

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490458 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.06.03

(22) Дата подачи заявки
2022.09.14

(51) Int. Cl. *C07D 401/12* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07C 55/02 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(54) СОЛИ АГОНИСТА SSTR4

(31) 63/243,785

(32) 2021.09.14

(33) US

(86) PCT/US2022/076401

(87) WO 2023/044326 2023.03.23

(71) Заявитель:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Коатес Дэвид Эндрю, Ремик Дэвид
Майкл (US)

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

(57) Настоящее изобретение относится к конкретным солям (1S,5R)-(1 α ,5 α ,6 α)-N-[1,1-диметил-2-[(3-метил-2-пиридил)окси]этил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамида, к фармацевтическим композициям, содержащим упомянутые соли, к способам применения упомянутых солей для лечения физиологических расстройств и к промежуточным соединениям, используемым для синтеза солей.

A1

202490458

202490458

A1

СОЛИ АГОНИСТА SSTR4

Настоящее изобретение относится к новым солям агониста SSTR4, фармацевтическим композициям, содержащим соли, способам применения солей для лечения физиологических расстройств и промежуточным соединениям, полезным для синтеза солей.

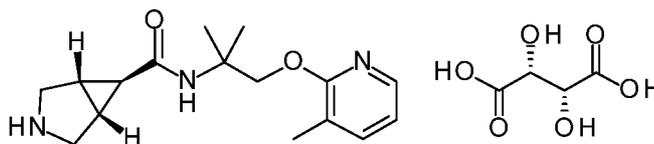
Соматостатин или фактор, ингибирующий высвобождение соматотропина (SRIF), представляет собой циклический пептид, обнаруженный в организме человека. Он широко вырабатывается в организме человека и действует как системно, так и местно, ингибируя секрецию различных гормонов, факторов роста и нейротрансмиттеров. Влияние соматостатина опосредовано семейством рецепторов, связанных с G-белком, из которых известно пять подтипов. Эти подтипы разделены на два подсемейства, первое из которых содержит SSTR2, SSTR3 и SSTR5, а второе – SSTR1 и SSTR4.

Соматостатин участвует в регуляции таких процессов, как, например, пролиферация клеток, гомеостаз глюкозы, воспаление и боль. В этом аспекте считается, что соматостатин или другие члены семейства пептидов соматостатина ингибируют ноцицептивные и воспалительные процессы посредством пути SSTR4. Был рассмотрен ряд дополнительных терапевтических областей для агонистов SSTR4 (например, см. Crider, A; *Mini Rev. Med. Chem.* 2002, 7, 213 и ссылки в этой публикации; WO 2010/059922 и ссылки в этой публикации).

В WO 2014/184275 описаны некоторые производные 3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамида, которые являются агонистами SSTR4 и полезны для профилактики или лечения медицинских расстройств, связанных с SSTR4.

Существует потребность в альтернативных твердофазных формах селективных агонистов SSTR4 с улучшенной стабильностью в эксципиентах и благоприятными свойствами текучести и объемными свойствами для производства активного фармацевтического препарата и лекарственных препаратов.

Соответственно, в данном изобретении предложено соединение формулы I:



30

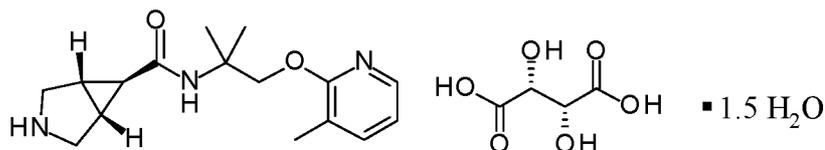
Формула I

или его гидрат.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы I, которое не является гидратом.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы I, которое является гидратом. В настоящем изобретении также предложено соединение формулы I, которое является гидратом, в котором содержание воды при температуре окружающей среды находится в диапазоне от 3% до 9% масс.

В настоящем изобретении также предложено соединение формулы Ia:



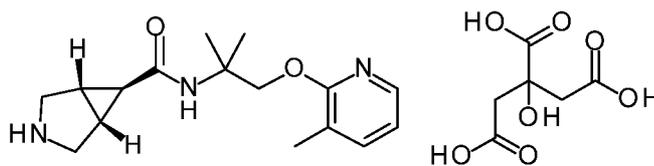
Формула Ia

10

В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение, которое представляет собой (1S,5R)-(1 α ,5 α ,6 α)-N-[1,1-диметил-2-[(3-метил-2-пиридил)окси]этил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамид L-тарترات сесквигидрат. Кроме того, в настоящем изобретении предложено соединение, которое представляет собой (1S,5R)-(1 α ,5 α ,6 α)-N-[1,1-диметил-2-[(3-метил-2-пиридил)окси]этил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамид L-тарترات сесквигидрат, который является кристаллическим.

15

В настоящем изобретении также предложено соединение формулы II:



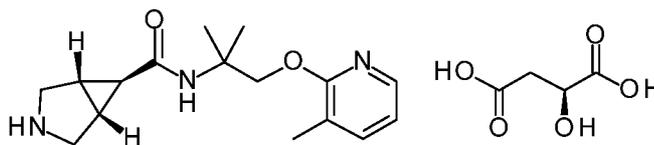
Формула II

20

В настоящем изобретении также предложено соединение, которое представляет собой (1S,5R)-(1 α ,5 α ,6 α)-N-[1,1-диметил-2-[(3-метил-2-пиридил)окси]этил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамид цитрат. Кроме того, в настоящем изобретении предложено соединение, которое представляет собой (1S,5R)-(1 α ,5 α ,6 α)-N-[1,1-диметил-2-[(3-метил-2-пиридил)окси]этил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамид цитрат, который является кристаллическим.

25

Кроме того, в настоящем изобретении предложено соединение формулы III:



Формула III

- 5 Кроме того, в настоящем изобретении также предложено соединение, которое представляет собой (1S,5R)-(1 α ,5 α ,6 α)-N-[1,1-диметил-2-[(3-метил-2-пиридил)окси]этил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамид L-малат. В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение, которое представляет собой (1S,5R)-(1 α ,5 α ,6 α)-N-[1,1-диметил-2-[(3-метил-2-
- 10 пиридил)окси]этил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамид L-малат, который является кристаллическим.

В настоящем изобретении предложена кристаллическая форма соединения формулы Ia, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой с использованием излучения CuK α , включающей пик при угле дифракции 2-тета 15,2° и один или более пиков при 10,6° и 21,9° ($\pm 0,2^\circ$ соответственно).

15

В настоящем изобретении также предложена кристаллическая форма соединения формулы II, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой с использованием излучения CuK α , включающей пик при угле дифракции 2-тета 20,8° и один или более пиков при 10,3°, 16,2° и 5,4° ($\pm 0,2^\circ$ соответственно).

20

В настоящем изобретении также дополнительно предложена кристаллическая форма соединения формулы III, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой с использованием излучения CuK α , включающей пик при угле дифракции 2-тета 18,1° и один или более пиков при 4,9° и 17,3° ($\pm 0,2^\circ$ соответственно).

25

В настоящем изобретении дополнительно предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или его гидрат, формулы Ia, формулы II или формулы III с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или эксципиентами. В конкретном варианте осуществления композиция дополнительно содержит один или более терапевтических агентов.

30

В настоящем изобретении предложен способ лечения боли у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы I или его гидрата, формулы Ia, формулы II или формулы III, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его гидрат, формулы Ia, формулы II или формулы III с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или эксципиентами. В настоящем изобретении предложен способ лечения хронической боли в спине, включая хроническую боль в пояснице, у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы I или его гидрата, формулы Ia, формулы II или формулы III, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его гидрат, формулы Ia, формулы II или формулы III с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или эксципиентами. В настоящем изобретении дополнительно предложен способ лечения нейропатической боли у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы I или его гидрата, формулы Ia, формулы II или формулы III, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его гидрат, формулы Ia, формулы II или формулы III с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или эксципиентами. В некоторых вариантах осуществления изобретения нейропатическая боль представляет собой диабетическую периферическую нейропатическую боль. В настоящем изобретении также предложен способ лечения боли, связанной с остеоартритом, у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы I или его гидрата, формулы Ia, формулы II или формулы III, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его гидрат, формулы Ia, формулы II или формулы III с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или эксципиентами.

Кроме того, в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или его гидрат, формулы Ia, формулы II или формулы III для применения в терапии. Кроме того, в данном изобретении предложено соединение формулы I или его гидрат, формулы Ia, формулы II или формулы III для применения в лечении боли. В настоящем изобретении также предложено соединение формулы I или его

гидрат, формулы Ia, формулы II или формулы III для применения в лечении хронической боли в спине, включая хроническую боль пояснице. В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение формулы I или его гидрат, формулы Ia, формулы II или формулы III для применения в лечении

5 нейропатической боли. В некоторых вариантах осуществления изобретения нейропатическая боль представляет собой диабетическую периферическую нейропатическую боль. В настоящем изобретении также предложено соединение формулы I или его гидрат, формулы Ia, формулы II или формулы III для применения в лечении боли, связанной с остеоартритом.

10 Кроме того, в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы I или его гидрата, формулы Ia, формулы II или формулы III для производства лекарственного препарата для лечения заболевания или состояния, выбранного из боли, хронической боли в спине, включая хроническую боль в пояснице, нейропатической боли и боли, связанной с остеоартритом. В некоторых

15 вариантах осуществления изобретения нейропатическая боль представляет собой диабетическую периферическую нейропатическую боль.

Данное изобретение также охватывает новые промежуточные соединения для синтеза соединения формулы I или его гидрата, а также новые способы синтеза соединения формулы I или его гидрата, формулы Ia, формулы II и формулы III.

20 Используемый в настоящем документе термин «гидрат» относится к твердому аддукту, содержащему соединение или его соль и воду, причем молекулы воды включены в кристаллическую решетку упомянутого соединения или его соли. Используемый в настоящем документе термин «сесквигидрат» относится к гидрату соединения или его соли, причем стехиометрическое соотношение воды к

25 соединению или его соли составляет 1,5 : 1.

Используемые в настоящем данном документе термины «лечение» или «лечить» включают сдерживание, замедление, остановку или обратное развитие прогрессирования или тяжести существующего симптома или расстройства.

Используемый в настоящем документе термин «пациент» относится к

30 млекопитающему, такому как мышь, морская свинка, крыса, собака или человек. Подразумевается, что предпочтительным пациентом является человек.

Используемый в настоящем документе термин «эффективное количество» относится к количеству или дозе соединения по настоящему изобретению, которое

при однократном или многократном введении пациенту обеспечивает желаемый эффект у пациента при диагностике или лечении.

Специалист в данной области может легко определить эффективное количество с помощью известных методик. При определении эффективного количества для пациента учитывают ряд факторов, включая, без ограничений:

5 биологический вид пациента; размер, возраст и общее состояние здоровья; конкретное заболевание или расстройство; степень или поражения или тяжесть заболевания или расстройства; ответ отдельного пациента; конкретное введенное соединение; режим введения; характеристики биодоступности вводимого

10 препарата; выбранный режим дозирования; применение сопутствующего лекарственного средства; и другие соответствующие обстоятельства.

Соединения настоящего изобретения предпочтительно составляют в виде фармацевтических композиций, которые вводят любым способом, обеспечивающим биодоступность соединения, включая пероральное введение.

15 Наиболее предпочтительно такие композиции предназначены для перорального введения. Такие фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области (см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Adejare, Editor, 23rd Edition, Elsevier Academic Press, 2020).

Соединения настоящего изобретения могут быть получены в соответствии с

20 приведенными ниже способами получения и примерами с применением способов, хорошо известных и признанных в данной области. Подходящие условия реакции для стадий предложенных способов получения и примеров хорошо известны в данной области техники, и соответствующие замены растворителей и совместных реагентов входят в объем знаний специалистов в данной области техники. Таким

25 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. В качестве

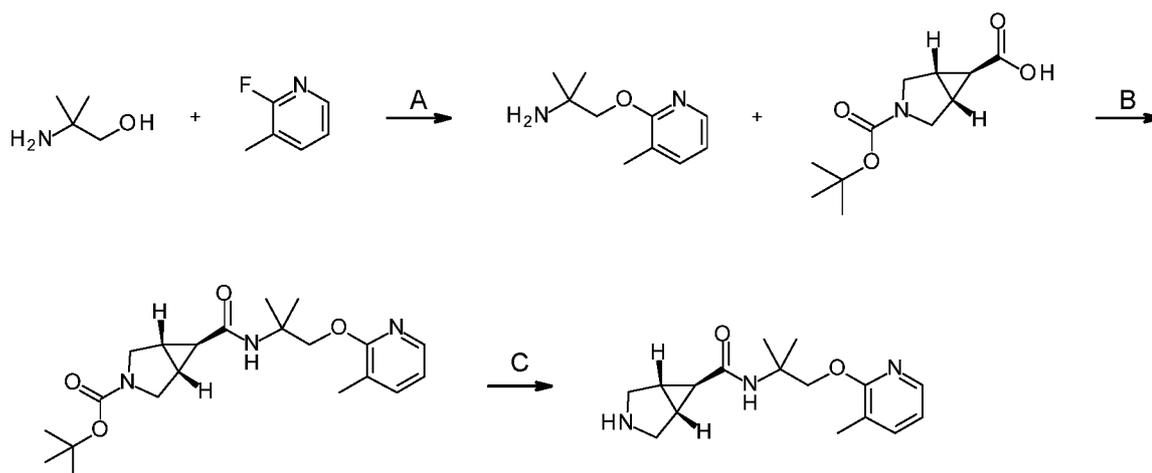
30 иллюстрации, соединения из способов получения и примеров могут быть выделены, например, посредством очистки на силикагеле, выделены напрямую посредством фильтрования или кристаллизации. Кроме того, специалистам в данной области будет понятно, что в некоторых случаях порядок, в котором вводят

фрагменты, не является критичным. Конкретный порядок стадий, необходимых для получения соединений настоящего изобретения, зависит от конкретного синтезируемого соединения, исходного соединения и относительной подвижности замещенных фрагментов и хорошо известен квалифицированному химику. Все заместители, если не указано иное, имеют значения, приведенные ранее, и все реагенты являются известными и признанными в данной области.

Некоторые сокращения определены следующим образом: APCI означает химическую ионизацию при атмосферном давлении; BOC означает *tert*-бутилоксикарбонил; «БСА» означает бычий сывороточный альбумин; «цАМФ» означает циклический аденозинмонофосфат; CTL означает контроль; DAD означает детектирование на диодной матрице; «ДХМ» означает дихлорметан; DIPEA означает N,N-диизопропилэтиламин; DMF означает N,N-диметилформамид; «ДМСО» означает диметилсульфоксид; EDTA означает этилендиаминтетрауксусную кислоту; EtOAc означает этилацетат; HATU означает 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат; HBSS означает сбалансированный солевой раствор Хэнка; HEPES означает 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновую кислоту; «ч» означает час/с; «ВЭЖХ-МС» означает высокоэффективную жидкостную хроматографическую с масс-спектрометрией; hSSTAT означает рецептор соматостатина человека; IPA означает изопропиловый спирт; «мин» означает минуту или минуты; «МС» означает масс-спектрометрию; IBMX означает 1-метил-3-(2-метилпропил)-7H-пурин-2,6-дион; m/z означает соотношение масса/заряд; МТР означает микротитровальный планшет; R_t означает время удерживания; НАДФ означает «никотиновую кислоту-адениндинуклеотидфосфат»; «комн. темп.» означает комнатную температуру; «об/мин» обозначает число оборотов в минуту; «ТРИС» означает 2-амино-2-(гидроксиэтил)пропан-1,3-диол; «СВЭЖХ» означает сверхэффективную жидкостную хроматографию; «об./об.» означает объем по объему.

30

Схема 1



На схеме 1 представлен общий способ синтеза (1S,5R)-(1 α ,5 α ,6 α)-N-[1,1-диметил-2-[(3-метил-2-пиридил)окси]этил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамиды.

На стадии А 2-метилпропан-1-ол депротонируют с помощью гидрида натрия при пониженной температуре. Затем полученный анион вступает в реакцию *in situ* с 2-фтор-3-метилпиридином при повышенной температуре с получением 2-метил-1-[(3-метил-2-пиридил)окси]пропан-2-амина. Специалистам в данной области известно, что для депротонирования 2-метилпропан-1-ола можно использовать ряд альтернативных оснований, и в альтернативном варианте осуществления реакция может быть проведена в одnoreакторном режиме с использованием более слабых оснований.

На стадии В 2-метил-1-[(3-метил-2-пиридил)окси]пропан-2-амин взаимодействует с (1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислотой в присутствии органического основания и реагента, связывающего амиды, НАТУ с получением *трет*-бутил(1R,5S,6r)-6-((2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)карбамоил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата. Специалистам в данной области известно, что для образования такого амида можно использовать множество различных связывающих амиды реагентов и органических оснований.

На окончательной стадии С *трет*-бутил(1R,5S,6r)-6-((2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)карбамоил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат подвергают удалению защитных групп ВОС с использованием микроволнового облучения в смеси метанола и воды при повышенной температуре

с получением (1S,5R)-(1 α ,5 α ,6 α)-N-[1,1-диметил-2-[(3-метил-2-пиридил)окси]этил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамида. Специалистам в данной области известны многочисленные альтернативные способы удаления защитных групп ВООС. Полный перечень таких способов можно найти, например, в Wuts, P.G.M. and
5 Greene, T.W. (2006), *Protective groups in organic synthesis*, Hoboken, N.J.: Wiley.

Способ 1 ЖХ-МС

Прибор: ЖХ-МС Thermo Scientific™ Finnigan, ВЭЖХ Surveyor DAD, MSQ Plus™, одноквадрупольный; колонка: Synergi™ Hydro-RP 100 Å, 2,5 мкм, 3 x 50 мм;
10 подвижная фаза: А = H₂O 90% + 10% CH₃CN + NH₄COOH 10 мМ, В = CH₃CN 90% + H₂O 10% + NH₄COOH 10 мМ; градиент: 0,0 мин 0% В → 4,00 мин 100% В → 5,30 мин 100% В → 5,50 мин 0% В → 6,00 мин 0% В; скорость потока: 1,2 мл/мин; детектирование: УФ 254 нм; источник ионов: АРСІ+/ АРСІ-.

15

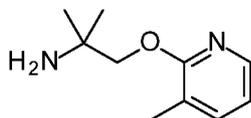
Способ 2 ЖХ-МС

Способ 2 ЖХ-МС. Прибор: ЖХ-МС Waters Acquity® ВЭЖХ System DAD, SQD одноквадрупольный; колонка: ВЕН С18 1,7 мкм 2,1 x 50 мм, темп. 35 °С;
подвижная фаза: А = H₂O 90% + 10% CH₃CN + NH₄COOH 5 ммоль, В = CH₃CN 90% + H₂O 10%; градиент: 0,0 мин 0% В → 1,20 мин 100% В → 1,45 мин 100% В →
20 1,55 мин 0% В → 1,75 мин 0% В; скорость потока: 0,70 мл/мин; детектирование: УФ 254 нм; детектирование: SQD одноквадрупольный; источник ионов: ЭР+/ЭР-; диапазон сканирования: 90–900 а.е.м.

Получение 1

25

2-Метил-1-[(3-метил-2-пиридил)окси]пропан-2-амин



30

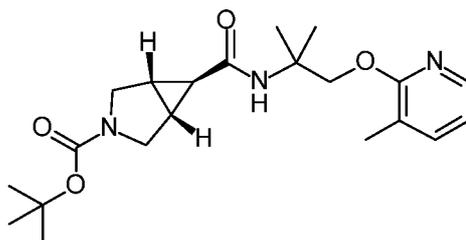
2-Амино-2-метилпропан-1-ол (11 мл, 118,8 ммоль) растворяют в диоксане (20 мл) и частями добавляют гидрид натрия (60% суспензия в минеральном масле, 5,0 г, 124,7 ммоль) при 0 °С, а через 15 мин добавляют 2-фтор-3-метилпиридин (3 мл, 29,7 ммоль). Полученную смесь нагревают при 100 °С в течение 1 ч. Реакцию

разбавляют ДХМ и промывают водой. Органический слой отделяют, высушивают и выпаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (5,1 г, 95%), которое используют как есть. ВЭЖХ-МС (способ 1): $R_t = 1,78$ мин, МС (APCI): $m/z = 181$ (M+H)⁺.

5

Получение 2

трет-Бутил (1R,5S,6r)-6-((2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)карбамоил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат



10

2-Метил-1-[(3-метил-2-пиридил)окси]пропан-2-амин (5,1 г, 28,3 ммоль), HATU (10,8 г, 28,3 ммоль) и DIPEA (15,5 г, 56,589 ммоль) добавляют к (1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоте (6,4 г, 28,3 ммоль) (в продаже от компаний ACBR или WuXi AppTec) в DMF (10 мл) и продолжают перемешивание в течение 3 ч. Летучие вещества выпаривают при пониженном давлении. Добавляют EtOAc и реакционную смесь промывают насыщенным раствором NaHCO₃, а затем соевым раствором. Органический слой отделяют с помощью картриджа для фазового разделения и выпаривают растворитель с получением остатка, который очищают методом флэш-хроматографии (элюент 20–50% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (8,4 г, 76%). ВЭЖХ-МС (способ 1): $R_t = 3,30$ мин, МС (APCI): $m/z = 390$ (M+H)⁺.

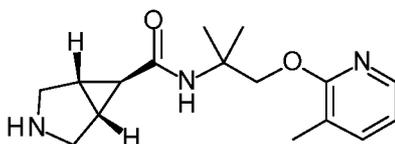
15

20

Получение 3

(1S,5R)-(1 α ,5 α ,6 α)-N-[1,1-Диметил-2-[(3-метил-2-пиридил)окси]этил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамид

25

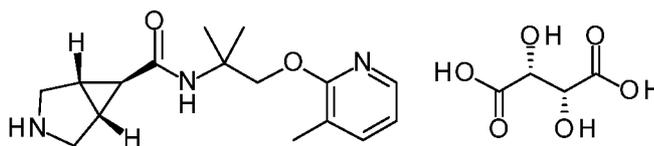


5 *трет*-Бутил(1R,5S,6r)-6-((2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)карбамоил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (13 г, 33,4 ммоль) суспендируют в метаноле/воде 1 : 1 об./об. (35 мл/35 мл), разделяют на 7 равных серий и нагревают при микроволновом облучении (150 °C) в течение 70 мин. Растворители удаляют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают методом флэш-хроматографии (элюент 100% ДХМ – 93 : 7 : 0,7 ДХМ/метанол/ NH_3), с получением указанного в заголовке соединения (7,0 г, 72%). ВЭЖХ-МС (способ 2): $R_t = 0,68$ мин, МС (ИЭР+): $m/z = 290$ (M+H)⁺.

10

Получение 4

(1S,5R)-(1 α ,5 α ,6 α)-N-[1,1-Диметил-2-[(3-метил-2-пиридил)окси]этил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамид L-тарtrate



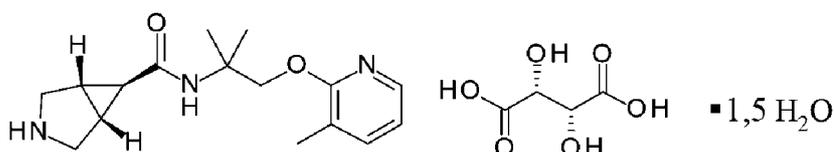
15

К (1S,5R)-(1 α ,5 α ,6 α)-N-[1,1-диметил-2-[(3-метил-2-пиридил)окси]этил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамиду (5,5 г, 18,4 ммоль) добавляют IPA (68 мл) и воду (2 мл). Смесь нагревают до 65 °C, после чего происходит растворение. Затем к раствору добавляют L-винную кислоту (2,86 г, 19,1 ммоль) в IPA (34 мл) и воду (1,5 мл). Затем раствор оставляют для охлаждения до комн. темп. в течение ночи. Полученное белое твердое вещество выделяют вакуумной фильтрацией и промывают ледяным IPA (20 мл) с получением указанного в заголовке соединения (5,7 г, 70%).

25

Пример 1

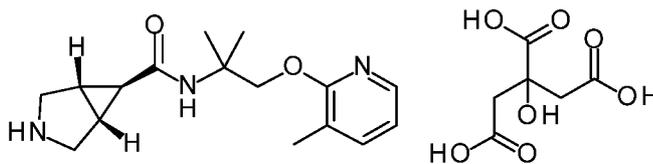
Кристаллический (1S,5R)-(1 α ,5 α ,6 α)-N-[1,1-диметил-2-[(3-метил-2-пиридил)окси]этил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамид L-тарtrate сесквигидрат



(1S,5R)-(1 α ,5 α ,6 α)-N-[1,1-Диметил-2-[(3-метил-2-пиридил)окси]этил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамид L-тарtrat (60 г, 136,5 ммоль) переносят в аппарат реактора объемом 250 мл и добавляют ТГФ/воду 95 : 5 об./об. до объема 5 225 мл. Смесь нагревают до 60 °С и добавляют воду в аликвотами по 1 мл для полного растворения исходного материала (всего 8 мл воды). Реактор оставляют для охлаждения естественным образом и смесь оставляют для перемешивания при комн. темп. в течение выходных. Полученные кристаллы выделяют вакуумной 10 фильтрацией и сушат на воздухе в течение нескольких дней. Полученное твердое вещество просеивают с получением указанного в заголовке соединения (42,3 г, 66%).

Пример 2

Кристаллический (1S,5R)-(1 α ,5 α ,6 α)-N-[1,1-диметил-2-[(3-метил-2-пиридил)окси]этил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамид цитрат

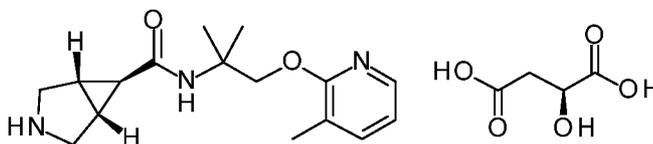


15

(1S,5R)-(1 α ,5 α ,6 α)-N-[1,1-Диметил-2-[(3-метил-2-пиридил)окси]этил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамид (10,8 г, 33 ммоль) растворяют в абсолютном этаноле (200 мл) при перемешивании при 300 об/мин при 60 °С. Этот 20 раствор фильтруют через нейлоновый фильтр 0,65 мкм, чтобы получить чистый раствор. Раствор перемешивают в течение 5 мин, после чего происходит осаждение твердого вещества. Получают раствор лимонной кислоты (7,06 г, 36 ммоль), растворенный в абсолютном этаноле (60 мл) при 60 °С. Раствор лимонной кислоты медленно добавляют при 60 °С. Смесь фильтруют через шприцевый фильтр 25 0,45 мкм при 60 °С. Затем нагревание прекращают, смесь перемешивают при 500 об/мин и постепенно охлаждают до комн. темп. После полного уравнивания до комн. темп. получают очень плотную белую суспензию (кек). Колбу промывают абсолютным этанолом (5 x 10 мл), чтобы смыть кек. Твердый кек выделяют на нейлоновой мембране в условиях вакуума, сушат в 30 атмосфере азота, затем в течение ночи при 70 °С в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (16,8 г, 98%).

Пример 3

Кристаллический (1S,5R)-(1 α ,5 α ,6 α)-N-[1,1-диметил-2-[(3-метил-2-пиридил)окси]этил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамид L-малат



5

(1S,5R)-(1 α ,5 α ,6 α)-N-[1,1-Диметил-2-[(3-метил-2-пиридил)окси]этил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамид (25 г, 88 ммоль) добавляют к 100 мл изопропанола при перемешивании при ~400 об/мин. Образец нагревают до 60 °С. Затем добавляют 14,6 мл раствора L-яблочной кислоты в воде (109 ммоль). Образуется прозрачный желтоватый раствор. Раствор охлаждают до комн. темп. Наблюдается промасливание, поэтому разделение фаз выпаривают досуха в потоке азота. Твердый остаток суспендируют в ацетоне и воде для перекристаллизации при 55 °С. Материал, эквивалентный 25 г свободного основания, подвергают перекристаллизации в 200 мл ацетона и 15 мл воды (всего 215 мл растворителя). Твердое вещество выделяют из аппарата реактора при комн. темп. с помощью воронки Бюхнера при пониженном давлении. Белый кек промывают ацетоном и сушат при 50 °С в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (21 г, 57%).

20

Способ 1 рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD)

Дифрактограммы XRPD кристаллических твердых веществ получают на рентгеновском порошковом дифрактометре Bruker D8 Endeavor, оснащенном источником CuK α (1,5418Å) и детектором Lynxeye™, работающем при 40 кВ и 40 мА. Образец сканируют в диапазоне от 4 до 42 2 θ ° с шагом 0,009 2 θ ° и скоростью сканирования 0,5 секунды/шаг, с использованием отверстия первичной щели 0,3° и отверстия PSD 3,9°. Сухой порошок помещают на кварцевый держатель образца и обеспечивают гладкую поверхность с помощью предметного стекла. Дифрактограммы кристаллических форм записывали при температуре и относительной влажности окружающей среды. Положения пиков кристалла определяли при помощи MDI-Jade после полного сдвига дифрактограммы

30

относительно внутреннего стандарта NIST 675 с пиками при 8,853 и 26,774 $2\theta^\circ$. В области 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 эффектов предпочтительной ориентации интенсивности пиков являются переменными, но положения характеристических пиков полиморфа не меняются. См., например, The United States Pharmacopeia #23, National Formulary #18, стр. 1843–1844, 1995. Кроме того, в области кристаллографии хорошо известно, что для любой данной кристаллической формы угловые положения пиков могут незначительно изменяться. Например, положения пиков могут смещаться вследствие изменения температуры, при которой анализируют образец, смещения образца или наличия или отсутствия внутреннего стандарта. В данном случае погрешность положения пика, составляющая $\pm 0,2 2\theta^\circ$, учитывает данные возможные изменения, не препятствуя точному определению указанной кристаллической формы. Подтверждение кристаллической формы может быть сделано на основании любой уникальной комбинации отличительных пиков.

Способ 2 рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD)

Дифрактограммы XRPD кристаллических твердых веществ получают на рентгеновском порошковом дифрактометре Bruker D4 Endeavor, оснащенном источником $\text{CuK}\alpha$ (1,5418 Å) и детектором Vantec™, работающем при 35 кВ и 50 мА. Образец сканируют в диапазоне от 4 до 40 $2\theta^\circ$ с шагом 0,008 $2\theta^\circ$ и скоростью сканирования 0,5 секунды/шаг, с использованием дивергенции 1,0 мм, фиксированной антирассеивающей щели 6,6 мм и щели детектора 11,3 мм. Сухой порошок помещают на кварцевый держатель образца и обеспечивают гладкую поверхность с помощью предметного стекла. Дифрактограммы кристаллических форм записывали при температуре и относительной влажности окружающей среды. Положения пиков кристалла определяли при помощи MDI-Jade после полного сдвига дифрактограммы относительно внутреннего стандарта NIST 675 с пиками при 8,853 и 26,774 $2\theta^\circ$. В области 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 эффектов предпочтительной ориентации интенсивности пиков являются переменными, но положения характеристических пиков полиморфа не меняются. См., например, The United States Pharmacopeia #23, National Formulary #18, стр.

5 1843–1844, 1995. Кроме того, в области кристаллографии хорошо известно, что для любой данной кристаллической формы угловые положения пиков могут незначительно изменяться. Например, положения пиков могут смещаться вследствие изменения температуры, при которой анализируют образец, смещения образца или наличия или отсутствия внутреннего стандарта. В данном случае
10 погрешность положения пика, составляющая $\pm 0,2 \ 2\theta^\circ$, учитывает данные возможные изменения, не препятствуя точному определению указанной кристаллической формы. Подтверждение кристаллической формы может быть сделано на основании любой уникальной комбинации отличительных пиков.

15

XRPD примера 1

Для примера 1 использовали способ XRPD 1. Полученный образец примера 1 характеризуется дифрактограммой XRPD с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$ как содержащий дифракционные пики (значения 2-тета), как описано в таблице 1 ниже, и, в частности, содержащий пик при угле дифракции 2-тета – $15,2^\circ$ и один или более
20 пиков при $10,6^\circ$ и $21,9^\circ$; с допуском на углы дифракции $0,2$ градуса.

Таблица 1. Пики порошковой рентгеновской дифракции примера 1

Пример 1		
Пик	Угол ($^{\circ}2$ -тета) $\pm 0,2^{\circ}$	Относительная интенсивность (% от самого интенсивного пика)
1	8,2	9,6%
2	10,6	16,3%
3	12,6	11,1%
4	12,9	13,7%
5	13,5	18,9%
6	14,6	21,2%
7	15,0	39,0%
8	15,2	100,0%
9	15,8	26,4%
10	16,2	22,9%
11	16,5	8,5%
12	17,6	39,6%
13	17,9	30,5%
14	18,4	40,7%
15	18,6	21,2%
16	19,5	46,8%
17	20,7	15,0%
18	21,3	33,3%
19	21,9	77,4%
20	22,9	27,3%

XRPD примера 2

- 5 Для примера 2 использовали способ XRPD 2. Полученный образец примера 2 характеризуется дифрактограммой XRPD с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$ как содержащий дифракционные пики (значения 2-тета), как описано в таблице 2 ниже, и, в частности, содержащий пик при угле дифракции 2-тета – $20,8^{\circ}$ и один или более пиков при $10,3^{\circ}$, $16,2^{\circ}$ и $5,4^{\circ}$, с допуском на углы дифракции $0,2$ градуса.

Таблица 2. Пики порошковой рентгеновской дифракции примера 2

Пример 2		
Пик	Угол ($^{\circ}$ 2-тета) \pm 0,2 $^{\circ}$	Относительная интенсивность (% от самого интенсивного пика)
1	5,4	53,70%
2	8,1	11,00%
3	9,1	9,70%
4	10,3	60,00%
5	16,2	56,40%
6	19,9	22,40%
7	20,8	100,00%
8	21,5	14,00%
9	22,1	21,10%
10	24,5	42,80%

XRPD примера 3

- 5 Для примера 3 использовали способ XRPD 2. Полученный образец примера 3 характеризуется дифрактограммой XRPD с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$ как содержащий дифракционные пики (значения 2-тета), как описано в таблице 3 ниже, и, в частности, содержащий пик при угле дифракции 2-тета – 18,1 $^{\circ}$ и один или более пиков при 4,9 $^{\circ}$ и 17,3 $^{\circ}$, с допуском на углы дифракции 0,2 градуса.

Таблица 3. Пики порошковой рентгеновской дифракции примера 3

Пример 3		
Пик	Угол ($^{\circ}2\text{-тета}$) $\pm 0,2^{\circ}$	Относительная интенсивность (% от самого интенсивного пика)
1	4,9	72,10%
2	14,9	100,00%
3	16,9	6,40%
4	17,3	11,00%
5	18,1	33,70%
6	19,3	10,90%
7	19,7	18,90%
8	20,6	17,70%
9	21,0	4,70%
10	23,9	15,00%

Анализ на содержание цАМФ

- 5 Активация рецептора SSTR4 (связанного с G) вызывает ингибирование внутриклеточного цАМФ после стимуляции форсколином, что может быть количественно определено с помощью подходящего набора реактивов и соответствующего сканера для планшетов. Эту методику используют для характеристики фармакологических эффектов агонистов рецептора SSTR4 с
- 10 помощью клеток H4, экспрессирующих hSSTR4. Соединение растворяют и разбавляют в ДМСО. Конечный тест-раствор содержит 1% ДМСО. Стандарт цАМФ (набор Lance™ cAMP 384; PerkinElmer, кат. № AD0264) получают в аналитическом буфере (HBSS с 0,1% БСА, 5 мМ HEPES, 0,5 М IBMX, pH 7,4), содержащем 1% ДМСО, а стандартную кривую цАМФ включают по меньшей мере
- 15 в один планшет. Клетки центрифугируют и суспендируют в аналитическом буфере (включая разбавленное в соотношении 1 : 100 антитело Alexa Fluor®). Для анализа 5 мкл клеточной суспензии (примерно 5000 клеток/лунку), включая антитело Alexa Fluor® (разбавленное в соотношении 1 : 100), добавляют в 384-луночный микротитровальный планшет МТР, за исключением одной строки или колонки (в
- 20 зависимости от расположения планшета), которую отводят для стандартной

кривой. Затем добавляют 2 мкл образца соединения для построения кривой концентрация-эффект (например, от 1×10^{-5} М до 6×10^{-10} М), обычно в трех повторностях. Каждый анализ содержит инкубации с контролем – несущей средой вместо соединения в качестве контролей для неингибированного образования цАМФ (100% СТЛ; «высокие значения») и инкубации с 1 мкМ соматостатина в качестве контролей для полного ингибирования и фона (0% СТЛ; «низкие значения»). После приблизительно 10–15 мин инкубации добавляют 3 мкл форсколина (растворенного в ДМСО, конечная концентрация 15 мкМ). Затем планшеты кратко встряхивают и инкубируют в течение 60 мин при комн. темп.

10 Через 60 мин во все лунки добавляют по 10 мкл смеси для детектирования с последующим дополнительным периодом инкубации 1 ч. Планшеты считывают в подходящем сканере для планшетов. Анализ данных основан на «соотношении» измерений флуоресценции с временным разрешением донорного и акцепторного флуорофора (Пр.: 320 нм; Em1: 665 нм; Em2: 615 нм; соотношение 665/615). Из

15 этого соотношения концентрации цАМФ рассчитывают по стандартной кривой, а EC_{50} оценивают с помощью программы подгонки кривой по методу наименьших квадратов. Свободное основание из примеров 1, 2 и 3 тестируют по существу, как описано выше.

20 **Таблица 4.** EC_{50} примеров 1, 2 и 3 (свободное основание)

Пример	EC_{50} (нМ) агонизма SSTR4
1, 2 и 3 (свободное основание)	3,7

Как показано в таблице 4, примеры 1, 2 и 3 после растворения до их форм свободного основания являются агонистами SSTR4.

Селективность

25 В конкурентных экспериментах тестируемое соединение, которое не мечено, конкурирует со связывающим сайтом меченого лиганда. Вытеснение меченого лиганда тестируемым соединением приводит к уменьшению сигнала. Для экспериментов по связыванию используют 200 мкл гомогената мембраны с одним из следующих количеств белка: hSSTR1 (40 мкг/лунка); hSSTR2 (25 мкг/лунка);

30 hSSTR3 (1,5 мкг/лунка); hSSTR4 (0,5 мкг/лунка); hSSTR5 (25 мкг/лунка). Гомогенат инкубируют с 0,05 нМ радиолиганда ([3-125I-Туг]-соматостатина-(1-14)) в

дополнение к возрастающим концентрациям тестируемого соединения или несущей среды (100% связывания) в общем объеме 250 мкл с использованием буфера Нерес (10 мМ, EDTA 1 мМ, MgCl₂ 5 мМ, pH 7,6, БСА 0,5%, Vasitracin 0,003%, DMSO 1%) в течение 180 мин при комн. темп. Инкубацию заканчивают
 5 фильтрацией охлажденным льдом NaCl 0,9% через стекловолоконные фильтры марки GF/B, обработанные полиэтиленимином (0,3%), с помощью сборщика клеток. Связанную с белком радиоактивность измеряют в подходящем сканере. Неспецифическое связывание определяют как радиоактивность, связанную в
 10 присутствии 1 мкМ соматостатина-14 в течение периода инкубации. Анализ кривых концентрация-связывание выполняют с помощью автоматизированного метода подгонки кривых с помощью наименьших квадратов с использованием модели одного сайта связывания с рецептором.

Таблица 5. Селективность примеров 1, 2 и 3 (свободное основание)

Пример	SSTR4 связывание K _i (нМ)	SSTR1 связывание K _i (нМ)	SSTR2 связывание K _i (нМ)	SSTR3 связывание K _i (нМ)	SSTR5 связывание K _i (нМ)
1, 2 и 3 (свободное основание)	39,9	> 9148	> 9603	> 8618	> 9863

15

Как показано в таблице 5, примеры 1, 2 и 3 после растворения до их форм свободного основания селективно связываются с SSTR4 по сравнению с SSSTR1, SSSTR2, SSSTR3 и SSSTR5.

20

Исследование стабильности

Таблетки-прототипы (1S,5R)-(1 α ,5 α ,6 α)-N-[1,1-диметил-2-[(3-метил-2-пиридил)окси]этил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксиамида (таблетка А), примера 1 (таблетка В) и пример 3 (таблетка С) получали с помощью составов, представленных в таблицах 6, 7 и 8 соответственно.

25

Таблица 6. Состав таблетки А

Материал	% масс./масс.
----------	---------------

(1S,5R)-(1 α ,5 α ,6 α)-N-[1,1-Диметил-2-[(3-метил-2-пиридил)окси]этил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамид	50,00
Микрокристаллическая целлюлоза	42,00
Кроскармеллоза натрия	5,00
Стеарилфумарат натрия	3,00
Всего	100

Таблица 7. Состав таблетки В

Материал	% масс./масс.
Пример 1	65,00
Микрокристаллическая целлюлоза	26,50
Кроскармеллоза натрия	5,00
Стеарилфумарат натрия	3,50
Всего	100

Таблица 8. Состав таблетки С

Материал	% масс./масс.
Пример 3	65,00
Микрокристаллическая целлюлоза	26,50
Кроскармеллоза натрия	5,00
Стеарилфумарат натрия	3,50
Всего	100

5

Таблетки подвергали испытаниям стабильности в соответствии с рекомендациями ИСН с использованием условий ускоренного хранения (40 °С/75% ОВ) в течение 1, 2, 4, 8 и 12 недель).

Для хроматографического анализа одну таблетку растворяют в соотношении 50/50 в подвижной фазе А/подвижной фазе В (см. условия ВЭЖХ-хроматографии ниже) для получения концентрации образца около 0,2 мг/мл в виде (1S,5R)-(1 α ,5 α ,6 α)-N-[1,1-диметил-2-[(3-метил-2-пиридил)окси]этил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамид (свободного основания). Затем образец анализируют методом ВЭЖХ-хроматографии (XBridge™ ВЕН С18, 2,5 мкм, 4,6 мм

10

- х 75 мм ВД; подвижная фаза: А = Н₂О 99,9% + 0,1% ТФА, В = 99,9% СН₃СН + 0,1% ТФА; градиент: 0,0 мин 5% В → 12,1 мин 70% В → 13,0 мин 95% В → 16,0 мин 95% В → 16,1 мин 5% В → 20,0 мин 5% В; скорость потока: 1,5 мл/мин; температура колонки: 30 °С; детектирование: УФ 220 нм; введенный объем: 10 мкл;
- 5 температура автодозатора: температура окружающей среды). Для каждого исследуемого образца составляли отдельные стандартные кривые.

В таблице 9 показан процент общих родственных примесей (TRS), образовавшихся в процессе испытания стабильности.

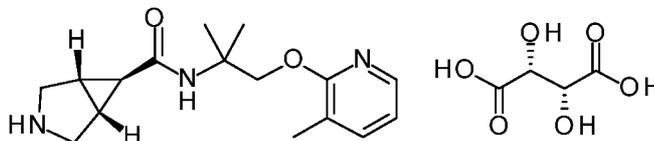
- 10 **Таблица 9.** Профили примесей для таблеток А, В и С (условия хранения: 40 °С/75% ОВ).

Время (недели)	Таблетка А TRS (%)	Таблетка В TRS (%)	Таблетка С TRS (%)
1	0,33	0,00	0,00
2	0,55	0,00	0,00
4	1,40	0,18	0,21
8	2,56	0,09	0,30
12	3,08	0,07	0,71

- 15 Результаты показывают, что L-тарtratная соль (пример 1, таблетка В) и L-малатная соль (пример 3, таблетка С) обладают улучшенной стабильностью в эксципиентах в условиях ускоренного хранения по сравнению с их соответствующим свободным основанием. Кроме того, результаты показывают, что L-тарtratная соль (пример 1, таблетка В) обладает улучшенной стабильностью в эксципиентах по сравнению с L-малатной солью (пример 3, таблетка С).

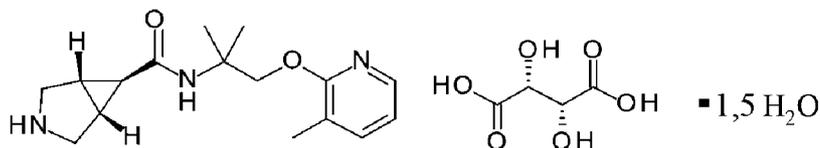
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы:

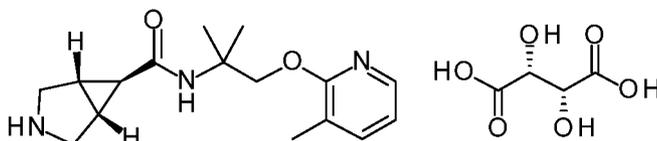


или его гидрат.

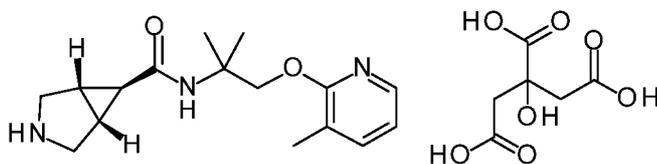
2. Соединение по п. 1, представляющее собой гидрат.
 3. Соединение по п. 1 или п. 2, представляющее собой гидрат, причем содержание воды при температуре окружающей среды находится в диапазоне от 3% до 9% масс.
 4. Соединение по любому из пп. 1–3, представляющее собой:



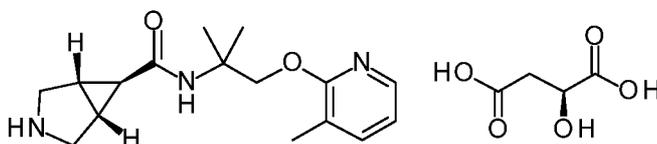
5. Соединение по п. 4, представляющее собой кристаллическое соединение.
 6. Соединение по п. 1, представляющее собой:



7. Соединение формулы:



8. Соединение по п. 7, представляющее собой кристаллическое соединение.
 9. Соединение формулы:



10. Соединение по п. 9, представляющее собой кристаллическое соединение.
11. Соединение по п. 4, представляющее собой кристаллическое соединение и характеризующееся порошковой рентгеновской дифрактограммой с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, включающей пик при угле дифракции 2-тета $15,2^\circ$ и один или более пиков при $10,6^\circ$ или $21,9^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$ соответственно).
12. Соединение по п. 7, представляющее собой кристаллическое соединение и характеризующееся порошковой рентгеновской дифрактограммой с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, включающей пик при угле дифракции 2-тета $20,8^\circ$ и один или более пиков, выбранных при $10,3^\circ$, $16,2^\circ$ или $5,4^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$ соответственно).
13. Соединение по п. 9, представляющее собой кристаллическое соединение и характеризующееся порошковой рентгеновской дифрактограммой с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, включающей пик при угле дифракции 2-тета $18,1^\circ$ и один или более пиков при $4,9^\circ$ или $17,3^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$ соответственно).
14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–13 с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или эксципиентами.
15. Способ лечения боли у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1–13 или фармацевтической композиции по п. 14.
16. Способ лечения хронической боли в спине у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1–13 или фармацевтической композиции по п. 14.
17. Способ лечения нейропатической боли у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1–13 или фармацевтической композиции по п. 14.

18. Способ по п. 17, в котором нейропатическая боль представляет собой диабетическую периферическую нейропатическую боль.
19. Способ лечения боли, связанной с остеоартритом, у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1–13 или фармацевтической композиции по п. 14.
20. Соединение по любому из пп. 1–13 для применения в терапии.
21. Соединение по любому из пп. 1–13 для применения при лечении боли.
22. Соединение по любому из пп. 1–13 для применения при лечении хронической боли в спине.
23. Соединение по любому из пп. 1–13 для применения при лечении нейропатической боли.
24. Соединение для применения по п. 23, причем нейропатическая боль представляет собой диабетическую периферическую нейропатическую боль.
25. Соединение по любому из пп. 1–13 для применения при лечении боли, связанной с остеоартритом.