

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040416**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.05.27

(21) Номер заявки
201992839

(22) Дата подачи заявки
2018.05.24

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ СЕЛЕТАЛИСИБА

(31) 1708856.8

(32) 2017.06.02

(33) GB

(43) 2020.04.30

(86) PCT/EP2018/063640

(87) WO 2018/219772 2018.12.06

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЮСБ БАЙОФАРМА СПРЛ (BE)

(72) Изобретатель:
**Артс Люк Ламбер Йозеф Ян, Ассаф
Жорж, Карли Николая Эдмон, Кол
Венсан Адольф Кароль, Делатини
Жан-Пьер, Делайе Лоран Жак Вилли,
Кестемон Жан Поль, Ле Мёр Сара
(BE)**

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(56) WO-A1-2012032334
CAIRA ED - MONTCHAMP JEAN-LUC:
"Crystalline Polymorphism of Organic Compounds",
TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY; [TOPICS IN
CURRENT CHEMISTRY], SPRINGER, BERLIN,
DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages
163-208, XP008166276, ISSN: 0340-1022, chapter
3.1; page 165 - page 166

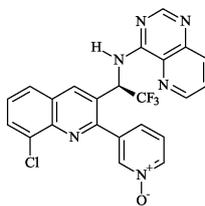
(57) Описываемая кристаллические формы селеталисиба, обозначенные как форма В и форма F и охарактеризованные в настоящем изобретении, которые являются селективными ингибиторами ферментов киназы PI3, в частности изоформы PI3Kδ человека, и поэтому полезны для применения в медицине, например, для лечения воспалительных, аутоиммунных, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, метаболических, онкологических, ноцицептивных патологических состояний или патологических состояний глаз.

040416 B1

040416 B1

Настоящее изобретение относится к кристаллическим формам селеталисиба и к их применению в терапии. Точнее, настоящее изобретение относится к форме В и форме F селеталисиба.

Химическим названием селеталисиба по систематической номенклатуре является N-{(R)-1-[8-хлор-2-(1-оксипиридин-3-ил)хинолин-3-ил]-2,2,2-трифторэтил}пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламин. Селеталисиб, который специально раскрыт в WO 2012/032334, обладает химической структурой, описывающей формулой (I)



(I)

Селеталисиб является селективным ингибитором ферментов фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), в частности изоформы PI3K δ человека. Соответственно, селеталисиб является полезным для применения в качестве фармацевтического средства, в особенности для лечения неблагоприятных воспалительных, аутоиммунных, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, метаболических, онкологических ноцицептивных патологических состояний и патологических состояний глаз.

Путь PI3K участвует в различных физиологических и патологических функциях, которые предположительно проявляются при целом ряде заболеваний людей. Так, PI3K обеспечивают сигнал, критически важный для пролиферации клеток, жизнеспособности клеток, переноса через мембраны, переноса глюкозы, разрастания нейритов, активных перемещений в мембране клетки, продуцирования супероксида, перераспределения актина и хемотаксиса (см. S. Ward et al., *Chemistry & Biology*, 2003, 10, 207-213; и S.G. Ward & P. Finan, *Current Opinion in Pharmacology*, 2003, 3, 426-434); и известно, что они участвуют в патологии рака, а также в метаболических, воспалительных и сердечно-сосудистых заболеваниях (см. M.P. Wymann et al., *Trends in Pharmacol. Sci.*, 2003, 24, 366-376). Аберрантная повышенная регуляция пути PI3K участвует в самых различных типах рака человека (см. S. Brader & S.A. Eccles, *Tumori*, 2004, 90, 2-8).

Селеталисиб является активным и селективным ингибитором PI3K, и поэтому он является полезным для лечения и/или предупреждения различных заболеваний человека. Они включают аутоиммунные и воспалительные нарушения, такие как синдром Шегрена, синдром активированной фосфоинозитид-3-киназы дельта (САФД), ревматоидный артрит, рассеянный склероз, астму, воспалительную болезнь кишечника, псориаз и отторжение трансплантата; сердечно-сосудистые нарушения, включая термобоз, гипертрофию сердца, гипертензию и нерегулярные сердечные сокращения (например, при сердечной недостаточности); нейродегенеративные нарушения, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, удар, боковой амиотрофический склероз, повреждение спинного мозга, травма головы и судороги; метаболические нарушения, такие как ожирение и диабет типа 2; онкологические патологические состояния, включая лейкоз, глиобластому, лимфому, меланому и раковые заболевания печени, костей, кожи, головного мозга, поджелудочной железы, легких, молочной железы, желудка, ободочной кишки, прямой кишки, предстательной железы, яичников и шейки матки человека; боль и ноцицептивные нарушения; и нарушения глаз, включая возрастную дегенерацию желтого пятна (ВДЖП).

В настоящее время проводят отдельные клинические исследования селеталисиба с целью изучения его пригодности для лечения синдрома Шегрена (включая первичный синдром Шегрена) и САФД.

Как указано выше, селеталисиб специально раскрыт в WO 2012/032334. Однако в этой публикации не раскрыты конкретные кристаллические формы селеталисиба.

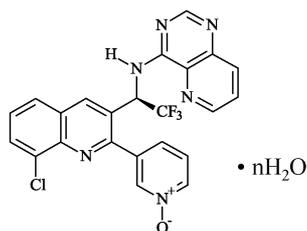
В WO 2016/170014 описано применение селеталисиба для лечения синдрома Шегрена (включая первичный синдром Шегрена).

В находящейся одновременно на рассмотрении заявке на международный патент PCT/EP2017/061567 (опубликованной 23 ноября 2017 г. как WO 2017/198590) описано применение селеталисиба для лечения синдрома активированной фосфоинозитид-3-киназы дельта (САФД), также известного как АПСЛИ (активирующая p110 δ мутация, вызывающая старение T-клеток, лимфаденопатию и иммунодефицит).

Кристаллические формы, предлагаемые в настоящем изобретении, т.е. форма В и форма F селеталисиба, обладают благоприятными характеристиками, которые делают их особенно подходящими для использования в препаратах в качестве фармацевтических средств. В частности, кристаллические формы, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают высокой термодинамической физической стабильностью (это означает установившееся равновесное состояние) и/или высокой кинетической физической стабильностью (это означает их фактическую стабильность в виде твердого порошкообразного вещества при воздействии окружающей среды, обладающей конкретной температурой и относительной влажностью).

Первым объектом настоящего изобретения является форма В селеталисиба. Форма В является гид-

ратированной кристаллической формой, которую можно получить так, как это описано ниже. Форма В может быть описана формулой (IA)



(IA)

в которой n равно не менее примерно 0,1 и не более примерно 2,1.

Предпочтительно, если n равно не менее примерно 0,9 и не более примерно 2,1.

В первом варианте осуществления форма В находится в виде моногидрата. Обычно n равно не менее примерно 0,9 и не более примерно 1,5. Предпочтительно, если n равно не менее примерно 0,9 и не более примерно 1,1. Обычно n равно примерно 1,0.

Во втором варианте осуществления форма В находится в виде дигидрата. Обычно n равно не менее примерно 1,5 и не более примерно 2,1. Предпочтительно, если n равно не менее примерно 1,9 и не более примерно 2,1. Обычно n равно примерно 2,0.

В третьем варианте осуществления форма В находится в виде гидрата, обладающего переменным содержанием воды, где n равно не менее примерно 0,9 и не более примерно 2,1. Предпочтительно, если n равно не менее примерно 1,0 и не более примерно 2,0. Обычно n равно примерно 1,5.

Результаты анализа и характеристики формы В селеталисиба приведены ниже.

Вторым объектом настоящего изобретения является форма F селеталисиба. Форма F является безводной кристаллической формой, которую можно получить так, как это описано ниже.

Результаты анализа и характеристики формы F селеталисиба приведены ниже.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, которая включает форму В или форму F селеталисиба (ниже в настоящем изобретении называющиеся "активным ингредиентом") совместно с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, могут находиться в форме, пригодной для перорального, трансбуккального, парентерального, назального, местного, глазного или ректального введения, или в форме, пригодной для введения путем ингаляции или вдувания.

Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут находиться, например, в форме таблеток, лепешек или капсул, приготовленных по обычным методикам с использованием фармацевтически приемлемых инертных наполнителей, таких как связующие агенты (например, предварительно желатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); разрыхлители (например, картофельный крахмал или натриевая соль гликолята крахмала); или смачивающие агенты (например, лаурилсульфат натрия). На таблетки можно нанести покрытия по методикам, хорошо известным в данной области техники. Гранулы (например, предназначенные для помещения в капсулы) можно получить по методикам, хорошо известным в данной области техники. Жидкие препараты, предназначенные для перорального введения, могут находиться, например, в форме растворов, сиропов или суспензий или они могут представлять собой сухой препарат, предназначенный для проводимого перед использованием восстановления водой или другим подходящим разбавителем. Такие жидкие препараты можно приготовить по обычным методикам с использованием фармацевтически приемлемых добавок, таких как суспендирующие агенты, эмульгирующие агенты, неводные растворители или консерванты. Эти препараты также могут содержать соли, оказывающие буферное воздействие, вкусовые добавки, красители или подсластители, если это является целесообразным.

Препараты, предназначенные для перорального введения, можно готовить в таком виде, чтобы обеспечить регулируемое высвобождение активного соединения.

Композиции, предназначенные для трансбуккального введения, могут находиться, например, в форме таблеток, лепешек или тонких пленок, приготовленных обычным образом.

Активный ингредиент можно приготовить для парентерального введения путем инъекции, например в форме микросуспензии или наносуспензии, предназначенной для инъекции ударной дозы вещества, или путем вливания. Препараты для инъекции могут поставляться в разовой дозированной форме, например, в стеклянных ампулах или содержащих множество доз контейнерах, например в стеклянных флаконах. Композиции для инъекции могут находиться в таких формах, как суспензии, растворы или эмульсии в масле или водных разбавителях, и могут содержать применяющиеся для приготовления препаратов средства, такие как суспендирующие, стабилизирующие, консервирующие и/или диспергирующие средства. Альтернативно, активный ингредиент может находиться в порошкообразной форме для проводимого перед применением восстановления с помощью подходящего разбавителя, например сте-

ральной апиrogenной воды.

В дополнение к препаратам, описанным выше, активный ингредиент также можно приготовить в виде препаратов-депо. Такие препараты пролонгированного действия можно вводить путем имплантации или внутримышечной инъекции.

В случае назального введения или введения путем ингаляции активный ингредиент обычным образом можно приготовить в виде материалов для распыления с использованием в упаковках под давлением или устройствах типа небулайзер с применением подходящего пропеллента, например дихлордифторметана, фтортрихлорметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа или смеси газов.

При необходимости композиции можно использовать в упаковке или дозирующем устройстве, которое может включать одну или большее количество разовых дозированных форм, содержащих активный ингредиент. К упаковке или дозирующему устройству могут прилагаться инструкции по введению.

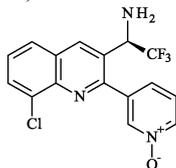
В случае местного введения активный ингредиент обычным образом можно приготовить в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или большем количестве фармацевтически приемлемых носителей. Предпочтительные носители включают, например, минеральное масло, жидкие нефтепродукты, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропилен, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, активный ингредиент можно приготовить в виде подходящего лосьона, содержащего активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или большем количестве фармацевтически приемлемых носителей. Предпочтительные носители включают, например, минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск на основе цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, бензиловый спирт, 2-октилдодеканол и воду.

В случае введения в глаза активный ингредиент обычным образом можно приготовить в виде тонкодисперсных суспензий в изотоническом, обладающем необходимым значением pH стерильном физиологическом растворе, без добавления или с добавлением консерванта, такого как бактерицидное или фунгицидное средство, например фенолмеркурнитрат, бензилалконийхлорид или хлоргексидинацетат. Альтернативно, в случае введения в глаза активный ингредиент можно приготовить в виде мази, такой как на основе вазелинового масла.

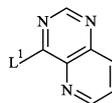
В случае ректального введения активный ингредиент обычным образом можно приготовить в виде суппозитория. Их можно приготовить путем смешивания активного компонента с подходящим, не оказывающим раздражающего воздействия инертным наполнителем, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и поэтому плавится в прямой кишке с высвобождением активного компонента. Такие вещества включают, например, масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Количество активного ингредиента, необходимое для профилактики или лечения конкретного патологического состояния, будет меняться в зависимости от выбранного активного ингредиента, медицинского показания и возраста и состояния подвергающегося лечению пациента. Однако обычно подходящими будут являться суточные дозы, составляющие примерно от 10 нг/кг до 1000 мг/(кг массы тела). Определение диапазона доз и дозы, оптимальной для конкретного пациента, находится в общей компетенции опытного лечащего врача.

Формулу F селеталисиба можно получить по методике, которая включает реакцию соединения формулы (II) с соединением формулы (III):



(II)



(III)

в которой L^1 обозначает C_1 - C_6 -алкоксигруппу, необязательно замещенную арилоксигруппу, необязательно замещенную арилтиогруппу или необязательно замещенный гетероарил; в безводной среде.

В первом варианте осуществления L^1 обозначает C_1 - C_6 -алкоксигруппу, предпочтительно C_1 - C_4 -алкоксигруппу. Во втором варианте осуществления L^1 обозначает незамещенную арилоксигруппу или замещенную арилоксигруппу. В третьем варианте осуществления L^1 обозначает незамещенную арилтиогруппу или замещенную арилтиогруппу. В четвертом варианте осуществления L^1 обозначает незамещенный гетероарил или замещенный гетероарил.

Термин "алкил" при использовании в настоящем изобретении включает обладающие линейной цепью или разветвленные C_1 - C_6 -алкильные группы, например C_1 - C_4 -алкильные группы. Типичные примеры включают метильную и этильную группы и обладающие линейной цепью или разветвленные пропильные, бутильные и пентильные группы. Предпочтительные алкильные группы включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, 2,2-диметилпропил и 3-метилбутил. Являющиеся производными выражения, такие как " C_1 - C_6 -алкоксигруппа", образуются соответствующим образом.

Если L^1 обозначает C_1 - C_6 -алкоксигруппу, то подходящие значения включают метоксигруппу, этоксигруппу, *n*-пропоксигруппу, *n*-бутоксигруппу и изобутоксигруппу. Предпочтительным значением L^1 является этоксигруппа.

Типичные примеры необязательных заместителей для L^1 включают от 1 до 5 (предпочтительно 1, 2 или 3) заместителей, независимо выбранных из числа следующих: галоген, нитрогруппа, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкоксигруппа и ди(C_1 - C_6)алкиламиногруппа.

Типичные примеры конкретных заместителей для L^1 включают от 1 до 5 (предпочтительно 1, 2 или 3) заместителей, независимо выбранных из числа следующих: фтор, хлор, нитрогруппа, метил, метоксигруппа и диметиламиногруппа.

Термин "арил" при использовании в настоящем изобретении означает одновалентные карбоциклические ароматические группы, образованные из одного ароматического кольца или нескольких конденсированных ароматических колец. Подходящие арильные группы включают фенил и нафтил, предпочтительным является фенил. Являющиеся производными выражения, такие как "арилоксигруппа" и "арилтиогруппа", образуются соответствующим образом.

Если L^1 обозначает необязательно замещенную арилоксигруппу, то типичные значения включают незамещенную феноксигруппу и замещенную феноксигруппу. Подходящие значения включают феноксигруппу, пентафторфеноксигруппу, хлорфеноксигруппу (предпочтительно 4-хлорфеноксигруппу), нитрофеноксигруппу (предпочтительно 4-нитрофеноксигруппу), метилфеноксигруппу (предпочтительно 4-метилфеноксигруппу), триметилфеноксигруппу (предпочтительно 2,4,6-триметилфеноксигруппу) и метоксифеноксигруппу (предпочтительно 4-метоксифеноксигруппу).

Если L^1 обозначает необязательно замещенную арилтиогруппу, то типичные значения включают незамещенную фенилтиогруппу и замещенную фенилтиогруппу. Подходящие значения включают фенилтиогруппу.

Термин "гетероарил" при использовании в настоящем изобретении означает одновалентные ароматические группы, содержащие по меньшей мере 5 атомов, образованных из одного кольца или множества конденсированных колец, в которых один или большее количество атомов углерода заменены одним или большим количеством гетероатомов, выбранных из числа следующих: кислород, сера и азот. Подходящие гетероарильные группы включают имидазолил, триазолил и пиридинил.

Если L^1 обозначает гетероарил, то типичные значения включают незамещенный гетероарил и замещенный гетероарил. Подходящие значения включают имидазолил (предпочтительно имидазол-1-ил), триазолил (предпочтительно 1,2,4-триазол-1-ил) и диметиламинопиридиний (предпочтительно 4-(диметиламино)пиридиний-1-ил).

Подходящие значения L^1 включают метоксигруппу, этоксигруппу, *n*-пропоксигруппу, *n*-бутоксигруппу, изобутоксигруппу, феноксигруппу, пентафторфеноксигруппу, 4-хлорфеноксигруппу, 4-нитрофеноксигруппу, 4-метилфеноксигруппу, 2,4,6-триметилфеноксигруппу, 4-метоксифеноксигруппу, фенилтиогруппу, имидазол-1-ил, 1,2,4-триазол-1-ил и 4-(диметиламино)пиридиний-1-ил.

Реакцию соединений (II) и (III) обычно проводят в присутствии кислоты, например неорганической кислоты, такой как хлористоводородная кислота. Реакцию обычно можно провести при повышенной температуре в безводном растворителе, например в C_1 - C_4 -алканоле, таком как безводный *n*-пропанол.

Промежуточные продукты формулы (II) можно получить по методике, описанной в прилагающихся примерах, или по методике, аналогичной любой из описанных в WO 2012/032334.

Промежуточные продукты формулы (III) можно получить по методике, описанной в прилагающихся примерах или по аналогичным ей методикам.

Форму В селеталисиба можно получить по методике, которая включает введение формы F селеталисиба во взаимодействие с водой в органическом растворителе (например, в виде раствора или суспензии) с последующей кристаллизацией из смеси.

Предпочтительно, если форму F селеталисиба можно растворить в смеси воды и циклического простого эфира, например 2-метилтетрагидрофурана, при повышенной температуре, например при температуре, равной примерно 40°C. Обычно смесь можно обработать основанием, например гидроксидом щелочного металла, таким как гидроксид натрия, для обеспечения значения pH, равного примерно 10,5. После промывки органической фазы водной средой, например водой и/или рассолом, для повторного обеспечения нейтральной среды смесь обычно можно повторно растворить в альтернативном растворителе, например C_1 - C_4 -алканоле, таком как 2-пропанол, затем обработать водой и нагревать при температуре, превышающей 65°C. После медленного охлаждения до температуры, равной примерно 20°C, медленно добавляют дополнительное количество воды. Затем смесь постепенно охлаждают и выдерживают обычно при температуре, равной примерно 0°C, затем продукту обеспечивают возможность кристаллизоваться из смеси и его собирают.

Форму В селеталисиба можно превратить в форму F по методике, которая включает введение формы В селеталисиба во взаимодействие с не содержащей воду средой (например, в виде раствора или суспензии) с последующей кристаллизацией из смеси.

Предпочтительно, если форму В селеталисиба можно растворить в растворителе, в основном не со-

держателем воду, например в C₁-C₄-алканоле, таком как 2-пропанол, при повышенной температуре, например при температуре, равной примерно 50°C, и затем частично отогнать растворитель и медленно охладить до температуры, равной примерно 0°C; затем продукту обеспечивают возможность кристаллизоваться из смеси и его собирают.

В приведенных ниже примерах проиллюстрированы получение, анализ и характеристика формы В и формы F селеталисиба.

Примеры получения

Промежуточный продукт 1.

2,8-Дихлорхинолин-3-карбальдегид.

В реактор помещали 2-метилтетрагидрофуран (50 мл). Реактор охлаждали до -10°C, затем в реактор по каплям добавляли н-бутиллитий (24 мл 2,5 М раствора в гексане). Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем медленно добавляли раствор 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (8,9 г) в 2-метилтетрагидрофуране (7,5 мл). Смесь перемешивали при -10°C в течение 10 мин, затем нагревали до 0°C. Через 1 ч при 0°C реактор охлаждали до -78°C. В реактор по каплям добавляли отдельно приготовленный раствор 2,8-дихлорхинолина (7,5 г) в 2-метилтетрагидрофуране (50 мл), поддерживая температуру реакционной смеси равной ниже -70°C. В реактор по каплям добавляли 4-формилморфолин (7,2 г), поддерживая температуру реакционной смеси равной ниже -70°C. При -78°C по каплям добавляли водный раствор лимонной кислоты (25 мас.%; 3,5 мл). Реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры. При комнатной температуре добавляли водный раствор лимонной кислоты (25 мас.%; 30 мл), затем смесь нагревали до 45-50°C и перемешивали в течение 1 ч. Органическую фазу отделяли, затем промывали 10% раствором лимонной кислоты (30 мл) и водой (30 мл). Промытый органический слой концентрировали в вакууме до объема, равного примерно 5,5 объема, затем выдерживали при ~60°C до начала кристаллизации. Смесь выдерживали, затем охлаждали до 0°C и при этом медленно добавляли гептаны (60 мл). Остаток выдерживали при 0°C, затем фильтровали и промывали гептанами (30 мл). Влажный материал сушили при 40°C в вакууме и получали искомое соединение.

Примечания.

Описанную выше реакцию проводили в 2-метилтетрагидрофуране. Альтернативным растворителем, который можно использовать в описанной выше реакции, является тетрагидрофуран. Полагают, что в качестве альтернативных растворителей также можно использовать диэтиловый эфир, трет-бутилметиловый эфир и/или циклопентилметиловый эфир.

В описанной выше реакции использовали литиевую соль 2,2,6,6-тетраметилпиперидина. Альтернативным реагентом, который можно использовать, является литиевая соль диизопропиламина.

Промежуточный продукт 2.

8-Хлор-2-(пиридин-3-ил)хинолин-3-карбальдегид.

В продутый азотом реактор помещали промежуточный продукт 1 (10 г), трис-(дипалладий(0)дипалладий(0)) (200 мг), три-трет-бутилфосфонийтетрафторборат (200 мг), 3-пиридинилбороновую кислоту (6 г), дегазированный этанол (120 мл), дегазированную воду (30 мл) и триэтиламин (7,7 мл). Смесь нагревали при 70°C до завершения реакции, затем температуру понижали до 20°C и смесь фильтровали. Реактор и осадок на фильтре промывали водой (2×5 объемов). Влажный осадок на фильтре суспендировали в смеси воды (5 объемов) и ацетонитрила (5 объемов). Суспензию нагревали до 60-65°C, затем добавляли хлористоводородную кислоту (33%; 1,3 экв.), затем триэтиламин (1,4 экв.). Смесь выдерживали в течение 1 ч, затем охлаждали до 20°C и фильтровали. Влажный осадок на фильтре промывали смесью вода/этанол (смесь состава 50:50). Осадок на фильтре сушили в вакууме при 40°C и получали искомое соединение.

Промежуточный продукт 3.

(NE)-N-{[8-Хлор-2-(пиридин-3-ил)хинолин-3-ил]метилен}-2-метилпропан-2-сульфинамид.

В продутый азотом реактор помещали (S)-(-)-2-метил-2-пропансульфинамид (27 г), K₂HPO₄ (5,4 г) промежуточный продукт 2 (50 г) и K₃PO₄ (31,5 г), затем тетрагидрофуран (165 мл). Суспензию нагревали при 40-45°C до завершения реакции, затем смесь охлаждали до 10°C. Добавляли KN₂PO₄ (22,7 г) и воду (13 объемов) и суспензию перемешивали при 20°C, затем фильтровали. Твердый остаток промывали водой и водным раствором KN₂PO₄, затем сушили в вакууме при 40°C и получали искомое соединение.

Промежуточный продукт 4.

N-{(1R)-1-[8-Хлор-2-(пиридин-3-ил)хинолин-3-ил]-2,2,2-трифторэтил}ацетамид, сольват с метанолом.

В продутый азотом реактор помещали промежуточный продукт 3 (20 г), тетрабутилацетат аммония (3,24 г) и толуол (140 мл). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли (трифторметил)триметилсилан (11,5 г), поддерживая температуру реакционной смеси равной 0-5°C. Реакционную смесь перемешивали при 0-5°C до завершения реакции. Смесь нагревали до 20°C, затем выливали в воду (100 мл). Водную фазу отбрасывали и органический слой повторно промывали водой. Полученный раствор в толуоле обрабатывали водой (20 мл) и концентрированным водным раствором HCl (5,25 экв.). Реакционную смесь нагревали при 50°C. После завершения реакции водный слой при 50-70°C экстрагировали свежим толуолом

(60 мл), затем добавляли необходимое для нейтрализации количество 30% водного раствора NaOH. Органический слой отделяли и водный слой при 70°C повторно экстрагировали толуолом (3 объема). Объединенные органические фазы при 70°C промывали водой (3 объема), затем концентрировали до объема, равного примерно 2,5 объема. Остаток охлаждали до 5-10°C, затем добавляли триэтиламин (1,5 экв.). По каплям добавляли уксусный ангидрид (1,3 экв.), поддерживая температуру реакционной смеси равной ниже 10°C. Реакционную смесь нагревали при 40-45°C в течение 1 ч, затем добавляли метанол (~1,1 объема). Наблюдали кристаллизацию, затем суспензию охлаждали до -10°C и фильтровали. Осадок на фильтре при -10°C промывали метанолом. Полученное твердое вещество сушили в вакууме при 40°C и получали искомое соединение.

Промежуточный продукт 5.

N-{(1R)-1-[8-Хлор-2-(1-оксипиридин-1-ий-3-ил)хинолин-3-ил]-2,2,2-трифторэтил}ацетамид.

В реактор помещали промежуточный продукт 4. В реактор помещали ацетонитрил (5 объемов), затем добавляли уксусную кислоту (1,42 экв.) и 1,5 М водный раствор КНСО₃ (5 объемов). Смесь нагревали до 40°C, затем по каплям добавляли надуксусную кислоту (39% (мас./мас.) раствор в уксусной кислоте, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 40°C до завершения реакции. При 40°C по каплям добавляли 1 М водный раствор Na₂S₂O₃ (3,0 объема). Смесь охлаждали до 25°C, затем добавляли 1 М водный раствор NaOH (~7 объемов) до обеспечения pH 7-13, затем воду (5,0 объема). Суспензию охлаждали до 0°C, затем фильтровали. Влажный осадок на фильтре промывали водой. Полученное влажное твердое вещество сушили в вакууме при 40°C и получали искомое соединение.

Промежуточный продукт 6.

Пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ол.

В реактор помещали изобутанол (50 г) и формаминацетат (45 г). Суспензию нагревали до 75-85°C, затем порциями добавляли 3-аминопиколиновую кислоту (25 г). Суспензию кипятили с обратным холодильником до завершения реакции. Реакционную смесь охлаждали до 20°C, затем добавляли воду (3,1 мл). Суспензию перемешивали в течение 1 ч и фильтровали, затем промывали водой и сушили в вакууме при 40°C и получали искомое соединение.

Промежуточный продукт 7.

4-Этоксипиридо[3,2-d]пиримидин.

К суспензии промежуточного продукта 6 (10 г) в этилацетате (50 мл) добавляли N,N-диметиламин (13,8 г). Смесь охлаждали до 0-5°C, затем добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (15,8 г). После завершения реакции медленно добавляли 2,7 М раствор этоксида натрия в этаноле (59 мл). После завершения реакции добавляли уксусную кислоту (1,94 мл) и оставшиеся N,N-диметиламин и этанол удаляли путем отгонки. Добавляли 20% водный раствор KCl (5 объемов), затем при 50°C фазы разделяли. Водный слой при 50°C повторно экстрагировали этилацетатом (2×3 объема). Объединенные органические слои подвергали азеотропной сушке, затем растворитель меняли на метилциклогексан. Концентрацию доводили до составляющей 7-8 объемов. Полученный после перегонки остаток при 90°C промывали 20% водным раствором KCl (0,5 объема). Органические слои медленно охлаждали до 0°C. Полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали метилциклогексаном, затем сушили в вакууме при 40°C и получали искомое соединение.

Пример 1.

N-{(R)-1-[8-Хлор-2-(1-оксипиридин-3-ил)хинолин-3-ил]-2,2,2-трифторэтил}пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламин, кристаллическая форма F.

В реакторе готовили раствор концентрированной серной кислоты (1,25 объема) в воде (полный объем раствора ~4 объема), затем при комнатной температуре добавляли промежуточный продукт 5. Полученный раствор нагревали до 70°C и выдерживали при этой температуре до завершения реакции. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, затем добавляли 2-метилтетрагидрофуран (1,0 объема) и реакционную смесь нейтрализовывали путем добавления 28% раствора аммиака. После разделения фаз водный слой экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном. Объединенные органические слои промывали водой, затем полученный раствор фильтровали через древесный уголь. Растворитель заменяли на н-пропанол, затем подвергали азеотропной сушке. К полученному после перегонки остатку (~3 объема) добавляли промежуточный продукт 7 (1,1 экв.), затем внутреннюю температуру повышали до 60°C. К реакционной смеси при 60°C добавляли 1 М раствор HCl (0,09 экв.) (полученный в отдельном сосуде путем добавления ацетилхлорида к н-пропанолу). Полученную смесь перемешивали и выдерживали при 60°C до завершения реакции. Смесь медленно охлаждали до -5°C, затем остаток собирали фильтрованием. Влажный осадок на фильтре промывали н-пропанолом, предварительно охлажденным до -5°C. Остаток сушили в вакуумном сушильном шкафу при 40°C и получали искомое соединение.

Пример 2.

N-{(R)-1-[8-Хлор-2-(1-оксипиридин-3-ил)хинолин-3-ил]-2,2,2-трифторэтил}пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламин, кристаллическая форма B (гидрат).

Соединение примера 1 при 40°C растворяли в смеси 2-метилтетрагидрофуран/вода

(26 объемов:4,5 объема), затем добавляли NaOH до обеспечения pH $10,5 \pm 0,5$. Водный слой отбрасывали. Органический слой промывали рассолом, затем водой до обеспечения значения pH водного слоя, соответствующего нейтральной среде. Растворитель заменяли на 2-пропанол путем перегонки в вакууме (при необходимости 2-пропанол можно добавить до растворения при 65-75°C). К раствору при температуре, равной $>65^\circ\text{C}$, медленно добавляли воду до обеспечения соотношения 2-пропанол:вода, составляющего примерно 80:20. Смесь медленно охлаждали до 20°C , затем медленно добавляли воду до обеспечения соотношения 2-пропанол:вода, составляющего примерно 40:60. Смесь выдерживали в течение 0,5 ч, затем медленно охлаждали до 0°C . Суспензию выдерживали в течение ночи. Остаток собирали фильтрованием, затем при 0°C промывали смесью 2-изопропанол/вода (40:60) и получали искомое соединение.

Пример 3.

Преобразование кристаллической формы В (гидрат) в кристаллическую форму F.

Соединение примера 2 диспергировали в 2-пропанол (7 объемов). После выдерживания при 50°C в течение 1 ч растворитель (1,0-1,5 объема) удаляли путем отгонки. Смесь медленно охлаждали до 0°C , затем фильтровали. Влажный осадок на фильтре сушили в вакууме при 40°C .

Примеры анализа

Порошковая рентгенография.

Порошковые рентгенограммы (ППРГ) снимали с помощью дифрактометра Bruker D8 с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$ (40 кВ, 40 мА), гониометра θ - 2θ , щели расхождения V12 и детектора Lynxeye. Используемое Программное обеспечение для сбора данных являлось Diffrac Plus XRD Commander 2.6.1, и данные анализировали с помощью программного обеспечения Diffrac Plus EVA 13.0.0.2.

Образцы помещали на отдельные кристаллические подложки, которые вращали в их плоскости во время проведения анализа, причем условиями накопления данных являлись следующие:

Диапазон углов: от $4,5$ до $30^\circ 2\theta$.

Размер шага: 0,02.

Время накопления данных: 0,5 с/шаг.

Кристаллическая упаковка.

Исследование дифракции на кристалле для твердых форм проводили с помощью монокристаллического дифрактометра, модель Oxford Gemini R Ultra, анод: Mo. Структуру кристалла определяли с помощью методики SHELXL-97.

Дифференциальная сканирующая калориметрия.

Термограммы, полученные с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), снимали с использованием калориметра TA Instruments Q2000. Калибровку теплоемкости проводили с использованием сапфира и калибровку энергии и температуры проводили с использованием сертифицированного образца индия. Алюминиевую чашку с отверстиями объемом 40 мкл или закрытую чашку из нержавеющей стали объемом 100 мкл нагревали при скорости, равной $10^\circ\text{C}/\text{мин}$, от 25 до 300°C . Образец непрерывно продували потоком сухого азота при скорости, равной 50 мл/мин. Данные собирали с использованием программного обеспечения Thermal Advantage (Q series), version 5.4.0, и анализировали с помощью программного обеспечения Universal Analysis, version 4.5A.

Термогравиметрический анализ.

Термограммы, полученные с помощью термогравиметрического анализа (ТГА), снимали с использованием Mettler Toledo TGA/SDTA851e. Алюминиевую чашку объемом 100 мкл нагревали при скорости, равной $10^\circ\text{C}/\text{мин}$, от 25 до 500°C . Термовесы и сушильный шкаф во время эксперимента непрерывно продували потоком сухого азота при скорости, равной 50 мл/мин. Данные собирали и анализировали с помощью программного обеспечения Star^c, version 9.30.

Динамическая сорбция паров.

Использовали оборудование для динамической сорбции паров (ДСП) двух разных типов, где исследовали зависимость увеличения массы от относительной влажности вокруг образца:

SMS DVS, работающий с использованием программного обеспечения DVS Win. Температуру образца поддерживали равной 25°C . Изменение массы образца как функцию ОВ (%) (выраженная в процентах относительная влажность) постоянно измеряли с помощью микровесов. Образец помещали в стеклянную чашку, присоединенную к микровесам. Цикл увлажнения проводили при 25°C следующим образом: изменение ОВ от 30 до 90 до 0 до 30% ($dm/dt=0,002$ при шаге сканирования, составляющем 10%);

Projekt Messtechnik Sorptions Prüfsystem SPS 11-100n или Surface Measurement Systems DVS-1;

образец помещали в алюминиевый (SPS 11) или платиновый (DVS-1) держатель, расположенный на верхней части микровесов, и приводили в равновесие при 25°C и ОВ, равной 25%. Цикл увлажнения проводили при 25°C следующим образом: изменение ОВ от 25 до 95 до 0 до 25% при изменении ОВ на 5%/ч.

Форма В.

На фиг. 1-3 представлены ППРГ гидратированной твердой формы, обладающей разной степенью

гидратации: гидрат $\times n\text{H}_2\text{O}$, где $0 < n \leq 2$:

фиг. 1: $n=2$;

фиг. 2: $n=1$;

фиг. 3: $n \leq 1$.

ПРРГ содержат изменяющиеся характеристические пики при: $11,0-11,1^\circ$, $12,5-12,6^\circ$, $20,9-21,1^\circ$ и $22,9-23,0^\circ$ $2\theta \pm 0,2^\circ$ 2θ .

На фиг. 4 представлена полученная с помощью ДСК термограмма гидрата $\times n\text{H}_2\text{O}$, исследование проводили в закрытой чашке. Гидратированная твердая форма обладает эндотермическим пиком при $146 \pm 6^\circ\text{C}$, затем наблюдается экзотермический пик, соответствующий повторной кристаллизации с образованием безводной формы F, и последующее плавление формы F.

На фиг. 5 представлена полученная с помощью ТГА термограмма гидрата $\times n\text{H}_2\text{O}$. На спектре наблюдаются две разные потери массы, а также непрерывное уменьшение массы в начале спектра. Непрерывное уменьшение массы соответствует воде, находящейся на поверхности кристаллов, тогда как потеря массы ($5,97\%$ соответствует $1,7$ молекулам), обнаруженная при 25 и при 150°C , соответствует высвобождению воды, относящейся к упаковке кристалла. Вторая важная потеря массы, наблюдающаяся, начиная от $\sim 210^\circ\text{C}$, соответствует разложению продукта.

На фиг. 6 представлена полученная с помощью ДСП зависимость, показывающая сорбцию и десорбцию воды гидратом при разной относительной влажности. При ОВ, равной от 25 до 95% , наблюдается непрерывное поглощение воды ($\sim 2,4$ мас. %). Во второй части цикла (ОВ равно от 95 до 0%) наблюдается непрерывная потеря массы образца и при низких значениях ОВ обнаружена ступенчатая потеря массы, равная $3,3$ мас. %. В третьей части цикла (ОВ равно от 0 до 25%) наблюдается ступенчатое поглощение воды образцом, составляющее $3,6\%$. Полученная с помощью ДСП зависимость явно указывает на переменное содержание воды в гидрате $\times n\text{H}_2\text{O}$. Образец исследовали с помощью ПРРГ до и после проведения исследования и обнаружено слабое смещения дифракционных пиков.

В табл. 1 приведено сопоставление параметров кристаллической решетки для гидрата $\times n\text{H}_2\text{O}$, где $n=1$ и $n=2$, полученных с помощью рентгеноструктурного анализа монокристаллов. Они являются очень сходными.

Таблица 1

	Пространственная группа	Гидрат, $1\text{H}_2\text{O}$	Гидрат, $2\text{H}_2\text{O}$
		орторомбическая	орторомбическая
Постоянная решетки	Длины боковых векторов ячейки [Å]	$P2_12_12_1$	$P2_12_12_1$
		a 9,169(2)	a 9,0686(3)
		b 14,9626(14)	b 14,8654(5)
	Углы ячейки	c 16,545(5)	c 16,9944(6)
		α 90,00	α 90,00
		β 90,00	β 90,00
	Объем ячейки	γ 90,00	γ 90,00
		2269,84	2290,99
		Z:4 Z':0	Z:4 Z':0

На фиг. 7 и 8 представлены кристаллические упаковки кристаллов гидрата $\times n\text{H}_2\text{O}$, где $n=2$ $n=1$ соответственно.

На фиг. 9 представлено наложение структур гидрата $\times n\text{H}_2\text{O}$, где $n=1$ и $n=2$, показывающее превосходное совпадение обеих кристаллических упаковок, единственным отличием является количество включенных молекул воды.

Термодинамическая и кинетическая стабильность формы В.

Установлено, что гидратированная твердая форма (форма В) является термодинамически стабильной при условиях ИСН (Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов, предназначенных для применения человеком), которые означают $25^\circ\text{C}/\text{ОВ}=60\%$ и $40^\circ\text{C}/\text{ОВ}=75\%$. Термодинамическую стабильность исследовали путем суспендирования кристаллов формы В в соответствующих смесях растворитель/вода и выдерживания в течение 30 дней, создавая таким образом среду, обладающую необходимой активностью воды. Поскольку активность воды эквивалентна относительной влажности (например, $\text{ОВ}=60\%$ = активности воды, составляющей $0,6$) и поскольку в суспензии происходит более быстрый обмен молекул между кристаллами и насыщенным раствором, этот подход обеспечивает возможность наблюдать равновесное состояние твердой формы. В соответствии с этим, установлено, что форма В также является кинетически стабильной при $25^\circ\text{C}/\text{ОВ}=60\%$ и при $40^\circ\text{C}/\text{ОВ}=75\%$ в течение 7 недель. Кинетическую стабильность определяли путем выдерживания твердых порошкообразных образцов на воздухе при выбранных температуре и относительной влажности.

Форма F.

На фиг. 10 представлена ПРРГ безводной формы. Характеристические пики безводной формы содержатся при $6,4$, $8,7$, $15,2$, $15,5$ и $20,3 \pm 0,2^\circ$ 2θ .

На фиг. 11 представлена полученная с помощью ДСК термограмма безводной формы. Эта твердая

форма обладает характеристической эндотермой плавления при $238,5 \pm 5^\circ\text{C}$, затем наблюдается экзотерма. Это означает, что образец разлагается при плавлении.

На фиг. 12 представлена полученная с помощью ТГА термограмма безводной формы. Небольшое непрерывное уменьшение массы в начале спектра соответствует небольшому количеству растворителя на поверхности кристаллов, тогда как истинная потеря массы, наблюдающаяся, начиная от 210°C , соответствует плавлению и разложению.

На фиг. 13 представлена полученная с помощью ДСП зависимость, показывающая сорбцию и десорбцию воды безводной формой при разной относительной влажности. Из зависимости видна негигроскопичная природа безводной формы, обладающей ограниченным поглощением воды, составляющим 1% при ОВ, равной 70% и выше.

В табл. 2 приведены параметры кристаллической решетки для безводной формы.

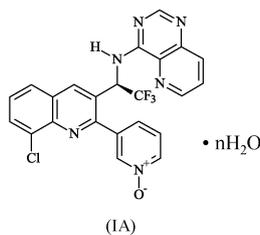
Таблица 2

	Пространственная группа	Безводная форма
		орторомбическая
Постоянная решетки	Длины боковых векторов ячейки [Å]	a 11,4304(4)
		b 18,3469(7)
		c 20,3019(11)
	Углы ячеек	α 90,00
		β 90,00
		γ 90,00
	Объем ячейки	4257,56
Z:8 Z':0		

На фиг. 14 представлена кристаллическая упаковка безводной формы. Термодинамическая и кинетическая стабильность формы F Установлено, что безводная твердая форма (форма F) является термодинамически стабильной при условиях ИСН, которые означают $25^\circ\text{C}/\text{ОВ}=60\%$ и $40^\circ\text{C}/\text{ОВ}=75\%$. Термодинамическую стабильность исследовали путем суспендирования кристаллов формы F в соответствующих смесях растворитель/вода и выдерживания в течение 30 дней, как это описано выше для кристаллов формы В. Установлено, что безводная твердая форма также является кинетически стабильной при условиях ИСН, которые означают выдерживание твердых порошкообразных образцов на воздухе при выбранных температуре и относительной влажности. Таким образом, установлено, что форма F является кинетически стабильной при $25^\circ\text{C}/\text{ОВ}=60\%$ и при $40^\circ\text{C}/\text{ОВ}=75\%$ в течение 7 недель.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма В селеталисиба, где форма В является гидратированной кристаллической формой, описываемая формулой (IA)



в которой n равно не менее 0,9 и не более 2,1,

обладающая ППРГ (порошковая рентгенограмма), полученной с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, которая содержит характеристические пики при 11,0, 12,5, 20,9 и $22,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

2. Кристаллическая форма В селеталисиба по п.1, в которой n равно 1,0.

3. Кристаллическая форма В селеталисиба по п.1, в которой n равно 2,0.

4. Кристаллическая форма В селеталисиба по любому из предыдущих пунктов, которая обладает эндотермическим пиком на полученной с помощью ДСК (дифференциальная сканирующая калориметрия) термограмме при $146 \pm 6^\circ\text{C}$.

5. Кристаллическая форма F селеталисиба, где форма F является безводной кристаллической формой, обладающая ППРГ, полученной с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, которая содержит характеристические пики при 6,4, 8,7, 15,2, 15,5 и $20,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

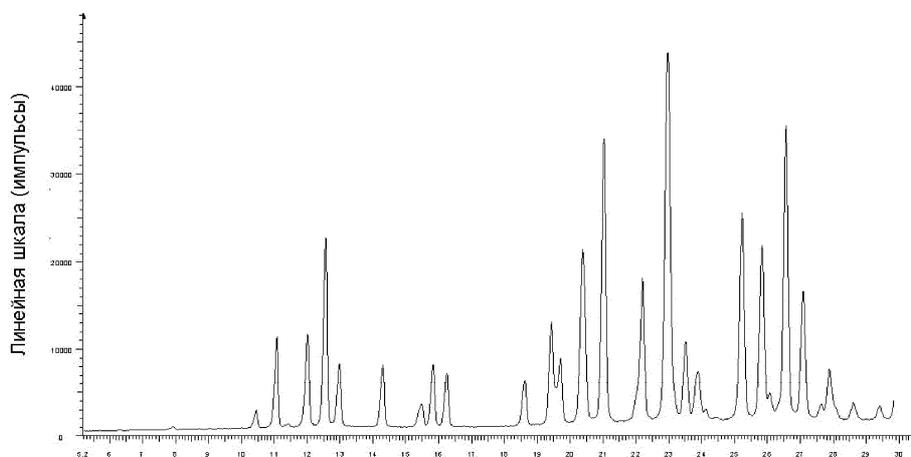
6. Кристаллическая форма F селеталисиба по п.5, которая обладает эндотермой плавления на полученной с помощью ДСК термограмме при $238,5 \pm 5^\circ\text{C}$.

7. Фармацевтическая композиция, включающая кристаллическую форму В или кристаллическую форму F селеталисиба по любому из пп.1-6 совместно с фармацевтически приемлемым носителем.

8. Применение кристаллической формы В или кристаллической формы F селеталисиба по любому из пп.1-6 в терапии.

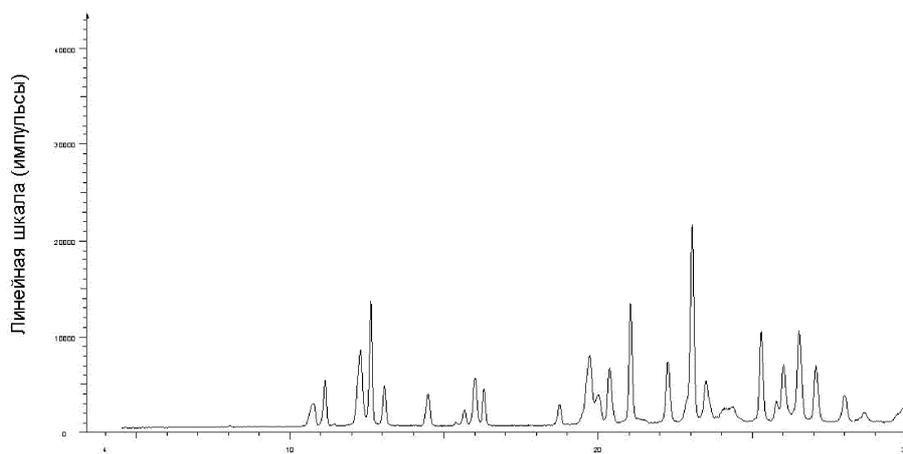
9. Применение кристаллической формы В или кристаллической формы F селеталисиба по любому

из пп.1-6 для лечения и/или предупреждения аутоиммунных и воспалительных нарушений, сердечно-сосудистых нарушений, нейродегенеративных нарушений, метаболических нарушений, онкологических патологических состояний, боли и ноцицептивных нарушений и нарушений глаз.



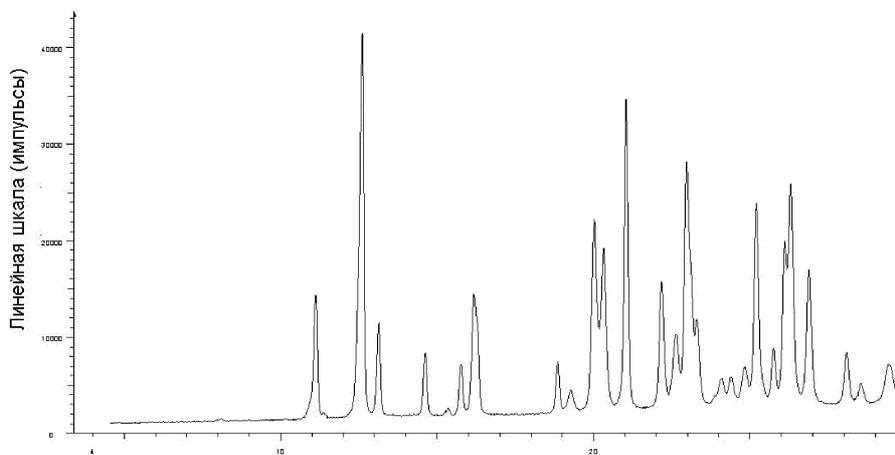
Шкала 2-тега

Фиг. 1



Шкала 2-тега

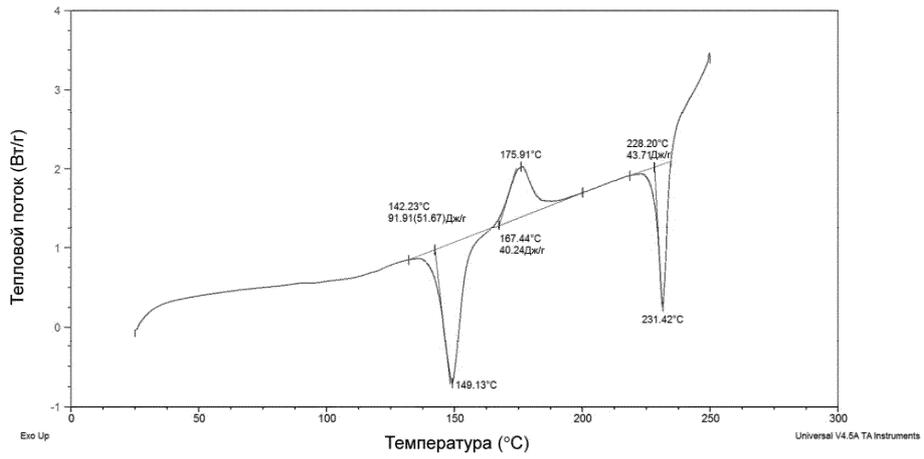
Фиг. 2



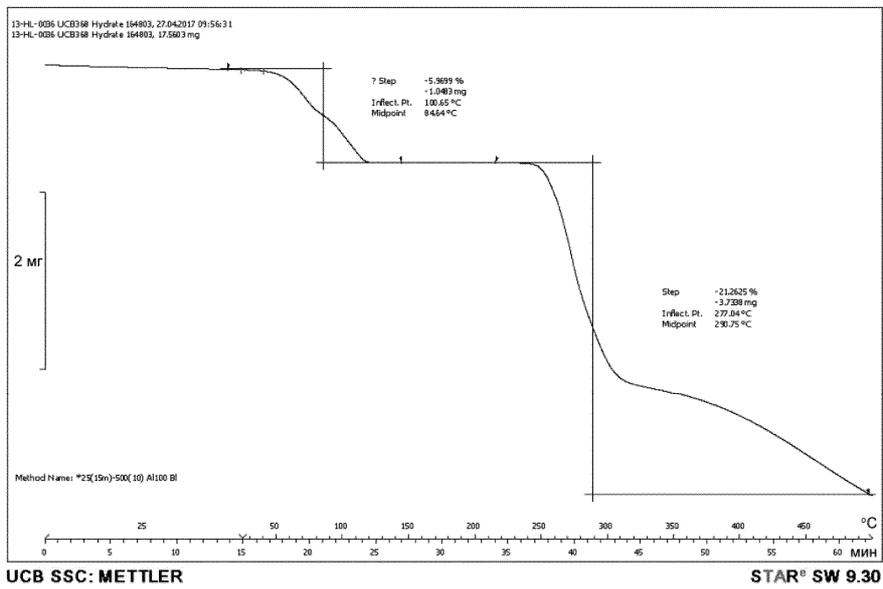
Шкала 2-тега

Фиг. 3

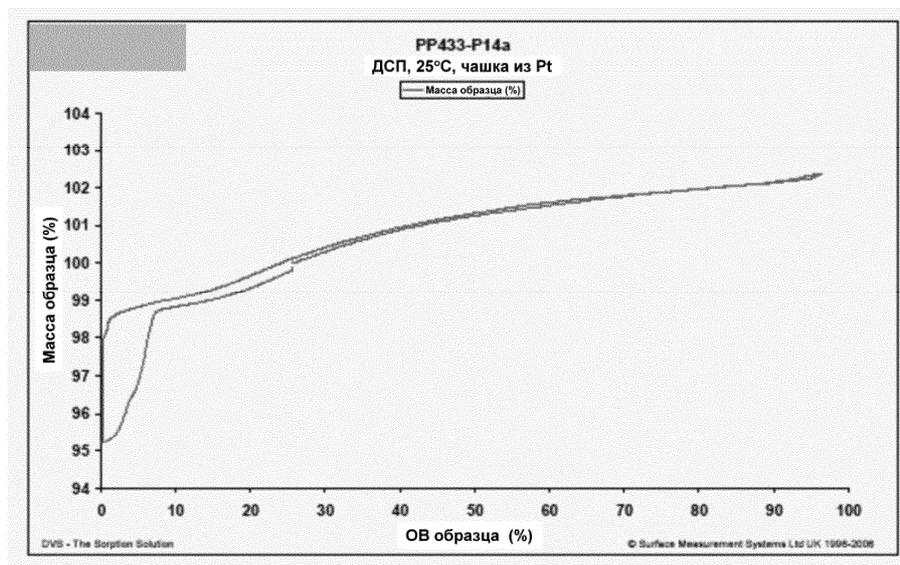
040416



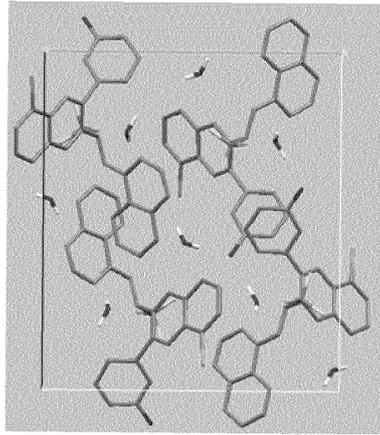
Фиг. 4



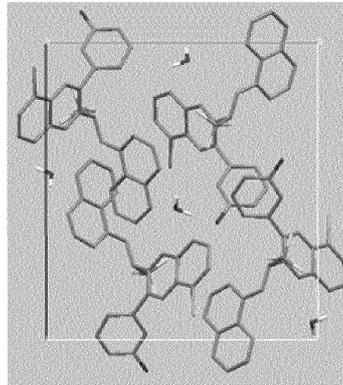
Фиг. 5



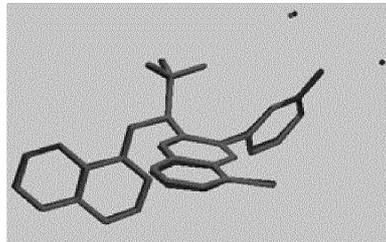
Фиг. 6



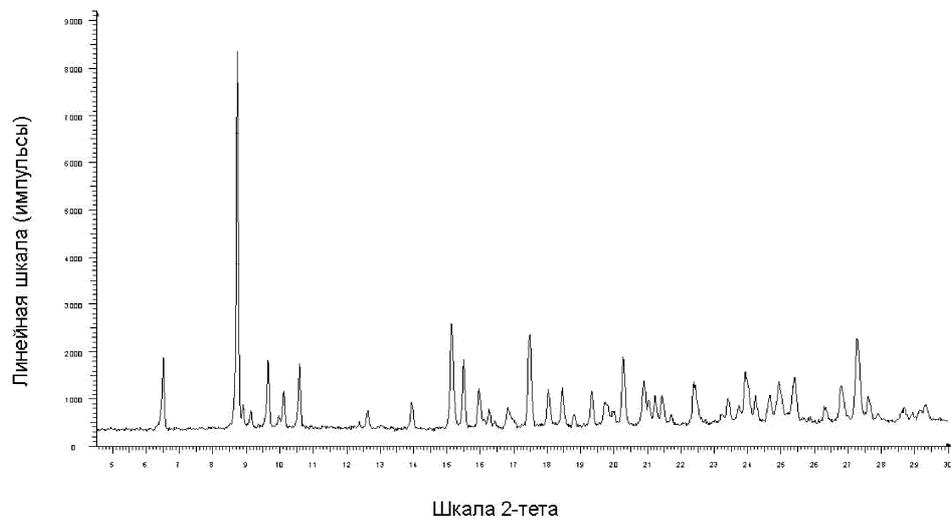
Фиг. 7



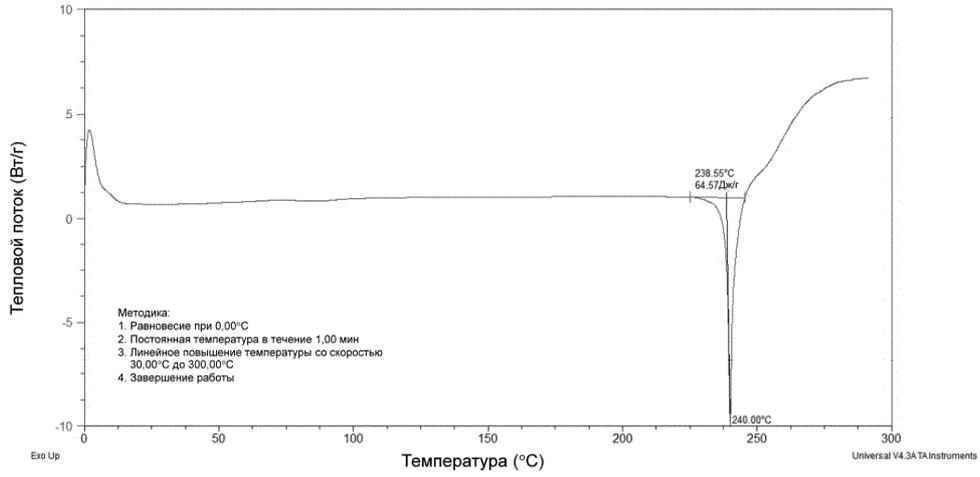
Фиг. 8



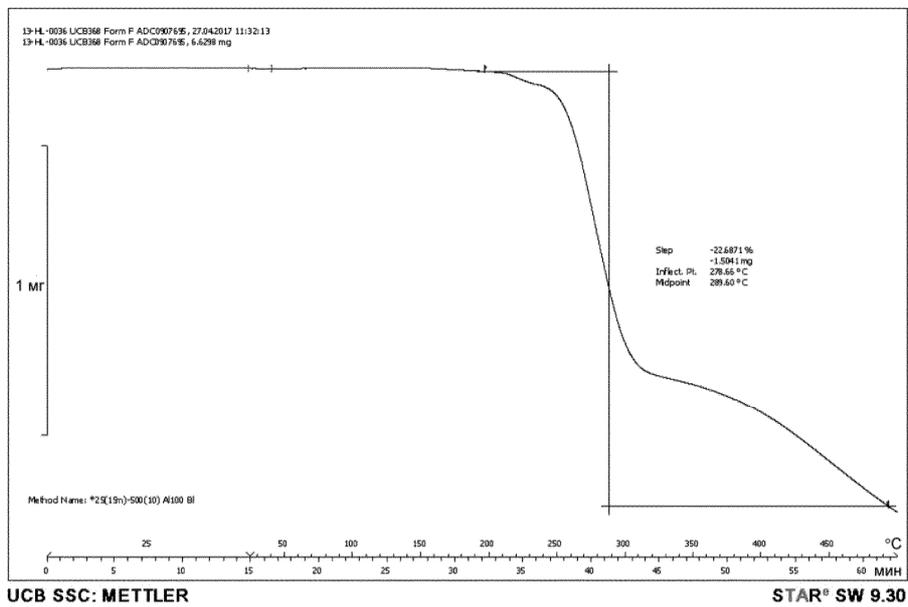
Фиг. 9



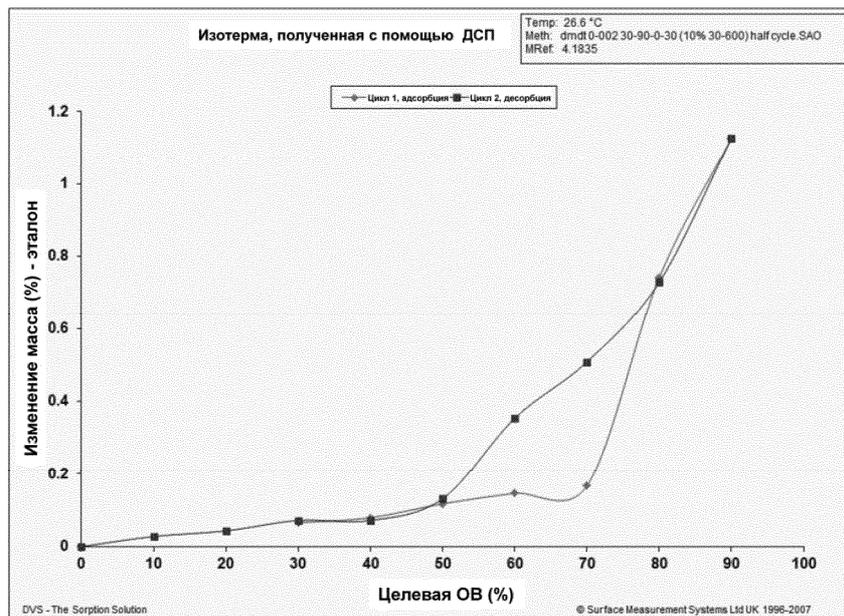
Фиг. 10



Фиг. 11

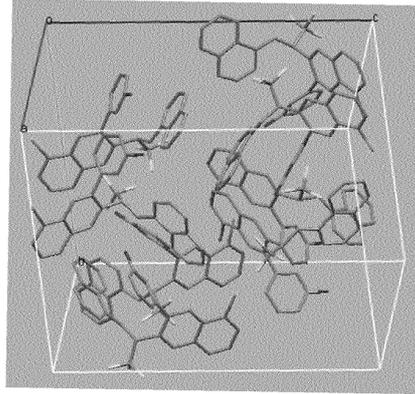


Фиг. 12



Фиг. 13

040416



Фиг. 14



Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
