVP (ритуксимаб-CVP); ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид); R-ICE (ритуксимаб-ICE); FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб); FR (флударабин, ритуксимаб); и D. T. PACE (дексаметазон, талидомид, цисплатин, адриамицин, циклофосфамид, этопозид); и другие модуляторы протеинкиназы.

Кристаллическая форма В ПТСК-соли TGR-1202, как описано в любом варианте реализации в данном документе, также пригодна для использования в комбинации (при совместном или последовательном введении) с одним или несколькими стероидными противовоспалительными лекарственными средствами, нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами (NSAIDs) или иммуносекретивными противовоспалительными производными (ImSAIDs).

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 представляет собой спектр рентгеновской порошковой дифракции ПТСК-соли TGR-1202,

полученной по способу, описанному в примере 1 (форма А).

Фиг. 2 представляет собой спектр рентгеновской порошковой дифракции ПТСК-соли TGR-1202, полученной по способу, описанному в примере 2 (форма В).

Фиг. 3 представляет собой кривую ДСК ПТСК-соли TGR-1202, полученной по способу, описанному в примере 1 (форма А).

Фиг. 4 представляет собой кривую ДСК ПТСК-соли TGR-1202, полученной по способу, описанному в примере 2 (форма В).

Подробное описание сущности изобретения

В данном документе должны применяться следующие определения терминов, если не будет указано иное.

Предусматривается, что используемые диапазоны значений физических величин, таких как молекулярный вес, или химических свойств, таких как химические формулы, включают все комбинации и субкомбинации диапазонов значений и конкретные варианты реализации. Термин "примерно", когда он относится к числу или диапазону численных значений, означает, что упомянутое число или диапазон численных значений являются приближениями в пределах экспериментальной изменчивости (или в пределах статистической погрешности эксперимента) и, таким образом, число или диапазон численных значений могут отличаться, например, на величину в пределах от 1 до 15% от указанного числа или диапазона численных значений. Термин "содержащий" (и родственные термины, такие как "содержать" или "содержит" или "имеющий" или "включающий") включает такие варианты реализации, например, такой вариант реализации любой комбинации веществ, композиций, способов или процессов и т.п., который "состоит из" или "состоит по существу из" описанных признаков.

Следующие аббревиатуры и термины имеют указанные значения во всем тексте данного документа: РІЗ-К = фосфоинозитид-3-киназа; и СПИД = синдром приобретенного иммунодефицита.

Аббревиатуры, используемые в данном документе, имеют значения, принятые в химии и биологии, если не указано иное.

Термин "клеточная пролиферация" относится к явлению, в результате которого число клеток изменяется вследствие деления. Этот термин также охватывает клеточный рост, в результате которого изменяется морфология клеток (например, увеличивается размер) в соответствии с пролиферативным сигналом.

Термины "совместное введение", "введение в комбинации с", и их грамматические эквиваленты, в используемом в данном документе значении, охватывают введение двух или более агентов животному таким образом, чтобы оба агента и/или их метаболиты присутствовали в животном одновременно. Совместное введение включает одновременное введение отдельных композиций, введение в разное время отдельных композиций, или введение композиций, в которой присутствуют оба агента.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к такому количеству соединения, описанного в данном документе, которое является достаточным для достижения предполагаемой цели применения, включая, но не ограничиваясь этим, лечение болезни. Терапевтически эффективное количество может меняться в зависимости от предполагаемого применения (in vitro или in vivo), или субъекта и болезненного состояния, лечение которых проводится, например, веса и возраста субъекта, тяжести болезненного состояния, способа введения и т.п., и может быть легко определено рядовым специалистом в данной области техники. Термин также относится к дозе, которая будет индуцировать определенный отклик в клетках-мишенях, например, уменьшение адгезии тромбоцитов и/или миграцию клеток. Конкретная доза будет меняться в зависимости от конкретных выбранных соединений, схемы введения, которой необходимо придерживаться, от того, проводится ли введение в комбинации с другими соединениями, от времени введения, от ткани, в которую осуществляется введение, и от физической системы доставки, в которой оно осуществляется.

В используемом в данном документе значении, термины "лечение" и "лечить" относятся к подходу, направленному на получение благоприятных или желательных результатов, включая, но не ограничиваясь этим, терапевтический полезный эффект и/или профилактический полезный эффект. Под терапевтическим полезным эффектом подразумевается искоренение или облегчение лежащего в основе расстройства, лечение которого проводится. Также, терапевтический полезный эффект достигается путем искоренения или облегчения одного или нескольких физиологических симптомов, ассоциированных с лежащим в основе расстройством, так чтобы наблюдалось улучшение состояния пациента, несмотря на то, что пациент может оставаться пораженным лежащим в основе расстройством. Для профилактического полезного эффекта, композиции могут быть введены пациенту с риском развития определенной болезни, или пациенту, сообщающему об одном или нескольких физиологических симптомах болезни, даже если диагноз этой болезни может быть не поставлен.

"Терапевтический эффект", в значении, используемом в данном документе, охватывает терапевтический полезный эффект и/или профилактический полезный эффект, как описано выше. Профилактический эффект включает замедление или устранение проявлений болезни или состояния, замедление или устранение начала проявления симптомов болезни или состояния, замедление, остановку или инвертирование болезни или состояния, или любую их комбинацию.

Термин "субъект" или "пациент" относится к животному, такому как млекопитающее, например,

человек. Способы, описанные в данном документе, могут быть пригодными для применения как в терапии человека, так и в ветеринарии. В некоторых вариантах реализации, пациент представляет собой млекопитающее, и в некоторых вариантах реализации, пациент является человеком. В ветеринарных целях, термины "субъект" и "пациент" включают, но не ограничиваясь этим, сельскохозяйственных животных, включая крупный рогатый скот, овец, свиней, лошадей и коз; домашних животных, таких как собаки и кошки; экзотических животных и/или животных в зоопарках; лабораторных животных, включая мышей, крыс, кроликов, морских свинок и хомячков; и птиц, таких как куры, индейки, утки и гуси.

"Лучевая терапия" относится к воздействию на пациента, с использованием способов и композиций, известных практикам, с помощью источников излучения, таких как радионуклиды, излучающие альфа-частицы (например, радионуклиды актиния и тория), источники излучения с низкой линейной передачей энергии (LET) (т.е. бета-излучатели), источники конверсионных электронов (например, стронций-89 и самарий-153-EDTMP), или излучения высокой энергии, включая, но не ограничиваясь этим, рентгеновские лучи, гамма-лучи и нейтроны.

"Сигнальная трансдукция" представляет собой процесс, в ходе которого стимулирующие или ингибирующие сигналы передаются внутрь и внутри клетки с целью вызова внутриклеточного ответа. Модулятор пути трансдукции сигнала относится к соединению, которое модулирует активность одного или нескольких клеточных белков, определенных как принадлежащие к одному конкретному пути трансдукции сигнала. Модулятор может усиливать (агонист) или подавлять (антагонист) активность сигнальной молекулы.

Термин "селективное ингибирование" или "селективно ингибировать", при использовании по отношению к биологически активному агенту, касается способности агента селективно понижать целевую сигнальную активность по сравнению с посторонней сигнальной активностью, за счет прямого или опосредованного взаимодействия с мишенью.

В используемом в данном документе значении, термины "селективный ингибитор Р13-киназы дельта" и "селективный ингибитор Р13-киназы δ " в общем относятся к соединению, которое ингибирует активность изофермента либо изо(эн)зима Р13-киназы δ более эффективно, чем других семейства Р13К (альфа, бета и гамма). Например, селективный ингибитор Р13-киназы δ может относиться к соединению, которое демонстрирует 50% ингибирующую концентрацию (IC50) по отношению к дельта Р13-киназе типа I, являющуюся по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 100 раз, или еще меньшей, чем значение IC50 ингибитора по отношению к остальным Р13-киназам типа I (т.е. альфа, бета и гамма).

Ингибирование Р13-киназы δ может создавать терапевтически полезный эффект при лечении различных состояний, например, состояний, характеризующихся воспалительной реакцией, включая, но не ограничиваясь этим, аутоиммунные болезни, аллергические болезни, и артритные болезни. Важно, что ингибирование функции Р13-киназы δ , по-видимому, не влияет на биологические функции, такие как жизнеспособность и фертильность.

"Воспалительная реакция", в используемом в данном документе значении, характеризуется покраснением, повышением температуры, припухлостью и болью (т.е. воспалением) и типично связана с повреждением или разрушением ткани. Воспалительная реакция обычно является локализованным защитным ответом, вызываемым повреждением или разрушением ткани, направленным на уничтожение, ослабление или отгораживание (секвестр) как вредоносного агента так и поврежденной ткани. Воспалительные реакции особенно ассоциированы с притоком лейкоцитов и/или хемотаксисом лейкоцита (например, нейтрофильный лейкоцит). Воспалительные реакции могут быть вызваны инфекцией патогенных организмов и вирусов, неинфекционными причинами, такими как травма или реперфузия после инфаркта миокарда или инсульта, иммунными реакциями на чужеродные антигены, и аутоиммунными болезнями. Воспалительные реакции, восприимчивые к лечению способами и соединениями в соответствии с изобретением, охватывают состояния, ассоциированные с реакциями специфической защитной системы, а также состояний, ассоциированных с реакциями неспецифической защитной системы.

Терапевтические способы по изобретению включают способы лечения состояний, ассоциированных с воспалительной активацией клеток. "Воспалительная активация клеток" относится к индукции раздражителем (включая, но не ограничиваясь этим, цитокины, антигены или аутоантитела) пролиферативного клеточного ответа, продуцированию растворимых медиаторов (включая, цитокины, кислородные радикалы, ферменты, простаноиды, или вазоактивные амины), или экспрессии клеточной поверхностью новых или увеличенного количества медиаторов (включая, но не ограничиваясь этим, антигены главного комплекса гистосовместимости или молекулы клеточной адгезии) в воспалительных клетках включая, но не ограничиваясь этим, моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, гранулоциты (полиморфноядерные лейкоциты, включая нейтрофилы, базофилы и эозинофилы) мастоциты, дендритные клетки, клетки Лангерганса, и эндотелиальные клетки). Квалифицированным специалистам в данной области техники будет понятно, что активация одного или комбинации этих фенотипов в таких клетках может вносить свой вклад в инициирование, поддержание или обострение воспалительного состояния.

"Аутоиммунная болезнь", в используемом в данном документе значении, относится к любой группе

нарушений, в которых поражение ткани ассоциировано с гуморальным или клеточно-опосредованным ответами на компоненты самого организма.

"Отторжение трансплантата", в используемом в данном документе значении, относится к иммунному ответу, направленному против пересаженной ткани (включая органы или клетки (например, костный мозг), характеризующемуся утратой функции пересаженной и окружающих тканей, болью, припухлостью, лейкоцитозом и тромбоцитопенией).

"Аллергическая болезнь", в используемом в данном документе значении, относится к любым симптомам, повреждению ткани, или потере функции ткани в результате аллергии.

"Артритная болезнь", в используемом в данном документе значении, относится к любой болезни, характеризующейся воспалительными поражениями суставов, которые могут быть отнесены к различным этиологиям.

"Дерматит", в используемом в данном документе значении, относится к любому из большого семейства заболеваний кожи, характеризующихся воспалением кожи, которые могут быть отнесены к различным этиологиям.

Термин "распределение частиц по размерам" для порошка или зернистого материала, или частиц, диспергированных в жидкости, в используемом в данном документе значении, обозначает перечень значений или математическую функцию, которые определяют относительные количества присутствующих частиц, отсортированных по размеру. Значения $d(0,1)$, $d(0,5)$ и $d(0,9)$ указывают, что 10, 50 и 90% измеренных частиц имели размеры, меньшие или равные указанной величине. Например, значения $d(0,1)=3$, $d(0,5)=10$ и $d(0,9)=100$ означают, что 10% частиц имели размеры, меньшие или равные 3 мкм, 50% имели размеры, меньшие или равные 10 мкм и 90% имели размеры, меньшие или равные 100 мкм.

Термины $d(0,1)$, $d(0,5)$, и $d(0,9)$ относятся к размерам ячеек отдельно взятого абстрактного сита, через которое проходят 10, 50 или 90% от общего количества частиц образца. Таким образом, $d(0,1)=2-100$ мкм указывает, что верхний предел диапазона значений размеров частиц, представляющих собой 10% частиц образца, имеющих наименьшие размеры, имеет значение от 2 до 100 мкм. Таким образом, 10% от общего количества частиц имеют размер частиц, не превышающий значение $d(0,1)$, то есть в данном случае они имеют максимальный размер в диапазоне от 2 до 100 мкм.

Фармацевтические композиции

Настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую ПТСК-соль TGR-1202, как описано в данном документе, и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Например, ПТСК-соль TGR-1202 может иметь распределение частиц по размерам, описанное в данном документе и/или характеристики кристаллической решетки, описанные в данном документе.

В одном аспекте, настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую кристаллическую форму В ПТСК-соли TGR-1202 в соответствии с любым вариантом реализации в данном документе (например, кристаллическую форму В ПТСК-соли TGR-1202, имеющую распределение частиц по размерам, определенное в любом варианте реализации в данном документе), и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В одном варианте реализации, фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество кристаллической формы В ПТСК-соли TGR-1202 в соответствии с любым вариантом реализации в данном документе (например, кристаллической формы В ПТСК-соли TGR-1202, имеющей распределение частиц по размерам, определенное в любом варианте реализации в данном документе). Фармацевтическая композиция может содержать один или более дополнительных активных ингредиентов, как описано в данном документе.

Вспомогательные вещества могут быть выбраны из разбавителей, наполнителей, солей, разрыхлителей, связующих, смазывающих веществ, веществ, обеспечивающих скольжение, диспергирующих агентов, суспендирующих агентов, смачивающих агентов, матриц для замедленного высвобождения, красящих веществ, вкусовых веществ, буферов, стабилизаторов, солюбилизаторов, и их комбинаций.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть введены отдельно или в комбинации с одним или более другими активными агентами. При необходимости, соединения и другой агент(ы) по настоящему изобретению могут быть смешаны для получения препарата, или оба компонента могут быть приготовлены в виде отдельных препаратов для их комбинированного использования по отдельности или одновременно.

ПТСК соли TGR-1202 и фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут быть введены любым путем, позволяющим проводить доставку TGR-1202 к месту воздействия, таким как орально, буккально, интраназально, местно (например, трансдермально), интрадуоденально, парентерально (включая внутривенно, интраартериально, внутримышечно, внутрисосудисто, интраперитонеально или путем инъекции или инфузии), интрадермально, интрамаммарно, интратекально, внутриглазным путем, ретробульбарно, внутривлагалищно (например, лекарственные средства в виде аэрозолей) или подкожно (включая введение депо для длительного высвобождения, например, под капсулу селезенки, в головной мозг, или в роговицу), субингувально, анально, ректально, вагинально, или путем хирургической имплантации (например, под капсулу селезенки, в головной мозг, или в роговицу).

Композиции могут быть введены в твердой, полутвердой, жидкой или газообразной форме, или мо-

гут представлять собой сухой порошок, такой как лиофилизированная форма. Фармацевтические композиции могут быть упакованы в виде форм, удобных для доставки, включая, например, твердые дозированные формы, такие как капсулы, саше, крахмальные капсулы, желатиновые капсулы, бумажные пакеты, таблетки, суппозитории, гранулы, пилюли, пастилки и леденцы. Тип упаковки будет в общем зависеть от желательного пути введения. Также предусматриваются имплантируемые композиции с замедленным высвобождением, такие как композиции для трансдермального введения.

Количество вводимой ПТСК-соли TGR-1202 зависит от млекопитающего, лечение которого проводится, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, характеристик соединения и мнения врача, назначающего лечение. Однако, эффективная доза находится в диапазоне значений от примерно 0,001 до примерно 100 мг на кг веса тела в день, предпочтительно, от примерно 1 до примерно 35 мг/кг/день, в виде разовой или кратных доз. Для человека весом 70 кг, это будет составлять от примерно 0,05 до 7 г/день, предпочтительно, от примерно 0,05 до примерно 2,5 г/день. Эффективное количество ПТСК-соли TGR-1202, описанное в данном документе, может быть введено в виде разовой или кратных доз (например, два или три раза в день).

ПТСК-соль TGR-1202, описанная в данном документе, может быть использована в комбинации с одним или более противораковыми агентами (например, химиотерапевтическими агентами), терапевтическими антителами, и лучевой терапией.

Композиция ПТСК-соли TGR-1202, описанная в данном документе, может быть приготовлена или введена в сочетании с другими агентами, которые вызывают облегчение симптомов воспалительных состояний, таких как энцефаломиелит, астма и другие болезни, описанные в данном документе. Такие агенты включают нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAIDs).

Приготовление различных фармацевтических композиций известных в данной области техники. См., например, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 2003; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remingtons Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999), которые все включены в качестве ссылок в данный документ в полном объеме.

В одном варианте реализации, ПТСК-соль TGR-1202, описанную в данном документе, вводят в дозе, выбранной для создания концентрации соединения в крови в диапазоне от примерно 20 до 5000 нг/мл, и поддержания такой концентрации на протяжении периода от примерно 6 до 24 ч после введения. В другом конкретном варианте реализации, размер и частоту дозы выбирают для достижения концентрации соединения в крови в диапазоне значений от примерно 50 до 2500 нг/мл и поддержания такой концентрации на протяжении периода от примерно 6 до 24 ч с момента введения. В некоторых вариантах реализации, размер и частоту дозы выбирают для достижения концентрации TGR-1202 в крови, имеющей значение в диапазоне от примерно 100 до 1500 нг/мл после введения. В некоторых вариантах реализации, размер и частоту дозы выбирают для достижения концентрации TGR-1202 в крови, имеющей значение в диапазоне от примерно 100 до 750 нг/мл на протяжении периода от примерно 6 до 24 ч с момента введения. В дополнительных вариантах реализации, размер и частоту дозы выбирают для достижения уровня C_{\max} ПТСК-соли TGR-1202 в плазме, составляющего по меньшей мере примерно 300 нг/мл и не превышающего примерно 10000 нг/мл.

Способы лечения

Изобретение также предусматривает способы применения соединений и фармацевтических композиций по настоящему изобретению для лечения болезненных состояний, включая, но не ограничиваясь этим, болезни, ассоциированные с нарушением функции одного или более типов P13-киназ.

Детальное описание состояний и расстройств, опосредованных активностью P13 δ киназы, приведено, например, в международных публикациях №№ WO 2001/81346, WO 2010/123931, WO 2010/0111432 и WO 2010/057048, и в публикации США № US 2005/043239, каждая из которых включена в данный документ по существу в качестве ссылки в полном объеме.

Способы лечения, предусмотренные в данном документе, включают введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению. В одном варианте реализации, настоящее изобретение предусматривает способ лечения воспалительного расстройства, включая аутоиммунные болезни, у млекопитающего. Способ включает введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

Следует понимать, что способы лечения по изобретению пригодны для использования в области медицины человека и в ветеринарной медицине. Таким образом, индивидуум, лечение которого проводится, может быть млекопитающим, предпочтительно, человеком, или другими животными. В ветеринарных целях, индивидуумы включают, но не ограничиваются этим, сельскохозяйственных животных, включая крупный рогатый скот, овец, свиней, лошадей и коз; домашних животных, таких как собаки и кошки; экзотических животных и/или животных в зоопарках; лабораторных животных, включая мышей, крыс, кроликов, морских свинок и хомячков; и птиц, таких как куры, индейки, утки и гуси.

Изобретение также относится к способу лечения гиперпролиферативного расстройства у субъекта, который включает введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации, указанный способ относится к лечению рака, такого как острый миелоидный лейкоз, онкологические заболевания вилочковой железы, головного мозга, легкого, плоскоклеточный рак, онкологические заболевания кожи, глаза, ретинобластома, внутриглазная меланома, онкологические заболевания ротовой полости и ротоглотки, мочевого пузыря, желудка, поджелудочной железы, мочевого пузыря, молочной железы, шейки матки, головы, шеи, почки, печени, яичника, простаты, колоректальный рак, онкологические заболевания пищевода, яичка, гинекологический рак, онкологические заболевания щитовидной железы, ЦНС, паранеопластические синдромы (PNS), СПИД-ассоциированные раки (например, лимфома и саркома Капоши) или вирусно-индуцированный рак. В некоторых вариантах реализации, указанный способ относится к лечению неракового гиперпролиферативного расстройства, такого как доброкачественная гиперплазия кожи (например, псориаз), рестеноз, или простаты (например, доброкачественная гипертрофия простаты (BPH)).

Примеры

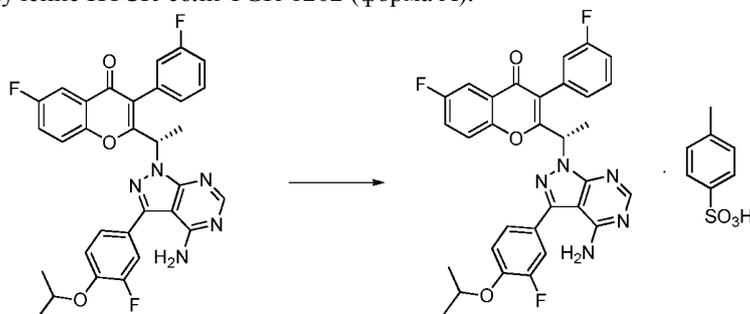
Примеры и способы получения, представленные ниже, дополнительно иллюстрируют и служат примерами способов получения соединений и композиций по изобретению. Следует понимать, что объем настоящего изобретения не ограничен каким-либо образом объемом приведенных далее примеров и способов получения.

Рентгеновские дифрактограммы получали с помощью дифрактометра X'PertPRO MPD, оснащенного Cu LFF рентгеновской трубкой (45 кВ, 40 мА), с использованием следующих параметров измерений:

режим сканирования: непрерывный;
 режим PSD (координатный детектор): сканирование;
 длина PSD: $2,12^\circ 2\theta$;
 диапазон сканирования: $2,5-40^\circ 2\theta$;
 размер шага: 0,017/шаг;
 время шагового сканирования: 12,065 с;
 тип отклоняющей щели: автоматический;
 монохроматический падающий пучок: нет;
 вращение: да.

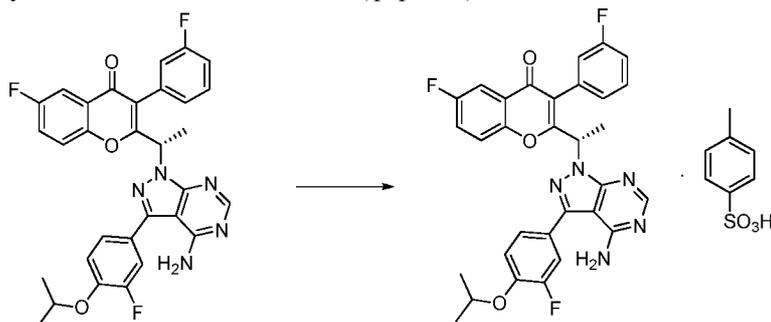
Спектры ДСК получали с помощью прибора DSCQ2000 V24.11 Build 124.

Пример 1. Получение ПТСК-соли TGR-1202 (форма А).



7100 г TGR-1202 загружали в реактор, содержащий 56,8 л ацетона и перемешивали при температуре окружающей среды. Прибавляли 4680 г п-толуосульфоновой кислоты и реакционную смесь нагревали при температуре 60-65°C в течение примерно 6 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением влажного остатка. Влажный остаток дегазировали и оставляли остывать до <math><20^\circ\text{C}</math>. Затем прибавляли приблизительно 142 л диэтилового эфира и полученную смесь перемешивали в течение ночи, затем фильтровали с получением твердой массы, которую промывали диэтиловым эфиром и высушивали *in vacuo*, получая твердую массу. Твердую массу ресуспендировали в диэтиловом эфире, перемешивали в течение 6 ч, и затем фильтровали, получая твердую массу, которую затем растворяли в 56,8 л ацетона, фильтровали через слой HiFlow, и концентрировали при пониженном давлении. Полученную массу остатка перемешивали с водой в течение ночи, затем фильтровали и высушивали под вакуумом, получая 6600 г ПТСК-соли TGR-1202. ВЭЖХ: 99,21% и хиральная чистота 99,64:0,36 (S:R).

Пример 2. Получение ПТСК-соли TGR-1202 (форма B).



1000 г TGR-1202 загружали в реактор, содержащий 8 л ацетона, и перемешивали при температуре окружающей среды. Затем прибавляли 666 г п-толуосульфоновой кислоты и реакционную смесь нагревали при температуре 60-65°C в течение примерно 6 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением влажного остатка. Влажный остаток дегазировали и оставляли остывать до <20°C. Прибавляли приблизительно 20 л диэтилового эфира и полученную смесь перемешивали в течение ночи, затем фильтровали с получением твердой массы, которую промывали диэтиловым эфиром и высушивали *in vacuo*, получая твердую массу, которую затем высушивали под вакуумом, получая 1150 г ПТСК-соли TGR-1202. ВЭЖХ: 99,33% и хиральная чистота: 99,61:0,39 (S:R).

В табл. 1 приведены пики рентгеновской дифрактограммы и относительные интенсивности пиков для продуктов по примерам 1 и 2.

Таблица 1

Пример 1		Пример 2	
2-тета	Отн. инт. (%)	2-тета	Отн. инт. (%)
5,0111	90,45	5,0368	99,91
6,1947	17,54	6,2245	23,13
7,3344	28,14	7,3722	27,98
7,8955	23,93	7,9120	15,31
8,4677	5,77	8,4862	3,10
10,0914	95,66	10,1351	100,00
12,2407	38,58	12,2720	25,41
13,0311	18,40	12,4494	28,74
13,3639	18,53	13,0607	18,06
15,9118	43,52	13,3947	6,18
16,1260	62,05	15,9313	18,53
16,3442	43,31	16,1429	30,80
17,3580	33,21	16,3476	17,15
17,7652	36,83	16,7829	3,73
18,1828	34,80	17,0690	9,84
19,0276	20,04	17,3057	9,38
19,5461	38,96	17,4929	9,78

042667

20,0004	50,44	17.,7730	16,33
20,8037	38,08	18,2136	15,19
21,1204	27,38	18,4160	12,24
21,7227	32,60	18,7137	6,65
22,0621	78,29	19,1,252	12,24
22,8416	33,03	19,6214	21,10
23,1627	26,64	20,0040	25,77
24,4157	100,00	20,8028	15,49
25,3391	39,04	21,1629	11,75
26,9321	23,79	21,4304	8,00
27,8349	14,56	21.,7505	13,89
28,4163	12,04	22,1114	47,85
29,2666	25,40	22,8531	9,68
30,3829	10,40	23,1912	10,23
34,2390	3,40	24,4503	62.,76
35,8360	4,32	25,0031	15,78
38,0065	6,35	25,4128	18,58
38,9170	1,78	26,6621	4,52
		26,9692	14,35
		27,4037	4,15
		27,8432	9,39
		28,5253	6,78
		29,3252	17,35
		29,6443	6,08

		30,4781	5,95
		31,1600	1,72
		32,5213	2,02
		32,9371	2,57
		34,1290	1,91
		35,6680	3,36
		36,0502	2,33
		36,7594	2,46
		37,1729	1,34
(см. также Фигуру 1)		(см. также Фигуру 2)	

В табл. 1А приведены эндотермические пики ПТСК-солей, полученных в примерах 1 и 2.

Таблица 1А

Пример 1	Пример 2
°C	°C
153,66	145,66

Пример 3. Анализ размера частиц.

Анализ размера частиц (РЧР) ПТСК солей TGR-1202, полученных в примерах 1 и 2, проводили как описано ниже с использованием прибора Malvern Master Sizer 2000 с системой Scirocco 2000 для сухих порошков. Использовались следующие параметры настройки прибора:

показатель преломления (RI) частиц: 1,50;

показатель поглощения: 0.1;

диапазон затемнения: 1,5%;

модель анализа: универсальная;

чувствительность: нормальная;

давление воздуха: 2,0 бар;

скорость подачи: 30%;

время измерения образца: 6 с;

время измерения фона: 6 с;

число циклов измерения: 1.

Процедура: 5 г TGR-1202 переносили в измерительную кювету образца (т.е. в систему Scirocco 2000) и включали подачу воздуха. Интенсивность лазера поддерживали на уровне выше 70%. Начинали измерение и скорость вибрации увеличивали для достижения степени затемнения, находящейся в заданных пределах. После достижения степени затемнения, находящейся в заданных пределах, регистрировали результаты измерений. Анализ проводили с тремя параллельными измерениями и результаты представляли в виде среднего значения для трех экспериментов.

Распределение частиц по размерам (РЧР) для продуктов, полученных в примерах 1 и 2, представлены в табл. 2.

Таблица 2

ПТСК-соль TGR-1202			
Пример	d(0,1) мкм	d(0,5) мкм	d(0,9) мкм
Пример 1	8,01	147,41	510,73
Пример 2	1,07	3,98	12,18

Пример 4. Таблетирование ПТСК-солей TGR-1202.

Были приготовлены собственно таблетки, содержащие 200 мг (в пересчете на форму свободного основания) ПТСК-солей TGR-1202 по примерам 1 и 2 для изучения их характеристик растворения. Эти композиции обозначены как примеры 4а и 4б, соответственно. Распределение частиц по размерам для ПТСК-солей TGR-1202, полученных в примерах 1 и 2, приведено в примере 3.

Пример 4а. Было приготовлено шесть разных таблеток (Т1, Т2, Т3, Т4, Т5 и Т6), содержащих ПТСК-соль TGR-1202, полученную в примере 1.

Пример 4б. Было приготовлено шесть разных таблеток (Т1, Т2, Т3, Т4, Т5 и Т6), содержащих ПТСК-соль TGR-1202, полученную в примере 2.

Использованное оборудование: использованное оборудование для таблетирования перечислено в табл. 3.

Таблица 3

Стадия	Наименование оборудования
Приготовление	Сита 20 или 24, 40 и 60 меш (#) (841, 750, 420 и 250 мкм)
	Высокоскоростной смеситель-гранулятор (RMG)
	Мешалка
	Сосуды из нержавеющей стали (SS)
	Сушилка с псевдоожиженным слоем (FBD)
	Многофункциональная мельница Multi Mill с ситом из нержавеющей стали (SS) 1,0 мм
	Смеситель Conta Blender
Прессование	Прессовальная машина Cadpress
	17.8 x 8.8 мм, овальной формы, система D-Tooling
	Пылеуловители для таблеток
	Детекторы металла (необязательно)
Нанесение покрытия	Машина для нанесения покрытий
	Мешалка
	Сосуды из нержавеющей стали (SS)
Упаковка	Термоиндукционное запаивающее устройство

Приготовление таблеток: рецептуры таблеток приведены в табл. 4.

Таблица 4

Рецептура композиции для дозы 200 мг (в пересчете на форму свободного основания)			
№	Ингредиенты	Пример 4а	Пример 4б
1	ПТСК-соль TGR-1202	260,20 (соль)	260,20 (соль)
2	Гидроксипропилбетадекс	270,00	270,00
3	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH101)	41,80	41,80
4	Кроскармелоза натрия (Ac-Di-Sol)	20,00	20,00
5	Гидроксипропилцеллюлоза (Klucel LF)	6,00	6,00
6	Очищенная вода	q.s. (по необходимости)	q.s.
7	Кроскармелоза натрия (Ac-Di-Sol)	70,00	70,00
8	Стеарат магния	2,00	2,00
	<i>Вес собственно таблетки</i>	670,00	670,00
Нанесение покрытия			
9	Opadry II Brown 40L565004	--	20,10
10	Очищенная вода	--	q.s.
	<i>Вес таблетки с покрытием</i>	--	690,10

Процесс приготовления: таблетки готовили следующим образом.

1. Дозируют количества исходных материалов в соответствии с рецептурой.
2. Просеивают активный фармацевтический ингредиент (API) вместе с гидроксипропилбетадексом, кроскармелозой натрия и микрокристаллической целлюлозой через сито 40 меш (420 мкм) и собирают во встроенный контейнер для сыпучих материалов или двойные полиэтиленовые мешки.
3. Растворяют взвешенное количество гидроксипропилцеллюлозы (Klucel LF) в очищенной воде при перемешивании в контейнере из нержавеющей стали до получения прозрачного раствора (раствор связывающего вещества).
4. Загружают смесь со стадии 2 в высокоскоростной смеситель-гранулятор (RMG) и перемешивают в течение 8 мин при низкой скорости импеллера с отключенным измельчителем.
5. Гранулируют смесь со стадии 4 с раствором связывающего вещества со стадии 3. Прибавляют дополнительное количество воды, при необходимости, для получения гранул пригодной консистенции. Проводят дополнительное перемешивание, при необходимости. Проводят периодическое соскабливание, при необходимости, во время грануляции.
6. Высушивают влажную массу в сушилке с псевдоожиженным слоем (FBD) с температурой на входе не выше 65°C до достижения значения потерь при высушивании (LOD) менее 3,0% мас./мас. Проводят периодическое соскабливание, при необходимости.
7. Пропускают высушенные гранулы со стадии 6 через сито 24 меш (750 мкм) и собирают просеянные гранулы в отдельную емкость. Размалывают гранулы, не прошедшие через сито 24 меш (750 мкм), в многофункциональной мельнице Multi mill, оснащенной ситом 1,0 мм из нержавеющей стали на высокой скорости с выдвинутыми ножами. Собирают размолотые гранулы и просеивают через сито 24 меш, установленное на вибрационной просеивающей машине. Собирают гранулы, прошедшие через сито 24 меш, в отдельный полиэтиленовый мешок.
8. При необходимости, снова повторяют стадию 7 для гранул, не прошедших через сито 24 меш. Собирают во встроенный контейнер для сыпучих материалов или двойные полиэтиленовые мешки.
9. Просеивают кроскармелозу натрия через сито 40 меш (420 мкм) и смешивают с гранулами со стадии в смесителе Conta при 12 об/мин в течение 8 мин.
10. Просеивают стеарат магния через сито 60 меш (250 мкм) и перемешивают со смесью со стадии 9 в смесителе Conta при 12 об/мин в течение 3 мин.
11. Выгружают смазанные гранулы в двойные полиэтиленовые мешки. Взвешивают и записывают вес смазанных гранул.
12. Прессуют смазанную смесь с использованием пуансонов 17,8×8,8 мм овальной формы со сред-

ним весом 670,00 мг/таблетку.

Процедура нанесения покрытия, описанная ниже, проводилась только для таблеток примера 4б.

13. Приготовление раствора для нанесения покрытия: Помещают взвешенное количество очищенной воды в контейнер, оборудованный механической мешалкой. Диспергируют Opadry II Brown 40L565004 в очищенной воде при непрерывном перемешивании и перемешивают в течение 45 мин. Фильтруют полученную суспензию через сито 100 меш (149 мкм) или нейлоновую сетку.

14. Загружают прессованные таблетки в дражировочный котел и проводят нанесение покрытия до достижения требуемого привеса (2,5-3,5%).

Данные технологического контроля (IPC) для таблеток по примерам 4а и 4б приведены в табл. 5 и 6, соответственно.

Таблица 5

Пример 4а : Данные технологического контроля (IPC) для дозы 200 мг			
Параметр	Номинальное значение	Среднее значение	Диапазон
Вес [мг]	670,00 ± 5 %	669,70	664,8 - 678,6
Толщина [мм]	-	5,31	5,27 - 5,35
Твердость [кп]	12,0 ± 4,0	12,2	11,2 - 13,1
Распад [мин]	только регистрируется	14-15 мин	
Ломкость	не более 1 %	0,018 %	

Таблица 6

Пример 4б : Данные технологического контроля (IPC) для дозы 200 мг			
Параметр	Номинальное значение	Среднее значение	Диапазон
Вес [мг]	670,00 ± 5 %	671,10	650 – 683
Толщина [мм]	-	--	5,33 - 5,42
Твердость [кп]	12,0 ± 4,0	--	12,53 - 14,83
Распад [мин]	только регистрируется	16-17 мин	
Ломкость	не более 1 %	0,04 %	

Таблетки, принимаемые перорально, остаются одними из наиболее эффективных доступных средств лечения. Эффективность таких дозированных форм основана на растворении лекарственного средства в жидкостях желудочно-кишечного тракта перед всасыванием в системное кровообращение. Скорость растворения таблетки, таким образом, связана с ее характеристиками.

Растворение собственно таблетки по примерам 4а и 4б проводили с использованием следующих параметров: 900 мл 0,1N водного раствора HCl с 1% лаурилсульфата натрия (ДСН), лопастная мешалка в соответствии с Фармакопеей США - аппарат 1, скорость перемешивания 100 об/мин, и 6 параллельных измерений (n=6). Критериями растворения в среде с pH 1 являются - не менее 75% (Q=75) за 120 мин. Результаты измерений растворения представлены в табл. 7 ниже.

Таблица 7

Время (мин)	Пример 4а		Пример 4б	
	% высвобождения лекарственного средства	Относительно е стандартное отклонение (RSD)	% высвобождения лекарственного средства	Относительно е стандартное отклонение (RSD)
10	24	10,1	7	11,7
15	39	8,3	15	12,4
30	70	10,3	44	8,9
45	78	12,3	72	5,6
60	79	13,3	91	2,3
90	81	12,8	98	2,4
120	82	12,1	100	2,6

Пример 5. Фармакокинетика.

Биодоступность таблеток при оральном введении (примеры 4а и 4б) оценивали на здоровых добровольцах. Протокол фармакокинетических исследований приведен ниже.

Все здоровые субъекты не принимали пищу в течение ночи (12 ч) перед введением доз и на протяжении 4,0 ч после введения исследуемой композиции. Исследуемые композиции (таблетки) изготавливали, как описано в примерах 4а и 4б. Брали образцы крови и помещали в пробирки для микроцентрифуги, содержащие антикоагулянт. Образцы крови немедленно центрифугировали и выделенные образцы плазмы замораживали при температуре ниже -80°C и хранили до проведения анализа. Концентрацию в плазме исследуемых веществ во всех образцах анализировали методом жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ/МС-МС). Определяли фармакокинетические параметры (т.е. C_{\max} , AUC_{0-t} , T_{\max} , и $t_{1/2}$).

Композиция таблеток, содержащая ПТСК-соль TGR-1202, приготовленную в соответствии с примером 2, демонстрировала значение C_{\max} примерно в 2,5 раза больше, и площадь под кривой (AUC) примерно в 1,9 раза больше, чем композиция таблеток, содержащая ПТСК-соль TGR-1202, приготовленную в соответствии с примером 1. Результаты представлены в табл. 8 ниже.

Таблица 8

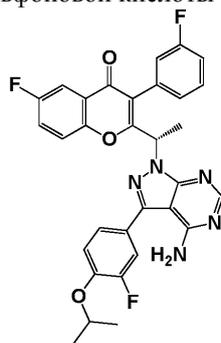
Фармакокинетика у человека		
Параметры	Таблетки по Примеру 4а	Таблетки по Примеру 4б
Число здоровых добровольцев	12	12
Доза (мг)	200	200
Медианное T _{max} (ч)	2	3
C _{max} (нг/мл)	155,97	395,49
*T _{1/2} (ч)	74,92	73,59
AUC _{0-t} (мкг х ч/мл)	5,06	9,43
AUC _{0-inf} (мкг х ч/мл)	7,28	13,92

Хотя изобретение, изложенное в данном документе, описано со ссылками на конкретные варианты реализации, следует понимать, что такие варианты реализации являются только иллюстративным представлением принципов и применения настоящего изобретения. Таким образом, следует понимать, что могут быть выполнены многочисленные модификации иллюстративных вариантов реализации, и что могут быть разработаны другие варианты, не выходящие за пределы сущности и объема настоящего изобретения, описанного выше. Предполагается, что приложенная формула изобретения определяет объем изобретения, и что она таким образом охватывает способы и структуры, входящие в объем этих пунктов формулы и их эквивалентов.

Все публикации, патенты и патентные заявки, упоминаемые в данном описании, настоящим включены в качестве ссылок в такой же степени, как если бы для каждой отдельной публикации, патента или патентной заявки было конкретно и индивидуально указано, что они включены в данный документ в качестве ссылок.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая соль п-толуолсульфоновой кислоты соединения



где указанная соль имеет значение d(0,9) от 5 до 50 мкм.

2. Кристаллическая соль по п.1, отличающаяся тем, что указанная соль имеет значение

(i) d(0,9) от 5 до 25 мкм;

(ii) d(0,5) от 1 до 10 мкм; и/или

(iii) d(0,1) от 0,5 до 1,5 мкм.

3. Кристаллическая соль по п.1 или 2, отличающаяся тем, что указанная соль имеет значение

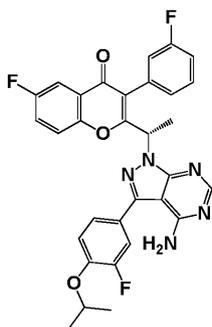
(i) d(0,9) от 5 до 15 мкм;

(ii) d(0,5) от 2 до 5 мкм; и/или

(iii) d(0,1) от 0,5 до 1,0 мкм.

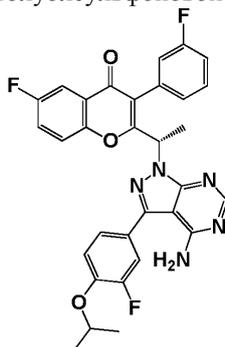
4. Кристаллическая соль по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанная соль представляет собой кристаллическую форму А и демонстрирует порошковую дифрактограмму, имеющую один или более пиков, выбранных из 5,01, 10,09, 15,91, 16,13, 16,34, 20,00, 22,06 и 24,42±0,2° 2θ, и/или демонстрирует кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) с характеристическим эндотермическим пиком при примерно 154°C.

5. Кристаллическая соль по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что отношение п-толуолсульфоновой кислоты к соединению



составляет 1:1.

6. Кристаллическая форма А соли п-толуолсульфоновой кислоты соединения



где указанная кристаллическая форма демонстрирует порошковую рентгенограмму, имеющую один или более пиков, выбранных из 5,01, 10,09, 15,91, 16,13, 16,34, 20,00, 22,06 и $24,42 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

7. Кристаллическая форма по п.6, отличающаяся тем, что указанная форма демонстрирует порошковую рентгенограмму по существу, как представлено на фиг. 1.

8. Кристаллическая форма по п.6 или 7, отличающаяся тем, что указанная форма имеет значение $d(0,5)$ от 1 до 10 мкм или от 2 до 5 мкм.

9. Кристаллическая форма по любому из пп.6-8, отличающаяся тем, что указанная форма имеет значение $d(0,9)$ от 5 до 50 мкм, или от 5 до 25 мкм, или от 5 до 15 мкм.

10. Кристаллическая форма по любому из пп.6-9, отличающаяся тем, что указанная форма имеет значение $d(0,1)$ от 0,5 до 1,5 мкм или от 0,5 до 1,0 мкм.

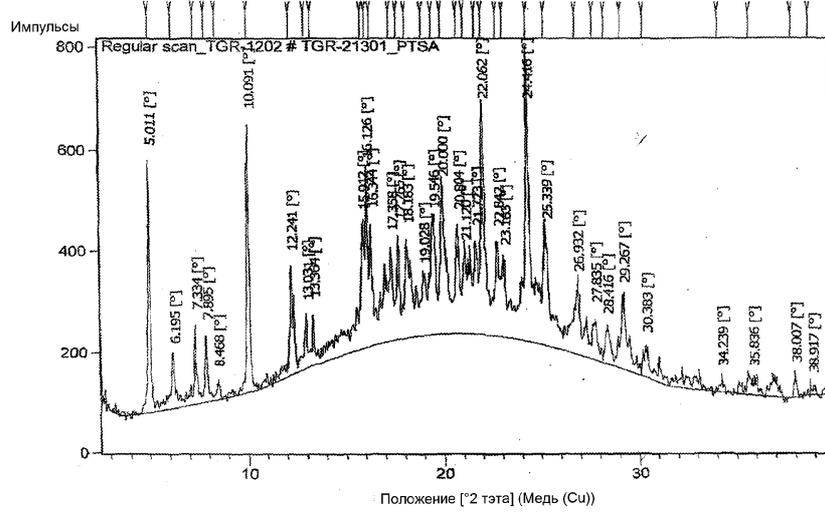
11. Кристаллическая форма по любому из пп.6-10, отличающаяся тем, что указанная форма демонстрирует кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) с характеристическим эндотермическим пиком при примерно 154°C .

12. Фармацевтическая композиция для лечения ассоциированной с РІЗК болезни или расстройства, содержащая кристаллическую соль по любому из предшествующих пунктов и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

13. Применение кристаллической соли по любому из пп.1-11 для лечения ассоциированных с РІЗК болезни или расстройства, выбранных из лейкозов и лимфом.

14. Применение по п.13, отличающееся тем, что ассоциированная с РІЗК болезнь, расстройство или состояние представляет собой острый лимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, волосатоклеточную лимфому, лимфому Беркитта; гемопоэтические опухоли миелоидного происхождения, острые миелогенные лейкозы, хронические миелогенные лейкозы, миелодиспластический синдром, промиелоцитарный лейкоз; хронический лимфолейкоз или лимфому из малых лимфоцитов.

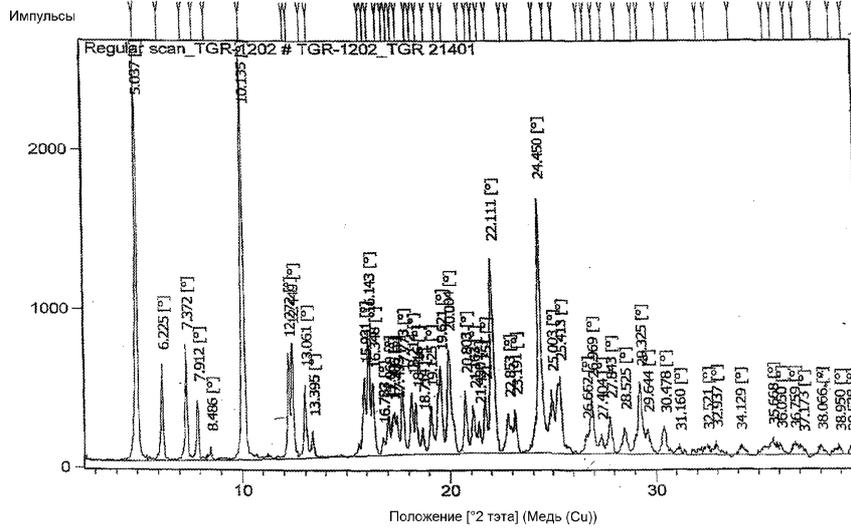
Рентгеновская дифрактограмма для примера 1



X-Pert PRO RDAD-1044

Фиг. 1

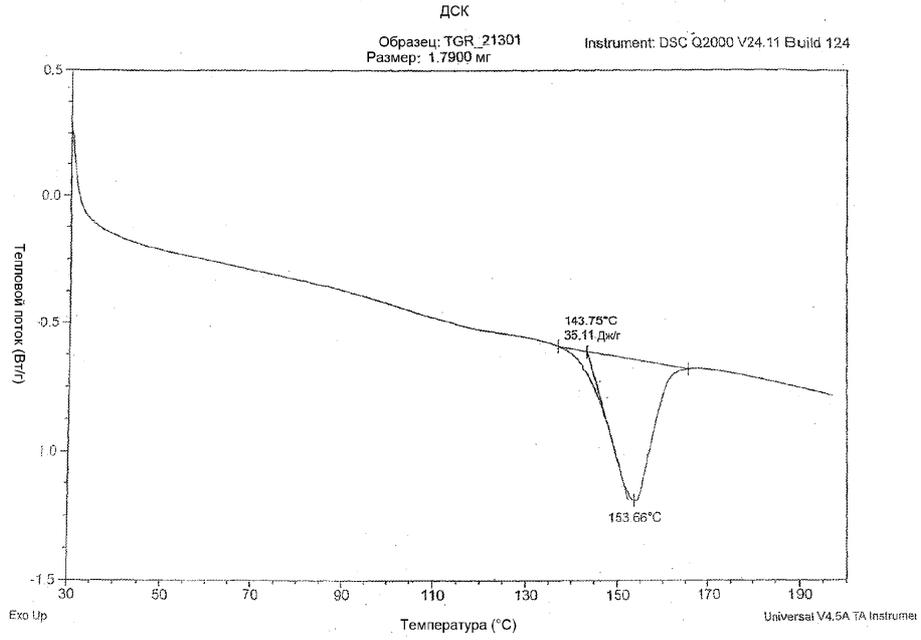
Рентгеновская дифрактограмма для примера 2



X-Pert PRO RDAD-1044

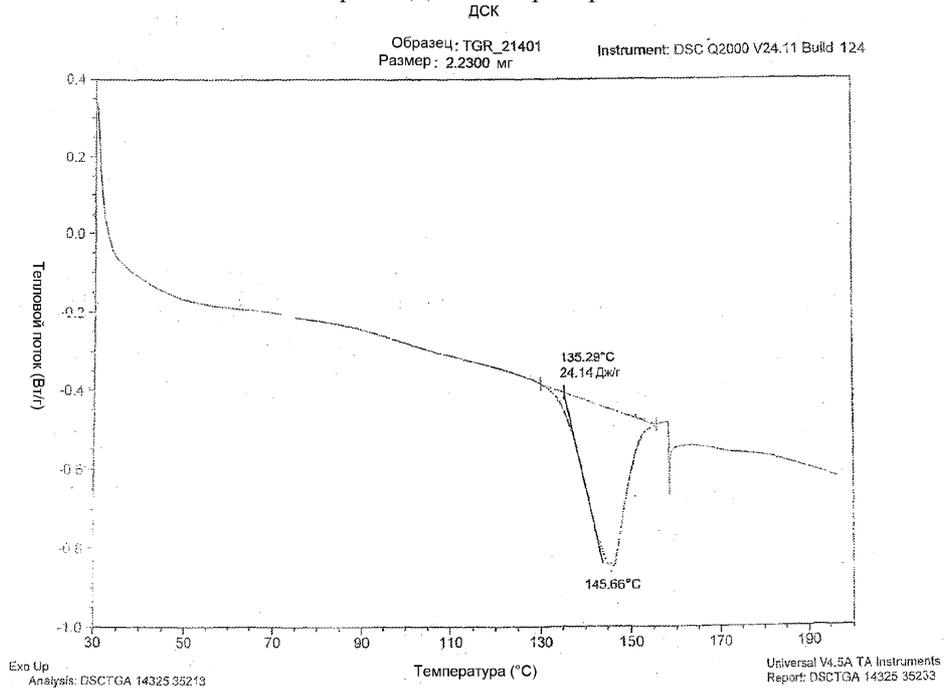
Фиг. 2

Кривая ДСК для примера 1



Фиг. 3

Кривая ДСК для примера 2



Фиг. 4



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2