

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390933** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.29

(51) Int. Cl. *A61K 31/444* (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.07.06

(54) СПОСОБЫ И ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ ДЛЯ КРУПНОМАСШТАБНОГО ПОЛУЧЕНИЯ ГЕМИСУКЦИНАТА 2,4,6-ТРИФТОР-N-[6-(1-МЕТИЛПИПЕРИДИН-4-КАРБОНИЛ)ПИРИДИН-2-ИЛ]БЕНЗАМИДА, А ТАКЖЕ ПОЛУЧЕНИЕ АЦЕТАТА 2,4,6-ТРИФТОР-N-[6-(1-МЕТИЛПИПЕРИДИН-4-КАРБОНИЛ)ПИРИДИН-2-ИЛ]БЕНЗАМИДА

(31) **62/871,965**

(32) **2019.07.09**

(33) **US**

(62) **202193269; 2020.07.06**

(71) Заявитель:

ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:

**Абуруб Актхам, Коутс Дэвид Эндрю,
Фрэнк Скотт Алан, Керр Марк
Стивен, Ротхаар Роджер Райан, Вайд
Радхе Кришан (US)**

(74) Представитель:

**Гизатуллина Е.М., Гизатуллин
Ш.Ф., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.
(RU)**

(57) В вариантах реализации настоящего изобретения предложены способы и промежуточное соединение для крупномасштабного получения гемисукцината 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида, а также лекарственные формы и формы продукта, полученные предложенными способами. В вариантах реализации настоящего изобретения дополнительно предложено получение ацетата ласмидитана, ацетатной соли 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида и/или ее фармацевтических композиций и/или применение ацетата ласмидитана и его композиций для подкожной доставки лекарственного средства.

A1

202390933

202390933

A1

**СПОСОБЫ И ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ ДЛЯ КРУПНОМАСШТАБНОГО
ПОЛУЧЕНИЯ ГЕМИСУКЦИНАТА 2,4,6-ТРИФТОР-N-[6-(1-МЕТИЛПИПЕРИДИН-4-
КАРБОНИЛ)ПИРИДИН-2-ИЛ]БЕНЗАМИДА, А ТАКЖЕ ПОЛУЧЕНИЕ АЦЕТАТА
2,4,6-ТРИФТОР-N-[6-(1-МЕТИЛПИПЕРИДИН-4-КАРБОНИЛ)ПИРИДИН-2-
ИЛ]БЕНЗАМИДА**

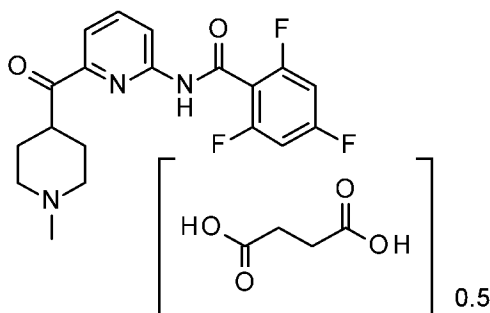
5

10

20

Варианты реализации настоящего изобретения относятся к области фармацевтической химии и синтетической органической химии и обеспечивают способы и промежуточное соединение для крупномасштабного синтеза гемисукцинатной соли 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиридин-2-ил]бензамида, агониста рецептора 5-HT_{1F}, и составы и готовые препараты, полученные указанными способами, к также к получению ацетата 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиридин-2-ил]бензамида и его применению для парентеральных составов и лечения мигрени.

Ласмидитан является селективным и высокоэффективным агонистом рецептора 5-HT_{1F}, одобренным в настоящее время в США в форме таблеток по 50 мг или 100 мг для неотложного лечения мигрени при необходимости (см., например, Rubio-Beltrán et al., Pharmacol Ther 2018;186:88–97, и *Lasmiditan for the Treatment of Migraine*, Capi, M. et al., Expert Opinion Investigational Drugs, (2017), том 26, № 2, 227–234). Ласмидитан (COL 144, LY 573144, регистрационный номер CAS 439239-90-4) может быть химически описан как 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-илкарбонил)пиридин-2-ил]бензамид. В патенте США № 7423050 и в публикации США № 20080300407 описана гемисукцинатная соль 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиридин-2-ил]бензамида, имеющая структурную формулу:



25

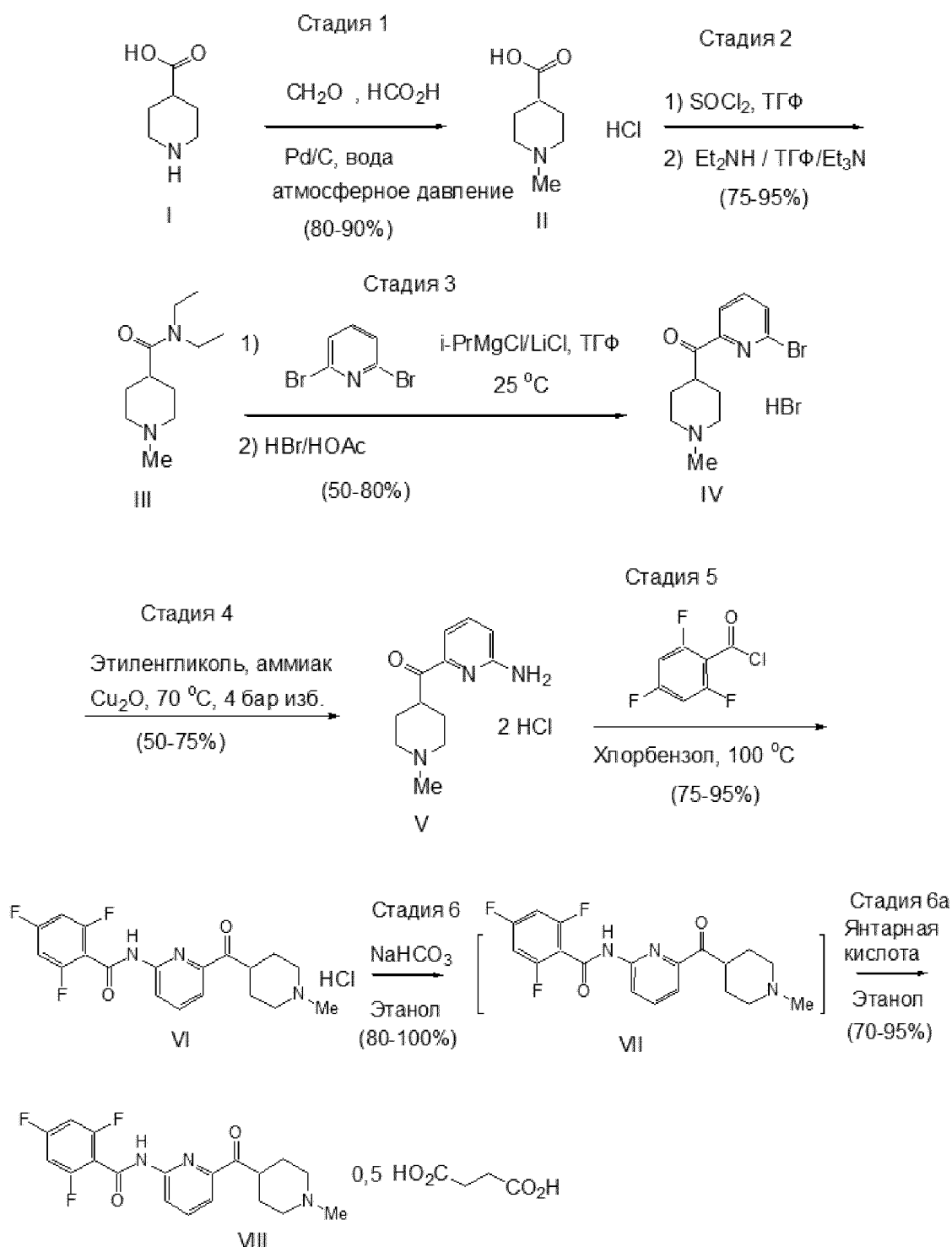
Способы получения ласмидитана и солей, а также некоторых их полиморфных форм, составов и лекарственных форм известны специалистам в данной области техники и описаны, например, в WO 2003/084949, WO 2011/123654 и WO 2018/106657.

В данном контексте пригодные формы ласмидитана включают его фармацевтически приемлемые соли, включая, но не ограничиваясь следующими, моногидрохлоридную соль

2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-илкарбонил)пиридин-2-ил]бензамида и гемисукцинатную соль 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиридин-2-ил]бензамида. Синтетический способ получения гемисукцинатной соли 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиридин-2-ил]бензамида описан ранее и представлен ниже на

5 схеме А. Общий выход ласмидитана из доступной в продаже пиперидин-4-карбоновой кислоты при получении способом, описанным ниже на схеме А, составляет примерно 10-46% за все 9 стадий. Усовершенствование синтеза ласмидитана может обеспечивать существенные и различные преимущества, в частности, для получения в большом масштабе.

Схема А



5

Способы осуществления химического процесса синтеза могут быть изменены или пересмотрены для достижения различных преимуществ, включая, например: улучшение

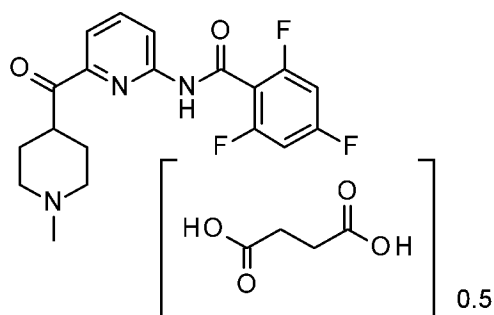
выхода, получение кристаллических продуктов, снижение профиля содержания примесей, использование доступных в продаже промежуточных соединений, минимизация количества необходимых синтетических стадий, уменьшение требуемого количества расходных материалов и/или образующихся побочных продуктов, или любые подходящие комбинации таких улучшений для достижения важных показателей при реальном производстве, включая снижение затрат, обеспечение менее требовательных к ресурсам процессов и обеспечение эффективного производства. Необходимы усовершенствованные способы получения ласмидитана, которые могут обеспечивать достижение одной или более указанных задач, в частности, для крупномасштабного синтеза.

Кроме того, мигрень является одним из наиболее распространенных симптомов в пунктах неотложной помощи. Современные способы облегчения головной боли в пунктах неотложной помощи, при использовании ласмидитана для пациентов, испытывающих проблемы при приеме таблетки вследствие тошноты и/или рвоты, могут быть основаны на получении разбавленного препарата с концентрацией примерно 1 мг/мл ласмидитана, который вводят внутривенно в течение продолжительного периода времени, например, примерно 20-60 минут. В клинических исследованиях ласмидитан вводили в дозах примерно 1-60 мг, которые доставляли в инфузиях по 60 мл в течение 20 минут (см. публикацию заявки на патент США № 2010/0256187). Безопасное и эффективное лечение мигрени с применением ласмидитана для пациентов, неспособных принимать таблетки, может быть обеспечено благодаря наличию высококонцентрированной парентеральной лекарственной формы. Настоящее описание также направлено на удовлетворение указанной потребности.

Сущность изобретения

В вариантах реализации настоящего изобретения предложены способы получения гемисукцината ласмидитана, гемисукцинатной соли 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида, и/или ее композиций, и/или особенно подходящих промежуточных соединений для применения в указанных способах. В вариантах реализации настоящего изобретения дополнительно предложено получение ацетата ласмидитана, ацетатной соли 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида, и/или ее композиций, и/или применение ацетата ласмидитана и его составов для подкожной доставки лекарственного средства.

В одном варианте реализации, упомянутом как способ I, в настоящем изобретении предложен способ получения соединения формулы:



включающий стадии:

- 5 i.) обработки пиперидин-4-карбоновой кислоты в условиях восстановительного аминирования, включающих формальдегид и муравьиную кислоту в воде, с последующей обработкой водным раствором HCl, с последующей отгонкой воды и добавлением ацетонитрила, с повторением разбавления/перегонки до содержания воды не более 0,2% при определении анализом Карла Фишера, с получением твердого гидрохлорида 1-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты;
- 10 ii.) обработки гидрохлорида 1-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты хлорирующим агентом, таким как тионилхлорид, в хлорбензоле с получением хлорангидрида 1-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты;
- 15 iii.) обработки хлорангидрида 1-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты N,N-диэтиламином в хлорбензоле, содержащем триэтиламин, с последующим промыванием основанием и с последующей обработкой водным раствором HCl в изопропаноле с получением твердого гидрохлорида гидрата N,N-диэтил-1-метилпиперидин-4-карбоксамида;
- 20 iv.) обработки гидрохлорида гидрата N,N-диэтил-1-метилпиперидин-4-карбоксамида неорганическим основанием, таким как водный раствор NaOH, в неполярном растворителе, таком как метил-трет-бутиловый эфир, с последующим промыванием водой, разделением фаз и отгонкой органического растворителя до содержания воды не более 0,1% мас. при измерении анализом
- 25 Карла Фишера, с получением N,N-диэтил-1-метилпиперидин-4-карбоксамида;

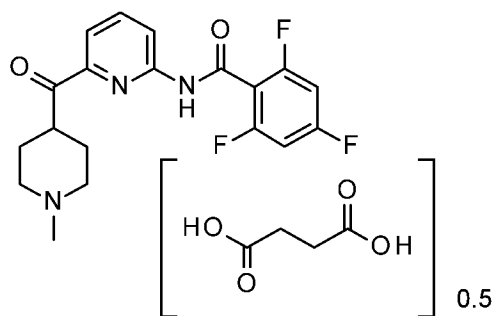
- v.) последующей обработки N,N-диэтил-1-метилпиперидин-4-карбоксамида (6-бром-2-пиридил)литием в неполярном органическом растворителе, таком как метил-трет-бутиловый эфир, с последующей экстракцией полученной смеси водой и подходящим органическим растворителем, таким как *n*-бутанол, разделением фаз и повторением отгонки органического растворителя до содержания воды не более 0,2% мас. при определении анализом Карла Фишера, с получением (6-бром-2-пиридил)-(1-метил-4-пиперидил)метанона;
- vi.) обработки (6-бром-2-пиридил)-(1-метил-4-пиперидил)метанона водным раствором HBr и последующей экстракции *n*-бутанолом, с последующим повторением отгонки органического растворителя до содержания воды не более 0,3% при измерении анализом Карла Фишера, с получением твердого гидробромида (6-бром-2-пиридил)-(1-метил-4-пиперидил)метанона;
- vii.) обработки гидробромида (6-бром-2-пиридил-1-метил-4-пиперидил)метанона раствором NH₃ в этиленгликоле в присутствии катализатора Cu₂O при примерно 80 °C в течение примерно 2 часов, с последующим промыванием водой, насыщенным водным раствором NaCl и 20% водным раствором NaOH и с последующей экстракцией неполярным апротонным растворителем, таким как метил-трет-бутиловый эфир, разделением фаз и обработкой органической фазы 5% мас. углем;
- viii.) фильтрования полученной выше смеси, разбавления подходящим полярным спиртовым растворителем, таким как изопропанол, и повторения отгонки органического растворителя до содержания воды не более 0,2% при определении анализом Карла Фишера, с последующей обработкой полученного остатка изопропанолом, водой и 20% мас. HCl, причем концентрация воды в полученной суспензии составляет по меньшей мере 2%, фильтрования полученной суспензии и высушивания под вакуумом при 40 °C в течение 16-24 часов с получением твердого дигидрохлорида дигидрата (6-амино-2-пиридил)-(1-метил-4-пиперидил)метанона;

- ix.) обработки дигидрохлорида дигидрата (6-амино-2-пиридил)-(1-метил-4-пиперидил)метанона в хлорбензоле 6% мас./мас. раствором NaOH в воде при примерно 54 °С в течение примерно 30 минут, с последующим разделением фаз и вакуумной перегонкой водного раствора с получением (6-амино-2-пиридил)-(1-метил-4-пиперидил)метанона;
- 5
- x.) последующей обработки (6-амино-2-пиридил)-(1-метил-4-пиперидил)метанона хлорангидридом 2,4,6-трифторбензойной кислоты в хлорбензоле при примерно 100 °С в течение примерно 4 часов, с последующим охлаждением, загрузкой ацетонитрила и нагреванием полученной суспензии до 80 °С в течение примерно 1 часа, и с последующим сбором полученного твердого вещества фильтрованием с получением твердого гидрохлорида 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида;
- 10
- xi.) обработки гидрохлорида 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида насыщенным водным раствором Na₂CO₃ в метил-трет-бутиловом эфире;
- 15
- xii.) обработки смеси, полученной выше на стадии xi, SiO₂ с последующим фильтрованием, обработкой углем, фильтрованием и выпариванием, разбавлением этанолом и перегонкой до содержания воды не более 1% при определении анализом Карла Фишера, с получением 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида;
- 20
- xiii.) обработки 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида в этаноле раствором 0,5 эквивалента янтарной кислоты в этаноле при примерно 55 °С в течение не менее 3 часов при комнатной температуре, и последующего сбора твердого вещества фильтрованием с получением твердого гемисукцината 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида.
- 25
- 30

В способе, представленном выше как способ I, реакции предпочтительно осуществляют с применением методики переработки отдельными порциями. В одном варианте реализации партии, получаемые способом I, получают в технологическом объеме. В одном варианте реализации партии, получаемые способом I, получают в количестве по меньшей мере 1 кг. В одном варианте реализации партии, получаемые способом I, получают в количестве по меньшей мере 10 кг. В одном варианте реализации партии, получаемые способом I, получают в количестве по меньшей мере 100 кг.

В способе, представленном выше как способ I, применение хлорбензола обеспечивает возможность предотвращения разложения, которое происходит в альтернативных способах, например, с применением ТГФ, который взаимодействует с хлорангидридом кислоты при получении в большом масштабе (например, 100 кг), что обуславливает по существу отсутствие выхода хлорангидрида кислоты.

В другом варианте реализации, упомянутом как способ II, в настоящем изобретении предложен способ получения соединения формулы:



включающий стадии:

- i.) обработки пиперидин-4-карбоновой кислоты в условиях восстановительного аминирования, включающих формальдегид и муравьиную кислоту в воде, с последующей обработкой водным раствором HCl, с последующей отгонкой воды и добавлением ацетонитрила, с повторением разбавления/перегонки до содержания воды не более 0,2% при определении анализом Карла Фишера, с получением твердого гидрохлорида 1-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты;

- ii.) обработки гидрохлорида 1-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты хлорирующим агентом, таким как тионилхлорид, в хлорбензоле с получением хлорангидрида 1-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты;
- 5 iii.) обработки хлорангидрида 1-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты N,N-диэтиламин в хлорбензоле, содержащем триэтиламин, с последующим промыванием основанием и с последующей обработкой водным раствором HCl в изопропанол с получением твердого гидрохлорида гидрата N,N-диэтил-1-метилпиперидин-4-карбоксамид;
- 10
- iv.) обработки гидрохлорида гидрата N,N-диэтил-1-метилпиперидин-4-карбоксамид неорганическим основанием, таким как водный раствор NaOH, в неполярном растворителе, таком как метил-трет-бутиловый эфир, с последующим промыванием водой, разделением фаз и отгонкой органического растворителя до содержания воды не более 0,1% мас. при измерении анализом Карла Фишера, с получением N,N-диэтил-1-метилпиперидин-4-карбоксамид;
- 15
- v.) последующей обработки N,N-диэтил-1-метилпиперидин-4-карбоксамид (6-бром-2-пиридил)литием в неполярном органическом растворителе, таком как метил-трет-бутиловый эфир, с последующей экстракцией полученной смеси водой и подходящим органическим растворителем, таким как *n*-бутанол, разделением фаз и повторением отгонки органического растворителя до содержания воды не более 0,2% мас. при определении анализом Карла Фишера, с получением (6-бром-2-пиридил)-(1-метил-4-пиперидил)метанона;
- 20
- vi.) обработки (6-бром-2-пиридил)-(1-метил-4-пиперидил)метанона водным раствором HBr и последующей экстракции *n*-бутанолом, с последующим повторением отгонки органического растворителя до содержания воды не более 0,3% при измерении анализом Карла Фишера, с получением твердого гидробромида (6-бром-2-пиридил)-(1-метил-4-пиперидил)метанона;
- 25
- 30

vii.) обработки гидробромида (6-бром-2-пиридил-1-метил-4-пиперидил)метанона в двухфазной смеси воды и толуола твердым КОН в течение примерно 3 часов с последующим отделением водного слоя и выпариванием растворителя с получением (6-бром-2-пиридил-1-метил-4-пиперидил)метанона;

viii.) обработки (6-бром-2-пиридил-1-метил-4-пиперидил)метанона 2,4,6-трифторбензамидом в толуоле, содержащем K_2CO_3 , воду, $Pd(OAc)_2$ и Xantphos, при примерно 70 °C в течение примерно 12 часов до содержания (6-бром-2-пиридил)-(1-метил-4-пиперидил)метанона не более 0,1% при определении методом ВЭЖХ, с последующим разбавлением реакционной смеси водой и EtOAc, с последующей обработкой силикагелем, модифицированным тиомочевинной, при 60 °C в течение примерно 8 часов, с последующим фильтрованием с получением раствора 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида;

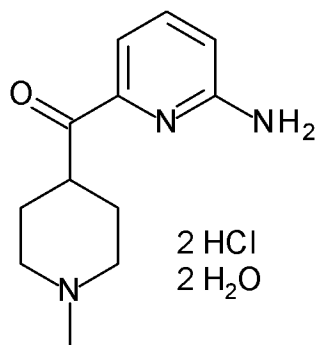
ix.) обработки раствора 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида в EtOAc раствором примерно 0,5 эквивалента янтарной кислоты, растворенной в EtOH, при 55 °C в течение примерно 3 часов, с последующим охлаждением до комнатной температуры в течение примерно 10 часов и сбором полученного твердого вещества фильтрованием, с получением твердого гемисукцината 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида.

В способе, представленном выше как способ II, реакции предпочтительно осуществляют с применением методики переработки отдельными порциями. В одном варианте реализации партии, получаемые способом II, получают в технологическом объеме. В одном варианте реализации партии, получаемые способом II, получают в количестве по меньшей мере 1 кг. В одном варианте реализации партии, получаемые способом II, получают в количестве по меньшей мере 10 кг. В одном варианте реализации партии, получаемые способом II, получают в количестве по меньшей мере 100 кг.

В способе, представленном выше как способ II, применение хлорбензола обеспечивает возможность предотвращения разложения, которое происходит в альтернативных способах,

например, с применением ТГФ, который взаимодействует с хлорангидридом кислоты при получении в большом масштабе (например, 100 кг), что обуславливает по существу отсутствие выхода хлорангидрида кислоты.

5 В другом варианте реализации настоящего соединения предложено соединение:



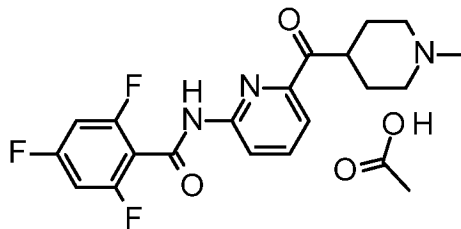
название которого может быть записано как дигидрохлорид дигидрата (6-амино-2-пиридил)-(1-метил-4-пиперидил)метанона. Предпочтительно, указанное соединение является кристаллическим. Дигидрохлорид дигидрата (6-амино-2-пиридил)-(1-метил-4-пиперидил)метанона является особенно подходящим для получения гемисукцината 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида, и способы, в которых используют дигидрохлорид дигидрата (6-амино-2-пиридил)-(1-метил-4-пиперидил)метанона, могут обеспечивать преимущественные характеристики процесса, включая, но не ограничиваясь ими, чистоту промежуточных и/или конечных материалов. Дигидрохлорид дигидрата (6-амино-2-пиридил)-(1-метил-4-пиперидил)метанона предположительно является новой стабильной гидратированной формой (6-амино-2-пиридил)-(1-метил-4-пиперидил)метанона. Способ выделения дигидрохлорида дигидрата (6-амино-2-пиридил)-(1-метил-4-пиперидил)метанона, описанный в настоящем документе, обеспечивает улучшенное отталкивание примесей и улучшенный процесс контролируемой кристаллизации.

15 Исследования формы и химической стабильности показали, что дигидрохлорид дигидрата (6-амино-2-пиридил)-(1-метил-4-пиперидил)метанона является, в целом, стабильным, а исследования высушивания показали, что пересушивание для удаления гидратационной воды является затруднительным, даже в принудительных условиях. Использование указанного промежуточного соединения преимущественно обеспечивает получение продукта высокой

20

степени чистоты с предполагаемым выходом.

В другом варианте реализации настоящего описания предложен ацетат ласмидитана, который может быть представлен формулой:



5 В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен ацетат ласмидитана в кристаллической форме, и дополнительно предложен ацетат ласмидитана в кристаллической форме, характеризующейся профилем рентгеновской порошковой дифракции с применением излучения $\text{CuK}\alpha$, имеющим интенсивный пик при угле дифракции в градусах 2-тета $26,2^\circ$, в комбинации с одним или более пиками, выбранными из группы, состоящей из $20,4^\circ$, $14,0^\circ$ и 10 $17,9^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$, соответственно). В другом варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая ацетат ласмидитана в соответствии с описанными выше вариантами реализации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами. Предпочтительно, фармацевтическая композиция содержит уксусную кислоту. Предпочтительно, 15 фармацевтическая композиция содержит уксусную кислоту и предназначена для подкожного введения.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения мигрени у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества ацетата ласмидитана. В другом варианте реализации настоящего 20 изобретения предложен способ лечения мигрени у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества ацетата ласмидитана с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами. В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения мигрени у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком 25 лечении, эффективного количества ацетата ласмидитана с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами, причем указанная композиция содержит уксусную кислоту.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен ацетат ласмидитана для применения в терапии. В другом варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция ацетата ласмидитана с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами для применения в терапии. В другом варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция ацетата ласмидитана с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами, причем указанная композиция содержит уксусную кислоту, для применения в терапии.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен ацетат ласмидитана для применения для лечения мигрени. В другом варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция ацетата ласмидитана с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами для применения для лечения мигрени. В другом варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция ацетата ласмидитана с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами, причем указанная композиция содержит уксусную кислоту, для применения для лечения мигрени.

В другом варианте реализации настоящего описания предложен ацетат ласмидитана и фармацевтические композиции, содержащие высокую концентрацию ацетата ласмидитана, например, примерно 10-200 мг/мл эквивалентов свободного основания, в водном носителе. В различных вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит примерно 10-200 мг/мл эквивалентов свободного основания ласмидитана в буферном водном растворе. В различных вариантах реализации буферный водный раствор имеет pH в диапазоне pH 6,0-7,5 при 37 °C. В различных вариантах реализации буферный водный раствор содержит уксусную кислоту.

Помимо водного носителя, предпочтительно стерильной, деионизированной, дистиллированной воды, фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут дополнительно содержать одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или сорастворителей. Термин «фармацевтически приемлемые» относится к вспомогательным веществам и сорастворителям, которые подходят для применения в контакте с тканями человека, не вызывая избыточной токсичности,

раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерно с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области техники (см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (A. Gennaro, *et al.*, ред., 21-ое изд., Mack Publishing Co., 2005)).

5 Фармацевтическая композиция ацетата ласмидитана может быть представлена в нерасфасованной или в единичной лекарственной форме. Особенно преимущественно
10 составлять фармацевтические композиции ацетата ласмидитана в единичной лекарственной форме для простоты введения и равномерности дозирования. Термин «единичная лекарственная форма» в данном контексте относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве однократных доз для субъекта, подлежащего лечению; каждая
единица содержит определенное количество активного соединения ласмидитана, рассчитанное для обеспечения требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Единичная лекарственная форма может быть, например, ампулой, флаконом или шприцем.

15 В различных вариантах реализации данного описания предложена фармацевтическая композиция, содержащая количество ацетата ласмидитана, описанное в настоящем документе, причем указанное количество составляет от 10 мг до 200 мг на дозу. В различных вариантах
20 реализации настоящего описания предложена фармацевтическая композиция, содержащая количество ацетата ласмидитана, описанное в настоящем документе, причем указанное количество составляет 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 100 мг или 200 мг на дозу. Вышеуказанные дозы предусмотрены для взрослого человека средней массы. Для
индивидуумов меньшей массы, например, для пожилых людей или детей, могут быть приемлемы более низкие дозы. Таким образом, в различных вариантах реализации фармацевтическая композиция может содержать меньшую дозу, такую как 5, 10 или 15 мг.

25 Как описано в настоящем документе, высококонцентрированные водные растворы ацетата ласмидитана обеспечивают возможность введения одной терапевтически эффективной дозы посредством инъекции высококонцентрированного водного раствора ласмидитана, например, внутривенным, подкожным или внутримышечным способом.

В различных вариантах реализации настоящего описания представлены
30 высококонцентрированные водные растворы ацетата ласмидитана. В различных вариантах реализации высококонцентрированный водный раствор ацетата ласмидитана составлен в виде парентеральной лекарственной формы. В различных вариантах реализации

высококонцентрированный водный раствор содержит 10-200 мг/мл эквивалентов свободного основания ласмидитана. В различных вариантах реализации высококонцентрированный водный раствор ацетата ласмидитана представлен в виде парентеральной лекарственной формы. В различных вариантах реализации парентеральная лекарственная форма

5 представляет собой буферный водный раствор с концентрацией 10-200 мг/мл эквивалентов свободного основания ласмидитана. В различных вариантах реализации парентеральная лекарственная форма представляет собой буферный водный раствор с концентрацией 10, 20, 30, 40, 50, 100 или 200 мг/мл эквивалентов свободного основания ласмидитана. В различных вариантах реализации парентеральная лекарственная форма подходит для подкожной или

10 внутримышечной инъекции. Предпочтительно, парентеральная лекарственная форма предназначена для подкожной инъекции. В различных вариантах реализации pH буферного раствора находится в диапазоне pH 6,0-7,5 при 37 °C.

В различных вариантах реализации буферный водный раствор содержит буферную систему на основе органической кислоты. В различных вариантах реализации органическая

15 кислота представляет собой ди- или трикарбоновую кислоту. В различных вариантах реализации ди- или трикарбоновая кислота выбрана из группы, состоящей из уксусной кислоты и лимонной кислоты. В различных вариантах реализации органическая кислота представляет собой янтарную кислоту. В различных вариантах реализации буфер представляет собой уксуснокислый буфер. В различных вариантах реализации буферный

20 водный раствор не содержит органические растворители. В различных вариантах реализации буферный водный раствор не содержит органические растворители и поверхностно-активные вещества. В предпочтительном варианте реализации буферный водный раствор содержит ацетат ласмидитана, уксусную кислоту и гидроксид натрия и доведен до pH 6,0-7,5 при 37 °C.

В различных вариантах реализации парентеральная лекарственная форма ацетата

25 ласмидитана представлена в форме предварительно наполненного шприца, подходящего для введения подкожным способом. В различных вариантах реализации предварительно наполненный шприц содержит 10-50 мг/мл эквивалентов свободного основания ласмидитана. В различных вариантах реализации предварительно наполненный шприц содержит 10, 20, 30, 40, 50 или 100 мг/мл эквивалентов свободного основания ласмидитана. В различных вариантах

30 реализации ласмидитан представлен в буферном водном растворе, имеющем pH 6,0-7,5 при 37 °C. В различных вариантах реализации предварительно наполненный шприц подходит для домашнего применения, например, для субъектов, страдающих от мигрени, которые могут

сталкиваться с экстремальным и быстрым возникновением головной боли. В различных вариантах реализации предварительно наполненный шприц содержится в упаковке с инструкциями по парентеральному введению, предпочтительно посредством подкожной инъекции. В различных вариантах реализации предварительно наполненный шприц
5 представлен в форме автоинъектора с инструкциями по подкожному введению инъекций.

В различных вариантах реализации парентеральная лекарственная форма ацетата ласмидитана представлена в форме флакона, содержащего 10-50 мг/мл эквивалентов
свободного основания ласмидитана. В различных вариантах реализации парентеральная
лекарственная форма ацетата ласмидитана представлена в форме флакона, содержащего 10,
10 20, 30, 40, 50 или 100 мг/мл эквивалентов свободного основания ласмидитана. В различных
вариантах реализации ласмидитан представлен в буферном водном растворе, имеющем рН
6,0-7,5 при 37 °С.

В данном описании также представлены способы неотложного лечения мигреневых приступов головной боли, включающие введение терапевтически эффективной дозы ацетата
15 ласмидитана, как описано в настоящем документе. В различных вариантах реализации парентеральный раствор вводят посредством подкожной инъекции. В различных вариантах реализации парентеральный раствор содержит 10-50 мг/мл эквивалентов свободного основания ацетата ласмидитана в буферном водном растворе с рН 6,0-7,5 при 37 °С. В различных вариантах реализации парентеральный раствор содержит 10, 20, 30, 40, 50 или 100
20 мг/мл эквивалентов свободного основания ласмидитана. В различных вариантах реализации предложенные способы включают введение одной терапевтически эффективной дозы ацетата ласмидитана в объеме менее или ровно 1 мл, таком как от примерно 0,5 до 1 мл, например, посредством однократной подкожной инъекции. В различных вариантах реализации объем инъекции составляет примерно 1 мл. В различных вариантах реализации объем инъекции
25 составляет примерно 0,5 мл.

В настоящем изобретении предложен способ лечения мигрени у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту 20-200 мг ацетата ласмидитана на одну подкожную дозу и фармацевтически приемлемого разбавителя или носителя. В настоящем изобретении предложен способ лечения мигрени у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту 20 мг ацетата ласмидитана на одну подкожную дозу и фармацевтически приемлемого разбавителя или носителя. В настоящем изобретении
30 предложен способ лечения мигрени у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение

пациенту 50 мг ацетата ласмидитана на одну подкожную дозу и фармацевтически приемлемого разбавителя или носителя. В настоящем изобретении предложен способ лечения мигрени у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту 75 мг ацетата ласмидитана на одну подкожную дозу и фармацевтически приемлемого разбавителя или носителя. В настоящем изобретении предложен способ лечения мигрени у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту 100 мг ацетата ласмидитана на одну подкожную дозу и фармацевтически приемлемого разбавителя или носителя. В настоящем изобретении предложен способ лечения мигрени у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту 150 мг ацетата ласмидитана на одну подкожную дозу и фармацевтически приемлемого разбавителя или носителя. В настоящем изобретении предложен способ лечения мигрени у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту 200 мг ацетата ласмидитана на одну подкожную дозу и фармацевтически приемлемого разбавителя или носителя.

В некоторых вариантах реализации пациентом является человек, у которого диагностировано наличие патологического состояния или расстройства, которое необходимо предотвратить с помощью фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации пациентом является человек, охарактеризованный как имеющий риск возникновения патологического состояния или расстройства, при котором назначают введение фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе. В тех случаях, в которых расстройства, которые можно лечить способами согласно настоящему изобретению, являются известными по созданным и признанным классификациям, такими как мигрень, эпизодическая головная боль, хроническая головная боль, хронические кластерные головные боли и/или эпизодические кластерные головные боли, их классификации можно найти в различных источниках. Например, в настоящее время в четвертом издании диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-IVTM) (1994, American Psychiatric Association, Вашингтон, округ Колумбия) предложен диагностический инструмент для определения многих расстройств, описанных в настоящем документе. Кроме того, классификация многих расстройств, описанных в данном документе, представлена в Международной классификации заболеваний, десятом пересмотренном издании (ICD-10). Специалистам в данной области техники понятно, что существуют альтернативные номенклатуры, нозологии и системы классификации расстройств, описанных в данном документе, в том числе тех, которые

описаны в DSM-IV и ICD-10, и что системы терминологии и классификации развиваются вместе с медицинским научным прогрессом. У пациентов с мигренью может быть дополнительно диагностирована мигрень с аурой или без ауры (1.1 и 1.2), в соответствии с международной классификацией головной боли, представленной Международной ассоциацией по изучению головной боли (IHS), 3е издание (ICHD-3), бета-версия (The International Classification of Headache Disorders, 3е издание (бета-версия), Cephalalgia 2013; 33: 629–808). В некоторых вариантах реализации у пациента-человека диагностирована эпизодическая мигрень до постоянного приема ласмидитана, предпочтительно, на ночь, для предотвращения мигрени. В некоторых вариантах реализации у пациента-человека диагностирована хроническая мигрень до приема антитела. В некоторых вариантах реализации пациент-человек испытывает различные ауры при мигреновых головных болях. В некоторых вариантах реализации пациент-человек не испытывает ауру при мигреновых головных болях.

В данном контексте «мигрень» включает, но не ограничиваясь следующими, приступы мигрени. В данном контексте «приступ мигрени» относится к следующему описанию. Симптомы могут перекрываться в пределах различных фаз приступа мигрени, и не все пациенты испытывают одинаковые клинические проявления. В продромальной фазе большинство пациентов имеют симптомы-предвестники, которые могут предшествовать фазе головной боли в течение до 72 часов. Они включают изменения настроения и активности, раздражительность, усталость, чувство голода, периодическую зевоту, скованность мышц шеи и фонофобию. Указанные симптомы могут сохраняться на фазе ауры, головной боли и даже на постдромальной фазе. Некоторые пациенты испытывают фазу ауры, причем примерно треть пациентов испытывает временную неврологическую недостаточность во время приступов. ICHD-3 определяет ауру как 1 или более временных, полностью обратимых неврологических недостаточностей, из которых по меньшей мере 1 должна иметь одностороннюю локализацию, которая развивается в течение 5 минут или более, и каждая из таких недостаточностей продолжается от 5 до 60 минут. При этом зрительная аура, которая может включать положительные (спектр зрительных галлюцинаций), отрицательные (скотома) или положительные и отрицательные проявления, встречается в более 90% случаев, и могут также встречаться наиболее распространенные симптомы сенсорной, двигательной, речевой недостаточности, симптомы ауры со стороны ствола головного мозга и сетчатки. Проходящая волна нейрональной деполяризации коры головного мозга предположительно

является патофизиологическим механизмом головного мозга, лежащим в основе клинического явления мигренозной ауры. На фазе головной боли приступы головной боли, которые могут продолжаться от 4 до 72 часов, сопровождаются тошнотой, фотофобией и фонофобией, или обоими вариантами. Головная боль характеризуется как односторонняя, пульсирующая, умеренной или высокой интенсивности, и усиливается при физической нагрузке; двух из указанных характеристик достаточно для удовлетворения диагностическим критериям. На постдромальной фазе характерные симптомы отражают симптомы, наблюдаемые на продромальной фазе. Типичные постдромальные симптомы включают утомляемость, трудности при концентрировании и ригидность затылочных мышц. Остается неясным, возникают ли указанные симптомы на продромальной фазе и переходят через фазу головной боли на постдромальную фазу, если они также могут возникать на фазе головной фазе или даже после окончания фазы головной боли.

«Мигренозная головная боль» в данном контексте относится к головной боли с аурой или без ауры продолжительностью ≥ 30 минут, с обоими необходимыми признаками (А и В), указанными ниже: А) по меньшей мере 2 из следующих характеристик головной боли: 1) односторонняя локализация, 2) пульсирующий характер; 3) умеренная или сильная интенсивность боли, и 4) усугубление при обычной физической нагрузке или причина отказа от таковой; И В) во время головной боли одна или более из следующих: а) тошнота и/или рвота, и/или б) фотофобия и фонофобия. «Возможная мигренозная головная боль» в данном контексте относится к головной боли продолжительностью более 30 минут, с аурой или без ауры, но без одного из признаков мигрени, указанных в определении Международной ассоциации по изучению головной боли ICHD-3.

Термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» означает количество или дозу ацетата ласмидитана в фармацевтической композиции, например, общее количество, введенное при введении, которое при однократном или многократном введении доз пациенту обеспечивает у пациента требуемый фармакологический эффект, например, количество, способное активировать рецепторы 5-НТ_{1F}. В предпочтительном варианте реализации «эффективное количество» означает такое количество ацетата ласмидитана, которое при неотложном введении обеспечивает возможность снятия приступа мигрени у пациента после введения. «Доза» относится к предварительно определенному количеству ацетата ласмидитана, рассчитанному для обеспечения у пациента требуемого терапевтического эффекта. В данном контексте «мг»

относится к миллиграмму. В данном контексте дозы, описанные в мг, относятся к массе активного фармацевтического ингредиента ласмидитана в эквивалентах свободного основания, например, доза «100 мг» относится к 100 мг активного фармацевтического ингредиента ласмидитана в эквивалентах свободного основания. В контексте настоящего описания данная доза может быть интерпретирована как описание доз около указанного количества, в том смысле, что дозы, которые выше или ниже указанной дозы на значение в пределах 10 процентов, точно так же предусмотрены для обеспечения подходящих терапевтических схем, таким же образом, как указанная доза.

Краткое описание графических материалов

10 Фигура 1: Графическое изображение спектра ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) ацетата ласмидитана, содержащего малеиновую кислоту (внутренний стандарт).

Подробное описание изобретения

15 Реакции, описанные в настоящем документе, могут быть осуществлены стандартными технологиями, известными специалистам в данной области техники, с использованием обычной стеклянной посуды, или могут быть осуществлены в полупромышленном и/или промышленном масштабе в оборудовании, предназначенном для таких превращений. Кроме того, каждая из описанных реакций может быть осуществлена периодическим способом или, если это уместно, методом реакции в потоке. Термин «периодический способ» в данном контексте относится к процессу, в котором в реакторе или емкости объединяют сырьевые материалы, и по окончании реакции выгружают продукт.

25 Кроме того, некоторые промежуточные соединения, описанные в следующих подготовительных способах, могут содержать одну или более защитных групп для азота. Переменная защитная группа может быть в каждом случае одинаковой или различной, в зависимости от конкретных условий реакции и от конкретных осуществляемых преобразований. Условия введения и удаления защитных групп известны специалистам в данной области техники и описаны в литературе (см., например, “*Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis*”, четвертое издание, Peter G.M. Wuts and Theodora W. Greene, John Wiley and Sons, Inc. 2007).

30 Сокращения, перечисленные ниже, в данном контексте имеют следующие значения: «Å» означает ангстрем или ангстремы. «ACN» означает ацетонитрил. «AcOH» означает уксусную кислоту. «Bn» означает бензил; «nBuLi» означает *n*-бутиллитий. «CAS №» означает

- номер по реферативному журналу «Кемикал Абстрактс». «ДХМ» означает дихлорметан. «ДМФА» означает N,N-диметилформамид. «DIPEA» означает диизопропилэтиламин. «ДМСО» означает диметилсульфоксид (пердеутерированный [d₆] при использовании для ЯМР). «EtOAc» означает этилацетат. «EtOH» означает этанол или этиловый спирт. «HBTU»
5 означает 2-(1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуридия гексафторфосфат. «ВЭЖХ» означает высокоэффективную жидкостную хроматографию. «HTRF» означает гомогенную флуоресценцию с временным разрешением. «Час.» или «ч.» означает час или часы. «IPA» означает изопропиловый спирт. «IPC» означает внутрипроизводственный контроль. «LAN» означает алюмогидрид лития. «ЖХМС» означает жидкостную хроматомасс-спектрометрию.
10 «LDA» означает диизопропиламид лития. «Me» в качестве заместителя в структурном изображении соединения представляет собой метильную группу. «MeOH» означает метанол или метиловый спирт. «Мин.» означает минуты. «МС» означает масс-спектрометрию или масс-спектр. «MTBE» означает метил-трет-бутиловый эфир. «ЯМР» означает ядерный магнитный резонанс. «НБ» означает не более. «OAc» означает ацетат. «Фунт/кв.дюйм изб.»
15 означает фунты на квадратный дюйм избыточного давления. «PyBOP» означает (бензотриазол-1-илокситрипирролидинофосфония гексафторфосфат). «Комн. т-ра» означает комнатную температуру/температуру окружающей среды. «С» означает секунду или секунды в качестве единицы времени. «TBS-Cl» означает *трет*-бутилдиметилсилилхлорид. «ТЭА» означает триэтиламин. «ТГФ» означает тетрагидрофуран. «tR» означает время удерживания.
20 «Мас./мас.» означает отношение массы к массе.

Ниже предложены усовершенствованные способы получения ласмидитана, указанные как способ I и/или II, а также другие дополнительные способы, предложенные ниже.

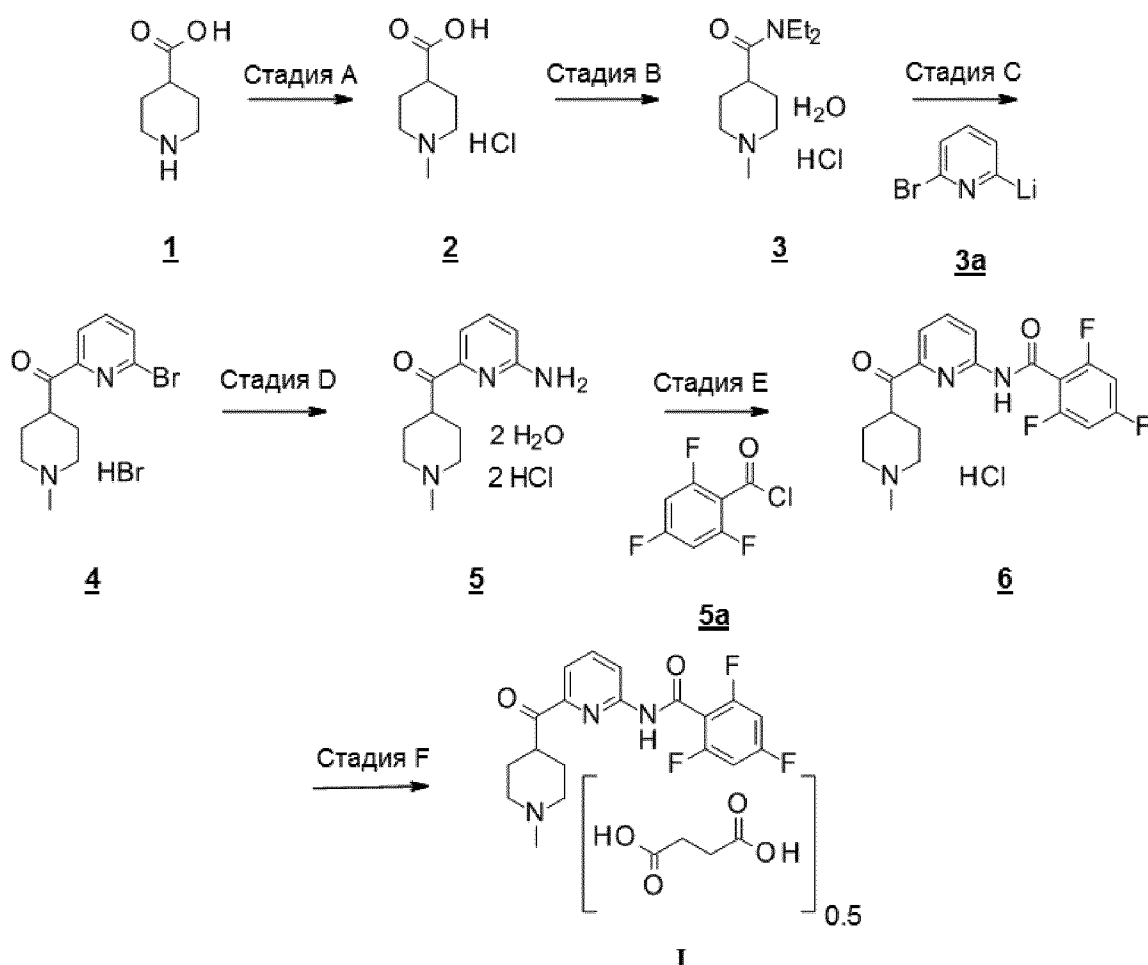
- «Фармацевтически приемлемые соли» или «фармацевтически приемлемая соль» относится к относительно нетоксичной неорганической и органической соли или солям
25 соединений согласно настоящему изобретению. Специалистам в данной области техники понятно, что соединения согласно настоящему изобретению могут образовывать соли. Некоторые соединения согласно настоящему изобретению содержат основные гетероциклы и, соответственно, вступают в реакцию с любыми из множества неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот. Такие
30 фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот и общие методики их получения известны в данной области техники. См., например, P. Stahl, *et al.*, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH,

2008); S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, том 66, № 1, январь 1977.

Синтез в «технологическом объеме» относится к получению от 500 мг до 1000 кг или более гемисукцината 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида. Предпочтительно, синтез в «технологическом объеме» осуществляют в соответствии с надлежащей производственной практикой (GMP) или в аналогичных условиях, необходимых для промышленного получения фармацевтических продуктов для употребления человеком. Предпочтительно, «технологический объем» в способах, описанных выше как способ I и/или II, относится к партиям, полученным в количестве по меньшей мере 1 кг, и/или к партиям, полученным в количестве по меньшей мере 10 кг, и/или к партиям, полученным в количестве по меньшей мере 100 кг.

Общие химические превращения

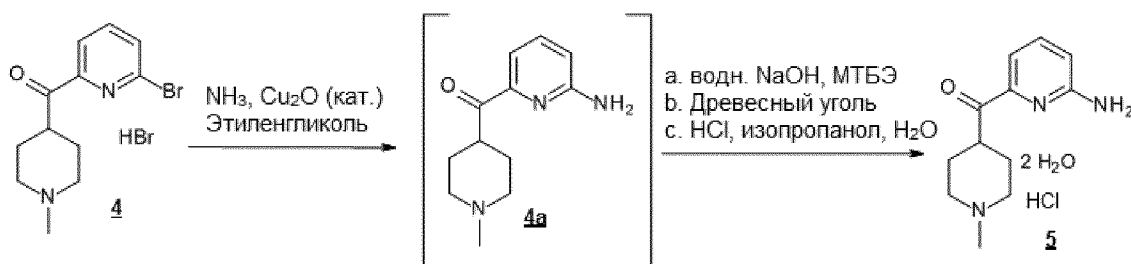
Схема 1



На схеме 1 изображен синтез в технологическом объеме соединения **I**, гемисукцината ласмидитана. N-Метилирование доступной в продаже пиперидин-4-карбоновой кислоты **1** может быть осуществлено в различных восстановительных условиях, известных специалистам в данной области техники, в частности, посредством обработки вторичного амина с использованием примерно 1,3 эквивалента формальдегида в избытке муравьиной кислоты с получением N-метилпиперидина **2**. Образование диэтиламида **3** может быть осуществлено с использованием стандартных реагентов связывания амидов, таких как бензотриазол, HBTU или PyBOP, или посредством превращения карбоновой кислоты в хлорангидрид кислоты с использованием реагентов, известных в данной области техники, таких как оксалилхлорид или тионилхлорид. Более конкретно, N-метилпиперидин-4-карбоновая кислота **2** может быть превращена в хлорангидрид кислоты посредством обработки с использованием примерно 1,2 эквивалента тионилхлорида при примерно 50 °C в течение 1 часа, после чего реакционную смесь можно охлаждать до примерно 0 °C и добавлять

1,5 эквивалента диэтиламина и 3 эквивалента триметиламина. Свободное основание перемешивают с HCl с получением гидрохлорида гидрата диэтиламида **3**. Специалистам в данной области техники понятно, что пиридилкетон **4** может быть получен посредством обработки диэтиламида **3** литированным бромпиридином **3a**. Более конкретно, (6-бром-2-пиридил)литий может быть получен посредством обработки 2,6-дибромпиридина с использованием *n*-BuLi при примерно -58 °C. Отдельно, гидрат гидрохлорида пиперидин-4-диэтиламида **3** можно обрабатывать примерно 2 эквивалентами NaOH и добавлять полученное свободное основание к литированному соединению при примерно -58 °C. Полученную смесь можно обрабатывать HBr с получением гидробромида пиридилбромида **4**. Аминирование гидробромида пиридилбромида **4** может быть осуществлено с использованием катализа на переходных металлах, известного специалистам в данной области техники. Более конкретно, к пиридилбромиду **4** можно добавлять примерно 0,075 эквивалента Cu₂O, примерно 28 эквивалентов NH₃ в этиленгликоле и перемешивать при примерно 80 °C. Реакционную смесь можно охлаждать до комнатной температуры, гасить H₂O, промывать 20% водным раствором NaOH, суспендировать с 20% раствором HCl в IPA и небольшим количеством H₂O с получением дигидрохлорида дигидрата аминопиридина **5** в виде кристаллического твердого вещества. Гидрохлорид пиридилбензамида **6** может быть получен посредством обработки свободного основания аминопиридина **5** хлорангидридом кислоты **5a**. Более конкретно, дигидрохлорид дигидрата аминопиридина **5** можно обрабатывать 6% водным раствором NaOH с получением свободного основания. Отдельно, 2,4,6-трифторбензойную кислоту можно обрабатывать тионилхлоридом при примерно 100 °C и вышеупомянутым свободным основанием **5**, с получением гидрохлорида пиридилбензамида **6**. Гемисукцинат **I** может быть получен посредством обработки гидрохлорида **6** примерно 2 эквивалентами NaHCO₃, затем с использованием примерно 0,55 эквивалента янтарной кислоты с получением гемисукцината ласмидитана, соединения **I**.

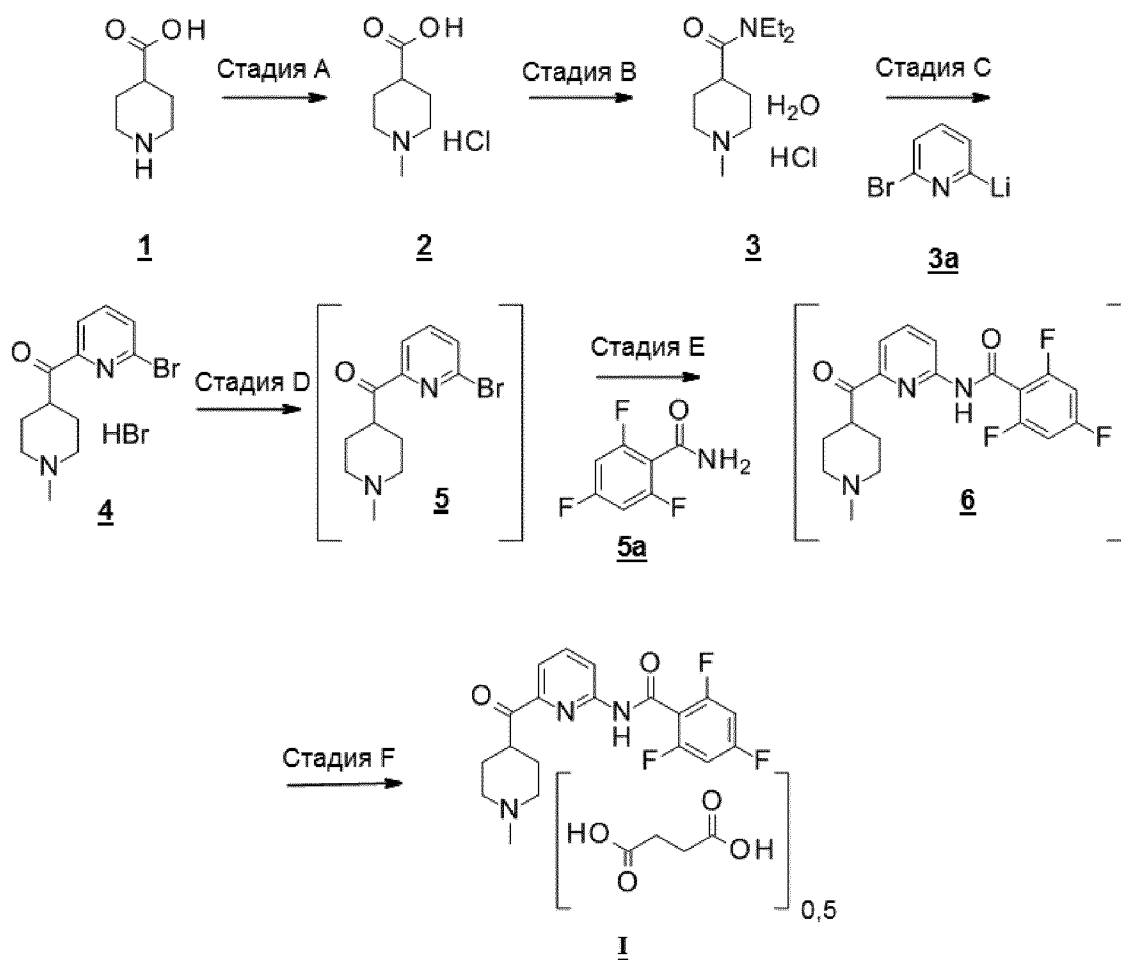
Схема 2



На схеме 2 показан синтез гидрохлорида дигидрата (6-амино-2-пиридил)-(1-метил-4-пиперидил)метанона 5. Аминирование гидробромида пиридилбромида 4 может быть осуществлено так, как показано на схеме 1, с использованием катализа на переходных металлах, известного специалистам в данной области техники. Более конкретно, к пиридилбромиду 4 можно добавлять примерно 0,075 эквивалента Cu_2O , примерно 28 эквивалентов NH_3 в этиленгликоле и перемешивать при примерно 80°C . Реакционную смесь можно охлаждать до комнатной температуры, гасить H_2O , промывать 20% водным раствором NaOH , суспендировать с 20% раствором HCl в IPA и небольшим количеством H_2O с получением гидрохлорида дигидрата аминопиридина 5.

10

Схема 3



На схеме 3 представлен модифицированный синтез в технологическом объеме гемисукцината ласмидитана I. N-Метилирование доступной в продаже пиперидин-4-карбоновой кислоты 1 может быть осуществлено в различных восстановительных условиях,

15

известных специалистам в данной области техники, в частности, посредством обработки вторичного амина с использованием примерно 1,3 эквивалента формальдегида в избытке муравьиной кислоты с получением N-метилпиперидина 2. Образование диэтиламида 3 может быть осуществлено с использованием стандартных реагентов связывания амидов, таких как бензотриазол, HBTU или PyBOP, или посредством превращения карбоновой кислоты в хлорангидрид кислоты с использованием реагентов, известных в данной области техники, таких как оксалилхлорид или тионилхлорид. Более конкретно, N-метилпиперидин-4-карбоновая кислота 2 может быть превращена в хлорангидрид кислоты посредством обработки с использованием примерно 1,2 эквивалента тионилхлорида при примерно 50 °C в течение 1 часа, после чего реакционную смесь можно охлаждать до примерно 0 °C и добавлять 1,5 эквивалента диэтиламина и 3 эквивалента триметиламина. Свободное основание перемешивают с HCl с получением гидрохлорида гидрата диэтиламида 3. Специалистам в данной области техники понятно, что пиридилкетон 4 может быть получен посредством обработки диэтиламида 3 литированным бромпиридином 3a. Более конкретно, (6-бром-2-пиридил)литий может быть получен посредством обработки 2,6-дибромпиридина с использованием *n*-BuLi при примерно -58 °C. Отдельно, гидрат гидрохлорида пиперидин-4-диэтиламида 3 можно обрабатывать примерно 2 эквивалентами NaOH, и добавлять полученное свободное основание к литированному соединению при примерно -58 °C. Полученную смесь можно обрабатывать HBr с получением гидробромида пиридилбромида 4. Аминирование гидробромида пиридилбромида 4 с получением амида 6 может быть осуществлено с применением катализа на переходных металлах, известного специалистам в данной области техники. В частности, пиридилкетон 4 можно превращать в форму его соответствующего свободного основания с использованием подходящего неорганического основания и в условиях реакции конденсации типа Бухвальда, описанных в литературных источниках. Более конкретно, свободное основание соединения 4 можно перемешивать в подходящем апротонном растворителе, таком как толуол или ксилол, содержащем смесь примерно 1-5% мас. воды, примерно 1,1 эквивалента доступного в продаже 2,4,6-трифторбензамида (CAS № 82019-50-9), примерно 1,5 эквивалента карбоната калия, от примерно 0,005 до примерно 0,015 эквивалента подходящего палладиевого катализатора, такого как ацетат палладия (II), и от примерно 0,01 до 0,02 эквивалента подходящего соединения, представляющего собой фосфиновый лиганд, такого как Xantphos, XPhos или DPEPhos. Полученную смесь можно нагревать при примерно 70 °C в течение примерно 12-24

часов. Реакционную смесь можно разбавлять подходящей смесью воды и органического растворителя, такого как ДХМ или EtOAc, и органический слой можно обрабатывать подходящим поглотителем палладия, таким как силикагель, модифицированный тиомочевинной, в течение примерно 8-24 часов при температуре от примерно комнатной температуры до примерно 65 °С. Полученную смесь можно охлаждать, фильтровать, обрабатывать активированным углем, фильтровать и концентрировать при пониженном давлении. Полученный остаток можно растворять в соответствующем спиртовом растворителе, таком как этанол, и медленно обрабатывать раствором примерно 0,5 эквивалента янтарной кислоты, растворенной в этаноле, при примерно 55 °С. Полученную смесь можно охлаждать до комнатной температуры в течение примерно 10 часов, и полученную суспензию можно подвергать измельчению посредством обработки в серии термических циклов нагревания до 60 °С и охлаждения до комнатной температуры в течение 4 часов. Полученное твердое вещество можно собирать фильтрованием, сушить при примерно 40 °С в течение примерно 4 часов и необязательно подвергать струйному измельчению с получением гемисукцината ласмидитана I.

Экспериментальные способы

Следующие подготовительные синтезы технологических промежуточных соединений дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение и представляют собой типичные способы синтеза различных соединений. Реагенты и исходные материалы без труда доступны или могут быть легко синтезированы специалистами в данной области техники. Следует понимать, что приведенные ниже подготовительные синтезы и примеры представлены с целью иллюстрации, и что специалисты в данной области техники могут делать различные модификации.

ЖХ-ЭР/МС проводили на системе для жидкостной хроматографии AGILENT® HP1100. Измерения масс-спектрометрии с электрораспылением (записанные в положительном и/или отрицательном режиме) проводили на квадрупольном масс-спектрометре с масс-селективным детектором, подключенном к системе ВЭЖХ РН 1100. Условия для ЖХ-МС (низкий рН): колонка: PHENOMENEX® GEMINI® NX C18 2,1 мм × 50 мм, 3,0 мкм; градиент: 5-100% В за 3 минуты, затем 100% В в течение 0,75 минуты, температура колонки: 50 °С +/-10 °С; скорость потока: 1,2 мл/мин; растворитель А: деионизированная вода с 0,1% HCOOH, растворитель В: ACN с 0,1% муравьиной кислоты; длина волны 214 нм. Альтернативные условия для ЖХ-МС

(высокий pH): колонка: XTERRA® MS, колонки C18 2,1×50 мм, 3,5 мкм; градиент: 5% растворителя А в течение 0,25 минуты, градиент от 5% до 100% растворителя В за 3 минуты и 100% растворителя В в течение 0,5 минуты, или от 10% до 100% растворителя В за 3 минуты и при 100% растворителя В в течение 0,75 минуты; температура колонки: 50 °С +/-10 °С; скорость потока: 1,2 мл/мин; растворитель А: 10 mM NH₄HCO₃ pH 9; растворитель В: ACN; длина волны: 214 нм.

Спектры ЯМР записывали на ЯМР спектрометре Bruker AVIII HD при 400 или 500 МГц, образцы получали в виде растворов в CDCl₃ или (CD₃)₂SO, результаты записывали в м.д., используя остаточный растворитель [CDCl₃, 7,26 м.д.; (CD₃)₂SO, 2,05 м.д.] в качестве эталонного стандарта. При записи мультиплетности пиков могут быть использованы следующие сокращения: с (синглет), д (дублет), т (триплет), к (квартет), м (мультиплет), шс (широкий синглет), дд (дублет дублетов), дт (дублет триплетов). Константы связывания (J), в случае их указания, записаны в герцах (Гц).

Анализ хлоридов проводили на приборе ESA CORONA® Plus, оснащенный детектором заряженного аэрозоля CORONA® CAD® и системой ВЭЖХ, Acclaim Trinity P1 (100 x 3,0 мм, 3 мкм), подвижная фаза: 50 mM ацетат аммония, pH ~ 5 в ACN.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены общими способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, описанными в настоящем документе. В данной области техники известны подходящие условия реакций для различных стадий описанных схем известны в данной области техники, и в данной области техники известны также соответствующие замены растворителей и совместных реагентов. Таким же образом, специалистам в данной области техники понятно, что синтетические промежуточные соединения при необходимости или по желанию могут быть выделены и/или очищены различными известными технологиями, и что различные промежуточные соединения часто можно использовать на следующих стадиях синтеза напрямую, с незначительной очисткой или без очистки. Кроме того, специалистам в данной области техники понятно, что в некоторых случаях порядок введения фрагментов не является критичным.

Подготовительный синтез 1

Гидрохлорид 1-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты

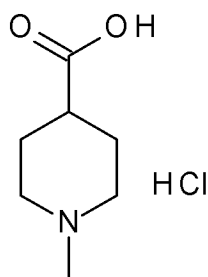


Схема 1, стадия А: В реактор, оснащенный рубашкой, загружали пиперидин-4-карбоновую кислоту (10,0 г, 77,5 ммоль) и деионизированную воду (40 мл). Нагревали смесь до кипения с обратным холодильником (95–100°C). Добавляли муравьиную кислоту (13,9 г, 302 ммоль) в течение 30 минут. К смеси по каплям добавляли 37% водный раствор формальдегида (8,1 г, 101 ммоль) в течение по меньшей мере 30 минут. Для промывания линии и смыва в реактор использовали воду (0,3 мл). Перемешивали смесь в течение 4 часов при кипении с обратным холодильником (95–100 °С) и брали образец с помощью ВЭЖХ для анализа ИРС (не более 0,5% пиперидин-4-карбоновой кислоты). Если количество пиперидин-4-карбоновой кислоты составляло более 0,5%, то смесь перемешивали еще 2 часа. По достижении критерия спецификации концентрировали раствор под вакуумом до остаточного объема ~ 20 мл и охлаждали остаток до 45–50 °С. В охлажденный раствор добавляли 33% водный раствор HCl (12,8 г, 116 ммоль) в течение не менее 30 минут. Для промывания линии и смыва в реактор использовали воду (0,3 мл). Отгоняли воду под вакуумом до остаточного объема ~ 20 мл. В концентрированный раствор при 45–50 °С добавляли ACN (42,4 мл) и концентрировали смесь при атмосферном давлении до остаточного объема ~ 40 мл. В концентрированный раствор при 45–50 °С добавляли ACN (20,4 мл) и концентрировали смесь при атмосферном давлении до остаточного объема ~ 40 мл. Операции разбавления/концентрирования повторяли до тех пор, пока при внутрипроизводственном контроле содержания воды при определении анализом Карла Фишера не было достигнуто значение не более 0,2%; во время указанных операций образовалась суспензия. В полученную суспензию добавляли ACN (10,2 мл) при 45–50 °С. Охлаждали суспензию до 20 °С в течение 1 часа и перемешивали еще 2 часа. Полученное твердое вещество выделяли фильтрованием и промывали осадок на фильтре ACN (10,2 мл). Влажный осадок на фильтре сушили при 40 °С в атмосфере азота при атмосферном давлении с получением указанного в заголовке соединения (12,1 г, выход 87%). МС (m/z): 144 (M+H).

Подготовительный синтез 2

Гидрохлорид гидрата N,N-диэтил-1-метилпиперидин-4-карбоксамида

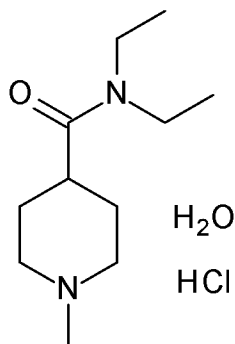


Схема 1, стадия В: В реактор, оснащенный рубашкой, загружали гидрохлорид 1-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (30,0 г, 167 ммоль), хлорбензол (240 мл) и ДМФА (0,61 г, 8,35 ммоль) и нагревали полученную смесь до 50 °С. В горячую суспензию добавляли тионилхлорид (24,2 г, 200,4 ммоль) в течение 1 часа. Для промывания линии и смыва в реактор использовали хлорбензол (13,5 мл). После завершения добавления тионилхлорида перемешивали смесь в течение 5 часов. Затем охлаждали раствор до 0-10 °С. Раствор, полученный из диэтиламина (17,7 г, 12,5 ммоль) и ТЭА (50,7 г, 25 ммоль), добавляли в холодную реакционную смесь в течение 3 часов. Для промывания линии и смыва в реактор использовали хлорбензол (13,5 мл). После завершения добавления смеси аминов перемешивали смесь в течение 2 часов. Реакционную смесь обрабатывали 20% мас. Водным раствором NaOH (180,3 г, 902 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Для промывания линии и смыва в реактор использовали воду (3 мл). Оставляли смесь отстаиваться в течение 2 часов и удаляли водную фазу. Оставшуюся органическую фазу помещали под вакуум. Нагревали смесь для отгонки остаточных аминов, а также большей части хлорбензола. После сбора приблизительно десяти объемов дистиллята стравливали давление в реакторе до атмосферного давления, используя азот. Оставшийся раствор охлаждали до температуры от 10 °С до 30 °С. В реактор добавляли ТГФ (120 мл) и воду (4,54 г, 252 ммоль). Из реакционной смеси комнатной температуры осаждали требуемый продукт посредством добавления 20% мас. водного раствора HCl в изопропанол (30,4 г, 167 ммоль). Для промывания линии и смыва в реактор использовали ТГФ (5,4 мл). После завершения добавления HCl перемешивали суспензию в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали ТГФ (75,0 мл).

Собранное твердое вещество сушили под вакуумом в течение 16 часов при 40 °С с получением указанного в заголовке соединения (35,5 г, выход 84%). МС (m/z): 199 (M+H).

Подготовительный синтез 3

5 Гидробромид (6-бром-2-пиридил)-(1-метил-4-пиперидил)метанона

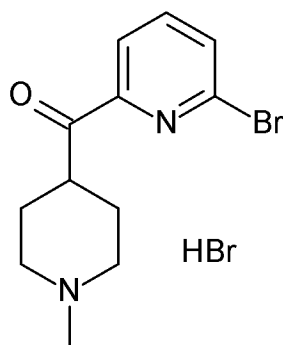


Схема 1, стадия С: Суспензию гидрохлорида гидрата N,N-диэтил-1-метилпиперидин-4-карбоксамида (21,5 г, 85,1 ммоль) в МТБЭ (109 мл) обрабатывали 20% мас. водным раствором NaOH (34,0 г, 170 ммоль). Для завершения добавления использовали промывочную воду (1,94 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут, оставляли для отстаивания фаз и разделяли фазы. Водную фазу экстрагировали МТБЭ (43,7 мл) и объединяли органические фазы. Органическую фазу сушили перегонкой при атмосферном давлении до тех пор, пока при внутрипроизводственном контроле содержания воды при определении анализом Карла Фишера не было достигнуто значение <0,10% мас.

10 Если цель анализа не была достигнута, то в реакционную смесь добавляли МТБЭ (43,7 мл) и повторяли перегонку. Обычно необходимо три перегонки для достижения целевого значения анализа содержания воды. В отдельный реактор загружали смесь 2,6-дибромпиридина (30,2 г, 128 ммоль) и МТБЭ (105 мл) и охлаждали до температуры ниже –58 °С. В охлажденную суспензию добавляли 2,5 М раствор *n*-BuLi в гексанах (51,3 мл, 128 ммоль) в течение 2 часов.

15 Для завершения переноса использовали промывочный МТБЭ (4,5 мл). Смесь оставляли для созревания при поддержании температуры ниже –58 °С в течение еще 2 часов после завершения добавления *n*-BuLi. После созревания в холодную реакционную смесь добавляли раствор гидрохлорид гидрата N,N-диэтил-1-метилпиперидин-4-карбоксамида в МТБЭ в течение 45 минут. Для завершения переноса использовали промывочный МТБЭ (13,5 мл).

20 Смесь оставляли для созревания на по меньшей мере 30 минут после завершения добавления гидрохлорида гидрата N,N-диэтил-1-метилпиперидин-4-карбоксамида в МТБЭ. После

созревания реакционную смесь нагревали до 0 °С в течение 1 часа. Холодную реакционную смесь добавляли к 2,5 М водному раствору HCl (146 мл, 366 ммоль) с такой скоростью, чтобы поддерживать температуру гашения не более 30 °С. Для завершения переноса использовали промывочный МТБЭ (13,5 мл). Перемешивали смесь в течение по меньшей мере 30 минут

5 после завершения переноса и оставляли фазы отстаиваться. Разделяли фазы и сохраняли водную фазу. В водную фазу добавляли *n*-BuOH (54,8 мл) и обрабатывали полученную смесь 20% мас. водным раствором NaOH (59,5 г, 298 ммоль). Для завершения переноса использовали промывочную воду (2,80 мл). Перемешивали смесь в течение по меньшей мере 30 минут и оставляли фазы отстаиваться. Разделяли фазы и сохраняли водную фазу. Экстрагировали

10 водную фазу, используя *n*-BuOH (54,8 мл). Объединенные органические фазы сушили перегонкой под вакуумом с получением содержания воды при анализе методом Карла Фишера <0,20% мас. при внутрипроизводственном контроле. Если цель анализа не была достигнута, то добавляли *n*-BuOH (41,1 мл) и повторяли перегонку. Обычно необходимо две перегонки для достижения целевого значения анализа при внутрипроизводственном контроле.

15 Концентрированный раствор осветляли фильтрованием и использовали промывочный *n*-BuOH (89,6 мл) для завершения переноса и промывания фильтра. Осветленный раствор обрабатывали 48% мас. водным раствором HBr (9,91 мл, 87,7 ммоль) в течение 90 минут. Для завершения переноса использовали промывочный *n*-бутанол (13,8 мл). Проверка pH показала, что реакционная смесь имеет pH ~1. Сушили смесь перегонкой при атмосферном давлении до

20 достижения содержания воды при определении анализом Карла Фишера <0,30% мас. при внутрипроизводственном контроле. Концентрировали смесь до 172 мл. Если цель анализа не была достигнута, то добавляли *n*-BuOH (54,8 мл) и повторяли перегонку. Охлаждали смесь до 20 °С и перемешивали в течение 12 часов. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и дважды промывали, используя *n*-BuOH (10,75 мл). Твердое вещество

25 сушили под вакуумом при 60 °С с получением указанного в заголовке соединения (24,8 г, выход 80%). МС (m/z): 283, 285 (⁷⁹Br, ⁸¹Br, M+H).

Подготовительный синтез 4

Дигидрохлорид дигидрата (6-амино-2-пиридил)-(1-метил-4-пиперидил)метанона

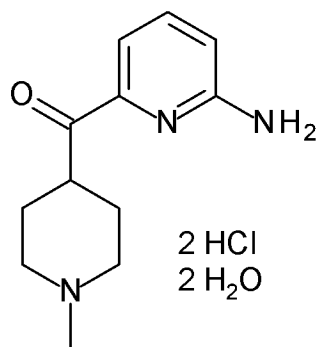


Схема 1, стадия D: В реактор для работы под давлением загружали гидробромид (6-бром-2-пиридил)-(1-метил-4-пиперидил)метанона (30 г, 82,9 ммоль) и Cu₂O (880 мг, 6,2 ммоль). Свободный объем реактора продували/наполняли азотом три раза. К твердому
5 веществу добавляли раствор NH₃ в этиленгликоле (всего 273,5 г, 39,1 г NH₃, 2,33 моль; 210 мл этиленгликоля) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Нагревали смесь до 80 °С, перемешивали в течение 10 часов и охлаждали до комнатной температуры для отбора образца для внутрипроизводственного контроля, в котором
10 содержание гидробромид (6-бром-2-пиридил)-(1-метил-4-пиперидил)метанона должно составлять не более 2%. Если целевое значение анализа не было достигнуто, то реакционную смесь перемешивали еще 4 часа при 80 °С и снова брали образец. После завершения реакции добавляли H₂O (90 мл) и фильтровали смесь. Фильтрат добавляли в водный раствор NaCl (253,9 г NaCl, 2,73 моль, 13,7 л/кг H₂O) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 10 минут. К полученной смеси добавляли 20% водный раствор NaOH
15 (4,44 экв., 368 ммоль) и перемешивали двухфазную смесь при комнатной температуре в течение 5 минут. Экстрагировали смесь МТБЭ (90 мл) 4–5 раз при комнатной температуре. Объединенные слои МТБЭ обрабатывали 5% мас. углем в течение 30 минут и удаляли уголь фильтрованием. Органический фильтрат концентрировали до ~ 150 мл под вакуумом. К концентрированному фильтрату добавляли IPA (200 мл) и концентрировали раствор до ~ 150
20 мл два раза. Перегонку с IPA повторяли по мере необходимости до достижения требуемого значения анализа содержания воды при внутрипроизводственном контроле. Подтвержденное содержание воды при определении анализом Карла Фишера должно составлять не более 0,2%. В отдельный реактор загружали 20% мас. раствор HCl в IPA (30 г, 166 ммоль) и воду (10,5 мл) при комнатной температуре. Концентрированную смесь продукта добавляли в раствор HCl в течение 90 минут. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре не
25 менее 8 часов. Фильтровали суспензию, дважды промывали смесью 95:5 IPA/H₂O (36 мл) при

комнатной температуре и сушили под вакуумом при 40 °С в течение 16–24 часов с получением указанного в заголовке соединения (18,4 г, выход 68%). МС (m/z): 220 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O/ДМСО-d₆) δ м.д. 1,74 - 1,88 (м, 2 Н), 2,05 (шд, J=14,9 Гц, 2 Н), 2,73 (с, 3 Н), 3,01 (тд, J=13,1, 2,6 Гц, 2 Н), 3,41 - 3,50 (м, 2 Н), 3,55 (тт, J=12,0, 3,5 Гц, 1 Н), 7,14 (дд, J=9,0, 0,7 Гц, 1 Н), 7,59 (д, J=7,2 Гц, 1 Н), 7,90 (дд, J=9,0, 7,2 Гц, 1 Н). ¹³C ЯМР (101 МГц, D₂O/ДМСО-d₆) δ м.д. 27,4, 40,7, 44,6, 54,6, 117,2, 121,1, 137,9, 145,2, 156,2, 196,3. Анализ содержания хлоридов: 20,23% (n = 2).

Рентгеновская порошковая дифракция (РПД) кристаллических форм

10 Профили РПД кристаллических твердых веществ получали на рентгеновском порошковом дифрактометре Bruker D4 Endeavor, оснащенном источником CuKα и детектором Vantec, работающем при 35 кВ и 50 мА. Образец сканировали от 4 до 40 2θ° с шагом 0,008 2θ° и скоростью сканирования 0,5 секунд/шаг, и используя щель расходимости 1,0 мм, неподвижную антирассеивающую щель 6,6 мм и щель детектора 11,3 мм. Сухой порошок
15 выкладывали на кварцевый держатель образца и при помощи предметного стекла обеспечивали гладкую поверхность. Профили дифракции кристаллической формы записывали при температуре и относительной влажности окружающей среды. Положения пиков кристалла определяли с помощью MDI-Jade после полного сдвига профиля относительно внутреннего стандарта NIST 675 с пиками при 8,853 и 26,774 2θ°. В области
20 кристаллографии хорошо известно, что для любой данной кристаллической формы относительные интенсивности пиков дифракции могут варьироваться вследствие предпочтительной ориентации, обусловленной такими факторами как морфология и габитус кристалла. При наличии эффекта предпочтительной ориентации, интенсивности пиков являются переменными, но положения характеристических пиков полиморфа не меняются.
25 См., например, Фармакопею США №23, национальный формуляр №18, страницы 1843-1844, 1995. Кроме того, в области кристаллографии хорошо известно, что для любой данной кристаллической формы угловые положения пиков могут незначительно варьироваться. Например, положения пиков могут смещаться вследствие изменения температуры, при которой анализируют образец, вследствие смещения образца или наличия или отсутствия
30 внутреннего стандарта. В данном случае вариабельность положения пика, составляющая ±0,2 2θ°, учитывает указанные возможные отклонения, не препятствуя точному определению

указанной кристаллической формы. Подтверждение кристаллической формы может быть сделано на основании любой уникальной комбинации характеристических пиков.

Образец, полученный в подготовительном синтезе 4, дигидрохлорид дигидрата (6-амино-2-пиридил)-(1-метил-4-пиперидил)метанона, характеризуется профилем РПД, записанным с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, который имеет пики дифракции (значения 2θ), указанные ниже в таблице 1, и, в частности, имеет пики при $8,3^\circ$ в комбинации с одним или более пиками, выбранными из группы, состоящей из $16,6^\circ$, $23,5^\circ$ и $33,7^\circ$ с допуском для углов дифракции $0,2$ градуса.

Таблица 1: Пики рентгеновской порошковой дифракции кристаллического соединения из подготовительного синтеза 4; дигидрохлорида дигидрата (6-амино-2-пиридил)-(1-метил-4-пиперидил)метанона

Пик	Угол ($^\circ \theta$) $\pm 0,2^\circ$	Относительная интенсивность (% от самого интенсивного пика)
1	8,3	100,0%
2	16,6	49,8%
3	19,9	8,1%
4	22,5	15,2%
5	23,5	25,7%
6	25,1	17,1%
7	28,8	11,0%
8	29,7	17,0%
9	30,0	13,9%
10	33,7	23,7%

Подготовительный синтез 5

Гидрохлорид 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида

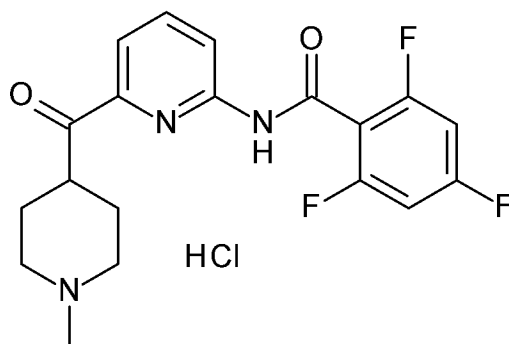


Схема 1, стадия Е: К суспензии дигидрата дигидрохлорида (6-амино-2-пиридил)-(1-метил-4-пиперидил)метанона (10 г, 30,6 ммоль) в хлорбензоле (65 мл) добавляли 6% мас./мас. водный раствор NaOH (3 г, 75 ммоль). Двухфазную смесь нагревали до 54 °С при перемешивании в течение 30 минут, оставляли смесь для разделения на 30 минут и разделяли слои при 54 °С. Водный слой экстрагировали хлорбензолом (45 мл) при комнатной температуре. Объединяли органические слои и перегоняли под вакуумом до ~ 62 мл с получением раствора (6-аминопиридин-2-ил)(1-метилпиперидин-4-ил)метанона. В отдельный реактор загружали 2,4,6-трифторбензойную кислоту (5,9 г, 1,1 экв., 33,7 ммоль), ДМФА (62 мг, 0,85 ммоль) и хлорбензол (32 мл) и нагревали смесь до 80 °С. В нагретую смесь добавляли тионилхлорид (4,37 г, 37 ммоль) в течение 4 часов при 80 °С. Перемешивали смесь при 80 °С в течение по меньшей мере 6 часов и нагревали до 100 °С в течение по меньшей мере 6 часов для очистки от остаточного газообразного HCl. Раствор хлорангидрида кислоты охлаждали до комнатной температуры и переносили в отдельный реактор. Раствор хлорангидрида кислоты нагревали до 100 °С и добавляли (6-аминопиридин-2-ил)(1-метилпиперидин-4-ил)метанон в течение 4 часов. Полученную суспензию перемешивали еще 3 часа при 100 °С и охлаждали до комнатной температуры. К охлажденной суспензии добавляли ACN (100 мл). Полученную суспензию нагревали до 80 °С в течение 1 часа и охлаждали до комнатной температуры в течение 2 часов. Полученную суспензию дополнительно перемешивали при комнатной температуре еще 1 час и фильтровали. Осадок на фильтре промывали ACN (10 мл) при комнатной температуре. Собранное твердое вещество сушили под вакуумом при 100 °С в течение 16 часов с получением указанного в заголовке соединения (10,7 г, выход 85%). МС m/z 378 (M+H).

Альтернативный способ подготовительного синтеза 5

К суспензии дигидрата дигидрохлорида (6-амино-2-пиридил)-(1-метил-4-пиперидил)метанона (10 г, 30,6 ммоль) в хлорбензоле (65 мл) добавляли 6% мас./мас. водный

раствор NaOH (2,97 г, 74,4 ммоль). Нагревали двухфазную смесь до 54 °С при перемешивании в течение 30 минут и оставляли для разделения слоев на 30 минут. Разделяли слои при 54 °С. Водный слой экстрагировали хлорбензолом (45 мл) при комнатной температуре. Органические слои объединяли и перегоняли под вакуумом до ~ 62 мл с получением раствора (6-аминопиридин-2-ил)(1-метилпиперидин-4-ил)метанона. В отдельный реактор загружали 2,4,6-трифторбензойную кислоту (5,9 г, 33,7 ммоль), ДМФА (62 мг, 0,85 ммоль) и хлорбензол (32 мл) и нагревали смесь до 80 °С. В нагретую смесь добавляли тионилхлорид (4,4 г, 37 ммоль) в течение 4 часов при 80 °С. Перемешивали смесь при 80 °С в течение по меньшей мере 6 часов и нагревали до 100 °С в течение по меньшей мере 6 часов для очистки от остаточного газообразного HCl. Раствор хлорангидрида кислоты охлаждали до комнатной температуры и переносили в отдельный реактор. Раствор хлорангидрида кислоты нагревали до 100 °С и добавляли к полученному раствору (6-аминопиридин-2-ил)(1-метилпиперидин-4-ил)метанон в течение 4 часов. Полученную суспензию перемешивали еще 3 часа при 100 °С и охлаждали до комнатной температуры. К охлажденной суспензии добавляли ACN (100 мл). Полученную суспензию нагревали до 80 °С в течение 1 часа и охлаждали до комнатной температуры в течение 2 часов. Полученную суспензию дополнительно перемешивали при комнатной температуре еще 1 час и собирали полученное твердое вещество фильтрованием. Осадок на фильтре промывали ACN (10 мл) при комнатной температуре. Твердое вещество сушили под вакуумом при 100 °С в течение 16 часов с получением указанного в заголовке соединения (10,7 г, выход 85%). МС m/z 378 (M+H).

Подготовительный синтез 6

Гемисукцинат 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида

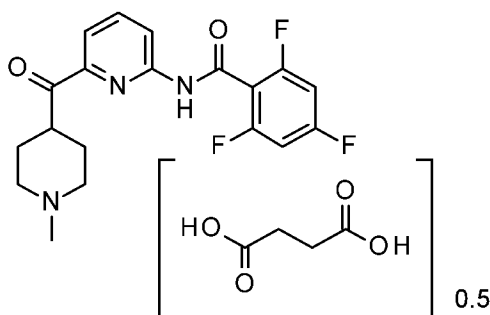


Схема 1, стадия F: В реактор загружали гидрохлорид 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида (20 г, 48,4 ммоль) и МТБЭ (202 мл). В перемешиваемую суспензию при комнатной температуре добавляли водный раствор NaHCO₃

(8,13 г, 96,8 ммоль NaHCO_3 в 200 мл воды) в течение 1 часа. Разделял двухфазную смесь и экстрагировали водный слой, используя МТБЭ (202 мл). Объединенные органические слои перегоняли под вакуумом до конечного объема ~ 200 мл. В перегнанный раствор добавляли SiO_2 (2 г), перемешивали полученную смесь в течение 30 минут при комнатной температуре, фильтровали и промывали осадок на фильтре, используя МТБЭ (10,8 мл). К фильтрату добавляли уголь (340 мг; альтернативно, раствор можно фильтровать через угольный картридж) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут, и фильтровали через 1–5 мкм фильтр, затем промывали МТБЭ (21,6 мл). Перегоняли фильтрат под вакуумом до ~ 80 мл. В концентрированный раствор добавляли этанол (114 мл) и перегоняли полученный раствор под вакуумом до ~ 84 мл. Продолжали добавление EtOH и перегонку до содержания воды не более 1% при анализе методом Карла Фишера, с получением сухого раствора 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида. В отдельный реактор загружали янтарную кислоту (3,03 г, 25,7 ммоль) и EtOH (60 мл). Перемешивали смесь и нагревали при 33 °C до полного растворения янтарной кислоты.

15 Раствор 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида нагревали до 55 °C. В нагретый раствор добавляли часть раствора янтарной кислоты в EtOH (примерно 1,0 л/кг). Затем в полученный раствор вносили затравку 1% мас. гемисукцината 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида (200 мг). Полученную суспензию перемешивали в течение 30 минут и с постоянной скоростью добавляли оставшийся раствор янтарной кислоты в EtOH в течение 2 часов. Содержимое реактора перемешивали в течение 30 минут и охлаждали до комнатной температуры, линейно, в течение 2,5 часа. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение не менее 3 часов. Фильтровали суспензию и промывали собранное твердое вещество, используя EtOH (60 мл). Твердое вещество сушили под вакуумом при 45 °C в течение 16 часов с получением указанного в заголовке соединения (20,4 г, выход 85%). МС m/z 378 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,59 (д, $J = 12,1$ Гц, 2H), 1,84 (д, $J = 12,8$ Гц, 2H), 2,08 (т, $J = 11,4$ Гц, 1H), 2,38 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,89 (д, $J = 13,1$ Гц, 2H), 3,70 (с, 1H), 7,40 (дд, $J = 9,4, 7,8$ Гц, 2H), 7,75 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,08 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 8,39 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 11,47 (с, 1H).

30 Альтернативный способ подготовительного синтеза 6

Схема 3, стадии D, E и F: В реактор, оснащенный рубашкой, загружали (6-бром-2-пиридил)-(1-метил-4-пиперидил)метанон (50 г, 137 ммоль) и толуол (400 мл). Добавляли воду

(250 мл), затем гранулы КОН (13,6 г, 206 ммоль) и перемешивали смесь в течение 3 часов при комнатной температуре. Содержимое реактора фильтровали и возвращали в реактор. Сливали водный слой и при необходимости обрабатывали органический слой активированным углем для устранения цвета. Концентрировали смесь при 50 °С и пониженном давлении до ~ 150 мл.

5 В реактор добавляли толуол (225 мл) в атмосфере азота и добавляли K₂CO₃ (28,5 г, 206 ммоль), 2,4,6-трифторбензамид (26,5 г, 151 ммоль) и воду (2,5 мл) и перемешивали содержимое при комнатной температуре. В отдельную колбу в атмосфере азота загружали толуол (20 мл), Pd(OAc)₂ (154 мг, 0,68 ммоль) и Xantphos (795 мг, 1,37 ммоль) и перемешивали содержимое при комнатной температуре в течение 30 минут. Полученный раствор переносили в реактор и

10 нагревали реактор до 70 °С при перемешивании. Через 5 часов брали образец смеси для ИРС анализа методом ВЖЖХ, в котором содержание (6-бром-2-пиридил)-(1-метил-4-пиперидил)метанона должно составлять не менее 0,1%. Если не было достигнуто требуемое количество (6-бром-2-пиридил)-(1-метил-4-пиперидил)метанона, то смесь перемешивали еще 5 часов и снова брали образец. Если целевое значение ИРС было достигнуто, то смесь

15 перемешивали еще 12 часов при 70 °С. Затем охлаждали содержимое реактора до 45 °С. Добавляли воду (250 мл) и EtOAc (250 мл) и перемешивали смесь в течение 1 часа. Прекращали перемешивание и оставляли для разделения слоев. Удаляли и отбрасывали водный слой. Добавляли воду (250 мл) и перемешивали полученную смесь в течение 1 часа. Прекращали перемешивание и оставляли для разделения слоев. Удаляли и отбрасывали

20 водный слой. Добавляли силикагель, модифицированный тиомочевинной (5 г) и нагревали реактор до 60 °С в течение 8 часов при перемешивании. Содержимое реактора охлаждали до комнатной температуры. Фильтровали раствор и возвращали в реактор. Осадок на фильтре из силикагеля, модифицированного тиомочевинной, промывали EtOAc (150 мл) и возвращали промывочный раствор в реактор. При необходимости можно осуществлять обработку

25 активированным углем для устранения цвета. Раствор пропускали через тонкий фильтр с получением раствора 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида.

Раствор 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида концентрировали при 50 °С при пониженном давлении до ~ 150 мл. Добавляли EtOH (250 мл,

30 денатурированный толуолом) и концентрировали содержимое при 50 °С при пониженном давлении до ~ 150 мл. Описанный прием повторяли, в целом, 3 раза до достижения достаточного удаления толуола перед окончательным добавлением толуола до общего объема

250 мл. Полученную толуольную смесь нагревали до 55 °С. В отдельную емкость загружали янтарную кислоту (8,6 г, 73 ммоль) и EtOH (200 мл, денатурированный толуолом). Содержимое емкости перемешивали до достижения полного растворения янтарной кислоты. Приблизительно 30 мл раствора янтарной кислоты переносили в раствор 2,4,6-трифтор-N-[6-
5 (1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида и перемешивали полученный раствор при 55 °С. Добавляли гемисукцинат 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида в качестве затравочных кристаллов в форме твердого вещества или суспензии в EtOH, денатурированном толуолом. Остаток раствора янтарной кислоты в EtOH, денатурированном толуолом, переносили в реактор в течение 1,5 часа. Содержимое реактора
10 охлаждали до комнатной температуры в течение 10 часов. Полученную суспензию можно подвергать измельчению суспензии для регулирования размера частиц. В случае измельчения суспензии содержимое реактора можно подвергать серии термических циклов посредством нагревания до 60 °С и охлаждения до комнатной температуры в течение 4 часов при перемешивании для дополнительного регулирования распределения частиц по размеру.
15 Фильтровали суспензию и промывали EtOH (100 мл, денатурированный толуолом), и сушили при 40 °С при пониженном давлении в течение 12 часов с получением указанного в заголовке соединения (43,9 г, выход 73%). МС m/z 378 (M+H). Затем высушенное твердое вещество можно подвергать струйному измельчению для дополнительного регулирования размера частиц.

20 **Описание способов производства лекарственного продукта**

В одном варианте реализации ласмидитан, полученный способами, представленными в настоящем документе, можно дополнительно получать в конкретных формах лекарственного продукта, пригодных для применения. В одном варианте реализации такие формы лекарственного продукта доступны в форме тисненых овальных таблеток с водным
25 пленочным покрытием и с мгновенным высвобождением по 50 и 100 мг. Таблетка 50 мг представляет собой светло-серую овальную таблетку с тисненой надписью «4312» с одной стороны и «L-50» – с другой. Таблетка 100 мг представляет собой светло-розовую овальную таблетку с тисненой надписью «4491» с одной стороны и «L-100» – с другой.

Для производства таблеток ласмидитана можно использовать следующую рецептуру
30 единичной формы. Правила наименования ингредиентов соответствуют Фармакопее США.

Таблица 2. Рецептúra единичной формы для таблеток ласмидитана 50 мг и 100 мг

Компонент	Количество (мг/таблетка)		Описание
	50 мг	100 мг	
Таблетка-ядро – интрагранулярные компоненты			
Ласмидитан гемисукцинат ^a	57,824	115,65	Активный ингредиент
Ласмидитан свободное основание	50	100	
Микрокристаллическая целлюлоза	30,86	61,71	Наполнитель
Прежелатинизированный крахмал	7,500	15,00	Связующее
Кроскармеллоза натрия	5,630	11,26	Разрыхлитель
Лаурилсульфат натрия	0,5600	1,120	Смачивающий агент
Очищенная вода ^b	- - (4,774) ^c	- - (9,548) ^c	Жидкость для гранулирования
Таблетка-ядро – экстрагранулярные компоненты			
Кроскармеллоза натрия	7,880	15,76	Разрыхлитель
Стеарат магния	2,250	4,500	Смазывающее вещество
Масса таблетки-ядра:	117,3	234,5	
Пленочное покрытие			
Серая смесь красителей	3,519	- -	Окрашивающий агент
Пурпурная смесь красителей	- -	7,035	Окрашивающий агент
Очищенная вода ^d	- -	- -	Растворитель
Общая масса таблетки:	120,8	241,5	

Примечания к таблице 2:

- а. Для расчета количества гемисукцината ласмидитана использовали коэффициент пересчета на соль 0,86469. Количество микрокристаллической целлюлозы может быть скорректировано соответствующим образом для сохранения требуемой массы таблетки.
- б. В процессе гранулирования использовали очищенную воду. Затем в процессе высушивания удаляли большую часть воды.

с. После процесса высушивания оставалось небольшое количество остаточной воды, которая может быть в форме свободной воды или в форме гидратационной воды, связанной с лекарственным веществом.

5 d. В процессе нанесения покрытия использовали очищенную воду. Суспензия для нанесения покрытия состояла из 20% мас./мас. твердых веществ. Разбрызгивали достаточное количество покрытия для достижения требуемого увеличения массы на 3%. В процессе нанесения покрытия происходит удаление воды.

Производство таблеток:

10 Таблетки ласмидитана производят с применением процесса влажного гранулирования с высоким усилием сдвига, который описан ниже. Влажное гранулирование с высоким усилием сдвига: Лаурилсульфат натрия пропускают через защитное сито и добавляют в очищенную воду с получением жидкости для гранулирования. Лекарственное вещество ласмидитан и вспомогательные вещества, подлежащие влажному гранулированию
15 (микрокристаллическую целлюлозу, прежелатинизированный крахмал, кроскармеллозу натрия) пропускают через защитное сито и объединяют в грануляторе. Материалы смешивают с помощью главной крыльчатки гранулятора, прежде чем добавить жидкость для гранулирования. Порошкообразную смесь гранулируют в грануляторе посредством добавления жидкости для гранулирования, одновременно перемешивая порошок. После
20 завершения добавления жидкости гранулируемую массу собирают в кучу во влажном состоянии для облегчения распределения жидкости. Гранулят измельчают на крупные частицы, пропуская через конусную мельницу перед высушиванием.

Высушивание в псевдоожиженном слое: Гранулят сушат в сушилке с псевдоожиженным слоем до достижения требуемого содержания влаги (50 мг и 100 мг: не
25 более 7%) при измерении гравиметрическим методом определения потерь при высушивании или с использованием научно обоснованного эквивалентного метода. Высушенные гранулы пропускают через конусную мельницу и помещают в поворотный барабан.

Готовая смесь – экстрагранулярная порошкообразная смесь и окончательное смазывание смеси: Экстрагранулярную кроскармеллозу натрия пропускают через защитное
30 сито и добавляют в сухие измельченные гранулы в поворотном барабане. Материалы смешивают в поворотном барабане. Экстрагранулярный стеарат магния пропускают через

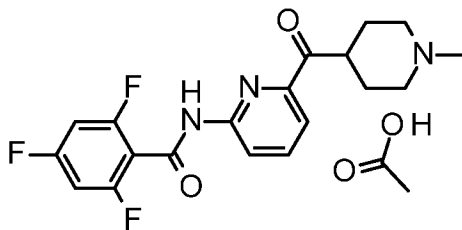
защитное сито и добавляют в поворотный барабан. Материалы смешивают в поворотном барабане.

Прессование таблеток: Смешанный гранулят прессуют в таблетки на роторной машине для прессования таблеток. Параметры прессования выбирают в начале получения партии для достижения требуемой средней ($n = 10$) массы таблетки (50 мг: 111,4 мг – 123,2 мг, 100 мг: 222,8 – 246,2 мг) и средней ($n = 10$) силы разрушения таблетки (50 мг: 4,1 – 13,7 килопонд, 100 мг: 6,0 – 17,9 килопонд). Среднюю ($n = 10$) массу таблетки-ядра, силу разрушения таблетки и толщину таблетки оценивают при запуске и во время работы установки прессования. Хрупкость таблеток и время распада таблеток оценивают при запуске процесса прессования.

Пленочное покрытие ядер таблеток: Смесь красителей (серую для 50 мг и пурпурную для 100 мг) пропускают через защитное сито и смешивают с очищенной водой с получением суспензии для нанесения покрытия. На таблетки наносят пленочное покрытие из полученной суспензии, используя пистолеты-распылители в перфорированном баке для нанесения покрытия. Бак вращают с одновременным нанесением суспензии покрытия с контролируемой скоростью посредством пневматического распыления, и через слой таблеток пропускают осушающий воздух для получения приемлемой температуры отходящего газа. Разбрызгивают достаточное количество покрытия для достижения требуемого процента нанесенного покрытия (50 мг и 100 мг: 2,0% – 5,5%). После завершения стадии нанесения покрытия визуально проверяют качество таблеток с пленочным покрытием. Таблетки с пленочным покрытием выгружают в контейнеры бестарного хранения и (при необходимости) сортируют. Фасованная система упаковки – блистеры с единичными дозами:

Таблетки ласмидитана обеспечивают в отдельных блистерных углублениях, полученных из ламинированной пленки из полихлортрифторэтилена (ПХТФЭ)/поливинилхлорида (ПВХ), и запечатывают слоистым закрывающим материалом из алюминиевой фольги, который содержит термосвариваемое покрытие на основе ПВХ.

Получение и характеристика ацетата 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида



Получение ацетата 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамид (также упоминаемого как ацетат ласмидитана) осуществляли посредством добавления 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида (541 мг, 1,6 ммоль) в изопропилацетат (5 мл) при перемешивании при 1000 об./мин. при комнатной температуре. Добавляли уксусную кислоту (100 мкл). Примерно через две минуты перемешивания из раствора выпал белый осадок. Через 10 минут прекращали перемешивание, собирали белое твердое вещество вакуумной фильтрацией на бумаге Whatman и сушили на фильтре под потоком воздуха в течение 10 минут с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, выход 92%).

10 Стехиометрию противоиона измеряли ядерным магнитным резонансом на спектрометре Agilent 400 МГц. Раствор образца получали посредством растворения полученного ацетата 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида (7,715 мг) и малеиновой кислоты (5,949 мг), используемой в качестве стандарта для других измерений, в ДМСО-d₆ (приблизительно 0,75 мл). Записывали ¹³C-несвязанный ¹H спектр образца в диапазоне 0-12 м.д., используя следующие параметры: 90-градусный импульс возбуждения, 64 сканирования, релаксационная задержка 25 секунд и время записи 4,5 секунды. Резонансы для ацетата при приблизительно 1,9 м.д. (3H) и для 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида при приблизительно 7,8 м.д. (1H) интегрировали с получением площадей 29094 и 9508, соответственно. Полярное

15 отношение ацетата к 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамиду рассчитывали по соотношению указанных площадей, учитывая разность количества протонов для резонанса, с получением наблюдаемого молярного соотношения $29094 / (3 \times 9508) = 1,02$ ацетат:2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамид. См., например, фиг. 1, на которой представлен спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) ацетата ласмидитана, содержащего малеиновую кислоту (внутренний стандарт). Полученный результат обеспечивает экспериментальные данные о том, что полученный образец ацетата 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида представляет собой моноацетатную соль.

20

25

30 **Рентгеновская порошковая дифракция (РПД) ацетата 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида**

Профили РПД кристаллического твердого вещества ацетата 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида получали на рентгеновском порошковом

дифрактометре Bruker D4 Endeavor, оснащенном источником $\text{CuK}\alpha$ и детектором Vantec, работающем при 35 кВ и 50 мА. Образец сканировали от 4 до 40 $2\theta^\circ$ с шагом 0,008 $2\theta^\circ$ и скоростью сканирования 0,5 секунд/шаг, и используя щель расходимости 1,0 мм, неподвижную антирассеивающую щель 6,6 мм и щель детектора 11,3 мм. Сухой порошок

5 выкладывали на кварцевый держатель образца и при помощи предметного стекла обеспечивали гладкую поверхность. Профили дифракции кристаллической формы записывали при температуре и относительной влажности окружающей среды. Положения пиков кристалла определяли с помощью MDI-Jade после полного сдвига профиля относительно внутреннего стандарта NIST 675 с пиками при 8,853 и 26,774 $2\theta^\circ$. В области

10 кристаллографии хорошо известно, что для любой данной кристаллической формы относительные интенсивности пиков дифракции могут варьироваться вследствие предпочтительной ориентации, обусловленной такими факторами как морфология и габитус кристалла. При наличии эффекта предпочтительной ориентации, интенсивности пиков являются переменными, но положения характеристических пиков полиморфа не меняются.

15 См., например, Фармакопею США №23, национальный формуляр №18, страницы 1843-1844, 1995. Кроме того, в области кристаллографии хорошо известно, что для любой данной кристаллической формы угловые положения пиков могут незначительно варьироваться. Например, положения пиков могут смещаться вследствие изменения температуры, при которой анализируют образец, вследствие смещения образца или наличия или отсутствия

20 внутреннего стандарта. В данном случае вариабельность положения пика, составляющая $\pm 0,2$ $2\theta^\circ$, учитывает указанные возможные отклонения, не препятствуя точному определению указанной кристаллической формы. Подтверждение кристаллической формы может быть сделано на основании любой уникальной комбинации характеристических пиков.

Полученный образец кристаллической ацетатной соли характеризовался профилем

25 РПД, записанным с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, имеет пики дифракции (значения 2-тета), указанные ниже в таблице 3, и, в частности, имеет пики при 26,2 в комбинации с одним или более пиками, выбранными из группы, состоящей из 20,4, 14,0 и 17,9; с допуском для углов дифракции 0,2 градуса.

Таблица 3. Пики рентгеновской порошковой дифракции кристаллической ацетатной

30 **соли 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида**

ацетат 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида

Пик	Угол ($^{\circ}$ 2-тета) +/- 0,2 $^{\circ}$	Относительная интенсивность (% от самого интенсивного пика)
1	8,2	40,4%
2	9,7	29,6%
3	12,0	35,8%
4	14,0	65,0%
5	16,9	43,8%
6	17,9	63,2%
7	20,4	70,5%
8	23,3	30,6%
9	24,3	43,9%
10	26,2	100,0%

**Растворимость ацетата ласмидитана и применение для лекарственных форм для
подкожной инъекции:**

Обнаружено, что ацетат ласмидитана неожиданно превосходит многие альтернативные солевые формы для получения подкожной лекарственной формы для доставки дозы ласмидитана в минимальном объеме почти физиологической жидкости. Обнаружено, что ацетат ласмидитана может обеспечивать требуемую дозу, составляющую примерно 50 мг, в минимальном объеме, составляющем менее или ровно примерно 1 мл, в то же время обеспечивая достижение требуемого значения pH, близкого к нейтральному, и, кроме того, является относительно изотоничным и физически и химически стабильным. При использовании гемисукцината ласмидитана экспериментально установлено, что достижение растворимости >50 мг/мл при pH, близком к нейтральному, было затруднительным без использования соразтворителей. Для определения растворимости получали 10 ммольный буфер с соответствующей кислотой и солью и корректировали pH, изменяя соотношение кислота/соль. Избыточное твердое вещество уравнивали при комнатной температуре в течение ночи и анализировали концентрацию раствора с помощью ВЭЖХ, а твердое вещество характеризовали по РПД. Напротив, для ацетата ласмидитана было установлено, что может

быть достигнута растворимость >50 мг/мл при рН, близком к нейтральному, без коррекции рН.

Таблица 4: Растворимость ацетата ласмидитана в ацетатном, цитратном или фосфатном буфере. Получали 10 ммольный буфер с соответствующей кислотой и солью и корректировали рН, изменяя соотношение кислота/соль. Добавленное растворимое вещество полностью перешло в раствор с образованием вязкого раствора.

Буферная среда	Твердая форма	рН (до)	рН (после)	Растворимость (экв. свободного основания, мг/мл)
Ацетатная	Ацетат ласмидитана	3,69	6,25	>441
Ацетатная	Ацетат ласмидитана	4,05	6,41	>430
Ацетатная	Ацетат ласмидитана	4,4	6,31	>412
Ацетатная	Ацетат ласмидитана	5,09	6,50	>430
Ацетатная	Ацетат ласмидитана	5,71	6,56	>486
Цитратная	Ацетат ласмидитана	2,5	5,60	>300
Цитратная	Ацетат ласмидитана	3,84	5,72	>300
Цитратная	Ацетат ласмидитана	4,99	6,23	>300
Цитратная	Ацетат ласмидитана	5,96	6,24	>300
Фосфатная	Ацетат ласмидитана	8,24	6,42	>300

Было обнаружено, что ацетат ласмидитана неожиданно демонстрирует весьма преимущественное сочетание фармацевтических свойств. Ацетат ласмидитана обеспечивает требуемую растворимость для получения высококонцентрированных лекарственных форм, имеющих объем дозы менее или ровно примерно 1 мл, для требуемых единичных доз, что важно для клинических применений, таких как использование в доступных устройствах для самостоятельного введения инъекций. Кроме того, растворение ацетата ласмидитана при 50 мг/мл приводит к получению почти нейтрального рН (рН приблизительно 6,8), раствор

является изотоничным и стабильным в течение по меньшей мере 2 месяцев. Ацетат ласмидитана демонстрирует существенно более высокую растворимость, чем гемисукцинатная соль ласмидитана, с требуемым профилем pH и обеспечивает возможность доставки требуемых единичных доз в объеме примерно 1 мл или менее.

5 Полученные результаты свидетельствуют о том, что ацетат ласмидитана обеспечивает возможность получения неожиданно высококонцентрированного водного раствора ласмидитана с пригодными фармацевтическими свойствами для клинического парентерального введения, такого как подкожная инъекция. Фармакологические свойства ласмидитана хорошо изучены (Curto, M. et al. *Profiling lasmiditan as a treatment option for*
10 *migraine*. Expert Opinion on Pharmacotherapy (2020), том 21, выпуск 2, страницы 147-153). Предпочтительно, подкожную инъекцию осуществляют с помощью предварительно наполненного шприца или автоинъектора, с использованием устройств, известных специалистам в данной области техники (см., например, Stauffer VL, et al., *Comparison between*
15 *prefilled syringe and autoinjector devices on patient-reported experiences and pharmacokinetics in galcanezumab studies*, Patient Prefer Adherence (2018) 12:1785-1795, и van den Bemt BJB, et al., *A portfolio of biologic self-injection devices in rheumatology: how patient involvement in device design can improve treatment experience*, Drug Deliv. (2019), 26(1):384-392). Такие форматы обеспечивают фиксированную дозу, не требующую измерения пациентом, что обуславливает точность дозы и безопасность, а также уверенность пациента в своих действиях.

20 Использование ацетатной соли ласмидитана для неотложного лечения приступа мигрени в таких форматах, как автоинъекторы, обеспечивает улучшенные средства для стационарных пациентов, таких как пациенты в больницах неотложной помощи, если прием пациентом таблеток нарушен вследствие приступа мигрени и сопутствующей тошноты и рвоты, и пациенты и/или обслуживающий персонал предпочитают усовершенствованную

25 инъекционную форму ласмидитана. Парентеральные лекарственные формы ацетата ласмидитана предположительно обеспечивают мгновенное высвобождение, что обуславливает быстрое начало действия, и могут предпочтительно обеспечивать сокращенное время до достижения эффекта по сравнению с пероральными лекарственными формами при использовании по необходимости в начале приступа мигрени.

30 Обеспечение лекарственных форм ласмидитана для инъекции с нейтральным и физиологическим pH (приблизительно 6,0-7,5), которые изотоничны с физиологической жидкостью (например, от 280 до 300 мОсм/кг), является клинически желательным и

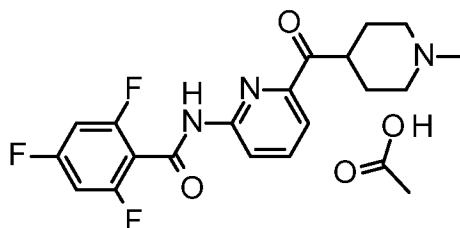
- предположительно минимизирует вероятность боли в зоне инъекции и/или, например, раздражения ткани. Достижения объема инъекции, составляющего примерно 1 мл или менее, обеспечивает возможность применения доступных технологий введения инъекций, таких как автоинъекторы, и обеспечивает возможность улучшения восприятия пациентами инъекций и
- 5 доставки с точки зрения времени инъекции и/или, например, боли в зоне инъекции. Обеспечение возможности применения технологий предварительно наполненных шприцев, ручек и/или автоинъекторов является клинически значимым для пациентов, страдающих от мигрени, поскольку такие устройства обеспечивают простоту применения во время приступов мигрени, когда при использовании продукта пациенты часто находятся в вынужденном
- 10 положении. Кроме того, обеспечение возможности применения технологий предварительно наполненных шприцев, ручек и/или автоинъекторов является клинически значимым, поскольку они обеспечивают мобильный доступ к лекарственному средству, в любое время, которое без труда доступно в повседневной жизни, когда приступ мигрени может случиться в любой момент.
- 15 Для производства раствора ласмидитана для инъекций можно использовать следующую рецептуру единичной формы.

Таблица 5. Рецептура единичной дозы 50 мг раствора ласмидитана в автоинъекторе

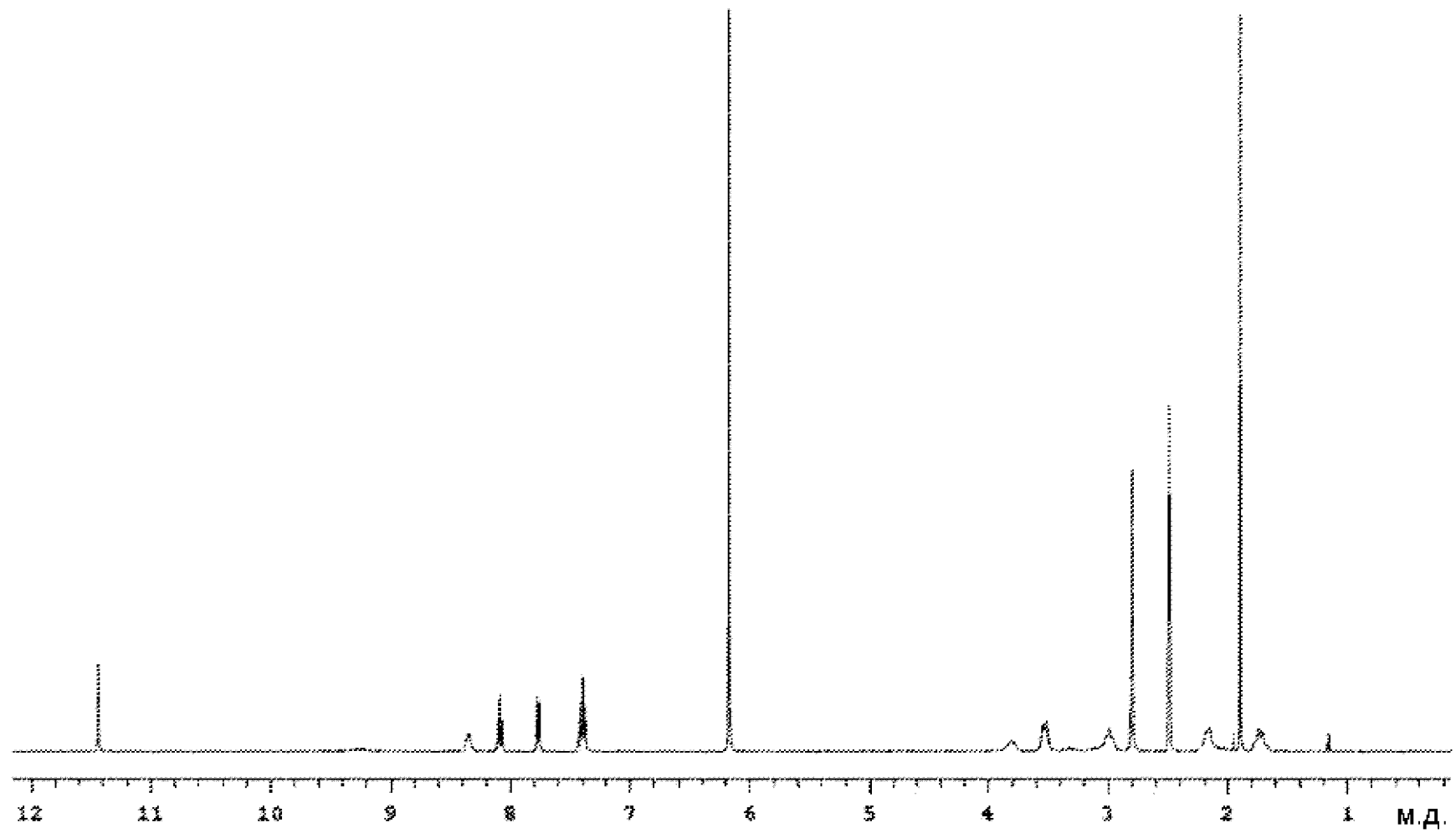
Компонент	Количество	Описание
	(мг/автоинъектор)	
Ласмидитан	50,00	Активный ингредиент
Ацетат ласмидитана	57,96	
Раствор уксусной кислоты (10%)	Достаточное количество для достижения требуемого pH	регулятор pH
Раствор гидроксида натрия (10%)	Достаточное количество для достижения требуемого pH	регулятор pH
Вода для инъекций	остальное до 1 мл	Растворитель

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы:



2. Кристаллическая форма соединения по п. 1, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, полученным с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, имеющим интенсивный пик при угле дифракции 2-тета $26,2^\circ$ в комбинации с одним или более пиками, выбранными из группы, состоящей из $20,4^\circ$, $14,0^\circ$ и $17,9^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$, соответственно).
3. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-2 с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами.
4. Фармацевтическая композиция по п. 3, где одним из вспомогательных веществ является уксусная кислота.
5. Способ лечения мигрени у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-2.
6. Применение соединения по п. 1 или его кристаллической формы по п. 2 для лечения мигрени.



Фигура 1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference X21874	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2020/040881	International filing date (<i>day/month/year</i>) 6 July 2020 (06-07-2020)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 9 July 2019 (09-07-2019)
Applicant ELI LILLY AND COMPANY		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☒ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2020/040881

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/040881

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/444 A61P25/06 C07D401/06
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018/010345 A1 (SOLIPHARMA LLC [CN]) 18 January 2018 (2018-01-18)	8,9
A	claims 1,17,21,26-28; examples 32-41	1-7, 10-20
X	----- MARKUS FÄRKKILÄ ET AL: "Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT _{1F} receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study", LANCET NEUROLOGY, vol. 11, no. 5, 1 May 2012 (2012-05-01), pages 405-413, XP055521638, GB ISSN: 1474-4422, DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70047-9 page 405 - page 407 ----- -/-	8,9



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 October 2020

Date of mailing of the international search report

28/10/2020

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rufet, Jacques

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/040881

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2018/106657 A1 (COLUCID PHARMACEUTICALS INC [US]) 14 June 2018 (2018-06-14) cited in the application Examples; page 13, line 7 - page 15, line 15; claims 1-24	1-20
A	----- WO 2011/123654 A1 (COLUCID PHARMACEUTICALS INC [US]; CARNIAUX JEAN-FRANCOIS [GB] ET AL.) 6 October 2011 (2011-10-06) cited in the application Scheme 1; examples; claims 1-19 -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2020/040881

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018010345 A1	18-01-2018	CN 108137536 A US 2019233393 A1 WO 2018010345 A1	08-06-2018 01-08-2019 18-01-2018
WO 2018106657 A1	14-06-2018	AU 2017373784 A1 BR 112019010934 A2 CA 3043772 A1 CL 2019001426 A1 CN 110291079 A CO 2019005290 A2 CR 20190251 A DO P2019000139 A EA 201991112 A1 EC SP19040190 A EP 3551617 A1 JP 2020500936 A KR 20190075130 A PE 20191134 A1 PH 12019501252 A1 TW 201833097 A US 2020087279 A1 WO 2018106657 A1	16-05-2019 01-10-2019 14-06-2018 11-10-2019 27-09-2019 31-05-2019 26-08-2019 15-08-2019 31-10-2019 30-08-2019 16-10-2019 16-01-2020 28-06-2019 02-09-2019 02-12-2019 16-09-2018 19-03-2020 14-06-2018
WO 2011123654 A1	06-10-2011	CA 2795062 A1 US 2013072524 A1 WO 2011123654 A1	06-10-2011 21-03-2013 06-10-2011

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-20

Processes an intermediates for the preparation of lasmitidan

1.1. claims: 13-20

Lasmiditan acetate, pharmaceutical composition thereof and use
