



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101961** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)
C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

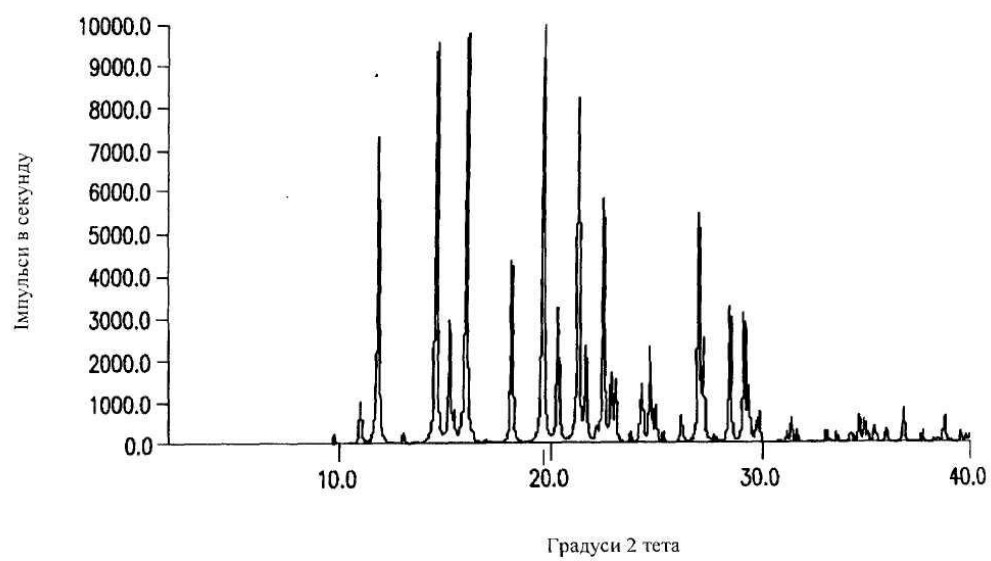
(21) Номер заявки: а 2010 05713	(72) Винахідник(и): Колацковскі Лоуренс (US)
(22) Дата подання заявки: 10.10.2008	(73) Власник(и): ЕББОТТ ЛЕБОРЕТРИЗ, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 27.05.2013	(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 60/979,643	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2006229289 A1, 12.10.2006
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 12.10.2007	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.06.2010, Бюл.№ 12	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.05.2013, Бюл.№ 10	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/US2008/079441, 10.10.2008	

(54) КРИСТАЛІЧНА ФОРМА 1 2-((R)-2-МЕТИЛПІРОЛІДИН-2-ІЛ)-1Н-БЕНЗІМІДАЗОЛ-4-КАРБОКСАМІДУ

(57) Реферат:

Розкрито кристалічну форму 1 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду, способи її одержання, композиції, що її містять і виготовлені з її використанням, і способи лікування пацієнтів, що мають захворювання, з її використанням.

UA 101961 C2



Фіг. 1

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВІНАХІД

Даний винахід стосується кристалічної форми 1 2-((R-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду, у даному документі, який також називається АВТ-888, способів її одержання, композицій, які її містять і виготовлені з її використанням, і способів лікування пацієнтів, які мають захворювання, з її використанням.

ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВІНАХОДУ

Полі(ADP-рибозо)полімераза (PARP) відіграє істотну роль у поліпшенні репарації ДНК, у контролі транскрипції РНК, в опосередкуванні клітинної смерті і в регуляції імунної відповіді. Інгібітори PARP продемонстрували свою ефективність у ряді моделей захворювань, як наприклад, 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксамід (АВТ-888), який, як було показано, обмежує ріст пухлини у тварин.

Кристалічність АВТ-888 може визначати, серед інших фізичних і механічних властивостей, його стабільність, розчинність, швидкість розчинення, твердість, стисливість і точку плавлення. Оскільки легкість виготовлення АВТ-888 і його препаратів залежить від деяких, якщо не від усіх, цих властивостей, у хімічній і терапевтичній галузях є необхідність в ідентифікації кристалічних форм АВТ-888 і відтворених способах їх одержання.

КОРОТКИЙ ОПИС ФІГУР

Фіг. 1 показує теоретичний спектр порошкової дифракції рентгенівських променів (PXRD) кристалічної форми 1 АВТ-888.

Фіг. 2 показує експериментальний спектр порошкової дифракції рентгенівських променів (PXRD) кристалічної форми 1 АВТ-888.

Фіг. 3 показує спектрограму диференціальної сканувальної калориметрії кристалічної форми 1 АВТ-888.

Фіг. 4 показує інфрачервоний спектр (FT/IR) кристалічної форми 1 АВТ-888.

Фіг. 5 показує рамановський спектр кристалічної форми 1 АВТ-888.

Фіг. 6 показує теоретичний спектр PXRD кристалічної форми 2 АВТ-888.

Фіг. 7 показує експериментальний спектр PXRD кристалічної форми 2 АВТ-888.

Фіг. 8 показує інфрачервоний спектр (FT/IR) кристалічної форми 2 АВТ-888.

Фіг. 9 показує рамановський спектр кристалічної форми 2 АВТ-888.

СУТЬ ВІНАХОДУ

Один варіант здійснення даного винаходу стосується кристалічної форми 1 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду, яка при дослідженні при приблизно -100°C у відношенні тетрагональної кристалографічної системи і просторової групи $P4_32_12$ під дією випромінювання при 0,7107 Å, характеризується відповідними значеннями параметрів решітки а, b і с, що дорівнюють 8,218 Å ± 0,002 Å, 8,218 Å ± 0,002 Å і 36,06 Å ± 0,01 Å, і значеннями α, β і γ, що дорівнюють 90°.

Інший варіант здійснення стосується кристалічної форми 1 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду, яка при дослідженні при приблизно 25°C під дією випромінювання при 1,54178 Å, характеризується картиною порошкової дифракції рентгенівських променів, що має відповідні значення 2θ, які дорівнюють приблизно 9,9°, 11,0° і 11,8°, і не менше одного додаткового піка, що має відповідні значення 2θ, які дорівнюють приблизно 14,6°, 15,2°, 18,2°, 19,6°, 20,3°, 21,3°, 22,5°, 22,8°, 24,7°, 28,5° і 29,1°.

Ще один варіант здійснення стосується композицій, що містять ексципієнт і кристалічну форму 1 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду, яка при дослідженні при приблизно -100°C у відношенні тетрагональної кристалічної системи і просторової групи $P4_32_12$ під дією випромінювання при 0,7107 Å, характеризується відповідними значеннями параметрів решітки а, b і с, що дорівнюють 8,218 Å ± 0,002 Å, 8,218 Å ± 0,002 Å і 36,06 Å ± 0,01 Å, і значеннями α, β і γ, що дорівнюють 90°.

Інший варіант здійснення стосується композицій, що містять ексципієнт і кристалічну форму 1 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду, яка при дослідженні при приблизно 25°C під дією випромінювання при 1,54178 Å, характеризується картиною порошкової дифракції рентгенівських променів, що має відповідні значення 2θ, які дорівнюють приблизно 9,9°, 11,0° і 11,8°, і не менше одного додаткового піка, що має відповідні значення 2θ, які дорівнюють приблизно 14,6°, 15,2°, 18,2°, 19,6°, 20,3°, 21,3°, 22,5°, 22,8°, 24,7°, 28,5° і 29,1°.

Ще один інший варіант здійснення стосується способів лікування раку у ссавця, які включають введення ссавцю в поєднанні з одним або більше додатковими протираковими лікарськими засобами або без них, терапевтично ефективною кількістю кристалічної форми 1 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду, яка при дослідженні при приблизно -100°C у відношенні тетрагональної кристалографічної системи і просторової групи $P4_32_12$ під дією випромінювання при 0,7107 Å, характеризується відповідними значеннями параметрів

решітки а, b і с, які дорівнюють $8,218 \text{ \AA} \pm 0,002 \text{ \AA}$, $8,218 \text{ \AA} \pm 0,002 \text{ \AA}$ і $36,06 \text{ \AA} \pm 0,01 \text{ \AA}$, і значеннями α , β і γ , які дорівнюють 90° .

Ще один варіант здійснення стосується способів лікування раку у ссавця, які включають введення ссавцю в поєднанні з одним або більше додаткових протиракових лікарських засобів або без них, терапевтично ефективної кількості кристалічної форми 1 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду, яка при дослідженні при приблизно 25°C під дією випромінювання при $1,54178 \text{ \AA}$, характеризується картиною порошкової дифракції рентгенівських променів, що має відповідні значення 2θ , які дорівнюють приблизно $9,9^\circ$, $11,0^\circ$ і $11,8^\circ$, і не менше одного додаткового піка, що має відповідні значення 2θ , які дорівнюють приблизно $14,6^\circ$, $15,2^\circ$, $18,2^\circ$, $19,6^\circ$, $20,3^\circ$, $21,3^\circ$, $22,5^\circ$, $22,8^\circ$, $24,7^\circ$, $28,5^\circ$ і $29,1^\circ$.

Ще один варіант здійснення стосується способу одержання кристалічної форми 1 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду, що включає:

одержання 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду;

надання суміші, що містить 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксамід і розчинник, де 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксамід повністю розчинений у даному розчиннику;

ініціювання появи кристалічної форми 1 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду в суміші, причому дана кристалічна форма 1 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду, при її виділенні і дослідженні при приблизно -100°C у відношенні тетрагональної кристалографічної системи і просторової групи $P4_32_12$ під дією випромінювання при $0,7107 \text{ \AA}$, характеризується відповідними значеннями параметрів решітки а, b і с, які дорівнюють $8,218 \text{ \AA} \pm 0,002 \text{ \AA}$, $8,218 \text{ \AA} \pm 0,002 \text{ \AA}$ і $36,06 \text{ \AA} \pm 0,01 \text{ \AA}$, і значеннями α , β і γ , які дорівнюють 90° ; і

виділення кристалічної форми 1 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду.

Ще один варіант здійснення включає кристалічну форму 1 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду, одержану способом згідно з попереднім варіантом здійснення.

Ще один варіант здійснення включає спосіб одержання кристалічної форми 1 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду, що включає: одержання 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду; надання суміші, що містить 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксамід і 2-пропанол при приблизно 82°C , де 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксамід повністю розчинений у 2-пропанолі;

ініціювання появи кристалічної форми 1 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду в суміші, за допомогою зниження температури, де кристалічна форма 1 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду, коли при її виділенні і дослідженні при приблизно -100°C у відношенні тетрагональної кристалографічної системи і просторової групи $P4_32_12$ під дією випромінювання при $0,7107 \text{ \AA}$, характеризується відповідними значеннями параметрів решітки а, b і с, які дорівнюють $8,218 \text{ \AA} \pm 0,002 \text{ \AA}$, $8,218 \text{ \AA} \pm 0,002 \text{ \AA}$ і $36,06 \text{ \AA} \pm 0,01 \text{ \AA}$, і значеннями α , β і γ , які дорівнюють 90° ; і

виділення кристалічної форми 1 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду.

Ще один варіант здійснення включає кристалічну форму 1 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду, одержану способом згідно з попереднім варіантом здійснення.

У способі одержання кристалічної форми 1 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду, що включає взаємодію кислотної або двокистотної солі 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду з основою і кристалізацію або перекристалізацію 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду до кристалічної форми 1 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду, ще один варіант здійснення даного винаходу включає кристалізацію або перекристалізацію кристалічної форми 1 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду з твердої, напівтвердої, воскоподібної або масляної форми 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду, яку змішують з одним або більше розчинниками з реакції депротонування.

Ще один варіант здійснення включає кристалічну форму 1 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду, одержану способом згідно з попереднім варіантом здійснення.

У способі одержання кристалічної форми 1 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду, що включає взаємодію дигідрохлориду 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду з бікарбонатом натрію у воді і н-бутанолі і подальшу кристалізацію кристалічної форми 1 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду з 2-пропанолу, ще один варіант здійснення даного винаходу включає кристалізацію кристалічної форми 1 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду з твердої, напівтвердої,

воскоподібної або масляної форми 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду, яку змішують з водою або н-бутанолом.

Ще один варіант здійснення включає кристалічну форму 1 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду, одержану способом згідно з попереднім варіантом здійснення.

5 Ще один варіант здійснення включає однокислотну або двокислотну сіль 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду для застосування при одержанні кристалічної форми 1 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду.

10 Ще один варіант здійснення включає дигідрохлорид 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду для застосування при одержанні кристалічної форми 1 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду.

Ще один варіант здійснення включає аморфний 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксамід для застосування при одержанні кристалічної форми 1 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду.

15 Ще один варіант здійснення включає кристалічну форму 2 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду для застосування при одержанні кристалічної форми 1 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

20 Даний винахід стосується виявлення кристалічної форми 1 2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду, у даному документі, який також називається АВТ-888, способів її одержання, способів її характеристики, композицій, що містять цю форму й одержаних з нею, і способів лікування раку з її застосуванням. Терміни «2-((R)-2-метилпіролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксамід» і «АВТ-888» використовуються взаємозамінно.

25 Термін «АВТ-888» без будь-яких ознак кристалічності або некристалічності, пов'язаних з ним, використовуваний у даному документі, означає аморфний АВТ-888, кристалічний АВТ-888, такий як кристалічна форма 1 АВТ-888 або кристалічна форма 2 АВТ-888, мікрокристалічний АВТ-888, АВТ-888 у розчині, напівтверду, воскоподібну або масляну форму АВТ-888, їх суміші і т.п.

30 Терміни «кристалічний» і «мікрокристалічний», використовувані в даному документі, означають «що мають повторюване розташування молекул, яке зберігається на довгому діапазоні або на площинах зовнішньої поверхні».

Термін «кристалічний АВТ-888», використовуваний у даному документі, означає конкретний кристалічний АВТ-888, включаючи кристалічний АВТ-888 згідно з даним винаходом, тобто кристалічну форму 1 АВТ-888.

35 Термін «кристалічний АВТ-888 згідно з даним винаходом», використовуваний у даному документі, означає кристалічну форму АВТ-888, термодинамічно найбільш стабільну при 25°C, тобто кристалічну форму 1 АВТ-888, яка, коли її досліджують при приблизно -100°C у відношенні тетрагональної кристалографічної системи і просторової групи $R4_32_12$ під дією випромінювання при 0,7107 Å, характеризується відповідними значеннями параметрів решітки a, b і c, які дорівнюють $8,218 \text{ Å} \pm 0,002 \text{ Å}$, $8,218 \text{ Å} \pm 0,002 \text{ Å}$ і $36,06 \text{ Å} \pm 0,01 \text{ Å}$ і значеннями α , β і γ , які дорівнюють 90°, або яка, коли її досліджують при приблизно 25°C під дією випромінювання при 1,54178 Å, характеризується картиною порошкової дифракції рентгенівських променів, що має відповідні значення 2θ , які дорівнюють приблизно 9,9°, 11,0° (1,0,1) і 11,8° (1,0,2), і не менше одного додаткового піка, що має відповідні значення 2θ , які дорівнюють приблизно 14,6° (1,0,4), 15,2° (1,1,0), 18,2° (1,1,4), 19,6° (1,1,5), 20,3° (1,0,7), 21,3° (1,1,6), 22,5° (1,0,8), 22,8° (2,0,3), 24,7° (1,0,9), 28,5° (2,1,6) і 29,1° (1,1,10), де більшість абсорбцій показані з їх відповідними значеннями індексу Міллера (h,k,l).

45 Термін «аморфний», використовуваний у даному документі, означає переохолоджену рідку речовину або в'язку рідину, яка виглядає як тверда речовина, але не має регулярно повторюваного розташування молекул, яке зберігається на довгому діапазоні. Аморфні речовини не мають точки плавлення, але вони розм'якшуються або течуть вище визначеної температури, відомої як температура склування.

Термін «напівтвердий АВТ-888», використовуваний у даному документі, означає комбінацію АВТ-888 і розчинника в стані, досить гелеподібному, щоб запобігати проникненню через напівпроникну мембрану або фільтр.

55 Вважається зрозумілим, що в тих випадках, коли положення піків додатково використовують для того, щоб ідентифікувати конкретну кристалічну форму деякої сполуки, коли з ними разом використовують параметри елементарної комірки даної сполуки, будь-яке положення піка або комбінація положень піків можуть бути використані для того, щоб додатково ідентифікувати конкретну кристалічну форму.

Якщо не зазначено інакше, у даному документі процентний вміст представлений як процентне відношення мас (маса/маса).

Термін «розчинник», використовуваний у даному документі, означає рідину, в якій деяка сполука є розчинною або досить частково розчинною при даній концентрації для того, щоб розчиняти або частково розчиняти дану сполуку.

Термін «антирозчинник», використовуваний у даному документі, означає рідину, в якій деяка сполука при даній концентрації є досить нерозчинною для того, щоб бути ефективним засобом для осадження цієї сполуки з розчину.

Розчинники й антирозчинники можна змішувати з розділенням або без розділення фаз.

Вважається зрозумілим, що, оскільки багато розчинників і антирозчинників містять забруднення, рівень забруднень, якщо вони присутні, у розчинниках і антирозчинниках для практичного застосування даного винаходу знаходиться при концентрації, досить низькій для того, щоб не заважати передбачуваному застосуванню того розчинника в якому вони присутні.

Термін «кислота», використовуваний у даному документі, означає сполуку, що має щонайменше один кислотний протон. Приклади кислот, прийнятних для практичного застосування даного винаходу, включають, але не обмежуються ними, хлористоводневу кислоту, бромистоводневу кислоту, трифтороцтову кислоту, трихлороцтову кислоту, сірчану кислоту, фосфорну кислоту і т.п.

Термін «основа», використовуваний у даному документі, означає сполуку, здатну приймати протон. Приклади основ, прийнятних для практичного застосування даного винаходу, включають, але не обмежуються ними, карбонат натрію, бікарбонат натрію, карбонат калію, бікарбонат калію, триетиламін, діізопропілетиламін і т.п.

Ініціювання появи кристалічної форми 1 АВТ-888 у суміші, що містить АВТ-888 і розчинник, в якому АВТ-888 є повністю розчинним, відоме як нуклеація (утворення ядер кристалізації).

Для практичного застосування даного винаходу нуклеацію можна викликати такими засобами, як видалення розчинника, зміна температури, додавання антирозчинника, що змішується з розчинником, додавання антирозчинника, що не змішується з розчинником, додавання затравочних кристалів кристалічної форми 1 АВТ-888, тертя або дряпання внутрішніх частин ємності, переважно, скляної ємності, в якій передбачають викликати нуклеацію, застосовуючи такі засоби, як скляний стрижень або скляна кулька або кульки або комбінація вищевказаного.

Для практичного застосування даного винаходу за нуклеацією може йти ріст кристалів, нуклеація може супроводжуватися ростом кристалів або ріст кристалів може йти за нуклеацією і супроводжувати її; у процесі цього й в результаті цього збільшується процентний вміст кристалічної форми 1 АВТ-888.

Передбачається зрозумілим, що затравка (затравочні кристали) кристалічної форми 1 АВТ-888, яка переноситься по повітрю може також викликати нуклеацію в суміші кристалічної форми АВТ-888 і розчинника, в якому АВТ-888 є повністю розчинним.

Термін «затравочний кристал», використовуваний у даному документі, означає конкретну кристалічну форму речовини, що має масу. Передбачається зрозумілим, що такий кристал може бути достатньо малим для того, щоб бути перенесеним по повітрю або бути невидимим для неозброєного ока.

Термін «виділення», використовуваний у даному документі, означає відділення кристалічної форми 1 АВТ-888 від розчинника, антирозчинника або суміші розчинника й антирозчинника. Звичайно це здійснюють такими засобами, як центрифугування, фільтрування з вакуумом або без нього, фільтрування при позитивному тиску, перегонка (відгін, дистиляція), випарювання (випар) або їх комбінація.

Терапевтично прийнятні кількості кристалічної форми 1 АВТ-888 залежать від суб'єкта, що приймає лікування, розладу, що піддається лікуванню, і його тяжкості, композиції, що її містить, часу введення, шляху введення, тривалості лікування, її сили, швидкості її кліренсу і від того, вводять або ні разом з нею інший лікарський засіб. Кількість кристалічної форми 1 АВТ-888, застосовувана для виготовлення композиції для щоденного введення пацієнту в одній дозі або в розділених дозах становить від приблизно 0,03 до приблизно 200 мг/кг маси тіла. Однодозові композиції містять ці кількості або комбінації їх часткових одиниць.

Кристалічну форму 1 АВТ-888 можна вводити з ексципієнтом або без нього. Ексципієнти включають, але не обмежуються ними, наприклад, інкапсулюючі матеріали і добавки, такі як прискорювачі усмоктування, антиоксиданти, зв'язуючі, буфери, покривні засоби, забарвлювальні засоби, розріджувачі, дезінтегруючі засоби, емульгатори, екстендери, наповнювачі, віддушки, зволожувачі, мастильні засоби, ароматизатори, консерванти,

пропеленти, вивільняючі засоби, стерилізуючі засоби, підсолоджувачі, солюбілізатори, змочувальні засоби, їх суміші і т.п.

Експіцієнти для одержання композицій, що містять кристалічну форму 1 АВТ-888 або виготовлених з нею, для введення перорально у твердій лікарській формі включають, наприклад, агар, альгінову кислоту, гідроксид алюмінію, бензиловий спирт, бензилбензоат, 1,3-бутиленгліколь, карбомери, касторову олію, целюлозу, ацетат целюлози, масло-какао, кукурудзяний крохмаль, кукурудзяну олію, бавовняну олію, кросповідон, дигліцериди, етанол, етилцелюлозу, етиллаурат, етилолеат, складні ефіри жирних кислот, желатин, олію зародків, глюкозу, гліцерин, масло земляних горіхів, гідроксипропілметилцелюлозу, ізопропанол, ізотонічний розчин солі, лактозу, гідроксид магнію, стеарат магнію, солод, маніт, моногліцериди, оливкову олію, арахісове масло, калій-фосфатні солі, картопляний крохмаль, повідон, пропіленгліколь, розчин Рингера, сафлорову олію, кунжутну олію, натрій-карбоксиметилцелюлозу, натрій-фосфатні солі, лаурилсульфат натрію, натрій-сорбіт, соєву олію, стеаринові кислоти, стеарилфумарат, цукрозу, поверхнево-активні речовини, тальк, трагакант, тетрагідрофурфуриловий спирт, тригліцериди, воду, їх суміші і т.п.

Експіцієнти для одержання композицій, що містять кристалічну форму 1 АВТ-888 або виготовлених з нею, для очного або перорального введення в рідких лікарських формах, включають, наприклад, 1,3-бутиленгліколь, касторову олію, кукурудзяну олію, бавовняну олію, етанол, складні ефіри жирних кислот сорбітану, олію зародків, масло земляних горіхів, гліцерин, ізопропанол, оливкову олію, поліетиленгліколі, пропіленгліколь, кунжутну олію, воду, їх суміші і т.п.

Експіцієнти для одержання композицій, що містять кристалічну форму 1 АВТ-888 або виготовлених з нею, для осмотичного введення включають, наприклад, хлор-фтор-вмісні вуглеводні, етанол, воду, їх суміші і т.п.

Експіцієнти для одержання композицій, що містять кристалічну форму 1 АВТ-888 або виготовлених з нею, для парентерального введення включають, наприклад, 1,3-бутандіол, касторову олію, кукурудзяну олію, бавовняну олію, декстрозу, олію зародків, масло земляних горіхів, ліпосоми, олеїнову кислоту, оливкову олію, арахісове масло, розчин Рингера, сафлорову олію, кунжутну олію, соєву олію, фармакопейний (США) або ізотонічний розчин хлориду натрію, воду, їх суміші і т.п.

Експіцієнти для одержання композицій, що містять кристалічну форму 1 АВТ-888 або виготовлених з нею, для ректального або інтравагінального введення включають, але не обмежуються ними, масло-какао, поліетиленгліколь, віск, їх суміші і т.п.

Одержання АВТ-888 і його застосовність як інгібітору PARP описані в публікації патентної заявки США № 2006/0229289, що знаходиться в суспільній власності.

Гідрохлоридна сіль АВТ-888 розкрита в публікації патентної заявки США № 2006/0229289, що знаходиться в суспільній власності.

Кристалічна форма 1 АВТ-888 застосовна для введення в поєднанні з протираковими лікарськими засобами, такими як алкілувальні засоби, інгібітори ангіогенезу, антитіла, антиметаболіти, антими́тотичні засоби, антипроліферативні засоби, інгібітори авроракінази, інгібітори кінази Bcr-Abl, засоби, що модифікують біологічну реакцію, інгібітори циклін-залежної кінази, інгібітори клітинного циклу, інгібітори циклооксигенази-2, інгібітори рецептора гомолога лейкозного вірусного онкогену (Erb2), інгібітори факторів росту, інгібітори білка теплового шоку (HSP)-90, інгібітори гістон-деацетилази (HDAC), засоби гормональної терапії, імунологічні засоби, інтеркалюючі антибіотики, інгібітори кіназ, інгібітори мішені рапоміцину ссавців, інгібітори мітоген-активованої кінази, регульованої позаклітинним сигналом, нестероїдні протизапальні лікарські засоби (NSaiD's), платинові хіміотерапевтичні засоби, інгібітори порожньо-подібних кіназ, протеосомні інгібітори, аналоги пуринів, аналоги піримідинів, інгібітори рецептора тирозинкінази, ретиноїдно-дельтоїдні рослинні алкалоїди, інгібітори топоізомерази і т.п.

Алкілувальні агенти включають алтретамін, AMD-473, AP-5280, апазиквон, бендамустин, бросталіцин, бусульфамід, карбоквон, кармустин (BCNU), хлорамбуцил, Клоретазин™ (VNP 4010 1M), циклофосфамід, декарбазин, естрамустин, фотемустин, глюфосфамід, іфосфамід, KW-2170, ломустин (CCNU), мафосфамід, мелфалан, мітобронітол, мітолактол, німустин, мехлоретамін-N-оксид, ранімустин, темозоломід, препарат тіотепу, треосульфамід, трофосфамід і т.п.

Інгібітори ангіогенезу включають інгібітори тирозинкінази специфічного ендотеліального рецептора (Tie-2), інгібітори рецептора епідермального фактора росту (EGFR), інгібітори рецептора інсулінового ростового фактора-2 (IGF-2), інгібітори металопротеїнази-2 матриксу (MMP-2), інгібітори металопротеїнази-9 матриксу (MMP-9), інгібітори рецептора

тромбоцитарного ростового фактора (PDGFR), інгібітори тирозинкінази рецептора тромбоспондинових аналогів ростового фактора судинного ендотелію (VEGFR) і т.п.

Інгібітори авроракінази включають AZD-1152, MLN-8054, VX-680 і т.п.

Інгібітори кінази Bcr-Abl включають ДАЗАТИНІБ® (BMS-354825), ГЛІБЕК® (імаїніб) і т.п.

5 Інгібітори CDK включають AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, флавопіридол, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, селіцикліб (CYC-202, R-росковітин), ZK-304709 і т.п.

10 Інгібітори COX-2 включають АВТ-963, АРКОКСІА® (еторикоксиб), БЕКСТРА® (вальдекоксиб), BMS347070, ЦЕЛЕБРЕКС™ (целекоксиб), COX-189 (люміракоксиб), СТ-3, ДЕРАМАКС® (деракоксиб), JTE-522, 4-метил-2-(3,4-диметилфеніл)-1-(4-сульфамойлфеніл-1H-пірол), МК-663 (еторикоксиб), NS-398, парекоксиб, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, BLOKS® (профекоксиб) і т.п.

15 Інгібітори EGFР включають ABX-EGF, анти-EOPr-імуноліпосоми, EGF-вакцину, EMD-7200, ЕРБИТУКС® (цетуксимаб), HR3, IgA-антитіла, ІРЕСА® (гефітініб), ТАПЦЕВА® (ерлотиніб або OSI-774), TP-38, гібридний білок EGFR, ТАЙКЕРБ® (лапатиніб) і т.п.

20 Інгібітори рецептора Erb2 включають CP-724-714, CI-1033 (канертипіб), Герцептин® (трастузумаб), ТАЙКЕРБ® (лапатиніб), ОМНІТАРГ® (2C4, пертузумаб), ТАК-165, GW-572016 (лонафарніб), GW-282974, ЕКВ-569, PI-166, dHER2 (HER2-вакцину), APC-8024 (HER-2-вакцину), анти-HER/2neu біспецифічні антитіла, B7.her2lg3, AS FIER2 трифункціональні біспецифічні антитіла, mAB AR-209, mAB 2B-1 і т.п.

Інгібітори гістон-деацетилази включають депсипептид, LAQ-824, MS-275, трапоксин, субероїланілід гідроксамової кислоти (SAHA), TSA, вальпроєву кислоту і т.п.

25 Інгібітори HSP-90 включають 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, гелданаміцин, IPI-504, KOS-953, МІКОГРАБ®, NCS-683664, PU24FC1, PU-3, радицикол, SNX-2112, STA-9090 VER49009 і т.п.

Інгібітори MEK включають ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 і т.п.

Інгібітори mTOR включають AP-23573, CCI-779, еверолімус, RAD-001, рапаміцин, темсиролімус і т.п.

30 Нестероїдні протизапальні лікарські засоби включають АМІГЕСИК® (салсалат), ДОЛОБІД® (дифлунісал), МОТРИН® (ібупрофен), ОРУДИС® (кетопрофен), РЕЛАФЕН® (набуметон), ФЕЛДЕН® (піроксикам), крем з ібупрофеном, АЛІВ® і НАПРОСИН® (напроксен), ВОЛЬТАРЕН® (диклофенак), ІНДОЦИН® (індометацин), КЛІНОРИЛ® (суліндак), ТОЛЕКТИН® (толметин), ЛОДИН® (етодоллак), ТОРАДОЛ® (кеторолак), ДАЙПРО® (оксапрозин) і т.п.

Інгібітори PDGFR включають C-451, CP-673, CP-868596 і т.п.

35 Платинові хіміотерапевтичні засоби включають цисплатин, ЕЛОКСАТИН® (оксалиплатин), ептаплатин, лобаплатин, недаплатин, ПАРАПЛАТИН® (карбоплатин), сатраплатин і т.п.

Інгібітори порожньо-подібних кіназ включають BI-2536 і т.п.

Аналоги тромбоспондину включають АВТ-510, АВТ-567, АВТ-898, TSP-1 і т.п.

40 Інгібітори VEGFR включають АВАСТИН® (бевацизумаб), АВТ-869, АЕЕ-788, АНГІОЗИМ™, акситиніб (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, ІМ-862, Макуген (пегаптаніб), НЕКСАВАР® (сорафеніб, BAY43-9006), пазопаніб (GW-786034), (PTK-787, ZK-222584), СУТЕНТ® (сунітиніб, SU-11248), VEGF-trap, ваталаніб, ЗАКТИМА™ (вандетаніб, ZD-6474) і т.п.

45 Антиметаболіти включають препарат АЛІМТА® (динатрій-пеметрексед, LY231514, МТА), 5-азацитидин, препарат КСЕЛОДА® (капецитабін), кармофур, ЛЕУСТАТ® (кладрибін), клофарабін, цитарабін, цитарабін-оксфосфат, цитозинурабінозид, децитабін, дефероксамін, доксифлуридин, ефлорнітин, EICAR, еноцитабін, етинілцитидин, флударабін, гідроксисечовину, 5-фтроурацил (5-FU) окремо або в комбінації з лейковорином, ГЕМЗАР® (гемцитабін), гідроксисечовину, АЛКЕРАН® (мелфалан), меркаптопурин, 6-меркаптопуринрибозид, метотрексат, мікофенолову кислоту, неларабін, нолатрексед, окфосат, пелітрексол, пентостатин, ралтитрексед, Рибаварин, 50 триапін, триметрексед, S-1, тіазофуридин, тегафур, TS-1, відарабін, UFT і т.п.

Антибіотики включають інтеркалюючі антибіотики акларубіцин, актиноміцин D, амрубіцин, анаміцин, адриаміцин, БЛЕНОКСАН® (блеоміцин), даунорубіцин, КЕЛІКС® або МІОЦЕТ® (доксорубіцин), елсамітруцин, епірбуцин, гларбуїцин, ЗАВЕДОС® (ідарубіцин), мітоміцин C, неморубіцин, неокарциностантин, пепломіцин, пірарубіцин, ребекаміцин, стимуламер, 55 стрептозоцин, ВАЛЬСТАР® (вальрубіцин), зиностантин і т.п.

Інгібітори топоізомерази включають акларубіцин, 9-амінокамптотецин, амонафід, амсакрин, бекатекарин, белотекан, BN-80915, КАМПТОЗАР® (гідрохлорид іринотекану), камптотецин, КАРДІОКСАН® (дексразоксан), дифломотекан, едотекарин, ЕЛЕНС® або ФАРМОУБІЦИН® (епірубіцин), етопозид, ексатекан, 10-гідроксикамптотецин, гіматекан, луртотекан, мітоксантрон, 60 оратекан, пірарбуцин, піксантрон, рубітекан, собузоксан, SN-38, тафлупозид, топотекан і т.п.

Антитіла включають АВАСТИН® (бевацизумаб), CD40-специфічні антитіла, chTNT-1/B, денозумаб, ЕРБИТУКС® (цетуксимаб), HUMAX-CD4® (заноліумаб), IGF1R-специфічні антитіла, лінтузумаб, ПАНОРЕКС® (едреколомаб), РЕНКАРЕКС® (WX G250), РИТУКСАН® (ритуксимаб), тициліумаб, трастузумаб і т.п.

5 Засоби гормональної терапії включають АРІМІДЕКС® (анастрозол), АРОМАЗИН® (екземестан), арзоксифен, КАСОДЕКС® (бікалутамід), ЦЕТРОТИД® (цетрорелікс), дегарелікс, деслорелін, ДЕСОПАН® (трилостан), дексаметазон, ДРОГЕНІЛ®, (флутамід), препарат ЕВІСТА® (ралоксифен), фадрозол, ФАРЕСТОН® (тореміфен), ФАЗЛОДЕКС® (фулвестрант), ФЕМАРА®, (летрозол), форместан, глюкокортикоїди, ГЕКТОРОЛ® або РЕНАГЕЛЬ® (доксеркальциферол),
10 лазофоксифен, ацетат леупроліду, МЕГЕЙС® (мегестерол), МІФЕПРЕКС® (міфепристон), НІЛАНДРОН™ (нілутамід), НОЛВАДЕКС® (цитрат тамоксифену), ПЛЕНАКСИС™ (абарелікс), преднізон, ПРОПЕЦІЯ® (фінастерид), трилостан, СУПРЕФАКТ® (бусерелін), ТРЕЛСТАР® (рилизинг-гормон лютеїнізованого гормону (LHRH)), вантас, ВЕТОРИЛ®, (трилостан або модрастан), ЗОЛАДЕКС® (фосрелін, гозерелін) і т.п.

15 Дельтоїди і ретиноїди включають сеокальцитол (ЕВ1089, СВ1093), лексакальцитрол (КН1060), фенретинід, ПАНРЕТИН® (алітретиноїн), АТРАГЕН® (ліпосомальний третиноїн), ТАРГРЕТИН® (бексаротен), LGD-1550 і т.п.

Рослинні алкалоїди включають, але не обмежуються ними, вінкрисдин, вінбластин, віндезин, вінорелбін і т.п.

20 Протеосомні інгібітори включають Велкейд® (бортезоміб), MG132, NPI-0052, PR-171 і т.п.

Приклади імунотерапевтичних засобів включають інтерферони й інші засоби, що підвищують імунітет. Інтерферони включають інтерферон альфа, інтерферон альфа-2а, інтерферон альфа-2b, інтерферон бета, інтерферон гама-1а, АКТИМУН® (інтерферон гама-1b) або інтерферон гама-n1, їх комбінації і т.п. Інші засоби включають АЛЬФАФЕРОН®, ВАР-002, БЕРОМУН® (тазонермін), БЕКСАР® (тозитумомаб), КамПат® (алемтузумаб), СТЛА4 (антиген-4 цитотоксичних лімфоцитів), декарбазин, денілейкін, епратузумаб, ГРАНОЦИТ® (ленограстим), лентинан, лейкоцитарний альфа-інтерферон, іміхімод, MDX-010, меланомну вакцину, мітумомаб, молграмостим, МІЛОТАРГ™ (гемтузумаб озогаміцин), НЕЙПОГЕН® (філграстим),
25 ОпсоVac-CL, ОваРекс® (ореговомаб), пемтумомаб (Y-muHMFG1), ПРОВЕНДЖ®, сарграмостим, сизофілан, тецелейкін, ТераЦис®, убенімекс, ВІРУЛІЗИН®, Z-100, WF-10, ПРОЛЕЙКІН® (альдеслейкін), ЗАДАКСИН® (тималфазин), ЗЕНАПАКС® (даклизумаб), ЗЕВАЛІН® (⁹⁰Y-Ібритумомаб тіуксетан) і т.п.

Засоби, що модифікують біологічну реакцію, являють собою речовини, які модифікують захисні механізми живих організмів або біологічні реакції, такі як виживання, ріст або диференціювання тканинних клітин, спрямовуючи їх так, щоб вони мали протипухлинну активність; вони мали крестин, лентинан, сизофілан, піцибаніл PF-3512676 (CpG-8954),
35 убенімекс і т.п.

Аналоги піримідинів включають цитарабін (ара С або Арабінозид С), цитозинурабінозид, доксифлуридин, препарат ФЛУДАРА® (флударабін), 5-FU (5-фторурацил), флоксуридин,
40 ГЕМЗАР® (гемцитабін), ТОМУДЕКС® (ралтитрексед), ТРОКСАТИЛ™ (триацетилуридин троксицитабін) і т.п.

Аналоги пуринів включають ЛАНБІС® (тіогуанін) і ПУРИ-НЕТОЛ® (меркаптопурин).

Антимітотичні засоби включають батабулін, епотилон D (KOS-862), N-(2-((4-гідроксифеніл)аміно)піридин-3-іл)-4-метоксибензолсульфонамід, іксабепілон (BMS 247550),
45 паклітаксел, ТАКСОТЕР® (доцетаксел), PNU100940 (109881), патупілон, XRP-9881, вінфлюнін, ZK-EPO і т.п.

Сполуки згідно з даним винаходом також призначені для застосування як радіосенсибілізатори, що підвищують ефективність променевої терапії. Приклади променевої терапії включають, але не обмежуються ними, зовнішню променеву терапію, дистанційну променеву терапію (телетерапію), близькофокусну променеву терапію (брахітерапію) і променеву терапію з закритими і відкритими джерелами.

Крім того, кристалічну форму 1 АВТ-888 можна поєднувати з іншими хіміотерапевтичними засобами, такими як АБРАКСАН™ (АВІ-007), АВТ-100 (інгібітор фарнезилтрансферази), АДВЕКСИН®, АЛТОКОР® або МЕВАКОР® (ловастатин), АМПЛІГЕН® (полі-І:полі-С12U, синтетична РНК), АПТОЗИН™ (ексисулінд), АРЕДІЯ® (памідренова кислота), арглабін, L-аспаригіназа, атаместан (1-метил-3,17-діонандросту-1,4-дієн), ЕЙВІДЖ® (тазаротен), АVE-8062, ВЕС2 (мітумомаб), кахектин або кахексин (фактор некрозу пухлин), канваксин (вакцина),
55 SeaVac™ (вакцина проти раку), ЦЕЛЕЙК® (целмолейкін), ЦЕПЛЕН® (дигідрохлорид гістаміну), ЦЕРВАРИКС™ (вакцина проти вірусу папіломи людини), СНОР® (С: ЦИТОКСАН® (циклофосфамід); Н: АДРІАМІЦИН® (гідроксидоксорубіцин); О: Вінкрисдин (ОНКОВІН®); Р:

преднізон), CyPat™, комбрестатин A4P, DAB(389)EGF або TransMID-107R™ (дифтеротоксини), дакарбазин, дактиноміцин, 5,6-диметилксантенон-4-оцтова кислота (DMXAA), еніпурацил, ЕВІЗОН™ (лактат скваламіну), ДИМЕРИЦИН® (Т4N5 ліпосомальний лосьйон), дискодермолід, DX-8951f (мезилат ексатекану), ензастаурин, ЕР0906, ГАРДАСИЛ® (чотиривалентна
 5 рекомбінантна вакцина проти вірусу папіломи людини (типи 6, 11, 16, 18)), гастриммун, генасенс, GМK (гангліозид-кон'югатна вакцина), GVAX® (вакцина проти раку простати), галофугінон, гістрелін, гідроксикарбамід, ібандронова кислота, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (цинтредекіну бесудотокс), IL-13-псевдомонадний екзотоксин, інтерферон-α, інтерферон-γ, ДЖУНОВАН™ або МЕПАКТ™ (міфамуртид), лонафарніб, 5,10-
 10 метилентетрагідрофолат, мілтефозин (гексадецилфосфохолін), НЕОВАСТАТ® (АЕ-941), НЕУТРЕКСИН® (глюкуронат триметрексату), НІПЕНТ® (пентостатин), ОНКОНАЗА® (фермент рибонуклеази), ОНКОФАГ® (вакциноterapia меланому), ОнкоВакс (вакцина IL-2), ОРАТЕЦИН™ (рубітекан), ОСИДЕМ® (клітинний лікарський засіб на основі антитіл), ОваРекс® МАb (мишаче моноклональне антитіло), паклітаксел, ПАНДИМЕКС™ (агліконові сапоніни з женьшеню, що
 15 містять 20(S)протопанаксادیол (аРРD) і 20(S)протопанаксатріол (аРРТ)), панітумумаб, ПАНВАК®-VF (дослідницька протиракова вакцина), пегаспаргазу, ПЕГ-Інтерферон А, феноксодіол, прокарбазин, ребімастат, РЕМОВАБ® (катумаксомаб), РЕВЛІМІД® (леналідомід), RSR13 (ефапроксирал), СОМАТУЛІН® LA (ланреотид), СОРІАТАН® (ацитретин), стауроспорин (Streptomyces staurospores), талабостат (PT100), ТАГРЕТИН® (бексаротен), Таксопрексин®
 20 (DNA-паклітаксел), ТЕЛЦИТА™ (TLK286), теміліфен, ТЕМОДАР® (темозоломід), тесміліфен, талідомід, ТЕРАТОП® (STn-KLH), тимітак (дигідрохлорид 2-аміно-3,4-дигідро-6-метил-4-оксо-5-(4-піридилтіо)хіназоліну), TNFerade™ (аденовектор: ДНК-носій, що містить ген фактора некрозу пухлин α), ТРАКЛІР® або ЗАВЕСКА® (бозентан), третиніоін (Ретин-І), тетрандрин, ТРИЗЕНОКС® (триоксид миш'яку), ВІРУЛІЗИН®, україн (похідне алкалоїдів з рослини чистотілу великого),
 25 вітаксин (анти-альфа-V-бета-3 антитіло), ЕКСЦИТРИН® (мотексафін-гадоліній), КСИНЛЕЙ™ (атрасентан), КСІОТАКС™ (паклітаксел поліглумекс), ІОНДЕЛІС™ (трабектедин), ZD-6126, ЗИНЕКАРД® (дексразоксан), зомета (золедроновна кислота), зорубіцин і т.п.

Очікують, що кристалічна форма 1 АВТ-888 могла б інгібувати ріст клітин, що походять з раку або новотвору у дітей, включаючи ембріональну рабдоміосаркому, гострий лімфобласний
 30 лейкоз у дітей, гострий мієлогенний лейкоз у дітей, альвеолярну рабдоміосаркому у дітей, анапластичну епендимому у дітей, анапластичну великокліткову лімфому у дітей, анапластичну медулобластому у дітей, атипovu тератоїд/рабдоїдну пухлину центральної нервової системи у дітей, біфенотипний гострий лейкоз у дітей, лімфому Беркита у дітей, форми дитячого раку із сімейства пухлин Юїнга, такі як примітивні нейроектодермальні пухлини, дифузійну
 35 анапластичну пухлину Вільма у дітей, пухлину Вільма зі сприятливою гістологією у дітей, гліобластому у дітей, медулобластому у дітей, нейробластому у дітей, мієлоцитоматоз нейробластомного походження у дітей, пре-В-кліткові форми раку (такі як лейкоз) у дітей, остеосаркому у дітей, рабдоїдну пухлину нирок у дітей, рабдоміосаркому у дітей і Т-кліткові
 40 форми раку у дітей, такі як лімфома і рак шкіри, і т.п.

Наступні приклади приведені для надання того, що вважають найбільш застосовним і легко зрозумілим описом процедур і концептуальних аспектів даного винаходу.

ПРИКЛАД 1

Одержання кристалічної форми 1 АВТ-888

Суміш дигідрохлориду АВТ-888 (10 г) перемішували в насиченому бікарбонаті калію (50 мл) і
 45 н-бутанолі (50 мл) до повного розчинення дигідрохлориду АВТ-888. Водяний шар екстрагували другою порцією н-бутанолу, потім відділяли. Екстракти поєднували, промивали 15%-вим розчином хлориду натрію (50 мл) і концентрували. Концентрат тричі відганяли з гептаном (50 мл), розчиняли в 2-пропанолі (45 мл) при кип'ятінні зі зворотним холодильником і фільтрували в гарячому стані. Фільтрат охолоджували до температури навколишнього середовища при
 50 перемішуванні протягом 18 годин, охолоджували до 0-5°C, перемішували протягом 1 години і фільтрували. Осад на фільтрі промивали 2-пропанолом і сушили у вакуумній печі при 45-50°C у слабкому потоці азоту.

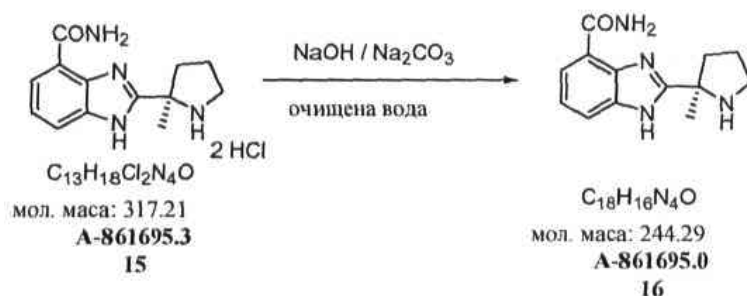
ПРИКЛАД 2

Одержання кристалічної форми 2 АВТ-888

Суміш АВТ-888 у метанолі, в якому АВТ-888 був повністю розчиненим, концентрували при
 55 приблизно 35°C і концентрат сушили до постійної маси.

ПРИКЛАД 3

Одержання кристалічної форми 1 АВТ-888



Стадія 1: 2-(2-метил-2-піролідино)-бензімідазол-4-карбоксамід 2HCl (сполуку 15) розчиняють у воді (3,5 кг на кг сполуки 15) при 20±5°C. Розчинення сполуки 15 у воді дає в результаті розчин із pH 0-1.

5 Стадія 2: Реакцію проводять при 20-25°C. Додають один еквівалент гідроксиду натрію, підвищуючи pH до 2-3 зі слабким виділенням тепла (при швидкому додаванні 1,0 еквівалента спостерігали 10°C). Це дає розчин, який залишається прозорим протягом декількох днів, навіть коли в нього додають як затравку кристали вільної основи. Додають 3 н NaOH (1,0 еквів., 1,25 кг на кг сполуки 15) і розчин фільтрують у кристалізатор/реактор.

10 Стадія 3: Потім протягом 2 годин у кристалізатор фільтрують 5%-вий Na₂CO₃ (1,5 еквів., 10,08 кг на кг сполуки 15). Нуклеація з'являється після додавання приблизно 1/6 частини розчину Na₂CO₃ (~0,25 еквів.).

15 Стадія 4: Перед відбором проб густу суспензію перемішують протягом не менше 15 хв (звичайно 1-4 години (2,5 мг/мл продукту в надосадовій рідині)). Суспензію фільтрують при 20°C і промивають 6 порціями води (кожна по 1,0 кг на кг сполуки 15). Кожну порцію промивної води наносили на верхню частину шару осаду на фільтрі і потім продавлювали крізь нього. Вологий шар осаду не перемішували.

20 Стадія 5: Потім сушать тверді речовини. Сушіння проводили при 50°C підтримуючи вакуум в апараті Cogeim при слабкому потоці азоту. Для поліпшення теплоперенесення до шару осаду в ньому залишали лопать мішалки. Для прискорення процесу сушіння один раз на годину її піднімали із шару і повертали, мінімізуючи можливе стирання кристалів, яке відбувається при постійному застосуванні мішалки.

25 В одному варіанті здійснення Стадії 1 об'єм води для розчинення дигідрохлориду (сполуки 15) становить приблизно 1,3 г води на г сполуки 15. В іншому варіанті здійснення Стадії 1 об'єм води для розчинення становить від приблизно 1,3 г до приблизно 4 г води на г сполуки 15. В іншому варіанті здійснення Стадії 1 об'єм води для розчинення становить від 1,3 г до 3,5 г води на г сполуки 15. В іншому варіанті здійснення Стадії 1 об'єм води для розчинення становить 3,5 г води на г сполуки 15.

30 В одному варіанті здійснення Стадії 2 після додавання розчину NaOH pH знаходиться між приблизно pH 11 і pH 10. В іншому варіанті здійснення pH знаходиться безпосередньо нижче 10. В іншому варіанті здійснення стадії 2 для нейтралізації проводили послідовні додавання NaOH і Na₂CO₃. Карбонат натрію має властивість забуферювати систему в діапазоні від 9,4 до 9,6, якщо додано 2,0 еквіваленти (разом) основи (передбачаючи стехіометричне перетворення Na₂CO₃ у NaHCO₃). В іншому варіанті здійснення Стадії 2 у перетворенні застосовують 6 н розчин NaOH (21%). В іншому варіанті здійснення Стадії 2 у перетворенні застосовують розчини Na₂CO₃ з концентрацією 15%.

35 В одному варіанті здійснення Стадії 3 додають 1,1 еквіваленту основи (1 еквів. NaOH і 0,1 еквів. Na₂CO₃). В іншому варіанті здійснення Стадії 3 додають від приблизно 1,1 до приблизно 1,34 еквіваленту основи. В іншому варіанті здійснення Стадії 3 додають більше 1,34 еквіваленту основи. В іншому варіанті здійснення додають 2,5 еквіваленти основи (1,0 еквів. NaOH плюс 1,5 еквів. Na₂CO₃).

40 В іншому варіанті здійснення Стадії 4 при промиванні застосовують 3 порції по 1 кг води на кг сполуки 15. В іншому варіанті здійснення Стадії 4 для збільшення часу контакту промивну воду перемішують із шаром осаду.

45 В іншому варіанті здійснення на розмір і міцність кристалів можна впливати, ініціюючи кристалізацію за допомогою додавання затравки раніше додавання першої порції (0,1 еквіваленту) карбонату натрію. В іншому варіанті здійснення до проведення кристалізації партію охолоджують. В іншому варіанті здійснення до реакції додають розчинник, що змішується, такий як етанол або ізопропанол.

50 Порошкову дифракцію рентгенівських променів проводили, застосовуючи рентгенівський дифрактометр XDS-2000, обладнаний рентгенівською трубкою 2 кВт із нормальним фокусом і

твердотілим германієвим детектором, охолоджуваним за допомогою ефекту Пельтьє (Scintag Inc., Sunnyvale, CA). Дані обробляли, застосовуючи комп'ютерну програму DMSNT (версія 1.37). Джерело рентгенівського випромінювання являло собою мідний філамент (Cu-K α при 1,54178 Å), що працював при 45 кВ і 40 мА. Настроювання гоніометра перевіряли щодня, застосовуючи корундовий стандарт. Зразок поміщали тонким шаром (без попереднього розтирання) на нульову пластину підкладки і безупинно сканували при швидкості 2° 2 θ на хвилину в діапазоні 2°-40° 2 θ .

Передбачається зрозумілим, що відносні інтенсивності висот піків на картині PXRD можуть змінюватися в залежності від таких перемінних, як температура, розмір або морфологія кристалів, спосіб одержання зразка або висота зразка в аналітичній комірці рентгенівського дифрактометра.

Передбачається зрозумілим, що положення піків, коли їх вимірюють з різними джерелами випромінювання, можуть бути різними. Наприклад, випромінювання Cu-K α , Mo-K α , Co-K α і Fe-K α , що мають довжини хвиль, які дорівнюють 1,54060 Å, 0,7107 Å, 1,7902 Å і 1,9373 Å, відповідно, можуть давати положення піків, які відрізняються від тих, які вимірюють з випромінюванням Cu-K α , яке має довжину хвилі, що дорівнює 1,5478 Å.

Термін «приблизно», що передує ряду положень піків, означає, що усі піки групи, якій він передує, зазначені в термінах кутових положень (два тета) із припустимою дисперсією, що дорівнює $\pm 0,1^\circ$, як зазначено Фармакопеею США, стор. 1843-1884 (1995). Дисперсія, що дорівнює $\pm 0,1^\circ$ призначена для застосування в тих випадках, коли порівнюють дві картини рентгенівської дифракції. На практиці, якщо дифракційному піку однієї картини приписують діапазон кутових положень (два тета), який дорівнює обмірюваному положенню піка $\pm 0,1^\circ$, і якщо ці діапазони положень піків перекриваються, тоді два піки вважають такими, що мають однакове кутове положення. Наприклад, якщо пік з однієї картини визначений у положенні $11,0^\circ$, то для цілей порівняння припустима дисперсія дозволяє приписати цьому піку положення в діапазоні $10,9^\circ$ - $11,1^\circ$.

Згідно з цим, наприклад, вираз «приблизно $9,9^\circ$, $11,0^\circ$ і $11,8^\circ$ і один або більше ніж один додаткових піків, що мають відповідні значення 2θ , які дорівнюють приблизно $14,6^\circ$, $15,2^\circ$, $18,2^\circ$, $19,6^\circ$, $20,3^\circ$, $21,3^\circ$, $22,5^\circ$, $22,8^\circ$, $24,7^\circ$, $28,5^\circ$ і $29,1^\circ$ », використане в даному документі, означає «приблизно $9,9^\circ$, приблизно $11,0^\circ$ і приблизно $11,8^\circ$ і один або більше ніж один додаткових піків, що мають відповідні значення 2θ , які дорівнюють приблизно $14,6^\circ$, приблизно $15,2^\circ$, приблизно $18,2^\circ$, приблизно $19,6^\circ$, приблизно $20,3^\circ$, приблизно $21,3^\circ$, приблизно $22,5^\circ$, приблизно $22,8^\circ$, приблизно $24,7^\circ$, приблизно $28,5^\circ$ і приблизно $29,1^\circ$ », і також означає « $9,9^\circ \pm 0,1^\circ$, $11,0^\circ \pm 0,1^\circ$ і $11,8^\circ \pm 0,1^\circ$ і один або більше ніж один додаткових піків, що мають відповідні значення 2θ , які дорівнюють приблизно $14,6^\circ \pm 0,1^\circ$, $15,2^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,2^\circ \pm 0,1^\circ$, $19,6^\circ \pm 0,1^\circ$, $20,3^\circ \pm 0,1^\circ$, $21,3^\circ \pm 0,1^\circ$, $22,5^\circ \pm 0,1^\circ$, $22,8^\circ \pm 0,1^\circ$, $24,7^\circ \pm 0,1^\circ$, $28,5^\circ \pm 0,1^\circ$ і $29,1^\circ \pm 0,1^\circ$ ».

Термін «приблизно», що передує значенню температури, означає дану температуру $\pm 2^\circ\text{C}$. Наприклад, приблизно 25°C означає $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ або 23°C - 27°C .

Тепловий потік вимірювали, застосовуючи диференціальний сканувальний калориметр (модель 2920) з робочою програмою Thermal Advantage версії 1. 1A (TA Instruments, New Castle, DE). Зразок (1-4 мг) зважували на алюмінієвій чашці, чашку закривали алюмінієвою кришкою, що мала прокол для виходу пари. Частково закупорену чашку поміщали в піч і нагрівали на відкритій плиті зі швидкістю $10^\circ\text{C}/\text{хв}$. Для калібрування температури і теплоти плавлення застосовували індієві стандарти. Аналіз даних проводили, застосовуючи окрему програму (Universal Analysis для Windows 2000/XP, версія 4.2E, TA Instruments, New Castle, DE).

Як показано на Фіг. 3, кристалічна форма 1 ABT-888, коли її нагрівали при $10^\circ\text{C}/\text{хв}$, демонструє єдине ендотермічне явище, що відповідає плавленню при $188,3^\circ\text{C}$. Багаторазові визначення показали точку плавлення $188,6 \pm 0,8^\circ\text{C}$.

Рамановські спектри вимірювали, застосовуючи лазерний раманівський спектрометр (RamanRxn1 HTS-785, 785-нм лазер ближнього інфрачервоного спектра і мікрозонд моделі HLS-L з програмою Holograms™ версії 4.004.0.0230 і Holomap™ версії 2.3.4, Kaiser Optical Systems, Inc., Ann Arbor, MI).

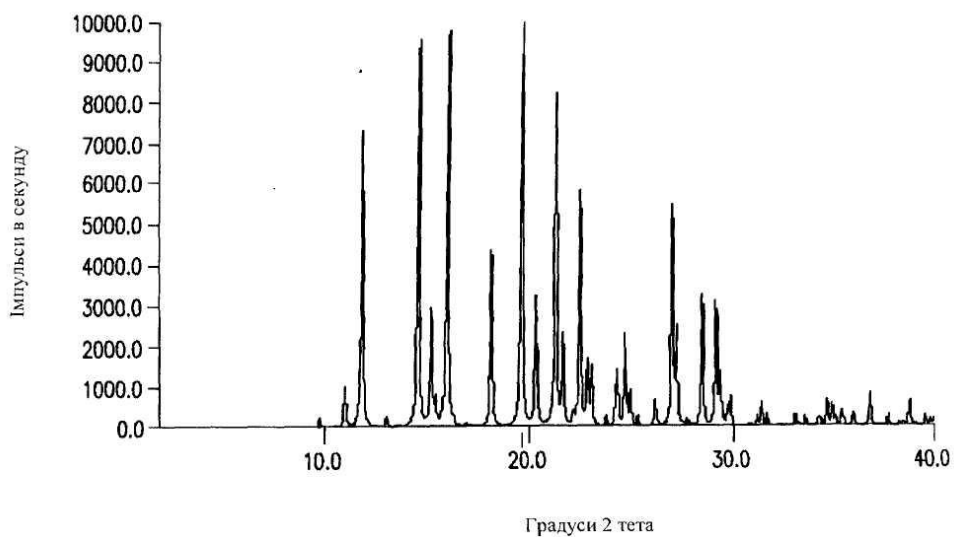
Інфрачервоні спектри пропущення твердих речовин одержували, застосовуючи Фур'є-трансформаційний інфрачервоний спектрометр (Nicolet Magna 750 FT-IR Spectrometer, Nicolet Instrument Corporation, Madison, WI), оснащений мікроскопом Nicolet NIC-PLAN і детектором, охолоджуваним рідким азотом. Зразок поміщали на дисковий тримач зразків розміром $13\text{ мм} \times 1\text{ мм}$ із BaF $_2$ і збирали результати 64 сканувань при розрізненні 4 см^{-1} .

Попередній виклад ілюструє даний винахід і не має на меті обмежити його розкритими варіантами здійснення. Передбачається, що варіанти і зміни, очевидні фахівцю в даній галузі, входять в обсяг і сутність даного винаходу, як визначено в пунктах формули винаходу.

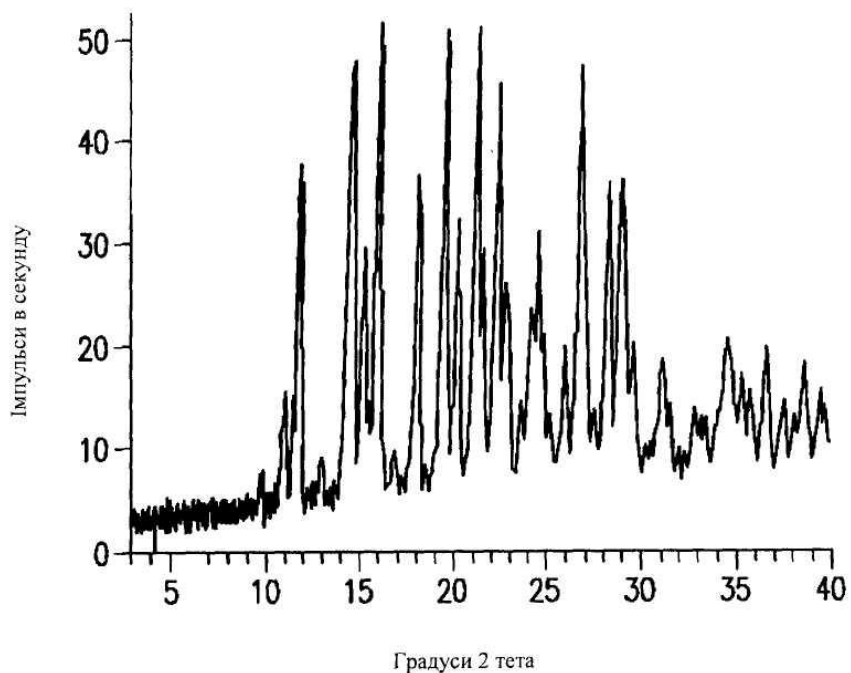
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Кристалічна форма 1 2-((R)-2-метилпіролідин-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду, яка при дослідженні при приблизно -100°C у відношенні тетрагональної кристалографічної системи і просторової групи $P4_32_12$ під дією випромінювання при $0,7107\text{\AA}$ характеризується відповідними значеннями параметрів решітки a , b і c , які дорівнюють $8,218\text{\AA}\pm 0,002\text{\AA}$, $8,218\text{\AA}\pm 0,002\text{\AA}$ і $36,06\text{\AA}\pm 0,01\text{\AA}$, і значеннями α , β і γ , які дорівнюють 90° .
2. Кристалічна форма 1 2-((R)-2-метилпіролідин-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду, яка при дослідженні при приблизно 25°C під дією випромінювання при $1,54178\text{\AA}$ характеризується картиною порошкової дифракції рентгенівських променів, що має відповідні значення 2θ , які дорівнюють приблизно $9,9^{\circ}$, $11,0^{\circ}$ і $11,8^{\circ}$, і один або більше ніж один додаткових піків, що мають відповідні значення 2θ , які дорівнюють приблизно $14,6^{\circ}$, $15,2^{\circ}$, $18,2^{\circ}$, $19,6^{\circ}$, $20,3^{\circ}$, $21,3^{\circ}$, $22,5^{\circ}$, $22,8^{\circ}$, $24,7^{\circ}$, $28,5^{\circ}$ і $29,1^{\circ}$.
3. Композиція, що містить ексципієнт і кристалічну форму 1 2-((R)-2-метилпіролідин-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду, яка при дослідженні при приблизно -100°C у відношенні тетрагональної кристалографічної системи і просторової групи $P4_32_12$ під дією випромінювання при $0,7107\text{\AA}$ характеризується відповідними значеннями параметрів решітки a , b і c , які дорівнюють $8,218\text{\AA}\pm 0,002\text{\AA}$, $8,218\text{\AA}\pm 0,002\text{\AA}$ і $36,06\text{\AA}\pm 0,01\text{\AA}$, і значеннями α , β і γ , які дорівнюють 90° .
4. Спосіб лікування раку в ссавця, при якому вводять ссавцю, в поєднанні з одним або більше додатковими протираковими лікарськими засобами або без них, терапевтично ефективну кількість кристалічної форми 1 2-((R)-2-метилпіролідин-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду, яка при дослідженні при приблизно 25°C під дією випромінювання при $1,54178\text{\AA}$ характеризується картиною порошкової дифракції рентгенівських променів, що має відповідні значення 2θ , які дорівнюють приблизно $9,9^{\circ}$, $11,0^{\circ}$ і $11,8^{\circ}$, і один або більше ніж один додаткових піків, що мають відповідні значення 2θ , які дорівнюють приблизно $14,6^{\circ}$, $15,2^{\circ}$, $18,2^{\circ}$, $19,6^{\circ}$, $20,3^{\circ}$, $21,3^{\circ}$, $22,5^{\circ}$, $22,8^{\circ}$, $24,7^{\circ}$, $28,5^{\circ}$ і $29,1^{\circ}$.
5. Спосіб одержання кристалічної форми 1 2-((R)-2-метилпіролідин-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду, при якому здійснюють: отримання суміші, що містить 2-((R)-2-метилпіролідин-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксамід і розчинник, де 2-((R)-2-метилпіролідин-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксамід повністю розчинений у розчиннику; ініціювання появи кристалічної форми 1 2-((R)-2-метилпіролідин-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду в суміші, причому дана кристалічна форма 1 2-((R)-2-метилпіролідин-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду при її виділенні і дослідженні при приблизно -100°C у відношенні тетрагональної кристалографічної системи і просторової групи $P4_32_12$ під дією випромінювання при $0,7107\text{\AA}$ характеризується відповідними значеннями параметрів решітки a , b і c , які дорівнюють $8,218\text{\AA}\pm 0,002\text{\AA}$, $8,218\text{\AA}\pm 0,002\text{\AA}$ і $36,06\text{\AA}\pm 0,01\text{\AA}$, і значеннями α , β і γ , які дорівнюють 90° .
6. Спосіб за п. 5, який додатково включає виділення кристалічної форми 1 2-((R)-2-метилпіролідин-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду.
7. Спосіб одержання кристалічної форми 1 2-((R)-2-метилпіролідин-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду, в якому здійснюють взаємодію кислотної або двокистотної солі 2-((R)-2-метилпіролідин-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду з основою і кристалізацію або перекристалізацію 2-((R)-2-метилпіролідин-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду з утворенням кристалічної форми 1 2-((R)-2-метилпіролідин-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду, причому кристалізацію або перекристалізацію кристалічної форми 1 2-((R)-2-метилпіролідин-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду проводять із твердої, напівтвердої, воскоподібної або масляної форми 2-((R)-2-метилпіролідин-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду, що змішують з одним або більше розчинниками з реакції депротонування.
8. Композиція, що містить ексципієнт і кристалічну форму 1 2-((R)-2-метилпіролідин-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-карбоксаміду, яка при дослідженні при приблизно 25°C під дією випромінювання при $1,54178\text{\AA}$ характеризується картиною порошкової дифракції рентгенівських променів, що має відповідні значення 2θ , які дорівнюють приблизно $9,9^{\circ}$, $11,0^{\circ}$ і $11,8^{\circ}$, і один або більше ніж один додаткових піків, що мають відповідні значення 2θ , які дорівнюють приблизно $14,6^{\circ}$, $15,2^{\circ}$, $18,2^{\circ}$, $19,6^{\circ}$, $20,3^{\circ}$, $21,3^{\circ}$, $22,5^{\circ}$, $22,8^{\circ}$, $24,7^{\circ}$, $28,5^{\circ}$ і $29,1^{\circ}$.
9. Спосіб лікування раку в ссавця, що включає введення ссавцю, в поєднанні з одним або більше додатковими протираковими лікарськими засобами або без них, терапевтично ефективної кількості кристалічної форми 1 2-((R)-2-метилпіролідин-2-іл)-1Н-бензімідазол-4-

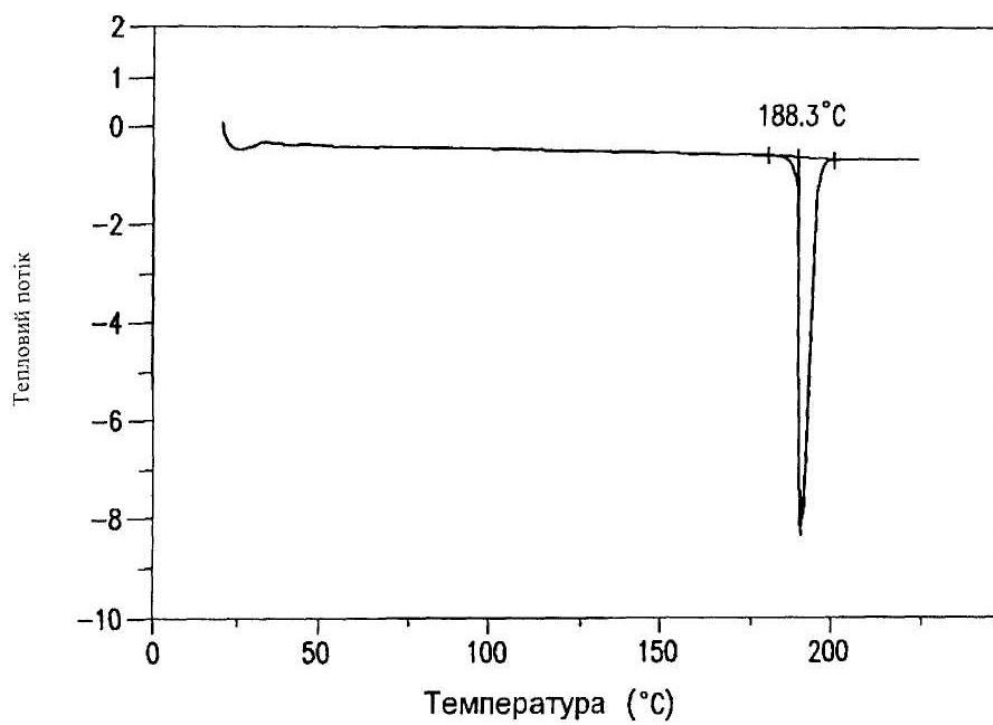
карбоксаміду, яка при дослідженні при приблизно $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ відносно тетрагональної кристалографічної системи і просторової групи $P4_32_12$ під дією випромінювання при $0,7107\text{ \AA}$ характеризується відповідними значеннями параметрів решітки a , b і c , які дорівнюють $8,218\text{ \AA} \pm 0,002\text{ \AA}$, $8,218\text{ \AA} \pm 0,002\text{ \AA}$ і $36,06\text{ \AA} \pm 0,01\text{ \AA}$, і значеннями α , β і γ , які дорівнюють 90° .



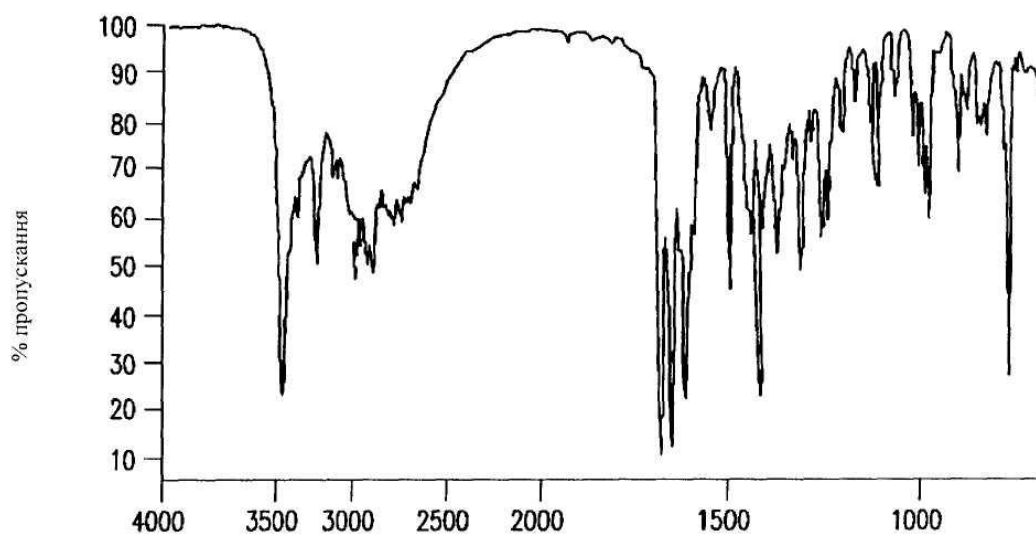
Фіг. 1



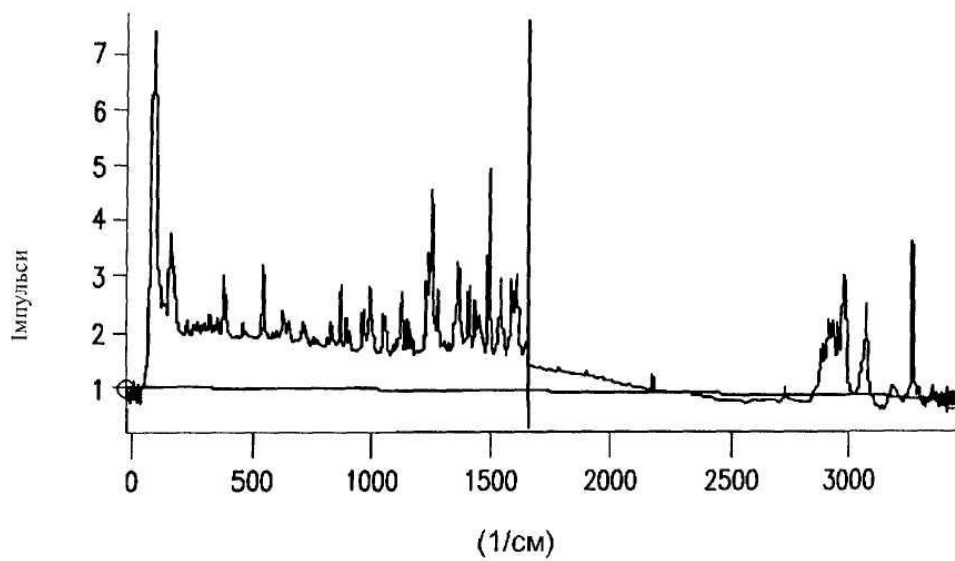
Фіг. 2



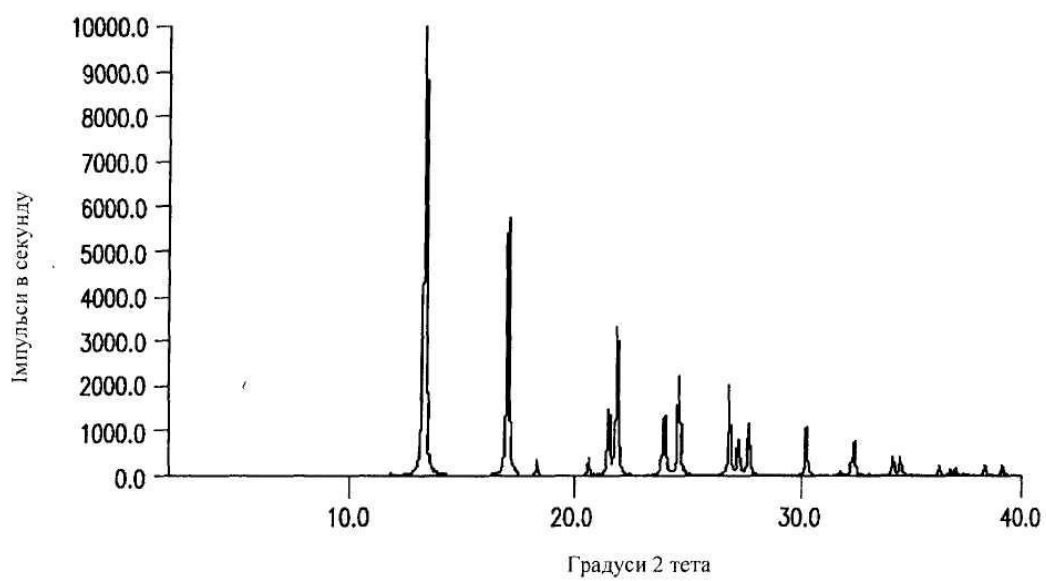
Фіг. 3



Фіг. 4



Фіг. 5



Фіг. 6

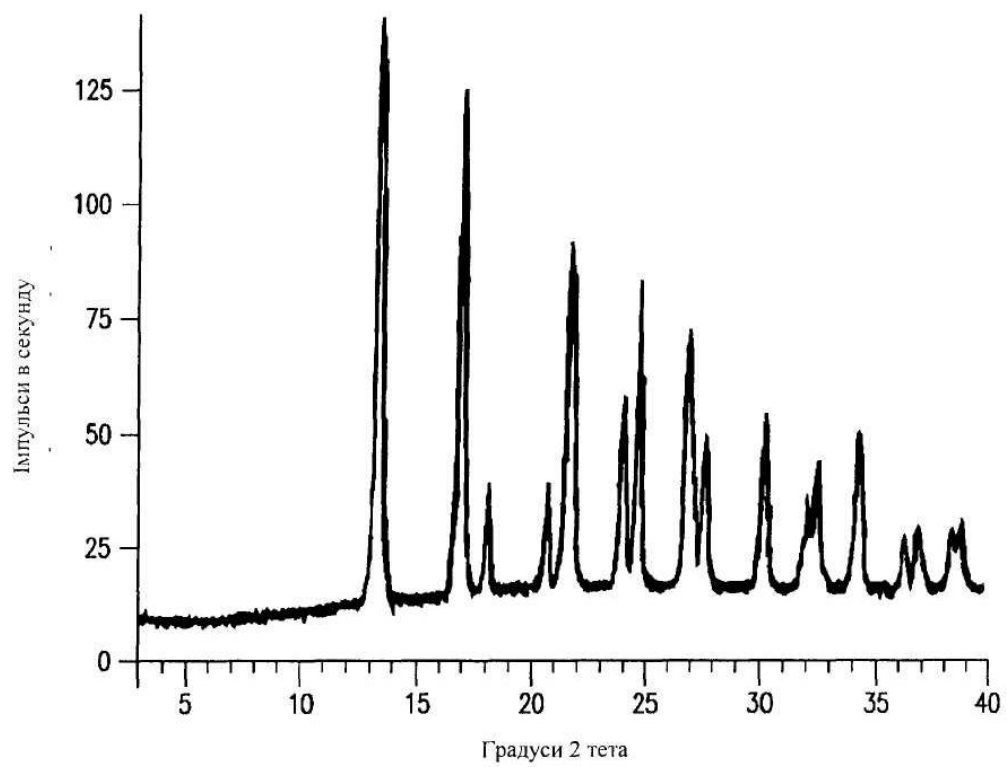


Fig. 7

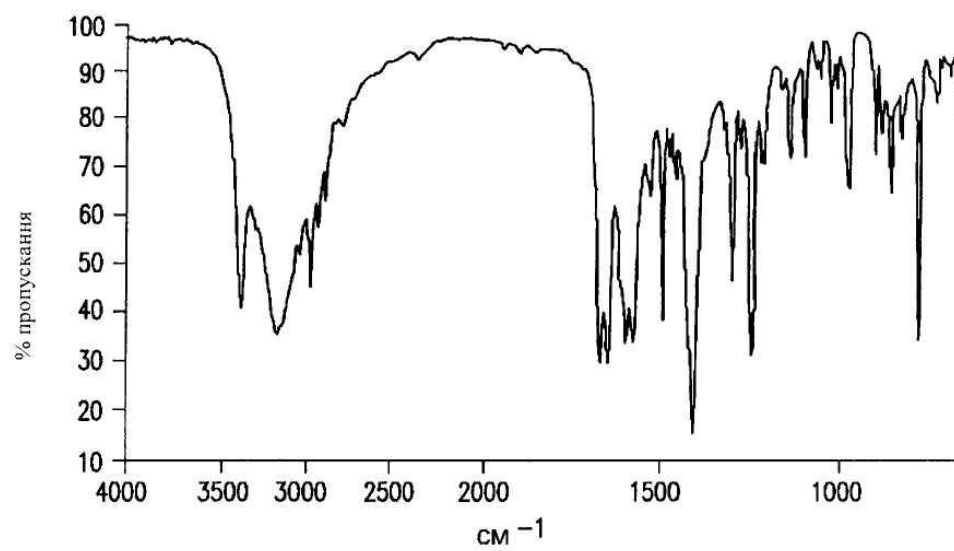
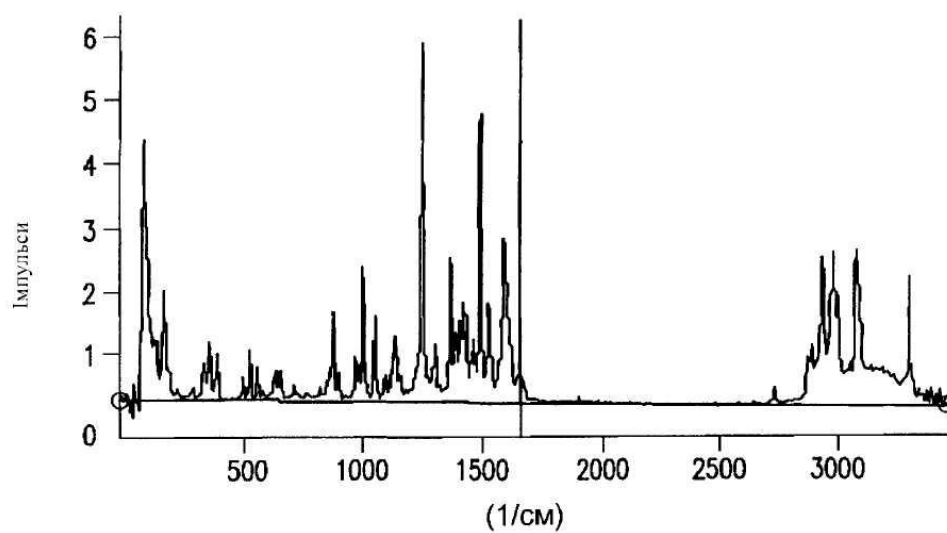


Fig. 8



Фіг. 9

Комп'ютерна верстка С. Чулій

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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