

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034646**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.03.02

(51) Int. Cl. **C07D 249/12** (2006.01)

(21) Номер заявки
201792319

(22) Дата подачи заявки
2016.06.13

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА N-(4-ХЛОР-3-(5-ОКСО-1-(4-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ)-4,5-ДИГИДРО-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ)БЕНЗИЛ)ПИВАЛАМИДА И СПОСОБ ЕЁ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 2275/MUM/2015

(32) 2015.06.12

(33) IN

(43) 2018.05.31

(86) РСТ/IB2016/053467

(87) WO 2016/199104 2016.12.15

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ГЛЕНМАРК ФАРМАСЬЮТИКАЛС
С.А. (СН)**

(72) Изобретатель:
**Мутукаман Нагараян, Гарат
Лаксмикант Атмарам, Кадам Суреш
Махадев, Гавхане Сахин, Кхандагале
Сандип Банду, Ниргуде Сунил
Пандуранг (IN)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

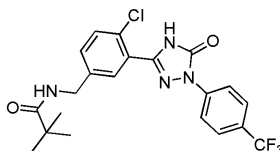
(56) WO-A1-2013186692
WO-A1-2012087771

HILFIKER R. (EDITOR) ED. - HILFIKER R.: "Polymorphism in the Pharmaceutical Industry", 1 January 2006 (2006-01-01), 20060101, PAGE(S) 1-19, XP002528052, ISBN: 978-3-527-31146-0, Chapters 1 and 1.4.2

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, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5, Chapter 3.1

YU L. ED. - KWON ICK CHAN ET AL.: "AMORPHOUS PHARMACEUTICAL SOLIDS: PREPARATION, CHARACTERIZATION AND STABILIZATION", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 48, no. 1, 16 May 2001 (2001-05-16), pages 27-42, XP009065056, ISSN: 0169-409X, DOI: 10.1016/S0169-409X(01)00098-9, Chapter 1

(57) Изобретение относится к по существу чистой кристаллической форме N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида (соединения формулы II)



(II)

обозначенной как форма I, имеющей характеристическую диаграмму рентгеновской дифракции, содержащую пики при 5,66, 6,55, 12,51, и 13,05 ± 0,2° 2θ, и способу её получения.

B1

034646

034646

B1

Родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент Индии № 2275/MUM/2015, поданной 12 июня 2015 года, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники

Изобретение относится к твердым формам триазолонового соединения, которое демонстрирует ингибирующую активность в отношении фермента mPGES-1, в частности N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида, и к способу их получения.

Уровень техники

Существует множество заболеваний или расстройств, которые являются воспалительными по своей сути. Одна из главных проблем, связанных с существующими способами лечения воспалительных состояний, представляет собой недостаточную эффективность и/или преобладание побочных эффектов. Воспалительные заболевания, которые поражают население, включают астму, воспалительную болезнь кишечника, ревматоидный артрит, остеоартрит, ринит, конъюнктивит и дерматит. Воспаление также является распространенной причиной боли.

Фермент циклооксигеназа (ЦОГ) превращает арахидоновую кислоту в нестабильное промежуточное соединение, простагландин H_2 (PGH_2), который затем превращается в другие простагландины, включая PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, PGD_2 , простаглицлин и тромбоксан A_2 . Указанные метаболиты арахидоновой кислоты, как известно, обладают выраженной физиологической и патофизиологической активностью, включая провоспалительное действие. Фермент ЦОГ существует в двух формах, одна из которых конститутивно экспрессируется во многих клетках и тканях (ЦОГ-1), а другая индуцируется в мастоцитах и тканях провоспалительными стимулами, такими как цитокины, во время воспалительной реакции (ЦОГ-2).

Среди всех метаболитов простагландина PGE_2 особенно известен как мощный провоспалительный медиатор, а также известно, что он вызывает лихорадку и боль.

Следовательно, было разработано множество лекарств для ингибирования образования PGE_2 , включая "НПВП" (нестероидные противовоспалительные препараты) и "коксибы" (селективные ингибиторы ЦОГ-2). Указанные лекарства преимущественно действуют посредством ингибирования ЦОГ-1 и/или ЦОГ-2, что приводит к снижению образования PGE_2 . Однако ингибирование ЦОГ имеет недостаток, заключающийся в снижении образования всех метаболитов PGH_2 , что ухудшает преимущественные свойства некоторых метаболитов. Учитывая данное обстоятельство, лекарства, которые действуют посредством ингибирования ЦОГ, предположительно вызывают неблагоприятные биологические эффекты. Например, неселективное ингибирование ЦОГ под действием НПВП может приводить к побочным эффектам со стороны желудочно-кишечного тракта и нарушать функции тромбоцитов и почек. Даже селективное ингибирование ЦОГ-2 коксибами, несмотря на снижение таких побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, предположительно может вызывать сердечно-сосудистые проблемы.

Комбинация фармакологических, генетических подходов и подходов с применением нейтрализующих антител демонстрирует важную роль PGE_2 при воспалении. Таким образом, превращение PGH_2 в PGE_2 под действием синтазы простагландина E (PGES) может представлять собой ключевой этап распространения воспалительных стимулов. Существует две микросомальные синтазы простагландина E (mPGES-1 и mPGES-2) и одна цитозольная синтаза простагландина E (cPGES). mPGES-1 представляет собой индуцибельную PGES в результате воздействия провоспалительных стимулов. mPGES-1 индуцируется в периферической и ЦНС в результате воспаления и, таким образом, представляет собой мишень для лечения острых и хронических воспалительных расстройств. PGE_2 является основным простагландином, образующимся из арахидоновой кислоты, высвобождаемой фосфолипазами (PLA), который определяет направление воспалительных процессов. Арахидоновая кислота трансформируется под действием синтазы простагландина H (синтаза PGH , циклооксигеназа) в PGH_2 , который является субстратом для mPGES-1, терминального фермента, превращающего PGH_2 в провоспалительный PGE_2 .

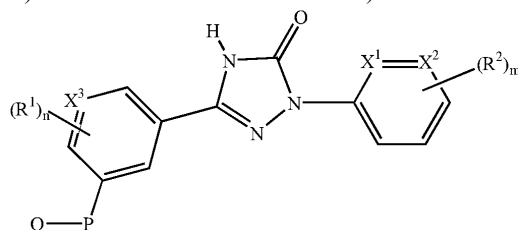
Агенты, которые могут ингибировать действие mPGES-1 и, следовательно, снижают образование специфического метаболита арахидоновой кислоты PGE_2 , имеют преимущество при лечении воспаления. Кроме того, агенты, которые могут ингибировать действие белков, участвующих в синтезе лейкотриенов, также имеют преимущество при лечении астмы и ХОБЛ.

Блокирование образования PGE_2 в животных моделях воспалительной боли приводит к снижению воспаления, боли и температурной реакции (Kojima et. al., The Journal of Immunology 2008, 180, 8361-6; Xu et. al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2008, 326, 754-63). При аневризме брюшной аорты воспаление приводит к дегенерации соединительной ткани и апоптозу гладких мышц, что в конечном итоге приводит к дилатации и разрыву аорты. У животных, не имеющих mPGES-1, наблюдали замедленное развитие заболевания и более слабую степень заболевания (Wang et. al., Circulation, 2008, 117, 1302-1309).

Некоторые научные данные указывают, что PGE_2 участвует в злокачественном росте. PGE_2 облегчает прогрессирование опухоли, стимулируя клеточную пролиферацию и ангиогенез, а также посредством модулирования иммуносупрессии. В поддержку роли PGE_2 при раковых заболеваниях свидетельствует тот факт, что генетическая делеция mPGES-1 у мышей подавляет образование опухолей в кишечни-

ке (Nakanishi et. al., Cancer Research 2008, 68(9), 3251-9). У людей mPGES-1 также характеризуется повышенным уровнем экспрессии при раковых заболеваниях, таких как рак толстой и прямой кишок (Schroder, Journal of Lipid Research 2006, 47, 1071-80).

В международной публикации номер WO 2013/186692 описаны триазолоновые соединения формулы (I) (описанные формулой (III) в описании WO 2013/186692)



(I)

где X^1 , X^2 и X^3 , каждый независимо, выбраны из CH и N;

P выбран из $-CH_2NHC(O)-$ и $-CH_2NHS(O)_2-$;

Q выбран из C_{1-8} алкила, галоген C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси C_{1-8} алкила, гидроксиг C_{1-8} алкила, карбоксил C_{1-8} алкила, C_{3-12} циклоалкила, C_{6-14} арила, 3-15-членного гетероцикла и 5-14-членного гетероарила;

в каждом случае R^1 независимо выбран из галогена, циано, C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси, галоген C_{1-8} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

в каждом случае R^2 независимо выбран из галогена, циано, C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси, галоген C_{1-8} алкила, C_{3-6} циклоалкила, 5-членного гетероарила, $-C(O)NHR$, $-NHC(O)R$, $-S(O)_2NHR$ и $-C\equiv CR$;

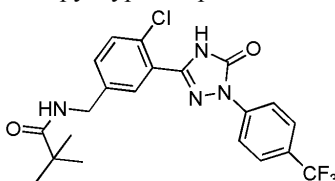
в каждом случае R независимо выбран из C_{1-8} алкила, C_{3-12} циклоалкила и C_{6-14} арила;

"m" представляет собой целое число от 0 до 3, включая оба значения; и

"n" представляет собой целое число от 0 до 3, включая оба значения; при условии, что "m" и "n" не равны "0" одновременно.

Соединения формулы (I) демонстрируют ингибирующую активность в отношении фермента mPGES-1 и, следовательно, пригодны для лечения боли и воспаления при различных заболеваниях или патологических состояниях.

Соединение "N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламид", здесь и далее обозначенное как "соединение формулы (II)", описано в качестве примера 100 в описании WO 2013/186692. В настоящем документе описан также способ получения соединения формулы (II). Ниже приведено структурное представление соединения формулы (II)



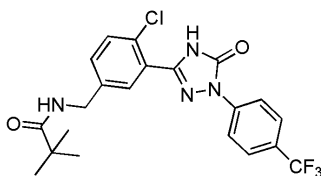
(II)

Разработка потенциального промышленного лекарственного препарата включает множество стадий, таких как разработка экономичного способа синтеза, эффективного в крупномасштабном производственном процессе. Кроме того, при составлении лекарственных композиций важно, чтобы активный фармацевтический ингредиент был в такой форме, которую можно легко транспортировать и перерабатывать. Удобная работа важна не только с точки зрения обеспечения коммерчески целесообразного производственного процесса, но и с точки зрения последующего производства фармацевтических композиций, содержащих активный фармацевтический ингредиент. Таким образом, разработка лекарственного препарата включает исследование, касающееся поиска подходящих фармацевтически приемлемых солевых форм лекарства. Также может быть необходимо исследовать различные полиморфы активного фармацевтического ингредиента, которые характеризуются лучшими свойствами пригодности к обработке, а также могут демонстрировать улучшенные физико-химические, а также фармакокинетические и фармакодинамические свойства.

Сущность изобретения

Изобретение относится к новым твердым формам соединения формулы (II). Кроме того, изобретение относится к улучшенному способу производства соединения формулы (II), подходящему для крупномасштабного синтеза. Способ согласно настоящей заявке включает меньшее количество стадий, а также обеспечивает получение соединения формулы (II) с высоким выходом и высокой чистотой.

В одном аспекте настоящая заявка относится к по существу чистой кристаллической форме N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида, представленному формулой (II)



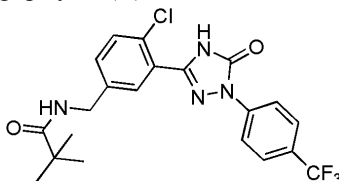
(II)

обозначенной как форма I, имеющей характеристическую диаграмму рентгеновской дифракции, содержащую пики при 5,66, 6,55, 12,51, и 13,05 $\pm 0,2^\circ$ 2 θ .

В одном варианте реализации указанная по существу чистая кристаллическая форма имеет характеристическую диаграмму рентгеновской дифракции, содержащую пики при 5,66, 6,55, 12,51, 13,05, 15,01, 16,59 и 25,69 $\pm 0,2^\circ$ 2 θ .

В другом варианте реализации указанная по существу чистая кристаллическая форма имеет среднее значение размера частиц (D_{50}) в диапазоне от примерно 1 мкм до примерно 100 мкм.

В одном варианте реализации настоящая заявка относится к способу получения по существу чистой кристаллической формы соединения формулы (II)



(II)

обозначенной как форма I, имеющей характеристическую диаграмму рентгеновской дифракции, содержащую пики при 5,66, 6,55, 12,51, 13,05, 15,01, 16,59 и 25,69 $\pm 0,2^\circ$ 2 θ , включающий следующие стадии:

- объединение N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида в смеси с диэтиловым эфиром и метанолом или в смеси с метил-трет-бутиловым эфиром и метанолом;
- перемешивание смеси, полученной на стадии (а); и
- выделение требуемого соединения.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 представлена диаграмма порошковой рентгеновской дифракции кристаллической формы N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида, обозначенной как форма I;

на фиг. 2 - инфракрасный (ИК) спектр кристаллической формы N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида, обозначенной как форма I;

на фиг. 3 - диаграмма порошковой рентгеновской дифракции кристаллической формы N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида, обозначенной как форма II;

на фиг. 4 - инфракрасный (ИК) спектр кристаллической формы N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида, обозначенной как форма II;

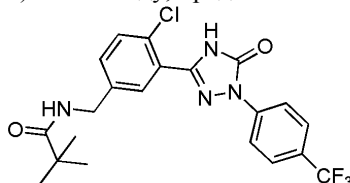
на фиг. 5 - диаграмма порошковой рентгеновской дифракции кристаллической формы N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида, обозначенной как форма III;

на фиг. 6 - инфракрасный (ИК) спектр кристаллической формы N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида, обозначенной как форма III;

на фиг. 7 - диаграмма порошковой рентгеновской дифракции аморфной формы N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида.

Подробное описание изобретения

В одном аспекте изобретение относится к N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламиду, представленному формулой (II), в твердой форме



(II)

В одном варианте реализации твердые формы соединения формулы (II) существуют в безводной и/или не содержащей растворителя форме, или в виде гидратной и/или сольватной формы.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к твердой форме соединения формулы (II), которая является кристаллической.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к кристаллической форме соединения формулы (II), которая обозначена как форма I.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к способу получения кристаллической формы соединения формулы (II), которая обозначена как форма I.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к кристаллической форме соединения формулы (II), которая обозначена как форма II.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к способу получения кристаллической формы соединения формулы (II), которая обозначена как форма II.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к кристаллической форме соединения формулы (II), которая обозначена как форма III.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к способу получения кристаллической формы соединения формулы (II), которая обозначена как форма III.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения различные кристаллические формы согласно настоящему изобретению представляют собой по существу чистые кристаллические формы. Для целей настоящего изобретения термин "по существу чистый" в данном контексте включает ссылку на кристаллические формы, имеющие полиморфную чистоту, равную или составляющую более 90%, более предпочтительно 95%, более предпочтительно 97%, более предпочтительно 99%, по результатам определения, например, с помощью рентгеновской порошковой дифракции, спектроскопии Рамана или ИК спектроскопии.

В другом аспекте настоящей заявки предложен N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламид (соединение формулы (II)) в аморфной форме.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (II) в аморфной форме.

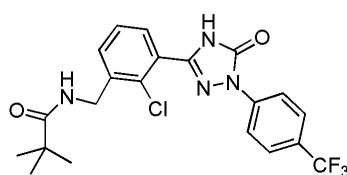
В другом аспекте настоящей заявки предложен по существу чистый N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламид (соединение формулы (II)). Для целей изобретения термин "по существу чистый" в данном контексте включает ссылку на чистоту, равную или составляющую более 98%, более предпочтительно 99%, более предпочтительно 99,5%, более предпочтительно 99,9%, по результатам определения, например, с помощью ВЭЖХ.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к по существу чистому соединению формулы (II), имеющему чистоту более чем примерно 98%, по результатам ВЭЖХ.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к по существу чистому соединению формулы (II), имеющему чистоту более чем примерно 99%, по результатам ВЭЖХ.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к по существу чистому соединению формулы (II), имеющему чистоту более чем примерно 99,9%, по результатам ВЭЖХ.

В других вариантах реализации предложено соединение формулы (II), которое, по существу, не содержит примеси, представленной соединением формулы (II').



(II')

Например, для целей настоящего изобретения термин "по существу чистый" в данном контексте включает ссылку на присутствие примеси, равное или составляющее менее 2%, более предпочтительно 1%, более предпочтительно 0,5%, более предпочтительно 0,1%, по результатам определения, например, с помощью ВЭЖХ.

В другом варианте реализации предложено кристаллическое соединение формулы (II), имеющее среднее значение размера частиц (D_{50}) от примерно 1 мкм до примерно 100 мкм.

В другом варианте реализации предложено кристаллическое соединение формулы (II), имеющее среднее значение размера частиц (D_{50}) от примерно 1 мкм до примерно 50 мкм.

В другом варианте реализации предложено кристаллическое соединение формулы (II), имеющее среднее значение размера частиц (D_{50}) от примерно 1 мкм до примерно 20 мкм.

В другом варианте реализации предложено кристаллическое соединение формулы (II), имеющее значение D_{10} от примерно 0,3 мкм до примерно 10 мкм.

В другом варианте реализации предложено кристаллическое соединение формулы (II), имеющее значение D_{10} от примерно 0,5 мкм до примерно 8 мкм.

В другом варианте реализации предложено кристаллическое соединение формулы (II), имеющее значение D_{10} от примерно 0,5 мкм до примерно 5 мкм.

В другом варианте реализации предложено кристаллическое соединение формулы (II), имеющее значение D_{90} от примерно 4 мкм до примерно 300 мкм.

В другом варианте реализации предложено кристаллическое соединение формулы (II), имеющее значение D_{90} от примерно 5 мкм до примерно 250 мкм.

В другом варианте реализации предложено кристаллическое соединение формулы (II), имеющее значение D_{90} от примерно 5 мкм до примерно 200 мкм.

В другом варианте реализации предложено соединение формулы (II), имеющее значение D_{90} от примерно 5 мкм до примерно 150 мкм.

Характеристики размеров частиц соединения формулы (II) для некоторых партий представлены в табл. 1.

Таблица 1

Партия №	Размер частиц		
	d (0,1) мкм	d (0,5) мкм	d (0,9) мкм
1	0,7	3,7	12,7
2	0,6	2,0	9,0
3	0,7	3,3	14,8
4	0,7	2,4	10,7
5	0,7	2,2	9,4

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к кристаллической форме соединения формулы (II), которая обозначена как форма I.

В другом варианте реализации форма I соединения формулы (II) характеризуется диаграммой порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), представленной на фиг. 1.

В другом варианте реализации форма I соединения формулы (II) дополнительно характеризуется характеристической диаграммой рентгеновской дифракции, содержащей следующие пики, выраженные в значениях $2\theta \pm 0,2: 5,66, 6,55$ и $13,05$.

В другом варианте реализации форма I соединения формулы (II) дополнительно характеризуется характеристической диаграммой рентгеновской дифракции, содержащей следующие пики, выраженные в значениях $2\theta \pm 0,2: 5,66, 6,55, 12,51, 13,05, 15,01, 16,59$ и $25,69$.

В другом варианте реализации форма I соединения формулы (II) дополнительно характеризуется характеристическими пиками диаграммы рентгеновской дифракции, выраженными в значениях 2θ , представленными в табл. 2.

Таблица 2. Выраженные положения 2θ и относительные интенсивности пиков ПРД формы I соединения формулы (II)

Угол ($2\theta \pm 0,2$)	Относительная интенсивность (%)	Угол ($2\theta \pm 0,2$)	Относительная интенсивность (%)
5,07	21,13	18,28	24,69
5,66	28,35	20,00	7,05
6,55	7,22	20,53	11,23
6,99	41,72	21,59	9,41
8,82	29,52	22,55	9,42
12,51	100,00	24,46	7,20
13,05	11,12	25,69	24,98
14,48	6,01	26,14	9,03
15,01	17,96	26,45	9,27
16,59	42,13	27,07	8,83
16,81	29,64	28,23	7,56
17,56	6,69		

В другом варианте реализации форма I соединения формулы (II) характеризуется диаграммой инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье (Фурье-ИК), представленной на фиг. 2.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к кристаллической форме соединения формулы (II), которая обозначена как форма II.

В другом варианте реализации форма II соединения формулы (II) характеризуется диаграммой порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), представленной на фиг. 3.

В другом варианте реализации форма II соединения формулы (II) дополнительно характеризуется

характеристической диаграммой рентгеновской дифракции, содержащей следующие пики, выраженные в значениях $2\theta \pm 0,2$: 24,57 и 30,85.

В другом варианте реализации форма II соединения формулы (II) дополнительно характеризуется характеристической диаграммой рентгеновской дифракции, содержащей следующие пики, выраженные в значениях $2\theta \pm 0,2$: 7,02, 12,54, 16,64, 18,31, 24,57, 25,74 и 30,85.

В другом варианте реализации форма II соединения формулы (II) дополнительно характеризуется характеристическими пиками диаграммы рентгеновской дифракции, выраженными в значениях 2θ , представленными в табл. 3.

Таблица 3. Выраженные положения 2θ и относительные интенсивности пиков ПРД формы II соединения формулы (II)

Угол ($2\theta \pm 0,2$)	Относительная интенсивность (%)	Угол ($2\theta \pm 0,2$)	Относительная интенсивность (%)
5,07	13,40	21,59	10,93
7,02	22,82	22,59	11,52
8,85	12,97	24,44	9,45
12,54	79,59	24,57	10,01
14,50	10,18	25,06	5,63
15,05	14,36	25,74	34,24
16,64	100,00	26,22	13,36
16,92	13,77	26,43	7,29
18,31	27,64	27,07	9,21
20,03	20,28	27,97	7,49
20,56	15,10	28,25	7,44
20,83	17,87	30,85	5,62

В другом варианте реализации форма II соединения формулы (II) характеризуется диаграммой инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье (Фурье-ИК), представленной на фиг. 4.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к кристаллической форме соединения формулы (II), которая обозначена как форма III.

В другом варианте реализации форма III соединения формулы (II) характеризуется диаграммой порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), представленной на фиг. 5.

В другом варианте реализации форма III соединения формулы (II) дополнительно характеризуется характеристической диаграммой рентгеновской дифракции, содержащей следующие пики, выраженные в значениях $2\theta \pm 0,2$: 13,92, 31,01, 35,13 и 38,54.

В другом варианте реализации форма III соединения формулы (II) дополнительно характеризуется характеристической диаграммой рентгеновской дифракции, содержащей следующие пики, выраженные в значениях $2\theta \pm 0,2$: 7,00, 12,60, 13,92, 16,71, 20,89, 24,55, 31,01, 35,13 и 38,54.

В другом варианте реализации форма III соединения формулы (II) дополнительно характеризуется характеристическими пиками диаграммы рентгеновской дифракции, выраженными в значениях 2θ , представленными в табл. 4.

Таблица 4. Выраженные положения два тета и относительные интенсивности пиков ПРД формы III соединения формулы (II)

Угол ($2\theta \pm 0,2$)	Относительная интенсивность (%)	Угол ($2\theta \pm 0,2$)	Относительная интенсивность (%)
7,00	100,00	22,69	6,91
8,86	21,61	23,65	3,55
12,60	37,24	24,55	20,52
13,92	11,19	25,29	5,10
14,53	21,77	25,83	8,92
15,10	64,50	26,55	9,56
16,71	41,21	27,18	6,86
17,62	11,10	27,94	15,23
18,31	8,42	31,01	5,22
20,89	48,85	35,13	6,07
21,70	13,65	38,54	5,67
22,16	12,85		

В другом варианте реализации форма III соединения формулы (II) характеризуется диаграммой инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье (Фурье-ИК), представленной на фиг. 6.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к аморфной форме соединения формулы (II).

В другом варианте реализации аморфная форма соединения формулы (II) характеризуется диаграммой порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), представленной на фиг. 7.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения кристаллической формы соединения формулы (II), которая обозначена как форма I.

Способ получения формы I включает объединение соединения формулы (II) в смеси с диэтиловым эфиром и метанолом. Альтернативно, соединение формулы (II) может быть объединено в смеси с метил-трет-бутиловым эфиром и метанолом. Предпочтительно, соединение формулы (II) может быть объединено в смеси с растворителем в инертной атмосфере. Реакционную массу можно перемешивать при подходящей температуре в течение подходящего периода времени. Подходящая температура может составлять от примерно 20 до 40°C, предпочтительно от примерно 25 до 30°C. Подходящий период времени может составлять до 5 ч, предпочтительно примерно 1-2 ч. Твердое вещество может быть собрано различными методами, включая декантацию, центрифугирование, гравитационную фильтрацию, фильтрование с отсасыванием или любую другую технологию для выделения твердых веществ. В предпочтительном варианте реализации твердое вещество может быть отфильтровано и промыто диэтиловым эфиром или метил-трет-бутиловым эфиром.

Выделенное твердое вещество может быть необязательно дополнительно высушено. Высушивание может быть осуществлено в лотковой сушилке, вакуумной печи, воздушной печи, сушилке с псевдоожиженным слоем, вращающейся кольцевой сушилке, кольцевой сушилке или т.п. Сушка может быть осуществлена при атмосферном давлении или при пониженном давлении при подходящих температурах, при условии, что соединение формулы (II) не теряет качества. Сушка может быть осуществлена в течение любого необходимого времени до достижения требуемого предела чистоты потерь при высушивании. Например, время может составлять от примерно 1 до примерно 10 ч или более.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения кристаллической формы соединения формулы (II), которая обозначена как форма II.

Способ получения формы II включает нагревание соединения формулы (II) до плавления с помощью внешнего источника нагревания, такого как колбонагреватель. Температура нагревания может составлять примерно 150-300°C, предпочтительно примерно 200°C. Реакционная масса может быть медленно охлаждена до подходящей температуры с получением кристаллической формы соединения формулы (II), которая обозначена как форма II. Подходящая температура, до которой можно охлаждать реакционную массу, может составлять 20-50°C, предпочтительно 25-30°C.

Альтернативно, кристаллическая форма соединения формулы (II), которая обозначена как форма II, может быть получена способом, включающим объединение соединения формулы (II) с этилацетатом. Соединение формулы (II) также может быть объединено в смеси этилацетатом и метанолом. Предпочти-

тельно, соединение формулы (II) может быть объединено в растворителе или в смеси растворителей в инертной атмосфере. Реакционную массу можно перемешивать при подходящей температуре в течение подходящего периода времени. Подходящая температура может составлять от примерно 20 до 40°C, предпочтительно от примерно 25 до 30°C. Подходящий период времени может составлять до 5 ч, предпочтительно примерно 1-2 ч. Твердое вещество может быть собрано различными методами, включая декантацию, центрифугирование, гравитационную фильтрацию, фильтрование с отсасыванием или любую другую технологию для выделения твердых веществ. Выделенное твердое вещество может быть необязательно дополнительно высушено. Высушивание может быть осуществлено в лотковой сушилке, вакуумной печи, воздушной печи, сушилке с псевдоожиженным слоем, вращающейся кольцевой сушилке, кольцевой сушилке или т.п. Сушка может быть осуществлена при атмосферном давлении или при пониженном давлении при подходящих температурах, при условии, что соединение формулы (II) не теряет качества. Сушка может быть осуществлена в течение любого необходимого времени до достижения требуемой чистоты. Например, время может составлять от примерно 1 до примерно 10 ч или более.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения кристаллической формы соединения формулы (II), которая обозначена как форма III.

Способ получения формы III включает объединение соединения формулы (II) с тетрагидрофураном. Предпочтительно, соединение формулы (II) может быть объединено с указанным растворителем в инертной атмосфере. Реакционную массу можно перемешивать при подходящей температуре. Подходящая температура может составлять от примерно 20 до 40°C, предпочтительно от примерно 25 до 30°C. Реакционную массу можно перемешивать в течение подходящего периода времени. Подходящий период времени может составлять до 1 ч, предпочтительно примерно 10-15 мин. К реакционной смеси может быть добавлен неполярный растворитель. Неполярный растворитель может представлять собой любой углеводородный растворитель, такой как н-гептан, н-гексан или н-пентан. Реакционную смесь можно дополнительно перемешивать при подходящей температуре в течение подходящего периода времени. Подходящая температура может составлять от примерно 20 до 40°C, предпочтительно от примерно 25 до 30°C. Подходящий период времени может составлять до 10 ч, предпочтительно примерно 3-4 ч. Твердое вещество может быть собрано различными методами, включая декантацию, центрифугирование, гравитационную фильтрацию, фильтрование с отсасыванием или любую другую технологию для выделения твердых веществ. В предпочтительном варианте реализации твердое вещество может быть отфильтровано и промыто н-гептаном. Выделенное твердое вещество может быть необязательно дополнительно высушено. Высушивание может быть осуществлено в лотковой сушилке, вакуумной печи, воздушной печи, сушилке с псевдоожиженным слоем, вращающейся кольцевой сушилке, кольцевой сушилке или т.п. Сушка может быть осуществлена при атмосферном давлении или при пониженном давлении при подходящих температурах, при условии, что соединение формулы (II) не теряет качества. Сушка может быть осуществлена в течение любого необходимого времени до достижения требуемого предела чистоты потерь при высушивании. Например, время может составлять от примерно 1 до примерно 10 ч или более.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (II) в аморфной форме.

Указанный способ включает нагревание соединения формулы (II) до плавления с помощью внешнего нагревательного устройства, такого как колбонагреватель. Температура нагревания может составлять примерно 150-300°C, предпочтительно примерно 200°C. Реакционная масса может быть быстро охлаждена до подходящей температуры с получением соединения формулы (II) в аморфной форме. Подходящая температура, до которой может быть охлаждено соединение, может составлять 20-50°C, предпочтительно 25-30°C.

В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая вспомогательные вещества, носители, разбавители или их смеси и терапевтически приемлемое количество кристаллического соединения формулы (II), обозначенного как форма (I).

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения заболеваний, патологических состояний и/или расстройств, модулируемых ферментом mPGES-1; включающий введение кристаллической формы соединения формулы (II), обозначенной как форма (I), или фармацевтической композиции, которая содержит кристаллическую форму соединения формулы (II), обозначенную как форма (I), вместе с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая вспомогательные вещества, носители, разбавители или их смесь и терапевтически приемлемое количество кристаллического соединения формулы (II), обозначенного как форма (II).

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения заболеваний, патологических состояний и/или расстройств, модулируемых ферментом mPGES-1; включающий введение кристаллической формы соединения формулы (II), обозначенной как форма (II), или фармацевтической композиции, которая содержит кристаллическую форму соединения формулы (II), обозначенную как форма (II), вместе с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая вспомогательные вещества, носители, разбавители или их смеси и терапевтически приемлемое

мое количество кристаллического соединения формулы (II), обозначенного как форма (III).

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения заболеваний, патологических состояний и/или расстройств, модулируемых ферментом mPGES-1; включающий введение кристаллической формы соединения формулы (II), обозначенной как форма (III), или фармацевтической композиции, которая содержит кристаллическую форму соединения формулы (II), обозначенную как форма (III), вместе с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к способу лечения заболеваний, или патологических состояний, или расстройств, связанных с ферментом mPGES-1, которые выбраны из воспаления, астмы, хронической обструктивной болезни легких, фиброза легких, воспалительной болезни кишечника, синдрома раздраженного кишечника, боли, воспалительной боли, хронической боли, острой боли, лихорадки, мигрени, головной боли, боли в нижней части спины, фибромиалгии, миофасциальных расстройств, вирусных инфекций, гриппа, простуды, опоясывающего герпеса, гепатита С, СПИДа, бактериальных инфекций, грибковых инфекций, дисменореи, ожогов, хирургических или стоматологических операций, злокачественных образований, синдрома гиперпростагландина Е, классического синдрома Бартера, синовита, атеросклероза, подагры, артрита, остеоартрита, ювенильного артрита, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, ревматической лихорадки, анкилозирующего спондилита, болезни Ходжкина, системной красной волчанки, васкулита, панкреатита, нефрита, бурсита, конъюнктивита, ирита, склерита, увеита, заживления ран, дерматита, экземы, псориаза, инсульта, сахарного диабета, рака, нейродегенеративных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, амиотрофический латеральный склероз и рассеянный склероз, аутоиммунных заболеваний, аллергических расстройств, ринита, язв, слабо и умеренно активного язвенного колита, наследственного аденоматозного полипоза, коронарной болезни сердца и саркоидоза, посредством введения кристаллического соединения формулы (II), обозначенного как форма (I), форма (II) или форма (III).

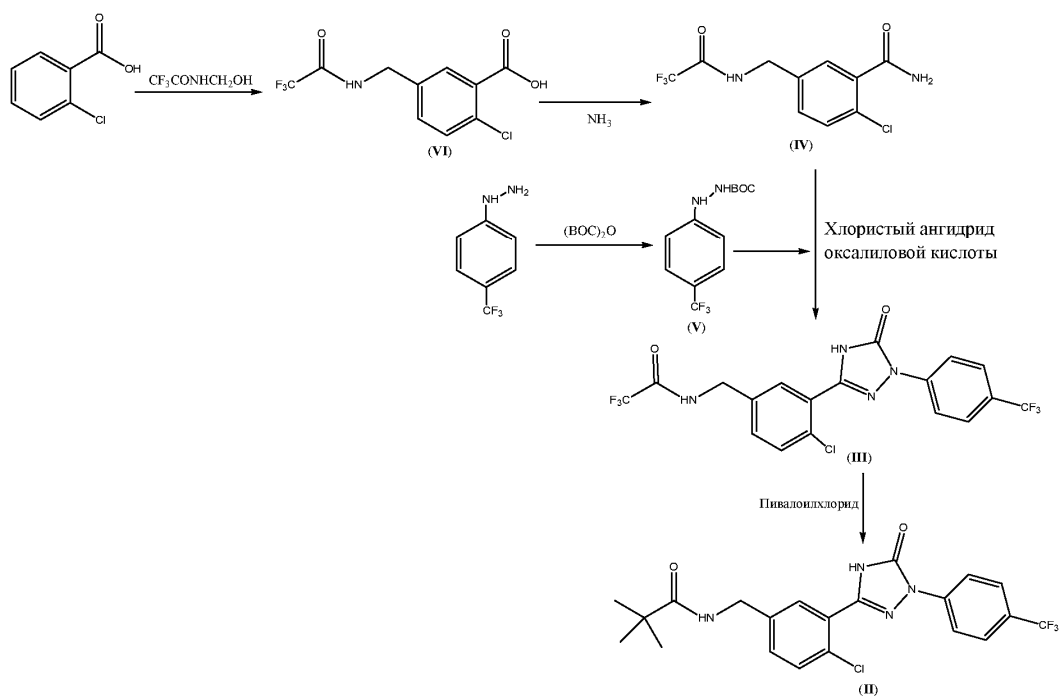
В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к способу лечения заболеваний, или патологических состояний, или расстройств, связанных с ферментом mPGES-1, которые выбраны из боли, хронической боли, острой боли, боли при ревматоидном артрите или остеоартритной боли, посредством введения кристаллического соединения формулы (II), обозначенного как форма (I), форма (II) или форма (III), в терапевтически эффективном количестве.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к способу лечения боли, хронической боли, острой боли, боли при ревматоидном артрите или остеоартритной боли посредством введения кристаллического соединения формулы (II), обозначенного как форма (I), форма (II) или форма (III), в терапевтически эффективном количестве.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к способу лечения воспаления, нейродегенеративных расстройств, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и амиотрофический латеральный склероз, посредством введения кристаллического соединения формулы (II), обозначенного как форма (I), форма (II) или форма (III), в терапевтически эффективном количестве.

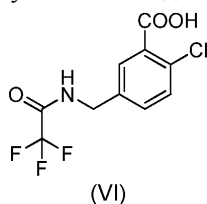
В другом варианте реализации предложен способ получения соединения формулы (II), включающий стадии, представленный на схеме 1.

Схема 1

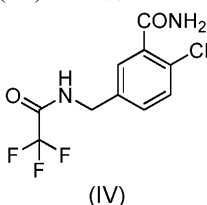


Способ получения соединения формулы (II), включающий:

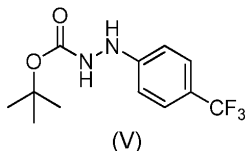
а) приведение во взаимодействие 2-хлорбензойной кислоты с 2,2,2-трифтор-N-(гидроксиметил)ацетамидом с получением по существу чистого соединения формулы (VI)



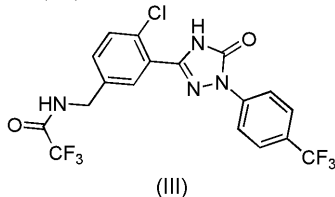
б) превращение соединения формулы (VI) в соединение формулы (IV)



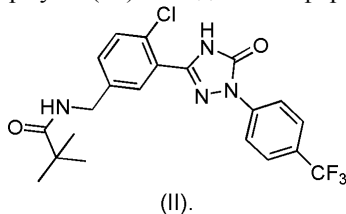
с) приведение во взаимодействие соединения формулы (IV) с оксалилхлоридом и соединением формулы (V)



с получением соединения формулы (III)



и d) превращение соединения формулы (III) в соединение формулы (II)



Стадия (а) включает приведение во взаимодействие 2-хлорбензойной кислоты с 2,2,2-трифтор-N-(гидроксиметил)ацетамидом с получением соединения формулы (VI). Реакция может быть проведена в присутствии кислоты. Кислота может быть неорганической или органической кислотой. Предпочтительно, кислота может быть неорганической кислотой. Более предпочтительно, кислота представляет собой серную кислоту (H₂SO₄). Реакция может быть проведена при подходящей температуре. Подходящая температура может составлять примерно 20-50°C, предпочтительно 25-30°C.

После завершения реакции реакционная масса может быть вылита в воду с получением твердого продукта, который может быть отфильтрован и высушен. Твердый продукт может быть дополнительно очищен посредством растворения продукта в подходящем растворителе или в смеси растворителей. Подходящий растворитель может включать, но не ограничивается ими, углеводородные растворители, такие как толуол, ксилол, н-гептан, циклогексан и н-гексан, и/или эфирный растворитель, такой как метилэтилкетон. Предпочтительно, подходящий растворитель(-и) представляет собой толуол и/или метилэтилкетон. Смесь может быть необязательно нагрета до получения прозрачного раствора. Прозрачный раствор может быть охлажден с получением твердого вещества, которое может быть отфильтровано и высушено. Стадия очистки может быть дополнительно повторена для получения продукта требуемой чистоты.

Стадия (b) включает превращение соединения формулы (VI) в соединение формулы (IV). Соединение формулы (VI) обрабатывают активирующим агентом с получением его активированного производного в форме карбоновой кислоты, затем обрабатывают источником аммиака с получением соединения формулы (IV).

В одном варианте реализации соединение формулы (VI) можно сначала обработать активирующим агентом с образованием его активированного производного в форме карбоновой кислоты. Активирующий агент включает, но не ограничивается ими, оксалилхлорид, тионилхлорид, трихлорид фосфора, пен-

тахлорид фосфора и т.п. Предпочтительно, активирующий агент представляет собой оксалилхлорид. Взаимодействие соединения формулы (VI) с активирующим агентом может быть осуществлено с помощью катализатора, с добавлением подходящего агента, такого как ДМФА или триэтиламин. В одном варианте реализации катализирующий реагент представляет собой ДМФА. Реакция может быть проведена в подходящем растворителе. Подходящий растворитель может представлять собой полярный растворитель. Предпочтительно, растворитель представляет собой тетрагидрофуран. В другом варианте реализации реакционную смесь можно перемешивать при подходящей температуре в течение подходящего периода времени. Подходящая температура может составлять примерно 25-30°C. Подходящий период времени может составлять 2-4 ч. После завершения реакции реакционная масса может быть подвержена выпариванию для отгонки избытка растворителя с получением активированного производного соединения формулы (VI) в форме карбоновой кислоты.

Активированное производное соединения формулы (VI) в форме карбоновой кислоты может быть дополнительно обработано источником аммиака с получением соединения формулы (IV). Источник аммиака включает, но не ограничивается ими, формамид, газообразный аммиак, водный аммиак, спиртовой аммиак и т.п. Предпочтительно, источник аммиака представляет собой газообразный аммиак. Реакция может быть проведена в любом полярном растворителе. Предпочтительно, растворитель представляет собой тетрагидрофуран. В одном варианте реализации газообразный аммиак можно продувать через реакционную смесь. Реакционную смесь можно перемешивать при подходящей температуре в течение подходящего периода времени. Подходящая температура может составлять примерно 25-30°C. Подходящий период времени может составлять 1-2 ч. Реакционную смесь можно поддерживать при подходящем pH. Подходящий pH может составлять примерно 7-9.

После завершения реакции смесь можно погасить водой, а реакционную массу можно экстрагировать подходящим растворителем. Подходящий растворитель для экстракции может представлять собой этилацетат. Органический слой может быть высушен и выпарен досуха с получением продукта. Полученный продукт может быть объединен с неполярным растворителем и перемешан. Неполярный растворитель может представлять собой любой углеводородный растворитель. Предпочтительно, растворитель представляет собой циклогексан. Продукт может быть отфильтрован и высушен с получением соединения формулы (IV).

Стадия (с) включает приведение во взаимодействие соединения формулы (IV) с оксалилхлоридом и соединением формулы (V) с получением соединения формулы (III).

Соединение формулы (IV) может быть сначала подвергнуто взаимодействию с оксалилхлоридом. Реакция может быть проведена в галогенированном растворителе. Галогенированный растворитель может представлять собой метилендихлорид, этилендихлорид, хлороформ или тетрахлорид углерода. Предпочтительно, галогенированный растворитель представляет собой метилендихлорид. Реакционная смесь может быть нагрета до подходящей температуры в течение подходящего периода времени. Подходящая температура может составлять примерно 45-50°C. Подходящий период времени может составлять 4-24 ч. Избыток растворителя в реакционной смеси может быть выпарен при пониженном давлении с получением остатка. Раствор соединения формулы (V) в галогенированном растворителе может быть добавлен к остатку. Галогенированный растворитель может представлять собой метилендихлорид, этилендихлорид, хлороформ или тетрахлорид углерода. Предпочтительно, галогенированный растворитель представляет собой метилендихлорид. Реакционную смесь можно перемешивать при подходящей температуре в течение подходящего периода времени. В другом варианте реализации температура реакции может составлять примерно 15-20°C. В другом варианте реализации реакционную смесь можно перемешивать в течение примерно 4-6 ч.

Реакционная смесь может быть дополнительно обработана кислотой. Кислота может быть органической кислотой. Предпочтительно, органическая кислота представляет собой трифторуксусную кислоту. Реакционную смесь можно перемешивать при подходящей температуре в течение подходящего периода времени. Подходящая температура может составлять примерно 25-30°C. Подходящий период времени может составлять примерно 15-20 ч. После завершения реакции в реакционную смесь может быть добавлен подходящий растворитель. Подходящий растворитель может представлять собой неполярный растворитель. Неполярный растворитель может представлять собой любой углеводородный растворитель. Предпочтительно, углеводородный растворитель представляет собой циклогексан. Реакционная смесь может быть выдержана при подходящей температуре в течение подходящего периода времени. Подходящая температура может составлять примерно 25-30°C. Подходящий период времени может составлять 1-2 ч. Образовавшийся осадок может быть отфильтрован и высушен с получением соединения формулы (III). Необязательно, продукт может быть дополнительно объединен с подходящим растворителем с получением прозрачного раствора. Подходящий растворитель может быть любым полярным растворителем. Предпочтительно, полярный растворитель представляет собой тетрагидрофуран. Температурный диапазон для данного процесса может составлять примерно 65-70°C. В прозрачный раствор может быть добавлен другой подходящий неполярный растворитель. Подходящий растворитель может представлять собой неполярный растворитель. Неполярный растворитель может представлять собой любой углеводородный растворитель. Предпочтительно, углеводородный растворитель представляет собой

циклогексан. Раствор может быть охлажден до комнатной температуры, а выпавший в осадок продукт может быть отфильтрован и промыт подходящим неполярным растворителем, таким как циклогексан, с получением соединения формулы (III). Стадия очистки может быть дополнительно повторена для получения продукта требуемой чистоты.

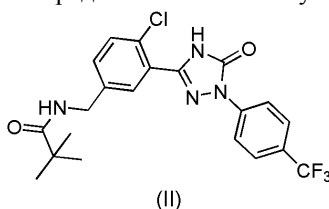
Соединение формулы (V) может быть получено посредством приведения во взаимодействие 4-(трифторметил)фенилгидразина или его подходящей соли, такой как гидрохлорид, с ди-трет-бутилдикарбонатом. Гидразиновое соединение может быть объединено с подходящим растворителем или в смеси растворителей, в которых указанное соединение растворимо. Подходящий растворитель может представлять собой воду и полярный растворитель. Предпочтительно, полярный растворитель представляет собой тетрагидрофуран. Реакция может быть проведена в присутствии смеси воды и тетрагидрофурана. Реакция может быть проведена в присутствии подходящего основания. Подходящее основание может представлять собой любое неорганическое основание. Неорганическое основание может представлять собой карбонат натрия, карбонат калия или карбонат лития. Предпочтительно, неорганическое основание представляет собой карбонат натрия.

Реакционную смесь можно перемешивать при подходящей температуре в течение подходящего периода времени. Подходящая температура реакции может быть комнатной температурой (25-30°C). Подходящий период времени может составлять примерно 5-7 ч. Реакционная смесь может быть экстрагирована подходящим растворителем. Подходящий растворитель может представлять собой этилацетат. Органический слой может быть высушен и выпарен досуха с получением продукта. Полученный продукт может быть объединен с неполярным растворителем. Неполярный растворитель может представлять собой любой углеводородный растворитель. Предпочтительно, растворитель представляет собой циклогексан. Продукт может быть отфильтрован и высушен с получением соединения формулы (V). Необязательно, продукт может быть дополнительно промыт другим растворителем, таким как пентан, до достижения требуемой чистоты.

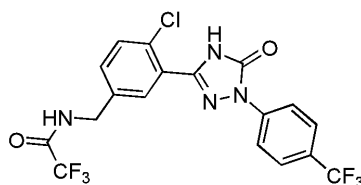
Стадия (d) включает приведение во взаимодействие соединения формулы (III) с пивалоилгалогенидом с получением соединения формулы (II). В одном варианте реализации соединение формулы (III) может быть приведено во взаимодействие с пивалоилхлоридом. Реакция может быть проведена в присутствии подходящего основания. Подходящее основание может представлять собой любое неорганическое основание. Неорганическое основание может представлять собой гидроксид натрия, гидроксид калия или гидроксид лития. Предпочтительно, неорганическое основание представляет собой гидроксид натрия. Реакция может быть проведена в подходящем растворителе или в смеси растворителей. Подходящий растворитель может представлять собой воду и любой полярный растворитель. Предпочтительно, полярный растворитель представляет собой тетрагидрофуран. Реакция может быть проведена в присутствии смеси тетрагидрофурана и воды.

В одном варианте реализации соединение формулы (III) может быть сначала обработано основанием при подходящей температуре. Подходящая температура может составлять 0-5°C. Реакционную массу можно перемешивать при подходящей температуре в течение подходящего периода времени. Подходящая температура может составлять примерно 10-20°C. Подходящий период времени может составлять 1-2 ч. Реакционная смесь может быть охлаждена до подходящей температуры, и к ней может быть медленно добавлен пивалоилгалогенид. Подходящая температура может составлять 0-5°C. Реакционную массу можно поддерживать при подходящей температуре в течение подходящего периода времени. Подходящая температура может составлять примерно 0-5°C. Подходящий период времени может составлять 30-60 мин. Реакционной смеси может быть необязательно добавлена конц. HCl или 10%-ный раствор NaOH для доведения pH до 6-7, и реакционная смесь может быть дополнительно перемешана. Выпавший в осадок продукт может быть отфильтрован с получением соединения формулы (II). Необязательно, соединение формулы (II) может быть очищено с помощью другого подходящего растворителя. Подходящий растворитель может представлять собой IPA. Смесь соединения и растворителя может быть нагрета с получением прозрачного раствора. Раствор может быть охлажден, полученный осадок может быть отфильтрован и высушен с получением соединения формулы (II) с улучшенной чистотой. Стадия очистки может быть дополнительно повторена для получения требуемой чистоты.

В другом аспекте настоящей заявки предложен способ получения соединения формулы (II)



из соединения формулы (III)



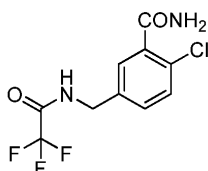
(III).

В одном варианте реализации предложен способ получения соединения формулы (II), включающий приведение во взаимодействие соединения формулы (III) с пивалоилгалогенидом с получением соединения формулы (II).

В одном варианте реализации соединение формулы (III) может быть приведено во взаимодействие с пивалоилхлоридом. Реакция может быть проведена в присутствии подходящего основания. Подходящее основание может представлять собой неорганическое основание. Неорганическое основание может представлять собой гидроксид натрия, гидроксид калия или гидроксид лития. Предпочтительно, неорганическое основание представляет собой гидроксид натрия. Реакция может быть проведена в подходящем растворителе или в смеси растворителей. Подходящий растворитель может представлять собой воду и полярный растворитель. Предпочтительно, полярный растворитель представляет собой тетрагидрофуран. Реакция может быть проведена в присутствии воды и тетрагидрофурана.

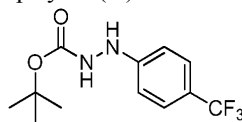
В другом варианте реализации соединение формулы (III) может быть сначала обработано водой и основанием при подходящей температуре. Подходящая температура может составлять 0-5°C. Реакционную массу можно перемешивать при подходящей температуре в течение подходящего периода времени. Подходящая температура может составлять примерно 10-20°C. Подходящий период времени может составлять 1-2 ч. Реакционная смесь может быть охлаждена до подходящей температуры, и к ней может быть медленно добавлен пивалоилгалогенид. Подходящая температура может составлять 0-5°C. Реакционную массу можно поддерживать при подходящей температуре в течение подходящего периода времени. Подходящая температура может составлять примерно 0-5°C. Подходящий период времени может составлять 30-60 мин. Реакционной смеси может быть необязательно добавлена конц. HCl или 10% раствор NaOH для доведения pH до 6-7, и реакционная смесь может быть дополнительно перемешана. Выпавший в осадок продукт может быть отфильтрован и высушен с получением соединения формулы (II). Необязательно, соединение формулы (II) может быть очищено с помощью подходящего растворителя. Подходящий растворитель может представлять собой IPA. Смесь соединения и растворителя может быть нагрета с получением прозрачного раствора. Раствор может быть охлажден, полученный осадок может быть отфильтрован и высушен с получением соединения формулы (II) с улучшенной чистотой. Стадия очистки может быть дополнительно повторена для получения требуемой чистоты.

В другом варианте реализации предложен способ получения соединения формулы (II), включающий приведение во взаимодействие соединения формулы (IV)



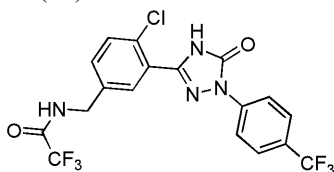
(IV)

с оксалилхлоридом и соединением формулы (V)



(V)

с получением соединения формулы (III)



(III)

В одном варианте реализации указанный способ включает приведение во взаимодействие соединения формулы (IV) с оксалилхлоридом с последующим взаимодействием с соединением формулы (V).

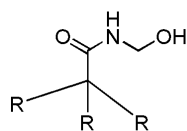
В другом варианте реализации соединение формулы (IV) может быть сначала обработано оксалилхлоридом. В таком варианте реализации реакция может быть проведена при температуре примерно 45-50°C. В другом варианте реализации реакционную смесь можно перемешивать в течение 4-5 ч. Реакция может быть проведена в галогенированном растворителе. Галогенированный растворитель может представлять собой метилендихлорид, этилендихлорид, хлороформ или тетрагидрофуран. Предпочтительно, галогенированный растворитель представляет собой метилендихлорид. Избыток растворителя в реакционной смеси может быть выпарен при пониженном давлении с получением остатка. Раствор соединения формулы (V) в подходящем растворителе может быть добавлен к описанной выше реакционной смеси. Подходящий растворитель может представлять собой галогенированный растворитель. Галогенированный растворитель может представлять собой метилендихлорид, этилендихлорид, хлороформ или тетрагидрофуран. Предпочтительно, галогенированный растворитель представляет собой метилендихлорид. Реакционную смесь можно дополнительно перемешивать при подходящей температуре в течение подходящего периода времени. В таком варианте реализации температура реакции может составлять примерно 15-20°C и реакционную смесь можно перемешивать в течение примерно 4-6 ч.

Реакционная смесь может быть дополнительно обработана кислотой. Кислота может быть органической кислотой. Предпочтительно, органическая кислота представляет собой трифторуксусную кислоту. Реакционную смесь можно перемешивать при подходящей температуре в течение другого подходящего периода времени. Подходящая температура может составлять примерно 25-30°C. Подходящий период времени может составлять примерно 15-20 ч. После завершения реакции в реакционную смесь может быть добавлен подходящий растворитель. Подходящий растворитель может представлять собой неполярный растворитель. Неполярный растворитель может представлять собой любой углеводородный растворитель. Предпочтительно, углеводородный растворитель представляет собой циклогексан. Реакционная смесь может быть выдержана при подходящей температуре в течение подходящего периода времени. Подходящая температура может составлять примерно 25-30°C. Подходящий период времени может составлять 1-2 ч. Образовавшийся осадок может быть отфильтрован и высушен с получением соединения формулы (III). Необязательно, продукт может быть дополнительно объединен с подходящим растворителем с получением прозрачного раствора. Подходящий растворитель может быть любым полярным растворителем. Предпочтительно, полярный растворитель представляет собой тетрагидрофуран. Температурный диапазон для данного процесса может составлять 65-70°C. В прозрачный раствор может быть добавлен подходящий неполярный растворитель. Подходящий растворитель может представлять собой неполярный растворитель. Неполярный растворитель может представлять собой любой углеводородный растворитель. Предпочтительно, углеводородный растворитель представляет собой циклогексан. Раствор может быть охлажден до комнатной температуры, а выпавшее в осадок соединение может быть отфильтровано и промыто подходящим неполярным растворителем, таким как циклогексан, с получением соединения формулы (III). Стадия очистки может быть дополнительно повторена для получения требуемой чистоты.

Соединение формулы (V) может быть получено посредством приведения во взаимодействие 4-(трифторметил)фенилгидразина или его подходящей соли, такой как гидрохлорид, с ди-трет-бутилдикарбонатом. Гидразиновое соединение может быть объединено с подходящим растворителем или в смеси растворителей, в которых указанное соединение растворимо. Подходящий растворитель может представлять собой воду и полярный растворитель. Предпочтительно, полярный растворитель представляет собой тетрагидрофуран. Реакция может быть проведена в присутствии смеси воды и тетрагидрофурана. Реакция может быть проведена в присутствии подходящего основания. Подходящее основание может представлять собой любое неорганическое основание. Неорганическое основание может представлять собой карбонат натрия, карбонат калия или карбонат лития. Предпочтительно, неорганическое основание представляет собой карбонат натрия.

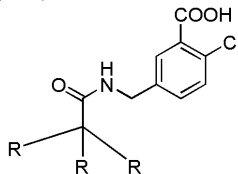
Реакционную смесь можно перемешивать при подходящей температуре в течение подходящего периода времени. Подходящая температура реакции может быть комнатной температурой (25-30°C). Подходящий период времени может составлять примерно 5-7 ч. Реакционная смесь может быть экстрагирована подходящим растворителем. Подходящий растворитель может представлять собой этилацетат. Органический слой может быть высушен и выпарен досуха с получением продукта. Полученный продукт может быть объединен с неполярным растворителем. Неполярный растворитель может представлять собой любой углеводородный растворитель. Предпочтительно, растворитель представляет собой циклогексан. Продукт может быть отфильтрован и высушен с получением соединения формулы (V). Необязательно, продукт может быть дополнительно промыт другим растворителем, таким как пентан, до достижения требуемой чистоты.

В другом варианте реализации предложен способ получения соединения формулы (II) или его соли, включающий стадию приведения во взаимодействие 2-хлорбензойной кислоты с соединением (VII)



(VII)

с получением соединения формулы (VIa)



(VIa)

где R представляет собой хлор, бром или метил.

В данном варианте реализации соединение (VII) может быть выбрано из 2,2,2-трихлор-N-(гидроксиметил)ацетамида, 2,2,2-трибром-N-(гидроксиметил)ацетамида или 2,2,2-триметил-N-(гидроксиметил)ацетамида. В дополнительном варианте реализации реакция может быть проведена в присутствии кислоты. Кислота может быть неорганической или органической кислотой. Предпочтительно, кислота может быть неорганической кислотой. Более предпочтительно, кислота представляет собой серную кислоту (H₂SO₄). Реакция может быть проведена при подходящей температуре. Подходящая температура может быть комнатной температурой (25-30°C).

После завершения реакции реакционная масса может быть вылита в холодную воду с получением соединения, представленного формулой (VIa), которое может быть отфильтровано и высушено. Соединение формулы (VIa) может быть дополнительно очищено посредством объединения соединения в подходящем растворителе или в смеси растворителей и необязательного нагревания смеси до получения прозрачного раствора. Подходящий растворитель может включать, но не ограничивается ими, углеводородные растворители, такие как толуол, ксилол, н-гептан, циклогексан и н-гексан. Предпочтительно, подходящий растворитель представляет собой толуол и/или метилэтилкетон. Прозрачный раствор может быть охлажден с получением соединения формулы (VIa), которое может быть отфильтровано и высушено. Стадия очистки может быть дополнительно повторена для получения требуемой чистоты.

Фармацевтические композиции.

Соединения согласно настоящему изобретению обычно вводят в форме фармацевтической композиции. Такие композиции могут быть получены способами, хорошо известными в фармацевтической области, и содержат по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению. Фармацевтическая композиция согласно настоящей патентной заявке, содержит одно или более соединений, описанных в данном документе, и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Как правило, фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества одобрены регулирующими органами или считаются, в целом, безопасными для применения для людей или животных. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются ими, носители, разбавители, скользящие добавки и смазывающие вещества, консерванты, буферные агенты, хелатообразующие агенты, полимеры, гелеобразующие агенты, загустители, растворители и т.п.

Примеры подходящих носителей включают, но не ограничиваются ими, воду, солевые растворы, спирты, полиэтиленгликоли, арахисовое масло, оливковое масло, желатин, лактозу, высокосортный гипс, сахарозу, декстрин, карбонат магния, сахар, амилозу, стеарат магния, тальк, желатин, агар, пектин, гуммиарабик, стеариновую кислоту, низшие алкиловые эфиры целлюлозы, кремниевую кислоту, жирные кислоты, амины жирных кислот, моноглицериды и диглицериды жирных кислот, сложные эфиры жирных кислот и полиоксиэтилен.

Фармацевтическая композиция также может содержать один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных агентов, смачивающих агентов, суспендирующих агентов, консервантов, буферов, подсластителей, ароматизаторов, окрашивающих веществ или любую комбинацию вышеперечисленных веществ.

Фармацевтические композиции могут быть стандартных формах, например в капсулах, таблетках, растворах, суспензиях, препаратах для инъекций или в виде продуктов для местного применения. Кроме того, фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть составлена для обеспечения требуемого профиля высвобождения.

Введение соединений согласно настоящему изобретению, в чистой форме или в форме подходящей фармацевтической композиции, может быть осуществлено любыми приемлемыми способами введения фармацевтических композиций. Способ введения может представлять собой любой способ, который обеспечивает эффективный перенос активного соединения согласно настоящей патентной заявке в соответствующее или требуемое место действия. Подходящие способы введения включают, но не ограничи-

ваются ими, пероральный, назальный, буккальный, дермальный, интрадермальный, трансдермальный, парентеральный, ректальный, подкожный, внутривенный, интрауретральный, внутримышечный или местный.

Твердые пероральные лекарственные формы включают, но не ограничиваются ими, таблетки, капсулы (мягкие или твердые желатиновые капсулы), драже (содержащие активный ингредиент в форме порошка или гранулы), лепешки и пастилки.

Жидкие лекарственные формы включают, но не ограничиваются ими, сиропы, эмульсии и стерильные жидкости для инъекций, такие как суспензии или растворы.

Местные лекарственные формы соединений включают мази, пасты, кремы, лосьоны, порошки, растворы, глазные или ушные капли, пропитанные бандажы и могут содержать обычные подходящие добавки, такие как консерванты, растворители, для облегчения проникновения лекарства.

Фармацевтические композиции согласно настоящей патентной заявке могут быть получены стандартными способами, например, описанными в публикации Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20-е изд., 2003 (Lippincott Williams & Wilkins).

Подходящие дозы соединений для применения при лечении заболеваний и расстройств, описанных в настоящем документе, могут быть определены специалистами в релевантной области техники. Терапевтические дозы обычно определяют с помощью исследования диапазона доз на людях на основании предварительных данных, полученных в исследованиях на животных. Дозы должны быть достаточными для обеспечения требуемого терапевтического эффекта, не вызывая нежелательных побочных эффектов. Способ введения, лекарственные формы и подходящие фармацевтические вспомогательные вещества также могут быть определены и подобраны специалистами в данной области техники. Все изменения и модификации считаются входящими в границы объема настоящей патентной заявки.

Определения.

Термин "кристаллический" в данном контексте означает наличие строго повторяющегося расположения молекул или плоскостей внешних сторон.

Термин "аморфный" в данном контексте означает, по существу, отсутствие строго повторяющегося расположения молекул или плоскостей внешних сторон.

Если не указано иное, процентные значения, указанные в данном контексте, представляют собой проценты, выраженные по массе (мас./мас.).

Термин "смесь" в данном контексте означает комбинацию по меньшей мере двух веществ, в которой одно вещество может быть полностью смешиваемым, частично смешиваемым или по существу не смешиваемым с другим веществом.

Термин "лечить" или "лечение" заболевания, расстройства или патологического состояния включает: (а) предупреждение или отсрочку возникновения клинических симптомов заболевания, расстройства или патологического состояния, развивающихся у субъекта, который может быть поражен или предрасположен к возникновению заболевания, расстройства или патологического состояния, но еще не испытывает или не проявляет клинических или субклинических симптомов заболевания, расстройства или патологического состояния; (b) подавление заболевания, расстройства или патологического состояния, т.е. остановку или снижение развития заболевания или по меньшей мере одного его клинического или субклинического симптома; или (с) облегчение заболевания, т.е. инициацию регрессии заболевания, расстройства или патологического состояния или по меньшей мере одного из его клинических или субклинических симптомов.

Термин "субъект" включает млекопитающих (особенно людей) и других животных, таких как домашние животные (например, домашние питомцы, включая кошек и собак) и не одомашненные животные (такие как дикие животные).

Все диаграммы порошковой рентгеновской дифракции были записаны с помощью дифрактометра Panalytical модели X'PERT-PRO и измерены с применением излучения Cu-K α 1 при длине волны 1,54060 Å. Полученные профили порошковой рентгеновской дифракции интегрировали с помощью программного обеспечения X'Pert High Score Plus.

Следует понимать, что высоты пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции могут варьироваться и зависят от таких переменных, как температура, размер кристалла, габитус кристалла, способ получения образца или высота образца в аналитической ячейке системы для анализа диаграммы дифракции Scitag $\times$ 2.

Все Фурье-ИК спектры с преобразованием Фурье записывали с помощью KBr на приборе Perkin-Elmer (модель: Spectrum One). Данные обрабатывали с помощью программного обеспечения Spectrum One.

В данном контексте термин "средний размер частиц" (или синоним, "усредненный размер частиц") относится к распределению частиц, в котором примерно 50 об.% всех измеренных частиц имеют размер меньше, чем определенное среднее значение размера частиц, и примерно 50 об.% всех поддающихся измерению и измеренных частиц имеют размер больше, чем определенное среднее значение размера частиц. Он может быть обозначен термином "D₅₀" или "d (0,5)".

Термин "D₁₀" относится к распределению частиц, в котором примерно 10 об.% всех измеренных ча-

стиц имеют размер меньше, чем определенное значение размера частиц. Он также может быть обозначен термином " $d(0,1)$ ". Аналогично, в данном контексте термин " D_{90} " относится к распределению частиц, в котором примерно 90 об.% всех измеренных частиц имеют размер меньше, чем определенное значение размера частиц. Он также может быть обозначен термином " $d(0,9)$ ".

Средний размер частиц может быть измерен с помощью различных технологий, таких как лазерная дифракция, фотонно-корреляционная спектроскопия и метод Култера. Обычно используют приборы типа ZETASIZER® 3000 HS (Malvern® Instruments Ltd., Малверн, Великобритания), систему NICOMP 388™ ZLS (системы измерения размеров частиц PSS-Nicom, Санта-Барбара, штат Калифорния, США) или счетчик Култера для определения среднего размера частиц. Предпочтительно, используют Mastersizer 2000 (Malvern® Instruments Ltd., Малверн, Великобритания) для определения размера частиц.

Экспериментальная часть.

Если не указано иное, выделение продукта включает распределение реакционной смеси между органической и водной фазой, как указано в скобках, разделение слоев и высушивание органического слоя над сульфатом натрия, фильтрацию и выпаривание растворителя. Очистка, если не указано иное, включает очистку с помощью хроматографии на силикагеле, обычно с применением смеси этилацетата/петролейного эфира подходящей полярности в качестве подвижной фазы. Использование других систем элюента указано в скобках. В тексте использованы следующие сокращения: ДМСО- d_6 : гексадегидро-диметилсульфоксид; AcOEt: этилацетат; эквив. или экв.: эквиваленты; ч: час(ы); л: литры; $CDCl_3$: дейтерированный хлороформ; $CHCl_3$: хлороформ; EtOAc или EA: этилацетат; ДХМ или МДХ: дихлорметан или метилендихлорид; ДМСО: диметилсульфоксид; ДМФА: N,N-диметилформамид; МТБЭ: метил-трет-бутиловый эфир; ДСК: дифференциальная сканирующая калориметрия; K_2CO_3 : карбонат калия; MeOH: метанол; EtOH: этанол; $NaHCO_3$: бикарбонат натрия; Na_2CO_3 : карбонат натрия; ТГФ: тетрагидрофуран; J: константа связывания в единицах Гц; RT или комн. т-ра: комнатная температура (22-30°C); q.s.: достаточное количество; водн.: водный; эквив. или экв.: эквиваленты; конц.: концентрированный; мин.: минуты, т.е.: то есть; ч: часы.

Ниже описаны параметры, упомянутые в описании, которые характеризуют полиморфную природу и размер частиц с помощью следующих технологий и методов измерения.

Исследования распределения частиц по размеру.

Распределение частиц по размеру измеряли с помощью Mastersizer 2000 (Malvern® Instruments Ltd., Малверн, Великобритания), используя следующее измерительное оборудование и настройки.

Прибор: Malvern Mastersizer 2000.

Устройство для обработки образцов: Hydro 2000S (A).

Показатель преломления диспергирующего агента: 1,33.

Диспергирующий агент: вода.

Количество образца: 25-50 мг.

Время измерения: 5,0 с.

Исследования порошковой рентгеновской дифракции.

Все диаграммы порошковой рентгеновской дифракции были записаны с помощью дифрактометра Panalytical модели X'PERT-PRO и измерены с применением излучения Cu-K α 1 при длине волны 1,54060 Å°. Полученные профили порошковой рентгеновской дифракции интегрировали с помощью программного обеспечения X'Pert High Score Plus. Исследования инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье (Фурье-ИК).

Примерно 200 мг KBr, предварительно высушенного при 200°C и охлажденного, помещали в ступку и измельчали до тонкого порошка. К нему добавляли 2-3 мг исследуемого образца и тщательного перемешивали и измельчали с получением однородного образца. Брли небольшое количество порошкообразного образца, помещали между плашками и прессовали, прилагая давление 10-15 фунтов (4,5-6,8 кг), с получением полупрозрачной гранулы. ИК спектр гранулы записывали от 400 до 450 cm^{-1} , используя воздух в качестве эталона.

Условия ВЭЖХ.

Прибор: высокоэффективный жидкостный хроматограф, оснащенный насосами четвертного градиента, УФ детектором с переменной длиной волны, подключенным к регистратору данных и программному обеспечению интегратора или аналогичному устройству.

Колонка: Zorbax Eclipse XDB C-8, 150 мм×4,6 мм, 5 мкм или аналог.

Подвижная фаза: А: буфер В: метанол (градиентная программа).

Буфер: вода с рН, доведенным до 2,2 с помощью раствора трифторуксусной кислоты. Фильтровали через бумажный фильтр с размером пор 0,45 мкм и дегазировали.

Разбавитель: вода:метанол (20:80 об./об.).

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Длина волны обнаружения: УФ, 270 нм.

Температура колонки: 25°C.

Вводимый объем: 20 мкл.

Время хроматографирования: 60 мин.

Испытуемый раствор.

25 мг соединения взвешивали и переносили в мерную колбу объемом 50 мл. Добавляли метанол (5 мл) и обрабатывали ультразвуком для растворения. Добавляли разбавитель для увеличения объема раствора до отметки колбы.

Порядок действий.

Равные объемы холостого раствора (разбавителя) и исследуемого раствора по отдельности вводили в устройство для высокоэффективной жидкостной хроматографии. Ответ записывали, вычитая пики, обусловленные холостым раствором, и рассчитывали хроматографическую чистоту по площади, используя метод нормирования.

Следующие примеры представлены для обеспечения наиболее подходящего и понятного описания способов и концептуальных аспектов настоящего изобретения. Примеры, приведенные ниже, являются лишь иллюстрацией настоящего изобретения, и они не предназначены для его ограничения до описанных вариантов реализации. Варианты и изменения, понятные специалистам в данной области техники, считаются входящими в объем и сущность настоящего изобретения.

Промежуточное соединение 1.

Получение 2-хлор-5-((2,2,2-трифторацетиламино)метил)бензойной кислоты.

К раствору 2-хлорбензойной кислоты (930,0 г, 5,96 моль) в концентрированной серной кислоте (5580 мл) добавляли 2,2,2-трифтор-N-(гидроксиметил)ацетамид (930,0 г, 6,0 моль) при 20°C и перемешивали реакционную смесь в течение 15,0 ч при 25-30°C. После завершения реакции реакционную смесь медленно гасили холодной водой (37,0 л) при 10-15°C. Выпавший в осадок продукт фильтровали и сушили. Полученный продукт очищали, используя смесь толуола и метилэтилкетона (7:1×4 раза) с получением 580,0 г указанного в заголовке соединения, имеющего химическую чистоту 98,0%, определенную с помощью ВЭЖХ.

Промежуточное соединение 2.

Получение 2-хлор-5-((2,2,2-трифторацетиламино)метил)бензамида.

К раствору 2-хлор-5-((2,2,2-трифторацетиламино)метил)бензойной кислоты (575,0 г, 2,04 моль) в ТГФ (3450,0 мл) добавляли каталитическое количество ДМФА (2,9 мл). К реакционной смеси медленно добавляли оксалилхлорид (389,0 г, 3,06 моль) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2,0 ч при 25-30°C. После завершения реакции реакционную массу перегоняли при пониженном давлении с получением производного, хлорангидрида кислоты. Добавляли ТГФ (3450,0 мл) и охлаждали реакционную смесь до 0-5°C. Через реакционную смесь продували газообразный аммиак до достижения pH 7-9 и перемешивали реакционную смесь в течение 1,0 ч при 20-25°C. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (7,0 л). Реакционную массу экстрагировали этилацетатом (2×7,0 л). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли циклогексан (1440 мл) и выдерживали смесь в течение 1,0 ч при 25-30°C. Выпавший в осадок продукт фильтровали и сушили с получением 505,0 г указанного в заголовке соединения, имеющего химическую чистоту 95,0%, определенную с помощью ВЭЖХ.

Промежуточное соединение 3.

Получение трет-бутил-2-(4-(трифторметил)фенил)гидразинкарбоксилата.

К раствору 4-(трифторметил)фенилгидразина HCl (400,0 г, 1,88 моль) в ТГФ (2400 мл) добавляли воду (1200 мл). К реакционной смеси медленно добавляли карбонат натрия (480 г, 4,52 моль). Реакционную массу охлаждали до 10-15°C и медленно добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (596 г, 2,73 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 6,0 ч при 25-30°C. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (15,0 л) и экстрагировали реакционную массу этилацетатом (2×5,0 л). Органический слой промывали водой, затем насыщенным солевым раствором. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли циклогексан (1,0 л) и перемешивали в течение 1,0 ч при 25-30°C. Выпавший в осадок продукт фильтровали и сушили с получением 480,0 г указанного в заголовке соединения, имеющего химическую чистоту 99%, определенную с помощью ВЭЖХ.

Промежуточное соединение 4.

Получение N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)-2,2,2-трифторацетиламида.

Раствор 2-хлор-5-((2,2,2-трифторацетиламино)метил)бензамида (500 г, 1,78 моль) в МДХ (5,0 л) охлаждали до 20°C и медленно добавляли оксалилхлорид (295 г, 2,32 моль). Реакционную смесь перемешивали при 45-50°C в течение 4,0 ч. Реакционную массу концентрировали при пониженном давлении. Отдельно получали раствор трет-бутил-2-[4-(трифторметил)фенил]гидразинкарбоксилата (492 г, 1,78 ммоль) в МДХ (6,0 л) и добавляли к полученному выше остатку при 15-20°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 4,0 ч. К реакционной смеси добавляли трифторуксусную кислоту (600,0 мл) при 10-15°C и перемешивали реакционную смесь в течение 15,0 ч при 25-30°C. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли циклогексан (12,0 л) и выдерживали в течение 1,0 ч при 25-30°C. Выпавший в осадок продукт фильтровали и сушили с получением 734,0 г указанного в заголовке соединения,

имеющего химическую чистоту 98%, определенную с помощью ВЭЖХ.

Пример 1. Получение N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида.

К раствору N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)-2,2,2-трифторацетамида (35,0 г, 0,075 моль) в ТГФ (175,0 мл) добавляли воду (280,0 мл) и охлаждали реакционную смесь до 5°C. К реакционной смеси медленно добавляли раствор гидроксида натрия (10,55 г, 0,263 моль) в воде (70,0 мл) и перемешивали в течение 1,0 ч при 15-20°C. Реакционную смесь охлаждали до 5°C и медленно добавляли пивалоилхлорид (13,6 г, 0,113 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30,0 мин при той же температуре. pH реакционной смеси доводили до примерно 6-7, добавляя 20% HCl или 20,0% раствор гидроксида натрия, и выдерживали реакционную смесь еще 30,0 мин при 10-15°C. Выпавший в осадок продукт фильтровали и сушили с получением 29,0 г указанного в заголовке соединения, имеющего химическую чистоту 99,5%, определенную с помощью ВЭЖХ.

Пример 2. Получение формы (I) N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида.

Способ 1.

N-(4-Хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламид (29,0 г) растворяли в 15% растворе метанола в этилацетате (1450 мл) при 45°C и концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли 10,0% раствор метанола в МТБЭ (290,0 мл) и перемешивали смесь в течение 1,0 ч при 25-30°C. Смесь фильтровали и сушили фильтрат с получением 25,0 г формы (I) N-(4-хлор-3-{5-оксо-1-[4-(трифторметил)фенил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил}бензил)пиваламида.

Способ 2.

N-(4-Хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламид (10,0 г) растворяли в смеси диэтилового эфира (60 мл) и метанола (30 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч. Смесь фильтровали и сушили твердое вещество с получением 7,5 г формы (I) N-(4-хлор-3-{5-оксо-1-[4-(трифторметил)фенил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил}бензил)пиваламида.

Пример 3.

Получение формы (II) N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида.

Способ 1.

N-(4-Хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламид (1,0 г) нагревали до плавления с помощью внешнего источника нагревания. Массу медленно охлаждали до комнатной температуры (25-30°C) с получением 0,90 г формы (II) N-(4-хлор-3-{5-оксо-1-[4-(трифторметил)фенил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил}бензил)пиваламида.

Способ 2.

N-(4-Хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламид (1,0 г) кристаллизовали в этилацетате (5 мл) и метаноле (5 мл) с получением 0,60 г формы (II) N-(4-хлор-3-{5-оксо-1-[4-(трифторметил)фенил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил}бензил)пиваламида.

Способ 3.

N-(4-Хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламид (1,0 г) суспендировали в этилацетате (3 мл) с получением 0,75 г формы (II) N-(4-хлор-3-{5-оксо-1-[4-(трифторметил)фенил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил}бензил)пиваламида.

Пример 4. Получение формы (III) N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида.

N-(4-Хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламид (10,0 г) растворяли в ТГФ (150 мл). Смесь перемешивали в течение 10-15 мин при 25-30°C с получением прозрачного раствора. К прозрачному раствору с умеренной скоростью добавляли н-гептан (500 мл) за 5-10 мин. В осадок выпадало твердое вещество, которое дополнительно перемешивали в течение 3-4 ч. Смесь фильтровали, твердое вещество промывали н-гептаном (50 мл) и сушили с получением 8,3 г формы (III) N-(4-хлор-3-{5-оксо-1-[4-(трифторметил)фенил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил}бензил)пиваламида.

Пример 5. Получение аморфной формы N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида.

N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламид (1,0 г) нагревали до плавления с помощью внешнего источника нагревания. Массу быстро охлаждали до комнатной температуры (25-30°C) с получением 0,80 г аморфной формы N-(4-хлор-3-{5-оксо-1-[4-(трифторметил)фенил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил}бензил)пиваламида (>95%).

Пример 6. Исследования стабильности соединения формулы II: (N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида).

Соединение формулы II хранили в условиях, указанных ниже в таблице, и с помощью ВЭЖХ оценивали общее количество продуктов разложения (родственных веществ), а также количество одной максимальной примеси, образовавшейся при хранении. Материал упаковывали во внутренний прозрачный

полиэтиленовый пакет в атмосфере азота, затем в черный полиэтиленовый пакет, закрытый пакетом с тройным алюминиевым слоем, помещенный в барабан из ПЭВП, и подвергали действию условий, указанных в табл. 5.

Таблица 5

Условия хранения	Условие 1	Условие 2
Температура	$25 \pm 2^\circ\text{C}$	$40 \pm 2^\circ\text{C}$
Влажность (% ОВ)	ОВ $60 \pm 5\%$	ОВ $75 \pm 5\%$
Интервалы тестирования	0, 1, 2, 3, 6 месяцев	0, 1, 2, 3, 6 месяцев

Результаты испытаний стабильности соединения формулы (II), проведенных в условиях, указанных в табл. 5, представлены в табл. 6 и 7. Стабильность соединения формулы II в условиях хранения 1.

Таблица 6

Параметр исследования (%)	Период хранения (месяцы)				
	0	1	2	3	6
Родственные соединения	0,13	НИ	НИ	0,14	0,14
Одна максимальная примесь	0,13	НИ	НИ	0,14	0,14

НИ: не испытывали.

Стабильность соединения формулы II в условиях хранения 2.

Таблица 7

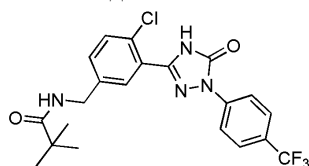
Параметр исследования (%)	Период хранения (месяцы)				
	0	1	2	3	6
Родственные соединения	0,13	0,14	0,13	0,14	0,13
Одна максимальная примесь	0,13	0,14	0,13	0,14	0,13

Несмотря на то что изобретение было описано при помощи конкретных вариантов реализации, следует понимать, что указанные варианты реализации приведены исключительно для иллюстрации принципов и способов применения изобретения. Таким образом, следует понимать, что можно проводить многочисленные модификации иллюстративных вариантов реализации и можно предложить другие конфигурации, не выходя за рамки сущности и объема настоящего изобретения, описанного выше.

Все публикации и заявки на патенты, упомянутые в описании, включены в настоящую заявку посредством ссылки в том же объеме, как если бы каждая отдельная публикация или заявка на патент были бы указаны конкретно и отдельно для включения в настоящее описание посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. По существу чистая кристаллическая форма N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида

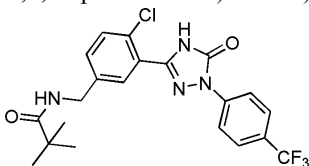


обозначенная как форма I, имеющая характеристическую диаграмму рентгеновской дифракции, содержащую пики при 5,66, 6,55, 12,51, и $13,05 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

2. По существу чистая кристаллическая форма по п.1, имеющая характеристическую диаграмму рентгеновской дифракции, содержащую пики при 5,66, 6,55, 12,51, 13,05, 15,01, 16,59 и $25,69 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

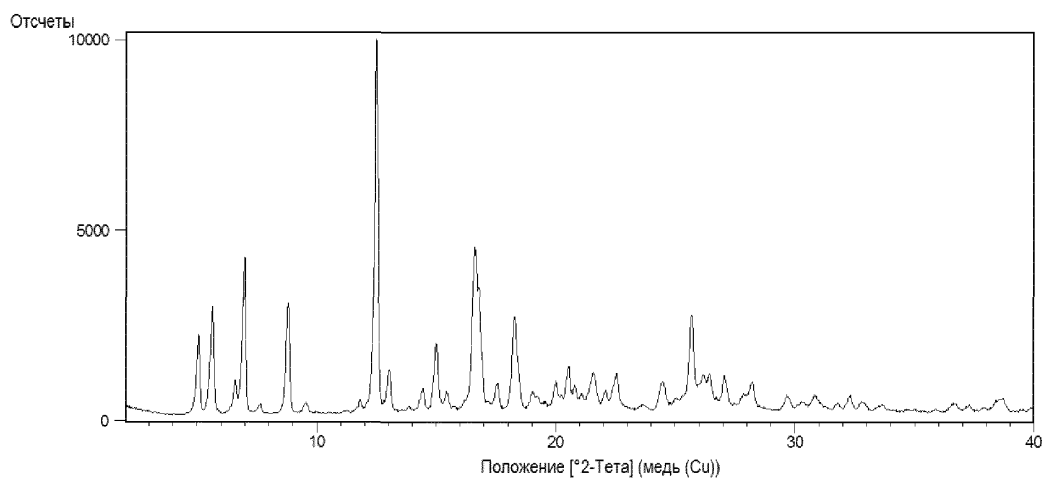
3. По существу чистая кристаллическая форма по п.1, имеющая среднее значение размера частиц (D_{50}) в диапазоне от примерно 1 мкм до примерно 100 мкм.

4. Способ получения по существу чистой кристаллической формы N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида

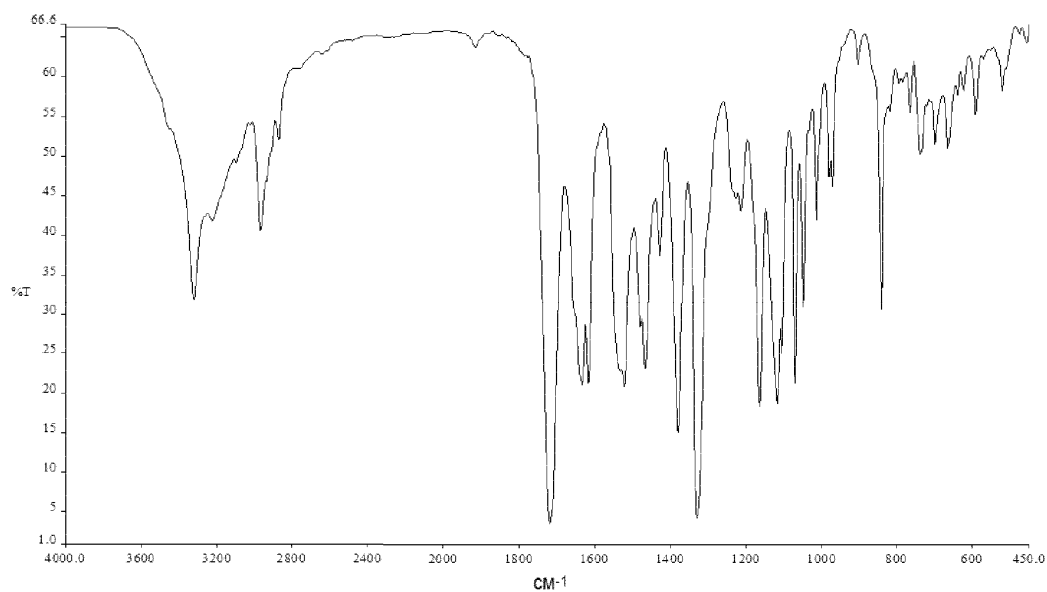


обозначенной как форма I, имеющей характеристическую диаграмму рентгеновской дифракции, содержащую пики при 5,66, 6,55, 12,51, 13,05, 15,01, 16,59 и $25,69 \pm 0,2^\circ 2\theta$, включающий следующие стадии:

- а) объединение N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида в смеси с диэтиловым эфиром и метанолом или в смеси с метил-трет-бутиловым эфиром и метанолом;
- б) перемешивание смеси, полученной на стадии (а); и
- с) выделение требуемого соединения.

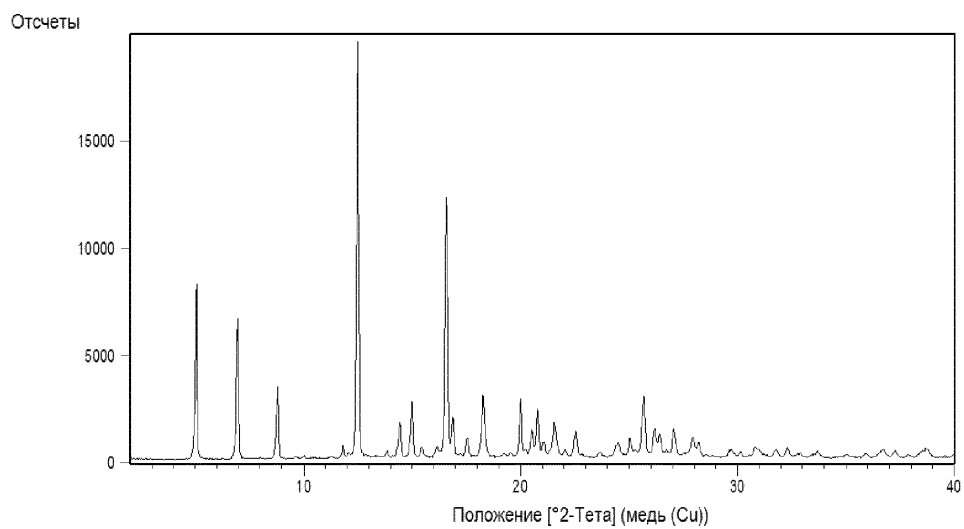


Фиг. 1

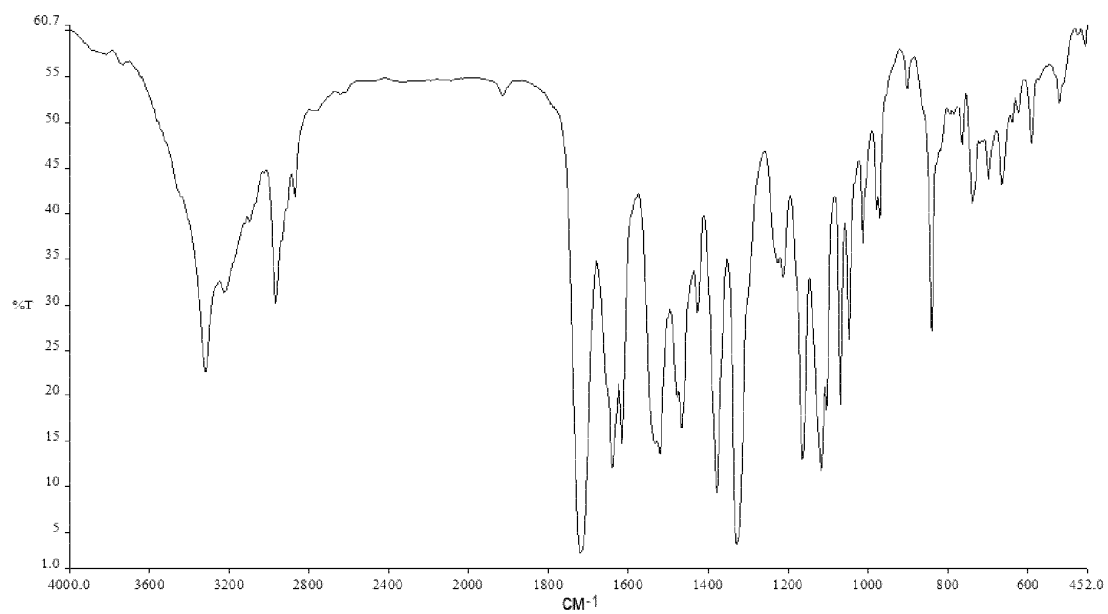


Фиг. 2

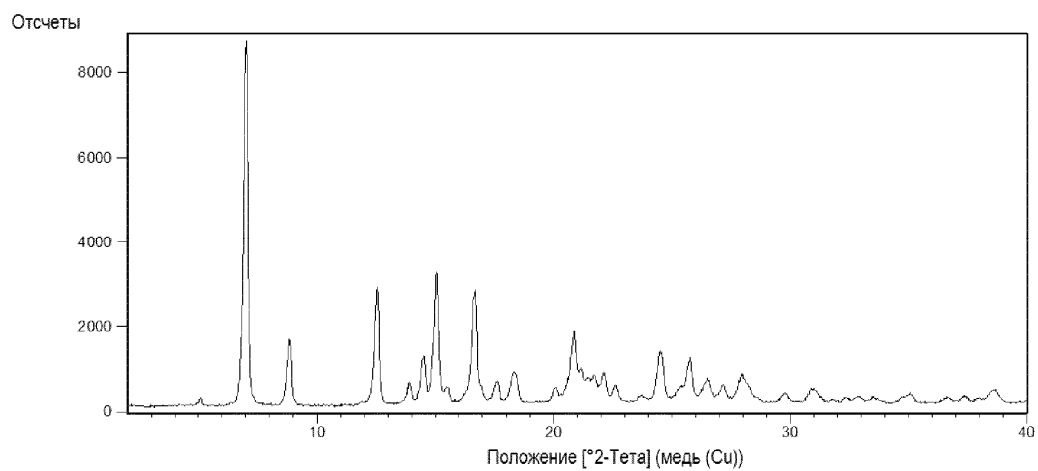
034646



Фиг. 3

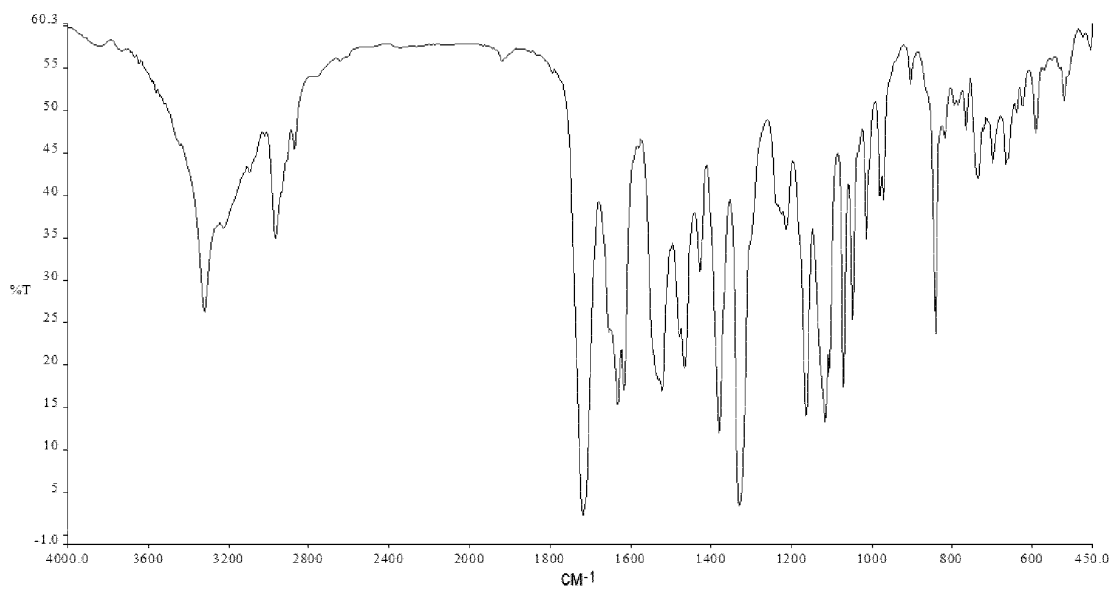


Фиг. 4

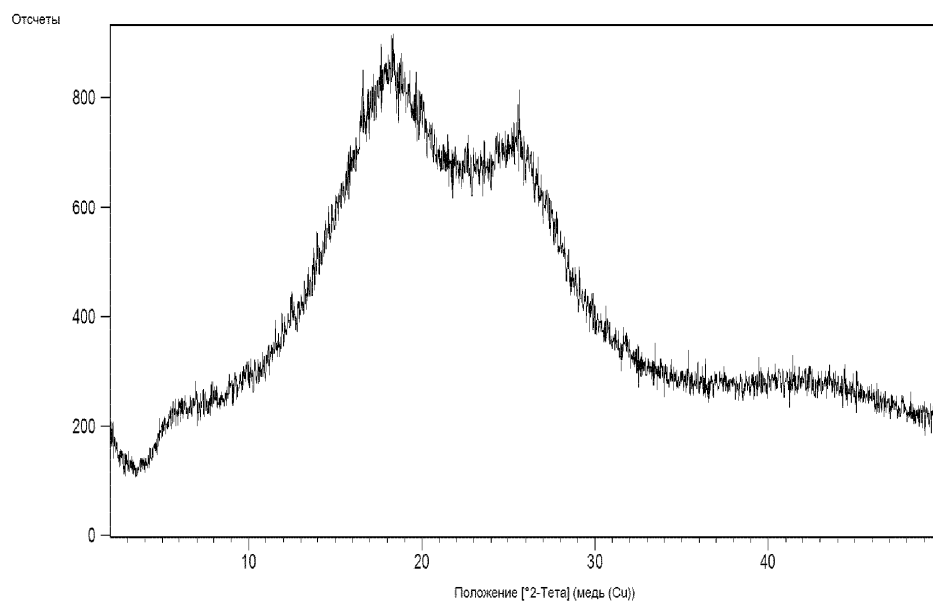


Фиг. 5

034646



Фиг. 6



Фиг. 7



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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