



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2005140652/04, 26.05.2004

(30) Приоритет: 27.05.2003 US 60/473,423

(43) Дата публикации заявки: 20.04.2006 Бюл. № 11

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 27.12.2005(86) Заявка РСТ:
US 2004/016602 (26.05.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/106279 (09.12.2004)Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Г.Б. Егоровой(71) Заявитель(и):
ТЕРЕВАНС, ИНК. (US)(72) Автор(ы):
СТЕРГИАДЕС Иоанна (US),
ЙОСТ Эдвард (US),
ХАББАРД Кристин (US),
ЧЖАН Вэйцзянь (US)(74) Патентный поверенный:
Егорова Галина Борисовна

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА АГОНИСТА БЕТТА2-АДРЕНЕРГИЧЕСКОГО РЕЦЕПТОРА

(57) Формула изобретения

1. Кристаллический N-{2-[4-((R)-2-гидрокси-2-фенилэтиламино)фенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(3-формамидо-4-гидроксифенил)этиламинмоногидрохлорид.

2. Соединение по п.1, которое характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей два или несколько дифракционных пиков при значениях 2θ , выбранных из группы, состоящей из $6,00 \pm 0,2$, $7,99 \pm 0,2$, $9,98 \pm 0,2$, $15,98 \pm 0,2$, $24,05 \pm 0,2$, $24,53 \pm 0,2$, $25,35 \pm 0,2$, $26,08 \pm 0,2$, $26,77 \pm 0,2$, $28,13 \pm 0,2$, $34,31 \pm 0,2$ и $38,49 \pm 0,2$.

3. Соединение по п.1, которое характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей два или несколько дифракционных пиков при значениях 2θ , выбранных из группы, состоящей из $15,98 \pm 0,2$, $24,05 \pm 0,2$, $26,08 \pm 0,2$ и $28,13 \pm 0,2$.

4. Соединение по п.1, которое характеризуется порошковой рентгенограммой с положениями пиков, которые по существу соответствуют положениям пиков порошковой рентгенограммы, представленной на фиг.1.

5. Соединение по п.1, имеющее инфракрасный спектр поглощения с характерными полосами поглощения при приблизительно 699, 788, 810, 827, 875, 970, 1026, 1056, 1080, 1101, 1213, 1296, 1374, 1441, 1546, 1596, 1660, 3371 и 3553 см^{-1} .

6. Соединение по п.1, которое характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, на которой представлена точка (начала) эндотермического теплового потока при приблизительно 200°C .

7. Соединение по п.1, которое характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, на которой присутствует эндотермический характеристический показатель

между приблизительно 95°C и 115°C и точка (начало) эндотермического теплового потока при приблизительно 200°C.

8. Соединение по п.1, которое характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, которая по существу соответствует представленной на фиг.2.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-8 и фармацевтически приемлемый носитель.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, которая дополнительно содержит терапевтически эффективное количество одного или нескольких других терапевтических средств.

11. Фармацевтическая композиция по п.9, которую составляют для введения путем ингаляции.

12. Комбинация, включающая соединение по любому из пп.1-8 и одно или несколько других терапевтических средств.

13. Комбинация по п.12, в которой другое терапевтическое средство представляет собой кортикостероид, антихолинергическое средство или ингибитор PDE4.

14. Комбинация, включающая соединение по любому из пп.1-8 и флутиказонпропионат, S-фторметилловый эфир 6,9-дифтор-11-гидрокси-16-метил-17-[(4-метил-1,3-тиазол-5-карбонил)окси]3-оксоандроста-1,4-диен-17-карботионовой кислоты или S-фторметилловый эфир 6,9-дифтор-17-[2-фуранилкарбонил)окси]-11-гидрокси-16-метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17-карботионовой кислоты.

15. Способ получения соединения по п.1, включающий стадии:

(а) растворения N-{2-[4-((R)-2-гидрокси-2-фенилэтиламино)фенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(3-формамидо-4-гидроксифенил)этиламина в полярном растворителе с получением первого раствора; и

(b) добавления от приблизительно 0,9 до приблизительно 1 молярного эквивалента соляной кислоты с получением второго раствора, из которого образуется соединение по п.1.

16. Способ получения соединения по п.1, включающий стадии:

(а) растворения N-{2-[4-((R)-2-гидрокси-2-фенилэтиламино)фенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(3-формамидо-4-гидроксифенил)этиламина в полярном растворителе с получением первого раствора; и

(b) добавления молярного избытка водного раствора неорганического хлорида при значении pH от приблизительно 5 до приблизительно 6 с получением второго раствора, из которого образуется соединение по п.1.

17. Способ получения соединения по п.1, включающий стадии:

(а) получения водной суспензии N-{2-[4-((R)-2-гидрокси-2-фенилэтиламино)фенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(3-формамидо-4-гидроксифенил)этиламиндигидрохлорида; и

(b) выделения из суспензии соединения по п.1 путем фильтрации и сушки.

18. Способ получения соединения по п.1, включающий стадии:

(а) растворения гидрохлоридной соли N-{2-[4-((R)-2-гидрокси-2-фенилэтиламино)фенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(3-формамидо-4-гидроксифенил)этиламина, содержащей от приблизительно 1 до приблизительно 2 эквивалентов HCl на моль свободного основания, в полярном растворителе с получением первого раствора; и

(b) добавления полярного растворителя с получением второго раствора, из которого образуется соединение по п.1.

19. Соединение по любому из пп.1-8 для применения в консервативной терапии.

20. Применение соединения по любому из пп.1-8 при производстве лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, ассоциированного с активностью β 2-адренергического рецептора, у млекопитающего.

21. Применение по п.20, где заболевание или состояние представляет собой болезнь легких.

22. Применение по п.21, где болезнь легких представляет собой астму или хроническое обструктивное заболевание легких.

23. Способ лечения заболевания или состояния, ассоциированного с активностью β 2-

адренергического рецептора, у млекопитающего, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-8.

24. Способ по п.23, где заболевание или состояние представляет собой болезнь легких.

25. Способ по п.24, где болезнь легких представляет собой астму или хроническое обструктивное заболевание легких.

26. Способ по п.23, который дополнительно включает введение терапевтически эффективного количества одного или нескольких других терапевтических средств.

27. Способ по п.26, где другое терапевтическое средство представляет собой кортикостероид, антихолинергическое средство или ингибитор PDE4.

28. Способ по п.26, где другое терапевтическое средство представляет собой флутиказонпропионат, S-фторметилловый эфир 6,9-дифтор-11-гидрокси-16-метил-17-[(4-метил-1,3-тиазол-5-карбонил)окси]3-оксоандроста-1,4-диен-17-карботионовой кислоты или S-фторметилловый эфир 6,9-дифтор-17-[2-фуранилкарбонил)окси]- 11-гидрокси-16-метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17-карботионовой кислоты.