

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202092113 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.03.30

(51) Int. Cl. C07D 413/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.04.18

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МОДУЛЯТОРОВ P300 И/ИЛИ СВР

(31) 1806320.6

(32) 2018.04.18

(33) GB

(86) PCT/GB2019/051110

(87) WO 2019/202332 2019.10.24

(71) Заявитель:
СЕЛЛСЕНТРИК ЛТД (GB)

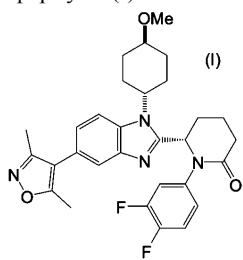
(72) Изобретатель:

Багули Пол, Гилберт Дональд Алан,
Харботтл Гарет, Линдли Колин,
Медли Джон Пол, Морей Джеймс
Вон, Таддей Дэвид Майкл Эдриен,
Треворроу Джонатан, Вуд Дэвид (GB)

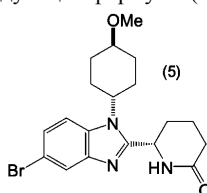
(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

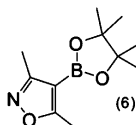
(57) Способ получения соединения следующей формулы (I):



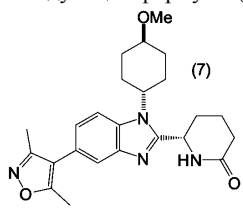
включающий: (а) обработку соединения следующей формулы (5):



соединением следующей формулы (6):



с получением промежуточного соединения следующей формулы (7):



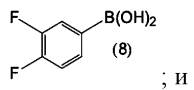
(b) обработку соединения формулы (7) соединением следующей формулы (8):

202092113

A1

A1

202092113



(с) извлечение соединения формулы (I). Соединение формулы (I) является перспективным модулятором активности p300/CBP, который имеет потенциал для применения для лечения онкологических заболеваний, включая рак предстательной железы, гематологические злокачественные опухоли, рак мочевого пузыря и рак легких.

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МОДУЛЯТОРОВ P300 И/ИЛИ СВР

Область техники

Настоящее изобретение относится к лекарственному средству на основе соединения бензимидазола, подходящему для применения в качестве модулятора активности р300 и/или СВР и, соответственно, потенциально полезному в качестве лекарственной субстанции.

Уровень техники

Фармацевтические соединения, которые дошли до стадии клинических испытаний и, соответственно, впоследствии могут быть введены в оборот в составе одобренных лекарственных средств, должны подходить для получения в высоком качестве в промышленных масштабах с максимальной экономической эффективностью. Поэтому при обнаружении перспективного потенциального лекарственного средства зачастую необходимо пересмотреть его получение, поскольку схема синтеза, подходящая для лабораторного получения лекарственной молекулы, может быть непригодной для синтеза в промышленных масштабах с точки зрения надежности и экономической эффективности.

Соединение (S)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1R,4S)-4-метоксициклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пиперидин-2-он, далее именуемое в настоящем документе «соединение (I)» или «соединение формулы (I)», является перспективным модулятором активности р300/СВР, который имеет потенциал для применения для лечения онкологических заболеваний, включая рак предстательной железы, гематологические злокачественные опухоли, рак мочевого пузыря и рак легких. В лаборатории указанное соединение может быть получено согласно следующей схеме А:

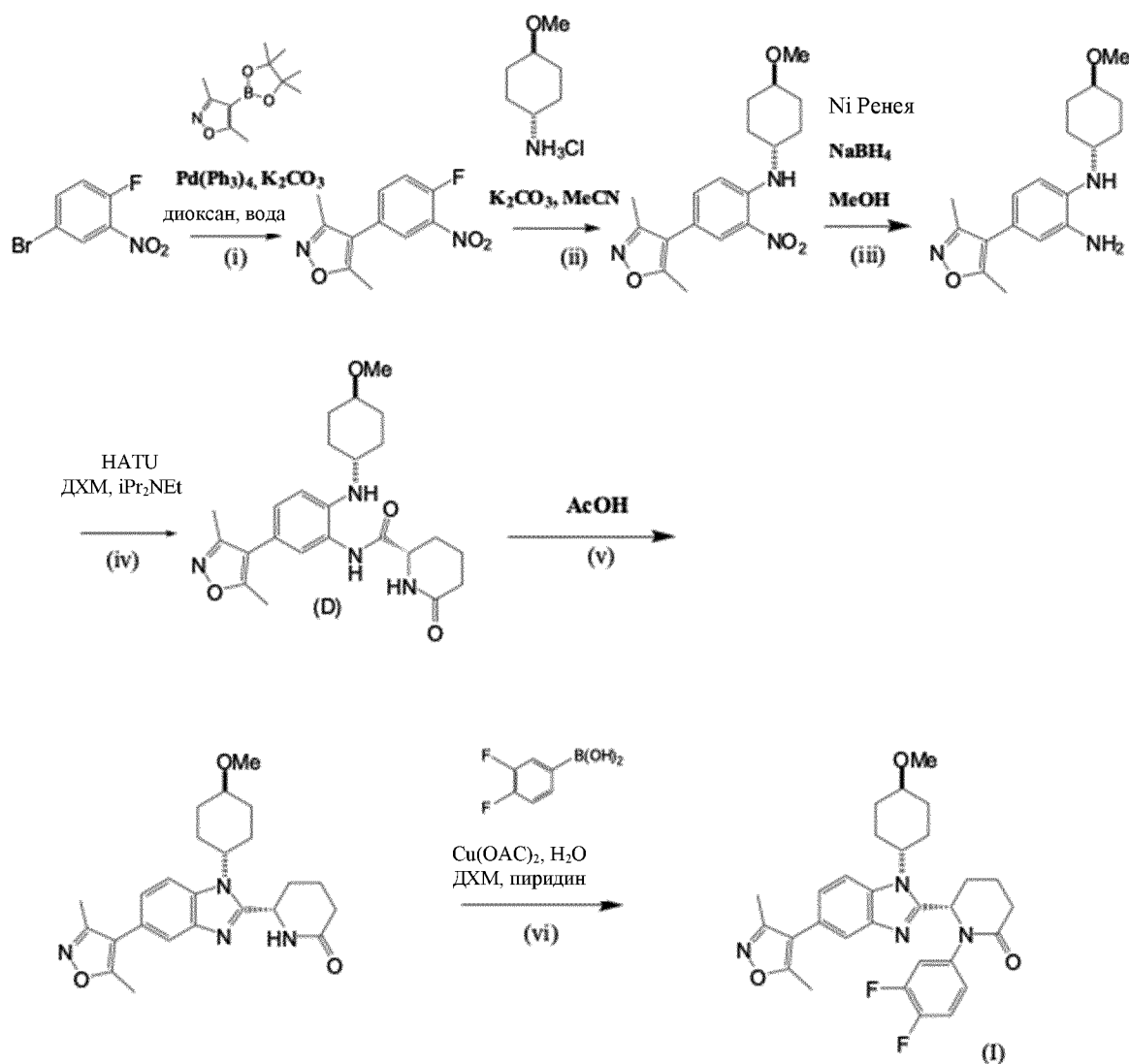


СХЕМА А

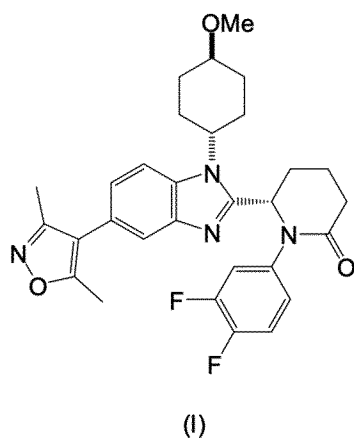
Несмотря на успешное применение в лаборатории, схема А не вполне подходит для промышленного производства по нескольким причинам. Ключевым фактором является то, что дорогостоящий реагент - 3,5-диметилизоксазол-4-боронатный эфир (3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол), из которого образуется диметилизоксазольный фрагмент в левой части соединения (I), вводится на стадии (i). Стадия (i) является первой из шести стадий. Соответственно, диметилизоксазольный фрагмент в левой части молекулы присутствует на протяжении всех пяти последующих превращений. В результате потерь, которые естественным образом происходят во время этих превращений, вследствие разных выходов на каждой стадии, количество исходного реагента - боронатного эфира, необходимое для получения заданного количества конечного соединения (I), является нежелательно высоким. Другим фактором является то, что

применение реагента HATU (О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N,N-тетраметил уроний гексафторфосфата) на стадии (iv) требует стадии хроматографирования для выделения целевого продукта (D) и приводит к нежелательному разъеданию лабораторной посуды.

Вышеуказанные факторы значительно снижают экономическую эффективность схемы получения А в промышленном масштабе. Таким образом, существует потребность в альтернативном способе получения соединения формулы (I), который является более подходящим для промышленного применения.

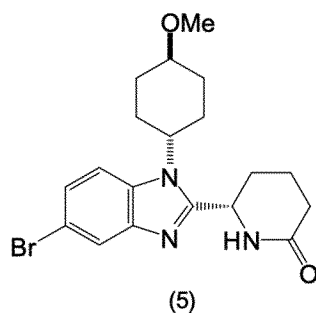
Сущность изобретения

В настоящем изобретении предложен способ получения соединения следующей формулы (I):

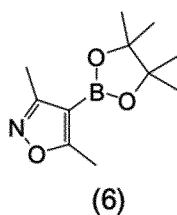


включающий:

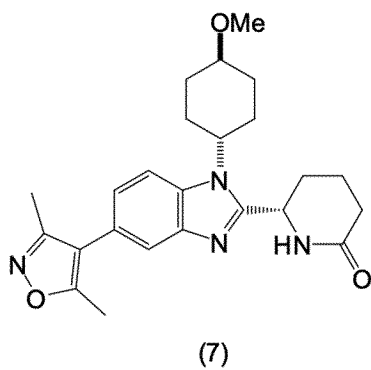
(а) обработку соединения следующей формулы (5):



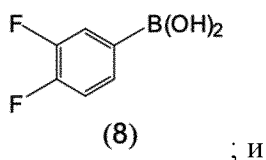
соединением следующей формулы (6):



с образованием промежуточного соединения следующей формулы (7):



(b) обработку указанного соединения формулы (7) соединением следующей формулы (8):



(с) извлечение указанного соединения формулы (I).

Полученное в результате соединение формулы (I) может быть перекристаллизовано, например, с применением этилацетата:н-гептана. Таким образом, может быть получена термодинамически стабильная кристаллическая форма.

В вышеуказанном способе реагент - 3,5-диметилизоксазол-4-боронатный эфир - добавляют к соединению, в котором уже присутствуют бензимидазольное кольцо, метоксициклогексильная группа и δ -лактамное кольцо в правой части молекулы. Таким образом, после введения 3,5-диметилизоксазольного фрагмента требуется лишь одна дополнительная стадия. Как следствие, требуется значительно меньшее количество 3,5-диметилизоксазол-4-боронатного эфира для получения заданного количества соединения (I), чем в способе согласно вышеуказанной схеме А.

Соединение формулы (I) обладает биологической активностью и, таким образом, может подходить для применения в качестве лекарственной субстанции. Соединение, полученное при помощи способа согласно настоящему изобретению, как описано выше, можно объединить с одним или более фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем для получения фармацевтической композиции.

Краткое описание графических материалов

На Фигуре 1 показана XRPD-дифрактограмма кристаллической полиморфной «Формы 1» соединения формулы (I), полученной как описано в Примере 5 ниже.

Фигура 2 является диаграммой ORTEP (Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot) структуры монокристалла «Формы 1» соединения формулы (I), полученной как описано в Примере 5 ниже.

Подробное описание изобретения

В способе согласно настоящему изобретению, как описано выше, стадию (a) обычно проводят в присутствии тетракис(трифенилфосфин)палладия и основания в апротонном растворителе и воде. Основание может представлять собой, например, карбонат калия. Апротонный растворитель обычно представляет собой 1,4-диоксан.

Соединение формулы (7), полученное на стадии (a), можно подвергнуть очистке и перекристаллизации перед обработкой соединением формулы (8) на стадии (b). Согласно одному аспекту изобретения, способ, таким образом, включает очистку и перекристаллизацию промежуточного соединения формулы (7) до стадии (b). Соединение формулы (7) можно подвергать очистке любыми подходящими способами, например, путем пропускания через силикагель или обработкой подходящим связывающим агентом. Если примесь, которую необходимо удалить, содержит остатки бора, подходящий связывающий агент представляет собой диэтаноламин. Перекристаллизацию соединения формулы (7) проводят при помощи подходящего растворителя. Подходящие растворители включают этилацетат.

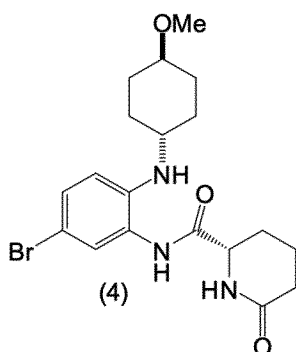
Стадию (b) способа согласно настоящему изобретению обычно проводят в полярном растворителе в присутствии пиридина и $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Во время проведения реакции через реакционную смесь можно пропускать воздух, обычно фильтрованный воздух. Во время пропускания воздуха реакционную смесь обычно перемешивают. Растворителем обычно является дихлорметан (ДХМ).

Соединение формулы (I), извлеченное на стадии (c) способа согласно настоящему изобретению, демонстрирует полиморфизм, так как оно может кристаллизоваться в разных кристаллических формах. Кристаллическая форма, обычно получаемая в способе согласно настоящему изобретению, является наиболее термодинамически стабильной формой, известной как полиморфная Форма 1. Данные рентгенографического исследования, показанные на Фигурах 1 и 2, характеризуют

Форму 1. Однако вместо нее может быть получена метастабильная кристаллическая форма.

Конкретная образующая полиморфная/кристаллическая форма определяется различными факторами, включающими выбор применяемого растворителя для перекристаллизации соединения формулы (I). Другими имеющими значение факторами являются (а) объем и скорость перемешивания/взбалтывания раствора во время кристаллизации и (b) затравка раствора во время кристаллизации одним или более монокристаллом требуемой формы. Образованию полиморфной формы 1 способствует применение растворителя для перекристаллизации, выбранного из бутилацетата, изопропилацетата, этилацетата, этилацетат:н-гептана и этилацетат:гексана. Другие растворители, из которых может образовываться Форма 1, включают ДМСО, диметоксиэтан и смесь ацетона:воды (5%). Полиморфную Форму 1 обычно извлекают из суспензии/раствора соединения формулы (I) в соответствующем растворителе путем медленного охлаждения. Например, охлаждение может представлять собой охлаждение от 25°C до 5°C при 0,1°C/мин с последующей выдержкой при 5°C в течение нескольких часов, а именно 15-20 часов, например, в течение 16 часов.

Исходное соединение формулы (5), применяемое на стадии (а) способа согласно настоящему изобретению, может быть получено при помощи обработки соединения следующей формулы (4):

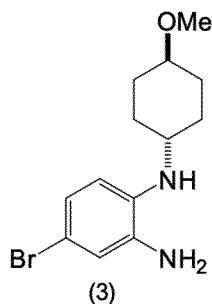


уксусной кислотой.

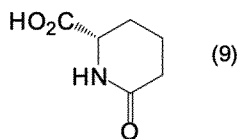
Уксусная кислота обеспечивает циклизацию с образованием «имидазольной» части бензимидазольной кольцевой системы. В известном ранее способе на схеме А, представленной выше, эту опосредованную уксусной кислотой циклизацию в общем случае проводили при температуре приблизительно 80°C в течение нескольких часов. В способе согласно настоящему изобретению эту реакцию обычно проводят при более низкой температуре, например, в диапазоне 35° – 55°C, например, 40° – 50°C, в

течение вплоть до пяти дней. Эти более мягкие условия имеют способствовать сохранению хиральной целостности во время стадии циклизации.

Соединение формулы (4), представленное выше, можно получать с помощью обработки соединения следующей формулы (3)



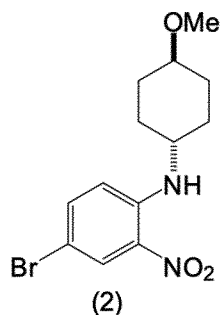
соединением следующей формулы (9):



и циклическим ангидридом 1-пропилфосфоновой кислоты (Т₃Р®) в полярном органическом растворителе в присутствии *N,N*-диизопропилэтиламина. Обычно растворителем является дихлорметан.

Замена реагента НАТУ, применяемого для связывания амидов на схеме А выше, на Т₃Р® в способе согласно настоящему изобретению устраняет необходимость хроматографического выделения соединения формулы (4). Соединение вместо этого может быть выделено при помощи выпаривания. Исходя из этого, соединение формулы (4) обычно не выделяют до проведения опосредованной уксусной кислотой циклизации соединения формулы (5).

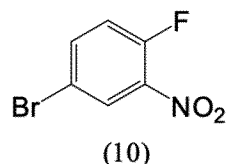
Соединение формулы (3) может быть получено восстановлением соединения следующей формулы (2):



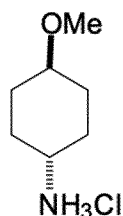
Восстановление проводится любым подходящим способом, например, путем обработки соединения формулы (2) Na₂S₂O₄ и основанием в полярном растворителе и

воде. Основание обычно представляет собой гидроксид аммония. Полярный растворитель может представлять собой полярный апротонный растворитель, например, ТГФ. В качестве альтернативы, восстановление можно проводить с применением NaBH_4 с никелем Ренея в MeOH или каталитической гидрогенизацией с никелем Ренея.

Соединение формулы (2) можно получать посредством обработки соединения следующей формулы (10):



следующим соединением:



в полярном растворителе в присутствии основания. Полярный растворитель может представлять собой полярный апротонный растворитель, такой как ацетонитрил. Основание может представлять собой, например, карбонат калия.

Один вариант реализации комбинации отдельных стадий способа согласно настоящему изобретению, как описано выше, показан на следующей схеме В:

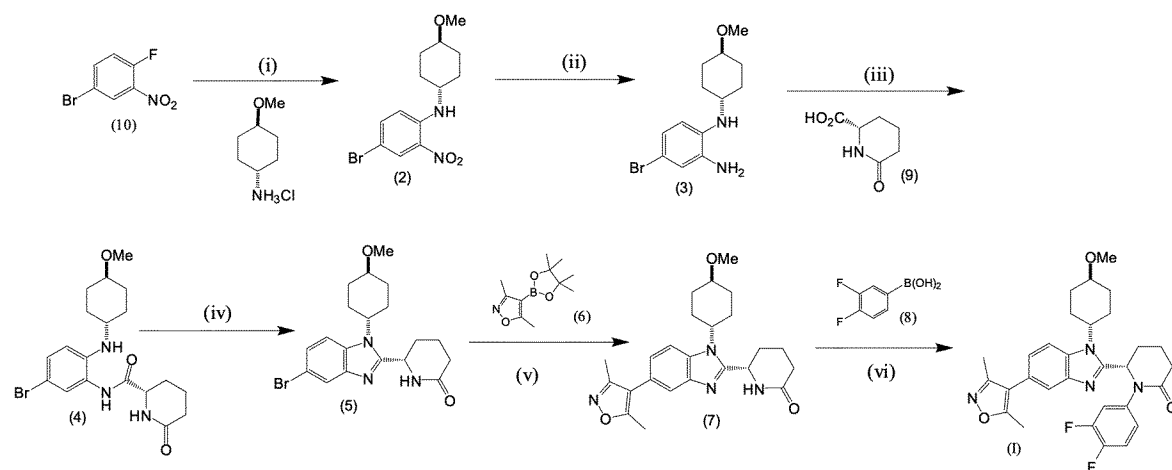


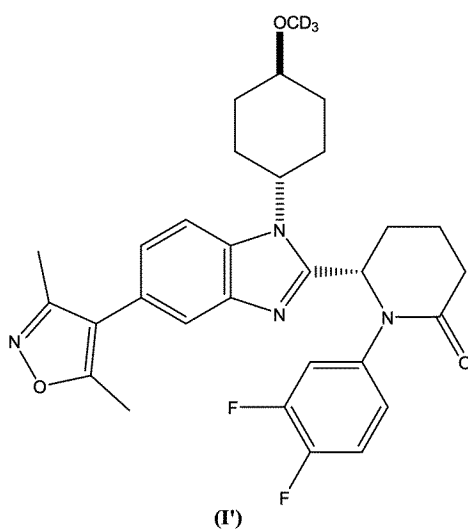
Схема В

- (i) K_2CO_3 , MeCN
- (ii) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, NH_4OH , ТГФ, H_2O
- (iii) Циклический ангидрид 1-пропилфосфонового (Т₃Р®), дихлорметан, *N,N*-диизопропилэтиламин

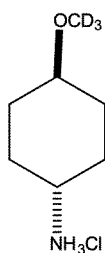
- (iv) AcOH, 40-50°C
- (v) Pd(Ph₃)₄, K₂CO₃, диоксан, вода
- (vi) Cu(OAc)₂·H₂O, дихлорметан, пиридин.

Следует понимать, что любой атом, присутствующий в конечном соединении формулы (I), или в любом промежуточном или исходном соединении, может присутствовать в любой доступной изотопной форме природного происхождения. Например, атом углерода может быть в виде ¹²C или ¹³C. Атом водорода может быть в виде ¹H или ²H (дейтерий). Соединение формулы (I), таким образом, может быть получено в дейтерированной форме, с одним или более атомов водорода, представленным в форме ²H. Любые атомы водорода или их комбинация, соответственно, могут быть представлены в виде дейтерия.

Согласно одному варианту реализации, соединение формулы (I) является три-дейтерированным, с тремя атомами ²H, присутствующими в метоксильной группе, связанной с циклогексильным заместителем. Указанное три-дейтерированное соединение имеет следующую структурную формулу (I'):



Соединение формулы (I') может быть получено заменой реагента, применяемого на первой стадии (i) на схеме В выше, следующим дейтерированным аналогом:



Дейтерированное соединение, такое как соединение указанной выше формулы (I'), может применяться в качестве биоаналитического стандартного образца. Оно может также обладать большей стабильностью в организме, чем не-дейтерированный аналог, благодаря изотопному эффекту дейтерия. Это может, таким образом, оказаться полезной заменой не-дейтерированного соединения в клиническом контексте. Дейтерированное соединение, такое как вышеуказанное соединение (I'), может, таким образом, применяться в любом способе лечения, для которого полезно соединение формулы (I). Следовательно, следует понимать, что все нижеследующие ссылки на соединение формулы (I) включают ссылку на дейтерированный аналог формулы (I').

Соединение формулы (I), полученное способом согласно настоящему изобретению, обладает активностью в качестве модулятора активности p300 и/или CBP. Оно может, таким образом, применяться для лечения онкологического заболевания или другого клинического состояния, при котором происходит экспрессия AR, или онкологических заболеваний, при которых происходит активация функции CBP и/или p300. Подходящие для лечения онкологические заболевания включают такие заболевания, при которых происходит экспрессия AR, или иным образом связанные с AR, а также заболевания, при которых происходит накопление мутаций с потерей функции CBP или p300, или заболевания, активирующие CBP и/или p300.

Подходящие для лечения онкологические заболевания включают, но не ограничиваются ими, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак мочевого пузыря, рак легких, лимфому и лейкемию. Рак предстательной железы может представлять собой, например, кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ). Рак легких может представлять собой, например, немелкоклеточный рак легких или мелкоклеточный рак легких. Таким образом, пациента-человека или животное, страдающего от рака, можно лечить способом, включающим дополнительное введение соединения формулы (I), полученного в соответствии с настоящим изобретением. Благодаря этому можно улучшать или облегчать состояние пациента.

Таким образом, соединение формулы (I) можно вводить пациенту-человеку или животному совместно с лучевой терапией или другим терапевтическим агентом для лечения онкологического заболевания. В настоящем изобретении описано комбинированное лечение, в котором соединение формулы (I) или фармацевтическую

композицию, содержащую соединение формулы (I), вводят одновременно или последовательно с лучевой терапией, или вводят одновременно или последовательно или в качестве комбинированного препарата с другим терапевтическим агентом или агентами, для лечения онкологического заболевания.

Каждый другой терапевтический агент обычно представляет собой агент, традиционно применяемый для типа онкологического заболевания, подлежащего лечению. Классы терапевтических агентов, с которыми обычно комбинируют соединение формулы (I) для лечения рака предстательной железы, включают антагонисты андрогенного рецептора, например, Энзалутамид, Апалутамид, и ингибиторы CYP17A1 (17 α -гидроксилазы/C17,20 лиазы), например, Абиратерон; для лечения рака легких включают цитотоксические химиотерапевтические средства, например, цисплатин, карбоплатин, Доцетаксел; и для лечения рака мочевого пузыря включают цитотоксические химиотерапевтические средства, например, гемцитабин, цисплатин или иммунотерапевтические средства, например, бациллу Кальмета-Герена (БЦЖ). Классы терапевтических агентов, с которыми обычно комбинируют соединение (I) для лечения гематологических злокачественных опухолей, включают следующие:

- a. ОМЛ
 - i. Азациитидин (гипометилирующий агент)
 - ii. Ингибиторы IDH1/2
- b. Множественная миелома
 - i. Дексаметазон
 - ii. Ингибитор протеасом + дексаметазон
 - iii. Иммуномодулирующие агенты + дексаметазон
- c. Неходжскинские лимфомы
 - i. Ритуксимаб
 - ii. Леналидомид (иммуномодулирующий агент)
 - iii. Химиотерапия
 - iv. Ибрутиниб (ингибитор ВТК)

Другие классы агентов, с которыми можно комбинировать соединение согласно изобретению, включают ингибиторы иммунных контрольных точек, например, пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб, ипилумумаб; ингибиторы (поли (АДФ-рибоза)-полимераз), такие как Олапариб; и ингибиторы CDK4/6 (циклин-зависимой киназы 4 и 6).

Термин «комбинация» в контексте настоящего документа означает одновременное, отдельное или последовательное введение. При последовательном или отдельном введении задержка во введении второго компонента должна быть такой, чтобы не потерять благоприятный эффект комбинации.

Также в настоящем изобретении описан продукт, содержащий

- (a) соединение формулы (I), как описано выше; и
- (b) один или более других терапевтических агентов;

для отдельного, одновременного или последовательного введения для профилактического или терапевтического воздействия на онкологическое заболевание, например, на некоторые типы онкологических заболеваний, упомянутых выше. Другим терапевтическим агентом может быть, например, антагонист андрогенного рецептора, ингибитор CYP17A1, ингибитор PARP или ингибитор CDK4/6. В частности, это может быть Энзалутамид, Апалутамид, Абиратерон или Олапариб.

Соединение формулы (I) можно вводить с применением множества дозированных лекарственных форм, например, перорально, в частности, в форме таблеток, капсул, таблеток покрытых сахарной или пленочной оболочкой, жидких растворов или суспензий или парентерально, например, внутримышечно, внутривенно или подкожно. Таким образом, соединение можно вводить при помощи инъекции или инфузии.

Дозировка зависит от множества факторов, включая возраст, вес и состояние пациента и способа введения. Суточные дозы могут варьироваться в широких пределах и корректируются в соответствии с индивидуальными требованиями в каждом отдельном случае. Тем не менее, обычно доза, применяемая для каждого пути введения при введении соединения отдельно взрослым пациентам, составляет от 0,0001 до 50 мг/кг массы тела, чаще всего в диапазоне от 0,001 до 10 мг/кг массы тела, например, от 0,01 до 1 мг/кг массы тела. Такую дозу можно принимать, например от 1 до 5 раз в день. Для внутривенной инъекции приемлемая суточная доза составляет от 0,0001 до 1 мг/кг массы тела, предпочтительно от 0,0001 до 0,1 мг/кг массы тела. Суточная доза может вводиться как разовая доза или в соответствии со схемой введения раздельных доз.

Соединение формулы (I) разработано для применения в качестве фармацевтической или ветеринарной композиции, содержащей также фармацевтически или ветеринарно приемлемый носитель или разбавитель.

Композиции обычно получают традиционными способами и вводят в фармацевтически или ветеринарно приемлемой форме. Соединение можно вводить в любой традиционной форме, например, в следующей:

А) Перорально, например, в форме таблеток, таблеток покрытых оболочкой, драже, пастилок, таблеток для рассасывания, водных или масляных суспензий, жидких растворов, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, или сиропов или эликсиров. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть изготовлены в соответствии с любым способом, известным в области производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из подслащивающих агентов, ароматизирующих агентов, окрашивающих агентов и консервирующих агентов для обеспечения фармацевтически эстетичных и приятных на вкус препаратов.

Таблетки содержат активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые являются пригодными для производства таблеток. Эти вспомогательные вещества могут быть, например, инертными разбавителями, такими как кальция карбонат, натрия карбонат, лактоза, декстроза, сахароза, целлюлоза, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, кальция фосфат или натрия фосфат; гранулирующими агентами и агентами для улучшения распадаемости таблеток, например, маисовый крахмал, альгиновая кислота, альгинаты или натрия крахмала гликолят; связывающими агентами, например, желатин или аравийская камедь; смазывающими агентами, например, кремний, магния или кальция стеарат, стеариновая кислота или тальк; пенообразующими смесями; красителями, подсластителями, смачивающими агентами, такими как лецитин, полисорбаты, токоферол полиэтиленгликоль сукцинат (также известный как витамин Е TGPS), полигликолизированные глицериды или лаурилсульфат. Таблетки могут быть непокрыты оболочкой или они могут быть покрыты оболочкой при помощи известных методов для замедления распада и адсорбции в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечения пролонгированного действия в течение более длительного периода. Например, можно применять материал для временной задержки, такой как глицерил моностеарат или глицерил дистеарат. Такие препараты можно получать известным способом, например, с помощью процессов перемешивания, гранулирования, таблетирования, покрытия сахарной оболочкой или покрытия пленочной оболочкой.

Составы для перорального применения могут также быть представлены в форме твердых капсул из желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым или мягким разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция, токоферол полиэтиленгликоль сукцинатом (витамином Е TGPS), полигликолизированными глицеридами или каолином, или в виде мягких капсул из желатина, в которых активный ингредиент представлен как таковой, или в смеси с водной или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Водные суспензии содержат активные материалы в смеси с вспомогательными веществами, подходящими для получения водных суспензий. Такими вспомогательными веществами являются суспендирующие агенты, например, натрия карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрия альгинат, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; диспергирующие или смачивающие агенты могут быть фосфатиды природного происхождения, например, лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например полиоксиэтилен стеарат, или продукты конденсации этиленоксида с алифатическими спиртами с длинной цепью, например, гептапдекаэтиленоксетанол, или продукты конденсации этиленоксида с частичными сложными эфирами, производными жирных кислот и гекситола, такие как полиоксиэтиленсорбитмоноолеат, или продукты конденсации этиленоксида с частичными сложными эфирами - производными жирных кислот и ангидридов гекситола, например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат.

Указанные водные суспензии могут также содержать один или более консервантов, например, этил или н-пропил п-гидроксibenзоат, один или более окрашивающих агентов, таких как сахароза или сахарин.

Масляная суспензия может быть изготовлена суспендированием активного ингредиента в растительном масле, например, арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загущающий агент, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт.

Подслащивающие агенты, такие как вышеупомянутые, и ароматизирующие агенты можно добавлять для придания пероральному препарату приятного вкуса. Эти композиции можно сохранять путем добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота. Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для

приготовления водной суспензии при добавлении воды, представляют собой активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантом. Подходящие диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты проиллюстрированы вышеуказанными примерами. Также могут присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, например, подслащивающие, ароматизирующие или окрашивающие агенты.

Фармацевтические композиции могут также быть представлены в форме эмульсии типа «масло в воде». Масляная фаза может являться растительным маслом, например, оливковым маслом или арахисовым маслом, или минеральным маслом, например, жидкий парафин или их смеси. Подходящими эмульгирующими агентами могут быть камеди природного происхождения, например, аравийская камедь или трагакантовая камедь, фосфатиды природного происхождения, например, соевый лецитин, и сложные эфиры или частичные сложные эфиры, производные жирных кислот и ангидридов гекситола, например, сорбитан моноолеат, и продукты конденсации указанных частичных сложных эфиров с этиленоксидом, например, полиоксиэтилен сорбитан моноолеат. Эмульсия также может содержать подслащивающие и ароматизирующие агенты. Сиропы и элексиры могут быть приготовлены с применением подслащивающих агентов, например, глицерина, сорбита или сахарозы. В частности, сироп для диабетических пациентов может содержать в качестве носителей только продукты, которые не метаболизируются до глюкозы, например сорбит, или которые метаболизируются до глюкозы лишь в очень небольшом количестве.

Такие составы также могут содержать смягчающее средство, консервант и красители и ароматизирующие агенты.

В) Парентерально, или подкожно, или внутривенно, или внутримышечно, или интратерально, или инфузионными способами, в форме стерильных инъекционных водных или масляных суспензий. Данная суспензия может изготавливаться в соответствии с известным уровнем техники с применением тех приемлемых диспергирующих или смачивающих агентов, которые были указаны выше. Стерильный инъекционный препарат может также являться стерильным инъекционным раствором или суспензией в нетоксичном совместимом приемлемом разбавителе или растворителе, например, как раствор в 1,3-бутандиоле.

Приемлемые носители и растворители, которые можно применять, включают

вода, раствор Рингера и изотонический раствор натрия хлорида. В дополнение, традиционно в качестве растворителя или суспендирующей среды применяются стерильные, нелетучие масла. Для этой цели могут применяться любые легкие нелетучие масла, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, в изготовлении инъекционных растворов находят применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

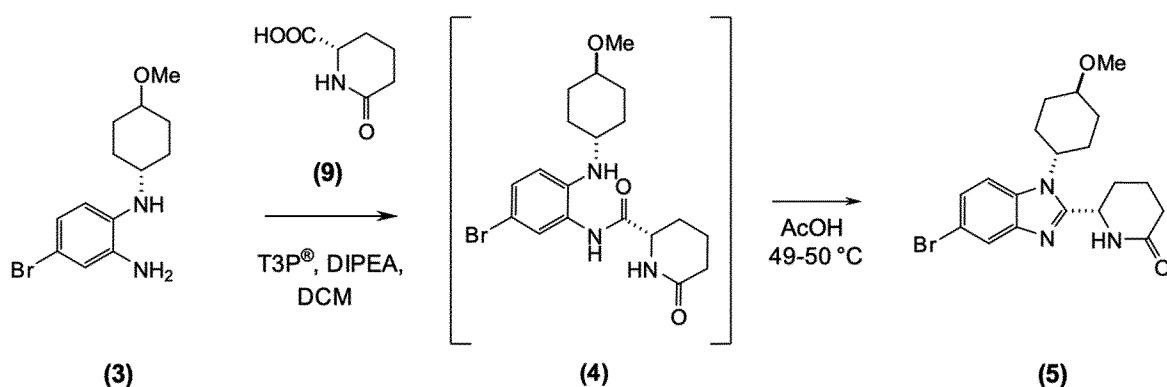
С) При помощи ингаляций, в форме аэрозолей или растворов для небулайзеров.

Д) Ректально, в форме суппозитория, изготовленного смешиванием лекарственного средства с приемлемым нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при обычной температуре, но становится жидким при ректальной температуре и, таким образом, будет таять в прямой кишке для высвобождения лекарственного средства. Такими материалами являются масло какао и полиэтиленгликоли.

Е) Местно, в форме кремов, мазей, желе, глазных капель, растворов или суспензий.

Изобретение будет дополнительно описано в следующих Примерах:

Пример 1: Получение соединения (5)



Соединение (3) (1002,4 г, 3,35 моль) и соединение (9) (520,7 г, 3,65 моль, 1,04 экв.) растворили в дихлорметане (6840 мл). Медленно добавили *N,N*-диизопропилэтиламин (700 мл), поддерживая температуру от 0 до 5°C, с последующей промывкой линии дихлорметаном (300 мл). Циклический ангидрид 1-пропилфосфоновой кислоты (ТЗР®, 50% (масс./масс.) раствор в дихлорметане) (3304,8 г, 10,37 моль) развели с дихлорметаном (1000 мл) и раствор добавили к реакционной смеси, поддерживая температуру от 0 до 15°C. Дихлорметан (700 мл) добавили в

качестве промывки линии. Температуру реакции довели до 15-25°C и смесь перемешивали до тех пор, пока реакцию не посчитали завершенной (обычно 2 часа).

Добавили водный раствор Na_2CO_3 (0,6M, 10 000 мл), поддерживая температуру от 0 до 25°C, и фазы разделили. Водную фазу извлекли дихлорметаном (5000 мл) и связанные органические фазы промыли 25% раствором аммония хлорида (масс./масс.) (3 x 5000 мл). Связанный наносный слой аммония хлорида обратно экстрагировали при помощи дихлорметана (5000 мл) и связанные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили. Остаточный растворитель удаляли последовательными добавлениями ледяной уксусной кислоты с последующим выпариванием под вакуумом при температуре, не превышающей 50°C.

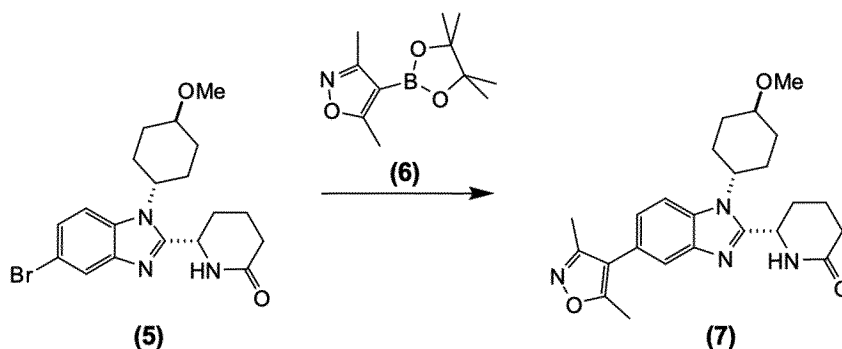
Остаток растворили в ледяной уксусной кислоте (15 000 мл), нагретой до 40-50°C и перемешивали при этой температуре до тех пор, пока циклизацию для образования бензимидазола (5) не посчитали завершенной. Смесь выпарили и остаточный растворитель вытеснили последовательными добавлениями толуола (3 x 7500 мл) с последующим выпариванием под вакуумом при температуре, не превышающей 50°C, до тех пор, пока содержание уксусной кислоты не достигло меньше 20% (масс./масс.). Остаток растворили в толуоле (8000 мл), образец проанализировали при помощи ЯМР на этой стадии.

Содержащийся вес по расчету составил 1240,9 г (91%).

$\delta(\text{CDCl}_3; 400 \text{ МГц})$: 1.35-1.55, 1.85-2.10, 2.16-2.60 (m, 14H, 7 x CH_2); 3.34 (m, 1H, CHOMe); 3.40 (s, 3H, CH_3O); 4.27 (m, 1H, CH-N); 4.98 (m, 1H, HC-NC=O); 6.42 (s, 1H, N-H); 7.12 (d, 1H, Ar-H), 7.57 (d, 1H, Ar-H); 7.63 (s, 1H, Ar-H) м.д.

Толуольный раствор соединения (5) применяли без дальнейшей очистки.

Пример 2: Получение соединения (7)



Реагенты: $\text{Pd}(\text{P}(\text{Ph}_3)_4)$, K_2CO_3 , диоксан, вода, 85-90°C

Раствор толуола (5807,2 г), содержащий соединение (5) (818,8 г, 1,94 моль), выпарили под вакуумом при температуре 40-50°C. Оставшийся растворитель заместили добавлением 1,4-диоксана (4100 мл) и выпарили под вакуумом при температуре 40-50°C. Остаток растворили в 1,4-диоксане (5700 мл) при слабом нагревании (< 30°C), охладили до 15-25°C и загрузили в раствор безводного углекислого калия (1114,6 г, 7,96 моль) в очищенной воде (1640 мл); с последующей промывкой линии диоксаном (820 мл). Добавили 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (630,7 г, 2,83 моль), и смесь барботировали азотом в течение приблизительно 1 часа 40 минут, с последующим быстрым добавлением тетраakis(трифенилфосфин)палладия (114,3 г, 0,11 моль). Реакционную смесь нагрели до 85- 95°C и перемешивали до тех пор, пока не посчитали реакцию завершенной (обычно 18 часов). После охлаждения до 15-25°C реакцию гасили при помощи очищенной воды (11500 мл) при 15-30°C. Смесь экстрагировали при помощи дихлорметана (3 x 3200 мл), высушили над сульфатом натрия и отфильтровали. Фильтраты выпарили под вакуумом (<40°C) для образования массы пурпурного цвета и проанализировали при помощи ¹H ЯМР.

Выход соединения (7) на этой стадии по оценке составил 800,7 г (94%).

Пример 3: Очистка и перекристаллизация соединения (7)

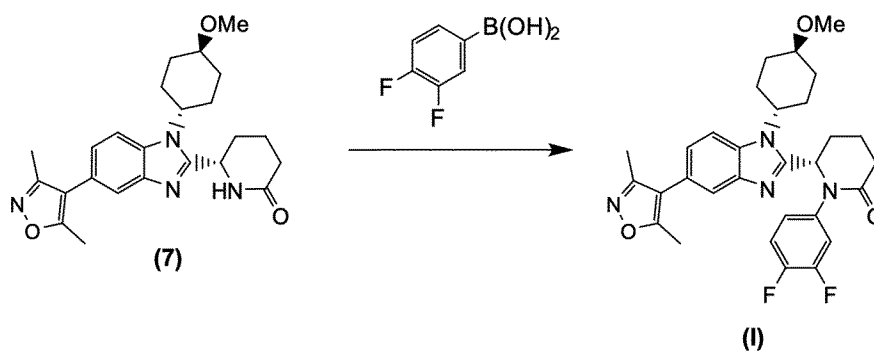
Соединение (7) (2466,2 г, 5,84 моль) растворили в дихлорметане (9865 мл) при вращении на роторном испарителе с применением комплекта для водяной бани при температуре от 40 до 45 °C в течение 10 мин. Затем раствор охладили до 15-25 °C и вылили на силикагель (11 097,9 г). Целевое соединение (7) элюировали из силикагеля при помощи 5% MeOH / дихлорметана до тех пор, пока в элюенте не перестал наблюдаться дополнительный продукт, как установлено ТСХ при сравнении с эталонным раствором 2 мг/мл; полное элюирование отмечалось при помощи последних 25 000 мл фракции, при отображении более слабого пятна, чем у эталонного раствора. Всего потребовалось 150000 мл (60 об.) 5% MeOH / дихлорметана для полного элюирования продукта, соединения (7).

Элюент выпаривали досуха на роторном испарителе под вакуумом с температурой водяной бани от 40 до 45 °C. Остаток растворили в этилацетате (12 331 мл) и выпаривали досуха на роторном испарителе под вакуумом с температурой водяной бани от 40 до 45 °C для вытеснения остаточного MeOH / дихлорметана. Этилацетат (10 840 мл) добавили к остатку для получения суспензии, которую затем

нагрели до 70-75 °С и оставили при данной температуре на 40 мин до того, как оставили медленно охлаждаться в течение ночи до 15-25 °С. Продукт выделили фильтрованием, осадок на фильтре промыли два раза этилацетатом (5000 мл) и затем высушили на фильтре в течение ночи под потоком азота, для получения содержания этилацетата 0,1% (масс./масс.) (установлено ¹Н ЯМР). Получили почти белый сухой остаток (2316,0 г, 93,9%-й).

δ (CDCl₃; 400 МГц): 1.20-1.50, 1.80-2.00, 2.10-2.45 (m, 12H, 6 x CH₂); 2.30 (s, 3H, CH₃-het); 2.44 (s, 3H, CH₃-het); 2.67 (m, 1H, CH(H)-CO); 2.83 (m, 1H, CH(H)-CO); 3.29 (m, 1H, CHOMe); 3.40 (s, 3H, CH₃O); 4.04 (m, 1H, CH-N); 5.25 (m, 1H, HC-NC=O); 6.41 (s, 1H, N-H); 7.10 (d, 1H, Ar-H), 7.48 (d, 1H, Ar-H); 7.67 (d, 1H, Ar-H) м.д.

Пример 4: Получение соединения (I)



Реагенты: Cu(OAc)₂·H₂O, воздух, дихлорметан, пиридин

Соединение (7) (975,4 г, 2,31 моль) и 3,4-дифторбензолбороновую кислоту (731,7 г, 4,65 моль) загрузили в приемлемый реакционный сосуд, после чего загрузили дихлорметан (8800 мл), и смесь перемешивали при температуре от 15 до 25 °С в течение 10 минут. Добавили пиридин (1800 мл), поддерживая температуру ниже 30 °С (экзотермическую), после чего добавили дихлорметан (490 мл, промывка линии) и в довершение, Cu(OAc)₂·H₂O (477,8 г, 1,03 экв.). Отфильтрованный воздух пропустили через реакционную смесь, которую перемешивали при 15- 25 °С в течение, по меньшей мере, 16 часов, до тех пор, пока реакцию не посчитали завершенной. Реакция была остановлена добавлением очищенной воды (9750 мл) при температуре ниже 30 °С и перемешивании в течение 5 минут. Слои分离лись, и водную фазу извлекли при помощи дихлорметана (4920 мл).

Связанные органические экстракты промывали 0,1М раствора Na₂EDTA·2H₂O (2 x 5000 мл) и 1М соляной кислоты (4 x 5000 мл). Проверка pH (целевое значение <2)

подтвердила, что весь пиридин был удален. Органический слой затем промыли 1,0 М раствора Na_2CO_3 (5020 мл и 5040 мл) и 13% рассолом (w/v) (5100 мл), затем высушили над Na_2SO_4 и отфильтровали. Органические фильтраты выпарили до 5 аликвот при температуре ниже 45°C , добавили обесцвечивающий уголь (197,6 г) и смесь перемешивали, по меньшей мере, в течение 45 минут при $15-25^\circ\text{C}$ до фильтрования и концентрирования. Растворитель заместили этилацетатом (5000 мл); добавленным порционно, с последующим выпариванием. Остаток растворили в этилацетате (2000 мл) и нагревали до появления конденсата, затем добавили *n*-гептан (3900 мл), поддерживая температуру, по меньшей мере, 60°C , в процессе чего продукт кристаллизовался. Полученную в результате суспензию охлаждали до $15-25^\circ\text{C}$, в течение 1 часа и перемешивали при $15-25^\circ\text{C}$ в течение 30 минут. Продукт выделили фильтрованием, и осадок на фильтре промыли *n*-гептаном (2 x 2000 мл). Сухой остаток высушили на фильтре, под азотом, в течение 4 часов до тех пор, пока содержание как этилацетата, так и *n*-гептана не достигло меньше 1,0% (масс./масс.). Выход соединения (1) составил 1073,8 г. (87%).

Очистка

Сырое соединение (1) (2030,5 г) и этилацетат (14250 мл) нагревали до появления конденсата (от 75 до 82°C) и полученный в результате раствор оставили охлаждаться до $20^\circ\text{C}-40^\circ\text{C}$, затем отфильтровали горячим. После чего провели промывку линии этилацетатом (250 мл) и связанные фильтраты нагрели до образования конденсата (от 75 до 82°C). После перемешивания при образовании конденсата в течение 5 минут, *n*-гептан (6000 мл) загружали в течение 30 минут, поддерживая температуру, по меньшей мере, 60°C , затем доводя до 70°C . Добавили затравку (20,3 г) соединения и смесь перемешивали в течение 5 минут, затем проверили для уверенности в том, что затравка осталась нерастворенной. Далее добавляли *n*-гептан (8000 мл) в течение 30 минут, поддерживая температуру, по меньшей мере, 60°C . Смесь снова нагрели до $70-82^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение 1 часа. Полученную в результате суспензию оставили охлаждаться до $15-25^\circ\text{C}$ в течение периода включительно до 24 часов, и продукт выделили фильтрованием.

Осадок на фильтре промыли *n*-гептаном (2 x 2000 мл) и сухой остаток на фильтре перенесли в вакуумную печь и высушивали под вакуумом в течение 4 часов, до тех пор, пока содержание как этилацетата, так и *n*-гептана не достигло меньше 0,35% (масс./масс.).

Вес полученного соединения (I) составил 1822,4 г, (90%)

δ (CDCl₃; 400 МГц): 1.25-1.45, 1.88-1.89, 2.21-2.43 (m, 12H, 6 x CH₂); 2.30 (s, 3H, CH₃-het); 2.43 (s, 3H, CH₃-het); 2.67 (m, 1H, CH(H)-CO); 2.83 (m, 1H, CH(H)-CO); 3.29 (m, 1H, CHOMe); 3.39 (s, 3H, CH₃O); 4.05 (m, 1H, CH-N); 5.26 (m, 1H, HC-NC=O); 6.95-7.05 (m, 4H, Ar-H); 7.48 (d, 1H, Ar-H); 7.67 (m, 1H, Ar-H) м.д.

Пример 5: Рентгенографический анализ соединения (I)

Рентгеновская порошковая дифрактометрия (XRPD)

XRPD-дифрактограмму получили на дифрактометре Bruker D8 с применением излучения Cu K α (40 кВ, 40 мА) и гониометра θ -2 θ , оснащенного монохроматором на основе германия.

Образец анализировали в условиях окружающей среды как плоский образец. XRPD-дифрактограмма Формы 1 показана на прилагаемой Фигуре 1.

Элементами стандартного способа сбора данных являлись:

- Угловой диапазон: от 2 до 42° 2 θ
- Размер шага: 0,05° 2 θ
- Время сбора данных: 0,5 сек/шаг (общее время сбора: 6,40 мин)

Рентгеновская монокристаллическая дифрактометрия

Кристалл соединения (I) надлежащего размера и качества для анализа при помощи рентгеновской монокристаллической дифрактометрии выделили при помощи медленного выпаривания из раствора соединения (I) в бутилацетате в условиях окружающей среды. Эллиптический график (диаграмма ORTEP) структуры, полученный из исследования монокристалла показан на Фигуре 2.

Пример 6: Таблетированная композиция

Таблетки, каждую весом 0,15 г и содержащую 25 мг соединения (I), изготовили как указано далее:

Композиция для 10 000 таблеток

Соединение (I) (250 г)

Лактоза (800 г)

Кукурузный крахмал (415 г)

Тальковая пудра (30 г)

Магния стеарат (5 г)

Смешали соединение (I), лактозу и половину кукурузного крахмала. Затем смесь продавили через сито с размером ячеек 0,5 мм. Кукурузный крахмал (10 г) суспендировали в теплой воде (90 мл). Полученную в результате массу применяли для гранулирования порошка. Гранулят высушили и раскрошили на мелкие фрагменты на сите с размером ячеек 1,4 мм. Добавили оставшееся количество крахмала, талька и магния, тщательно перемешали и сформировали таблетки.

Пример 7: Капсульная композиция

Капсулы, каждую весом 0,21 г и содержащую 25 мг соединения (I) изготовили как указано далее:

Композиция для 10 000 капсул

Соединение (I) (250 г)

Токоферол полиэтиленгликоль сукцинат (1850 г)

10 000 желатиновых капсул размера 3

Токоферол полиэтиленгликоль сукцинат расплавили при температуре, превышающей его температуру плавления (40°C). Соединение (I) и расплавленный токоферол полиэтиленгликоль сукцинат затем смешали для образования гомогенной смеси без видимых комков или сгустков. Смесь поддерживали в расплавленном состоянии и заполнили ею желатиновые капсулы размера 3.

Пример 8: Инъекционный состав

Соединение (I)	200 мг
----------------	--------

Раствор соляной кислоты 0,1М или	
----------------------------------	--

Раствор натрия гидроксида 0.1М q.s.	до pH от 4,0 до 7,0
-------------------------------------	---------------------

Стерильная вода q.s. до	10 мл
-------------------------	-------

Соединение (I) растворили в большей части воды (35°-40°C) и значение pH довели до 4,0-7,0 при помощи соляной кислоты или натрия гидроксида, исходя из конкретных условий. Партию затем довели водой до объема и отфильтровали через

стерильный микропористый фильтр в стерильный сосуд из темного стекла объемом 10 мл (тип 1) и закупорили стерильной пробкой и закрыли колпачком.

Пример 9: Внутримышечная инъекция

Соединение (I)	200 мг
Бензиловый спирт	0,10 г
Гликофуrol 75	1,45 г
Вода для инъекций q.s до	3,00 мл

Соединение (I) растворили в гликофуrole. Затем добавили бензиловый спирт и развели, и добавили воды до 3 мл. Затем смесь отфильтровали через стерильный микропористый фильтр и закупорили в стерильных сосудах объемом 3 мл (тип 1).

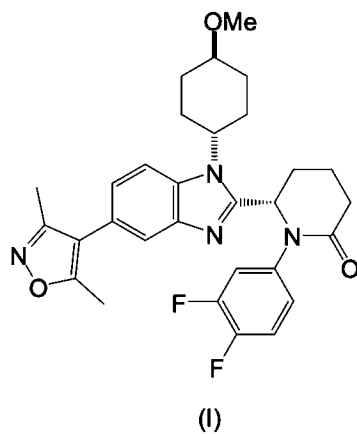
Пример 10: Состав сиропа

Соединение (I)	250 мг
Раствор сорбита	1,50 г
Глицерин	2,00 г
Натрия бензоат	0,005 г
Ароматизатор	0,0125 мл
Очищенная вода q.s. до	5,00 мл

Соединение (I) растворили в смеси глицерина и большей части очищенной воды. Затем в раствор добавили водный раствор натрия бензоата с последующим добавлением раствора сорбита и в заключение ароматизатор. Довели до объема очищенной водой и тщательно перемешали.

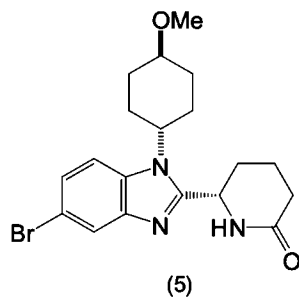
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения следующей формулы (I):

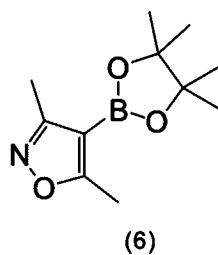


включающий:

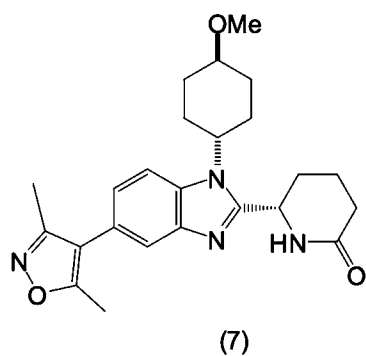
(а) обработку соединения следующей формулы (5):



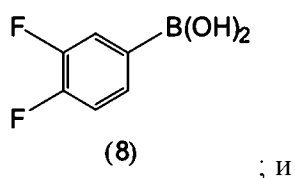
соединением следующей формулы (6):



с образованием промежуточного соединения следующей формулы (7):



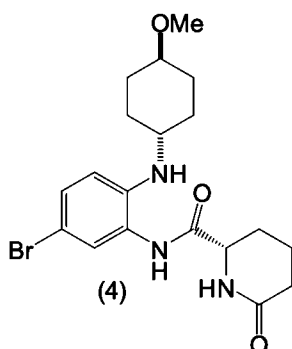
(b) обработку указанного соединения формулы (7) соединением следующей формулы (8):



(с) извлечение указанного соединения формулы (I).

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что стадию (а) проводят в присутствии тетракис(трифенилфосфин)палладия и карбоната калия в 1,4-диоксане и воде.
3. Способ по пп. 1 или 2, отличающийся тем, что стадию (b) проводят в дихлорметане в присутствии пиридина и $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.
4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что дополнительно включает очистку и перекристаллизацию промежуточного соединения формулы (7) перед стадией (b).
5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что соединение формулы (7) очищают пропусканием через силикагель.
6. Способ по пп. 4 или 5, отличающийся тем, что соединение формулы (7) перекристаллизовывают из этилацетата.

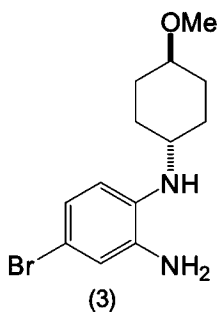
7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что он дополнительно включает получение соединения формулы (5) путем обработки соединения следующей формулы (4):



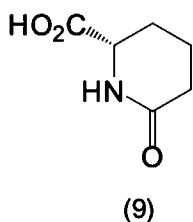
уксусной кислотой.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что реакцию между соединением формулы (4) и уксусной кислотой проводят при температуре от 40° – 50°C.

9. Способ по пп. 7 или 8, отличающийся тем, что соединение формулы (4) образуется за счет обработки соединения следующей формулы (3)



соединением следующей формулы (9):

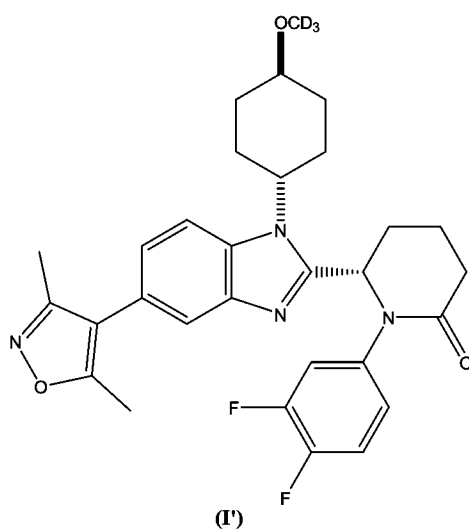


и циклическим ангидридом 1-пропилфосфоновой кислоты (ТЗР®) в дихлорметане в присутствии *N,N*-диизопропилэтиламина.

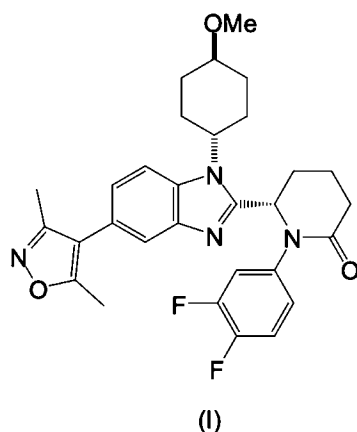
10. Способ по любому из пп. 1-9, дополнительно включающий перекристаллизацию соединения формулы (I) из этилацетата:н-гептана и извлечение перекристаллизованного продукта.

11. Способ по любому из пп. 1-10, дополнительно включающий смешивание полученного соединения формулы (I) с одним или более фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем с получением фармацевтической композиции.

12. Соединение следующей формулы (I'):



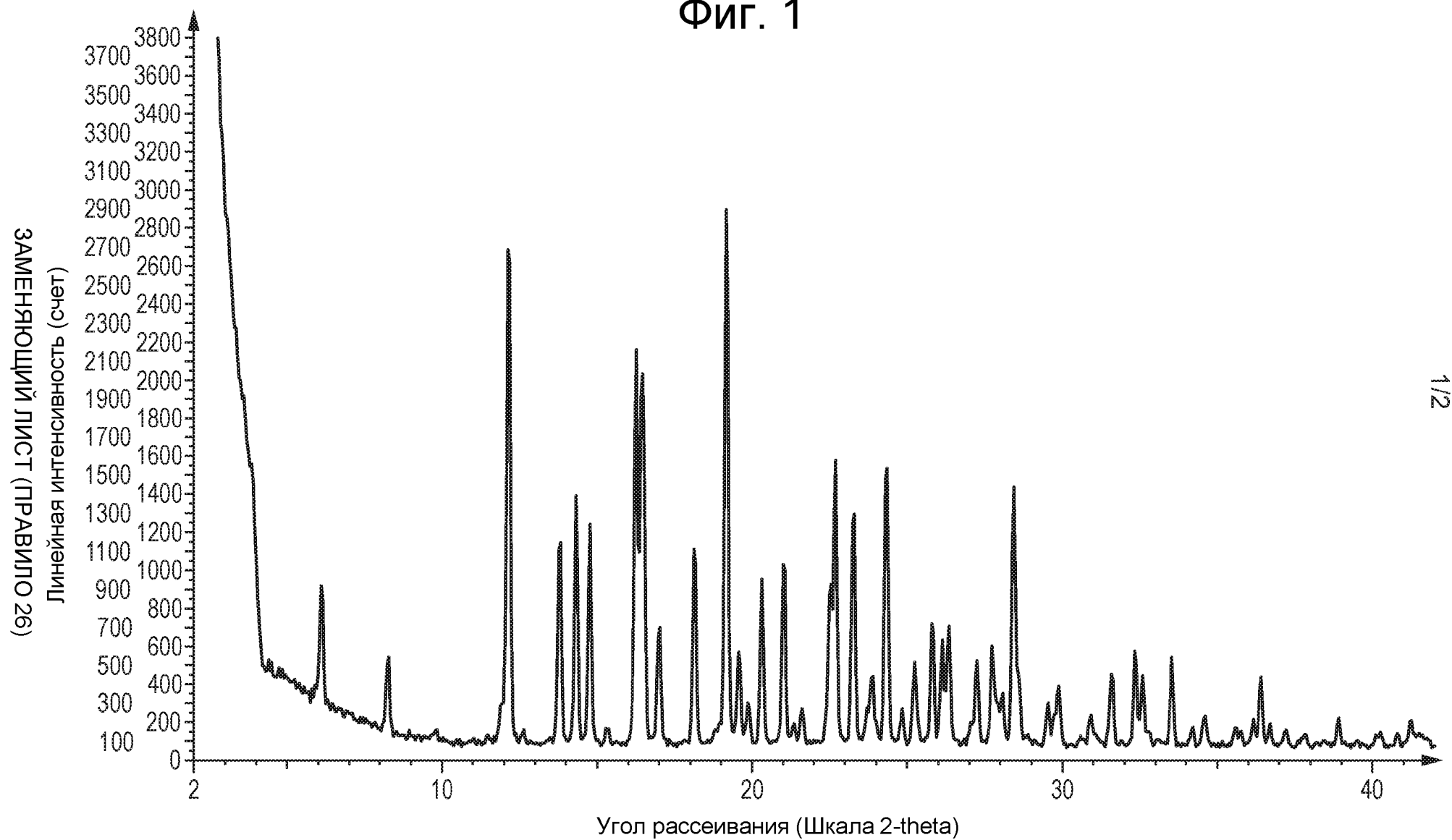
13. Соединение следующей формулы (I) в кристаллической форме:



где указанная кристаллическая форма характеризуется данными, представленными на рентгеновской порошковой (XRPD) дифрактограмме на Фигуре 1, и/или рентгеновской монокристалльной структурой на Фигуре 2.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по пп. 12 или 13 и один или более фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Фиг. 1



Фиг. 2

