

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2020130050, 15.02.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

15.02.2018 US 62/631,171;

15.02.2018 US 62/631,174

(43) Дата публикации заявки: 15.03.2022 Бюл. № 8

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 15.09.2020

(86) Заявка РСТ:

US 2019/018225 (15.02.2019)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2019/168688 (06.09.2019)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

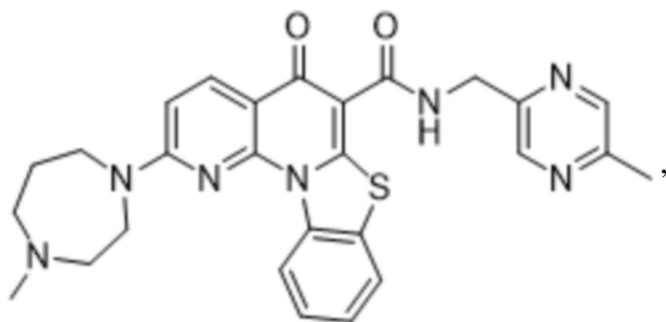
СЭНЬХВА БАЙОСАЙЕНСИЗ, ИНК. (TW)

(72) Автор(ы):

ЛЮ, Хшиоу-Тинг (US),**СУНГ, Джон (US)**(54) **АНАЛОГИ ХИНОЛОНОВ И ИХ СОЛИ, КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция, содержащая Соединение I:



I

или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват; где композиция содержит менее примерно 1% примесей.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что композиция представляет собой твердую композицию, содержащую лиофилизированное Соединение I или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

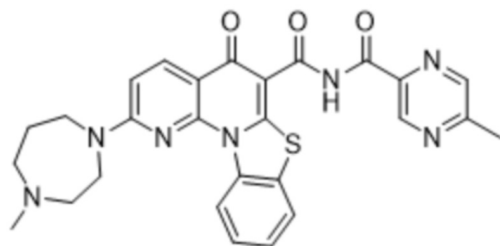
3. Фармацевтическая композиция по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что композиция содержит менее примерно 1% примесей после хранения композиции при температуре

в диапазоне от примерно 2°C до примерно 30°C в течение 1 месяца.

4. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, отличающаяся тем, что композиция содержит менее 1% примесей, возникающих в результате окисления Соединения I после хранения композиции при температуре в диапазоне от примерно 2°C до примерно 30°C в течение 1 месяца; где результат окисления Соединения I происходит по одному или нескольким углеводородам.

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, отличающаяся тем, что композиция содержит менее 0,1% примесей, возникающих в результате окисления Соединения I после хранения композиции при температуре в диапазоне от примерно 2°C до примерно 30°C в течение 1 месяца; где результат окисления Соединения I происходит по одному или нескольким углеводородам.

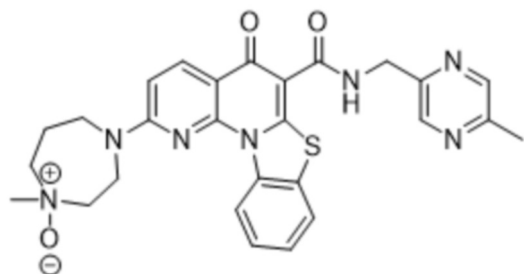
6. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что композиция содержит менее 0,1%



после того, как композиция хранится при температуре в диапазоне от примерно 2°C до примерно 30°C в течение 1 месяца.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что композиция содержит менее 0,2% примесей, возникающих в результате окисления Соединения I после хранения композиции при температуре в диапазоне от примерно 2°C до примерно 30°C в течение 1 месяца; где результат окисления Соединения I представляет собой N-оксид Соединения I.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-7, отличающаяся тем, что композиция содержит менее 0,2%



после того, как композиция хранится при температуре в диапазоне от примерно 2°C до примерно 30°C в течение 1 месяца.

9. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-8, отличающаяся тем, что композиция содержит менее примерно 1% примесей после хранения композиции при температуре в диапазоне от примерно 2°C до примерно 30°C в течение примерно 12 месяцев.

10. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-8, отличающаяся тем, что композиция содержит менее примерно 1% примесей после хранения композиции при температуре в диапазоне от примерно 2°C до примерно 30°C в течение примерно 6 месяцев.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-8, отличающаяся тем, что композиция содержит менее примерно 1% примесей после хранения композиции при температуре в диапазоне от примерно 2°C до примерно 30°C в течение примерно 3 месяцев.

12. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-11, отличающаяся тем, что композиция по существу не содержит примеси N-оксида Соединения I.

13. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 2-12, отличающаяся тем, что раствор для лиофилизирующей композиции содержит Соединение I в концентрации более чем 15 мг/мл.

14. Фармацевтическая композиция по п. 13, отличающаяся тем, что концентрация Соединения I превышает 25 мг/мл.

15. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-14, отличающаяся тем, что композиция по существу не содержит антиоксидант.

16. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-15, отличающаяся тем, что композиция по существу не содержит аскорбиновую кислоту.

17. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-16, отличающаяся тем, что композиция после восстановления фармацевтически приемлемым разбавителем обеспечивает pH в диапазоне от примерно 4 до примерно 6.

18. Фармацевтическая композиция по п. 17, отличающаяся тем, что композиция при восстановлении водой обеспечивает pH в диапазоне от примерно 4 до примерно 5,5.

19. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-18, которая демонстрирует термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), имеющую пики экзотермы при примерно $-18,23 \pm 2,0^\circ\text{C}$ и примерно $-27,26 \pm 2,0^\circ\text{C}$.

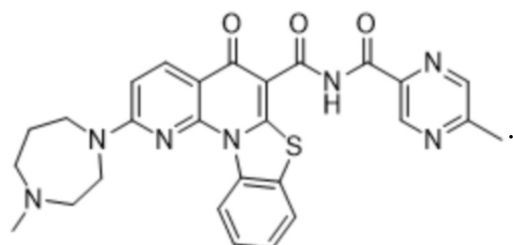
20. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-19, которая имеет содержание воды менее 1%.

21. Композиция по любому из пп. 1-20, отличающаяся тем, что композиция содержит примерно 150 мг Соединения I или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

22. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-21, отличающаяся тем, что композиция содержит менее 0,5% примесей.

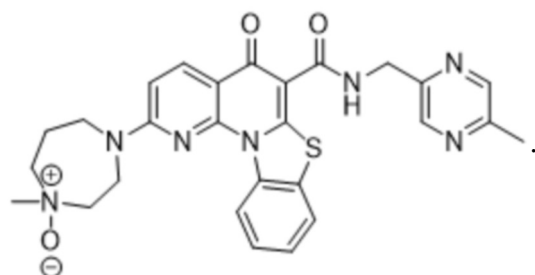
23. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-22, отличающаяся тем, что композиция содержит менее 0,3% примесей.

24. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-23, отличающаяся тем, что композиция содержит менее 0,1%



25. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-24, отличающаяся тем, что композиция содержит менее 0,2% примесей, возникающих в результате окисления Соединения I, где результат окисления Соединения I представляет собой N-оксид Соединения I.

26. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-25, отличающаяся тем, что композиция содержит менее 0,2%



27. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-26, отличающаяся тем, что

композиция содержит менее 1,2% примесей после хранения композиции при температуре в диапазоне от примерно 2°C до примерно 30°C в течение 36 месяцев.

28. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-27, отличающаяся тем, что композиция содержит менее 1,0% примесей после хранения композиции при температуре в диапазоне от примерно 2°C до примерно 30°C в течение 24 месяцев.

29. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-28, отличающаяся тем, что композиция содержит объемообразующий агент.

30. Фармацевтическая композиция по п. 29, отличающаяся тем, что объемообразующий агент выбран из одного или нескольких из группы, состоящей из сахарозы, маннита и трегалозы.

31. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 2-29, отличающаяся тем, что испытание указанных примесей проводят с использованием параметров, как в Примере 5 или Примере 10, при примерно -20°C, в диапазоне от примерно 2°C до примерно 8°C, примерно при 5°C, комнатной температуре, примерно при 25°C, примерно при 30°C, примерно при 40°C или примерно при 50°C, 14 дней после лиофилизации, 28 дней после лиофилизации, 42 дня после лиофилизации, 96 дней после лиофилизации, 6 месяцев после лиофилизации, 12 месяцев после лиофилизации, 24 месяца после лиофилизации и/или 36 месяцев после лиофилизации.

32. Фармацевтическая композиция по п. 31, отличающаяся тем, что композиция содержит менее примерно 0,5% Соединения 7 после хранения композиции при комнатной температуре в течение 3 месяцев или менее.

33. Фармацевтическая композиция по п. 31, отличающаяся тем, что композиция содержит менее примерно 0,35% Соединения 7 после хранения композиции при комнатной температуре в течение 3 месяцев или менее.

34. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что композиция представляет собой жидкую композицию, содержащую Соединение I или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

35. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что композиция представляет собой водную композицию, содержащую Соединение I или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

36. Фармацевтическая композиция по п. 34 или 35, отличающаяся тем, что композиция содержит менее примерно 1% примесей после хранения композиции при температуре в диапазоне от примерно 2°C до примерно 30°C в течение 1 месяца.

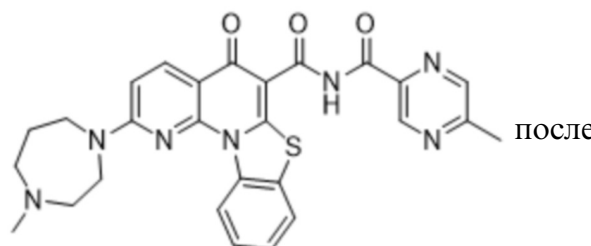
37. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 34-36, отличающаяся тем, что композиция содержит менее примерно 0,7% примесей после хранения композиции при температуре в диапазоне от примерно 2°C до примерно 30°C в течение 1 месяца.

38. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 34-37, отличающаяся тем, что композиция содержит менее примерно 1% примесей после хранения композиции при температуре в диапазоне от примерно 2°C до примерно 30°C в течение 2 месяцев.

39. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 34-38, отличающаяся тем, что композиция содержит менее примерно 1% примесей после хранения композиции при температуре в диапазоне от примерно 2°C до примерно 30°C в течение 3 месяцев.

40. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 34-39, отличающаяся тем, что

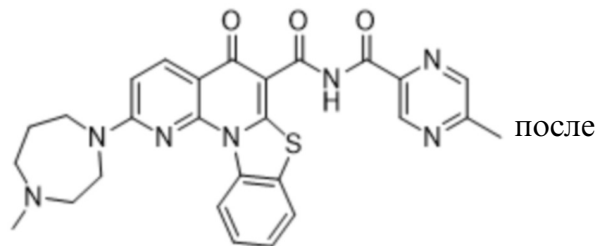
композиция содержит менее примерно 0,1%



хранения композиции при температуре в диапазоне примерно 25°C/60% относительной влажности в течение 1 месяца.

41. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 34-40, отличающаяся тем, что

композиция содержит менее примерно 0,2%



хранения композиции при температуре в диапазоне примерно 25°C/60% относительной влажности в течение 2 месяцев.

42. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 34-41, отличающаяся тем, что композиция во время приготовления содержит менее 1 ч/млн растворенного кислорода.

43. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 34-42, отличающаяся тем, что композиция содержит объемобразующий агент.

44. Фармацевтическая композиция по п. 43, отличающаяся тем, что объемобразующий агент выбран из одного или нескольких из группы, состоящей из сахарозы, маннита и трегалозы.

45. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 34-43, отличающаяся тем, что композиция имеет pH 4,5±1.

46. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 34-43, отличающаяся тем, что композиция содержит менее примерно 0,5% Соединения 7 после хранения композиции в течение 3 месяцев или менее.

47. Фармацевтическая композиция по п. 46, отличающаяся тем, что температура хранения составляет примерно 5°C, 25°C, 30°C или 40°C.

48. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 34-46, отличающаяся тем, что композиция содержит менее примерно 0,5% Соединения 10 после хранения композиции в течение 3 месяцев или менее.

49. Фармацевтическая композиция по п. 48, отличающаяся тем, что композиция содержит менее примерно 0,2% Соединения 10 после хранения композиции в течение 3 месяцев или менее при комнатной температуре.

50. Фармацевтическая композиция по п. 48, отличающаяся тем, что композиция содержит менее примерно 0,25% Соединения 10 после хранения композиции в течение 3 месяцев или менее при примерно 30°C.

51. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что композиция представляет собой жидкую композицию, содержащую Соединение I или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

52. Фармацевтическая композиция по п. 51, отличающаяся тем, что композиция содержит менее примерно 1% примесей.

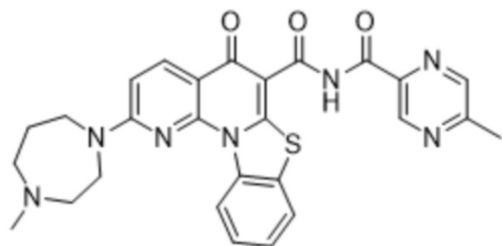
53. Фармацевтическая композиция по п. 51 или 52, отличающаяся тем, что композиция содержит менее примерно 0,5% примесей.

54. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 51-53, отличающаяся тем, что композиция содержит менее примерно 0,4% примесей, возникающих в результате окисления Соединения I после хранения твердой лиофилизированной композиции при температуре в диапазоне от примерно 2°C до примерно 30°C в течение 1 месяца.

55. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 51-54, отличающаяся тем, что композиция содержит менее 0,5% примесей после хранения твердой лиофилизированной композиции при температуре в диапазоне от примерно 2°C до примерно 30°C в течение 1 месяца.

56. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 51-55, отличающаяся тем, что композиция содержит менее 0,1% примесей, возникающих в результате окисления Соединения I после хранения твердой лиофилизированной композиции при температуре в диапазоне от примерно 2°C до примерно 30°C в течение 1 месяца; где результат окисления Соединения I происходит по одному или нескольким углеводородам.

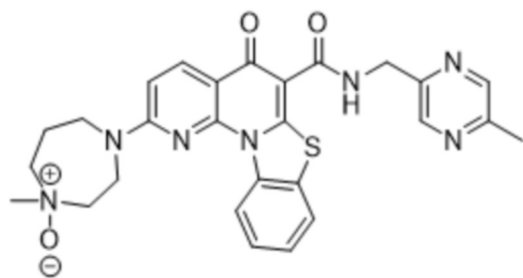
57. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 51-56, отличающаяся тем, что композиция содержит менее 0,1%



после хранения твердой лиофилизированной композиции при температуре в диапазоне от примерно 2°C до примерно 30°C в течение 1 месяца.

58. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 51-57, отличающаяся тем, что композиция содержит менее 0,2% примесей, возникающих в результате окисления Соединения I после хранения композиции при температуре в диапазоне от примерно 2°C до примерно 30°C в течение 1 месяца; где результат окисления Соединения I представляет собой N-оксид Соединения I.

59. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 51-58, отличающаяся тем, что композиция содержит менее 0,2% соединения

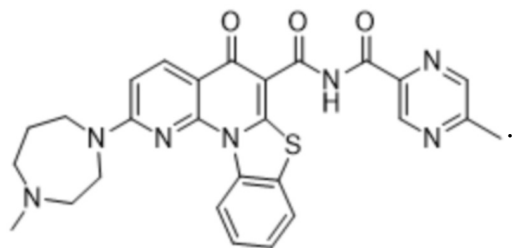


после хранения твердой лиофилизированной

композиции при температуре в диапазоне от примерно 2°C до примерно 30°C в течение 1 месяца.

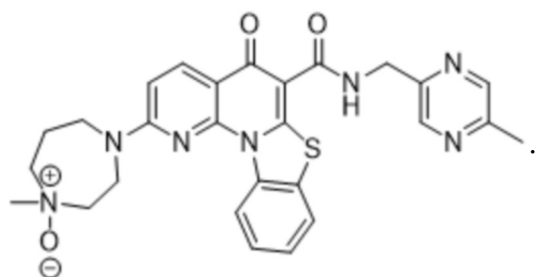
60. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 51-59, отличающаяся тем, что композиция содержит менее 0,3% примесей.

61. Фармацевтическая композиция по п. 60, отличающаяся тем, что композиция содержит менее 0,1%



62. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 51-61, отличающаяся тем, что композиция содержит менее 0,2% примесей, возникающих в результате окисления Соединения I, где результат окисления Соединения I представляет собой N-оксид Соединения I.

63. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 51-62, отличающаяся тем, что композиция содержит менее 0,2%



64. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 51-63, отличающаяся тем, что композиция содержит Соединение I в концентрации примерно ≥ 15 мг/мл.

65. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 51-64, отличающаяся тем, что композиция содержит Соединение I в концентрации примерно ≥ 25 мг/мл.

66. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 51-65, отличающаяся тем, что композиция содержит объемобразующий агент.

67. Фармацевтическая композиция по п. 66, отличающаяся тем, что объемобразующий агент выбран из одного или нескольких из группы, состоящей из сахарозы, маннита и трегалозы.

68. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 51-67, отличающаяся тем, что композиция по существу не содержит N-оксидного разрушителя Соединения I.

69. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 51-68, отличающаяся тем, что композиция по существу не содержит антиоксиданта.

70. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 51-69, отличающаяся тем, что композиция обеспечивает pH в диапазоне от примерно 4 до примерно 6.

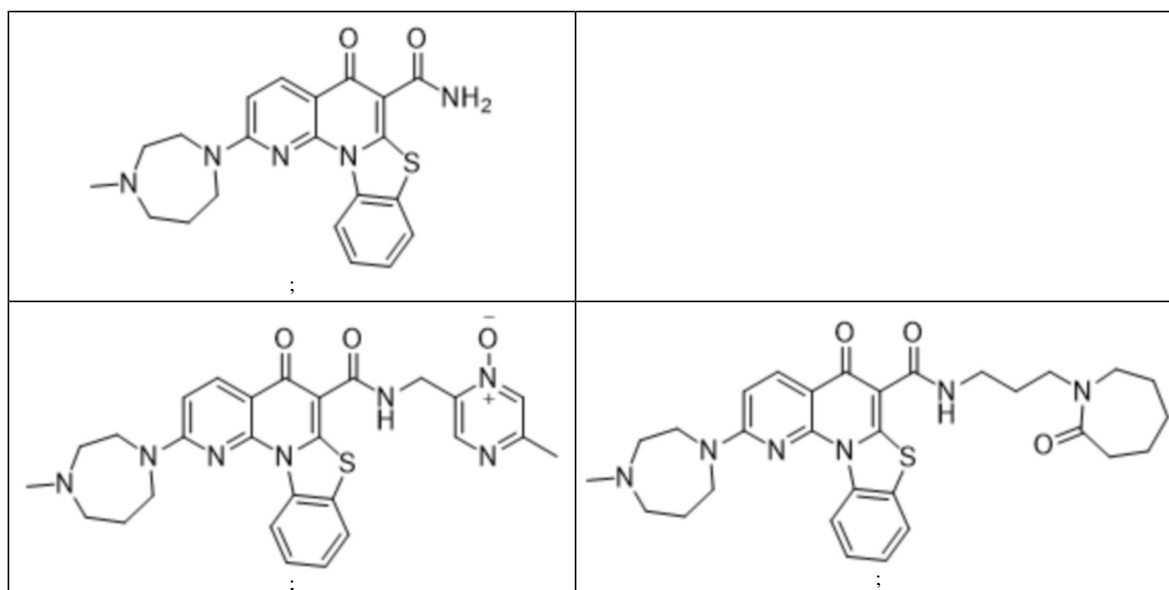
71. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 51-70, отличающаяся тем, что композиция обеспечивает pH в диапазоне от примерно 4 до примерно 5,5.

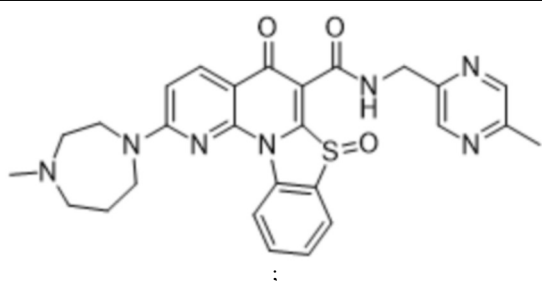
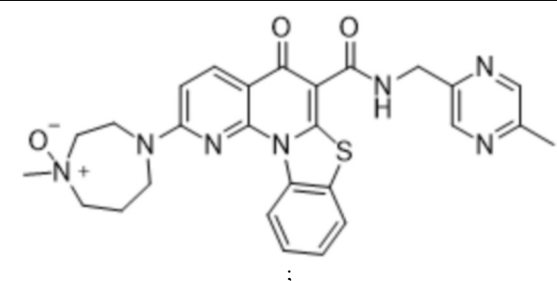
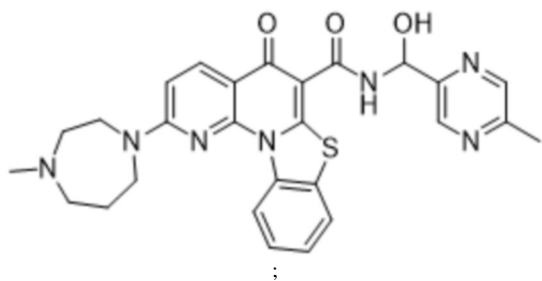
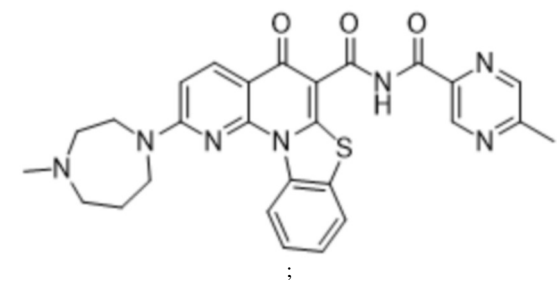
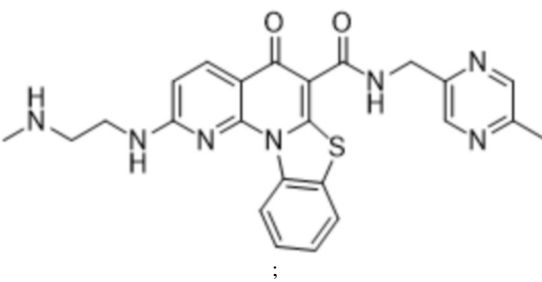
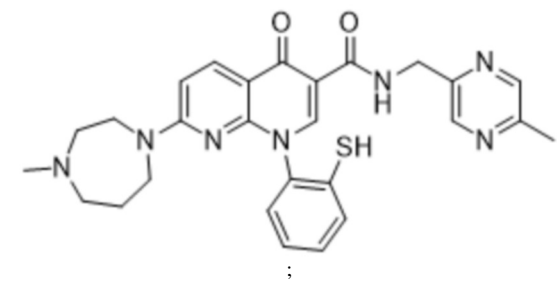
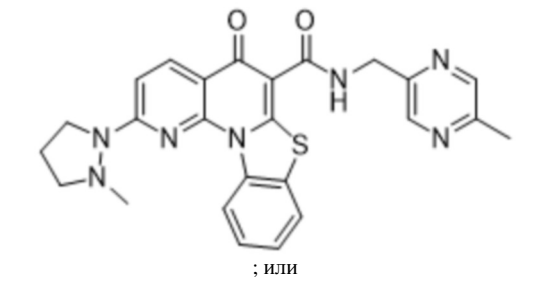
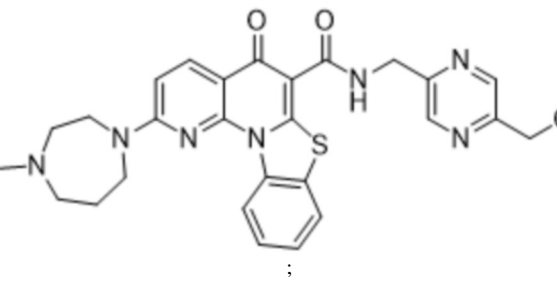
72. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 51-71, отличающаяся тем, что композиция содержит примерно 150 мг Соединения I или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

73. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 51-72, отличающаяся тем, что композиция находится во флаконе.

74. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 51-73, отличающаяся тем, что композиция дополнительно разведена в пакете для I.V. (внутривенного) раствора/ жидкости или для раствора для капельниц.

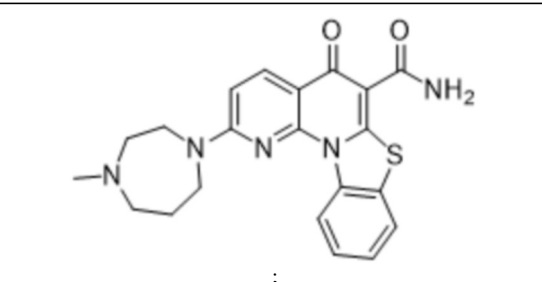
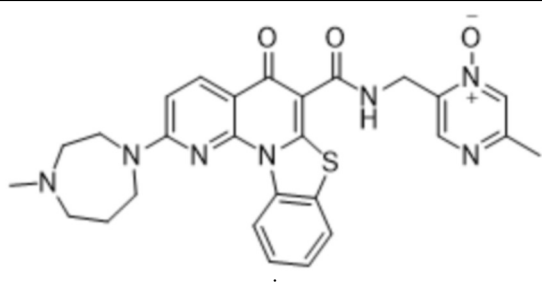
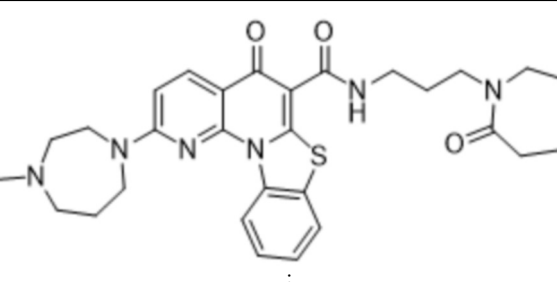
75. Соединение, выбранное из:

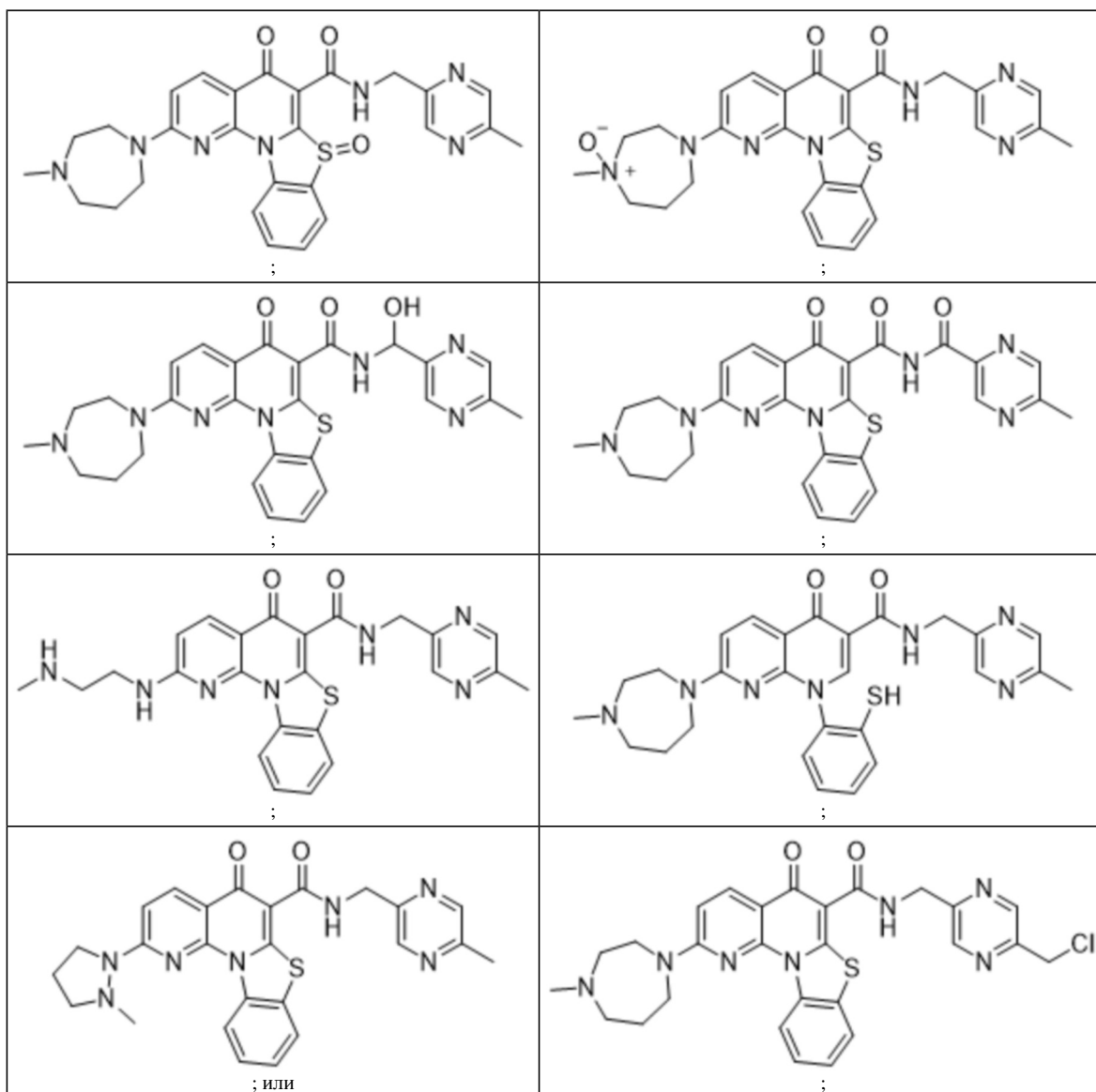


	
;	;
	
;	;
	
;	;
	
;	;

или его фармацевтически приемлемой соли.

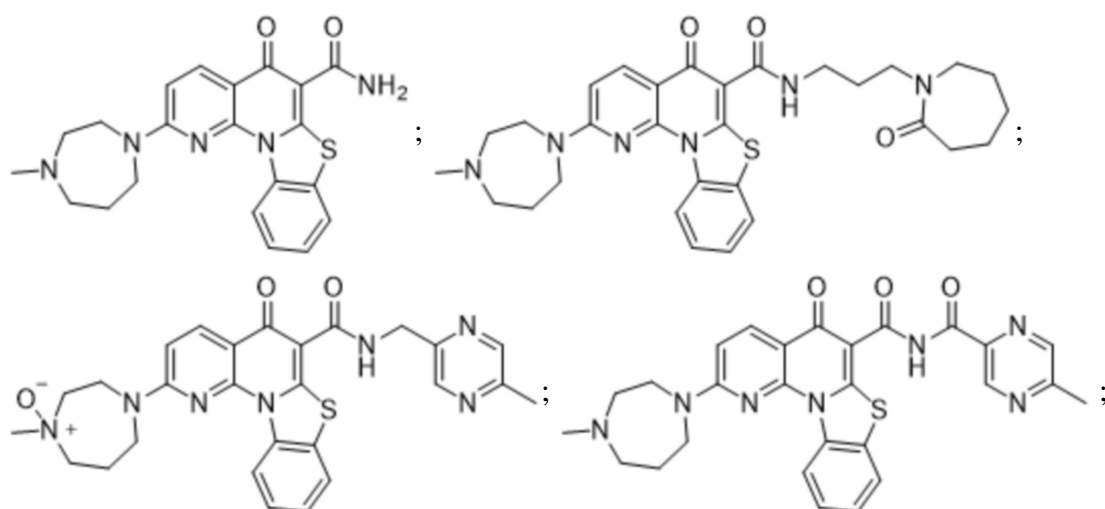
76. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый наполнитель и соединение, выбранное из:

	
;	
	
;	;



или его фармацевтически приемлемой соли.

77. Фармацевтическая композиция по п. 76, отличающаяся тем, что соединение представляет собой

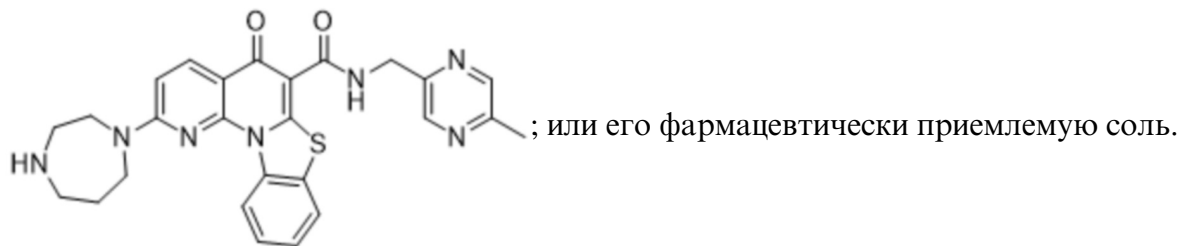


или его фармацевтически приемлемой соли.

78. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(а) фармацевтически приемлемый наполнитель; и

(b) практически чистое соединение, имеющее структуру



79. Фармацевтическая композиция по п. 78, отличающаяся тем, что соединение имеет чистоту около 95%.

80. Фармацевтическая композиция по п. 78 или 79, отличающаяся тем, что соединение демонстрирует чувствительность к линии нулевых клеток BRCA2 по сравнению с линией клеток BRCA2 дикого типа.

81. Фармацевтическая композиция по п. 79, отличающаяся тем, что чувствительность нулевой линии клеток BRCA2 по меньшей мере в два раза выше, чем чувствительность линии клеток BRCA2 дикого типа.

82. Фармацевтическая композиция по п. 79, отличающаяся тем, что чувствительность линии нулевых клеток BRCA2 по меньшей мере в двадцать раз выше, чем чувствительность линии клеток BRCA2 дикого типа.

83. Фармацевтическая композиция по п. 79, отличающаяся тем, что чувствительность линии нулевых клеток BRCA2 по меньшей мере в двести раз выше, чем линии клеток BRCA2 дикого типа.

84. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 78-83, дополнительно содержащая по меньшей мере один фармацевтически активный агент.

85. Фармацевтическая композиция по п. 83, отличающаяся тем, что по меньшей мере один фармацевтически активный агент представляет собой ингибитор PARP или ингибитор CDK.

86. Фармацевтическая композиция по п. 85, отличающаяся тем, что ингибитор PARP представляет собой 4-(3-(1-(циклопропанкарбонил)пиперазин-4-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (олапариб, AZD2281, Ku-0059436), 2-[(2R)-2-метилпирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-4-карбоксамид (велипариб, ABT-888), (8S,9R)-5-фтор-8-(4-фторфенил)-9-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-8,9-дигидро-2H-пиридо[4,3,2-де]фталазин-3(7H)-он (талазопариб, BMN 673), 4-иод-3-нитробензамид (инипариб, BSI-201), 8-фтор-5-(4-(метиламино)метил)фенил-3,4-дигидро-2H-азепино [5,4,3-cd]индол-1(6H)-он фосфорная кислота (рукапариб, AG-014699, PF-01367338), 2-[4-[(диметиламино)метил]фенил]-5,6-дигидроимидазо[4,5,1-jk][1,4]бензодиазепин-7(4H)-он (AG14361), 3-аминобензамид (INO-1001), 2-(2-фтор-4-((S)-пирролидин-2-ил)фенил)-3H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид (A-966492), N-(5,6-дигидро-6-оксо-2-фенантридинил)-2-ацетамид гидрохлорид (PJ34, PJ34 HCl), МК-4827, 3,4-дигидро-4-оксо-3,4-дигидро-4-оксо-N-[(1S)-1-фенилэтил]-2-хиназолинпропанамид (ME0328), 5-(2-оксо-2-фенилэтокси)-1(2H)-изохинолинон (UPF-1069) или 4-[[4-фтор-3-[(4-метокси-1-пиперидинил)карбонил]фенил]метил]-1(2H)-фталазинон (AZD 2461).

87. Фармацевтическая композиция по п. 85, отличающаяся тем, что ингибитор CDK представляет собой AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, флавопиридол, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, селициклиб (CYC202, R-росковитин), ZK-304709 AT7519M, P276-00, SCH 727965, AG-024322, LEE011, LY2835219, P1446A-05, BAY 1000394, SNS-032, или 5-((3-хлорфенил)амино)бензо [c][2,6]нафтиридин-8-карбоновую кислоту.

88. Способ лечения или ослабления нарушения пролиферации клеток у субъекта, при этом указанный способ включает введение субъекту, который в этом нуждается,

терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции по любому из пп. 1-87.

89. Способ по п. 88, отличающийся тем, что указанный рак выбран из группы, состоящей из: гемового рака, колоректального рака, рака груди, рака легких, рака печени, рака яичников, рака шейки матки, саркомы Юинга, рака поджелудочной железы, рака лимфатических узлов, рака толстой кишки, рака простаты, рака мозга, рака головы и шеи, рака кожи, рака почек, остеосаркома, рака сердца, рака матки, злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта и карциномы гортани и полости рта.

90. Способ по п. 89, отличающийся тем, что указанный гемовый рак выбран из группы, состоящей из лейкемии, лимфомы, миеломы и множественной миеломы.

91. Способ по п. 88, отличающийся тем, что субъект имеет мутацию в гене репарации ДНК.

92. Способ по п. 88, отличающийся тем, что рак представляет собой мутантный BRCA или BRCA-подобный мутантный рак.

93. Способ по п. 88, отличающийся тем, что рак представляет собой рак с мутацией BRCA2.

94. Способ по п. 92, отличающийся тем, что мутантный BRCA или BRCA-подобный мутантный рак представляет собой рак груди, рак яичников, рак поджелудочной железы или рак простаты.

95. Способ по п. 88, отличающийся тем, что рак представляет собой рак с дефицитом BRCA2 или BRCA1.

96. Способ по п. 88, отличающийся тем, что рак представляет собой рак с дефицитом BRCA2.

97. Способ по любому из пп. 88-96, отличающийся тем, что субъектом является человек.

98. Способ по п. 97, отличающийся тем, что мутация BRCA или BRCA-подобная мутация представляет собой мутацию BRCA2.

99. Способ по любому из пп. 88-97, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-74 содержит от около 25 мг до около 850 мг Соединения I или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата на площадь поверхности тела субъекта (m^2).

100. Способ по любому из пп. 88-97, отличающийся тем, что способ дополнительно включает совместное введение одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов и/или лучевую терапию.

101. Способ по п. 100, отличающийся тем, что указанный один или несколько дополнительных терапевтических агентов представляют собой противоопухолевое средство или иммунотерапевтическое средство.

102. Способ ингибирования транскрипции Pol I у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 1-74.

103. Способ стабилизации G-квадруплексов (G4) у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 1-74.