

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 046788

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2024.04.23

(21) Номер заявки  
202190377

(22) Дата подачи заявки  
2019.08.30

(51) Int. Cl. A61K 31/395 (2006.01)  
A61K 45/06 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ ИНГИБИТОРОВ CXCR4, СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/726,010; 16/215,963

(32) 2018.08.31; 2018.12.11

(33) US

(43) 2021.07.22

(86) PCT/US2019/049065

(87) WO 2020/047410 2020.03.05

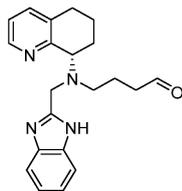
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
Х4 ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
Брандс Карел Мари Джозеф (US)

(74) Представитель:  
Нилова М.И. (RU)

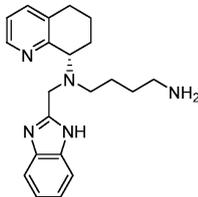
(56) US-A1-20160228413  
WO-A1-2017106332  
US-B2-7332605  
US-B2-9267934

(57) В изобретении предложено соединение формулы



I-6

и фармацевтические композиции Х4Р-001, содержащие соединение формулы I



I

и указанное соединение. Предложенные соединения характеризуются пониженным содержанием примесей, а композиции на их основе подходят для лечения, предотвращения или облегчения заболевания, расстройства или состояния, связанного с рецептором хемокина, таким как CXCR4.

B1

046788

046788

B1

### Область техники

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые ингибируют рецептор типа 4 хемокина С-Х-С (CXCR4). В настоящем изобретении также предложены фармацевтически приемлемые композиции, содержащие соединения согласно настоящему изобретению, и способы применения указанных композиций для лечения различных расстройств.

### Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62726010, поданной 31 августа 2018 г. и также испрашивает приоритет на основании заявки на патент США № 16/215963, поданной 11 декабря 2018 г.; содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

### Уровень техники

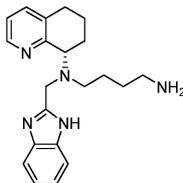
Рецептор типа 4 хемокина С-Х-С (CXCR4), также известный как фусин или кластер дифференцировки 184 (CD184), представляет собой семиспиральный трансмембранный рецептор, сопряженный с G-белком (GPCR), принадлежащий к классу I GPCR или семейству родосиноподобных GPCR. При нормальных физиологических условиях CXCR4 выполняет несколько функций и в основном экспрессируется в кроветворной и иммунной системах. CXCR4 был первоначально обнаружен как один из корецепторов, участвующих в проникновении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) в клетки. Последующие исследования показали, что указанный рецептор экспрессируется во многих тканях, включая головной мозг, тимус, лимфатические ткани, селезенку, желудок и тонкий кишечник, а также определенные типы клеток, такие как гемопоэтические стволовые клетки (HSC), зрелые лимфоциты и фибробласты. CXCL12, ранее обозначаемый как SDF-1a, является единственным известным лигандом для CXCR4. CXCR4 опосредует миграцию стволовых клеток во время эмбрионального развития, а также при травмах и воспалении. Было показано, что CXCR4 играет различные роли в заболеваниях у людей, таких как клеточные пролиферативные расстройства, болезнь Альцгеймера, ВИЧ, ревматоидный артрит, фиброз легких и другие. Например, экспрессия CXCR4 и CXCL12 наблюдалась при нескольких типах опухолей. CXCL12 экспрессируется ассоциированными с раком фибробластами (CAF) и часто присутствует в высоких содержаниях в микроокружении опухоли (TME). В клинических исследованиях широкого спектра типов опухолей, в том числе опухолях молочной железы, яичников, почек, легких и при меланоме, экспрессия CXCR4/CXCL12 ассоциируется с плохим прогнозом и повышенным риском появления метастазов в лимфатических узлах, легких, печени и мозге, которые являются сайтами экспрессии CXCL12. CXCR4 часто экспрессируется в клетках меланомы, особенно в популяции CD133<sup>+</sup>, которая, как считается, представляет собой стволовые клетки меланомы. Эксперименты *in vitro* и в моделях на мышах продемонстрировали, что CXCL12 является хемотаксическим для таких клеток.

Кроме того, на сегодняшний день существуют доказательства причастности оси CXCL12/CXCR4 к потере или отсутствию реакции опухоли на ингибиторы ангиогенеза (также называемой "ангиогенным ускользанием"). В моделях рака на животных показано, что вмешательство в функцию CXCR4 изменяет TME и повышает чувствительность опухоли к иммунной атаке с помощью множества механизмов, таких как устранение ревааскуляризации опухоли и увеличение отношения CD8<sup>+</sup> Т-клеток к Treg-клеткам. Эти эффекты приводят к значительному снижению опухолевой нагрузки и увеличению общей выживаемости в ксенотрансплантатных, сингенных и трансгенных моделях рака. См. Vanharanta et al. (2013) Nat Med 19: 50-56; Gale и McColl (1999) BioEssays 21: 17-28; Highfill et al. (2014) Sci Transl Med 6: ra67; Facciabene et al. (2011) Nature 475: 226-230.

Эти данные подчеркивают значительную неудовлетворенную потребность в ингибиторах CXCR4 для лечения многих заболеваний и состояний, опосредованных aberrантной или нежелательной экспрессией рецептора, например при клеточных пролиферативных расстройствах.

### Краткое описание изобретения

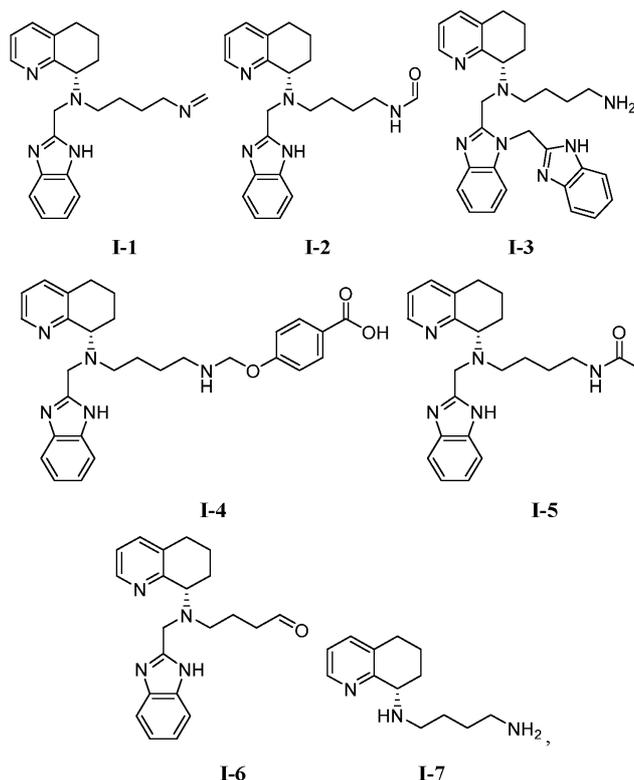
В настоящем изобретении было обнаружено, что композиции X4P-001 согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции эффективны в качестве ингибиторов рецептора СХС типа 4 (CXCR4). В одном аспекте в настоящем изобретении предложена композиция X4P-001, содержащая соединение формулы I



I

или его фармацевтически приемлемую соль;

и по меньшей мере одно соединение, выбранное из следующих:



или его фармацевтически приемлемую соль.

Композиции Х4Р-001 согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции подходят для применения для лечения различных заболеваний, расстройств или состояний, связанных с СХСР4, таких как гиперпролиферативные состояния, включая различные раковые заболевания. Такие заболевания, расстройства или состояния включают заболевания, расстройства или состояния, описанные в настоящем документе.

#### Краткое описание чертежей

На фиг. 1 приведено краткое описание процесса получения капсул, содержащих твердую форму лекарственного продукта (единичная лекарственная форма) Х4Р-001.

На фиг. 2 приведена схема исходного способа синтеза (версия способа 2 или способ 2), используемая для получения Х4Р-001 для клинических исследований.

На фиг. 3 приведено сравнение способа 3 (согласно изобретению, улучшенный синтез) и способа 2 (исходный способ) для получения Х4Р-001.

На фиг. 4 приведено подробное сравнение версий способа 2 и 3 для последовательных нисходящих операций по выделению и извлечению АФИ.

На фиг. 5 приведены данные ВЭЖХ и МС для Х4Р-001, РТЛ/СТ/0511, партии 3-1 (полученной с применением способа 2), 25°C/ОВ 60%, t=3 месяца. Условия ВЭЖХ 1 (подробно описаны ниже); 1 мг/мл в метаноле, объем вводимой пробы 100 мкл.

На фиг. 6 приведены данные ВЭЖХ и МС для Х4Р-001, РТЛ/СТ/0511, партии 3-1 (полученной с применением способа 2), 25°C/ОВ 60%, t=3 месяца. Условия ВЭЖХ 2 (подробно описаны ниже); 1 мг/мл в метаноле, объем вводимой пробы 100 мкл.

На фиг. 7 приведены данные ВЭЖХ и МС для Х4Р-001, РТЛ/СТ/0511, партии 3-1 (полученной с применением способа 2), 25°C/ОВ 60%, t=3 месяца. Условия ВЭЖХ 2 (подробно описаны ниже); концентрация образца в метаноле 10 мг/мл, объем вводимой пробы 100 мкл.

На фиг. 8 приведены данные ВЭЖХ и МС для Х4Р-001, образец после разложения 80°C/ОВ 80%, t=1 сутки. Условия ВЭЖХ 2 (подробно описаны ниже); концентрация образца в метаноле 10 мг/мл, объем вводимой пробы 100 мкл.

На фиг. 9 приведены данные ВЭЖХ и МС для Х4Р-001, образец после разложения 80°C/ОВ 80%, t=7 суток. Условия ВЭЖХ 2 (подробно описаны ниже); концентрация образца в метаноле 10 мг/мл, объем вводимой пробы 100 мкл.

На фиг. 10 приведены данные ВЭЖХ и МС для Х4Р-001, РТЛ/СТ/0511, партии 3-1 (полученной с применением способа 2), 25°C/ОВ 60%, t=3 месяца. Условия ВЭЖХ 3 (подробно описаны ниже); концентрация образца в метаноле 10 мг/мл, объем вводимой пробы 100 мкл.

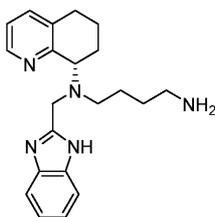
#### Подробное описание изобретения

1. Общее описание некоторых аспектов настоящего изобретения В одном из аспектов настоящего изобретения предложены соединения и их композиции, подходящие для применения для лечения, пре-

дотвращения и/или снижения риска развития заболевания, расстройства или состояния, в патогенезе которого участвует CXCR4. В некоторых вариантах реализации такие соединения включают соединения формул, описанных в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемые соли.

В другом аспекте настоящего изобретения предложены композиции, включая составы и единичные лекарственные формы, содержащие X4P-001 (т.е., соединение формулы I, структура которого представлена ниже) или его фармацевтически приемлемую соль, при этом такие композиции демонстрируют улучшенный профиль чистоты. В некоторых вариантах реализации предложенная композиция X4P-001 демонстрирует пониженное содержание известных примесей, таких как примеси, описанные в настоящем изобретении, и/или пониженное содержание неизвестных примесей по сравнению с аналогичными композициями, полученными традиционными способами.

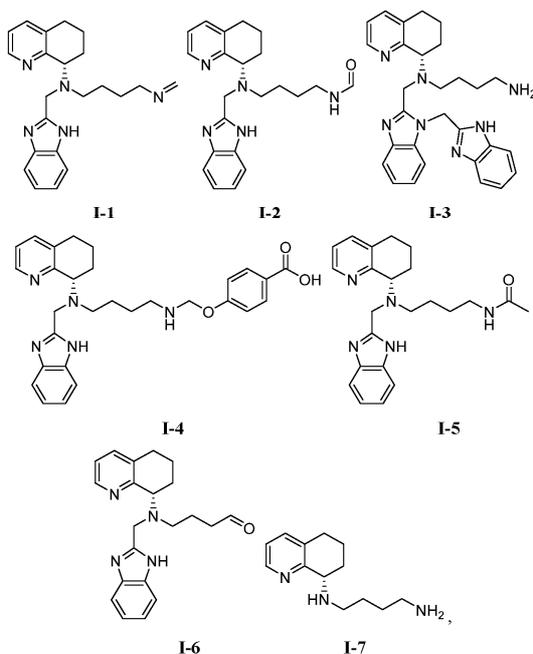
В другом аспекте настоящего изобретения предложена композиция X4P-001, содержащая соединение формулы I



I

или его фармацевтически приемлемую соль;

и по меньшей мере одно соединение, выбранное из следующих соединений:



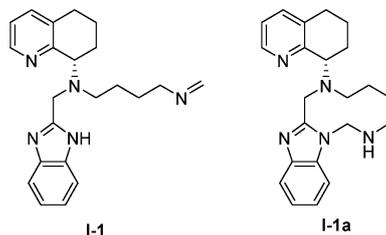
или его фармацевтически приемлемую соль.

## 2. Определения

Соединения согласно настоящему изобретению включают соединения, в общем случае описанные выше, и дополнительно проиллюстрированы классами, подклассами и видами, описанными в настоящем описании. В контексте настоящего описания должны использоваться следующие определения, если не указано иное. Для целей настоящего изобретения химические элементы определены согласно периодической таблице элементов, CAS-вариант, Handbook of Chemistry and Physics, 75<sup>th</sup> Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в источниках "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 и "March's Advanced Organic Chemistry", 5<sup>th</sup> Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание каждого из которых включено в настоящее описание посредством ссылки. В контексте настоящего описания термин "композиция X4P-001" или "предложенная композиция X4P-001" относится к композиции, содержащей соединение формулы I (т.е., X4P-001) или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным соединением, выбранным из I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 или I-7. Во избежание разночтений "фармацевтическая композиция" предложенной композиции X4P-001 относится к композиции, содержащей соединение формулы I (т.е., X4P-001) или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным соединением, выбранным из I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 или I-7, со-

вместно с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, например адьювантом, наполнителем, связующим веществом, носителем или переносящей средой.

Во избежание разночтений, и не ограничиваясь теорией, полагают, что соединение I-1 по меньшей мере частично существует в изомерных (например, таутомерных) формах; например, полагают, что соединение I-1 подвергается следующему взаимопревращению в соединение структуры I-1a



Таким образом, следует понимать, что отдельные изомеры, а также таутомерные и другие изомерные формы I-1 и I-1a входят в объем настоящего изобретения. В предложенной композиции X4P-001 могут присутствовать дополнительные известные или неизвестные примеси. В контексте настоящего описания термин "примесь" включает один или более продуктов разложения, которые появляются в процессе хранения X4P-001, и/или один или более побочных продуктов, образующихся в химической реакции, применяемой в производстве X4P-001. В некоторых вариантах реализации примесь возникает в результате окисления, инициированного светом разложения, реакции с остаточным растворителем, таким как вода или изопропилацетат, побочной реакции, которая происходит при осуществлении способа, применяемого для получения X4P-001, или реакции X4P-001 со вспомогательным веществом, присутствующим в фармацевтической композиции X4P-001.

В контексте настоящего описания термин "ингибитор" определяется как соединение, которое связывается с CXCR4 и/или ингибирует его с поддающимся измерению сродством. В некоторых вариантах реализации ингибитор имеет  $IC_{50}$  и/или константу связывания менее примерно 100 мкМ, менее примерно 50 мкМ, менее примерно 1 мкМ, менее примерно 500 нМ, менее примерно 100 нМ, менее примерно 10 нМ или менее примерно 1 нМ.

В контексте настоящего описания термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, которые по результатам тщательной медицинской оценки подходят для применения в контакте с тканями людей и низших животных без ненадлежащей токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому подобного и соответствуют приемлемому соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, S. M. Berge et al. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенном в настоящее описание посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований.

Примеры фармацевтически приемлемых, нетоксичных кислотно-аддитивных солей включают соли основной группы (например, аминогруппы), полученные с применением неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с применением органических кислот, таких как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с помощью других способов, применяемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают соли адипат, альгинат, аскорбат, аспарат, бензолсульфонат, безилат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицирофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаоат, гексаоат, гидроидид, 2-гидрокси-этансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, мезилат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканат, валерат и тому подобное.

Соли, полученные из подходящих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и  $N^+(C_{1-4} \text{ алкила})_4$ . Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и тому подобное. Другие фармацевтически приемлемые соли в подходящих случаях включают нетоксичные соли аммония, четвертичного аммония и аминовых катионов, полученные с применением противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат,  $(C_{1-6} \text{ алкил})$ сульфонат и арилсульфонат.

Также подразумевается, что если не указано иное, структуры, представленные в настоящем изобретении, включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные)) формы указанных структур, например R- и S-конфигурации для каждого центра асимметрии, Z- и E-изомеры по положению заместителей относительно двойной связи и конформационные Z- и E-изомеры. Таким образом, отдельные стереохимические изомеры, а также смеси энантиомер-

ров, диастереомеров и геометрических (или конформационных) изомеров соединений согласно настоящему изобретению входят в объем настоящего изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений согласно настоящему изобретению входят в объем настоящего изобретения.

В контексте настоящего описания "терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" означает количество вещества (например, терапевтического агента, композиции и/или состава), которое вызывает желаемый биологический ответ. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество вещества представляет собой количество, которое является достаточным при введении в качестве части режима приема субъекту, страдающему от заболевания, состояния или расстройства или восприимчивому к нему, для лечения, диагностики, предотвращения и/или замедления наступления указанного заболевания, состояния или расстройства. Как будет понятно специалистам в данной области техники, эффективное количество вещества может варьироваться в зависимости от таких факторов, как желаемый биологический результат, доставляемое вещество, клетка- или ткань-мишень и т.д. Например, эффективное количество соединения в составе для лечения заболевания, состояния или расстройства представляет собой количество, которое облегчает, смягчает, ослабляет, подавляет, предотвращает, замедляет наступление, снижает тяжесть и/или снижает частоту возникновения одного или более симптомов или признаков указанного заболевания, состояния или расстройства. В некоторых вариантах реализации "терапевтически эффективное количество" представляет собой, по меньшей мере, минимальное количество соединения или композиции, содержащей соединение, которое является достаточным для лечения одного или более симптомов заболевания или расстройства.

В контексте настоящего описания термины "лечение", "лечить" и "осуществление лечения" относятся к частичному или полному облегчению, подавлению, замедлению наступления, предотвращению, смягчению и/или ослаблению заболевания или расстройства или одного или более симптомов заболевания или расстройства, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах реализации лечение может быть проведено после развития одного или более симптомов. В некоторых вариантах реализации термин "осуществление лечения" включает предотвращение или прекращение прогрессирования заболевания или расстройства. В других вариантах реализации лечение может быть проведено при отсутствии симптомов. Например, лечение может быть проведено в отношении восприимчивого индивидуума до появления симптомов (например, в свете симптомов в анамнезе и/или в свете генетических факторов или других факторов восприимчивости). Лечение также может быть продолжено после устранения симптомов, например, для предотвращения или отсрочки их рецидива. Таким образом, в некоторых вариантах реализации термин "осуществление лечения" включает предотвращение повторения или рецидива заболевания или расстройства.

В контексте настоящего описания термин "CXCR4-опосредованный" в отношении расстройства, заболевания и/или состояния означает любое заболевание, расстройство или состояние, в котором, как известно, играет роль CXCR4 или его мутант. Соответственно, другой вариант реализации настоящего изобретения относится к осуществлению лечения или уменьшению тяжести одного или более заболеваний, в которых, как известно, играет роль CXCR4 или его мутант. "CXCR4-опосредованный" также включает заболевания, расстройства и состояния, в которых участвует ось CXCR4/CXCL12.

В контексте настоящего описания термин "единичная лекарственная форма" относится к физически дискретной единице терапевтического состава, подходящей для субъекта, подлежащего лечению. Однако следует понимать, что общее суточное потребление композиций Х4Р-001 согласно настоящему изобретению будет определяться лечащим врачом по результатам тщательной медицинской оценки. Конкретная величина эффективной дозы для любого конкретного субъекта или организма будет зависеть от целого ряда факторов, включая расстройство, подлежащее лечению, и тяжесть указанного расстройства; активность конкретного применяемого активного агента; конкретную применяемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион питания субъекта; время введения и скорость выведения конкретного применяемого активного агента; продолжительность лечения; лекарственные средства и/или дополнительные способы терапии, применяемые в комбинации или параллельно с конкретным применяемым соединением (соединениями), и иные подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

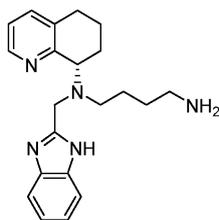
### 3. Описание иллюстративных соединений

В настоящем изобретении было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению и их композиции подходят для применения для лечения, предотвращения и/или снижения риска развития заболевания, расстройства или состояния, связанного с CXCR4, или в случае которого CXCR4 связан с патогенезом.

В одном из аспектов настоящего изобретения предложена композиция, содержащая Х4Р-001 или его фармацевтически приемлемую соль с чистотой по меньшей мере 98,5%. В некоторых вариантах реализации Х4Р-001 в указанной композиции имеет чистоту по меньшей мере 98,5% и содержит менее чем 1,5% мас./мас. примесей. В некоторых вариантах реализации указанная композиция содержит Х4Р-001 или его фармацевтически приемлемую соль с чистотой по меньшей мере 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99,0%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8% или 99,9%.

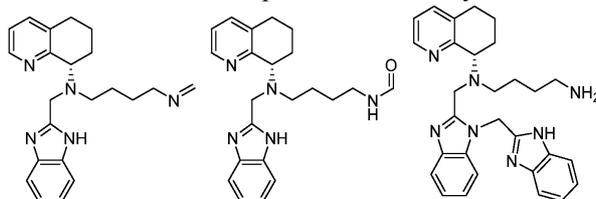
В одном из аспектов настоящего изобретения предложена композиция Х4Р-001, содержащая соеди-

нение формулы I



I

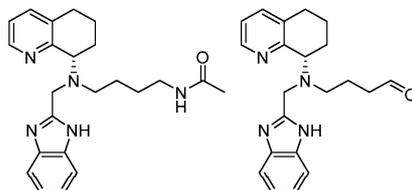
или его фармацевтически приемлемую соль;  
и детектируемое количество по меньшей мере одного из следующих соединений:



I-1

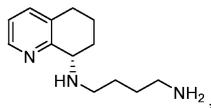
I-2

I-3



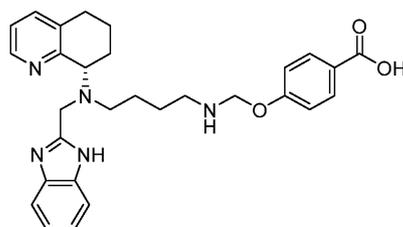
I-5

I-6



I-7

или их фармацевтически приемлемых солей;  
и при этом композиция X4P-001 не содержит следующее соединение в детектируемом количестве:



I-4

или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации композиция X4P-001 содержит каждое из I-1, I-2, I-3, I-5, I-6 и I-7 или их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах реализации количество I-1 или его фармацевтически приемлемой соли составляет менее примерно 0,5% мас./мас. композиции X4P-001.

В некоторых вариантах реализации количество I-2 или его фармацевтически приемлемой соли составляет менее примерно 0,3% мас./мас. композиции X4P-001.

В некоторых вариантах реализации количество I-3 или его фармацевтически приемлемой соли составляет менее примерно 0,4% мас./мас. композиции X4P-001.

В некоторых вариантах реализации количество I-5 или его фармацевтически приемлемой соли составляет менее примерно 0,4% мас./мас. композиции X4P-001.

В некоторых вариантах реализации количество I-6 или его фармацевтически приемлемой соли составляет менее примерно 0,4% мас./мас. композиции X4P-001.

В некоторых вариантах реализации количество I-7 или его фармацевтически приемлемой соли составляет менее примерно 0,25% мас./мас. композиции X4P-001.

В некоторых вариантах реализации количество I-1 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,02 до примерно 0,5% мас./мас. композиции X4P-001.

В некоторых вариантах реализации количество I-2 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,01 до примерно 0,3% мас./мас. композиции Х4Р-001.

В некоторых вариантах реализации количество I-3 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,01 до примерно 0,4% мас./мас. композиции Х4Р-001.

В некоторых вариантах реализации количество I-5 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,01 до примерно 0,4% мас./мас. композиции Х4Р-001.

В некоторых вариантах реализации количество I-6 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,01 до примерно 0,4% мас./мас. композиции Х4Р-001.

В некоторых вариантах реализации количество I-7 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,01 до примерно 0,25% мас./мас. композиции Х4Р-001.

В одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая предложенную композицию Х4Р-001 и фармацевтически приемлемый адъювант, носитель или переносную среду.

В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемый адъювант включает по меньшей мере один разбавитель, разрыхлитель, смазывающее вещество и добавку для повышения текучести.

В другом аспекте настоящего изобретения предложена композиция Х4Р-001 или ее фармацевтическая композиция, где:

(a) количество I-1 или его фармацевтически приемлемой соли составляет менее чем примерно 0,5% мас./мас. композиции Х4Р-001;

(b) количество I-2 или его фармацевтически приемлемой соли составляет менее чем примерно 0,3% мас./мас. композиции Х4Р-001;

(c) количество I-3 или его фармацевтически приемлемой соли составляет менее чем примерно 0,4% мас./мас. композиции Х4Р-001;

(d) количество I-5 или его фармацевтически приемлемой соли составляет менее чем примерно 0,4% мас./мас. композиции Х4Р-001;

(e) где количество I-6 или его фармацевтически приемлемой соли составляет менее чем примерно 0,4% мас./мас. композиции Х4Р-001 и

(f) количество I-7 или его фармацевтически приемлемой соли составляет менее чем примерно 0,25% мас./мас. композиции Х4Р-001.

В одном аспекте настоящего изобретения предложена композиция Х4Р-001 или ее фармацевтическая композиция, где:

(a) количество I-1 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,02 до примерно 0,5% мас./мас. композиции Х4Р-001;

(b) количество I-2 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,01 до примерно 0,3% мас./мас. композиции Х4Р-001;

(c) количество I-3 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,01 до примерно 0,4% мас./мас. композиции Х4Р-001;

(d) количество I-5 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,01 до примерно 0,4 % мас./мас., композиции Х4Р-001;

(e) количество I-6 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,01 до примерно 0,4% мас./мас. композиции Х4Р-001 и

(f) количество I-7 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,01 до примерно 0,25% мас./мас. композиции Х4Р-001.

В одном аспекте настоящего изобретения предложена композиция Х4Р-001, где:

(a) количество I-2 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,01 до примерно 0,2% мас./мас. композиции Х4Р-001;

(b) количество I-3 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,01 до примерно 0,2% мас./мас. композиции Х4Р-001;

(c) количество I-5 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,01 до примерно 0,2% мас./мас. композиции Х4Р-001;

(d) количество I-6 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,01 до примерно 0,4% мас./мас. композиции Х4Р-001 и

(e) количество I-7 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,01 до примерно 0,25% мас./мас. композиции Х4Р-001.

В некоторых вариантах реализации композиция Х4Р-001 необязательно дополнительно содержит I-1 или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от примерно 0,02 до примерно 0,5% мас./мас. композиции Х4Р-001. В другом аспекте настоящего изобретения предложена единичная лекарственная форма, содержащая фармацевтическую композицию, содержащую:

(a) предложенную композицию Х4Р-001 в количестве примерно 10-20% от массы композиции;

(b) микрокристаллическую целлюлозу в количестве примерно 70-85% от массы композиции;

(c) кроскармеллозу натрия в количестве примерно 5-10% от массы композиции;

(d) стеарилфумарат натрия в количестве примерно 0,5-2% от массы композиции и

(е) коллоидный диоксид кремния в количестве примерно 0,1-1,0% от массы композиции.

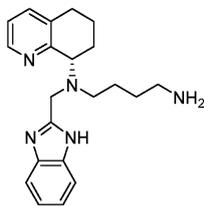
В другом аспекте настоящего изобретения предложена единичная лекарственная форма, содержащая фармацевтическую композицию, содержащую:

- (а) предложенную композицию Х4Р-001 в количестве примерно 35-75% от массы композиции;
- (b) микрокристаллическую целлюлозу в количестве примерно 5-28% от массы композиции;
- (с) дигидрат гидрофосфата кальция в количестве примерно 7-30% от массы композиции;
- (d) кроскармеллозу натрия в количестве примерно 2-10% от массы композиции;
- (е) стеарилфумарат натрия в количестве примерно 0,3-2,5% от массы композиции;
- (f) коллоидный диоксид кремния в количестве примерно 0,05-1,2% от массы композиции и
- (g) лаурилсульфат натрия в количестве примерно 0,2-1,2% от массы композиции.

В одном из аспектов настоящего изобретения предложен способ лечения, предотвращения или снижения риска развития заболевания, расстройства или состояния, связанного с CXCR4, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества предложенной композиции Х4Р-001.

В некоторых вариантах реализации указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой рак, выбранный из рака почки, опухоли почки, карциномы почки, рака яичников или меланомы.

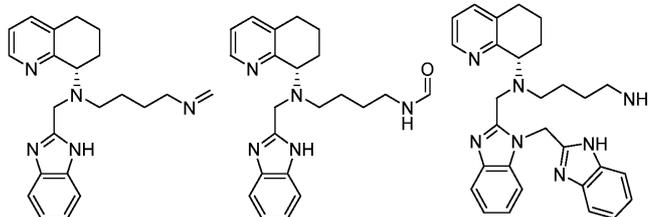
В одном аспекте в настоящем изобретении предложена композиция Х4Р-001, содержащая соединение формулы I



I

или его фармацевтически приемлемую соль;

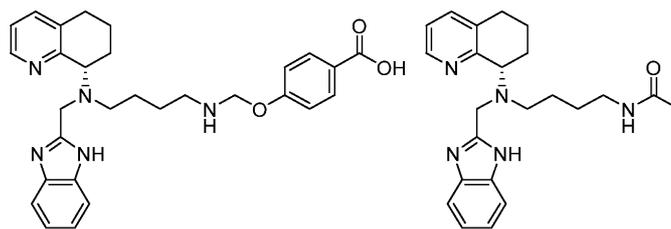
и по меньшей мере одно соединение, выбранное из следующих:



I-1

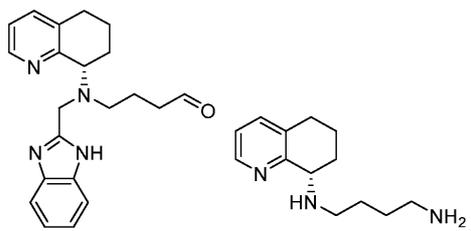
I-2

I-3



I-4

I-5

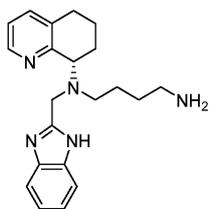


I-6

I-7

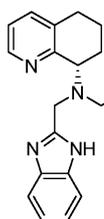
или их фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте настоящего изобретения предложена Х4Р-001 композиция, содержащая соединение формулы I

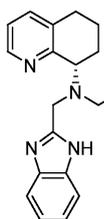


I

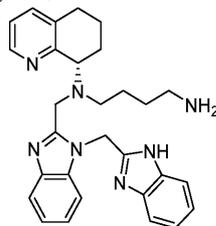
или его фармацевтически приемлемую соль;  
и по меньшей мере одно соединение, выбранное из следующих:



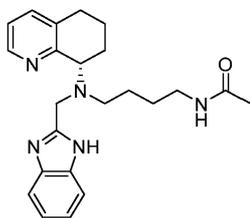
I-1



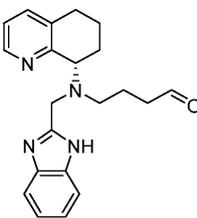
I-2



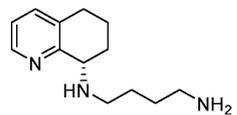
I-3



I-5



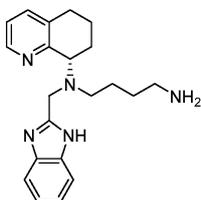
I-6



I-7

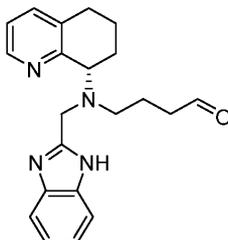
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена композиция X4P-001, содержащая соединение формулы I



I

или его фармацевтически приемлемую соль;  
и соединение следующей структуры:



I-6

или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации общая масса I-6 и любых присутствующих дополнительных примесей, составляет не более чем примерно 0,8% мас./мас., композиции X4P-001.

В некоторых вариантах реализации композиция X4P-001 содержит I-6 или его фармацевтически приемлемую соль в по меньшей мере детектируемом количестве.

В некоторых вариантах реализации композиция X4P-001 содержит два, три или четыре соединения, выбранных из I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 или I-7, или их фармацевтически приемлемых солей.

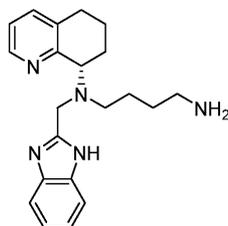
В некоторых вариантах реализации композиция X4P-001 содержит, по меньшей мере, детектируемое количество двух, трех или четырех соединений, выбранных из I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 или I-7; или их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах реализации композиция X4P-001 содержит три соединения, выбранных из I-

1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 или I-7, или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах реализации композиция X4P-001 содержит по меньшей мере детектируемое количество трех соединений, выбранных из I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 или I-7, или их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах реализации композиция X4P-001 содержит каждое из I-1, I-2, I-3, I-5, I-6 и I-7 или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах реализации композиция X4P-001 содержит по меньшей мере детектируемое количество каждого из I-1, I-2, I-3, I-5, I-6 и I-7 или их фармацевтически приемлемых солей.

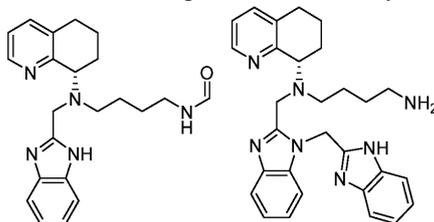
В одном аспекте в настоящем изобретении предложена композиция X4P-001, содержащая соединение формулы I



I

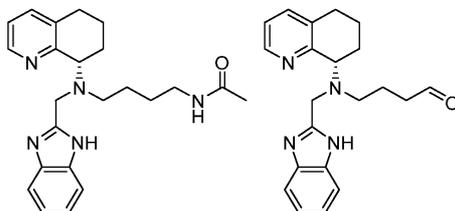
или его фармацевтически приемлемую соль;

и детектируемое количество по меньшей мере одного из следующих соединений:



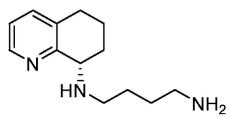
I-2

I-3



I-5

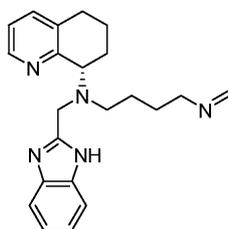
I-6



I-7

или их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах реализации композиция X4P-001 не содержит следующее соединение в детектируемом количестве:



I-1

или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации композиция X4P-001 не содержит следующее соединение в детектируемом количестве:



ставляет менее чем примерно 0,07% мас./мас. композиции Х4Р-001.

В некоторых вариантах реализации количество I-6 или его фармацевтически приемлемой соли составляет менее чем примерно 0,4% мас./мас. композиции Х4Р-001.

В некоторых вариантах реализации количество I-7 или его фармацевтически приемлемой соли составляет менее чем примерно 0,25% мас./мас. композиции Х4Р-001.

В некоторых вариантах реализации в композиции Х4Р-001 присутствует по меньшей мере детектируемое количество I-1, I-2, I-3, I-5, I-6 и I-7 или их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах реализации количество I-1 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,02 до примерно 0,5% мас./мас. композиции Х4Р-001.

В некоторых вариантах реализации количество I-2 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,01 до примерно 0,3% мас./мас. композиции Х4Р-001.

В некоторых вариантах реализации количество I-3 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,01 до примерно 0,4% мас./мас. композиции Х4Р-001.

В некоторых вариантах реализации количество I-5 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,01 до примерно 0,07% мас./мас. композиции Х4Р-001.

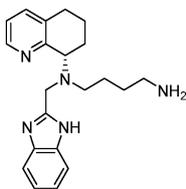
В некоторых вариантах реализации количество I-6 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,01 до примерно 0,4% мас./мас. композиции Х4Р-001.

В некоторых вариантах реализации количество I-7 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,01 до примерно 0,25% мас./мас. композиции Х4Р-001.

В некоторых вариантах реализации композиция Х4Р-001 содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль с чистотой по меньшей мере 99,3% согласно ВЭЖХ и содержит менее чем 0,7% в общей сложности дополнительных соединений, выбранных из I-1, I-2, I-3, I-5, I-6 и I-7; или их фармацевтически приемлемых солей, как измерено с помощью ВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации присутствует, по меньшей мере, детектируемое количество одного или более из дополнительных соединений.

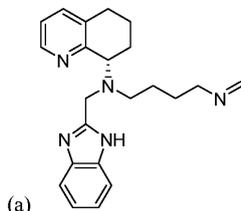
В некоторых вариантах реализации композиция Х4Р-001 содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль с чистотой по меньшей мере 99,3% согласно ВЭЖХ и содержит менее чем 0,7% в общей сложности дополнительных соединений, выбранных из I-2, I-3, I-5, I-6 или I-7; или их фармацевтически приемлемых солей, как измерено с помощью ВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации присутствует по меньшей мере детектируемое количество одного или более из дополнительных соединений. В некоторых вариантах реализации присутствует по меньшей мере детектируемое количество каждого из I-2, I-3, I-5, I-6 или I-7 или их фармацевтически приемлемых солей, как измерено с помощью ВЭЖХ.

В одном из аспектов настоящего изобретения предложена композиция Х4Р-001, содержащая соединение формулы I



I

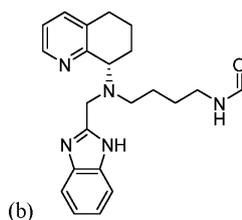
или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более соединений, выбранных из следующих соединений:



I-1

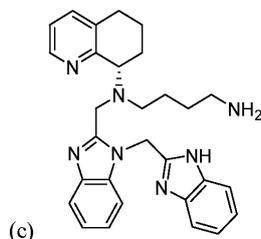
или его фармацевтически приемлемая соль в количестве, составляющем не более чем примерно 0,5% мас./мас. композиции Х4Р-001;

046788



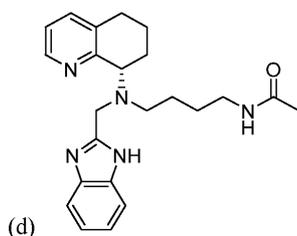
I-2

или его фармацевтически приемлемая соль в количестве, составляющем не более примерно 0,3% мас./мас. композиции X4P-001;



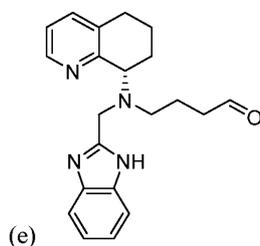
I-3

или его фармацевтически приемлемая соль в количестве, составляющем не более примерно 0,4% мас./мас. композиции X4P-001;



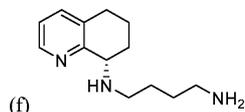
I-5

или его фармацевтически приемлемая соль в количестве, составляющем не более примерно 0,5% мас./мас. композиции X4P-001;



I-6

или его фармацевтически приемлемая соль в количестве, составляющем не более примерно 0,4% мас./мас. композиции X4P-001 или

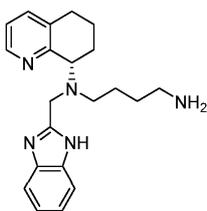


I-7

или его фармацевтически приемлемая соль в количестве, составляющем не более примерно 0,25% мас./мас. композиции X4P-001; где каждый % мас./мас. измерен относительно общей массы в композиции X4P-001 соединения формулы I и одного или более соединений, выбранных из I-1, I-2, I-3, I-5, I-6 и I-7. В некоторых вариантах реализации композиция X4P-001 содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и не содержит соединения формулы I-4 или его фармацевтически приемлемой соли в детектируемом количестве.

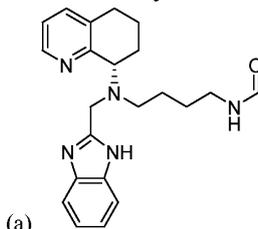
В одном из аспектов настоящего изобретения предложена композиция X4P-001, содержащая соединение формулы I

046788



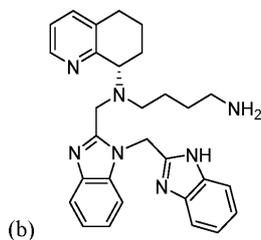
I

или его фармацевтически приемлемую соль;  
и одно или более соединений, выбранных из следующих соединений:



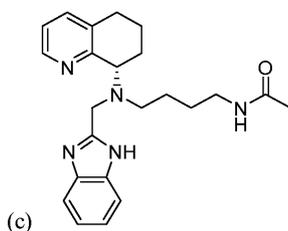
I-2

или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, составляющем не более примерно 0,3% мас./мас. композиции X4P-001;



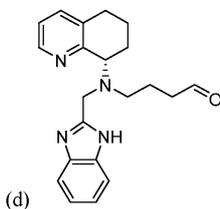
I-3

или его фармацевтически приемлемая соль в количестве, составляющем не более примерно 0,4% мас./мас. композиции X4P-001;



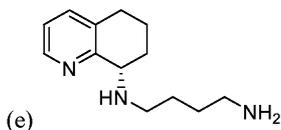
I-5

или его фармацевтически приемлемая соль в количестве, составляющем не более примерно 0,5% мас./мас. композиции X4P-001;



I-6

или его фармацевтически приемлемая соль в количестве, составляющем не более примерно 0,4% мас./мас. композиции X4P-001; или



I-7

или его фармацевтически приемлемая соль в количестве, составляющем не более примерно 0,25% мас./мас. композиции X4P-001; где каждый % мас./мас. измерен относительно общей массы в компози-

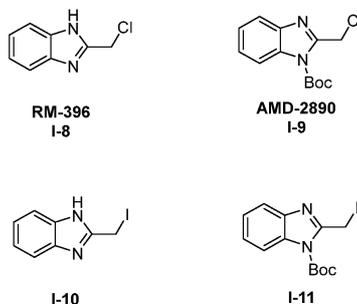
ции X4P-001 соединения формулы I и одного или более соединений, выбранных из I-2, I-3, I-5, I-6 или I-7. В некоторых вариантах реализации хиральная чистота композиции X4P-001 составляет по меньшей мере примерно 97% энантиомерного избытка (% ee).

В некоторых вариантах реализации композиция X4P-001 содержит 7000, 6000, 5000, 4500, 4000, 3500, 3000, 2500, 2000, 1750, 1700, 1650, 1600, 1550, 1500, 1450, 1400 или 1350 ppm или менее толуола.

В некоторых вариантах реализации толуол применяют в качестве кристаллизующего растворителя для выделения X4P-001. В некоторых вариантах реализации технические требования для остаточного толуола в свободном основании X4P-001 таковы, что композиция X4P-001 содержит не более чем 4500 ppm. В других вариантах реализации композиция X4P-001 содержит не более чем 4000 ppm, 3500 ppm, 3000 ppm, 2500 ppm, 2000 ppm, 1750 ppm, 1700 ppm, 1650 ppm, 1600 ppm, 1550 ppm, 1500 ppm, 1450 ppm, 1400 ppm или 1350 ppm толуола. В некоторых вариантах реализации применяют подход допустимого ежедневного воздействия (PDE). Термин "допустимое ежедневное воздействие" (PDE) определяется как фармацевтически приемлемое потребление остаточных растворителей в лекарственном средстве. См., например, источник Guidance for Industry: Q3C Impurities: Residual Solvents, опубликованный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) Министерства здравоохранения и социальных служб США.

В некоторых вариантах реализации % чистоты композиции X4P-001, измеренной с помощью ВЭЖХ, снижается менее чем на 1% при хранении композиции X4P-001 в течение трех месяцев при 25°C/относительной влажности 60%.

В некоторых вариантах реализации композиция X4P-001 дополнительно содержит одно или более из следующих соединений:



и при этом соединения I-8, I-9, I-10 и/или I-11 присутствуют в количестве менее чем примерно 25 частей на миллион (ppm) композиции X4P-001.

В некоторых вариантах реализации соединения I-8, I-9, I-10 и/или I-11 присутствуют в количестве менее чем примерно 50, 40, 30, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2 или 1 ppm композиции X4P-001. В некоторых вариантах реализации каждое из соединений I-8, I-9, I-10 и/или I-11 независимо присутствует в количестве от примерно 1 ppm до примерно 25 ppm или от примерно 100 частей на миллиард (ppb) до 4 ppm. В некоторых вариантах реализации композиция X4P-001 содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и не содержит соединения формулы I-4 или его фармацевтически приемлемой соли в детектируемом количестве.

В одном из аспектов настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая предложенную композицию X4P-001 и фармацевтически приемлемый адъювант, носитель или несущую среду.

В одном из аспектов настоящего изобретения предложена твердая единичная лекарственная форма, приготовленная для перорального введения, содержащая предложенную композицию X4P-001 или фармацевтическую композицию.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена предложенная композиция X4P-001 в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом.

В другом аспекте настоящего изобретения предложена единичная лекарственная форма, содержащая фармацевтическую композицию, содержащую:

- (a) предложенную композицию X4P-001 в количестве примерно 10-20% от массы композиции;
- (b) микрокристаллическую целлюлозу в количестве примерно 70-85% от массы композиции;
- (c) кроскармеллозу натрия в количестве примерно 5-10% от массы композиции;
- (d) стеарилфумарат натрия в количестве примерно 0,5-2% от массы композиции и
- (e) коллоидный диоксид кремния в количестве примерно 0,1-1,0% от массы композиции.

В другом аспекте настоящего изобретения предложена единичная лекарственная форма, содержащая фармацевтическую композицию, содержащую:

- (a) предложенную композицию X4P-001 в количестве примерно 30-40% от массы композиции;
- (b) микрокристаллическую целлюлозу в количестве примерно 20-25% от массы композиции;
- (c) дигидрат гидрофосфата кальция в количестве примерно 30-35% от массы композиции;
- (d) кроскармеллозу натрия в количестве примерно 5-10% от массы композиции;

- (e) стеарилфумарат натрия в количестве примерно 0,5-2% от массы композиции;
- (f) коллоидный диоксид кремния в количестве примерно 0,1-1,0% от массы композиции и
- (g) лаурилсульфат натрия в количестве примерно 0,1-1,0% от массы композиции.

В другом аспекте настоящего изобретения предложена единичная лекарственная форма, содержащая фармацевтическую композицию, содержащую:

- (a) предложенную композицию Х4Р-001 в количестве примерно 35-75% от массы композиции;
- (b) микрокристаллическую целлюлозу в количестве примерно 5-28% от массы композиции;
- (c) дигидрат гидрофосфата кальция в количестве примерно 7-30% от массы композиции;
- (d) кроскармеллозу натрия в количестве примерно 2-10% от массы композиции;
- (e) стеарилфумарат натрия в количестве примерно 0,3-2,5% от массы композиции;
- (f) коллоидный диоксид кремния в количестве примерно 0,05-1,2% от массы композиции и
- (g) лаурилсульфат натрия в количестве примерно 0,2-1,2% от массы композиции.

В некоторых вариантах реализации указанная единичная лекарственная форма находится в форме капсулы.

В некоторых вариантах реализации указанная капсула содержит примерно 25 мг, примерно 100 мг или примерно 200 мг Х4Р-001 или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения, предотвращения или снижения риска развития заболевания, расстройства или состояния, связанного с CXCR4, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту предложенной композиции Х4Р-001.

В некоторых вариантах реализации указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой рак.

В некоторых вариантах реализации рак выбран из рака почки, опухоли почки, карциномы почки (включая светлоклеточную и папиллярную карциному почки), рака яичников или меланомы.

В некоторых вариантах реализации композиция Х4Р-001 содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и одно дополнительное соединение, выбранное из I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 или I-7; или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации композиция Х4Р-001 содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и два дополнительных соединения, выбранных из I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 или I-7; или их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах реализации композиция Х4Р-001 содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и три дополнительных соединения, выбранных из I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 или I-7; или их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах реализации композиция Х4Р-001 содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и четыре дополнительных соединения, выбранных из I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 или I-7; или их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах реализации композиция Х4Р-001 содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и не содержит соединения формулы I-4 или его фармацевтически приемлемой соли в детектируемом количестве.

В некоторых вариантах реализации указанное дополнительное соединение или соединения присутствуют в по меньшей мере детектируемом количестве.

В некоторых вариантах реализации композиция Х4Р-001 содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и каждое из I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 и I-7 или их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах реализации композиция Х4Р-001 содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и одно дополнительное соединение, выбранное из I-2, I-3, I-5, I-6 или I-7; или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации композиция Х4Р-001 содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и два дополнительных соединения, выбранных из I-2, I-3, I-5, I-6 и I-7; или их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах реализации композиция Х4Р-001 содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и три дополнительных соединения, выбранных из I-2, I-3, I-5, I-6 и I-7; или их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах реализации композиция Х4Р-001 содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и четыре дополнительных соединения, выбранных из I-2, I-3, I-5, I-6 и I-7; или их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах реализации композиция Х4Р-001 содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и не содержит соединений формул I-1 и I-4 или их фармацевтически приемлемых солей в детектируемом количестве.

В некоторых вариантах реализации указанное дополнительное соединение или соединения присутствуют, по меньшей мере, в детектируемом количестве.

В некоторых вариантах реализации композиция Х4Р-001 содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и каждое из I-2, I-3, I-5, I-6 и I-7 или их фармацевтически приемле-

мых солей.

В некоторых вариантах реализации композиция Х4Р-001 содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и I-1 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации композиция Х4Р-001 содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и I-2 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации композиция Х4Р-001 содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и I-3 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации композиция Х4Р-001 содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и I-4 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации композиция Х4Р-001 содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и I-5 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации композиция Х4Р-001 содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и I-6 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации композиция Х4Р-001 содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и I-7 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации композиция Х4Р-001 содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 и I-7 или их фармацевтически приемлемые соли.

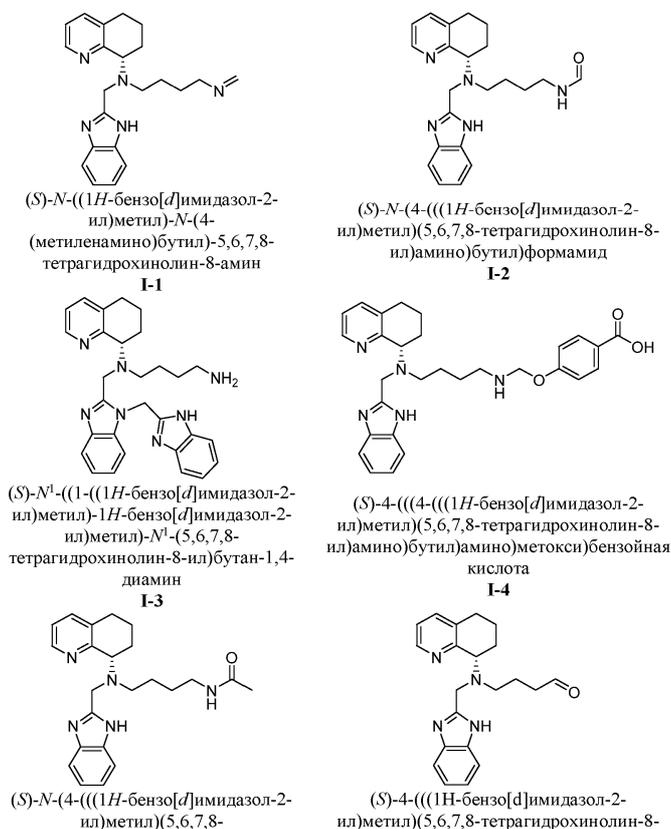
В некоторых вариантах реализации выраженное в % мас./мас., количество соединения в предложенной композиции Х4Р-001 измеряют путем сравнения процента площади указанного соединения на хроматограмме ВЭЖХ с любыми другими соединениями, присутствующими в композиции Х4Р-001.

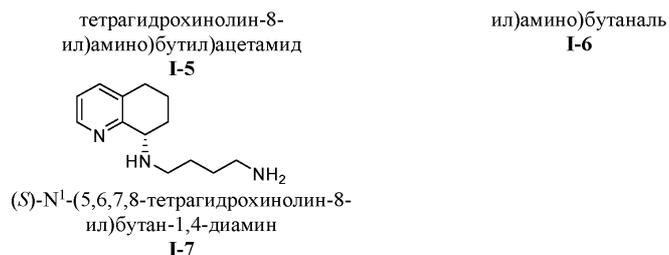
Например, при измерении указанным способом 0,2% мас./мас. соединения I-6, присутствующего в композиции Х4Р-001, содержащей I-6 и соединение формулы I, означает, что указанная композиция содержит I-6 с выраженной в % площадью пика 0,2% и соединение формулы I с выраженной в % площадью пика согласно ВЭЖХ 99,8%. В других вариантах реализации % мас./мас. измеряют с применением других средств, известных специалисту в данной области техники, таких как средства, описанные в настоящем изобретении.

В одном из аспектов настоящего изобретения предложен способ получения предложенной композиции Х4Р-001, причем указанную композицию получают по существу, как описано в примерах и фигурах настоящего документа.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из соединений, представленных в табл. 1 ниже.

Таблица 1. Типичные соединения согласно настоящему изобретению





В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, представленное в табл. 1 выше, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно из соединений, представленных в табл. 1 выше, или их фармацевтически приемлемых солей. Указанная композиция может содержать 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 из указанных соединений. В некоторых вариантах реализации указанная композиция не содержит соединения I-4 в детектируемом количестве. В некоторых вариантах реализации указанная композиция не содержит соединения I-1 в детектируемом количестве. В некоторых вариантах реализации указанная композиция не содержит соединений I-1 и I-4 в детектируемом количестве.

Как правило, мас.%, каждой примеси определяют согласно ВЭЖХ и измеряют или первоначально, или после хранения и необязательно на постоянной основе в течение срока годности композиции Х4Р-001. В некоторых вариантах реализации содержание примеси измеряют после хранения указанной композиции в стрессовых условиях, которые представляют собой условия повышенной температуры, влажности или и того, и другого, применяемые для аппроксимации эффекта длительного хранения в условиях окружающей среды. В некоторых вариантах реализации соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в композиции Х4Р-001 в количестве по меньшей мере примерно 96, 97, 97,5, 98, 98,5, 98,7, 98,9, 99,0, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,75, 99,8, 99,85, 99,9, 99,95, 99,97 или 99,999 массовых процентов, где процентные содержания приведены из расчета на свободное основание соединения и общую массу композиции Х4Р-001. В других вариантах реализации композиции Х4Р-001 содержит не более чем примерно 2,0 процента площади согласно ВЭЖХ в общей сложности органических примесей или в других вариантах реализации не более чем примерно 5,0, 4,0, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,25, 1, 0,75, 0,5, 0,25, 0,2, 0,1, 0,01, 0,005 или 0,001 процента площади согласно ВЭЖХ в общей сложности органических примесей относительно общей площади хроматограммы ВЭЖХ.

В других вариантах реализации композиция Х4Р-001 содержит не более чем примерно 5,0, 4,0, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,25, 1, 0,75, 0,5, 0,25, 0,2, 0,1, 0,01, 0,005 или 0,001 процента площади (измеренного с помощью ВЭЖХ) соединений I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 и I-7 относительно общей площади хроматограммы ВЭЖХ. В других вариантах реализации композиция Х4Р-001 содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более дополнительных соединений, выбранных из I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 или I-7; или их фармацевтически приемлемых солей и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах реализации композиция Х4Р-001 содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от примерно 1 до примерно 99 мас.%, где процентные содержания приведены из расчета на свободное основание указанного соединения и на общую массу композиции Х4Р-001. В других вариантах реализации композиция Х4Р-001 содержит не более чем примерно 2,0 процента площади согласно ВЭЖХ в общей сложности органических примесей или в других вариантах реализации не более чем примерно 5,0, 4,0, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,25, 1,1, 1,05, 1, 0,95, 0,9, 0,8, 0,75, 0,7, 0,6, 0,5, 0,25, 0,2, 0,1, 0,01, 0,005 или 0,001 процента площади согласно ВЭЖХ в общей сложности органических примесей относительно общей площади хроматограммы ВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации одно или более соединений, выбранных из I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 или I-7; или их фармацевтически приемлемых солей совместно или по отдельности составляют примерно 0,01-0,20 процента площади хроматограммы ВЭЖХ относительно соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации одно или более соединений, выбранных из I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 или I-7; или их фармацевтически приемлемых солей совместно или по отдельности составляют примерно 0,02-0,18, 0,03-0,16, 0,05-0,15, 0,075-0,13, 0,09-0,1, 0,1-0,2 или 0,15-0,2 процента площади хроматограммы ВЭЖХ относительно соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации вышеуказанные проценты площади хроматограммы ВЭЖХ измеряют относительно общей площади хроматограммы ВЭЖХ, а не относительно площади пика соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации одно или более соединений, выбранных из I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 или I-7; или их фармацевтически приемлемых солей совместно или по отдельности составляют менее чем примерно 5,0 массовых процентов (% мас./мас.) или примерно 0,01-5,0% мас./мас., относительно соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации одно или более соединений, выбранных из I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 или I-7; или их фармацевтически приемлемых солей совме-



чески приемлемой соли составляет от примерно 0,001 до примерно 0,5%, от примерно 0,01 до примерно 0,5%, от примерно 0,01 до примерно 0,4%, от примерно 0,01 до примерно 0,3%, от 0,01 до примерно 0,2%, от 0,01 до примерно 0,1%, от 0,01 до примерно 0,09%, от 0,01 до примерно 0,08%, от 0,01 до примерно 0,07%, от 0,01 до примерно 0,06%, от 0,01 до примерно 0,05%, от 0,01 до примерно 0,03% или от 0,01 до примерно 0,02% мас./мас. композиции Х4Р-001. В некоторых вариантах реализации количество I-7 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,001 до примерно 0,5%, от примерно 0,01 до примерно 0,5%, от примерно 0,01 до примерно 0,4%, от примерно 0,01 до примерно 0,3%, от 0,01 до примерно 0,2%, от 0,01 до примерно 0,1%, от 0,01 до примерно 0,09%, от 0,01 до примерно 0,08%, от 0,01 до примерно 0,07%, от 0,01 до примерно 0,06%, от 0,01 до примерно 0,05%, от 0,01 до примерно 0,03% или от 0,01 до примерно 0,02% мас./мас. композиции Х4Р-001. В некоторых вариантах реализации количество любых дополнительных или неизвестных примесей в композиции Х4Р-001 составляет от примерно 0,01 до примерно 0,2% мас./мас. указанной композиции.

В некоторых вариантах реализации количество п-гидроксибензойной кислоты, присутствующей в композиции Х4Р-001, составляет от примерно 0,01 до примерно 0,5% мас./мас. указанной композиции. В некоторых вариантах реализации указанная композиция по существу не содержит п-гидроксибензойной кислоты. В некоторых вариантах реализации п-гидроксибензойная кислота не присутствует в указанной композиции в детектируемом количестве. В некоторых вариантах реализации композиция Х4Р-001 содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и не содержит соединения формулы I-4 или его фармацевтически приемлемой соли в детектируемом количестве. В некоторых вариантах реализации хиральная чистота композиции Х4Р-001 составляет по меньшей мере примерно 97% энантиомерного избытка (% ee). В некоторых вариантах реализации хиральная чистота соединения формулы I составляет по меньшей мере 97% ee. В некоторых вариантах реализации хиральная чистота соединения формулы I составляет по меньшей мере 98% ee. В некоторых вариантах реализации хиральная чистота соединения формулы I составляет по меньшей мере 99% ee. В некоторых вариантах реализации хиральная чистота соединения формулы I составляет по меньшей мере 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8 или 99,9% ee.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено любое соединение, описанное выше и здесь, в изолированной форме. В контексте настоящего описания термин "изолированный" означает, что соединение обеспечено в форме, которая отделена от других компонентов, которые могут присутствовать в обычной среде, окружающей указанное соединение. В некоторых вариантах реализации изолированное соединение находится в твердой форме. В некоторых вариантах реализации изолированное соединение имеет чистоту по меньшей мере примерно 50%, определенную с помощью подходящего метода ВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации изолированное соединение имеет чистоту по меньшей мере примерно 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9%, 99,95%, 99,99% или 99,999%, определенную с помощью подходящего метода ВЭЖХ. Выраженная в процентах чистота может быть измерена по массовому проценту желаемого соединения (% мас./мас.), по % площади относительно общей площади хроматограммы ВЭЖХ или другими способами, известными в данной области техники.

Способы получения и анализа, применимые к некоторым соединениям согласно настоящему изобретению, описаны в US 7354934, WO 00/56729, USSN 60/232891 и USSN 60/234510, а также в An, H.; Wang, T.; Mohan, V.; Griffey, R. H.; Cook, P. D. Tetrahedron 1998, 54, 3999-4012; полное содержание каждого из которых включено в настоящее описание посредством ссылки. Предложенные соединения могут быть очищены любыми способами, известными в данной области техники. Такие способы включают, например, колоночную хроматографию на силикагеле; жидкостную хроматографию среднего давления (ЖХСД); высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ); препаративную ВЭЖХ (преп-ВЭЖХ); флэш-хроматографию (ФХ); жидкостную хроматографию (ЖХ); сверхкритическую флюидную хроматографию (СФХ); тонкослойную хроматографию (ТСХ); препаративную ТСХ (преп-ТСХ); жидкостную хроматографию-масс-спектрометрию (ЖХ-МС, ЖХМС или ЖХ/МС); перекристаллизацию; осаждение; растирание в порошок; дистилляцию; дериватизацию; кислотно-щелочную экстракцию и тому подобное. Термин "очищенный", "в очищенной форме" или "в изолированной и очищенной форме" для соединения относится к физическому состоянию указанного соединения после его выделения в процессе синтеза (например, из реакционной смеси), или из природного источника, или их комбинации. Таким образом, термин "очищенный", "в очищенной форме" или "в изолированной и очищенной форме" для соединения относится к физическому состоянию указанного соединения (или его таутомера или стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли или сольвата указанного соединения, указанного стереоизомера или указанного таутомера) после его получения в процессе очистки или в результате процессов, описанных в настоящем изобретении или хорошо известных специалисту в данной области техники (например, хроматографии, перекристаллизации и тому подобного), с достаточной чистотой, чтобы подходить для применения *in vivo* или медицинского применения, и/или чтобы его можно было охарактеризовать с помощью стандартных аналитических методов, описанных в настоящем изобретении или хорошо известных специалисту в данной области техники.

Термин "детектируемое количество" в контексте настоящего описания относится к компоненту,

присутствующему в образце, например образце предложенной композиции Х4Р-001, который присутствует по меньшей мере в количестве, которое может быть обнаружено с помощью аналитических средств, известных в данной области техники. Например, в некоторых вариантах реализации "детектируемое количество" представляет собой по меньшей мере количество, детектируемое с помощью ВЭЖХ, ЖХ-МС, масс-спектрометрии, ЯМР или других аналитических методов, известных специалисту в данной области техники или описанных в настоящем изобретении.

Смеси диастереомеров могут быть разделены на отдельные диастереомеры исходя из их физико-химических различий способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, такими как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры могут быть разделены путем превращения смеси энантиомеров в смесь диастереомеров в результате реакции с подходящим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид кислоты Мошера), разделения диастереомеров и превращения (например, путем гидролиза) отдельных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Энантиомеры также могут быть разделены с помощью колонки для хиральной ВЭЖХ.

#### 4. Применения, приготовление и введение

##### **Фармацевтически приемлемые композиции**

В одном из аспектов настоящего изобретения предложена композиция Х4Р-001, содержащая предложенное соединение, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемое производное или предложенную композицию Х4Р-001 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель, адъювант или несущую среду. Количество соединения в композициях согласно настоящему изобретению таково, что оно является эффективным для поддающегося измерению ингибирования CXCR4 или его мутанта в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах реализации количество соединения в композициях согласно настоящему изобретению является эффективным для поддающегося измерению ингибирования CXCR4 или его мутанта в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах реализации композиция согласно настоящему изобретению приготовлена для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. В некоторых вариантах реализации композиция согласно настоящему изобретению приготовлена для перорального введения пациенту.

Термин "пациент" в контексте настоящего описания означает животное, предпочтительно млекопитающее и наиболее предпочтительно человека. Термин "фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или переносящая среда" относится к нетоксичному носителю, адъюванту или переносящей среде, которая не нейтрализует фармакологическую активность соединения, в состав с которым она входит. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или переносящие среды, которые могут применяться в композициях согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, гидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин. "Фармацевтически приемлемое производное" означает любую нетоксичную соль, сложный эфир, соль сложного эфира или другое производное соединения согласно настоящему изобретению, способное при введении получателю напрямую или опосредованно обеспечивать соединение согласно настоящему изобретению или его активный в отношении ингибирования метаболит или остаток.

В контексте настоящего описания термин "его активный в отношении ингибирования метаболит или остаток" означает, что метаболит или остаток указанного соединения также представляет собой ингибитор CXCR4 или его мутанта.

Композиции согласно настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально, с помощью спрея для ингаляций, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или через имплантированный резервуар. Термин "парентеральный" в контексте настоящего описания включает методики подкожных, внутривенных, внутримышечных, внутрисуставных, внутрисиновиальных, внутригрудных, интратекальных, внутривисцеральных, внутриочаговых и внутричерепных инъекций или инфузий. Предпочтительно указанные композиции вводят перорально, внутривенно или внутримышечно. Стерильные инъекционные формы композиций согласно настоящему изобретению могут представлять собой водную или маслянистую суспензию. Указанные суспензии можно получать согласно методам, известным в данной области техники, с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекций также может представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, находиться в виде раствора в 1,3-бутандиоле. К числу приемлемых переносящих сред и растворителей, которые можно применять, относятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно применяют стерильные жирные масла. Для указанной цели можно применять любое легкое жирное мас-

ло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, подходят для применения для получения составов для инъекций, равно как и натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, в частности в их полиоксиэтилированных вариантах. Указанные масляные растворы или суспензии также могут содержать длинноцепочечный спиртовой разбавитель или диспергирующий агент, такой как карбоксиметилцеллюлоза, или сходные диспергирующие агенты, которые широко применяются в приготовлении фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Для целей приготовления также можно применять и другие широко используемые поверхностно-активные вещества, такие как Твины, Спаны, и другие эмульгирующие агенты или агенты, улучшающие биодоступность, которые широко применяются в изготовлении фармацевтически приемлемых твердых, жидких или иных лекарственных форм.

Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению можно вводить перорально в любой подходящей для перорального применения лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения широко используемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. В случае перорального введения в форме капсул подходящие для применения разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Когда для перорального применения требуются водные суспензии, указанный активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При необходимости также могут быть добавлены некоторые подслащивающие, ароматизирующие или окрашивающие агенты.

В качестве альтернативы фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению можно вводить в форме суппозиторий для ректального введения. Указанные суппозитории могут быть получены путем смешивания указанного агента с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и, таким образом, будет плавиться в прямой кишке с высвобождением указанного лекарственного средства. Такие вещества включают масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению также можно вводить местно, в частности, когда мишень лечения включает области или органы, легко доступные для местного применения, включая заболевания глаз, кожи или нижнего отдела кишечного тракта. Подходящие составы для местного введения легко получить для каждой из указанных областей или органов.

Местное применение в случае нижнего отдела кишечного тракта может быть осуществлено в составе для ректальных суппозиторий (см. выше) или в подходящем составе для клизмы. Также можно применять местные трансдермальные пластыри.

В случае местных применений предложенные фармацевтически приемлемые композиции можно получать в форме подходящей мази, содержащей указанный активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителях. Носители для местного введения соединений согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, жидкий петролатум, белый петролатум, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропиленовое соединение, эмульгирующий воск и воду. В качестве альтернативы предложенные фармацевтически приемлемые композиции можно получать в форме подходящего лосьона или крема, содержащего указанные активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, сорбитан моностеарат, полисорбат 60, воск цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

В случае офтальмологического применения предложенные фармацевтически приемлемые композиции можно получать в виде микронизированных суспензий в стерильном изотоническом солевом растворе с отрегулированным рН или предпочтительно в виде растворов в стерильном изотоническом солевом растворе с отрегулированным рН с консервантом, таким как бензалкония хлорид, или без него. В качестве альтернативы в случае офтальмологических применений указанные фармацевтически приемлемые композиции можно получать в форме мази, такой как петролатум. Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению также можно вводить с помощью назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции получают согласно методам, хорошо известным в области приготовления фармацевтических составов, и они могут быть получены в виде растворов в солевом растворе с применением бензилового спирта или других подходящих консервантов, стимуляторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других традиционных солюбилизующих или диспергирующих агентов.

Наиболее предпочтительно фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению приготовлены для перорального введения. Такие составы можно вводить с пищей или без нее. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят без пищи. В других вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят с пищей. Количество соединений согласно настоящему изобретению, которые могут быть объединены с веществами-носителями с получением композиции в

лекарственной форме с однократной дозой, будет варьироваться в зависимости от подвергаемого лечению субъекта и конкретного способа введения. Предпочтительно предложенные композиции должны быть приготовлены так, чтобы пациенту, получающему указанные композиции, могла быть введена доза указанного ингибитора, составляющая 0,01-100 мг/кг массы тела/сутки. Также следует понимать, что конкретные дозировка и схема лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от целого ряда факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, рацион питания, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, оценку лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, подвергаемого лечению. Количество соединения согласно настоящему изобретению в композиции также будет зависеть от конкретного соединения в указанной композиции.

Соединения и композиции в соответствии со способом согласно настоящему изобретению можно вводить с применением любого количества и любого пути введения, эффективного для лечения или уменьшения тяжести рака, аутоиммунного расстройства, первичного иммунодефицита, пролиферативного расстройства, воспалительного нарушения, нейродегенеративного или неврологического расстройства, шизофрении, расстройства, связанного с костями, заболевания печени или сердечного расстройства. Точное требуемое количество будет варьироваться от субъекта к субъекту в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести инфекции, конкретного агента, способа его введения и тому подобного. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению приготовлены в единичной лекарственной форме для легкости введения и постоянства дозировки.

Термин "пациент" или "субъект" в контексте настоящего описания означает животное, предпочтительно млекопитающее и наиболее предпочтительно человека.

Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению можно вводить людям и животным перорально, ректально, парентерально, интрацестерально, интравагинально, внутрибрюшинно, местно (в виде порошков, мазей или капель), буккально, в форме перорального или назального спрея или тому подобным способом в зависимости от тяжести инфекции, подвергаемой лечению. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению можно вводить перорально или парентерально в дозировке в количестве от примерно 0,01 до примерно 50 мг/кг или, например от примерно 1 до примерно 25 мг/кг массы тела субъекта в сутки один или несколько раз в сутки с получением желаемого терапевтического эффекта.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но не ограничиваются ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активных соединений указанные жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, широко применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое (germ), оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, и их смеси. Помимо инертных разбавителей композиции для перорального применения также могут содержать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подслащивающие, ароматизирующие и отдушивающие агенты.

Препараты для инъекций, например стерильные водные или маслянистые суспензии для инъекций, можно получать известными из уровня техники методами с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекций также может представлять собой стерильный раствор, суспензию или эмульсию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например находится в виде раствора в 1,3-бутандиоле. К числу приемлемых переносящих сред и растворителей, которые можно применять, относятся вода, раствор Рингера согласно Фармакопее США и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно применяют стерильные жирные масла. Для указанной цели можно применять любое легкое жирное масло, включая синтетические моноили диглицериды. Кроме того, для получения составов для инъекций применяют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Составы для инъекций могут быть стерилизованы, например, путем фильтрования через задерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекций перед применением.

Чтобы продлить действие соединения согласно настоящему изобретению, часто желательно замедлить всасывание указанного соединения в результате подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто путем применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества с плохой растворимостью в воде. Скорость всасывания указанного соединения в этом случае зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. В качестве альтернативы отсроченного всасывания парентерально введенной формы указанного соединения достигают путем растворения или суспендирования указанного соединения в масля-

ной переносящей среде. Депо-формы для инъекций готовят путем получения микроинкапсулированных матриц указанного соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от отношения соединения к полимеру и природы конкретного применяемого полимера можно регулировать скорость высвобождения соединения. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Депо-составы для инъекций также получают путем включения указанного соединения в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые могут быть получены путем смешивания соединений согласно настоящему изобретению с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или суппозиторный воск, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и, таким образом, плавятся в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активное соединение.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешано с по меньшей мере одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или гидрофосфат кальция, и/или а) наполнителями или добавками (extenders), такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннитол и кремниевая кислота, б) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и гуммиарабик, в) увлажнителями, такими как глицерин, г) разрыхляющими агентами, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, е) агентами, замедляющими растворение, такими как парафин, ф) ускорителями всасывания, такими как четвертичные аммониевые соединения, г) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль указанная лекарственная форма также может содержать буферные агенты. Твердые композиции подобного типа также можно применять в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное. Твердые лекарственные формы, представляющие собой таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы, могут быть получены с применением покрытий и оболочек, таких как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области приготовления фармацевтических составов. Они необязательно могут содержать замутняющие агенты, а также могут иметь такой состав, что они высвобождают активный ингредиент (ингредиенты) только или преимущественно в определенной части кишечника, необязательно, с отсрочкой. Примеры заключающих композиций, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции подобного типа также можно применять в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное.

Указанные активные соединения также могут находиться в микроинкапсулированной форме с одним или более вспомогательными веществами, указанными выше. Твердые лекарственные формы, представляющие собой таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы, могут быть получены с применением покрытий и оболочек, таких как энтеросолюбильные покрытия, покрытия, регулирующие высвобождение, и другие покрытия, хорошо известные в области приготовления фармацевтических составов. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано с по меньшей мере одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы также могут содержать, что является обычной практикой, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например смазывающие вещества для получения таблеток и другие вспомогательные вещества для получения таблеток, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль указанные лекарственные формы также могут содержать буферные агенты. Они необязательно могут содержать замутняющие агенты, а также могут иметь такой состав, что они высвобождают активный ингредиент (ингредиенты) только или преимущественно в определенной части кишечника, необязательно, с отсрочкой. Примеры заключающих композиций, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения согласно настоящему изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, средства для ингаляций или пластыри. Указанный активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Офтальмологический состав, ушные капли и глазные капли также включены в объем настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение предполагает применение трансдермальных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть изготовлены пу-

тем растворения или диспергирования указанного соединения в подходящей среде. Для увеличения потока (flux) указанного соединения через кожу также можно применять усилители всасывания. Скорость может регулироваться или путем обеспечения регулирующей скоростью мембраны, или путем диспергирования указанного соединения в полимерной матрице или геле.

В некоторых вариантах реализации указанная композиция приготовлена для перорального введения в форме таблетки или капсулы. В некоторых вариантах реализации композиция, содержащая Х4Р-001, приготовлена для перорального введения в форме капсулы.

В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает введение пациенту одной или более капсул, содержащих от 10 до 1200 мг активного ингредиента Х4Р-001 и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах реализации указанная капсула состоит из твердого желатина.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая композицию Х4Р-001, один или более разбавителей, разрыхлитель, смазывающее вещество, добавка для повышения текучести и смачивающий агент. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая от 10 до 1200 мг композиции Х4Р-001, микрокристаллическую целлюлозу, дигидрат гидрофосфата кальция, кроскармеллозу натрия, стеарилфумарат натрия, коллоидный диоксид кремния и лаурилсульфат натрия. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена единичная лекарственная форма, причем указанная единичная лекарственная форма содержит фармацевтическую композицию, содержащую 10-200 мг композиции Х4Р-001, микрокристаллическую целлюлозу, дигидрат гидрофосфата кальция, кроскармеллозу натрия, стеарилфумарат натрия, коллоидный диоксид кремния и лаурилсульфат натрия. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена единичная лекарственная форма, содержащая фармацевтическую композицию, содержащую композицию Х4Р-001, присутствующую в количестве примерно 10 мг, примерно 20 мг, примерно 25 мг, примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг, примерно 200 мг, примерно 250 мг, примерно 300 мг, примерно 400 мг, примерно 450 мг, примерно 500 мг, примерно 600 мг, примерно 700 мг, примерно 750 мг, примерно 800 мг, примерно 900 мг, примерно 1000 мг, примерно 1100 мг или примерно 1200 мг. В некоторых вариантах реализации предложенную композицию (или единичную лекарственную форму) вводят пациенту один раз в сутки, дважды в сутки, три раза в сутки или четыре раза в сутки. В некоторых вариантах реализации предложенную композицию (или единичную лекарственную форму) вводят пациенту один раз в сутки или дважды в сутки.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая:

- (a) предложенную композицию Х4Р-001, составляющую примерно 30-40% от массы композиции;
- (b) микрокристаллическую целлюлозу в количестве примерно 20-25% от массы композиции;
- (c) дигидрат гидрофосфата кальция в количестве примерно 30-35% от массы композиции;
- (d) кроскармеллозу натрия в количестве примерно 5-10% от массы композиции;
- (e) стеарилфумарат натрия в количестве примерно 0,5-2% от массы композиции;
- (f) коллоидный диоксид кремния в количестве примерно 0,1-1,0% от массы композиции и
- (g) лаурилсульфат натрия в количестве примерно 0,1-1,0% от массы композиции.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая:

- (a) предложенную композицию Х4Р-001, составляющую примерно 8-25% от массы композиции;
- (b) микрокристаллическую целлюлозу в количестве примерно 65-85% от массы композиции;
- (c) кроскармеллозу натрия в количестве примерно 2-10% от массы композиции;
- (d) стеарилфумарат натрия в количестве примерно 0,1-3% от массы композиции и
- (e) коллоидный диоксид кремния в количестве примерно 0,05-0,7% от массы композиции.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая:

- (a) предложенную композицию Х4Р-001, составляющую примерно 25-45% от массы композиции;
- (b) микрокристаллическую целлюлозу в количестве примерно 10-35% от массы композиции;
- (c) дигидрат гидрофосфата кальция в количестве примерно 15-45% от массы композиции;
- (d) кроскармеллозу натрия в количестве примерно 2-10% от массы композиции;
- (e) стеарилфумарат натрия в количестве примерно 0,3-2,5% от массы композиции;
- (f) коллоидный диоксид кремния в количестве примерно 0,05-1,2% от массы композиции и
- (g) лаурилсульфат натрия в количестве примерно 0,2-1,2% от массы композиции.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая:

- (a) предложенную композицию Х4Р-001, составляющую примерно 35-75% от массы композиции;
- (b) микрокристаллическую целлюлозу в количестве примерно 5-28% от массы композиции;
- (c) дигидрат гидрофосфата кальция в количестве примерно 7-30% от массы композиции;
- (d) кроскармеллозу натрия в количестве примерно 2-10% от массы композиции;

- (e) стеарилфумарат натрия в количестве примерно 0,3-2,5% от массы композиции;
- (f) коллоидный диоксид кремния в количестве примерно 0,05-1,2% от массы композиции и
- (g) лаурилсульфат натрия в количестве примерно 0,2-1,2% от массы композиции.

В некоторых вариантах реализации композиция Х4Р-001 присутствует в количестве примерно 10 мг, примерно 20 мг, примерно 25 мг, примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг, примерно 200 мг, примерно 250 мг, примерно 300 мг, примерно 400 мг, примерно 450 мг, примерно 500 мг, примерно 600 мг, примерно 700 мг, примерно 750 мг, примерно 800 мг, примерно 900 мг, примерно 1000 мг, примерно 1100 мг или примерно 1200 мг.

В некоторых вариантах реализации указанная композиция содержит примерно 37 мас.%, предложенной композиции Х4Р-001.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена единичная лекарственная форма, содержащая предложенную композицию Х4Р-001 или фармацевтическую композицию.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена единичная лекарственная форма, содержащая фармацевтическую композицию, содержащую:

- (a) предложенную композицию Х4Р-001 в количестве примерно 10-30% от массы композиции;
- (b) микрокристаллическую целлюлозу в количестве примерно 60-80% от массы композиции;
- (c) кроскармеллозу натрия в количестве примерно 5-10% от массы композиции;
- (d) стеарилфумарат натрия в количестве примерно 0,5-2% от массы композиции и
- (e) коллоидный диоксид кремния в количестве примерно 0,1-1,0% от массы композиции.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена единичная лекарственная форма, содержащая фармацевтическую композицию, содержащую:

- (a) предложенную композицию Х4Р-001 в количестве примерно 14,7% от массы композиции;
- (b) микрокристаллическую целлюлозу в количестве примерно 78,1% от массы композиции;
- (c) кроскармеллозу натрия в количестве примерно 6,0% от массы композиции;
- (d) стеарилфумарат натрия в количестве примерно 1,0% от массы композиции и
- (e) коллоидный диоксид кремния в количестве примерно 0,2% от массы композиции.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена единичная лекарственная форма, содержащая фармацевтическую композицию, содержащую:

- (a) предложенную композицию Х4Р-001 в количестве примерно 10-20% от массы композиции;
- (b) микрокристаллическую целлюлозу в количестве примерно 25-40% от массы композиции;
- (c) дигидрат гидрофосфата кальция в количестве примерно 35-55% от массы композиции;
- (d) кроскармеллозу натрия в количестве примерно 4-15% от массы композиции;
- (e) стеарилфумарат натрия в количестве примерно 0,3-2% от массы композиции;
- (f) коллоидный диоксид кремния в количестве примерно 0,1-1,5% от массы композиции и
- (g) лаурилсульфат натрия в количестве примерно 0,1-1,5% от массы композиции.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена единичная лекарственная форма, содержащая фармацевтическую композицию, содержащую:

- (a) предложенную композицию Х4Р-001 в количестве примерно 12,85% от массы композиции;
- (b) микрокристаллическую целлюлозу в количестве примерно 31,92% от массы композиции;
- (c) дигидрат гидрофосфата кальция в количестве примерно 44,4% от массы композиции;
- (d) кроскармеллозу натрия в количестве примерно 8,33% от массы композиции;
- (e) стеарилфумарат натрия в количестве примерно 1,38% от массы композиции;
- (f) коллоидный диоксид кремния в количестве примерно 0,42% от массы композиции и
- (g) лаурилсульфат натрия в количестве примерно 0,7% от массы композиции.

В международной заявке на патент № РСТ/US 2016/066634 описаны дополнительные композиции и способы применения Х4Р-001, и она полностью включена в настоящее описание посредством ссылки.

Поскольку может быть желательно вводить комбинацию активных соединений, например, для осуществления лечения конкретного заболевания или состояния, в объем настоящего изобретения входит то, что две или более фармацевтических композиций, по меньшей мере одна из которых содержит композицию согласно настоящему изобретению, могут быть удобно объединены в форме набора, подходящего для совместного введения указанных композиций. Таким образом, набор согласно настоящему изобретению содержит две или более отдельных фармацевтических композиций, по меньшей мере одна из которых содержит композицию Х4Р-001 согласно настоящему изобретению, и средства для удерживания указанных композиций отдельно друг от друга, такие как контейнер, разделенная бутылка или разделенный на отсеки пакет из фольги. Примером такого набора является хорошо известная блистерная упаковка, применяемая для упаковки таблеток, капсул и тому подобного.

Набор согласно настоящему изобретению является особенно подходящим для введения различных лекарственных форм, например пероральных и парентеральных форм, для введения отдельных композиций с различными интервалами между дозами или для титрования отдельных композиций относительно друг друга. Для облегчения соблюдения лечения указанный набор обычно содержит указания по введению и может быть снабжен памяткой (memory aid).

### Применения соединений и фармацевтически приемлемых композиций

Было обнаружено, что в процессе синтеза Х4Р-001 появляются некоторые примеси, такие как соединения, приведенные выше в табл. 1 или их стереоизомеры, или фармацевтически приемлемые соли. Выделение и определение характеристик каждой примеси важно по ряду причин. Как правило, для фармацевтических композиций требуется высокий уровень чистоты, чтобы соответствовать требованиям регулирующих стандартов качества и чистоты лекарственных средств. Например, при синтезе Х4Р-001 обычно образуются примеси, включая продукты разложения или побочные продукты получения, которые могут препятствовать получению терапевтических эффектов от Х4Р-001, и/или могут быть токсичными в случае их присутствия в достаточных количествах. Соответственно, необходимо иметь возможность определять наличие и количества таких примесей и контролировать химическую чистоту, включая стереохимическую чистоту, Х4Р-001. Для этого необходимо идентифицировать, выделить и химически охарактеризовать примеси, которые можно применять в хроматографических процедурах, как стандарты для подтверждения чистоты Х4Р-001.

Соответственно, в одном аспекте настоящего изобретения предложен способ получения предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, включающий приведение подходящего исходного материала или материалов в контакт при условиях, представленных, например, в примерах ниже, для получения соединения или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации соединение или его фармацевтически приемлемая соль является пригодной для применения в качестве эталонного стандарта и/или в способах определения наличия примеси в образце, таком как образец соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении также предложены способы определения примеси, включающие введение эталонного раствора, содержащего соединение формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в колонку ВЭЖХ при определенном наборе условий с получением первой хроматограммы ВЭЖХ, причем указанное количество и/или химическая сущность соединения, присутствующего в эталонном растворе, известны; введение образца раствора, содержащего соединение формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, в колонку ВЭЖХ при указанном наборе условий с получением второй хроматограммы ВЭЖХ; и определение наличия и/или количества соединения в указанном образце раствора. В некоторых вариантах реализации указанный эталонный раствор вводят несколько раз. В некоторых вариантах реализации указанное определение включает сравнение времен удерживания пиков на первой хроматограмме ВЭЖХ и пиков на второй хроматограмме ВЭЖХ для определения наличия соединения в растворе образца. В других вариантах реализации определение включает количественное определение площадей пиков раствора образца и площадей пиков эталонного раствора на хроматограммах ВЭЖХ и оценку из этих результатов количества соединения в образце раствора. В некоторых вариантах реализации колонка ВЭЖХ представляет собой обращенно-фазовую колонку, и содержимое указанной колонки элюируют с применением подвижной фазы, содержащей воду, метанол, трифторуксусную кислоту или их смеси.

В настоящем изобретении также предложены способы определения наличия или количества примеси в образце, содержащем или по существу состоящем из соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, включающие введение в колонку ВЭЖХ, путем одного или нескольких введений, раствора образца, содержащего материал и связанного (spiked) с эталонным соединением, имеющим известную химическую структуру, такую как соединение I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 или I-7; получение хроматограммы ВЭЖХ и определение наличия и/или количества соединения в материале. В некоторых вариантах реализации колонка ВЭЖХ представляет собой обращенно-фазовую колонку, и содержимое указанной колонки элюируют с применением подвижной фазы, содержащей воду, метанол, трифторуксусную кислоту или их смеси. Способ может дополнительно включать документальную фиксацию в письменной форме химической сущности соединения и количества соединения в качестве примеси. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает документальную фиксацию в письменной форме химической сущности соединения и количества соединения в качестве примеси в материале. В некоторых случаях количество в материале соединения определяют путем (i) идентификации пика на хроматограмме, который соответствует пику на контрольной хроматограмме соединения, для которого известно, что оно имеет структуру I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 или I-7; (ii) идентификации пика на хроматограмме, который соответствует относительному времени удерживания соединения, для которого известно, что оно имеет структуру I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 или I-7; и/или (iii) идентификации пика на хроматограмме, который соответствует известному количеству связанного соединения, для которого известно, что оно имеет структуру I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 или I-7. В некоторых вариантах реализации колонка ВЭЖХ представляет собой обращенно-фазовую колонку, и колонку элюируют с применением подвижной фазы, содержащей воду, метанол, трифторуксусную кислоту или их смеси. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 или I-7; или его фармацевтически приемлемая соль, с чистотой, позволяющей применять его в качестве эталона или стандарта в различных аналитических методах (например, ВЭЖХ, ГХ, СФХ, ЖХМС), как более полно описано ниже. В некоторых вариантах реализации соединения или его фармацевтически приемлемая соль может быть выделено с чистотой по меньшей мере 0,5%, чистотой по меньшей мере 1%, чисто-

той по меньшей мере 5%, чистотой по меньшей мере 10%, чистотой по меньшей мере 15%, чистотой по меньшей мере 25%, чистотой по меньшей мере 50%, чистотой по меньшей мере 75%, чистотой по меньшей мере 95% или чистотой по меньшей мере 97%. В некоторых вариантах реализации соединения или его фармацевтически приемлемую соль выделяют и/или упаковывают в виде твердого вещества.

В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы определения наличия и/или количества I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 или I-7; или их фармацевтически приемлемых солей. Например, соединение или его фармацевтически приемлемая соль могут быть получены в качестве примеси в процессе синтеза Х4Р-001. В контексте настоящего описания термин "примесь" может относиться к продуктам разложения, которые образуются при хранении Х4Р-001 и/или побочных продуктов, образованных в химической реакции получения Х4Р-001. В одном из вариантов реализации способ включает введение эталонного раствора, содержащего I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 или I-7; или их фармацевтически приемлемые соли, в колонку ВЭЖХ при наборе условий с получением первой хроматограммы ВЭЖХ, причем указанное количество и/или химическая сущность I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 или I-7; или их фармацевтически приемлемых солей, присутствующих в эталонном растворе, известны; введение образца раствора, содержащего Х4Р-001, в колонку ВЭЖХ при том же наборе условий с получением второй хроматограммы ВЭЖХ и сравнение первой хроматограммы ВЭЖХ со второй хроматограммой ВЭЖХ для определения наличия и/или количества примеси (I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 или I-7; или их фармацевтически приемлемых солей). Эталонный раствор может быть получен путем растворения образца (например, твердого образца) I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 или I-7; или их фармацевтически приемлемых солей, в первом растворителе, и указанный образец раствора может быть получен путем растворения образца твердого вещества во втором растворителе. В некоторых вариантах реализации эталонный раствор может содержать дополнительное соединение(-я), причем указанное количество и/или сущность дополнительного соединения(-ий) также известны. В одном из вариантов реализации образец (например, раствор образца) может содержать Х4Р-001. Следует понимать, что настоящее изобретение может включать другие образцы, в которых предполагается содержание соединения, выбранного из I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 или I-7; или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном из вариантов реализации наличие I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, или I-7; или их фармацевтически приемлемой соли в образце раствора может быть определено путем сравнения времен удерживания пиков в первой хроматограмме ВЭЖХ со временем удерживания в пиках на второй хроматограмме ВЭЖХ. Например, для стандартного раствора, содержащего I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, или I-7; или их фармацевтически приемлемая соль, может получиться хроматограмма с пиком, соответствующим I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 или I-7; или их фармацевтически приемлемой соли, и имеющим конкретное время удерживания. Раствор образца далее может быть введен в колонку ВЭЖХ при тех же условиях, что и стандартный раствор, и полученная хроматограмма может быть изучена для определения наличия на ней пика при том же времени удерживания, что и пик, соответствующий I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 или I-7; или их фармацевтически приемлемым солям, в хроматограмме ВЭЖХ для стандартного раствора. Наличие такого пика может указывать на то, что в образце присутствует I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 или I-7; или их фармацевтически приемлемая соль. В другом варианте реализации количество I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 или I-7; или их фармацевтически приемлемой соли в растворе образца может быть определено путем сравнения площадей пиков на первой хроматограмме ВЭЖХ с площадью пиков на второй хроматограмме ВЭЖХ и расчет содержания I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, или I-7; или их фармацевтически приемлемой соли, в растворе образца.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены способы определения примеси в материале, состоящем по существу из Х4Р-001, в которых раствор образца, содержащий материал и связанный с эталонным соединением, для которого известно, что оно имеет химическую структуру I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, или I-7; или их фармацевтически приемлемых солей, как описано в настоящем изобретении, вводят в колонку ВЭЖХ и получают хроматограмму ВЭЖХ для определения наличия и/или количества соединения в материале. Способы согласно настоящему изобретению могут дополнительно включать документальную фиксацию в письменной форме химической сущности соединения и количества соединения в качестве примеси в материале. В других вариантах реализации настоящего изобретения предложены способы определения примеси в материале, состоящем по существу из Х4Р-001, в которых раствор с растворенным в нем материалом вводят в колонку ВЭЖХ и получают хроматограмму ВЭЖХ для определения количества в указанном материале соединения, для которого известно, что оно имеет структуру I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 или I-7; или их фармацевтически приемлемых солей, как описано в настоящем изобретении. Химическую сущность соединения и количества соединения в качестве примеси в материале далее можно документально зафиксировать. Количество соединения в материале может быть определено путем (i) идентификации на хроматограмме пика, который соответствует пику на контрольной хроматограмме, (ii) идентификации на хроматограмме пика, который соответствует относительному времени удерживания соединения, для которого известно, что оно имеет структуру I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 или I-7; или их фармацевтически приемлемых солей, и/или (iii) идентификации пика на хроматограмме, который соответствует известному количеству связанного соединения, для которого известно, что оно имеет структуру I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, или I-7; или их фармацевтически приемлемой соли.

Некоторые варианты реализации настоящего изобретения можно применять при определении коли-

чества и/или наличия I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6 или I-7; или их фармацевтически приемлемых солей, в образце, содержащем X4P-001. Указанный образец может представлять собой свежеприготовленный материал, или образец может представлять собой образец, хранящийся в течение определенного периода времени. В одном из вариантов реализации образец X4P-001 может храниться и его периодически анализируют с применением способов, описанных в настоящем изобретении, для определения наличия и/или количества I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, или I-7; или их фармацевтически приемлемых солей, в образце, который может образовываться, например, при разложении X4P-001. В некоторых случаях образец может быть помещен в неблагоприятные условия, то есть условия, специально способствующие разложению X4P-001, такие как повышенные температуры и/или повышенная влажность, причем указанный образец периодически анализируют с применением способов, описанных в настоящем изобретении для определения в образце наличия и/или количества I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, или I-7; или их фармацевтически приемлемых солей. Соединения и композиции, описанные в настоящем изобретении, можно применять для ингибирования CXCR4 или его мутанта. Некоторые соединения и композиции, описанные в настоящем изобретении, как было обнаружено, можно применять в лечении, предотвращении и/или снижении риска заболевания, расстройства или состояния, связанного с CXCR4.

В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ ингибирования активности CXCR4 или его мутанта у пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенной композиции X4P-001. В других вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения расстройства, опосредованного CXCR4 или его мутантом, у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенной композиции X4P-001 согласно настоящему изобретению или ее фармацевтически приемлемой композиции. Такие расстройства подробно описаны в настоящем изобретении.

Некоторые способы лечения заболевания или расстройства с помощью X4P-001 описаны в заявке РСТ № РСТ/US 2018/038776, поданной 21 июня 2018 г., содержание которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылки. Описанные в настоящем изобретении соединения и композиции можно применять в таких способах лечения заболевания или расстройства. В некоторых вариантах реализации композицию, содержащую X4P-001 или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально в количестве от примерно 200 до примерно 1200 мг в сутки. В некоторых вариантах реализации дозируемая композиция может быть введена дважды в сутки с разделенной дозой с промежутком приблизительно 12 ч. В других вариантах реализации дозируемая композиция может быть введена один раз в сутки. Конечный период полувыведения X4P-001, как было определено, в общем случае составляет от примерно 12 до примерно 24 ч или примерно 14,5 ч. Доза для перорального введения может составлять от примерно 100 до примерно 1200 мг один или два раза в сутки. В некоторых вариантах реализации доза X4P-001 или его фармацевтически приемлемой соли, подходящая для применения в настоящем изобретении, составляет от примерно 200 до примерно 800 мг в сутки. В других вариантах реализации доза X4P-001 или его фармацевтически приемлемой соли, подходящая для применения в настоящем изобретении, может составлять от примерно 200 до примерно 600 мг, от примерно 400 до примерно 800 мг, от примерно 600 до примерно 1000 мг или от примерно 800 до примерно 1200 мг в сутки.

В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения рака, такого, как описано в настоящем изобретении, путем введения нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества предложенной композиции X4P-001. В некоторых вариантах реализации способ включает совместное введение одновременно или последовательно эффективного количества одного или более дополнительных терапевтических агентов, такие как описано в настоящем изобретении. В некоторых вариантах реализации способ включает совместное введение с одним дополнительным терапевтическим агентом. В некоторых вариантах реализации способ включает совместное введение с двумя дополнительными терапевтическими агентами. В некоторых вариантах реализации комбинация предложенного соединения или композиции и дополнительного терапевтического агента или агентов действует синергически для предотвращения или снижения ускользания рака от иммунного ответа и/или ускользания от антиангиогенной терапии. В некоторых вариантах реализации пациент ранее получал другой противораковый агент, как то адьювантная терапия или иммунотерапия. В некоторых вариантах реализации указанный рак является рефрактерным.

В некоторых вариантах реализации заболевание, расстройство или состояние, связанные с CXCR4, выбраны из клеточных пролиферативных расстройств, болезни Альцгеймера, ВИЧ, ревматоидного артрита или фиброза легких. В некоторых вариантах реализации заболевание, расстройство или состояние представляет собой гиперпролиферативное расстройство, такое как рак. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой рак молочной железы, яичников, почек, легкого или меланому. В некоторых вариантах реализации рак выбран из почечно-клеточной карциномы (ПКК), рефрактерной ПКК или светлоклеточной ПКК (ccRCC).

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения пациентов с раком, представляющим собой солидную опухоль. В некоторых вариантах реализации пациент имеет рак почки, опухоль почек, карциному почек (включая светлоклеточную и папиллярную карциному почек), рак яичников или меланому.

Предложенные соединения представляют собой ингибиторы CXCR4 и, таким образом, подходят для применения для лечения одного или более расстройств, связанных с активностью CXCR4. Таким образом, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения опосредованного CXCR4 расстройства, включающий стадию введения нуждающемуся в этом пациенту предложенной композиции Х4Р-001 или ее фармацевтически приемлемой композиции.

В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом пациента, где указанный способ включает введение указанному пациенту предложенной композиции Х4Р-001 в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, такими как одно или более иммуностимулирующих терапевтических соединений.

В некоторых вариантах реализации одно или более иммуностимулирующих терапевтических соединений выбраны из элутузумаба, мифамуртида, агониста или активатора толл-подобного рецептора или активатора ROR $\gamma$ t.

В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает введение указанному пациенту третьего терапевтического агента, такого как ингибитор иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах реализации способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту трех терапевтических агентов, выбранных из предложенной композиции Х4Р-001, иммуностимулирующего терапевтического соединения и ингибитора иммунных контрольных точек.

В некоторых вариантах реализации ингибитор иммунных контрольных точек выбран из ниволумаба, пембролизумаба, ипилимумаба, авелумаба, дурвалумаба, атезолизумаба или пидилизумаба.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом пациента, где указанный способ включает введение указанному пациенту предложенной композиции Х4Р-001 в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из ингибитора индоламин-(2,3)диоксигеназы (IDO), ингибитора поли-(АДФ-рибоза)полимеразы (PARP), ингибитора гистондеацетилазы (HDAC), ингибитора CDK4/CDK6 или ингибитора фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K).

В некоторых вариантах реализации ингибитор IDO выбран из эпикадостата, индоксимода, капманитиба, GDC-0919, PF-06840003, BMC:F001287, Phy906/KD108 или фермента, который разрушает кинуренин.

В некоторых вариантах реализации ингибитор PARP выбран из олапариба, рукапариба или нирапариба.

В некоторых вариантах реализации ингибитор HDAC выбран из вориностата, ромидепсина, панобиностата, белиностата, энтиностата или чидамида.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CDK 4/6 выбран из палбоциклиба, рибоциклиба, абемациклиба или трилациклиба.

В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает введение указанному пациенту третьего терапевтического агента, такого как ингибитор иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах реализации способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту трех терапевтических агентов, выбранных из предложенной композиции Х4Р-001, второго терапевтического агента, выбранного из ингибитора индоламин-(2,3)диоксигеназы (IDO), ингибитора поли-(АДФ-рибоза)полимеразы (PARP), ингибитора гистондеацетилазы (HDAC), ингибитора CDK4/CDK6 или ингибитора фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и третьего терапевтического агента, выбранного из ингибитора иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах реализации ингибитор иммунных контрольных точек выбран из ниволумаба, пембролизумаба, ипилимумаба, авелумаба, дурвалумаба, атезолизумаба или пидилизумаба.

В некоторых вариантах реализации ингибитор PI3K выбран из идедалисиба, алпелисиба, таселисиба, пиктилисиба, копанлисиба, дувелисиба, PQR309 или TGR1202.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом пациента, где указанный способ включает введение указанному пациенту предложенной композиции Х4Р-001 в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из терапевтических агентов на основе платины, таксана, ингибитора нуклеозида или терапевтического агента, препятствующего нормальному синтезу ДНК, синтезу белка, репликации клеток или будет иным образом ингибировать быстро пролиферирующие клетки.

В некоторых вариантах реализации терапевтический агент на основе платины выбран из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, недаплатина, пикоплатина или сатраплатина.

В некоторых вариантах реализации таксан выбран из паклитаксела, доцетаксела, связанного с альбумином паклитаксела, кабазитаксела или SID530. В некоторых вариантах реализации терапевтический агент, препятствующий нормальному синтезу ДНК, синтезу белка, репликации клеток или, в противном случае, будет препятствовать репликации быстро пролиферирующих клеток, выбран из трабектедина, мехлоретамина, винкристина, темозоломида, цитарабина, ломустина, азацитидина, омацетаксина мепесукцината, аспарагиназы Egtwinia chrysanthemi, эрибулин мезилата, капацетрина, бендамустина, иксабепилона, неларабина, клорафабина, трифлуридина или типирацила.

В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает введение указанному пациенту

третьего терапевтического агента, такого как ингибитор иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах реализации способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту трех терапевтических агентов, выбранных из предложенной композиции Х4Р-001, второго терапевтического агента, выбранного из терапевтического агента на основе платины, таксана, ингибитора нуклеозида или терапевтического агента, препятствующего нормальному синтезу ДНК, синтезу белка, репликации клеток или иным образом ингибирующего быстро пролиферирующие клетки, и третьего терапевтического агента, выбранного из ингибитора иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах реализации ингибитор иммунных контрольных точек выбран из ниволумаба, пембролизумаба, ипилимумаба, авелумаба, дурвалумаба, атезолизумаба или пидилизумаба.

В некоторых вариантах реализации любой один из вышеуказанных способов дополнительно включает стадию получения биологического образца от пациента и определения количества связанного с заболеванием биомаркера. В некоторых вариантах реализации биологический образец представляет собой образец крови.

В некоторых вариантах реализации связанный с заболеванием биомаркер выбран из циркулирующих CD8<sup>+</sup> Т-клеток или отношения CD8<sup>+</sup> Т-клетки: Трег-клетки.

В некоторых вариантах реализации рак выбран из гепатоцеллюлярной карциномы, рака яичников, рака эпителия яичников, рака фаллопиевых труб; папиллярной серозной цистаденокарциномы или папиллярно-серозной карциномы матки (UPSC); рака предстательной железы; рака яичек; рака желчного пузыря; гепатохолангиокарциномы; синовиальной саркомы мягких тканей и кости; рабдомиосаркомы; остеосаркомы; хондросаркомы; саркомы Юинга; анапластического рака щитовидной железы; аденокортикальной аденомы; рака поджелудочной железы; протоковой карциномы поджелудочной железы или аденокарциномы поджелудочной железы; рака желудочно-кишечного тракта/желудка (GIST); лимфомы; плоскоклеточной карциномы головы и шеи (SCCHN); рака слюнной железы; глиомы или рака головного мозга; ассоциированных с нейрофиброматозом-1 злокачественных опухолей оболочки периферических нервов (MPNST); макроглобулинемии Вальденстрема или медуллобластомы.

В некоторых вариантах реализации рак выбран из гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), гепатобластомы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака яичников, рака эпителия яичников, рака фаллопиевых труб, папиллярной серозной цистаденокарциномы, маточной папиллярной серозной карциномы (UPSC), гепатохолангиокарциномы, синовиальной саркомы мягких тканей и кости, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, анапластического рака щитовидной железы, аденокортикальной аденомы, рака поджелудочной железы, протоковой карциномы поджелудочной железы, аденокарциномы поджелудочной железы, глиомы, ассоциированных с нейрофиброматозом-1 злокачественных опухолей оболочки периферических нервов (MPNST), макроглобулинемии Вальденстрема или медуллобластомы.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения рака, представляющего собой солидную опухоль, такую как саркома, карцинома или лимфома, включающий стадию введения предложенной композиции Х4Р-001 нуждающемуся в этом пациенту. Сплошные опухоли, как правило, содержат аномальную массу ткани, которая обычно не включает цисты или области жидкостей. В некоторых вариантах реализации рак выбран из почечно-клеточной карциномы или рака почки; гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) или гепатобластомы или рака печени; меланомы; рака молочной железы; колоректальной карциномы или колоректального рака; рака толстой кишки; рака прямой кишки; рака анального канала; рака легкого, такого как мелкоклеточный рак легкого (НМРЛ); мелкоклеточного рака легкого (МРЛ); рака эпителия яичников; карциномы яичников; рака фаллопиевых труб; папиллярной серозной цистаденокарциномы или маточной папиллярной серозной карциномы (UPSC); рака предстательной железы; рака яичка; рака мочевого пузыря; гепатохолангиокарциномы; синовиальной саркомы мягких тканей и кости; рабдомиосаркомы; остеосаркомы; хондросаркомы; саркомы Юинга; анапластического рака щитовидной железы; аденокортикальной карциномы; рака поджелудочной железы; протоковой карциномы поджелудочной железы; аденокарциномы поджелудочной железы; рака желудочно-кишечного тракта/желудка (GIST); лимфомы; плоскоклеточной карциномы головы и шеи (SCCHN); рака слюнной железы; глиомы или рака головного мозга; ассоциированных с нейрофиброматозом-1 злокачественных опухолей оболочки периферических нервов (MPNST); макроглобулинемии Вальденстрема или медуллобластомы.

В некоторых вариантах реализации рак выбран из почечно-клеточной карциномы, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), гепатобластомы, колоректальной карциномы, колоректального рака, рака толстой кишки, рака толстой кишки, рака анального канала, рака яичников, рака эпителия яичников, карциномы яичников, рака фаллопиевых труб, папиллярной серозной цистаденокарциномы, маточной папиллярной серозной карциномы (UPSC), гепатохолангиокарциномы, синовиальной саркомы мягких тканей и кости, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, хондросаркомы, анапластического рака щитовидной железы, аденокортикальной карциномы, рака поджелудочной железы, протоковой карциномы поджелудочной железы, аденокарциномы поджелудочной железы, глиомы, рака головного мозга, ассоциированных с нейрофиброматозом-1 злокачественных опухолей оболочки периферических нервов (MPNST), макроглобулинемии Вальденстрема или медуллобластомы. В некоторых вариантах реализации рак выбран из гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), гепатобластомы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака яичников,

рака эпителия яичников, карциномы яичников, рака фаллопиевых труб, папиллярной серозной цистаденокарциномы, маточной папиллярной серозной карциномы (UPSC), гепатохолангиокарциномы, синовиальной саркомы мягких тканей и кости, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, анапластического рака щитовидной железы, адренкортикальной карциномы, рака поджелудочной железы, протоковой карциномы поджелудочной железы, аденокарциномы поджелудочной железы, глиомы, ассоциированных с нейрофиброматозом-1 злокачественных опухолей оболочки периферических нервов (MPNST), макроглобулинемии Вальденстрема или медуллобластомы.

В некоторых вариантах реализации рак представляет собой гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). В некоторых вариантах реализации рак представляет собой гепатобластому. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак толстой кишки. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак прямой кишки. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак яичников или карциному яичников. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак эпителия яичников. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак фаллопиевых труб. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой папиллярную серозную цистаденокарциному. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой маточную папиллярную серозную карциному (UPSC). В некоторых вариантах реализации рак представляет собой гепатохолангиокарциному. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой синовиальную саркому мягких тканей и кости. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рабдомиосаркому. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой остеосаркому. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой анапластический рак щитовидной железы. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой адренкортикальную карциному. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак поджелудочной железы или протоковую карциному поджелудочной железы. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой аденокарциному поджелудочной железы. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой глиому. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой злокачественные опухоли оболочки периферических нервов (MPNST). В некоторых вариантах реализации рак представляет собой ассоциированные с нейрофиброматозом-1 MPNST. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой медуллобластому. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения рака, выбранного из лейкоза или рака крови, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества предложенной композиции X4P-001, необязательно в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом, таким как агенты, описанные в настоящем изобретении. В некоторых вариантах реализации рак выбран из острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) или индуцированного вирусом лейкоза.

В некоторых вариантах реализации пациент имеет операбельную солидную опухоль. Это означает, что опухоль пациента может быть удалена хирургическим путем. В других вариантах реализации у пациента имеется неоперабельная солидная опухоль, при которой опухоль пациента считается не поддающейся хирургическому удалению полностью или частично.

В некоторых вариантах реализации рак представляет собой распространенный рак, такой как распространенный рак почки или распространенная почечно-клеточная карцинома.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения рефрактерного рака у нуждающегося в этом пациента, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества предложенной композиции X4P-001 или ее фармацевтической композиции, необязательно в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом, таким как описано в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах реализации пациенту ранее вводили ингибитор протеинкиназы. В некоторых вариантах реализации пациенту ранее вводили антагонист VEGF-R. В некоторых вариантах реализации пациенту ранее вводили ингибитор иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах реализации пациенту ранее вводили ингибитор иммунных контрольных точек, выбранный из ниволумаба (Opdivo®, Bristol-Myers Squibb), пембролизумаба (Keytruda®, Merck) или ипилимумаба (Yervoy®, Bristol-Myers Squibb).

В некоторых вариантах реализации предложенную композицию X4P-001 вводят пациенту натошак.

#### **Клеточные пролиферативные расстройства**

В настоящем изобретении предложены способы и композиции для диагностики и прогнозирования клеточных пролиферативных расстройств (например, рака) и лечения таких расстройств путем нацеливания на CXCR4.

Клеточные пролиферативные расстройства, описанные в настоящем изобретении, включают, например, рак, ожирение и связанные с пролиферацией заболевания.

Такие расстройства могут быть диагностированы с использованием методов, известных в данной области техники.

#### **Рак**

Рак включает в одном из вариантов реализации, без ограничения, лейкозы (например, острый лей-

коз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый эритролейкоз, хронический лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз), истинную полицитемию, лимфому (например, болезнь Ходжкина или неходжкинскую лимфому), макроглобулинемию Вальденстрема, множественную миелому, болезнь тяжелых цепей и солидные опухоли, такие как саркомы и карциномы (например, фибросаркома, миксосаркома, липосаркома, хондросаркома, остеогенная саркома, хордома, ангиосаркома, эндотелиосаркома, лимфангиосаркома, лимфангиоэндотелиосаркома, синовиома, мезотелиома, опухоль Юинга, лейомиосаркома, рабдомиосаркома, карцинома толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак яичников, рак предстательной железы, плоскоклеточная карцинома, базально-клеточная карцинома, аденокарцинома, карцинома потовой железы, карцинома сальной железы, папиллярная карцинома, папиллярная аденокарцинома, цистаденокарцинома, медуллярная карцинома, бронхогенная карцинома, почечно-клеточная карцинома, гепатома, карцинома желчного протока, хориокарцинома, семинома, эмбриональная карцинома, опухоль Вильмса, рак шейки матки, рак матки, рак яичка, карцинома легких, мелкоклеточная карцинома легких, карцинома мочевого пузыря, эпителиальная карцинома, глиома, астроцитомы, мультиформная глиобластома (GBM, также известная как глиобластома), медуллобластома, краниофарингиома, эпендимомы, пинеаломы, гемангиобластома, акустическая неврома, олигодендроглиома, шваннома, нейрофибросаркома, менингиома, меланома, нейробластома и ретинобластома).

В некоторых вариантах реализации рак представляет собой глиому, астроцитому, мультиформную глиобластома (GBM, также известную как глиобластома), медуллобластома, краниофарингиома, эпендимому, пинеалому, гемангиобластома, акустическую неврому, олигодендроглиому, шванному, нейрофибросаркому, менингиому, меланому, нейробластома или ретинобластома. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой акустическую неврому, астроцитому (например, степень I - пилоцитарная астроцитомы, степень II - астроцитомы низкой степени злокачественности, степень III - анапластическая астроцитомы или степень IV - глиобластома (GBM)), хордому, лимфому ЦНС, краниофарингиома, глиому ствола мозга, эпендимому, смешанную глиому, глиому зрительного нерва, субэпендимому, медуллобластома, менингиому, метастатическую опухоль головного мозга, олигодендроглиому, опухоли гипофиза, примитивную нейроэктодермальную (PNET) опухоль или шванному. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой тип рака, более часто встречающийся у детей, чем у взрослых, такой как глиома ствола мозга, краниофарингиома, эпендимомы, ювенильная пилоцитарная астроцитомы (JPA), медуллобластома, глиома зрительного нерва, опухоль эпифиза, примитивные нейроэктодермальные опухоли (PNET) или рабдоидная опухоль. В некоторых вариантах реализации пациент представляет собой взрослого человека. В некоторых вариантах реализации пациент представляет собой ребенка или пациента педиатра.

В другом варианте реализации рак включает, без ограничения, мезотелиому, гепатобилиарный рак (рак печеночного и желчного протока), рак кости, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную меланому, рак яичников, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак желудочно-кишечного тракта (рак желудка, колоректальный рак, рак двенадцатиперстной кишки), рак матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечника, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, рак предстательной железы, рак яичек, хронический или острый лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, лимфоцитарные лимфомы, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно-клеточную карциному, карциному почечной лоханки, неходжкинскую лимфому, опухоли оси позвоночника (spinal axis), глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, аденокортикальный рак, рак мочевого пузыря, множественную миелому, холангиокарциному, фибросаркому, нейробластома, ретинобластома или комбинацию одного или более из указанных выше видов рака.

В настоящем изобретении дополнительно предложены способы и композиции для диагностики, прогнозирования и лечения ассоциированных с вирусом видов рака, включая ассоциированные с вирусом иммунодефицита (ВИЧ) солидные опухоли, положительные по вирусу папилломы человека (ВПЧ)-16 неизлечимые солидные опухоли и Т-клеточный лейкоз взрослых, который вызван вирусом Т-клеточного лейкоза человека типа I (HTLV-I) и является высокоагрессивной формой CD4<sup>+</sup> Т-клеточного лейкоза, характеризуемого клональной интеграцией HTLV-I в лейкозных клетках (см. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02631746>); а также вирус-ассоциированные опухоли при раке желудка, носоглоточной карциноме, раке шейки матки, вагинальном раке, раке вульвы, плоскоклеточной карциноме головы и шеи и карциномах из клеток Меркеля (см. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02488759>; см. также <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0240886>; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02426892>).

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения опухоли у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту предложенной композиции X4P-001. В некоторых вариантах реализации опухоль включает любые виды рака, описанные в настоящем изобрете-

нии. В некоторых вариантах реализации опухоль включает рак по типу меланомы. В некоторых вариантах реализации рак включает рак молочной железы. В некоторых вариантах реализации опухоль включает рак легкого. В некоторых вариантах реализации опухоль включает мелкоклеточный рак легкого (МРЛ). В некоторых вариантах реализации опухоль включает немелкоклеточный рак легкого (НМКЛ).

В некоторых вариантах реализации опухоль лечат путем приостановки дальнейшего роста опухоли. В некоторых вариантах реализации опухоль лечат путем уменьшения размера (например, объема или массы) опухоли по меньшей мере на 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 90% или 99% относительно размера опухоли до лечения. В некоторых вариантах реализации опухоли лечат путем уменьшения количества опухолей у пациента по меньшей мере на 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 90% или 99% относительно количества опухолей до лечения.

### **Первичный иммунодефицит**

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ для лечения одного или более расстройств, заболеваний и/или состояний, где указанное расстройство, заболевание или состояние включает, но не ограничивается ими, первичное иммунодефицитное заболевание или расстройство, включающее введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества предложенной композиции Х4Р-001. Первичные иммунодефициты, подлежащие лечению способами согласно настоящему изобретению включают: бородавки, гипогаммаглобулинемию, инфекции, синдром миелокатексиса (WHIM); тяжелую врожденную нейтропению (SCN), особенно в тех случаях, когда они вызваны дефицитом G6PC3 (McDermott et al. (2010) Blood 116:2793-2802); дефицитом GATA2 (синдром MonoMAC) (Maciejewski-Duval et al. (2015) J. Leukoc. Biol. 5MA0815-288R (электронная публикация до печати); идиопатическую CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитопению (ICL) и синдром Вискотта-Олдрича.

В других вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности CXCR4 в биологическом образце, включающему стадию приведения указанного биологического образца в контакт с предложенной композицией Х4Р-001.

В соответствии с другим вариантом реализации настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности CXCR4 или его мутанта в биологическом образце, включающий стадию приведения указанного биологического образца в контакт с предложенной композицией Х4Р-001. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности CXCR4 или его мутанта в биологическом образце, включающем стадию приведения указанного биологического образца в контакт с предложенной композицией Х4Р-001.

Термин "биологический образец" в контексте настоящего описания включает, без ограничения, культуры клеток или их экстракты; материал биопсии, полученный от млекопитающего, или его экстракты; и кровь, слюну, мочу, кал, сперму, слезы или другие жидкости организма или их экстракты.

Совместное введение с дополнительными терапевтическими агентами В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения рака, такого как виды рака, описанные в настоящем изобретении, путем введения нуждающемуся в этом пациенту предложенной композиции Х4Р-001. В некоторых вариантах реализации указанный способ включает совместное одновременное или последовательное введение эффективного количества одного или более дополнительных терапевтических агентов, таких как дополнительные терапевтические агенты, описанные в настоящем изобретении. В некоторых вариантах реализации способ включает совместное введение одного дополнительного терапевтического агента. В некоторых вариантах реализации способ включает совместное введение двух дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах реализации комбинация предложенной композиции Х4Р-001 и дополнительного терапевтического агента или агентов действует синергетически, предотвращая или снижая ускользание рака от иммунного ответа и/или ускользание от антиангиогенной терапии. В некоторых вариантах реализации пациент ранее получал другой противораковый агент, как то адъювантная терапия или иммунотерапия. В некоторых вариантах реализации указанный рак является рефрактерным.

Некоторые способы лечения заболевания или расстройства путем совместного введения Х4Р-001 с одним или более дополнительными агентами описаны в заявке РСТ № РСТ/US 2018/038776, поданной 21 июня 2018 г., содержание которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

В зависимости от конкретного состояния или заболевания, подлежащего лечению, в композициях согласно настоящему изобретению также могут присутствовать дополнительные терапевтические агенты, которые обычно применяют для лечения этого состояния. В контексте настоящего описания дополнительные терапевтические агенты, которые обычно применяют для лечения конкретного заболевания или состояния, названы "подходящими для заболевания или состояния, подлежащего лечению".

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор киназы или антагонист VEGF-R. Разрешенные к применению ингибиторы VEGF и ингибиторы киназ, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают: бевацизумаб (Avastin®, Genentech/Roche), моноклональное антитело к VEGF; рамацирумаб (Cyramza®, Eli Lilly), антитело к VEGFR-2, и зив-афлиберцепт, также известный как VEGF Trap (Zaltrap®, Regeneron/Sanofi). Ингибиторы VEGFR, такие как регорафениб (Stivarga®, Bayer); вандетаниб (Caprelsa®, AstraZeneca); акситиниб (Inlyta®, Pfizer) и ленватиниб (Lenvima®, Eisai); ингибиторы Raf, такие как сорафениб (Nexavar®, Bayer AG и Onyx);

дабрафениб (Tafinlar®, Novartis) и вемурафениб (Zelboraf®, Genentech/Roche); ингибиторы MEK, такие как кобиметиниб (Cotellic®, Exelixis/Genentech/Roche); траметиниб (Mekinist®, Novartis); ингибиторы тирозинкиназы Bcr-Abl, такие как иматиниб (Gleevec®, Novartis); нилотиниб (Tasigna®, Novartis); дазатиниб (Sprycel®, BristolMyersSquibb); бозутиниб (Bosulif®, Pfizer) и понатиниб (Iclusig®, Ariad Pharmaceuticals); ингибиторы Her2 и EGFR, такие как гефитиниб (Iressa®, AstraZeneca); эрлотиниб (Tarceva®, Genentech/Roche/Astellas); лапатиниб (Tykerb®, Novartis); афатиниб (Gilotrif®, Boehringer Ingelheim); осимертиниб (нацеленный на EGFR при активирующих мутациях, Tagrisso®, AstraZeneca) и бригаатиниб (Alunbrig®, Ariad Pharmaceuticals); ингибиторы c-Met и VEGFR2, такие как кабозантиниб (Cometriq®, Exelixis); а также мультикиназные ингибиторы, такие как сунитиниб (Sutent®, Pfizer); пазопаниб (Votrient®, Novartis); ингибиторы ALK, такие как кризотиниб (Xalkori®, Pfizer); церитиниб (Zykadia®, Novartis) и алектиниб (Alecenza®, Genentech/Roche); ингибиторы тирозинкиназы Брутона, такие как ибрутиниб (Imbruvica®, Pharmacyclics/Janssen); и ингибиторы рецептора Flt3, такие как мидостаурин (Rydapt®, Novartis).

Другие ингибиторы киназ и антагонисты VEGF-R, которые находятся на стадии разработки и можно применять в настоящем изобретении, включают тивозаниб (Aveo Pharmaceuticals); ваталаниб (Bayer/Novartis); ллоцитиниб (Clovis Oncology); довитиниб (TKI258, Novartis); Chiauanib (Chipscreen Biosciences); CEP-11981 (Cephalon); линифаниб (Abbott Laboratories); нератиниб (HKI-272, Puma Biotechnology); радотиниб (Супект (Supect®), IY5511, H-Yang Pharmaceuticals, Ю. Корея); руксолитиниб (Джакави (Jakafi®), Incyte Corporation); PTC299 (PTC Therapeutics); CP-547,632 (Pfizer); фореитиниб (Exelixis, GlaxoSmithKline); квизартиниб (Daiichi Sankyo) и мотесаниб (Amgen/Takeda).

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор mTOR, подавляющий пролиферацию клеток, ангиогенез и захват глюкозы. Разрешенные к применению ингибиторы mTOR, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают эверолимус (Afinitor®, Novartis); темсилолимус (Torisel®, Pfizer) и сиролимус (Rapamune®, Pfizer).

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP). Разрешенные к применению ингибиторы PARP, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают олапариб (Lynparza®, AstraZeneca); рукапариб (Rubraca®, Clovis Oncology) и нирапариб (Zejula®, Tesaro). Другие исследуемые ингибиторы PARP, которые можно применять в настоящем изобретении, включают талазопариб (MDV3800/BMN 673/LT00673, Medivation/Pfizer/Biomarin); велипариб (ABT-888, AbbVie) и BGB-290 (BeiGene, Inc.).

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). Разрешенные к применению ингибиторы PI3K, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают иделалисиб (Zydelig®, Gilead). Другие исследуемые ингибиторы PI3K, которые можно применять в настоящем изобретении, включают алпелисиб (BYL719, Novartis); тазелисиб (GDC-0032, Genentech/Roche); пиктилисиб (GDC-0941, Genentech/Roche); копанлисиб (BAY806946, Bayer); дувелисиб (ранее IPI-145, Infinity Pharmaceuticals); PQR309 (Piqur Therapeutics, Швейцария) и TGR1202 (ранее RP5230, TG Therapeutics). В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор протеасом. Разрешенные к применению ингибиторы протеасом, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают бортезомиб (Velcade®, Takeda); карфилзомиб (Kyprolis®, Amgen) и иксазомиб (Ninlaro®, Takeda).

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор гистондеацетилаз (HDAC). Разрешенные к применению ингибиторы HDAC, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают вориностат (Zolinza®, Merck); ромидепсин (Istodax®, Celgene); панобиностат (Farydak®, Novartis) и белиностат (Beleodaq®, Spectrum Pharmaceuticals). Другие исследуемые ингибиторы HDAC, которые можно применять в настоящем изобретении, включают энтиностат (SNDX-275, Syndax Pharmaceuticals) (NCT00866333) и хидамид (Epidaza®, HBI-8000, Chipscreen Biosciences, Китай).

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор CDK, такой как ингибитор CDK 4/6. Разрешенные к применению ингибиторы CDK 4/6, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают палбоциклиб (Ibrance®, Pfizer) и рибоциклиб (Kisqali®, Novartis). Другие исследуемые ингибиторы CDK 4/6, которые можно применять в настоящем изобретении, включают абемациклиб (LY2835219, Eli Lilly) и трилациклиб (G1T28, G1 Therapeutics).

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор индоламин-(2,3)-диоксигеназы (IDO). Исследуемые ингибиторы IDO, которые можно применять в настоящем изобретении, включают эпикадостат (INCB024360, Incyte); индоксимод (NLG-8189, NewLink Genetics Corporation); капматиниб (INC280, Novartis); GDC-0919 (Genentech/Roche); PF-06840003 (Pfizer); BMS:F001287 (Bristol-Myers Squibb); Phy906/KD108 (Phytoceutica) и фермент, расщепляющий кинуренин (Kynase, Kyn Therapeutics).

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой антагонист факторов роста, такой как антагонист фактора роста тромбоцитов (PDGF), или эпидермального

фактора роста (EGF) или его рецептора (EGFR). Разрешенные к применению антагонисты PDGF, которые можно применять в настоящем изобретении, включают оларатумаб (Lartruvo®; Eli Lilly). Разрешенные к применению антагонисты EGFR, которые можно применять в настоящем изобретении, включают цетуксимаб (Erbix®; Eli Lilly); нецитумаб (Portrazza®; Eli Lilly), панитумаб (Vectibix®; Amgen) и осимертиниб (нацеленный на EGFR при активирующих мутациях, Tagrisso®, AstraZeneca). В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор ароматазы. Разрешенные к применению ингибиторы ароматазы, которые можно применять в настоящем изобретении, включают эксеместан (Aromasin®, Pfizer); анастрозол (Arimidex®, AstraZeneca) и летрозол (Femara®, Novartis).

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой антагонист пути Hedgehog. Разрешенные к применению ингибиторы сигнального пути Hedgehog, которые можно применять в настоящем изобретении, включают сонидегиб (Odomzo®, Sun Pharmaceuticals) и висмодегиб (Erivedge®, Genentech), которые предназначены для лечения базально-клеточной карциномы.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор фолиевой кислоты. Одобрены ингибиторы фолиевой кислоты, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают пеметрексед (Alimta®, Eli Lilly).

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор рецептора 4 хемокина CC (CCR4).

Исследуемые ингибиторы CCR4, которые могут подходить для применения в настоящем изобретении, включают могамулизумаб (Poteligeo®, Kyowa Hakko Kirin, Япония).

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор изоцитратдегидрогеназы (IDH). Исследуемые ингибиторы IDH, которые можно применять в настоящем изобретении, включают AG120 (Celgene; NCT 02677922); AG221 (Celgene, NCT 02677922; NCT 02577406); BAY1436032 (Bayer, NCT 02746081); IDH305 (Novartis, NCT 02987010). В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор аргиназы. Исследуемые ингибиторы аргиназы, которые можно применять в настоящем изобретении, включают АЕВ1102 (пэгилированную рекомбинантную аргиназу, Aeglea Biotherapeutics), которая проходит клинические исследования фазы 1 в отношении лечения острого миелоидного лейкоза и миелодиспластического синдрома (NCT 02732184) и солидных опухолей (NCT 02561234); и СВ-1158 (Calithera Biosciences). В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор глутаминазы. Исследуемые ингибиторы глутаминазы, которые можно применять в настоящем изобретении, включают СВ-839 (Calithera Biosciences).

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой антитело, которое связывается с опухолевыми антигенами, которые представляют собой белки, экспрессированные на поверхности опухолевых клеток. Одобрены антитела, которые связываются с опухолевыми антигенами и можно применять в настоящем изобретении, включают ритуксимаб (Rituxan®, Genentech/BiogenIdec); офатумаб (антитело к CD20, Arzetta®, GlaxoSmithKline); обинутумаб (антитело к CD20, Gazyva®, Genentech), ибритумаб (антитело против CD20 с иттрием-90, Zevalin®, Spectrum Pharmaceuticals); даратумаб (антитело против CD38, Darzalex®, Janssen Biotech), динутуксимаб (антитело против гликолипида GD2, Unituxin®, United Therapeutics); трастузумаб (антитело против HER2, Herceptin®, Genentech); адотрастузумаб эмтанзин (антитело против HER2, конденсированное с эмтанзином, Kadcyla®, Genentech) и пертузумаб (антитело против HER2, Perjeta®, Genentech); и брентуксимаба ведотина (конъюгат антитело против CD30-лекарство, Adcetris®, Seattle Genetics).

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор топоизомеразы. Одобрены ингибиторы топоизомеразы, которые можно применять в настоящем изобретении, включают иринотекан (Onivyde®, Merrimack Pharmaceuticals); топотекан (Tucamatin®, GlaxoSmithKline). Исследуемые ингибиторы топоизомеразы, которые можно применять в настоящем изобретении, включают пиксантрон (Pixuvri®, STI Biopharma).

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой нуклеозидный ингибитор или другой терапевтический агент, препятствующий нормальному синтезу ДНК, синтезу белка, репликации клеток или будет иным образом ингибировать быстро пролиферирующие клетки. Такие нуклеозидные ингибиторы или другие терапевтические агенты включают трабектедин (гуанидиналкилирующий агент, Yondelis®, Janssen Oncology), мехлорэтамин (алкилирующий агент, Valchlor®, Aktelion Pharmaceuticals); винкристин (Oncovin®, Eli Lilly; Vincasar®, Teva Pharmaceuticals; Marqibo®, Talon Therapeutics); темозоломид (пролекарство для алкилирующего агента 5-(3-метилтриазен-1-ил)-имидазол-4-карбоксамид (MTIC) Temodar®, Merck); инъекционную форму цитарабина (ara-C, антиметаболический аналог цитидина, Pfizer); ломустин (алкилирующий агент, SeeNU®, Bristol-Myers Squibb; Gleostine®, NextSource Biotechnology); азациитидин (пиримидиновый нуклеозидный аналог цитидина, Vidaza®, Celgene); омацетаксин мепесукцинат (сложный эфир цефалотаксина) (инги-

битор синтеза белка, Synribo®; Teva Pharmaceuticals); аспарагиназу *Erwinia chrysanthemi* (фермента для уменьшения количества аспарагина, Elspar®, Lundbeck; Erwinaze®, EUSA Pharma); эрибулина мезилат (ингибитор микротрубочек, антимиотик на основе тубулина, Halaven®, Eisai); кабазитаксел (ингибитор микротрубочек, антимиотик на основе тубулина, Jevtana®, Sanofi-Aventis); капацетрин (ингибитор тимидилатсинтазы, Xeloda®, Genentech); бендамустин (бифункциональное производное мехлоретамин, которое, как предполагается, образует межцепочечные поперечные сшивки ДНК, Treanda®, Cephalon/Teva); иксабепилон (полусинтетический аналог эпотилона В, ингибитор микротрубочек, антимиотик на основе тубулина, Ixempra®, Bristol-Myers Squibb); неларабин (пролекарство аналога дезоксигуанозина, нуклеозидный метаболический ингибитор, Arranon®, Novartis); клофарабин (пролекарство ингибитора рибонуклеотидредуктазы, конкурентный ингибитор дезоксицитидина, Clolar®, Sanofi-Aventis); и трифлуридин, и типирацил (аналог нуклеозида на основе тимидина и ингибитор тимидинфосфорилазы, Lonsurf®, Taiho Oncology). В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой терапевтический агент на основе платины, также называемый платином. Платины вызывают поперечное связывание ДНК, и благодаря этому они ингибируют репарацию ДНК и/или синтез ДНК в основном в быстро репродуцирующихся клетках, таких как раковые клетки. Одобренные терапевтические агенты на основе платины, которые можно применять в настоящем изобретении, включают цисплатин (Platinol®, Bristol-Myers Squibb); карбоплатин (Paraplatin®, Bristol-Myers Squibb; а также Teva; Pfizer); оксалиплатин (Eloxitin® Sanofi-Aventis) и неаплатин (Aqupla®, Shionogi). Другие терапевтические агенты на основе платину, которые прошли клинические испытания и можно применять в настоящем изобретении, включают пикоплатин (Poniard Pharmaceuticals) и сатраплатин (JM-216, Agennix).

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой таксановое соединение, которое вызывает разрушение микротрубочек, которые необходимы для деления клеток. Одобренные таксановые соединения, которые можно применять в настоящем изобретении, включают паклитаксел (Taxol®, Bristol-Myers Squibb), доцетаксел (Taxotere®, Sanofi-Aventis; Docefrez®, Sun Pharmaceutical), связанный с альбумином паклитаксел (Abraxane®; Abraxis/Celgene) и кабазитаксел (Jevtana®, Sanofi-Aventis). Другие таксановые соединения, которые прошли клинические испытания и можно применять в настоящем изобретении, включают SID530 (SK Chemicals, Co.) (NCT 00931008). В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор антиапоптотических белков, таких как BCL-2. Одобренные ингибирующие антиапоптотические белки средства, которые можно применять в настоящем изобретении, включают венетоклакс (Venclexta®, AbbVie/Genentech) и блинатумомаб (Blinicyto®, Amgen). Другие терапевтические агенты, нацеленные на антиапоптотические белки, которые прошли клинические испытания и можно применять в настоящем изобретении, включают навитоклакс (ABT-263, Abbott), ингибитор BCL-2 (NCT 02079740).

Термин "ингибитор контрольных точек" в контексте настоящего описания относится к агентам, пригодным для предотвращения "ухода" раковых клеток от иммунной системы пациента. Один из основных механизмов дестабилизации иммунной системы против опухоли известен как "Т-клеточное истощение", которое происходит вследствие хронического воздействия антигенов, что приводит к положительной регуляции ингибирующих рецепторов. Данные ингибирующие рецепторы служат контрольными точками иммунного ответа для предотвращения неконтролируемых иммунных реакций.

PD-1 и коингибирующие рецепторы, такие как антиген 4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4, В- и Т-лимфоцитарный аттенуатор (BTLA; CD272), белок 3, содержащий домены Т-клеточного иммуноглобулина и муцина (Tim-3), ген активации лимфоцитов 3 (Lag-3; CD223) и другие часто называют регуляторами контрольных точек. Они действуют как молекулярные "привратники", которые разрешают внеклеточной информации диктовать, следует ли проходить далее прогрессии клеточного цикла и иным внутриклеточным процессам передачи сигнала.

В одном аспекте ингибитор контрольных точек представляет собой биологическое терапевтическое средство или малую молекулу. В другом аспекте ингибитор контрольных точек представляет собой моноклональное антитело, гуманизированное антитело, полностью человеческое антитело, слитый белок или их комбинацию. В дополнительном аспекте ингибитор контрольных точек ингибирует белок контрольной точки, выбранный из CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK1, CHK2, A2aR, лигандов семейства В-7 или их комбинации. В дополнительном аспекте ингибитор контрольных точек взаимодействует с лигандом белка контрольной точки, выбранным из CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK1, CHK2, A2aR, лигандов семейства В-7 или их комбинации. В одном аспекте ингибитор контрольных точек представляет собой иммуностимулирующий агент, фактор роста Т-клеток, интерлейкин, антитело, вакцину или их комбинацию. В дополнительном аспекте интерлейкин представляет собой ИЛ-7 или ИЛ-15. В конкретном аспекте интерлейкин представляет собой гликозилированный ИЛ-7. В дополнительном аспекте указанная вакцина представляет собой вакцину дендритных клеток (DC).

Ингибиторы контрольных точек включают любой агент, который статистически значимым образом блокирует или ингибирует ингибиторные пути иммунной системы. Такие ингибиторы могут включать в

себя низкомолекулярные ингибиторы или могут включать в себя антитела, или их антигенсвязывающие фрагменты, которые связываются и блокируют или ингибируют рецепторы иммунных контрольных точек, или антитела, которые связываются и блокируют или ингибируют лиганды рецепторов иммунных контрольных точек. Иллюстративные молекулы контрольных точек, которые могут быть специфичными для блокирования или ингибирования включают, но не ограничиваются ими, CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, GAL9, LAG3, TIM3, VISTA, KIR, 2B4 (принадлежит семейству молекул CD2 и экспрессируется на всех НК,  $\gamma\delta$  и Т-клетках памяти CD8<sup>+</sup> ( $\alpha\beta$ ), CD160 (также называемые BY55), CGEN-15049, CHK1 и CHK2 киназы, A2aR и различные лиганды семейства B-7. Семейство лигандов B7 включает, но не ограничивается ими, B7-1, B7-2, B7-DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6 и B7-H7. Ингибиторы контрольных точек включают антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, другие связывающие белки, биологические терапевтические средства, или малые молекулы, которые связываются и блокируют или ингибируют активность одного или более из CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD 160 и CGEN-15049. Иллюстративные ингибиторы иммунных контрольных точек включают тремелиумаб (блокирующее CTLA-4 антитело), анти-OX40, моноклональное антитело PD-L1 (анти-B7-H1; MEDI4736), МК-3475 (блокатор PD-1), ниволумаб (Opdivo®, BMS-936558; антитело к PD1), CT-011 (антитело к PD1), моноклональное антитело BY55, AMP224 (антитело к PDL1), BMS-936559 (антитело к PDL1), MPLDL3280A (антитело к PDL1), MSB0010718C (антитело к PDL1) и ипилиумаб (ингибитор контрольной точки, действующий против CTLA-4). Лиганды белка контрольной точки включают, но не ограничиваются ими, PD-L1, PD-L2, B7-H3, B7-H4, CD28, CD86 и TIM-3.

В некоторых вариантах реализации ингибитор иммунных контрольных точек выбран из антагониста PD-1, антагониста PD-L1 или антагониста CTLA-4. В некоторых вариантах реализации антагонист CXCR4, такой как X4P-001 или его фармацевтически приемлемая соль, вводят в комбинации с ниволумабом (антитело к PD-1, Опдиво (Opdivo®), Bristol-Myers Squibb); пембролизумабом (антитело к PD-1, Китруда (Keytruda®), Merck); ипилиумабом (антитело к CTLA-4, Ервой (Yervoy®), Bristol-Myers Squibb); дурвалумабом (антитело к PD-L1, Имфинзи (Imfinzi®), AstraZeneca) или атезолизумабом (антитело к PD-L1, Тецентрик (Tecentriq®), Genentech).

Другие ингибиторы иммунных контрольных точек, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают REGN2810 (Regeneron), антитело к PD-1, прошедшее испытания у пациентов с базально-клеточной карциномой (NCT 03132636); HMP1 (NCT 03088540); плоскоклеточной карциномой кожи (NCT02760498); лимфомой (NCT02651662) и меланомой (NCT 03002376); пидилиумаб (CureTech), также известный как CT-011, антитело, которое связывается с PD-1, изучаемое в клинических исследованиях при диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме и множественной миеломе; авелумаб (Бавенцио (Bavencio®), Pfizer/Merck KGaA, также известный как MSB0010718C), полностью человеческое антитело IgG1 к PD-L1, изучаемое в клинических исследованиях при немелкоклеточном раке легкого, карциноме из клеток Меркеля, мезотелиоме, солидных опухолях, раке почки, раке яичников, раке мочевого пузыря, раке головы и шеи и раке желудка; и PDR001 (Novartis), ингибирующее антитело, которое связывается с PD-1, изучаемое в клинических исследованиях при немелкоклеточном раке легкого, меланоме, трижды негативном раке молочной железы и распространенных или метастатических солидных опухолях. Тремелиумаб (CP-675,206; Astrazeneca) представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело к CTLA-4, которое было изучено в клинических исследованиях при ряде показаний, включая: мезотелиому, колоректальный рак, рак почки, рак молочной железы, рак легкого и немелкоклеточный рак легкого, протоковую аденокарциному поджелудочной железы, рак поджелудочной железы, герминогенную опухоль, плоскоклеточный рак головы и шеи, гепатоцеллюлярную карциному, рак предстательной железы, рак эндометрия, метастатический рак печени, рак печени, В-крупноклеточную лимфому, рак яичников, рак шейки матки, метастатический анапластический рак щитовидной железы, рак уротелия, рак фаллопиевых труб, множественную миелому, рак мочевого пузыря, саркому мягких тканей и меланому. AGEN-1884 (Agenus) представляет собой антитело к CTLA4, изучаемое в фазе I клинических исследований при распространенных солидных опухолях (NCT 02694822). Ниволумаб (Opdivo®, BMS-93568/MDX1106; Bristol-Myers Squibb) представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG4, которое действует как иммуномодулятор посредством связывания с рецептором запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) и избирательного блокирования его взаимодействия с лигандами PD-L1 и PD-L2. Структура и другие свойства ниволумаба представлены на сайте <http://www.drugbank.ca/drugs/DB09035>, данные с которого были получены 14 марта 2016 г., и их содержание включено в настоящее описание. Ниволумаб разрешен для применения для лечения пациентов с распространенной почечно-клеточной карциномой, которые получали предшествующую антиангиогенную терапию; в качестве единственного агента при некоторых типах неоперабельной или метастатической меланомы; для лечения неоперабельной или метастатической меланомы или в комбинации с ипилиумабом для лечения неоперабельной или метастатической меланомы; а также для лечения метастатического немелкоклеточного рака легкого и прогрессирования во время или после химиотерапии препаратами платины. Помимо этого ниволумаб прошел испытания или был упомянут в качестве возможного

средства лечения при других онкологических показаниях, включая солидные опухоли; меланому кожи; глиобластому; глиому; глиосаркому; астроцитому; рак головного мозга; лейкоз; острый миелоидный лейкоз; хронический миелоидный лейкоз; хронический лимфоцитарный лейкоз; распространенный рак печени или гепатоцеллюлярную карциному; уvealную меланому; рак предстательной железы; новообразование поджелудочной железы и рак поджелудочной железы; рак мочевого пузыря; колоректальный рак; миелодиспластический синдром; лимфому Ходжкина; неходжкинскую лимфому; множественную миелому; рак шейки матки; рак эндометрия; рак матки; рак яичников и карциному яичников; перитонеальную карциному; плоскоклеточный рак головы и шеи; рак желудка; рак пищевода; саркому Капоши; новообразование молочной железы, аденокарциному молочной железы и рак молочной железы; саркому костей; саркому мягких тканей; менингиомы и мезотелиому. В исследовании фазы 3 с участием более 800 пациентов с распространенной светлоклеточной почечно-клеточной карциномой, в связи с чем они получали предшествующее лечение с применением одной или двух схем антиангиогенной терапии, пациентов случайным образом распределяли в группы для получения 3 мг ниволумаба на кг массы тела внутривенно каждые две недели или 10 мг эверолимуса перорально в форме таблетки ежедневно. Пациенты, получавшие ниволумаб, демонстрировали более длительную медианную общую выживаемость, сниженное отношение риска смерти и более высокую частоту объективного ответа, чем пациенты, получавшие ниволумаб (25%) по сравнению с пациентами, получавшими эверолимус (5%) ( $P < 0,001$ ), при более низкой частоте связанных с лечением нежелательных явлений 3 или 4 степени тяжести (Motzer et al. (2015), *New England Journal of Medicine*, 373:1803-1813). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения распространенной светлоклеточной почечно-клеточной карциномы, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества антагониста CXCR4, такого как X4P-001 или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтической композиции в комбинации с ниволумабом или эверолимусом, при этом указанный пациент обязательно получал предшествующее лечение с применением схемы антиангиогенной терапии. Как правило, количество ниволумаба или другого ингибитора иммунных контрольных точек, пригодного для применения в настоящем изобретении, будет зависеть от размера, массы тела, возраста и состояния пациента, подлежащего лечению, тяжести расстройства или состояния, а также от мнения лечащего врача. Например, согласно принятой в настоящее время инструкции по применению, для лечения неоперабельной или метастатической почечно-клеточной карциномы рекомендованный курс введения ниволумаба составляет 3 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 60 мин каждые две недели вплоть до выявления прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. По усмотрению лечащего врача, в зависимости от индивидуальной переносимости, назначенная доза ниволумаба может быть увеличена, например, путем увеличения вводимой дозы и/или частоты введения. По усмотрению лечащего врача наряду с предупреждениями, приведенными в инструкции по применению, применение ниволумаба может быть прекращено или его доза может быть снижена в случае возникновения значимых нежелательных эффектов. В некоторых вариантах реализации ниволумаб вводят с применением способов согласно настоящему изобретению в соответствии с указанными выше рекомендациями по применению. В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения пациента путем введения антагониста CXCR4, такого как X4P-001 или его фармацевтически приемлемая соль, в комбинации с иммуностимулирующими терапевтическими средствами. Разрешенные к применению иммуностимулирующие терапевтические средства, которые можно применять в настоящем изобретении, включают элотузумаб (антитело к SLAMF7, Эмплицити (Empliciti®), Bristol-Myers Squibb). Исследуемые иммуностимулирующие соединения, которые можно применять в настоящем изобретении, включают мифамуртид (Мепакт (Mepact®), Takeda Oncology). Другим иммуностимулирующим терапевтическим средством, которое можно применять в настоящем изобретении, является рекомбинантный интерлейкин 15 человека (rhIL-15). rhIL-15 прошел испытания в клинической практике в качестве средства терапии меланомы и почечно-клеточной карциномы (NCT 01021059 и NCT 01369888), а также лейкозов (NCT 02689453). Другим иммуностимулирующим терапевтическим средством, которое можно применять в настоящем изобретении, является рекомбинантный интерлейкин 12 человека (rhIL-12). Другим подходящим иммунотерапевтическим средством на основе IL-15 является гетеродимерный IL-15 (hetIL-15, Novartis/Admune), гибридный комплекс, состоящий из синтетической формы эндогенного IL-15 в комплексе с растворимым связывающим IL-15 белком, альфа-цепью рецептора IL-15 (IL15:sIL-15RA), который прошел испытания в клинических исследованиях фазы I при меланоме, почечно-клеточной карциноме, мелкоклеточном раке легкого и плоскоклеточной карциноме головы и шеи (NCT 02452268). Рекомбинантный интерлейкин 12 человека (rhIL-12) прошел испытания в клинической практике при многих онкологических показаниях, например, в качестве средства терапии лимфомы (NM-IL-12, Neumedicines, Inc.), (NCT 02544724 и NCT 02542124). Другим подходом к стимуляции иммунного ответа является применение онколитических вирусов. В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения пациента путем введения предложенной композиции X4P-001 в комбинации с иммуностимулирующим терапевтическим средством, таким как онколитические вирусы. Разрешенные к применению иммуностимулирующие онколитические вирусы, которые можно применять в настоящем

изобретении, включают талимоген лагерпарепвек (talimogene laherparepvec, живой аттенуированный вирус простого герпеса, Имлигик (Imlygic®), Amgen).

Термин "ингибитор ароматазы" в контексте настоящего описания относится к соединению, которое ингибирует выработку эстрогенов, например превращение субстратов андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол, соответственно. Указанный термин включает, но не ограничивается ими, стероиды, в частности атаместан, экземестан и форместан и, в частности, нестероидные соединения, в частности аминоглутетимид, роглетимид, пиридоглутетимид, трилостан, тестолактон, кетоконазол, ворозол, фадрозол, анастрозол и летрозол. Экземестан представлен на рынке под торговым названием Aromasin™. Форместан представлен на рынке под торговым названием Lentaron™. Фадрозол представлен на рынке под торговым названием Afema™. Анастрозол представлен на рынке под торговым названием Arimidex™. Летрозол представлен на рынке под торговыми названиями Femara™ или Femar™. Аминоглутетимид представлен на рынке под торговым названием Orimeten™. Комбинация согласно настоящему изобретению, содержащая химиотерапевтический агент, который представляет собой ингибитор ароматазы, подходит, в частности, для лечения гормон-рецептор-положительных опухолей, таких как опухоли молочной железы.

Термин "антиэстроген" в настоящем изобретении относится к соединению, которое противодействует эффекту эстрогенов на уровне рецепторов эстрогенов. Указанный термин включает, но не ограничивается ими, тамоксифен, фулвестрант, ралоксифен и гидрохлорид ралоксифена. Тамоксифен представлен на рынке под торговым названием Nolvadex™. Гидрохлорид ралоксифена представлен на рынке под торговым названием Evista™. Фулвестрант доступен для введения под торговым названием Faslodex™. Комбинация согласно настоящему изобретению, содержащая химиотерапевтический агент, который представляет собой антиэстроген, является особенно подходящей для применения для лечения опухолей, положительных в отношении рецепторов эстрогенов, таких как опухоли молочной железы.

Термин "антиандроген" в настоящем изобретении относится к любому веществу, которое способно ингибировать биологические эффекты андрогенных гормонов, и включает, но не ограничивается им, бикалутамид (Casodex™). В настоящем изобретении термин "агонист гонадорелина" включает, но не ограничивается ими, абареликс, гозерелин и гозерелина ацетат. Гозерелин доступен для введения под торговым названием Zoladex™.

Термин "ингибитор топоизомеразы I" в настоящем изобретении включает, но не ограничивается ими, топотекан, гиматекан, иринотекан, камптотецин и его аналоги, 9-нитрокамптотецин и макромолекулярный конъюгат камптотецина PNU-166148. Иринотекан доступен для введения, например, в форме, в которой он представлен на рынке, например, под торговой маркой Camptosar™. Топотекан представлен на рынке под торговым названием Нусамптин™.

Термин "ингибитор топоизомеразы II" в настоящем изобретении включает, но не ограничивается ими, антрациклины, такие как доксорубин (включая липосомный состав, такой как Caelyx™), даунорубин, эпирубинин, идарубинин и неморубинин, антрахиноны, митоксантрон и лозоксантрон и подофиллотоксины этопозид и тенипозид. Этопозид представлен на рынке под торговым названием Etopophos™. Тенипозид представлен на рынке под торговым названием VM 26-Bristol. Доксорубинин представлен на рынке под торговым названием Acridin™ или Adriamycin™. Эпирубинин представлен на рынке под торговым названием Farmorubicin™. Идарубинин представлен на рынке под торговым названием Zavedos™. Митоксантрон представлен на рынке под торговым названием Novantron.

Термин "агент, обладающий активностью в отношении микротрубочек" относится к соединениям, стабилизирующим микротрубочки, дестабилизирующим микротрубочки, и ингибиторам полимеризации микротрубочек, включающим, но не ограничивающимся ими, таксаны, такие как паклитаксел и доцетаксел; алкалоиды барвинка, такие как винбластин или винбластин сульфат, винкрестин или винкрестин сульфат и винорелбин; дискодермолиты; колхицин и эпотилоны и их производные. Паклитаксел представлен на рынке под торговым названием Taxol™. Доцетаксел представлен на рынке под торговым названием Taxotere™. Винбластин сульфат представлен на рынке под торговым названием Vinblastin R.P™. Винкрестин сульфат представлен на рынке под торговым названием Farmistin™.

Термин "алкилирующий агент" в настоящем изобретении включает, но не ограничивается ими, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан или нитрозомочевину (BCNU или Gliadel). Циклофосфамид представлен на рынке под торговым названием Cyclostin™. Ифосфамид представлен на рынке под торговым названием Holoxan™.

Термин "ингибиторы гистондеацетилазы" или "ингибиторы HDAC" в настоящем изобретении относится к соединениям, которые ингибируют гистондеацетилазу и которые обладают антипролиферативной активностью. Они включают субериоиланилидгидроксамовую кислоту (SANA), но не ограничиваются ей.

Термин "противоопухолевый антиметаболит" в настоящем изобретении включает, но не ограничивается ими, 5-фторурацил или 5-ФУ, капецитабин, гемцитабин, соединения, деметилирующие ДНК, такие как 5-азациитидин и децитабин, метотрексат и эдатрексат и антагонисты фолиевой кислоты, такие как

пеметрексед. Капецитабин представлен на рынке под торговым названием Xeloda™. Гемцитабин представлен на рынке под торговым названием Gemzar™. Термин "соединение платины" в настоящем изобретении включает, но не ограничивается ими, карбоплатин, цисплатин, цисплатин и оксалиплатин. Карбоплатин может быть введен, например, в форме, в которой он представлен на рынке, например, под торговым названием Carboplat™. Оксалиплатин доступен для введения, например, в форме, в которой он представлен на рынке, например, под торговым названием Eloxatin™.

В настоящем изобретении термин "соединения, нацеленные на/уменьшающие активность протеинкиназы или липидкиназы; или активность протеинфосфатазы или липидфосфатазы; или другие антиангиогенные соединения", включает, но не ограничивается ими, ингибиторы протеинтирозинкиназы, и/или ингибиторы серин-, и/или треонинкиназы или ингибиторы липидкиназы, такие как а) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность PDGFR, в частности, соединения, которые ингибируют рецептор ТРФ, такие как производное N-фенил-2-пиримидинамина, такое как иматиниб, SU101, SU6668 и GFB-111; б) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR); в) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецептора I инсулиноподобного фактора роста (IGF-IR), такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность IGF-IR, в частности, соединения, которые ингибируют киназную активность рецептора I ИФР, или антитела, которые нацелены на внеклеточный домен рецептора I ИФР или его факторы роста; д) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства Trk-рецепторных тирозинкиназ, или ингибиторы эфрина B4; е) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства Axl-рецепторных тирозинкиназ; ф) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность Ret-рецепторной тирозинкиназы; г) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторной тирозинкиназы Kit/SCFR, такие как иматиниб; h) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторных тирозинкиназ C-kit, которые являются частью семейства PDGFR, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность представителей семейства рецепторных тирозинкиназ c-Kit, в частности, соединения, которые ингибируют рецептор c-Kit, такие как иматиниб; и) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства c-Abl, продуктов слияния их генов (например, киназы BCR-Abl) и мутантных вариантов, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность представителей семейства c-Abl и продуктов слияния их генов, такие как производное N-фенил-2-пиримидинамина, такое как иматиниб или nilотиниб (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 от ParkeDavis; или дасатиниб (BMS-354825); j) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства протеинкиназы C (PKC) и семейства серин/треонинкиназ Raf, представителей семейств MEK, SRC, JAK/pan-JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, Ras/MAPK, PI3K, SYK, TYK2, BTK и TEC и/или представителей семейства циклинзависимых киназ (CDK), включая производные стауроспорина, такие как мидостаурин; примеры других соединений включают UCN-01, сафингол, BAY 43-9006, бриостатин 1, перифозин; илмофозин; RO 318220 и RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; изохинолиновые соединения; FTI; PD184352 или QAN697 (ингибитор PI3K) или AT7519 (ингибитор CDK); к) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность ингибиторов протеинтирозинкиназы, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность ингибиторов протеинтирозинкиназы, включая мезилат иматиниба (Gleevec™) или тирфостин, такой как Tyrphostin A23/RG-50810; AG 99; Tyrphostin AG 213; Tyrphostin AG 1748; Tyrphostin AG 490; Tyrphostin B44; (+)-энантиомер Tyrphostin B44; Tyrphostin AG 555; AG 494; Tyrphostin AG 556, AG957 и адафостин, адамантиловый сложный эфир (4-{{(2,5-дигидроксифенил)метил}амино}бензойной кислоты; NSC 680410, адафостин); l) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства тирозинкиназ рецептора эпидермального фактора роста (EGFR1 ErbB2, ErbB3, ErbB4 в виде гомо- или гетеродимеров) и их мутантных вариантов, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность представителей семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGF), в частности, соединения, белки или антитела, которые ингибируют представителей семейства тирозинкиназ рецепторов EGF, таких как рецептор EGF, ErbB2, ErbB3 и ErbB4, или связываются с EGF или лигандами, родственными EGF, CP 358774, ZD 1839, ZM 105180.; трастузумаб (Herceptin™), цетуксимаб (Erbix™), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 или E7.6.3 и производные 7H-пирроло[2,3-d]пиримидина; m) соединения, нацеленные на снижение или ингибирование активности рецептора c-Met, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность c-Met, в частности соединения, которые ингибируют киназную активность рецептора c-Met или антитела, которые нацелены на внеклеточный домен c-Met или связывание с HGF, n) соединения, нацеленные, уменьшающие или ингибирующие киназную активность одного или нескольких членов семейства JAK (JAK1/JAK2/JAK3/TYK2 и/или pan-JAK), включая, но не ограничиваясь ими, PRT-062070, SB-1578, барицитиниб, пакритиниб, момелотиниб, VX-509, AZD-1480, TG-101348,

тофациитиниб и руксолитиниб; о) соединения, нацеленные на снижение или ингибирование киназной активности киназы PI3 (PI3K), включая, но не ограничиваясь ими, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, бупарлизиб, пиктрелисиб, PF-4691502, BYL-719, дактолизиб, XL-147, XL-765 и иделализиб; и; и q) соединения, нацеленные, уменьшающие или ингибирующие сигнальные эффекты путей белка hedgehog (Hh) или сглаженного рецептора (SMO), включая, но не ограничиваясь ими, циклопамин, висмодегид, итраконазол, эризмодегид и IPI-926 (саридегид).

Термин "ингибитор PI3K" в настоящем изобретении включает, но не ограничивается ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении одного или более ферментов из семейства фосфатидилинозитол-3-киназ, включая, но не ограничиваясь ими, PI3K $\alpha$ , PI3K $\gamma$ , PI3K $\delta$ , PI3K $\beta$ , PI3K-C2 $\alpha$ , PI3K-C2 $\beta$ , PI3K-C2 $\gamma$ , Vps34, p110- $\alpha$ , p110- $\beta$ , p110- $\gamma$ , p110- $\delta$ , p85- $\alpha$ , p85- $\beta$ , p55- $\gamma$ , p150, p101 и p87. Примеры ингибиторов PI3K, которые можно применять в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются ими, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, бупарлизиб, пиктрелисиб, PF-4691502, BYL-719, дактолизиб, XL-147, XL-765 и иделалисиб.

Термин "ингибитор Bcl-2" в настоящем изобретении включает, но не ограничивается ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении белка В-клеточной лимфомы 2 (Bcl-2), включая, но не ограничиваясь ими, АВТ-199, АВТ-731, АВТ-737, апогоссипол, пан-Bcl-2-ингибиторы Ascenta, куркумин (и его аналоги), ингибиторы двойного действия Bcl-2/Bcl-xL (Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals), Genasense (G3139), HA14-1 (и его аналоги; см. WO 2008118802), навитоклакс (и его аналоги, см. US 7390799), NH-1 (Shenayng Pharmaceutical University), обатоклакс (и его аналоги, см. WO 2004106328), S-001 (Gloria Pharmaceuticals), соединения серии TW (Univ. of Michigan) и венетоклакс. В некоторых вариантах реализации ингибитор Bcl-2 представляет собой лекарственное средство-малую молекулу. В некоторых вариантах реализации ингибитор Bcl-2 представляет собой пептидомиметик. Термин "ингибитор BTK" в настоящем изобретении включает, но не ограничивается ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении тирозинкиназы Брутона (BTK), включая, но не ограничиваясь ими, AVL-292 и ибрутиниб.

Термин "ингибитор SYK" в настоящем изобретении включает, но не ограничивается ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении тирозинкиназы селезенки (SYK), включая, но не ограничиваясь ими, PRT-062070, R-343, R-333, Excellair, PRT-062607 и фостаматиниб. Другие примеры ингибирующих BTK соединений и состояний, которые можно лечить такими соединениями в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, могут быть найдены в WO 2008039218 и WO 2011090760, полное содержание указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

Другие примеры ингибирующих SYK соединений и состояний, которые можно лечить такими соединениями в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, могут быть найдены в WO 2003063794, WO 2005007623 и WO 2006078846, полное содержание указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

Другие примеры ингибирующих PI3K соединений и состояний, которые можно лечить такими соединениями в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, могут быть найдены в WO 2004019973, WO 2004089925, WO 2007016176, US 8138347, WO 2002088112, WO 2007084786, WO 2007129161, WO 2006122806, WO 2005113554 и WO 2007044729, полное содержание указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

Дополнительно примеры ингибирующих JAK соединений и состояний, которые можно лечить такими соединениями в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, могут быть найдены в WO 2009114512, WO 2008109943, WO 2007053452, WO 2000142246 и WO 2007070514, полное содержание указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

Другие противоопухолевые соединения включают соединения, активность которых опосредована другим механизмом, например, не связанным с ингибированием протеинкиназы или липидкиназы, например, талидомид (Thalomid<sup>TM</sup>) и TNP-470.

Примеры ингибиторов протеасом, подходящих для применения в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, бортезомиб, дисульфирам, эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), салиноспирамид А, карфилзомиб, ONX-0912, CEP-18770 и MLN9708.

Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность протеинфосфатазы или липидфосфатазы, представляют собой, например, ингибиторы фосфатазы 1, фосфатазы 2A или CDC25, такие как омега-3-кислота или ее производное.

Соединения, которые индуцируют процессы дифференцировки клеток, включают, но не ограничиваются ими, ретиноевую кислоту,  $\alpha$ - $\gamma$ - или  $\delta$ -токоферол или  $\alpha$ - $\gamma$ - или  $\delta$ -токотриенол.

Термин "ингибитор циклооксигеназы" в настоящем изобретении включает, но не ограничивается ими, ингибиторы Cox-2, 5-алкиламещенную 2-ариламинофенилуксусную кислоту и ее производные, такие как целекоксиб (Celebrex<sup>TM</sup>), эторикоксиб, валдекоксиб или 5-алкил-2-ариламинофенилуксусная кислота, такая как 5-метил-2-(2'-хлор-6'-фторанилино)фенилуксусная кислота, лумиракоксиб.

Термин "бисфосфонаты" в настоящем изобретении включает, но не ограничивается ими, этридоно-

вую, клодроновую, тилудроновую, памидроновую, алендроновую, ибандроновую, ризедроновую и золедроновую кислоты. Этридоновая кислота представлена на рынке под торговым названием Didronel™. Клодроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Bonefos™. Тилудроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Skelid™. Памидроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Aredia™. Алендроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Fosamax™. Ибандроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Bondranat™. Ризедроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Actonel™. Золедроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Zometa™. Термин "ингибиторы mTOR" относится к соединениям, которые ингибируют мишень рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR) и которые обладают антипролиферативной активностью, таким как сиролимус (Rapamune®), эверолимус (Certican™), CCI-779 и ABT578.

Термин "ингибитор гепараназы" в настоящем изобретении относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют деградацию сульфата гепарина. Термин включает, но не ограничивается им, PI-88. Термин "модификатор биологического ответа" в настоящем изобретении относится к лимфокину или интерферонам.

Термин "ингибитор онкогенных изоформ Ras", таких как H-Ras, K-Ras или N-Ras, в настоящем изобретении относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют онкогенную активность Ras; примером является "ингибитор фарнезилтрансферазы", такой как L-744832, DK8G557 или R115777 (Zarnestra™). В настоящем изобретении термин "ингибитор теломеразы" относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность теломеразы. Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность теломеразы, представляют собой, в частности, соединения, которые ингибируют рецептор теломеразы, такой как теломестатин.

Термин "ингибитор метионинаминопептидазы" в настоящем изобретении относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность метионинаминопептидазы. Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность метионинаминопептидазы, включают, но не ограничиваются ими, бенгамид или его производное.

Термин "ингибитор протеасом" в настоящем изобретении относится к соединениям, которые нацеливаются на, уменьшают или ингибируют активность протеасом. Соединения, которые нацеливаются на, уменьшают или ингибируют активность протеасом, включают, но не ограничиваются ими, Бортезомиб (Velcade™) и MLN341.

Термин "ингибитор матричной металлопротеиназы" или ("ингибитор MMP") в настоящем изобретении включает, но не ограничивается ими, ингибиторы коллагена из класса пептидомиметиков и непептидомиметиков, производные тетрациклина, например гидроксаматный ингибитор из класса пептидомиметиков батимаSTAT и его аналог, обладающий биодоступностью при пероральном введении, маримаSTAT (BB-2516), приномаSTAT (AG3340), метаSTAT (NSC 683551), BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B или AAJ996. Термин "соединения, применяемые при лечении гематологических злокачественных новообразований" в настоящем изобретении включает, но не ограничивается ими, ингибиторы FMS-подобной тирозинкиназы, которые представляют собой соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов FMS-подобной тирозинкиназы (Flt-3R); интерферон, 1-β-D-арабинофурансилцитозин (ага-с) и бисульфат; и ингибиторы ALK, которые представляют собой соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность киназы анапластической лимфомы. Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность рецепторов FMS-подобной тирозинкиназы (Flt-3R), представляют собой, в частности, соединения, белки или антитела, которые ингибируют представителей семейства рецепторных киназ Flt-3R, такие как PKC412, мидостаурин, производное стауроспорина, SU11248 и MLN518.

Термин "ингибиторы HSP90" в настоящем изобретении включает, но не ограничивается ими, соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие АТФазную активность, присущую HSP90; участвующие в деградации, нацеленные на, уменьшающие количество или ингибирующие зависимые от HSP90 белки посредством убиквитинин-протеасомного пути. Соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие АТФазную активность, присущую HSP90, представляют собой, в частности, соединения, белки или антитела, которые ингибируют АТФазную активность HSP90, такие как 17-аллиламино, 17-деметоксигелданамицин (17AAG), производное гелданамицина; другие родственные гелданамицину соединения; радицикол и ингибиторы HDAC. Термин "антипролиферативные антитела" в настоящем изобретении включает, но не ограничивается ими, трастузумаб (Herceptin™), Трастузумаб-DM1, эрбитукс, бевацизумаб (Avastin™), ритуксимаб (Rituxan®), антитело PRO64553 (против CD40) и 2C4. Под антителами подразумеваются интактные моноклональные антитела, поликлональные антитела, полиспецифические антитела, полученные по меньшей мере из 2 интактных антител, и фрагменты антител при условии, что они демонстрируют желаемую биологическую активность.

Для лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) соединения согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации со стандартными способами лечения лейкоза, в частности в комбинации со способами лечения, используемыми для лечения ОМЛ. В частности, соединения согласно настоящему

изобретению можно вводить в комбинации с, например, ингибиторами фарнезилтрансферазы и/или другими лекарственными средствами, подходящими для применения для лечения ОМЛ, такими как даунорубин, адриамицин, Ага-С, VP-16, тенипозид, митоксантрон, идарубин, карбоплатин и РКС412. Другие противолейкозные соединения включают, например, Ага-С, аналог пиримидина, который представляет собой 2'-альфа-гидроксирибозное (арабинозидное) производное дезоксицитидина. Также включены пуриновый аналог гипоксантина, 6-меркаптопурин (6-МР) и флударабина фосфат. Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность гистондеацетилазы (HDAC), такие как бутират натрия и субероиланилидгидроксамовая кислота (SAHA), ингибируют активность ферментов, известных как гистондеацетилазы. Конкретные ингибиторы HDAC включают MS275, SAHA, FK228 (ранее FR901228), трихостатин А и соединения, описанные в US 6552065, включающие, но не ограничивающиеся ими, N-гидрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этил]амино]метил]фенил]-2E-2-пропенамид или его фармацевтически приемлемую соль и N-гидрокси-3-[4-[[[2-(2-гидроксиэтил)]2-(1H-индол-3-ил)этил]амино]метил]фенил]-2E-2-пропенамид или его фармацевтически приемлемую соль, в частности лактатную соль. В настоящем изобретении "антагонисты рецептора соматостатина" относятся к соединениям, которые нацелены на, воздействуют на или ингибируют рецептор соматостатина, таким как октреотид и SOM230. "Подходы, основанные на поражении опухолевой клетки" относятся к таким подходам, как ионизирующее излучение. Термин "ионизирующее излучение", упомянутый выше и далее, означает ионизирующее излучение, которое имеет место в виде либо электромагнитного излучения (такого как рентгеновские лучи и гамма-лучи), либо частиц (таких как альфа- и бета-частицы). Ионизирующее излучение предложено для, без ограничения, лучевой терапии и известно в данной области техники. См. Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, в Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275(1993).

Также включены вещества, связывающие EDG, и ингибиторы рибонуклеотидредуктазы. Термин "вещества, связывающие EDG" в настоящем изобретении относится к классу иммуносупрессоров, которые модулируют рециркуляцию лимфоцитов, таких как FTY720. Термин "ингибиторы рибонуклеотидредуктазы" относится к пиримидиновым или пуриновым нуклеозидным аналогам, включающим, но не ограничивающимся ими, флударабин и/или цитозинарабинозид (ага-С), 6-тиогуанин, 5-фторурацил, кладрибин, 6-меркаптопурин (в частности, в комбинации с ага-С против ОЛЛ) и/или пентостатин. Ингибиторы рибонуклеотидредуктазы представляют собой, в частности, гидроксимочевину или производные 2-гидрокси-1H-изоиндол-1,3-диона.

Также включены, в частности, такие соединения, белки или моноклональные антитела против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), как 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фталазин или его фармацевтически приемлемая соль, сукцинат 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фталазина; Angiostatin<sup>TM</sup>; Endostatin<sup>TM</sup>; амиды антрапиловой кислоты; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; бевацизумаб; или антитела против VEGF или антитела против рецептора VEGF, такие как rhuMAb и RHUFab, аптамер VEGF, такой как Макугон (Macugon); ингибиторы FLT-4, ингибиторы FLT-3, антитело IgG1 против VEGFR-2, ангиозим (RPI 4610) и бевацизумаб (Avastin<sup>TM</sup>).

Фотодинамическая терапия в настоящем изобретении относится к терапии, в которой для лечения или предотвращения раковых заболеваний применяют некоторые химические вещества, известные как фотосенсибилизирующие соединения. Примеры фотодинамической терапии включают лечение такими соединениями, как Visudyne<sup>TM</sup> и порфирин натрия. Ангиостатические стероиды в настоящем изобретении относятся к соединениям, которые блокируют или ингибируют ангиогенез, таким как, например, анекортас, триамцинолон, гидрокортизон, 11 $\alpha$ -эпигидрокортизон, кортексолон, 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерон, кортикостерон, дезоксикортикостерон, тестостерон, эстрон и дексаметазон.

Имплантаты, содержащие кортикостероиды, относятся к соединениям, таким как флуоцинолон и дексаметазон.

Другие химиотерапевтические соединения включают, но не ограничиваются ими, алкалоиды растений, гормональные соединения и антагонисты; модификаторы биологического ответа, предпочтительно лимфокины или интерфероны; антисмысловые олигонуклеотиды или производные олигонуклеотидов; кшРНК или миРНК; или прочие соединения или соединения с другим или неизвестным механизмом действия.

Структуру активных соединений идентифицировали по кодовым номерам, непатентованным наименованиям или товарным знакам, которые могут быть взяты из актуального издания стандартного руководства "The Merck Index" или из баз данных, например, Patents International (например, IMS World Publications).

Соединение согласно настоящему изобретению также можно применять в комбинации с известными терапевтическими процессами, например введением гормонов или облучением. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение применяют в качестве радиосенсибилизатора, в частности для лечения опухолей, при которых проявляется слабая чувствительность к радиотерапии. Соединение согласно настоящему изобретению может быть введено отдельно или в комбинации с одним или более других терапевтических соединений, при этом возможная комбинированная терапия принимает форму

фиксированных комбинаций или введения соединения согласно настоящему изобретению и одного или более других терапевтических соединений с промежутком по времени независимо друг от друга или комбинированного введения фиксированных комбинаций и одного или более других терапевтических соединений. Соединение согласно настоящему изобретению в качестве замены или добавки может быть введено, в частности для лечения опухоли в комбинации с химиотерапией, радиотерапией, иммунотерапией, фототерапией, хирургическим вмешательством или их комбинацией. Долгосрочная терапия также возможна, примером является адьювантная терапия в контексте других стратегий лечения, как описано выше. Другим возможным видом лечения является терапия для поддержания состояния пациента после регресса опухоли или химиопрофилактическая терапия, например у пациентов из группы риска. Указанные дополнительные агенты можно вводить отдельно от предложенной композиции Х4Р-001, в качестве части схемы с многократным введением. В качестве альтернативы, указанные агенты могут быть частью единой лекарственной формы при их смешивании с предложенной композицией Х4Р-001 с получением единой композиции. При введении в качестве части схемы с многократным введением указанные два активных агента можно вводить одновременно, последовательно или с промежутком, обычно находящимся в пределах 5 ч.

В контексте настоящего описания термины "комбинация", "комбинированный" и соответствующие термины относятся к одновременному или последовательному введению терапевтических агентов в соответствии с настоящим изобретением. Например, соединение согласно настоящему изобретению может быть введено с другим терапевтическим агентом одновременно или последовательно в лекарственной форме с разделенными дозами или совместно в единой лекарственной форме. Соответственно, в настоящем изобретении предложена единая лекарственная форма, содержащая соединение согласно настоящему изобретению, дополнительный терапевтический агент и фармацевтически приемлемый носитель, адьювант или переносящую среду. Количество предложенной композиции Х4Р-001 и дополнительного терапевтического агента (в композициях, которые содержат дополнительный терапевтический агент, описанный выше), которое может быть объединено с материалами-носителями с получением единой лекарственной формы, может меняться в зависимости от хозяина, которого лечат и конкретного пути введения. Предпочтительно композиции согласно настоящему изобретению должны быть приготовлены таким образом, чтобы можно было вводить дозу соединения согласно настоящему изобретению 0,01-100 мг/кг массы тела/сутки. В композициях, содержащих дополнительный терапевтический агент, указанный дополнительный терапевтический агент и соединение согласно настоящему изобретению могут действовать синергически. Таким образом, количество дополнительного терапевтического агента в таких композициях будет меньше, чем требуется при монотерапии с применением только этого терапевтического агента. В таких композициях можно вводить дозу дополнительного терапевтического агента 0,01 - 1000 мкг/кг массы тела/сутки. Количество дополнительного терапевтического агента, присутствующего в композиции согласно настоящему изобретению, будет не больше, чем обычно вводили бы в композиции, содержащей указанный терапевтический агент в качестве единственного активного агента. Предпочтительно количество дополнительного терапевтического агента в предложенных композициях Х4Р-001 будет составлять от примерно 50 до 100% количества, обычно присутствующего в композиции, содержащей такой агент, когда он является единственным терапевтически активным агентом. Соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтические композиции также могут быть включены в состав композиций для покрытия имплантируемого медицинского устройства, такого как протезы, искусственные клапаны, сосудистые трансплантаты, стенты и катетеры. Сосудистые стенты, например, применяют для того, чтобы избежать рестеноза (повторного сужения стенки сосуда после повреждения). Однако у пациентов со стентами или другими имплантируемыми устройствами имеется риск образования сгустков или активации тромбоцитов. Такие нежелательные эффекты можно предотвратить или уменьшить путем предварительного покрытия устройства фармацевтически приемлемой композицией, содержащей ингибитор киназ. Имплантируемые устройства, покрытые соединением согласно настоящему изобретению, представляют собой другой вариант реализации согласно настоящему изобретению.

Для более полного понимания изобретения, описанного в настоящем изобретении, приведены следующие примеры. Следует понимать, что эти примеры приведены исключительно для иллюстративных целей и не предполагают ограничение ими изобретения каким-либо образом.

#### Примеры

Как показано в приведенных ниже примерах, в некоторых иллюстративных вариантах реализации соединения получают в соответствии со следующими общими способами. Следует понимать, что несмотря на то, что общие способы иллюстрируют синтез некоторых соединений согласно настоящему изобретению, приведенные ниже общие способы и другие способы, известные специалисту в данной области техники, могут применяться ко всем соединениям и подклассам и видам каждого из этих соединений, описанных в настоящем изобретении.

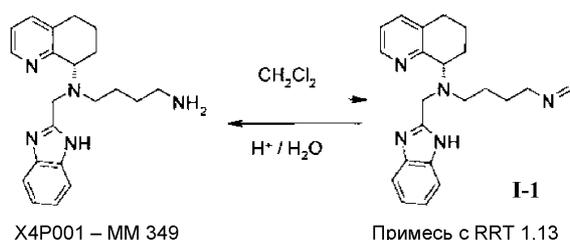
Способы получения, применимые к некоторым соединениям согласно настоящему изобретению, описаны в источнике Crawford et al. (2008) Org. Process Res. Dev. 12:823-830; патенте США № 7354934, источниках WO 00/56729, USSN 60/232891 и USSN 60/234510, а также An, H.; Wang, T.; Mohan, V.; Griffee R. H.; Cook, P. D. Tetrahedron 1998, 54, 3999-4012; содержание каждого из которых полностью вклю-

чено в настоящий документ посредством ссылки. Специалист в данной области техники способен модифицировать такие описанные способы, используя лишь обычные эксперименты, с целью обеспечения альтернативных путей получения, исследования и анализа соединений согласно настоящему изобретению.

#### Пример 1. Примесь метилимина

По данным анализа посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС), пик с относительным временем удерживания (RRT) 1,13 соответствовал  $[M+1]^+$ , имеющему  $m/z$  362 (на 12 единиц массы больше, чем X4P-001). Указанный пик исчезал через несколько часов, если X4P-001 солибилизовали в кислой водной среде. Молекулярная масса примеси, в сочетании с ее химическими свойствами, указывала на метилиминовую структуру, образовавшуюся вследствие превращения первичного амина. Без привязки к какой-либо конкретной теории, авторы настоящего изобретения считают, что соединение I-1 образовывалось в присутствии формальдегида или источника формальдегида. Примесь имина I-1 и вероятный путь образования показаны на схеме 1 ниже.

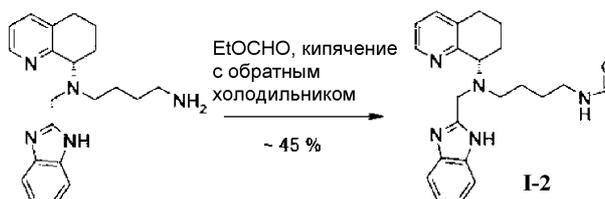
Схема 1



#### Пример 2. Примесь N-формила

По данным анализа посредством ВЭЖХ-МС, пик с RRT 1,28 соответствовал  $[M+1]^+$ , имеющему  $m/z$  378 (на 28 единиц массы больше, чем X4P-001), что указывало на N-формильное производное X4P-001. Это было подтверждено с помощью независимого синтеза. Прямая реакция X4P-001 с этилформиатом приводила к образованию N-формильного соединения I-2, которое было идентично примеси в исследованной партии на основании данных МС и ВЭЖХ. Образование формиата показано на схеме 2 ниже.

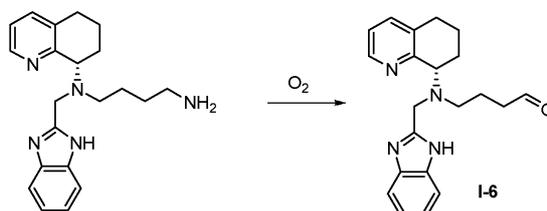
Схема 2



#### Пример 3. Примесь альдегида

Пик с RRT 1,14 был охарактеризован как I-6. Без привязки к какой-либо конкретной теории, авторы настоящего изобретения считают, что I-6 образовывалось в результате окисления аминогруппы в алкильной цепи X4P-001, как показано на схеме 3 ниже.

Схема 3



#### Пример 4. Примесь ацетамида

По данным анализа посредством ВЭЖХ-МС, пик с RRT 1,39 соответствовал  $[M+1]^+$ , имеющему  $m/z$  392 (на 42 единицы массы больше, чем X4P-001), который был охарактеризован как ацетамид X4P-001. Он образовывался при повышенных температурах в результате реакции X4P-001 с растворителем для кристаллизации изопропилацетатом, как показано на схеме 4. Независимый синтез примеси ацетамида подтвердил данную структуру. Реакция X4P-001 с искусственным ангидридом приводила к получению ацетамида I-5, который был идентичен примеси в исследованной партии на основании данных МС и ВЭЖХ. Изопропилацетат применяют для некоторых способов получения X4P-001 в форме свободного основания, которые предполагают использование X4P-001 в форме соли с *n*-гидроксibenзойной кислотой.

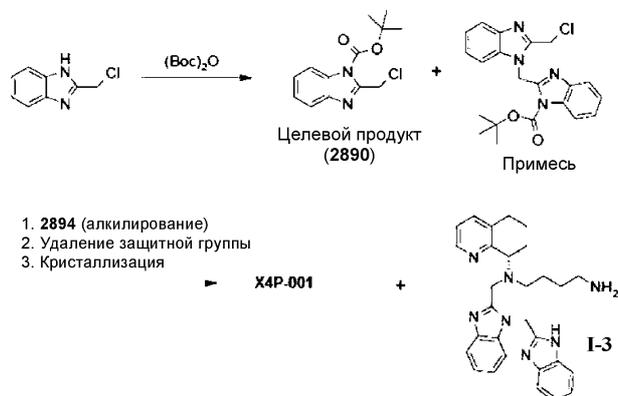
Схема 4



## Пример 5. Примесь бензимидазола

По данным анализа посредством ЖХ-МС, пик с RRT 1,67 соответствовал  $[M+1]^+$ , имеющему  $m/z$  481 (на 131 единицу массы больше, чем X4P-001), который был охарактеризован как  $M^+$  соединения бензимидазола I-3. Оно образовывалось в виде примеси в процессе реакции защиты 2-хлорметилбензимидазола с помощью трет-бутоксикарбонила (группы Boc), как показано на схеме 5 ниже. В процессе реакции N-алкилирования (стадия 2 синтеза X4P-001) примесь подвергалась алкилированию и, как следствие, присутствовала на протяжении оставшейся части процесса получения.

Схема 5



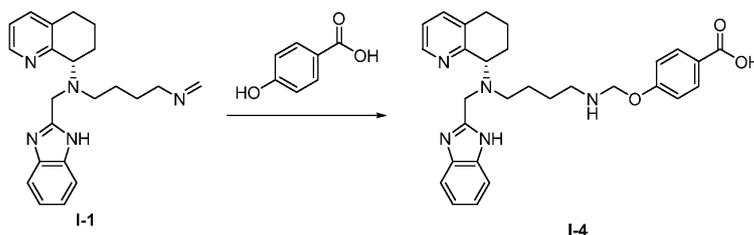
Независимый синтез, включающий реакцию вторичного амина 2918 с Boc-2-хлорметилбензимидазолом 2890 (I-9) с последующим удалением защитной группы, приводил к получению I-3, которое было идентично наблюдаемой примеси на основании данных МС и ВЭЖХ.

## Пример 6. Примесь аминаля

Примесь аминаля возникала при получении X4P-001 в форме соли с *n*-гидроксibenзойной кислотой в результате реакции примеси имина с *n*-гидроксibenзойной кислотой. Эта примесь имеет отношение к способам получения X4P-001, в которых используют X4P-001 в форме соли с *n*-гидроксibenзойной кислотой или его промежуточные соединения.

Структура примеси аминаля I-4 и ее происхождение показаны ниже на схеме 6.

Схема 6



## Пример 7. Основание для установления критериев приемлемости органических примесей

Результаты определения содержания примесей для соответствующих партий X4P-001 и его соли с *n*-гидроксibenзойной кислотой (ПГБК) представлены ниже в табл. 2. Партии X4P-001, взятые для первичных токсикологических исследований, сначала использовали для составления спецификаций на примеси. Партии соли X4P-001 с *n*-гидроксibenзойной кислотой использовали в долгосрочных токсикологических исследованиях, и они также представлены в табл. 2. Общее количество примесей в этих шести партиях составляло от  $< 0,05$  до 1,4%, при этом индивидуальные неустановленные примеси в количестве  $> 0,05\%$  присутствовали только в единственной партии на уровне 0,1%. Принимая во внимание ограниченное количество полученных партий и профили примесей в партиях X4P-001, использованных для токсикологических и клинических исследований, в спецификации на выпуск лекарственной субстанции общее содержание примесей было принято на уровне  $\leq 3,0\%$  мас./мас., при этом содержание неустановленной примеси из единственной партии не должно было превышать 0,2% мас./мас.. (0,5% для стабильности) (табл. 2). Содержание всех установленных индивидуальных примесей и *n*-гидроксibenзойной

кислоты должно было составлять  $\leq 0,5\%$  мас./мас., за исключением примеси имина, содержание которой было принято на уровне 1,1% на основании количества этой примеси, вводимого при токсикологических исследованиях. В отдельной партии продукта (не показана в табл. 2), а именно партии 3-1 Х4Р-001 (табл. 4), была обеспечена лекарственная субстанция высокой степени чистоты с общим содержанием примесей 1,20% мас./мас., при этом содержание ни одной из установленных примесей не превышало 0,07% мас./мас., за исключением примеси имина, которая составляла 0,62% мас./мас.. Результат анализа партии лекарственной субстанции Х4Р-001 для клинического применения составлял 99,3% мас./мас., и хиральная чистота составляла  $> 99\%$  энантиомерного избытка (Э.И.).

Таблица 2

Номер партии	2-1	2-2	2-3	2-4	2-5	2-6	2-7
Тип лекарственной субстанции	Свободное основание	Свободное основание	Свободное основание	Свободное основание	Свободное основание	Соль ПГБК	Соль ПГБК
Индивидуальные примеси по данным ВЭЖХ (% масс./масс.) в пересчете на безводное вещество	Результаты исследования						
Имин (I-1)	1,1	0,5	0,1	0,49	0,65	0,02	0,02
Формил (I-2)	0,2	0,1	0,1	0,13	0,13	Н.О.	Н.О.
Ацетамид (I-5)	0,1	0,1	0,1	0,10	0,06	–	–
Аминаль (I-4)	–	–	–	–	–	0,01	Н.О.
Бензимидазол (I-3)	0,01 <sup>a</sup>	Н.У.	0,2	< ПКО	0,11	0,01	0,01
Неустановленные в единственной партии	Н.У.	Н.У.	0,1	Н.О.	Н.У.	Н.О.	Н.О.
Содержание ПГБК	–	–	–	–	–	28,1	28,4
Суммарное содержание примесей (% масс./масс.) <sup>b</sup>	1,4	0,7	0,5	0,72	1,01	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$
% э.и. (R)-энантиомера по данным ВЭЖХ	$> 99$	$> 99$	$> 99$	$> 99$	$> 99$	$> 99$	$> 99$

Используемые сокращения:

<sup>a</sup> Значение ниже ПКО (предела количественного определения)

<sup>b</sup> Спецификация относится только к лекарственной субстанции для клинического применения в форме свободного основания, полученной при использовании Х4Р-001 в форме соли с п-гидроксибензойной кислотой в качестве исходного вещества

–=Не применимо

Н.О.=Не определено

Н.М.=Не менее

Н.Б.=Не более

Н.У.=Не указано

Как правило, мас.% каждой примеси определяют посредством ВЭЖХ, и измерения проводят либо изначально, либо после хранения, и, необязательно, на постоянной основе в течение срока хранения композиции Х4Р-001. В некоторых вариантах реализации содержание примеси определяют после хранения композиции в условиях испытаний, которые представляют собой условия повышенной температуры, влажности или и то, и другое, используемые для имитации эффекта длительного хранения в условиях окружающей среды. Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена композиция Х4Р-001, содержащая не более 1,1% имина (I-1); не более 0,3% формила (I-2); не более 0,4% бензимидазола (I-3); не более 0,5% аминаля (I-4); не более 0,5% ацетамида (I-5); не более 0,4% альдегида (I-6); не более 0,3% NT-316 без группы Вос (I-7) и не более 0,2% неустановленной примеси из единственной партии. Кроме того, когда лекарственную субстанцию для клинического применения в форме свободного основания получают с использованием Х4Р-001 в форме соли с п-гидроксибензойной кислотой, ПГБК присутствует в композиции в количестве не более 1,0%. В некоторых вариантах реализации общее количество присутствующих примесей составляет не более 3,0%. В некоторых вариантах реализации энантиомерный избыток (% э.и.) R-энантиомера составляет не менее 97,0%.

Пример 8. Идентификация примесей, образующихся после хранения

При анализе стабильности посредством МЕТ/CR/1448 образцов Х4Р-001 (PTL/ST/0511), которые хранили при 25°C/относительной влажности 60% (25/60) в течение трех месяцев, было показано образование двух неизвестных примесей.

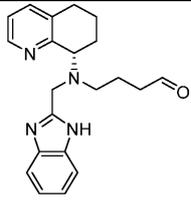
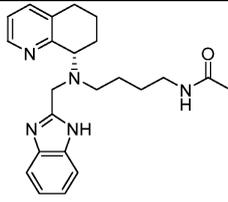
Неизвестная примесь 1 - RRT 1,14

Неизвестная примесь 2 - RRT 1,24

Примесь с RRT 1,14 также представляла собой основной продукт деградации в PTL/DA/0175 в условиях повышенной температуры и влажности (80°C/ОВ 80%).

#### Краткие сведения

Две примеси, образовавшиеся в ходе исследования стабильности Х4Р-001 в течение периода времени t=3 месяца при 25°C/ОВ 60% и в ходе исследования принудительной деградации при повышенной температуре/влажности, были идентифицированы посредством ЖХ-МС.

 <p><b>I-6</b></p>	 <p><b>I-5</b></p>
Примесь с RRT 1,14 MET/CR1448 Альдегид – продукт окисления Эмпирическая формула = $C_{21}H_{24}N_4O$ Моноизотопная масса = 348,195	Примесь с RRT 1,24 MET/CR1448 Примесь ацетамида Эмпирическая формула = $C_{23}H_{29}N_5O$ Моноизотопная масса = 391,237

#### Экспериментальная часть

##### Параметры приборов

Работа была выполнена в соответствии с требованиями Правил надлежащей производственной практики (GMP) в системе для ВЭЖХ Waters Alliance HPLC, соединенной с одноквадропольным масс-спектрометром ZQ 2000. Данные были собраны с помощью программного обеспечения Empower 2. Метод анализа и определения примесей для Х4Р-001 (MET/CR/1448) не идеально подходит для масс-спектрометрии, поскольку он предполагает использование ТФУ в качестве модификатора в элюенте, что может значительно подавлять ионизацию. Изначально ТФУ использовали вместо 0,15% об./об. муравьиной кислоты. Также была изменена скорость потока для обеспечения прямого подключения к масс-спектрометру (максимальная скорость потока 0,3 мл/мин), и градиент был задан соответствующим образом.

Условия ВЭЖХ 1:

Колонка: Zorbax Bonus-RP, 150×4,6 мм, 3,5 мкм

Объем вводимого образца: 100 мкл

Детекция: УФ при 220 нм (190-400 нм)

МС ЭР+100-700 Да, ЭР - 100-700 Да

Подвижная фаза А: 0,15% муравьиная кислота в воде

Подвижная фаза В: 0,15% муравьиная кислота в MeCN

Время (мин)	% А	% В
0,0	95	5
6	95	5
51	5	95
60	5	95
60,1	95	5
75	95	5

Скорость потока: 0,3 мл/мин

Температура колонки: температура окружающей среды

Время выполнения анализа: 75 мин

Настройки МС 1

Вкладка «источник ионов»	ЭР +	ЭР -
Напряжение на капилляре (кВ)	3,5	4
Напряжение на конусе (В)	25	25
Напряжение на экстракторе (В)	3	0
Радиочастотная линза	0,4	3
Температура источника (°С)	150	150
Температура десольватации (°С)	150	150
Скорость потока газа-осушителя (л/ч)	300	300
Скорость потока газа в конусе (л/ч)	50	50
Вкладка «анализатор»		
Разрешение в низкомолекулярном диапазоне	15	15
Разрешение в высокомолекулярном диапазоне	15	15
Энергия ионизации	1,8	2
Умножитель	521	521

X4P-001 не сохранялся в этих условиях, поскольку для этого требовалось образование ионных пар с ТФУ. Полученные хроматограммы и масс-спектры представлены на фиг. 5.

Были получены предполагаемые массы для двух примесей. Все представленные масс-спектры были скорректированы по фону (области, взятой непосредственно перед целевым пиком и после него).

Неизвестная примесь 1 MET/CR/1448 RRT 1,14 [M+H]<sup>+</sup>=m/z 349,2

Неизвестная примесь 2 MET/CR/1448 RRT 1,24 [M+H]<sup>+</sup>=m/z 392,3

Авторы настоящего изобретения предположили, что рассматриваемые примеси, вероятно, совместно элюировались с другими примесями. Соответственно, образцы были подвергнуты анализу с использованием условий проведения хроматографии согласно MET/CR/1448. Концентрации и объемы вводимых образцов были увеличены с целью предотвращения вызванному ТФУ подавлению ионизации.

Условия ВЭЖХ 2:

Колонка: Zorbax SB-C8, 150 мм×4,6 мм, 3,5 мкм

Предколонка: Zorbax SB-C8, 12,5 мм×4,6 мм, 5 мкм

Объем вводимого образца: Различный

Детекция: УФ при 270 нм

Подвижная фаза:

Подвижная фаза А: 0,2% ТФУ в воде

Подвижная фаза В: 0,1% ТФУ в ацетонитриле

#### Градиентное элюирование

Время (мин)	% А	% В	Скорость потока (мл/мин)
0	92	8	0,8
5	90	10	0,8
15	89	11	0,8
25	80	20	0,8
28	80	20	0,8
37	55	45	0,8
44	20	80	0,8
47	20	80	0,8
48	92	8	1,2
53	92	8	1,2
54	92	8	0,8
55	92	8	0,8

Начальная скорость потока: 0,8 мл/мин (относительно программы градиента), деление потока 4:1 на входе в масс-спектрометр. Температура колонки: 25°C

Время выполнения анализа: 55 мин

Параметры МС соответствовали приведенным выше Настройкам 1. Различные образцы X4P-001, в которых были обнаружены рассматриваемые примеси, готовили в метаноле в концентрации 1 или 10 мг/мл:

PTL/ST/0511, партия 3-1, 25/60, t=3 месяца

PTL/DA/0175, образец для исследования деградации при 80°C/ОВ 80% (80/80), t=1 и 7 дней.

Полученные данные представлены на фиг. 6-9.

Масс-спектрометрические данные, полученные в условиях ВЭЖХ 2, были подтверждены:

Неизвестная примесь 1 МЕТ/CR/1448 RRT 1,14 [M+H]<sup>+</sup>=m/z 349,2

Неизвестная примесь 2 МЕТ/CR/1448 RRT 1,24 [M+H]<sup>+</sup>=m/z 392,3

Наконец, условия проведения хроматографии были изменены таким образом, чтобы обеспечить ввод в масс-спектрометр без разделения потока. Результаты для условий ВЭЖХ 3 представлены на фиг. 10.

Условия ВЭЖХ 3:

Колонка: Zorbax SB-C8, 150 мм×4,6 мм, 3,5 мкм

Предколонка: Zorbax SB-C8, 12,5 мм×4,6 мм, 5 мкм

Объем вводимого образца: Различный

Детекция: УФ при 270 нм

Подвижная фаза: Подвижная фаза А: 0,2% ТФУ в воде

Подвижная фаза В: 0,1% ТФУ в ацетонитриле

#### Градиентное элюирование

Время (мин)	% А	% В
0	92	8
13,3	90	10
39,9	89	11
66,50	80	20
74,48	80	20
98,42	55	45
117	20	80
125	20	80
125,10	92	8
140	92	8

Скорость потока: 0,3 мл/мин, прямой ввод в масс-спектрометр

Температура колонки: 25°C

Время выполнения анализа: 140 мин

Параметры МС соответствовали приведенным выше Настройкам 1.

#### Обсуждение результатов

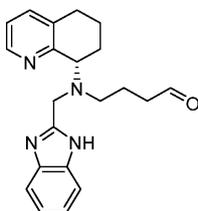
Все полученные спектры подтвердили первоначальные результаты, даже при том что сигналы и разрешение пиков Х4Р-001 варьировали.

Неизвестная примесь 1 МЕТ/CR/1448 RRT 1,14 [M+H]<sup>+</sup>=m/z 349,2

Неизвестная примесь 2 МЕТ/CR/1448 RRT 1,24 [M+H]<sup>+</sup>=m/z 392,3

Неизвестная примесь 1 с RRT 1,14 (альдегид)

Молекулярная масса 348 указывает на потерю атома азота ("правило азота"). Это соответствует окислению аминогруппы в алкильной цепи с образованием альдегида. Предполагаемая структура показана ниже.



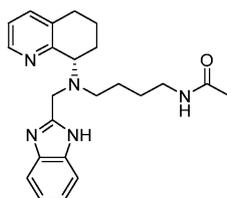
I-6

Эмпирическая формула=C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O

Моноизотопная масса=348,195

Неизвестная примесь 2 с RRT 1,24 (ацетамид)

Молекулярная масса 391 соответствует I-5, примеси ацетамида (образовавшейся в результате реакции Х4Р-001 с остаточным количеством изопропилацетата). Структура I-5 показана ниже.



I-5

Эмпирическая формула= $C_{23}H_{29}N_5O$

Моноизотопная масса=391,237

### Выводы

Обе неизвестные примеси были идентифицированы по полученным данным масс-спектрометрии. Примесь с RRT 1,14 представляла собой альдегид - продукт окисления, а примесь с RRT 1,24 представляла собой примесь ацетамида I-5.

Пример 9. Усовершенствования способа получения X4P-001 для уменьшения и контроля содержания примесей

### Введение

Заключительную стадию предшествующего способа получения лекарственной субстанции в соответствии с GMP для обеспечения клинических исследований (вариант способа 2; показан на фиг. 2) начинали с использования соединений NT-316 и AMD-2890 (I-9). После изучения структуры и происхождения наиболее выраженных примесей, образывавшихся в ходе этого процесса получения, был разработан новый способ (вариант способа 3), обеспечивающий более эффективный контроль профиля примесей, а также кристаллизации АФИ. Более того, эта работа привела к значительному улучшению воспроизводимости и надежности заключительной стадии способа.

Описание пути синтеза и ключевых промежуточных соединений АФИ X4P-001 получали в 2 стадии путем конвергентного синтеза начиная с двух ключевых фрагментов: NT-316 и AMD-2890. Предпоследнее промежуточное соединение AMD-11070 не выделяли, а незамедлительно превращали в АФИ, который подвергали кристаллизации после процедуры обработки.

На схеме 7 и схеме 8 показан синтез молекулы АФИ X4P-001.

Схема 7: Начальные стадии синтеза X4P-001

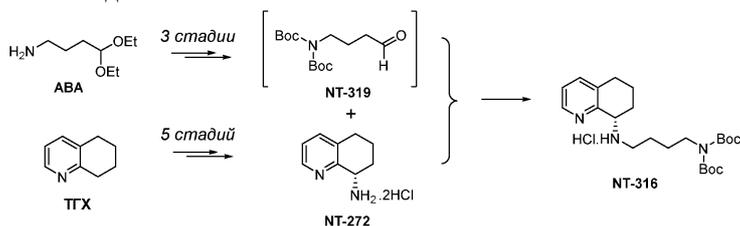
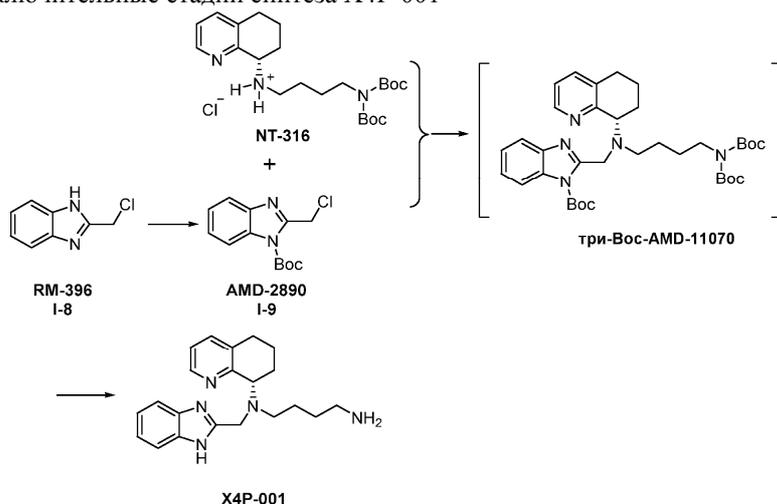


Схема 8: Заключительные стадии синтеза X4P-001



Ключевой фрагмент AMD-2890 синтезировали за одну стадию из RM-396 (I-8). Несмотря на то, что RM-396 является коммерчески доступным, его чистота сильно варьирует в зависимости от его источника. Чистота коммерчески доступного вещества может представляться высокой (> 97% от площади пика) согласно анализу посредством ВЭЖХ, однако было обнаружено, что истинная чистота в мас.% составляла лишь 90%. Вероятно, что RM-396 подвергается самоалкилированию, приводящему к образованию различной смеси олигомерных примесей. Только после превращения RM-396 в AMD-2890 получали стабильное соединение с хорошо определенным профилем примесей.

Другой ключевой фрагмент представляет собой NT-316, стабильное, кристаллическое и хорошо охарактеризованное соединение, которое включает в себя значительную часть структуры АФИ. NT-316 получали путем конвергентного синтеза посредством реакции NT-319 с солью хирального амина NT-272. NT-272 представляет собой стабильное кристаллическое соединение, которое может быть обеспечено путем синтеза по заказу.

NT-319 представляет собой чрезвычайно нестабильное промежуточное соединение, которое невозможно выделить без разложения. Его получали за 3 стадии (без выделения промежуточных соединений на каждой из них) из коммерчески доступного АВА. Контроль чистоты АВА затруднен, не только потому, что он представляет собой масло, но и по причине отсутствия УФ-хромофора, что серьезно ограничивает способы, подходящие для его точного аналитического исследования.

На основании вышеизложенного именно профиль примесей этих двух фрагментов, NT-316 и AMD-2890 (I-9), в сочетании с точно определенными условиями двух заключительных стадий химического синтеза (которые следует проводить под контролем соответствия GMP) определяют профиль примесей и качество АФИ.

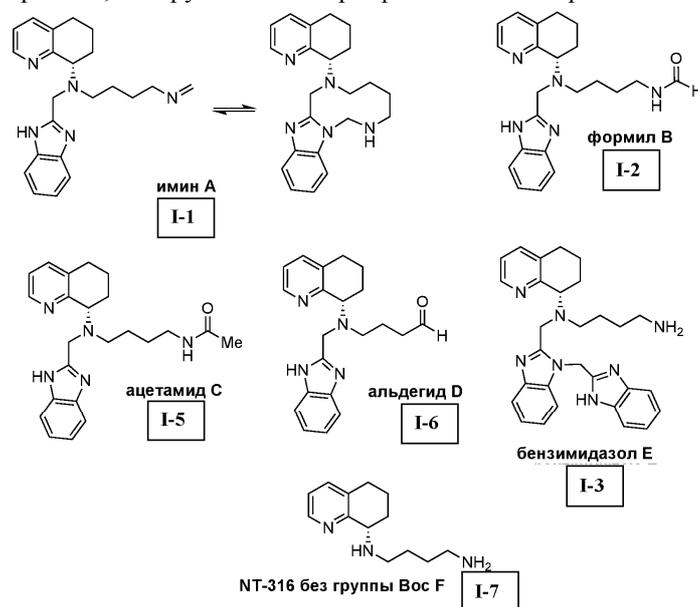
Таким образом, химическая и энантиомерная чистота NT-316 и химическая чистота AMD-2890 могут быть непосредственно соотнесены с химической и энантиомерной чистотой АФИ (X4P-001).

#### Описание ключевых превращений в соответствии со способом

На фиг. 3 показано отличие нового способа (способа 3) от предыдущего варианта (способа 2). Согласно варианту способа 2, сначала было необходимо выделить АФИ в виде его 4-гидроксibenzoатной соли. Затем эту соль превращали на отдельной стадии в соответствующее свободное основание с получением АФИ. Стадии химического синтеза согласно варианту способа 3 остались неизменными. Соединения NT-316 и AMD-2890 (I-9) вводили в реакцию друг с другом и получали продукт (три-Вос), который не выделяли, а незамедлительно подвергали реакции снятия защиты с получением неочищенного АФИ. Однако способ, применяемый для выделения АФИ, был значительно изменен в варианте способа 3.

Наиболее выраженными примесями, которые образуются в случае варианта способа 2, являются имин А (RRT 1,08) и N-формил В (RRT 1,28), как показано на схеме 9. Было показано, что эти примеси появлялись вследствие использования дихлорметана в качестве растворителя в процессе экстракции неочищенного АФИ. Кроме того, образование примеси ацетамида С (RRT 1,37) может быть соотнесено с использованием изопропилацетата в качестве растворителя для конечной кристаллизации АФИ в форме свободного основания.

Схема 9: Примеси, обнаруженные в нерасфасованной лекарственной субстанции



Таким образом, дихлорметан и изопропилацетат, которые использовали при получении и выделении X4P-001 согласно варианту 2, заменили на 1-бутанол и смесь толуол/метанол, соответственно, в варианте 3. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что эти растворители не вступали в реакцию с АФИ, и, соответственно, по мнению авторов, указанная замена привела к наблюдаемому ими значительному уменьшению содержания примесей А (имина), В (N-формила) и С (ацетамида).

Кроме того, было обнаружено, что проблемы, связанные с образованием смол и замасливанием АФИ в процессе кристаллизации готового продукта в случае варианта способа 2 были обусловлены качеством исходного вещества AMD-2890. Это вещество получают из коммерчески доступного 2-хлорметилбензимидазола (RM-396), который может иметь низкую степень чистоты в мас.%, даже если чистота в % от площади пика представляется высокой (> 98%). Разработка усовершенствованной мето-

дики выделения AMD-2890 является неотъемлемой частью варианта способа 3, и это неизменно приводило к получению AMD-2890 высокого качества, который характеризовался не только превосходной чистотой в %, но и чистотой в % мас./мас.

Дальнейшая оптимизация аэрации и обработки углем в процессе выделения АФИ привела к лучшему контролю цвета выделенного АФИ, и эти операции также включены в вариант способа 3.

Наконец, были строго определены условия кристаллизации АФИ в форме свободного основания из толуола. Были установлены область метастабильного состояния и оптимальная точка внесения затравки. Авторами настоящего изобретения также была определена оптимальная скорость охлаждения после формирования затравочного слоя и создан подходящий протокол для промывки и сушки.

На фиг. 4 представлено подробное сравнение вариантов способа 2 и 3 для последовательных операций при получении и выделении АФИ.

Надежность и воспроизводимость варианта способа 3 была продемонстрирована путем проведения трех идентичных лабораторных экспериментов в масштабе 100 г. Как показывают данные в табл. 3 и табл. 4, демонстрация указанного способа была успешной. Далее авторы настоящего изобретения масштабировали этот способ до количества 10 кг. Всего было получено 9,75 кг Х4Р-001 в соответствии GMP в виде одной партии с практически идентичными результатами. Подробное обсуждение этих экспериментов приведено ниже.

#### **Описание варианта способа 3 и усовершенствований способа 1 и способа 2**

В следующем разделе представлено краткое описание различных операций по синтезу и выделению АФИ на заключительной стадии варианта способа 3.

##### **Синтез NT-316**

Начальные стадии способа получения ключевого исходного вещества NT-316 из синтезированного по заказу хирального амина NT-272 и АВА остались неизменными по сравнению с предыдущими циклами получения.

##### **Синтез AMD-2890**

Как было отмечено выше, синтез AMD-2890 (I-9) был усовершенствован, в частности, его выделение и кристаллизация, с учетом различных чистоты и цвета коммерчески доступного 2-хлорметилбензимидазола (RM-396). Это вещество обычно имеет цвет от темно-коричневого до черного. Поэтому была введена обработка древесным углем для обеспечения лучшего контроля цвета AMD-2890.

Таким образом, 2-хлорметилбензимидазол (RM-396) вводили в реакцию с 1,3 экв. ди-трет-бутилдикарбоната в 8,6 объема (об.) ДМФА (N,N-диметилформамида) при 40°C в присутствии 0,1 эквивалента (экв.) DIPEA (диизопропилэтиламина). После завершения реакции добавляли обесцвечивающий древесный уголь. После выдерживания в течение 1,5 ч при 40°C смесь фильтровали и твердые вещества промывали 1 объемом ДМФА. К фильтрам медленно добавляли воду (3,5 об.) с получением немного мутной смеси, в которую вносили 1% AMD-2890 в качестве затравки. При выдерживании происходило образование суспензии, которую оставляли для медленного остывания до 20°C. После медленного добавления дополнительного количества воды (1 об.) и дальнейшего охлаждения до 0°C суспензию фильтровали. Твердые вещества сначала промывали смесью 2:1 ДМФА и воды, затем водой (2×3 объема), осушая все промывки при 0°C. Осадок на фильтре сушили в токе азота с получением светло-желтого AMD-2890. Это соединение, как правило, имело чистоту > 99% от площади пика (по данным ВЭЖХ) и > 99 мас.% (по данным ЯМР).

##### **Синтез и выделение Х4Р-001**

Как и ранее, эквимольные количества NT-316 и AMD-2890 вводили в реакцию в присутствии диизопропилэтиламина (DIPEA) и йодида тетрабутиламмония (TBAI) в ацетонитриле при 60-65°C. После завершения реакции смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и реакцию гасили с помощью 0,3 об. аммиака, после чего добавляли 1 об. воды. Далее полученную смесь добавляли к смеси 2 об. концентрированной соляной кислоты и 3 об. воды. Выдерживание в течение нескольких часов при 35-40°C в этом кислом растворе приводило к удалению защитных групп в защищенном промежуточном соединении с образованием АФИ. Затем ацетонитрил удаляли посредством вакуумной перегонки.

В этот момент добавляли 2 объема 1-бутанола, и pH доводили до 12 с помощью 20% раствора NaOH. Полученную двухфазную смесь барботировали смесью 10% кислорода в азоте в течение 2 ч при 20°C. Затем pH доводили до 3,0-3,5 с помощью раствора 18% HCl в воде. Две полученные фазы разделяли, и водный слой промывали 1-бутанолом (3×3 объема). Органические слои объединяли и экстрагировали 3 объемами воды. Затем все водные фазы объединяли и добавляли 0,4 мас.% углерода. Через 1-2 ч смесь фильтровали, и твердые вещества промывали 3 объемами воды.

К объединенным фильтрам добавляли толуол (7 объемов) и метанол (1 объем) и повышали температуру до 45-55°C, после чего pH доводили до 9,5-10,0 с помощью 20% раствора гидроксида натрия. Фазы разделяли и водные слои экстрагировали еще два раза 3 объемами толуола.

Все слои толуола объединяли и частично концентрировали посредством вакуумной перегонки при 45-50°C. После нескольких добавлений свежих порций толуола и продолжения вакуумной перегонки при 45-50°C для удаления других летучих растворителей получали раствор АФИ в приблизительно 3 объемах

толуола. Этот раствор нагревали до 60°C и очищали посредством поточной фильтрации.

По охлаждению до 50°C в этот раствор осторожно вносили до 0,5 мас.% Х4Р-001 в качестве затравки. После образования затравочного слоя обеспечивали возможность равновесной кристаллизации АФИ в течение 2-3 ч, после чего суспензию оставляли для медленного охлаждения до 0°C. Для стимулирования роста кристаллов полученную суспензию постепенно нагревали обратно до 30-35°C, а затем снова оставляли охлаждаться до 0°C. Наконец, суспензию фильтровали, и полученные твердые вещества промывали толуолом и сушили в фильтре-сушилке путем нагревания под вакуумом при 60°C в течение 16 ч с периодическим осторожным перемешиванием.

Использование этой методики было продемонстрировано для масштаба 10 кг, в результате чего получали Х4Р-001 с чистотой 99,0-99,5% от площади пика (> 99,9% энантиочистоты) и остаточным содержанием толуола 1337 ppm

### Сравнение способа 2 и способа 3

В табл. 3 представлено сравнение ключевых параметров способа и результаты для партий, недавно полученных с помощью способов 2 и 3. Как было упомянуто выше, вариант способа 3 сначала был продемонстрирован в лабораторном масштабе и затем подвергнут масштабированию на заводе для получения Х4Р-001. В табл. 4 представлено сравнение профилей примесей в этих партиях.

Что особенно важно, в табл. 4 показано, что переход от варианта способа 2 к варианту способа 3 неизменно приводил к уменьшению общего содержания примесей в целом на 0,5-1,1% от площади пика, а также к значительному уменьшению общего остаточного содержания растворителей в АФИ без неблагоприятного влияния на другие важные результаты, обеспечиваемые данным способом.

Таблица 3. Сравнение ключевых параметров способа и готовых партий, полученных с помощью вариантов способа 2 и 3

Номер партии	3-1	3-2	3-3	3-4	3-5	3-6
Вариант способа	2	2	3	3	3	3
Внешний вид	Бледно-желтое твердое вещество	Бледно-желтое твердое вещество	Бледно-желтое твердое вещество	Бледно-желтое твердое вещество	Бледно-желтое твердое вещество	Бледно-желтое твердое вещество
Хиральная чистота	> 99 %	> 99 %	> 99,9 %	> 99,9 %	> 99,9 %	> 99,9 %
Тяжелые металлы	< 20 ppm	< 20 ppm	< 5 ppm	< 5 ppm	< 5 ppm	Анализ не проводили
Остаточное содержание растворителей (по данным ГХ)	iPAc 4148 ppm ДХМ 8 ppm ИПС 6 ppm Тол Н.О.	iPAc 7440 ppm ДХМ Н.О. ИПС 52 ppm Тол Н.О.	iPAc Н.О. ДХМ Н.О. ИПС 65 ppm Тол 2020 ppm	iPAc Н.О. ДХМ Н.О. ИПС Н.О. Тол 3022 ppm	iPAc Н.О. ДХМ Н.О. ИПС 109 ppm Тол 2020 ppm	iPAc Н.О. ДХМ Н.О. ИПС Н.О. Тол 1337 ppm
Содержание воды (по методу Карла-Фишера)	< 0,1 масс. %	0,2 масс. %	0,2 масс. %	0,2 масс. %	0,3 масс. %	0,2 масс. %
Распределение частиц по размерам (методом лазерной дифракции)	D(50) 140 мкм	D(50) 118 мкм	D(50) 91 мкм	D(50) 169 мкм	D(50) 122 мкм	D(50) 48 мкм

Н.О.=Не определено;

iPAc=изопропилацетат;

ДХМ=дихлорметан;

ИПС=изопропиловый спирт;

Тол=толуол.

Таблица 4. Сравнение профиля примесей по данным ВЭЖХ для партий, полученных с помощью вариантов способа 2 и 3

Номер партии	3-1	3-2	3-3	3-4	3-5	3-6
Вариант способа	2	2	3	3	3	3
Анализ (масс. %, в пересчете на безводное вещество)	99,3	97,9	99,9	96,7	97,8	98,4
Чистота (%)	98,8	98,3	99,46	99,40	99,28	99,51
Идентифицированные примеси (%)						
RRT 0,38 (NT-316 без группы Вос) (I-7)	Н.О.	Н.О.	0,11	0,09	0,13	0,05
RRT 1,08 (имин) (I-1)	0,62	0,95	0,10	0,13	0,04	0,09
RRT 1,21 (альдегид) (I-6)	Н.И.*	Н.И.*	0,09	0,14	0,20	0,14
RRT 1,28 (формил) (I-2)	0,03	Н.О.	0,03	0,03	0,03	0,05
RRT 1,37 (ацетамид) (I-5)	0,07	0,42	0,02	0,04	0,06	Н.О.
RRT 1,93 (бензимидазол) (I-3)	0,01	Н.О.	0,06	0,05	0,04	0,04
Суммарное содержание примесей (%)	1,20	1,67	0,54	0,60	0,72	0,49

Н.О.=Не определено.

Н.И.=Не исследовано.

\*Присутствие каких-либо примесей альдегида в этих двух партиях не устанавливали.

#### Улучшенное остаточное содержание растворителей в способе 3

Во время первого получения Х4Р-001 (ранее AMD110170) для клинических исследований лекарственную субстанцию непосредственно выделяли в форме свободного основания с использованием этилацетата в качестве растворителя для кристаллизации (способ 1). Однако возникали трудности при удалении этилацетата из готового АФИ, при этом получение исследуемых партий требовало трудоемких процессов, включающих измельчение и обработку горячим азотом для уменьшения его содержания ниже предела, установленного в требованиях Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для применения у человека (ICH), который составляет не более 5000 ppm. В первых попытках получения AMD-110170 для нескольких партий АФИ также использовали изопропилацетат в качестве растворителя для выделения согласно способу 1.

Позднее в процессе получения в качестве промежуточного соединения была выделена соль AMD-11070 с пара-гидроксибензойной кислотой (ПГБК) с последующим превращением в свободное основание (способ 2). Авторы настоящего изобретения использовали этот способ для производства лекарственной субстанции для недавних клинических испытаний. Согласно способу 2, свободное основание выделяли после выделения соли с использованием изопропилацетата вместо этилацетата. Этот АФИ демонстрировал схожее высокое остаточное содержание растворителей, как и АФИ, полученный посредством способа 1. Кроме того, авторы настоящего изобретения обнаружили, что изопропилацетат участвовал в образовании примеси ацетамида в процессе получения. Таким образом, была обоснована замена растворителя для выделения готового АФИ.

Недавнее усовершенствование способа, предложенное авторами настоящего изобретения, обеспечило методику непосредственного выделения свободного основания (соль ПГБК больше не являлась промежуточным соединением в процессе получения), согласно которой использовали толуол вместо изопропилацетата в качестве растворителя для конечной кристаллизации (способ 3). Авторы настоящего изобретения обнаружили, что толуол не вступал в реакцию с Х4Р-001 и, следовательно, являлся более подходящим растворителем для выделения. Как было отмечено выше, отказ от использования изопропилацетата также приводил к уменьшению содержания примесей. Данные по остаточному содержанию растворителей в партиях Х4Р-001 и остаточному содержанию растворителей для кристаллизации кратко приведены в табл. 5.

Таблица 5. Остаточное содержание растворителей для выделения Х4Р-001 в процессе усовершенствования способа

Растворитель для выделения	Определяемое содержание (ppm)
<b>Способ №1</b>	
Этилацетат или изопропилацетат	7219
Этилацетат или изопропилацетат	9108
Этилацетат или изопропилацетат	1971
Этилацетат или изопропилацетат	6820
Этилацетат или изопропилацетат	9298
<b>Способ №2</b>	
Изопропилацетат	2500
Изопропилацетат**	4148**
Изопропилацетат	7440
Изопропилацетат и толуол*	Н.О. (iPAc)*
	2280 (Толуол)*
<b>Способ №3</b>	
Толуол	4487
Толуол	2020
Толуол	3022
Толуол	2020
Толуол	1337

\*Партия АФИ была переработана из партии, которую первоначально кристаллизовали с использованием изопропилацетата, с использованием толуола на конечной стадии кристаллизации, соответственно, эту партию подвергали анализу на содержание как изопропилацетата (iPAc), так и толуола.

\*\*Партия 3-1.

Сначала в партиях Х4Р-001 было обнаружено среднее остаточное содержание растворителя для первичной кристаллизации в диапазоне от 1971 до 9298 ppm. Авторы настоящего изобретения использовали подход допустимой ежедневной экспозиции (ДЕЭ) для составления спецификации на остаточное содержание толуола в свободном основании Х4Р-001.

На основании дозы Х4Р-001 600 мг в сутки (50% запас безопасности по сравнению с типичной клинической дозой 400 мг в сутки), расчетное содержание толуола в АФИ Х4Р-001 не должно превышать 4500 ppm. Следовательно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения спецификация на остаточное содержание толуола в Х4Р-001 допускает не более 4500 ppm. Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена композиция Х4Р-001, содержащая не более 4500 ppm толуола или 1350 ppm толуола.

### Выводы

В целом, вышеупомянутые усовершенствования, представленные в варианте способа 3, обеспечивали более надежную и воспроизводимую заключительную стадию способа по сравнению с вариантом 2. Наиболее важным является то, что чистота выделенного АФИ Х4Р-001 была значительно улучшена по сравнению с предшествующим вариантом способа. Важно отметить, что авторами настоящего изобретения было обнаружено, что выбор растворителей при получении и выделении Х4Р-001 является ключевым фактором для улучшения профиля примесей, описанного выше. В частности, авторами настоящего изобретения заменили дихлорметан и изопропилацетат, которые применялись при получении и выделении Х4Р-001 согласно варианту способа 2, на 1-бутанол и смесь толуол/метанол, соответственно, в варианте способа 3. Авторами настоящего изобретения было обнаружено, что в партиях, полученных с применением варианта способа 2, некоторые примеси присутствовали в готовом продукте в повышенных количествах вследствие реакции АФИ, Х4Р-001, с дихлорметаном и изопропилацетатом. Еще один обна-

руженный ключевой факт заключался в том, что образование смол и замасливание АФИ в процессе кристаллизации готового продукта согласно варианту способа 2 было связано с непостоянным (и часто невысоким) качеством исходного вещества AMD-2890. Как описано выше, авторами настоящего изобретения была введена усовершенствованная методика выделения AMD-2890, которая неизменно обеспечивала получение высококачественного AMD-2890 и позволяла избежать образования смол и замасливания АФИ.

#### Пример 10. Оценка мутагенности

Авторами настоящего изобретения была выполнена оценка риска образования мутагенных веществ, связанного с синтетическим способом получения X4P-001, всех относящихся к данному способу промежуточных соединений, возможных и обнаруженных примесей. Оценка включала рассмотрение всех видов сырья, включая ключевые исходные вещества, а также возможных и обнаруженных примесей и продуктов разложения, образующихся в ходе процесса получения. Все оценки были проведены в соответствии с требованиями Руководства ICH M7(R1).

На схеме 10 и схеме 11 ниже представлены способ синтеза 2 и способ синтеза 3 соответственно, для X4P-001. На схеме 12 представлен синтез и получаемые в его ходе промежуточные соединения для NT-319 и AMD-2890.

В табл. 6 ниже представлены обнаруженные потенциально мутагенные примеси для способа получения X4P-001.

Схема 10: Способ синтеза 2 для X4P-001

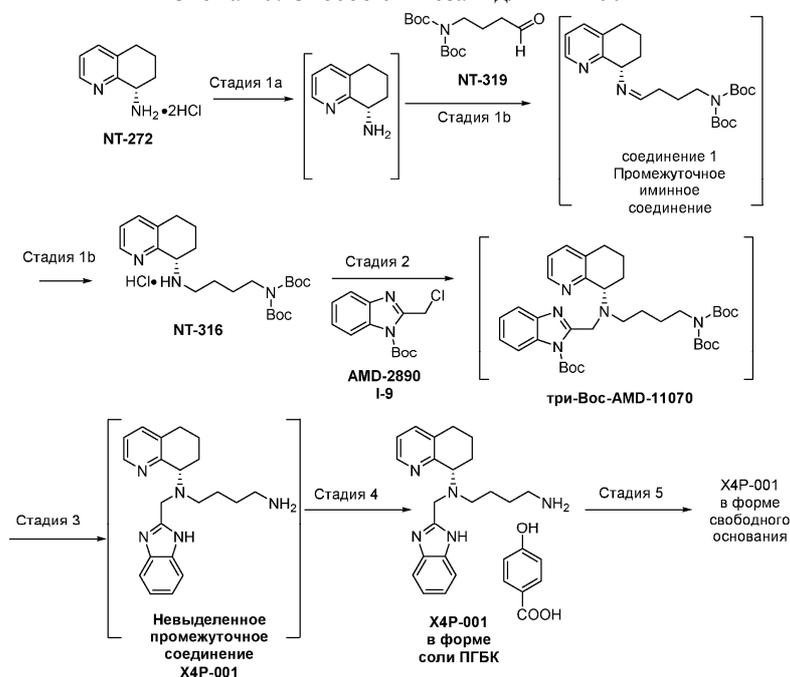


Схема 11: Способ синтеза 3 для X4P-001

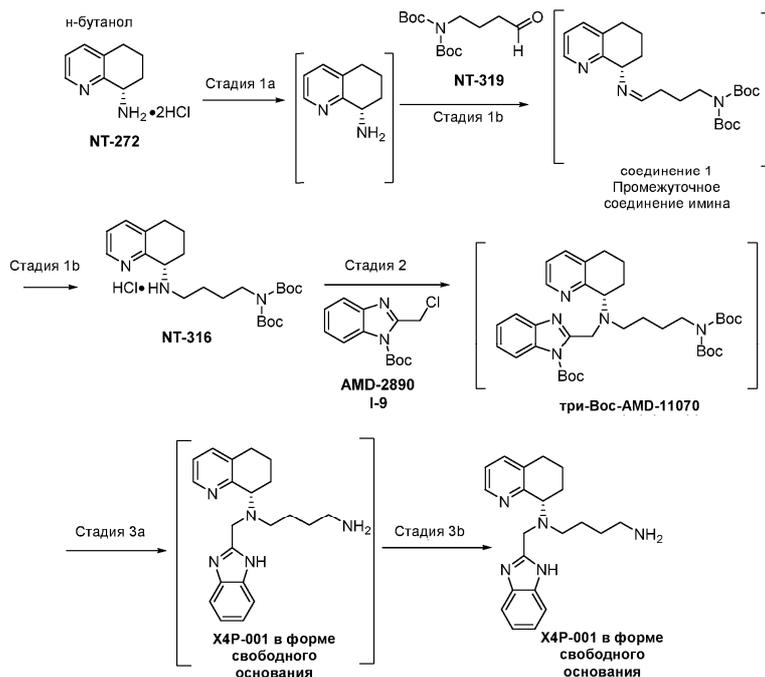


Схема 12: Синтез NT-319 и AMD-2890.

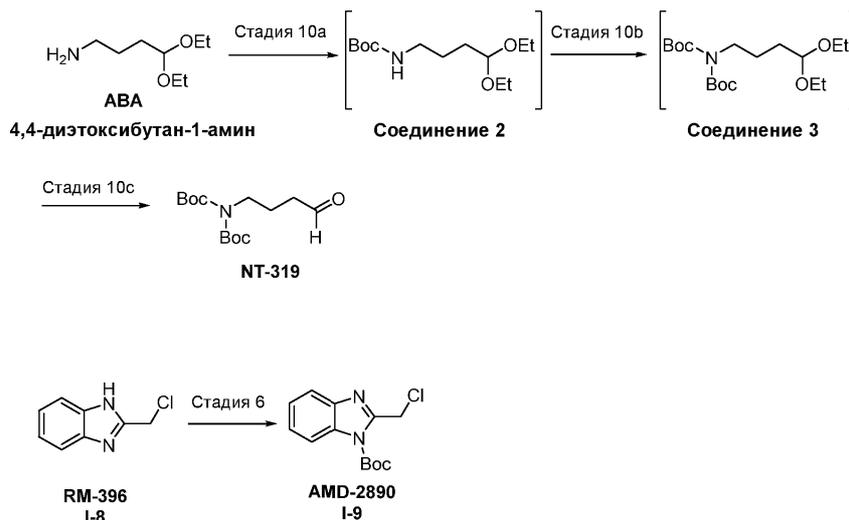
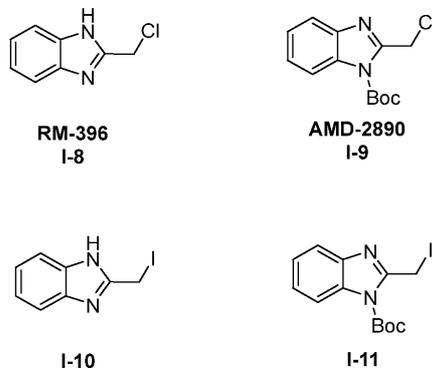


Таблица 6. Идентифицированные потенциально мутагенные примеси для способа синтеза X4P-001



Ожидаемая продолжительность лечения пациентов, участвующих в клинических испытаниях, составляет менее 10 лет. Допустимое потребление лекарственного средства при экспозиции > 1-10 лет составляет 10 пг/день мутагенной примеси согласно табл. 2 в Руководстве ICH M7(R1).

На основании дозы X4P-001 400 мг/сутки, допустим предел до 25 ppm потенциально мутагенных примесей (10 пг/сутки/400 мг=25 ppm (п/г)).

Возможные примеси I-10 и I-11 не были обнаружены в X4P-001. Кроме того, теоретический расчет

коэффициента очистки для способа синтеза 3, основанный на опубликованных источниках, таких как Teasdale et al. (Org. Process Res. Dev. 2013, 17, 221), показал, что указанный способ обеспечивает эффективное устранение обеих возможных примесей I-10 и I-11, при этом теоретический коэффициент очистки составляет примерно  $9 \times 10^8$  (I-10) и примерно  $9 \times 10^{10}$  (I-11).

На основании вычисленных коэффициентов очистки было рассчитано теоретическое остаточное количество I-10 и I-11 в X4P-001, составляющее примерно  $<0,0001$  ppm I-10 и примерно  $<0,000001$  ppm I-11, что свидетельствует об эффективном устранении обеих потенциально мутагенных примесей с помощью этого способа и отсутствии необходимости контроля чистоты X4P-001.

Возможные примеси RM-396 и AMD-2890 (I-9) не были обнаружены (предел количественного определения, или ПКО, 2,5 ppm) в X4P-001, что свидетельствует об эффективном устранении обеих потенциально мутагенных примесей с помощью этого способа.

Пример 11. Твердые составы, содержащие 25, 100 и 200 мг

При получении состава вспомогательные вещества были выбраны на основании скрининговых исследований, включающих краткосрочную совместимость различных вспомогательных веществ. Микрокристаллическая целлюлоза была выбрана в качестве разбавителя/наполнителя для капсул с меньшей дозировкой, содержащих 25 мг. Для повышения текучести в случае составов с большей дозировкой, содержащих 100 мг, в состав добавляли разбавитель/наполнитель на основе дигидрата двухосновного фосфата кальция. Соотношение количеств микрокристаллической целлюлозы и дигидрата двухосновного фосфата кальция было выбрано таким образом, чтобы обеспечить приблизительное соответствие объемной плотности лекарственной субстанции для уменьшения вероятности сегрегации в процессе смешивания. В качестве смазывающего вещества был выбран стеарилфумарат натрия. Для облегчения наполнения капсул с помощью автоматического наполнителя капсул в состав добавляли глидант - коллоидный диоксид кремния - в качестве добавки для повышения текучести. Кроскармеллоза натрия была выбрана в качестве разрыхлителя для обеспечения автоматического наполнения капсул. Для уменьшения слипания лекарственной субстанции при заключении в капсулы в состав добавляли лаурилсульфат натрия в качестве смачивающего агента.

Таблица 7. Композиция в форме типовых капсул, содержащих 25 мг X4P-001

Компонент	Соответствие стандарту	Назначение	Количество (мг/капсула)	% масс./масс.
Композиция X4P-001	Собственный стандарт	Активный ингредиент	25,0	14,7
Микрокристаллическая целлюлоза	NF	Разбавитель	132,7	78,1
Кроскармеллоза натрия	NF	Разрыхлитель	10,2	6,0
Стеарилфумарат натрия	NF	Смазывающее вещество	1,7	1,0
Коллоидный диоксид кремния	USP	Добавка для повышения текучести	0,4	0,2
<b>Всего</b>			<b>170,0</b>	<b>100,0</b>
Твердые желатиновые капсулы, размер 1	USP	Упаковка	–	–

Таблица 8. Композиция в форме капсул, содержащих 100 мг Х4Р-001

Компонент	Соответствие стандарту	Назначение	100 мг	
			Количество (мг/капсула)	масс./масс.
Композиция Х4Р-001	Собственный стандарт	Активная субстанция	100,0	37,6 %
Дигидрат двузамещенного фосфата кальция	USP/NF	Разбавитель	84,3	31,7 %
Микрокристаллическая целлюлоза	NF/EP	Разбавитель	60,9	22,9 %
Кроскармеллоза натрия	NF/EP	Разрыхлитель	16,0	6,0 %
Стеарилфумарат натрия	NF	Смазывающее вещество	2,7	1,0 %
Лаурилсульфат натрия	NF/EP	Смачивающий агент	1,3	0,5 %
Коллоидный диоксид кремния	NF/EP	Добавка для повышения текучести	0,8	0,3 %
<b>Всего</b>			<b>266,0</b>	<b>100 %</b>
Твердые желатиновые капсулы, размер 1 белый/белый. Качественный состав: желатин и диоксид титана.	USP	Заключение в капсулы	–	–

Таблица 9. Композиция в форме капсул, содержащих 200 мг Х4Р-001

Ингредиенты	200 мг	
	Процент в расчете на одну капсулу (%)	Теоретическое количество в расчете на одну капсулу (мг)
Композиция Х4Р-001	61,5	200,0
Микрокристаллическая целлюлоза, NF/EP (Avicel PH 101) или эквивалент	12,9	41,93
Дигидрат двузамещенного фосфата кальция, USP/NF	17,8	57,85
Кроскармеллоза натрия, NF/EP (Ac-Di-Sol)	6,0	19,50
Лаурилсульфат натрия, NF/Ph. Eur.	0,5	1,625
Коллоидный диоксид кремния, NF/Ph. Eur. (Cab-O-Sil M-5P)	0,3	0,9750
Стеарилфумарат натрия, NF (Pruv)	1,0	3,250
<b>Общее содержание капсулы</b>	<b>100</b>	<b>325,0</b>

Совместимость наполнителей была продемонстрирована с помощью продолжающихся долгосрочных исследований стабильности лекарственного препарата, согласно которым препарат отвечал требованиям стабильности в конкретных условиях хранения при охлаждении, при этом были исследованы 3 партии капсул, содержащих 100 мг. Доступны результаты исследования стабильности в течение периода до 24 месяцев при условиях хранения  $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$  и  $25^{\circ}\text{C}/\text{OB } 60\%$  для капсул партии 15K227, содержащих 100 мг Х4Р-001, упакованных во флаконы из желтого стекла на 30 штук и герметично закрытых в пакеты из алюминиевой фольги. При рекомендуемых условиях хранения  $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$  результаты свидетельствовали об отсутствии значительных отклонений каких-либо параметров, определяемых в анализе стабильности, в течение периода до 24 месяцев (анализ активности, содержание примесей, растворимость, содержание влаги и микробиологические тесты).

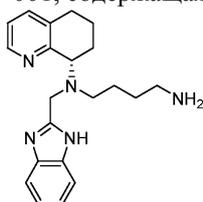
Результаты исследования стабильности в течение периода до 9 месяцев для капсул, содержащих 100 мг, подвергнутых хранению при  $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$  и упакованных во флаконы из желтого стекла, герметично закрытые в пакеты из алюминиевой фольги, или во флаконы из полиэтилена высокой плотности (HDPE) Оху-Guard, свидетельствовали об увеличении примеси имина с течением времени, но при этом содержание оставалось в пределах допустимого в спецификации. Каких-либо отклонений от исходных значений по любым другим параметрам анализа стабильности обнаружено не было. Результаты исследования стабильности в течение периода до 3 месяцев для капсул, содержащих 100 мг, подвергнутых хранению при  $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$  и  $25^{\circ}\text{C}/\text{OB } 60\%$  и упакованных во флаконы из HDPE Оху-Guard, свидетельствовали об увеличении примеси имина с течением времени, но при этом содержание оставалось в пределах допустимого в спецификации. Каких-либо отклонений от исходных значений по любым другим параметрам анализа стабильности обнаружено не было. Эти капсулы были получены с применением лекарственной субстан-

ции Х4Р-001, при производстве которой была использована методика обработки с применением толуола.

Дальнейшее использование хранения с охлаждением в системе холодовой цепи является ожидаемым требованием для лекарственного препарата Х4Р-001. Емкость для первичной упаковки лекарственного препарата Х4Р-001, которую следует использовать в фазе 3 клинических испытаний, представляет собой флакон Оху-Guard объемом 60 см<sup>3</sup> из HDPE с крышкой диаметром 33 мм с индукционно запаянной прокладкой. В каждый флакон над капсулами помещают вязкозную вату и одну упаковку с осушителем (0,5 г Sorb-It или его эквивалента) помещают в верхнюю часть каждого флакона между вязкозной ватой и крышкой (30 штук). Подробное описание способа получения представлено на фиг. 1.

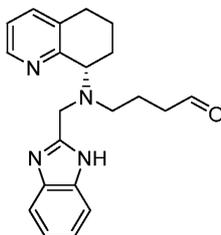
#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция Х4Р-001, содержащая соединение формулы I



I

или его фармацевтически приемлемую соль и следующее соединение:



I-6

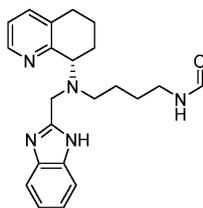
или его фармацевтически приемлемую соль, в количестве от 0,001 до 0,5% мас./мас. от массы композиции Х4Р-001.

2. Композиция Х4Р-001 по п.1, где количество I-6 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 0,01 до 0,4% мас./мас. от массы композиции Х4Р-001.

3. Композиция Х4Р-001 по п.1, где количество I-6 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 0,01 до 0,3% мас./мас. от массы композиции Х4Р-001.

4. Композиция Х4Р-001 по п.1, где количество I-6 составляет от 0,01 до 0,2% мас./мас. от массы композиции Х4Р-001.

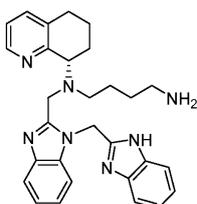
5. Композиция Х4Р-001 по любому из пп.1-4, содержащая по меньшей мере следующее соединение:



I-2

или его фармацевтически приемлемую соль.

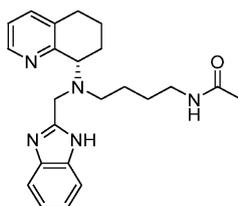
6. Композиция Х4Р-001 по любому из пп.1-5, содержащая, по меньшей мере, следующее соединение:



I-3

или его фармацевтически приемлемую соль.

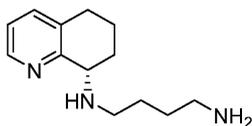
7. Композиция Х4Р-001 по любому из пп.1-6, содержащая, по меньшей мере, следующее соединение:



I-5

или его фармацевтически приемлемую соль.

8. Композиция X4P-001 по п.6, содержащая, по меньшей мере, следующее соединение:



I-7

или его фармацевтически приемлемую соль.

9. Композиция X4P-001 по п.8, где указанная композиция X4P-001 не содержит I-2 или I-5 или их фармацевтически приемлемую соль.

10. Композиция X4P-001 по п.5, где количество I-2 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 0,01 до 0,3% мас./мас. от массы композиции X4P-001.

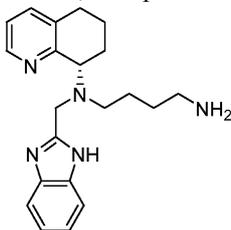
11. Композиция X4P-001 по п.6 или 8, где количество I-3 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 0,01 до 0,4% мас./мас. от массы композиции X4P-001.

12. Композиция X4P-001 по п.7, где количество I-5 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 0,01 до 0,4% мас./мас. от массы композиции X4P-001.

13. Композиция X4P-001 по п.12, где количество I-7 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 0,01 до 0,25% мас./мас. от массы композиции X4P-001.

14. Композиция X4P-001 по любому из пп.1-13, где общая масса I-6 и любых присутствующих дополнительных примесей составляет не более 0,8% мас./мас. от массы композиции X4P-001.

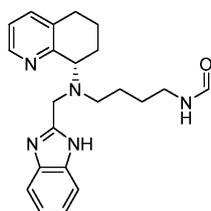
15. Фармацевтическая композиция X4P-001, содержащая соединение формулы I



I

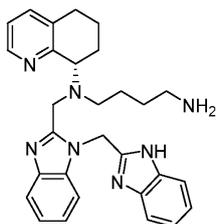
или его фармацевтически приемлемую соль и

по меньшей мере одно из следующих соединений:



I-2

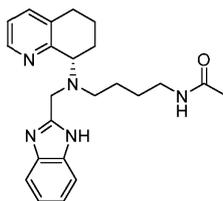
или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 0,01 до 0,3% мас./мас. от массы композиции X4P-001;



I-3

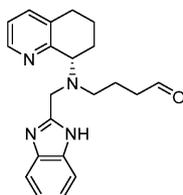
или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 0,01 до 0,4% мас./мас. от массы компо-

зиции Х4Р-001;



I-5

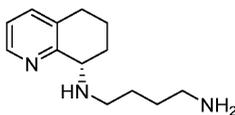
или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 0,01 до 0,4% мас./мас. от массы композиции Х4Р-001;



I-6

или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 0,01 до 0,4% мас./мас. от массы композиции Х4Р-001

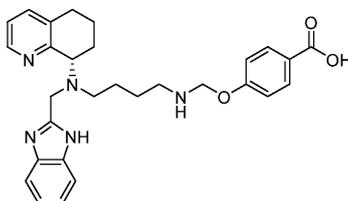
или



I-7

или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 0,01 до 0,25% мас./мас. от массы композиции Х4Р-001.

16. Композиция Х4Р-001 по п.15, не содержащая следующее соединение:

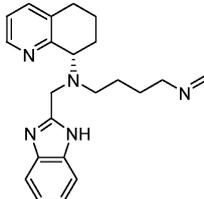


I-4

или его фармацевтически приемлемую соль.

17. Композиция Х4Р-001 по п.15 или 16, содержащая каждое из I-2, I-3, I-5, I-6 и I-7 или его фармацевтически приемлемую соль.

18. Композиция Х4Р-001 по любому из пп.15-16, дополнительно содержащая I-1



I-1

или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 0,01 до 0,7% мас./мас. от массы композиции Х4Р-001.

19. Композиция Х4Р-001 по любому из пп.15-18, где количество I-2 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 0,01 до 0,2% мас./мас. от массы композиции Х4Р-001.

20. Композиция Х4Р-001 по любому из пп.15-19, где количество I-3 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 0,01 до 0,2% мас./мас. от массы композиции Х4Р-001.

21. Композиция Х4Р-001 по любому из пп.15-20, где количество I-5 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 0,01 до 0,2% мас./мас. от массы композиции Х4Р-001.

22. Композиция Х4Р-001 по любому из пп.15-21, где количество I-6 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 0,01 до 0,2% мас./мас. от массы композиции Х4Р-001.

23. Композиция Х4Р-001 по любому из пп.15-22, где количество I-7 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 0,01 до 0,2% мас./мас. композиции Х4Р-001.

24. Композиция Х4Р-001 по любому из пп.15-23, где количество I-1 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 0,02 до 0,5% мас./мас. от массы композиции Х4Р-001.

25. Композиция Х4Р-001 по любому из пп.15-24, содержащая по меньшей мере два соединения, выбранные из:

- I-2 или его фармацевтически приемлемой соли,
- I-3 или его фармацевтически приемлемой соли,
- I-5 или его фармацевтически приемлемой соли,
- I-6 или его фармацевтически приемлемой соли или
- I-7 или его фармацевтически приемлемой соли.

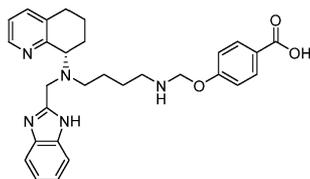
26. Композиция Х4Р-001 по любому из пп.15-25, содержащая по меньшей мере три соединения, выбранные из:

- I-2 или его фармацевтически приемлемой соли,
- I-3 или его фармацевтически приемлемой соли,
- I-5 или его фармацевтически приемлемой соли,
- I-6 или его фармацевтически приемлемой соли или
- I-7 или его фармацевтически приемлемой соли.

27. Композиция Х4Р-001 по любому из пп.15-24, содержащая по меньшей мере четыре соединения, выбранные из:

- I-2 или его фармацевтически приемлемой соли,
- I-3 или его фармацевтически приемлемой соли,
- I-5 или его фармацевтически приемлемой соли,
- I-6 или его фармацевтически приемлемой соли или
- I-7 или его фармацевтически приемлемой соли.

28. Композиция Х4Р-001 по любому из пп.1-14, где указанная композиция Х4Р-001 не содержит следующего соединения:



I-4

или его фармацевтически приемлемой соли.

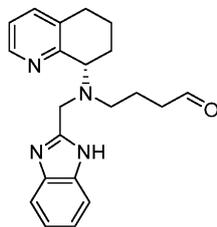
29. Композиция Х4Р-001 по любому из пп.1-28, где соединение формулы I присутствует в указанной композиции Х4Р-001 в виде свободного основания.

30. Композиция Х4Р-001 по любому из пп.1-29, в которой общее содержание примесей составляет не более 3,0%.

31. Композиция Х4Р-001 по любому из пп.1-30, в которой энантиомерный избыток (% э.и.) R-энантиомера составляет не менее 97,0%.

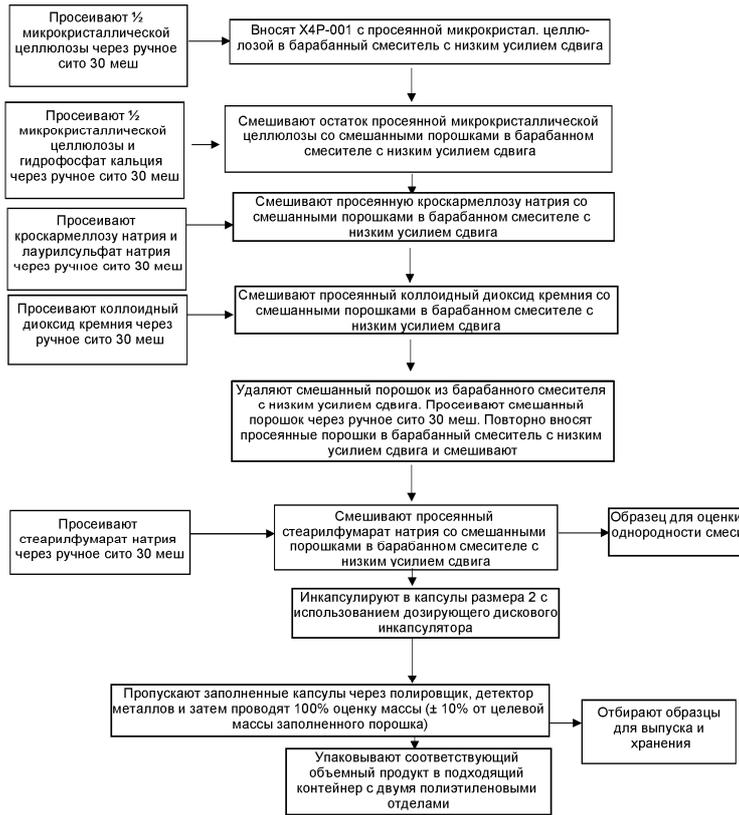
32. Фармацевтическая композиция, содержащая композицию Х4Р-001 по любому из пп.1-31 и фармацевтически приемлемый адъювант, носитель или переносящую среду.

33. Соединение следующей формулы:

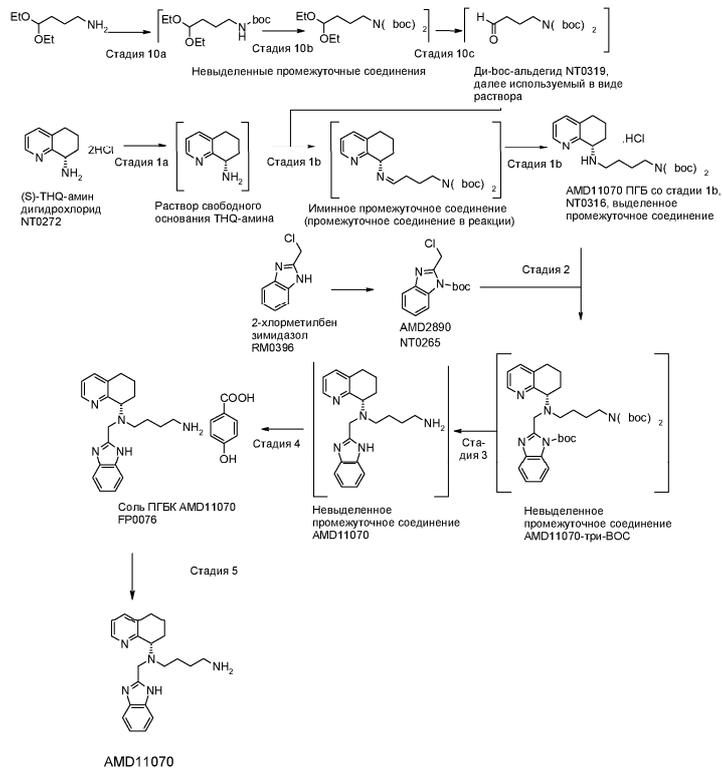


I-6

или его фармацевтически приемлемая соль.

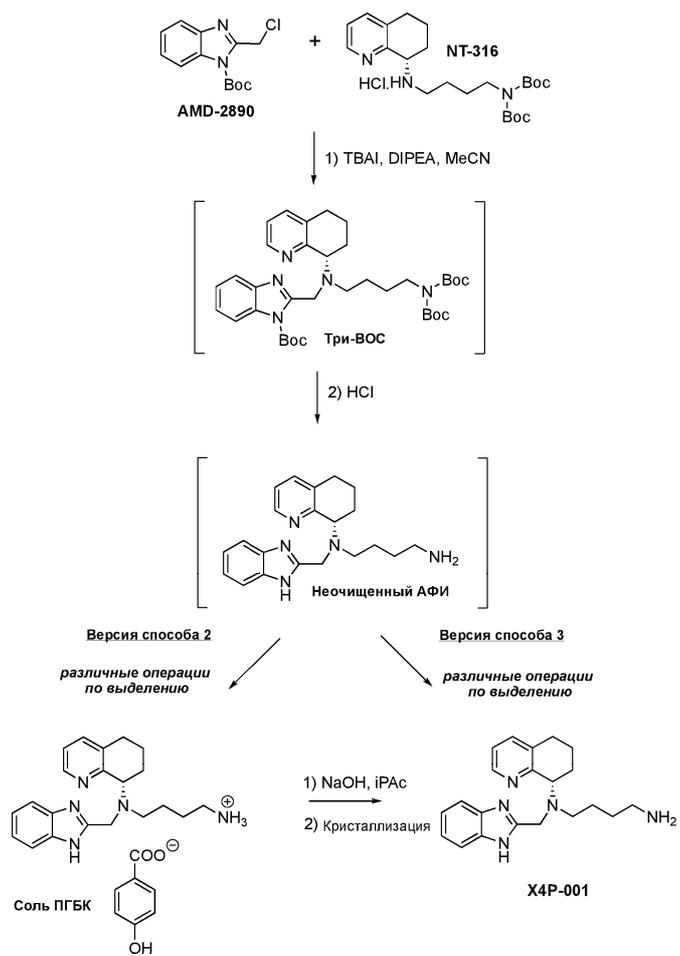


Фиг. 1

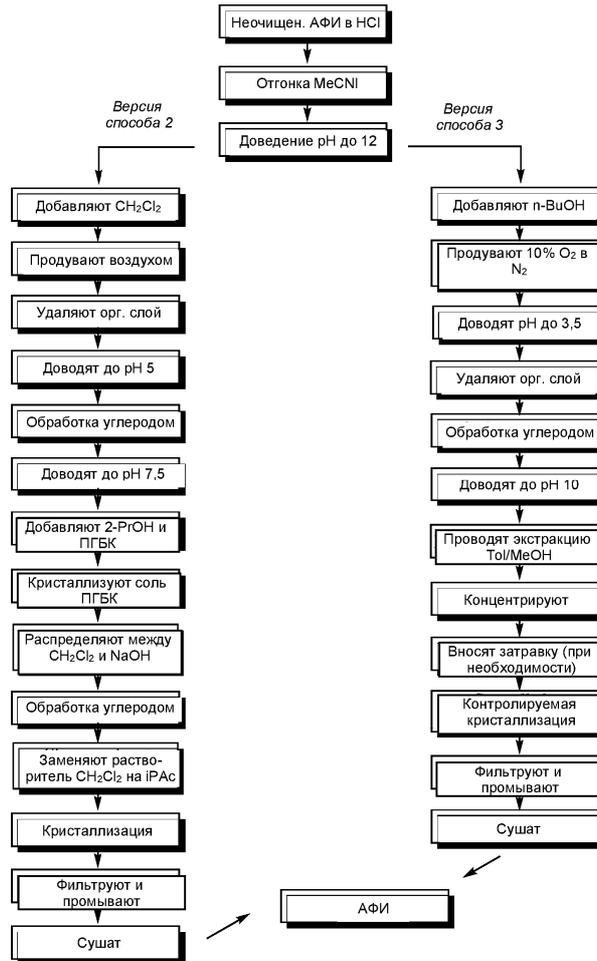


Фиг. 2

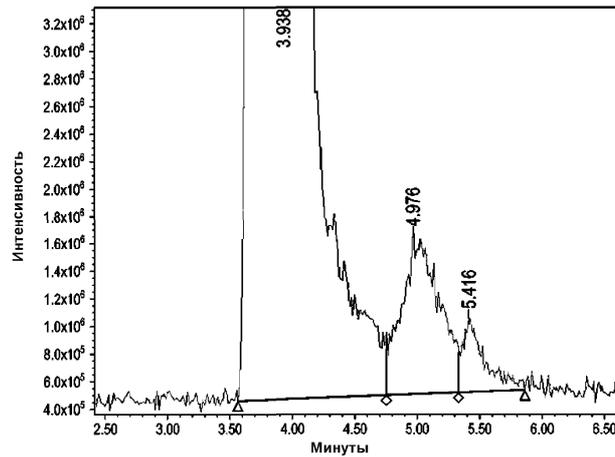
046788



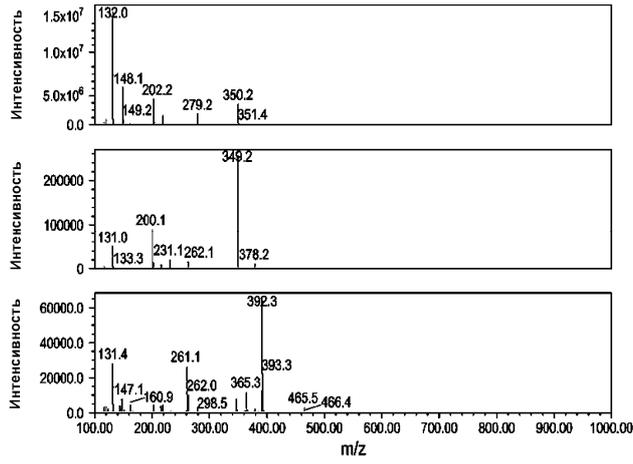
Фиг. 3



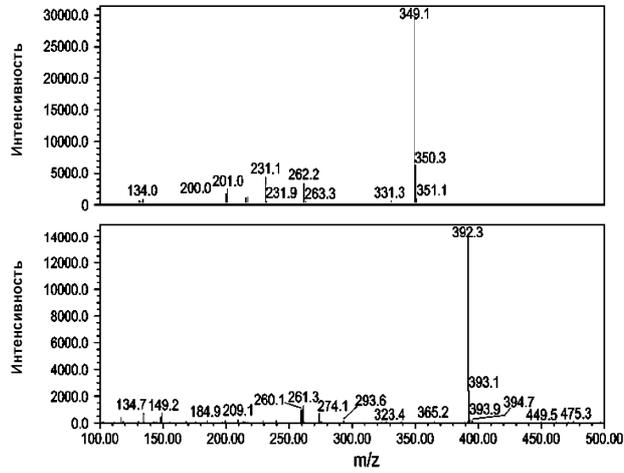
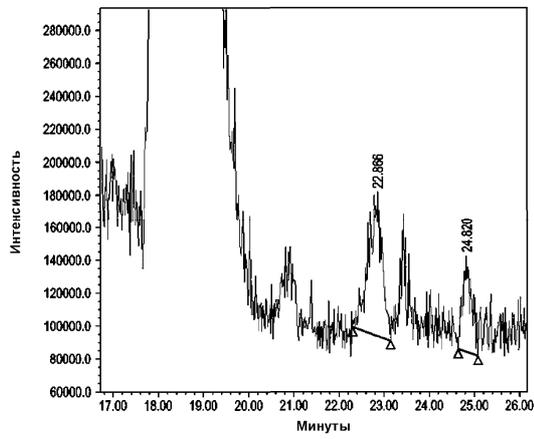
Фиг. 4



046788

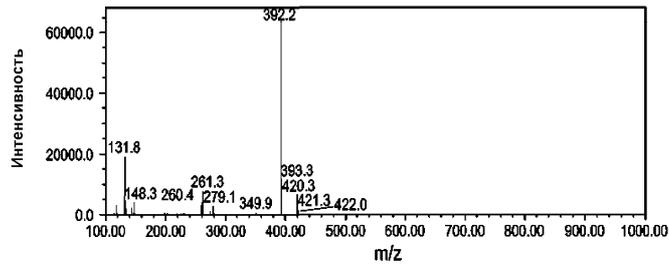
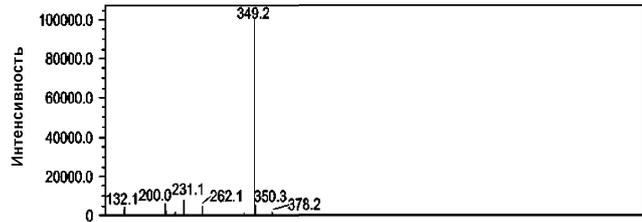
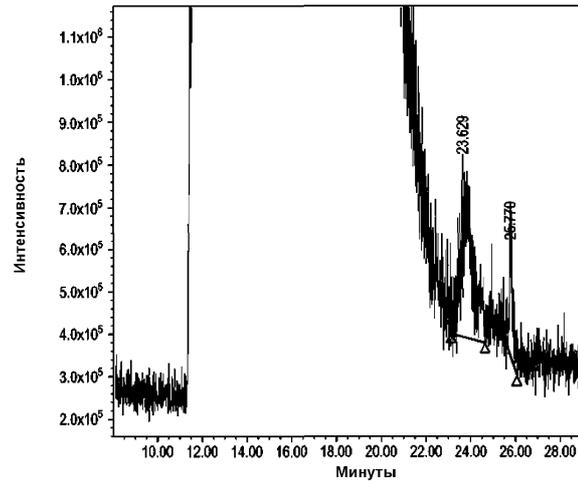


Фиг. 5

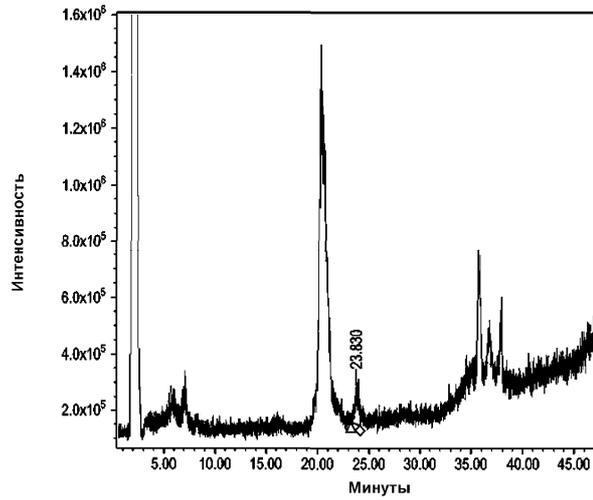


Фиг. 6

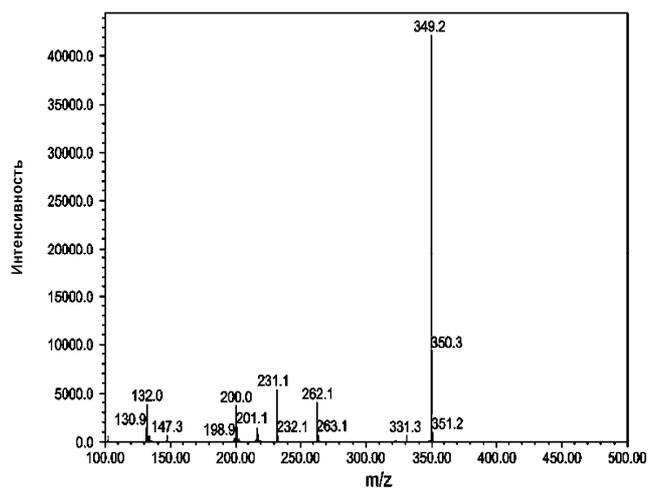
046788



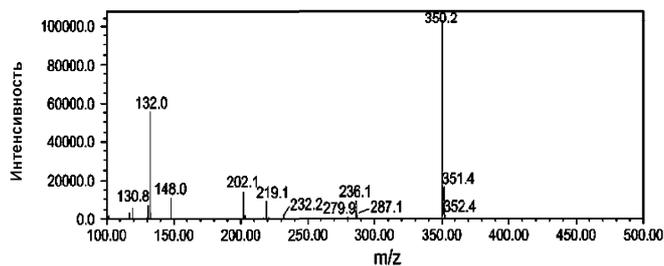
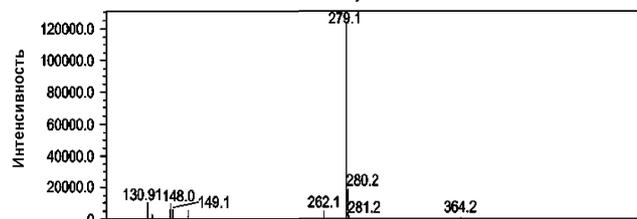
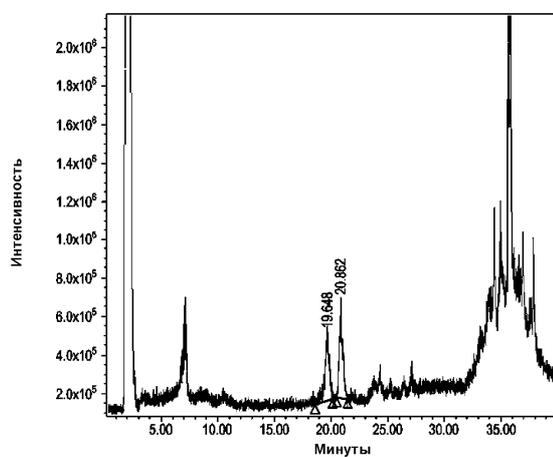
Фиг. 7



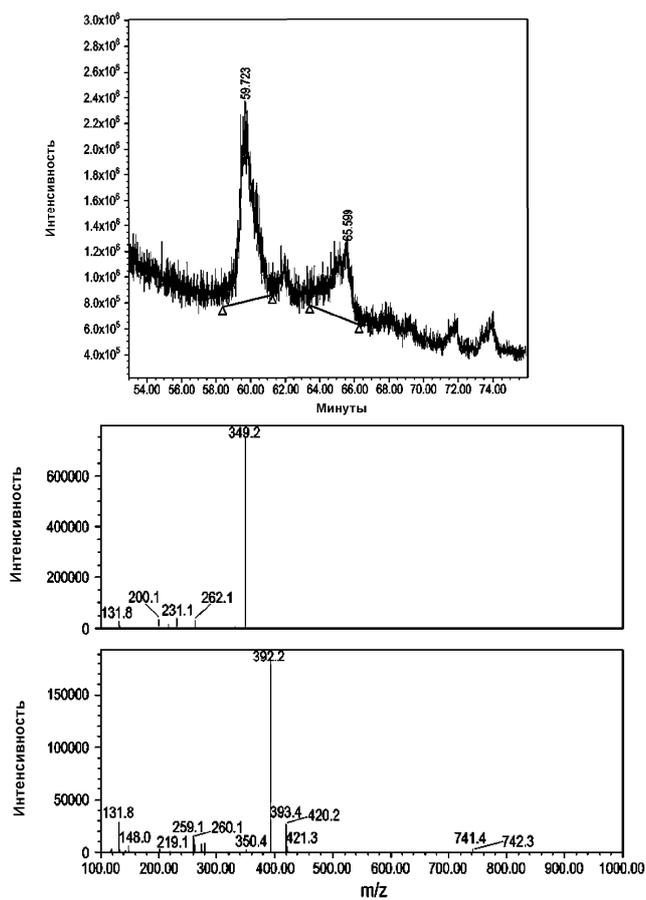
046788



Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10

