



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120915** (13) **C2**  
(51) МПК (2020.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: **а 2016 05244**  
(22) Дата подання заявки: **17.10.2014**  
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **10.03.2020**  
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/892,002**  
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **17.10.2013**  
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US**  
(41) Публікація відомостей про заявку: **25.10.2016, Бюл.№ 20**  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.03.2020, Бюл.№ 5**  
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **РСТ/US2014/061102, 17.10.2014**

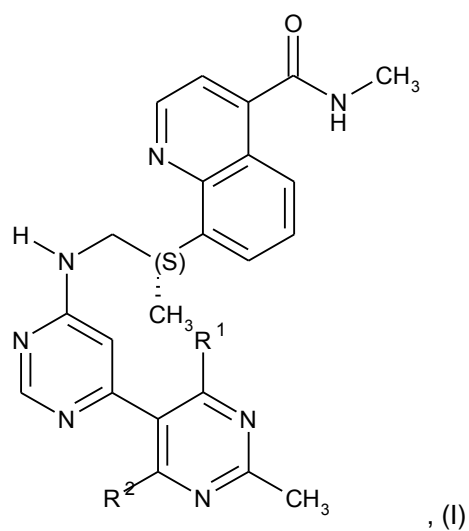
(72) Винахідник(и):  
**Нті-Адеї Кваме Віреду (US),**  
**О'Ніл Саймон Адам (US),**  
**Чжан Юеган (US),**  
**Волдо Майкл (US),**  
**Мудунурі Правін (US),**  
**Сун Бінь (US),**  
**ван Алстен Джон Грегг (US),**  
**Штромайер Марк (US),**  
**Ставропулос Кеті (US),**  
**Кадіяла Ірина Ніколаевна (US),**  
**Навамал Метачит (US)**  
(73) Власник(и):  
**ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ**  
**ІНКОРПОРЕЙТЕД,**  
50 Northern Avenue, 15th Floor, Boston, MA  
02210, United States of America (US)  
(74) Представник:  
**Бочаров Максим Анатолійович, реєстр.**  
**№367**  
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
KASHISHIAN A. ET AL., "DNA-dependent Protein Kinase Inhibitors as Drug Candidates for the Treatment of Cancer", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, AMERICAN ASSOCIATION OF CANCER RESEARCH, US (20031201), vol. 2, no. 12, ISSN 1535-7163, pages 1257-1264  
WO 2008/042639 A1, 10.04.2008  
WO 2013/163190 A1, 31.10.2013

**(54) СПІВКРИСТАЛИ, ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ, ЩО ЇХ МІСТЯТЬ, СПОСІБ ЇХ ОТРИМАННЯ І СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РАКУ**

**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується композицій і співкристалів, кожна(ий) з яких включає сполуку формули (I), що має структуру:

**UA 120915 C2**



, (I)

де кожний з  $\text{R}^1$  і  $\text{R}^2$  означає водень або дейтерій, і утворювач співкристала вибирають із групи, що складається з адипінової кислоти, лимонної кислоти, фумарової кислоти, малеїнової кислоти, бурштинової кислоти або бензойної кислоти. Також у рамки даного винаходу входять способи їх одержання і застосування.

## Споріднені заявки

Дана заявка вимагає пріоритет попередньої заявки США під номером 61/892002, зареєстрованої 17 жовтня 2013 р., яка включена у всій її повноті в даний контекст шляхом посилання.

5       Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід стосується співкристалів інгібіторів ДНК-залежної протеїнкінази (DNA-PK). Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, що їх включають, і способів використання співкристалів і композицій при лікуванні ракового захворювання.

## Передумови створення винаходу

10       Іонізуюче випромінювання (IR) викликає множину ушкоджень ДНК, з яких дволанцюжкові розриви (DSBs) є найбільш цитотоксичними. Ці DSBs можуть приводити до загибелі клітини шляхом апоптозу і/або мітотичної катастрофи, якщо швидко і повністю не піддаються репарації. На доповнення до IR, деякі хіміотерапевтичні агенти, що включають інгібітори топоізомерази II, блеоміцин і доксорубіцин, також провокують DSBs. Ці ДНК-ушкодження ініціюють комплексний

15       набір сигналів за допомогою мережі відповідних реакцій на ДНК-ушкодження, що діє на репарацію ушкодженої ДНК і підтримування життєздатності клітини і геномної стабільності. У випадку клітин ссавців, домінуючий шлях репарації DSBs являє собою шлях з'єднання негомологічних кінців (NHEJ). Цей шлях діє незалежно від фази клітинного циклу і не вимагає матриці для повторного лігування кінців розірваної ДНК. NHEJ вимагає координації багатьох

20       білків і шляхів передачі сигналів. Коровя структура NHEJ складається з гетеродимеру Ku70/80 і каталітичної субодиниці ДНК-залежної протеїнкінази (DNA-PKcs), що разом охоплюють активний комплекс DNA-PK-фермент. DNA-PKcs являє собою член фосфатидилінозитол-3-кіназозалежної кінази (PIKK) сімейства серин/треонінпротеїнкіназ, що також включає мутовану ataxia telangiectasia (ATM), ataxia telangiectasia і Rad3-залежну ataxia telangiectasia (ATR), mTOR

25       і чотири ізоформи PI3K. Однак, оскільки DNA-PKcs знаходиться в тому ж самому сімействі протеїнкіназ, як ATM і ATR, ці останні кінази діють на репарацію ДНК-ушкодження за допомогою шляху гомологічної рекомбінації (HR) і обмежені для фаз S і G<sub>2</sub> клітинного циклу. Тоді як ATM також рекрутується на ділянки DSBs, ATR рекрутується на ділянки розривів одностанцюжкової ДНК.

30       Вважають, що NHEJ діє за допомогою трьох ключових стадій: розпізнавання DSBs, процесинг ДНК для видалення нелігованих кінців або інших форм ушкодження біля кінців і, на закінчення, лігування ДНК-кінців. Розпізнавання DSB здійснюється шляхом зв'язування Ku-гетеродимеру з обірваними кінцями ДНК з наступним рекрутментом двох молекул DNA-PKs на сусідні ділянки DSB; це служить для захисту кінців розривів до рекрутування додаткових

35       процесинг-ферментів. Нещодавно одержані дані підтверджують гіпотезу, що DNA-PKcs фосфорилує процесинг-фермент, Artemis, так само, як сама по собі, до одержання ДНК-кінців для додаткового процесингу. У деяких випадках ДНК-полімераза може бути необхідна для синтезу нових кінців до стадії лігування. Вважають, що автофосфорилування DNA-PKcs викликає конформаційну зміну, яка відкриває центральну ДНК-зв'язувальну порожнину, звільняє

40       DNA-PKcs від ДНК і полегшує остаточне повторне лігування кінців ДНК.

Протягом деякого часу відомо, що DNA-PK<sup>-/-</sup>-миші є гіперчутливими до впливів IR і що деякі неселективні інгібітори DNA-PKcs, які мають невелику молекулу, можуть радіосенсибілізувати множину типів пухлинних клітин через широкий набір генетичних фонів. Тоді як вважають, що

45       інгібування DNA-PK деякою мірою радіосенсибілізує нормальні клітини, це спостерігають меншою мірою, ніж у випадку пухлинних клітин, імовірно, унаслідок того факту, що пухлинні клітини мають більш високі базальні рівні ендогенного реплікаційного стресу і ДНК-ушкодження (онкогенно-індукований реплікаційний стрес) і механізми ДНК-репарації є менш ефективними в пухлинних клітинах. Найбільш важливо, поліпшений терапевтичний інтервал з більш сильним збереженням нормальної тканини має бути одержаний від комбінації DNA-PK-інгібітор разом з

50       новими поліпшеннями відносно точної подачі сфокусованого IR, включаючи спрямовану на "образ" радіотерапію (IGRT) і модульовану по інтенсивності радіотерапію (IMRT).

Інгібування DNA-PK-активності індукуює ефекти як у циклюючих клітинах, так і у нециклюючих клітинах. Це дуже важливо, оскільки більшість клітин у солідній пухлині не є активно реплікуючою у будь-який даний момент, що обмежує ефективність багатьох агентів,

55       націлюваних на клітинний цикл. Так само представляють інтерес нещодавні повідомлення, що наводять на думку про сильний зв'язок між інгібуванням NHEJ-шляху і здатністю нейтралізувати радіорезистентні ракові стовбурові клітини (CSCs). У випадку деяких пухлинних клітин показано, що DSBs у "дрімаючих" CSCs переважно активують репарацію ДНК за допомогою NHEJ-шляху; вважають, що CSCs звичайно присутні в нерухомій фазі клітинного циклу. Це може пояснювати

60       той факт, чому частина пацієнтів з раковим захворюванням може зазнавати локального або

віддаленого рецидиву пухлини всупереч лікуванню, оскільки поточні стратегії нездатні ефективно націлюватися на CSCs. DNA-ПК-інгібітори можуть мати здатність сенсibilізувати ці потенційні метастатичні клітини-попередники до впливів IR і підбирати DSB-індукуючі хіміотерапевтичні агенти.

Відносно залучення DNA-ПК у процеси репарації ДНК, інгібуючі DNA-ПК лікарські засоби можуть діяти як агенти, які підсилюють ефективність як протиракової хіміотерапії, так і радіотерапії. Даний винахід стосується кристалічних композицій інгібіторів DNA-ПК разом з утворювачами співкристалів (CCF), тобто співкристалів. У порівнянні з їх вільною(ими) формою(ами), співкристали згідно з даним винаходом є корисними, оскільки ці сполуки мають поліпшене розчинення, більш високу розчинність у воді і більш високу фізичну стабільність у твердому стані, ніж аморфні дисперсії. Співкристали, описані в даному контексті, також забезпечують зменшений об'єм лікарської форми і, отже, меншу масу таблеток, оскільки ці співкристали також виявляють більш високі об'ємні щільності відносно аморфних форм. Далі, співкристали відповідно до даного винаходу забезпечують переваги одержання відносно аморфних форм, які вимагають сушіння розпиленням, ліофілізації або преципітації.

Короткий опис графічного матеріалу

На фіг. 1 представлена порошкова рентгенограма співкристала, утвореного між сполукою (1) і адипіноювою кислотою (AA).

На фіг. 2 представлена порошкова рентгенограма співкристала, утвореного між сполукою (2) і адипіноювою кислотою.

На фіг. 3 представлена порошкова рентгенограма співкристала, утвореного між сполукою (1) і лимонною кислотою.

На фіг. 4 представлена порошкова рентгенограма співкристала, утвореного між сполукою (1) і фумаровою кислотою.

На фіг. 5 представлена порошкова рентгенограма співкристала, утвореного між сполукою (1) і малеїноювою кислотою.

На фіг. 6 представлена порошкова рентгенограма співкристала, утвореного між сполукою (1) і бурштиноювою кислотою.

На фіг. 7 представлена порошкова рентгенограма співкристала, утвореного між сполукою (1) і бензойною кислотою.

На фіг. 8 представлена термограма термогравіметричного аналізу співкристала, утвореного між сполукою (1) і адипіноювою кислотою.

На фіг. 9 представлена термограма термогравіметричного аналізу співкристала, утвореного між сполукою (2) і адипіноювою кислотою.

На фіг. 10 представлена термограма диференціальної скануючої калориметрії співкристала, утвореного між сполукою (1) і адипіноювою кислотою.

На фіг. 11 представлена термограма диференціальної скануючої калориметрії співкристала, утвореного між сполукою (2) і адипіноювою кислотою.

На фіг. 12 представлений ЯМР-спектр співкристала у твердому стані, утвореного між сполукою (1) і адипіноювою кислотою.

На фіг. 13 представлений ЯМР-спектр співкристала у твердому стані, утвореного між сполукою (2) і адипіноювою кислотою.

На фіг. 14 представлена порошкова рентгенограма поліморфної форми А співкристала, утвореного між сполукою (1) і адипіноювою кислотою.

На фіг. 15 представлена порошкова рентгенограма поліморфної форми А співкристала, утвореного між сполукою (2) і адипіноювою кислотою.

На фіг. 16 представлений ЯМР-спектр поліморфної форми А співкристала у твердому стані, утвореного між сполукою (1) і адипіноювою кислотою.

На фіг. 17 представлений ЯМР-спектр поліморфної форми А співкристала у твердому стані, утвореного між сполукою (2) і адипіноювою кислотою.

На фіг. 18 представлений ЯМР-спектр поліморфної форми В співкристала у твердому стані, утвореного між сполукою (2) і адипіноювою кислотою.

На фіг. 19 представлена діаграма бінарної фази сполуки (2) і адипінової кислоти.

На фіг. 20 представлена діаграма розчинності при розрахованому значенні рН співкристала, утвореного між сполукою (2) і адипіноювою кислотою (при надлишковому вмісті адипінової кислоти), і сполуки (2) у вільній формі.

На фіг. 21 представлені профілі двофазового розчинення для: i) співкристала сполука (1):адипінова кислота, одержаного шляхом екструзії з розплаву (HME) і кристалізації із суспензії (SC); ii) HME 65:35: співкристала сполука (1):адипінова кислота, одержаного шляхом використання екструзії з розплаву, з 65 % мас. сполуки (1) і 35 % мас. адипінової кислоти; iii)

HME 75:25: співкристала сполука (1):адипінова кислота, одержаного при використанні екструзії з розплаву, з 75 % мас. сполуки (1) і 25 % мас. адипінової кислоти; iv) HME 80:20: співкристала, одержаного при використанні екструзії з розплаву, з 80 % мас. сполуки (1) і 20 % мас. адипінової кислоти; v) SC 80:20: кристалізованого із суспензії співкристала сполука (2):адипінова кислота з кінцевим вмістом сполуки (2) 79 % мас. і 21 % мас. адипінової кислоти; і vi) вільна форма: вільної форми сполуки (2).

На фіг. 22 представлена прогнозована частка, абсорбована на співкристалі, утвореному між сполукою (2) і адипіновою кислотою, і вільній формі сполуки (2).

На фіг. 23 представлена діаграма, що підсумовує Bliss-аналіз сполуки (2) у комбінації з набором цитотоксичних і нецитотоксичних агентів.

На фіг. 24 представлена діаграма, що підсумовує Bliss-аналіз сполуки (2) у комбінації з BMN-673 відповідно до типу пухлини.

На фіг. 25 представлена діаграма, що підсумовує Bliss-аналіз сполуки (2) у комбінації з етопозидом відповідно до типу пухлини.

На фіг. 26 представлена діаграма, що підсумовує Bliss-аналіз сполуки (2) у комбінації з блеоміцином відповідно до типу пухлини.

На фіг. 27 представлена діаграма, що підсумовує Bliss-аналіз сполуки (2) у комбінації з ерлотинібом відповідно до типу пухлини.

На фіг. 28 представлена діаграма, що підсумовує Bliss-аналіз сполуки (2) у комбінації з доксорубіцином відповідно до типу пухлини.

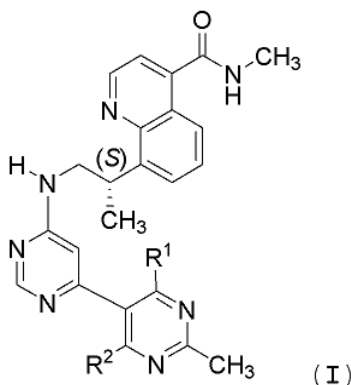
На фіг. 29 представлена діаграма, що підсумовує Bliss-аналіз сполуки (2) у комбінації з блеоміцином відповідно до типу пухлини.

На фіг. 30 представлена діаграма, що підсумовує Bliss-аналіз сполуки (2) у комбінації з карбоплатином відповідно до типу пухлини.

На фіг. 31 представлена діаграма, що підсумовує Bliss-аналіз сполуки (1) або сполуки (2) і стандарту комбінацій, що представляють інтерес, у тестах на чутливість до хіміотерапевтичних препаратів первинної пухлини у людини.

Короткий виклад суті винаходу

У першому аспекті, даний винахід стосується співкристала, що містить сполуку формули (I)



і утворювач співкристала (CCF), вибраний із групи, що складається з адипінової кислоти, лимонної кислоти, фумарової кислоти, малеїнової кислоти, бурштинової кислоти або бензойної кислоти, де кожний з  $R^1$  і  $R^2$  означає водень або дейтерій.

В іншому аспекті, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, яка включає співкристал сполуки формули (I), описаний вище. В одному втіленні, фармацевтична композиція, далі, включає розріджувач, розчинник, ексципієнт або носій.

Ще в іншому аспекті, даний винахід стосується евтектичної твердої композиції, яка включає: (a) співкристал, що містить сполуку формули (I) і утворювач співкристала, вибраний з адипінової кислоти, де кожний з  $R^1$  і  $R^2$  означає водень або дейтерій і де молярне співвідношення сполуки формули (I) і адипінової кислоти складає від приблизно 2 до 1; і (b) адипінову кислоту. Ще в іншому аспекті, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, яка включає таку евтектичну тверду композицію. В одному втіленні, фармацевтична композиція, далі, включає розріджувач, розчинник, ексципієнт або носій.

Інший аспект даного винаходу стосується способу одержання співкристала зі сполуки формули (I) і адипінової кислоти, лимонної кислоти, фумарової кислоти, малеїнової кислоти, бурштинової кислоти або бензойної кислоти. В одному втіленні, спосіб включає: одержання сполуки формули (I); одержання утворювача співкристала; подрібнювання, нагрівання, співсублімування, співрозплавлювання або введення в контакт у розчині сполуки формули (I) з

утворювачем співкристала, при умовах кристалізації, для того, щоб утворити співкристал у твердій фазі; і потім, необов'язково, виділення утвореного таким чином співкристала. В іншому втіленні, спосіб включає змішування сполуки формули (I) з адипіною кислотою, лимонною кислотою, фумаровою кислотою, малеїною кислотою, бурштиною кислотою або бензойною кислотою, при підвищеній температурі, до утворення співкристала. У деяких втіленнях, одержання співкристала зі сполуки формули (I) і CCF включає передбачення сполуки формули (I) і адипінової кислоти, лимонної кислоти, фумарової кислоти, малеїнової кислоти, бурштинової кислоти або бензойної кислоти в молярному співвідношенні від приблизно 1-1,2 до приблизно 1-3,6, відповідно.

Ще в іншому аспекті, даний винахід стосується способу модулювання хімічних або фізичних властивостей, що представляють інтерес (таких як температура плавлення, розчинність, розрідження, гігроскопічність і біодоступність), співкристала, який містить сполуку формули (I) і адипінову кислоту, лимонну кислоту, фумарову кислоту, малеїнову кислоту, бурштинову кислоту або бензойну кислоту. Даний спосіб включає стадії вимірювання хімічних або фізичних властивостей, що представляють інтерес, сполуки формули (I) і CCF; визначення молярної частки сполуки формули (I) і CCF, яка приводить, у результаті, до бажаного модулювання хімічних або фізичних властивостей, що представляють інтерес; і одержання співкристала з молярною часткою, як визначено.

Композиції і співкристали відповідно до даного винаходу можна застосовувати для лікування захворювань, що беруть участь в інгібуванні або пов'язані з інгібуванням DNA-ПК. Особливо, даний винахід стосується способу підвищення чутливості клітини до агента, що викликає ушкодження ДНК, який включає введення в контакт клітини зі співкристалом відповідно до даного винаходу або фармацевтичною композицією, що його містить.

Даний винахід, далі, стосується способів потенціювання лікувальної схеми для лікування ракового захворювання, яка включає введення індивідууму, що потребує цього, ефективної кількості співкристала відповідно до даного винаходу або фармацевтичної композиції, що його містить. В одному втіленні, лікувальна схема для лікування ракового захворювання включає променеви терапію.

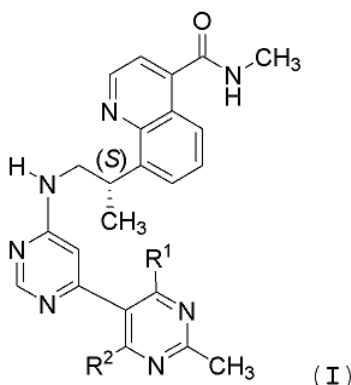
Даний винахід також стосується способів лікування ракового захворювання у тварини, які включають введення тварині ефективної кількості співкристала або фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу. Даний винахід, далі, стосується способів інгібування росту ракових клітин, включаючи процеси клітинної проліферації, інвазивність і метастазування в біологічних системах. Ці способи включають застосування такого співкристала або фармацевтичної композиції для інгібування росту ракових клітин.

Даний винахід стосується способу інгібування активності DNA-ПК у біологічному зразку, який включає введення в контакт біологічного зразка зі співкристалом або фармацевтичною композицією відповідно до даного винаходу.

Також, у рамки даного винаходу входить спосіб лікування захворювань, розкритих у даному контексті, як, наприклад, ракове захворювання, який включає введення суб'єкту, що потребує цього, терапевтично ефективного кількості співкристала відповідно до даного винаходу або композиції відповідно до даного винаходу.

Докладний опис даного винаходу

В одному аспекті, даний винахід стосується співкристалів, що включають сполуку формули (I)



і утворювач співкристала (CCF), вибраний із групи, що складається з адипінової кислоти, лимонної кислоти, фумарової кислоти, малеїнової кислоти, бурштинової кислоти або бензойної кислоти, де кожний з R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> означає водень або дейтерій.

В одному втіленні, сполука формули (I) являє собою (S)-N-метил-8-(1-((2'-метил-[4,5'-біпіримідин]-6-іл)аміно)пропан-2-іл)хінолін-4-карбоксамід (Сполука 1).

В іншому втіленні, сполука формули (I) являє собою (S)-N-метил-8-(1-((2'-метил-4',6'-дидейтеро-[4,5'-біпіримідин]-6-іл)аміно)пропан-2-іл)хінолін-4-карбоксамід (Сполука 2).

5 В одному втіленні, даний винахід стосується співкристала, який включає сполуку формули (I) і адипінову кислоту як CCF. В подальшому втіленні, порошкова рентгенограма цього співкристала показує піки відбиття при приблизно 6,46, 7,91, 11,92, 12,26, 12,99, 14,19, 18,68 і 19,07 θ. В іншому втіленні, порошкова рентгенограма цього співкристала показує піки відбиття, як показано на фіг. 1. Ще в іншому втіленні, порошкова рентгенограма цього співкристала показує піки відбиття, як показано на фіг. 2. Ще в іншому подальшому втіленні, термограма диференціальної скануючої калориметрії (DSC) цього кристала показує температури плавлення, що складають приблизно 195 °C і приблизно 245 °C.

10 В одному втіленні, даний винахід стосується співкристала, який включає сполуку формули (I) і лимонну кислоту як CCF. В одному втіленні, порошкова рентгенограма цього співкристала показує піки відбиття при приблизно 7,44, 8,29, 11,35, 13,26, 15,49, 21,55 і 23,57 θ. В іншому втіленні, порошкова рентгенограма цього співкристала показує піки відбиття, як показано на фіг. 3. Ще в іншому втіленні, сполука формули (I) і CCF знаходяться як у твердому стані (наприклад, кристалічному), так і нековалентно зв'язані (тобто шляхом водневого зв'язку).

20 В одному втіленні, даний винахід стосується співкристала, який включає сполуку формули (I) і фумарову кислоту як CCF. В одному втіленні, порошкова рентгенограма цього співкристала показує піки відбиття при приблизно 8,26, 10,11, 14,97, 16,61, 17,22, 25,20 і 26,01 θ. В іншому втіленні, порошкова рентгенограма цього співкристала показує піки відбиття, як показано на фіг. 4. Ще в іншому втіленні, сполука формули (I) і CCF знаходяться як у твердому стані (наприклад, кристалічному), так і нековалентно зв'язані (тобто шляхом водневого зв'язку).

25 В одному втіленні, даний винахід стосується співкристала, який включає сполуку формули (I) і малеїнову кислоту як CCF. В одному втіленні, порошкова рентгенограма цього співкристала показує піки відбиття при приблизно 6,21, 10,43, 11,28, 12,41, 13,26, 18,87 і 21,08 θ. В іншому втіленні, порошкова рентгенограма цього співкристала показує піки відбиття, як показано на фіг. 5. Ще в іншому втіленні, сполука формули (I) і CCF знаходяться як у твердому стані (наприклад, кристалічному), так і нековалентно зв'язані (тобто шляхом водневого зв'язку).

30 В одному втіленні, даний винахід стосується співкристала, який включає сполуку формули (I) і бурштинову кислоту як CCF. В одному втіленні, порошкова рентгенограма цього співкристала показує піки відбиття при приблизно 8,02, 12,34, 14,78, 17,32, 19,56 і 20,06 θ. В іншому втіленні, порошкова рентгенограма цього співкристала показує піки відбиття, як показано на фіг. 6. В іншому втіленні, сполука формули (I) і CCF знаходяться як у твердому стані (наприклад, кристалічному), так і нековалентно зв'язані (тобто шляхом водневого зв'язку).

35 Ще в іншому втіленні, даний винахід стосується співкристала, який включає сполуку формули (I) і бензойну кислоту як CCF. В одному втіленні, порошкова рентгенограма цього співкристала показує піки відбиття при приблизно 8,70, 13,90, 15,62, 17,65, 18,15, 20,77 і 24,72 θ. В іншому втіленні, порошкова рентгенограма цього співкристала показує піки відбиття, як показано на фіг. 7. В іншому втіленні, сполука формули (I) і CCF знаходяться як у твердому стані (наприклад, кристалічному), так і нековалентно зв'язані.

40 В одному втіленні, даний винахід стосується співкристалів формули (Сполука 1)<sub>n</sub>:(AA)<sub>m</sub>, де n означає 1 і m означає між 0,4 і 2,1. В одному втіленні, n означає 1 і m означає між 0,9 і 3,1. В одному втіленні, для співкристалів, що містять адипінову кислоту, n означає приблизно 2 і m означає приблизно 1. В одному втіленні, для співкристалів, що містять адипінову кислоту, n означає приблизно 2 і m означає приблизно 1.

45 В іншому втіленні, даний винахід стосується співкристалів формули (Сполука 2)<sub>n</sub>:(AA)<sub>m</sub>, де n означає 1 і m означає між 0,4 і 2,1. В одному втіленні, для співкристалів, що містять адипінову кислоту, n означає приблизно 2 і m означає приблизно 1.

50 В іншому втіленні, даний винахід стосується співкристала зі сполуки формули (I) і CCF у вигляді адипінової кислоти, лимонної кислоти, фумарової кислоти, малеїнової кислоти, бурштинової кислоти або бензойної кислоти, де співкристал знаходиться у твердому стані при кімнатній температурі і сполука формули (I) і CCF взаємодіють за допомогою нековалентних зв'язків. У деяких втіленнях, взаємодії за допомогою нековалентного зв'язку між сполукою формули (I) і CCF включають водневий зв'язок і сили Ван-дер-Ваальса. В одному втіленні, CCF являє собою адипінову кислоту.

55 В одному втіленні, даний винахід стосується співкристала зі сполуки (1) і адипінової кислоти як CCF, де молярне співвідношення сполуки (1) і адипінової кислоти складає приблизно 2:1.

60 В іншому втіленні, даний винахід стосується співкристала зі сполуки (2) і адипінової кислоти

як CCF, де молярне співвідношення сполуки (2) і адипінової кислоти складає приблизно 2:1.

В іншому втіленні, співкристал зі сполуки (2) і адипінової кислоти як CCF (співкристал адипінової кислоти зі сполукою (2)) знаходиться в поліморфній формі А або В. Поліморфні форми А і В являють собою два конформаційних поліморфи співкристала адипінової кислоти зі сполукою (2). Ще в іншому втіленні, співкристал зі сполуки (1) і адипінової кислоти як CCF (співкристал адипінової кислоти зі сполукою (1)) знаходиться в поліморфній формі А або В. Поліморфні форми А і В являють собою два конформаційних поліморфи співкристала адипінової кислоти зі сполукою (1) і їх, у твердому стані,  $^{13}\text{C}$ -спектри ядерного магнітного резонансу, по суті, є такими ж, як такі для поліморфних форм А і В сполуки (2).

В одному конкретному втіленні, поліморфна форма А характеризується за допомогою піків  $^{13}\text{C}$ -спектроскопії ядерного магнітного резонансу твердого тіла при приблизно 117,1, 96,8, 95,7, 27,6, 14,8 част./млн. В іншому конкретному втіленні, поліморфна форма А характеризується за допомогою піків  $^{13}\text{C}$ -спектроскопії ядерного магнітного резонансу твердого тіла при приблизно 161,6, 154,5, 117,1, 96,8, 95,7, 51,5, 50,2, 27,6, 25,6, 18,5 і 14,8 част./млн. Ще в іншому конкретному втіленні, поліморфна форма А характеризується за допомогою піків  $^{13}\text{C}$ -спектроскопії ядерного магнітного резонансу твердого тіла при приблизно 179,4, 168,4, 161,6, 158,3, 154,5, 147,8, 145,7, 143,2, 141,8, 124,6, 117,1, 96,8, 95,7, 51,5, 50,2, 31,2, 30,1, 27,6, 25,6, 18,5 і 14,8 част./млн. Ще в іншому конкретному втіленні, поліморфна форма А характеризується за допомогою піків  $^{13}\text{C}$ -спектроскопії ядерного магнітного резонансу твердого тіла, як показано на фіг. 16 або 17.

В одному конкретному втіленні, поліморфна форма В характеризується за допомогою піків  $^{13}\text{C}$ -спектроскопії ядерного магнітного резонансу твердого тіла при приблизно 117,9, 97,3, 94,0, 26,7 і 15,7 част./млн. В іншому конкретному втіленні, поліморфна форма В характеризується за допомогою піків  $^{13}\text{C}$ -спектроскопії ядерного магнітного резонансу твердого тіла при приблизно 161,7, 153,8, 117,9, 97,3, 94,0, 50,7, 25,3, 26,7, 18,8 і 15,7 част./млн. Ще в іншому конкретному втіленні, поліморфна форма В характеризується за допомогою піків  $^{13}\text{C}$ -спектроскопії ядерного магнітного резонансу твердого тіла при приблизно 179,1, 168,3, 158,1, 147,2, 142,4, 125,8, 124,5, 117,9, 97,3, 94,0, 32,3, 30,1, 26,7 і 15,7 част./млн. Ще в іншому конкретному втіленні, форма В характеризується за допомогою піків  $^{13}\text{C}$ -спектроскопії ядерного магнітного резонансу твердого тіла, як показано на фіг. 17.

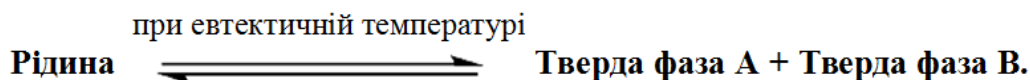
Ще в іншому втіленні, співкристал зі сполуки (2) і CCF у вигляді адипінової кислоти (співкристал адипінової кислоти зі сполукою (2)) являє собою суміш поліморфних форм А і В. Ще в іншому втіленні, співкристал зі сполуки (1) і CCF у вигляді адипінової кислоти (співкристал адипінової кислоти зі сполукою (1)) являє собою суміш поліморфних форм А і В.

Даний винахід охоплює співкристали зі сполуки формули (I) і CCF, описані вище, у виділеній чистій формі або у вигляді суміші, як тверду композицію, коли змішані з іншими речовинами, як, наприклад, вільна форма сполуки формули (I) або вільна форма CCF. В одному втіленні, даний винахід стосується фармацевтично прийнятних композицій, які включають співкристали зі сполуки формули (I) і CCF, описані вище, і додатковий вільний CCF. В одному конкретному втіленні, композиції включають співкристали зі сполуки (1) або (2) і адипінової кислоти як CCF, як описано вище, і додаткову адипінову кислоту. У деяких конкретних втіленнях, загальне молярне співвідношення сполуки формули (I) і CCF (як частина співкристалів, так і вільний CCF, наприклад адипінова кислота в співкристалах і вільна адипінова кислота) у таких композиціях знаходиться в діапазоні від приблизно 1:0,55 до приблизно 1:100. В інших конкретних втіленнях, загальне молярне співвідношення сполуки формули (I) і CCF у таких композиціях знаходиться в діапазоні від приблизно 1:0,55 до приблизно 1:50. В інших конкретних втіленнях, загальне молярне співвідношення сполуки формули (I) і CCF у таких композиціях знаходиться в діапазоні від приблизно 1:0,55 до приблизно 1:10. У деяких конкретних втіленнях, загальне масове співвідношення сполуки формули (I) і CCF у таких композиціях знаходиться в діапазоні від приблизно 85 % мас.:15 % мас. до приблизно 60 % мас.:40 % мас. В інших конкретних втіленнях, загальне масове співвідношення сполуки формули (I) і CCF у таких композиціях знаходиться в діапазоні від приблизно 70 % мас.:30 % мас. до приблизно 60 % мас.:40 % мас. Ще в інших втіленнях, загальне масове співвідношення сполуки формули (I) і CCF у таких композиціях складає приблизно 65 % мас.:35 % мас.

В іншому втіленні, даний винахід стосується евтектичних твердих композицій, які включають: (а) співкристал, що містить сполуку формули (I) і CCF, вибраний з адипінової кислоти, де кожний з  $\text{R}^1$  і  $\text{R}^2$  означає водень або дейтерій і де молярне співвідношення сполуки формули (I) і адипінової кислоти складає приблизно від 2 до 1; і (b) адипінову кислоту. Як використовується в даному контексті, термін "евтектична тверда речовина" означає тверду речовину, утворювану евтектичною реакцією, відомою в даній галузі. Без прив'язки до



конкретної теорії, евтектичну реакцію визначають наступним чином:



5 При евтектичній реакції, одна рідка фаза і дві твердих фази, усі, співіснують у один і той же час і знаходяться в хімічній рівновазі. Після охолодження утворюється надрешітка або мікроструктура, з якої одночасно вивільняються всі її компоненти в рідкій суміші (розплави) при конкретній температурі (евтектична температура).

10 В одному втіленні, загальне масове співвідношення сполуки формули (I) і адипінової кислоти в евтектичних твердих композиціях знаходиться в діапазоні від приблизно 70 % мас.:30 % мас. до приблизно 60 % мас.:40 % мас. Ще в іншому втіленні, загальне масове співвідношення сполуки формули (I) і адипінової кислоти знаходиться в діапазоні приблизно 65 % мас.:35 % мас. Ще в іншому втіленні, молярне співвідношення в співкристалі сполуки формули (I) і адипінової кислоти складає приблизно від 1 до 1,03.

15 Чиста форма означає, що конкретний співкристал або поліморфна форма включає вище 95 % (мас./мас.), наприклад вище 98 % (мас./мас.), вище 99 % (мас./мас.), вище 99,5 % (мас./мас.) або вище 99,9 % (мас./мас.).

20 Більш конкретно, даний винахід також стосується фармацевтично прийнятних композицій, де кожний зі співкристалів або поліморфних форм представлений у формі композиції або суміші поліморфної форми з однією або більше іншими кристалічними формами, сольватами, аморфними речовинами або іншими поліморфними формами або їх комбінаціями. Наприклад, в одному втіленні, композиції включають форму А співкристала адипінової кислоти і сполуки (2) разом з однією або більше іншими поліморфними формами сполуки (2), як, наприклад, аморфні форми, гідрати, сольвати і/або інші форми або їх комбінації. В одному конкретному втіленні, композиції містять форму А співкристала адипінової кислоти і сполуки (2) разом з формою В співкристала адипінової кислоти і сполуки (2). Більш конкретно, композиція може містити від слідових кількостей аж до 100 % конкретної поліморфної форми або будь-яку кількість, наприклад, у діапазоні від 0,1 % мас. до 0,5 % мас., від 0,1 % мас. до 1 % мас., від 0,1 % мас. до 2 % мас., від 0,1 % мас. до 5 % мас., від 0,1 % мас. до 10 % мас., від 0,1 % мас. до 20 % мас., від 0,1 % мас. до 30 % мас., від 0,1 % мас. до 40 % мас., від 0,1 % мас. до 50 % мас., від 1 % мас. до 50 % мас. або від 10 % мас. до 50 % мас., у розрахунку на загальну кількість сполуки формули (I) у композиції. Альтернативно, композиція може містити щонайменше 50 % мас., 60 % мас., 70 % мас., 80 % мас., 90 % мас., 95 % мас., 97 % мас., 98 % мас., 99 % мас., 99,5 % мас. або 99,9 % мас. конкретної поліморфної форми, у розрахунку на загальну кількість сполуки формули (I) у композиції.

35 В одному втіленні, сполуки згідно з даним винаходом одержують у формі індивідуального енантіомера, щонайменше на 95 %, щонайменше на 97 % і щонайменше на 99 % вільного від відповідного енантіомера.

40 В подальшому втіленні, сполуки згідно з даним винаходом знаходяться у формі (+)-енантіомера, щонайменше на 95 % вільного від відповідного (-)-енантіомера.

В подальшому втіленні, сполуки згідно з даним винаходом знаходяться у формі (+)-енантіомера, щонайменше на 97 % вільного від відповідного (-)-енантіомера.

В подальшому втіленні, сполуки згідно з даним винаходом знаходяться у формі (+)-енантіомера, щонайменше на 99 % вільного від відповідного (-)-енантіомера.

45 В подальшому втіленні, сполуки згідно з даним винаходом знаходяться у формі (-)-енантіомера, щонайменше на 95 % вільного від відповідного (+)-енантіомера.

В подальшому втіленні, сполуки згідно з даним винаходом знаходяться у формі (-)-енантіомера, щонайменше на 97 % вільного від відповідного (+)-енантіомера.

50 В подальшому втіленні, сполуки згідно з даним винаходом знаходяться у формі (-)-енантіомера, щонайменше на 99 % вільного від відповідного (+)-енантіомера.

Даний винахід також стосується способів одержання співкристалів, описаних вище. В одному втіленні, способи включають подрібнювання, нагрівання, співсублімування, співрозплавлення або контактування або (S)-N-метил-8-(1-((2'-метил-[4,5'-біпіримідин]-6-іл)аміно)пропан-2-іл)хінолін-4-карбоксаміду, або (S)-N-метил-8-(1-((2'-метил-4',6'-дидейтеро-[4,5'-біпіримідин]-6-іл)аміно)пропан-2-іл)хінолін-4-карбоксаміду з утворювачем співкристала, при умовах кристалізації, для того, щоб утворити співкристал у твердій фазі, де утворювач співкристала вибирають із групи, що складається з адипінової кислоти, лимонної кислоти, фумарової кислоти, малеїнової кислоти, бурштинової кислоти або бензойної кислоти.

В іншому втіленні, способи включають змішування сполуки формули (I) з CCF, вибраним з

групи, що складається з адипінової кислоти, лимонної кислоти, фумарової кислоти, малеїнової кислоти, бурштинової кислоти або бензойної кислоти, при підвищеній температурі, для утворення співкристала. Сполуку формули (I) можна змішувати з CCF до утворення суміші сполуки і CCF, і потім суміш зі сполуки і CCF нагрівають при підвищеній температурі до утворення співкристала. Альтернативно, стадії змішування і нагрівання можна здійснювати одночасно.

В одному конкретному втіленні, CCF являє собою адипінову кислоту і сполуку формули (I) змішують з адипіновою кислотою при підвищеній температурі, у діапазоні від приблизно 110 °C до приблизно 195 °C, до утворення співкристала. В іншому конкретному втіленні, підвищена температура знаходиться в діапазоні від приблизно 130 °C до приблизно 180 °C або в діапазоні від приблизно 140 °C до приблизно 160 °C.

В іншому конкретному втіленні, CCF являє собою адипінову кислоту і змішують від 10 % мас. до приблизно 85 % мас. сполуки (I) і від приблизно 90 % мас. до 15 % мас. адипінової кислоти. Ще в іншому конкретному втіленні, сполука (I) складає від приблизно 30 % мас. до приблизно 80 % мас. і адипінова кислота складає від приблизно 70 % мас. до приблизно 20 % мас. Ще в іншому конкретному втіленні, сполука (I) складає від приблизно 50 % мас. до приблизно 80 % мас. і адипінова кислота складає від приблизно 50 % мас. до приблизно 20 % мас. Ще в іншому конкретному втіленні, сполука (I) складає від приблизно 60 % мас. до приблизно 70 % мас. і адипінова кислота складає від приблизно 40 % мас. до приблизно 30 % мас. Ще в іншому конкретному втіленні, сполука (I) складає приблизно 65 % мас. і адипінова кислота складає приблизно 35 % мас.

Ще в іншому втіленні, способи включають: передбачення сполуки формули (I); передбачення утворювача співкристала; подрібнювання, нагрівання, співсублімування, співрозплавлення або введення в контакт у розчині сполуки формули (I) з утворювачем співкристала, при умовах кристалізації, для того, щоб утворити співкристал у твердій фазі; і потім, необов'язково, виділення утвореного таким чином співкристала. У деяких конкретних втіленнях, одержання співкристала зі сполуки формули (I) і CCF включає передбачення сполуки формули (I) і адипінової кислоти, лимонної кислоти, фумарової кислоти, малеїнової кислоти, бурштинової кислоти або бензойної кислоти в молярному співвідношенні від приблизно 1-0,55 до приблизно 1-3,6, відповідно. У деяких конкретних втіленнях, одержання співкристала зі сполуки формули (I) і CCF включає передбачення сполуки формули (I) і адипінової кислоти, лимонної кислоти, фумарової кислоти, малеїнової кислоти, бурштинової кислоти або бензойної кислоти в молярному співвідношенні від приблизно 1-1,2 до приблизно 1-3,6, відповідно.

Ще в іншому втіленні, даний винахід стосується способів модулювання хімічних або фізичних властивостей, що представляють інтерес (таких як температура плавлення, розчинність, розрідження, гігроскопічність і біодоступність), співкристала, що містить сполуку формули (I) і адипінову кислоту, лимонну кислоту, фумарову кислоту, малеїнову кислоту, бурштинову кислоту або бензойну кислоту. Ці способи включають: визначення хімічних або фізичних властивостей, що представляють інтерес, сполуки формули (I) і CCF; визначення молярної частки сполуки формули (I) і CCF, що приводить, у результаті, до бажаного модулювання хімічних або фізичних властивостей, що представляють інтерес; і одержання співкристала з молярною часткою, як визначено.

Як використовується в даному контексті, використовують наступні визначення, за винятком інакше зазначеного. Для цілей даного винаходу, хімічні елементи ідентифікують відповідно до Періодичної Таблиці Елементів, версія CAS, і Handbook of Chemistry and Physics, 75-е вид., 1994. Додатково, загальні принципи органічної хімії описані в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, і "March's Advanced Organic Chemistry", 5-е вид., Smith M.B. and March J., вид. John Wiley & Sons, New York: 2001, повний зміст яких включений в даний контекст шляхом посилання.

Для позначень піків відбиття порошкової рентгенограми, термін "приблизно" означає діапазон  $\pm 0,2$  відносно встановленого значення. Для  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектрів ядерного магнітного резонансу твердого тіла, під терміном "приблизно" мають на увазі діапазон  $\pm 0,1$  відносно встановленого значення. Іншим чином, під терміном "приблизно" мають на увазі значення  $\pm 10\%$  від встановленого значення. Коли цей термін стосується ряду числових значень, то застосовний до кожного зі значень у цьому ряді.

Для сполук відповідно до даного винаходу, у яких  $\text{R}^1$  або  $\text{R}^2$  означає дейтерій, співвідношення дейтерію і водню складає щонайменше 5 до 1. У деяких втіленнях, співвідношення дейтерію і водню складає щонайменше 9 до 1. В інших втіленнях, співвідношення дейтерію і водню складає щонайменше 19 до 1.

Способи одержання й охарактеризовування співкристала добре документовані в літературі.

Див., наприклад, Trask і ін., Chem. Commun., 2004, 890-891; і Almarsson O. and Zaworotko M.J., Chem. Commun., 2004, 1889-1896. Загалом, ці способи також є придатними для одержання й охарактеризовування співкристалів відповідно до даного винаходу.

Приклади одержання співкристалів з активним фармацевтичним інгредієнтом і CCF включають екструзію з розплаву, розмелювання на кульовому млині, плавлення в реакційному блоці, випарювання розчинника, конверсію в суспензію, змішування, сублімування або формування. У випадку способу розмелювання на кульовому млині, деякі молярні співвідношення компонентів співкристала (наприклад, сполука, що представляє інтерес, як, наприклад, сполука формули (I) відповідно до даного винаходу і CCF) змішують і розмелюють за допомогою кульового млина. Необов'язково, до суміші, розмелюваної за допомогою кульового млина, можна додавати розчинник, такий як метилетилкетон, хлороформ і/або воду. Після розмелювання, суміш можна висушувати у вакуумі або при кімнатній температурі, або при умовах нагрівання, при яких звичайно одержують порошкоподібний продукт. При способі плавлення, змішують компоненти співкристала (наприклад, CCF і сполуку формули (I)), необов'язково з розчинником, таким як ацетонітрил. Суміш потім поміщають у реакційний блок з кришкою, що закривається, і потім нагрівають до ендотермічної реакції. Одержану суміш потім охолоджують і розчинник, якщо використовується, видаляють. У випадку способу випарювання розчинника, кожен компонент співкристала спочатку розчиняють у розчиннику (наприклад, змішаний розчинник, такий як азеотропна суміш метанолу і дихлорметану або толуолу й ацетонітрилу (наприклад, 50/50 по об'єму)), і розчини потім змішують разом. Суміш потім залишають відстоюватися і розчинник випарюють досуха до одержання співкристала. У випадку способу екструзії з розплаву (HME), новий продукт (екструдат) одержують шляхом екструзії розплаву через отвір або головку (екструдер), при контрольованих умовах, таких як температура, змішування, швидкість подачі і тиск. Екструдер звичайно включає платформу, яка підтримує рухомий механізм, циліндр екструдера, обертовий гвинт, розташований на валу гвинта, і голівку екструдера для надання продукту визначеної форми. Альтернативно, голівку екструдера можна видаляти і продукт можна формувати іншими способами. Типово, параметри процесу контролюють за допомогою зв'язку з центральним електронним блоком керування. Рухомий механізм екструдера звичайно включає мотор, коробку передач, зчеплення й опорну частину, де барабан і гвинт, як правило, використовують у блоково-модульній конфігурації. У випадку даного винаходу можна використовувати будь-які придатні технології HME, відомі в даній галузі, наприклад Gavin P. Andrews і ін., "Hot-melt extrusion: an emerging drug delivery technology", Pharmaceutical Technology Europe, том 21, Issue 1 (2009). В одному втіленні, співкристали відповідно до даного винаходу одержують за допомогою екструзії з розплаву.

Приклади способів охарактеризовування включають термогравіметричний аналіз (TGA), диференціальну скануючу калориметрію (DSC), порошкову рентгенографію (XRPD), спектроскопію ядерного магнітного резонансу твердого тіла (ss-NMR), аналізи розчинності, динамічну сорбцію парів, аналіз поглинання інфрачервоного випромінювання і стабільність суспензії. TGA можна використовувати для дослідження присутності залишкових розчинників у зразку співкристала і для ідентифікації температури, при якій відбувається деструкція кожного зразка співкристала. DSC можна використовувати для відстеження термопереходу, що відбувається в зразку співкристала, у вигляді функції температури, і визначення точки плавлення кожного зразка співкристала. Порошкову рентгенографію можна використовувати для структурної характеристики співкристала. Аналіз розчинності можна здійснювати по відображенню змін у фізичному стані кожного зразка співкристала. Аналіз стабільності суспензії можна використовувати для визначення хімічної стабільності зразка співкристала в розчиннику.

#### Фармацевтично прийнятні солі

Даний винахід також охоплює співкристали, утворені з фармацевтично прийнятними солями сполук формули (I). Також, комбінована терапія відповідно до даного винаходу, обговорювана нижче, включає введення сполук формули (I) і їх фармацевтично прийнятних солей, і їх співкристалів, описаних у даному контексті. Для лікування, сполуки формули (I) можуть існувати у вільній формі або, якщо придатно, у вигляді фармацевтично прийнятної солі.

Фраза "фармацевтично прийнятна сіль" означає будь-яку нетоксичну сіль сполуки відповідно до даного винаходу, яка, після введення реципієнту, здатна забезпечувати, або прямо, або непрямо, доставку сполуки відповідно до даного винаходу або інгібуючого активного метаболіту або його залишку. Як використовується в даному контексті, термін "інгібуючий активний метаболіт або його залишок" означає, що метаболіт або його залишок також являє собою інгібітор DNA-PK.

Фармацевтично прийнятні солі є добре відомими в даній галузі. Наприклад, Berge S.M. і ін. описують фармацевтично прийнятні солі більш детально в статті в J. Pharmaceutical Sciences,

1977, 66, 1-19, включений в даний контекст шляхом посилання. Фармацевтично прийнятні солі сполук відповідно до даного винаходу включають такі, одержані з придатними неорганічними й органічними кислотами і основами. Ці солі можна одержувати *in situ*, під час заключного виділення й очищення сполук. Адитивні солі з кислотами можна одержувати 1) шляхом введення у взаємодію очищеної сполуки в її формі вільної основи з придатною органічною або неорганічною кислотою і 2) шляхом виділення таким чином одержаної солі.

Прикладами фармацевтично прийнятних нетоксичних адитивних солей з кислотами є солі аміногрупи, утворені з неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, бромоводнева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота і хлорна кислота, або з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота або маленова кислота, або шляхом застосування інших способів, використовуваних у даній галузі, таких як іонний обмін.

Інші фармацевтично прийнятні солі включають адипат, альгінат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бісульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропіонат, диглюконат, додецилсульфат, етансульфонат, форміат, фумарат, глюкогептонат, гліцерофосфат, гліколят, глюконат, гліколят, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксіетансульфонат, лактобіонат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, нітрат, олеат, оксалат, пальмітат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, фосфат, пікрат, півалат, пропіонат, саліцилат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тіоціанат, п-толуолсульфонат, ундеканоат, валерат і т. п.

Адитивні солі з основами можна одержувати 1) шляхом введення у взаємодію очищеної сполуки в її кислотній формі з придатною органічною або неорганічною основою і 2) шляхом виділення таким чином одержаної солі. Солі, одержані з відповідними основами, включають солі лужних металів (як, наприклад, натрій, літій і калій), солі лужноземельних металів (як, наприклад, магній і кальцій), амонієві солі і солі  $N^+(C_{1-4}\text{-алкіл})_4$ . Даний винахід також охоплює кватернізацію будь-яких основних груп сполук, що містять азот, розкритих у даному контексті. Розчинні або дисперговані у воді або маслі продукти можна одержувати за допомогою подібної кватернізації.

Далі, фармацевтично прийнятні солі включають, якщо відповідає, нетоксичні катіони амонію, четвертинного амонію й аміну, утворені з використанням протиіонів, таких як галогенід, гідроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нітрат, (нижчий алкіл)сульфонат і арилсульфонат. Інші кислоти і основи, коли самі фармацевтично неприйнятні, можна використовувати для одержання солей, придатних як проміжні продукти при одержанні сполук відповідно до даного винаходу і їх фармацевтично прийнятних адитивних солей з кислотами або основами.

Застосування співкристалів і фармацевтичних композицій відповідно до даного винаходу

Ефективну кількість співкристала або фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу можна використовувати для лікування захворювань, причетних до ракового захворювання або пов'язаних з ним. Ефективна кількість являє собою кількість, яка необхідна для надання терапевтичного ефекту суб'єкту, що піддається лікуванню, наприклад пацієнту. Як використовується в даному контексті, терміни "суб'єкт" і "пацієнт" використовуються взаємозамінно. Терміни "суб'єкт" і "пацієнт" стосуються тварини (наприклад, птиця, така як курка, перепелиця або індичка, або ссавець), особливо "ссавець" включає неприматів (наприклад, корова, свиня, кінь, вівця, кролик, морська свинка, щур, кішка, собака і миша) і приматів (наприклад, мавпа, шимпанзе і людина), більш конкретно людини. В одному втіленні, суб'єкт являє собою тварину, що не є людиною, таку як сільськогосподарська тварина (наприклад, кінь, корова, свиня або вівця) або домашня тварина (наприклад, собака, кішка, морська свинка або кролик). У переважному втіленні, суб'єкт означає "людину".

Точна кількість сполуки, що вводиться суб'єкту, залежить від способу введення, типу і тяжкості ракового захворювання і характеристик суб'єкта, як, наприклад, загальний стан здоров'я, вік, статевая ознака, маса тіла і переносимість лікарських засобів. Кваліфікований лікар повинен бути здатний визначати відповідні дозування залежно від цих і інших факторів. Коли здійснюють спільне введення з іншими агентами, наприклад, коли вводять разом з протираковим лікарським препаратом, "ефективна кількість" другого агента залежить від типу використовуваного лікарського засобу. Придатні дозування є відомими для схвалених для застосування агентів і можуть бути встановлені кваліфікованим лікарем відповідно до стану суб'єкта, типу(ів) стану(ів), який(і) піддають лікуванню, і кількості використовуваної сполуки, розкритої в даному контексті. У випадках, де кількість точно не зазначена, повинна бути передбачена ефективна кількість. Як правило, схему прийому лікарського засобу можна вибирати відповідно до множини факторів, включаючи порушення, що піддають лікуванню, і

тяжкість порушення; активність використовуваної конкретної сполуки; використовувану конкретну композицію; вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, статеву ознаку і дієту пацієнта; час введення, шлях введення і швидкість екскреції використовуваної конкретної сполуки; функцію нирок і печінки суб'єкта і використовувану конкретну сполуку або її сіль, тривалість лікування; лікарські засоби, використовувані в комбінації або сполучувані з використовуваною конкретною сполукою, і тому подібні фактори, добре відомі в медичній практиці. Кваліфікований лікар може без складності визначати і призначати ефективну кількість сполук, розкритих у даному контексті, яка вимагається для лікування, попередження, інгібування (повністю або частково) або уповільнення прогресування захворювання.

Ефективна кількість співкристала або фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу складає від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 200 мг/кг маси тіла на добу. В одному втіленні, ефективна кількість співкристала або фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу складає від приблизно 1 мг/кг до приблизно 50 мг/кг маси тіла на добу. В іншому втіленні, ефективна кількість співкристала або фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу складає від приблизно 2 мг/кг до приблизно 20 мг/кг маси тіла на добу. Ефективні дози також можуть варіюватися, як відомо кваліфікованому фахівцю в даній галузі, залежно від шляху введення, використовуваного ексципієнта і можливості спільного використання з іншими терапіями, включаючи застосування інших терапевтичних агентів і/або іншої терапії.

Співкристали або фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можна вводити суб'єкту, що потребує цього (наприклад, клітини, тканина або пацієнт (включаючи тварину або людину)), за допомогою будь-якого способу, який дозволяє здійснювати доставку сполуки формули (I), наприклад, перорально, внутрішньовенно або парентерально. Наприклад, ці композиції можна вводити за допомогою пігулок, таблеток, капсул, аерозолів, супозиторіїв, рідких готових лікарських форм для проковтування або ін'єкції.

Як описано вище, фармацевтично прийнятні композиції згідно з даним винаходом додатково містять фармацевтично прийнятний носій, допоміжну речовину або наповнювач, який, як використовується в даному контексті, включає будь-який і всі розчинники, розріджувачі або інший рідкий наповнювач, допоміжні для диспергування або суспендування речовини, поверхнево-активні агенти, ізотонічні агенти, загусники або емульгуючі агенти, консерванти, тверді зв'язуючі агенти, мастильні речовини і т. п., придатні для бажаної конкретної лікарської форми. У посібниках Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21-е вид., 2005, вид. Troy D.B., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, і Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, вид. Swarbrick J. and Boylan J.C., 1988-1999, Marcel Dekker, New York, змісти кожного з яких включені в даний контекст шляхом посилання, розкриті різні носії, використовувані в готових фармацевтично прийнятних композиціях, і відомі способи їх одержання. За винятком випадків, коли яке-небудь стандартне середовище-носіє є несумісним зі сполуками відповідно до даного винаходу, як, наприклад, за рахунок продукування якого-небудь небажаного біологічного ефекту або в інших відношеннях взаємодії шкідливим чином з будь-яким(и) іншим(и) компонентом(ами) фармацевтично прийнятної композиції, його використання розглядається в рамках даного винаходу.

Фармацевтично прийнятний носій може містити інертні інгредієнти, які не інгібують надмірно біологічну активність сполук. Фармацевтично прийнятні носії повинні бути біосумісними, наприклад нетоксичними, незапальними, неімуногенними або позбавленими інших небажаних реакцій або побічних ефектів після введення суб'єкту. Можна використовувати стандартні способи одержання фармацевтичних композицій.

Деякі приклади речовин, що можуть служити як фармацевтично прийнятні носії, включають, але не обмежуючись цим, іонообмінники, оксид алюмінію, стеарат алюмінію, лецитин, сироваткові білки (такі як людський сироватковий альбумін), забуферювальні речовини (такі як Twin 80, фосфати, гліцин, сорбінова кислота або сорбат калію), суміші неповних гліцеридів насичених рослинних жирних кислот, воду, солі або електроліти (такі як протамінсульфат, динатрійгідрофосфат, гідрофосфат калію, хлорид натрію або солі цинку), колоїдний кремнезем, трисилікат магнію, полівінілпіролідон, поліакрилати, воски, блок-полімери поліетилену і поліоксипропілену, метилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, ланолін, цукри, такі як лактоза, глюкоза і сахароза; крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль і картопляний крохмаль; целюлозу і її похідні, такі як натрійкарбоксиметилцелюлоза, етилцелюлоза й ацетат целюлози; порошкоподібний трагакант; солод; желатин; тальк; ексципієнти, такі як масло какао і воски для супозиторія; олії, такі як арахісова олія, бавовняна олія; сафлорова олія; кунжутна олія; маслинова олія; кукурудзяна олія і соєва олія; гліколі, такі як пропіленгліколь або поліетиленгліколь; складні ефіри, такі як етилолеат і етиллаурат; агар; забуферювальні агенти, такі як гідроксид магнію і гідроксид алюмінію; альгінову кислоту; непірогенну воду; ізотонічний

розчин хлориду натрію; розчин Рінгера; етиловий спирт і розчини фосфатного буфера, а також інші нетоксичні сумісні мастильні речовини, такі як лаурилсульфат натрію і стеарат магнію, а також барвники, антиадгезиви, покривні агенти, підсолоджувачі, агенти для надання смаку й ароматизуючі добавки, консерванти й антиоксиданти також можуть бути присутні у цій композиції, відповідно до встановленої рецептури.

В одному конкретному прикладі, фармацевтично прийнятні композиції відповідно до даного винаходу містять метилцелюлозу, як, наприклад, близько 0,5 % мас. метилцелюлози. В іншому конкретному прикладі, фармацевтично прийнятні композиції відповідно до даного винаходу містять метилцелюлозу і бензойну кислоту, як, наприклад, близько 0,5 % мас. метилцелюлози і близько 0,2 % мас. бензойної кислоти. В іншому конкретному прикладі, фармацевтично прийнятні композиції містять метилцелюлозу і бензойну кислоту, як, наприклад, близько 0,5 % мас. метилцелюлози, близько 0,1 % мас. бензойної кислоти, близько 0,1 % мас. бензоату натрію. У деяких втіленнях, фармацевтичні композиції, далі, містять вільну адипінову кислоту (вільний CCF, що не є CCF співкристалів відповідно до даного винаходу). Така адипінова кислота знаходиться в концентрації, наприклад, від приблизно 5 мг/г наповнювача до приблизно 10 мг/г наповнювача, як, наприклад, близько 8,8 мг/г наповнювача.

Будь-яку перорально прийнятну лікарську форму, включаючи, але не обмежуючись цим, капсули, таблетки, водні суспензії або розчини, можна використовувати для перорального введення. У випадку таблеток для перорального застосування, звичайно використовувані носії включають, але не обмежуючись цим, лактозу і кукурудзяний крохмаль. Звичайно також додають мастильні агенти, такі як стеарат магнію. Для перорального введення у формі капсули, придатні розріджувачі включають лактозу і сухий кукурудзяний крохмаль. Коли вимагаються водні суспензії для перорального застосування, активний інгредієнт комбінують з емульгуючими і суспендуючими агентами. Якщо бажано, також можна додавати деякі підсолоджувачі, агенти для надання смаку або барвники.

Рідкі лікарські форми для перорального введення включають, але не обмежуючись цим, фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи й еліксири. На доповнення до активних сполук, рідкі лікарські форми можуть містити інертні розріджувачі, звичайно використовувані в даній галузі, такі як, наприклад, вода або інші розчинники, солюбілізуючі агенти і емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, олії (особливо бавовняну олію, арахісову олію, кукурудзяну олію, насінневу олію, маслинову олію, касторову олію і кунжутну олію), гліцерин, тетрагідрофурфуриловий спирт, поліетиленгліколі і сорбітанові ефіри жирних кислот, і їх суміші. У порівнянні з інертними розріджувачами, пероральні композиції також можуть включати допоміжні агенти, такі як змочувальні речовини, емульгатори і суспендуючі агенти, підсолоджувачі, агенти для надання смаку й ароматизуючі добавки.

Тверді лікарські форми для перорального введення включають капсули, таблетки, пігулки, порошки і гранули. У таких твердих лікарських формах, активна сполука змішана щонайменше з одним інертним, фармацевтично прийнятним ексципієнтом або носієм, як, наприклад, цитрат натрію або дикальційфосфат і/або а) з наповнювачами або розріджувачами, такими як крохмаль, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт або кремнієва кислота, б) зі зв'язувальними речовинами, такими як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгірати, желатин, полівінілпіролідінон, сахароза і гуміарабік, с) зі зволожувачами, такими як гліцерин, d) з дезінтегруючими агентами, такими як агар-агар, карбонат кальцію, картопляний крохмаль або крохмаль з тапіоки, альгінова кислота, деякі силікати і карбонат натрію, e) з агентами, що уповільнюють розчинення, такими як парафін, f) з прискорювачами абсорбції, такими як сполуки четвертинного амонію, g) зі змочувальними речовинами, такими як, наприклад, цетиловий спирт і гліцерилмоностеарат, h) з абсорбентами, такими як каолінова і бентонітова глини, і i) з мастильними речовинами, такими як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію, і їх сумішами. У випадку капсул, таблеток і пігулок, лікарська форма також може містити забуферювальні агенти.

Тверді композиції подібного типу також можна використовувати як наповнювачі у м'яких і твердих желатинових капсулах, використовуючи такі ексципієнти як лактоза або молочний цукор, також як поліетиленгліколі з високою молекулярною масою і т. п. Тверді лікарські форми у вигляді таблеток, драже, капсул, пігулок і гранул можна одержувати з нанесеними покриттями й оболонками, як, наприклад, ентросолубільні покриття й інші покриття, добре відомі в галузі одержання готових лікарських форм. Вони необов'язково можуть містити опалесцюючі агенти і також можуть бути такого складу, що вони вивільняють активний(і) інгредієнт(и) тільки, або переважно, у визначеній частині шлунково-кишкового тракту, необов'язково, пролонгованим

чином. Приклади заливальних складів, які можна використовувати, включають полімерні речовини і воски. Тверді композиції подібного типу також можна використовувати як наповнювачі у м'яких і твердих желатинових капсулах, використовуючи такі ексципієнти як лактоза або молочний цукор, а також поліетилентгліколі з високою молекулярною масою і т. п.

Мікроінкапсульовані форми з одним або більше ексципієнтами, як зазначено вище, також можна використовувати відповідно до даного винаходу. Тверді лікарські форми у вигляді таблеток, драже, капсул, пігулок і гранул можна одержувати з покриттями й оболонками, такими як ентросолубільні покриття, покриття з контрольованим вивільненням і інші покриття, добре відомі в даній галузі одержання готових лікарських форм. У таких твердих лікарських формах активна сполука може бути змішана щонайменше з одним інертним розріджувачем, таким як сахароза, лактоза або крохмаль. Такі лікарські форми також можуть містити, як це має місце в звичайній практиці, додаткові речовини, інші, ніж інертні розріджувачі, наприклад мастильні речовини для таблетування й інші допоміжні для таблетування речовини, такі як стеарат магнію і мікрокристалічна целюлоза. У випадку капсул, таблеток і пігулок, лікарські форми також можуть містити забуферювальні агенти. Вони необов'язково можуть містити опалесцюючі агенти і також можуть бути такого складу, що вони вивільняють активний(і) інгредієнт(и) тільки, або переважно, у визначеній частині шлунково-кишкового тракту, необов'язково, пролонгованим чином. Приклади заливальних складів, які можна використовувати, включають полімерні речовини і воски.

Готові лікарські форми для ін'єкцій, наприклад стерильні водні або масляні суспензії для ін'єкцій, можна одержувати відповідно до відомого рівня техніки, використовуючи придатні диспергуючі або змочувальні агенти і суспендуючі агенти. Стерильні готові лікарські форми для ін'єкцій також можуть являти собою стерильний/у ін'єктований/у розчин, суспензію або емульсію, у нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, як розчин у 1,3-бутандіолі. Серед прийнятних розріджувачів і розчинників, які можна використовувати, знаходяться вода, розчин Рінгера, U.S.P. і ізотонічний розчин хлориду натрію. На доповнення, стерильні нелеткі масла звичайно використовують як розчинник або суспендуюче середовище. Для цієї мети, можна використовувати будь-яке м'яке нелетке масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. На доповнення, жирні кислоти, такі як олеїнова кислота, використовують для одержання розчинів для ін'єкцій.

Готові лікарські форми для ін'єкцій можна стерилізувати, наприклад, шляхом фільтрації через затримуючий бактерії фільтр або шляхом включення стерилізуючих агентів, у формі стерильних твердих композицій, які можна розчиняти або диспергувати у стерильній воді або іншому стерильному середовищі для ін'єкцій перед використанням.

Стерильні форми для ін'єкцій можуть являти собою водну або масляну суспензію. Ці суспензії можна одержувати згідно зі способами, відомими в даній галузі, використовуючи придатні диспергуючі або змочувальні агенти і суспендуючі агенти. Стерильні готові лікарські форми для ін'єкцій також можуть являти собою стерильний розчин або суспензію для ін'єкцій у нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, як розчин у 1,3-бутандіолі. Серед прийнятних розріджувачів і розчинників, які можна використовувати, знаходяться вода, розчин Рінгера і ізотонічний розчин хлориду натрію. На доповнення, стерильні нелеткі масла звичайно використовують як розчинник або суспендуюче середовище. Для цієї мети, можна використовувати будь-яке нелетке масло, що змішується, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Жирні кислоти, такі як олеїнова кислота і її гліцеридні похідні, придатні для одержання препаратів для ін'єкцій, у вигляді натуральних фармацевтично прийнятних олій, таких як маслинова олія або касторова олія, особливо у їх поліоксіетиленованих версіях. Ці масляні розчини або суспензії також можуть містити розріджувач на основі спирту з довгим ланцюгом або диспергуючий агент, такий як карбоксиметилцелюлоза або подібні диспергуючі агенти, які звичайно використовують при одержанні фармацевтично прийнятних лікарських форм, включаючи емульсії і суспензії. Також, для цілей одержання готових лікарських форм, можна використовувати інші звичайно використовувані поверхнево-активні речовини, такі як Tweens, Spans, і інші емульгуючі агенти або біодоступні посилюючі агенти, які звичайно використовують при одержанні фармацевтично прийнятних твердих, рідких або інших лікарських форм.

Для того, щоб пролонгувати ефект активних сполук, що вводяться, часто є бажаним уповільнення абсорбції сполуки з підшкірної або внутрішньом'язової ін'єкції. Цього можна досягати шляхом використання рідкої суспензії з кристалічної або аморфної речовини з поганою розчинністю у воді. Швидкість абсорбції сполуки потім залежить від її швидкості розчинення, що, у свою чергу, може залежати від розміру кристала і кристалічної форми. Альтернативно, уповільненої абсорбції форми сполуки, що вводиться парентерально, досягають шляхом

розчинення або суспендування сполуки в масляному розріджувачі. "Депо"-форми для ін'єкцій одержують шляхом формування мікроінкапсульованих матриць активної сполуки в біорозкладаних полімерах, таких як полілактид-полігліколід. Залежно від співвідношення активної сполуки і полімеру і природи конкретного використовуваного полімеру, швидкість вивільнення сполуки можна контролювати. Приклади інших біорозкладаних полімерів включають полі(складні ортоєфіри) і полі(ангідриди). Уповільнено усмоктувані ін'єктовані готові лікарські форми також одержують шляхом захоплення сполуки ліпосомами або мікроемульсіями, що є сумісними з тканинами організму.

Якщо бажано, можна використовувати вищеописані готові лікарські форми, адаптовані до уповільненого вивільнення активного інгредієнта.

Композиції для ректального або вагінального введення являють собою специфічні супозиторії, які можна одержувати шляхом змішування активної сполуки з придатними ексципієнтами або носіями, що не викликають подразнення, такими як масло какао, поліетиленгліколь або віск для супозиторія, що є твердим при температурі навколишнього середовища, але рідким при температурі тіла, і, отже, розплавляється в прямій кишці або вагінальній порожнині і вивільняє активну сполуку.

Лікарські форми для місцевого або трансдермального введення включають мазі, пасту, креми, лосьйони, гелі, порошки, розчини, спреї, засоби для інгаляції або пластири. Активний компонент змішують, у стерильних умовах, з фармацевтично прийнятним носієм і будь-яким необхідним консервантом або буфером, якщо потрібно. Офтальмічні готові лікарські форми, краплі для ушей і краплі для очей також розглядаються в рамках даного винаходу. Додатково, також можна використовувати трансдермальні пластири, що мають додаткову перевагу для забезпечення контролю доставки сполуки в організм. Такі лікарські форми можна одержувати шляхом розчинення або розподілу сполуки в придатному середовищі. Підсилювачі абсорбції також можна використовувати для збільшення потоку сполуки через шкіру. Швидкість можна контролювати або шляхом забезпечення контрольованої швидкості через мембрану, або шляхом диспергування сполуки в полімерній матриці або гелі.

Альтернативно, активні сполуки й фармацевтично прийнятні композиції, що їх містять, також можна вводити за допомогою назального аерозолю або інгаляції. Такі композиції одержують згідно зі способами, добре відомими в галузі одержання готових лікарських форм, і їх можна одержувати у вигляді розчинів у фізіологічному розчині, при використанні бензилового спирту або інших придатних консервантів, активаторів абсорбції для посилення біодоступності, фторвуглеців і/або інших стандартних солюбілізуючих або диспергуючих агентів.

Співкристали або фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу також можна доставляти шляхом імплантації (наприклад, хірургічним шляхом), за допомогою пристрою для імплантації. Приклади пристроїв для імплантації включають, але не обмежуючись цим, стенти, нагнітальні насоси, імплантовані в кровоносні судини фільтри, і контроль за вивільненням композицій під час імплантації. Будь-який пристрій для імплантації можна використовувати для доставки сполуки формули (I), як активного інгредієнта у співкристалах або у фармацевтичних композиціях відповідно до даного винаходу, за умови, що 1) пристрій, сполука формули (I) і будь-яка фармацевтична композиція, включаючи дану сполуку, є біосумісними, і що 2) пристрій може доставляти або вивільняти ефективну кількість сполуки, для надання терапевтичного ефекту пацієнту, що піддається лікуванню.

Доставка терапевтичних агентів за допомогою стентів, нагнітальні насоси (наприклад, осмотичні міні-насоси) і інші пристрої для імплантації є відомими в даній галузі. Див., наприклад, статті "Recent Developments in Coated Stents", Hofma і ін., опубліковано в Current Interventional Cardiology Reports, 2001, 3: 28-36, повний зміст якої, включаючи зазначені там посилання, включений в даний контекст шляхом посилання. Інші описи пристроїв для імплантації, таких як стенти, можна знайти в патентах США під номерами 6569195 і 6322847, і в Міжнародних заявках РСТ під номерами WO 04/0044405, WO 04/0018228, WO 03/0229390, WO 03/0228346, WO 03/0225450, WO 03/0216699 і WO 03/0204168, кожний/а з яких (а також інші публікації, зазначені там), у всій його/її повноті включений/а у даний контекст шляхом посилання.

Активні сполуки й фармацевтично прийнятні композиції, що їх містять, можуть бути використані для одержання лікарських засобів у вигляді уніфікованих лікарських форм. Термін "уніфікована лікарська форма" стосується фізично дискретних одиниць, придатних як однократна доза для суб'єктів, що піддаються лікуванню, з кожною одиницею, що містить попередньо визначену кількість активної речовини, розраховану для одержання бажаного терапевтичного ефекту, необов'язково, у сполученні з придатним фармацевтичним носієм. Уніфікована лікарська форма може являти собою разову добову дозу або одну з множинних добових доз (наприклад, приблизно 1-4 або більше разів на добу). Коли використовують



множинні добові дози, уніфікована лікарська форма може бути однаковою або різною для кожної дози. Кількість активної сполуки в уніфікованій лікарській формі варіюється залежно, наприклад, від хазяїна, що піддається лікуванню, і конкретного шляху введення, наприклад від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 200 мг/кг маси тіла на добу.

В одному втіленні, даний винахід стосується способів потенціювання терапевтичного режиму при лікуванні ракового захворювання. Ці способи включають стадію введення індивідууму, що потребує цього, ефективної кількості співкристала відповідно до даного винаходу або фармацевтичної композиції, що його містить. Сполуки формули (I) і їх співкристали, без прив'язки до конкретної теорії, можуть інгібувати DNA-ПК. DNA-ПК відіграє важливу роль у виживаності клітин, наприклад ракових клітин, після ушкодження ДНК, за рахунок її активності відносно репарації дволанцюжкових розривів (DSBs), шляхом з'єднання негомологічних кінців (NHEJ). Націлювання на DNA-ПК, отже, може поліпшувати результати, у випадку пацієнта з раковим захворюванням, особливо у пацієнтів з раковим захворюванням, що одержують терапії для індукування DSBs у пухлинних клітинах, оскільки DSBs у пухлинних клітинах не можуть відновлюватися і швидко приводять до загибелі клітин. У деяких втіленнях, способи відповідно до даного винаходу потенціюють терапевтичний режим для індукування DSBs. Приклади таких терапій включають радіотерапію (RT) і деякі хіміотерапії, такі як інгібітори топоізомерази I (наприклад, топотекан, іринотекан/SN38, рубітекан і інші похідні), інгібітори топоізомерази II (наприклад, етопозид і доксил), інтеркалятори ДНК (наприклад, доксорубіцин або епірубіцин), радіоміметики (наприклад, блеоміцин), інгібітори PARP (наприклад, BMN-673), інгібітори репарації ДНК (наприклад, карбоплатин), крос-лінкери ДНК (наприклад, цисплатин), інгібітори тимідилатсинтази (наприклад, фторурацил (5-FU)), мітотичні інгібітори (наприклад, паклітаксел), інгібітори EGFR (наприклад, ерлотиніб) і моноклональні антитіла EGFR (наприклад, цетуксимаб).

В одному конкретному втіленні, вищевказаний потенційований терапевтичний режим для лікування ракового захворювання включає щонайменше одну хіміотерапію, вибрану з групи, що складається з інгібітору топоізомерази I, інгібітору топоізомерази II, інтеркалятора ДНК, радіоміметика, інгібітору PARP, інгібітору репарації ДНК, крос-лінкерів ДНК, інгібітору тимідилатсинтази, мітотичного інгібітору, інгібітору EGFR, моноклонального антитіла EGFR або опромінення. В іншому конкретному втіленні, терапевтичний режим для лікування ракового захворювання включає радіотерапію. Співкристали або фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу є придатними у випадках, коли радіотерапія показана для збільшення терапевтичної користі такого лікування. На доповнення, радіотерапія часто показана як допоміжна для хірургії при лікуванні ракового захворювання. Узагалі, задачею радіотерапії, при допоміжному регулюванні, є зниження ризику повторення і збільшення безрецидивної виживаності, коли контролюють первинну пухлину. Наприклад, допоміжна радіотерапія показана при ракових захворюваннях, включаючи, але не обмежуючись цим, рак молочної залози, рак прямої кишки, рак шлунка, фібросаркому, гліобластому, гепатоцелюлярну карциному, карциному сквамозних клітин голови і шиї, меланому, рак легень, рак підшлункової залози і рак передміхурової залози, як описано нижче. Ще в іншому окремому втіленні, терапевтичний режим при лікуванні ракового захворювання включає як радіотерапію, так і хіміотерапію щонайменше одним з хіміотерапевтичних агентів, вибраних із групи, що складається з інгібіторів топоізомерази I, інгібіторів топоізомерази II, інтеркаляторів ДНК, радіоміметиків, інгібіторів PARP, інгібіторів репарації ДНК, крос-лінкерів ДНК, інгібіторів тимідилатсинтази, мітотичних інгібіторів, інгібіторів EGFR або моноклональних антитіл EGFR.

В іншому втіленні, даний винахід стосується способів інгібування або попередження репарації ушкоджень ДНК шляхом гомологічної рекомбінації в ракових клітинах. Інше втілення стосується способів промотування загибелі клітин у випадку ракових клітин. Ще інше втілення стосується способів або попередження репарації клітин при ушкодженні ДНК у випадку ракових клітин.

Даний винахід, далі, стосується сенсibilізації (наприклад, радіосенсibilізація) клітин пухлини шляхом використання співкристала або фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу. Відповідно, такий співкристал або фармацевтична композиція може "радіосенсibilізувати" клітину, коли вводять тваринам в терапевтично ефективній кількості для збільшення чутливості клітин до електромагнітного випромінювання і/або для сприяння лікуванню захворювань, що піддаються лікуванню за допомогою електромагнітного випромінювання (наприклад, рентгенівські промені). Захворювання, що піддаються лікуванню за допомогою електромагнітного випромінювання, включають новоутворення, доброякісні і злоякісні пухлини і ракові клітини. У деяких втіленнях, даний винахід, далі, стосується сенсibilізації клітин пухлини за допомогою ушкоджуючих ДНК агентів.

Даний винахід також стосується способів лікування ракового захворювання у тварин, які включають введення цій тварині ефективної кількості сполуки формули (I) або її співкристала, або фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу. Даний винахід, далі, стосується способів інгібування росту ракових клітин, включаючи процеси клітинної проліферації, інвазивності і метастазування в біологічних системах. Ці способи включають застосування такого співкристала або фармацевтичної композиції для інгібування росту ракових клітин. Переважно, ці способи застосовують для інгібування або зниження росту ракових клітин, інвазивності, метастазування або ступеня росту пухлини у живих тварин, таких як ссавці. Способи відповідно до даного винаходу також без складності можна адаптувати до застосування при аналізах систем, наприклад аналіз росту ракових клітин і їх властивостей, а також для ідентифікації сполук, що завдають шкоду росту ракових клітин.

Пухлини або новоутворення включають ріст клітин тканини, при якому збільшення кількості клітин є неконтрольованим і прогресуючим. Деякий такий ріст є доброякісним, але інший тип росту називають терміном "злоякісний" і він може приводити до загибелі організму. Злоякісні новоутворення або "ракові захворювання" відрізняються від доброякісного росту тим, що, наповнення до прояву агресивної клітинної проліферації, вони можуть уражати найближчі тканини й утворювати метастази. Крім того, злоякісні новоутворення характеризуються тим, що вони показують більш сильну втрату диференціювання (більш сильне, ніж "диференціювання") і їх організацію одних відносно інших і оточуючих їх тканин. Цю властивість також називають "анаплазія".

Новоутворення, що піддаються лікуванню згідно з даним винаходом, також включають солідні пухлини, тобто карциноми і саркоми.

Карциноми включають такі злоякісні новоутворення, що походять від епітеліальних клітин, які проникають (впроваджуються) у оточуючі тканини і дають початок метастазам. Аденокарциноми являють собою карциноми, що походять від залозистої тканини або від тканин, які утворюють розпізнавані залозисті структури. Інша велика категорія ракових захворювань включає саркоми, що є пухлинами, клітини яких впроваджуються у фібрилярну або гомогенну речовину, подібну ембріональній сполучній тканині. Даний винахід також робить можливим лікування ракових захворювань мієлоїдних або лімфоїдних систем, включаючи лейкоз, лімфоми й інші ракові захворювання, що звичайно не присутні у вигляді пухлинної маси, але розподілені в судинній або лімфоретикулярній системі.

Активність DNA-ПК може бути пов'язана з різними формами ракового захворювання, наприклад онкологія у дорослих і педіатрична онкологія, ріст солідних пухлин або злоякісних утворень, мієлоїдний і круглоклітинний рак, локальні прогресуючі пухлини, метастатичний рак, саркома м'яких тканин людини, включаючи саркому Евінга, метастази при раковому захворюванні, включаючи метастази в лімфовузлах, карциному сквамозних клітин, особливо голови і шиї, карциному сквамозних клітин стравоходу, карциному ротової порожнини, злоякісні утворення у клітинах крові, включаючи множинну мієлому, лейкоз, включаючи гострий лімфоцитний лейкоз, гострий нелімфоцитний лейкоз, хронічний лімфоцитний лейкоз, хронічний мієлоцитний лейкоз і лейкоз ворсистих клітин, первинну випітну лімфому (лімфома в порожнині тіла), лімфому тимуса, рак легень, включаючи дрібноклітинну карциному, шкірну Т-клітинну лімфому, лімфому Ходжкіна, лімфому, що не належить до лімфоми Ходжкіна, рак кори надниркових залоз, пухлини, що походять від АСТН, недрібноклітинний рак, рак молочної залози, включаючи дрібноклітинну карциному і карциному з епітелію проток, рак шлунково-кишкового тракту, включаючи рак шлунка, рак товстої кишки, колоректальний рак, поліпи, пов'язані з колоректальною неоплазією, рак підшлункової залози, рак печінки, рак урологічної системи, включаючи рак сечового міхура, включаючи первинну поверхневу пухлину сечового міхура, інвазивний перехідноклітинний рак сечового міхура і м'язово-інвазивний рак сечового міхура, рак передміхурової залози, злоякісні пухлини статевих шляхів у жінок, включаючи рак яєчників, первинні перитонеальні епітеліальні новоутворення, карциному шиї, ендометріальний рак матки, рак піхви, рак вульви, рак матки і солідні пухлини в яєчникових фолікулах, злоякісні пухлини статевих шляхів у чоловіків, включаючи тестикулярний рак і рак чоловічого статевого члена, рак нирок, включаючи нирковоклітинну карциному, рак головного мозку, включаючи внутрішні пухлини головного мозку, нейробластоми, астроцитні пухлини головного мозку, гліоми, метастатичні пухлини інвазивних клітин у центральній нервовій системі, рак кісток скелета, включаючи остеоми й остеосаркоми, рак шкіри, включаючи злоякісну меланому, прогресуючу пухлину кератиноцитів шкіри людини, рак сквамозних клітин, рак щитовидної залози, ретинобластоми, нейробластоми, перитонеальний випіт, злоякісний плевральний випіт, мезотеліому, пухлини Вільмса, рак жовчного міхура, трофобластичні новоутворення, гемангіоперицитому і саркому Капоші. Таким чином, також у рамки даного винаходу входить

спосіб лікування таких захворювань, який включає введення суб'єкту, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості співкристала відповідно до даного винаходу або фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу.

У деяких втіленнях, даний винахід застосовують для лікування раку легень (наприклад, недрібноклітинний рак легень (NSCLC), дрібноклітинний рак легень (SCLC) або великий дрібноклітинний рак легень (ED-SCLC)), раку молочної залози (наприклад, тричі негативний рак молочної залози), раку передміхурової залози, злоякісних утворень у небілковій частині гемоглобіну (наприклад, гострий мієлоїдний лейкоз (AML)), мієломи (наприклад, плазмноклітинна мієлома (PCM)), шлунково-стравохідного раку (GEJ), раку яєчників, раку товстої кишки, раку глотки, раку підшлункової залози, раку шлунка, раку стравоходу, лімфоми (наприклад, дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома (DLBL)) або фібробласту легень. У деяких конкретних втіленнях, даний винахід застосовують для лікування раку легень (наприклад, недрібноклітинний рак легень (NSCLC), дрібноклітинний рак легень (SCLC) або великий дрібноклітинний рак легень (ED-SCLC)), раку молочної залози (наприклад, тричі негативний рак молочної залози), раку передміхурової залози, гострого мієлоїдного лейкозу, мієломи, шлунково-стравохідного раку (GEJ) або раку яєчників. У деяких конкретних втіленнях, даний винахід застосовують для лікування раку легень, такого як недрібноклітинний рак легень (NSCLC) або дрібноклітинний рак легень, такий як великий дрібноклітинний рак легень (ED-SCLC). У деяких конкретних втіленнях, даний винахід застосовують для лікування раку молочної залози, такого як тричі негативний рак молочної залози. У деяких конкретних втіленнях, даний винахід застосовують для лікування шлунково-стравохідного раку (GEJ). У деяких конкретних втіленнях, даний винахід застосовують для лікування гострого мієлоїдного лейкозу (AML).

Даний винахід також стосується способу інгібування активності DNA-PK у біологічному зразку, який включає контактування біологічного зразка зі співкристалом або фармацевтичною композицією відповідно до даного винаходу. Термін "біологічний зразок", як використовується в даному контексті, означає зразок зовнішньої частини живого організму і включає, без обмеження, культури або екстракти клітин цього організму; підданий біопсії матеріал, одержаний від ссавця, або його екстракти; і кров, слину, сечу, фекалії, сперму, слюзи або інші рідини організму або його екстракти. Інгібування активності кінази, особливо активності DNA-PK, у біологічному зразку, є придатним для множини цілей, відомих кваліфікованому фахівцю в даній галузі. Приклад включає, але не обмежуючись цим, інгібування DNA-PK у біологічному тесті. В одному втіленні, спосіб інгібування активності DNA-PK у біологічному зразку є обмеженим для нетерапевтичних способів.

Термін "біологічний зразок", як використовується в даному контексті, включає, без обмеження, культури або екстракти клітин організму; підданий біопсії матеріал, одержаний від ссавця, або його екстракти; кров, слину, сечу, фекалії, сперму, слюзи або інші рідини організму або його екстракти.

#### Комбіновані терапії

Даний винахід також стосується комбінації хіміотерапії зі сполукою або композицією відповідно до даного винаходу, або з комбінацією іншої протиракової терапії, такої як протираковий агент або рентгенотерапія (або радіотерапія). У деяких втіленнях, сполуки формули (I) і їх співкристали використовують у комбінації з іншою протираковою терапією, такою як протираковий лікарський засіб або радіотерапія. Як використовується в даному контексті, терміни "у комбінації" або "спільне введення" можна використовувати взаємозамінно, для посилання на застосування більше ніж однієї терапії (наприклад, один або більше профілактичних і/або терапевтичних агентів). Використання термінів не є обмеженим порядком, при якому терапії (наприклад, профілактичний(і) і/або терапевтичний(і) агент(и)) вводять суб'єкту.

У деяких втіленнях, вищевказана інша протиракова терапія являє собою протираковий агент. В інших втіленнях, вищевказана інша протиракова терапія являє собою ушкоджуючий ДНК агент. Ще в інших втіленнях, вищевказану іншу протиракову терапію вибирають з радіотерапії. В іншому конкретному втіленні, радіотерапія являє собою іонізуюче випромінювання.

Приклади ушкоджуючих ДНК агентів, які можна використовувати в комбінації зі сполуками формули (I) і їх співкристалами, включають, але не обмежуючись цим, платинуючі агенти, такі як карбоплатин, недаплатин, сатраплатин і інші похідні; інгібітори топоізомерази I, такі як топотекан, іринотекан/SN38, рубітекан і інші похідні; антиметаболіти, такі як сімейство фолієвої кислоти (метотрексат, пеметрексед і близькі форми); антагоністи пурину й антагоністи піримідину (тіогуанін, флударабін, кладрибін, цитарабін, гемцитабін, 6-меркаптопурин, 5-

фторурацил (5-FU) і близькі форми); алкілувальні агенти, такі як азотисті іприти (циклофосфамід, мелфалан, хлорамбуцил, мехлоретамін, іфосфамід і близькі форми); нітрозосечовини (наприклад, кармустин); триазини (дакарбазин, темозоломід); алкілсульфонати (наприклад, бісульфан); прокарбазин і азиридины; антибіотики, такі як гідроксисечовина, антрацикліни (доксорубіцин, даунорубіцин, епірубіцин і інші похідні); антрацендіони (мітоксантрон і близькі форми); сімейство *Streptomyces* (блеоміцин, мітоміцин С, актиноміцин) і ультрафіолетове випромінювання.

Інші терапії або протиракові агенти, які можна використовувати в комбінації з агентами згідно з даним винаходом, включають хірургію, радіотерапію (але, у деяких прикладах, іонізуюче випромінювання (IR), гамма-випромінювання, нейтронно-променева радіотерапія, електронно-променева радіотерапія, протонна терапія, брахітерапія і системні радіоактивні ізотопи, це лише назви деяких), ендокринну терапію, модифікатори біологічного відгуку (інтерферони, інтерлейкіни і фактор некрозу пухлини (TNF), це лише назви деяких), гіпертермію і кріотерапію, агенти для ослаблення будь-яких несприятливих ефектів (наприклад, протиблювотні засоби) і інші схвалені хіміотерапевтичні лікарські засоби, включаючи, але не обмежуючись цим, ушкоджуючі ДНК агенти, перераховані в даному контексті, "веретенні отрути" (вінбластин, вінкрисин, вінорелбін, паклітаксел), подофілотоксини (етопозид, іринотекан, вопоптекан), нітрозосечовини (вармустин, ломустин), неорганічні іони (цисплатин, карбоплатин), ферменти (аспарагіназа) і гормони (тамоксифен, леупролід, флутамід і мегестрол), Gleevec™, адриаміцин, дексаметазон і циклофосфамід.

Додаткові приклади терапевтичних агентів для спільної терапії відповідно до даного винаходу включають: абарелікс (Plenaxis depot®); алдеслейкін (Prokine®); алдеслейкін (Proleukin®); алемтузумаб (Campath®); алітретиноїн (Panretin®); алопуринол (Zyloprim®); алтретамін (Hexalen®); аміфостин (Ethyol®); анастрозол (Arimidex®); триоксид миш'яку (Trisenox®); аспарагіназу (Elspar®); азацитидин (Vidaza®); бевацизумаб (Avastin®); бексаротен у капсулах (Targretin®); бексаротен-гель (Targretin®); блеоміцин (Blenoxane®); бортезоміб (Velcade®); бусульфан внутрішньовенно (Busulfex®); бусульфан перорально (Myleran®); калустерон (Methosarb®); капецитабін (Xeloda®); карбоплатин (Paraplatin®); кармустин (BCNU®, BiCNU®); кармустин (Gliadel®); кармустин з поліфепросаном 20 Implant (Gliadel Wafer®); целекоксиб (Celebrex®); цетуксимаб (Erbix®); хлорамбуцил (Leukeran®); цисплатин (Platinol®); кладрибін (Leustatin®, 2-CdA®); клофарабін (Clolar®); циклофосфамід (Cytoxan®, Neosar®); циклофосфамід (Cytoxan Injection®); циклофосфамід (Cytoxan Tablet®); цитарабін (Cytosar-U®); цитарабін ліпосомний (DepoCyt®); дакарбазин (DTIC-Dome®); дактиноміцин, актиноміцин D (Cosmegen®); дарбепоедин альфа (Aranesp®); даунорубіцин ліпосомний (DanuoXome®); даунорубіцин, дауноміцин (Daunorubicin®); даунорубіцин, дауноміцин (Cerubidine®); деніслейкін-дифтитокс (Ontak®); дексразоксан (Zinecard®); доцетаксел (Taxotere®); доксорубіцин (Adriamycin PFS®); доксорубіцин (Adriamycin®, Rubex®); доксорубіцин (Adriamycin PFS Injection®); доксорубіцин ліпосомний (Doxil®); дромостанолонпропіонат (Dromostanolone®); дромостанолонпропіонат (Masterone injection®); розчин В Елліота (Elliott's B Solution®); епірубіцин (Ellence®); епоетин альфа (EpoGen®); ерлотиніб (Tarceva®); естрамустин (Emcyt®); етопозидфосфат (Etopophos®); етопозид, VP-16 (Vepesid®); ексеместан (Aromasin®); філграстим (Neupogen®); флоксурин (внутрішньоартеріально) (FUDR®); флударабін (Fludara®); фторурацил, 5-FU (Adrucil®); фулвестрант (Faslodex®); гефітініб (Iressa®); гемцитабін (Gemzar®); гемтузумаб-озогамицин (Mylotarg®); гозерелінацетат (Zoladex Implant®); гозерелінацетат (Zoladex®); гістрелінацетат (Histrelin implant®); гідроксисечовину (Hydrea®); ібритумомабтіуксетан (Zevalin®); ідарубіцин (Idamycin®); іфосфамід (IFEX®); іматинібмезилат (Gleevec®); інтерферон альфа2а (Roferon A®); інтерферон альфа2b (Intron A®); іринотекан (Camposar®); леналідомід (Revlimid®); летрозол (Femara®); лейковорин (Wellcovorin®, Leucovorin®); леупролідацетат (Eligard®); левамізол (Ergamisol®); ломустин, CCNU (CeeBU®); мехлоретамін, азотистий іприт (Mustargen®); мегестролацетат (Megace®); мелфалан, L-PAM (Akeran®); меркаптопурин, 6-MP (Purinethol®); месну (Mesnex®); месну (Mesnex tabs®); метотрексат (Methotrexate®); метоксален (Uvadex®); мітоміцин С (Mutamycin®); мітотан (Lysodren®); мітоксантрон (Novantrone®); нандролонфенпропіонат (Durabolin-50®); неларабін (Arranon®); нофетумомаб (Verluma®); опрелвекін (Neumega®); оксалиплатин (Eloxatin®); паклітаксел (Paxene®); паклітаксел (Taxol®); зв'язані з білком частинки паклітакселу (AbraXane®); паліфермін (Kerivance®); памідронат (Aredia®); пегадемазу (Adagen (Pegademase Bovine)®); пегаспаргазу (Oncaspar®); пегфілграстим (Neulasta®); пеметрексед динатрію (Alimta®); пентостатин (Nipent®); піпоброман (Vercyte®); плікаміцин, мітраміцин (Mithracin®); порфімер натрію (Photofrin®); прокарбазин (Matulane®); квінакрин (Atabrine®); расбуриказу (Elitek®); ритуксимаб (Rituxan®); сарграмостим (Leukine®); сарграмостим (Prokine®); сорафеніб

(Nexavar®); стрептозоцин (Zanosar®); сунітинібмалеат (Sutent®); тальк (Sclerosol®); тамоксифен (Nolvadex®); темозоломід (Temodar®); теніпозид, VM-26 (Vumon®); тестолактон (Teslac®); тіогуанін, 6-TG (Thioguanine®); тіотепу (Thioplex®); топотекан (Nycantin®); тореміфен (Fareston®); тозитумомаб (Bexxar®); тозитумомаб/І-131 тозитумомаб (Bexxar®); трастузумаб (Herceptin®); третиніоїн, АТРА (Vesanoid®); урациловий іприт (Uracil Mustard Capsules®); валрубіцин (Valstar®); вінбластин (Velban®); вінкрисдин (Oncovin®); вінорелбін (Navelbine®); золедронат (Zometa®) і вориностат (Zolinza®).

Для всебічного обговорення модифікованих способів лікування ракового захворювання див., nci.nih.gov, перелік FDA (Керування контролю якості продуктів і лікарських засобів США) затверджених онкологічних лікарських засобів на [fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm](http://fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm), і The Merck Manual, 17-е вид., 1999.

Деякі втілення включають введення вищевказаному пацієнту додаткового терапевтичного агента, вибраного з ушкоджуючого ДНК агента, де вищевказаний додатковий терапевтичний агент придатний для захворювання, яке піддають лікуванню, і вищевказаний додатковий терапевтичний агент вводять разом з вищевказаною сполукою, у вигляді однієї лікарської форми, або окремо від вищевказаної сполуки, у вигляді частини множинної лікарської форми.

У деяких втіленнях, вищевказаний ушкоджуючий ДНК агент вибирають щонайменше з одного з радіаційного випромінювання (наприклад, іонізуюче випромінювання), радіоміметичного неокарциностану, платинуючого агента, інгібітору топоізомерази І, інгібітору топоізомерази ІІ, антиметаболіту, алкілувального агента, алкілсульфонатів, антиметаболіту, інгібітору PARP або антибіотика. В інших втіленнях, вищевказаний ушкоджуючий ДНК агент вибирають щонайменше з одного з іонізуючого випромінювання, платинуючого агента, інгібітору топоізомерази І, інгібітору топоізомерази ІІ, інгібітору PARP або антибіотика.

Приклади платинуючих агентів включають цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин, недаплатин, сатраплатин і інші похідні. Інші платинуючі агенти включають лобоплатин і триплатин. Інші платинуючі агенти включають тетранітрат, пікоплатин, сатраплатин, проліндак і ароплатин.

Приклади інгібіторів топоізомерази І включають камптотецин, топотекан, іринотекан/SN38, рубітекан і інші похідні. Інші інгібітори топоізомерази І включають белотекан.

Приклади інгібіторів топоізомерази ІІ включають етопозид, даунорубіцин, доксорубіцин, мітоксантрон, акларубіцин, епірубіцин, ідарубіцин, амрубіцин, амсакрин, пірарубіцин, валрубіцин, зорубіцин і теніпозид.

Приклади антиметаболітів включають члени сімейства фолієвої кислоти, сімейства пурину (антагоністи пурину) або сімейства піримідину (антагоністи піримідину). Приклади сімейства фолієвої кислоти включають метотрексат, пеметрексед і близькі форми; приклади сімейства пурину включають тіогуанін, флударабін, кладрибін, 6-меркаптопурин і близькі форми; приклади сімейства піримідину включають цитарабін, гемцитабін, 5-фторурацил (5FU) і близькі форми.

Деякі інші конкретні приклади антиметаболітів включають аміноптерин, метотрексат, пеметрексед, ралтитрексед, пентостатин, кладрибін, клофарабін, флударабін, тіогуанін, меркаптопурин, фторурацил, капецитабін, тегафур, кармофур, флоксурин, цитарабін, гемцитабін, азацитидин і гідроксисечовину.

Приклади алкілувальних агентів включають азотисті іприти, триазени, алкілсульфонати, прокарбазин і азириди. Приклади азотистих іпритів включають циклофосфамід, мелфалан, хлорамбуцил і близькі форми; приклади нітрозосечовин включають кармустин; приклади триазенів включають дакарбазин і темозоломід; приклади алкілсульфонатів включають бусульфан.

Інші конкретні приклади алкілувальних агентів включають мехлоретамін, циклофосфамід, іфосфамід, трофосфамід, хлорамбуцил, мелфалан, преднімустин, бендамустин, урамустин, естрамустин, кармустин, ломустин, семустин, фотемустин, німустин, ранімустин, стрептозоцин, бусульфан, маносульфат, треоосульфат, карбоксон, тіотепу, триазиксон, триетиленмеламін, прокарбазин, дакарбазин, темозоломід, алтретамін, мітобронітол, актиноміцин, блеомицин, мітоміцин і плікаміцин.

Приклади антибіотиків включають мітоміцин, гідроксисечовину; антрацикліни, антрацендіони, сімейство Streptomyces.

Приклади антрациклінів включають доксорубіцин, даунорубіцин, епірубіцин і інші похідні; приклади антрацендіонів включають мітоксантрон і близькі форми; приклади сімейства Streptomyces включають блеомицин, мітоміцин С і актиноміцин.

Приклади інгібіторів PARP включають інгібітори PARP1 і PARP2. Конкретні приклади включають олапариб (також називаний як AZD2281 або KU-0059436), ініпариб (також називаний як BSI-201 або SAR240550), веліпариб (також називаний як ABT-888), рукапариб (також

називаний як PF-01367338), CEP-9722, INO-1001, MK-4827, E7016, BMN-673 або AZD2461. В інших втіленнях, агент, що інгібує або модулює PARP1 і PARP2, являє собою веліпариб (також називаний як ABT-888) або рукапариб. В інших втіленнях, агент, що інгібує або модулює PARP1 і PARP2, являє собою BMN-673.

У деяких втіленнях, вищевказаний платинуючий агент являє собою цисплатин або оксаліплатин; вищевказаний інгібітор топоізомерази I являє собою камптотетин; вищевказаний інгібітор топоізомерази II являє собою етопозид; і вищевказаний антибіотик являє собою мітоміцин. В інших втіленнях, вищевказаний платинуючий агент вибирають із групи, що складається з цисплатину, оксаліплатину, карбоплатину, недаплатину або сатраплатину; вищевказаний інгібітор топоізомерази I вибирають із групи, що складається з камптотетину, топотекану, іринотекану/SN38, рубітекану; вищевказаний інгібітор топоізомерази II вибирають з етопозиду; вищевказаний антиметаболіт вибирають із групи, що складається з сімейства фолієвої кислоти, сімейства пурину або сімейства піримідину; вищевказаний алкілувальний агент вибирають із групи, що складається з азотистих іпритів, нітрозосечовин, триазенів, алкілсульфонатів, прокарбазину або азиридинів; і вищевказаний антибіотик вибирають із групи, що складається з гідроксисечовини, антрациклінів, антрацендіонів або сімейства Streptomyces.

У деяких втіленнях, додатковий терапевтичний агент являє собою радіаційне випромінювання (наприклад, іонізуюче випромінювання). В інших втіленнях, додатковий терапевтичний агент являє собою цисплатин або карбоплатин. Ще в інших втіленнях, додатковий терапевтичний агент являє собою етопозид. Ще в інших втіленнях, додатковий терапевтичний агент являє собою темозоломід.

У деяких втіленнях, додаткові терапевтичні агенти вибирають з таких, котрі інгібують або модулюють білок репарації ексцизії основи. У конкретному втіленні, білки репарації ексцизії основи вибирають із групи, що складається з UNG, SMUG1, MBD4, TDG, OGG1, MYH, NTH1, MPG, NEIL1, NEIL2, NEIL3 (ДНК-глікозилази); API1, APEX2 (AP-ендонуклеази); LIG1, LIG3 (ДНК-лігази I і III); XRCC1 (додатковий LIG3); PNK, PNKP (полінуклеотидкіназа і фосфатаза); PARP1, PARP2 (полі(ADP-рибоза)полімерази); PolB, PolG (полімерази); FEN1 (ендонуклеази) і апрагаксину. В іншому конкретному втіленні, білок репарації ексцизії основи вибирають з PARP1, PARP2 або PolB. Ще в іншому втіленні, білок репарації ексцизії основи вибирають з PARP1 або PARP2.

У деяких втіленнях, цей спосіб застосовують до ракової клітини, що має дефекти в АТМ-сигнальному каскаді. У деяких втіленнях, вищевказаний дефект змінює експресію або активність одного або більше з наступного: ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1, H2AX, MCPH1/BRIT1, CTIP або SMC1. В інших втіленнях, вищевказаний дефект змінює експресію або активність одного або більше з наступного: ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1 або H2AX. В іншому втіленні, клітина являє собою ракову клітину, експресуючу ушкоджуючі ДНК онкогени. У деяких втіленнях, вищевказана ракова клітина змінює експресію або активність одного або більше з наступного: K-Ras, N-Ras, H-Ras, Raf, Мус, Мос, E2F, Cdc25A, CDC4, CDK2, циклін Е, циклін А і Rb.

Відповідно до іншого втілення, спосіб застосовують до ракового захворювання, ракової клітини або клітини, що має дефект у білку, залученому у репарацію ексцизії основи ("білок репарації ексцизії основи"). Існує множина способів, відомих у даній галузі, для визначення, чи має дефект пухлина при репарації ексцизії основи. Наприклад, секвенування або геномної ДНК, або продуктів мРНК кожного гена репарації ексцизії основи (наприклад, UNG, PARP1 або LIG1) можна здійснювати на зразку пухлини для встановлення, чи є мутації, передбачувані для модуляції або функції експресії гена-продукту (Wang і ін., Cancer Research, 52:4824 (1992)). На доповнення до мутаційної інактивації, клітини пухлини можна модулювати за допомогою гена репарації ДНК шляхом надметилування його промоторної області, що приводить до зниження експресії гена. Це в більшості випадків оцінюють, використовуючи специфічну для метилування полімеразну ланцюгову реакцію (PCR), для визначення рівнів метилування у випадку промоторів генів репарації ексцизії основи, що представляють інтерес. Аналіз промотору гена репарації ексцизії основи є комерційно доступним (наприклад, [sabiosciences.com/dna\\_methylation\\_product/HTML/MEAN-421A](http://sabiosciences.com/dna_methylation_product/HTML/MEAN-421A)).

Рівні експресії генів репарації ексцизії основи можна оцінювати по рівнях мРНК, що безпосередньо визначають кількість, і білкових продуктах кожного гена, використовуючи стандартні способи, як, наприклад, кількісна, пов'язана зі зворотною транскриптазою, полімеразна ланцюгова реакція (RT-PCR) і імуногістохімія (IHC), відповідно (Shinmura і ін., Carcinogenesis, 25:2311 (2004); Shinmura і ін., Journal of Pathology, 225:414 (2011)).

У деяких втіленнях, білок репарації ексцизії основи являє собою UNG, SMUG1, MBD4, TDG, OGG1, MYH, NTH1, MPG, NEIL1, NEIL2, NEIL3 (ДНК-глікозилази); API1, APEX2 (AP-

ендонуклеази); LIG1, LIG3 (ДНК-лігази I і III); XRCC1 (додатковий LIG3); PNK, PNKP (полінуклеотидкіназа і фосфатаза); PARP1, PARP2 (полі(ADP-рибоза)полімерази); PolB, PolG (полімерази); FEN1 (ендонуклеаза) і апраксин.

У деяких втіленнях, білок репарації ексцизиї основи являє собою PARP1, PARP2 або PolB. В інших втіленнях, білок репарації ексцизиї основи являє собою PARP1 або PARP2.

У визначених втіленнях, додатковий терапевтичний агент вибирають з одного або більше з наступного: цисплатин, карбоплатин, гемцитабін, етопозид, темозоломід або іонізуюче випромінювання.

В інших втіленнях, додаткові терапевтичні агенти вибирають з одного або більше з наступного: гемцитабін, цисплатин або карбоплатин і етопозид. Ще в інших втіленнях, додаткові терапевтичні агенти вибирають з одного або більше з наступного: цисплатин або карбоплатин, етопозид і іонізуюче випромінювання. У деяких втіленнях, ракове захворювання являє собою рак легень. У деяких втіленнях, рак легень являє собою недрібноклітинний рак легень або дрібноклітинний рак легень.

У деяких втіленнях, протиракові терапії для комбінованої терапії відповідно до даного винаходу включають ушкоджуючі ДНК агенти, такі як інгібітори топоізомерази (наприклад, етопозид і доксил), інтеркалятори ДНК (наприклад, доксорубіцин, даунорубіцин і епірубіцин), радіоміметики (наприклад, блеоміцин), інгібітори PARP (наприклад, BMN-673), інгібітори репарації ДНК (наприклад, карбоплатин), крос-лінкери ДНК (наприклад, цисплатин), інгібітори тимідилатсинтази (наприклад, фторурацил (5-FU)), мітотичні інгібітори (наприклад, паклітаксел), інгібітори EGFR (наприклад, ерлотиніб) і моноклональні антитіла EGFR (наприклад, цетуксимаб) і опромінення (наприклад, іонізуюче випромінювання). Конкретні приклади включають етопозид, доксил, гемцитабін, паклітаксел, цисплатин, карбоплатин, 5-FU, етопозид, доксорубіцин, даунорубіцин, епірубіцин, блеоміцин, BMN-673, карбоплатин, ерлотиніб, цисплатин, карбоплатин, фторурацил, цетуксимаб і опромінення (наприклад, іонізуюче випромінювання). У деяких втіленнях, сполуки формули (I) і їх співкристали використовують у комбінації щонайменше з одним протираковим лікарським засобом, вибраним із групи, що складається з етопозиду, доксилу, гемцитабіну, паклітакселу, цисплатину, карбоплатину, 5-FU, етопозиду, доксорубіцину, даунорубіцину, епірубіцину, блеоміцину, BMN-673, карбоплатину, ерлотинібу, цисплатину, карбоплатину, фторурацилу або цетуксимабу, разом або без радіаційного випромінювання. У деяких окремих втіленнях, сполуки формули (I) і їх співкристали використовують у комбінації з етопозидом і цисплатином, разом з або без радіаційного випромінювання (наприклад, іонізуюче випромінювання). У деяких конкретних втіленнях, сполуки формули (I) і їх співкристали використовують у комбінації з паклітакселом і цисплатином, разом з або без радіаційного випромінювання (наприклад, іонізуюче випромінювання). У деяких конкретних втіленнях, сполуки формули (I) і їх співкристали використовують у комбінації з паклітакселом і карбоплатином, разом з або без радіаційного випромінювання (наприклад, іонізуюче випромінювання). У деяких конкретних втіленнях, сполуки формули (I) і їх співкристали використовують у комбінації з цисплатином і 5-FU, разом з або без радіаційного випромінювання (наприклад, іонізуюче випромінювання).

Конкретні приклади ракових захворювань для комбінованої терапії є такими, як описано вище. У деяких втіленнях, даний винахід застосовують для лікування раку легень (наприклад, недрібноклітинний рак легень (NSCLC), великий дрібноклітинний рак легень (ED-SCLC)), раку молочної залози (наприклад, тричі негативний рак молочної залози), раку передміхурової залози, гострого мієлоїдного лейкозу, мієломи, раку стравоходу (наприклад, шлунково-стравохідний рак (GEJ)), раку яєчників, раку товстої кишки, раку глотки, раку підшлункової залози, фібробласту легень і раку шлунка. У деяких конкретних втіленнях, даний винахід застосовують для лікування раку легень (наприклад, недрібноклітинний рак легень (NSCLC), великий дрібноклітинний рак легень (ED-SCLC)), раку молочної залози (наприклад, тричі негативний рак молочної залози), раку передміхурової залози, гострого мієлоїдного лейкозу, мієломи, шлунково-стравохідного раку (GEJ), раку підшлункової залози і раку яєчників.

У деяких конкретних втіленнях, даний винахід стосується спільної терапії при використанні сполук формули (I) і їх співкристалів, у комбінації зі стандартним терапевтичним агентом (наприклад, доксорубіцин, етопозид, паклітаксел і/або карбоплатин), разом з або без радіаційного випромінювання (наприклад, іонізуюче випромінювання), для лікування раку легень, такого як недрібноклітинний рак легень (NSCLC) або великий дрібноклітинний рак легень (ED-SCLC).

У деяких конкретних втіленнях, даний винахід стосується спільної терапії при використанні сполук формули (I) і їх співкристалів, у комбінації зі стандартним терапевтичним агентом (наприклад, цисплатин, 5-FU, карбоплатин, паклітаксел і/або етопозид), разом з або без

радіаційного випромінювання (наприклад, іонізуюче випромінювання), для лікування шлунково-стравохідного раку (GEJ).

У деяких конкретних втіленнях, даний винахід стосується спільної терапії при використанні сполук формули (I) і їх співкристалів, у комбінації зі стандартним терапевтичним агентом (наприклад, доксорубіцин і/або вінкристин), разом з або без радіаційного випромінювання (наприклад, іонізуюче випромінювання), для лікування гострого мієлоїдного лейкозу або хронічного лімфоцитарного лейкозу.

У деяких конкретних втіленнях, даний винахід стосується спільної терапії при використанні сполук формули (I) і їх співкристалів, у комбінації зі стандартним терапевтичним агентом (наприклад, доксорубіцин і/або епірубіцин), разом з або без радіаційного випромінювання (наприклад, іонізуюче випромінювання), для лікування раку молочної залози, як, наприклад, тричі негативний рак молочної залози.

У деяких конкретних втіленнях, даний винахід стосується комбінованої терапії при використанні сполук формули (I) і їх співкристалів, у комбінації з радіаційним випромінюванням (або іонізуючим випромінюванням); цисплатином, етопозидом, паклітакселом, доксорубіцином або цетуксимабом, разом з або без радіаційного випромінювання (наприклад, іонізуюче випромінювання); цисплатином і етопозидом, разом з або без радіаційного випромінювання (наприклад, іонізуюче випромінювання); або цисплатином і паклітакселом, разом з або без радіаційного випромінювання (наприклад, іонізуюче випромінювання), для лікування раку легень, такого як недрібноклітинний рак легень (NSCLC), дрібноклітинний рак легень або великий дрібноклітинний рак легень (ED-SCLC).

У деяких конкретних втіленнях, даний винахід стосується комбінованої терапії при використанні сполук формули (I) і їх співкристалів, у комбінації з радіаційним випромінюванням (або іонізуючим випромінюванням); цисплатином, разом з або без радіаційного випромінювання (наприклад, іонізуюче випромінювання); етопозидом, разом з або без радіаційного випромінювання (наприклад, іонізуюче випромінювання); карбоплатином, разом з або без радіаційного випромінювання (наприклад, іонізуюче випромінювання); 5-FU, разом з або без радіаційного випромінювання (наприклад, іонізуюче випромінювання); цисплатином і паклітакселом, разом з або без радіаційного випромінювання (наприклад, іонізуюче випромінювання); цисплатином і 5-FU, разом з або без радіаційного випромінювання (наприклад, іонізуюче випромінювання); або карбоплатином і паклітакселом, разом з або без радіаційного випромінювання (наприклад, іонізуюче випромінювання); для лікування шлунково-стравохідного раку (GEJ).

У деяких конкретних втіленнях, даний винахід стосується комбінованої терапії при використанні сполук формули (I) і їх співкристалів, у комбінації з доксорубіцином або епірубіцином, разом з або без радіаційного випромінювання (наприклад, іонізуюче випромінювання), для лікування раку молочної залози, такого як тричі негативний рак молочної залози.

Інше втілення стосується способу лікування раку молочної залози за допомогою сполук формули (I) і їх співкристалів, у комбінації з платиновим агентом, разом з або без радіаційного випромінювання (наприклад, іонізуюче випромінювання). У деяких втіленнях, рак молочної залози являє собою тричі негативний рак молочної залози. В інших втіленнях, платиновий агент являє собою цисплатин.

У деяких конкретних втіленнях, даний винахід стосується комбінованої терапії при використанні сполук формули (I) і їх співкристалів, у комбінації з цетуксимабом, разом з або без радіаційного випромінювання (наприклад, іонізуюче випромінювання); або цисплатином, разом з або без радіаційного випромінювання (наприклад, іонізуюче випромінювання), для лікування раку глотки.

У деяких конкретних втіленнях, даний винахід стосується комбінованої терапії при використанні сполук формули (I) і їх співкристалів, у комбінації: з цисплатином, разом з або без радіаційного випромінювання (наприклад, іонізуюче випромінювання); з етопозидом, разом з або без радіаційного випромінювання (наприклад, іонізуюче випромінювання); з цисплатином і 5-FU, разом з або без радіаційного випромінювання (наприклад, іонізуюче випромінювання); або з паклітакселом, разом з або без радіаційного випромінювання (наприклад, іонізуюче випромінювання), для лікування фіброblastу легень.

У деяких конкретних втіленнях, даний винахід стосується комбінованої терапії при використанні сполук формули (I) і їх співкристалів, у комбінації: з радіаційним випромінюванням (наприклад, іонізуюче випромінювання); з блеомицином, доксорубіцином, цисплатином, карбоплатином, етопозидом, паклітакселом або 5-FU, разом з або без радіаційного випромінювання (наприклад, іонізуюче випромінювання), для лікування раку легень, такого як



NSCLC, раку підшлункової залози, раку стравоходу або раку шлунка.

Інше втілення стосується способів лікування раку підшлункової залози шляхом введення сполуки, описаної в даному контексті, у комбінації з іншим відомим лікуванням раку підшлункової залози. Один аспект даного винаходу включає введення сполуки, описаної в даному контексті, у комбінації з гемцитабіном.

Спільне введення у випадку комбінованих терапій охоплює введення першої і другої кількостей сполук/терапій при спільному введенні, по суті, одночасно (як, наприклад, у вигляді однієї фармацевтичної композиції, наприклад капсули або таблетки, що має фіксоване співвідношення першої і другої кількостей, або багаторазово, у вигляді роздільних капсул або таблеток для кожного введення) або послідовно, у будь-якому порядку.

Коли спільне введення включає роздільне введення першої кількості сполуки відповідно до даного винаходу і другої кількості додаткового терапевтичного агента/терапії, то їх вводять досить близько у часі, для досягнення бажаного терапевтичного ефекту. Даний винахід також можна застосовувати на практиці шляхом включення іншого протиракового хіміотерапевтичного агента в терапевтичний режим для лікування ракового захворювання, разом з або без радіаційної терапії. Комбінація співкристала або фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу з такими іншими агентами може потенціювати хіміотерапевтичний протокол. Наприклад, сполуку-інгібітор відповідно до даного винаходу можна вводити з етопозидом, блеоміцином, доксорубіцином, епірубіцином, даунорубіцином або їх аналогами, агентами, відомими через розрив ланцюга ДНК.

У деяких втіленнях, сполуки формули (I) і їх співкристали використовують у комбінації з ушкоджуючим ДНК агентом (наприклад, етопозид, радіаційне випромінювання), і сполуки формули (I) і їх співкристали вводять після введення ушкоджуючої ДНК терапії. Конкретні приклади ушкоджуючих ДНК агентів описані вище.

У деяких втіленнях, вищезгадані один або більше додаткових протиракових агентів або терапій застосовують зі сполукою (1) або її фармацевтично прийнятною сіллю. У деяких втіленнях, вищезгадані один або більше додаткових протиракових агентів або терапій застосовують зі сполукою (2) або її фармацевтично прийнятною сіллю. У деяких втіленнях, вищезгадані один або більше додаткових протиракових агентів або терапій застосовують разом із співкристалом адипінової кислоти і сполуки (1) (наприклад, у співвідношенні 2:1, сполуки (1) і адипінової кислоти). У деяких втіленнях, вищезгадані один або більше додаткових протиракових агентів або терапій застосовують разом із співкристалом адипінової кислоти і сполуки (2) (наприклад, у співвідношенні 2:1, сполуки (2) і адипінової кислоти).

У деяких втіленнях, вищезгадані один або більше додаткових протиракових агентів або терапій застосовують разом з фармацевтичними композиціями відповідно до даного винаходу, описаними вище.

Нижче описані приклади одержання і характеристика співкристалів відповідно до даного винаходу, що призначені тільки для ілюстрації і не обмежують даний винахід ніяким чином.

Приклад 1. Одержання сполук відповідно до даного винаходу

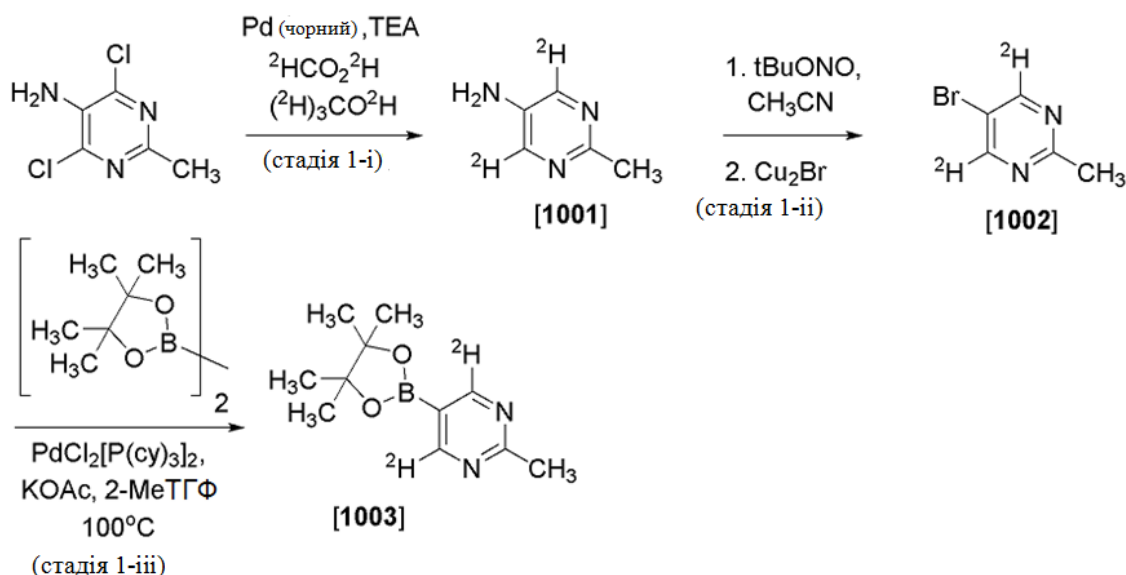
Як використовується в даному контексті, всі аббревіатури, символи й умови узгоджуються з такими, використовуваними в сучасній науковій літературі. Див., наприклад, Janet S. Dodd, вид., The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors, 2-е вид., Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997. Наступні визначення розкривають терміни й аббревіатури, використовувані в даному контексті.

BPin	пінаколборонат
Brine	насичений розчин NaCl у воді
DCM	дихлорметан
DIEA	діізопропілетиламін
DMA	диметилацетамід
DME	диметоксіетан
DMF (ДМФА)	диметилформамід
DMSO (ДМСО)	диметилсульфоксид
EtDuPhos	(2R,5R)-1-[2-[(2R, 5R)-2,5-діетилфосфолан-1-іл]феніл]-2,5-діетилфосфолан
ESMS	мас-спектрометрія з електророзпиленням
Et <sub>2</sub> O	діетиловий ефір
EtOAc	етилацетат
EtOH	етиловий спирт
HPLC (ВЕРХ)	високоєфективна рідинна хроматографія
IPA	ізопропанол

LC-MS	рідинна хроматографія з мас-спектрометрією
Me	метил
MeOH	метанол
MTBE	метил-трет-бутиловий ефір
NMP	N-метилпіролідін
$\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{cy})_3]_2$	дихлорбіс(трициклогексилфосфораніл)паладій
Ph	феніл
RT або rt	кімнатна температура
TBME	трет-бутилметиловий ефір
tBu	трет-бутил
THF (ТГФ)	тетрагідрофуран
TEA	триетиламін
TMEDA	тетраметилетилендіамін

Приклад А. Одержання 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідину-4,6-d<sub>2</sub> (Сполука 1003)  
Схема 1

5



10 Як показано на стадії 1-і Схеми 1, до перемішуваного розчину 4,6-дихлор-2-метилпіримідин-5-аміну (14,04 г, 78,88 ммоль), у метанолі-d<sub>4</sub> (140,4 мл), додають мурашину кислоту-d<sub>2</sub> (7,77 г, 161,7 ммоль) і паладієву чернь (765 мг, 7,19 ммоль, змочені в метанолі-d<sub>4</sub>), потім триетиламін (16,36 г, 22,53 мл, 161,7 ммоль). Реакційну суміш герметично закривають у пробірці і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш потім відфільтровують і концентрують при зниженому тиску. Додають Et<sub>2</sub>O (250 мл) і суміш перемішують протягом 1 години, при кімнатній температурі. Одержані тверді речовини відфільтровують і промивають за допомогою Et<sub>2</sub>O (2 рази). Фільтрат концентрують при зниженому тиску, одержуючи 4,6-дидейтеро-2-метилпіримідин-5-амін (Сполука 1001, 5,65 г, вихід 65 %) у вигляді твердої речовини ясно-жовтого кольору. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 5,25 (с, 2H), 2,40 (с, 3H). Цю сполуку використовують на наступних стадіях без подальшого очищення.

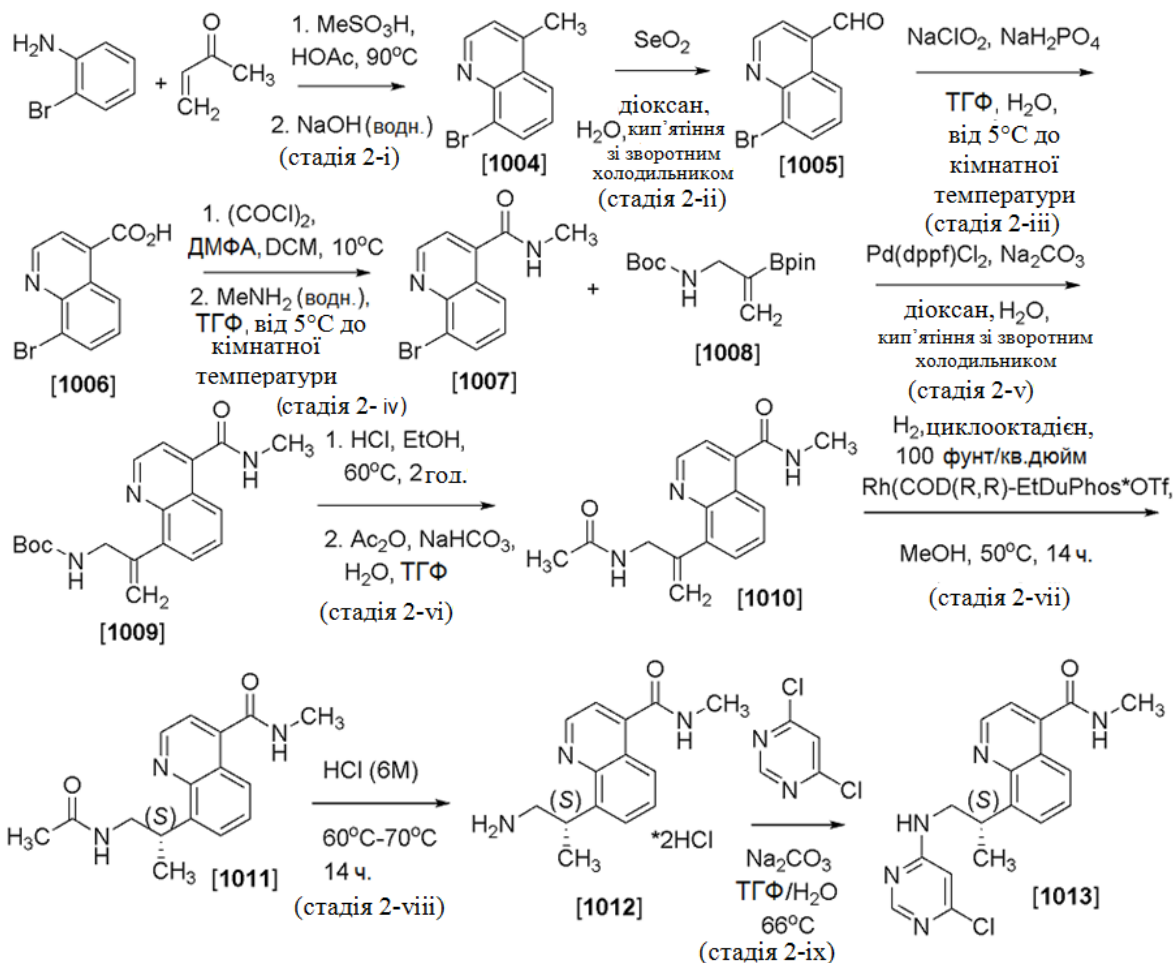
20 Як показано на стадії 1-ii Схеми 1, до 4,6-дидейтеро-2-метилпіримідин-5-аміну (5,35 г, 48,14 ммоль), у CH<sub>3</sub>CN (192,5 мл), додають дибромід міді (16,13 г, 3,38 мл, 72,21 ммоль), потім трет-бутилнітрит (8,274 г, 9,54 мл, 72,21 ммоль). Через 1 годину реакційну суміш відфільтровують через діатомову землю разом з дихлорметаном. Фільтрат промивають сумішшю вода/насичений розчин хлориду натрію (1:1), органічний шар відділяють, водний шар екстрагують дихлорметаном (2 рази) і комбіновані органічні шари відфільтровують через діатомову землю і концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, при середньому тиску (0-10 % EtOAc/рексани), одержуючи 5-бром-4,6-дидейтеро-2-метилпіримідин (Сполука 1002, 4,1 г, вихід 49 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, метанол-d<sub>4</sub>): δ 2,64 (с, 3H).

25 Як показано на стадії 1-iii Схеми 1, суміш 5-бром-4,6-дидейтеро-2-метилпіримідину (8,5 г,

48,57 ммоль), біс(пінаcolato)дибору (13,57 г, 53,43 ммоль) і KOAc (14,30 г, 145,7 ммоль), у 2-метилтетрагідрофурані (102,0 мл), дегазують шляхом продування азотом. До цієї суміші додають дихлорбіс(трициклогексилфосфораніл)паладій ( $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{Cy})_3]_2$ , 1,01 г, 1,364 ммоль) і реакційну суміш перемішують у герметично закритій пробірці протягом ночі при температурі 100 °C. Суміш відфільтровують і фільтрат перемішують з діоксидом кремнію Silabond® DMT (SiliCycle, Inc., 0,58 ммоль/г, 3,53 г) протягом 1 години. Суміш відфільтровують і концентрують при зниженому тиску, одержуючи 2-метил-4,6-дидейтеро-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)піримідин (Сполука 1003, 13,6 г, чистота 72 %, основним забруднювачем є пінакол) у вигляді масла ясно-жовтого кольору.  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,75 (с, 3H), 1,30 (с, 12H). Цю сполуку використовують на наступних стадіях без подальшого очищення.

Приклад В. Одержання (S)-8-(1-((6-хлорпіримідин-4-іл)аміно)пропан-2-іл)-N-метилхінолін-4-карбоксаміду (Сполука 1013)

Схема 2



Як показано на стадії 2-і Схеми 2, 2-броманілін (520 г, 3,02 моль) розплавляють при температурі 50 °C, у термостаті, і потім вводять у реакційну посудину, що містить перемішувану оцтову кислоту (3,12 л). Потім, протягом 15 хвилин, додають метансульфонову кислоту (871,6 г, 588,5 мл, 9,07 моль). Реакційну суміш нагрівають до температури 60 °C і, протягом 5 хвилин, додають метилвінілкетон (377 мл, 1,5 екв.) і реакційну суміш перемішують протягом 1 години при температурі 90 °C. Після закінчення цього часу, додають інші 50 мл (0,2 екв.) метилвінілкетону і реакційну суміш перемішують протягом додаткових 16 годин. Одержаний розчин темно-коричневого кольору охолоджують на бані льоду з водою і, у вигляді порцій, виливають у перемішуваний водний розчин з 50 % мас./мас.  $\text{NaOH}$  (3,894 л, 73,76 моль) і льоду (1 кг), також охолоджують за допомогою бані льоду з водою. Додають додаткову кількість льоду, якщо потрібно, під час додавання, для того, щоб підтримувати реакційну температуру нижче 25 °C. Після завершення додавання, реакційну суміш ( $\text{pH} > 10$ ) перемішують протягом 30 хвилин, поки охолоджують на бані із сумішшю лід/вода. Утворюється осад, який збирають шляхом фільтрації, промивають водою (3 рази по 2 л) і розчиняють у DCM (4 л). Органічні продукти промивають водою (2 л) і водну фазу знову екстрагують за допомогою DCM (1 л). Об'єднані

органічні продукти сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтровують через шар силікагелю (приблизно 2 л), елюють за допомогою DCM і потім за допомогою 3 %-ої суміші  $\text{EtOAc}/\text{DCM}$ , доти, поки весь продукт не пройде через шар силікагелю. Леткі речовини з фільтрату видаляють при зниженому тиску і залишок розтирають у гексанах (приблизно 500 мл). Одержану тверду речовину збирають шляхом фільтрації, промивають гексанами (4 рази по 500 мл) і висушують у вакуумі, одержуючи 8-бром-4-метилхінолін (Сполука 1004, 363 г, вихід 54 %) у вигляді твердої речовини світлого жовто-коричневого кольору. LC-MS=222,17 (M+H);  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,91 (д, J=4,3 Гц, 1H), 8,06 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,99 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,30 (д, J=4,2 Гц, 1H), 2,73 (с, 3H).

Як показано на стадії 2-ii Схеми 2, діоксид селену (764,7 г, 6,754 моль) розчиняють у 3,25 л діоксану і 500 мл води. Перемішуваний розчин нагрівають до температури 77 °C і, у вигляді однієї порції, додають 8-бром-4-метилхінолін (Сполука 1004, 500 г, 2,251 моль). Реакційну суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником, протягом 30 хвилин, і потім охолоджують на бані з водою до температури приблизно 45 °C, при якій спостерігають випадання осаду. Суспензію відфільтровують через діатомову землю, яку потім промивають гарячим ТГФ для розчинення яких-небудь залишкових твердих речовин. Фільтрат концентрують до мінімального об'єму при зниженому тиску і додають 2М розчин NaOH (2,81 л, 5,63 моль) для досягнення pH=8-9. Реакційну суміш перемішують при цьому значенні pH протягом 30 хвилин. Утворюється осад, який збирають шляхом фільтрації і висушують на повітрі протягом ночі, до одержання 8-бромхінолін-4-карбальдегіду (Сполука 1005) у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. LC-MS=236,16 (M+H);  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,52 (с, 1H), 9,34 (д, J=4,2 Гц, 1H), 9,05 (дд, J=8,5, 1,2 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=7,5, 1,3 Гц, 1H), 7,88 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=8,5, 7,5 Гц, 1H). Цей продукт використовують у наступних реакціях.

Як показано на стадії 2-iii Схеми 2, до перемішуваної суспензії 8-бромхінолін-4-карбальдегіду (531,4 г, 2,25 моль), у ТГФ (4,8 л), додають воду (4,8 л) і моноватрийфосфат (491,1 г, 4,05 моль). Суміш охолоджують до температури 5 °C і, підтримуючи реакційну температуру нижче 15 °C, у вигляді порцій, повільно додають хлорит натрію (534,4 г, 4,727 моль) у вигляді твердої речовини протягом приблизно 1 години. Після завершення додавання, реакційну суміш перемішують при температурі 10 °C протягом 1 години, потім, у вигляді порцій, додають 1н розчин  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (1,18 л), поки підтримують температуру нижче 20 °C. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі, потім видаляють ТГФ при зниженому тиску. Одержаний водний розчин, що містить осад, обробляють насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  (приблизно 1 л), до досягнення pH=3-4. Цю суміш перемішують протягом додаткових 15 хвилин і тверду речовину збирають шляхом фільтрації, промивають водою (2 рази по 1 л), промивають трет-бутилметиловим ефіром (2 рази по 500 мл) і висушують у конвекційній печі при температурі 60 °C протягом 48 годин. Здійснюють додаткове сушіння у високому вакуумі, одержуючи 8-бромхінолін-4-карбонову кислоту (Сполука 1006, 530,7 г, вихід 94 % у розрахунку на Сполуку 1004) у вигляді твердої речовини жовтуватого-коричневого кольору. LC-MS=252,34 (M+H);  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  14,09 (с, 1H), 9,16 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,71 (дд, J=8,6, 1,2 Гц, 1H), 8,25 (дд, J=7,5, 1,2 Гц, 1H), 8,03 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=8,6, 7,5 Гц, 1H).

Як показано на стадії 2-iv Схеми 2, до суспензії 8-бромхінолін-4-карбонової кислоти (Сполука 1006, 779,4 г, 3,092 моль), у DCM (11,7 л), додають безводний ДМФА (7,182 мл, 92,76 ммоль). Реакційну суміш охолоджують до температури 10 °C і, по краплях, додають оксалілхлорид (413 мл, 4,638 моль) протягом 30 хвилин. Реакційну суміш перемішують протягом додаткових 30 хвилин, після завершення додавання переносять у колбу для випарювання і леткі речовини видаляють при зниженому тиску. Додають безводний ТГФ (2 л) і леткі речовини ще раз видаляють при зниженому тиску для того, щоб видалити який-небудь залишковий оксалілхлорид. До залишку додають безводний ТГФ, в атмосфері азоту, і одержану суспензію проміжного хлорангіриду 8-бромхінолін-4-карбонової кислоти зберігають для подальшого використання.

Окремо, вихідну реакційну колбу ретельно продувають газоподібним азотом, для видалення якого-небудь оксалілхлориду, що залишився, й у колбу вводять безводний ТГФ (1,16 л). Після охолодження до температури 5 °C додають водний розчин метиламіну (2,14 л 40 % мас./мас.  $\text{MeNH}_2/\text{вода}$ , 24,74 моль), потім додають додаткову кількість ТГФ (1,16 л). До цього розчину, у вигляді порцій, протягом 1 години додають суспензію проміжного хлорангіриду кислоти, підтримуючи під час додавання температуру реакційної суміші нижче 20 °C. Посудину для випарювання, використовувану для зберігання хлорангіриду кислоти, обполіскують безводним ТГФ і водним розчином  $\text{MeNH}_2$  (500 мл) і ці, використовувані для ополіскування, рідини додають до реакційної суміші, яку залишають відстоюватися при кімнатній температурі протягом 16 годин. Органічні леткі речовини видаляють при зниженому тиску і водну суспензію, що

залишається більшою частиною, розбавляють водою (1,5 л). Тверді речовини збирають шляхом фільтрації, промивають водою доти, поки значення pH фільтрату не досягне значення менше ніж 11, промивають за допомогою MTBE (2 рази по 800 мл) і висушують у конвекційній печі при температурі 60 °C, одержуючи 8-бром-N-метилхінолін-4-карбоксамід (Сполука 1007, 740,4 г, вихід 90 %) у вигляді твердої речовини ясно-коричневого кольору. LC-MS=265,04 (M+H); <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,08 (д, J=4,3 Гц, 1H), 8,78 (д, J=4,7 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=7,5, 1,2 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=8,5, 1,3 Гц, 1H), 7,65 (д, J=4,3 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=8,5, 7,5 Гц, 1H), 2,88 (д, J=4,6 Гц, 3H).

Як показано на стадії 2-в Схеми 2, 8-бром-N-метилхінолін-4-карбоксамід (Сполука 1007, 722 г, 2,723 моль) і трет-бутил-N-[2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)аліл]карбамат (Сполука 1008, 925,4 г, 3,268 моль) об'єднують у реакційній колбі. Додають Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (577,2 г, 5,446 моль), потім додають воду (2,17 л). Суміш перемішують протягом 5 хвилин, додають 1,4-діоксан (5,78 л) і суміш піддають дезоксигенуванню шляхом барботування струменя азоту протягом 30 хвилин. Додають Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>/DCM (44,47 г, 54,46 ммоль) і продовжують дезоксигенування, як і раніше, протягом додаткових 30 хвилин. Реакційну суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 16 годин, залишають охолоджуватися до температури 70 °C і додають воду (5,42 л). Суміш далі охолоджують на бані льоду з водою і продовжують перемішувати при температурі <10 °C протягом 2 годин. Утворюється осад, який збирають шляхом фільтрації, промивають водою (3 рази по 1 л) і промивають за допомогою TBME (2 рази по 1 л). Одержаний у результаті осад на фільтрі розділяють на дві однакові порції. Кожну порцію розчиняють у суміші ТГФ/DCM (4 л) і виливають на шар Florisil® (3-літрова лійка для фільтрації з приблизно 1,5 л Florisil, при використанні DCM для змочування шару). Цей шар потім промивають за допомогою MeTHF доти, поки не визначать за допомогою аналізу при використанні тонкошарової хроматографії, що у фільтраті не залишилося продукту. Фільтрати з обох порцій осаду на фільтрі об'єднують і концентрують при зниженому тиску, одержуючи тверду речовину оранжевого кольору. Додають TBME (1 л) і одержану суспензію відфільтровують. Зібрану тверду речовину промивають за допомогою 800 мл TBME і висушують у високому вакуумі протягом ночі, одержуючи трет-бутил(2-(4-(метилкарбамоїл)хінолін-8-іл)аліл)карбамат (Сполука 1009, 653 г, вихід 70 %) у вигляді не зовсім білого кольору твердої речовини. LC-MS=342,31 (M+H); <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,93 (д, J=4,3 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,68-7,53 (м, 2H), 7,41 (д, J=4,3 Гц, 1H), 6,09 (уш.с, 1H), 5,54 (с, 1H), 5,28 (с, 1H), 5,10 (уш.с, 1H), 4,33 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,11 (д, J=4,8 Гц, 3H), 1,38 (с, 9H). Додатковий продукт (34,9 г, загальний вихід 74 %) одержують шляхом концентрування фільтрату при зниженому тиску, розчинення залишку в ТГФ, фільтрування розчину через шар Florisil®, як раніше, промивання шару за допомогою MeTHF, концентрування фільтрату при зниженому тиску, додавання 250 мг TBME, перемішування протягом 0,5 години, збирання одержаного осаду після фільтрації, промивання твердої речовини за допомогою EtOAc (40 мл), ацетонітрилу (50 мл) і висушування твердої речовини у високому вакуумі протягом ночі.

Як показано на стадії 2-ві Схеми 2, до перемішуваної суспензії трет-бутил(2-(4-(метилкарбамоїл)хінолін-8-іл)аліл)карбамату (Сполука 1009, 425 г, 1,245 моль), у EtOH (4,25 л), додають 5,5М розчин HCl у i-PrOH (1,132 л, 6,225 моль). Реакційну суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником (внутрішня температура складає 76 °C) протягом 30 хвилин, і потім залишають стояти протягом 90 хвилин для охолодження до температури 40 °C. Додають EtOAc (2,1 л) і суміш перемішують протягом додаткових 2 годин. Тверду речовину збирають шляхом фільтрації, промивають за допомогою EtOAc і висушують у високому вакуумі, одержуючи 8-(3-ацетамідопроп-1-ен-2-іл)-N-метилхінолін-4-карбоксамід (Сполука 1010, 357,9 г, вихід 91 %) у вигляді твердої речовини жовто-коричневого кольору. LC-MS=242,12 (M+H); <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, метанол-d<sub>4</sub>): δ 9,07 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,27 (дд, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=7,2, 1,5 Гц, 1H), 7,81-7,72 (м, 2H), 5,85 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,04 (с, 3H).

Як показано на стадії 2-віі Схеми 2, в атмосфері азоту, 8-(3-ацетамідопроп-1-ен-2-іл)-N-метилхінолін-4-карбоксамід (12,4 г, 43,77 ммоль) і циклоокта-1,5-дієн/(2R,5R)-1-[2-[(2R,5R)-2,5-діетилфосфолан-1-іл]феніл]-2,5-діетилфосфолан: катіон родію (+1) - трифторметансульфонат (Ph(COD)(R, R)-Et-DuPhos-OTf, 316,3 мг, 0,4377 ммоль) комбінують у метанолі (372,0 мл) і нагрівають до температури 35-40 °C, поки тверді речовини не розчиняться. Реакційну суміш вводять в апарат для гідрування, замінюють атмосферу воднем і суміш струшують при тиску водню, що складає 100 фунт/кв.дюйм, при температурі 50 °C протягом 14 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш відфільтровують через шар Florisil®, який потім промивають за допомогою MeOH (2 рази по 50 мл). Фільтрат концентрують при зниженому тиску і які-небудь слідові кількості води видаляють за допомогою азеотропної перегонки з DCM, при зниженому тиску. Залишок розтирають при використанні 20 % DCM у TBME (2 рази по 100

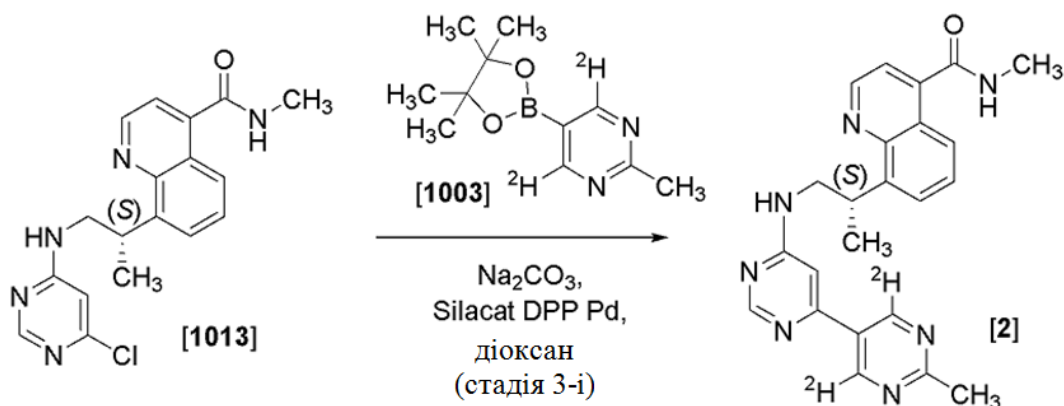
мл), одержуючи (S)-8-(1-ацетамідопропан-2-іл)-N-метилхінолін-4-карбоксамід (Сполука 1011, 11,0 г, вихід 88 %, 96 % е.е.) у вигляді не зовсім білого кольору твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,97 (д, J=4,3 Гц, 1H), 8,67 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,88 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,73-7,54 (м, 2H), 7,52 (д, J=4,3 Гц, 1H), 4,31 (дд, J=14,3, 7,1 Гц, 1H), 3,55-3,32 (м, 3H), 2,86 (д, J=4,6 Гц, 3H), 1,76 (с, 3H), 1,28 (д, J=7,0 Гц, 3H). Енантімерний надлишок (е.е.) визначають за допомогою хіральної ВЕРХ (ChiralPac IC, 0,46×25 см), об'ємна швидкість потоку складає 1,0 мл/хв. протягом 20 хвилин, при температурі 30 °С (20:30:50, метанол/етанол/гексани і 0,1 % діетиламіну), при часі утримування для (R)-енантіомера, що складає 5,0 хвилин, а для (S)-енантіомера - 6,7 хвилини.

Як показано на стадії 2-viii Схеми 2, (S)-8-(1-ацетамідопропан-2-іл)-N-метилхінолін-4-карбоксамід (11,0 г, 38,55 ммоль), у 6М водному розчині HCl (192,7 мл, 1,156 моль), нагрівають до температури 60 °С. Після перемішування протягом 2 діб при цій температурі, реакційну суміш охолоджують і додають додаткові 20 мл 6М водного розчину HCl. Продовжують перемішувати протягом додаткових 2 діб, при температурі 70 °С. Реакційну суміш охолоджують на бані з льодом і доводять рН до значення приблизно 11 за допомогою 6М розчину NaOH (водн.). Водну суміш екстрагують, за допомогою суміші 5 % MeOH/DCM, і об'єднані органічні екстракти промивають водою (60 мл), насиченим розчином хлориду натрію (100 мл), сушать над сульфатом натрію, відфільтровують і концентрують при зниженому тиску, одержуючи сирий продукт у вигляді твердої речовини жовто-коричневого кольору. Цю тверду речовину суспендують у EtOAc (200 мл), охолоджують до температури 3 °С, на бані з льодом, і додають, у вигляді порцій, 6М HCl/i-PrOH (30 мл), до одержання осаду білого кольору, який збирають шляхом фільтрації. Тверду речовину промивають за допомогою EtOAc (100 мл) і висушують у високому вакуумі, одержуючи (S)-8-(1-амінопропан-2-іл)-N-метилхінолін-4-карбоксаміддигідрохлорид [Сполука 1012, 7,8 г, вихід 61 %, чистота 95 % (5 % Сполуки 1011)] у вигляді твердої речовини білого кольору. Цей продукт використовують у наступних реакціях.

Як показано на стадії 2-ix Схеми 2, 8-[(1S)-2-аміно-1-метилетил]-N-метилхінолін-4-карбоксаміддигідрохлорид (Сполука 1012, 24,0 г, 72,86 ммоль) розчиняють у ТГФ (230 мл) і воді (40 мл) і перемішують протягом 5 хвилин. Додають карбонат натрію (15,44 г, 145,7 ммоль), у 100 мл води, і реакційну суміш перемішують протягом 10 хвилин. Додають 4,6-дихлорпіримідин (12,18 г, 80,15 ммоль) і реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником при температурі 66 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють за допомогою 200 мл EtOAc, органічний шар відділяють, а водний шар екстрагують за допомогою 100 мл EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають водою (60 мл), насиченим розчином хлориду натрію (100 мл), сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровують через шар силікагелю (100 г) і концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт, що залишився, розтирають при використанні 20 % DCM у MBTE (200 мл), потім MBTE (200 мл), одержуючи (S)-8-(1-((6-хлорпіримідин-4-іл)аміно)пропан-2-іл)-N-метилхінолін-4-карбоксамід (Сполука 1013, 23,15 г, вихід 88 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, 70 °С): δ 8,97 (д, J=4,3 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,03 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,71 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,66-7,55 (м, 1H), 7,52 (д, J=4,2 Гц, 2H), 6,63 (с, 1H), 4,46 (дд, J=14,1, 7,1 Гц, 1H), 3,67 (с, 2H), 2,90 (д, J=4,6 Гц, 3H), 1,40 (д, J=7,0 Гц, 3H); [α]<sub>D</sub><sup>24</sup>=44,77 (с=1,14, MeOH).

Приклад С. Одержання (S)-N-метил-8-(1-((2'-метил-[4,5'-біпіримідин]-6-іл-4'',6'-d<sub>2</sub>)аміно)пропан-2-іл)хінолін-4-карбоксаміду (Сполука 2)

Схема 3





Як показано на стадії 3-ї Схеми 3, (S)-8-(1-((6-хлорпіримідин-4-іл)аміно)пропан-2-іл)-N-метилхінолін-4-карбоксамід (Сполука 1013, 2,542 г, 7,146 ммоль), 2-метил-4,6-дидейтеро-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин (Сполука 1003, 2,204 г, 7,146 ммоль, 72 % мас.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,72 мл, 2М водний розчин, 21,44 ммоль) і Silacat® DPP Pd (SiliCycle, Inc., 1,429 г, 0,3573 ммоль) розчиняють у діоксані (30,00 мл), розчин продувають газоподібним азотом протягом 5 хвилин і реакційну суміш перемішують при температурі 90 °С протягом 16 годин. Суміш відфільтровують через діатомову землю, концентрують при зниженому тиску, розчиняють у ДМСО й очищають за допомогою хроматографії з оберненими фазами (10-40 % CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, 0,1 % ТФОК). Фракції продукту об'єднують і додають DCM і MeOH, потім 1н розчин NaOH, доти, поки рН не досягне значення більше ніж 7. Розчин продукту екстрагують за допомогою DCM (2 рази) і об'єднані екстракти сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровують і концентрують при зниженому тиску, одержуючи (S)-N-метил-8-(1-((2'-метил-4',6'-дидейтеро-[4,5'-біпіримідин]-6-іл)аміно)пропан-2-іл)хінолін-4-карбоксамід (Сполука 2, 181 мг, вихід 28 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, 70 °С): δ 8,95 (д, J=4,2 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,01 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,74 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,59 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,50 (д, J=4,3 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 4,51 (г, J=7,2 Гц, 1H), 3,78 (м, 2H), 2,88 (д, J=4,6 Гц, 3H), 2,68 (с, 3H), 1,41 (д, J=7,0 Гц, 3H). Коли 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин використовують у цій реакції замість дейтерованої Сполуки 1003, то одержують Сполуку 1: LCMS=414,40 (M+H); <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, 70 °С): δ 9,14 (с, 2H), 8,95 (д, J=4,3 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,34 (уш.с, 1H), 8,02 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,74 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,59 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,50 (д, J=4,3 Гц, 1H), 7,28 (уш.с, 1H), 7,04 (с, 1H), 4,52 (г, J=7,0 Гц, 1H), 3,83-3,66 (м, 2H), 2,88 (д, J=4,4 Гц, 3H), 2,68 (с, 3H), 1,42 (д, J=6,9 Гц, 3H).

Приклад 2. Загальний спосіб одержання співкристалів сполуки формули (I) і CCF, вибраного з групи, що складається з адипінової кислоти, лимонної кислоти, фумарової кислоти, малеїнової кислоти, бурштинової кислоти або бензойної кислоти

Загалом, співкристали відповідно до даного винаходу можна одержувати шляхом кристалізації з суспензії або кристалізації з НМЕ.

В одному конкретному прикладі, або Сполуку 1, або Сполуку 2 зважували в пробірках і змішували з CCF у співвідношенні приблизно 1:1,2, відповідно, і перемішували в придатному розчиннику протягом 2 тижнів. Після закінчення цього часу, аналіз за допомогою порошкової рентгенографії показав нові кристалічні структури. У таблиці 1 підсумовані співвідношення сполук і концентрацій для утворення співкристалів Сполуки 1.

Таблиця 1

Співутворювач	Маса CCF (мг)	Маса Сполуки 1 (мг)	Розчинник	Об'єм (мкл)
адипінова кислота	6,12	14,0	CH <sub>3</sub> CN	500
бурштинова кислота	5,45	14,9	CH <sub>3</sub> CN	500
малеїнова кислота	5,14	15,0	EtOAc	500
фумарова кислота	5,33	15,0	CH <sub>3</sub> CN	500
лимонна кислота	7,45	12,8	EtOAc	500
бензойна кислота	5,25	14,8	вода	500

Приклад 3. Одержання співкристала зі Сполук 1 і 2 і адипінової кислоти

У посудину з кожухом ємністю 1 л (з верхнім перемішуванням) вводять Сполуку 1 (36,04 г, 0,087 моль, 1,000 екв.), адипінову кислоту (16,65 г, 0,114 моль, 2,164 екв.), 1-пропанол (321,00 г, 5,342 моль, 122,564 екв.) і суспензію перемішують зі швидкістю 750 об/хв. Додають затравку співкристала (затравка співкристала 0,5 %) і реакційну суміш перемішують при температурі 25 °С. Утворення співкристала контролюють шляхом відбору аліквот і аналізу за допомогою Раман-спектроскопії. Через 114 годин визначають, що утворення співкристала завершене. Суспензію відфільтровують, використовуючи лійку з пористою скляною пластинкою середньої пористості ємністю 600 мл, поки рівень розчинника не стане однаковим, з вологим осадом на фільтрі. Маточний розчин відділяють, індексують і аналізують відносно вмісту. Вологий осад на фільтрі потім промивають 1-пропанолом (270,0 мл, 7,49 об.). Тверді речовини вологого осаду на фільтрі зважують і висушують у вакуумній шафі при температурі 50 °С. Кінцевий вихід співкристала Сполуки 1 і адипінової кислоти складає 21,7 г. Подібну процедуру також проводять відносно співкристала зі Сполуки 2 і адипінової кислоти. ВЕРХ-аналізи показують стехіометрію приблизно 2:1 для Сполуки 1 або Сполуки 2 відносно адипінової кислоти.

Альтернативно, співкристали з адипінової кислоти і Сполуки 1 також одержують шляхом НМЕ-кристалізації. НМЕ-кристалізацію здійснюють по шкалі 20 г, на 16 мм екструдері. Сполуку 1

у вільній формі і чисту адипінову кислоту екструдують при перемішуванні з високою швидкістю зсуву і при підвищених температурах (наприклад, 144 °C або 155 °C) до утворення співкристала.

- Деякі фізичні властивості Сполуки 2 у формі вільної основи і її співкристала з адипіною кислотою підсумовані в нижченаведеній таблиці 2.

Таблиця 2

Фізичні властивості вільної форми Сполуки 2 і її співкристала з адипіною кислотою

Оцінка речовини	Вільна форма	Співкристал з адипіною кислотою (80 % Сполуки 2:20 % AA) (мас./мас.) Спосіб кристалізації з розчинника	Співкристал з адипіною кислотою (80 % Сполуки 2:20 % AA) (мас./мас.) Спосіб екструзії з розплаву	Співкристал з адипіною кислотою (75 % Сполуки 2:25 % AA) (мас./мас.) Спосіб екструзії з розплаву
Об'ємна щільність	0,33 г/см <sup>2</sup>	0,14 г/см <sup>2</sup>	0,43 г/см <sup>2</sup>	0,62 г/см <sup>2</sup>
Щільність утрушування	0,47 г/см <sup>2</sup>	0,25 г/см <sup>2</sup>	0,60 г/см <sup>2</sup>	0,70 г/см <sup>2</sup>

#### Приклад 4. Характеристика порошкової рентгенограми

- Спектри порошкової рентгенографії для співкристалів відповідно до даного винаходу (див. фігури 1-7) реєстрували при кімнатній температурі, за способом відбиття, використовуючи дифрактометр Bruker D8 Advance, оснащений запаяним у трубку Cu-джерелом і детектором Vantec PSD (Bruker AXS, Madison, WI). Генератор рентгенівського випромінювання працював при напрузі 40 кВ і силі струму 40 мА. Порошкоподібний зразок поміщали на силіконовий або РММ тримач. Дані реєстрували в діапазоні 4-45° 2θ, з розміром кроку 0,0140° і часом перебування 1 сек. на крок. Використовували фіксовані щілини відхилення 0,2 мм.

- Порошкові рентгенограми для співкристалів форми А і форми В згідно з даним винаходом (див. фігури 14 і 15) реєстрували при кімнатній температурі, за способом трансмісії, використовуючи дифрактометр PANalytical Empyrean, оснащений запаяним у трубку Cu-джерелом і детектором PIXCel 1D. Генератор рентгенівського випромінювання працював при напрузі 45 кВ і силі струму 40 мА. Порошкоподібний зразок поміщали на тримач для трансмісії й утримували за допомогою тонкошарових плівок Mylar. Дані реєстрували в діапазоні 4-40° 2θ, з розміром кроку 0,007° і часом перебування 1549 сек. на крок. Дифрактометр являв собою пристрій з 0,02° сонячними щілинами, фіксованими 1/2° протирозсіювальними щілинами відносно падаючого променя і 1/4° протирозсіювальними щілинами відносно дифрагованої сторони. Два сканування акумулювали.

На фіг. 1 представлена порошкова рентгенограма співкристала, утвореного між Сполукою 1 і адипіною кислотою. Порошкова рентгенограма показує, що співкристал являє собою суміш форм А і В. Деякі конкретні піки відбиття спектра порошкової рентгенограми підсумовані нижче.



Таблиця 3

№	Позиція [ $^{\circ}2\theta$ ]	Віднош. інт. [%]
1	6,540282	61,33
2	7,858682	60,04
3	11,92977	52,67
4	12,2278	23,87
5	13,03317	29,49
6	14,22935	100
7	18,75679	59,81
8	19,0885	36,36

5 На фіг. 2 представлена порошкова рентгенограма співкристала, утвореного між Сполукою 2 і адипіною кислотою. Деякі конкретні піки відбиття порошкової рентгенограми підсумовані нижче.

Таблиця 4

№	Позиція [ $^{\circ}2\theta$ ]	Віднош. інт. [%]
1	6,459033	55,29
2	7,911365	51,42
3	11,91567	45,41
4	12,25639	24,61
5	12,98715	34,47
6	14,19256	100
7	18,67692	38,85
8	19,06727	28,68

10 На фіг. 3 представлена порошкова рентгенограма співкристала, утвореного між Сполукою 1 і лимонною кислотою. Деякі конкретні піки відбиття порошкової рентгенограми підсумовані нижче.

Таблиця 5

№	Позиція [ $^{\circ}2\theta$ ]	Віднош. інт. [%]
1	7,435926	50,1
2	8,291282	19,41
3	11,35154	21,73
4	13,26446	100
5	15,49248	47,42
6	21,55281	20,72
7	23,57031	30,18

15 На фіг. 4 представлена порошкова рентгенограма співкристала, утвореного між Сполукою 1 і фумаровою кислотою. Деякі конкретні піки відбиття порошкової рентгенограми підсумовані нижче.

Таблиця 6

№	Позиція [ $^{\circ}2\theta$ ]	Віднош. інт. [%]
1	8,264997	97,26
2	10,1077	23,4
3	14,97012	35,06
4	16,60917	41,79
5	17,21781	100
6	25,1975	67,75
7	26,01104	24,39

На фіг. 5 представлена порошкова рентгенограма співкристала, утвореного між Сполукою 1 і малеїною кислотою. Деякі конкретні піки відбиття порошкової рентгенограми підсумовані нижче.

Таблиця 7

№	Позиція [°2θ]	Відносн. інт. [%]
1	6,205335	15,27
2	10,43158	20,84
3	11,28478	40,95
4	12,41363	34,13
5	13,26101	19
6	18,86924	43,52
7	21,08017	31,35

5

На фіг. 6 представлена порошкова рентгенограма співкристала, утвореного між Сполукою 1 і бурштиною кислотою. Деякі конкретні піки відбиття порошкової рентгенограми підсумовані нижче.

Таблиця 8

№	Позиція [°2θ]	Відносн. інт. [%]
1	8,01725	26,29
2	12,33839	42,72
3	14,77709	37,21
4	17,31539	12,09
5	19,56132	13,66
6	20,05503	100

10

На фіг. 7 представлена порошкова рентгенограма співкристала, утвореного між Сполукою 1 і бензойною кислотою. Деякі конкретні піки відбиття порошкової рентгенограми підсумовані нижче.

Таблиця 9

№	Позиція [°2θ]	Відносн. інт. [%]
1	8,699594	88,63
2	13,90495	68,65
3	15,6186	80,96
4	17,6481	100
5	18,15049	41,75
6	20,76838	39
7	24,72293	67,36

15

#### Приклад 5. Термогравіметричний аналіз

Термогравіметричні аналізи (TGA) проводили на термогравіметричному аналізаторі моделі Q5000 TA Instruments. Приблизно 1-4 мг твердого зразка поміщали в платинову чашку для зразка і нагрівали до 300 °C, по 10 °C/хв., у струмені азоту 90 мл/хв. Усі термограми аналізували, використовуючи програмне забезпечення V4.4A TA Instruments Universal Analysis 2000.

20

Криві термогравіметричного аналізу для співкристалів Сполуки 1 і адипінової кислоти і для співкристалів Сполуки 2 і адипінової кислоти представлені на фігурах 8 і 9, відповідно. На фігурах представлена втрата адипінової кислоти, починаючи приблизно з температури 150 °C, для обох співкристалів.

25

#### Приклад 6. Диференціальна скануюча калориметрія

Диференціальну скануючу калориметрію (DSC) здійснювали на калориметричному аналізаторі моделі Q2000 TA Instruments. Приблизно 1-4 мг твердого зразка поміщали в чашку з гофрованого алюмінію з точковим отвором і нагрівали до 300 °C, по 10 °C/хв., у струмені азоту 50 мл/хв. Усі дані аналізували, використовуючи програмне забезпечення V4.4A TA Instruments

30

Universal Analysis 2000.

Типові термограми диференціальної скануючої калориметрії представлені на фіг. 10 і фіг. 11 для співкристалів Сполуки 1 і адипінової кислоти і для співкристалів Сполуки 2 і адипінової кислоти, відповідно.

#### 5 Приклад 7. Спектроскопія ядерного магнітного резонансу твердого тіла

ЯМР-спектри твердого тіла (ss-NMR) одержували на спектрометрі Bruker-Biospin, Advance III, 400 МГц, оснащеному головкою HFX 4 мм. Приблизно 70 мг кожного зразка ущільнювали до повного об'єму  $ZrO_2$ -роторів 4 мм Bruker-Biospin. Застосовували швидкість обертання під магнічним кутом (MAS), типово при 12,5 кГц. Температура вимірювальної головки складала до 275 °К, для мінімізації ефекту фрикційного нагрівання під час обертання. Уповільнення релаксації на 30 секунд використовували для всіх експериментів. Час CP-контакту  $^{13}C$ -CPMAS-експерименту складав до 2 мілісекунд. Використовували CP-протонний імпульс з лінійним похилом (від 50 % до 100 %). Відповідність по Hartmann-Hahn оптимізували по зовнішньому еталонному зразку (гліцин). Використовували розщеплення SPINAL 64, з напруженістю поля приблизно 100 кГц. Хімічний зсув співвідносили до зовнішнього стандарту адамантану, з його спрямованим в область сильного поля резонансом, установленим при 29,5 част./млн.

Після промивання розчинником, ss-NMR використовували для вивчення співкристалічних комплексів Сполуки 1 і Сполуки 2 з адипіновою кислотою. Див. фігури 12 і 13, відповідно. Відсутність піків відбиття, типових для вільної Сполуки 1, Сполуки 2 або адипінової кислоти, 20 указує на чистий співкристал.

#### 2 Приклад 8. Одержання поліморфних форм А і В співкристалів адипінової кислоти і Сполук 1 і 2

А. Одержання поліморфної форми А співкристала адипінової кислоти і Сполуки 1

Поліморфну форму А співкристала адипінової кислоти і Сполуки 1 можна одержувати 25 шляхом екструзії з розплаву Сполуки 1 і адипінової кислоти. Конкретний приклад одержання форми А шляхом екструзії з розплаву описаний нижче.

Адипінову кислоту подрібнювали на струминному млині, використовуючи Jet-O-Mizer Fluid Energy Model 00, застосовуючи наступні установки.

Параметр	Тиск [фунт/к. дюйм]
Подача повітря	100
Розмелювальна насадка	60
Проштовхувальна насадка	80

30 Сполуку 1 просіювали через сито № 18 меш. Сполуку 1 і розмелену на струминному млині адипінову кислоту зважували для приготування бінарних сумішей із приблизно 80 % мас., 75 % мас. і 65 % мас.:маса Сполуки 1. Вихідні суміші готували шляхом пропускання через сито № 30 і наступного змішування в циліндричному змішувачі протягом 5 хвилин.

35 Суміші екструдували, використовуючи здвоєний шнековий екструдер Leistritz Nano 16 з трьома температурними зонами і оснащений плунжерним дозатором. Шнекова конструкція містила конвеєрну доставку, помпаж і 30 і 60° пластикуючі елементи. Всі експерименти здійснювали поза головкою, установленою на екструдері. Температура і швидкість шнека перераховані в нижченаведеній таблиці. Температуру встановлювали і контролювали при 40 одному і тому ж значенні для всіх трьох нагрівальних елементів. Під час екструзії контролювали обертальний момент і швидкість шнека збільшували, коли виникав ризик "заїдання" шнека.

Параметр	Установка
Швидкість подачі [мл/хв.]	1,5
	3,75
	5
Швидкість шнека [об./хв.]	від 20 до 150
Температура [°C]	110
	130
	144
	155

45 Трансмісія порошкової рентгенограми і  $^{13}C$ -ЯМР-спектр форми А співкристала адипінової кислоти і Сполуки 1 представлені на фігурах 14 і 16, відповідно. Деякі піки, спостережувані в  $^{13}C$ -ЯМР-спектрі, підсумовані нижче.

Таблиця 10

Пік	Зсув $\pm 0,1$ [част./млн.]	Інтенсивність [% від макс.]
1	117,1	47,6
2	96,8	28,2
3	95,7	26,2
4	27,6	48,1
5	14,8	32,7
6	161,6	36,5
7	154,5	33,4
8	51,5	24,7
9	50,2	24,3
10	25,6	99,2
11	18,5	33,7
12	179,4	54,4
13	168,4	55,9
14	158,3	83,5
15	147,8	46,5
16	145,7	27,9
17	143,2	44,1
18	141,8	43,2
19	124,6	100,0
20	31,2	31,7
21	30,1	35,2

В. Одержання поліморфної форми А співкристала адипінової кислоти і Сполуки 2

Форму А співкристала адипінової кислоти і Сполуки 2 одержували за допомогою суспендування в ацетоні. 322 мг суміші форми А і форми В співкристала Сполуки 2:адипінова кислота, одержаного, як описано в прикладі 3, і 221 мг адипінової кислоти перемішували в 9,8 г ацетону при температурі від 20 до 30 °С протягом 30 діб. Приблизно 50 мг твердої речовини виділяли за допомогою фільтруючого центрифугування через мембранний фільтр, використовуючи відцентровий фільтруючий пристрій, і висушували у вакуумі при температурі від 20 до 30 °С протягом приблизно 2 годин. ЯМР-спектри твердого тіла одержували, як описано в прикладі 7, за винятком того, що кількість зразка складала приблизно 50 мг і уповільнення релаксації складало до 5 секунд. <sup>13</sup>С-ЯМР-спектр форми А співкристала адипінової кислоти і Сполуки 2 (див. фігуру 17) по суті є таким же, як такої форми А співкристала адипінової кислоти і Сполуки 1. Деякі піки, спостережувані в <sup>13</sup>С-ЯМР-спектрі, підсумовані нижче.

Таблиця 11

Пік	Зсув $\pm 0,1$ [част./млн.]	Інтенсивність [% від макс.]
1	116,9	48,3
2	96,6	27,4
3	95,6	23,9
4	27,5	45,6
5	14,7	36,7
6	161,4	32,9
7	153,9	15,9
8	51,3	22,5
9	49,9	22,2
10	25,4	100,0
11	18,3	35,8
12	179,2	55,6
13	168,2	49,5
14	158,2	48,2
15	147,6	46,0
16	145,5	27,1

Продовження Таблиці 11

17	143,1	45,7
18	141,6	44,6
19	124,4	91,9
20	31,0	30,9
21	29,9	33,4

С. Одержання поліморфної форми В співкристала адипінової кислоти і Сполуки 2

5 Поліморфну форму В співкристала адипінової кислоти і Сполуки 2 можна одержувати шляхом використання розпилювального сушіння. Конкретний приклад описаний нижче.

10 Розчинювальну суміш для розпилювального сушіння одержують шляхом зважування 50 г метанолу і 117,5 г дихлорметану в скляній колбі і струшування. Суміш з 500 мг Сполуки 2, 176,2 мг адипінової кислоти і 19,3 г суміші метанолу з дихлорметаном зважують у флаконі з прозорого скла і перемішують доти, поки усі тверді речовини не розчиняться. Розчин піддають розпилювальному сушінню, використовуючи розпилювальну міні-сушарку Buchi B-290, застосовуючи наступні установки.

Параметр	Установка
Температура на вході	99 °C
Аспіратор	100 %
Насос	40 %
Конденсатор	-5 °C
Насадка	1 мм
Розпилювач	35 мм
Тиск на фільтрі	-60 мбар

15 Виділена речовина повністю перекристалізується протягом 2 місяців, при кімнатній температурі, до форми В співкристала Сполука 2:адипінова кислота.

Порошкова рентгенограма і <sup>13</sup>C-ЯМР-спектр форми В співкристала адипінової кислоти і Сполуки 2 представлені на фігурах 15 і 18, відповідно. Деякі піки, спостережувані в <sup>13</sup>C-ЯМР-спектрі, підсумовані нижче.

Таблиця 12

Пік	Зсув ±0,1 [част./млн.]	Інтенсивність [% від макс.]
1	117,9	42,2
2	97,3	25,6
3	94,0	19,6
4	26,7	64,6
5	15,7	32,7
6	161,7	45,0
7	153,8	14,5
8	50,7	37,0
9	25,3	84,7
10	18,8	31,8
11	179,1	61,6
12	168,3	54,1
13	158,1	67,2
14	147,2	31,5
15	142,4	44,9
16	124,5	100,0
17	32,3	30,7
18	30,1	31,2
19	125,8	70,3

20 Приклад 9. Діаграма бінарної фази співкристала Сполука 2/адипінова кислота

На фіг. 18 представлена приблизна фазова діаграма, яка узгоджується з температурними

даними:  $T_{AA}$ : температура плавлення адипінової кислоти,  $T_{CoX}$ : температура плавлення співкристала Сполука 2:адипінова кислота,  $T_P$ : перитектична температура,  $T_{CMPD2}$ : температура плавлення Сполуки 2,  $T_{E1}$ : евтектична температура розплаву,  $P$ : перитектична точка,  $E1$ : евтектична точка,  $S_{AA}$ : тверда адипінова кислота,  $L$ : рідина,  $S_{CoX}$ : твердий співкристал Сполука 2:адипінова кислота,  $S_{CMPD2}$ : тверда Сполука 2,  $T_{m-E}$ : метастабільна евтектична температура розплаву,  $m-E$ : метастабільна евтектична точка.

Діаграму бінарної фази досліджували, використовуючи диференціальну скануючу калориметрію відносно сумішей Сполуки 2 і адипінової кислоти і сумішей Сполука 2:адипінова кислота і співкристала. Стехіометричний склад співкристала в % мас.:мас. Сполуки 2 розраховували з молярної стехіометрії. Типова термограма диференціальної скануючої калориметрії представлена на фіг. 11. Термограма співкристала Сполука 2:адипінова кислота показує ендотерму плавлення при  $196 \pm 2^\circ\text{C}$ , наступну екзотерму перекристалізації, за якою іде широка ендотерма розчинення. Плавлення Сполуки 2 спостерігали при температурі  $256 \pm 2^\circ\text{C}$ , коли адипінова кислота повністю розкладається й звільнюється. Спостережувана термограма диференціальної скануючої калориметрії залежить від композиції, тобто твердих фаз, що присутні в речовині, і пояснюється за допомогою діаграми бінарної фази. Крім того, вона залежить від інших експериментальних деталей. Евтектичну ендотерму розплаву спостерігали, коли був присутній надлишок адипінової кислоти на доповнення до співкристала, при температурі  $138 \pm 2^\circ\text{C}$ . Діаграма бінарної фази Сполуки 2 і адипінової кислоти узгоджується зі спостережуваними кривими диференціальної скануючої калориметрії відносно співкристала Сполука 1:адипінова кислота і сумішей Сполука 1:адипінова кислота з адипіновою кислотою; приклад представлений на фіг. 10.

Деякі виміряні точки фазової діаграми фіг. 19 підсумовані нижче.

Таблиця 13

Точка	Температура [ $^\circ\text{C}$ ] $\pm 2$	Композиція [% мас.:мас.] Сполука 2
E1	$T_{E1}=138$	$65 \pm 5$
P або E2	$T_P$ або $T_{E2}=196$	Не визначено
$T_{AA}$	153	0
$T_{CMPD1}$	256	100

#### Приклад 10. Біофармацевтичний аналіз

Криву рН-розчинності для Сполуки 2, співкристала Сполука 2:адипінова кислота і співкристала Сполука 2:адипінова кислота в присутності надлишкової адипінової кислоти розраховували зі значень  $pK_a$  Сполуки 2 і адипінової кислоти, значення  $K_{sp}$  співкристала Сполука 2:адипінова кислота, константи зв'язування Сполуки 2 і адипінової кислоти у водному буфері і константи самоасоціації Сполуки 2 у водному буфері і розчинності вільної форми Сполуки 2. Розчинність співкристала адипінової кислоти і Сполуки 2 була залежною від значення рН і концентрації надлишкової адипінової кислоти. Узагалі, коли концентрація адипінової кислоти збільшувалася, уявна розчинність співкристала зменшувалася. При низькому значенні рН розчинність співкристала була менше, ніж Сполуки 2 у формі вільної основи, однак, у межах діапазону значень рН тонкої кишки людини, що утримується від їжі, співкристал набагато більш розчинний, ніж Сполука 2 у вільній формі (або у формі вільної основи), як показано на фіг. 20. Імітації перорального дозування показали приведення до майже повної абсорбції співкристала адипінової кислоти при дозах аж до 1,5 г, а при дозах, що перевищують 800 мг, негативний вплив адипінової кислоти на розчинність співкристала незначно зменшував експозицію (дані не представлені).

#### Приклад 11. Аналіз відносно розчинення

Експерименти відносно *in vitro* двофазового розчинення, використовуючи імітовані кишкові і шлункові рідини, використовували для оцінки і прогнозування *in vivo* впливу Сполук 1 і 2 і їх співкристалів з адипіновою кислотою. Найбільш звичайно, абсорбція лікарського засобу може відбуватися у верхній частині кишечника і висока розчинність звичайно вказує на високу *in vivo* біодоступність після додавання імітованої кишкової рідини в двофазових експериментах для лікарських засобів з обмеженою розчинністю біодоступністю. На фіг. 21 представлені профілі двофазового розчинення для: i) співкристала Сполука 1:адипінова кислота, одержаного за допомогою екструзії з розплаву (HME) і кристалізації із суспензії (SC); ii) HME 65:35: співкристала Сполука 1:адипінова кислота, одержаного шляхом використання екструзії з розплаву, з 65 % мас. Сполуки 1 і 35 % мас. адипінової кислоти; iii) HME 75:25: співкристала

Сполука 1:адипінова кислота, одержаного при використанні екструзії з розплаву, з 75 % мас. Сполуки 1 і 25 % мас. адипінової кислоти; iv) HME 80:20: співкристала, одержаного при використанні екструзії з розплаву, з 80 % мас. Сполуки 1 і 20 % мас. адипінової кислоти; v) SC 80:20: кристалізованого із суспензії співкристала Сполука 2:адипінова кислота з кінцевим вмістом Сполуки 2 79 % мас. і 21 % мас. адипінової кислоти; і vi) вільна форма: вільної форми Сполуки 2. Як представлено на фіг. 21, дані двофазового розчинення відносно співкристала Сполука 1:адипінова кислота і співкристала Сполука 2:адипінова кислота показали більш високі концентрації Сполуки 1 і Сполуки 2, ніж Сполука 1 або Сполука 2 у вільній формі, відповідно. Також, концентрація Сполуки 1, у випадку співкристала Сполука 1:адипінова кислота, одержаного за допомогою екструзії з розплаву зі Сполуки 1 і адипінової кислоти, з 65 % мас. і 35 % мас., виявилася вище, ніж у випадку кристалізованого із суспензії співкристала Сполука 2:адипінова кислота або співкристала Сполука 1:адипінова кислота, одержаного за допомогою екструзії з розплаву зі Сполуки 1 і адипінової кислоти, з 75 % мас. і 25 % мас., і співкристала Сполука 1:адипінова кислота, одержаного за допомогою екструзії з розплаву зі Сполуки 1 і адипінової кислоти, з 80 % мас. і 20 % мас., відповідно. Без прив'язки до конкретної теорії, це можливо внаслідок мікроструктури, яка одержана для евтектичної твердої речовини.

Експерименти відносно двофазового розчинення здійснювали щонайменше у двох повтореннях. Імітовану в стані стримування від їжі шлункову рідину (FaSSGF) зрівнювали протягом 30 хвилин при перемішуванні і при температурі 37 °C, у прозорому скляному флаконі ємністю 100 мл, використовуючи водяну баню, що складається з покритого кожухом резервуара з контрольованою температурою. Додавали співкристал Сполука 1:адипінова кислота і співкристал Сполука 2:адипінова кислота і суспензію перемішували зі швидкістю приблизно 130 об./хв. і при температурі 37 °C, відповідно. Аліквоти (0,5 мл) відбирали в моменти часу 5, 15, 30 і 60 хв. Тверді речовини відділяли за допомогою фільтруючого центрифугування, використовуючи відцентрові фільтруючі установки з 0,45 мкм мембраною й обертання зі швидкістю 5000 об./хв. протягом 5 хв., на центрифугі Eppendorff, модель 5418. Значення pH розчинюваних зразків вимірювали після їх відбору в моменти часу 15 хв. і 60 хв. Супернатанти відфільтрованих зразків 10-кратно розводили за допомогою розріджувача для ВЕРХ-аналізу. У момент часу 65 хв., імітовану в стані стримування від їжі кишкову рідину додавали до суспензії і суспензію продовжували перемішувати зі швидкістю 130 об./хв. Аліквоти (0,5 мл) відбирали в моменти часу 75, 90, 120 і 180 хв. Тверді речовини відділяли за допомогою фільтруючого центрифугування, використовуючи відцентрові фільтруючі установки з 0,45 мкм мембраною й обертання зі швидкістю 5000 об./хв., протягом 5 хв., на центрифугі Eppendorff, модель 5418. Значення pH розчинених зразків вимірювали після їх відбору в моменти часу 75, 90 і 180 хв. Супернатанти відфільтрованих зразків 10-кратно розводили за допомогою розріджувача для ВЕРХ-аналізу. Кількості речовини і використовуваних імітованих рідин підсумовані нижче.

Речовина	Маса [мг]	Об'єм FaSSGF	Об'єм FaSSIF
HME 65:35	43,5, 44,5	10	16
HME 75:25	40,8, 40,3	10	16
HME 80:20	38,3, 38,1	10	16
SC 80:20	31,7, 32,0, 31,6	8	12
Вільна форма	24,7, 25,1, 26,6	8	12

Концентрації Сполук 1 і 2 вимірювали, використовуючи наступний ВЕРХ-метод, відповідно.

Колонка	"Xterra, феніл, 4,6×50 мм, 5,0 мкм"
Температура колонки	30 °C
Об'ємна швидкість потоку	1,5 мл/хв.
Об'єм дозатора	10 мкл
Температура автоматичного дозатора	25 °C
Загальний час аналізу	3,0 хв.
Довжина хвилі детектора	240 нм
Промивальний розчин для голки	метанол
Норма введення проби	1 на зразок
Час збирання даних	3
Рухома фаза А	0,1 % ТФОК у воді
Рухома фаза В	0,1 % ТФОК в ацетонітрилі
Гradient	85 % рухома фаза А, 15 % рухома фаза В

Типові препарати імітованої рідини використовували для експериментів двофазового розчинення: FaSSiF одержували шляхом додавання приблизно 1,80 г гранул гідроксиду натрію, 2,45 г малеїнового ангідриду, 6,37 г хлориду натрію, 1,61 г таурохолату натрію і 618, 8 мг лецитину до 800 мл води. Розчин перемішували доти, поки всі речовини повністю не розчинилися. Потім значення pH установлювали рівним 6,5, використовуючи 1,0н HCl і 50 %-ний розчин NaOH, у той час як розчин перемішували. Додавали воду до кінцевого об'єму 1 л.

FaSSGF одержували шляхом додавання 50,0 мл 1,0н HCl, близько 1,0 г "800-2500 Од/мг" пепсину, 43 мг таурохолату натрію, 2,0 г хлориду натрію (NaCl) до 800 мл води. Додавали воду до кінцевого об'єму 1 л. Кінцеве значення pH типово складало 1-2.

Приклад 12. Біодоступність співкристалів відповідно до даного винаходу

Пероральну біодоступність співкристала Сполука 2:адипінова кислота і вільної форми Сполуки 2, у випадку людей, прогнозували, базуючись на кривих розчинності при розрахованому значенні pH, представлених на фіг. 20, використовуючи програмне забезпечення GastroPlus, версія 8.5.0002 Simulations Plus, Inc. Використовували проникність тонкої кишки  $1,67 \times 10^{-4}$  см/с і радіус частинки, що дорівнює 10 мікрон. Всі інші параметри були встановленими за замовчуванням у програмному забезпеченні. Імітації прогнозують 100 % частку, абсорбовану у випадку пероральних доз, аж до 1500 мг співкристала Сполука 2:адипінова кислота і співкристала Сполука 2:адипінова кислота з присутністю додаткової адипінової кислоти, тоді як прогнозована абсорбована пероральна частка Сполуки 2 різко зменшується зі зростаючими дозами. Як представлено на фіг. 22, імітації показують, що співкристал Сполука 2:адипінова кислота має чудову пероральну біодоступність, у порівнянні з вільною формою Сполуки 2, при досягненні достатньої експозиції, відповідно до досліджень безпеки людини, для доз аж до, але не обмежуючись цим, 1500 мг, і, у результаті, це може приводити до більш широких меж безпеки відносно Сполуки 2. Крім того, висока пероральна біодоступність може знижувати пероральну дозу, яка необхідна для досягнення ефективних рівнів у крові. Подібних результатів очікують для Сполуки 1, базуючись на подібності спостережуваних фізичних властивостей Сполуки 1 і Сполуки 2.

Приклад 13. Біологічна ефективність співкристала Сполука 2/адипінова кислота

Приклад А. Тест відносно інгібування ДНК-РК-кінази

Співкристал з адипінової кислоти і Сполуки 2 піддавали скринінгу відносно його здатності інгібувати DNA-PK, використовуючи стандартний радіометричний аналіз. Коротко, у цьому тесті відносно кінази досліджують перенесення кінцевого  $^{33}\text{P}$ -фосфату в  $^{33}\text{P}$ -АТФ на пептидний субстрат. Тест здійснювали на 384-ямкових планшетах з кінцевим об'ємом 50 мкл на ямку, що містять приблизно 6 нМ DNA-PK, 50 мкм HEPES (pH=7,5), 10 мМ  $\text{MgCl}_2$ , 25 мМ NaCl, 0,01 % DSA, 1 мМ DTT, 10 мкг/мл фрагментованої дволанцюжкової ДНК (одержуваної від фірми Sigma), 0,8 мг/мл DNA-PK-пептиду (Glu-Pro-Pro-Leu-Ser-Gln-Glu-Ala-Phe-Ala-Asp-Leu-Trp-Lys-Lys-Lys, одержуваного від фірми American Peptide) і 100 мкМ АТФ. Відповідно, сполуки згідно з даним винаходом розчиняли в ДМСО для одержання вихідних 10 мМ розчинів. Потім здійснювали послідовні розведення в ДМСО для одержання кінцевих розчинів для тестування. Аліквоту 0,75 мкл ДМСО або інгібітору в ДМСО додавали в кожен ямку, потім додавали розчин АТФ-субстрату, що містить  $^{33}\text{P}$ -АТФ (одержуваний від фірми Perkin Elmer). Реакцію ініціювали шляхом додавання DNA-PK, пептиду і ds-DNA. Через 45 хвилин, реакційну суміш гасили за допомогою 25 мкл 5 %-ної фосфорної кислоти. Реакційну суміш переносили на 384-ямкові PH-планшети MultiScreen HTS (одержувані від фірми Millipore), залишали зв'язуватися протягом



однієї години і промивали три рази за допомогою 1 %-ної фосфорної кислоти. Після додавання 50 мкл вискоєфективного сцинтилятора Ultima Gold™ (одержуваного від фірми Perkin Elmer) зразки піддавали підрахуванню імпульсів на мікропланшетному лічильнику сцинтиляції і люмінесценції Packard TopCount NXT (Packard BioScience). Значення  $K_i$  розраховували, використовуючи програму Microsoft Excel Solver macros, для підгонки даних до кінетичної моделі для інгібування конкуруючого щільного зв'язування. Співкристал адипінової кислоти і Сполуки 2 має  $K_i$  приблизно 2 нМ.

Приклад В. Ефективність Сполук 1 і 2 у комбінації з тотальним опроміненням організму

Ефективності *in vivo* Сполук 1 і 2 у комбінації з тотальним опроміненням організму досліджували на ксенографт-моделі OD26749 первинного NSCLC (недрібноклітинний рак легень) і на ксенографт-моделях клітинної лінії OE-19 GEJ. Результати підсумовані в таблицях 14 і 15. При цих дослідженнях, Сполуки 1 і 2 змішували з 16 % каптизолу, 1 % полівінілпіролідону, 1 % гідроксипропілметилцелюлози Е5, рН 2.

В.1. Ефективність Сполуки 1 у комбінації з опроміненням на ксенографт-моделі OD26749 NSCLC

Ефективність *in vivo* Сполуки 1 оцінювали на підшкірній ксенографт-моделі OD26749 первинного NSCLC. Сполука 1, що вводиться по 100 мг/кг три рази на день, у день 1 значно підсилювала ефект опромінення від одиничної дози 2 Gy тотальні опромінення організму на цій моделі (% T/C 26 для комбінації в порівнянні з % T/C 80 для одного опромінення,  $P < 0,001$ ). Ефективність оцінювали, використовуючи режими, при яких тотальне опромінення організму дозою 2 Gy проводили двічі, з розривом в один тиждень. Сполуку 1 вводили перорально (три рази на день у моменти часу 0, 3 і 7 годин), у кількості 100 мг/кг, або індивідуально разом з однією дозою 2 Gy тотального опромінення організму, близько 3,25 години. Через сім днів повторювали ті ж самі режими. Сполука 1, у комбінації з тотальним опроміненням організму дозою 2 Gy, індукувала значну регресію пухлини (% T/Ti-75;  $P < 0,01$ ) у порівнянні з одним опроміненням.

Сполука 1 індивідуально й опромінення індивідуально не викликали значного ( $P > 0,05$ ) інгібування росту пухлини в порівнянні з середовищами-контролями (% T/C 74 і 64, відповідно). На цій моделі первинної пухлини, обидві групи показували деякий ступінь втрати маси тіла (максимальна втрата 6,7 % і 8,7 % у день 2 або в день 9, для одного опромінення і комбінованої групи, відповідно), яка повторювалася протягом курсу дослідження. Додавання другого проведення опромінення дозою 2 Gy, у комбінації зі Сполукою 1, приводило до значного збільшення в часі до подвоєння пухлини (TTD), з добовим 33,4 TTD у комбінованій групі в порівнянні з тільки двома-трьома добами для груп з одного агента: середовище, опромінення і Сполука 1.

В.2. Узагальнююче дослідження: Сполуки 1 і 2 у комбінації з двома циклами тотального опромінення організму на ксенографт-моделі первинного NSCLC (OD26749) у голих мишей

Ефективності Сполук 1 і 2, у комбінації з тотальним опроміненням організму (2 Gy), оцінювали на ксенографт-моделі OD26749 первинного NSCLC, при рівні дози Сполуки 1, що дорівнює 100 мг/кг, перорально, два рази на день (моменти часу 0 і 4 години), і рівнях дози Сполуки 2, що дорівнює 50 мг/кг і 100 мг/кг, перорально, два рази на день (моменти часу 0 і 4 години). Два цикли тотального опромінення організму (2 Gy) проводили через 15 хвилин після введення першої сполуки (0,25 години). Контрольним тваринам вводили наповнювач перорально, два рази на день (моменти часу 0 і 4 години). Два цикли обробки здійснювали в день 0 і день 7.

Два цикли тотального опромінення організму (2 Gy) індивідуально не інгібували ріст пухлини в порівнянні з пухлинами, обробленими наповнювачем (% T/C=106). Однак, ефективність значно підсилювалася, коли Сполуки 1 і 2 комбінували з опроміненням, оскільки середні об'єми пухлини у випадку всіх комбінованих груп були значно менше, ніж такі в групі тільки опромінення ( $P < 0,001$ ). На доповнення, комбіновані зі Сполуками 1 і 2 (100 мг/кг два рази на день) групи демонстрували дуже схожу протипухлинну активність (% T/C=4,80 і 7,80, відповідно), експозицію в крові (AUC 65,8 і 58,2 мкг·год./мл) і толерабельність (максимальна зміна маси тіла -2,4 % і 2,70 %). На доповнення, середній об'єм пухлини у випадку комбінованої групи, у дозі 50 мг/кг, статистично був іншим, ніж такі у випадку комбінованих зі Сполуками 1 і 2, у дозі 100 мг/кг, груп ( $P < 0,001$ ).

В.3. Ефективність Сполук 1 і 2 у комбінації з опроміненням на ксенографт-моделі гастрорезофагеального раку (GEJ) OE-19

Ксенографт-модель клітинної лінії OE-19 використовували для оцінки ефективності Сполук 1 і 2, індивідуально й у комбінації з опроміненням. Два цикли обробки проводили (день 0 і день 7), як здійснювали вище у випадку моделі OD26749. Цикли тотального опромінення організму (2

Gy) індивідуально показували мінімальний вплив на ріст пухлини в порівнянні з наповнювачем-контролем (% T/C=60,0), указуючи на те, що ця модель пухлини є відносно резистентною до опромінення. На противагу, комбінація Сполуки 2 і дози 2 Gy тотального опромінення організму приводила до значного інгібування росту пухлини в порівнянні з наповнювачем-контролем з % T/C=8,00 ( $P<0,001$ ). Комбінована група також показала значне інгібування росту пухлини в порівнянні з групою тільки опромінення ( $P<0,001$ ). Сполука 1 у комбінації з тотальним опроміненням у дозі 2 Gy також значно інгібувала ріст пухлини у випадку цієї моделі.

#### B.4. Ефективність Сполук 1 і 2 на ксенографт-моделі первинного NSCLC

Ефективності *in vivo* Сполук 1 і 2 оцінювали індивідуально й у комбінації з трьома послідовними днями сфокусованого опромінення на підшкірній ксенографт-моделі первинного NSCLC LU-01-0030. Залежну від дози протипухлинну активність Сполуки 2, індивідуально й у комбінації зі сфокусованим променем іонізуючого випромінювання, оцінювали на моделі LU-01-0030. На цій моделі, обробка іонізуючим випромінюванням індивідуально приводила до значної регресії пухлини, однак, відновлення росту пухлини спостерігалось через приблизно 20 днів після останнього дня обробки. У день 34, комбіновані зі Сполукою 2 групи продемонстрували статистично значну ( $P<0,001$ ) протипухлинну активність у порівнянні з наповнювачем і групами тільки опромінення, з % T/Ti-значеннями -96,3, -67,1, -96,9 і 1,6 %, для груп з дозами 50 мг/кг і 25 мг/кг, два рази на день, і 50 мг/кг і 25 мг/кг, щодня. Мишей у групах комбінованої обробки контролювали (миші без обробки) аж до 90 днів, оскільки у випадку деяких мишей не підтверджувалося обтяження пухлиною. У випадку всіх експериментальних груп, обробки звичайно були добре переносимими, що підтверджувалося максимальними втратами маси в діапазоні від -1,11 % до -6,93 %, у дні з 1 по 9 після початку обробки.

#### B.5. Ефективність Сполук 1 і 2 у комбінації з опроміненням у випадку ксенографт-моделі первинного раку GEJ

Активності *in vivo* Сполук 1 і 2 порівнювали в комбінації зі сфокусованим променем іонізуючого випромінювання, у випадку підшкірної ксенографт-моделі первинного раку шлунка. На моделі ST 02 0004, сфокусоване іонізуюче випромінювання вводили в три послідовних дні індивідуально й у комбінації зі Сполукою 1 або 2. Обробка опроміненням індивідуально приводила до невеликого уповільнення росту пухлини, через приблизно 7 днів після останнього дня обробки. Комбіновані зі Сполук 1 і 2 групи продемонстрували статистично значну ( $P<0,001$ ) протипухлинну активність у порівнянні з наповнювачем і групами тільки опромінення з %T/Ti-значенням -2,8 %, для комбінованої зі Сполукою 1, у дозі 100 мг/кг, групи і %T/C-значеннями 9,2 і 17,4 для комбінованих зі Сполукою 2, у дозі 100 мг/кг і 25 мг/кг, відповідно, груп. У випадку всіх експериментальних груп, обробка звичайно була добре переносима, що підтверджувалося максимальними втратами маси в діапазоні від -8,06 % до -10,0 %, у дні з 10 по 48 після початку обробки.

Протипухлинну активність Сполуки 2, у комбінації зі сфокусованим іонізуючим випромінюванням і стандартом з використовуваних для лікування агентів, паклітакселом і карбоплатином, також оцінювали на моделі ST 02 0004. Обробку за допомогою паклітакселу, карбоплатину й опромінення проводили один раз на тиждень, протягом трьох тижнів, індивідуально або в комбінації зі Сполукою 2. Обробка паклітакселом/карбоплатином не здійснювала впливу на ріст пухлини, також як обробка комбінацією паклітаксел/карбоплатин і 50 мг/кг Сполуки 2. Однак, у день 45, 25 мг/кг і 50 мг/кг Сполуки 2, у комбінації з паклітакселом/карбоплатином і опроміненням, продемонстрували статистично значну відмінність ( $P<0,001$ ) у протипухлинній активності в порівнянні з групою з наповнювачем з % T/C-значеннями 2,5 і 11,1, для груп комбінації Сполуки 2, у дозі 50 мг/кг і 25 мг/кг, паклітаксел/карбоплатин, опромінення. Далі, групи комбінації 50 мг/кг і 25 мг/кг Сполуки 2, паклітаксел/карбоплатин, опромінення були статистично відмінні ( $P<0,05$ ) від груп паклітаксел/карбоплатин, паклітаксел/карбоплатин/50 мг/кг Сполуки 2 і паклітаксел/карбоплатин/ опромінення. Експозиції в крові Сполуки 2 складали 9,3 і 27 мкг·год./мл для груп з дозою 25 мг/кг і 50 мг/кг Сполуки 2, два рази на день, відповідно.

У таблицях 14 і 15, наприклад, указання PO bid (0,4h) означають, що Сполуку 2 вводять двічі (два рази на день) у момент часу 0 і потім через 4 години; указання IR (0,25h) qdx3 означають, що опромінення проводять через 15 хвилин (0,25 години) після введення Сполуки 2 (0 годин) і один раз на день, протягом 3 днів (qdx3); указання q7dx2 означають один раз на тиждень, протягом двох тижнів; указання qod означають двічі, у кожен інший день (наприклад, день 1 і день 3); і указання паклітаксел q7dx3 (-0,25h), карбоплатин q7dx3 (-0,25h) означають указання паклітакселу і карбоплатину за 15 хвилин до введення Сполуки 2, з наступним введенням Сполуки 2, через 4 години після першого введення Сполуки 2. В одному конкретному прикладі, указання "5 mg/kg paclitaxel q7dx3 (-0,25h), 25 mg/kg carboplatin q7dx3 (-0,25h), 2 Gy IR qdx3

(0,25h), PO 50 mg/kg bid (0,4h) qdx3" означають, що 5 мг/кг паклітакселу і 25 мг/кг карбоплатину вводять за 15 хвилин до першого введення Сполуки 2; здійснюють перше введення Сполуки 2; опромінення проводять через 15 хвилин після першого введення Сполуки 2; і потім здійснюють друге введення Сполуки 2, через 4 години після першого введення Сполуки 2.

5

Таблиця 14

## Короткий виклад досліджень ефективності in vivo Сполуки 1

Модель пухлини, ушкоджуючий ДНК агент	Досліджувані групи	Результати
OD26749 (Первинний NSCLC) Опромінення всього організму		% T/C (День 20) % T/Ti (День 20) максимальна втрата маси тіла (%)
	2 Gy радіації, щодня - 1 раз перорально	80 - -6,90 (День 2)
	100 мг/кг, три рази в день (0, 3, 7 год.), щодня - 1 раз перорально	101 - -2,40 (День 2)
	100 мг/кг, три рази в день (0, 3, 7 год.), щодня - 1 раз, 2 Gy радіації, щодня - 1 раз (3,25 год.)	26,0 - -9,70 (День 2)
OD26749 (Первинний NSCLC) Опромінення всього організму		% T/C (День 16) % T/Ti (День 16) максимальна втрата маси тіла (%)
	2 Gy радіації, кожен 7-ий день двічі, перорально	64 - -6,7 (День 2)
	100 мг/кг, три рази на день (0, 3, 7 год.) кожен 7-ий день двічі, перорально	74 - збільшення маси тіла
	100 мг/кг, три рази на день (0, 3, 7 год.) кожен 7-ий день двічі, 2 Gy радіації, кожен 7-ий день двічі (3,25 год.)	-75 - -8,7 (День 9)
OD26749 (Первинний NSCLC додаткове дослідження)* Опромінення всього організму		% T/C (День 22) % T/Ti (День 22) максимальна втрата маси тіла (%)
	2 Gy радіації, кожен 3-й день, перорально	106 - -0,90 (День 1)
	100 мг/кг, два рази на день (0, 4 год.), 2 Gy радіації (0,25 год.), кожен 3-й день	4,8 - -2,40 (День 1)
OD26749 (Первинний NSCLC) Опромінення всього організму		% T/C (День 29) % T/Ti (День 29) максимальна втрата маси тіла (%)
	2 Gy радіації, кожен 7-ий день двічі, перорально	42 - -3,50 (День 1)
	200 мг/кг, щодня, 2 Gy радіації (0,25 год.), кожен 7-ий день двічі, перорально	6,5 - -6,10 (День 1)
	100 мг/кг, два рази вна день (0, 4 год.), 2 Gy радіації (0,25 год.), кожен 7-ий день двічі, перорально	-3,1-3,70 (День 8)

	50 мг/кг, два рази на день (0, 4 год.), 2 Gy радіації (0,25 год.), кожен 7-ий день двічі, перорально	11,7 - -5,50 (День 8)
	25 мг/кг, два рази на день (0, 4 год.), 2 Gy радіації (0,25 год.), кожен 7-ий день двічі	25,6 - -7,70 (День 8)
LU-01-0030 (Первинний NSCLC) сфокусоване опромінення		% T/C (День 30) % T/Ti (День 30) максимальна втрата маси тіла (%)
	2 Gy радіації, кожен 3-ій день, перорально	14,8 - -4,0 (День 4)
	100 мг/кг, три рази на день (0, 3, 7 год.), кожен 5-ий день, перорально	79,1 - -0,63 (День 6)
	100 мг/кг, три рази на день (0, 3, 7 год.), кожен 3-ій день, 2 Gy радіації (0,25 год.), кожен 3-ій день, перорально	-90,6 - -1,58 (День 4)
	100 мг/кг, три рази на день (0, 3, 7 год.), кожен 5-ий день, 2 Gy радіації (0,25 год.), кожен 3-ій день, перорально	-91,6 - -1,68 (День 4)
	100 мг/кг, два рази на день (0, 4 год.), кожен 3-ій день, 2 Gy радіації (0,25 год.), кожен 3-ій день	-85,6 - -1,42 (День 4)
LU-01-0030 (Первинний NSCLC) сфокусоване опромінення		% T/C (День 27) % T/Ti (День 27) максимальна втрата маси тіла (%)
	2 Gy радіації, кожен 3-ій день, перорально	16,1 - -7,44 (День 3)
	100 мг/кг, кожен 3-й день, 2 Gy радіації (0,25 год.), кожен 3-й день, перорально	-76,5 - -3,68 (День 2)
	100 мг/кг, два рази на день (0, 4 год.), кожен 3-й день, 2 Gy радіації (0,25 год.), кожен 3-й день, перорально	-90,1 - -2,87 (День 3)
	50 мг/кг, два рази на день (0, 4 год.), кожен 3-й день, 2 Gy радіації (0,25 год.), кожен 3-й день, перорально	-87,8-5,70 (День 3)
	25 мг/кг, два рази на день (0, 4 год.), кожен 3-й день, 2 Gy радіації (0,25 год.), кожен 3-й день	-80,3 - -5,81 (День 2)
LU-01-0030 (Первинний NSCLC) сфокусоване опромінення		% T/C (День 27) % T/Ti (День 27) максимальна втрата маси тіла (%)
	2 Gy радіації, кожен 3-й день, перорально	16,1 - -7,44 (День 3)
	50 мг/кг, два рази на день (0, 4 год.), кожен 3-й день, 2 Gy радіації (0,25 год.), кожен 3-й день, перорально	-76,5 - -3,68 (День 2)
	50 мг/кг, два рази в день (0, 4 год.), кожен 2-й день, 2 Gy радіації (0,25 год.), кожен 3-й день, перорально	-90,1 - -2,87 (День 3)

	25 мг/кг, два рази на день (0, 4 год.), кожен 3-й день, 2 Gy радіації (0,25 год.), кожен 3-й день, перорально	-87,8 - -5,70 (День 3)
	10 мг/кг, два рази на день (0, 4 год.), кожен 3-й день, 2 Gy радіації (0,25 год.), кожен 3-й день	-80,3 - -5,81 (День 2)
LU-01-0030 (Первинний NSCLC) сфокусоване опромінення		% T/C (День 31) % T/Ti (День 31) максимальна втрата маси тіла (%)
	2 Gy радіації, кожен 3-й день, перорально	49,3 - -4,46 (День 2)
	10 мг/кг, два рази на день (0, 4 год.), кожен 3-й день, 2 Gy радіації (0,25 год.), перорально	-5,3 - -3,33 (День 3)
	50 мг/кг, кожен 3-й день, 2 Gy радіації (0,25 год.), перорально	4,5 - -2,07 (День 1)
	50 мг/кг, два рази на день (0, 4 год.), щодня - 1 раз, 2 Gy радіації (0,25 год.), перорально	7,2 - -0,59 (День 1)
	50 мг/кг, два рази на день (0, 4 год.), кожен 2-й день, 2 Gy радіації (0,25 год.), перорально	-1,7 - -2,11 (День 1)
	50 мг/кг, два рази на день (0, 4 год.), кожен 3-й день, 2 Gy радіації (0,25 год.)	-14,1 - -0,94 (День 3)
LU-01-0030 (Первинний NSCLC) сфокусоване опромінення		% T/C (День 24) % T/Ti (День 24) максимальна втрата маси тіла (%)
	2 Gy радіації, кожен 3-й день, перорально	26,7 - -0,40 (День 2)
	10 мг/кг, два рази на день (0, 4 год.), кожен 3-й день, 2 Gy радіації, кожен 3-й день (0,25 год.), перорально	-29,8 - -1,46 (День 4)
	25 мг/кг, два рази в день (0, 4 год.), кожен 3-й день, 2 Gy радіації, кожен 3-й день (0,25 год.), перорально	-75,2 - -2,03 (День 4)
	50 мг/кг, два рази на день (0, 4 год.), кожен 3-й день, 2 Gy радіації, кожен 3-й день (0,25 год.), перорально	-87,6 - -1,19 (День 4)
	50 мг/кг, два рази на день (0, 4 год.), кожен 2-й день, 2 Gy радіації, кожен 3-й день (0,25 год.)	-79,9 - -1,59 (День 4)
OE-19 (клітинна лінія GEJ) Опромінення всього організму		% T/C (День 18) % T/Ti (День 18) максимальна втрата маси тіла (%)
	2 Gy радіації, кожен 7-й день двічі, перорально	86,0 - -1,90 (День 1)
	100 мг/кг, два рази на день (0, 4 год.), кожен 7-й день двічі, перорально	79,0 - -1,70 (День 8)
	100 мг/кг, два рази на день (0, 4 год.), кожен 7-й день двічі, 2 Gy радіації, кожен 7-й день двічі (0,25 год.)	24,0 - -3,50 (День 1)

Продовження Таблиці 14

ST-02-0004 (Первинна пухлина GEJ - додаткове дослідження)* сфокусоване опромінення		% Т/С (День 34) % Т/Ті (День 34) максимальна втрата маси тіла (%)
	2 Gy радіації, кожен 3-й день, перорально	59,6 - -8,06 (День 48)
	100 мг/кг, кожен 3-й день, перорально	95,6 - -6,31 (День 14)
	100 мг/кг, два рази на день (0, 4 год.), кожен 3-й день, 2 Gy радіації (0,25 год.)	-2,8 - -10,0 (День 10)

Таблиця 15

Короткий виклад досліджень in vivo ефективності Сполуки 2

Модель пухлини, ушкоджуючий ДНК агент	Досліджувані групи	Результати
OD26749 (Первинний NSCLC - додаткове дослідження)		% Т/С (День 22) % Т/Ті (День 22) максимальна втрата маси тіла (%)
	2 Gy радіації, кожен 3-й день, перорально	106 - -0,90 (День 1)
	100 мг/кг, два рази на день (0, 4 год.), 2 Gy радіації (0,25 год.), кожен 3-й день, перорально	7, - -2,70 (День 1)
	50 мг/кг, два рази на день (0, 4 год.), 2 Gy радіації (0,25 год.), кожен 3-й день	27,2 - -2,10 (День 1)
LU-01-0030 (Первинний NSCLC)		% Т/С (День 34) % Т/Ті (День 34) максимальна втрата маси тіла (%)
	2 Gy радіації, кожен 3-й день, перорально	16,9 - -4,93 (День 3)
	50 мг/кг, два рази на день (0, 4 год.), кожен 3-й день, перорально	98,3 - -1,11 (День 9)
	50 мг/кг, два рази на день (0, 4 год.), кожен 3-й день, 2 Gy радіації (0,25 год.), кожен 3-й день, перорально	-96,3 - -6,93 (День 3)
	25 мг/кг, два рази на день (0, 4 год.), кожен 3-й день, 2 Gy радіації (0,25 год.), кожен 3-й день, перорально	-67,1 - -6,59 (День 3)
	50 мг/кг, кожен 3-й день, 2 Gy радіації (0,25 год.), кожен 3-й день, перорально	-96,9 - -4,66 (День 3)
	25 мг/кг, кожен 3-й день, 2 Gy радіації (0,25 год.), кожен 3-й день	-1,6 - -4,62 (День 1)
OE-19 (клітинна лінія GEJ - додаткове дослідження)		% Т/С (День 21) % Т/Ті (День 21) максимальна втрата маси тіла (%)
	2 Gy радіації, кожен 7-ий день двічі, перорально	60,0 - -0,80 (День 1)
	100 мг/кг, два рази на день (0, 4 год.), кожен 7-ий день двічі, 2 Gy радіації, кожен 7-ий день двічі (0,25 год.)	8,0 - -6,50 (День 7)

ST-02-0004 (Первинна пухлина GEJ)		% T/C (День 34) % T/Ti (День 34) максимальна втрата маси тіла (%)
	2 Gy радіації, кожен 3-й день, перорально	56,9 - -8,06 (День 48)
	100 мг/кг, два рази на день (0, 4 год.), кожен 3-й день, перорально	67,6 - -7,61 (День 34)
	100 мг/кг, два рази на день (0, 4 год.), кожен 3-й день, 2 Gy радіації, кожен 3-й день (0,25 год.), перорально	9,2 - -9,15 (День 14)
	25 мг/кг, два рази на день (0, 4 год.), кожен 3-й день, 2 Gy радіації, кожен 3-й день (0,25 год.)	17,4 - -6,73 (День 48)
ST-02-0004 (Первинна пухлина GEJ - з SOC)		% T/C (День 45) % T/Ti (День 45) максимальна втрата маси тіла (%)
	5 мг/кг паклітакселу, кожен 7-ий день тричі (0 год.)	98,0 - -8,93 (День 45)
	25 мг/кг карбоплатину, кожен 7-ий день тричі (0 год.) 5 мг/кг паклітакселу, кожен 7-ий день тричі (-0,25 год.), 25 мг/кг карбоплатину, кожен 7-ий день тричі (-0,25 год.), перорально, 50 мг/кг, два рази на день (0,4 год.), кожен 3-й день	95,4 - -10,1 (День 45)
	5 мг/кг паклітакселу, кожен 7-ий день тричі, 25 мг/кг (-0,25 год.), карбоплатин, кожен 7-ий день тричі (-0,25 год.), 2 Gy радіації, кожен 3-й день (0 год.)	34,9 - -10,0 (День 3)
	5 мг/кг паклітакселу, кожен 7-ий день тричі (-0,25 год.), 25 мг/кг карбоплатину, кожен 7-ий день тричі (-0,25 год.), 2 Gy радіації, кожен 3-й день (0,25 год.), перорально, 50 мг/кг, два рази на день (0, 4 год.), кожен 3-й день	2,5 - -9,20 (День 10)
	5 мг/кг паклітакселу, кожен 7-ий день тричі (-0,25 год.), 25 мг/кг карбоплатину, кожен 7-ий день тричі (-0,25 год.), 2 Gy радіації, кожен 3-й день (0,25 год.), перорально, 25 мг/кг, два рази на день (0, 4 год.), кожен 3-й день	11,1 - -8,21 (День 3)

Приклад 14. Комбінація Сполуки 1 або Сполуки 2 зі стандартними лікарськими засобами або опроміненням, у випадку ракових клітинних ліній

- 5 Експерименти і аналізи, що базуються на клітинах, здійснювали з кожною молекулою, але не завжди з обома. Сполуки 1 і 2 звичайно дуже схожі в цих аналізах і експериментах. Аналіз експериментів по комбінуванню здійснювали, використовуючи два методи: метод моделі Bliss-адитивності і метод складання сумішей для визначення ступеня синергізму, адитивності або антагонізму. По Bliss-методу, матрицю Bliss-оцінок створювали для кожної клітинної лінії й обробки і суму Bliss-значень розраховували відносно ряду тестованих концентрацій комбінації.
- 10 Середню Bliss-оцінку (Bliss-сума, розділена на число точок усіх даних) потім використовували для категоризації клітинної лінії й обробки наступним чином: більше ніж 10 означає сильний синергізм, більше ніж 5 означає синергізм, між 5 і -5 означає адитивність, менше ніж -5 означає антагонізм і менше ніж -10 означає сильний антагонізм. Більш значні Bliss-величини означають

- більш сильну достовірність у синергізмі, що надається, а більш незначні оцінки означають більш сильну достовірність в антагонізмі, що надається. У випадку методу складання сумішей, комбіновані компоненти додавали в діапазоні оптимальних співвідношень, використовуючи програмне забезпечення постановки експерименту (DOE) (DX-8 від STAT-EASE); клітини опромінювали за допомогою дози 2 Gy, як було потрібно. Синергізм визначали, використовуючи статистичний аналіз даних (ANOVA) для указання лінійних (адитивність) або статистично значних ( $p < 0,1$ ) нелінійних (антагонізм або синергізм) сумішей комбінованих компонентів.
- Деякі ракові клітинні лінії і типи їх пухлин перераховані в таблиці 16.

Таблиця 16

## Перелік ракових клітинних ліній

Клітинна лінія	Тип пухлини
DOHH-2	лімфома В-клітини
DU-4475	молочна залоза
EOL-1	лейкоз
Farage	лімфома В-клітини, що не належить до лімфоми Ходжкіна
GRANTA-519	лімфома плащової клітини
HBL-1	лімфома В-клітини
HCC2935	легені - NSCLC
HCC95	легені - NSCLC
HH	лімфома Т-клітини
HT-115	пряма кишка
JHH-2	печінка
KARPAS-299	лімфома В-клітини, що не належить до лімфоми Ходжкіна
KARPAS-422	лімфома В-клітини, що не належить до лімфоми Ходжкіна
KARPAS-620	множинна мієлома
KASUMI-1	лейкоз, AML
KE-97	шлунок
KELLY	нейробластома
KG-1	лейкоз, AML
KG-1a	лейкоз, AML
KMS-20	множинна мієлома
KMS-21-BM	множинна мієлома
KMS-34	множинна мієлома
LC-1F	легені - NSCLC
LCLC-103H	легені - NSCLC
LU-134-A	легені - SCLC
LU-139	легені - SCLC
MDST8	пряма кишка
ML-1	щитовидна залоза
MOLM-13	лейкоз CML
MV-4-11	лейкоз
NCI-H1048	легені - SCLC
NCI-H1650	легені - NSCLC
NCI-H1694	легені - SCLC
NCI-H1944	легені - NSCLC
NCI-H1993	легені - NSCLC
NCI-H2126	легені - NSCLC
NCI-H2141	легені - SCLC
NCI-H2171	легені - SCLC
NCI-H2228	легені - NSCLC
NCI-H446	легені - SCLC
NCI-H820	легені - NSCLC
NCI-H841	легені - SCLC
NCI-H929	множинна мієлома



NOMO-1	лейкоз, AML
OCI-Ly3	лімфома В-клітини
OCI-Ly7	лімфома В-клітини
OPM-2	лімфома В-клітини
OVK18	лімфома В-клітини
PC-3	передміхурова заліза
PC-9	легені - NSCLC
RL	лімфома В-клітини
RPMI-8226	лімфома В-клітини
SU-DHL-10-epst	лімфома В-клітини
TE-1	стравохід
TE-14	стравохід
THP-1	лейкоз, AML
U-2932	лімфома В-клітини
WM-266-4	шкіра
WSU-NHL	лімфома В-клітини
ZR-75-1	молочна залоза

#### А. Подвійні комбінації

5 Сполуку 2 тестували проти панелі з 60 ракових клітинних ліній (див. таблицю 16), індивідуально й у комбінації з панеллю цитотоксичних і нецитотоксичних SOC-агентів. 60 ракових клітинних ліній являють собою лінії, що походять від раку молочної залози, раку передміхурової залози, гострого мієлоїдного лейкозу (AML), мієломи й інших ракових захворювань. Клітини видаляли зі сховища з рідким азотом, розморожували і збільшували в об'ємі у відповідних живильних середовищах. Як тільки вони збільшилися в об'ємі, клітини

10 висівали на 384-ямкові, оброблені тканинною культурою, планшети по 500 клітин на ямку. Через 24 години клітини або обробляли протягом 0 годин, або обробляли протягом 144 годин Сполукою 2, у комбінації з генотоксином: блеоміцином (радіоміметик), доксорубіцином (інгібітор топоізомерази II), етопозидом (інгібітор топоізомерази II), карбоплатином (крос-лінкер ДНК), BMN-673 (інгібітор PARP) і тарцевою (інгібітор EGFR). Наприкінці або 0 годин, або 144 годин

15 клітинний статус аналізували, використовуючи ATPLite (Perkin Elmer), для оцінки біологічної відповіді клітин на комбінації лікарських засобів.

Сполука 2 показала сильний синергізм із деякими тестованими агентами: етопозид (інгібітор топоізомерази), доксорубіцин (інтеркалятор ДНК) і блеоміцин (радіоміметик) (фігура 23). Деякий синергізм спостерігали у випадку комбінації з BMN-673 (інгібітор PARP) і карбоплатином (інгібітор репарації ДНК). Адитивність спостерігали з ерлотинібом (інгібітор EGFR) (фігура 23). Коли аналізували відповідно до типу ракової клітинної лінії, Сполука 2 і BMN-673 показали вищою мірою величезну активність проти AML. Комбінація Сполуки 2 і етопозиду, незважаючи на те, що високоактивна проти більшості ліній, була особливо активна проти ліній

20 недрібноклітинного раку легень, як Сполука 2 і доксорубіцин (див. нижче). Bliss-дані по синергізму Сполуки 2 у випадку різних типів пухлин (гострий мієлоїдний лейкоз (AML), дифузійна велика В-клітинна лімфома (DLBCL), недрібноклітинний рак легень (NSCLC), множинна мієлома (PCM), великоклітинний рак легень (SCLC)) представлені на фіг. 24-30:

- комбінація Сполуки 2 з BMN-673 на фіг. 24;
- комбінація Сполуки 2 з етопозидом на фіг. 25;
- 30 комбінація Сполуки 2 з блеоміцином на фіг. 26;
- комбінація Сполуки 2 з ерлотинібом на фіг. 27;
- комбінація Сполуки 2 з доксорубіцином на фіг. 28;
- комбінація Сполуки 2 з блеоміцином на фіг. 29;
- комбінація Сполуки 2 з карбоплатином на фіг. 30.

35 Комбінації Сполуки 2 і доксорубіцину або епірубіцину (інтеркалятор ДНК) тестували проти клітинних ліній раку молочної залози (таблиці 17 і 18), з порівнянням між лініями дикого типу і мутантними лініями, що знаходяться у фокусі дослідження. Незалежно від щільності посіву, чутливості до доксорубіцину індивідуально або статусу BRCA, комбінація доксорубіцину і Сполуки 2 була сильно синергічною, у випадку всіх п'яти клітинних ліній і при обох тестованих

40 концентраціях Сполуки 2 (Bliss-аналіз). Більше ніж триразова зміна по IC<sub>50</sub> комбінації доксорубіцину і Сполуки 2, у порівнянні з доксорубіцином, індивідуально, також указує на

високий ступінь синергізму. Подібний експеримент при використанні доксорубіцину або епірубіцину, у комбінації зі Сполукою 2, у випадку лінії раку молочної залози DU4475, показав сильний синергізм (Bliss-аналіз) (таблиця 18).

- 5 Комбінація Сполуки 2 і доксорубіцину або епірубіцину була сильно синергічною у випадку всіх оцінюваних тричі негативних клітинних ліній раку молочної залози, незалежно від статусу BRCA або щільності посіву.

Таблиця 17

Підсумовування комбінацій зі Сполукою 2 і доксорубіцином,  
у випадку клітинних ліній тричі негативного раку молочної залози

Клітинна лінія	Щільність посіву	Статус BRCA	Середня Bliss-оцінка	Доксорубіцин IC <sub>50</sub> (мкМ)	Макс. зсув IC <sub>50</sub> (рази)
HCC-1395	5000	мутантний	11,1	0,5	4,6
HCC-1599	невідомо	мутантний	14,3	0,2	4,3
HCC-1937	5000	мутантний	16,6	0,2	3,7
HCC-1937	20000	мутантний	15,6	0,6	3,9
MDA-MB-436	5000	мутантний	14,5	0,7	9,1
MDA-MB-436	20000	мутантний	14,4	0,3	4,7
MDA-MB-468	5000	дикого типу	23,1	0,02	19
MDA-MB-468	20000	дикого типу	24,7	0,04	13

Таблиця 18

Підсумовування комбінацій зі Сполукою 2 і  
доксорубіцином або епірубіцином, у випадку клітин DU4475

Лікарський засіб	Середня Bliss-оцінка
Доксорубіцин	31,9
Епірубіцин	33,3

- 10 В. Подвійні і потрійні комбінації з опроміненням (2 Gy) або без опромінення
- Наступні SOC-агенти тестували в подвійних комбінаціях зі Сполукою 1: етопозид (інгібітор топоізомерази, що індукуює DSBs), цисплатин (крос-лінкер ДНК), карбоплатин (крос-лінкер ДНК), фторурацил (5-FU, антиметаболіт, що інгібує тимідилатсинтазу), паклітаксел (мітотичний інгібітор, що зв'язується з тубуліном), цетуксимаб (моноклональне антитіло EGFR) і
- 15 опромінення. Іншу, ніж комбінація опромінення і Сполуки 1, найбільш сильну взаємодію, у випадку вивчень подвійної комбінації, виявляла комбінація етопозиду і Сполуки 1 в A549-клітинах (таблиця 19) і Сполуки 1 і етопозиду в ESJ26 (таблиця 20). Ці виявлення підтверджували використання моделі Bliss-адитивності (таблиця 21). Інші комбінації продемонстрували адитивність з рідкими прикладами антагонізму. Тоді як немає повного узгодження по різних тестованих лініях (як деталізовано в інших розділах), досягнуті узгодження і висновки є загальними для кожного випадку. Такий же експеримент, здійснюваний при використанні клітин OE19, показав більш складні картини взаємодії за відсутності опромінення. Значно посилений ефект спостерігали, коли до комбінацій додавали опромінення, що підсилює сильний взаємозв'язок між ушкодженням ДНК (DSB і SSB) і інгібуванням DNA-ПК. У таблиці 19
- 20 зазначені ракові клітинні лінії: ESO26 - гастроезофагеальний рак, OE19 - гастроезофагеальний рак, DMS-53-SCLC, A549 - рак легень, Colo205 - рак ободової кишки, H460 - рак легень, H2009 - рак легень, FaDu - рак глотки, Міраса2 - рак підшлункової залози, HEL1 - людський фетальний фібробласт легень.

- 30 Комбінація Сполуки 2 і доксорубіцину або епірубіцину була сильно синергічною у всіх трьох оцінюваних тричі негативних ракових клітинних лініях, незалежно від статусу BRCA або щільності посіву.

- 35 В експериментах по потрійній SOC-комбінації, синергізм з'явився у випадку комбінації етопозиду, цисплатину і Сполуки 1 у клітинних лініях DMS-53 і A549. Значним драйвером для цього синергізму була комбінація етопозиду зі Сполукою 1. Комбінація паклітакселу, цисплатину і Сполуки 1 була адитивною у випадку клітинної лінії A549, тоді як комбінація цисплатину, 5-FU і Сполуки 1 була синергічною у випадку клітинної лінії Colo205. Дуже значне зменшення відносно клітинної життєздатності спостерігали після додавання опромінення до цих комбінацій, що,

головним чином, відбувається за рахунок внеску Сполуки 1. Сполука 2 продемонструвала такі ж результати комбінації відносно клітинної життєздатності з SOC-компонентами комбінації (використовуючи менший набір ракових клітинних ліній), у порівнянні зі Сполукою 1.

Таблиця 19

Вплив Сполуки 1 у комбінації з  
генотоксичними агентами на життєздатність ракових клітинних ліній

Комбінація зі Сполукою 1							Синергізм або антагонізм	
Клітинна лінія	Цисплатин	Етопозид	Карбоплатин	Паклітаксел	5-FU	Цетуксимаб	Без радіації	Плюс радіація (2 Гр)
A549	✓						Адитивність	не виявлено
		✓					Сильний синергізм	не виявлено
				✓			Антагонізм	не виявлено
								Плюс
						✓	Адитивність	Адитивність,
	✓	✓					Сильний синергізм	Сильний синергізм,
	✓			✓			Адитивність	Синергізм, Плюс
H460							Синергізм	Плюс
H2009							Адитивність	Плюс
Colo2	✓				✓		Синергізм	Синергізм, Плюс
DMS-	✓	✓					Сильний синергізм	не визначено
OE19	✓			✓			Мікс	Синергізм, Плюс
			✓				Антагонізм	Синергізм*, Плюс
					✓		Адитивність	Синергізм*, Плюс
FaDu						✓	Адитивність	Адитивність,
							Синергізм	Плюс
HFL1	✓						Адитивність	не виявлено
		✓					Синергізм	не виявлено
	✓				✓		Адитивність	Адитивність,
				✓			Адитивність	не виявлено
							Адитивність	немає ефекту

ND=не визначено, N/A=не застосовно: етопозид є радіоміметиком, Plus=посилений вплив опромінення. \*=зменшення життєздатності відбувається, головним чином, за рахунок Сполуки 1 плюс опромінення.

5

Таблиця 20

Вплив Сполуки 2 у комбінації з генотоксичними агентами  
на життєздатність ракової клітинної лінії ESO26 (GEJ) (аналіз сумішей)

1. Комбінації зі Сполукою 2	2. Без радіації	3. Плюс радіація
Цисплатин, 5-FU	Синергізм; Сполука 2 з 5-FU	Значне зниження виживаності клітин під дією Сполуки 2 і радіації
Карбоплатин, Паклітаксел	Повна адитивність	Значне зниження виживаності клітин під дією Сполуки 2 і радіації
Етопозид	Значний синергізм	Не застосовно

Базуючись на IC<sub>50</sub>, для 20 мкМ Сполуки 2, 50 мкМ карбоплатину, 1,5 мкМ цисплатину, 3 мкМ паклітакселу, 0,6 мкМ етопозиду і 20 мкМ 5-FU. Не застосовно: етопозид є радіоміметиком.

Таблиця 21

Вплив Сполуки 2 у комбінації з етопозидом на життєздатність ракових клітинних ліній (Bliss-аналіз)

Клітинна лінія	Середня Bliss-оцінка
A549	27,3 (n=1)
ESO26	43,2±6,5 (n=3)
HFL1	8,7±5,6 (n=3)

5 С. Вплив комбінації Сполуки 1 або 2 і SOC у тестах на чутливість до хіміотерапії первинної пухлини (ТСА)

Тестовані *in vitro* первинні пухлини у людини можуть служити кращим показником ефективності інгібування DNA-PK, ніж іморталізовані ракові клітинні лінії, внаслідок їх підвищеної гетерогенності і більш тісної близькості до пухлини пацієнта, від якої вони походять. Набір первинних людських пухлин (NSCLC, панкреатична, стравохідна, шлункова і т. д.) тестували при використанні Сполуки 1 для визначення ефективності інгібування ДНК-PK, у комбінації з опроміненням, блеоміцином (радіоміметик, що викликає DSBs), доксорубіцином (інтеркалятор ДНК), цисплатином, карбоплатином, етопозидом, паклітакселом або 5-FU.

15 Сполуку 1 (10× і 30× IC<sub>50</sub>) вводили в комбінації з діапазоном доз блеоміцину або опромінення. Дисоційовані клітини з пасивованих мишачих пухлин культивували протягом 6 діб після піддавання впливу комбінації і потім оцінювали на життєздатність, використовуючи тест Cell Titer-Glo. Статистичну модель Bliss-адитивності використовували для визначення ступеня синергізму, адитивності або антагонізму відносно обробки кожною комбінацією.

20 Комбінація Сполуки 1 і блеоміцину або опромінення була адитивною або синергічною у випадку всіх тестованих пухлин (29/29) (див. фіг. 31). На доповнення, сильний синергізм спостерігали приблизно в третій із двох пухлин, оброблених блеоміцином (9/29) і опроміненням (3/8), у комбінації зі Сполукою 1. Подібним чином, Сполуку 2 тестували в комбінації з діапазоном доз блеоміцину, у меншій субпопуляції пухлин (шлункова, панкреатична). Комбінація Сполуки 2 і блеоміцину була адитивною або синергічною, у випадку всіх тестованих пухлин (20/20) і сильно синергічною у їх субпопуляції (3/20) (див. фіг. 31). Ці дані наводять на думку, що інгібітор ДНК-PK у комбінації з радіотерапією може бути більш широкоефективним, ніж лікування тільки стандартом.

30 Набір первинних пухлин також піддавали обробці Сполукою 1, у комбінації з множиною хіміотерапевтичних агентів (гемцитабін, паклітаксел, цисплатин, карбоплатин, 5-FU, етопозид), звичайно використовуваних при обробці тестованих типів пухлин. Адитивність спостерігали у випадку найбільшої кількості пухлин, оброблених Сполукою 1 і або гемцитабіном (2/4), паклітакселом (1/5), 5-FU (5/5), або доксорубіцином (1/1). Однак, спостерігали антагонізм у випадку тих же пухлин, при використанні гемцитабіну (2/4) і паклітакселу (1/5). Синергізм або адитивність спостерігали у випадку майже всіх пухлин, при використанні як карбоплатину (5/5), так і цисплатину (9/10), однак, одна пухлина показала антагонізм із цисплатином. Комбінація Сполуки 1 і етопозиду показала сильний синергізм, у випадку всіх тестованих пухлин (4/4). Ці ТСА-результати узгоджуються з даними комбінації, одержуваними при використанні ракових клітинних ліній. Узагалі, ці дані наводять на думку, що селективний інгібітор ДНК-PK може забезпечувати додаткову користь пацієнтам з раковим захворюванням, що одержують лікування тільки стандартом, у випадку множини клінічних застосувань.

40 Приклад 15. Вплив Сполуки 1 на виживання, що має клональне походження, підданих опроміненню ракових клітинних ліній

Тест на клітинне виживання, що має клональне походження, визначає здатність клітин нескінченно проліферувати, зберігаючи таким чином свою самовідновлювальну здатність до утворення колоній (тобто клону). Цей тест був головною основою в радіаційній онкології протягом десятиліть і його використовували для визначення впливу Сполуки 1 на клональне походження набору клітинних ліній, через наступне опромінення численних типів пухлин. Виявлено, що Сполука 1 у комбінації з опроміненням є дуже ефективною відносно зменшення клонального походження всіх ракових клітинних ліній, тестованих з факторами посилення дози (DEF, різниця в числі колоній при частці виживання 0,1), що змінюються від 2,5 до >5. Клітини Міараса2 показали найнижчий DEF (2,5), тоді як, у випадку клітин FaDu, комбінація Сполуки 1 і

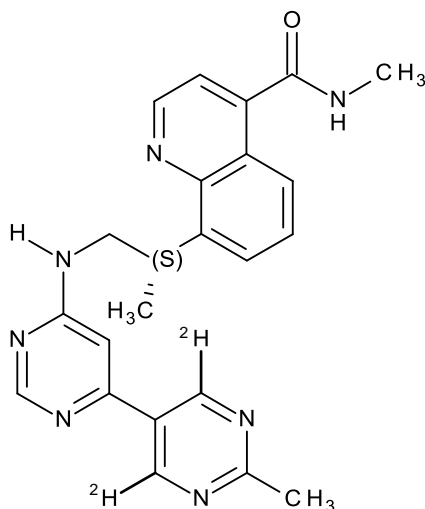
опромінення повністю ліквідувала утворення колоній при невеликій дозі опромінення, як, наприклад, 0,5 Gy, і показала DEF >8. DEF більше ніж 1,5 звичайно розглядається як клінічно значимий; отже, за допомогою цих стандартів Сполука 1 повинна бути охарактеризована як сильний радіопідсилюючий агент. Ці дані узгоджуються з попередніми даними відносно клітинної життєздатності, що наводить на думку, що широка респондер-популяція може бути очікувана у пацієнтів з раковим захворюванням, що піддаються лікуванню за допомогою Сполуки 1 у комбінації з опроміненням.

Хоча вищезгаданий винахід був описаний значною мірою докладно шляхом ілюстрування і наведення прикладів для цілей ясності розуміння, кваліфікованому фахівцю в даній галузі, у світлі указань даного винаходу, повинно бути без складності видно, що, крім того, можуть бути зроблені деякі зміни і модифікації, не виходячи за межі обсягу або суті прикладеної формули винаходу.

Усі посилання, наведені в даному контексті, включені у всій їх повноті в даний контекст шляхом посилання. Як використовується в даному контексті, всі аббревіатури, символи і конвенції збігаються з такими, використовуваними в сучасній науковій літературі. Див., наприклад, керівництво під ред. Janet S. Dodd "The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors", 2-е видання, Washington D.C.: American Chemical Society, 1997.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Співкристал, який містить сполуку



і утворювач співкристала, де утворювач співкристала являє собою адипінову кислоту; де співкристал має піки відбиття в порошковій рентгенограмі при приблизно 6,46, 7,91, 11,92, 12,26, 12,99, 14,19, 18,68 і 19,07° 2-тета.

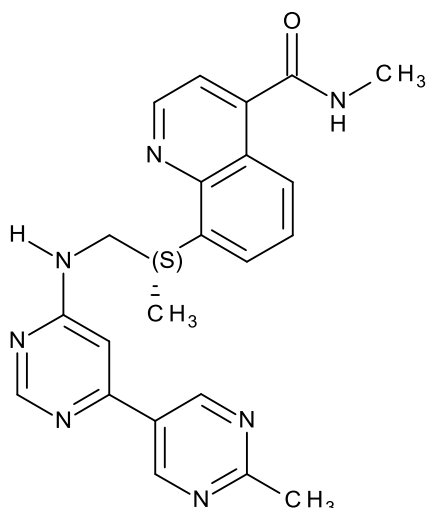
2. Співкристал за п. 1, де молярне співвідношення адипінової кислоти і сполуки складає приблизно від 1 до 2.

3. Співкристал за п. 1, який має DSC-пік на його DSC-термограмі при температурі приблизно 195 °C і приблизно 245 °C.

4. Фармацевтична композиція, яка містить співкристал за п. 1.

5. Фармацевтична композиція за п. 4, де молярне співвідношення сполуки і адипінової кислоти складає приблизно від 2 до 1.

6. Співкристал, який містить сполуку



і утворювач співкристала, де утворювач співкристала являє собою адипінову кислоту; де співкристал має піки відбиття в порошковій рентгенограмі при приблизно 6,46, 7,91, 11,92, 12,26, 12,99, 14,19, 18,68 і 19,07° 2-тета.

5 7. Співкристал за п. 6, де молярне співвідношення адипінової кислоти і сполуки складає приблизно від 1 до 2.

8. Співкристал за п. 6, який має DSC-пік на його DSC-термограмі при температурі приблизно 195 °C і приблизно 245 °C.

9. Фармацевтична композиція, яка містить співкристал за п. 6.

10 10. Фармацевтична композиція за п. 9, де молярне співвідношення сполуки і адипінової кислоти складає приблизно від 2 до 1.

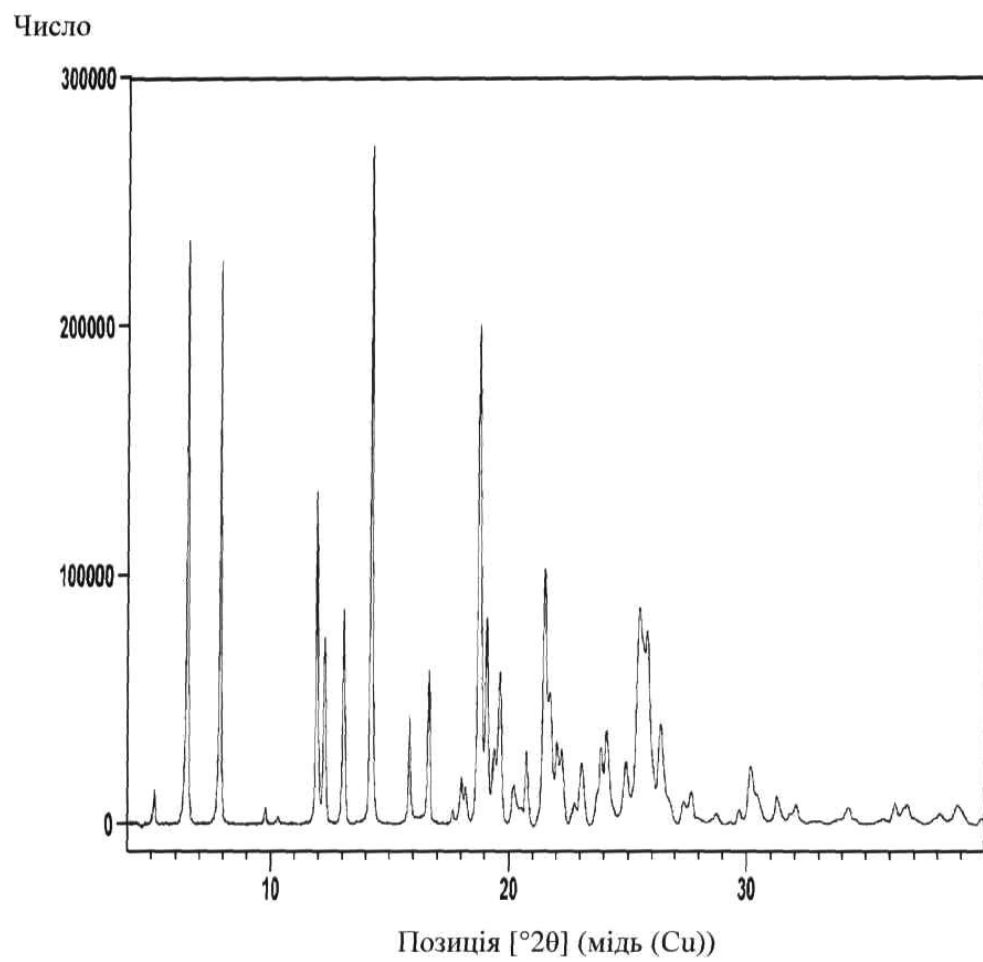
11. Спосіб одержання співкристала, який включає: а) подрібнювання, нагрівання, співсублімування, співрозплавлювання або контактування, або (S)-N-метил-8-(1-((2'-метил-[4,5'-біпіримідин]-6-іл)аміно)пропан-2-іл)хінолін-4-карбоксаміду, або (S)-N-метил-8-(1-((2'-метил-4',6'-дидейтеро-[4,5'-біпіримідин]-6-іл)аміно)пропан-2-іл)хінолін-4-карбоксаміду з утворювачем  
15 співкристала, при умовах кристалізації, для того, щоб утворити співкристал у твердій фазі, де утворювач співкристала являє собою адипінову кислоту; б) отримання передіснуючого співкристала як затравки для отримання співкристала, де передіснуючий співкристал включає: (i) або (S)-N-метил-8-(1-((2'-метил-[4,5'-біпіримідин]-6-іл)аміно)пропан-2-іл)хінолін-4-карбоксамід, або (S)-N-метил-8-(1-((2'-метил-4',6'-дидейтеро-[4,5'-біпіримідин]-6-іл)аміно)пропан-2-іл)хінолін-4-карбоксамід; і (ii) адипінову кислоту; і отримуваний співкристал включає: (i) (S)-N-метил-8-(1-((2'-метил-[4,5'-біпіримідин]-6-іл)аміно)пропан-2-іл)хінолін-4-карбоксаміду або (S)-N-метил-8-(1-((2'-метил-4',6'-дидейтеро-[4,5'-біпіримідин]-6-іл)аміно)пропан-2-іл)хінолін-4-карбоксамід; і (ii) адипінову кислоту.

25 12. Спосіб лікування ракового захворювання у пацієнта, який включає введення вищевказаному пацієнту ефективної кількості співкристала за будь-яким одним з пп. 1-3 або 6-8 або фармацевтичної композиції за будь-яким одним з пп. 4, 5, 9 або 10.

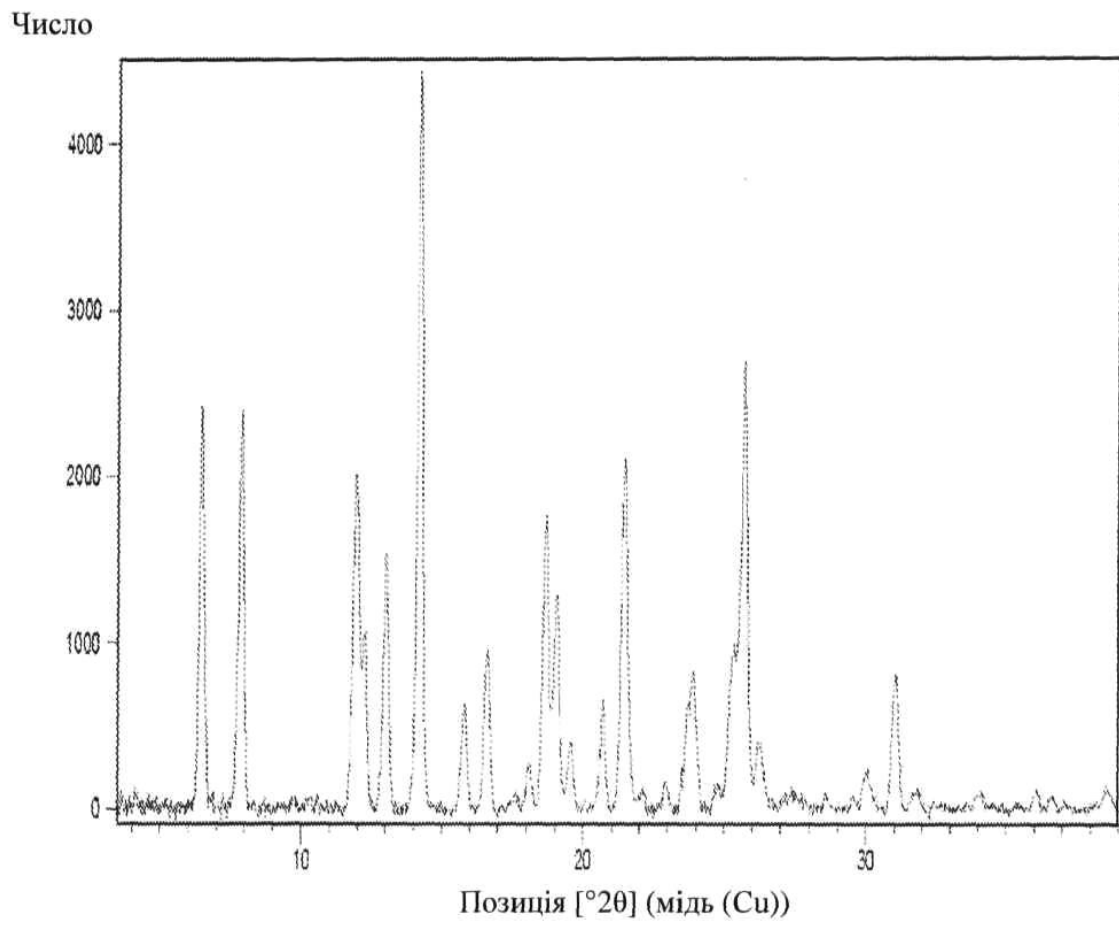
13. Спосіб лікування ракового захворювання за п. 12, який додатково включає введення додаткової протиракової терапії; необов'язково, де додаткову протиракову терапію вибирають з протиракового агента або радіаційної терапії або обох; необов'язково, де протираковий агент  
30 являє собою хіміотерапевтичний агент; необов'язково, де хіміотерапевтичний агент являє собою етопозид, доксорубіцин, даунорубіцин, епірубіцин або блеоміцин.

14. Спосіб потенціювання терапевтичного режиму для лікування ракового захворювання у пацієнта, який включає введення вищевказаному пацієнту ефективної кількості співкристала за  
35 будь-яким одним з пп. 1-3 або 6-8 або фармацевтичної композиції за будь-яким одним з пп. 4, 5, 9 або 10.

15. Спосіб за п. 14, який додатково включає введення додаткової протиракової терапії; необов'язково, де додаткову протиракову терапію вибирають з протиракового агента або радіаційної терапії або обох; необов'язково, де протираковий агент являє собою  
40 хіміотерапевтичний агент; необов'язково, де хіміотерапевтичний агент являє собою етопозид, доксорубіцин, даунорубіцин, епірубіцин або блеоміцин.

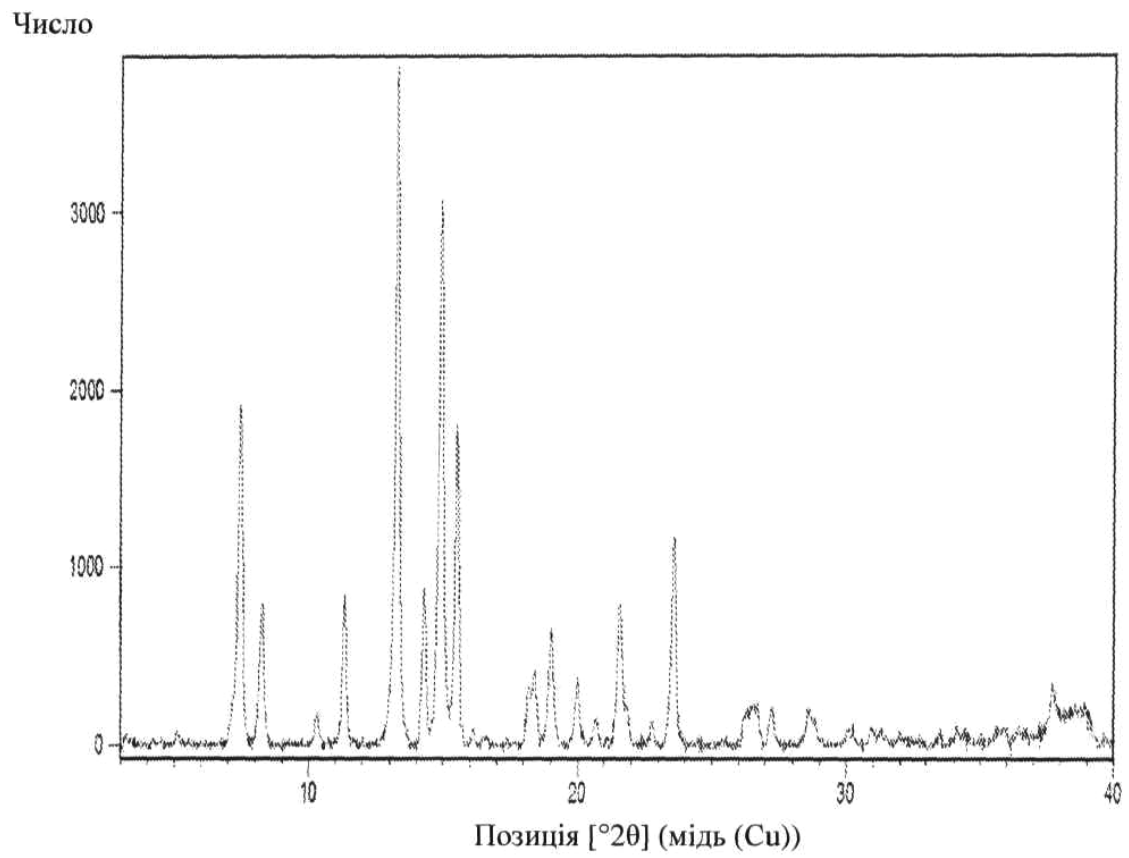


Фіг. 1

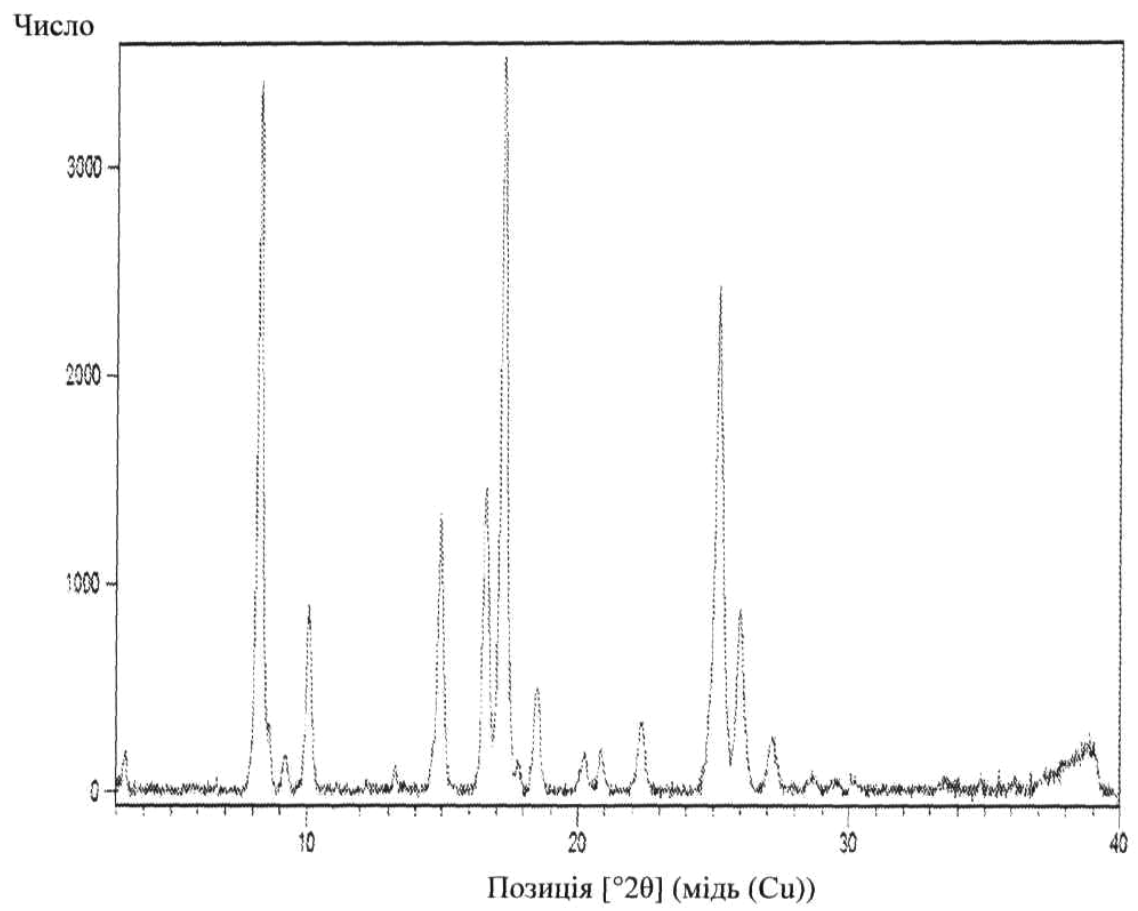


Фіг. 2

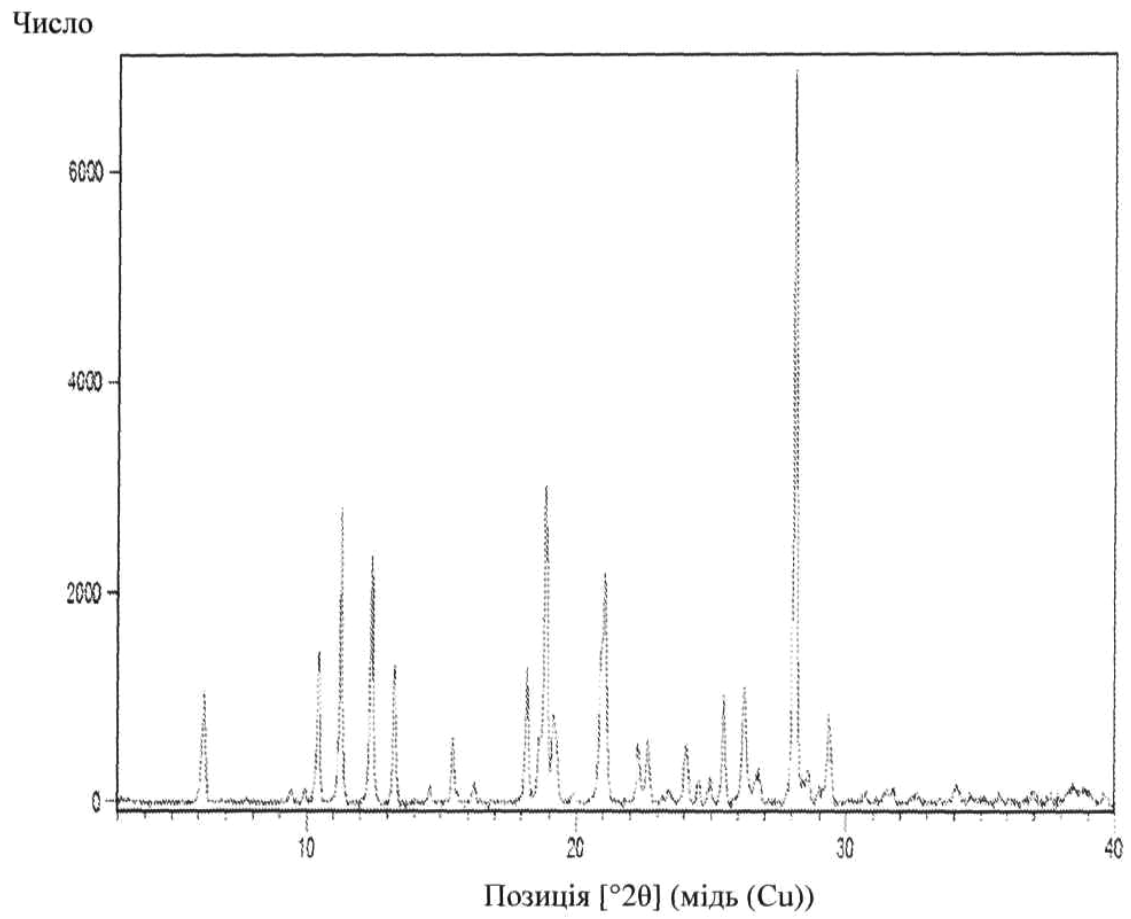




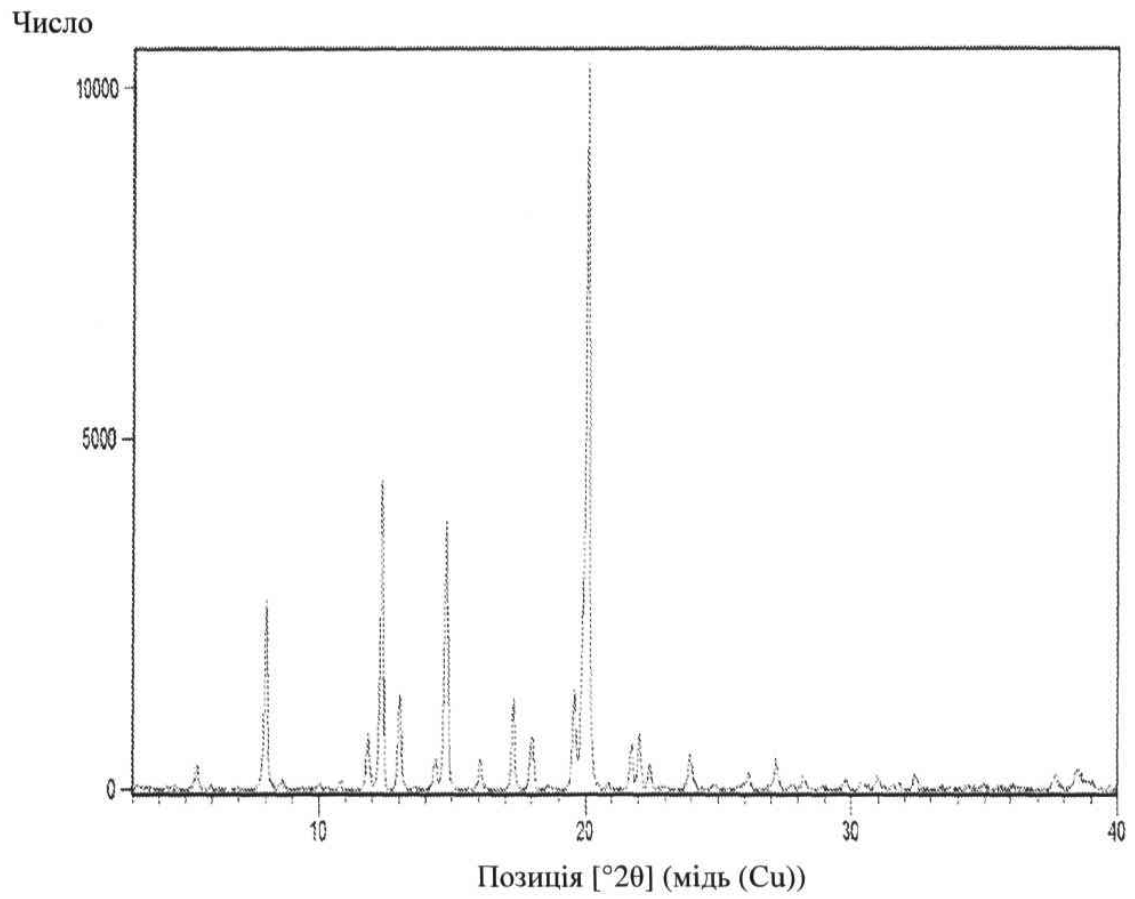
Фіг. 3



Фіг. 4

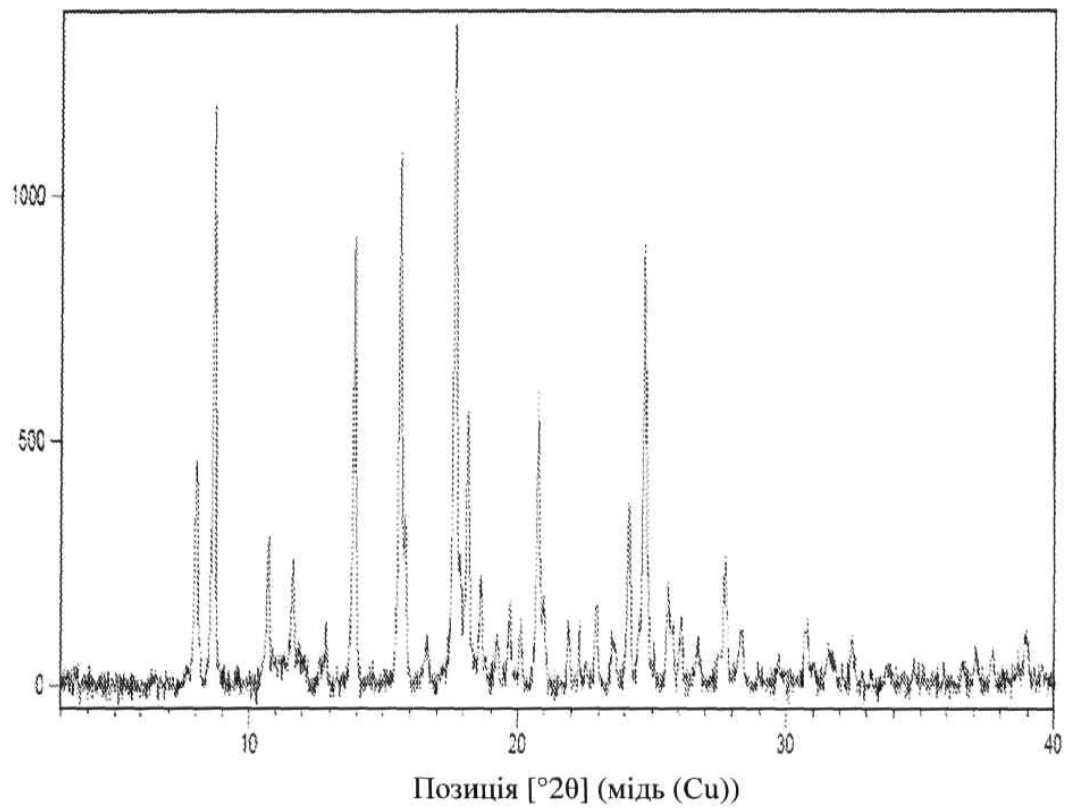


Фіг. 5



Фіг. 6

Число



Фіг. 7

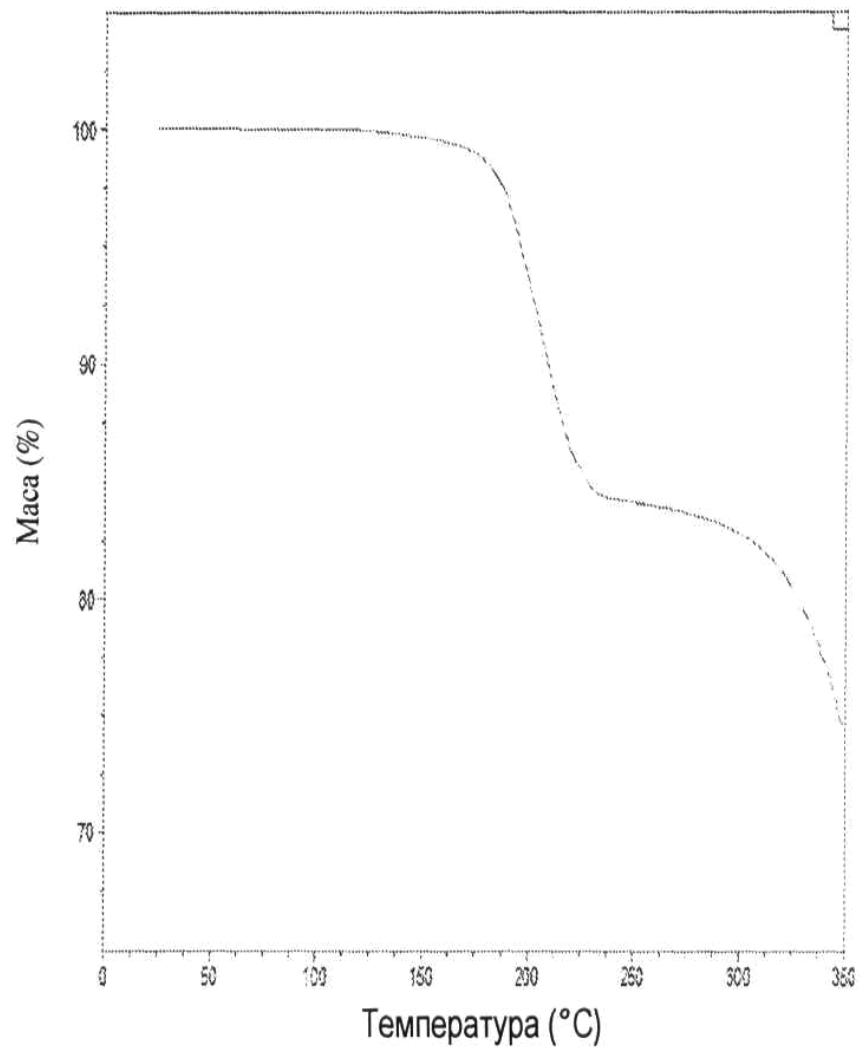
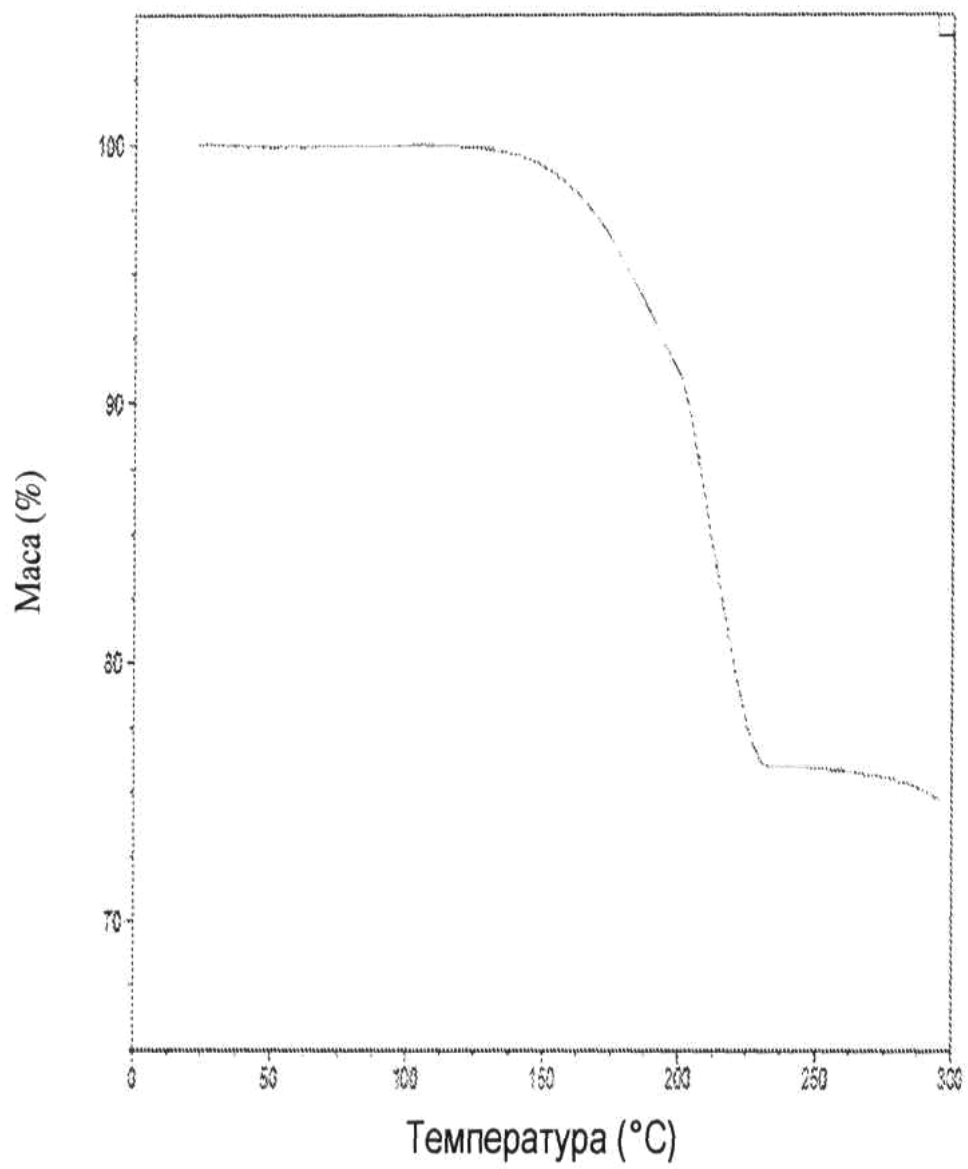
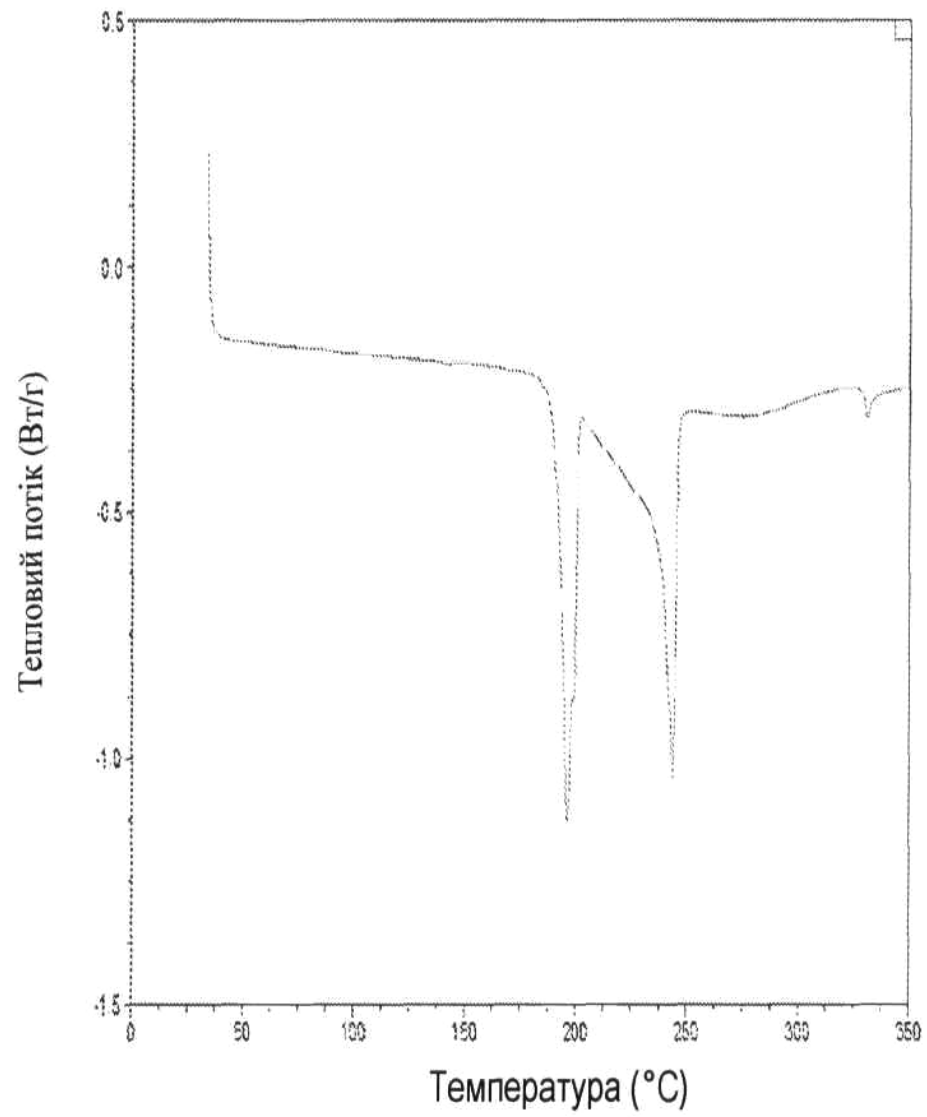


Fig. 8

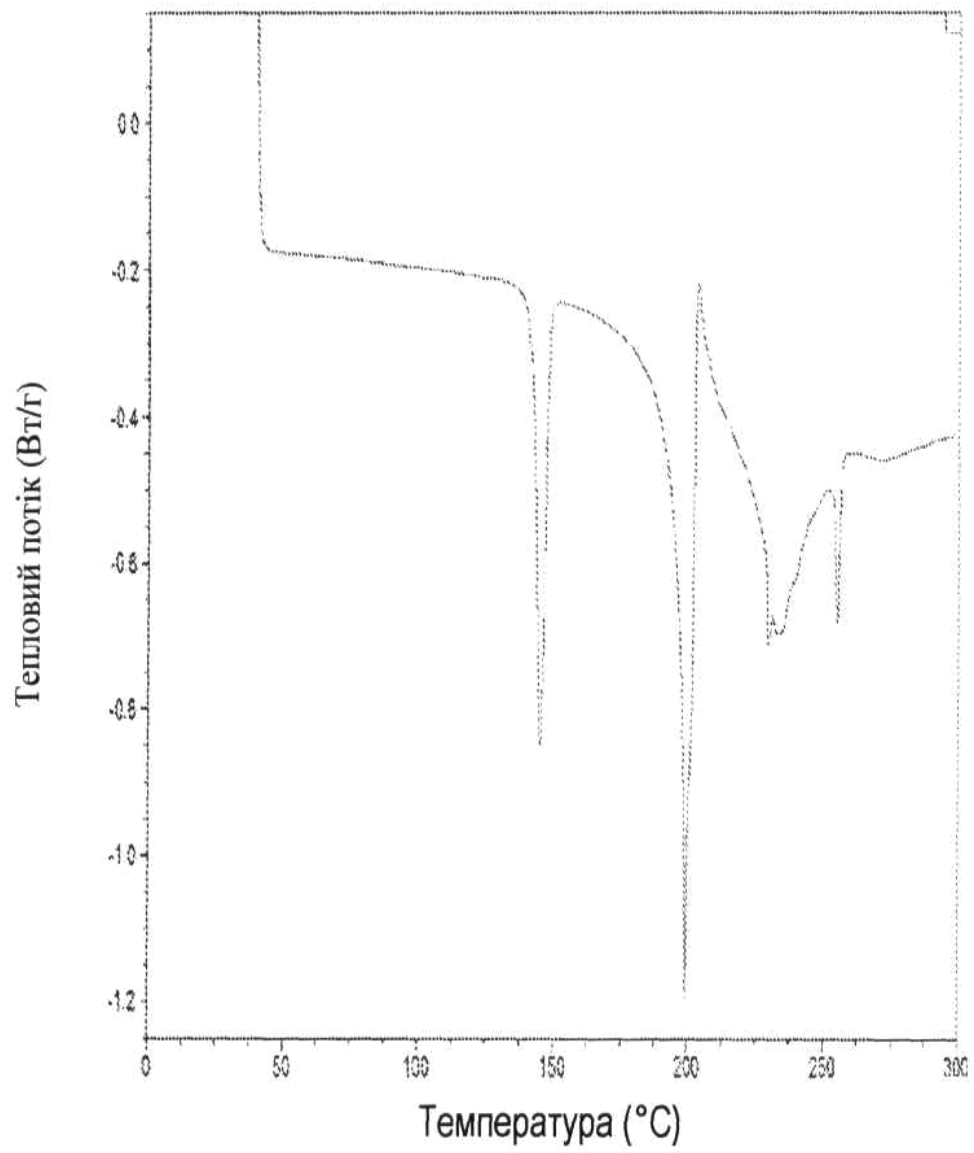


Фіг. 9

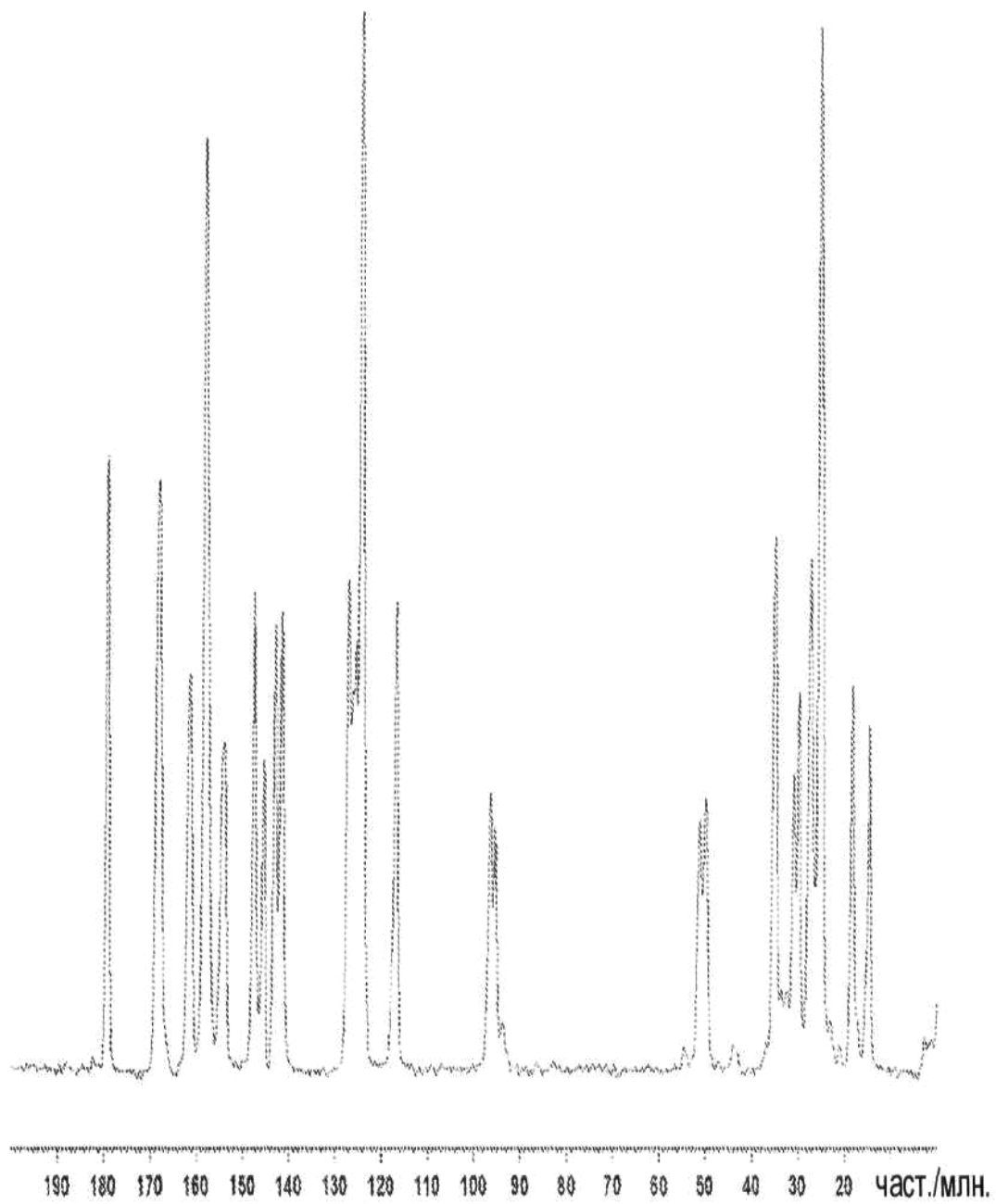


Фіг. 10

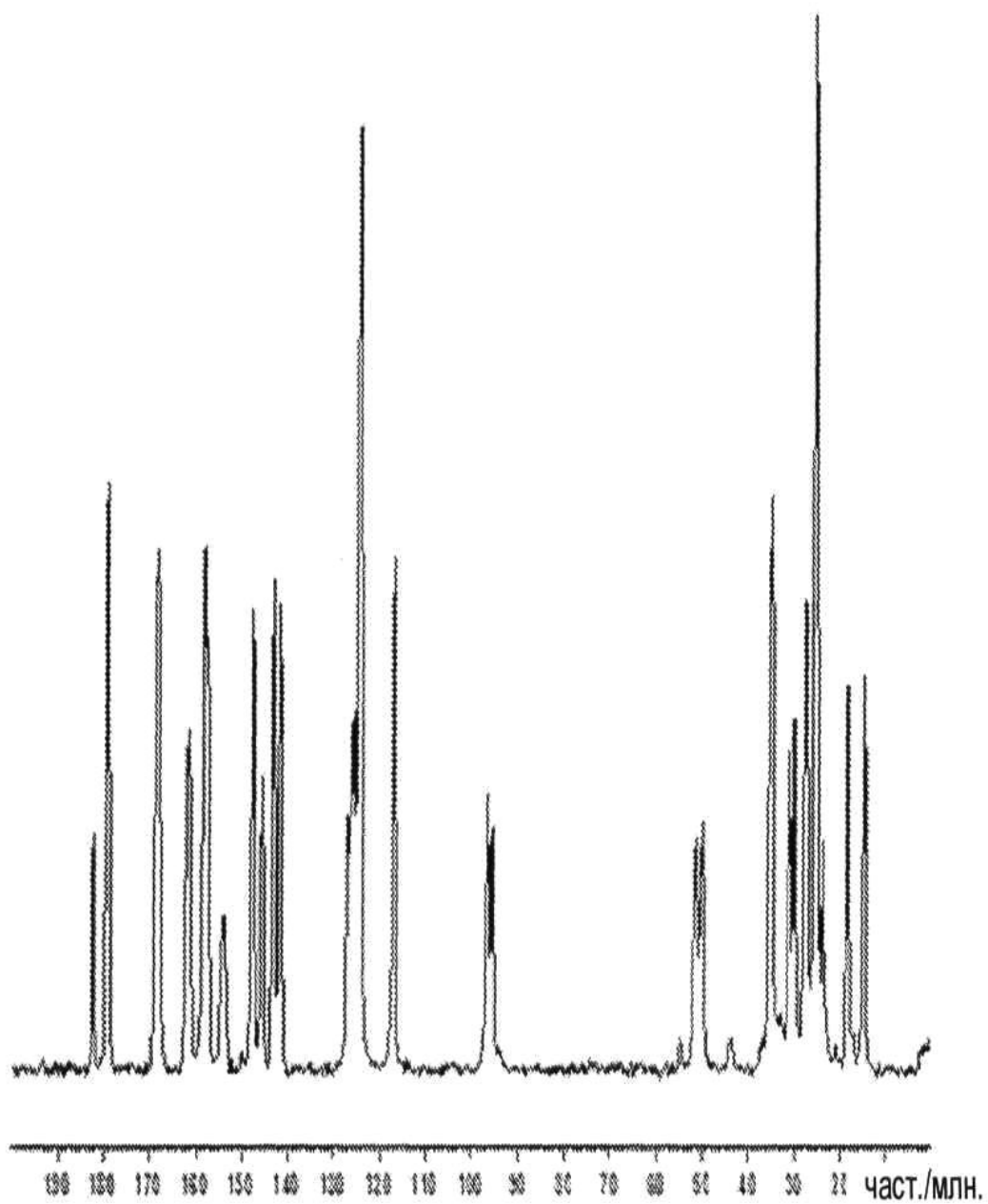




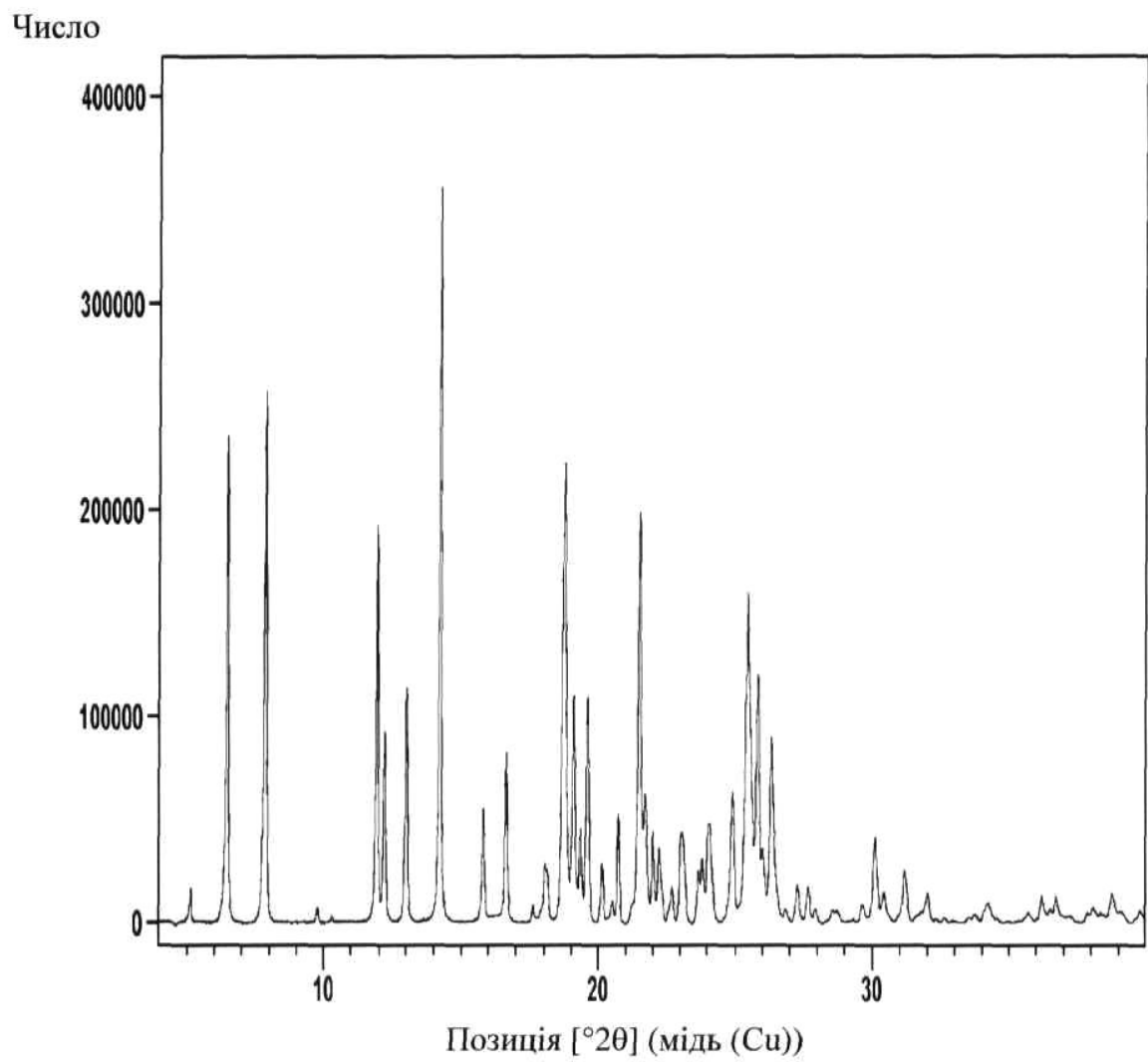
Фіг. 11



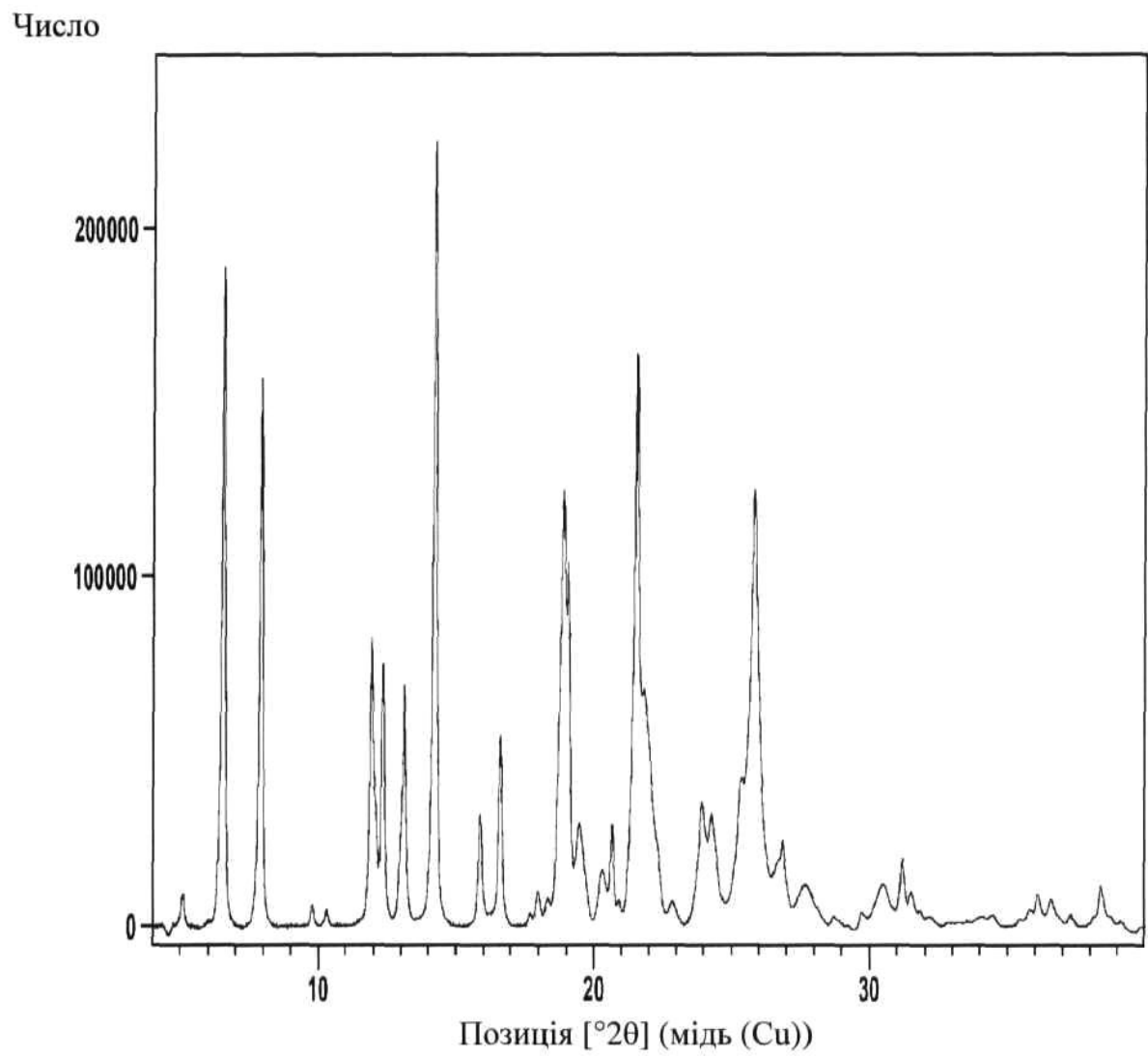
Фіг. 12



Фіг. 13



Фіг. 14



Фіг. 15

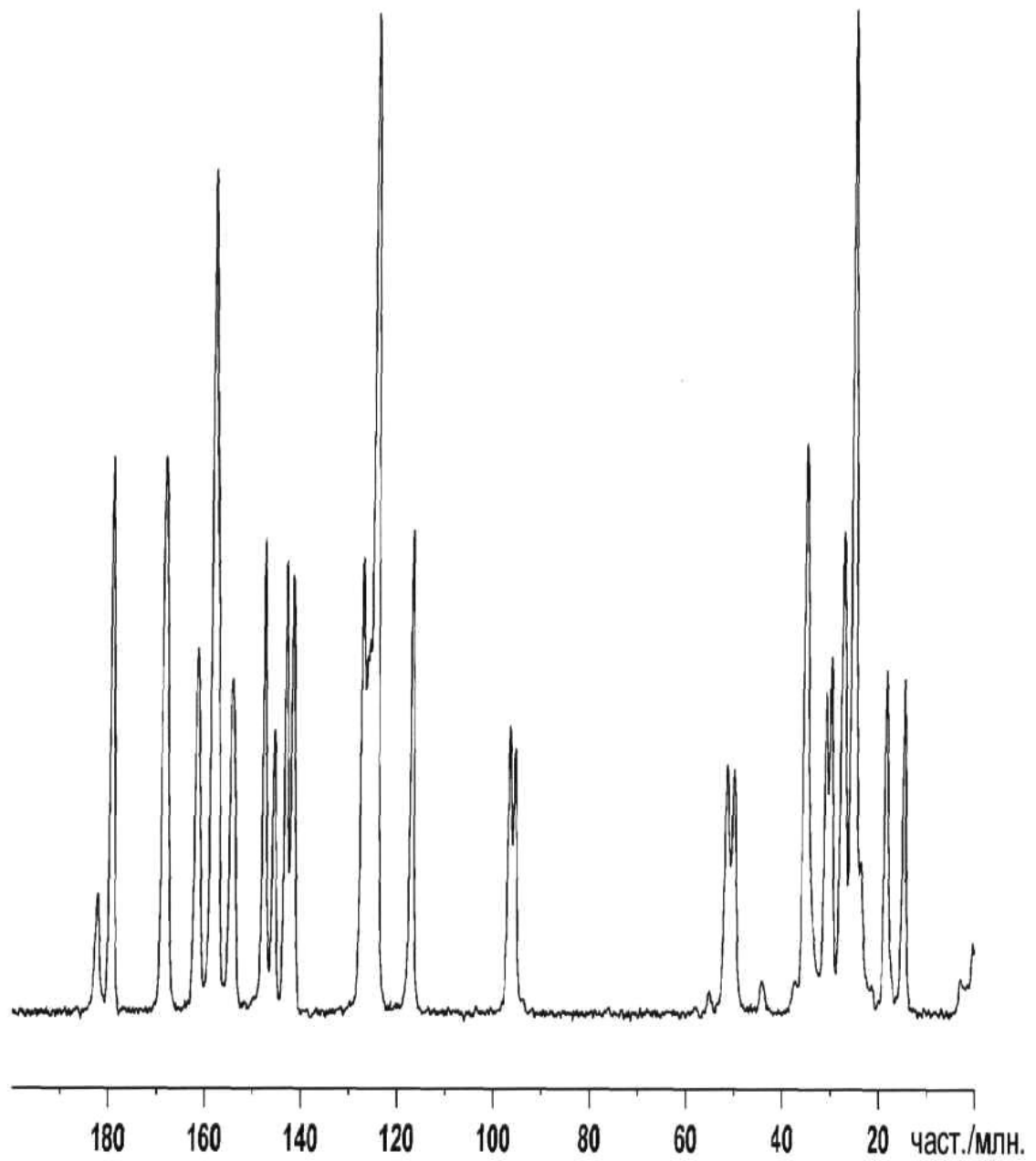
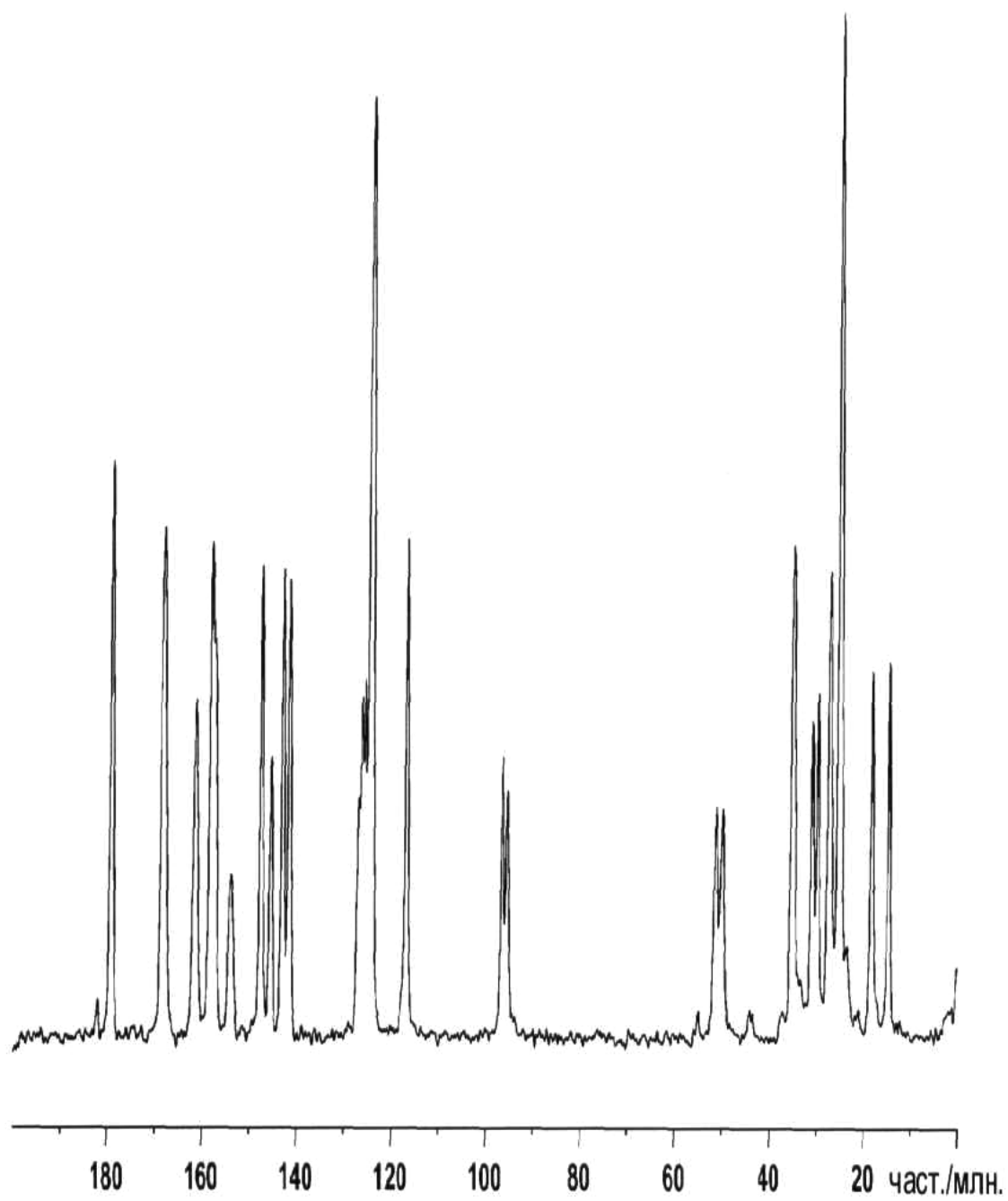
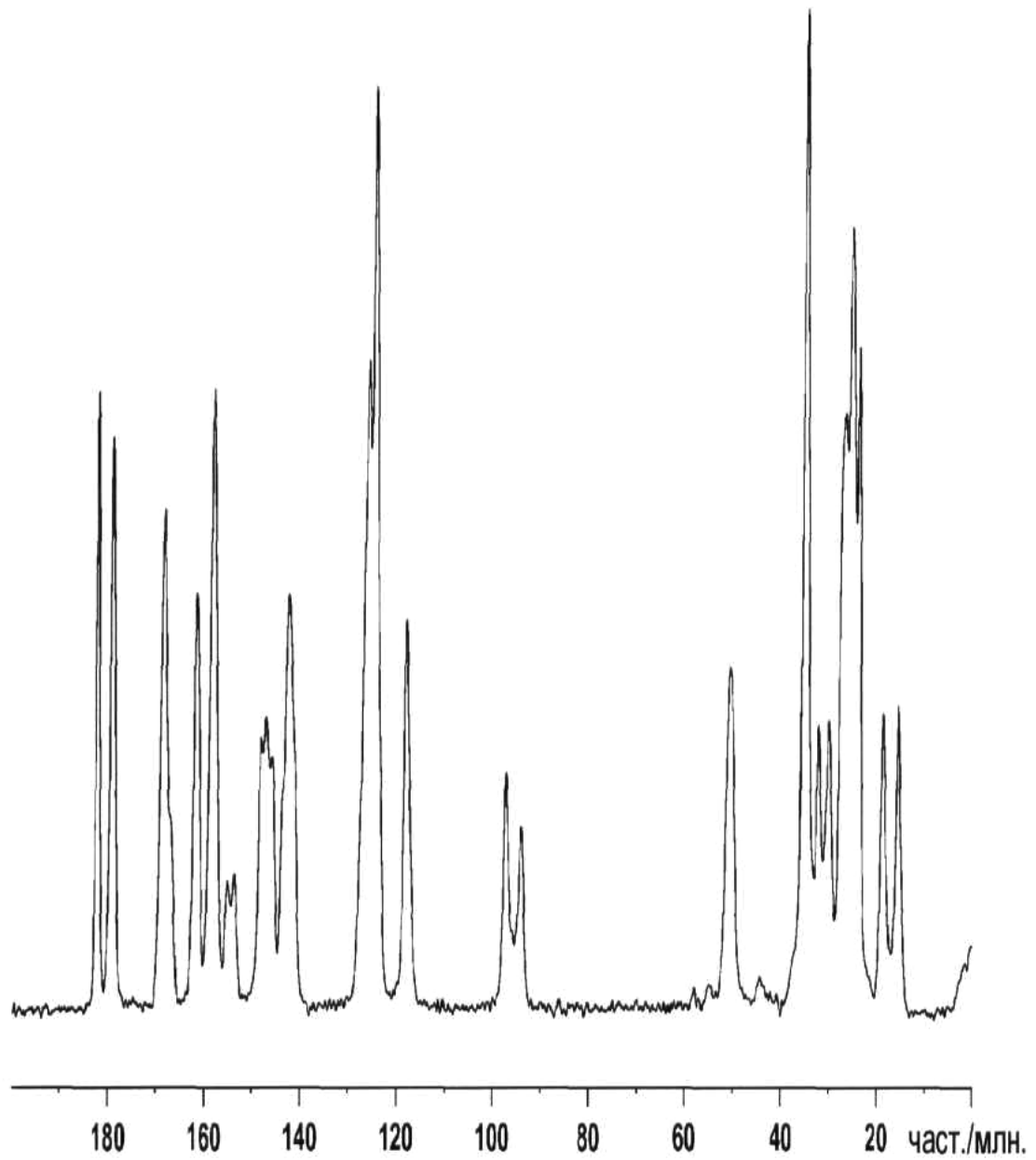


Fig. 16

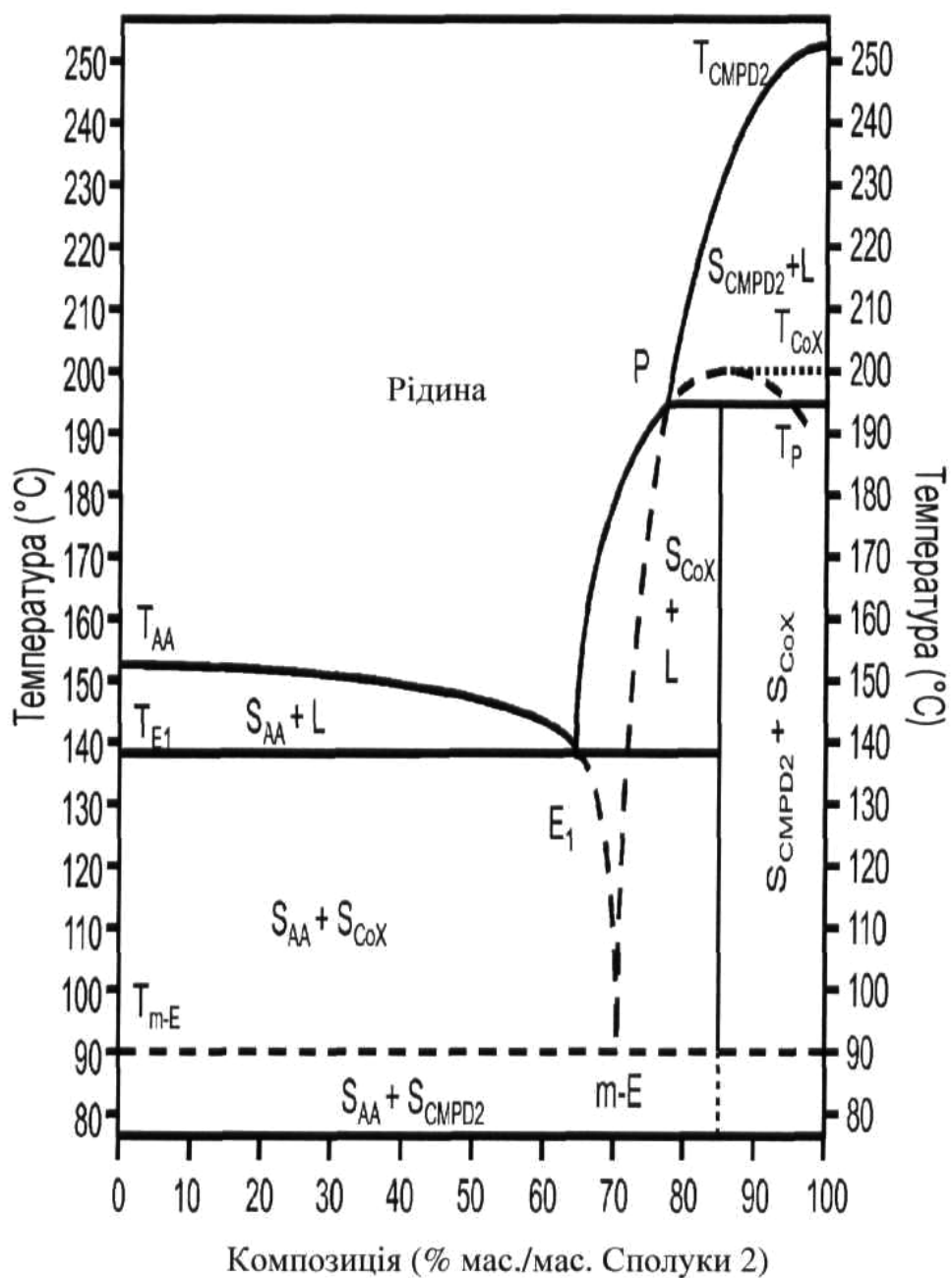


Фіг. 17



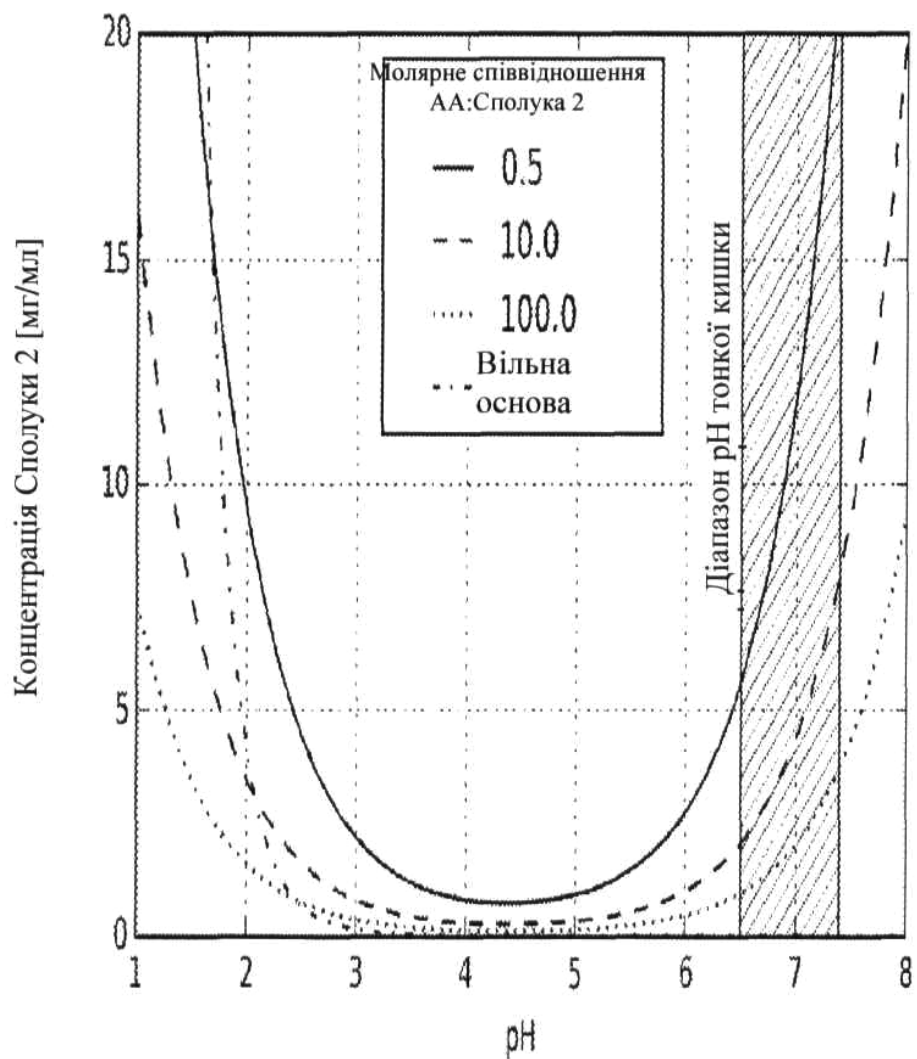
Фіг. 18



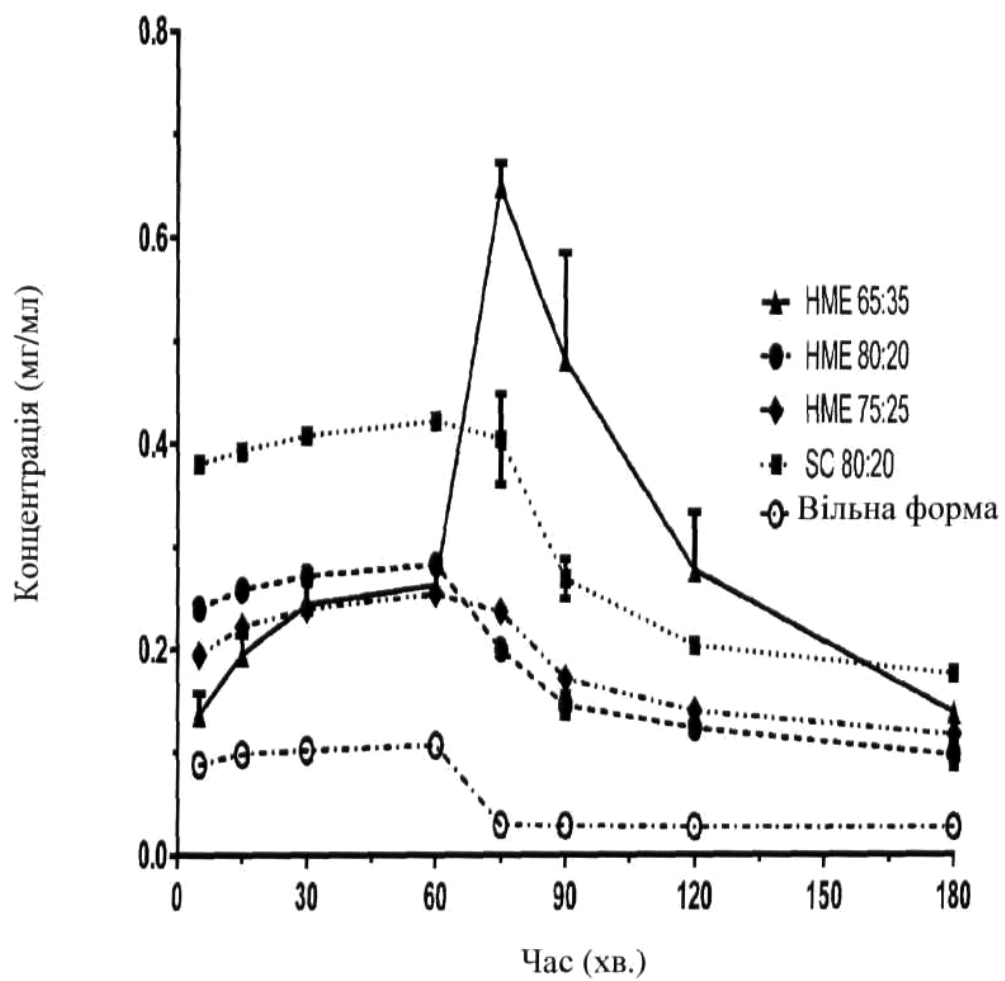


Фіг. 19

Розчинність співкристала сполуки 2 з адипіною  
кислотою, вільна основа

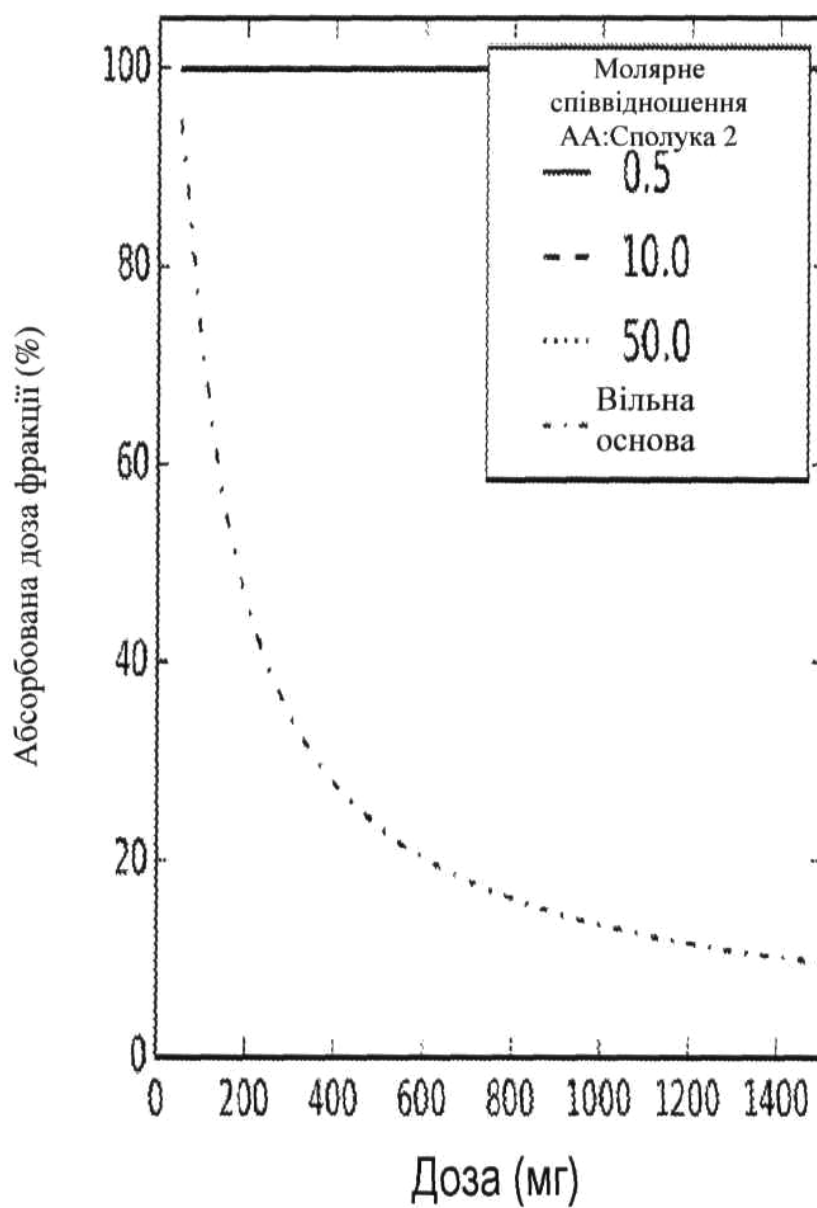


Фіг. 20

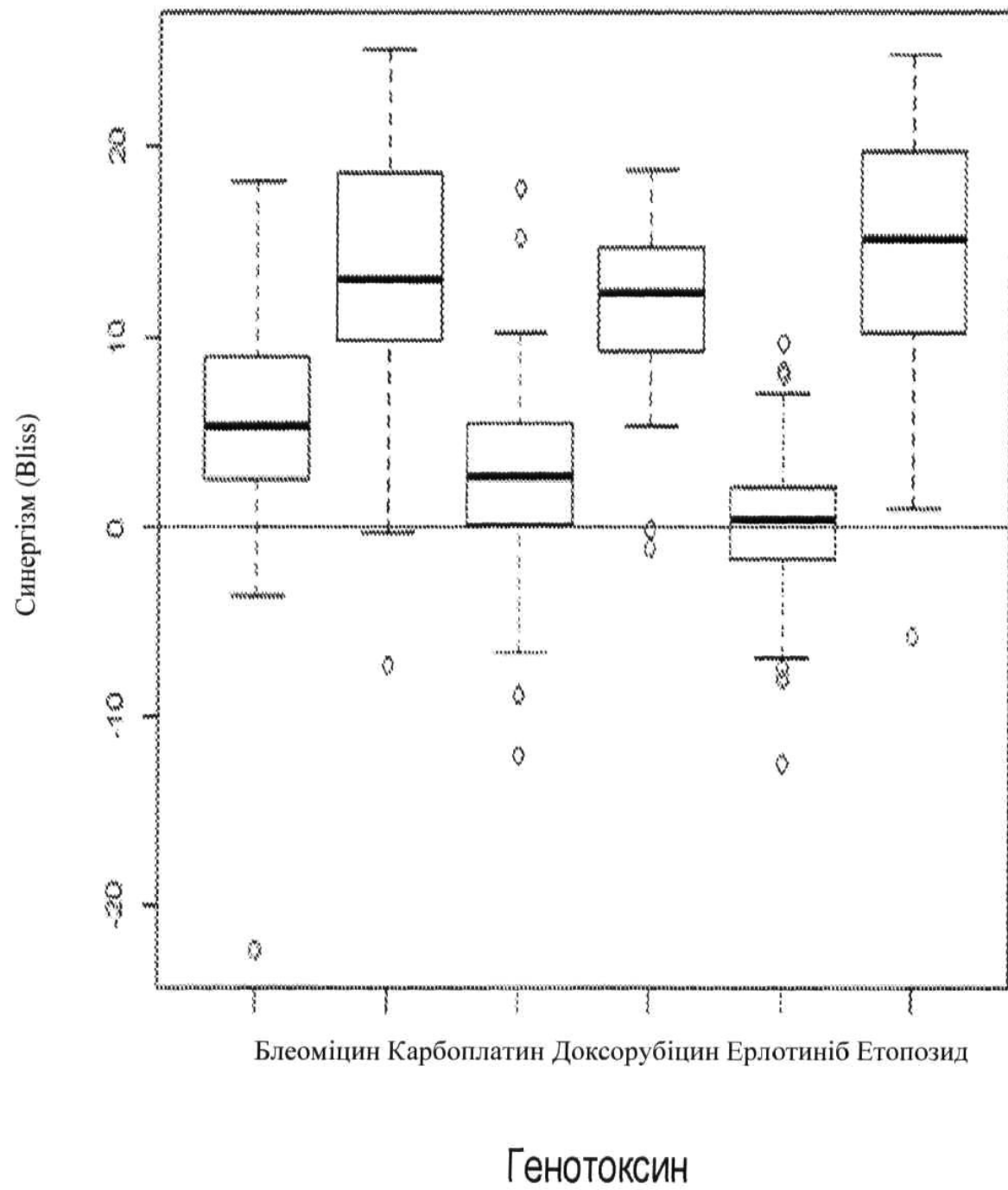


Фіг. 21

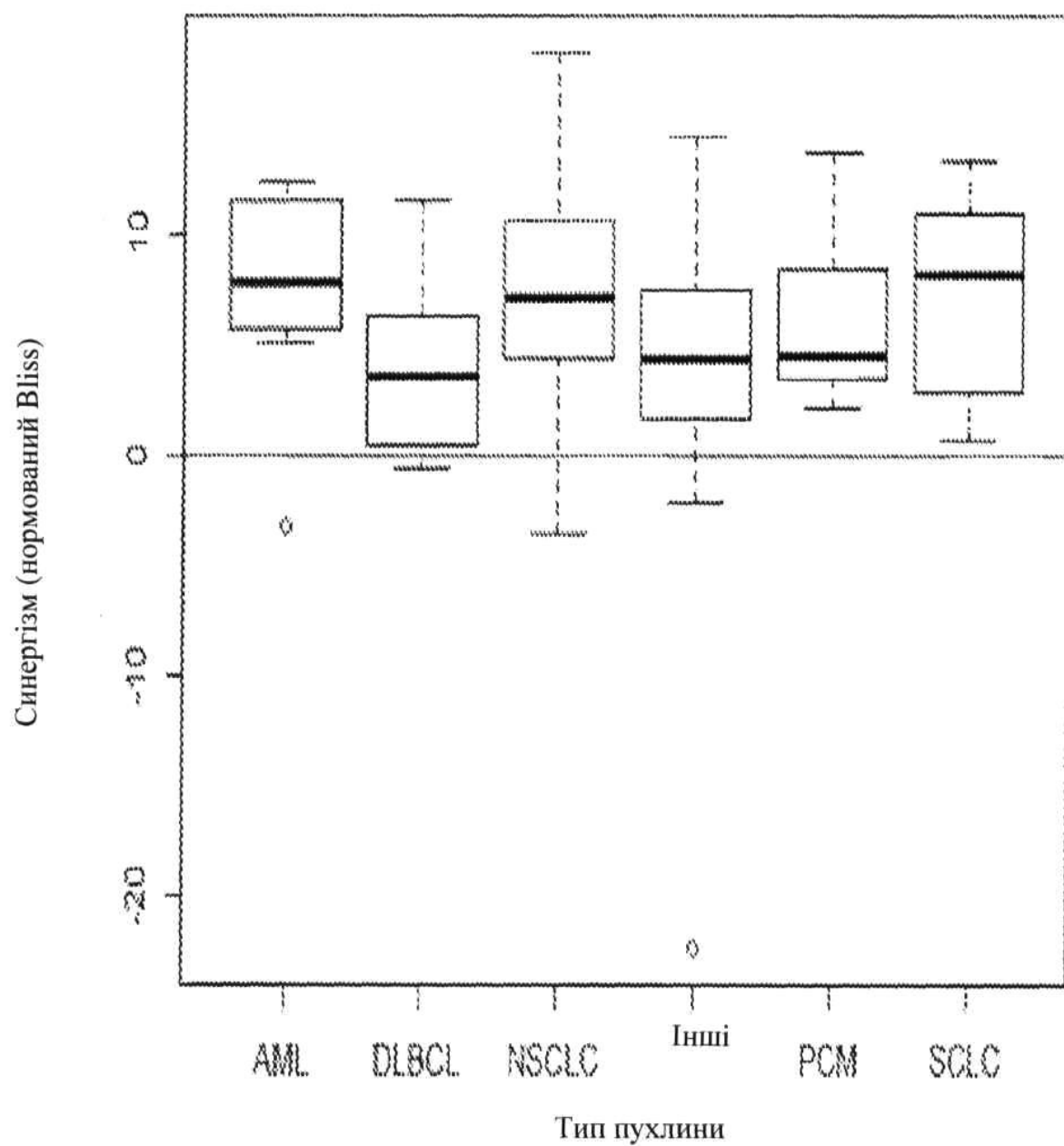
Прогнозована біодоступність Сполуки 2 за формою  
API, доза



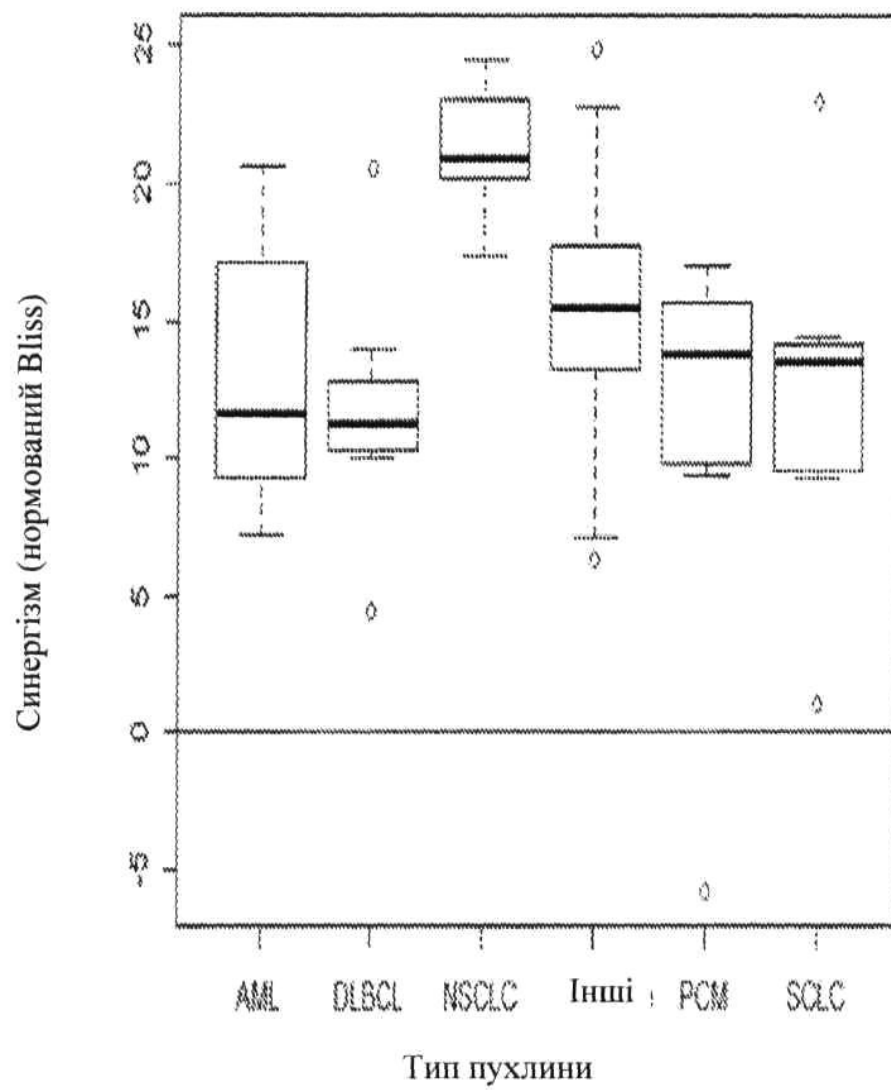
Фіг. 22



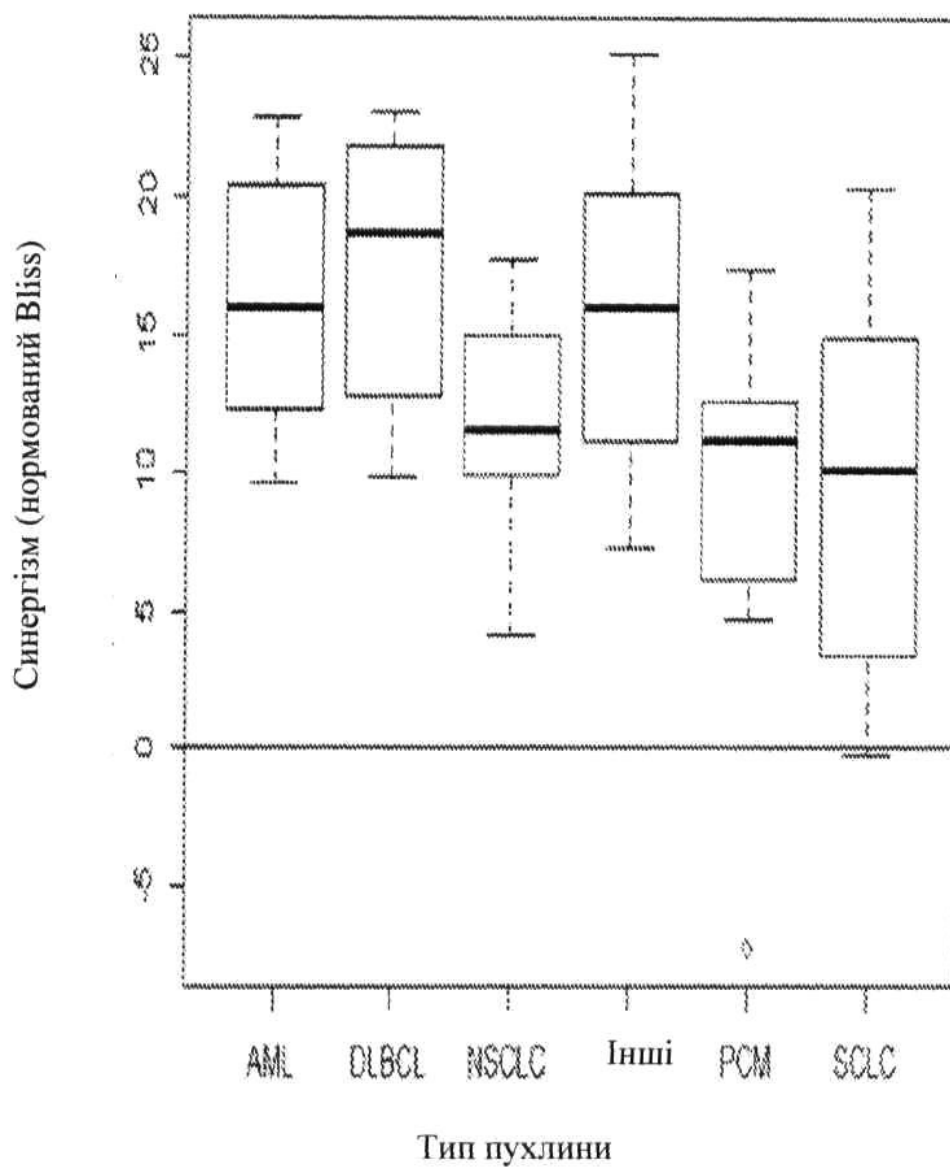
Фіг. 23



Фіг. 24

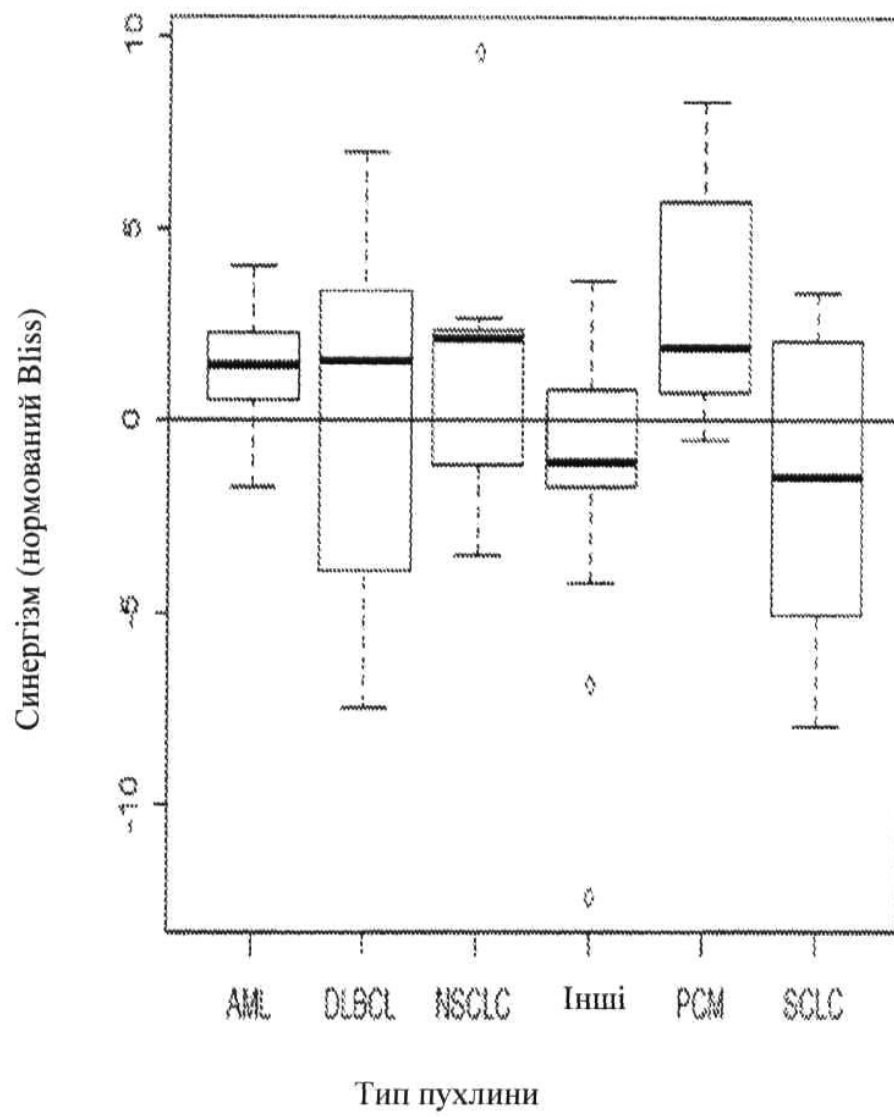


Фіг. 25

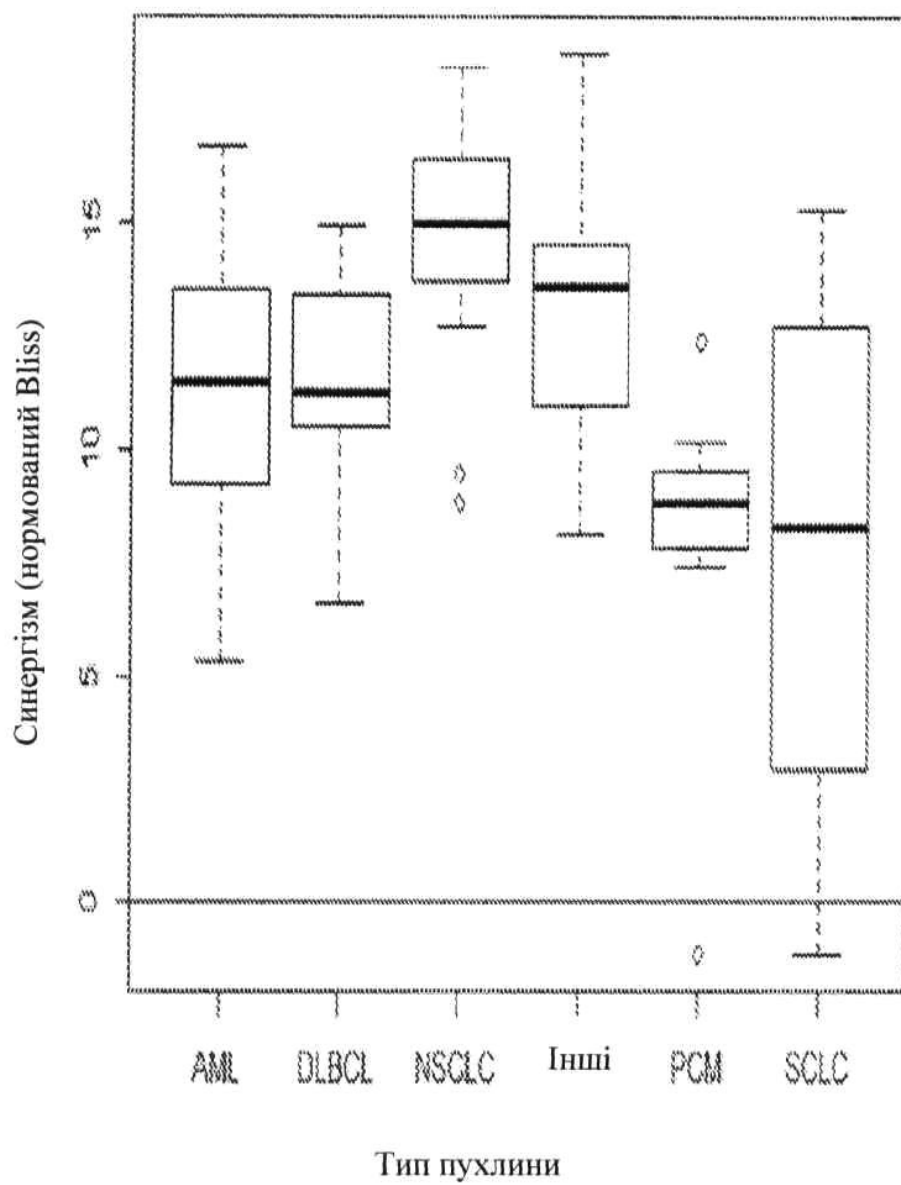


Фіг. 26

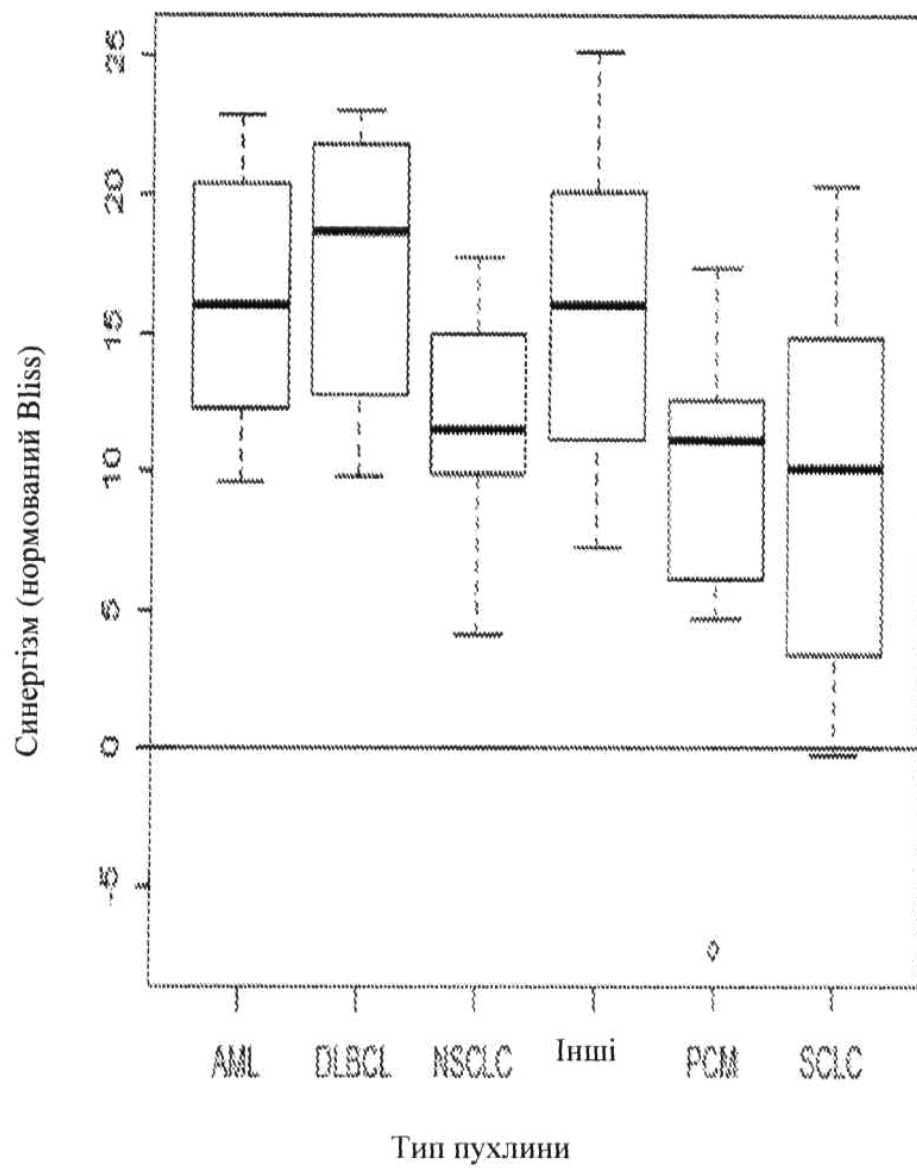




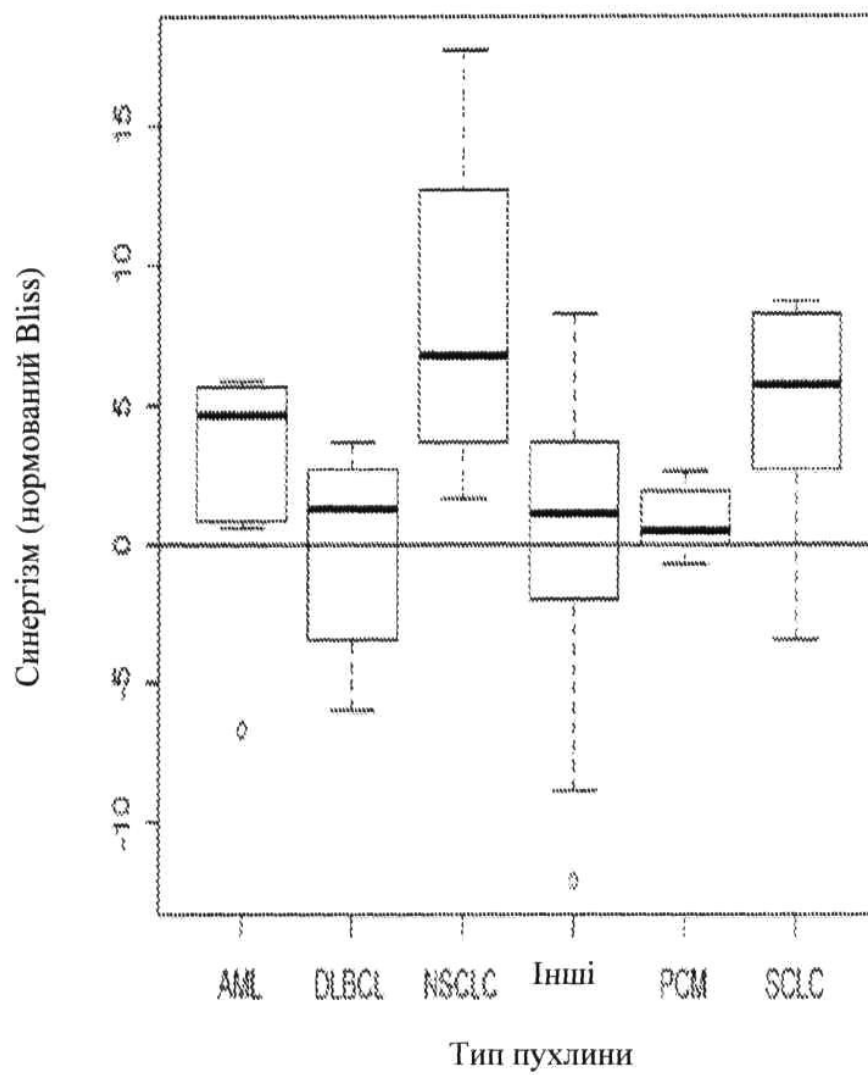
Фіг. 27



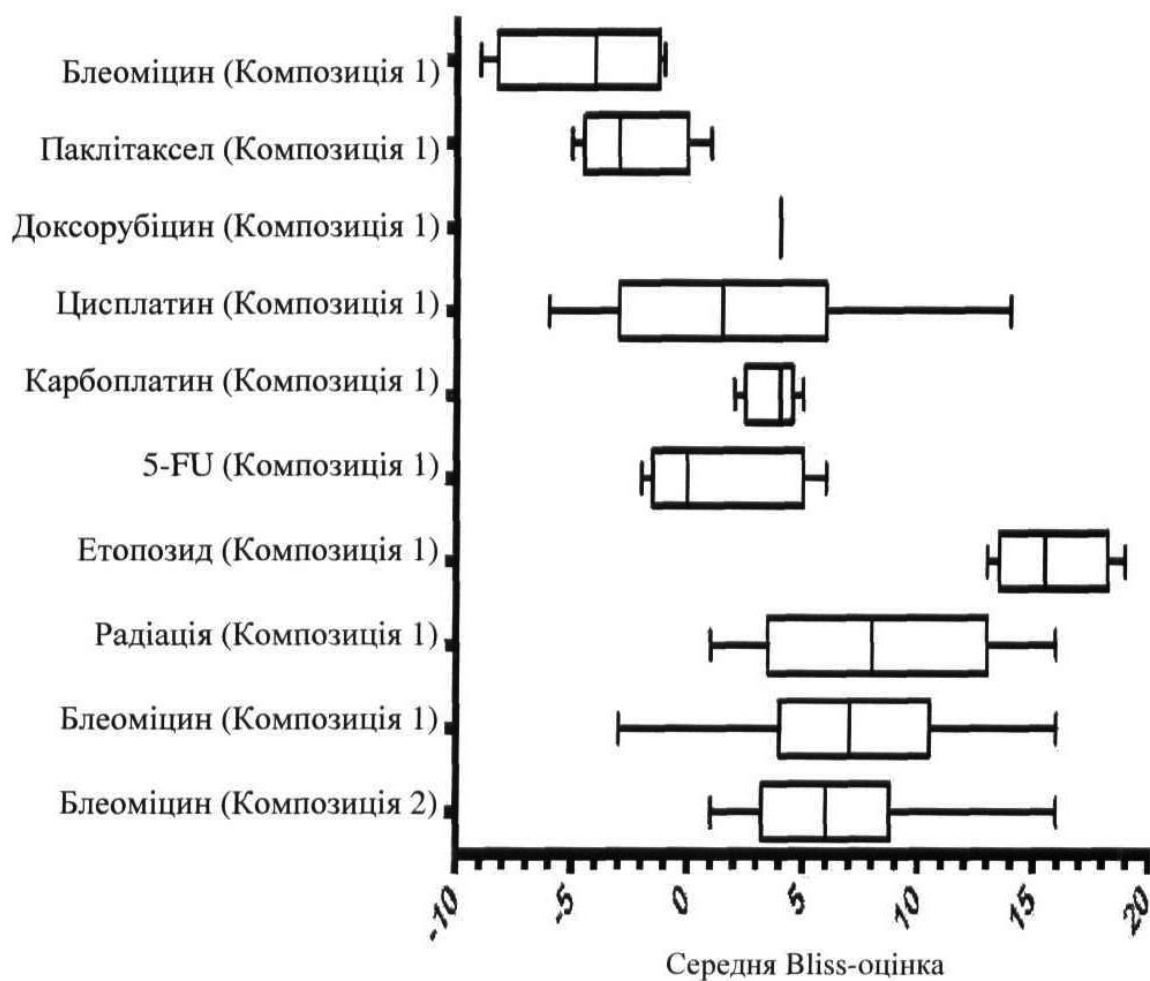
Фіг. 28



Фіг. 29



Фіг. 30



Фіг. 31

Комп'ютерна верстка С. Чулій

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601