



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 60363

(13) C2

(51) 7 C07D239/94, A61K31/505

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) БЕЗВОДНІ І МОНОГІДРАТНІ ФОРМИ N-(3-ЕТИНІЛФЕНІЛАМІНО)-6,7-БІС(2-МЕТОКСІЕТОКСИ)-4- ХІ-
НАЗОЛІНАМІНУ МЕЗИЛАТУ

1

2

(21) 2000116681

(22) 08 04 1999

(24) 15 10 2003

(86) PCT/IB99/00612, 08 04 1999

(31) 60/083,441

(32) 29 04 1998

(33) US

(46) 15 10 2003, Бюл. № 10, 2003 р

(72) Аллен Дуглас Джон, US, Норріс Тімоті, US,
Регон Джеффри Уілпьям, US, Сантафіанос Дінос
Пол, US, Шенкер Раві Місор, US

(73) ОСІ ФАРМАСЬОТИКАЛЗ, ІНК, US

(56) WO 9630347, 03 10 96

(57) 1 Сполука, вибрана з безводних і гідратних
форм N-(3-етинілфеніл)-6,7- біс(2-метоксіетокси)-
4- хіназолінаміну мезилату2 Сполука за п 1, яка відрізняється тим, що ви-
щеназвана сполука являє собою безводну форму
N-(3-етинілфеніл)-6,7- біс(2-метоксіетокси)-4- хіна-
золінаміну мезилату3 Сполука за п 2, яка відрізняється тим, що ви-
щеназвана сполука являє собою поліморф А, що
характеризується наступними піками на порошко-
вий рентгенограмі

Пік№	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2 θ (°)Cu	6,3	7,15	9,8	13,4	13,7	18,05	18,9	19,6	20,0	21,35
d відстань	14,1	12,3	9,0	6,6	6,4	4,9	4,7	4,5	4,4	4,15
Пік№	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
2 θ (°)Cu	21,8	23,1	26,8							
d відстань	4,1	3,85	3,3							

4 Сполука за п 2, яка відрізняється тим, що вищеназвана сполука являє собою поліморф В, що характе-
ризується наступними піками на порошковий рентгенограмі

Пік№	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2 θ (°)Cu	5,4	8,8	13,4	13,7	15,3	15,7	17,4	17,8	18,4	18,8
d відстань	16,3	10,1	6,6	6,5	5,8	5,65	5,1	5,0	4,8	4,7
Пік№	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
2 θ (°)Cu	19,5	19,85	20,1	21,1	21,8	22,6	24,1	25,2	25,9	26,7
d відстань	4,55	4,5	4,4	4,2	4,1	3,9	3,7	3,5	3,4	3,3
Пік№	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
2 θ (°)Cu	28,3	30,9								
d відстань	3,1	2,9								

5 Сполука за п 2, яка відрізняється тим, що вищеназвана сполука являє собою поліморф С, що характе-
ризується наступними піками на порошковий рентгенограмі

Пік№	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2 θ (°)Cu	6,0	8,3	10,3	11,5	12,55	13,45	16,0	16,75	17,4	17,9
d відстань	14,7	10,6	8,8	7,7	7,05	6,6	5,5	5,3	5,1	4,95
Пік№	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
2 θ (°)Cu	18,1	18,65	19,35	20,6	23,0	24,0	24,8	26,75	27,2	36,3
d відстань	4,9	4,75	4,6	4,3	3,9	3,7	3,6	3,3	3,3	2,5

6 Сполука за п 1, яка відрізняється тим, що ви-
щеназвана сполука являє собою моногідрат N-(3-етинілфеніл)-6,7- біс(2-метоксіетокси)-4- хіназо-
лінаміну мезилату

(13) C2

(11) 60363

(19) UA

7 Фармацевтична композиція для лікування високопроліферативного порушення у ссавців, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за п 1 і фармацевтично допустимий носій

8 Фармацевтична композиція за п 7, яка **відрізняється** тим, що вищеназване високопроліферативне порушення являє собою рак, вибраний з раку мозку, легенів, лускато-клітинного раку, раку сечового міхура, шлунка, підшлункової залози, молочної залози, голови, шиї, ниркової системи, нирки, яєчника, передміхурової залози, товстої кишки, стравоходу, раку пнекологічної сфери і щитовидної залози

9 Спосіб лікування високопроліферативного захворювання ссавця, який включає в себе введення названому ссавцеві терапевтично ефективної кількості сполуки за п 1

10 Спосіб за п 9, який **відрізняється** тим, що вищеназваний спосіб призначений для лікування

раку, вибраного з раку мозку, лускато-клітинного раку, раку сечового міхура, шлунка, підшлункової залози, молочної залози, голови, шиї, стравоходу, передміхурової залози, товстої кишки, легенів, ниркової системи, нирки, яєчника, раку пнекологічної сфери і щитовидної залози

11 Спосіб лікування високопроліферативного порушення у ссавця, який включає в себе введення названому ссавцеві терапевтично ефективної кількості сполуки за п 1 в комбінації з протипухлинним агентом, вибраним з групи, що складається з інгібіторів мтозу, алкілюючих агентів, антиметаболітів, інтеркалюючих антибіотиків, інгібіторів ростових факторів, інгібіторів клітинного циклу, ферментів, інгібіторів топоізомерази, модифікаторів біологічної відповіді, протигормональних і протигенних агентів

Даний винахід відноситься до нових безводних і гідратних форм N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінамину мезилату. Ці сполуки використовуються для лікування високопроліферативних порушень, таких як рак ссавців.

Заявка на патент США номер 08/653786, представлена 28 травня 1996, яка цитується в описі, має відношення до [6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолін-4-ил]-(3-етинілфеніл)аміну гідрохлориду, який, як описують в заявці, є інгібітором сімейства онкогенних і протіонкогенних протеїн-тирозин-кіназ erbB, таких як рецептор епідермального фактора зростання (EGFR), і тому, використовується для лікування таких проліферативних порушень у людини, як рак. Аналогічно, мезилатні сполуки даного винаходу використовуються для лікування проліферативних порушень, крім того, вони мають певні переваги в порівнянні з вищезазначеною гідрохлоридною сполукою. Одна перевага полягає в тому, що мезилатні сполуки даного винаходу краще розчиняються у водних композиціях, ніж вищезазначена гідрохлоридна сполука, і таким чином, мезилатні сполуки легше доставляються при парентеральних способах введення.

Даний винахід відноситься до безводних і гідратних форм N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінамину мезилату.

Особливий аспект даного винаходу відноситься до безводної форми N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінамину мезилату. Зокрема, безводна форма включає в себе поліморфи A, B і C, що характеризуються порошковими рентгенограмами, які описані нижче.

Інший аспект даного винаходу відноситься до монодрату N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінамину мезилату.

Винахід також відноситься до фармацевтичної композиції для лікування високопроліферативного порушення у ссавців, яка містить терапевтично ефективну кількість N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінамину мезилату і фар-

мацевтичне допустимий носій. У першому аспекті винаходу названа фармацевтична композиція використовується для лікування таких ракових захворювань, як рак мозку, легенів, лускато-клітинний рак, рак сечового міхура, шлунка, підшлункової залози, молочної залози, голови, шиї, ниркової системи (такої як нирка), яєчника, передміхурової залози, товстої кишки, стравоходу, пнекологічний рак і рак щитовидної залози. В іншому аспекті названа фармацевтична композиція застосовується для лікування незлоякісного високопроліферативного захворювання, такого як доброякісна гіперплазія шкіри (наприклад, псоріаз) або простати (наприклад, доброякісна гіперплазія простати (BPH)).

Винахід також відноситься до фармацевтичної композиції для лікування, панкреатиту або захворювання нирок (включаючи проліферативний гломерулонефрит і захворювання нирок, викликане діабетом) у ссавців, яка містить терапевтично ефективну кількість N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінамину мезилату і фармацевтичне допустимий носій.

Винахід також відноситься до фармацевтичної композиції для попередження імплантації бластоциту у ссавців, яка містить терапевтично ефективну кількість N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінамину мезилату і фармацевтичне допустимий носій.

Винахід також відноситься до фармацевтичної композиції для лікування захворювання, пов'язаного з утворенням і розвитком судин і розвитком кровоносних судин у ссавців, яка містить терапевтично ефективну кількість N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінамину мезилату і фармацевтичне допустимий носій. У першому аспекті вищеназвана фармацевтична композиція застосовується для лікування захворювання, вибраного з групи, що включає в себе пухлинний ангіогенез, хронічне запальне захворювання, таке як ревматоїдний артрит, атеросклероз, захворювання шкіри, такі як псоріаз, екзема і склеродермія,

діабети, діабетична ретинопатія, ретинопатія недоношених, вікова дегенерація сітчатки, гемангіома, гліома, меланома, саркома Капоші і рак яєчника, молочної залози, легенів, підшлункової залози, простати, прямої кишки і епідермальний рак

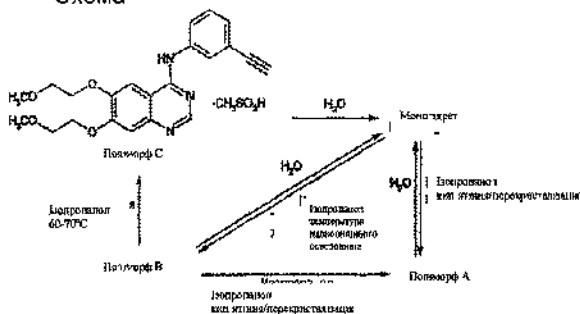
Винахід також відноситься до способу лікування високопроліферативного захворювання ссавця, який має на увазі введення названому ссавцеві терапевтично ефективної кількості N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінаміну мезилату. У першому аспекті винаходу названий спосіб спрямований на лікування такого ракового захворювання, як рак мозку, пухляк-клітинний рак, рака сечового міхура, шлунка, підшлункової залози, молочної залози, голови, шиї, стравоходу, простати, товстої кишки, легенів, ниркової системи (такої як нирка), яєчника, пнемоплічний рак і рак щитовидної залози. В іншому аспекті згаданий спосіб стосується лікування незлоякісного високопроліферативного порушення, такого як доброякісна птеригіація шкіри (наприклад, псоріаз) або простати (наприклад, доброякісна птеригіація простати (BPH)).

Винахід також відноситься до способу лікування високопроліферативного порушення у ссавця, який включає в себе введення названому ссавцеві терапевтично ефективної кількості N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінаміну мезилату в комбінації з протипухлинним агентом, вибраним з групи, що складається з інгібіторів мітозу, алкилюючих агентів, антиметаболітів, інтеркалюючих антибіотиків, інгібіторів факторів зростання, інгібіторів клітинного циклу, ферментів, інгібіторів топоізомерази, модифікаторів біологічної відповіді, протигормональних і протиандрогенних агентів.

Пацієнти, яких можна лікувати N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінаміну мезилатом згідно з способом даного винаходу, включають в себе, наприклад, пацієнтів, у яких діагностований псоріаз, BPH, рак легенів, рак кістки, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови і шиї, шкіряна або внутрішньо-окова меланома, рак яєчника, рак прямої кишки, рак анальної області, рак шлунка, рак товстої кишки, рак молочної залози, пухлини пнемологічної системи (наприклад, саркома матки, саркома фаллопіївних труб, саркома ендометрію, саркома шийки, саркома піхви або саркома вульви), хвороба Ходжкіна, рак стравоходу, рак тонкої кишки, рак ендокринної системи (наприклад, рак щитовидної і парашитовидної залоз або надниркової залози), саркома м'яких тканин, рак сечівника, рак статевих членів, рак простати, хронічний або гострий лейкоз, солідні пухлини дітей, лімфоцитарна лімфома, рак сечового міхура, рак нирки або сечоводу (наприклад, карцинома клітин нирки, карцинома ниркової лоханки) або новоутворення центральної нервової системи (наприклад, первинна лімфома ЦНС, пухлини хребта, гліоми стовбур мозку або аденома гіпофазу).

Виявлено, що N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінаміну мезилат існує в трьох окремих безводних поліморфних формах А, В і С, а також у вигляді моногідрату. Зв'язок цих

форм ілюструється в Схемі нижче



N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінаміну гідрохлорид може бути отриманий за способом описаним в заявці на патент США номер 08/653786, поданої 28 травня 1996, що цитується вище. Моногідрат N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінаміну мезилату можна отримати за допомогою перемішування N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінаміну гідрохлориду в етилацетаті і воді, нагрівання суміші приблизно до температури 60-70°C, додавання гідроксиду натрію для встановлення pH приблизно в області 10-11, відділення органічної етилацетатної фази, а потім додавання метансульфонової кислоти для отримання мезилатного моногідрату.

Безводний мезилат, що характеризується як поліморф А, можна отримати перемішуванням мезилатного моногідрату, отриманого, як описано вище, в етилацетаті, або ізопропанолі, нагріванням суміші до температури кипіння із зворотним охолодженням приблизно протягом 1 дня, а потім охолодження до температури навколишнього середовища для кристалізації.

Безводний мезилат, що характеризується як поліморф В, можна отримати перемішуванням мезилатного моногідрату в ізопропанолі і нагріванням суміші приблизно до 45-55°C протягом приблизно 5 годин. Безводний мезилат, що характеризується як поліморф В, також може бути отриманий перемішуванням N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінаміну гідрохлориду в дихлорметані і воді, відділенням органічної фази, перемішуванням органічної фази ізопропанолу, додаванням метансульфонової кислоти до органічної фази, а потім додаванням затравочних кристалів мезилатного безводного поліморфа В, щоб здійснити кристалізацію поліморфа В.

Безводний мезилат, що характеризується як поліморф С, можна отримати за допомогою перемішування поліморфа В, отриманого, як описано вище, в ізопропанолі при температурі приблизно 60-70°C протягом періоду часу, що коливається від 18 годин до приблизно 3 днів. Безводний мезилат, що характеризується як поліморф С, також можна отримати перемішуванням N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінаміну гідрохлориду в етилацетаті і воді, обробкою суміші гідроксидом натрію для збільшення pH приблизно до 8-9, відділення органічної фази, перемішуванням органічної фази ізопропанолу, додаванням метансульфонової кислоти до органічної фази, нагрівання суміші приблизно до 70°C протягом приблизно 16 годин, а потім охоло-

джування суміші для здійснення кристалізації поліморфа С

Поліморфи А, В і С можна перетворити в монодрати обробкою водою. Кожна з мезипатних сполук даного винаходу краще розчиняється у водних композиціях, ніж згаданий вище N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінамін гідрохлорид. Поліморф С по суті не гігроскопічний і виявляє резистентність до термічного руйнування.

Поліморфи А, В і С охарактеризовані за основними піками, виявленими на порошкових рентгенограмах, представлених нижче.

Характерні піки, виявлені на порошковій рентгенограмі поліморфа А

(* сильно абсорбуючі піки)

Пік №	1*	2*	3	4	5	6	7	8	9	10
2 θ (°)Cu	6,3	7,15	9,8	13,4	13,7	18,05	18,9	19,6	20,0	21,35
d від-стань	14,1	12,3	9,0	6,6	6,4	4,9	4,7	4,5	4,4	4,15
Пік №	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
2 θ (°)Cu	21,8	23,1	26,8							
d від-стань	4,1	3,85	3,3							

Характерні піки, виявлені на порошковій рентгенограмі поліморфа В

(* сильно абсорбуючі списи)

Пік №	1*	2*	3*	4*	5	6	7	8	9	10
2 θ (°)Cu	5,4	8,8	13,4	13,7	15,3	15,7	17,4	17,8	18,4	18,8
d від-стань	16,3	10,1	6,6	6,5	5,8	5,65	5,1	5,0	4,8	4,7
Пік №	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
2 θ (°)Cu	19,5	19,85	20,1	21,1	21,8	22,6	24,1	25,2*	25,9*	26,7
d від-стань	4/55	4,5	4,4	4,2	4,1	3,9	3,7	3,5	3,4	3,3
Пік №	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
2 θ (°)Cu	28,3	30,9								
d від-стань	3,1	2,9								

Характерні піки, виявлені на порошковій рентгенограмі поліморфа С

(* сильно абсорбуючі піки)

Пік №	1	2	3	4*	5	6*	7	8	9*	10
2 θ (°)Cu	6,0	8,3	10,3	11,5	12,55	13,45	16,0	16,75	17,4	17,9
d від-стань	14,7	10,6	8,8	7,7	7,05	6,6	5,5	5,3	5,1	4,95
Пік №	11	12	13	14*	15	16*	17	18	19*	20
2 θ (°)Cu	18,1	18,65	19,35	20,6	23,0	24,0	24,8	26,75	27,2	36,3
d від-стань	4,9	4,75	4,6	4,3	3,9	3,7	3,6	3,3	3,3	2,5

Характерні піки, виявлені на порошковій рентгенограмі монодрату (* сильно абсорбуючі списи)

Пік №	1*	2	3	4	5
2 θ (°)Cu	5,7	7,0	11,3	20,5	25,1
d від-стань	15,5	12,5	7,8	4,3	3,5

Сполуки даного винаходу є потужними інгібіторами сімейства erbB онкогенних і протоонкоген-

них протеїн-тирозин-кіназ, таких як рецептор епідермального фактора зростання (EGFR), erbB2, HER3 або HER4, і, таким чином, всі використовуються для терапевтичних цілей як антипроліферативні агенти (наприклад, протиракові) для ссавців, зокрема, людини. Сполуки даного винаходу також є інгібіторами ангиогенезу і/або утворення і розвитку судин. Зокрема, сполуки даного винаходу використовуються для попередження і лікування цілого ряду високопроліферативних захворювань людини, таких як злоякісні і доброякісні пухлини печінки, нирок, сечового міхура, молочної залози, шлунка, яєчника, товстої кишки, простати, підшлункової залози, легень, вульви, щитовидної залози, карциноми печінки, саркоми, гліобластоми, пухлин голови і шиї, і інші стани гіперплазії, такі як доброякісна гіперплазія шкіри (наприклад, псоріаз) і доброякісна гіперплазія простати (наприклад, BPH). Вважають, що сполуки даного винаходу можуть характеризуватися активністю відносно ряду лейкозів і лимфоїдних злоякісних захворювань.

Сполуки даного винаходу також можна використовувати для лікування додаткових порушень, в які залучені аберантні вияви ліганд/рецепторних взаємодій або активації або передачі сигналу, пов'язані з різними протеїн-тирозин-кіназами. Такі порушення можуть включати в себе нейрональні, гліальні, астроцитні, гіпоталамічні, гландулярні, макрофагальні, епітеліальні, стромальні порушення або порушення бластоцельної природи, в які залучаються аберантні функція, експресія, активація або передача сигналу erbB-тирозин-кіназ. Крім того, сполуки даного винаходу можуть мати терапевтичне застосування при запаленні, ангиогенних і імунологічних розладах, що залучають як ідентифіковані, так і ще не ідентифіковані тирозинкінази, які інгібуються сполуками даного винаходу.

In vitro активність сполук даного винаходу при інгібуванні рецепторної тирозинкінази (і таким чином, подальшої проліферативної відповіді, наприклад, рака) може бути визначена за допомогою наступної процедури.

In vitro активність сполук даного винаходу може бути визначена по мірі інгібування сполукою, що досліджується фосфорилування екзогенного субстрату (наприклад, Lys₃-гастрину або полі-GluTur (41) статистичного співполімеру (I. Posner et al., J. Biol. Chem. 267 (29), 20638-47 (1992)) по тирозину кіназою рецептора епідермального фактора зростання відносно контролю. Афіноочищений розчинний рецептор EGF людини (96 нг) був отриманий згідно зі способом G. N. Gill, W. Weber, Methods in Enzymology 146, 82-88 (1987) з клітин A431 (American Type Culture Collection, Rockville, MD) і прейнкубувався в мікроцентрифужній пробірці з EGF (2мкг/мл) в буфері фосфорилування + ванадат (PBV: 50 мМ HEPES, pH 7,4, 125 мМ NaCl, 24 мМ MgCl₂, 100 мМ орто-ванадат натрію), в загальному об'ємі 10 мкл, протягом 20-30 хвилин при кімнатній температурі. Сполука, що досліджується, розчинена в диметилсульфоксиді (ДМСО), розбавлялася PBV, і 10 мкл змішувалися із сумішшю рецептор EGF/EGF, інкубувалися протягом 10-30 хвилин при 30°C. Реакція фосфорилування ініціювалася додаванням 20мкл ³²P-АТФ/субстратна суміш (120 мкл Lys₃-гастрин

(послідовність амінокислот в однобуквенному коді KKKGPWLEEEEEEAYGWLDF), 50 mM Hepes pH 7,4, 40 мкМ АТФ, 2 мкМ γ -[^{33}P]-АТФ) до суміші EGF/EGF і інкубувалася протягом 20 хвилин при кімнатній температурі. Реакція зупинялася додаванням 10мкл стоп-розчину (0,5 M EDTA, pH 8, 2 mM АТФ) і 6 мкл 2 N HCl. Пробірки центрифугували при 14000 обертів на хвилину при 4°C протягом 10 хвилин. 35мкл супернатанту з кожної пробірки піпетували на коло, 2,5см, з паперу Ватман Р81, промивали чотири рази 5% оцтовою кислотою, 1 літр на промивку, а потім висушували на повітрі. Це приводило до скріплення субстрату з папером з втратою вільного АТФ при промиванні. Включений [^{33}P] вимірювали в рідинному сцинтиляційному лічильнику. Величину включення у відсутність субстрату (наприклад, Lys_3 -гастрину) віднімали з всіх величин як фон і розраховували процент інгібування відносно контролю без сполуки, що досліджується. Такі дослідження, проведені з рядом доз сполук, що випробовуються, дозволяють визначити наближену величину IC_{50} для інгібування активності кінзи EGFR *in vitro*.

Інші способи визначення активності сполук даного винаходу описуються в заявці на патент США номер 08/653786, згаданій вище.

Введення сполук даного винаходу (надалі "активна сполука(и)") може здійснюватися за допомогою будь-якого способу, який дає можливість доставляти сполуки на місце дії. Ці способи включають в себе пероральний спосіб, інтрадуоденальні способи, парентеральне введення (включаючи внутрішньовенне, підшкірне, внутрішньом'язове або вливання), місцеве і ректальне введення. Парентеральне введення переважне.

Кількість активної сполуки, що вводиться буде залежати від суб'єкта, якого лікують, важкості захворювання або стану, швидкості введення і оцінок лікаря. Однак, ефективна доза виявляється в діапазоні приблизно від 0,001 до 100мг на кг ваги тіла на день, переважно, від 1 до 35мг/кг/день, в однократній або розділеній дозах. Для людини вагою 70кг ця кількість буде складати приблизно від 0,05 до 7г/день, переважно, приблизно від 0,2 до 2,5г/день. У деяких випадках рівні дозування нижче нижньої межі вищезазначеного діапазону можуть виявитися більш адекватними, тоді як в інших випадках можуть застосовуватися більш високі дози без яких-небудь шкідливих побічних ефектів, при умові, що такі більш високі дози спочатку розділяються на декілька невеликих доз для введення протягом дня.

Активна сполука може призначатися у вигляді монотерапії або може поєднуватися з однією або більше іншими протипухлинними речовинами, наприклад, вибраними з інгібіторів мітозу, наприклад, вінбластин, алкілюючих агентів, наприклад, цисплатин, карбоплатин і циклофосфамід, антиметаболітів, наприклад, 5-фторурацил, цитозин арабінозид і підроксисечовина, або, наприклад, одним з переважних антиметаболітів, описаних в заявці на Європейський патент № 239362, таким як N-(5-[N-(3,4-дигідро-2-метил-4-оксохіназолін-6-илметил)N-метиламіно]-2-тіоіл)-L-глутамінова кислота, інгібіторів факторів зростання, інгібіторів клітинного циклу, інтеркалюючих антибіотиків, наприклад,

адриаміцин і блеомицин, ферментів, наприклад, інтерферон, і протигормонів, наприклад, протигестрогени, такі як нолвадекс™ (тамоксифен) або, наприклад, протиадрогени, такі як казодекс™ (4'-ціано-3-(4-фторфенілсульфоніл)-2-гідрокси-2-метил-3'-(трифторметил)пропіонанілід). Така спільна терапія досягається шляхом одночасного, послідовного або роздільного дозування індивідуальних компонентів терапії.

Фармацевтична композиція може бути, наприклад, в формі, прийнятній для перорального введення у вигляді таблетки, капсули, пілюлі, порошку, препаратів тривалого вивільнення, розчину, суспензії, для парентерального введення у вигляді стерильного розчину, суспензії або емульсії, для місцевого введення у вигляді мазі або крему або для ректального введення у вигляді супозиторіїв. Фармацевтична композиція може являти собою стандартні дозовані форми, прийнятні для однократного введення точних доз. Фармацевтична композиція може містити загальноприйнятий фармацевтичний носій або наповнювач і сполуку згідно з винаходом в якості активного інгредієнта. Крім того, вона може включати в себе інші медичні або фармацевтичні агенти, носії, ад'юванти і так далі.

Приклади форм для парентерального введення включають в себе розчини або суспензії активних сполук в стерильних водних розчинах, наприклад, водному пропіленгліколі або розчинах декстрази. Якщо необхідно, такі дозовані форми можуть бути відповідно забуферені.

Відповідні фармацевтичні носії включають в себе інертні розріджувачі або наповнювачі, воду і різні органічні розчинники. При необхідності, фармацевтичні композиції можуть містити додаткові інгредієнти, такі як смакові речовини, зв'язуючі речовини, наповнювачі і тому подібне. Так, для перорального введення таблетки, що містять різні наповнювачі, такі як лимонна кислота, можуть, нарівні з цим, містити різні дезінтегратори, такі як крохмаль, альбумінова кислота і деякі складні силікати, і зв'язуючі агенти, такі як сахароза, желатин і арабійська камедь. Додатково для таблетування часто використовуються такі мастильні матеріали, як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію і тальк. Тверді композиції подібного типу також можуть застосовуватися в м'яких і твердих заповнених желатинових капсулах. Переважні матеріали для цього включають в себе лактозу або молочний цукор і високомолекулярні поліетиленгліколи. Якщо для перорального введення потрібні водні суспензії або емульсії, активну сполуку в них можна поєднувати з різними підсолоджувачами або смаковими речовинами, природними фарбувальними речовинами або барвниками і, якщо потрібно, емульгаторами або суспендуючими агентами поряд з розріджувачами, такими як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин або їх комбінації.

Способи отримання різних фармацевтичних композицій з певною кількістю активної сполуки відомі або будуть очевидні фахівцям в даній області. Для прикладу див. Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa, 15th Edition (1975).

Представлені нижче приклади і способи отримання далі ілюструють і служать прикладами спо-

лук даного винаходу і способів отримання таких сполук Зрозуміло, що даний винахід жодним чином не обмежується наступними прикладами і способами отримання

Приклад 1

Отримання моногідрату N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінаміну мезилату

Гідрохлорид N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінаміну (12,0г, 27,91ммоль), етилацетат (200мл) і воду (50мл) змішували разом, використовуючи механічне перемішування, а потім нагрівали до 60-70°C. Перемішену суміш обробляли порціями 50% водного гідроокису натрію (~14мл) так, що рН водної фази виявлявся в області 10-11. Суміш залишали для осадження і розділення на дві прозорі рідкі фази. Водну фазу видаляли, і прозорий органічний шар, що залишився кип'ятили в апараті Діна (Dean) і Старка (Stark), щоб азеотропно видалити воду, що залишилася. Під час цієї процедури об'єм органічного шару знижувався приблизно на 60мл. Гарячий органічний розчин перемішували і повільно обробляли метансульфоновою кислотою (2,2мл, 33,49ммоль) до отримання каламутного розчину, який при охолодженні до кімнатної температури утворював кристалічний шлам. Кристалічний шлам гранулювали протягом 1 години в діапазоні температур 0-5°C, кристали відділяли фільтруванням, промивали холодним етилацетатом (2x50мл) і висушували під вакуумом при 35°C, щоб отримати 14,2 г моногідрату з виходом 100% у вигляді білої кристалічної твердої речовини з точкою плавлення 96-100°C.

Моногідрат характеризується представленою вище порошковою рентгенограмою

Приклад 2

Одержання N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінаміну мезилату, поліморфа А

Суміш моногідратного продукту вищеописаного прикладу 1 (15,0г) і етилацетату (150мл) випаровували при кип'ятінні в апараті Діна і Старка так, що вода віддалялася азеотропно протягом 25 годин. Джерело тепла видаляли, і кристалічний шлам залишали для охолодження до кімнатної температури і гранулювали протягом 24 годин. Кристалічний продукт відділяли фільтруванням і висушували під вакуумом при 38°C для отримання поліморфа А, 14,04 г, з виходом 97% у вигляді блідо-жовтої кристалічної твердої речовини з точкою плавлення 161-162°C.

Поліморф А характеризується вищенаведеною порошковою рентгенограмою

Приклад 3

Одержання N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінаміну мезилату, поліморфа А. Суміш моногідратного продукту вищеописаного прикладу 1 (20,0г) і ізопропанолу (120мл) випаровували при кип'ятінні протягом 2 годин. Джерело тепла видаляли, а кристалічний шлам залишали для охолодження до кімнатної температури і гранулювали протягом 1 години. Кристалічний продукт відділяли фільтруванням і висушували під вакуумом при 38°C, щоб отримати поліморф А, 18,07г, з виходом 93% у вигляді блідо-жовтої кристалічної твердої речовини з точкою

плавлення 160-161°C

Поліморф А характеризується порошковою рентгенограмою, описаною вище

Приклад 4

Одержання N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінаміну мезилату, поліморфа В

Суміш моногідратного продукту вищеописаного прикладу 1 (10,0г) і ізопропанолу (100мл) механічно перемішували при температурному режимі 45-55°C протягом 5 годин. Джерело тепла видаляли, поки кристалічний шлам ще мав температуру вище, за температуру навколишнього середовища, кристалічний продукт відділяли фільтруванням і висушували під вакуумом при 47°C, щоб отримати поліморф В, 9,06г, з виходом 94%, у вигляді білої кристалічної твердої речовини з точкою плавлення 142-144°C.

Поліморф В характеризується порошковою рентгенограмою, описаною вище

Приклад 5

Одержання N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінаміну мезилату, поліморфа В

Гідрохлорид N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінаміну (30,0г, 69,79ммоль), дихлорметан (1125мл) і воду (300мл) змішували разом, використовуючи механічне перемішування, а потім обробляли насиченим розчином кислого вуглекислого натрію (300мл). Суміш залишали для осадження і розділення на дві каламутні рідкі фази. Водну фазу видаляли і ще екстрагували дихлоретаном (300мл). Органічні шари об'єднували і промивали насиченим розчином кислого вуглекислого натрію (300мл), відділяли і висушували обробкою сухим сернокислим магнієм (50г), а потім фільтрували, щоб отримати прозорий органічний шар, який концентрували упарюванням до об'єму приблизно 300мл. Отриманий розчин обробляли ізопропанолом (450 мл) і концентрували упарюванням до 300мл, отримуючи шламову суміш. Шламову суміш повільно обробляли метансульфоновою кислотою (4,5мл, 69,79ммоль), щоб отримати блідо-жовтий розчин, який при охолодженні до кімнатної температури утворює камедь. Додання затравочних кристалів поліморфа В, отриманого в прикладі 4, зрештою приводить до утворення кристалічного шламу. Кристалічний шлам гранулювали протягом 24 годин при температурі навколишнього середовища, кристали відділяли фільтруванням, промивали ізопропанолом (50мл) і висушували під вакуумом при 45°C, щоб отримати поліморф В, 23,43г, з виходом 69% у вигляді білої кристалічної твердої речовини з точкою плавлення 142-144°C.

Поліморф В характеризується приведеною вище порошковою рентгенограмою

Приклад 6

Одержання N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінаміну метилату, поліморфа С

Суміш продукту поліморфа В прикладів 4 або 5, описаних вище, (10,0г) і ізопропанолу (100мл) перемішували механічним способом при температурному режимі 60-63°C протягом 3 днів. Джерело тепла видаляли, а кристалічний продукт відділяли

фільтруванням і висушували під вакуумом при 47°C, щоб отримати поліморф С, 8,08г, з виходом 81% у вигляді білої кристалічної твердої речовини з точкою плавлення 152-154°C

Поліморф С характеризується порошковою рентгенограмою, представленою вище

Приклад 7

Одержання N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінаміну мезилату, поліморфа С

Суміш продукту поліморфа В прикладів 4 або 5, описаних вище, (20,0г) 4 ізопропанолу (300мл) перемішували механічним способом при температурному режимі 65-70°C протягом 22 годин. Час перетворення варіював звичайно в межах 18-24 годин для вказаних умов. За перетворенням поліморфа В в поліморф С можна стежити, використовуючи спектроскопію ближньої інфрачервоної області по методу Norris, Aldridge and Sekulic, Analyst, 1997, 122, 549. За допомогою цього способу можна визначити точний час перетворення для кожного індивідуального досліду. Джерело тепла видаляли, а суміш охолоджували до кімнатної температури і гранулювали протягом 1 години. Кристалічний продукт відділяли фільтруванням і висушували під вакуумом при 36°C, щоб отримати поліморф С, 19,42г, з виходом 97% у вигляді білої кристалічної твердої речовини з точкою плавлення 153-155°C

Поліморф 3 характеризується порошковою рентгенограмою, представленою вище

Приклад 8

Одержання N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінаміну мезилату, поліморфа С

Гідрохлорид N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-

метоксиетокси)-4-хіназолінаміну (100,0г, 0,223 моля), етилацетат (2000мл) і воду (500мл) перемішували механічним способом, а потім нагрівали до 40-45°C. Перемішену суміш обробляли порціями 50% водного гідроксиду натрію (40мл) так, що рН водної фази встановлювався в області 8-9. Суміш залишали для осадження і розділення на дві прозорі рідкі фази. Водну фазу видаляли, а органічну фазу промивали водою (300мл). Отриманий біло-жовтий органічний розчин фільтрували, щоб отримати прозорий розчин, який концентрували за допомогою перегонки при атмосферному тиску для видалення 1л розчинника. До концентрату додавали ізопропанол (2л), і потім 1л розчинника видаляли перегонкою при атмосферному тиску. Отриманий концентрат охолоджували до 40°C і обробляли метансульфоною кислотою (15,1мл, 0,233моля) і залишали для кристалізації. Кристалічний шлам нагрівали до 62°C протягом 18 годин. Спектроскопія ближньої інфрачервоної області по методу Norris, Aldridge and Sekulic, Analyst, 1997, 122, 549, показала, що ніякого перетворення до поліморфа С не відбувалося. Після підвищення температури до 70°C, через 16 годин, спектроскопія ближньої інфрачервоної області показала, що перетворення завершилося. Джерело тепла видаляли, а суміш охолоджували до 0-5°C і гранулювали протягом 1 години. Кристалічний продукт відділяли фільтруванням, промивали ізопропанолом (50мл) і висушували під вакуумом при 33°C, щоб отримати поліморф С, 105,63г, з виходом 93% у вигляді білої кристалічної твердої речовини з точкою плавлення 153-156°C

Поліморф С характеризується порошковою рентгенограмою, представленою вище