

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **016811**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2012.07.30

(21) Номер заявки
201100354

(22) Дата подачи заявки
2009.08.27

(51) Int. Cl. **C07D 213/30** (2006.01)
A61K 31/4406 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **ПОЛИМОРФ В N-(2-АМИНОФЕНИЛ)-4-[N-(ПИРИДИН-3-ИЛ)МЕТОКСИКАРБОНИЛАМИНОМЕТИЛ]БЕНЗАМИДА (MS-275), СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

(31) **08163274.7; 61/093,046**

(32) **2008.08.29**

(33) **EP; US**

(43) **2011.10.31**

(86) **PCT/EP2009/006381**

(87) **WO 2010/022988 2010.03.04**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

БАЙЕР ФАРМА

АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)

(72) Изобретатель:

Шнайдер Маттиас, Готтфрид

Михаэль, Гайслер Йенс, Винтер

Габриеле (DE)

(74) Представитель:

Веселицкая И.А., Пивницкая Н.Н.,

Кузенкова Н.В., Веселицкий М.Б.,

Каксис Р.А., Комарова О.М., Белоусов

Ю.В. (RU)

(56) EP-A-0847992

JP-A-2001131130

CAIRA M.R.:

"CRYSTALLINE

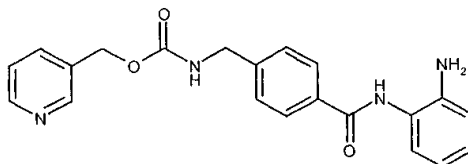
POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS",

TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER,

BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01),

pages 163-208, XP001156954, page 165-page 166

(57) Описан кристаллический полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбонил-аминометил]бензамид (MS-275) формулы I



(I),

так же, как и способ получения упомянутого соединения, и его применение в качестве лекарственного средства для лечения выбранных заболеваний.

B1

016811

016811

B1

Изобретение относится к кристаллическому полиморфу В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида (MS-275), способу получения и применению упомянутого соединения в качестве лекарственного средства для лечения выбранных заболеваний.

В ЕР 0847992 А1 (который является сопатентом US 6794392) описываются производные бензамида в качестве лекарственного средства для лечения злокачественных опухолей, аутоиммунных заболеваний, дерматологических заболеваний и паразитарных заболеваний. В особенности эти производные высоко эффективны в качестве противоопухолевых средств предпочтительно для гематологических злокачественных опухолей и солидных опухолей. Получение N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида описано на стр. 57, пример 48. Соединение не очищали хроматографией, не очищали обработкой углем. Заключительная стадия способа включает перекристаллизацию из этанола.

Упомянутое соединение имеет температуру плавления (Тпл.) 159-160°C.

ИК-спектр показывает следующие области: ИК(KBr) см^{-1} : 3295, 1648, 1541, 1508, 1457, 1309, 1183, 742.

Данные показывают форму полиморфа А.

В ЕР 0974576 В1 описан способ получения производных моноацилированного фенилендиамин. Получение N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида описано на стр. 12-13, пример 6. Заключительная стадия способа включает очистку соединения на силикагеле колоночной хроматографией.

Упомянутое соединение имеет температуру плавления (Тпл.) 159-160°C.

ИК-спектр показывает следующие области: ИК(KBr) см^{-1} : 3295, 1648, 1541, 1508, 1457, 1309, 1183, 742.

Данные показывают форму полиморфа А.

В J. Med. Chem. 1999, 42, 3001-3003, описан синтез новых производных бензамида и ингибирование гистондеацетилазы (HDAC). Описан способ получения N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида. Заключительная стадия способа включает очистку соединения на силикагеле колоночной хроматографией (этилацетат).

Упомянутое соединение имеет температуру плавления (Тпл.) 159-160°C.

ИК-спектр показывает следующие области: ИК(KBr) см^{-1} : 3295, 1648, 1541, 1508, 1457, 1309, 1183, 742.

Данные показывают форму полиморфа А.

В WO 01/12193 А1 описан фармацевтический состав, содержащий N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамид.

В WO 01/16106 описываются состав, содержащий N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамид с увеличенной растворимостью и улучшенным пероральным всасыванием производных бензамида и его фармацевтически приемлемые соли.

В WO 2004/103369 описана фармацевтическая композиция, которая включает ингибиторы гистондеацетилазы. Эта заявка касается комбинированного применения N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида вместе с разными противораковыми активными соединениями. Фактически эта заявка - более поздняя заявка, которая основана на вышеупомянутом объекте и, таким образом, касается формы полиморфа А.

Наконец, JP 2001-131130 (11-317580) описывает способ очистки производных моноацилфенилендиамин. В ссылке примера 2 описан способ получения сырого N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида.

Упомянутое соединение имеет температуру плавления (Тпл.) 159-160°C.

ИК-спектр показывает следующие области ИК(KBr) см^{-1} : 3295, 1648, 1541, 1508, 1457, 1309, 1183, 742.

Данные показывают форму полиморфа А.

Кроме того, демонстрационный пример 1 описывает очистку сырого N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида в водной кислой среде вместе с углем. Заключительная кристаллизация осуществляется в водной среде при 40-50°C.

Следуя описанию такого примера, может быть отмечено из сравнительных примеров 1-3, что сырой N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамид не был очищен растворением при кипячении с обратным холодильником либо в этаноле, метаноле, либо в ацетонитриле с последующей перекристаллизацией при 2°C. Как результат, эти перекристаллизации не дают какого-либо чистого соединения.

К тому же описана "очистка" сырого N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида в этаноле при кипячении с обратным холодильником вместе с углем. После фильтрования из угля соединение перекристаллизуют при 2°C. Эффект очистки этого способа очень ограничен. Остается 1,1% примеси в N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамиде. Как результат, этот способ не дает какого-либо чистого соединения.

Ни один из документов уровня техники не относится к полиморфу В N-(2-аминофенил)-4-[N-

(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида, и физико-химические особенности упомянутого соединения не известны.

С N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамидом были проведены некоторые биологические и клинические исследования. Например, Kummar et al., Clin Cancer Res. 13 (18), 2007, стр. 5411-5417 описывает пробу фазы I N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида в не поддающихся лечению солидных опухолях. Соединение применяли перорально.

Дальнейшее исследование в прогрессирующих не поддающихся лечению солидных опухолях или лимфоме опубликовано Ryan et al., J. Clin. Oncol., т. 23, 17, 2005, стр. 3912-3922 и Gore et al., Clin Cancer Res., т. 14, 2008, стр. 4517-4525.

Дальнейшая активность у взрослых с не поддающимися лечению и вновь рецидивирующими острыми лейкозами опубликованы Gojo et al., Blood, т. 109, 2007, стр. 2781-2790.

В ходе развития способа (расширения и изменения способа очистки) теперь было удивительно найдено, что известная форма N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламино-метил]бензамида, которая описана в вышеупомянутом уровне техники, не является термодинамически стабильным полиморфом упомянутого соединения, по крайней мере, не в соответствующем диапазоне температуры ниже 60°C, а является полиморфом А N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламино-метил]бензамида.

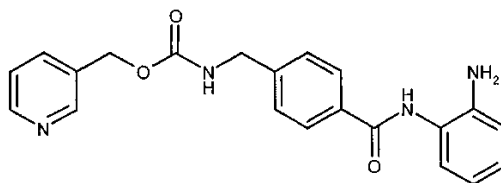
Это производит проблемы не использования термодинамически стабильного полиморфа N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида для разработки лекарств с применением полиморфа А. Это предполагает, например, риск, что форма полиморфа А N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида превратится частично или полностью в другие полиморфные формы N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида (например, во время хранения как лекарственное вещество так же, как и фармацевтический продукт). Тем не менее, стабильная форма твердого состояния - предпосылка для того, чтобы развить лекарственный продукт, потому что преобразование твердой формы связано с изменениями в свойствах.

К тому же не было возможно создать надежный производственный процесс для полиморфа А в виде чистой полиморфной фазы в более широком масштабе.

Дополнительная проблема - надежное изготовление полиморфа А с высокой химической чистотой.

Эти проблемы теперь решены при помощи термодинамически более стабильного полиморфа N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида, полиморф В, как описано здесь.

Согласно изобретению N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамид полиморф В формулы I



(I),

может быть получен способом, который включает следующие стадии способа:

- сырой N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамид суспендируют в воде и разводят, в реакционную смесь добавляют соляную кислоту при постоянной внутренней температуре химического реактора ниже 5°C,
- к упомянутой реакционной смеси добавляют активированный уголь и реакционную смесь затем перемешивают на протяжении 1-20 ч при постоянной температуре ниже 5°C,
- фильтруют, чтобы удалить активированный уголь из раствора, и промывают водой,
- поддерживая внутреннюю температуру реактора ниже 5°C, доводят pH реакционной смеси до ≥ 8 разведенным раствором гидроксида натрия,
- получаемый осажденный N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамид промывают водой и этанолом и сушат,
- осадок суспендируют в смеси этанола и воды и нагревают до температуры 40-90°C на протяжении 1-10 ч,
- после охлаждают смесь, получаемый осадок промывают водой и этанолом, чтобы получить чистый полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида, который далее сушат при температуре между 30-60°C.

Способ изобретения также является задачей текущего изобретения.

Сырой N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамид стадии а) может быть получен согласно способу, описанному в примере 6 EP 0974576 B1.

Полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида изобретения, полученный согласно текущего способа, может иметь химическую чистоту по меньшей мере 94%, предпочтительно по меньшей мере 96%, более предпочтительно по меньшей мере 98%, еще более предпочтительно по меньшей мере 99%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 99,5%.

Должно быть отмечено, что полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида изобретения не содержит какой-либо формы полиморфа А.

Например, более высокая чистота может быть достигнута повторением стадии b) и стадии c) вышеупомянутого способа, если после проведения стадии c) определяется недостаточная чистота N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида.

Один вариант осуществления обеспечивает полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамид, в значительной степени не содержащий каких-либо других форм твердого состояния (например, другой полиморф).

Другой вариант осуществления обеспечивает полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамид, в значительной степени не содержащий полиморф А N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамид.

Как упоминается здесь, термин "в значительной степени не содержит" включает твердофазную композицию, полностью не содержащую другие формы твердого состояния N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида. Термин "в значительной степени не содержит" также включает твердофазные композиции полиморфа В, который содержит менее чем 10%, менее чем 5%, менее чем 2%, менее чем 1% или менее чем 0,5% других форм твердого состояния или других полиморфов; где содержание другой формы N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида определяется различными аналитическими способами, например рентгеновской порошковой дифрактометрией, спектроскопией КР с Фурье-преобразованием, ИК-спектроскопией, дифференциальной сканирующей калориметрией, микрокалориметрией и ЯМР твердой фазы.

В дополнение к полиморфу В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида были найдены третья безводная форма, полиморф С N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида и аморфная фаза.

Полиморф С и аморфная фаза N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида, таким образом, также являются объектом изобретения.

Полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида является безводной формой и имеет температуру плавления (Тпл.) 156-158°C (см. пример 2).

Полиморф С N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида отличается своей температурой плавления 152-155°C. Аморфная фаза отличается температурой перехода в стеклообразное состояние между 30 и 50°C. В зависимости от интенсивности нагрева аморфная фаза перекристаллизовывается во время нагревания в один из полиморфов.

Кроме температур плавления полиморф А, полиморф В и полиморф С также будут различаться позициями отражений в диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии (РПД) (см. пример 3). Аморфная фаза отличается диаграммой рентгеновской порошковой дифрактометрии, которая показывает только один или два широких разбросанных максимума, но не определенные отражения РПД.

Три разных полиморфа, так же как и аморфная фаза, могут также отличаться своими характерными областями в спектре КР с Фурье-преобразованием (см. пример 4).

Различение существующего уровня техники, полиморфа А и нового полиморфа В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида также возможно при помощи ИК-спектроскопии (см. пример 5).

Полиморф В является термодинамически стабильным полиморфом N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида, по крайней мере, в соответствующем диапазоне температуры ниже 60°, который вследствие этого является предпочтительной формой для применения в качестве лекарственного средства.

Таким образом, кристаллический полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида отличается тем, что его рентгеновская дифрактограмма имеет отражение при $2\theta = 21,1^\circ$.

Кроме этого, кристаллический N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамид полиморф В отличается тем, что его рентгеновская дифрактограмма имеет отражения при $2\theta = 21,1^\circ$, $20,4^\circ$ и $27,4^\circ$.

Дополнительная характеристика дается при помощи спектров КР, где кристаллический полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида имеет области при 902 см^{-1} , 3063 см^{-1} , 1639 см^{-1} и 916 см^{-1} .

ИК-спектр полиморфа В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамид показывает следующие характерные области: ИК (KBr) см^{-1} : 3349, 3311, 1705, 1641, 1262 и 751 и ИК (ATR) см^{-1} : 3349, 3309, 1702, 1638, 1260 и 749.

Таким образом, характеристиками чистого кристаллического N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-

ил)метоксикарбониламинометил]бензамида полиморфа В являются его рентгеновская дифрактограмма, которая имеет отражение при $2\theta = 21,1^\circ$, $20,4^\circ$ и $27,4^\circ$, и его спектра КР с Фурье-преобразованием, который имеет области при 902 см^{-1} , 3063 см^{-1} , 1639 см^{-1} и 916 см^{-1} , и его ИК (KBr) спектра с областями при 1705 см^{-1} , 1641 см^{-1} , 1262 см^{-1} и 751 см^{-1} , и его ИК (ATR) спектра с областями при 1702 см^{-1} , 1638 см^{-1} , 1260 см^{-1} и 749 см^{-1} .

Вследствие того, что полиморф В является термодинамически стабильным полиморфом MS-275, по меньшей мере, в соответствующем диапазоне температуры ниже 60° , его изготовление в очень чистой форме в более широком масштабе легче, чем изготовление полиморфа А MS-275.

Полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида может быть применен в получении лекарственного средства для лечения разных заболеваний, так же как и в установленных испытательных системах.

Например, полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида может быть применен в качестве лекарственного средства для лечения злокачественных опухолей, аутоиммунных заболеваний, дерматологических заболеваний и паразитарных заболеваний.

Термин "злокачественные опухоли" включает гематологическое злокачественное новообразование, такое как острая лейкемия, злокачественная лимфома, множественная миелома и макроглобулинемия, так же как и солидные опухоли, такие как рак толстой кишки, опухоль головного мозга, опухоль головы и шеи, карцинома молочной железы, рак легкого, рак пищевода, рак желудка, рак печени, рак желчного пузыря, рак желчного протока, рак поджелудочной железы, инсулинома, почечно-клеточная карцинома, аденокарцинома, карцинома мочевого пузыря, рак простаты, опухоль яичка, карцинома яичника, рак матки, хориокарцинома, рак щитовидной железы, злокачественная карциноидная опухоль, рак кожи, злокачественная меланома, остеобластическая саркома, саркома мягкой ткани, нейробластома, опухоль Вильмса и ретинобластома.

Термин "аутоиммунные заболевания" включает ревматизм, диабет, системную красную волчанку, аутоиммунную лимфоцитарную лимфаденопатию человека, иммунобластную лимфаденопатию, заболевание Крона и язвенный колит.

Термин "дерматологические заболевания" включает псориаз, акне, экзему и атопический дерматит.

Термин "паразитарное заболевание" включает заболевания, такие как малярия, вызванная через инвазию.

Изобретение таким образом дополнительно включает применение N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида полиморфа В для лечения упомянутых заболеваний, так же как и применение N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида полиморфа В для получения лекарственного средства для лечения упомянутых заболеваний.

Применение N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида полиморфа В в качестве лекарственного средства для лечения злокачественных опухолей является предпочтительным.

Изготовление лекарственных средств/препаратов может быть выполнено согласно способам, известным в уровне техники. Обычно могут быть применены известные и применимые вспомогательные средства, также как и дополнительные подходящие носители или разбавители.

Подходящими носителями и вспомогательными средствами могут быть такие, как рекомендованные для фармацевтики, косметических средств и связанных областей в Ullmann's Encyclopedia of Technical Chemistry, т. 4, (1953), стр. 1-39; Journal of Pharmaceutical Sciences, т. 52 (1963), p. 918ff, H. v.Czetsch-Lindenwald, "Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete"; Pharm. Ind. 2, 1961, p. 72ff; Dr. H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG, Aulendorf in Württemberg, 1971, которые, таким образом, включены посредством ссылки.

Упомянутые лекарственные средства и препараты также являются объектом текущего изобретения.

Для терапевтического действия воспринимаемая дозировка является разной и зависит от концентрации в фармацевтической композиции, организма-хозяина, формы применения и тяжести заболевания, которое лечат.

Изобретение также включает фармацевтические композиции, которые могут быть приготовлены известными способами приготовления галеновых препаратов для перорального, энтерального и парентерального, например внутривенного, внутрибрюшного, внутримышечного, подкожного или перкутанного введения. Комбинация изобретения также может быть имплантирована в кожу.

Таким образом, изобретение включает применение композиции N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида полиморфа В для энтерального введения, такого как назальное, трансбуккальное, ректальное или, особенно, пероральное введение, и для парентерального введения, такого как внутривенное, внутримышечное или подкожное введение, теплокровным животным, особенно людям, является особенно предпочтительным. Композиции содержат полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида отдельно или предпочтительно совместно с фармацевтически приемлемым разбавителем и/или носителем. Дозировка активных компонентов зависит от заболевания, которое будут лечить, и от вида, пола, возраста, веса и индивидуально-

го состояния, индивидуальных фармакокинетических характеристик и типа введения.

Предпочтительные количества полиморфа В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида находятся в диапазоне 0,0001-100 мг/кг в день, предпочтительно 0,001-10 мг/кг в день, более предпочтительно 0,01-1 мг/кг в день и наиболее предпочтительно 0,05-0,5 мг/кг в день.

В зависимости от количества, необходимого для лечения пациента, может быть полезно применить определенное количество активного соединения за один или в несколько дней в одинаковой или различной дозировке.

Полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида может также быть применен профилактически или сугубо терапевтически для способа получения композиции (особенно в форме композиций для лечения новообразований) и для способа лечения многих заболеваний, особенно опухолевых заболеваний, более особенно таких, которые упомянуты выше.

В предпочтительном варианте осуществления полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида является подходящим для введения теплокровному животному, особенно людям или коммерчески полезным млекопитающим, страдающим от формы заболевания, особенно неопластического заболевания, и включает эффективное количество упомянутого соединения для лечения заболевания, вместе по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем.

Полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида может также быть введен в форме таблеток, таблеток с пленочным покрытием, капсул, суппозиторий, пилюль, драже, желатиновых капсул, гранул, свеч, имплантатов, стерильных водных или масляных растворов для инъекций, суспензий или эмульсий, мазей, кремов, гелей, патчей для трансдермального введения, составов подходящих для введения ингаляцией, например назальные спреи.

Как комбинация по крайней мере с одним фармацевтически приемлемым носителем, указанная комбинация содержит полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида от приблизительно 0,1 до приблизительно 95% формы для введения однократной дозы, содержащей в предпочтительном варианте осуществления от приблизительно 1 до приблизительно 20% активного компонента. Формами единиц дозировки являются, например, таблетки с покрытием и без покрытия, ампулы, вials, суппозитории или капсулы. Дополнительными формами дозировки являются, например, мази, кремы, пасты, пены, настойки, помады, капли, спреи, дисперсии и т.д. Примерами являются капсулы, содержащие от около 0,05 мг до 1,0 г активных компонентов.

Для приготовления фармацевтических композиций для перорального введения активные вещества, подходящие для целей настоящего изобретения, как определено выше, могут быть смешаны с общеизвестными и используемыми адьювантами и носителями, такими как, например, гуммиарабик, тальк, крахмал, сахара, подобные, например, маннитоze, метилцеллюлозе, лактозе, желатин, поверхностно-активные вещества, стеарат магния, водные или неводные эксципиенты, производные предельных углеводов, сшивающие вещества, дисперсанты, эмульгаторы, лубриканты, консерванты и ароматизаторы (например, эфирные масла).

В фармацевтической композиции полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида может быть диспергирован в композицию микрочастиц, например наночастиц.

Полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида может также быть комбинирован с одним или более этих физиологически приемлемых фармацевтических адьювантов или носителей, чтобы дать приемлемый состав в качестве лекарственного средства.

Дополнительными фармакологически эффективными адьювантами и носителями являются, например, описанные в Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed. Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania (1980), которая здесь объединена ссылкой.

Для того чтобы дополнительно увеличить биодоступность N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамид полиморфа В, соединение, подходящее для целей настоящего изобретения, как описано выше, может также быть составлено как циклодекстриновый клатрат его взаимодействием с α -, β - или γ -циклодекстринами или их производными соответственно способом, подобному раскрытому в WO 96/02277.

Для парентерального введения полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида, подходящий для целей настоящего изобретения, как описано выше, может быть растворен или суспендирован в физиологически приемлемом разбавителе, таком как, например, масло с или без солюбилизаторов, поверхностно-активных веществ, дисперсантов или эмульгаторов. В качестве масла, например, и без ограничения могут быть использованы оливковое масло, арахисовое масло, хлопковое масло, соевое масло, касторовое масло и кунжутное масло.

Полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида соответственно настоящему изобретению может также быть введен через инъекцию веществ замедленного всасывания или имплантированным препаратом, необязательно, для стационарной доставки активных(ого) веществ(а).

Имплантаты могут содержать инертные материалы, например биологически разлагаемые полимеры или синтетические силиконы, такие как, например, силиконовый каучук.

Для перкутанного нанесения полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбонил-аминометил]бензамида может также быть составлен в виде клейкого материала.

Предпочтительным способом введения является пероральное введение.

Препараты, содержащие полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбонил-аминометил]бензамида, могут быть приготовлены способом, известным *per se*, например, посредством обычного смешивания, гранулирования, покрытия, растворения или процессов лиофилизации.

Предпочтение дается применению растворов полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинметил]бензамида и также суспензий или дисперсий, особенно изотонических водных растворов, дисперсий или суспензий, которые, например, в случае лиофилизированных композиций, содержащих активный компонент самостоятельно или вместе с носителем, например маннитом, могут быть изготовлены перед применением. Фармацевтическая композиция может быть стерилизована и/или может содержать эксципиенты, например консерванты, стабилизаторы, увлажняющие вещества и/или эмульгаторы, солюбилизаторы, соли для регулирования осмотического давления и/или буферные системы, и приготовлены способом, известным *per se*, например путем стандартного растворения или процессами лиофилизации. Указанные растворы или суспензии могут содержать вещества, повышающие вязкость, обычно карбоксиметилцеллюлозу натрия, карбоксиметилцеллюлозу, декстран, поливинилпирролидон или желатин, или также солюбилизаторы, например Tween 80 [полиоксиэтилен(20)сорбит моноолеат; торговая марка (^{RTM}) ICI Americas, Inc. USA].

Суспензии в масле содержат в качестве масляного компонента растительное, синтетическое или полусинтетическое масло, традиционное для инъекционных целей. Соответственно, специальное упоминание может быть сделано жидким сложным эфирам жирным кислотам, которые содержат в качестве кислотного компонента длинноцепочечные жирные кислоты имеющие от 8 до 22, особенно от 12 до 22, атомов углерода, например лауриновую кислоту, тридециловую кислоту, миристиновую кислоту, пентадециловую кислоту, пальмитиновую кислоту, маргариновую кислоту, стеариновую кислоту, арахидиновую кислоту, бегеновую кислоту или соответствующие непредельные кислоты, например олеиновую кислоту, элаидиновую кислоту, эруковую кислоту, брассидиновую кислоту или линолевую кислоту, если необходимо с добавлением антиоксидантов, например витамина Е, β-каротина или 3,5-ди-трет-бутил-4-гидрокситолуола. Спиртовой компонент этих сложных эфиров жирных кислот имеет максимум 6 атомов углерода и является моновалентным или поливалентным, например моно-, ди- или тривалентным, спиртом, например метанол, этанол, пропанол, бутанол или пентанол или их изомеры, но особенно гликоль и глицерин. В качестве сложных эфиров жирных кислот поэтому упомянутыми являются следующие: этилолеат, изопропилмиристат, изопропилпальмитат, "Labrafil M 2375"^{RTM} (полиоксиэтиленглицеринтриолеат от Gattefossé, Paris), "Labrafil M 1944 CS"^{RTM} (непредельные полиглицерозированные глицериды, приготовленные алкоголизом масла абрикосовой косточки и содержащие глицериды и сложный эфир полиэтиленгликоля, Gattefossé, France), "Labrasol"^{RTM} (предельные полиглицерозированные глицериды, приготовленные алкоголизом TCM и содержащие глицериды и сложный эфир полиэтиленгликоля; Gattefossé, France), и/или "Miglyol 812"^{RTM} (триглицерид предельных жирных кислот с длиной цепи C₈-C₁₂ от Hüls AG, Germany), но особенно растительные масла, такие как хлопковое масло, миндальное масло, оливковое масло, касторовое масло, кунжутное масло, соевое масло и особенно масло земляных орехов.

Изготовление инъекционных препаратов обычно проводится в стерильных условиях, таких как заполнение, например, ампул или виал и пломбирование контейнеров.

Фармацевтические композиции для перорального введения могут быть получены, например, смешиванием полиморфа В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинметил]бензамида с одним или более твердых носителей, если необходимо, гранулирование полученной смеси и обработка смеси гранул, если необходимо, включением добавок эксципиентов, чтобы сформировать таблетки или ядро таблеток.

Подходящими носителями являются особенно наполнители, такие как сахара, например лактоза, сахароза, маннит или сорбит, препараты целлюлозы и/или фосфаты кальция, например фосфат кальция или гидрофосфат кальция, и также связывающие вещества, такие как крахмалы, например кукурузный, пшеничный, рисовый или картофельный крахмал, карбоксиметилцеллюлоза, и/или поливинилпирролидон, и/или, если необходимо, дезинтегрирующие вещества, такие как упомянутые выше крахмалы, также карбоксиметил крахмал, сшитый поливинилпирролидон, алгиновая кислота или ее соли, такие как натрий альгинат. Дополнительными эксципиентами являются особенно стабилизаторы текучести и лубриканты, например кремневая кислота, тальк, стеариновая кислота или ее соли, такие как стеарат магния или кальция, и/или полиэтиленгликоль, или его производные.

Ядро таблеток может быть обеспечено с подходящими, необязательно внешними, покрытиями через применение, *inter alia*, концентрированных сахарных растворов, которые могут содержать гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, или пленкообразующие растворы в подходящих органических растворителях или смеси растворителя, или для приготовления внешних покрытий, растворы подходящих препаратов целлюлозы, такие как фталат ацетилцеллюлозы

или фталат гидроксипропилметилцеллюлозы. В таблетки или покрытия таблеток могут быть добавлены красители или пигменты, например, для целей распознавания или чтобы обозначить разные дозы N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамид полиморфа В.

Фармацевтические композиции для перорального введения также включают жесткие капсулы, содержащие желатин, и также мягкие герметические капсулы, содержащие желатин и пластификатор, такой как глицерин или сорбит. Жесткие капсулы могут содержать полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида в форме гранул, например, в смеси с наполнителем, таким как кукурузный крахмал, связывающими веществами и/или глидантами, такими как тальк или стеарат магния, и необязательно стабилизаторами. В мягких капсулах полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида является предпочтительно растворенным или суспендированным в подходящих жидких эксципиентах, таких как жирные масла, минеральное масло или жидкий полиэтиленгликоль, или сложные эфиры жирных кислот этилен- или пропиленгликоля, к которым могут быть добавлены стабилизаторы и детергенты, например, типа полиоксисиленового эфира сорбита и жирной кислоты.

Другими пероральными формами дозирования являются, например, сиропы, приготовленные традиционным способом, которые содержат активный компонент, например, в суспендированной форме и в концентрациях около 5-20%, предпочтительно около 10%, или в подобной концентрации, которая обеспечивает подходящую разовую дозу, например, когда вводится в мерках 5 или 10 мл. Также подходящими являются, например, порошковые или жидкие концентраты для приготовления болтушек, например, в молоке. Такие концентраты могут также быть упакованы в упаковки с разовой дозой.

Фармацевтическими композициями, подходящими для ректального введения являются, например, суппозитории, которые состоят из комбинации N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамид полиморфа В и основы суппозитория. Подходящими основами суппозитория являются, например, природные или синтетические триглицериды, парафиновые углеводороды, полиэтиленгликоли или высшие спирты.

Для парентерального введения особенно подходящими являются водные растворы полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида в водорастворимой форме, например водорастворимая соль, или водные суспензии для инъекции, которые содержат вещества, увеличивающие вязкость, например натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, сорбит и/или декстран, и, если необходимо, стабилизаторы, полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида, необязательно вместе с эксципиентом, может также быть в лиофилизированной форме и может быть произведен в виде раствора перед парентеральным введением, добавлением подходящих растворителей.

Растворы, такие как использовались, например, для парентерального введения, также могут быть использованы как инфузионные растворы.

Предпочтительными консервантами являются, например, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, или бактерицидные вещества, такие как сорбиновая кислота или бензойная кислота.

Настоящее изобретение относится также к применению комбинации как таковой или в форме фармацевтического состава по крайней мере с одним фармацевтически приемлемым носителем для лечения и также профилактической терапии одного или более заболеваний, упомянутых выше, особенно неопластического заболевания.

Необязательно, полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида может быть скомбинирован с одним или более фармакологически активным веществом.

Например, соединения изобретения могут быть скомбинированы с известными антигиперпролиферативными, противовоспалительными, анальгетическими, иммунорегулирующими, диуретическими, антиаритмическими, антигиперхолестеринемическими, антидислипидемическими, антидиабетическими или антивирусными веществами и подобными, так же как и их смесями и комбинациями.

Комбинация N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамид полиморфа В вместе с цитотоксическими веществами является предпочтительной.

Дополнительным фармацевтическим веществом может быть альдеслейкин, аллендроновая кислота, альфаферон, алитретиноин, аллопуринол, алоприм, алокси, алтретамин, аминоклотетимид, амифостин, амрубицин, амсакрин, анастрозол, анзмет, аранесп, арглабин, триоксид мышьяка, аромазин (экземестан), 5-азациитидин, азатиоприн, BCG или двойной BCG, бестатин, бетаметазон ацетат, бетаметазон натрий фосфат, бексаротен, блеомицетин сульфат, броксуридин, бортезомиб, бусульфат, кальцитонин, кэмпас, капецитабин, карбоплатин, касодекс, кефесон, целмолейкин, церубидин, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, 2-кладрибин, клодроновая кислота, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунозон, декадрон, декадрон фосфат, делестроген, денилюкин дифтитокс, депо-медрол, деслорелин, дексразоксан, диэтилстилбестрол, дифлюкан, доцетаксел, доксифлуридин, доксорубицин, дронабинол, DW-166HC, элигард, элитек, елленсе, эменд, эпирубицин, эпоэтин альфа, эпоген, эптаплатин, эргамизол, эрлотиниб (тарцева), эстраз, эстрадиол, эстрамустин фосфат натрия, этинилэстрадиол, этиол, этидроновая кислота, этопофоз, этопозид, фадрозол, фарстон, филграстим, финастерид, флиграстим, флоксуридин, флуконазол, флударабин, 5-фтородеоксиуридин монофосфат, 5-фторурацил (5-FU), флюоксиместерон,

флутамид, форместан, фостеабин, фотемустин, фулвестрант, гаммагارد, гемцитабин, гемтузумаб, гливек, глиадел, госерелин, гранисетрон HCl, гистрелин, гикамтин, гидрокортизон, эритрогидроксинониладенин, гидроксимочевина, ибритутомаб тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, интерферон- α , интерферон- $\alpha 2$, интерферон- $\alpha 2A$, интерферон- $\alpha 2B$, интерферон- $\alpha n1$, интерферон- $\alpha n3$, интерферон- β , интерферон- $\gamma 1a$, интерлейкин-2, интрон А, пресса, иринотекан, китрил, лентинана сульфат, летрозол, лейковорин, лейпрорелин, лейпрорелина ацетат, левамизол, кальциевая соль левулиновой кислоты, левотроид, левоксил, ломустин, лонидамин, маринол, хлорметин, мекобаламин, медроксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат, мелфалан, менест, 6-меркаптопурин, месна, метотрексат, метвикс, милтефозин, миноциклин, митомицин С, митотан, митоксантрон, модренал, миоцет, недаплатин, невласта, ньюмега, нейпоген, нилутамид, нолвадекс, NSC-631570, OCT-43, октреотид, ондансетрон HCl, орапред, оксалиплатин, паклитаксел, педиапред, пэгаспаргаза, пегасис, пентостатин, пицибанил, пилокарпин HCl, пирарубицин, пликамицин, порфимер натрия, преднимустин, преднизолон, преднизон, премарин, прокарбазин, прокрит, ралтитрексед, ребиф, рениум-186 этидронат, ритуксимаб, роферон-А, ромуртид, саладжен, сандостатин, сарграмоустин, семустин, сизофиран, собузоксан, солу-медрол, спарфозовая кислота, лечение стволовыми клетками, стрептозоцин, хлорид стронция-89, синтроид, тамоксифен, тамсулозин, тазонермин, тестолактон, таксотер, тецелейкин, темозоломид, тенипозид, тестостерона пропионат, тестред, тиогуанин, тиотепа, тиротропин, тилудроновая кислота, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, треосульфат, третиноин, трексалл, триметилмеламин, триметрексед, трипторелина ацетат, трипторелин памоат, УФТ, уридин, вальрубицин, веснаринон, винбластин, винкристин, виндезин, винорельбин, вирулизин, зинекард, зиностатин стималамер, зофран, ABI-007, аколбифен, активмун, аффинитак, аминоптерин, арзоксифен, азоприснил, атаместан, атрасентан, BAY 43-9006 (сорафениб), авастин, CCI-779, CDC-501, целебрекс, цетуксимаб, криснатол, ципротерона ацетат, децитабин, DN-101, доксорубицин-MTC, dSLIM, дутастерид, эдотекарин, эфлорнитин, экзатекан, фенретинид, гистамина дигидрохлорид, имплантат гидрогеля гистрелина, холмиум-166 DOTMP, ибандроновая кислота, интерферон- γ , интрон-PEG, иксабепилон, гемоцианин фиссурелла, L-651582, ланреотид, лазофоксифен, либра, лонафарниб, мипроксифен, минодронат, MS-209, липосомный MTP-PE, MX-6, нафарелин, неморубицин, неовастат, нолатрексед, облимерсен, онко-TCS, озидем, паклитаксела полиглутамат, памидронат натрия, PN-401, QS-21, квазепам, R-1549, ралоксифен, ранпирназа, 13-цис-ретиноевая кислота, сатраплатин, зеокалцитол, T-138067, тарцева, таксопрексин, тимозин- $\alpha 1$, тиазофурин, типифарниб, тирапазамин, TLK-286, торемифен, TransMID-107R, валсподар, вапреотид, ваталаниб, вертепорфин, винфлунин, Z-100, золедроновая кислота или их комбинации.

Дополнительным фармацевтическим веществом может также быть гемцитабин, паклитаксел, цисплатин, карбоплатин, бутират натрия, 5-FU, доксорубицин, тамоксифен, этопозид, трастузумаб, гефитиниб, интрон А, рапамицин, 17-AAG, U0126, инсулин, производная инсулина, α PPAR лиганд, лекарство сульфонилмочевины, ингибитор α -глюкозидазы, бигуанид, ингибитор PTP-1B, ингибитор DPP-IV, ингибитор 11- β -HSD, GLP-1, производная GLP-1, GIP, производная GIP, PACAP, производная PACAP, секретин или производная секретина.

Необязательные антигиперпролиферативные вещества, которые могут быть добавлены к композиции, включают, но не ограничены, соединения, перечисленные на схемах приема препаратов химиотерапии рака в 11th Edition of the Merck Index, (1996), которая здесь объединена ссылкой, такие как аспарагиназа, блеомицин, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, коласпаза, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин (адриамицин), эпирубицин, этопозид, 5-фторурацил, гексаметилмеламин, гидроксимочевина, ифосфамид, иринотекан, лейковорин, ломустин, хлорметин, 6-меркаптопурин, месна, метотрексат, митомицин С, митоксантрон, преднизолон, преднизон, прокарбазин, ралоксифен, стрептозоцин, тамоксифен, тиогуанин, топотекан, винбластин, винкристин и виндезин.

Другие антигиперпролиферативные вещества, подходящие для использования с композицией изобретения, включают, но не ограничены теми общепризнанными соединениями, что используются в лечении неопластических заболеваний в Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Ninth Edition), editor Molinoff et al., publ. by McGraw-Hill, стр. 1225-1287, (1996), которая здесь объединена ссылкой, такие как аминоклутетимид, L-аспарагиназа, азатиоприн, 5-азациитидин кладрибин, бусульфат, диэтилстильбестрол, 2',2'-дифтородеоксицитидин, доцетаксел, эритрогидроксинониладенин, этинилэстрадиол, 5-фтородеоксиуридин, 5-фтородеоксиуридин монофосфат, флударабина фосфат, флюоксиместерон, флутамид, гидроксипрогестерона капроат, идарубицин, интерферон, медроксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат, мелфалан, митотан, паклитаксел, пентостатин, N-фосфоацетил-L-аспартат (PALA), пликамицин, семустин, тенипозид, тестостерона пропионат, тиотепа, триметилмеламин, уридин и винорельбин.

Другие антигиперпролиферативные вещества, подходящие для использования с композицией изобретения, включают, но не ограничены другими антираковыми веществами, такими как эпотилон и его производные, иринотекан, ралоксифен и топотекан.

Нужно отметить, что некоторые выше упомянутые соединения являются торговыми марками (^{RTM}).

Обычно применение цитотоксических и/или цитостатических веществ в комбинации с N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамид полиморфом В настоящего изобретения будет способствовать тому, чтобы:

- i) дать лучшую эффективность в ослаблении роста опухоли или даже устранять опухоль по сравнению с введением одного только любого вещества,
- ii) обеспечивать введение меньших количеств вводимых химиотерапевтических веществ,
- iii) обеспечивать химиотерапевтическое лечение, которое хорошо переносится пациентом, с меньшим количеством вредных фармакологических осложнений, которые наблюдались с химиотерапиями единственным веществом и некоторыми другими комбинированными способами лечения,
- iv) обеспечивать лечение широкого спектра разных типов карциномы у млекопитающих, особенно у людей,
- v) обеспечивать более высокий показатель эффективности лекарства среди лечимых пациентов,
- vi) обеспечивать более длительное время жизни среди лечимых пациентов по сравнению со стандартными химиотерапевтическими обработками,
- vii) обеспечивать более длительное время развития опухоли и/или давать результат эффективности и переносимости, по крайней мере, такой же хорошей, как остальные вещества, используемые самостоятельно, по сравнению с известными случаями, где другие комбинации антираковых веществ оказывают антагонистический эффект.

Изобретение, рассматриваемое в данный момент, дополнительно содержит комбинацию N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамид полиморфа В вместе с одним или более наборов цитотоксических веществ, например Folfox4 (фторурацил, лейковорин, оксалиплатин); Folfig (лейковорин, 5-фторурацил, иринотекан); DHAP (цисплатин, цитарабин, дексаметазон), SEOP (циклофосфамид, эприрубицин, винкристин, преднизон), CNOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон), FLAG (флударабин, цитарабин, филграстим), M&P (митоксантрон + преднизон или мелфалан + преднизон), ABMC (доксорубицин, кармустин, мелфалан, циклофосфамид), ICE (инфосфамид, карбоплатин и этопозид), DVP (даунорубицин, винкристин и преднизон), ATRA (политрансретиноевая кислота), ABVD (блеомицин, дакарбазин, доксорубицин и винкристин), COP (циклофосфамид, винкристин и преднизон), VAD (винкристин, адриамицин и дексаметазон) и MOPP (хлорметин, преднизон, прокарбазин и винкристин).

Цитотоксические вещества сами или в наборе являются либо коммерчески доступными, либо могут быть приготовлены стандартными процедурами, описанными в литературе.

Полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензида может быть применен в фармацевтически эффективном количестве вместе с одним или более этих цитотоксических веществ одновременно, отдельно или последовательно.

Количества ("фармацевтически эффективное количество") комбинированных активных веществ, которые будут вводиться, изменяется в широком диапазоне и зависит от состояния, которое будет лечиться, и способа введения. Они могут охватывать любое количество, эффективное для намеченного лечения. Определение "фармацевтически эффективное количество" комбинированного активного вещества находится в пределах компетенции специалиста в данной области техники.

Такие комбинации, которые содержат полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензида вместе с цитотоксическими и/или цитостатическими веществами, также являются объектом текущего изобретения.

Примеры

Пример 1. Способ получения N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамид, форма полиморф В.

30 кг сырого N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензида (MS-275, сырой) помещали в химический реактор и добавляли приблизительно 300 кг воды (суспендировали). К этой реакционной смеси добавляли приблизительно 18 кг соляной кислоты, 36% (мас./мас.), разведенной приблизительно в 66 кг воды, поддерживая внутреннюю температуру постоянной ниже 5°C. Контролируя внутреннюю температуру, добавляли 15 кг активированного угля и реакционную смесь перемешивали на протяжении приблизительно 10 ч.

После этого времени реакции реакционный раствор отфильтровывали, чтобы удалить активированный уголь из раствора, и соответственно промывали приблизительно 90 кг воды.

Определяли чистоту N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензида. Если чистота была недостаточной, снова добавляли 15 кг активированного угля к фильтрату и перемешивали на протяжении дополнительных 10 ч и снова фильтровали реакционный раствор, чтобы удалить активированный уголь из раствора и соответственно промывали приблизительно 90 кг воды.

Поддерживая внутреннюю температуру ниже 5°C, pH реакционной смеси регулировали до ≥ 8 путем применения разведенного раствора гидроксида натрия. После такой обработки продукт N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамид, который был осажден, промывали приблизительно 120 кг воды и приблизительно 68 кг этанола.

Осадок потом сушили при температуре между 30-60°C. После того как осадок был высушен, его

суспендировали в смеси 5 частей (например, приблизительно 63 кг) этанола и 7 частей (например, приблизительно 111 кг) воды и нагревали до 40-90°C на протяжении 5 ч. После этого времени реакции реакционную смесь охлаждали. Осадок промывали приблизительно 120 кг воды и приблизительно 52 кг этанола.

Продукт N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамид сушили при температуре между 30-60°C.

Выход 9-24 кг (30-80% от теоретического).

Температура плавления: 156-158°C.

Пример 2. Анализ полиморфов N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида и аморфной фазы посредством дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

ДСК линии были записаны со скоростью нагревания 5 К/мин в алюминиевом чане под атмосферой азота. Определенные температуры плавления трех полиморфов приведены в следующей ниже табл. 1.

Таблица 1

<u>полиморф А</u>	<u>полиморф В</u>	<u>полиморф С</u>
160 °C ± 1 К	157 °C ± 1 К	152 °C – 155 °C

В соответствии со знаниями квалифицированного специалиста в данной области техники определенная температура плавления зависит от экспериментальных условий, в особенности от применяемой скорости нагревания. К тому же температура плавления зависит от химической чистоты материала. Приведенная температура плавления была определена на партиях с чистотой по меньшей мере 98,5%.

Пример 3. Анализ N-полиморфов (2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида и аморфной фазы посредством рентгеновской порошковой дифрактометрии.

Данные рентгеновской порошковой дифрактометрии были записаны при комнатной температуре с использованием германий-монохроматизированного CuK α 1-излучения ($\lambda=1,5406$ Å). 2 θ сканирования были выполнены с использованием малого линейного позиционно-чувствительного детектора с угловой разрешающей способностью 0,08° между 3°≤2 θ ≤35° (ширина шага 0,5°) при комнатной температуре.

2 θ значения выраженных отражений трех полиморфов в порошковой рентгенограмме приведены в следующей ниже табл. 2.

Таблица 2

<u>полиморф А</u>	<u>полиморф В</u>	<u>полиморф С</u>
18.4	9.2	17.7
18.8	18.1	18.4
19.1	19.4	18.8
20.9	20.0	19.2
22.6	20.4	20.0
26.4	21.1	22.0
26.7	22.1	22.3
27.2	25.8	23.2
	27.4	23.4

Обычному квалифицированному специалисту в данной области техники будет понятно, что дифракционная рентгенограмма может быть получена с погрешностью измерения, которая зависит от условия измерения. В особенности главным образом известно, что интенсивность дифракционной рентгенограммы может колебаться в зависимости от внешнего вида кристалла материала и используемых условий измерения. Кроме того, погрешность измерения угла дифракции θ для обычной дифракционной рентгенограммы при данной температуре составляет как правило около $\pm 0,1^\circ$, и такой угол погрешности измерений должен быть принят во внимание в части, касающейся углов дифракции. Таким образом, любая форма кристалла, которая обеспечит дифракционные рентгенограммы, которые в значительной степени идентичны таким же, которые раскрыты в сопроводительных чертежах, попадают в область настоящего изобретения.

Пример 4. Анализ полиморфов N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида и аморфной фазы посредством спектроскопии КР с Фурье-преобразованием.

Спектры КР с Фурье-преобразованием были записаны с использованием разрешения 2 и 64 sans (нейтронное малоугловое рассеяние) при мощности лазера 250 мВт.

Результаты анализов Рамана показаны в табл. 3. Данные демонстрируют волновые числа (см⁻¹) ха-

рактической области в спектрах КР с Фурье-преобразованием полиморфа А, полиморфа В и полиморфа С и аморфной фазы.

Таблица 3

Волновое число характеристической области FT-Рамана (см ⁻¹)			
полиморф А	полиморф В	полиморф С	Аморфная фаза
3061	3075	3076	3062
3048	3063	3050	1649
1613	1639	1629	1613
1262	1613	1613	1598
1041	1328	1329	1322
1034	1299	1311	1256
936	1293	1297	1041
908	1040	1040	907
893	1033	908	776
776	916	783	
	902	775	
	778		

В соответствии со знаниями квалифицированного специалиста в данной области техники, приемлемый допуск для смещения волнового числа составляет ± 2 см⁻¹ зависящий от применяемого оборудования и условий измерений. Таким образом, любая форма твердого состояния, которая обеспечит спектры КР с Фурье-преобразованием, которые в значительной степени являются идентичными таким же, которые раскрыты в сопроводительных чертежах, попадают в область настоящего изобретения.

Пример 5. Анализ полиморфа В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбонил-аминометил]бензамида посредством ИК-спектроскопии.

ИК спектры полиморфа В были записаны с использованием диффузного отражения (KBr) и ATR. Главные инфракрасные области спектра и их выделения собраны в следующей ниже табл. 4.

Таблица 4

Волновое число характерной ИК области полиморфа В (см ⁻¹)	
KBr	ATR
3349, 3311, 3216	3349, 3309
1705	1702
1641	1638
1262	1260
751	749

В соответствии со знаниями квалифицированного специалиста в данной области техники приемлемый допуск для смещения волнового числа составляет ± 2 см⁻¹, зависящий от применяемого оборудования и условий измерений. Таким образом, любая форма твердого состояния, которая обеспечит спектры КР с Фурье-преобразованием, которые в значительной степени являются идентичными таким же, которые раскрыты в сопроводительных чертежах, попадают в область настоящего изобретения.

Пример 6. Биологическая активность полиморфа В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинотетил]бензамида в DU-145 модели человеческого рака предстательной железы у безтимусной мыши.

Безтимусная мышь была перорально обработана после трансплантации опухоли 10, 20 или 30 мг/кг полиморфа В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинотетил]бензамида. Активное соединение применяли в 30% HPβCD. В качестве контроля среда ДМСО/этанол 1:1 в 0,085% Mupj/NaCl/30% HPβCD была использована. Рост опухоли был определен спустя от 27 до 56 дней после трансплантации опухоли.

Результаты этого эксперимента показаны на фиг. 8.

Согласно результатам можно видеть, что существует чистое ингибирование в отношении роста опухоли, если применен полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинотетил]бензамида.

Описание чертежей

Фиг. 1 показывает ДСК линию полиморфа А и полиморфа В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинотетил]бензамида (MS-275);

фиг. 2 показывает ДСК линию полиморфа С N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинотетил]бензамида (MS-275);

фиг. 3 показывает ДСК линию аморфной фазы N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинотетил]бензамида (MS-275);

фиг. 4 показывает порошковую рентгенограмму полиморфа А N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-

ил)метоксикарбониламинометил]бензамида (MS-275);

фиг. 5 показывает порошковую рентгенограмму полиморфа В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида (MS-275);

фиг. 6 показывает порошковую рентгенограмму полиморфа С N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида (MS-275);

фиг. 7 показывает порошковую рентгенограмму аморфной фазы N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида (MS-275);

фиг. 8 показывает спектр КР с Фурье-преобразованием полиморфа А N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида (MS-275);

фиг. 9 показывает спектр КР с Фурье-преобразованием полиморфа В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида (MS-275);

фиг. 10 показывает спектр КР с Фурье-преобразованием полиморфа С N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида (MS-275);

фиг. 11 показывает спектр КР с Фурье-преобразованием аморфной фазы N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида (MS-275);

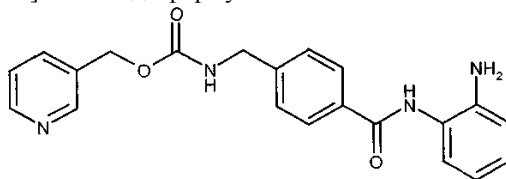
фиг. 12 показывает ИК-спектр (KBr) полиморфа В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида (MS-275) и главные инфракрасные области спектра и их выделения;

фиг. 13 показывает ИК-спектр (ATR) полиморфа В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида (MS-275) и главные инфракрасные области спектра и их выделения;

фиг. 14 показывает биологическую активность изобретательного полиморфа В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида (MS-275) (ZK 244894), примененного в разных концентрациях в отношении контрольного (среда-ДМСО).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

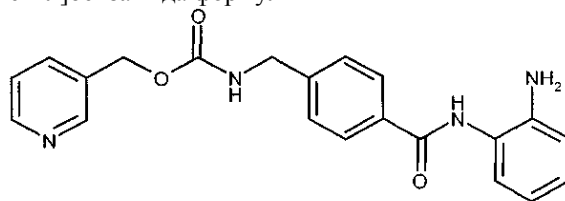
1. Кристаллический полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида формулы I



(I),

отличающийся тем, что его рентгеновская дифрактограмма имеет отражения при $2\theta=21,1$, $20,4$ и 274° ; спектр КР имеет области при 902 , 3063 , 1639 и 916 см^{-1} ; ИК (ATR) спектр имеет области при 3309 , 1702 , 1638 , 1260 и 749 см^{-1} ; ИК (KBr) спектр имеет области при 3311 , 1705 , 1641 , 1262 и 751 см^{-1} .

2. Способ получения кристаллического полиморфа В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида формулы I



(II),

отличающийся тем, что

а) сырой N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамид суспендируют в воде и добавляют разведенную соляную кислоту в реакционную смесь при постоянной внутренней температуре химического реактора ниже 5°C ,

б) к упомянутой реакционной смеси добавляют активированный уголь и реакционную смесь затем перемешивают на протяжении 1-20 ч при температуре ниже 5°C ,

с) фильтруют, чтобы удалить активированный уголь из раствора и промывают водой,

д) поддерживая внутреннюю температуру реактора ниже 5°C , регулируют pH реакционной смеси до ≥ 8 разведенным раствором гидроксида натрия,

е) получаемый осажденный N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамид промывают водой и этанолом и сушат,

ф) осадок суспендируют в смеси этанола и воды и нагревают до температуры $40-90^\circ\text{C}$ на протяже-

нии от 1 до 10 ч,

г) после охлаждения смесь, получаемый осадок промывают водой и этанолом, чтобы получить чистый полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида, который далее сушат при температуре между 30-60°C.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что повторяют стадию б) и стадию с), если чистота N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида после стадии с) является недостаточной.

4. Кристаллический полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида по п.1, отличающийся тем, что он получен способом по п.2 или 3.

5. Кристаллический полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида по п.1, отличающийся тем, что его рентгеновская дифрактограмма имеет отражение при $2\theta=21,1^\circ$.

6. Кристаллический полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида по п.1, отличающийся тем, что его рентгеновская дифрактограмма имеет отражения при $2\theta=21,1, 20,4$ и $27,4^\circ$.

7. Кристаллический полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида по п.1, отличающийся тем, что спектр КР имеет полосу при 902 см^{-1} .

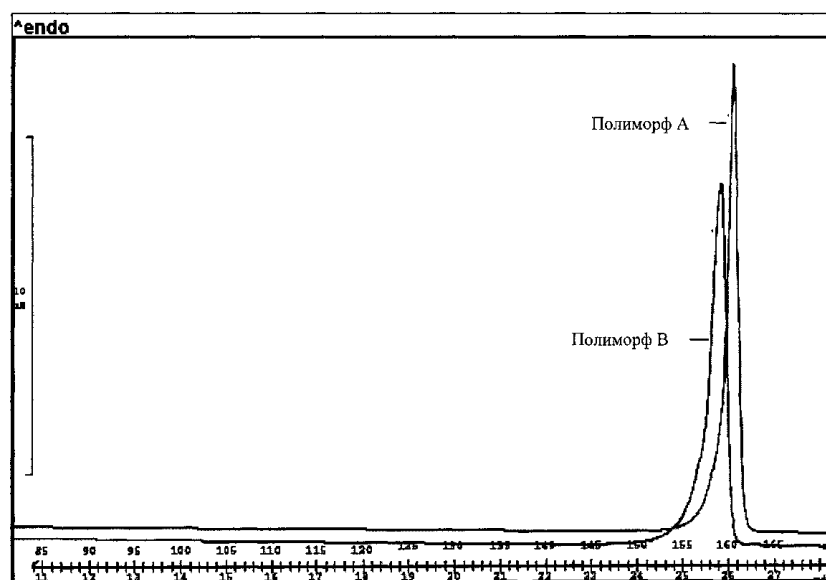
8. Кристаллический полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида по п.1, отличающийся тем, что спектр КР имеет полосы при $3063, 1639, 916$ и 902 см^{-1} .

9. Кристаллический полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида по п.1, отличающийся тем, что ИК-спектр (ATR) имеет полосы при $3309, 1702, 1638, 1260$ и 749 см^{-1} .

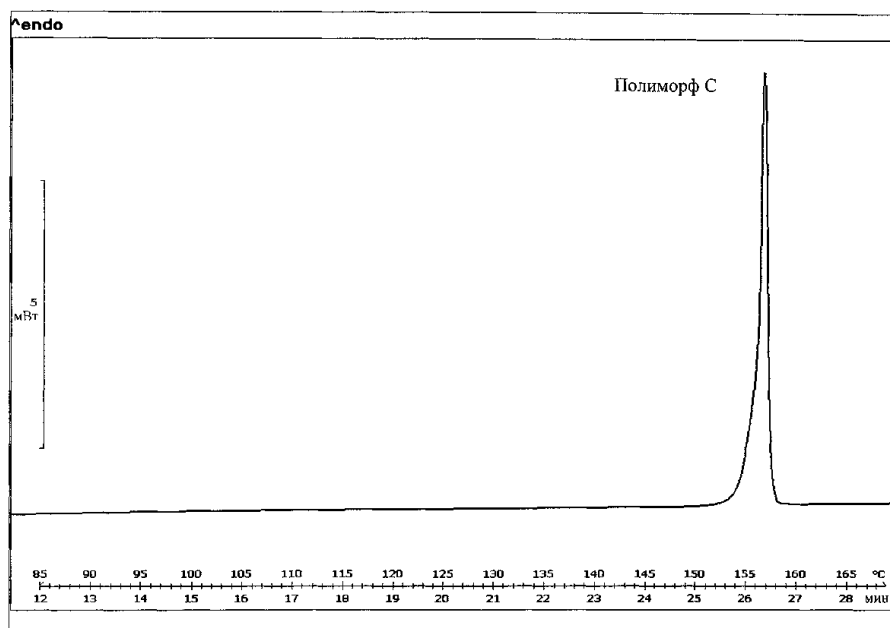
10. Кристаллический полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида по п.1, отличающийся тем, что ИК-спектр (KBr) имеет полосы при $3311, 1705, 1641, 1262$ и 751 см^{-1} .

11. Применение полиморфа В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида по п.1 для получения лекарственного средства для лечения злокачественных опухолей, аутоиммунных заболеваний, дерматологических заболеваний и паразитарных заболеваний.

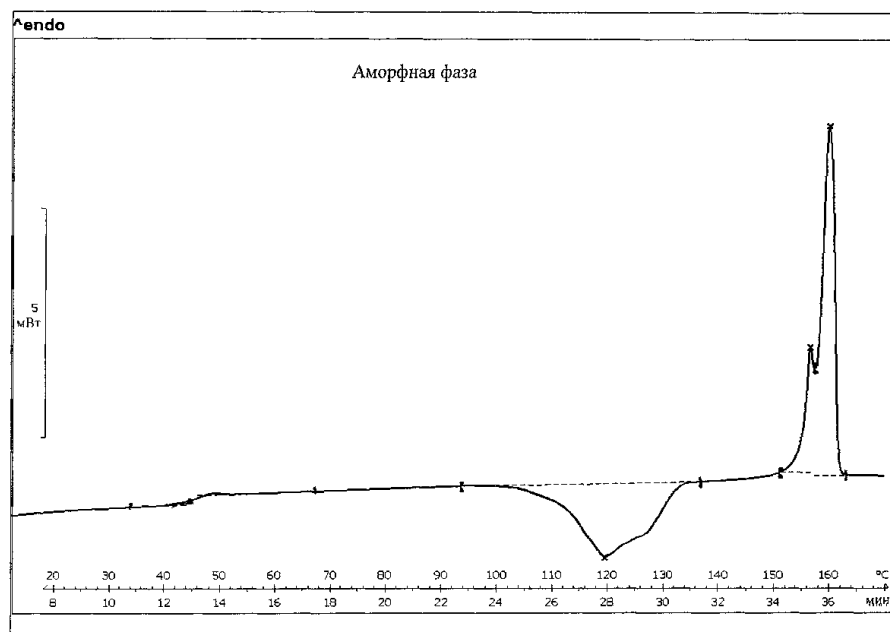
12. Композиция, содержащая полиморф В N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-ил)метоксикарбониламинометил]бензамида по п.1 один или в комбинации с фармацевтически приемлемым разбавителем и/или носителем.



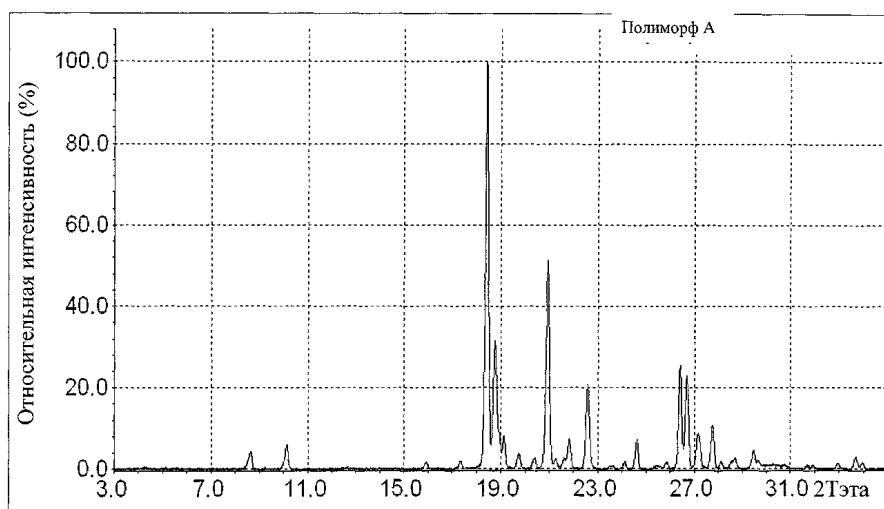
Фиг. 1



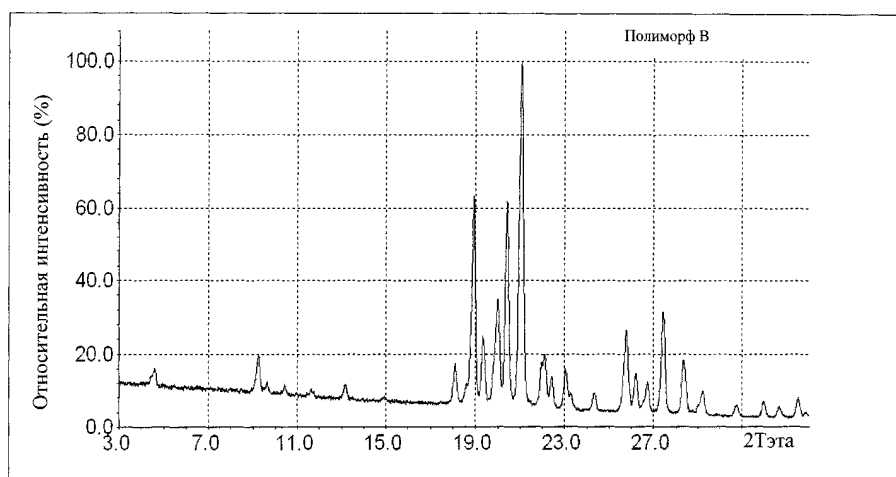
Фиг. 2



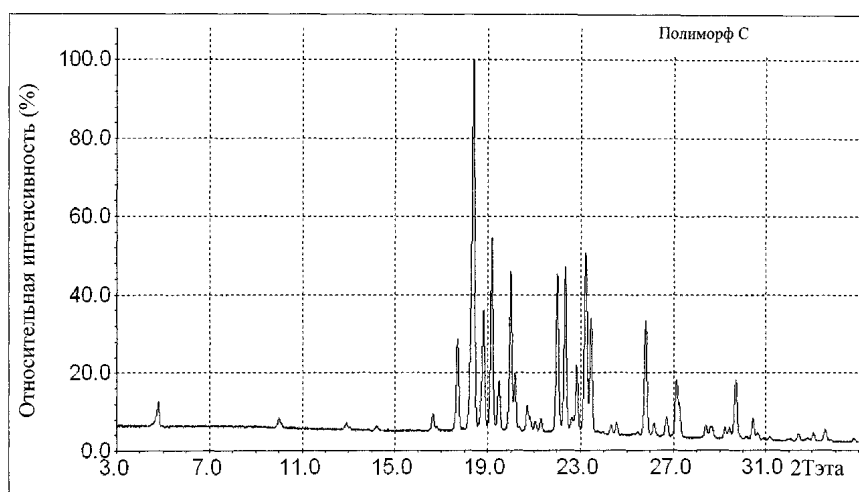
Фиг. 3



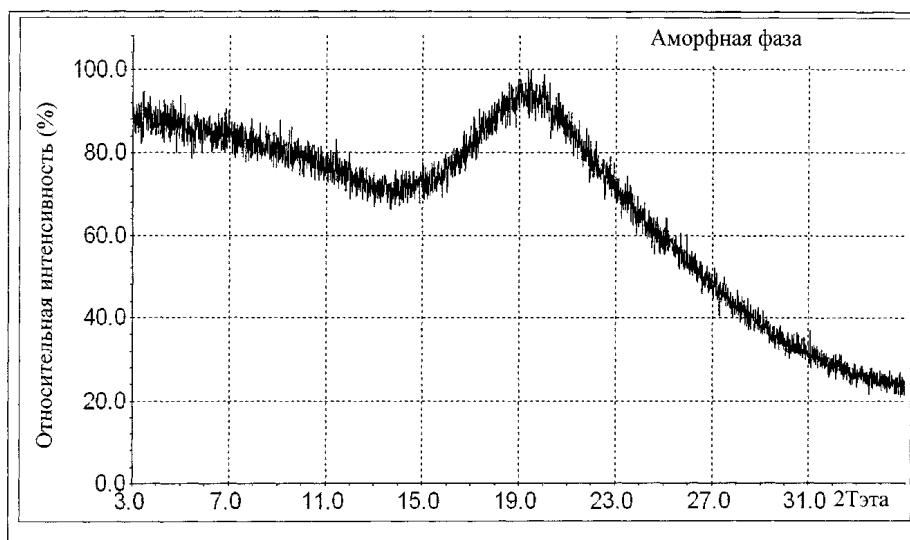
Фиг. 4



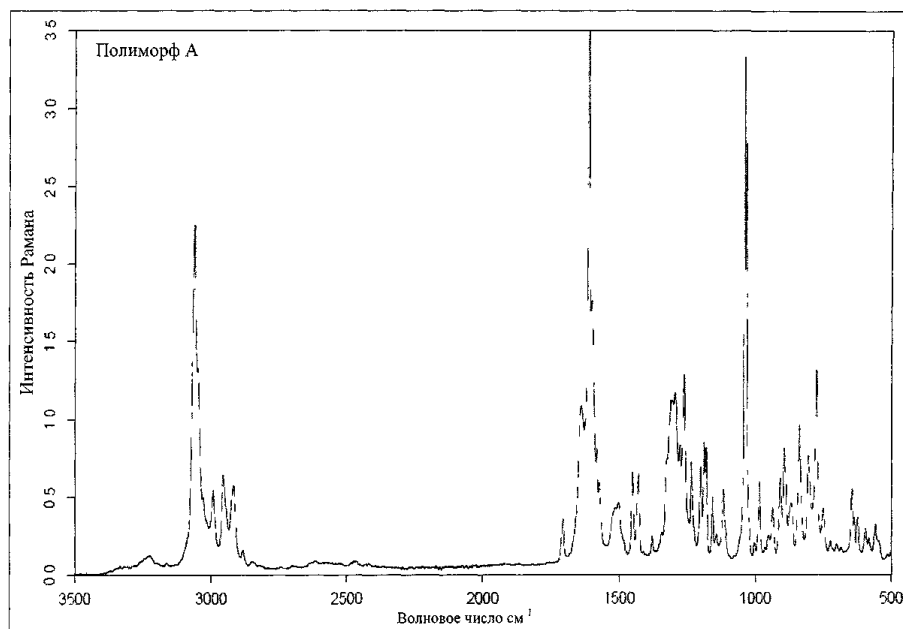
Фиг. 5



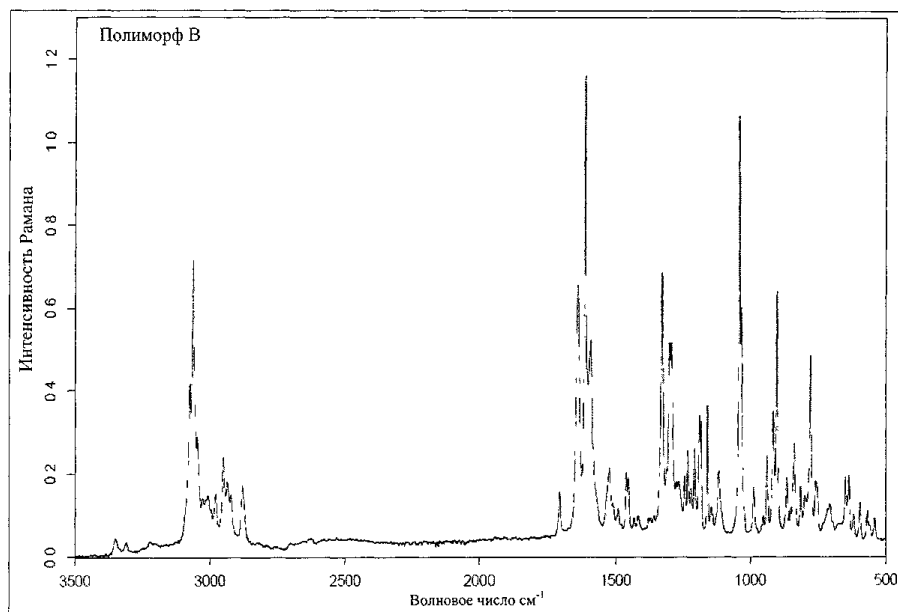
Фиг. 6



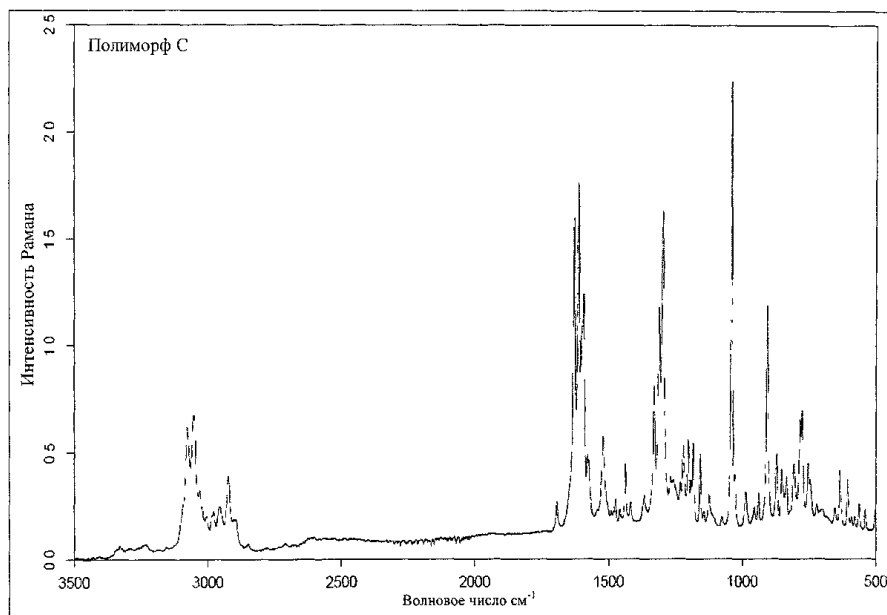
Фиг. 7



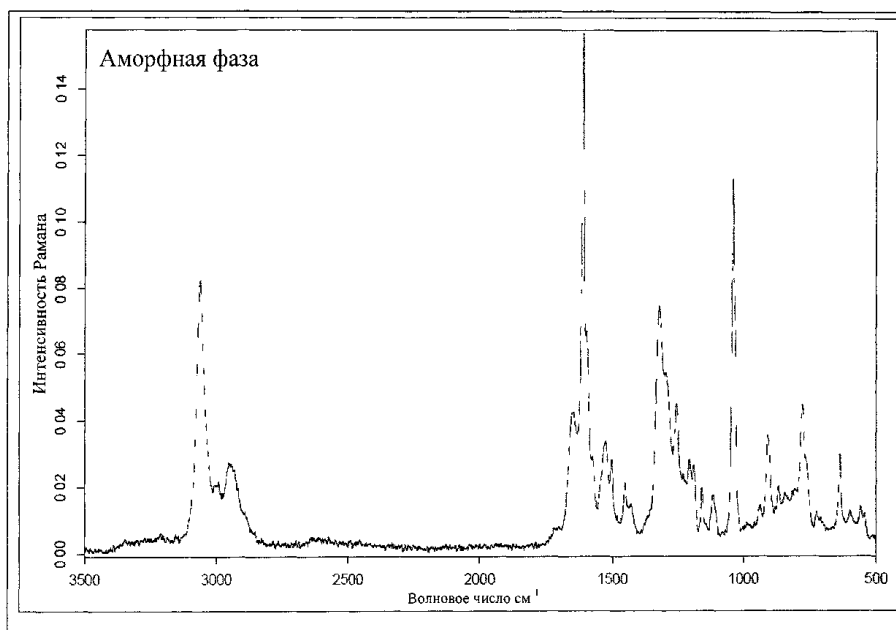
Фиг. 8



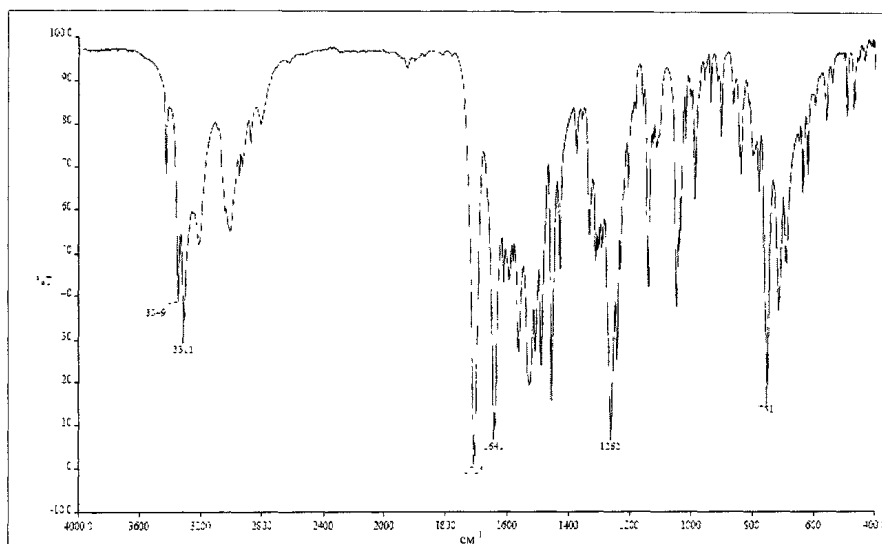
Фиг. 9



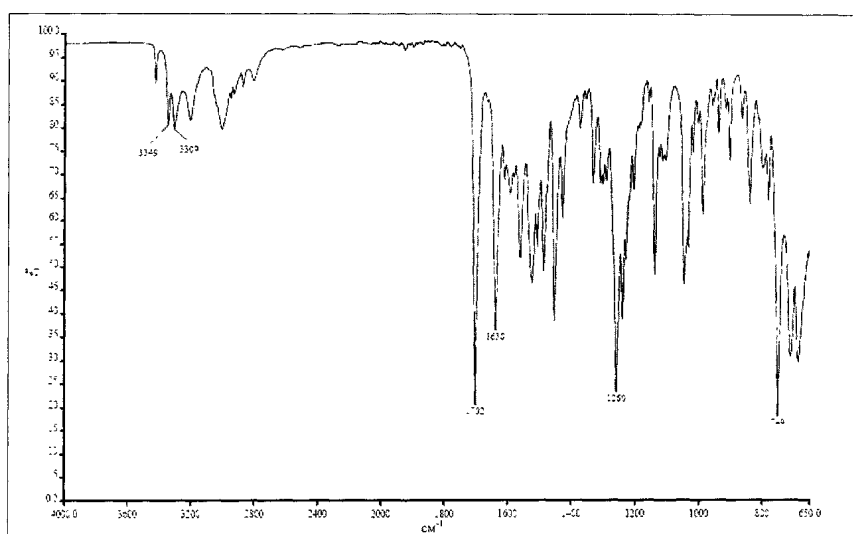
Фиг. 10



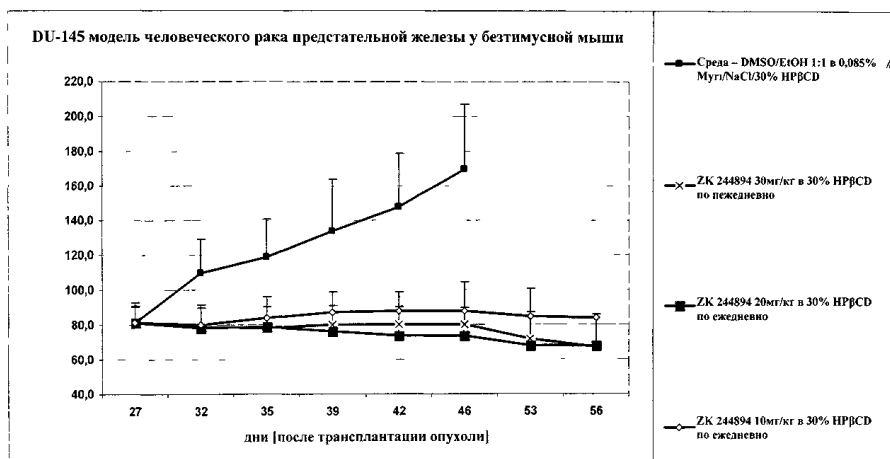
Фиг. 11



Фиг. 12



Фиг. 13



Фиг. 14



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2