

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 045391

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.11.22

(51) Int. Cl. *C07D 471/14* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
201991877

(22) Дата подачи заявки
2014.09.12

(54) 7-БЕНЗИЛ-4-(2-МЕТИЛБЕНЗИЛ)-2,4,6,7,8,9-ГЕКСАГИДРОИМИДАЗО[1,2-а]ПИРИДО[3,4-е]ПИРИМИДИН-5(1H)-ОН, ДИ-НСІ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

(31) 61/904,718; 14/208,657; 14/341,392;
PCT/US2014/048241

(56) EA-201591715
US-A1-20120276088

(32) 2013.11.15; 2014.03.13; 2014.07.25;
2014.07.25

(33) US

(43) 2020.01.31

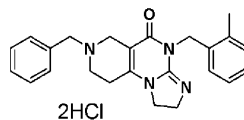
(62) 201691008; 2014.09.12

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ОНКОСЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Стогниев Маргин, Аллен Джошуа Е.,
Потторф Ричард С., Наллаганчу
Бхаскара Рао, Олсон Гэри Л. (US)

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

(57) Изобретение относится к применению соединения 7-бензил-4-(2-метилбензил)-2,4,6,7,8,9-гексагидроимидазо[1,2-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-5(1H)-он, ди-НСІ для лечения рака в соответствии с редким режимом дозирования, причем редкий режим дозирования означает введение соединения один раз в неделю или менее часто. Изобретение также относится к соединению NSC 350625 ди-НСІ, имеющему химическую структуру



и фармацевтической композиции на его основе.

B1

045391

045391

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Заявка на данное изобретение является частичным продолжением заявки на патент США № 14/341392, поданной 25 июля 2014 г., и международной заявки PCT/US2014/048241, поданной 25 июля 2014 г., каждая из которых является частичным продолжением заявки на патент США № 14/208657, поданной 13 марта 2014 г., которая в свою очередь испрашивает приоритет предварительной заявки на патент № 61/779828, поданной 13 марта 2013 г., и предварительной заявки на патент США № 61/904718, поданной 15 ноября 2013 г., все из которых включены в настоящий документ посредством ссылки во всей их полноте. Заявка на данное изобретение также является частичным продолжением заявки на патент США № 14/208657, поданной 13 марта 2014 г., и испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 61/904718, поданной 15 ноября 2013 г.

Уровень техники

TNF-связанный апоптоз-индуцирующий лиганд (TRAIL; Apo2L) представляет собой эндогенный белок, который избирательно индуцирует апоптоз в раковых клетках. TRAIL является мощным индуктором апоптоза для широкого спектра раковых клеточных линий человека через проапоптотический рецептор смерти 4 (DR4; TRAIL-R1) и рецептор смерти 5 (DR5; TRAIL-R2) на клеточной поверхности через внешние или внутренние пути апоптоза. TRAIL играет непосредственную роль в подавлении опухоли в процессе иммунного надзора, но этот противоопухолевый механизм утрачивается во время прогрессирования заболевания. Способность TRAIL избирательно инициировать апоптоз в раковых клетках привела к проводимым в настоящее время клиническим испытаниям с введением рекомбинантного TRAIL и более долгоживущих антител-агонистов TRAIL, направленных на два его проапоптотических рецептора смерти.

Несмотря на свою активность, рекомбинантный TRAIL имеет свойства, ограничивающие его эффективность, такие как короткий период полувыведения из сыворотки крови, стабильность, стоимость и доставку. Доставка рекомбинантного TRAIL или антител-агонистов TRAIL к мозгу ограничена неспособностью рекомбинантного TRAIL и антител-агонистов TRAIL преодолевать гематоэнцефалический барьер. Соответственно, существует постоянная потребность в противораковых композициях и способах.

Краткое описание изобретения

В одном аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения 7-бензил-4-(2-метилбензил)-2,4,6,7,8,9-гексагидроимидазо[1,2-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-5(1H)-он, ди-НСI для лечения солидных опухолей.

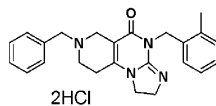
В одном варианте реализации солидная опухоль представляет собой глиому.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения 7-бензил-4-(2-метилбензил)-2,4,6,7,8,9-гексагидроимидазо[1,2-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-5(1H)-он, ди-НСI в количестве от 100 до 200 мг для изготовления лекарственного средства для лечения солидных опухолей.

В одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, которая представляет собой лекарственную форму, содержащая 7-бензил-4-(2-метилбензил)-2,4,6,7,8,9-гексагидроимидазо[1,2-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-5(1H)-он, ди-НСI в количестве от 50 до 2000 мг.

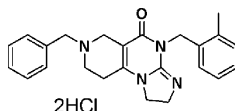
В одном аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения 7-бензил-4-(2-метилбензил)-2,4,6,7,8,9-гексагидроимидазо[1,2-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-5(1H)-он, ди-НСI для лечения рака в соответствии с редким режимом дозирования, причем редкий режим дозирования означает введение соединения один раз в неделю или менее часто.

В одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение NSC 350625 ди-НСI, имеющее химическую структуру



(2) .

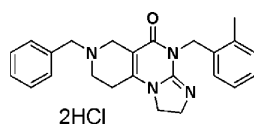
В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение NSC 350625 ди-НСI, имеющее химическую структуру



(2) .

и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено применение соединения NSC 350625 ди-НСI, имеющего химическую структуру



(2).

для лечения солидной опухоли.

Краткое описание чертежей

Вышеизложенное краткое описание изобретения, а также последующее подробное описание вариантов реализации настоящего изобретения будут лучше поняты при их прочтении совместно с прилагаемыми чертежами иллюстративного варианта реализации. Однако должно быть понятно, что настоящее изобретение не ограничивается представленными точными сочетаниями и инструментальными средствами.

На чертежах:

На фиг. 1 показана зависимость "доза-эффект", показывающая влияние различных концентраций иллюстративного соединения согласно настоящему изобретению, соединения (2), на жизнеспособность опухолевых и нормальных клеток; и

На фиг. 2 показан анализ жизнеспособности клеток на фибробластах легких эмбриона человека (MRC-5) после 72-часовой обработки иллюстративным соединением согласно настоящему изобретению, соединением (2).

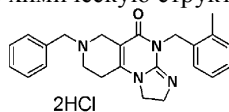
Подробное описание изобретения

Предполагается, что научные и технические термины, используемые в настоящем документе, имеют обычные значения, понятные обычным специалистам в данной области техники. Такие термины определены и используются в контексте различных стандартных ссылок, включая, например, J. Sambrook and D.W. Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press; 3rd Ed., 2001; F.M. Ausubel, Ed., *Short Protocols in Molecular Biology*, Current Protocols; 5th Ed., 2002; B. Alberts et al., *Molecular Biology of the Cell*, 4th Ed., Garland, 2002; D.L. Nelson and M.M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 4th Ed., W.H. Freeman & Company, 2004; Engelke, D.R., *RNA Interference (RNAi): Nuts and Bolts of RNAi Technology*, DNA Press LLC, Eagleville, Pa., 2003; Herdewijn, P. (Ed.), *Oligonucleotide Synthesis: Methods and Applications*, Methods in Molecular Biology, Humana Press, 2004; A. Nagy, M. Gertsenstein, K. Vintersten, R. Behringer, *Manipulating the Mouse Embryo: A Laboratory Manual*, 3rd edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Dec. 15, 2002, ISBN-10: 0879695919; Kursad Turksen (Ed.), *Embryonic stem cells: methods and protocols in Methods Mol. Biol.* 2002;185, Humana Press; *Current Protocols in Stem Cell Biology*, ISBN: 9780470151808, а также в публикации заявки на патент США № 20120276088. Содержание каждой из вышеприведенных ссылок включено в настоящее описание посредством ссылки во всей их полноте.

Формы единственного числа не предназначены для ограничения и включают в себя множественное число, если иное явно не оговорено или не следует из контекста.

I. Композиции.

В одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение NSC 350625 ди-НСI, имеющее химическую структуру



(2).

и фармацевтически приемлемый носитель.

Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают, но не ограничиваются, те, которые перечислены в *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 7th Edition, edited by Raymond C. Rowe et al., American Pharmaceutical Association, Вашингтон, США и Pharmaceutical Press, Лондон; и более ранних изданиях.

Иллюстративные фармацевтически приемлемые носители, способы получения фармацевтических композиций и различных лекарственных форм, а также способы введения хорошо известны в данной области техники, например, как описано в *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, edited by Larry L. Augsburger and Stephen W. Hoag., London: Informa Healthcare, 2008; и в L.V. Allen, Jr. et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 8th Ed., Philadelphia, Pa.: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; A.R. Gennaro, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott Williams & Wilkins, 21st ed., 2005, particularly chapter 89; и J.G. Hardman et al., *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, McGraw-Hill Professional, 10th ed., 2001.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением изготовлена для введения в глаза. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением изготовлены для местного введения в глаза. В

некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции изготовлены в виде мазей, капель или жидкостей. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может содержать общепринятые фармацевтические носители, например на водной, порошкообразной или масляной основе, загустители и т.п.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению изготовлена в виде состава для внутривенного введения. В одном варианте реализации состав для внутривенного введения содержит соединение (2) или фармацевтически приемлемую соль соединения (2), растворенную в растворителе. В одном варианте реализации растворитель содержит воду. В одном из таких вариантов реализации состав для внутривенного введения содержит соединение (2) или фармацевтически приемлемую соль соединения (2), растворенную в воде до концентрации 25 мг/мл. В некоторых вариантах реализации состав для внутривенного введения содержит более высокую или более низкую концентрацию соединения (2) или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте реализации состав для внутривенного введения содержит соединение (2) или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно от 5 примерно до 100 мг/мл. В одном варианте реализации состав для внутривенного введения содержит соединение (2) или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 50 мг/мл. В одном варианте реализации состав для внутривенного введения содержит соединение (2) или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 5 мг/мл. В одном варианте реализации состав для внутривенного введения содержит примерно от 0,5 примерно до 10% соединения (2) или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте реализации состав для внутривенного введения содержит примерно от 5% соединения (2) или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации состав для внутривенного введения имеет pH примерно 3. В одном варианте реализации pH состава для внутривенного введения доводят до pH 3 при помощи фосфатного буфера. В некоторых вариантах реализации состав для внутривенного введения содержит декстрозу или натрия хлорид. В одном варианте реализации состав для внутривенного введения, содержащий соединение (2) или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 5 мг/мл и pH 3, образует стабильный раствор. В одном варианте реализации состав для внутривенного введения содержит соединение (2) или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 5 мг/мл и pH <5 и образует стабильный раствор. В одном варианте реализации состав для внутривенного введения содержит соединение (2) или его фармацевтически приемлемую соль и один или более антиоксидантов. В одном варианте реализации состав для внутривенного введения содержит смесь моно- и дигидрохлоридных солей соединения (2). В одном варианте реализации состав для внутривенного введения содержит соединение (2) или его фармацевтически приемлемую соль в виде 1% раствора, содержащего соединение (2) или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 10 мг/мл. В одном из таких вариантов реализации состав для внутривенного введения представляет собой раствор с pH примерно 3,3. В одном варианте реализации pH составляет менее 4,0.

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит примерно 0,1-99% соли соединения (2) или его фармацевтически приемлемой соли. В одном из таких вариантов реализации фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте реализации фармацевтически приемлемый носитель включает масло. В одном варианте реализации фармацевтически приемлемый носитель включает стерильную воду. В одном варианте реализации фармацевтически приемлемый носитель включает водный носитель.

В некоторых вариантах реализации состав для внутривенного введения содержит декстрозу и/или натрия хлорид.

В одном варианте реализации состав для внутривенного введения содержит соединение (2) или дигидрохлоридную соль соединения (2), растворенную в воде до 25 мг/мл. В одном из таких вариантов реализации состав для внутривенного введения доводят до pH 3 при помощи фосфатного буфера. В одном из таких вариантов реализации состав для внутривенного введения содержит декстрозу или натрия хлорид. В одном из таких вариантов реализации состав для внутривенного введения содержит более высокие или более низкие возрастающие или убывающие концентрации дигидрохлоридной соли соединения (2). В одном варианте реализации состав для внутривенного введения содержит соединение (2) или дигидрохлоридную соль соединения (2) в концентрации примерно 5 мг/мл. В одном варианте реализации состав для внутривенного введения, содержащий соединение (2) или дигидрохлоридную соль соединения (2) в концентрации примерно 5 мг/мл и pH 3, образует стабильный раствор. В одном варианте реализации состав для внутривенного введения содержит соединение (2) или дигидрохлоридную соль соединения (2) в концентрации примерно 5 мг/мл и pH <5 и образует стабильный раствор. В одном варианте реализации состав для внутривенного введения содержит соединение (2) или дигидрохлоридную соль соединения (2) и один или более антиоксидантов. В одном варианте реализации состав для внутривенного введения содержит смесь моно- и дигидрохлоридных солей соединения (2). В одном варианте реализации состав для внутривенного введения содержит соединение (2) или дигидрохлоридную соль соединения (2) в виде 1% раствора, содержащего соединение (2) или дигидрохлоридную соль соединения (2) в концентрации примерно 10 мг/мл. В одном из таких вариантов реализации состав для внутривенно-

го введения представляет собой раствор с рН примерно 3,33. В одном варианте реализации рН составляет менее 4,0.

В одном варианте реализации состав для внутривенного введения содержит примерно от 0,5% примерно до 10% (или примерно от 5 примерно до 100 мг/мл) соединения (2) или ди-соли соединения (2). В одном варианте реализации состав для внутривенного введения содержит примерно от 5% (или примерно 50 мг/мл) соединения (2) или ди-соли соединения (2). В одном варианте реализации скорость внутривенной инфузии может быть снижена для уменьшения побочных эффектов соединения (2) или ди-соли соединения (2).

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит примерно 0,1-99% соли соединения (2); и фармацевтически приемлемый носитель, например масло или стерильную воду или другие водные носители. В одном варианте реализации для пероральных лекарственных форм фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит моно- или ди-соли соединения (2) в диапазоне от примерно 5 до примерно 50%.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит антиоксидант. Подходящие антиоксиданты включают производные аскорбиновой кислоты, такие как аскорбиновая кислота, эриторбиновая кислота, аскорбат натрия, тиольные производные, такие как тиоглицерин, цистеин, ацетилцистеин, цистеин, дитиоэритритол, дитиотреитол, глутатион, токоферолы, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), соли сернистой кислоты, такие как сульфат натрия, бисульфит натрия, ацетон бисульфит натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия, формальдегидсульфоксилат натрия и тиосульфат натрия, нордигидрогвайаретовую кислоту. Следует отметить, что антиоксиданты, используемые для водных составов, как правило, включают сульфит натрия, метабисульфит натрия, формальдегидсульфоксилат натрия и аскорбиновую кислоту и их комбинации, в то время как антиоксиданты, используемые в растворах на масляной основе, органических растворителях, включают бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), бутилированный гидроксианизол (ВНА) и пропилгаллат и их комбинации. В других вариантах реализации антиоксидант может представлять собой один или более из флавоноида, изофлавона, монотиоглицерина, L-цистеина, тиогликолевой кислоты, α -токоферола, аскорбиновой кислоты б-пальмитата, дигидролипоевой кислоты, бутилированного гидрокситолуола (ВНТ), бутилированного гидроксианизола (ВНА), витамина Е, пропилгаллата, β -каротина, аскорбиновой кислоты. Антиоксиданты обычно применяют примерно от 0,1 до 1,0% по массе, наиболее часто примерно 0,2%.

II. Доза.

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит соединение (2) или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне примерно от 100 примерно до 2000 мг, где в некоторых вариантах реализации масса может рассчитываться на соединение (2) в форме свободного основания. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит соединение (2) или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне примерно от 40 примерно до 2000 мг, где в некоторых вариантах реализации масса может рассчитываться на соединение (2) в форме свободного основания. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит соединение (2) или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне примерно от 50 примерно до 2000 мг, где в некоторых вариантах реализации масса может рассчитываться на соединение (2) в форме свободного основания. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит соединение (2) или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне примерно от 60 примерно до 2000 мг, где в некоторых вариантах реализации масса может рассчитываться на соединение (2) в форме свободного основания.

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит соединение (2) или его фармацевтически приемлемую соль на уровне дозы, выбранном из группы, состоящей из примерно от 50 примерно до 200 мг, примерно от 50 примерно до 300 мг, примерно от 50 примерно до 400 мг, примерно от 50 примерно до 500 мг, примерно от 50 примерно до 600 мг, примерно от 50 примерно до 700 мг, примерно от 50 примерно до 800 мг, примерно от 50 примерно до 900 мг, примерно от 50 примерно до 1000 мг, примерно от 50 примерно до 1100 мг, примерно от 50 примерно до 1200 мг, примерно от 50 примерно до 1300 мг, примерно от 50 примерно до 1400 мг, примерно от 50 примерно до 1500 мг, примерно от 50 примерно до 1600 мг, примерно от 50 примерно до 1700 мг, примерно от 50 примерно до 1800 мг, и примерно от 50 примерно до 1900 мг, от 40 до 2000 мг.

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит соединение (2) или его фармацевтически приемлемую соль на уровне дозы, выбранном из группы, состоящей из примерно от 40 примерно до 200 мг, примерно от 40 примерно до 300 мг, примерно от 40 примерно до 400 мг, примерно от 40 примерно до 500 мг, примерно от 40 примерно до 600 мг, примерно от 40 примерно до 700 мг,

примерно от 1285 примерно до 1500 мг/м², примерно от 1290 примерно до 1500 мг/м²,
 примерно от 1295 примерно до 1500 мг/м², примерно от 1300 примерно до 1500 мг/м²,
 примерно от 1305 примерно до 1500 мг/м², примерно от 1310 примерно до 1500 мг/м²,
 примерно от 1315 примерно до 1500 мг/м², примерно от 1320 примерно до 1500 мг/м²,
 примерно от 1325 примерно до 1500 мг/м², примерно от 1330 примерно до 1500 мг/м²,
 примерно от 1335 примерно до 1500 мг/м², примерно от 1340 примерно до 1500 мг/м²,
 примерно от 1345 примерно до 1500 мг/м², примерно от 1350 примерно до 1500 мг/м²,
 примерно от 1355 примерно до 1500 мг/м², примерно от 1360 примерно до 1500 мг/м²,
 примерно от 1365 примерно до 1500 мг/м², примерно от 1370 примерно до 1500 мг/м²,
 примерно от 1375 примерно до 1500 мг/м², примерно от 1380 примерно до 1500 мг/м²,
 примерно от 1385 примерно до 1500 мг/м², примерно от 1390 примерно до 1500 мг/м²,
 примерно от 1395 примерно до 1500 мг/м², примерно от 1400 примерно до 1500 мг/м²,
 примерно от 1405 примерно до 1500 мг/м², примерно от 1410 примерно до 1500 мг/м²,
 примерно от 1415 примерно до 1500 мг/м², примерно от 1420 примерно до 1500 мг/м²,
 примерно от 1425 примерно до 1500 мг/м², примерно от 1430 примерно до 1500 мг/м²,
 примерно от 1435 примерно до 1500 мг/м², примерно от 1440 примерно до 1500 мг/м²,
 примерно от 1445 примерно до 1500 мг/м², примерно от 1450 примерно до 1500 мг/м²,
 примерно от 1455 примерно до 1500 мг/м², примерно от 1460 примерно до 1500 мг/м²,
 примерно от 1465 примерно до 1500 мг/м², примерно от 1470 примерно до 1500 мг/м²,
 примерно от 1475 примерно до 1500 мг/м², примерно от 1480 примерно до 1500 мг/м²,
 примерно от 1485 примерно до 1500 мг/м², примерно от 1490 примерно до 1500 мг/м² и
 примерно от 1495 примерно до 1500 мг/м².

III. Лекарственные формы.

Подходящие фармацевтические композиции для применения в способах согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде любой лекарственной формы, которую можно вводить пациенту. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция находится в виде пероральной дозированной лекарственной формы или парентеральной дозированной лекарственной формы. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция находится в виде пероральной дозированной лекарственной формы. В некоторых вариантах реализации пероральная дозированная лекарственная форма разделена на несколько меньших доз, которые вводят субъекту в течение заранее заданного периода времени с целью снижения токсичности вводимого терапевтического агента. В некоторых вариантах реализации пероральную дозированную лекарственную форму вводят в виде таблетки или капсулы, содержащей состав с контролируемым высвобождением, которая может включать в себя множество частиц, гранулы, пеллеты, мини-таблетки или таблетки. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция находится в виде парентеральной дозированной лекарственной формы. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция находится в виде парентеральной дозированной лекарственной формы, при этом парентеральная дозированная лекарственная форма выбрана из группы, состоящей из внутривенной (в/в), подкожной (п/к) и внутримышечной (в/м), ректальной (PR) и трансдермальной дозированной лекарственной формы. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция находится в виде дозированной лекарственной формы, выбранной из группы, состоящей из стерильных растворов, суспензий, суппозиторий, таблеток и капсул. В одном варианте реализации композиция находится в виде пероральной дозированной лекарственной формы, выбранной из группы, состоящей из таблетки, каплеты, капсулы, пастилки, сиропа, жидкости, суспензии и эликсира. В одном варианте реализации композиция находится в виде пероральной дозированной лекарственной формы, выбранной из группы, состоящей из таблеток, твердых капсул, мягких желатиновых капсул, шариков, гранул, агрегатов, порошков, гелей, твердых и полутвердых форм.

В некоторых вариантах реализации подходящие формы фармацевтических композиций, предназначенных для использования в способах согласно настоящему изобретению, включают в себя дерматологические композиции, адаптированные для местного введения через кожу. В некоторых таких вариантах реализации дерматологические композиции включают косметически или фармацевтически приемлемую среду. В некоторых вариантах реализации дерматологические композиции для местного введения могут включать мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. В некоторых вариантах реализации могут быть необходимы или желательны и, следовательно, могут быть использованы распространенные фармацевтические носители, водные, порошкообразные или масляные основы, загустители, усилители проницаемости кожи и т.п. Примеры подходящих усилителей включают, но не ограничиваются, простые эфиры, такие как моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (коммерчески доступный как Transcutol®) и моноэтиловый эфир диэтиленгликоля; поверхностно-активные вещества, такие как лаурат натрия, лаурилсульфат натрия, бромид цетилтриметиламмония, бензалкония хлорид, Полосамер (231, 182, 184), Твин (20, 40, 60, 80) и лецитин (патент США № 4783450); спирты, такие как этанол, пропанол, октанол, бензиловый спирт и тому подобные; полиэтиленгликоль и его сложные эфиры, такие как полиэтиленгликоль монолаурат; амиды и другие азотсодержащие соединения, такие как мочевины, диметилацетамид (ДМА), диметилфурфамид (ДМФА), 2-пирролидон, 1-метил-2-пирролидон, эта-

ноламин, диэтанолламин и триэтанолламин; терпены; алканоны; и органические кислоты, в частности лимонную кислоту и янтарную кислоту. Также могут быть использованы Azone® и сульфоксиды, такие как ДМСО и DMSO, но они менее предпочтительны.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению находится в виде лекарственной формы, выбранной из группы, состоящей из форм с замедленным высвобождением, форм с контролируемым высвобождением, форм с отсроченным высвобождением и форм с ответным высвобождением.

IV. Способы применения.

Композиции и способы согласно настоящему изобретению находят применение при лечении солидных опухолей. В одном варианте реализации композиции согласно настоящему изобретению используют для лечения глиомы.

В некоторых вариантах реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению используют в качестве терапии первой линии (иногда называемой первичной терапией). В некоторых вариантах реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению используют в качестве терапии второй линии. В некоторых вариантах реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению используют в качестве терапии третьей линии. В некоторых вариантах реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению используют в качестве терапии спасения. Термин "терапия спасения", используемый в данном описании, означает терапевтический агент, который можно принимать в любом режиме после того, как потерпела неудачу первоначальная схема лечения субъекта или после того, как состояние субъекта не ответило на первоначальное лечение. В некоторых вариантах реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению используют в качестве резервной терапии. В одном варианте реализации резервной терапии композиции согласно настоящему изобретению используют в качестве резервного агента для нейтрализации действия первоначального лечения. В одном варианте реализации резервной терапии композиции согласно настоящему изобретению используют в качестве резервного агента, который вводят субъекту, который уже имеет резистентность к стандартному или первоначальному лечению. В некоторых вариантах реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению используют в качестве неоадьювантной терапии. В одном варианте реализации неоадьювантная терапия включает введение субъекту одного или более терапевтических агентов согласно настоящему изобретению перед основной или первой линией терапии. В одном варианте реализации неоадьювантная терапия уменьшает размер или степень рака, подлежащего лечению, перед введением основной или первой линии терапии субъекту, подвергаемого лечению. В некоторых вариантах реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению используют в качестве адьювантной терапии. В одном варианте реализации адьювантная терапия включает введение субъекту одного или более терапевтических агентов согласно настоящему изобретению, где один или более терапевтических агентов модифицируют действие других терапевтических агентов, которые уже ввели субъекту или одновременно вводят субъекту или последовательно вводят субъекту.

В некоторых вариантах реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению демонстрируют пониженную вероятность лекарственных взаимодействий. В некоторых вариантах реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению, соединение (2) и/или его фармацевтически приемлемая соль выводятся из тела пациента, прежде чем они смогут взаимодействовать с другим фармацевтически активным агентом.

Применимость способов и композиций согласно настоящему изобретению не ограничивается какими-либо конкретными видами животных. В одном варианте реализации субъект, которого лечат в соответствии со способами и с применением композиций согласно настоящему изобретению, может являться млекопитающим или не являться млекопитающим. В одном варианте реализации субъект-млекопитающее может представлять собой любое млекопитающее, включая, но не ограничиваясь, человека; не являющихся человеком приматов; грызуна, такого как мышь, крыса или морская свинка; одомашненное животное, такое как кошка или собака; лошадь, корова, свинья, овца, коза, или кролик. В одном варианте реализации субъект, не являющийся млекопитающим, может быть любым субъектом, не являющимся млекопитающим, включая, но не ограничиваясь, птицу, такую как утку, гусь, курицу или индейку. В одном варианте реализации субъекты могут быть любого пола и могут быть любого возраста.

Применимость способов и композиций согласно настоящему изобретению не ограничивается каким-либо конкретным возрастом субъекта. В одном варианте реализации субъект, которого лечат в соответствии со способами и с применением композиций согласно настоящему изобретению, может быть в возрасте старше 50 лет, в возрасте старше 55 лет, в возрасте старше 60 лет или в возрасте старше 65 лет. В одном варианте реализации субъект, которого лечат в соответствии со способами и с применением композиций согласно настоящему изобретению, может быть в возрасте до 50 лет, в возрасте до 55 лет, в возрасте до 60 лет или в возрасте до 65 лет.

В некоторых вариантах реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению имеют зависимость "доза-эффект" в раковых клетках, которая отличается от зависимости "доза-эффект" тех же самых композиций и способов в нормальных клетках. Например, на фиг. 1 проиллюстрирована зависимость "доза-эффект", которая показывает воздействие иллюстративного соединения (2) на проли-

ферацию и гибель клеток в нормальных и опухолевых клетках. На фиг. 1 показана жизнеспособность клеток после обработки иллюстративным соединением (2) в указанных концентрациях в течение 72 часов. Тестируемые опухоли включали клеточную линию рака толстой кишки человека (HCT116), клеточную линию опухоли молочной железы (MDA-MB-231), клеточную линию первичной глиобластомы человека (U87). И нормальные тестируемые клетки включали фибробласты крайней плоти человека (HFF), фибробласты легких эмбриона человека (MRC-5) и клеточную линию фибробластов легких человека (WI-38). Доксорубин использовали в качестве положительного контроля в количестве 1 мкг/мл на нормальных фибробластах. Как показано на фиг. 1, жизнеспособность клеток нормальных тестируемых клеток составляла по меньшей мере примерно 75% при концентрации примерно 1-5 мкг/мл иллюстративного соединения (2), в то время как жизнеспособность опухолевых клеток была значительно ниже (например, на уровне или ниже 50%) при той же концентрации иллюстративного соединения (2). Кроме того, как концентрация иллюстративного соединения (2) возрастала за пределы примерно 5 мкг/мл, жизнеспособность опухолевых клеток падала до уровня ниже 25%, в то время как жизнеспособность нормальных клеток оставалась на уровне примерно 75%.

На фиг. 2 показан анализ жизнеспособности клеток на фибробластах легких эмбриона человека (MRC-5) после 72-часовой обработки иллюстративным соединением (2) (5 мкМ) или ДМСО и указанный период восстановления в полной среде без лекарственного средства после этой обработки. Моменты времени приведены как время после удаления иллюстративного соединения (2) после 72-часовой обработки. Как показано на фиг. 2, восстановление клеток наблюдалось с иллюстративным соединением (2), но не с ДМСО.

В некоторых вариантах реализации композиции согласно настоящему изобретению находят применение при лечении солидных опухолей у субъекта.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением вводят субъекту один раз ежедневно. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением вводят субъекту в соответствии с редким режимом дозирования (например, вводят один раз в неделю или менее часто). В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением вводят субъекту в соответствии с частым режимом дозирования (например, вводят более одного раза в неделю). В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением вводят субъекту один раз в неделю. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением вводят субъекту один раз каждые четыре недели. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением вводят субъекту дважды в неделю. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением вводят субъекту один раз каждые две недели. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением вводят субъекту один раз каждые три недели. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением вводят субъекту в виде повторяющегося цикла один раз в неделю, один раз каждые две недели, один раз каждые три недели, один раз каждые четыре недели или их комбинаций.

В некоторых вариантах реализации максимальная концентрация первого терапевтического агента в крови (цельной крови, плазме или сыворотке) ("C_{max}") субъекта после его введения субъекту составляет C_{max} примерно от 1000 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1010 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1020 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1030 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1040 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1050 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1060 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1070 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1080 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1090 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1100 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1110 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1120 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1130 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1140 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1150 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1160 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1170 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1180 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1190 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1200 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1210 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1220 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1230 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1240 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1250 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1260 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1270 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1280 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1290 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1300 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1310 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1320 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1330 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1340 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1350 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1360 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1370 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1380 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1390 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1400 примерно до 1500 нг/дл, примерно от 1410 примерно до 1500 нг/дл,

примерно 1345 нг/мл, примерно 1355 нг/мл, примерно 1365 нг/мл, примерно 1375 нг/мл, примерно 1385 нг/мл, примерно 1395 нг/мл, примерно 1405 нг/мл, примерно 1415 нг/мл, примерно 1425 нг/мл, примерно 1435 нг/мл, примерно 1445 нг/мл, примерно 1455 нг/мл, примерно 1465 нг/мл, примерно 1475 нг/мл, примерно 1485 нг/мл, примерно 1495 нг/мл и примерно 1500 нг/мл.

V. TNF-связанный апоптоз-индуцирующий лиганд ("TRAIL").

Белок TRAIL можно проанализировать в тестируемом образце, полученном от субъекта, для выявления экспрессии TRAIL, индуцированной соединением (2) или его фармацевтически приемлемой солью. Для анализа TRAIL в образце можно применять иммунологические методы, включая, но не ограничиваясь, твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА), фермент-связанный иммунофилтрационный анализ (ELIFA), проточную цитометрию, иммуноблот, иммунопреципитацию, иммуногистохимию, иммуноцитохимию, люминесцентный иммуноанализ (ЛИА), флуоресцентный иммуноанализ (ФИА) и радиоиммуноанализ. Методы анализа можно использовать для получения качественных и/или количественных результатов. Конкретные детали подходящих методов анализа как для качественного, так и количественного анализа образца описаны в стандартных ссылках, в качестве примера включая E. Harlow and D. Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988; F. Breitling and S. Diibel, *Recombinant Antibodies*, John Wiley & Sons, New York, 1999; H. Zola, *Monoclonal Antibodies: Preparation and Use of Monoclonal Antibodies and Engineered Antibody Derivatives, Basics: From Background to Bench*, BIOS Scientific Publishers, 2000; B. K. C. Lo, *Antibody Engineering: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, Humana Press, 2003; F.M. Ausubel et al., Eds., *Short Protocols in Molecular Biology, Current Protocols*, Wiley, 2002; S. Klussman, Ed., *The Aptamer Handbook: Functional Oligonucleotides and Their Applications*, Wiley, 2006; Ormerod, M. G., *Flow Cytometry: a practical approach*, Oxford University Press, 2000; Givan, A. L., *Flow Cytometry: first principles*, Wiley, New York, 2001; Gorzcyca, W., *Flow Cytometry in Neoplastic Hematology: morphologic-immunophenotypic correlation*, Taylor & Francis, 2006; Crowther, J.R., *The ELISA Guidebook (Methods in Molecular Biology)*, Humana Press, 2000; Wild, D., *The Immunoassay Handbook, 3rd Edition*, Elsevier Science, 2005, и J. Sambrook and D.W. Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 3rd Ed., 2001.

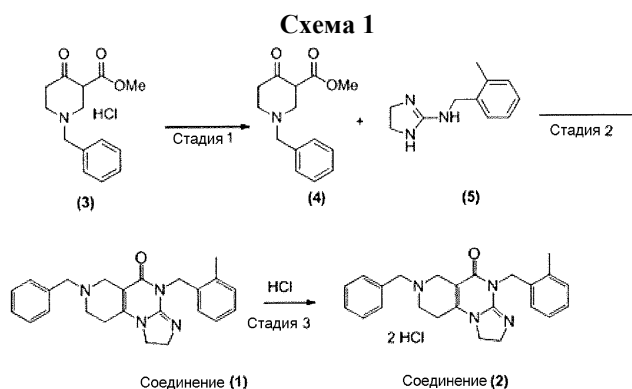
Примеры протоколов для количественного определения и анализа образца на TRAIL с целью выявления эффекта фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению описаны в заявке на патент США № 2012/0276088 Вафика С. Эль-Дейри (Wafik S. El-Deiry) и др., которая включена в настоящее описание посредством ссылки во всей ее полноте.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения анализы для TRAIL используют для наблюдения за субъектом. Так, например, тестовый образец получают у субъекта до начала лечения фармацевтической композицией согласно настоящему изобретению и один или более раз во время и/или после лечения для оценки эффективности лечения. В еще одном примере тестовый образец получают от субъекта в различные моменты времени для оценки хода или развития заболевания или лечения. В одном варианте реализации также можно анализировать рецепторы смерти от циркулирующих опухолевых клеток, чтобы увидеть, увеличивает ли введение соединения (2) или его фармацевтически приемлемой соли количество или тип рецепторов смерти.

Раки, которые лечат с применением способов и композиций, описанных в настоящем документе, характеризуются аномальной клеточной пролиферацией, включая, но не ограничиваясь, пренеопластическую гиперпролиферацию, рак *in situ*, новообразования и метастазы. Способы и композиции согласно настоящему изобретению можно использовать для профилактики, а также ослабления признаков и/или симптомов рака. Термины "лечение" и "лечение", используемые для обозначения лечения рака у субъекта, включают предотвращение, ингибирование или ослабления рака у субъекта, например, как замедление прогрессирования рака и/или уменьшение или ослабления признаков и/или симптомов рака. Примеры раковых заболеваний, которые лечат с использованием способов и композиций согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются, рак молочной железы, раки ЦНС, рак толстой кишки, рак яичников, рак предстательной железы, лейкоз, рак легких и лимфому.

VII. Синтез соли соединения (2) и родственных аналогов.

Соединение, представленное приведенным выше соединением (2), можно получить при помощи способа синтеза, показанного на схеме 1.



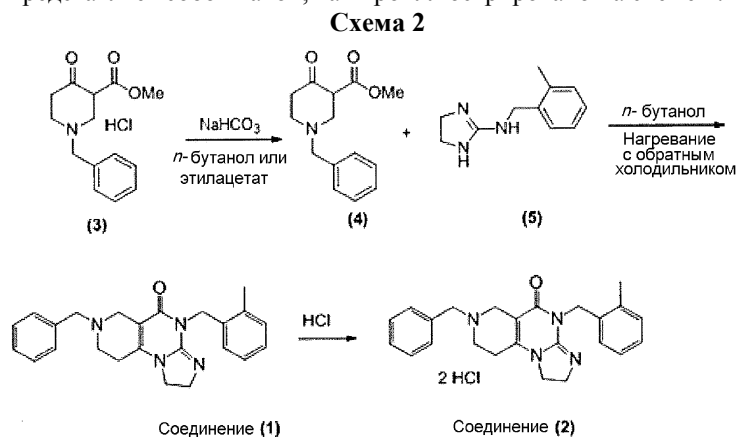
В одном варианте реализации способ получения дигидрохлоридной соли соединения (2) начинается с промежуточного соединения (3), также известного как N-бензил-3-карбометокси-4-пиперидон гидрохлорид, который коммерчески доступен. В одном варианте реализации процесс синтеза включает нейтрализацию промежуточного соединения (3) с помощью основания (стадия 1) с получением соединения (4), свободного основания. В одном варианте реализации процесс синтеза включает нейтрализацию промежуточного соединения (3) с помощью неорганического основания с получением соединения (4). В одном варианте реализации процесс синтеза включает нейтрализацию промежуточного соединения (3) с помощью органического основания с получением соединения (4). В одном варианте реализации промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии спирта. В одном из таких вариантов реализации промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии *n*-бутанола. В одном варианте реализации промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии по меньшей мере одного органического растворителя. В одном из таких вариантов реализации промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии *n*-бутанола и/или этилацетата. В одном варианте реализации промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии основания и по меньшей мере одного органического растворителя. В одном из таких вариантов реализации промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии NaHCO_3 и *n*-бутанола. В одном варианте реализации промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии *n*-бутанола и триэтиламина (Et_3N).

В одном варианте реализации процесс синтеза включает взаимодействие соединения (4) с соединением (5) (стадия 2) с получением промежуточного соединения (2). В одном варианте реализации реакция на стадии 2 включает нагревание соединения (4) с соединением (5). В одном варианте реализации реакция на стадии 2 включает нагревание с обратным холодильником соединения (4) и соединения (5) в присутствии растворителя. В одном варианте реализации реакция на стадии 2 включает использование ловушки Дина-Старка для удаления воды и/или метанола (MeOH), образующегося в реакции.

В одном варианте реализации процесс синтеза включает образование дигидрохлоридной соли соединения (2) (стадия 3). В одном варианте реализации реакция на стадии 3 включает обработку соединения (2) с помощью HCl в диоксане. В одном варианте реализации реакция на стадии 3 включает обработку соединения (3) с помощью 4н. HCl в диоксане.

В одном варианте реализации процесс синтеза необязательно включает рекристаллизацию ди-соли соединения (2).

В одном предпочтительном варианте реализации процесс синтеза для получения дигидрохлоридной соли соединения (2) представляет собой такой, как проиллюстрировано на схеме 2.



VIII. Производные и аналоги и солей соединения (2) и родственных соединений.

В одном аспекте настоящего изобретения предложены аналоги и родственные соли соединения (2) и процессы их получения. Специалистам в данной области техники понятно, что те же самые общие

принципы и концепции, описанные выше, в отношении соединения (2) и его солей, включая принципы и концепции, в отношении способов и фармацевтических композиций, применяются с одинаковой силой к производным и аналогам и солям соединения (2) и их солям.

IX. Примеры.

Должно быть понятно, что описание и конкретные примеры, приведенные ниже, предназначены исключительно в целях иллюстрации и не ограничивают объем настоящего изобретения. Примеры 1-2 иллюстрируют синтез дигидрохлоридной соли соединения (2), исходя из соединения (2). В этих примерах и во всем тексте настоящего описания дигидрохлоридная соль соединения (2) упоминается как соединение (2). Следующие примеры предназначены для иллюстрации раскрытых вариантов реализации и не являются их ограничениями. Дополнительные соединения, отличные от описанных ниже, могут быть получены с применением следующих описанных выше схем реакций или их соответствующих вариантов или модификаций.

Пример 1. Синтез 2-хлорбензиламино-2-имидазолингидроиодида.

К перемешиваемому раствору 2-метилтио-2-имидазолингидроиодида (244 мг, 1,00 ммоль) в сухом диоксане (2,0 мл) добавляли 2-хлорбензиламин (141 мг, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин при 70°C в атмосфере аргона. Раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали на воронке со стеклянным фильтром, промывали холодным диоксаном (2 мл) и сушили в вакууме. Получали белое твердое соединение 4-НI ($R_2 = 2$ -хлорбензил) (242 мг, 72%) и использовали без дополнительной очистки.

Пример 2. Синтез 2-хлорбензиламино-2-имидазолина.

К перемешиваемому раствору гидроиодида 2-хлорбензиламино-2-имидазолина (242 мг, 0,72 ммоль) в воде (3 мл) добавляли 1,0н. гидроксид натрия (2 мл) при 7°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 7°C в атмосфере аргона. После этого добавляли метиленхлорид (5 мл) и полученную смесь перемешивали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь экстрагировали метиленхлоридом (2×2,5 мл), органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Полученное свободное основание (150 мг, 100%) получали в виде вязкой жидкости и использовали для следующей реакции без какой-либо дополнительной очистки. МС (ИЭР) 210 (M+H).

Пример 3. Синтез метил-1-бензил-4-оксо-3-пиперидинкарбоксилата (соединение (6)).

К перемешиваемому гидрохлориду метил-1-бензил-4-оксо-3-пиперидинкарбоксилата (5,7 г, 20 ммоль) в этилацетате (50 мл) добавляли триэтиламин (6 мл) при 7°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 7°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), промывали водой (50 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Полученный остаток свободного основания (5, $R_1 =$ бензил) в виде вязкого масла использовали для следующей реакции без какой-либо дополнительной очистки. МС (ИЭР) 248 (M+H).

Пример 4. Синтез ONC902 (соединение (14)).

К раствору 2-хлорбензиламино-2-имидазолина (150 мг, 0,72 ммоль), метил-1-бензил-4-оксо-3-пиперидинкарбоксилата (5, $R_1 =$ бензил) (195 мг, 0,79 ммоль) в 1-бутаноле (2 мл) добавляли PPTS (10 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. После этого реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 125-130°C в течение 2 ч. Растворители удаляли в вакууме, экстрагировали этилацетатом (10 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×10 мл) и водой (10 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Неочищенное свободное основание очищали посредством ОФ ВЭЖХ (10-40% ацетонитрил/вода) с получением соли трифторуксусной кислоты (ТФУ) ONC902 в виде белого твердого вещества (228 мг, выход 50%). МС (ИЭР): 407 (M+H).

Тот же способ использовали с применением других бензиламинов в качестве исходных соединений для получения различных аналогов, например, ONC903, 904, 905 и 906.

Пример 5. Синтез ONC907 (соединение (19)).

К суспензии 60% гидрида натрия (3,5 г, 88 ммоль) в сухом толуоле (50 мл) добавляли по каплям диметилкарбонат (4,32 г, 48,0 ммоль) в течение 0,5 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. После добавления нескольких капель метанола раствор 1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидона (4,8 г, 24 ммоль), растворенный в сухом толуоле (20 мл), добавляли по каплям к реакционной смеси при перемешивании при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при той же температуре и затем охлаждали до 0°C (на ледяной бане), и доводили до pH 6-6,5 с помощью уксусной кислоты. Полученную холодную смесь разбавляли водой (10 мл) и доводили pH до 8 с помощью 5% раствора гидроксида натрия. Слой толуола отделяли, и водный слой экстрагировали толуолом (20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Соединение сушили в вакууме с получением метил-1-трет-бутоксикарбонил-4-оксо-3-пиперидинкарбоксилата (5,0 г, 80%). Полученное соединение использовали в следующей реакции без какой-либо дополнительной очистки.

К 2-метилбензиламино-2-имидазолину (190 мг, 1 ммоль), метил-1-трет-бутоксикарбонил-4-оксо-3-пиперидинкарбоксилату (315 мг, 1,1 ммоль) в 1-бутаноле (2 мл) добавляли PPTS (10,0 мг) и смесь пере-

мешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. После этого реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 125-130°C в течение 2 ч. Растворители удаляли в вакууме, экстрагировали этилацетатом (10 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×10 мл) и водой (10 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенное свободное основание расщепляли с помощью 10% трифторуксусной кислоты в дихлорметане, очищали посредством ОФ ВЭЖХ (10-40% ацетонитрил/вода), с получением соли ТФУ ONC907 (262 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) 297 (М+Н).

Пример 6. Синтез ONC909 (соединение 21).

Смесь ONC907 (100 мг, 0,2 ммоль), фенилэтилбромид (55,0 мг, 0,28 ммоль) и карбоната калия (150 мг, 1,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) нагревали до 70°C в течение 12 ч. Растворители удаляли в вакууме, экстрагировали этилацетатом (10 мл), промывали водой (5 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенное свободное основание очищали посредством ОФ ВЭЖХ (10%-40% ацетонитрил/вода) с получением соли ТФУ ONC909 (62 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) 401 (М+Н).

Пример 7. Синтез ONC908 (соединение 20).

К раствору 2-метилбензиламино-2-имидазолина (190,0 мг, 1,0 ммоль), метил-1-метил-4-оксо-3-пиперидинкарбоксилата (185,0 мг, 1,0 ммоль) в 1-бутаноле (2,0 мл) добавляли PPTS (10,0 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. После этого реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 125С-130°C в течение 2 ч. Растворители удаляли в вакууме, экстрагировали этилацетатом (10 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×10 мл) и водой (10 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенное свободное основание очищали посредством ВЭЖХ с применением 10-40% ацетонитрила и воды с получением соли ТФУ ONC908 (270,0 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) 311 (М+Н).

Пример 8. Синтез ONC201 (соединение 1).

К перемешиваемому насыщенному раствору NaHCO₃ объемом 800 мл в круглодонной колбе объемом 2 л добавляли порциями соединение (3) (239,7 г, 0,845 моль, 1,6 экв). К полученной смеси добавляли н-бутанол (500 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин и затем переносили в делительную воронку. Органическую фазу, содержащую соединение (4), отделяли и переносили в трехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л, снабженную механической мешалкой, входным клапаном для подачи N₂, термопарой, холодильником и ловушкой Дина-Старка. К содержимому колбы добавляли соединение (5) (100 г, 0,528 моль, 1 экв) и п-толуолсульфонат пиридиния (PPTS) (6,63 г, 0,026 моль, 5 мол.%).

Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч. Воду из реакционной смеси при необходимости отделяли с помощью ловушки Дина-Старка. Температуру флегмы увеличивали от 93 до 118°C. Ход реакции контролировали посредством ВЭЖХ. Когда площадь пика соединения (2) посредством ВЭЖХ-анализа оставалась постоянной с течением времени реакции, реакцию останавливали.

Пример 9. Синтез ди-соли ONC201 (соединение (2)).

Без выделения соединения (2) реакционную смесь, полученную в соответствии с примером 8, промывали 500 мл воды и разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (МТБЭ) (800 мл). Органическую фазу промывали водой (2×500 мл) и переносили в трехгорлую круглодонную колбу объемом 3 л, снабженную механической мешалкой, входным клапаном для подачи N₂, термопарой, холодильником и ловушкой Дина-Старка. При перемешивании реакционной смеси добавляли по каплям 1н. HCl в растворе диоксана-МТБЭ (4н. HCl в диоксане: 300 мл, 1,2 моль, 2,27 экв; МТБЭ: 1200 мл) до тех пор, пока при добавлении HCl из реакционной смеси не прекращалось выпадение в осадок твердого вещества. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 60-65°C в течение 2 ч. Воду при необходимости отделяли при помощи ловушки Дина-Старка. При охлаждении до комнатной температуры твердый осадок фильтровали через воронку со стеклянным фильтром и промывали смесью н-бутанол-МТБЭ (1:2, 600 мл) и МТБЭ (600 мл) соответственно. Твердое вещество сушили в вакуумном сушильном шкафу при 65°C в течение ночи (16 ч) с получением 200 г желтого твердого вещества.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л, снабженную механической мешалкой, входным клапаном для подачи N₂, термопарой и холодильником, добавляли вышеуказанное твердое вещество (200 г) с последующим добавлением этанола (1000 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником при 78°C в течение 2 ч. По мере охлаждения до комнатной температуры твердое вещество фильтровали через воронку со стеклянным фильтром и промывали этанолом (3×200 мл). Влажное твердое вещество сушили в вакуумном сушильном шкафу при 85°C в течение 3 дней до тех пор, пока содержание остаточного растворителя не удовлетворяло требованиям. Получали 120 г соединения (2) в виде белого твердого вещества с выходом 49%, при этом чистота по ВЭЖХ составляла 99,7%.

Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что в представленные и описанные выше иллюстративные варианты реализации могут быть внесены изменения без отклонения от общей идеи настоящего изобретения. Таким образом, следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается представленными и описанными иллюстративными вариантами реализации, но оно охватывает модификации в рамках настоящего изобретения, определенных формулой изобретения. Например, кон-

кретные признаки иллюстративных вариантов реализации могут являться или не являться частью заявленного изобретения, и признаки раскрытых вариантов реализации могут быть объединены. Если в настоящем описании не указано конкретно, то неопределенная и определенная форма единственного числа не ограничивается одним элементом, а вместо этого должна быть прочитана как означающая "по меньшей мере один".

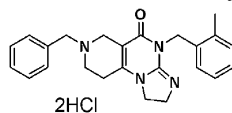
Следует понимать, что по меньшей мере некоторые из чертежей и описаний настоящего изобретения были упрощены для того, чтобы сфокусировать внимание на элементах, необходимых для четкого понимания настоящего изобретения, при устранении, в целях наглядности, других элементов, которые, по оценкам специалистов в данной области техники, также могут составлять часть настоящего изобретения. Однако, поскольку такие элементы хорошо известны в данной области техники и поэтому они не обязательно способствуют лучшему пониманию изобретения, описание таких элементов не приведено в настоящем документе.

Кроме того, в той степени, в которой способ не зависит от конкретного порядка выполнения стадий, описанных в настоящем документе, указанный конкретный порядок стадий не должен рассматриваться как ограничивающий объем притязаний. Пункты формулы изобретения, относящиеся к способу согласно настоящему изобретению, не ограничиваются выполнением его стадий в описанном порядке, и специалист в данной области техники может легко понять, что указанные стадии могут изменяться и тем не менее оставаться в рамках настоящего изобретения.

Все ссылки, включая публикации, заявки на патент и патенты, приведенные в настоящем описании, включены в настоящее описание посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая ссылка была индивидуально и конкретно включена посредством ссылки и была полностью приведена в настоящем документе.

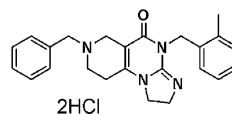
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения 7-бензил-4-(2-метилбензил)-2,4,6,7,8,9-гексагидроимидазо[1,2-а]-пиридо[3,4-е]пиримидин-5(1H)-он, ди-НСI для лечения солидных опухолей.
2. Применение по п.1, где солидная опухоль представляет собой глиому.
3. Применение соединения 7-бензил-4-(2-метилбензил)-2,4,6,7,8,9-гексагидроимидазо[1,2-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-5(1H)-он, ди-НСI в количестве от 100 до 200 мг для изготовления лекарственного средства для лечения солидных опухолей.
4. Фармацевтическая композиция, которая представляет собой лекарственную форму, содержащую 7-бензил-4-(2-метилбензил)-2,4,6,7,8,9-гексагидроимидазо[1,2-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-5(1H)-он, ди-НСI в количестве от 50 до 2000 мг.
5. Фармацевтическая композиция по п.4, где композиция содержит от 50 до 700 мг 7-бензил-4-(2-метилбензил)-2,4,6,7,8,9-гексагидроимидазо[1,2-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-5(1H)-он, ди-НСI.
6. Применение соединения 7-бензил-4-(2-метилбензил)-2,4,6,7,8,9-гексагидроимидазо[1,2-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-5(1H)-он, ди-НСI для лечения рака в соответствии с редким режимом дозирования, причем редкий режим дозирования означает введение соединения один раз в неделю или менее часто.
7. Применение по п.6, где соединение вводят один раз в неделю.
8. Применение по п.6, где соединение вводят один раз каждые две недели.
9. Применение по п.6, где соединение вводят один раз каждые три недели.
10. Применение по п.6, где соединение вводят один раз каждые четыре недели.
11. Применение по п.6, где соединение вводят в виде повторяющегося цикла один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели или их комбинаций.
12. Соединение NSC 350625 ди-НСI, имеющее химическую структуру



(2).

13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение NSC 350625 ди-НСI, имеющее химическую структуру

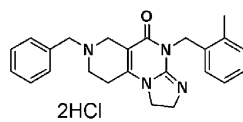


(2).

и фармацевтически приемлемый носитель.

14. Применение соединения NSC 350625 ди-НСI, имеющего химическую структуру

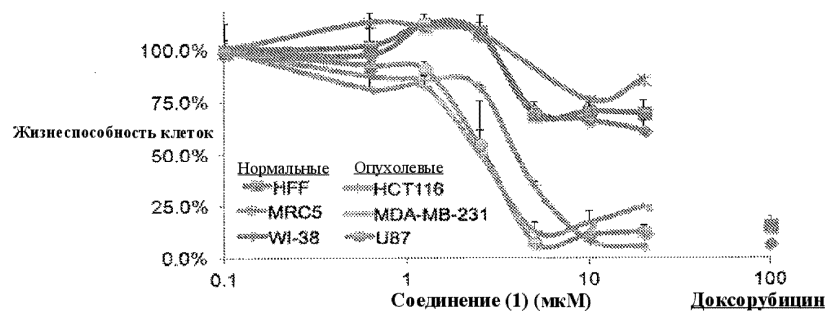
045391



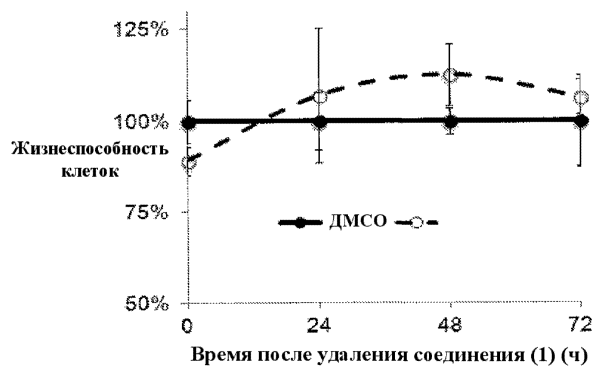
(2).

для лечения солидной опухоли.

15. Применение по п.14, где солидная опухоль представляет собой глиому.



Фиг. 1



Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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