

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191985** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.04.18

(22) Дата подачи заявки
2016.02.09

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ N-(3,5-ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)-N'-(1-МЕТИЛЭТИЛ)-N-[3-(1-МЕТИЛ-1Н-ПИРАЗОЛ-4-ИЛ)ХИНОКСАЛИН-6-ИЛ]ЭТАН-1,2-ДИАМИН**

(31) **15154554.8; 15188982.1**

(32) **2015.02.10; 2015.10.08**

(33) **EP**

(62) **201791798; 2016.02.09**

(71) Заявитель:
**АСТЕКС ТЕРАПЬЮТИКС
ЛИМИТЕД (GB)**

(72) Изобретатель:
**Броджини Диего Фернандо Доменико
(CH)**

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

(57) Изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин, или его фармацевтически приемлемую соль или его сольват; к способам получения указанных композиций и к применению указанных композиций для получения лекарственного средства для профилактики или лечения, особенно для лечения заболеваний, например рака.

A1

202191985

202191985

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ N-(3,5-ДИМЕТОКСИФЕНИЛ) - N'-(1-МЕТИЛЭТИЛ) -N-[3-(1-МЕТИЛ-1Н-ПИРАЗОЛ-4-ИЛ) ХИНОКСАЛИН-6-ИЛ] ЭТАН-1,2-ДИАМИН

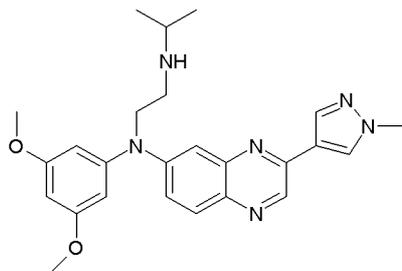
Область, к которой относится изобретение

Изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим N-(3,5-диметоксифенил) -N'-(1-метилэтил) -N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] этан-1,2-диамин или его фармацевтически приемлемую соль или его сольват; к способам получения указанных композиций и к применению указанных композиций для получения лекарственного средства для профилактики или лечения, особенно для лечения заболеваний, например, рака.

Предпосылки создания изобретения

N-(3,5-диметоксифенил) -N'-(1-метилэтил) -N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] этан-1,2-диамин описан в заявке WO2011/135376, которая включена в настоящую заявку посредством ссылки.

Химическая структура N-(3,5-диметоксифенил) -N'-(1-метилэтил) -N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] этан-1,2-диамина (далее указан как соединение А) представляет собой:



Сущность изобретения

В соответствии с одним аспектом изобретения, предоставляется фармацевтическая композиция, включающая N-(3,5-диметоксифенил) -N'-(1-метилэтил) -N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] этан-1,2-диамин, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват, акцептор формальдегида и фармацевтически приемлемый носитель.

В соответствии с одним аспектом изобретения, предоставляется применение акцептора формальдегида, в частности,

меглумина, для повышения стабильности, в частности, химической стабильности N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания, в фармацевтической композиции, в частности, твердой фармацевтической композиции, в частности, в капсуле или таблетке.

Чертежи

Фиг. 1: Экспериментальное устройство для испытания формальдегидной нагрузки в твердом состоянии (N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин=соединение А)

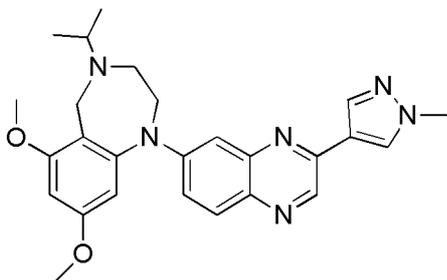
Фиг. 2: Разложение N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина (соединения А) в порошкообразных смесях, включающих различные концентрации меглумина в испытании формальдегидной нагрузки: \blacklozenge представляет исходную порошкообразную смесь 2% масс/масс соединения А, маннита, микрокристаллической целлюлозы, кроскармеллозы натрия и стеарата магния; \blacksquare представляет исходную порошкообразную смесь 2% масс/масс соединения А, 1% масс/масс меглумина, маннита, микрокристаллической целлюлозы, кроскармеллозы натрия и стеарата магния; \blacktriangle представляет исходную порошкообразную смесь 2% масс/масс соединения А, 9% масс/масс меглумина, маннита, микрокристаллической целлюлозы, кроскармеллозы натрия и стеарата магния. Соединение В представляет собой 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,4-бензодиазепин.

Подробное описание изобретения

Было обнаружено, что N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин является слабоустойчивым к разложению, особенно когда он включен в твердую фармацевтическую композицию. В частности,

N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин является слабоустойчивым, особенно когда он включен в твердую фармацевтическую композицию, к преобразованию в циклизованный продукт, 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,4-бензодиазепин.

Химическая структура 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,4-бензодиазепина (далее указан как соединение В) представляет собой:



Не связывая это с какой-либо теорией, вероятно, что стабильность, в частности, химическая стабильность, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина ухудшается за счет эффектов формальдегида, и 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,4-бензодиазепин образуется путем взаимодействия N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина с формальдегидом.

Формальдегид может вступать в контакт с N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамином из различных источников, например, из окружающей среды, из других компонентов или эксципиентов, присутствующих в фармацевтической композиции, включающей N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин, из контейнеров или упаковки, которые содержат фармацевтическую композицию, в частности, твердую фармацевтическую композицию, включающую N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин.

Несмотря на то, что было обнаружено, что 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,4-бензодиазепин демонстрирует активность ингибирования FGFR, все же желательно для фармацевтической композиции, чтобы образование побочных продуктов предотвращалось, отсрочивалось, замедлялось или уменьшалось.

Было обнаружено, что стабильность, в частности, химическую стабильность, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, в частности, когда он включен в твердую фармацевтическую композицию, такую как, например, капсула или таблетка, можно повысить путем добавления одного или нескольких акцепторов формальдегида. Не связывая это с какой-либо теорией, при включении в твердую фармацевтическую композицию, такую как, например, капсула или таблетка, эксципиенты и активный ингредиент находятся в тесном контакте друг с другом, и это может влиять на степень и/или скорость преобразования N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина в 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,4-бензодиазепин.

Таким образом, настоящее изобретение предоставляет фармацевтические композиции, включающие в качестве активного фармацевтического ингредиента N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват с улучшенной стабильностью или более длительным сроком хранения. Срок хранения композиций по настоящему изобретению составляет по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 24 месяца.

Акцепторы формальдегида представляют собой соединения, которые способны абсорбировать формальдегид. Они включают соединения, включающие азотный центр, который реагирует с формальдегидом, с образованием таким образом одной или нескольких обратимых или необратимых связей между акцептором формальдегида и формальдегидом. Например, акцептор формальдегида

включает один или несколько атомов/центров азота, которые реагируют с формальдегидом с образованием основания Шиффа имина, который способен к последующему связыванию с формальдегидом. Например, акцептор формальдегида включает один или несколько азотных центров, которые реагируют с формальдегидом с образованием одного или нескольких 5-8-членных циклических колец. Акцептор формальдегида предпочтительно включает одну или несколько аминовых или амидных групп. Например, акцептор формальдегида может представлять собой аминокислоту, аминсахар, альфа-аминовое соединение или их конъюгат или производное, или их смесь. Акцептор формальдегида может включать два или более аминов и/или амидов.

Акцепторы формальдегида включают, например, глицин, аланин, серин, треонин, цистеин, валин, лейцин, изолейцин, метионин, фенилаланин, тирозин, аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту, аргинин, лизин, орнитин, цитруллин, таурин пирролизин, меглумин, гистидин, аспартам, пролин, триптофан, цитруллин, пирролизин, аспарагин, глутамин, или их конъюгат или смесь; или, если это возможно, их фармацевтически приемлемые соли.

В одном аспекте изобретения, акцептор формальдегида представляет собой меглумин или его фармацевтически приемлемую соль, в частности, меглуминовое основание.

Один аспект изобретения включает применение акцептора формальдегида, в частности, меглумина, в фармацевтической композиции, в частности, твердой фармацевтической композиции, в частности, капсуле или таблетке, для повышения стабильности, в частности, химической стабильности N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания, содержащегося в указанной композиции. Стабильность, в частности, химическая стабильность, повышается по сравнению с фармацевтической композицией, не содержащей акцепторов формальдегида.

Один аспект изобретения включает способ стабилизации N-

(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания, в фармацевтической композиции, в частности, твердой фармацевтической композиции, такой как капсула или таблетка, включающий добавление акцептора формальдегида, в частности, меглумина, к указанной композиции.

Один аспект изобретения включает применение акцептора формальдегида, в частности, меглумина, в фармацевтической композиции, в частности, твердой фармацевтической композиции, такой как капсула или таблетка, для предотвращения, отсрочки, замедления или уменьшения преобразования N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, содержащегося в композиции, в 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,4-бензодиазепин, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват.

Один аспект изобретения включает применение акцептора формальдегида, в частности, меглумина, в фармацевтической композиции, в частности, твердой фармацевтической композиции, такой как капсула или таблетка, для предотвращения, отсрочки, замедления или уменьшения преобразования N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, содержащегося в композиции, в 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,4-бензодиазепин.

Один аспект изобретения включает способ предотвращения, отсрочки, замедления или уменьшения преобразования N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, содержащегося в фармацевтической композиции, в частности, твердой

фармацевтической композиции, такой как капсула или таблетка, в 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,4-бензодиазепин, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват, включающий добавление акцептора формальдегида, в частности, меглумина, к указанной композиции.

Один аспект изобретения включает способ предотвращения, отсрочки, замедления или уменьшения преобразования N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, содержащегося в фармацевтической композиции, в частности, твердой фармацевтической композиции, такой как капсула или таблетка, в 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,4-бензодиазепин, включающий добавление акцептора формальдегида, в частности, меглумина, к указанной композиции.

Один аспект изобретения включает применение акцептора формальдегида, в частности, меглумина, в фармацевтической композиции, в частности, твердой фармацевтической композиции, в частности, такой как капсула или таблетка, включающей N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват, для предотвращения, отсрочки, замедления или уменьшения образования 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,4-бензодиазепина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в указанной композиции.

Один аспект изобретения включает применение акцептора формальдегида, в частности, меглумина, в фармацевтической композиции, в частности, твердой фармацевтической композиции, в частности, такой как капсула или таблетка, включающей N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин, для предотвращения, отсрочки, замедления или уменьшения образования 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-

2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,4-бензодиазепина в указанной композиции.

Один аспект изобретения включает фармацевтическую композицию, включающую N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват; акцептор формальдегида, в частности, меглумин; и фармацевтически приемлемый носитель; в частности, фармацевтическую композицию, включающую N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин; акцептор формальдегида, в частности, меглумин; и фармацевтически приемлемый носитель.

Один аспект изобретения включает твердую фармацевтическую композицию, такую как капсула или таблетка, включающую N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват; акцептор формальдегида, в частности, меглумин; и фармацевтически приемлемый носитель; в частности, твердую фармацевтическую композицию, такую как капсула или таблетка, включающую N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин; акцептор формальдегида, в частности, меглумин; и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном аспекте изобретения фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, включают 0-4% масс/масс, или 0-3% масс/масс, или 0-2% масс/масс, или 0-1,5% масс/масс, или 0-1% масс/масс, или 0-0,5% масс/масс, или 0-0,1% масс/масс, или 0-0,05% масс/масс 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,4-бензодиазепина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в частности, 0-4% масс/масс, или 0-3% масс/масс, или 0-2% масс/масс, или 0-1,5% масс/масс, или 0-1% масс/масс, или 0-0,5% масс/масс, или 0-0,1% масс/масс, или 0-0,05% масс/масс 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,4-бензодиазепина.

В одном аспекте изобретения фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, являются подходящими для

перорального введения, например, капсулы или таблетки, при этом фармацевтическая композиция в форме таблетки, в частности, для перорального введения, является предпочтительной. В одном аспекте изобретения фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, являются подходящими для ректального введения. Таблетки по изобретению можно получить традиционными методами таблетирования с использованием фармацевтически приемлемых эксципиентов (фармацевтически приемлемый носитель) и традиционных таблетировочных машин. Как известно из уровня техники, смеси для получения таблеток можно подвергнуть сухому гранулированию или влажному гранулированию перед таблетированием. Должно быть понятно, что специалист в данной области сможет определить наиболее подходящий путь для получения композиций по настоящему изобретению. Для облегчения проглатывания такой фармацевтической композиции для перорального введения млекопитающим, в частности, человеком, предпочтительно придать композициям, в частности, таблеткам, подходящую форму.

На таблетки или капсулы по настоящему изобретению затем можно нанести пленочное покрытие, например, для улучшения вкуса, для легкого проглатывания и привлекательного внешнего вида. Полимерные материалы для пленочных покрытий известны из уровня техники. Предпочтительными пленочными покрытиями являются пленочные покрытия на водной основе, в противоположность пленочным покрытиям на основе растворителей, поскольку последние могут содержать более высокие следовые количества альдегидов. Предпочтительный материал для пленочного покрытия представляет собой II водную систему пленочного покрытия Opadry[®], например, Opadry[®] II 85F, такую как Opadry[®] II 85F92209. Другие предпочтительные пленочные покрытия представляют собой пленочные покрытия на водной основе, которые защищают от окружающей влаги, такие как Readilycoat[®] (например, Readilycoat[®] D), AquaPolish[®] MS, Opadry[®] amb, Opadry[®] amb II, которые представляют собой влагоудерживающие барьерные системы пленочных покрытий. Предпочтительным пленочным покрытием является Opadry[®] amb II, высокоэффективное влагоудерживающее барьерное пленочное

покрытие, которое представляет собой систему немедленного высвобождения на основе ПВА, без полиэтиленгликоля.

В таблетках в соответствии с изобретением пленочное покрытие, в расчете на массу, предпочтительно составляет приблизительно 4% (масс/масс) или меньше от общей массы таблетки.

Что касается капсул в соответствии с настоящим изобретением, капсулы из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) являются более предпочтительными по сравнению с желатиновыми капсулами.

В одном аспекте изобретения фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, в частности, в форме капсулы или таблетки, включают терапевтически эффективное количество N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата.

В одном аспекте изобретения фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, в частности, в форме капсулы или таблетки, включают от 0,5 мг до 20 мг эквивалента основания, или от 2 мг до 20 мг эквивалента основания, или от 0,5 мг до 12 мг эквивалента основания, или от 2 мг до 12 мг эквивалента основания, или от 2 мг до 10 мг эквивалента основания, или от 2 мг до 6 мг эквивалента основания, или 2 мг эквивалента основания, 3 мг эквивалента основания, 4 мг эквивалента основания, 5 мг эквивалента основания, 6 мг эквивалента основания, 7 мг эквивалента основания, 8 мг эквивалента основания, 9 мг эквивалента основания, 10 мг эквивалента основания, 11 мг эквивалента основания или 12 мг эквивалента основания N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата. В частности, фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, включают 3 мг эквивалента основания, 4 мг эквивалента основания или 5 мг эквивалента основания N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-

1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата.

В одном аспекте изобретения фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, в частности, в форме капсулы или таблетки, включают от 0,5 мг до 20 мг, или от 2 мг до 20 мг, или от 0,5 мг до 12 мг, или от 2 мг до 12 мг, или от 2 мг до 10 мг, или от 2 мг до 6 мг, или 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг или 12 мг of N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания. В частности, фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, включают 3 мг, 4 мг или 5 мг N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания. В частности, фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, включают 3 мг, 4 мг или 5 мг N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания и от приблизительно 0,5 до приблизительно 5% масс/масс, от приблизительно 0,5 до приблизительно 3% масс/масс, от приблизительно 0,5 до приблизительно 2% масс/масс, от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,5% масс/масс или от приблизительно 0,5 до приблизительно 1% масс/масс акцептора формальдегида, в частности, меглумина. В частности, фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, включают 3 мг, 4 мг или 5 мг N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания и от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,5% масс/масс или от приблизительно 0,5 до приблизительно 1% масс/масс акцептора формальдегида, в частности, меглумина.

В одном аспекте изобретения, более чем одну, например, две фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, можно вводить для получения желаемой дозы, например, суточной дозы.

Один аспект изобретения включает фармацевтическую композицию, описанную в настоящей заявке, включающую частицы N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-

ил) хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, где частицы имеют d^{50} приблизительно 1500 мкм, приблизительно 1000 мкм, приблизительно 500 мкм, приблизительно 400 мкм, приблизительно 250 мкм, приблизительно 200 мкм, приблизительно 150 мкм, приблизительно 125 мкм, приблизительно 100 мкм, приблизительно 95 мкм, приблизительно 90 мкм, приблизительно 85 мкм, приблизительно 80 мкм, приблизительно 75 мкм, приблизительно 70 мкм, приблизительно 65 мкм, приблизительно 60 мкм, приблизительно 55 мкм, приблизительно 50 мкм, приблизительно 45 мкм, приблизительно 40 мкм, приблизительно 35 мкм, приблизительно 30 мкм, приблизительно 25 мкм, приблизительно 20 мкм, приблизительно 15 мкм, приблизительно 10 мкм, приблизительно 5 мкм. Предпочтительно, частицы имеют d^{50} приблизительно 125 мкм, приблизительно 100 мкм, приблизительно 95 мкм, приблизительно 90 мкм, приблизительно 85 мкм, приблизительно 80 мкм, приблизительно 75 мкм, приблизительно 70 мкм, приблизительно 65 мкм, приблизительно 60 мкм, приблизительно 55 мкм, приблизительно 50 мкм. Один аспект изобретения включает фармацевтическую композицию, описанную в настоящей заявке, включающую частицы N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, где частицы имеют d^{50} в пределах от 5 мкм до 1500 мкм, или от 5 мкм до 1000 мкм, или от 5 мкм до 500 мкм, или от 5 мкм до 400 мкм, или от 5 мкм до 250 мкм, или от 5 мкм до 200 мкм, или от 5 мкм до 150 мкм, или от 5 мкм до 125 мкм, или от 5 мкм до 100 мкм, или от 5 мкм до 80 мкм, или от 5 мкм до 75 мкм, или от 5 мкм до 70 мкм, или от 5 мкм до 65 мкм, или от 5 мкм до 60 мкм, или от 5 мкм до 55 мкм, или от 5 мкм до 50 мкм, или от 5 мкм до 45 мкм, или от 5 мкм до 40 мкм, или от 5 мкм до 35 мкм, или от 5 мкм до 30 мкм, или от 5 мкм до 25 мкм, или от 5 мкм до 20 мкм, от 5 мкм до 15 мкм, или от 5 мкм до 10 мкм, или частицы имеют d^{50} в пределах от 50 мкм до 125 мкм, или от 50 мкм до 100 мкм или от 50 мкм до 75 мкм.

Как используется в настоящей заявке, термин d^{50} имеет общепринятое значение, как известно специалистам в данной области, и которое можно измерить известными методами измерения размера частиц, такими как, например, фракционирование потока седиментационного поля, фотонная корреляционная спектроскопия, лазерная дифракция или дисковое центрифугирование. Указанное значение d^{50} может относиться к средневзвешенным по объему распределениям частиц. В этом случае " d^{50} 50 мкм" означает, что по меньшей мере 50% частиц имеют размер частиц (определенный по объему или диаметру эквивалентной сферы) меньше чем 50 мкм. Таким же образом, d^{50} размер частиц может относиться к средневзвешенным количественным распределениям частиц. В этом случае " d^{50} 50 мкм" означает, что по меньшей мере 50% частиц имеют размер частиц (по количеству) меньше чем 50 мкм. В частности, указанное значение d^{50} представляет средневзвешенное по объему распределение частиц, в частности, измеренное на Malvern Mastersizer 2000.

Размер частиц может быть важным фактором, определяющим скорость таблетирования, выталкивающие силы, текучесть, и поэтому возможность производства в большом масштабе конкретной композиции, и качество конечного продукта.

Количество акцептора формальдегида, в частности, меглумина, в фармацевтических композициях в соответствии с настоящим изобретением может находиться в пределах от приблизительно 0,1 до приблизительно 10% масс/масс, от приблизительно 0,1 до приблизительно 5% масс/масс, от приблизительно 0,1 до приблизительно 3% масс/масс, от приблизительно 0,1 до приблизительно 2% масс/масс, от приблизительно 0,1 до приблизительно 1,5% масс/масс, от приблизительно 0,1 до приблизительно 1% масс/масс, от приблизительно 0,5 до приблизительно 5% масс/масс, от приблизительно 0,5 до приблизительно 3% масс/масс, от приблизительно 0,5 до приблизительно 2% масс/масс, от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,5% масс/масс, от приблизительно 0,5 до приблизительно 1% масс/масс.

Фармацевтические композиции по изобретению, в частности,

капсулы и/или таблетки, могут включать один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов (фармацевтически приемлемый носитель), таких как разрыхлители, разбавители, наполнители, связующие, буферные агенты, смазывающие вещества, агенты скольжения, загустители, подсластители, отдушки, красители, консерванты и подобные. Некоторые эксципиенты могут выполнять разные функции.

Подходящими разрыхлителями являются такие, которые имеют большой коэффициент расширения. Их примеры включают гидрофильные нерастворимые или слабо водорастворимые сшитые полимеры, такие как кросповидон (сшитый поливинилпирролидон) и кроскармеллоза натрия (сшитая натрий карбоксиметилцеллюлоза). Количество разрыхлителя в таблетках в соответствии с настоящим изобретением для удобства может составлять от приблизительно 2,5 до приблизительно 15% масс/масс, и предпочтительно от приблизительно 2,5 до 7% масс/масс, в частности, от приблизительно 2,5 до 5% масс/масс. Поскольку разрыхлители, в силу своей природы, дают композиции с замедленным высвобождением, когда их используют насыпью, предпочтительно, чтобы их разбавляли инертным веществом, называемым разбавителем или наполнителем.

Различные вещества можно использовать в качестве разбавителей или наполнителей. Примеры включают моногидрат лактозы, безводную лактозу, сахарозу, декстрозу, маннит, сорбит, крахмал, целлюлозу (например, микрокристаллическую целлюлозу (Avicel™), силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу), дигидратированный или безводный двухосновный фосфат кальция и другие, известные из уровня техники, и их смеси (например, высушенную распылением смесь моногидрата лактозы (75%) с микрокристаллической целлюлозой (25%), которая коммерчески доступна как Microcelac™). Предпочтительными являются микрокристаллическая целлюлоза и маннит. Общее количество разбавителя или наполнителя в фармацевтических композициях по настоящему изобретению для удобства может составлять от приблизительно 20% до приблизительно 95% масс/масс, и

предпочтительно составляет от приблизительно 55% до приблизительно 95% масс/масс, или от приблизительно 70% до приблизительно 95% масс/масс, или от приблизительно 80% до приблизительно 95% масс/масс, или от приблизительно 85% до приблизительно 95%.

Смазывающие вещества и агенты скольжения можно использовать для получения некоторых дозированных форм, и их используют для получения таблеток. Примеры смазывающих веществ и агентов скольжения включают гидрированные растительные масла, например, гидрированное масло семян хлопчатника, стеарат магния, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, коллоидный диоксид кремния, коллоидный безводный кремнийоксидный тальк, их смеси и другие вещества, известные из уровня техники. Представляющие интерес смазывающие вещества включают стеарат магния и смеси стеарата магния с коллоидным диоксидом кремния, при этом стеарат магния является предпочтительным. Предпочтительным агентом скольжения является коллоидный безводный диоксид кремния.

Если они присутствуют, агенты скольжения, как правило, составляют от 0,2 до 7,0% масс/масс от общей массы композиции, в частности, от 0,5 до 1,5% масс/масс, более предпочтительно от 1 до 1,5% масс/масс.

Если они присутствуют, смазывающие вещества, как правило, составляют от 0,2 до 7,0% масс/масс от общей массы композиции, в частности, от 0,2 до 2% масс/масс, или от 0,5 до 2% масс/масс, или от 0,5 до 1,75% масс/масс, или от 0,5 до 1,5% масс/масс.

Связующие используются, но они необязательны в фармацевтических композициях по настоящему изобретению. Подходящие связующие включают водорастворимые полимеры, такие как алкилцеллюлозы, такие как метилцеллюлоза; гидроксилалкилцеллюлозы, такие как гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилцеллюлоза; гидроксиметилцеллюлоза; гидроксипропилцеллюлоза; гидроксипропилметилцеллюлоза; карбоксилалкилцеллюлозы, такие как карбоксиметилцеллюлоза; соли щелочных металлов и карбоксилалкилцеллюлоз, такие как натрия

карбоксиметилцеллюлоза; карбоксиалкилалкилцеллюлозы, такие как карбоксиметилэтилцеллюлоза; сложные эфиры карбоксиалкилцеллюлоз; крахмалы; пектины, такие как натрия карбоксиметиламиллопектин; хитиновые производные, такие как хитозан; ди-, олиго- и полисахариды, такие как трегалоза, циклодекстрины и их производные, альгиновая кислота, их соли со щелочными металлами и аммониевые соли, каррагенаны, галактоманнаны, трагакант, агар-агар, аравийская камедь, гауровая камедь и ксантановая камедь; полиакриловые кислоты и их соли; полиметакриловые кислоты, их соли и сложные эфиры, метакрилатные сополимеры; поливинилпирролидон (PVP), поливиниловый спирт (PVA) и его сополимеры, например, PVP-VA. Предпочтительно, водорастворимый полимер представляет собой гидроксилалкилалкилцеллюлозу, такую как, например, гидроксипропилметилцеллюлоза, например, гидроксипропилметилцеллюлоза 15 cps.

Другие эксципиенты, такие как красители и пигменты, также можно добавить к композициям по изобретению. Красители и пигменты включают диоксид титана и пищевые красители. Краситель или пигмент является необязательным ингредиентом в композиции по изобретению, но, когда его используют, краситель может присутствовать в количестве до 3,5% масс/масс в расчете на общую массу композиции.

Отдушки необязательно используются в композиции, и их можно выбрать из синтетических ароматических масел и ароматических веществ или натуральных масел, экстрактов листьев растений, цветов, фруктов и т.д. и их комбинаций. Они могут включать масло корицы, гаультериевое масло, масло мяты перечной, лавровое масло, анисовое масло, эвкалипт, масло тимьяна. Также полезными в качестве ароматизаторов являются ваниль, цитрусовое масло, включая лимон, апельсин, виноград, лайм и грейпфрут, а также фруктовые эссенции, включая яблоко, банан, грушу, персик, клубнику, малину, вишню, сливу, ананас, абрикос и т.д. Количество отдушки может зависеть от ряда факторов, включая желаемый органолептический эффект. Как правило, отдушка присутствует в количестве от приблизительно 0% до приблизительно 3% (масс/масс).

Еще одной целью изобретения является предоставление способа получения фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, в частности, в форме таблетки или капсулы, который включает смешивание акцептора формальдегида, в частности, меглумина, и N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлем соли или его сольвата, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания, с фармацевтически приемлемым носителем и прессование указанной смеси в таблетки или заполнение капсул указанной смесью.

Для получения фармацевтических композиций по изобретению N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминовое основание, в качестве активного фармацевтического ингредиента, акцептор формальдегида, в частности, меглумин, объединяют с получением тесной смеси с фармацевтически приемлемым носителем, при этом носитель может принимать самые разнообразные формы, описанные в настоящей заявке.

Особенно предпочтительно формулировать указанные выше фармацевтические композиции в стандартные дозированные формы для простоты введения и равномерного дозирования. Стандартная дозированная форма, как используется в настоящей заявке, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве однократных доз, где каждая единица содержит предварительно определенное количество активного ингредиента, рассчитанное для обеспечения желаемого терапевтического эффекта, в ассоциации с необходимым фармацевтическим носителем. Примеры таких стандартных дозированных форм включают таблетки (включая таблетки с насечкой или покрытием), капсулы, пилюли, пакетики с порошком, облатки, растворы или суспензии для инъекций, чайные ложки лекарственного средства, столовые ложки лекарственного средства и т.п., и их кратные дозы. Предпочтительными формами

являются таблетки и капсулы.

В одном аспекте изобретения N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминовое основание, вводят или следует вводить через фармацевтические композиции по настоящему изобретению в количестве, достаточном для проявления противоопухолевой активности.

В одном аспекте изобретения фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, включают N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминовое основание.

В одном аспекте изобретения фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, включают фармацевтически приемлемую соль N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин гидрохлорид.

Изобретение также относится к фармацевтической упаковке, подходящей для коммерческой продажи, включающей контейнер, фармацевтическую композицию, описанную в настоящей заявке, и прилагаемые к указанной упаковке письменные указания.

Контейнеры, содержащие фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, например, бутылки, необязательно содержат влагопоглотитель. В одном аспекте изобретения контейнеры, содержащие фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, например, бутылки, не содержат влагопоглотитель. В одном аспекте изобретения контейнеры представляют собой HDPE бутылки.

Контейнеры, содержащие фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, предпочтительно включают или состоят из не содержащего формальдегид материала, такого как, например, не содержащая формальдегид алюминиевая фольга, например, в случае блистерных упаковок, например, блистерных упаковок из ПВХ с не

содержащей альдегидов алюминиевой фольгой или Aclar® блистерных упаковок с не содержащей альдегидов алюминиевой фольгой.

В одном аспекте изобретения контейнер представляет собой недоступный для вскрытия детьми контейнер, например, бутылка с крышкой с защитой от вскрытия детьми или блистерная упаковка-кошелек с защитой от вскрытия детьми.

Термин "приблизительно", как используется в настоящей заявке в связи с числовым значением, имеет его обычное значение в контексте числового значения. Если необходимо, слово "приблизительно" можно заменить численным значением $\pm 10\%$, или $\pm 5\%$, или $\pm 2\%$, или $\pm 1\%$.

Все документы, цитируемые в настоящей заявке, включены в настоящую заявку во всей их полноте.

Фармацевтически приемлемые соли или сольваты

Солевые формы N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина или 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,4-бензодиазепина являются типичными фармацевтически приемлемыми солями, и примеры фармацевтически приемлемых солей обсуждаются в Berge et al. (1977) "Acceptable Salts," *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, pp. 1-19.

Соли по настоящему изобретению можно синтезировать из исходного соединения, которое содержит щелочную группу, традиционными химическими способами, такими как способы, описанные в *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002. Как правило, такие соли можно получить путем взаимодействия формы свободного основания соединения с подходящей кислотой в воде или в органическом растворителе, или в смеси двух таких растворителей; как правило, используют неводные среды, такие как простой диэтиловый эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Соли могут существовать в виде моно- или ди-солей в зависимости от pKa кислоты, из которой образуется соль.

Кислотно-аддитивные соли могут быть образованы с широким

спектром кислот, как неорганических, так и органических. Примеры кислотно-аддитивных солей включают соли, образованные с кислотой, выбранной из группы, состоящей из уксусной, 2,2-дихлоруксусной, адипиновой, альгиновой, аскорбиновой (например, L-аскорбиновой), L-аспарагиновой, бензолсульфоной, бензойной, 4-ацетамидобензойной, бутановой, (+) камфорной, камфорсульфоной, (+)-(1S)-камфор-10-сульфоной, каприновой, капроновой, каприловой, коричной, лимонной, цикламиновой, додецилсульфоной, этан-1,2-дисулфоной, этансульфоной, 2-гидроксиэтансульфоной, муравьиной, fumarовой, галактаровой, гентизиновой, глюкогептоновой, D-глюконовой, глюкуроновой (например, D-глюкуроновой), глутаминовой (например, L-глутаминовой), α -оксоглутаровой, гликолевой, гиппуровой, бромистоводородной, хлористоводородной, иодистоводородной, изетиновой, молочной, (например, (+)-L-молочной, (\pm)-DL-молочной), лактобионовой, малеиновой, яблочной, (-)-L-яблочной, малоновой, (\pm)-DL-миндальной, метансульфоной, нафталинсульфоной (нафталин-2-сульфоной), нафталин-1,5-дисулфоной, 1-гидрокси-2-нафтойной, никотиновой, азотной, олеиновой, оротовой, щавелевой, пальмитиновой, памовой, фосфорной, пропионовой, L-пироглутаминовой, пировиноградной, салициловой, 4-аминосалициловой, себациновой, стеариновой, янтарной, серной, дубильной, (+)-L-винной, тиоциановой, толуолсульфоной (например, p-толуолсульфоной), ундециленовой и валериановой кислоты, а также ацилированных аминокислот и катионообменных смол.

Одна конкретная группа солей состоит из солей, образованных из уксусной, хлористоводородной, иодистоводородной, фосфорной, азотной, серной, лимонной, молочной, янтарной, малеиновой, яблочной, изетиновой, fumarовой, бензолсульфоной, толуолсульфоной, метансульфоной (мезилат), этансульфоной, нафталинсульфоной, валериановой, уксусной, пропановой, бутановой, малоновой, глюкуроновой и лактобионовой кислот. Другая группа кислотно-аддитивных солей включает соли, образованные из уксусной, адипиновой, аскорбиновой,

аспарагиновой, лимонной, DL-молочной, фумаровой, глюконовой, глюкуроновой, гиппуровой, хлористоводородной, глутаминовой, DL-яблочной, метансульфоновой, себациновой, стеариновой, янтарной и винной кислот.

N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин или их соли, и 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,4-бензодиазепин или его соли, могут образовывать сольваты, например, с водой (т.е. гидраты) или обычными органическими растворителями. Используемый здесь термин «сольват» означает физическую ассоциацию соединений по настоящему изобретению с одной или несколькими молекулами растворителя. Эта физическая ассоциация включает в себя различные степени ионного и ковалентного связывания, включая водородную связь. В некоторых случаях сольват может быть выделен, например, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Термин «сольват» предназначен для охвата как сольватов в фазе раствора, так и выделяемых сольватов. Неограничивающие примеры подходящих сольватов включают соединения по изобретению в сочетании с водой, изопропанолом, этанолом, метанолом, DMSO, этилацетатом, уксусной кислотой или этаноламином и т.п. Соединения по изобретению могут проявлять свои биологические эффекты, находясь при этом в растворе.

Сольваты хорошо известны в фармацевтической химии. Они могут быть важны для способов получения вещества (например, в связи с очисткой, хранением вещества (например, его стабильностью) и простоты обращения с веществом, и часто образуются как часть стадий выделения или очистки химического синтеза. Специалист в данной области техники сможет при помощи стандартных и давно известных методов определить образование гидрата или другого сольвата в условиях выделения или условиях очистки, используемых для получения данного соединения. Примеры таких методов включают термогравиметрический анализ (TGA), дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC), рентгеновскую кристаллографию (например, монокристаллическую рентгеновскую

кристаллографию или рентгеновскую порошковую дифракцию) и твердотельный ЯМР (SS-ЯМР, также известный как ЯМР с вращением образца под магическим углом или MAS-ЯМР). Такие методы являются такой же частью стандартного аналитического инструментария квалифицированного химика, как ЯМР, ИК, ВЭЖХ и МС. Альтернативно, специалист в данной области сможет преднамеренно образовывать сольват, используя условия кристаллизации, которые включают количество растворителя, необходимое для конкретного сольвата. После этого стандартные методы, описанные выше, могут быть использованы для определения образования сольватов. Также охватываются любые комплексы (например, комплексы включения или клатраты с такими соединениями, как циклодекстрины или комплексы с металлами) соединений.

Кроме того, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин, его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, или 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,4-бензодиазепин, его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, могут иметь одну или несколько полиморфных (кристаллических) или аморфных форм, и все такие формы включены в объем настоящего изобретения.

N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин, его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, или 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,4-бензодиазепин, его фармацевтически приемлемая соль или его сольват включают соединения с одним или несколькими изотопными замещениями, и ссылка на конкретный элемент включает в свой объем все изотопы этого элемента. Например, ссылка на водород включает в свой объем ^1H , ^2H (D), и ^3H (T). Подобным образом, ссылки на углерод и кислород включают в свой объем соответственно ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C и ^{16}O и ^{18}O . Изотопы могут быть радиоактивными или нерадиоактивными. В одном варианте осуществления изобретения соединения не содержат никаких радиоактивных изотопов. Такие соединения являются предпочтительными для терапевтического применения. В другом

варианте осуществления, однако, соединение может содержать один или несколько радиоизотопов. Соединения, содержащие такие радиоизотопы, могут быть полезны в контексте диагностики.

Протеинтирозинкиназы (РТК)

N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин, его фармацевтически приемлемая соль или его сольват, ингибирует или модулирует активность некоторых тирозинкиназ, и, таким образом, фармацевтические композиции по настоящему изобретению будут полезны для лечения или профилактики, в частности, лечения, заболеваний или состояний, опосредованных этими тирозинкиназами, в частности, FGFR (рецептор фактора роста фибробластов).

FGFR

Семейство протеинтирозинкиназных (РТК) рецепторов фактора роста фибробластов (FGF) регулирует разнообразные физиологические функции, включая митогенез, заживление ран, клеточную дифференциацию и ангиогенез, и развитие. Как нормальный, так и злокачественный клеточный рост, а также пролиферация влияют на изменения локальной концентрации FGF, внеклеточных сигнальных молекул, которые действуют как аутокринные, а также паракринные факторы. Аутокринная сигнализация FGF может быть особенно важна при прогрессировании зависимых от стероидных гормонов типов рака до гормонально-независимого состояния. FGF и их рецепторы экспрессируются при повышенных уровнях в некоторых тканях и клеточных линиях, и, как полагают, избыточная экспрессия способствует злокачественному фенотипу. Кроме того, ряд онкогенов являются гомологами генов, кодирующих рецепторы факторов роста, и существует вероятность aberrантной активации FGF-зависимой сигнализации при раке поджелудочной железы человека (Knights et al., *Pharmacology and Therapeutics* 2010 125:1 (105-117); Korc M. et al *Current Cancer Drug Targets* 2009 9:5 (639-651)).

Два прототипных члена представляют собой кислотный фактор роста фибробластов (aFGF или FGF1) и щелочной фактор роста фибробластов (bFGF или FGF2), и к настоящему времени идентифицировано по меньшей мере двадцать отдельных членов FGF

семейства. Клеточный ответ на FGFs передается через четыре типа высокоаффинных трансмембранных протеинтирозинкиназных рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR), пронумерованных как 1-4 (FGFR1 - FGFR4).

Нарушение пути FGFR1 должно влиять на пролиферацию опухолевых клеток, поскольку эта киназа активируется во многих типах опухолей в дополнение к пролиферирующим эндотелиальным клеткам. Повышенная экспрессия и активация FGFR1 в ассоциированной с опухолью сосудистой сети говорит о роли этих молекул в ангиогенезе опухолей.

Недавнее исследование показало связь между экспрессией FGFR1 и канцерогенностью в классических лобулярных карциномах (CLC). CLC составляют 10-15% всех случаев рака молочной железы и, как правило, в них отсутствует экспрессия p53 и Her2, с сохранением при этом экспрессии рецептора эстрогена. Амплификация гена 8p12-p11.2 была продемонстрирована в ~ 50% случаев CLC, и было показано, что это связано с повышенной экспрессией FGFR1. Предварительные исследования с siRNA, направленной против FGFR1, или низкомолекулярным ингибитором рецептора показали, что клеточные линии, содержащие такую амплификацию, особенно чувствительны к ингибированию этого сигнального пути. Рабдомиосаркома (RMS) является наиболее распространенной педиатрической саркомой мягких тканей, которая, вероятно, является результатом аномальной пролиферации и дифференциации в процессе скелетного миогенеза. FGFR1 чрезмерно экспрессируется в первичных опухолях рабдомиосаркомы и связан с гипометилированием 5' CpG-островка и аномальной экспрессией генов AKT1, NOG и BMP4. FGFR1 также связывают с плоскоклеточным раком легкого, колоректальным раком, глиобластомой, астроцитомами, раком предстательной железы, мелкоклеточным раком легкого, меланомой, раком головы и шеи, раком щитовидной железы, раком матки.

Рецептор 2 фактора роста фибробластов обладает высоким сродством к кислотным и/или щелочным факторам роста фибробластов, а также к лигандам фактора роста кератиноцитов. Рецептор фактора роста фибробластов 2 также распространяет

сильные остеогенные эффекты FGF в процессе роста и дифференциации остеобластов. Было показано, что мутации в рецепторе фактора роста фибробластов 2, приводящие к сложным функциональным изменениям, вызывают аномальную оссификацию черепных швов (краниосиностоз), что подразумевает важную роль передачи сигналов FGFR при внутримембранном остеогенезе. Например, при синдроме Аперта (AP), характеризующемся преждевременной оссификацией краниального шва, большинство случаев связаны с точечными мутациями, порождающими приобретение функции в рецепторе фактора роста фибробластов 2. Кроме того, скрининг мутаций у пациентов с синдромными краниосиностозами указывает на то, что число рецидивизирующих мутаций FGFR2 вызывает тяжелые формы синдрома Пфайфера. Конкретные мутации FGFR2 включают W290C, D321A, Y340C, C342R, C342S, C342W, N549H, K641R в FGFR2.

Некоторые серьезные аномалии развития скелета человека, включая синдромы Аперта, Крузона, Джексона-Вайса, Бира-Стивенсона *cutis gyrate* и Пфейффера, связаны с появлением мутаций в рецепторе фактора роста фибробластов 2. Большинство случаев, если не все, синдрома Пфейффера (PS) также вызваны мутацией *de novo* гена рецептора 2 фактора роста фибробластов, и недавно было показано, что мутации в рецепторе фактора роста фибробластов 2 нарушают одно из основных правил, определяющих специфичность к лиганду. А именно, две мутантные сплайсинговые формы рецептора фактора роста фибробластов FGFR2c и FGFR2b приобрели способность связываться с атипичными лигандами FGF и активироваться ими. Эта потеря лиганд-специфичности приводит к aberrантной передаче сигналов и предполагает, что тяжелые фенотипы этих синдромов являются результатом эктопической лиганд-зависимой активации рецептора 2 фактора роста фибробластов.

Генетические aberrации тирозинкиназы рецептора FGFR3, такие как хромосомные транслокации или точечные мутации, приводят к эктопически экспрессируемым или deregулированным, конститутивно активным рецепторам FGFR3. Такие аномалии связаны с подгруппой множественных миелом и карциномой мочевого пузыря,

гепатоцеллюлярной, плоскоклеточной карциномой полости рта и цервикальными карциномами. Соответственно, ингибиторы FGFR3 были бы полезны при лечении множественной миеломы, карцином мочевого пузыря и цервикальных карцином. FGFR3 также чрезмерно экспрессируется в раке мочевого пузыря, в частности, инвазивном раке мочевого пузыря. FGFR3 часто активируется мутацией при уротелиальной карциноме (UC). Повышенную экспрессию связывали с мутацией (85% мутантных опухолей показали высокий уровень экспрессии), но также 42% опухолей без обнаруживаемой мутации показали чрезмерную экспрессию, включая многие мышечно-инвазивные опухоли. FGFR3 также связан с раком эндометрия и щитовидной железы.

Чрезмерную экспрессию FGFR4 связывают с плохим прогнозом при раке предстательной железы и щитовидной железы. Кроме того, полиморфизм зародышевой линии (Gly388Arg) связан с увеличением числа случаев рака легких, молочной железы, толстой кишки, печени (HCC) и предстательной железы. Кроме того, было обнаружено, что усеченная форма FGFR4 (включая киназный домен) присутствует в 40% опухолей гипофиза, но не присутствует в нормальной ткани. Сверхэкспрессия FGFR4 наблюдалась в опухолях печени, толстой кишки и легких. FGFR4 связан с колоректальным и печеночным раком, где экспрессия его лиганда FGF19 часто повышена. FGFR4 также связан с астроцитомами, рабдомиосаркомой.

Фиброзные состояния являются основной медицинской проблемой, вызванной аномальным или чрезмерным отложением фиброзной ткани. Это происходит при многих заболеваниях, включая цирроз печени, гломерулонефрит, фиброз легких, системный фиброз, ревматоидный артрит, а также естественный процесс заживления ран. Механизмы патологического фиброза не полностью выяснены, но, как полагают, являются результатом действий различных цитокинов (включая фактор некроза опухоли (TNF), факторы роста фибробластов (FGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF) и трансформирующий фактор роста бета (TGF β), вовлеченные в пролиферацию фибробластов и осаждение белков внеклеточного матрикса (включая коллаген и фибронектин). Это приводит к

изменению структуры и функции ткани и последующей патологии.

Ряд доклинических исследований продемонстрировал повышенную регуляцию факторов роста фибробластов в доклинических моделях фиброза легких. Сообщалось, что TGF β 1 и PDGF участвуют в фиброгенном процессе, и, кроме того, опубликованная работа предполагает повышение FGF и соответствующее увеличение пролиферации фибробластов, возможно в ответ на повышенный TGF β 1. Потенциальная терапевтическая польза таргетирования фиброзного механизма при состояниях, таких как идиопатический легочный фиброз (IPF), предлагается в сообщении о клиническом эффекте антифибротического агента пирфенидона. Идиопатический легочный фиброз (также называемый криптогенным фиброзирующим альвеолитом) является прогрессирующим состоянием, приводящим к рубцам в легких. Постепенно воздушные мешки легких заменяются фиброзной тканью, которая становится толще, что приводит к необратимой потере способности ткани переносить кислород в кровоток. Симптомы состояния включают одышку, хронический сухой кашель, усталость, боль в груди и потерю аппетита, что приводит к быстрой потере веса. Состояние чрезвычайно серьезное с примерно 50% смертностью через 5 лет.

Как таковые, фармацевтические композиции по настоящему изобретению будут полезны для предоставления способа предотвращения роста или индукции апоптоза в опухолях, в частности путем ингибирования ангиогенеза. Поэтому предполагается, что фармацевтические композиции по настоящему изобретению будут полезны при лечении или профилактике пролиферативных расстройств, таких как раковые заболевания. В частности, опухоли с активирующими мутантами рецепторных тирозинкиназ или повышенной регуляцией рецепторных тирозинкиназ могут быть особенно чувствительны к ингибиторам. Пациенты с активирующими мутантами любой из изоформ конкретных RTK, обсуждаемых в настоящей заявке, могут также найти лечение фармацевтическими композициями по настоящему изобретению особенно полезными, например, для пациентов с опухолями, например, опухолями мочевого пузыря или головного мозга, с

транслокацией FGFR3-TACC3.

Биологическая активность и терапевтические применения

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению будут полезны для профилактики или лечения заболеваний или состояний, опосредованных киназами. Ссылки на предотвращение или профилактику или лечение заболевания или состояния, такого как рак, охватывают своим объемом облегчение тяжести или уменьшение числа случаев рака.

Как используется в настоящей заявке, термин «модуляция», применительно к активности киназы, предназначен для определения изменения уровня биологической активности протеинкиназы. Таким образом, модуляция охватывает физиологические изменения, которые влияют на увеличение или уменьшение соответствующей активности протеинкиназы. В последнем случае, модуляция может быть описана как «ингибирование». Модуляция может возникать непосредственно или опосредованно и может быть опосредована любым механизмом и на любом физиологическом уровне, включая, например, уровень экспрессии генов (включая, например, транскрипцию, трансляцию и/или посттрансляционную модификацию), на уровне экспрессии генов, кодирующих регуляторные элементы, которые прямо или косвенно действуют на уровне активности киназы. Таким образом, модуляция может означать повышенную/подавленную экспрессию или чрезмерную или недостаточную экспрессию киназы, включая амплификацию гена (т.е. множественные копии гена) и/или увеличение или уменьшение экспрессии за счет транскрипционного эффекта, а также гипер- (или гипо-) активность и (де)активацию протеинкиназы (протеинкиназ) (включая (де)активацию) посредством мутации (мутаций). Термины «модулированный», «модулирующий» и «модулировать» должны интерпретироваться соответственно.

Как используется в настоящей заявке, термин «опосредованный», используемый, например, в сочетании с киназой, как используется в настоящей заявке (и применяется, например, к различным физиологическим процессам, заболеваниям, состояниям, условиям, терапиям, лечениям или вмешательствам), предназначен для ограниченного использования, так чтобы различные процессы, заболевания, состояния, лечения и вмешательства, к которым

применяется этот термин, относились к таким, в которых киназа играет биологическую роль. В тех случаях, когда этот термин применяется к заболеванию, расстройству или состоянию, биологическая роль киназы может быть непосредственной или опосредованной и может быть необходимой и/или достаточной для проявления симптомов заболевания, расстройства или состояния (или его этиологии или прогрессирования). Таким образом, киназная активность (и, в частности, aberrантные уровни киназной активности, например, избыточная экспрессия киназы) необязательно должна быть непосредственной причиной заболевания, расстройства или состояния: скорее предполагается, что заболевания, расстройства или состояния, опосредуемые киназой, включают те, которые имеют многофакторную этиологию и сложные прогрессии, в которых рассматриваемая киназа участвует лишь частично. В тех случаях, когда этот термин применяется к лечению, профилактике или вмешательству, роль киназы может быть непосредственной или опосредованной и может быть необходимой и/или достаточной для осуществления лечения, профилактики или для результата вмешательства. Таким образом, заболевание или состояние, опосредованное киназой, включает в себя развитие резистентности к любому конкретному лекарственному противораковому препарату или лечению.

Таким образом, например, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть полезными для облегчения тяжести и уменьшения числа случаев рака.

N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин, его фармацевтически приемлемая соль или его сольват ингибирует или модулирует активность некоторых протеинтирозинкиназ, в частности, FGFR (рецептор фактора роста фибробластов). Это соединение является селективным ингибитором pan-FGFR (ингибитором FGFR1, 2, 3 и 4).

Как результат активности N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, направленной на модуляцию или ингибирование FGFR,

фармацевтические композиции по настоящему изобретению будут полезны для обеспечения способа предотвращения роста или индукции апоптоза опухолей, в частности, путем ингибирования ангиогенеза. Поэтому предполагается, что фармацевтические композиции по настоящему изобретению будут полезными для лечения или профилактики пролиферативных расстройств, таких как раковые заболевания. Кроме того, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть полезны для лечения заболеваний, при которых происходит пролиферация, апоптоз или дифференциация.

Конкретные опухоли с активирующими мутантами или повышенной регуляцией или сверхэкспрессией любой из изоформ FGFR, таких как FGFR1, FGFR2 или FGFR3 или FGFR4, могут быть особенно чувствительны к фармацевтическим композициям по настоящему изобретению, и поэтому пациенты, как обсуждалось выше, с такими конкретными опухолями лечение фармацевтическими композициями по настоящему изобретению могут найти особенно полезным. Может быть предпочтительным, чтобы лечение было связано или направлено на мутантную форму одной из рецепторных тирозинкиназ, которые обсуждаются в настоящей заявке. Диагностику опухолей с такими мутациями можно осуществить с использованием методов, известных специалистам в данной области и описанных в настоящей заявке, таких как RTPCR и FISH.

Примеры раковых заболеваний, которые можно лечить (или ингибировать), включают, но не ограничиваются этим, карциному, например карциному мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки (например, колоректальные карциномы, такие как аденокарцинома толстой кишки и аденома толстой кишки), почки, уротелиальную, матки, эпидермиса, печени, легких (например, аденокарцинома, мелкоклеточный рак легких и немелкоклеточные карциномы легких, плоскоклеточный рак легких), пищевода, головы и шеи, желчного пузыря, яичника, поджелудочной железы (например, экзокринная панкреатическая карцинома), желудка, желудочно-кишечный (также известный как гастриальный) рак (например, желудочно-кишечные стромальные опухоли), шейки матки, эндометрия, щитовидной железы, предстательной железы или кожи

(например, плоскоклеточная карцинома или выбухающая дерматофибросаркома); рак гипофиза, гемопозитическую опухоль лимфоидной линии, например, лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, В-клеточную лимфому (например, диффузная большая В-клеточная лимфома), Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, волосистоклеточную лимфому или лимфому Беркетта; гематопозитическую опухоль миелоидной линии, например лейкозы, острые и хронические миелоидные лейкозы, хронический миеломоноцитарный лейкоз (СММЛ), миелопролиферативное расстройство, миелопролиферативный синдром, миелодиспластический синдром или промиелоцитарный лейкоз; множественную миелому; рак щитовидной железы; гепатоцеллюлярный рак, опухоль мезенхимального происхождения (например, саркома Юинга), например, фибросаркому или рабдомиосаркому; опухоль центральной или периферической нервной системы, например, астроцитому, нейробластому, глиому (такую как мультиформная глиобластома) или шванному; меланому; семиному; тератокарциному; остеосаркому; пигментную ксеродерму; роговую кератому; рак щитовидной железы; или саркому Капоши. В частности, плоскоклеточный рак легких, рак молочной железы, рак толстой кишки, глиобластома, астроцитомы, рак предстательной железы, мелкоклеточный рак легкого, меланому, рак головы и шеи, рак щитовидной железы, рак матки, рак желудка, гепатоцеллюлярный рак, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, рак эндометрия, уротелиальный рак, рак толстой кишки, рабдомиосаркому, рак гипофиза.

Немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) охватывает прогрессирующий и рефракторный NSCLC.

Некоторые виды рака резистентны к лечению определенными препаратами. Это может быть связано с типом опухоли или может возникнуть в результате лечения таким соединением. В этой связи, ссылки на множественную миелому включают бортезомиб-чувствительную множественную миелому или рефрактерную множественную миелому. Аналогичным образом, ссылки на хронический миелогенный лейкоз включают нейтаниб-чувствительный хронический миелогенный лейкоз и рефракторный хронический

миелолейкозный лейкоз. Хронический миелогенный лейкоз также известен как хронический миелоидный лейкоз, хронический гранулоцитарный лейкоз или СМЛ. Аналогичным образом, острый миелогенный лейкоз также называют острым миелобластным лейкозом, острым гранулоцитарным лейкозом, острым нелимфоцитарным лейкозом или АМЛ.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению также можно применять для лечения гемопоэтических заболеваний с аномальной клеточной пролиферацией, независимо от того, являются они предзлокачественными или стабильными, таких как миелопролиферативные заболевания. Миелопролиферативные заболевания («MPD») представляют собой группу заболеваний костного мозга, в которых продуцируется избыточное количество клеток. Они связаны с миелодиспластическим синдромом и могут быть вовлечены в него. Миелопролиферативные заболевания включают истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию и первичный миелофиброз. Еще одним гематологическим расстройством является гиперэозинофильный синдром. Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания включают заболевания, происходящие из природных киллерных клеток.

Кроме того, фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно применять для лечения рака желудочно-кишечного тракта (также известного как гастральный), например, желудочно-кишечных стромальных опухолей. Рак желудочно-кишечного тракта относится к злокачественным состояниям желудочно-кишечного тракта, включая пищевод, желудок, печень, желчевыделительную систему, поджелудочную железу, кишечник и анус.

Таким образом, в связи с фармацевтическими композициями, применениями или способами по настоящему изобретению для лечения заболевания или состояния, включающего аномальный клеточный рост, заболевание или состояние, включающее аномальный клеточный рост, в одном варианте осуществления представляет собой рак.

Конкретные подгруппы раковых заболеваний включают множественную миелому, карциномы мочевого пузыря, шейки матки, предстательной железы и щитовидной железы, рак легких, молочной железы, и толстой кишки.

Еще одна подгруппа раковых заболеваний включает множественную миелому, карциномы мочевого пузыря, гепатоклеточную, сквамозноклеточную карциному ротовой полости и карциномы шейки матки.

Еще одна подгруппа раковых заболеваний включает гепатоклеточный рак с амплификацией или чрезмерной экспрессией FGF19. Один аспект изобретения включает способ лечения гепатоклеточного рака у пациента с амплификацией или чрезмерной экспрессией FGF19, включающий введение указанному пациенту а фармацевтической композиции в соответствии с изобретением.

Подгруппа раковых заболеваний включает холангиокарциному, в частности, холангиокарциному с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации).

Подгруппа раковых заболеваний включает прогрессирующий или рефракторный NSCLC, рак молочной железы, мультиформную глиобластому, уротелиальный рак, рак яичника, рак головы и шеи, эзофагеальный рак, гастральный рак и холангиокарциному, в частности, прогрессирующий или рефракторный NSCLC, рак молочной железы, мультиформную глиобластому, уротелиальный рак, рак яичника, рак головы и шеи, эзофагеальный рак, гастральный рак и холангиокарциному с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации).

Подгруппа раковых заболеваний включает метастатический или неоперабельный уротелиальный рак, в частности, метастатический или неоперабельный уротелиальный рак с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации).

Подгруппа раковых заболеваний включает уротелиальный рак, в частности, уротелиальный рак с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации).

Подгруппа раковых заболеваний включает немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, в частности, немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации).

Подгруппа раковых заболеваний включает немелкоклеточный рак легких (NSCLC), сквамозный рак легких и несквамозный рак легких, в частности, немелкоклеточный рак легких (NSCLC), сквамозный рак

легких и несквамозный рак легких с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации).

Подгруппа раковых заболеваний включает саркому, например, рабдомиосаркому, в частности, саркому, например, рабдомиосаркому с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации).

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть особенно полезными для лечения или профилактики рака молочной железы в частности, классических лобулярных карцином (CLC).

Поскольку соединение в фармацевтических композициях по настоящему изобретению обладает активностью против FGFR4, фармацевтические композиции по настоящему изобретению также будут полезными для лечения рака предстательной железы или гипофиза, или они будут полезны для лечения рака молочной железы, рака легких, рака предстательной железы, рака печени (HCC; гепатоклеточный рак) или рака легких.

В частности, фармацевтические композиции по настоящему изобретению являются полезными для лечения множественной миеломы, миелопролиферативных расстройств, рака эндометрия, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, рака легких, рака яичника, рака молочной железы, гастрального рака, колоректального рака и сквамозноклеточной карциномы ротовой полости.

Другие подгруппы раковых заболеваний включают множественную миелому, рак эндометрия, рак мочевого пузыря, рак шейки матки, рак предстательной железы, рак легких, рак молочной железы, колоректальный рак и карциномы щитовидной железы.

В частности, фармацевтические композиции по настоящему изобретению являются полезными для лечения множественной миеломы (в частности, множественной миеломы с t(4;14) транслокацией или чрезмерной экспрессией FGFR3), рака предстательной железы (гормонорезистентные карциномы предстательной железы), рака эндометрия (в частности, эндометриальных опухолей с активирующими мутациями в FGFR2) и рака молочной железы (в частности, лобулярного рака молочной железы).

В частности, фармацевтические композиции по настоящему изобретению являются полезными для лечения лобулярных карцином, таких как CLC (классических лобулярных карцином).

Поскольку соединение в фармацевтических композициях по настоящему изобретению обладает активностью против FGFR3, фармацевтические композиции по настоящему изобретению будут полезны для лечения множественной миеломы и рака мочевого пузыря.

В частности, фармацевтические композиции по настоящему изобретению обладают активностью против опухоли с FGFR3-TACC3-транслокацией, в частности, опухолей мочевого пузыря или головного мозга или уротелиальных опухолей с FGFR3-TACC3-транслокацией.

В частности, фармацевтические композиции по настоящему изобретению являются полезными для лечения t(4;14) транслокация-положительной множественной миеломы.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть полезными для лечения саркомы. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть полезными для лечения рака легких, например, сквамозноклеточной карциномы.

Поскольку соединение в фармацевтических композициях по настоящему изобретению обладает активностью против FGFR2, фармацевтические композиции по настоящему изобретению будут полезны для лечения рака эндометрия, яичников, гастрального, гепатоклеточного, матки, шейки матки и колоректального рака. FGFR2 также чрезмерно экспрессируется в эпителиальном раке яичника, поэтому композиции по изобретению могут быть особенно полезными для лечения рака яичника, такого как эпителиальный рак яичника.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть полезными для лечения рака легких, в частности, NSCLC, сквамозноклеточной карциномы, рака печени, рака почки, рака молочной железы, рака толстой кишки, колоректального рака, рака предстательной железы.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции

по настоящему изобретению могут быть полезными для лечения метастатического или неоперабельного уротелиального рака, в частности, метастатического или неоперабельного уротелиального рака с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации).

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть полезными для лечения уротелиального рака, в частности, уротелиального рака с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации).

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть полезными для лечения немьшечно-инвазивного рака мочевого пузыря, в частности, немьшечно-инвазивного рака мочевого пузыря с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации).

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть полезными для лечения немелкоклеточного рака легких (NSCLC), сквамозного рака легких и несквамозного рака легких, в частности, немелкоклеточного рака легких (NSCLC), сквамозного рака легких и несквамозного рака легких с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации).

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть полезными для лечения саркомы, например, рабдомиосаркомы, в частности, саркомы, например, рабдомиосаркомы с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации).

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть полезными для лечения прогрессирующего или рефракторного NSCLC, рака молочной железы, мультиформной глиобластомы, уротелиального рака, рака яичника, рака головы и шеи, эзофагеального рака, гастрального рака и холангиокарциномы, в частности, прогрессирующего или рефракторного NSCLC, рака молочной железы, мультиформной глиобластомы, уротелиального рака, рака яичника, рака головы и шеи, эзофагеального рака, гастрального рака и холангиокарциномы с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или

мутации).

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть полезными для лечения холангиокарциномы, в частности, холангиокарциномы с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации).

Рак может представлять собой типы рака, которые чувствительны к ингибированию любого одного или нескольких FGFR, выбранных из FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, например, одного или нескольких FGFR, выбранных из FGFR1, FGFR2 или FGFR3.

Является или нет конкретный рак таким, который чувствителен к ингибированию передачи сигналов FGFR, можно определить с помощью анализа клеточного роста, описанного ниже, или способом, описанным в разделе, озаглавленном «Методы диагностики».

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть особенно полезными для лечения или профилактики раковых заболеваний типа, связанного с, или характеризующегося, присутствием повышенных уровней FGFR.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть полезными для лечения взрослых пациентов. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть полезными для лечения педиатрических пациентов. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть полезными для лечения гериатрических пациентов.

В одном аспекте изобретения фармацевтические композиции вводят непрерывно каждый день, предпочтительно один раз в день. Предпочтительно, суточная доза N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата составляет от 6 до 12 мг эквивалента основания или составляет 6 мг эквивалента основания, 7 мг эквивалента основания, 8 мг эквивалента основания, 9 мг эквивалента основания, 10 мг эквивалента основания, 11 мг эквивалента основания или 12 мг эквивалента основания. Ежедневную дозу предпочтительно вводят один раз в день. Предпочтительно, композиция включает N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-

[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминовое основание. В одном аспекте суточная доза, вводимая ежедневно, составляет 6 мг или 8 мг основания.

Таким образом, один аспект настоящего изобретения представляет собой способ для профилактики рака у субъекта, в частности, человека, или способ для лечения рака у пациента, в частности, человека, включающий введение субъекту или пациенту фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, ежедневно, предпочтительно каждый день один раз в день. Предпочтительно, суточная доза N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата составляет от 6 до 12 мг эквивалента основания, или 6 мг эквивалента основания, 7 мг эквивалента основания, 8 мг эквивалента основания, 9 мг эквивалента основания, 10 мг эквивалента основания, 11 мг эквивалента основания или 12 мг эквивалента основания. Суточную дозу предпочтительно вводят один раз в день. Предпочтительно, композиция включает N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминовое основание. В одном аспекте суточная доза, вводимая непрерывно каждый день, составляет 6 мг или 8 мг основания.

Один аспект настоящего изобретения представляет собой применение фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, для получения лекарственного средства для профилактики или лечения рака, в частности, для лечения рака, где лекарственное средство вводят или следует вводить ежедневно. Предпочтительно, суточная доза N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата составляет от 6 до 12 мг эквивалента основания, или 6 мг эквивалента основания, 7 мг эквивалента основания, 8 мг эквивалента основания, 9 мг эквивалента основания, 10 мг эквивалента основания, 11 мг эквивалента основания или 12 мг эквивалента основания. Суточную дозу предпочтительно вводят один

раз в день. Предпочтительно, композиция включает N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминовое основание. В одном аспекте, суточная доза, вводимая непрерывно каждый день, составляет 6 мг или 8 мг основания.

Один аспект настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, описанную в настоящей заявке, для применения в профилактике или лечении рака, в частности, для лечения рака, где композицию вводят или следует вводить ежедневно. Предпочтительно, суточная доза N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата составляет от 6 до 12 мг эквивалента основания, или 6 мг эквивалента основания, 7 мг эквивалента основания, 8 мг эквивалента основания, 9 мг эквивалента основания, 10 мг эквивалента основания, 11 мг эквивалента основания или 12 мг эквивалента основания. Суточную дозу предпочтительно вводят один раз в день. Предпочтительно, композиция включает N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминовое основание. В одном аспекте, суточная доза, вводимая непрерывно каждый день, составляет 6 мг или 8 мг основания.

В одном аспекте настоящего изобретения фармацевтические композиции вводят с применением схемы прерывистого введения, предпочтительно с введением фармацевтических композиций по настоящему изобретению ежедневно в течение нескольких последовательных дней, а затем в течение нескольких дней никакую из этих композиций не вводят (период без приема препарата). Предпочтительно, суточная доза N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата составляет от 6 до 12 мг эквивалента основания, или составляет 6 мг эквивалента основания, 7 мг эквивалента основания, 8 мг эквивалента основания, 9 мг эквивалента основания, 10 мг эквивалента основания, 11 мг эквивалента

основания или 12 мг эквивалента основания. Суточную дозу предпочтительно вводят один раз в день. Предпочтительно, композиция включает N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминовое основание.

Схема прерывистого введения по настоящему изобретению включает введение фармацевтических композиций по настоящему изобретению ежедневно в течение 3 недель (3 недели введения; 21 день последовательного введения лекарственного средства), затем в течение 1 недели никакую из этих композиций не вводят (1 неделя без введения; 7 последовательных дней без введения препарата). Этот цикл затем повторяют. Суточную дозу предпочтительно вводят один раз в день.

Таким образом, один аспект настоящего изобретения представляет собой способ для профилактики рака у субъекта, в частности, человека, или способ для лечения рака у пациента, в частности, человека, включающий введение субъекту или пациенту фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, с применением схемы прерывистого введения.

Один аспект изобретения включает способ для профилактики рака у субъекта, в частности, человека, или способ лечения рака у ракового пациента, в частности, человека, включающий введение субъекту или пациенту композиции по настоящему изобретению ежедневно в течение 3 недель (3 недели введения), с последующей 1 неделей без введения, и повторение этого цикла 3 недели введения, 1 неделя без введения. Предпочтительно, суточная доза N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата составляет от 6 до 12 мг эквивалента основания, или составляет 6 мг эквивалента основания, 7 мг эквивалента основания, 8 мг эквивалента основания, 9 мг эквивалента основания, 10 мг эквивалента основания, 11 мг эквивалента основания или 12 мг эквивалента основания. Суточную дозу предпочтительно вводят один раз в день. Предпочтительно, композиция включает N-(3,5-диметоксифенил)-N'-

(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминовое основание. В частности, суточная доза N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата составляет 6 мг эквивалента основания, более конкретно, 6 мг эквивалента основания раз в день в течение 3 недель, с последующей 1 неделей без введения (никакого введения N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата).

Схема прерывистого введения по настоящему изобретению включает введение фармацевтических композиций по настоящему изобретению в течение 1 недели (1 неделя введения; 7 последовательных дней введения лекарственного средства), с последующей 1 неделей без введения такой композиции (1 неделя без введения; 7 последовательных дней без введения препарата). Этот цикл затем повторяют.

Один аспект изобретения включает способ профилактики рака у субъекта или способ лечения рака у ракового пациента, включающий введение субъекту или пациенту композиции по настоящему изобретению ежедневно в течение 1 недели (1 неделя введения), с последующей 1 неделей без введения, и повторение этого цикла 1 неделя введения, 1 неделя без введения. Предпочтительно, суточная доза N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата составляет от 6 до 12 мг эквивалента основания, или составляет 6 мг эквивалента основания, 7 мг эквивалента основания, 8 мг эквивалента основания, 9 мг эквивалента основания, 10 мг эквивалента основания, 11 мг эквивалента основания или 12 мг эквивалента основания. Суточную дозу предпочтительно вводят один раз в день. Предпочтительно, композиция включает N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминовое основание. В частности, суточная доза N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-

ил) хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата составляет 10 мг или 12 мг эквивалента основания, более конкретно, 10 мг эквивалента основания раз в день в течение 1 недели, с последующей 1 неделей без введения (никакого введения N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата).

Один аспект настоящего изобретения включает применение фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, для получения лекарственного средства для профилактики или лечения рака, в частности, для лечения рака, где лекарственное средство вводят или следует вводить ежедневно в течение 3 недель (3 недели введения), с последующей 1 неделей без введения (никакого введения лекарственного средства), и где указанный цикл, включающий 3 недели введения, 1 неделю без введения, повторяют. Предпочтительно, суточная доза N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата составляет от 6 до 12 мг эквивалента основания, или составляет 6 мг эквивалента основания, 7 мг эквивалента основания, 8 мг эквивалента основания, 9 мг эквивалента основания, 10 мг эквивалента основания, 11 мг эквивалента основания или 12 мг эквивалента основания. Суточную дозу предпочтительно вводят один раз в день. Предпочтительно, композиция включает N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминовое основание. В частности, суточная доза N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата составляет 6 мг эквивалента основания, более конкретно, 6 мг эквивалента основания раз в день в течение 3 недель, с последующей 1 неделей без введения (никакого введения N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически

приемлемой соли или его сольвата).

Один аспект настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, описанную в настоящей заявке, для применения в профилактике или лечении рака, в частности, для лечения рака, где композицию вводят или следует вводить ежедневно в течение 3 недель (3 недели введения), с последующей 1 неделей без введения (никакого введения лекарственного средства), и где указанный цикл, включающий 3 недели введения, 1 неделю без введения, повторяют. Предпочтительно, суточная доза N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата составляет от 6 до 12 мг эквивалента основания, или составляет 6 мг эквивалента основания, 7 мг эквивалента основания, 8 мг эквивалента основания, 9 мг эквивалента основания, 10 мг эквивалента основания, 11 мг эквивалента основания или 12 мг эквивалента основания. Суточную дозу предпочтительно вводят один раз в день. Предпочтительно, композиция включает N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминовое основание. В частности, суточная доза N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата составляет 6 мг эквивалента основания, более конкретно, 6 мг эквивалента основания раз в день в течение 3 недель, с последующей 1 неделей без введения (никакого введения N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата).

Один аспект настоящего изобретения включает применение фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, для получения лекарственного средства для профилактики или лечения рака, в частности, для лечения рака, где лекарственное средство вводят или следует вводить ежедневно в течение 1 недели (1 неделя введения), с последующей 1 неделей без введения (никакого введения лекарственного средства), и где указанный цикл,

включающий 1 неделю введения, 1 неделю без введения, повторяют. Предпочтительно, суточная доза N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата составляет от 6 до 12 мг эквивалента основания, или составляет 6 мг эквивалента основания, 7 мг эквивалента основания, 8 мг эквивалента основания, 9 мг эквивалента основания, 10 мг эквивалента основания, 11 мг эквивалента основания или 12 мг эквивалента основания. Суточную дозу предпочтительно вводят один раз в день. Предпочтительно, композиция включает N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминовое основание. В частности, суточная доза N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата составляет 10 мг или 12 мг эквивалента основания, более конкретно, 10 мг эквивалента основания раз в день в течение 1 недели, с последующей 1 неделей без введения (никакого введения N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата).

Один аспект настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, описанную в настоящей заявке, для применения в профилактике или лечении рака, в частности, для лечения рака, где композицию вводят или следует вводить ежедневно в течение 1 недели (1 неделя введения), с последующей 1 неделей без введения (никакого введения лекарственного средства), и где указанный цикл, включающий 1 неделю введения, 1 неделю без введения, повторяют. Предпочтительно, суточная доза N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата составляет от 6 до 12 мг эквивалента основания, или составляет 6 мг эквивалента основания, 7 мг эквивалента основания, 8 мг эквивалента основания, 9 мг эквивалента основания, 10 мг эквивалента

основания, 11 мг эквивалента основания или 12 мг эквивалента основания. Суточную дозу предпочтительно вводят один раз в день. Предпочтительно, композиция включает N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминовое основание. В частности, суточная доза N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата составляет 10 мг или 12 мг эквивалента основания, более конкретно, 10 мг эквивалента основания раз в день в течение 1 недели, с последующей 1 неделей без введения (никакого введения N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата).

Суточную дозу N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата можно вводить через одну фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением, или через несколько фармацевтических композиций в соответствии с настоящим изобретением. Эти несколько фармацевтических композиций в соответствии с настоящим изобретением можно вводить отдельно, одновременно или последовательно.

Один аспект настоящего изобретения включает профилактику или лечение, особенно лечение, метастатического или неоперабельного уротелиального рака, в частности, с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации), где 6 мг N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания, вводят или следует вводить ежедневно, в частности, один раз в день, в виде одной или нескольких, в частности, нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке.

Один аспект настоящего изобретения включает профилактику или лечение, особенно лечение, метастатического или неоперабельного уротелиального рака, в частности, с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации), где 8 мг N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания, вводят или следует вводить ежедневно, в частности, один раз в день, в виде одной или нескольких, в частности, нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке.

Один аспект настоящего изобретения включает профилактику или лечение, особенно лечение, уротелиального рака, в частности, с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации), где 6 мг N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания, вводят или следует вводить ежедневно, в частности, один раз в день, в виде одной или нескольких, в частности, нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке.

Один аспект настоящего изобретения включает профилактику или лечение, особенно лечение, уротелиального рака, в частности, с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации), где 8 мг N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания, вводят или следует вводить ежедневно, в частности, один раз в день, в виде одной или нескольких, в частности, нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке.

Один аспект настоящего изобретения включает профилактику

или лечение, особенно лечение, немелкоклеточного рака легких (NSCLC), сквамозного рака легких и несквамозного рака легких, в частности, с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации), где 6 мг N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания, вводят или следует вводить ежедневно, в частности, один раз в день, в виде одной или нескольких, в частности, нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке.

Один аспект настоящего изобретения включает профилактику или лечение, особенно лечение, немелкоклеточного рака легких (NSCLC), сквамозного рака легких и несквамозного рака легких, в частности, с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации), где 8 мг N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания, вводят или следует вводить ежедневно, в частности, один раз в день, в виде одной или нескольких, в частности, нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке.

Один аспект настоящего изобретения включает профилактику или лечение, особенно лечение, прогрессирующего или рефракторного NSCLC, рака молочной железы, мультиформной глиобластомы, уротелиального рака, рака яичника, рака головы и шеи, эзофагеального рака, гастрального рака и холангиокарциномы, в частности, с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации), где 9 мг N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-

метил-1H-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] этан-1,2-диаминового основания, вводят или следует вводить ежедневно, в частности, один раз в день, в виде одной или нескольких, в частности, нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке.

Один аспект настоящего изобретения включает профилактику или лечение, особенно лечение, прогрессирующего или рефракторного NSCLC, рака молочной железы, мультиформной глиобластомы, уротелиального рака, рака яичника, рака головы и шеи, эзофагеального рака, гастрального рака и холангиокарциномы, в частности, с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации), где 6 мг N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] этан-1,2-диаминового основания, вводят или следует вводить ежедневно, в частности, один раз в день, в виде одной или нескольких, в частности, нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке.

Один аспект настоящего изобретения включает профилактику или лечение, особенно лечение, прогрессирующего или рефракторного NSCLC, рака молочной железы, мультиформной глиобластомы, уротелиального рака, рака яичника, рака головы и шеи, эзофагеального рака, гастрального рака и холангиокарциномы, в частности, с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации), где 8 мг N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] этан-1,2-диаминового основания, вводят или следует вводить ежедневно, в частности, один раз в день, в виде одной или нескольких, в частности, нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке.

Один аспект настоящего изобретения включает профилактику или лечение, особенно лечение, холангиокарциномы, в частности, с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации), где 9 мг N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания, вводят или следует вводить ежедневно, в частности, один раз в день, в виде одной или нескольких, в частности, нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке.

Один аспект настоящего изобретения включает профилактику или лечение, особенно лечение, холангиокарциномы, в частности, с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации), где 6 мг N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания, вводят или следует вводить ежедневно, в частности, один раз в день, в виде одной или нескольких, в частности, нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке.

Один аспект настоящего изобретения включает профилактику или лечение, особенно лечение, холангиокарциномы, в частности, с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации), где 8 мг N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания, вводят или следует вводить ежедневно, в частности, один раз в день, в виде одной или нескольких, в частности, нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке.

Один аспект настоящего изобретения включает профилактику или лечение, особенно лечение, метастатического или

неоперабельного уротелиального рака, в частности, с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации), где 10 мг N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания, вводят или следует вводить ежедневно, в частности, один раз в день, в виде одной или нескольких, в частности, нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке, в течение 1 недели (1 неделя введения), с последующей 1 неделей без введения (никакого введения лекарственного средства), и где указанный цикл, включающий 1 неделю введения, 1 неделю без введения, повторяют.

Один аспект настоящего изобретения включает профилактику или лечение, особенно лечение, метастатического или неоперабельного уротелиального рака, в частности, с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации), где 12 мг N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания, вводят или следует вводить ежедневно, в частности, один раз в день, в виде одной или нескольких, в частности, нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке, в течение 1 недели (1 неделя введения), с последующей 1 неделей без введения (никакого введения лекарственного средства), и где указанный цикл, включающий 1 неделю введения, 1 неделю без введения, повторяют.

Один аспект настоящего изобретения включает профилактику или лечение, особенно лечение, метастатического или неоперабельного уротелиального рака, в частности, с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации), где 6 мг N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-

пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания, вводят или следует вводить ежедневно, в частности, один раз в день, в виде одной или нескольких, в частности, нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке, в течение 3 недель (3 недели введения), с последующей 1 неделей без введения (никакого введения лекарственного средства), и где указанный цикл, включающий 3 недели введения, 1 неделю без введения, повторяют.

Один аспект настоящего изобретения включает профилактику или лечение, особенно лечение, уротелиального рака, в частности, с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации), где 10 мг N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания, вводят или следует вводить ежедневно, в частности, один раз в день, в виде одной или нескольких, в частности, нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке, в течение 1 недели (1 неделя введения), с последующей 1 неделей без введения (никакого введения лекарственного средства), и где указанный цикл, включающий 1 неделю введения, 1 неделю без введения, повторяют.

Один аспект настоящего изобретения включает профилактику или лечение, особенно лечение, уротелиального рака, в частности, с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации), где 12 мг N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания, вводят или следует вводить ежедневно, в частности, один раз в

день, в виде одной или нескольких, в частности, нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке, в течение 1 недели (1 неделя введения), с последующей 1 неделей без введения (никакого введения лекарственного средства), и где указанный цикл, включающий 1 неделю введения, 1 неделю без введения, повторяют.

Один аспект настоящего изобретения включает профилактику или лечение, особенно лечение, уротелиального рака, в частности, с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации), где 6 мг N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания, вводят или следует вводить ежедневно, в частности, один раз в день, в виде одной или нескольких, в частности, нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке, в течение 3 недель (3 недели введения), с последующей 1 неделей без введения (никакого введения лекарственного средства), и где указанный цикл, включающий 3 недели введения, 1 неделю без введения, повторяют.

Один аспект настоящего изобретения включает профилактику или лечение, особенно лечение, немелкоклеточного рака легких (NSCLC), сквамозного рака легких и несквамозного рака легких, в частности, с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации), где 10 мг N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания, вводят или следует вводить ежедневно, в частности, один раз в день, в виде одной или нескольких, в частности, нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке, в течение 1 недели (1 неделя введения), с последующей 1 неделей без введения (никакого введения

лекарственного средства), и где указанный цикл, включающий 1 неделю введения, 1 неделю без введения, повторяют.

Один аспект настоящего изобретения включает профилактику или лечение, особенно лечение, немелкоклеточного рака легких (NSCLC), сквамозного рака легких и несквамозного рака легких, в частности, с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации), где 12 мг N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания, вводят или следует вводить ежедневно, в частности, один раз в день, в виде одной или нескольких, в частности, нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке, в течение 1 недели (1 неделя введения), с последующей 1 неделей без введения (никакого введения лекарственного средства), и где указанный цикл, включающий 1 неделю введения, 1 неделю без введения, повторяют.

Один аспект настоящего изобретения включает профилактику или лечение, особенно лечение, немелкоклеточного рака легких (NSCLC), сквамозного рака легких и несквамозного рака легких, в частности, с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации), где 6 мг N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания, вводят или следует вводить ежедневно, в частности, один раз в день, в виде одной или нескольких, в частности, нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке, в течение 3 недель (3 недели введения), с последующей 1 неделей без введения (никакого введения лекарственного средства), и где указанный цикл, включающий 3 недели введения, 1 неделю без введения, повторяют.

Один аспект настоящего изобретения включает профилактику

или лечение, особенно лечение, прогрессирующего или рефракторного NSCLC, рака молочной железы, мультиформной глиобластомы, уротелиального рака, рака яичника, рака головы и шеи, эзофагеального рака, гастрального рака и холангиокарциномы, в частности, с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации), где 10 мг N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания, вводят или следует вводить ежедневно, в частности, один раз в день, в виде одной или нескольких, в частности, нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке, в течение 1 недели (1 неделя введения) с последующей 1 неделей без введения (никакого введения лекарственного средства), и где указанный цикл, включающий 1 неделю введения, 1 неделю без введения, повторяют.

Один аспект настоящего изобретения включает профилактику или лечение, особенно лечение, прогрессирующего или рефракторного NSCLC, рака молочной железы, мультиформной глиобластомы, уротелиального рака, рака яичника, рака головы и шеи, эзофагеального рака, гастрального рака и холангиокарциномы, в частности, с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации), где 12 мг N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания, вводят или следует вводить ежедневно, в частности, один раз в день, в виде одной или нескольких, в частности, нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке, в течение 1 недели (1 неделя введения) с последующей 1 неделей без введения (никакого введения лекарственного средства), и где указанный цикл, включающий 1 неделю введения, 1 неделю без введения, повторяют.

Один аспект настоящего изобретения включает профилактику или лечение, особенно лечение, прогрессирующего или рефракторного NSCLC, рака молочной железы, мультиформной глиобластомы, уротелиального рака, рака яичника, рака головы и шеи, эзофагеального рака, гастрального рака и холангиокарциномы, в частности, с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации), где 6 мг N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания, вводят или следует вводить ежедневно, в частности, один раз в день, в виде одной или нескольких, в частности, нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке, в течение 3 недель (3 недели введения) с последующей 1 неделей без введения (никакого введения лекарственного средства), и где указанный цикл, включающий 3 недели введения, 1 неделю без введения, повторяют.

Один аспект настоящего изобретения включает профилактику или лечение, особенно лечение, холангиокарциномы, в частности, с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации), где 10 мг N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания, вводят или следует вводить ежедневно, в частности, один раз в день, в виде одной или нескольких, в частности, нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке, в течение 1 недели (1 неделя введения) с последующей 1 неделей без введения (никакого введения лекарственного средства), и где указанный цикл, включающий 1 неделю введения, 1 неделю без введения, повторяют.

Один аспект настоящего изобретения включает профилактику или лечение, особенно лечение, холангиокарциномы, в частности, с

FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации), где 12 мг N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания, вводят или следует вводить ежедневно, в частности, один раз в день, в виде одной или нескольких, в частности, нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке, в течение 1 недели (1 неделя введения) с последующей 1 неделей без введения (никакого введения лекарственного средства), и где указанный цикл, включающий 1 неделю введения, 1 неделю без введения, повторяют.

Один аспект настоящего изобретения включает профилактику или лечение, особенно лечение, холангиокарциномы, в частности, с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации), где 6 мг N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в частности, N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания, вводят или следует вводить ежедневно, в частности, один раз в день, в виде одной или нескольких, в частности, нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке, в течение 3 недель (3 недели введения) с последующей 1 неделей без введения (никакого введения лекарственного средства), и где указанный цикл, включающий 3 недели введения, 1 неделю без введения, повторяют.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно применять в комбинации с другими противораковыми средствами. Например, может быть полезно комбинировать фармацевтические композиции по настоящему изобретению с другим средством, которое действует с помощью другого механизма для регулирования роста клеток, для лечения таким путем различных характерных особенностей развития рака. Примеры таких комбинаций приведены

ниже.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть полезны для лечения других состояний, которые являются следствием нарушений пролиферации, таких как сахарный диабет II типа или неинсулинзависимый, аутоиммунные заболевания, травма головы, инсульт, эпилепсия, нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь двигательных нейронов, прогрессирующий супрануклеарный паралич, кортикобазальная дегенерация и болезнь Пика, например, аутоиммунные заболевания и нейродегенеративные заболевания.

Одна подгруппа заболеваний и состояний, при которых могут быть полезными фармацевтические композиции по настоящему изобретению, состоит из воспалительных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний и заживления ран.

Известно также, что FGFR играет роль в апоптозе, ангиогенезе, пролиферации, дифференциации и транскрипции, и поэтому фармацевтические композиции по настоящему изобретению также могут быть полезными для лечения следующих заболеваний, отличных от рака: хронические воспалительные заболевания, например системная красная волчанка, аутоиммунно-опосредованный гломерулонефрит, ревматоидный артрит, псориаз, воспалительное заболевание кишечника, аутоиммунный сахарный диабет, экзема, аллергические реакции, астма, хроническое обструктивное легочное заболевание, ринит и заболевания верхних дыхательных путей; сердечно-сосудистые заболевания, например, гипертрофия сердца, рестеноз, атеросклероз; нейродегенеративные расстройства, например болезнь Альцгеймера, связанная со СПИДом деменция, болезнь Паркинсона, амиотрофический боковой склероз, пигментный ретинит, спинальная мышечная атрофия и дегенерация мозжечка; гломерулонефрит; миелодиспластические синдромы, связанный с ишемическим поражением инфаркт миокарда, инсульт и реперфузионное поражение, аритмия, атеросклероз, заболевания печени, вызванные токсинами или алкоголем, гематологические заболевания, например хроническая анемия и апластическая анемия; дегенеративные заболевания костно-мышечной системы, например, остеопороз и артрит, чувствительный к аспирину риносинусит,

кистозный фиброз, рассеянный склероз, заболевания почек и боль при раке.

Кроме того, мутации FGFR2 связаны с несколькими серьезными аномалиями в развитии скелета человека, и поэтому фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть полезны при лечении аномалий развития скелета человека, включая аномальную оссификацию черепных швов (краниосиностоз), синдром Аперта (AP), синдром Крузона, синдром Джексона-Вейсса, синдром cutis gyrate Бира-Стивенсона и синдром Пфайфера.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть особенно полезны при лечении или профилактике заболеваний скелета. Конкретные заболевания скелета представляют собой ахондроплазии или танатофорную карликовость (также известная как танатофорная дисплазия).

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть особенно полезны при лечении или профилактике патологий, где прогрессирующий фиброз является симптомом. Фиброзные состояния, при которых фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть полезны, включают заболевания, при которых происходит аномальное или чрезмерное осаждение фиброзной ткани, например, цирроз печени, гломерулонефрит, фиброз легких, системный фиброз, ревматоидный артрит, а также естественный процесс заживления ран. В частности, фармацевтические композиции по настоящему изобретению также могут быть полезны при лечении фиброза легкого, в частности, при идиопатическом легочном фиброзе.

Повышенная экспрессия и активация FGFR в опухоль-ассоциированной сосудистой сети также предполагает роль фармацевтических композиций по настоящему изобретению в предотвращении и прерывании инициации опухолевого ангиогенеза. В частности, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть полезны при лечении рака, метастазов, лейкозов, таких как CLL, глазных заболеваний, таких как возрастная дегенерация желтого пятна, в частности, влажная форма возрастной дегенерации желтого пятна, ишемических пролиферативных ретинопатий, таких как как ретинопатия недоношенных (ROP) и диабетическая

ретинопатия, ревматоидного артрита и гемангиомы.

Изобретение предоставляет фармацевтические композиции, которые могут быть полезными для профилактики или лечения, особенно лечения, заболеваний или состояний, опосредованных FGFR-киназами.

В одном варианте осуществления предоставляется фармацевтическая композиция для применения в профилактике или лечении, особенно лечении, заболевания или состояния, опосредованного FGFR-киназой.

Таким образом, например, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть полезными для облегчения тяжести и уменьшения числа случаев рака. Поэтому, в следующем варианте осуществления предоставляется фармацевтическая композиция, описанная в настоящей заявке, для применения в профилактике или лечении, особенно лечении, рака. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, определенная в настоящей заявке, предназначена для применения в профилактике или лечении FGFR-зависимого рака. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, определенная в настоящей заявке, предназначена для применения в профилактике или лечении рака, опосредованного FGFR-киназами.

Соответственно, изобретение предоставляет, *inter alia*:

- Способ для профилактики или лечения заболевания или состояния, опосредованного FGFR-киназой, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, определенной в настоящей заявке.

- Способ для профилактики или лечения заболевания или состояния, описанного в настоящей заявке, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, определенной в настоящей заявке.

- Способ для профилактики или лечения рака, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, определенной в настоящей заявке.

- Способ для облегчения тяжести или уменьшения случаев заболевания или состояния, опосредованного FGFR-киназой, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом,

фармацевтической композиции, определенной в настоящей заявке.

- Способ ингибирования FGFR-киназы, который включает контактирование киназы с киназа-ингибирующей фармацевтической композицией, определенной в настоящей заявке.

- Способ модуляции клеточного процесса (например, клеточного деления) путем ингибирования активности FGFR-киназы с применением фармацевтической композиции, определенной в настоящей заявке.

- Фармацевтическую композицию, определенную в настоящей заявке для применения для модуляции клеточного процесса (например, клеточного деления) путем ингибирования активности FGFR-киназы.

- Фармацевтическую композицию, определенную в настоящей заявке, для применения в профилактике или лечении рака, в частности, лечении рака.

- Фармацевтическую композицию, определенную в настоящей заявке, для применения для модуляции (например, ингибирования) FGFR.

- Применение фармацевтической композиции, определенной в настоящей заявке, для получения лекарственного средства для профилактики или лечения заболевания или состояния, опосредованного FGFR-киназой.

- Применение фармацевтической композиции, определенной в настоящей заявке, для получения лекарственного средства для профилактики или лечения заболевания или состояния, описанного в настоящей заявке.

- Применение фармацевтической композиции, определенной в настоящей заявке, для получения лекарственного средства для профилактики или лечения, особенно для лечения, рака.

- Применение фармацевтической композиции, определенной в настоящей заявке, для получения лекарственного средства для модуляции (например, ингибирования) активности FGFR.

- Применение фармацевтической композиции, определенной в настоящей заявке, в получения лекарственного средства для модуляции клеточного процесса (например, клеточного деления) путем ингибирования активности FGFR-киназы.

- Применение фармацевтической композиции, определенной в настоящей заявке, для получения лекарственного средства для профилактики или лечения заболевания или состояния, характеризующегося повышенной регуляцией FGFR-киназы (например, FGFR1 или FGFR2 или FGFR3 или FGFR4).

- Применение фармацевтической композиции, определенной в настоящей заявке, для получения лекарственного средства для профилактики или лечения рака, где рак является таким, который характеризуется повышенной регуляцией FGFR-киназы (например, FGFR1 или FGFR2 или FGFR3 или FGFR4).

- Применение фармацевтической композиции, определенной в настоящей заявке, для получения лекарственного средства для профилактики или лечения рака у пациента, выбранного из субпопуляции, имеющей генетическую aberrацию FGFR3-киназы.

- Применение фармацевтической композиции, определенной в настоящей заявке, для получения лекарственного средства для профилактики или лечения рака у пациента, которому поставлен такой диагноз, что он составляет часть субпопуляции, имеющей генетическую aberrацию FGFR3 киназы.

- Способ для профилактики или лечения заболевания или состояния, характеризующегося повышенной регуляцией FGFR-киназы (например, FGFR1 или FGFR2 или FGFR3 или FGFR4), включающий введение фармацевтической композиции, определенной в настоящей заявке.

- Способ для облегчения тяжести или уменьшения случаев заболевания или состояния, характеризующегося повышенной регуляцией FGFR-киназы (например, FGFR1 или FGFR2 или FGFR3 или FGFR4), включающий введение фармацевтической композиции, определенной в настоящей заявке.

- Способ для профилактики или лечения (или облегчения тяжести или уменьшения случаев) рака у пациента, страдающего от, или подозреваемого, что он страдает от рака; который включает (i) диагностическое тестирование пациента для определения, имеет или нет пациент генетическую aberrацию FGFR3-гена; и (ii) если пациент действительно имеет указанный вариант, тогда введение пациенту фармацевтической композиции, определенной в настоящей

заявке, обладающей FGFR3-киназа-ингибирующим действием.

- Способ для профилактики или лечения (или облегчения тяжести или уменьшения случаев) заболевания или состояния, характеризующегося повышенной регуляцией FGFR-киназы (например, FGFR1 или FGFR2 или FGFR3 или FGFR4); который включает (i) диагностическое тестирование пациента для определения маркера, характерного для повышенной регуляции FGFR-киназы (например, FGFR1 или FGFR2 или FGFR3 или FGFR4), и (ii) если диагностический тест указывает на повышенную регуляцию FGFR-киназы, тогда введение пациенту фармацевтической композиции, определенной в настоящей заявке, обладающей FGFR-киназа-ингибирующим действием.

- Способ для профилактики или лечения (или облегчения тяжести или уменьшения случаев) заболевания или состояния, характеризующегося FGFR-мутацией, транслокацией, слиянием, в частности, FGFR2- или FGFR3-мутацией, транслокацией, слиянием; который включает (i) диагностическое тестирование пациента для определения маркера, характерного для FGFR-мутации, транслокации, слияния, в частности, FGFR2- или FGFR3-мутации, транслокации, слияния, и (ii) если диагностический тест указывает на FGFR-мутацию, транслокацию, слияние, в частности, FGFR2- или FGFR3-мутацию, транслокацию, слияние, тогда введение пациенту фармацевтической композиции, определенной в настоящей заявке, обладающей FGFR-киназа-ингибирующим действием.

В одном варианте осуществления заболевание, опосредованное FGFR-киназами, представляет собой связанное с онкологией заболевание (например, рак). В одном варианте осуществления заболевание, опосредованное FGFR-киназами, представляет собой не связанное с онкологией заболевание (например, любое заболевание, раскрытое в настоящей заявке, за исключением рака). В одном варианте осуществления заболевание, опосредованное FGFR-киназами, представляет собой состояние, описанное в настоящей заявке. В одном варианте осуществления заболевание, опосредованное FGFR-киназами, представляет собой заболевание скелета, описанное в настоящей заявке. Конкретные аномалии развития скелета человека включают аномальную оссификацию

черепных швов (краниосиностоз), синдром Аперта (AP), синдром Крузона, синдром Джексона-Вейсса, синдром cutis gyrate Бира-Стивенсона, синдром Пфайфера, ахондроплазии и танатофорную карликовость (также известную как танатофорная дисплазия).

Мутированные киназы

Мутации киназ, вызывающие лекарственную резистентность, могут возникать в популяциях пациентов, получавших ингибиторы киназы. Частично это происходит в областях белка, которые связываются или взаимодействуют с конкретным ингибитором, используемым в терапии. Такие мутации уменьшают или увеличивают способность ингибитора связываться и ингибировать киназу, о которой идет речь. Это может происходить на любом из аминокислотных остатков, которые взаимодействуют с ингибитором или которые являются важными для поддержания связывания указанного ингибитора с мишенью. Ингибитор, который связывается с киназой-мишенью, не требуя взаимодействия с мутированным аминокислотным остатком, вероятно, не будет затронут мутацией и останется эффективным ингибитором фермента.

Исследование, проведенное на образцах, полученных от пациентов с раком желудка, показало наличие двух мутаций в FGFR2, Ser167Pro в экзоне IIIa и мутации сайта сплайсинга 940-2A-G в экзоне IIIc. Эти мутации идентичны активирующим мутациям в зародышевой линии, которые вызывают синдромы краниосиностоза, и наблюдались в 13% исследуемых тканей первичного рака желудка. Кроме того, активирующие мутации в FGFR3 наблюдались в 5% исследуемых образцов, полученных от пациентов, а избыточная экспрессия FGFRs коррелировала с плохим прогнозом в этой группе пациентов.

Кроме того, имеются хромосомные транслокации или точечные мутации, которые наблюдаются в FGFR, которые приводят к приобретению функции, сверхэкспрессии или конститутивно активным биологическим состояниям.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению поэтому смогут найти конкретное применение в связи с раковыми заболеваниями, которые экспрессируют мутировавшую молекулярную мишень, такую как FGFR. Диагностику опухолей с такими мутациями

можно осуществить с применением методов, известных специалистам в данной области и описанных в настоящей заявке, таких как RTPCR и FISH.

Было сделано предположение, что мутации консервативного треонинового остатка на АТФ-связывающем сайте FGFR приведут к резистентности к ингибитору. Аминокислота валин 561 мутировала в метионин в FGFR1, что соответствует ранее описанным мутациям, обнаруженным в Abl (T315) и EGFR (T766), которые, как было показано, сообщают резистентность к селективным ингибиторам. Данные анализа для FGFR1 V561M показали, что эта мутация вызывала резистентность к ингибитору тирозинкиназы по сравнению с тем, что наблюдали для дикого типа.

Методы диагностики

Перед введением фармацевтической композиции по настоящему изобретению пациента можно скринировать для определения, является ли заболевание или состояние, которым страдает или может страдать пациент, таким, которое могло бы поддаваться лечению соединением, обладающим активностью против FGFR.

Например, биологический образец, взятый у пациента, можно проанализировать для определения, является ли состояние или заболевание, например, рак, которым страдает или может страдать пациент, таким, которое характеризуется генетической аномальностью или аномальной экспрессией белка, что приводит к повышенной регуляции уровней или активности FGFR или к сенсibilизации пути к нормальной активности FGFR или к повышенной регуляции этих сигнальных путей фактора роста, таких как уровни лиганда фактора роста или активность лиганда фактора роста, или к повышенной регуляции биохимического пути ниже от активации FGFR.

Примеры таких аномалий, которые приводят к активации или сенсibilизации сигнала FGFR, включают потерю или ингибирование апоптотических путей, повышенную регуляцию рецепторов или лигандов или присутствие мутантных вариантов рецепторов или лигандов, например, вариантов РТК. Опухоли с мутантами FGFR1, FGFR2 или FGFR3 или FGFR4 или повышенной регуляцией, в частности, чрезмерной экспрессией FGFR1 или мутациями FGFR2 или

FGFR3 с приобретением функции, могут быть особенно чувствительны к ингибиторам FGFR.

Например, точечные мутации, приводящие к приобретению функции в FGFR2, были идентифицированы в ряде состояний. В частности, активирующие мутации в FGFR2 были идентифицированы в 10% опухолей эндометрия.

Кроме того, были идентифицированы генетические aberrации тирозинкиназы рецептора FGFR3, такие как хромосомные транслокации или точечные мутации, приводящие к эктопически экспрессируемым или имеющим нарушенную регуляцию, конститутивно активным рецепторам FGFR3, и связаны с подгруппой множественных миелом, карцином мочевого пузыря и цервикальных карцином. Определенная мутация T674I рецептора PDGF была идентифицирована у пациентов, получавших иматиниб. Кроме того, амплификация гена 8p12-p11.2 была продемонстрирована в ~ 50% случаев лобулярного рака молочной железы (CLC), и было показано, что она связана с повышенной экспрессией FGFR1. Предварительные исследования с miРНК, направленной против FGFR1, или низкомолекулярным ингибитором рецептора показали, что клеточные линии, включающие такую амплификацию, особенно чувствительны к ингибированию этого сигнального пути.

Альтернативно, биологический образец, взятый у пациента, можно проанализировать на потерю отрицательного регулятора или супрессора FGFR. В данном контексте, термин «потеря» включает в себя делецию гена, кодирующего регулятор или супрессор, усечение гена (например, путем мутации), усечение продукта транскрипции гена или инактивацию продукта транскрипции (например, путем точечной мутации) или секвестрацию другим генным продуктом.

Термин «повышающая регуляция» включает повышенную экспрессию или чрезмерную экспрессию, включая генную амплификацию (то есть множественные копии генов) и повышенную экспрессию, вызванную эффектом транскрипции, а также гиперактивность и активацию, включая активацию мутациями. Таким образом, пациента можно подвергнуть диагностическому тестированию, чтобы обнаружить маркер, характерный для повышенной регуляции FGFR. Термин «диагноз» включает скрининг.

Под маркером подразумеваются генетические маркеры, включая, например, измерение состава ДНК для идентификации мутаций FGFR. Термин маркер также включает маркеры, которые характерны для повышенной регуляции FGFR, включая активность фермента, уровни фермента, состояние фермента (например, фосфорилированный или нет) и уровни мРНК вышеуказанных белков.

Диагностические тесты и скрининги обычно проводят на биологическом образце, выбранном из образцов биопсии опухоли, образцов крови (выделение и обогащение слущенных опухолевых клеток), биопсии стула, мокроты, анализа хромосом, плевральной жидкости, перитонеальной жидкости, биопсии или мочи.

Специалистам в данной области известны методы идентификации и анализа мутаций и повышения регуляции белков. Методы скрининга могут включать, но не ограничиваются этим, стандартные методы, такие как полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой (RT-PCR) или гибридизация *in situ*, такая как флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH).

Идентификация субъекта, имеющего мутацию в FGFR, может означать, что пациент будет особенно подходящим для лечения ингибитором FGFR и, следовательно, фармацевтической композицией, определенной в настоящей заявке. Опухоли предпочтительно можно скрининговать на присутствие FGFR-варианта перед лечением. Процесс скрининга обычно включает прямое секвенирование, микроматричный анализ олигонуклеотидов или мутант-специфическое антитело. Кроме того, диагностику опухолей с такими мутациями можно осуществить с применением методов, известных специалистам в данной области и описанных в настоящей заявке, таких как RT-PCR и FISH.

Кроме того, мутантные формы, например, FGFR, могут быть идентифицированы путем прямого секвенирования, например, биопсий опухолей с применением ПЦР и методов секвенирования продуктов ПЦР, как описано выше. Специалистам в данной области должно быть понятно, что в этом случае могут быть применимы все такие известные методы детекции чрезмерной экспрессии, активации или мутации указанных выше белков.

При скрининге методом ОТ-ПЦР уровень мРНК в опухоли

оценивают путем создания кДНК копии мРНК с последующей амплификацией кДНК при помощи ПЦР. Методы ПЦР-амплификации, выбора праймеров и условий для амплификации известны специалистам в данной области. Манипуляции с нуклеиновыми кислотами и ПЦР осуществляют стандартными способами, как описано, например, в Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc., или Innis, M.A. et al., eds. (1990) *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, Academic Press, San Diego. Реакции и манипуляции с вовлечением нуклеиновых кислот также описаны в Sambrook et al., (2001), 3rd Ed, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Альтернативно, можно использовать коммерчески доступный набор для ОТ-ПЦР (например, Roche Molecular Biochemicals) или способы, описанные в патентах США №№ 4666828; 4683202; 4801531; 5192659, 5272057, 5882864 и 6218529 и включенные в настоящую заявку посредством ссылки. Примером метода *in situ* гибридизации для оценки экспрессии мРНК может быть флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) (см. Angerer (1987) *Meth. Enzymol.*, **152**: 649).

Как правило, гибридизация *in situ* включает следующие основные стадии: (1) фиксация ткани, подлежащей анализу; (2) предгибридизационная обработка образца для повышения доступности целевой нуклеиновой кислоты и для уменьшения неспецифического связывания; (3) гибридизация смеси нуклеиновых кислот с нуклеиновой кислотой в биологической структуре или ткани; (4) постгибридизационные промывки для удаления нуклеиновокислотных фрагментов, не связавшихся в гибридизации, и (5) детекция гибридизованных нуклеиновокислотных фрагментов. Зонды, используемые в таких применениях, типично метят, например, радиоизотопами или флуоресцентными репортерами. Предпочтительные зонды являются достаточно длинными, например, от приблизительно 50, 100, или 200 нуклеотидов до приблизительно 1000 или более нуклеотидов, для обеспечения специфической гибридизации с целевой нуклеиновой кислотой (кислотами) в жестких условиях. Стандартные способы для осуществления FISH описаны в Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*,

John Wiley & Sons Inc и Fluorescence in Situ Hybridization: Technical Overview by John M. S. Bartlett in Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: Methods in Molecular Medicine.

Методы профилирования экспрессии генов были описаны (DePrimo *et al.* (2003), *BMC Cancer*, 3:3). Вкратце, протокол является следующим: двухцепочечную кДНК синтезируют из тотальной РНК с применением (dT)24-олигомера для праймирования синтеза первой цепи кДНК, с последующим синтезом второй цепи кДНК с произвольно выбранными гексамерными праймерами. Двухцепочечную кДНК используют в качестве матрицы для *in vitro* транскрипции кРНК с применением биотинилированных рибонуклеотидов. кРНК химически фрагментируют в соответствии с протоколами, описанными Affymetrix (Santa Clara, CA, USA), и затем гибридизуют в течение ночи на Human Genome Arrays.

Альтернативно, белковые продукты, экспрессируемые из мРНКs, можно анализировать с применением иммуногистохимического анализа образцов опухоли, твердофазного иммуноанализа с микротитровальными пластинами, вестерн-блоттинга, электрофореза на 2-мерном SDS-полиакриламидном геле, ELISA, проточной цитометрии и других методов, известных из уровня техники для детекции специфических белков. Методы детекции могут включать применение сайт-специфических антител. Специалистам должно быть понятно, что все такие хорошо известные методы для детекции повышающей регуляции FGFR или детекции FGFR-вариантов или мутантов могут быть применимы для данного случая.

Аномальные уровни белков, таких как FGFR, можно измерить с применением стандартных ферментных анализов, например, анализов, описанных в настоящей заявке. Активацию или чрезмерную экспрессию также можно определить в образце ткани, например, опухолевой ткани. При измерении тирозинкиназной активности при помощи анализа, например, от Chemicon International, осуществляют иммуноосаждение представляющей интерес тирозинкиназы из лизата образца и ее активность измеряют.

Альтернативные способы для измерения чрезмерной экспрессии или активации FGFR, в том числе ее изоформ, включают измерение

плотности микрососудов. Это, например, можно измерить с применением способов, описанных Orre и Rogers (Int J Рак (1999), **84 (2)** 101-8). Методы анализа также включают применение маркеров.

Поэтому все из этих методов также можно применением для идентификации опухолей, особенно подходящих для лечения фармацевтическими композициями по настоящему изобретению.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению являются особенно полезными для лечения пациента, имеющего мутированную FGFR. G697C-мутацию в FGFR3 наблюдают в 62% случаев сквамозноклеточных карцином ротовой полости, и она вызывает конститутивную активацию киназной активности. Активирующие мутации FGFR3 также были идентифицированы в случаях карцином мочевого пузыря. Эти мутации были 6 видов с разными степенями преобладания: R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q. Кроме того, было обнаружено, что Gly388Arg-полиморфизм в FGFR4 ассоциирован с повышенным числом случаев и агрессивностью рака предстательной железы, толстой кишки, легких, печени (НСС) и молочной железы. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению являются особенно полезными для лечения пациента, имеющего FGFR3-TACC3-транслокацию.

Поэтому в следующем аспекте изобретение включает применение фармацевтической композиции по настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или состояния у пациента, который был подвергнут скринингу и был определен как страдающий от или имеющий риск развития заболевания, расстройства или состояния, которое было бы восприимчивым к лечению соединением, обладающим активностью против FGFR.

Конкретные мутации, на наличие которых пациента подвергают скринингу, включают G697C, R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q мутации в FGFR3 и Gly388Arg полиморфизм в FGFR4.

В другом аспекте изобретение включает фармацевтическую композицию по настоящему изобретению для применения в профилактике или лечении рака у пациента, выбранного из субпопуляции, имеющей вариант FGFR-гена (например, G697C-мутация в FGFR3 и Gly388Arg-полиморфизм в FGFR4).

В одном аспекте изобретения фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, являются полезными для лечения рака, в частности, рака мочевого пузыря, уротелиального рака, метастатического уротелиального рака, неоперабельного уротелиального рака, рака молочной железы, глиобластомы, рака легких, немелкоклеточного рака легких, сквамозного рака легких, аденокарциномы легких.

В одном аспекте изобретения фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, являются полезными для лечения рака, в частности, гастрального рака, холангиокарциномы, эзофагеального рака, гепатоклеточного рака, несквамозного рака легких, в частности, с FGFR-геномными изменениями (транслокации, слияния и/или мутации).

В качестве еще одного аспекта настоящего изобретения, предусматривается комбинация фармацевтической композиции по настоящему изобретению с другим противораковым средством, особенно для применения в качестве лекарственного средства, более конкретно, для применения для лечения рака или связанных с ним заболеваний, описанных в настоящей заявке.

Для лечения указанных выше состояний фармацевтические композиции по изобретению можно выгодным образом применять в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами, более конкретно, с другими противораковыми средствами или адъювантами в терапии рака. Примеры противораковых средств или адъювантов (поддерживающие средства в терапии) включают, но не ограничиваются этим:

- платиновые координационные соединения, например, цисплатин, необязательно в сочетании с амифостином, карбоплатином или оксалиплатином;

- соединения таксана, например, паклитаксел, частицы паклитаксела, связанного с белком (Abraxane™), или доцетаксел;

- ингибиторы топоизомеразы I, такие как соединения камптотецина, например, иринотекан, SN-38, топотекан, топотекан hcl;

- ингибиторы топоизомеразы II, такие как противоопухолевые эпиподофиллотоксины или производные подофиллотоксинов, например,

этопозид, этопозидфосфат или тенипозид;

- противоопухолевые алкалоиды барвинка, например, винбластин, винкристин или винорелбин;

- противоопухолевые нуклеозидные производные, например, 5-фторурацил, лейковорин, гемцитабин, гемцитабин hcl, капецитабин, кладрибин, флударабин, неларабин;

- алкилирующие соедства, такие как азотистый иприт или нитрозомочевина, например, циклофосфамид, хлорамбуцил, кармустин, тиотепа, мефалан (мелфалан), ломустин, альтретамин, бусульфан, дакарбазин, эстрамустин, ифосфамид, необязательно в сочетании с месной, пипроброман, прокарбазин, стрептозоцин, телозоломид, урацил;

- противоопухолевые производные антрациклина, например, даунорубицин, доксорубицин, необязательно в комбинации с дексазоксианом, доксил, идарубицин, митоксантрон, эпирубицин, эпирубицин hcl, валрубицин;

- молекулы, которые нацелены на рецептор IGF-1, например, пикоподофилин;

- производные тетракарцина, например, тетрокацин А;

- глюкокортикоид, например, преднизон;

- антитела, например, трастузумаб (HER2 антитело), ритуксимаб (CD20 антитело), гемтузумаб, гемтузумаб озогамин, цетуксимаб, пертузумаб, бевацизумаб, алюмтузумаб, экулизумаб, ибрттумомаб тиуксетан, нофетумомаб, панитумомаб, тозитумомаб, CNTO 328;

- антагонисты рецепторов эстрогена, или селективные модуляторы рецепторов эстрогена, или ингибиторы синтеза эстрогена, например, тамоксифен, фулвестрант, торемифен, дролоксифен, фаслодекс, ралоксифен или летрозол;

- ингибиторы ароматазы, такие как экземестан, анастрозол, летразол, тестолактон и ворозол;

- дифференцирующие средства, такие как ретиноиды, витамин D или ретиноевая кислота, и средства, блокирующие метаболизм ретиноевой кислоты (RAMBA), например, аккутан;

- ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, например, азациитидин или децитабин;

- антифолаты, например, преметрексед динарий;
- антибиотики, например, антиномицин D, блеомицин, митомицин C, дактиномицин, карминомицин, дауномицин, левамизол, пликамицин, митрамицин;
- антиметаболиты, например, клофарабин, аминоптерин, цитозин-арабинозид или метотрексат, азацитидин, цитарабин, флоксурин, пентостатин, тиогуанин;
- средства, индуцирующие апоптоз, и антиангиогенные средства, такие как ингибиторы Vcl-2, например, YC 137, ВН 312, АВТ 737, госсипол, НА 14-1, TW 37 или декановая кислота;
- тубулин-связывающие средства, например, комбрестатин, колхицины или нокодазол;
- ингибиторы киназ (например, ингибиторы EGFR (рецептора эпителиального фактора роста), МТКІ (ингибиторы множества киназ-мишеней), ингибиторы mTOR, ингибиторы смет), например, флавоперидол, иматиниб мезилат, эрлотиниб, гефитиниб, дазатиниб, лапатиниб, латипинит дитозилат, сорафениб, сунитиниб, сунитиниб малеат, темсиролимус, 6-{дифтор[6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил]метил}хинолин или его фармацевтически приемлемая соль, 6-[дифтор(6-пиридин-4-ил[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил)метил]хинолин или его фармацевтически приемлемая соль;
- ингибиторы фарнезилтрансферазы, например, типифарниб;
- ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), например, бутират натрия, субероиланилид гидроксамовой кислоты (SAHA), депсипептид (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, трихостатин А, вориностат;
- ингибиторы убихитин-протеасомного пути, например, PS-341, MLN.41 или бортезомиб;
- Yondelis-требектедин;
- агенты, воздействующие на иммунную систему, связанную с противораковой активностью, такие как, но не ограничиваясь ими, анти-CTLA4, анти-PD-1, анти-PDL-1, OX40, противораковые вакцины;
- лучевая терапия в виде излучения внешнего луча или радиоизотопов в качестве имплантируемых источников или временно применяемого источника, или радиоизотопов, конъюгированных с

другими молекулами;

- ингибиторы теломеразы, например, теломестатин;
- ингибиторы металлопротеиназы матрикса, например, батимастат, маримастат, приностат или метастат;
- рекомбинантные интерлейкины, например, алдеслейкин, денилейкин дифтитокс, интерферон альфа 2a, интерферон альфа 2b, пегинтерферон альфа 2b
- ингибиторы МАРК
- ретиноиды, например, алитретиноин, бексаротин, третиноин
- триоксид мышьяка
- аспарагиназа
- стероиды, например, дромостанолон пропионат, мегестрола ацетат, нандролон (деканоат, фенпропионат), дексаметазон
- агонисты или антагонисты гонадотропин-высвобождающего гормона, например, абареликс, гозерелин ацетат, гистрелина ацетат, леупролида ацетат
- талидомид, леналидомид
- меркаптопурин, митотан, памидронат, пегадемаза, пегаспаргаза, расбуризаза
- миметики ВНЗ, например, АВТ-737
- ингибиторы МЕК, например, PD98059, AZD6244, CI-1040
- аналоги колониестимулирующего фактора, например, филграстим, пегфилграстим, саррагостим; эритропоэтин или его аналоги (например, дарбепоэтин альфа); интерлейкин 11; опрелвекин; золедронат, золедроновая кислота; фентанил; бисфосфонат; палифермин
- стероидный ингибитор цитохром Р450 17-альфа-гидроксилаза-17,20-лиазы (СYP17), например, абиратерон, абаратерон ацетат
- антитело, которое блокирует взаимодействие между PD-1 (запрограммированная гибель клеток 1) и PD-L1 (лиганд запрограммированной гибели 1).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением и 6-{дифтор[6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)] [1, 2, 4] триазоло [4, 3-b] пиридазин-3-ил} метил} хинолина или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением и 6-[дифтор(6-пиридин-4-ил[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил)метил]хинолина или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, дополнительно включающей 6-{дифтор[6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил]метил}хинолин или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, дополнительно включающей 6-[дифтор(6-пиридин-4-ил[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил)метил]хинолин или его фармацевтически приемлемую соль.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению также имеют терапевтические применения в сенсibilизации опухолевых клеток для лучевой терапии и химиотерапии.

Следовательно, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть применены в качестве «радиосенсibilизатора» и/или «хемосенсibilизатора», или их можно вводить в комбинации с другим «радиосенсibilизатором» и/или «хемосенсibilизатором».

Используемый в настоящей заявке термин «радиосенсibilизатор» определяется как молекула, предпочтительно молекула с низкой молекулярной массой, вводимая животным в терапевтически эффективных количествах для повышения чувствительности клеток к ионизирующей радиации и/или для способствования лечению заболеваний, которые поддаются лечению ионизирующим излучением.

Используемый здесь термин «хемосенсibilизатор» определяется как молекула, предпочтительно молекула с низкой молекулярной массой, вводимая животным в терапевтически эффективных количествах для повышения чувствительности клеток к химиотерапии и/или способствования лечению заболеваний, которые поддаются лечению химиотерапевтическими средствами.

В литературе предполагается несколько механизмов действия радиосенсибилизаторов, включая: радиосенсибилизаторы гипоксических клеток (например, соединения 2-нитроимидазола и соединения бензотриазин диоксида), имитирующие кислород, или альтернативно, они ведут себя как биоредуктивные агенты при гипоксии; радиоксисенсибилизаторы не-гипоксических клеток (например, галогенированные пиримидины) могут быть аналогами ДНК оснований и предпочтительно встраиваться в ДНК раковых клеток и способствовать, таким образом, радиационно-индуцированному разрушению молекул ДНК и/или предотвращать нормальные механизмы ДНК репарации; и были гипотетические предположения о различных других потенциальных механизмах действия радиосенсибилизаторов в лечении заболевания.

Многие протоколы лечения рака в настоящее время используют радиосенсибилизаторы в сочетании с рентгеновским облучением. Примеры активируемых рентгеновским излучением радиосенсибилизаторов включают, но не ограничиваются этим: метронидазол, мезонидазол, дезметилмизонидазол, пимонидазол, этанидазол, ниморазол, митомицин С, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, никотинамид, 5-бромдезоксисуридин (BUdR), 5-йододезоксисуридин (IUdR), бромдезоксцитидин, фтордезоксисуридин (FudR), гидроксимочевина, цисплатин и их терапевтически эффективные аналоги и производные.

Фотодинамическая терапия (PDT) рака использует видимый свет в качестве радиационного активатора сенсibiliзирующего средства. Примеры фотодинамических радиосенсибилизаторов включают, но не ограничиваются этим: производные гематопорфирина, фотофрин, производные бензопорфирина, оловоэтиопорфирин, феофеоборбид-а, бактериохлорофилл-а, нафталоцианины, фталоцианины, цинк фталоцианин и их терапевтически эффективные аналоги и производные.

Радиосенсибилизаторы можно вводить в сочетании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких других соединений, включая, но не ограничиваясь этим: соединения, которые способствуют включению радиосенсибилизаторов в клетки-мишени; соединения, которые контролируют приток

терапевтических средств, питательных веществ и/или кислорода к клеткам-мишеням; химиотерапевтические средства, которые действуют на опухоль с дополнительным излучением или без него; или другие терапевтически эффективные соединения для лечения рака или других заболеваний.

Хемосенсибилизирующие средства можно вводить в сочетании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких других соединений, включая, но не ограничиваясь этим: соединения, которые способствуют включению хемосенсибилизаторов в клетки-мишени; соединения, которые контролируют приток терапевтических средств, питательных веществ и/или кислорода к клеткам-мишеням; химиотерапевтические средства, которые действуют на опухоль, или другие терапевтически эффективные соединения для лечения рака или другого заболевания. Антагонисты кальция, например, верапамил, можно применять в сочетании с противоопухолевыми средствами для установления хемочувствительности в опухолевых клетках, резистентных к общепринятым химиотерапевтическим средствам, и для повышения эффективности таких соединений в чувствительных к лекарственным средствам злокачественных новообразованиях.

В свете их полезных фармакологических свойств, компоненты комбинаций в соответствии с изобретением, то есть одно или несколько других лекарственных средств и соединение в соответствии с настоящим изобретением, можно формулировать в различные фармацевтические формы для целей введения. Компоненты могут быть сформулированы отдельно в отдельных фармацевтических композициях или в виде единой фармацевтической композиции, содержащей все компоненты.

Настоящее изобретение поэтому также относится к фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, и дополнительно включающей одно или несколько других лекарственных средств вместе с фармацевтическим носителем.

Настоящее изобретение также относится к применению комбинации в соответствии с изобретением для получения фармацевтической композиции для ингибирования роста опухолевых клеток.

Настоящее изобретение также относится к продукту, содержащему фармацевтическую композицию, описанную в настоящей заявке, и, в качестве дополнительного активного ингредиента, одно или несколько противораковых средств, в качестве комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения для лечения пациентов, страдающих от рака.

Одно или несколько других лекарственных средств и фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением можно вводить одновременно (например, в отдельных или в единой композиции) или последовательно в любом порядке. В последнем случае, два или более компонентов следует вводить в течение такого периода и в таком количестве и таким способом, которые достаточны для обеспечения достижения выгодного или синергетического эффекта. Понятно, что предпочтительный способ и порядок введения и соответствующие дозируемые количества и схемы введения для каждого компонента комбинации будут зависеть от конкретного другого лекарственного средства и композиции по настоящему изобретению, которые вводят, способа их введения, конкретной опухоли, подлежащей лечению, и конкретного хозяина, подлежащего лечению. Оптимальный способ и порядок введения и вводимые дозы и схему введения смогут легко определить специалисты в данной области с применением обычных способов и с учетом информации, изложенной в настоящей заявке.

Массовое соотношение соединения, содержащегося в фармацевтических композициях в соответствии с настоящим изобретением, и одного или нескольких других противоопухолевых средств, когда их вводят в виде комбинации, сможет определить специалист в данной области. Указанное соотношение и точная дозировка и частота введения зависят от другого используемого противоопухолевого средства(средств), конкретного состояния, которое лечат, тяжести состояния, которое лечат, возраста, массы тела, пола, режима питания, времени введения и общего физического состояния конкретного пациента, способа введения, а также других лекарственных средств, которые может принимать субъект, как хорошо известно специалистам в данной области.

Кроме того, очевидно, что эффективное суточное количество может быть уменьшено или увеличено в зависимости от ответа принимающего лечение субъекта и/или в зависимости от оценки лечащего врача, предписывающего композиции по настоящему изобретению. Конкретное массовое соотношение для N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата и другого противоракового средства может находиться в пределах от 1/10 до 10/1, более конкретно от 1/5 до 5/1, еще более конкретно от 1/3 до 3/1.

Платиновое координационное соединение предпочтительно вводят при дозе 1-500 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, например, 50-400 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности, для цисплатина при дозе приблизительно 75 $\text{мг}/\text{м}^2$ и для карбоплатина приблизительно 300 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лечения.

Таксановое соединение предпочтительно вводят при дозе 50 - 400 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, например, 75-250 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности, для паклитаксела при дозе приблизительно 175-250 $\text{мг}/\text{м}^2$ и для доцетаксела приблизительно 75-150 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лечения.

Камптотециновое соединение предпочтительно вводят при дозе 0,1-400 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, например, 1-300 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности, для иринотекана при дозе приблизительно 100-350 $\text{мг}/\text{м}^2$ и для топотекана приблизительно 1-2 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лечения.

Противоопухолевое подофиллотоксиновое производное предпочтительно вводят при дозе 30-300 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, например, 50-250 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности, для этопозида при дозе приблизительно 35-100 $\text{мг}/\text{м}^2$ и для тенипозида приблизительно 50-250 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лечения.

Противоопухолевый алкалоид барвинка предпочтительно вводят при дозе 2-30 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, в частности, для винбластина при дозе приблизительно 3-12 $\text{мг}/\text{м}^2$, для винкристина при дозе приблизительно 1-2 $\text{мг}/\text{м}^2$ и для винорелбина при дозе приблизительно 10-30 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лечения.

Противоопухолевое нуклеозидное производное предпочтительно

вводят при дозе 200–2500 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, например, 700–1500 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности, для 5-FU при дозе 200–500 $\text{мг}/\text{м}^2$, для гемцитабина при дозе приблизительно 800–1200 $\text{мг}/\text{м}^2$ и для капецитабина приблизительно 1000–2500 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лечения.

Алкилирующие средства, такие как азотистый иприт или нитрозомочевина, предпочтительно вводят при дозе 100–500 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, например, 120–200 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности, для циклофосфида при дозе приблизительно 100–500 $\text{мг}/\text{м}^2$, для хлорамбуцила при дозе приблизительно 0,1–0,2 мг/кг, для кармустина при дозе приблизительно 150–200 $\text{мг}/\text{м}^2$, и для ломустина при дозе приблизительно 100–150 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лечения.

Противоопухолевое антрациклиновое производное предпочтительно вводят при дозе 10–75 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, например, 15–60 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности, для доксорубина при дозе приблизительно 40–75 $\text{мг}/\text{м}^2$, для даунорубина при дозе приблизительно 25–45 $\text{мг}/\text{м}^2$, и для идарубина при дозе приблизительно 10–15 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лечения.

Антиэстрогеновое средство предпочтительно вводят при дозе приблизительно 1–100 мг ежедневно, в зависимости от конкретного средства и состояния, подлежащего лечению. Тамоксифен предпочтительно вводят перорально при дозе 5–50 мг, предпочтительно 10–20 мг два раза в день, продолжая лечение в течение достаточного времени для достижения и поддержания терапевтического эффекта. Торемифен предпочтительно вводят перорально при дозе приблизительно 60 мг один раз в день, продолжая лечение в течение достаточного времени для достижения и поддержания терапевтического эффекта. Анастрозол предпочтительно вводят перорально при дозе приблизительно 1 мг один раз в день. Дролоксифен предпочтительно вводят перорально при дозе приблизительно 20–100 мг один раз в день. Ралоксифен предпочтительно вводят перорально при дозе приблизительно 60 мг один раз в день. Эксеместан предпочтительно вводят перорально при дозе приблизительно 25 мг один раз в день.

Антитела предпочтительно вводят при дозе приблизительно 1–5

мг на квадратный метр (мг/м²) площади поверхности тела, или как известно из уровня техники, если используют другой способ расчета доз. Трастузумаб предпочтительно вводят при дозе 1-5 мг на квадратный метр (мг/м²) площади поверхности тела, конкретно 2-4 мг/м² на курс лечения.

Эти дозы можно вводить, например, один раз, два раза или больше на курс лечения, который может повторяться, например, каждые 7, 14, 21 или 28 дней.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Композиция таблетки 1

N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин	3 мг
Меглумин	1,5 мг
Маннит	от 20% до 95% масс/масс
Микрокристаллическая целлюлоза	от 20% до 95% масс/масс
Кроскармеллоза натрия	от 20% до 95% масс/масс
Стеарат магния	от 0,5 до 1,5% масс/масс
Общая масса таблетки:	150 мг

Композиция таблетки 2

N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин	4 мг
Меглумин	2 мг
Маннит	от 20% до 95% масс/масс
Микрокристаллическая целлюлоза	от 20% до 95% масс/масс

Кроскармелоза натрия	от 2,5 до 5%
	масс/масс

Стеарат магния	от 0,5 до 1,5%
	масс/масс

Общая масса таблетки:	200 мг
-----------------------	--------

Композиция таблетки 3

N- (3,5-диметоксифенил) -N'-(1-метилэтил) -N- [3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] этан-1,2-диамин	5 мг
---	------

Меглумин	2,5 мг
----------	--------

Маннит	от 20% до 95%
	масс/масс

Микрокристаллическая целлюлоза	от 20% до 95%
	масс/масс

Кроскармелоза натрия	от 2,5 до 5%
	масс/масс

Стеарат магния	от 0,5 до 1,5%
	масс/масс

Общая масса таблетки:	250 мг
-----------------------	--------

Получение таблеток

Подходящие количества N- (3,5-диметоксифенил) -N'-(1-метилэтил) -N- [3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил] этан-1,2-диамина, маннита, меглумина и кроскармелозы натрия совместно просеивали через сито. Подходящее количество микрокристаллической целлюлозы просеивали через сито. Обе фракции смешивали, измельчали и смешивали снова. Подходящее количество стеарата магния просеивали через сито и добавляли к смеси. Указанную смесь прессовали в таблетки. На полученные таблетки наносили пленочное покрытие с применением Opadry® II 85F92209.

Поглощение меглумаина как функция времени

Для оценки стабилизирующего эффекта меглумаина в таблетках по настоящему изобретению было определено поглощение меглумаина в таблетках в зависимости от времени.

Таблетки с пленочным покрытием в соответствии с настоящим изобретением хранили в бутылках без влагопоглотителя при различных условиях температуры и относительной влажности. Содержание меглумаина, все еще присутствующего в таблетках, определяли как функцию времени методом изократической ионной хроматографии путем детекции проводимости, ЯМР или БИК (ближняя инфракрасная спектроскопия).

Испытание формальдегидной нагрузки

Для изучения влияния меглумаина на преобразование N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина в 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,4-бензодиазепин в присутствии формальдегида было разработано испытание формальдегидной нагрузки в твердом состоянии. В этом испытании твердый образец (например, таблетка или порошковая смесь) подвергали воздействию 5%-ного водного раствора формальдегида (см. Фиг. 1) при температуре 30°C. В этом нагрузочном испытании диффузия формальдегида, происходящего из внешнего источника, и его взаимодействие с N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамином имитируется контролируемым, надежным и воспроизводимым способом.

Были испытаны следующие порошкообразные смеси: порошкообразная смесь 2% масс/масс соединения А, маннита, микрокристаллической целлюлозы, кроскармелозы натрия и стеарата магния; порошкообразная смесь 2% масс/масс соединения А, 1% масс/масс меглумаина, маннита, микрокристаллической целлюлозы, кроскармелозы натрия и стеарат магния; а порошкообразная смесь 2% масс/масс соединения А, 9% масс/масс меглумаина, маннита, микрокристаллической целлюлозы, кроскармелозы натрия и стеарата магния.

Аликвоты этих смесей (100 мг ± 5 мг) отбирали через 0 часов, 3 часа, 8 часов, 24 часа, 32 часа и 48 часов, и суспендировали в ацетонитриле/воде (1/1, 4 мл). Суспензию встряхивали в течение 20 минут и смеси давали отстояться в течение 10 минут. Оставшиеся нерастворимые частицы удаляли фильтрованием с применением шприцевого фильтра и фильтрат анализировали методом СВЭЖХ (УФ-детекция при 256 нм с применением PDA-детектора).

Колонка Acquity UPLC HSS T3

Длина колонки	150 мм
Диаметр колонки	2,1 мм
Температура колонки	30°C
Размер частиц	1,8 мкм
Скорость потока	0,35 мл/мин
Объем вводимой пробы	2 мкл
Растворитель А	10 мМ NH ₄ OAc+0,05% AcOH
Растворитель В	Ацетонитрил

Градиент

Время (мин)	0	12,5	20	22,5	23	27
%А	85	40	0	0	85	85
%В	15	60	100	100	15	15

Образование 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,4-бензодиазепина (соединение В) определяли на основании % площади в зависимости от времени. % площади рассчитывали как площадь пика 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,4-бензодиазепина, деленная на сумму площадей всех пиков выше указанного порога 0,05%.

При осуществлении этого испытания формальдегидной нагрузки с применением смесей N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина с различными количествами меглумина, защитный эффект меглумина мог быть ясно показан (см. Фиг. 2). Уже добавление 1% масс/масс меглумина существенно снижало разложение, в то время как оно полностью ингибировалось в присутствии 9% масс/масс меглумина.

Пример 2

Были получены следующие капсулы (заполняли вручную)

Композиция А

N- (3,5-диметоксифенил) -N'-(1-метилэтил) -N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин	1 мг
Маннит	94,36 мг
Предварительно желатинизированный кукурузный крахмал	40,44 мг
Меглумин	1,40 мг
Коллоидный безводный диоксид кремния	1,40 мг
Стеарат магния	1,40 мг
Общая масса 140 мг; загружали в желатиновую капсулу размера 4	

Сравнительная композиция В

N- (3,5-диметоксифенил) -N'-(1-метилэтил) -N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин	1 мг
Маннит	95,34 мг
Предварительно желатинизированный кукурузный крахмал	40,86 мг
Коллоидный безводный диоксид кремния	1,40 мг
Стеарат магния	1,40 мг
Общая масса 140 мг; загружали в желатиновую капсулу размера 4	

Детекция 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) хиноксалин-6-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,4-бензодиазепина как функция времени в разных условиях.

Капсулы (открытые; оболочка капсул в флаконе) помещали непосредственно в стеклянный флакон (при 60°C/50% отн.вл. также испытывали закрытую капсулу). Для каждого состояния испытывали одну капсулу. Флаконы (открытые) помещали в сушильный аппарат и фиксировали влажность с применением насыщенного солевого

раствора и затем в печь и фиксировали температуру.

В соответствующих точках времени открытые капсулы переносили в волюметрическую колбу. Добавляли N,N-диметилформамид (7 мл). Смесь встряхивали в течение 60 минут. Добавляли воду/ацетонитрил 1/1 (2 мл) и смесь встряхивали и оставляли для доведения до комнатной температуры. Смесь разбавляли до объема (10 мл) водой/ацетонитрилом 1/1 и сильно встряхивали. Смеси давали отстояться в течение 10 минут.

Стандартные исходный и эталонный растворы получали из N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания.

Количество N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминового основания (соединение А) и 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,4-бензодиазепинового основания (соединение В) измеряли с использованием следующих рабочих условий:

Система СВЭЖХ	Параметры
Колонка	Acquity HSS T3; 2,1 × 150 мм; 1,8 мкм или эквивалент *
Температура колонки	30°C
Температура автоматического пробоотборника	10°C
Скорость потока	0,35 мл/мин
Объем вводимой пробы	6,5 мкл Объем вводимой пробы можно регулировать, при условии, что ограничительные пределы системы не превышаются (детектор и инжектор) и форма пика основного соединения является приемлемой.
Детекция	УФ-детекция при 256 нм
Подвижная фаза	Получение и композиция

	А	10 мм ацетата аммония (0,771 г/л)+0,05%, об/об уксусной кислоты в воде						
	В	Ацетонитрил						
Градиент	Растворитель	Время в минутах						
		0	12,5	20	22,5	23	27	
	%А	85	40	0	0	85	85	
	%В	15	60	100	100	15	15	
	Время аналитической серии 22,5 мин.							

Относительное время удерживания 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,4-бензодиазепина (соединение В) против N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина (соединение А) составляет 0,97. Время удерживания N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина составляет ± 7,5 минут.

Следующие условия были испытаны:

Для композиции А: Т0; 50°C/75% 3 дня; 50°C/75% 7 дней; 50°C/75% 14 дней*; 60°C/50% 3 дня; 60°C/50% 7 дней; 60°C/50% 14 дней*; 70°C/10% 3 дня; 70°C/10% 7 дней; 70°C/10% 14 дней*; 70°C/75% 1 день; 70°C/75% 3 дня; 70°C/75% 7 дней; 70°C/75% 14 дней*; 80°C/50% 1 день; 80°C/50% 3 дня; 80°C/50% 7 дней.

Для композиции В: Т0; 50°C/75% 3 дня; 50°C/75% 7 дней; 60°C/50% 3 дня; 60°C/50% 7 дней; 70°C/10% 3 дня; 70°C/10% 7 дней; 70°C/75% 1 день; 70°C/75% 3 дня; 70°C/75% 7 дней; 80°C/50% 1 день; 80°C/50% 3 дня; 80°C/50% 7 дней.

* в свете полученных результатов для условий хранения в течение 7 дней, образцы, которые хранили в течение 14 дней, не анализировали

% масс/масс соединения А и соединения В определяли в соответствии со следующим уравнением:

$$\text{Конц. неизвестное} = (\text{Площадь неизвестное} / \text{Площадь известное}) \text{Конц. известное}$$

где неизвестным является либо соединение А либо соединение В, а известным является эталонное стандартное соединение А с известной концентрацией

Результаты: СВЭЖХ результаты для Композиции А

Условия	%масс/масс соединения В	%масс/масс соединения А
Исходные (Т0)	0,05	103,0
50°С/75% 3 дня	0,06	101,3
50°С/75% 7 дней	0,08	104,0
60°С/50% 3 дня	0,59	101,1
60°С/50% 7 дней	1,66	99,5
60°С/50% 7 дней-завершали	0,08	100,7
70°С/10% 3 дня	0,28	103,4
70°С/10% 7 дней	0,35	103,5
70°С/75% 1 день	0,07	104,6
70°С/75% 3 дня	0,16	87,6
70°С/75% 7 дней	0,41	82,7
80°С/50% 1 день	0,08	102,3
80°С/50% 3 дня	0,19	102,0
80°С/50% 7 дней	0,56	97,3

Результаты: СВЭЖХ результаты для Сравнительной Композиции В

Условия	%масс/масс соединения В	%масс/масс соединения А
Исходные (Т0)	0,05	89,9
50°С/75% 3 дня	0,56	94,4
50°С/75% 7 дней	0,92	95,9
60°С/50% 3 дня	4,76	90,7
60°С/50% 7 дней	7,50	90,3
60°С/50% 7 дней-завершали	0,28	99,9
70°С/10% 3 дня	0,79	94,7
70°С/10% 7 дней	1,33	94,5
70°С/75% 1 день	0,44	94,7

70°C/75% 3 дня	0,92	93,6
70°C/75% 7 дней	2,74	92,6
80°C/50% 1 день	0,71	95,4
80°C/50% 3 дня	1,63	94,1
80°C/50% 7 дней	3,15	91,8

Образование 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,4-бензодиазепина замедлялось в Композиции А по сравнению со Сравнительной Композицией В.

Для большинства продуктов, образуемых в результате разложения лекарственных веществ, скорости реакции подчиняются кинетике Аррениуса. Кинетика Аррениуса представляет собой линейную зависимость натурального логарифма скорости реакции k против обратного логарифма абсолютной температуры T (R – газовая постоянная, и A – показатель энтропии активации для процесса).

Влажность может оказывать значительное влияние на твердые лекарственные вещества или лекарственные продукты; даже для реакций, которые сами по себе не связаны с водой. Скорректированное на влажность уравнение Аррениуса [1] отражает как влияние температуры, так и влияние влажности на кинетику образования разложения.

$$\ln k = \ln A - E_a/RT + B(RH) \quad [1]$$

(k =скорость реакции; A =показатель энтропии активации для процесса; $\ln A$ =частота столкновений; E_a =энергия активации (ккал/моль); R =газовая постоянная; T =температура; B =коэффициент чувствительности влажности; RH =%относительная влажность)

Определение скорректированного на влажность уравнения Аррениуса [1] для каждого индивидуального деграданта (через ASAPprime®) позволяет предсказать поведение лекарственного продукта с течением времени в различных условиях хранения. Для каждого деграданта, план $\ln k$ vs. $1/T$ и отн. вл. определяют с использованием программы оценки ускоренной стабильности (ASAP) в экстремальных условиях (с температурами от 40 до 70°C и отн. вл. в пределах 10-75%).

Использовали следующие параметры Аррениуса: $\ln A=24,8$;

$E_a=18,8$; $V=0,05$.

На основании описанного выше подхода, предсказанный срок хранения для Сравнительной Композиции В был меньше чем 1 месяц для условий 25°C/60% отн.вл. В свете этого результата, никакие дальнейшие прогнозы не рассчитывали.

На основании описанного выше подхода, предсказанный срок хранения для Композиции А был таким, как указано в таблицах ниже.

Прогнозируемый срок для условий 25°C/60%RH

Имитированная упаковка	
ПВХ блистер	2,9 года
Alu/Alu блистер	3,25 года
100см ³ /60 капсул HDPE бутылки	5,6 лет
100см ³ /60 капсул +2г влагопоглотителя HDPE бутылки	6,4 года

Прогнозируемый срок для условий 30°C/75% отн.вл.

Имитированная упаковка	
ПВХ блистер	1,5 года
Alu/Alu блистер	1,8 года
100см ³ /60 капсул HDPE бутылки	1,7 года
100см ³ /60 капсул +2г влагопоглотителя HDPE бутылки	2,0 года

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение акцептора формальдегида в фармацевтической композиции для повышения химической стабильности N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, содержащегося в указанной композиции.

2. Применение акцептора формальдегида в фармацевтической композиции для предотвращения, отсрочки, замедления или уменьшения преобразования N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, содержащегося в композиции, в 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,4-бензодиазепин, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват.

3. Применение по п. 1 или 2, где акцептор формальдегида представляет собой меглумин.

4. Применение по любому из пп. 1-3, где фармацевтическая композиция представляет собой таблетку или капсулу.

5. Применение по любому из пп. 1-4, где фармацевтическая композиция включает N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминовое основание.

6. Способ предотвращения, отсрочки, замедления или уменьшения преобразования N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, содержащегося в фармацевтической композиции, в 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,4-бензодиазепин, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват, включающий добавление акцептора формальдегида к указанной композиции.

7. Способ по п. 6, где акцептор формальдегида представляет собой меглумин.

8. Способ по п. 6 или 7, где фармацевтическая композиция представляет собой таблетку или капсулу.

9. Способ по любому из пп. 6-8, где композиция включает N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминовое основание.

10. Фармацевтическая композиция, включающая N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват; акцептор формальдегида; и фармацевтически приемлемый носитель.

11. Фармацевтическая композиция по п. 10, включающая от приблизительно 0,1 до приблизительно 3% масс/масс акцептора формальдегида.

12. Фармацевтическая композиция по п. 10 или 11, где композиция представляет собой таблетку или капсулу.

13. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 10-12, где композиция включает 0-2% масс/масс 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,4-бензодиазепина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата.

14. Фармацевтическая композиция по п. 13, где композиция включает от 0-0,05% масс/масс 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,4-бензодиазепина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата.

15. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 10-14, включающая от 2 мг до 6 мг эквивалента основания N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата.

16. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 10-16, где акцептор формальдегида представляет собой меглумин.

17. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 10-17, где композиция включает N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминовое

основание.

18. Способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту фармацевтической композиции по любому из пп. 10-17 ежедневно в течение 3 недель (3 недели введения), с последующей 1 неделей, когда композицию не вводят (1 неделя без введения), и повторение этого цикла 3 недели введения, 1 неделя без введения.

19. Применение фармацевтической композиции по любому из пп. 10-17 для получения лекарственного средства для лечения рака, где лекарственное средство следует вводить ежедневно в течение 3 недель (3 недели введения), с последующей 1 неделей, когда композицию не вводят (1 неделя без введения), и повторение этого цикла 3 недели введения, 1 неделя без введения.

20. Способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту фармацевтической композиции по любому из пп. 10-17 ежедневно в течение 1 недели (1 неделя введения), с последующей 1 неделей, когда композицию не вводят (1 неделя без введения), и повторение этого цикла 1 неделя введения, 1 неделя без введения.

21. Применение фармацевтической композиции по любому из пп. 10-17 для получения лекарственного средства для лечения рака, где лекарственное средство следует вводить ежедневно в течение 1 недели (1 неделя введения), с последующей 1 неделей, когда композицию не вводят (1 неделя без введения), и повторение этого цикла 1 неделя введения, 1 неделя без введения.

По доверенности

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение акцептора формальдегида в фармацевтической композиции для повышения химической стабильности N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, содержащегося в указанной композиции.

2. Применение акцептора формальдегида в фармацевтической композиции для предотвращения, отсрочки, замедления или уменьшения преобразования N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, содержащегося в композиции, в 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,4-бензодиазепин, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват.

3. Применение по п. 1 или 2, где фармацевтическая композиция представляет собой таблетку или капсулу.

4. Применение по любому из п.п. 1-3, где фармацевтическая композиция включает N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминовое основание.

5. Способ предотвращения, отсрочки, замедления или уменьшения преобразования N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, содержащегося в фармацевтической композиции, в 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,4-бензодиазепин, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват, включающий добавление акцептора формальдегида к указанной композиции.

6. Способ по п. 5, где фармацевтическая композиция представляет собой таблетку или капсулу.

7. Способ по п. 5 или 6, где композиция включает N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-

ил) хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминовое основание.

8. Фармацевтическая композиция, включающая N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват; акцептор формальдегида; и фармацевтически приемлемый носитель.

9. Фармацевтическая композиция по п. 8, включающая от приблизительно 0,1 до приблизительно 3% масс/масс акцептора формальдегида.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, содержащая от приблизительно 0,1 до приблизительно 2 мас.% акцептора формальдегида; или

от приблизительно 0,1 до приблизительно 1,5 мас.% акцептора формальдегида; или

от приблизительно 0,1 до приблизительно 1 мас.% акцептора формальдегида.

11. Фармацевтическая композиция по п. 9, содержащая от приблизительно 0,5 до приблизительно 3 мас.% акцептора формальдегида; или

от приблизительно 0,5 до приблизительно 2 мас.% акцептора формальдегида; или

от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,5 мас.% акцептора формальдегида; или

от приблизительно 0,5 до приблизительно 1 мас.% акцептора формальдегида.

12. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 8-11, где композиция представляет собой таблетку или капсулу.

13. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 8-12, где композиция включает 0-2% масс/масс 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,4-бензодиазепина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата; или где композиция включает от 0-0,05% масс/масс 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,4-бензодиазепина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата.

14. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 8-12, включающая от 2 мг до 6 мг эквивалента основания N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата.

15. Фармацевтическая композиция по п. 14, включающая 3 мг эквивалента основания N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата; или

включающая 4 мг эквивалента основания N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата; или

включающая 5 мг эквивалента основания N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата.

16. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 8-15, где композиция включает N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диаминовое основание.

17. Фармацевтическая композиция по п. 12, которая имеет пленочное покрытие, представляющее собой пленочное покрытие на водной основе; или которая имеет пленочное покрытие, представляющее собой пленочное покрытие на водной основе, являющееся системой немедленного высвобождения на основе ПВА, без полиэтиленгликоля.

18. Способ лечения рака, включающий введение фармацевтической композиции по любому из п.п. 8-17.

19. Способ по п. 18, где композицию вводят ежедневно в течение 3 недель (3 недели введения), с последующей 1 неделей, когда композицию не вводят (1 неделя без введения), и повторяют этот цикл: 3 недели введения, 1 неделя без введения; или композицию вводят ежедневно в течение 1 недели (1 неделя

введения), с последующей 1 неделей, когда композицию не вводят (1 неделя без введения), и повторяют этот цикл: 1 неделя введения, 1 неделя без введения.

20. Способ по п. 18, где композицию вводят ежедневно, в частности, один раз в день.

21. Способ по п. 19 или 20, в котором суточная доза составляет 6 мг эквивалента основания или 7 мг эквивалента основания, или 8 мг эквивалента основания, или 9 мг эквивалента основания.

22. Способ по любому из п.п. 18-21, в котором рак выбран из рака мочевого пузыря, уротелиального рака, метастатического уротелиального рака, хирургически неоперабельного уротелиального рака, холангиокарциномы и немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.

23. Способ по п. 22, в котором рак представляет собой рак с геномными изменениями FGFR, в частности, в котором геномные изменения FGFR представляют собой транслокации, слияния и/или мутации.

24. Способ по п. 23, в котором изменение представляет собой транслокацию FGFR3-TACC3.

25. Способ по п. 23, в котором изменение представляет собой мутацию.

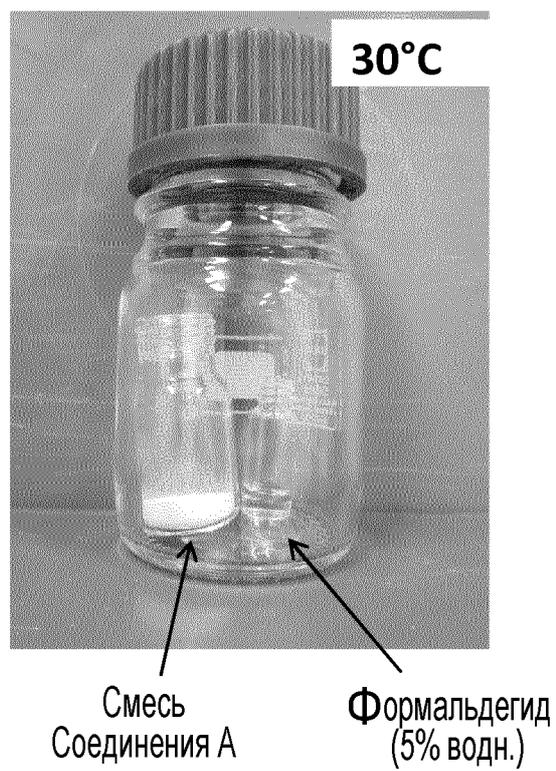
26. Способ по п. 25, в котором мутацией является R248C или в котором мутацией является S249C.

27. Способ по любому из п.п. 18-21, в котором рак представляет собой прогрессирующий или рефракторный немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак молочной железы, мультиформную глиобластому, уротелиальный рак, рак яичников, рак головы и шеи, рак пищевода, рак желудка и холангиокарциному; или в котором рак представляет собой множественную миелому, миелопролиферативные нарушения, рак эндометрия, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, рак легких, рак яичников, рак молочной железы, рак желудка, колоректальный рак и плоскоклеточный рак полости рта; или где рак представляет собой рак эндометрия, яичников, желудка, гепатоцеллюлярный рак, матки, шейки матки и колоректальный рак.

28. Способ по любому из п.п. 18-21, в котором рак опосредован киназой FGFR.

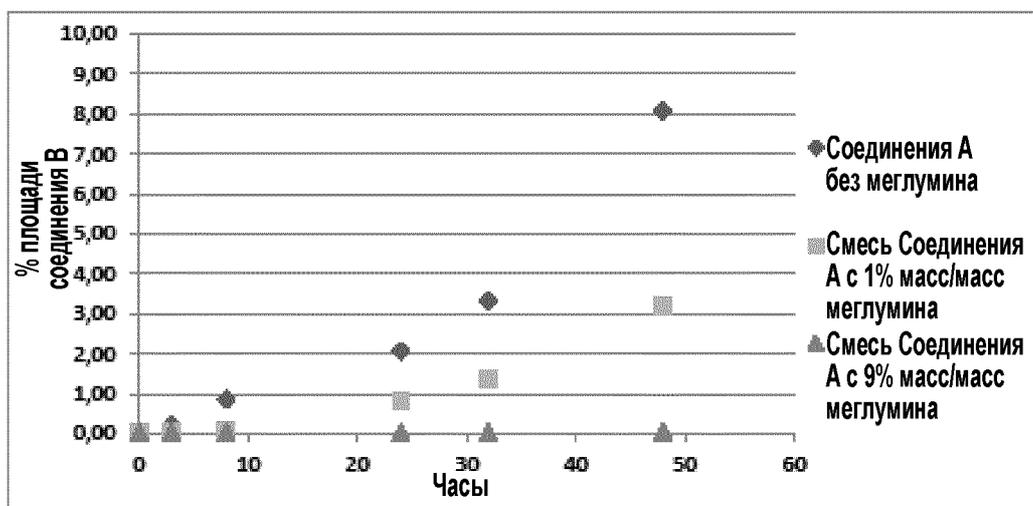
По доверенности

ФИГ. 1



ФИГ. 2

Разложение соединения А в порошкообразных смесях, включающих разные концентрации меглумина в испытании формальдегидной нагрузки



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2016/052743

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A61K9/20 A61K9/48 A61K47/18 C07D403/04 A61K31/498
 A61P35/00
 ADD.
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 A61K A61P
 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ANONYMOUS: "Study to Assess the Relative Bioavailability of Orally Administered JNJ-42756493 Tablet Versus JNJ-42756493 Capsule in Healthy Participants", INTERNET CITATION, 2 December 2014 (2014-12-02), pages 1-4, XP002742207, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T02231489 [retrieved on 2015-07-14]	1,2,4-6, 8-15, 17-21
A	page 2, line Descriptive information ----- -/--	3,7,16

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 April 2016

Date of mailing of the international search report

20/05/2016

Name and mailing address of the ISA/
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marttin, Emmeline

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2016/052743

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FUJITA MEGUMI ET AL: "Generation of formaldehyde by pharmaceutical excipients and its absorption by meglumine", CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, JP, vol. 57, no. 10, 28 July 2009 (2009-07-28), pages 1096-1099, XP002566576, ISSN: 0009-2363, DOI: 10.1248/CPB.57.1096 page 1097, left-hand column, last paragraph - page 1098, left-hand column, paragraph 1; figures 1,2 -----	1,2,4-6, 8-15, 17-21
Y	YOKO MATSUDA ET AL: "Fibroblast Growth Factor Receptor-2 IIIC as a Novel Molecular Target in Colorectal Cancer", CURRENT COLORECTAL CANCER REPORTS, vol. 10, no. 1, 11 December 2013 (2013-12-11), pages 20-26, XP055202148, ISSN: 1556-3790, DOI: 10.1007/s11888-013-0200-7 page 22, right-hand column, paragraph 2; table 1 page 24, left-hand column, paragraph 1 -----	18-21
Y	CARNEIRO BENEDITO A ET AL: "Emerging therapeutic targets in bladder cancer", CANCER TREATMENT REVIEWS, vol. 41, no. 2, 24 November 2014 (2014-11-24), pages 170-178, XP029195320, ISSN: 0305-7372, DOI: 10.1016/J.CTRV.2014.11.003 page 172; table 1 -----	18-21