



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2350005 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07D 213/30 (2006.01)
A61K 31/4406 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2012.04.16
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet:	2011.12.21
(86)	Europeisk søknadsnr:	09778301.3
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.08.27
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.08.03
(30)	Prioritet	2008.08.29 EP 08163274 2008.08.29 US 93046 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA RS
(73)	Innehaver	Bayer Pharma Aktiengesellschaft, Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, Tyskland
(72)	Oppfinner	SCHNEIDER, Matthias, Wollestrasse 31, 14482 Potsdam, Tyskland GOTTFRIED, Michael, Herzogstrasse 44, 42103 Wuppertal, Tyskland GEISLER, Jens, Merianweg 10, 13587 Berlin, Tyskland WINTER, Gabriele, am Kiesgrund 24a, 16548 Glienicke, Tyskland
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]benzamid-(MS-275)-polymorf B
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A- 0 847 992 B1, 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, JP-A- 2001 131 130 B1

Beskrivelse

[0001] Oppfinnelsen omhandler den krystallinske Polymorf B av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]benzamid-(MS-275), fremgangsmåten for fremstillingen, og anvendelsen av nevnte forbindelse som et medikament for behandlingen av valgte sykdommer.

[0002] I EP 0 847 992 A1 (som har US 6,794,392 som ledsagende patent) er det beskrevet benzamidderivater som medikament for behandlingen av ondartede tumorer, autoimmune sykdommer, dermatologiske sykdommer og parasittisme. Spesielt er disse derivatene svært effektive som antikreftlegemidler, foretrukket for den hematologiske ondartethet og solide tumorer. Fremstillingen av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]-benzamid er beskrevet på side 57, Eksempel 48. Forbindelsen blir verken rensset ved kromatografi eller rensset ved behandling med trekull. Det siste trinnet av fremgangsmåten omfatter omkrystalliseringen fra etanol.

[0003] Nevnte forbindelse har et smeltepunkt (mp) på 159-160 °C.

[0004] IR spekteret viser de følgende båndene: IR(KBr) cm^{-1} : 3295, 1648, 1541, 1508, 1457, 1309, 1183, 742.

[0005] Dataene indikerer polymorf A formen.

[0006] I EP 0 974 576 B1 er det beskrevet en fremgangsmåte for fremstillingen av monoacylerte fenylendiamin derivater. Fremstillingen av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl] benzamid er beskrevet på sidene 12 til 13, Eksempel 6. Det siste trinnet av fremgangsmåten omfatter rensingen av forbindelsen via silikagel kolonnekromatografi.

[0007] Nevnte forbindelse har et smeltepunkt (mp) på 159-160 °C.

[0008] IR spekteret viser de følgende båndene: IR(KBr) cm^{-1} : 3295, 1648, 1541, 1508, 1457, 1309, 1183, 742.

[0009] Dataene indikerer Polymorf A formen.

[0010] I J. Med. Chem. 1999, 42, 3001-3003, er det beskrevet syntesen av nye benzamidderivater og inhiberingen av histon-deacetylase (HDAC). Fremgangsmåten for fremstillingen av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl) metoksykarbonylaminometyl] benzamid er beskrevet. Det siste trinnet av fremgangsmåten omfatter rensingen av forbindelsen via silikagel kolonnekromatografi (etylacetat).

[0011] Nevnte forbindelse har et smeltepunkt (mp) på 159-160 °C.

[0012] IR spekteret viser de følgende båndene: IR(KBr) cm^{-1} : 3295, 1648, 1541, 1508, 1457, 1309, 1183, 742.

[0013] Dataene indikerer Polymorf A formen.

[0014] I WO 01/12193 A1 er det beskrevet en farmasøytisk formulering omfattende N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]benzamid.

[0015] I WO 01/16106 er det beskrevet en formulering omfattende N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]benzamid, som har en øket løselighet og en forbedret oral absorpsjon for benzamidderivater, og farmasøytisk akseptable salter derav.

[0016] I WO 2004/103369 er det beskrevet en farmasøytisk sammensetning som omfatter histon-deacetylaseinhibitorer. Den søknaden omhandler den kombinerte anvendelse av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]benzamid sammen med forskjellige kreft-aktive forbindelser. Den søknaden er faktisk en senere søknad, som er basert på materialet nevnt over og derfor omhandler Polymorf A formen.

[0017] Til slutt beskriver JP 2001-131130 (11-317580) en fremgangsmåte for rensingen av monoacylfenylendiaminderivater. I Referanseeksempel 2, er det beskrevet fremgangsmåten for fremstillingen av ubearbeidet N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl) metoksykarbonylaminometyl]benzamid.

[0018] Nevnte forbindelse har et smeltepunkt (mp) på 159-160 °C.

[0019] IR spekteret viser de følgende båndene: IR(KBr) cm^{-1} : 3295, 1648, 1541, 1508, 1457, 1309, 1183, 742.

[0020] Dataene indikerer Polymorf A formen.

[0021] Arbeidseksempel 1 beskriver dessuten rensingen av ubearbeidet N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl) metoksykarbonylaminometyl] benzamid i vandig syre-medium sammen med karbon. Den siste krystalliseringen blir gjort under vandige betingelser ved 40-50 °C.

[0022] Ved å følge beskrivelsen til det eksempelet kan det sees fra sammenlignings-eksemplene 1-3 at det ubearbeidede N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl) metoksykarbonylaminometyl] benzamid ikke blir rensset ved oppløsning under tilbakesløpsbetingelser i enten etanol, metanol eller acetonitril fulgt av en omkrystallisering ved 2 °C. Som et resultat, gir disse omkrystalliseringene ikke noen ren forbindelse.

[0023] Det er i tillegg beskrevet en "rensing" av ubearbeidet N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl) metoksykarbonylaminometyl] benzamid i etanol under tilbakesløpsbetingelser sammen med karbon. Etter å ha filtrert av karbonet blir forbindelsen omkrys-

tallisert ved 2 °C. Renseeffekten ved denne fremgangsmåten er svært begrenset. 1,1 % av en urenhet forblir i N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl) metoksykarbonylamino-metyl] benzamidet. Som et resultat, gir denne prosedyren ikke noen ren forbindelse.

- 5 **[0024]** Ingen av dokumentene innen teknikkens stand angir en polymorf B av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]benzamid og det er ikke kjent noen fysikalsk-kjemiske kjennetegn for nevnte forbindelse.

- 10 **[0025]** Flere biologiske og kliniske studier har blitt gjort med N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl) metoksykarbonylamino-metyl]benzamid. For eksempel beskriver Kumar et al., Clin Cancer Res. 13 (18), 2007, side 5411-5417 et fase I forsøk av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl) metoksykarbonylamino-metyl] benzamid i refraktære solide tumorer. Forbindelsen ble brukt oralt.

- 15 **[0026]** En videre studie i fremskredne refraktære solide tumorer eller lymfomer ble publisert av Ryan et al., J. Clin. Oncol., bind 23, 17, 2005, side 3912 - 3922 og Gore et al., Clin Cancer Res., bind 14, 2008, side 4517 - 4525.

- 20 **[0027]** Ytterligere aktivitet hos voksne med refraktære og residiverte akutte leukemier er publisert av Gojo et al., Blood, bind 109, 2007, side 2781-2790.

- 25 **[0028]** I løpet av prosessutvikling (oppskalering og modifisert renseprosess) har det nå overraskende blitt funnet at den kjente formen av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]benzamid som er beskrevet i den ovennevnte teknikkens stand, ikke er den termodynamisk stabile polymorfen av nevnte forbindelse, i det minste ikke i det relevante temperaturområdet under 60 °C, men er polymorf A av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]benzamid.

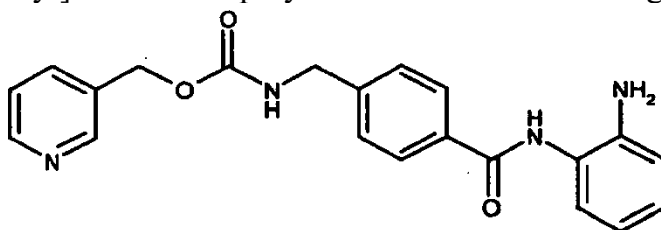
- 30 **[0029]** Dette genererer problemer ved å ikke bruke den termodynamisk stabile polymorfen av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]benzamid for legemiddelutvikling når en bruker polymorf A. Dette gir for eksempel risikoen for at polymorf A formen av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]benzamid transformeres delvis eller fullstendig til andre polymorfe former av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]benzamid (f.eks. i løpet av lagring som legemiddelsubstans så vel som legemiddelprodukt). En stabil faststofform er imidlertid en forutsetning for utvikling av et medisinsk produkt fordi en omforming av den faste formen er assosiert med forandringer i egenskaper.

- 40 **[0030]** I tillegg var det ikke mulig å etablere en pålitelig fremstillingsprosess for polymorf A som en ren polymorf fase på større skala.

[0031] Et ytterligere problem er den pålitelige fremstillingen av polymorf A med høy kjemisk renhet.

[0032] Disse problemene blir nå løst ved den termodynamisk mer stabile polymorfen av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]-benzamid, polymorf B, som beskrevet heri.

- 5 **[0033]** N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]benzamidet polymorf B med formel I ifølge oppfinnelsen



(I).

kan bli oppnådd via en prosess, som omfatter de følgende prosesstrinn:

- 10 a) ubearbeidet N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]-benzamid blir suspendert i vann og fortynnet saltsyre blir tilsatt til reaksjonsblandingen, ved en konstant indre reaksjonsbeholdertemperatur under 5 °C, og
- b) til nevnte reaksjonsblanding blir trekull tilsatt og reaksjonsblandingen blir så omrørt i 1 til 20 timer ved en konstant temperatur under 5 °C, og
- 15 c) blir filtrert for å fjerne trekullet fra løsningen og blir skylt med vann, og
- d) mens en holder den indre beholder temperaturen under 5 °C blir pH-verdien i reaksjonsblandingen regulert til ≥ 8 med en fortynnet natriumhydroksidløsning, og
- e) det resulterende utfelte N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]-benzamidet blir vasket med vann og etanol, og blir tørket, og
- 20 f) bunnfallet blir suspendert i en blanding av etanol og vann og blir varmet opp til en temperatur på 40 - 90 °C i 1 til 10 timer, og
- g) etter nedkjøling av blandingen, blir det resulterende bunnfallet skylt med vann og etanol for å gi det rene N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]-benzamidet polymorf B som deretter blir tørket ved en tem-
- 25 peratur mellom 30-60 °C.

[0034] Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er også en gjenstand ifølge foreliggende oppfinnelse.

30 **[0035]** Det ubearbeidede N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]-benzamidet ifølge trinn a) kan bli fremstilt i henhold til fremgangsmåten beskrevet i eksempel 6 i EP 0974 576 B1.

- 35 **[0036]** N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]-benzamidet polymorf B ifølge oppfinnelsen, fremstilt i henhold til foreliggende prosess kunne ha en kjemisk renhet på minst 94 %, foretrukket på minst 96 %, mer foretrukket på minst 98 %, mye mer foretrukket på minst 99 %, mest foretrukket på minst 99,5 %.

[0037] Det skulle legges merke til at N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]-benzamidet polymorf B ifølge oppfinnelsen er uten noen Polymorf A form.

[0038] For eksempel, kan en høyere renhet bli oppnådd ved å gjenta trinn b) og trinn c) av prosessen nevnt over hvis det, etter passering av trinn c), blir bestemt en utilstrekkelig renhet av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]-benzamidet.

[0039] Én utførelsesform sørger for polymorf B av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]benzamid som er hovedsakelig uten enhver annen faststoffform (f.eks. en annen polymorf).

[0040] En ytterligere utførelsesform sørger for polymorf B av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]benzamid som er hovedsakelig uten polymorf A av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]benzamid.

[0041] Som referert til heri, inkluderer begrepet "hovedsakelig uten" en faststoffsammensetning som er fullstendig uten andre faststoffformer av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]benzamid. Begrepet "hovedsakelig uten" inkluderer også faststoffsammensetninger av polymorf B som inneholder mindre enn 10 %, mindre enn 5 %, mindre enn 2 %, mindre enn 1 %, eller mindre enn 0,5 % av andre faststoffformer eller andre polymorfer; hvori innholdet av andre former av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]benzamid blir bestemt ved ulike analytiske metoder, f.eks. røntgen pulverdiffraksjon, FT-Ramanspektroskopi, IR spektroskopi, differensiell skanning kalorimetri, mikrokalorimetri og faststoff NMR.

[0042] I tillegg til polymorf B av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonyl-aminometyl]benzamid, ble det funnet en tredje vannfri form, polymorfen C av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]-benzamid og en amorf fase.

[0043] Polymorfen C og den amorfe fasen av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]-benzamid er derfor også en gjenstand ifølge oppfinnelsen.

[0044] Polymorfen B av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]benzamid er en vannfri form og har et smeltepunkt (mp) på 156-158 °C (se eksempel 2).

[0045] Polymorfen C av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]-benzamid er kjennetegnet ved dens smeltepunkt på 152-155 °C. Den amorfe fasen er kjennetegnet ved en glassovergangstemperatur mellom 30 °C og 50

°C. Avhengig av oppvarmingshastighet omkrystalliserer den amorfte fasen i løpet av oppvarming til én av polymorfene.

[0046] Ved siden av smeltepunktene, kan polymorf A, polymorf B og polymorf C også atskilles ved posisjonene av refleksjonene i røntgen pulverdiffraksjons- (XRPD) mønsteret (se eksempel 3). Den amorfte fasen er kjennetegnet ved et røntgen pulverdiffraksjonsmønster som viser bare ett eller to brede diffuse maksima, men ingen definerte XRPD refleksjoner.

[0047] De tre forskjellige polymorfene, så vel som den amorfte fasen, kan videre bli atskilt ved deres karakteristiske bånd i FT-Raman-spektrene (se eksempel 4).

[0048] En differensiering mellom den gjeldende teknikkens stand, polymorf A, og den nye polymorf B av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]-benzamid er også mulig ved IR spektroskopi (se eksempel 5).

[0049] Polymorfen B er den termodynamisk stabile polymorfen av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]-benzamid, i det minste i det relevante temperaturområdet under 60°, som derfor er den foretrukne form for anvendelse som medikament.

[0050] Derfor er det krystallinske N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]-benzamidet polymorf B kjennetegnet ved at dets røntgendiffraktogram har en refleksjon ved $2\theta = 21,1^\circ$.

[0051] Videre, er det krystallinske N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]-benzamidet polymorf B kjennetegnet ved at dets røntgen diffraktogram har refleksjoner ved $2\theta = 21,1^\circ$, $20,4^\circ$ og $27,4^\circ$.

[0052] Ytterligere karakterisering er gitt ved Raman-spekteret, hvori det krystallinske N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]-benzamidet polymorf B har sine bånd ved 902 cm^{-1} , 3063 cm^{-1} , 1639 cm^{-1} og 916 cm^{-1} .

[0053] IR-spekteret av polymorf B av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]-benzamid viser de følgende karakteristiske båndene: IR (KBr) cm^{-1} : 3349, 3311, 1705, 1641, 1262 og 751, og IR (ATR) cm^{-1} : 3349, 3309, 1702, 1638, 1260 og 749.

[0054] Derfor er karakteristikkene av det rene krystallinske N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]-benzamidet polymorf B dets røntgendiffraktogram som har en refleksjon ved $2\theta = 21,1^\circ$, $20,4^\circ$ og $27,4^\circ$, og dets FT-Raman-spektrum som har bånd ved 902 cm^{-1} , 3063 cm^{-1} , 1639 cm^{-1} og 916 cm^{-1} , og dets IR (KBr)-spektrum med bånd ved 1705 cm^{-1} , 1641 cm^{-1} , 1262 cm^{-1} og 751 cm^{-1} , og dets IR (ATR)-spektrum med bånd ved 1702 cm^{-1} , 1638 cm^{-1} , 1260 cm^{-1} og 749 cm^{-1} .

[0055] På grunn av et faktum at polymorfen B er den termodynamisk stabile polymorfen av MS-275, i det minste i det relevante temperaturområdet under 60°, er dens fremstilling i svært ren form på større skala enklere enn fremstillingen av polymorf A av MS-275.

5

[0056] N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]-benzamidet polymorf B kan bli anvendt for fremstillingen av et medikament for behandlingen av forskjellige sykdommer, så vel som i etablerte testsystemer.

10

[0057] For eksempel kan N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]benzamid polymorf B bli anvendt som medikament for behandlingen av ondartede tumorer, auto-immune sykdommer, dermatologiske sykdommer og parasitisme.

15

[0058] Begrepet "ondartede tumorer" omfatter hematologisk ondartethet så som akutt leukemi, ondartede lymfomer, multiple myelomer og makroglobulinemi så vel som solide tumorer så som tykktarmskreft, cerebral tumor, hode- og nakketumor, brystkarsinom, lungekreft, spiserørskreft, magekreft, leverkreft, galleblærekreft, gallegangskreft, bukspyttkjertelkreft, nesidioblastom, nyrecellekarsinom, adrenokortikal kreft, urinblærekarsinom, prostatakreft, testikkeltumor, eggstokkskarsinom, livmorkreft, koriokarsinom, skjoldbruskkjertelkreft, ondartet karsinoid tumor, hudkreft, malignt melanom, osteogent sarkom, mykvevssarkom, nevroblastom, Wilms tumor og retinoblastom.

25

[0059] Begrepet "autoimmune sykdommer" omfatter revmatisme, diabetes, systemisk lupus erythematoses, human autoimmun lymfocytisk lymfadenopati, immunoblastisk lymfadenopati, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt.

30

[0060] Begrepet "dermatologiske sykdommer" omfatter psoriasis, akne, eksem og atopisk dermatitt.

[0061] Begrepet "parasittisme" inkluderer sykdommer så som malaria forårsaket av angrep av utøy.

35

[0062] Oppfinnelsen omfatter derfor videre anvendelsen av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]-benzamid polymorf B for behandlingen av nevnte sykdommer, så vel som anvendelsen av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]-benzamid polymorf B for fremstillingen av et medikament for behandlingen av nevnte sykdommer.

40

[0063] Anvendelsen av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]-benzamid polymorf B som medikament for behandlingen av ondartede tumorer er foretrukket.

[0064] Fremstillingen av medikamentene/formuleringene kan bli utført i henhold til metoder kjent innen faget. Vanlige kjente og anvendte adjuvanter, så vel som ytterligere egnede bærere eller fortynningsmidler kan bli anvendt.

- 5 **[0065]** Egnede bærere og adjuvanter kan være slike som anbefalt for farmasi, kosmetikk og relaterte felter i: Ullmann's Encyclopedia of Technical Chemistry, bind 4, (1953), side 1-39; Journal of Pharmaceutical Sciences, bind 52 (1963), side 918ff; H.v.Czetsch-Lindenwald, "Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete"; Pharm. Ind. 2, 1961, side 72ff; Dr. H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG, Aulendorf i Württemberg, 1971.

[0066] Nevnte medikamenter og formuleringer er også en gjenstand ifølge foreliggende oppfinnelse.

- 15 **[0067]** For en terapeutisk virkning er den fornuftige dose forskjellig og avhenger av konsentrasjonen i den farmasøytiske sammensetningen, verten, anvendelsesformen og intensiteten av sykdommen som blir behandlet.

- 20 **[0068]** Oppfinnelsen omfatter også farmasøytiske sammensetninger, som kan bli fremstilt ved kjente metoder for fremstilling av galenika for oral, enteral, parenteral, f.eks. intravenøs, intraperitoneal, intramuskulær, subkutan eller perkutan anvendelse. Kombinasjonen ifølge oppfinnelsen kan også bli implantert til vev.

- 25 **[0069]** Oppfinnelsen omfatter derfor anvendelsen av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]-benzamid polymorf B sammensetningen for enteral administrasjon, så som nasal, bukkal, rektal eller spesielt oral administrasjon, og for parenteral administrasjon, så som intravenøs, intramuskulær eller subkutan administrasjon, til varmblodige dyr, spesielt er mennesker spesielt foretrukket. Sammensetningene omfatter N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]-benzamidet polymorf B alene eller, foretrukket, sammen med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel og/eller bærer. Doseringen av den aktive ingrediensen avhenger av sykdommen som skal bli behandlet og av arten, kjønn, alder, vekt og individuell tilstand, de individuelle farmakokinetiske data og administrasjonsmåten.

- 35 **[0070]** Foretrukne mengder av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]-benzamid polymorf B er i området på 0,0001 til 100 mg/kg per dag, foretrukket 0,001 til 10 mg/kg per dag, mer foretrukket 0,01 til 1 mg/kg per dag og mest foretrukket 0,05 til 0,5 mg/kg per dag.

- 40 **[0071]** Avhengig av mengden nødvendig for behandlingen av en pasient kan det være nyttig å anvende en definert mengde aktiv forbindelse på én eller på flere dager i den samme eller forskjellig dose.

- 45 **[0072]** N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonyl-aminometyl]-benzamid polymorf B kan også bli anvendt profylaktisk eller spesielt terapeutisk, til en

fremgangsmåte for fremstillingen av en sammensetning (spesielt i form av sammensetninger for behandlingen av tumorer) og for en fremgangsmåte for behandling av en rekke sykdommer, spesielt tumorsykdommer, mer spesielt de nevnt over heri.

5 **[0073]** I den foretrukne utførelsesformen, er N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)-metoksykarbonyl-aminometyl]-benzamidet polymorf B egnet for administrasjon til et varmblodig dyr, spesielt mennesker eller kommersielt nyttige pattedyr som lider av en sykdom spesielt en neoplastisk sykdom, og omfatter en effektiv mengde av nevnte forbindelse for behandlingen av sykdommen, sammen med minst én farmasøytisk akseptabel bærer.

10 **[0074]** N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonyl-aminometyl]-benzamidet polymorf B kan også bli administrert i form av tabletter, filmbelagte tabletter, "wafers", suppositorier, piller, dragéer, gelkapsler, granuler, suppositorier, implantater, injiserbare sterile vandige eller oljeholdige løsninger, suspensjoner eller emulsjoner, salver, kremer, geler, plastre for transdermal administrasjon, formuleringer egnet for administrasjon ved inhalering, for eksempel nesespray.

15 **[0075]** Som kombinasjon med minst én farmasøytisk akseptabel bærer, omfatter nevnte kombinasjon N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-
20 metyl]-benzamidet polymorf B fra omtrent 0,1 % til omtrent 95 %, enkeltdose administrasjonsformer omfatter i den foretrukne utførelsesformen fra omtrent 1 % til omtrent 20 % aktiv ingrediens. Enhetsdoseformer er, for eksempel, belagte og ubelagte tabletter, ampuller, vialer, suppositorier eller kapsler. Ytterligere doseringsformer er,
25 for eksempel, salver, kremer, pastaer, skum, tinkturer, leppestifter, dråper, sprayer, dispersjoner, etc. Eksempler er kapsler som inneholder fra omkring 0,05 mg til omkring 1,0 g aktive ingredienser.

30 **[0076]** For fremstillingen av de farmasøytiske sammensetningene for oral administrasjon, kan de aktive midlene egnet for formålene ifølge foreliggende oppfinnelse som definert over bli blandet sammen med vanlige kjente og anvendte adjuvanter og bærere så som for eksempel, gummi arabicum, talkum, stivelse, sukkere slik som f.eks. mannitose, metylcellulose, laktose, gelatin, overflate-aktive midler, magnesiumstearat, vandige eller ikke-vandige ekspienser, parafinderivater, kryssbindingsmidler, dispergeringsmidler, emulgatorer, glidemidler, konserveringsmidler og smakstilsetningsmidler (f.eks. eteriske oljer).

35 **[0077]** I den farmasøytiske sammensetningen, kan N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonyl-aminometyl]-benzamidet polymorf B være dispergert i en mikropartikkel, f.eks. en nanopartikulær, sammensetning.

40 **[0078]** N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]-benzamidet polymorf B kan derfor bli kombinert med én eller flere av disse fysiologisk akseptable farmasøytiske adjuvanter og bærere for å gi en akseptabel formulering som
45 medikament.

[0079] Ytterligere farmakologisk effektive adjuvanter og bærere er, for eksempel, beskrevet i Remington's Pharmaceutical Science, 15. utg. Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania (1980).

[0080] For å ytterligere forbedre den biologiske tilgjengeligheten av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]-benzamidet polymorf B, kan forbindelsen egnet for formålene ved foreliggende oppfinnelse som definert over også bli formulert som cyclodekstrin-klatrater ved å reagere dem med α -, β - eller γ -cyclodekstriner eller derivater derav i henhold til fremgangsmåten som vist i WO 96/02277.

[0081] For parenteral administrasjon kan N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]-benzamidet polymorf B egnet for formålene ifølge foreliggende oppfinnelse som definert over bli oppløst eller suspendert i et fysiologisk akseptabelt fortynningsmiddel, så som f.eks. oljer med eller uten løselighetsformidlere, overflateaktive midler, dispergeringsmidler eller emulgatorer. Som oljer kan for eksempel og uten begrensning, olivenolje, peanøttolje, bomullsfrøolje, soyabønneolje, ricinusolje og sesamolje bli anvendt.

[0082] N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]-benzamidet polymorf B i henhold til foreliggende oppfinnelse kan også bli administrert via en depotinjeksjon eller et implantatpreparat, eventuelt for forlenget levering av de(t) aktive middel(er).

[0083] Implantater kan som inerte materialer omfatte f.eks. biologisk nedbrytbare polymerer eller syntetiske silikoner så som f.eks. silikongummi.

[0084] For perkutane anvendelser, kan N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]-benzamidet polymorf B også bli formulert i klebestoffer.

[0085] Den foretrukne administrasjonsmåten er oral administrasjon.

[0086] Formuleringer omfattende N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]-benzamidet polymorf B kan bli fremstilt på en måte som er kjent *per se*, for eksempel ved hjelp av konvensjonelle blandings-, granulerings-, beleggings-, oppløsnings- eller lyofiliseringsprosesser.

[0087] Det foretrekkes anvendelsen av løsninger av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]-benzamidet polymorf B, og også suspensjoner eller dispersjoner, spesielt isotoniske vandige løsninger, dispersjoner eller suspensjoner som, for eksempel i tilfellet med lyofiliserte sammensetninger som omfatter de aktive ingrediensene alene eller sammen med en bærer, for eksempel mannitol, kan bli laget for bruk. De farmasøytiske sammensetningene kan bli sterilisert og/eller kan omfatte eksipienser, for eksempel konserveringsmidler, stabilisatorer, fuktemidler og/eller emulgatorer, løselighetsformidlere, salter for å regulere osmotisk trykk og/eller buffere og blir fremstilt på en måte kjent *per se*, for eksempel ved hjelp av konvensjonelle oppløsnings- og lyofiliseringsprosesser. De nevnte løsningene eller suspensjonene kan

omfatte viskositetsøkende midler, typisk natrium karboksymetylcellulose, karboksymetylcellulose, dekstran, polyvinylpyrrolidon, eller gelatiner, eller også løselighetsformidlere, for eksempel Tween 80 [polyoksyetylen(20)sorbitan mono-oleat; varemerke (RTM) til ICI Americas, Inc. USA].

[0088] Suspensjoner i olje omfatter som oljekomponenten de vegetabilske, syntetiske eller semi-syntetiske oljene som er vanlige for injeksjonsformål. Med hensyn til slike, kan det spesielt nevnes flytende fettsyreestere som inneholder som syrekomponenten en langkjedet fettsyre som har fra 8 til 22, spesielt fra 12 til 22, karbonatomer, for eksempel laurinsyre, tridekylsyre, myristinsyre, pentadekylsyre, palmitinsyre, margarinsyre, stearinsyre, arakinsyre, behensyre eller tilsvarende umettede syrer, for eksempel olivensyre, elaidinsyre, erukasyre, brassidinsyre eller linolsyre, hvis ønsket med tilsetningen av antioksidanter, for eksempel vitamin E, β -karoten eller 3,5-di-tert-butyl-4-hydroksytoluen. Alkoholkomponenten av disse fettsyreesterne har et maksimum på 6 karbonatomer og er en monovalent eller polyvalent, for eksempel en mono-, di- eller trivalent alkohol, for eksempel metanol, etanol, propanol, butanol eller pentanol eller isomerene derav, men spesielt glykol og glyserol. Som fettsyreestere, er derfor de følgende nevnt: etyloleat, isopropylmyristat, isopropylpalmitat, "Labrafil M 2375"^{RTM} (polyoksyetylenglyserol trioleat fra Gattefossé, Paris), "Labrafil M 1944 CS"^{RTM} (umettede polyglykoliserte glyserider fremstilt ved alkoholyse av aprikoskjerneolje og bestående av glyserider og polyetylenglykolester; Gattefossé, Frankrike), "Labrasol"^{RTM} (mettede polyglykoliserte glyserider fremstilt ved alkoholyse av TCM og bestående av glyserider og polyetylenglykolester; Gattefossé, Frankrike) og/eller "Miglyol 812"^{RTM} (triglyserid av mettede fettsyrer med kjedelengde C₈ til C₁₂ fra Hüls AG, Germany), men spesielt vegetabilske oljer så som bomullsfrøolje, mandelolje, olivenolje, ricinusolje, sesamolje, soyabønneolje og mer spesielt jordnøttolje.

[0089] Fremstillingen av injiserbare preparater blir vanligvis utført under sterile betingelser, det samme blir fylling, for eksempel i ampuller eller vialer, og forseglingen av beholderne.

[0090] Farmasøytiske sammensetninger for oral administrasjon kan bli oppnådd, for eksempel, ved å kombinere N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]-benzamidet polymorf B med én eller flere faste bærere, hvis ønsket granulere en resulterende blanding og bearbeide blandingen av granuler, hvis ønsket eller nødvendig, ved inkluderingen av ytterligere eksipienser, for å danne tabletter eller tablettkjerner.

[0091] Egnede bærere er spesielt fyllstoffer, så som sukkere, for eksempel laktose, sakkarose, mannitol eller sorbitol, cellulosepreparater og/eller kalsiumfosfater, for eksempel trikalsiumfosfat eller kalsiumhydrogenfosfat, og også bindemidler, så som stivelser, for eksempel mais, hvete, ris eller potetstivelse, metylcellulose, hydroksypropyl metylcellulose, natrium karboksymetylcellulose, og/eller polyvinylpyrrolidon, og/eller hvis ønsket, desintegreringsmidler, så som stivelsene nevnt over, også karboksymetylstivelse, kryssbundet polyvinylpyrrolidon, algininsyre eller et salt derav, så som natriumalginat. Ytterligere eksipienser er spesielt flytkondisjoneringsmidler og

glidemidler, for eksempel kiselsyre, talk, stearinsyre eller salter derav, så som magnesium- eller kalsiumstearat og/eller polyetylenglykol, eller derivater derav.

[0092] Tablettkjerner kan være tilveiebrakt med egnede, eventuelt enteriske, belegg ved bruken av, *inter alia*, konsentrerte sukkerløsninger, som kan omfatte gummi arabicum, talk, polyvinylpyrrolidon, polyetylenglykol og/eller titandioksid, eller beleggingsløsninger i egnede organiske løsemidler eller løsemiddelblanding, eller for fremstillingen av enteriske belegg, løsninger av egnede cellulosepreparater, så som acetylcelluloseftalat eller hydroksypropylmetylcelluloseftalat. Fargestoffer eller pigmenter kan bli tilsatt til tablettene eller tablettbeleggene, for eksempel for identifikasjonsformål eller for å indikere forskjellige doser av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)-metoksykarbonylaminometyl]-benzamidet polymorf B.

[0093] Farmasøytiske sammensetninger for oral administrasjon inkluderer også harde kapsler bestående av gelatin, og også myke, forseglede kapsler bestående av gelatin og mykgjørere, så som glyserol eller sorbitol. De harde kapslene kan inneholde N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]-benzamidet polymorf B i form av granuler, for eksempel i sammenblanding med fyllstoffer, så som maisstivelse, bindemidler og/eller glattemidler, så som talk eller magnesiumstearat, og eventuelt stabilisatorer. I myke kapsler er N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]-benzamidet polymorf B foretrukket oppløst eller suspendert i egnede flytende eksipienser, så som fettoljer, parafinolje eller flytende polyetylenglykoler eller fettsyreestere av etylen- eller propylenglykol, som stabilisatorer og detergenter, for eksempel av polyoksyetylensorbitan fettsyreestertypen, også kan bli tilsatt til.

[0094] Andre orale doseringsformer er, for eksempel siruper fremstilt på vanlig måte som omfatter den aktive ingrediensen, for eksempel i suspendert form og i en konsentrasjon på omkring 5 % til 20 %, foretrukket omkring 10 %, eller i lignende konsentrasjon som tilveiebringer en egnet enkelt dose, for eksempel når administrert i mål på 5 eller 10 ml. Egnet er også, for eksempel, pulveriserte eller flytende konsentrater for fremstillingen av "shakes", for eksempel i melk. Slike konsentrater kan også bli pakket i enkeltdoseenheter.

[0095] Farmasøytiske sammensetninger egnet for rektal administrasjon er, for eksempel, suppositorier som består av en kombinasjon av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]-benzamidet polymorf B og en suppositoriebasis. Egnede suppositoriebasiser er, for eksempel, naturlige eller syntetiske triglyserider, parafinhydrokarboner, polyetylenglykoler eller høyere alkanoler.

[0096] For parenteral administrasjon, er det spesielt egnet med vandige løsninger av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]-benzamidet polymorf B i vann-løselig form, for eksempel av et vann-løselig salt, eller vandige injeksjonssuspensjoner som inneholder viskositetsøkende substanser, for eksempel natriumkarboksymetylcellulose, sorbitol og/eller dekstran, og hvis ønsket, stabilisatorer. N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]-benzamidet po-

lymorf B, eventuelt sammen med eksipienser, kan også være i form av et lyofilisat og kan være laget til en løsning før parenteral administrasjon ved tilsetningen av egnede løsemidler.

- 5 **[0097]** Løsninger så som blir brukt, for eksempel, for parenteral administrasjon kan også bli anvendt som infusjonsløsninger.

[0098] Foretrukne konserveringsmidler er, for eksempel, antioksidanter så som askorbinsyre, eller mikrobicider så som sorbinsyre eller benzosyre.

10

[0099] Foreliggende oppfinnelse omhandler spesielt også anvendelsen av kombinasjonen, som sådan eller i form av en farmasøytisk formulering med minst én farmasøytisk akseptabel bærer for den terapeutiske og også profylaktiske håndtering av én eller flere av sykdommene nevnt over heri, spesielt en neoplastisk sykdom.

15

[0100] Eventuelt kan N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]-benzamidet polymorf B bli kombinert med ett eller flere farmakologisk aktive midler.

20

[0101] For eksempel, kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse bli kombinert med kjente anti-hyper-proliferative, antiinflammatoriske, analgetiske, immunoregulerende, diuretiske, antiarytmiske, anti-hyperkolesterolemi, anti-dyslipidemi, anti-diabetiske eller antivirale midler og lignende, så vel som med sammenblandinger og kombinasjoner derav.

25

[0102] En kombinasjon av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]-benzamidet polymorf B sammen med cytotoksiske midler er foretrukket.

30

[0103] Det ytterligere farmasøytiske middel kan være aldesleukin, alendronsyre, alfaferon, alitretinoin, allopurinol, aloprim, aloxi, altretamin, aminoglutetimid, amifostin, amrubicin, amsakrin, anastrozol, anzmet, aranesp, arglabin, arsentioksid, aromasin (eksemestan), 5-azacytidin, azatioprin, BCG eller dobbel BCG, bestatin, betametason acetat, betametason natriumfosfat, beksaroten, bleomycin sulfat, broksuridin, bortezomib, busulfan, kalsitonin, campath, capecitabin, karboplatin, casodex, cefeson, celmoleukin, cerubidin, klorambucil, cisplatin, kladribin, 2-kladribin, klodronsyre, cyklofosfamid, cytarabin, dakarbazin, daktinomycin, DaunoXome, dekadron, dekadron fosfat, delestrogen, denileukin diftitox, depo-medrol, deslorelin, dexrazoxan, dietylstilbestrol, diflukan, docetaxsel, doxifluridin, doksorubicin, dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend, epirubicin, epoetin alfa, epogen, eptaplatin, ergamisol, erlotinib (Tarceva), estrace, østradiol, estramustin fosfat natrium, etinyl østradiol, etyol, etidronsyre, etopofos, etoposid, fadrozol, farston, filgrastim, finasterid, fligra-

35 stim, floxuridin, flukonazol, fludarabin, 5-fluordeoksyuridin monofosfat, 5-fluoruracil (5-FU), fluoksymesteron, flutamid, formestan, fosteabin, fotemustin, fulvestrant,

40 gammagard, gemcitabin, gemtuzumab, gleevec, gliadel, goserelin, granisetron HCl, histrelin, hycamtin, hydrokorton, erytro-hydroksynonyladenin, hydroksyurea, ibritu-

45

momab tiuxetan, idarubicin, ifosfamid, interferon alfa, interferon-alfa 2, interferon alfa-2A, interferon alfa-2B, interferon alfa-n1, interferon alfa-n3, interferon beta, interferon gamma-1a, interleukin-2, intron A, iressa, irinotekan, kytril, lentinan sulfat, letrozol, leukovorin, leuprolid, leuprolid acetat, levamisol, levofolinsyre kalsiumsalt, levotroid, levoksyl, lomustin, lonidamin, marinol, mekloreteamin, mekobalamin, medroksyprogesteron acetat, megestrol acetat, melfalan, menest, 6-merkaptopurin, Mesna, metotreksat, metvix, miltefosin, minocyklin, mitomycin C, mitotan, mitoksantron, Modrenal, Myocet, nedaplatin, neulasta, neumega, neupogen, nilutamid, nolvadex, NSC-631570, OCT-43, oktreotid, ondansetron HCl, orapred, oxaliplatin, paklitaksel, pediapred, pegaspargase, Pegasys, pentostatin, picibanil, pilokarpin HCl, pirarubicin, plikamycin, porfimer natrium, prednimustin, prednisolon, prednison, premarin, prokarbazin, procrit, raltitrexed, rebif, renium-186 etidronat, rituximab, roferon-A, romurtid, salagen, sandostatin, sargramostim, semustin, sizofiran, sobuzoxan, solumedrol, sparfosinsyre, stamcelle terapi, streptozocin, strontium-89 klorid, syntroid, tamoxifen, tamsulosin, tasonermin, tastolakton, taxoter, teceleukin, temozolomid, teniposid, testosteron propionat, testred, tioguanin, tiotepa, tyrotropin, tiludronsyre, topotekan, toremifen, tositumomab, trastuzumab, treosulfan, tretinoin, trexall, trimetylmelamin, trimetreksat, triptorelin acetat, triptorelin pamoat, UFT, uridin, valrubicin, vesnarinon, vinblastin, vinkristin, vindesin, vinorelbin, virulizin, zinecard, zinostatin stimalamer, zofran, ABI-007, acolbifen, actimmun, affinitak, aminopterin, arzoxifen, asoprisnil, atamestan, atrasentan, BAY 43-9006 (sorafenib), avastin, CCI-779, CDC-501, celebrex, cetuximab, crisnatol, cyproteron acetat, decitabin, DN-101, doksorubicin-MTC, dSLIM, dutasterid, edotecarin, eflornitin, exatekan, fenretinid, histamin dihydroklorid, histrelin hydrogel implantat, holmium-166 DOTMP, ibandronsyre, interferon gamma, intron-PEG, ixabepilon, stort nøkkelhullskjell [Megathura Crendulata]tri hemocyanin, L-651582, lanreotid, lasofoxifen, libra, lonafarnib, miproxifen, minodronat, MS-209, liposomal MTP-PE, MX-6, nafarelin, nemorubicin, neovastat, nolatrexed, oblimersen, onko-TCS, osidem, paklitaksel polyglutamat, pamidronat dinatrium, PN-401, QS-21, quazepam, R-1549, raloxifen, ranpimase, 13-cis-retinsyre, satraplatin, seocalcitol, T-138067, tarceva, taxoprexin, tymosin alfa 1, tiazofurin, tipifarnib, tirapazamin, TLK-286, toremifen, TransMID-107R, valspodar, vapreotid, vatalanib, verteporfin, vinflunin, Z-100, zoledronsyre eller kombinasjoner deriv.

[0104] Det ytterligere farmasøytisk middel kan også være gemcitabin, paklitaksel, cisplatin, karboplatin, natriumbutyrat, 5-FU, doxorubicin, tamoxifen, etoposid, trastuzumab, gefitinib, intron A, rapamycin, 17-AAG, U0126, insulin, et insulinderivat, en PPAR ligand, et sulfonylurea legemiddel, en α -glukosidase-inhibitor, et biguanid, en PTP-1B inhibitor, en DPP-IV inhibitor, en 11-beta-HSD inhibitor, GLP-1, et GLP-1 derivat, GIP, et GIP derivat, PACAP, et PACAP derivat, sekretin eller et sekretinderivat.

[0105] Valgfrie anti-hyper-proliferative midler som kan bli tilsatt til sammensetningen inkluderer men er ikke begrenset til forbindelser listet på kreftkjemoterapi legemiddel regime i den 11. utgaven av the Merck Index, (1996) så som asparaginase, bleomycin, karboplatin, karmustin, klorambucil, cisplatin, colaspase, cyklofosfamid, cytarabin, dakarbazin, daktinomycin, daunorubicin, doksorubicin (adriamycin), epiru-

bicin, etoposid, 5-fluoruracil, heksametylmelamin, hydroksyurea, ifosfamid, irinotekan, leukovorin, lomustin, mekloretoamin, 6-merkaptopurin, mesna, metotreksat, mitomycin C, mitoksantron, prednisolon, prednison, prokarbazin, raloxifen, streptozocin, tamoxifen, tioguanin, topotekan, vinblastin, vinkristin og vindesin.

[0106] Andre anti-hyper-proliferative midler egnet for bruk med sammensetningen ifølge oppfinnelsen inkluderer men er ikke begrenset til de forbindelsene som er anerkjent til å bli brukt i behandlingen av neoplastiske sykdommer i Goodman og Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (niende utgave), redaktør Molinoff et al., publ. ved McGraw-Hill, sidene 1225-1287, (1996) så som aminoglutetimid, L-asparaginase, azatioprin, 5-azacytidin kladribin, busulfan, dietylstilbestrol, 2',2'-difluordeoksytydin, docetaxel, erythrohydroksynonyl adenin, etinyl østradiol, 5-fluordeoksyuridin, 5-fluordeoksyuridin monofosfat, fludarabin fosfat, fluoksymesteron, flutamid, hydroksyprogesteron kaproat, idarubicin, interferon, medroksyprogesteron acetat, megestrol acetat, melfalan, mitotan, paklitaxel, pentostatin, N-fosfonoacetyl-L-aspartat (PALA), plikamycin, semustin, teniposid, testosteron propionat, tiotepa, trimetylmelamin, uridin og vinorelbin.

[0107] Andre anti-hyper-proliferative midler egnet for bruk med sammensetningen ifølge oppfinnelsen inkluderer men er ikke begrenset til andre anti-kreft midler så som epotilon og dets derivater, irinotekan, raloxifen og topotekan.

[0108] Det skulle legges merke til at noen av forbindelsene nevnt over er varemerker (^{RTM}).

[0109] Generelt vil anvendelsen av cytotoksiske og/eller cytostatiske midler i kombinasjon med N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonyl-amino-metyl]-benzamidet polymorf B ifølge foreliggende oppfinnelse tjene til å:

- i) gi bedre virksamhet for å redusere veksten av en tumor eller til og med eliminere tumoren sammenlignet med administrasjon av det ene eller andre middelet alene,
- ii) sørge for administrasjonen av mindre mengder av de administrerte kjemoterapeutiske midlene,
- iii) sørge for en kjemoterapeutisk behandling som blir godt tolerert i pasienten med færre skadelige farmakologiske komplikasjoner enn observert med enkeltmiddel kjemoterapier og visse andre kombinerte terapier,
- iv) sørge for behandling av et bredere spektrum av forskjellige krefttyper i pattedyr, spesielt mennesker,
- v) sørge for en høyere responsrate blant behandlede pasienter,
- vi) sørge for en lengre overlevelsestid blant behandlede pasienter sammenlignet med standard kjemoterapibehandlinger,
- vii) tilveiebringe en lengre tid for tumorprogresjon, og/eller gi virksamhets- og tolerabilitetsresultater som er minst like gode som de for midlene brukt alene, sammenlignet med kjente tilfeller hvor andre kreftmiddelkombinasjoner gir antagonistiske virkninger.

[0110] Foreliggende oppfinnelse omfatter videre kombinasjonen av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]-benzamidet polymorf B sammen med ett eller flere regimenter av cytotoksiske midler, for eksempel, Folfox4 (fluoruracil/leukovorin/oxaliplatin); Folfiri (leukovorin, 5-fluoruracil, irinotekan); DHAP (cisplatin/cytarabin/deksametason), CEOP (cyklofosfamid/epirubicin/vinkristin/prednison), CHOP (cyklofosfamid, doksorubicin, vinkristin og prednison), FLAG (fludarabin/cytarabin/filgrastim), M & P (mitoksantron + prednison; eller melfalan + prednison), ABMC (doksorubicin/karmustin/melfalan/cyklofosfamid), ICE (ifosfamid, karboplatin og etoposid), DVP (daunorubicin, vinkristin og prednison), ATRA (all-trans retinsyre), ABVD (bleomycin, dakarbazin, doksorubicin og vinkristin), COP (cydofosfamid, vinkristin og prednison), VAD (vinkristin, adriamycin og deksametason) og MOPP (meklorethin, prednison, procabazin og vinkristin).

[0111] De cytotoksiske midlene i seg selv eller fra regimene er enten kommersielt tilgjengelige eller kan bli fremstilt ved standard litteraturprosedyrer.

[0112] N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]-benzamidet polymorf B kan bli anvendt i en farmasøytisk effektiv mengde sammen med ett eller flere av disse cytotoksiske midlene samtidig, separat eller sekvensielt.

[0113] Mengdene (en "farmasøytisk effektiv mengde") av de kombinerte aktive midlene som skal bli administrert varierer innen et bredt område og avhenger av tilstanden som skal bli behandlet og administrasjonsmåten. De kan dekke enhver mengde som er effektiv for den tiltenkte behandlingen. Det å bestemme en "farmasøytisk effektiv mengde" av det kombinerte aktive middelet er innen evnen til en fagperson.

[0114] De kombinasjonene som omfatter N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]-benzamidet polymorf B sammen med cytotoksiske og/eller cytostatisk midler er også gjenstand for foreliggende oppfinnelse.

Eksempler

Eksempel 1

Fremgangsmåte for fremstillingen av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]-benzamid, polymorf B form.

[0115] 30 kg ubearbeidet N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]-benzamid (MS-275, ubearbeidet) ble overført til en reaksjonsbeholder og omtrent 300 kg vann har blitt tilsatt (suspendert). Til den reaksjonsblandingen har omtrent 18 kg saltsyre, 36 % (w/w), fortynnet i omtrent 66 kg vann, blitt tilsatt, mens en holder den indre temperaturen konstant under 5 °C. Under kontroll av den indre temperaturen, ble 15 kg trekull tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt i omtrent 10 timer.

[0116] Etter den reaksjonstiden ble reaksjonsløsningen filtrert for å fjerne trekullet fra løsningen og ble følgelig skylt med omtrent 90 kg vann.

[0117] Renheten av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]-benzamid ble bestemt. Hvis renheten var utilstrekkelig, ble igjen 15 kg trekull tilsatt til filtratet og omrørt i ytterligere 10 timer, og igjen ble reaksjonsløsningen filt-rert for å fjerne trekullet fra løsningen og ble følgelig skylt med omtrent 90 kg vann.

[0118] Mens en holder den indre temperaturen under 5 °C ble pH-verdien i reaksjons-blandingen regulert til ≥ 8 ved anvendelse av en fortynnet natriumhydroksidløsning. Etter nevnte behandling ble N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonyl-aminometyl]-benzamidproduktet, som har blitt utfelt, vasket med omtrent 120 kg vann og med omtrent 68 kg etanol.

[0119] Bunnfallet ble deretter tørket ved en temperatur mellom 30-60 °C. Etter at bunnfallet var tørket, ble det suspendert i en blanding av 5-ganger (f.eks. omtrent 63 kg) etanol og av 7-ganger (f.eks. omtrent 111 kg) vann, og ble varmet opp til 40-90 °C i 5 timer. Etter den reaksjonstiden ble reaksjonsblandingen kjølt ned. Bunnfallet ble skylt med omtrent 120 kg vann og med omtrent 52 kg etanol.

[0120] N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylamino-metyl]-benzamidproduktet ble tørket ved en temperatur mellom 30-60 °C.

Utbytte: 9 kg - 24 kg (30 % - 80 % av teori)

Smeltepunkt: 156-158 °C

Eksempel 2

Analyse av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonyl-aminometyl]-benzamid polymorfene og av den amorfe fasen ved differensiell skanning kalori-metri (DSC)

[0121] DSC sporene ble registrert med en oppvarmingshastighet på 5 K/min i alumi-niumpanner under nitrogenatmosfære. De bestemte smeltetemperaturene for de tre polymorfene er gitt i den følgende tabell 1.

Tabell 1

<u>Polymorf A</u>	<u>Polymorf B</u>	<u>Polymorf C</u>
160 °C $\pm$ 1 K	157 °C $\pm$ 1 K	152 °C - 155 °C

[0122] Ifølge en fagperson, avhenger den bestemte smeltetemperaturen av de ekspe-rimentelle betingelsene, spesielt av den anvendte oppvarmingshastigheten. I tillegg blir smeltetemperaturen påvirket av den kjemiske renheten av materialet. Den rappor-terte smeltetemperaturen ble bestemt på porsjoner med en renhet på minst 98,5 %.

Eksempel 3

Analyse av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonyl-aminometyl]-benzamid polymorfene og av den amorfe fasen ved røntgen pulverdiffraksjon

[0123] Røntgen pulverdiffraksjonsdataene ble registrert ved romtemperatur ved an-vendelse av germanium-monokromatisert CuK α 1-stråling ($\lambda = 1,5406$ Å). 2Theta skannene ble utført ved anvendelse av den lille lineære posisjonssensitive detektoren

med en vinkeloppløsning på $0,08^\circ$ mellom $3^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$ (trinnbredde $0,5^\circ$), ved romtemperatur.

[0124] 2Theta-verdiene for de sterkeste refleksjonene av de tre polymorfene i røntgenpulvermønsteret er gitt i den følgende tabell 2.

Tabell 2

<u>Polymorf A</u>	<u>Polymorf B</u>	<u>Polymorf C</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

[0125] En fagperson vil erkjenne at et røntgendiffraksjonsmønster kan bli oppnådd med en målefeil som er avhengig av målebetingelsene. Spesielt er det generelt kjent at intensiteter i et røntgendiffraksjonsmønster kan fluktuere avhengig av krystallhabitus av materialet og de anvendte målebetingelsene. I tillegg er en målefeil av diffraksjonsvinkel Theta for et konvensjonelt røntgendiffraksjonsmønster ved en gitt temperatur typisk omkring $\pm 0,1^\circ$, og det skulle bli tatt hensyn til en slik grad av målefeil når det gjelder diffraksjonsvinklene. Følgelig faller enhver krystallform som tilveiebringer røntgendiffraksjonsmønstre som hovedsakelig er identisk med de vist i de ledsagende figurene innen omfanget av foreliggende oppfinnelse.

Eksempel 4

Analyse av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonyl-aminometyl]-benzamid polymorfene og den amorfe fasen ved FT-Raman-spektroskopi

[0126] FT-Raman-spektrene ble registrert ved anvendelse av en oppløsning på 2 og 64 sans ved en lasereffekt på 250 mW.

[0127] Resultatene av Raman-analysen er vist i Tabell 3. Dataene viser bølgetallene (cm^{-1}) av karakteristiske bånd i FT-Raman-spektrene av Polymorf A, Polymorf B og Polymorf C og den amorfe fasen.

Tabell 3

<u>Bølgetall for karakteristiske FT-Raman bånd (cm⁻¹)</u>			
<u>Polymorf A</u>	<u>Polymorf B</u>	<u>Polymorf C</u>	<u>Amorf fase</u>
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		

[0128] Ifølge en fagperson, er den akseptable toleransen for bølgetallskiftet $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ avhengig av det brukte utstyret og målebetingelsene. Følgelig faller enhver faststoff-
 5 form som tilveiebringer et FT-Raman-spektrum som er hovedsakelig identisk med de vist i de ledsagende figurene innen omfanget av foreliggende oppfinnelse.

Eksempel 5**Analyse av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonyl-aminometyl]-benzamidet polymorf B ved IR spektroskopi**

[0129] IR spektraene for polymorfen B ble registrert ved anvendelse av diffus refleksjon (KBr) og ATR. De viktigste infrarøde båndene og deres anvisninger er oppsum-
 10 mert i den følgende tabell 4.

Tabell 4

<u>Bølgetall for karakteristiske IR bånd for polymorf B (cm⁻¹)</u>	
KBr	ATR
3349, 3311, 3216	3349, 3309
1705	1702
1641	1638
1262	1260
751	749

[0130] Ifølge en fagperson, er den akseptable toleransen for bølgetallskiftet $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ avhengig av det brukte utstyret og målebetingelsene. Følgelig, faller enhver faststoff-
 15

form som tilveiebringer et FT-Raman-spektrum som er hovedsakelig identisk med de vist i de ledsagende figurene innen omfanget av foreliggende oppfinnelse.

Eksempel 6

Biologisk aktivitet av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3 yl)metoksy-karbonylaminometyl]-benzamidet polymorf B i DU-145 humant prostatakarsinom modellen i nakenmus

[0131] Nakenmus ble oralt behandlet etter tumortransplantasjon med 10, 20 eller 30 mg/kg N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3yl)metoksy-karbonylaminometyl]-benzamid polymorf B. Den aktive forbindelsen ble anvendt i 30 % HP β CD. Som kontroll, ble det brukt et vehikkel av DMSO/etanol 1:1 i 0,085 % Myrj/NaCl/ 30 % HP β CD. Tumoreveksten ble bestemt etter 27 til 56 dager etter tumortransplantasjon.

[0132] Resultatene for det forsøket er vist i Fig. 8.

[0133] I henhold til resultatene, kan en se at det er en klar inhibering med hensyn til tumorveksten hvis N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3yl)metoksy-karbonylaminometyl]-benzamid polymorf B blir anvendt.

Beskrivelse av figurene

[0134]

Fig. 1 viser et DSC spor av Polymorf A og Polymorf B av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]benzamid (MS-275).

Fig. 2 viser et DSC spor av Polymorf C av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]benzamid (MS-275).

Fig. 3 viser et DSC spor av den amorfe fasen av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]benzamid (MS-275).

Fig. 4 viser røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret av Polymorf A av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]benzamid (MS-275).

Fig. 5 viser røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret av Polymorf B av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]benzamid (MS-275).

Fig. 6 viser røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret av Polymorf C av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]benzamid (MS-275).

Fig. 7 viser røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret av den amorfe fasen av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]benzamid (MS-275).

Fig. 8 viser FT-Raman-spekteret av Polymorf A av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]benzamid (MS-275).

Fig. 9 viser FT-Raman-spekteret av Polymorf B av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]benzamid (MS-275).

Fig. 10 viser FT-Raman-spekteret av Polymorf C av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]benzamid (MS-275).

Fig. 11 viser FT-Raman-spekteret av den amorfe fasen av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]benzamid (MS-275).

Fig. 12 viser IR spekteret (KBr) av Polymorf B av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]benzamid (MS-275) og de viktigste infrarøde båndene og deres anvisninger.

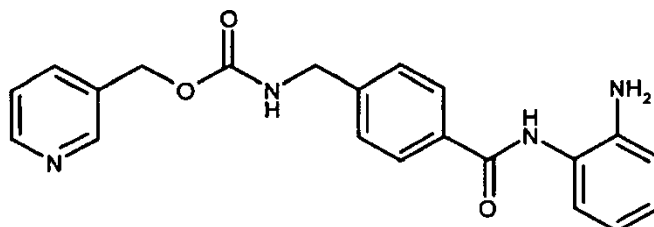
Fig. 13 viser IR spekteret (ATR) av Polymorf B av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]benzamid (MS-275) og de viktigste infrarøde båndene og deres anvisninger.

5 Fig. 14 viser den biologiske aktiviteten av Polymorfen B av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]benzamid (MS-275) (ZK 244894) ifølge oppfinnelsen, anvendt i forskjellige konsentrasjoner mot en kontroll (Vehikkel-DMSO).

P a t e n t k r a v

1.

Krystallinsk N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]-benzamid polymorf B med formel I

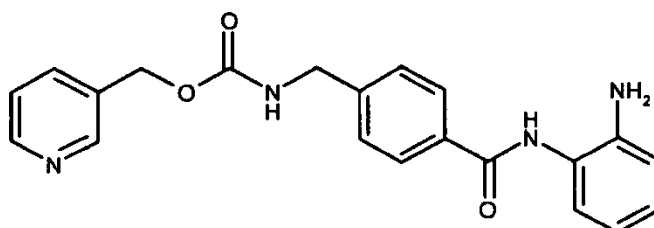


(I).

karakterisert ved at dets røntgendiffraktogram har en refleksjon ved $2\theta = 21,1^\circ$, $20,4^\circ$ og $27,4^\circ$ og Raman-spekteret har bånd ved 902 cm^{-1} , 3063 cm^{-1} , 1639 cm^{-1} og 916 cm^{-1} , og IR (ATR) spekteret har bånd ved 3309 cm^{-1} , 1702 cm^{-1} , 1638 cm^{-1} , 1260 cm^{-1} og 749 cm^{-1} , og IR (KBr) spekteret har bånd ved 3311 cm^{-1} , 1705 cm^{-1} , 1641 cm^{-1} , 1262 cm^{-1} og 751 cm^{-1} .

2.

Fremgangsmåte for fremstillingen av den krystallinske N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]-benzamid polymorf B forbindelsen med formel I



(I).

karakterisert ved at

- a) ubearbeidet N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksy-karbonylamino-metyl]-benzamid blir suspendert i vann og fortynnet saltsyre blir tilsatt til reaksjonsblandingen, ved en konstant indre reaksjonsbeholdertemperatur under 5°C , og
- b) til nevnte reaksjonsblanding blir trekull tilsatt og reaksjonsblandingen blir så omrørt i 1 til 20 timer ved en temperatur under 5°C , og
- c) blir filtrert for å fjerne trekullet fra løsningen og blir skylt med vann, og
- d) mens en holder den indre beholdertemperaturen under 5°C blir pH-verdien i reaksjonsblandingen regulert til ≥ 8 med en fortynnet natriumhydroksidløsning, og
- e) det resulterende utfelte N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]-benzamidet blir vasket med vann og etanol, og blir tørket, og
- f) bunnfallet blir suspendert i en blanding av etanol og vann og blir varmet opp til en temperatur på $40-90^\circ\text{C}$ i 1 til 10 timer, og

g) etter nedkjøling av blandingen, blir det resulterende bunnfallet skylt med vann og etanol for å gi det rene N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]-benzamidet polymorf B som deretter blir tørket ved en temperatur mellom 30-60 °C.

5
3.

Fremgangsmåte ifølge krav 2, **karakterisert ved at** trinn b) og trinn c) blir gjentatt hvis renheten av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]-benzamid etter trinn c) er utilstrekkelig.

10
4.

Anvendelse av N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]-benzamid polymorf B for fremstillingen av et medikament for behandlingen av ondartede tumorer, auto-immune sykdommer, dermatologiske sykdommer og parasittisme.

15
5.

Sammensetning omfattende N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]-benzamidet polymorf B alene eller i kombinasjon med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel og/eller bærer.

20
6.

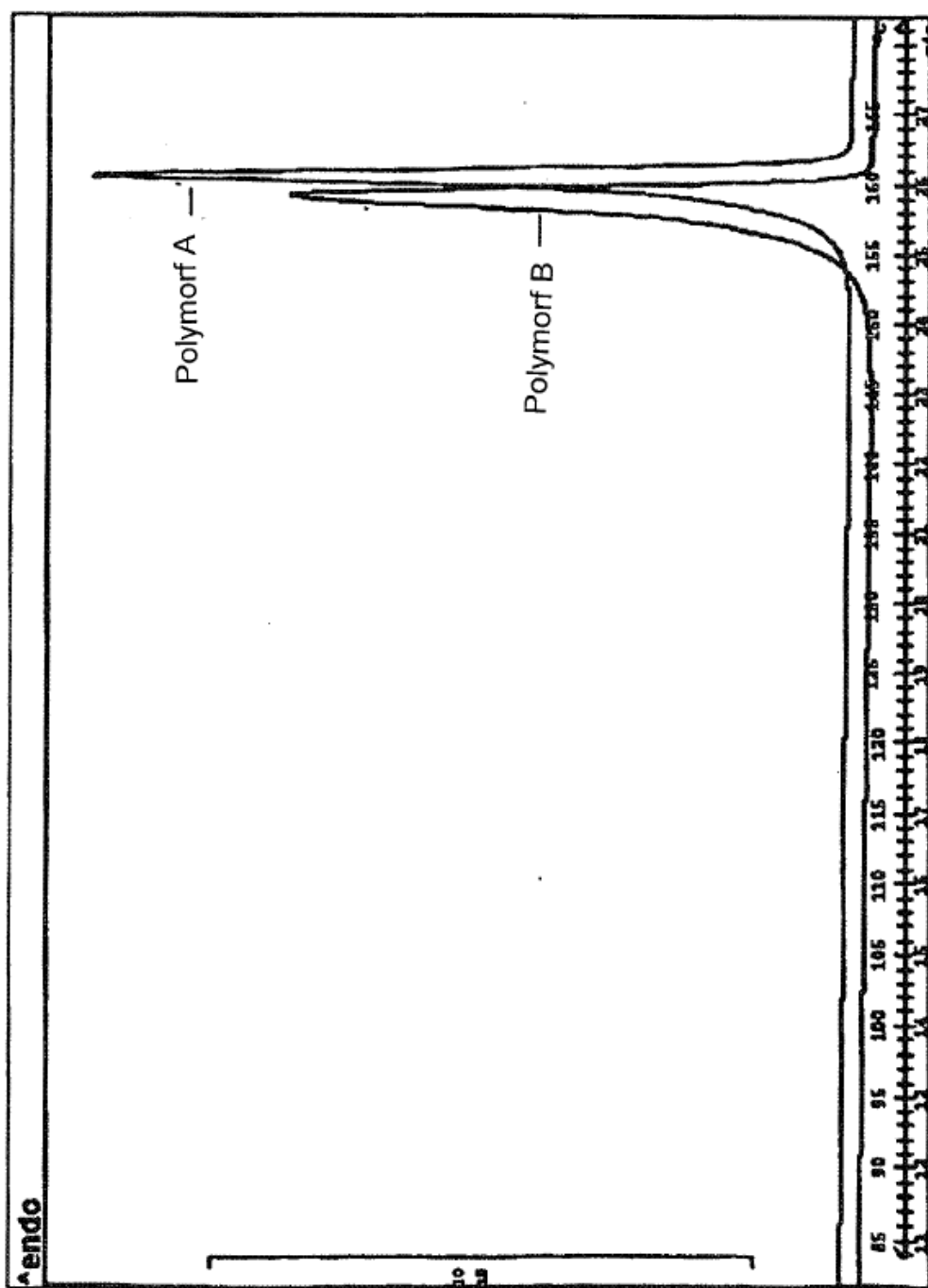
Kombinasjon omfattende N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]-benzamidet polymorf B sammen med ett eller flere cytotoxiske eller cytolytiske midler.

25
7.

Kombinasjon ifølge krav 6, **karakterisert ved at** N-(2-aminofenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl)metoksykarbonylaminometyl]-benzamidet polymorf B er for samtidig, separat eller sekvensiell administrasjon sammen med de cytotoxiske eller cytolytiske midlene.

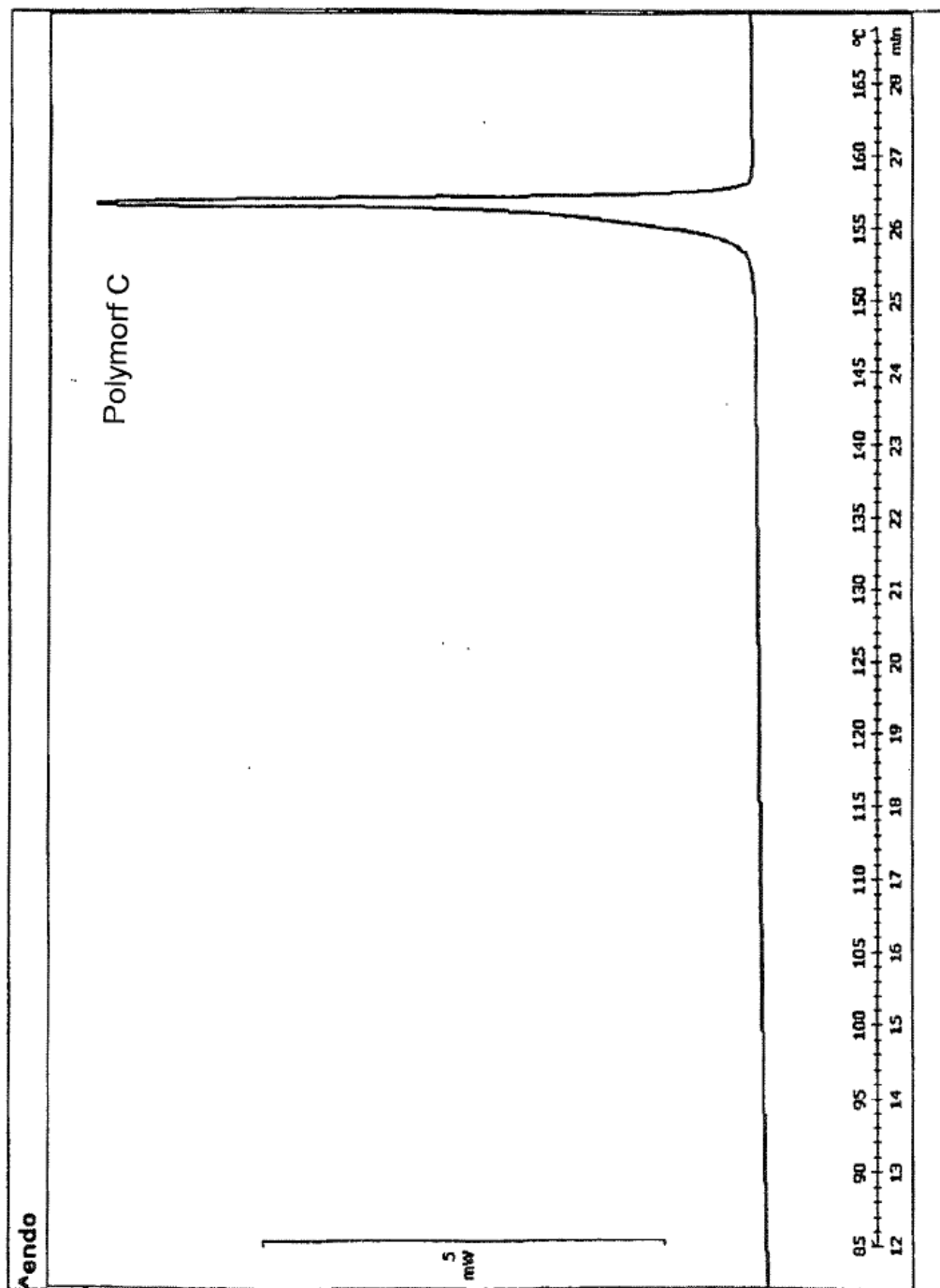
1/14

Fig. 1



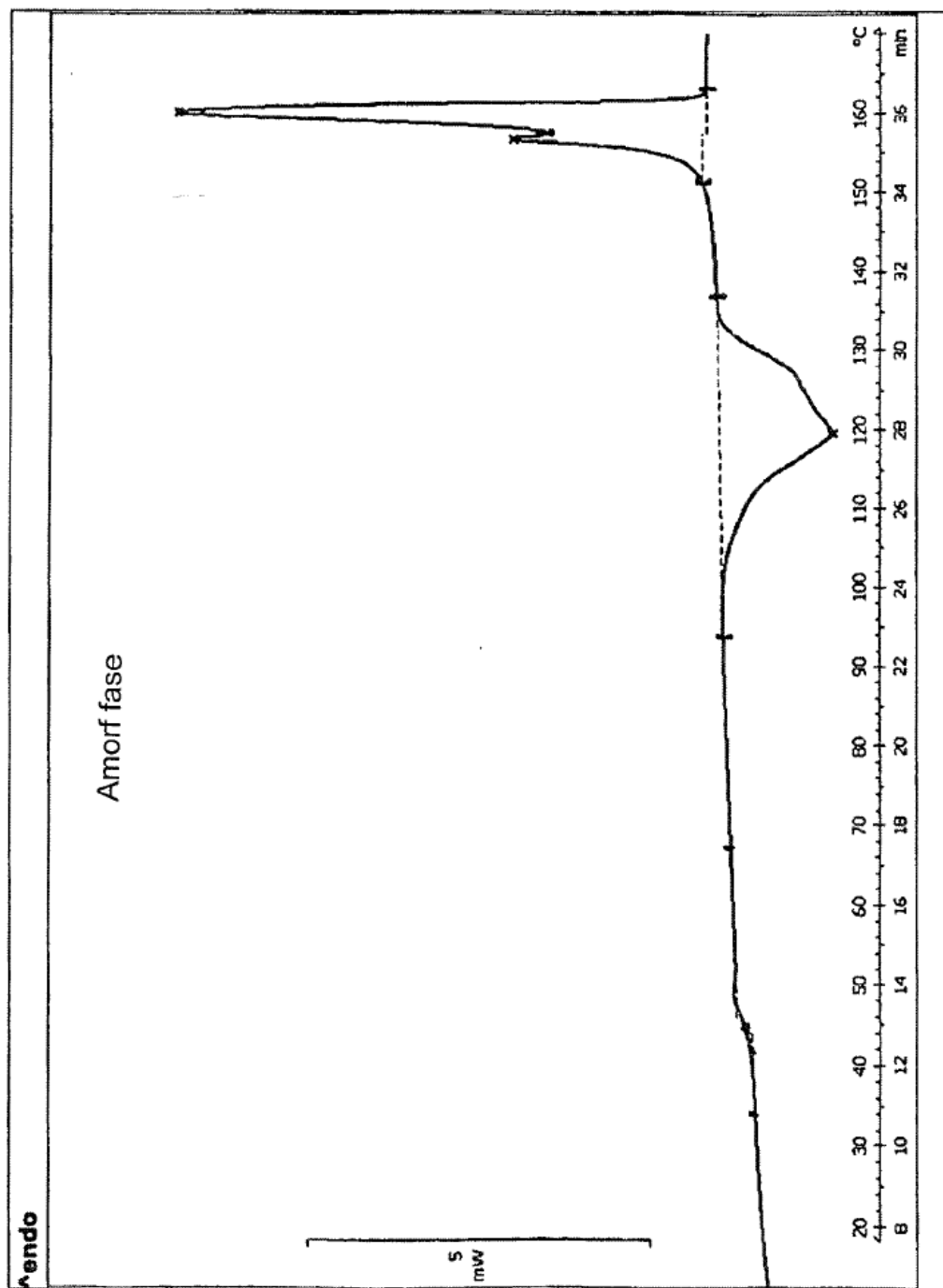
2/14

Fig. 2



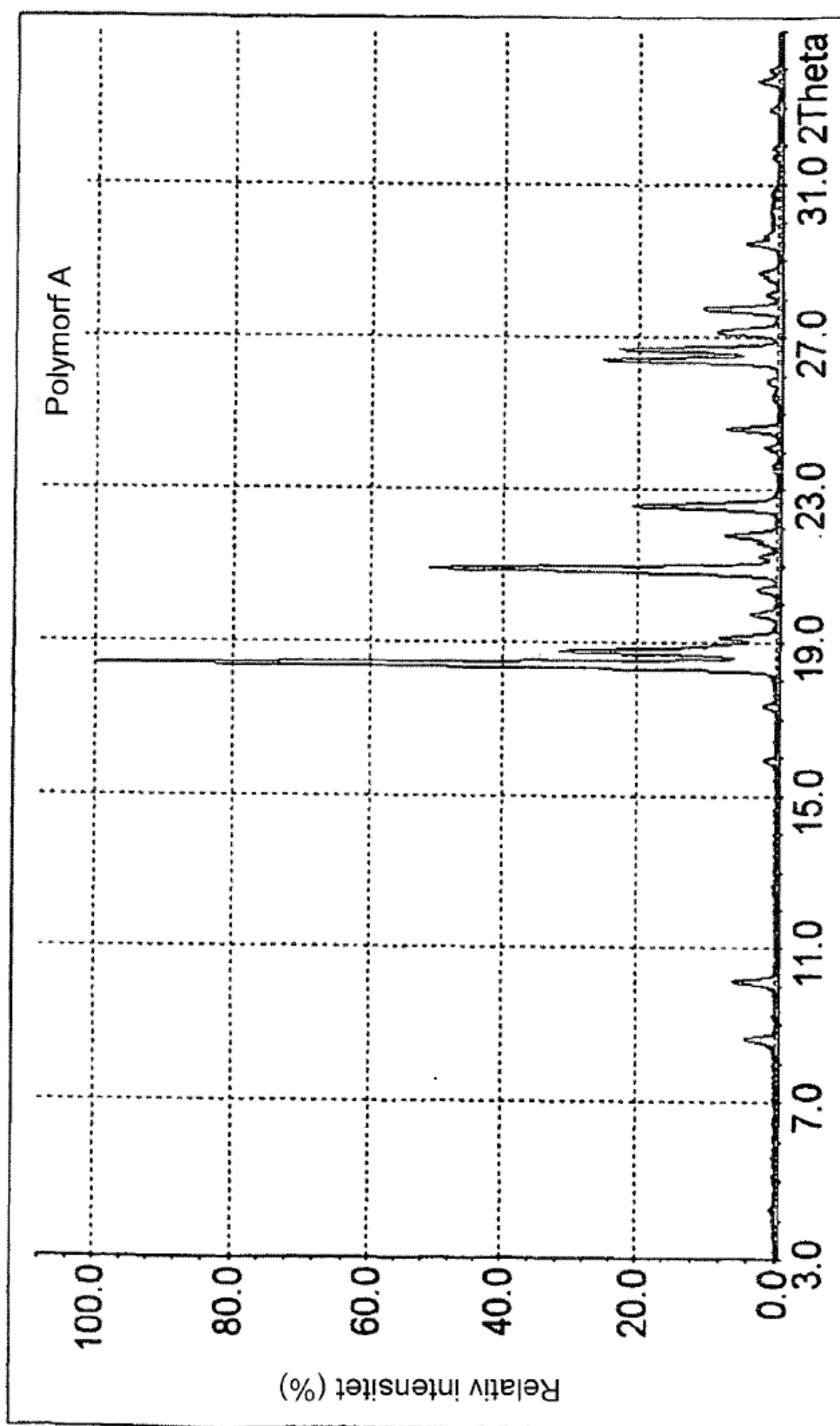
3/14

Fig. 3



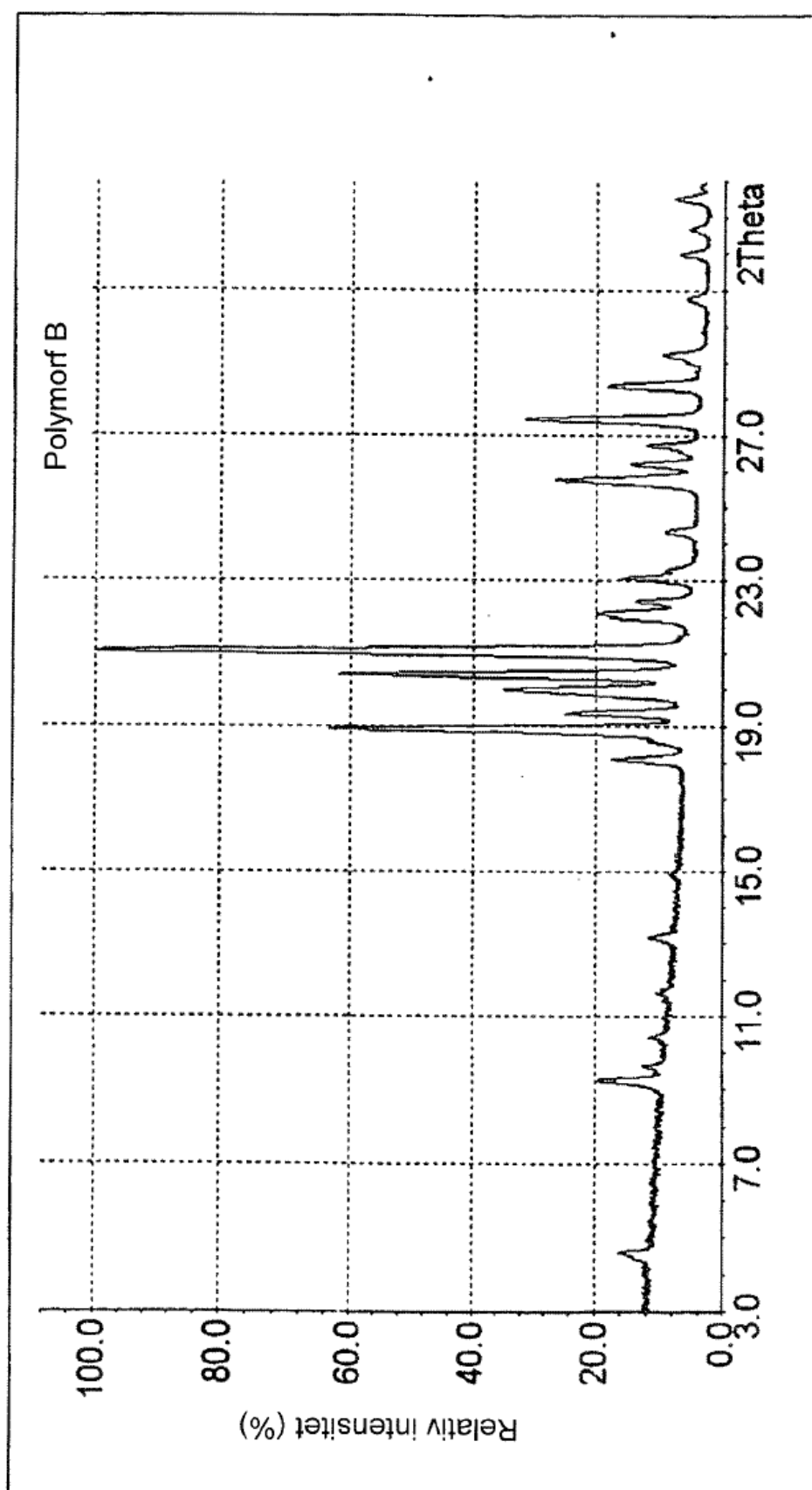
4/14

Fig. 4



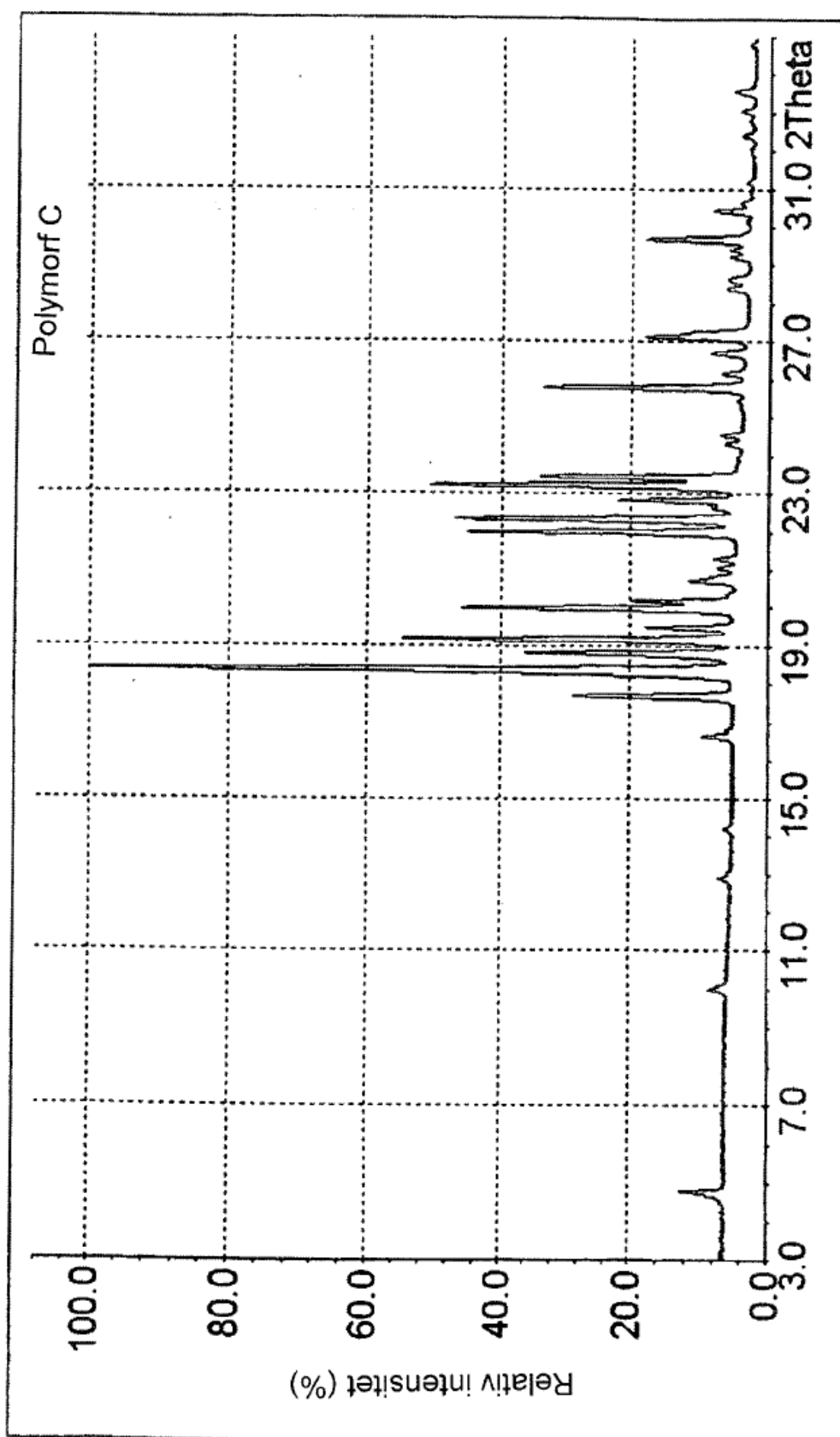
5/14

Fig. 5



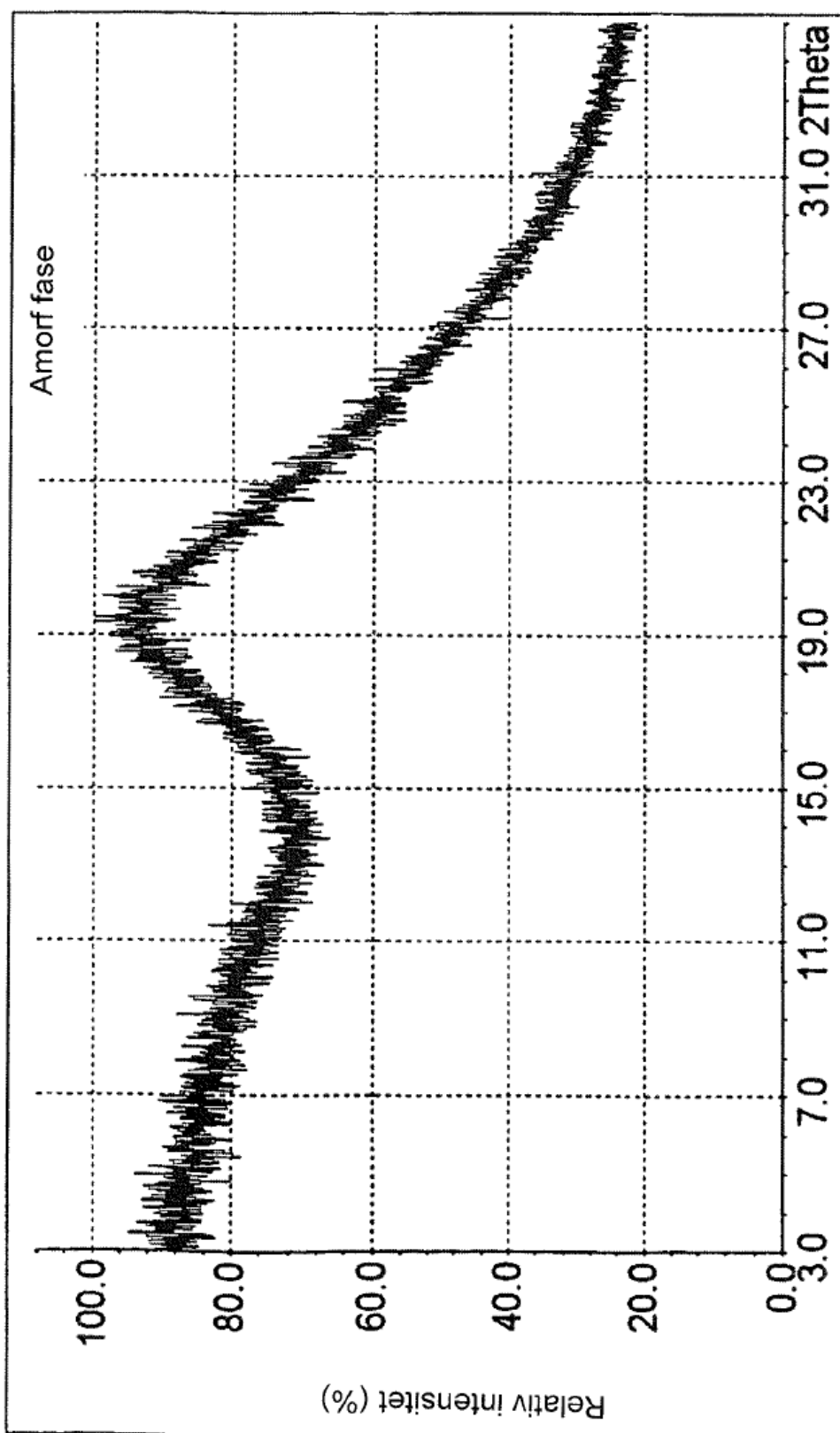
6/14

Fig. 6

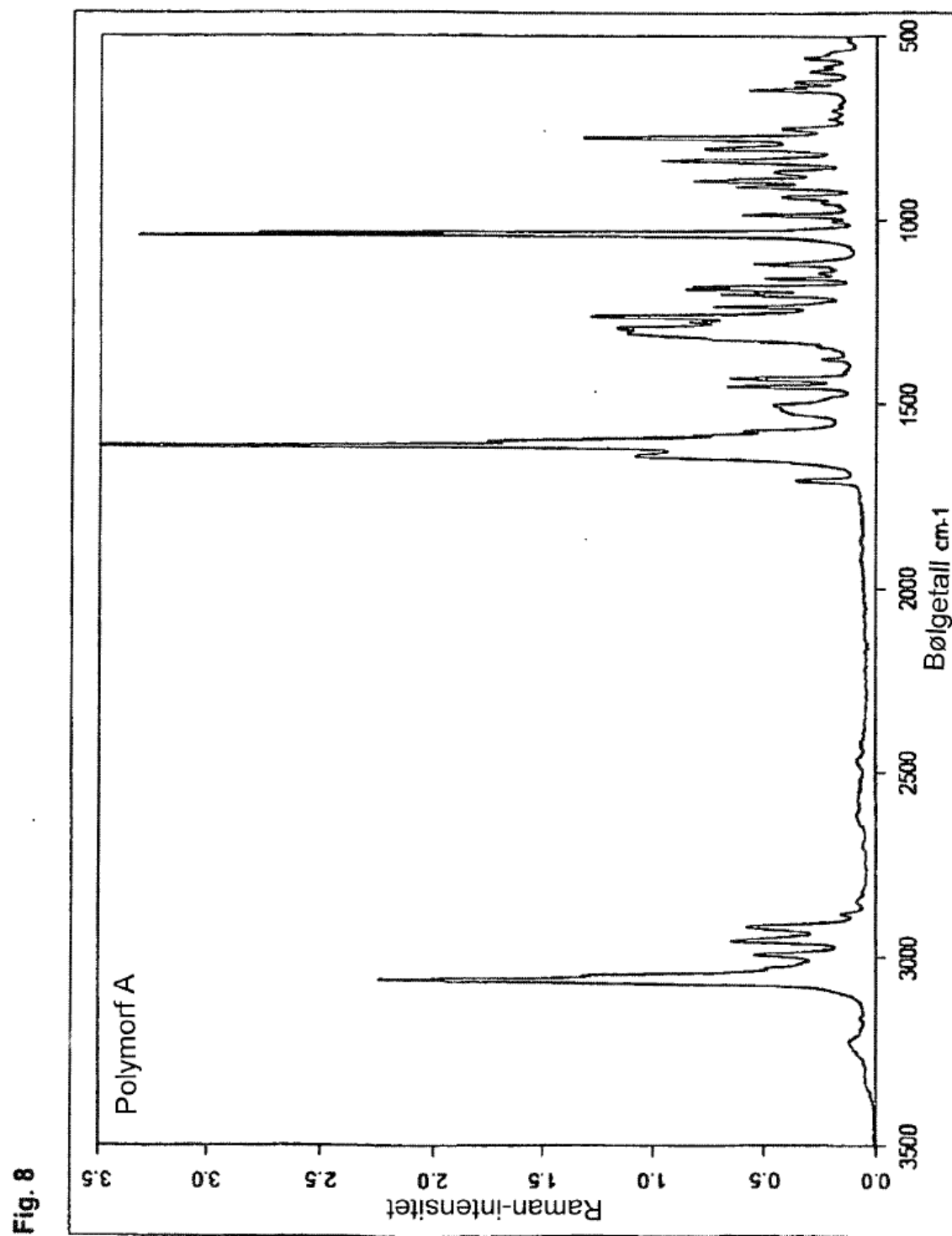


7/14

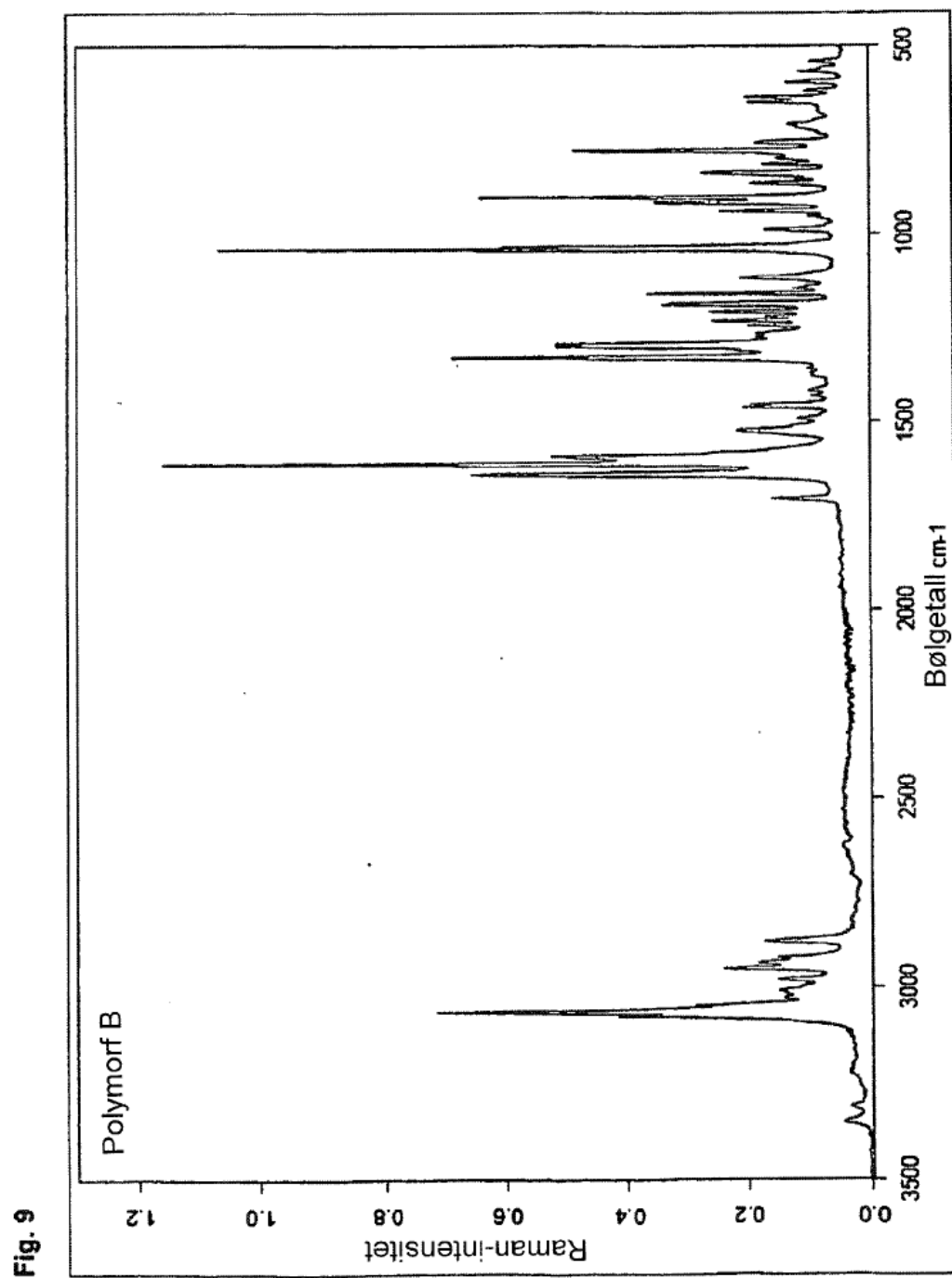
Fig. 7



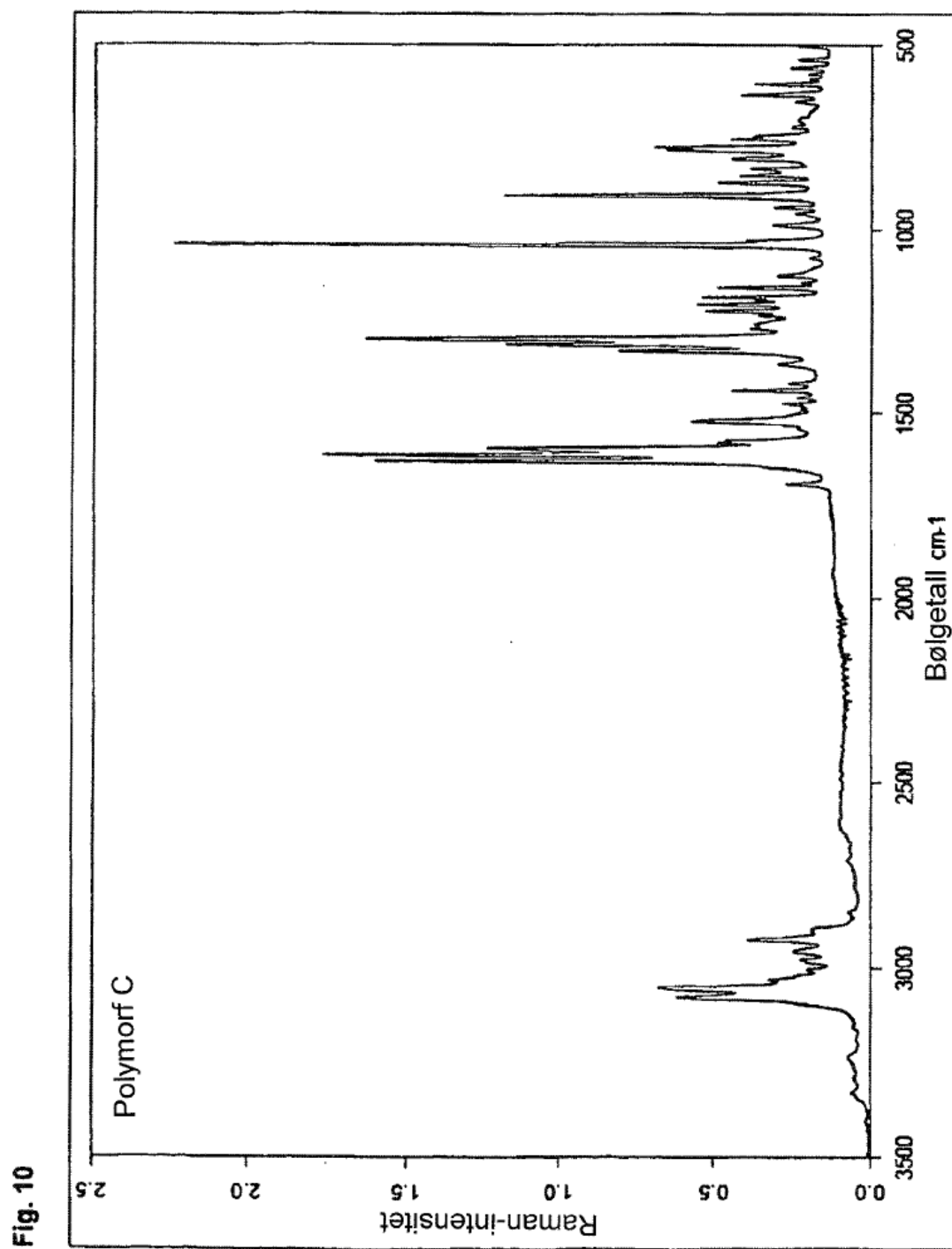
8/14



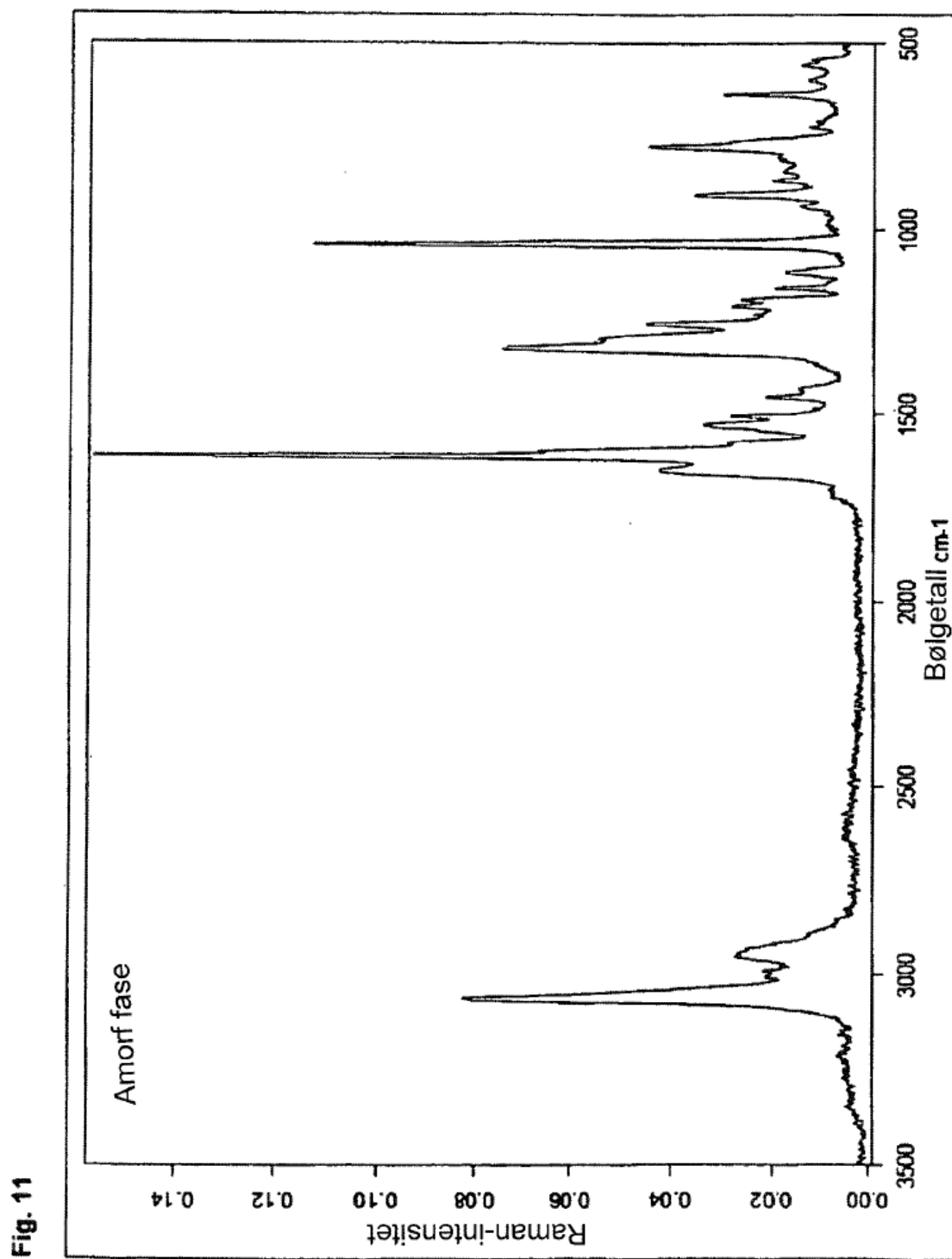
9/14



10/14

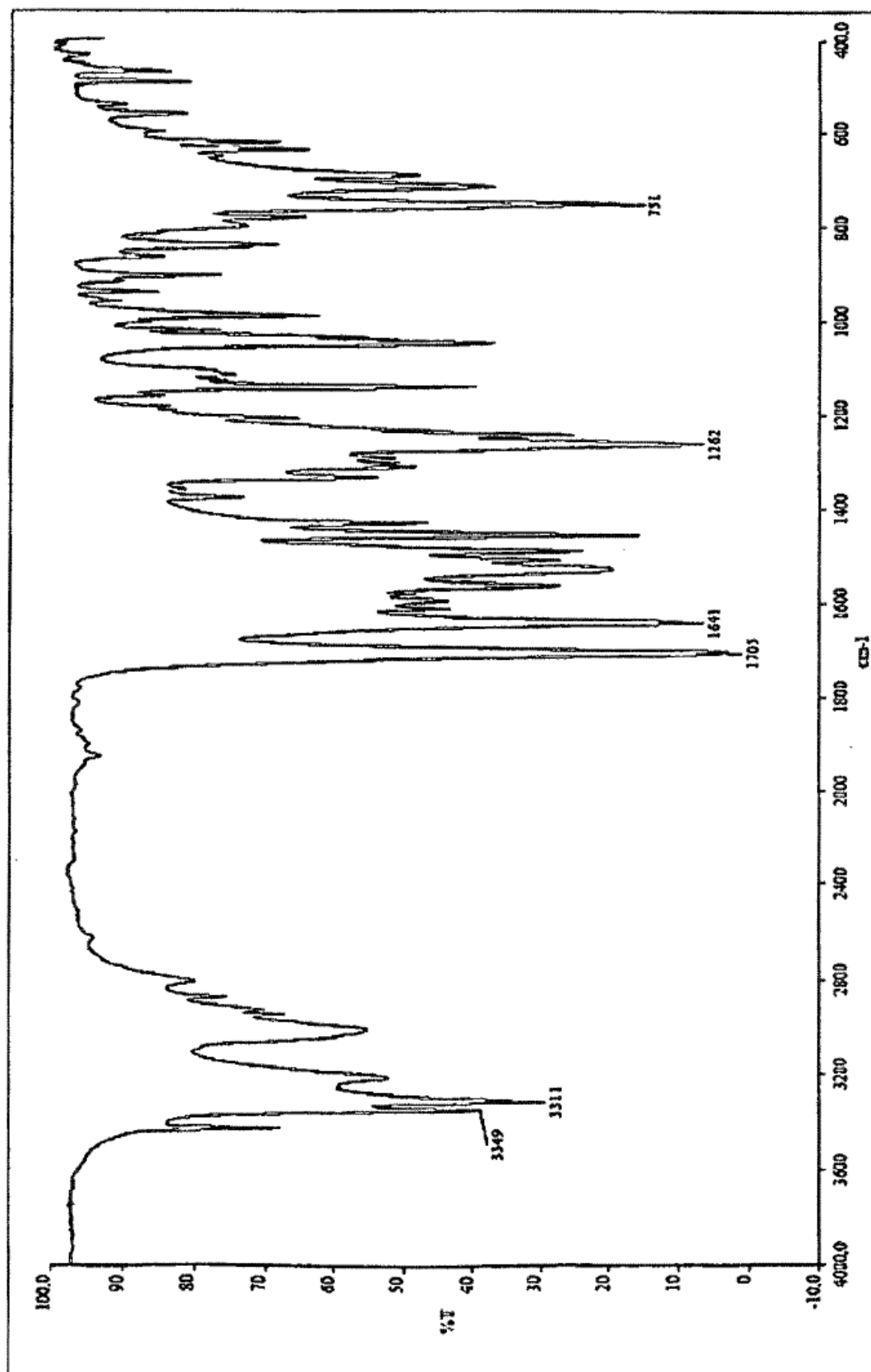


11/14



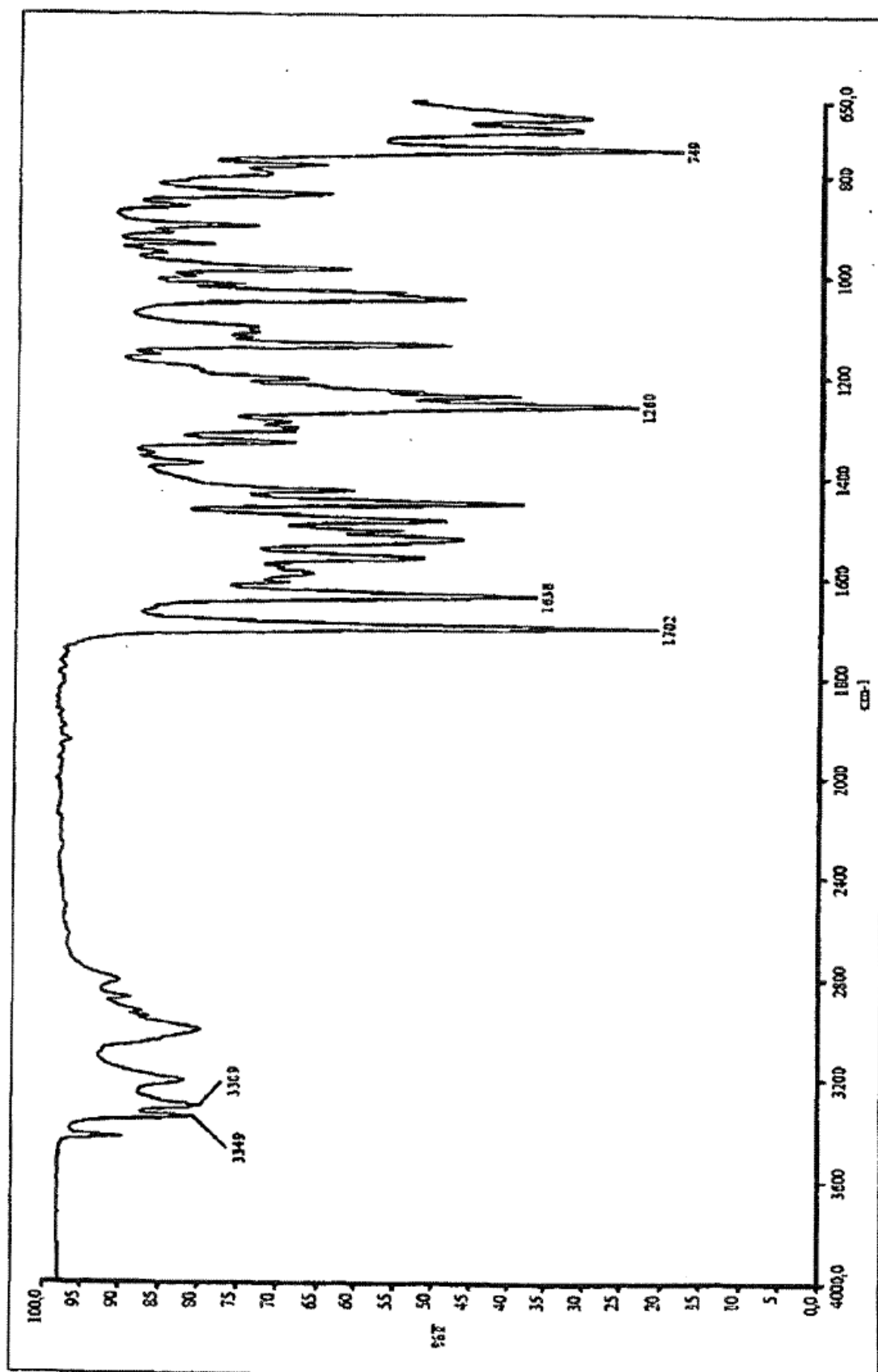
12/14

Fig. 12



13/14

Fig. 13



14/14

Fig. 14

