

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 016580

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2012.06.29

(51) Int. Cl. C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)

(21) Номер заявки
200801691

(22) Дата подачи заявки
2007.02.08

(54) СОЛЬ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ 1-[2-(2-ХЛОР-4-{[(R)-2-ГИДРОКСИ-2-(8-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-5-ИЛ)ЭТИЛАМИНО]МЕТИЛ}-5-МЕТОКСИФЕНИЛКАРБАМОИЛ]ЭТИЛ]ПИПЕРИДИН-4-ИЛОВОГО ЭФИРА БИФЕНИЛ-2-ИЛКАРБАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНЫХ РАССТРОЙСТВ

(31) 0602778.3

(56) WO-A-2004074246

(32) 2006.02.10

WO-A-2006023454

(33) GB

(43) 2009.02.27

(86) PCT/EP2007/051196

(87) WO 2007/090859 2007.08.16

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ГЛАКСО ГРУП ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:

Чадасама Решма, Кеннеди Эндрю,
Киндон Линда Джейн, Малле Франк
Патрик (GB)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Борисова Е.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соли янтарной кислоты 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил]этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты или ее сольвату для применения в лечении легочных расстройств.

B1

016580

016580
B1

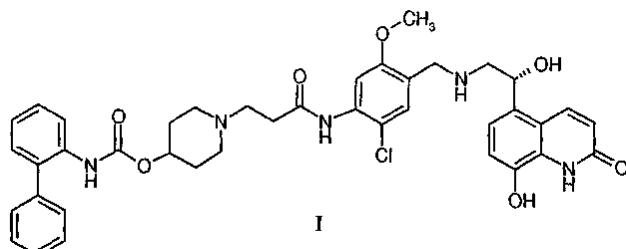
Предпосылки изобретения

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к новой соли янтарной кислоты бифенильного соединения, в частности кристаллическим формам соли янтарной кислоты в твердом состоянии. Предполагают, что бифенильное соединение является полезным в качестве терапевтического агента для лечения легочных заболеваний. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, включающим эту соль или приготовленным из такой соли, способам и промежуточным соединениям для получения этой соли и способам применения этой соли для лечения легочного заболевания.

Предшествующий уровень техники

В международной заявке на патент № PCT/US2004/004449, публикация № WO 2004/074246 A2 (Theravance Inc, South San Francisco, California, US), раскрыты новые бифенильные соединения, которые полезны в качестве терапевтических агентов для лечения легочных заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и астма. В частности, соединение 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил)этил]-пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты конкретно раскрыто в этих заявках как обладающее активностью мускаринового антагониста и агониста β_2 -адренергического рецептора. Химическая структура 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил)этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты представлена формулой I



Терапевтические агенты, полезные для лечения легочных заболеваний, преимущественно вводят непосредственно в дыхательные пути посредством ингаляции. В этом отношении было разработано несколько типов фармацевтических ингаляционных устройств для введения терапевтических агентов путем ингаляции, включая ингаляторы сухого порошка (DPI), дозирующие ингаляторы (MDI) и небулайзеры. При приготовлении фармацевтических композиций и препаратов для применения в таких устройствах очень желательно, чтобы терапевтический агент имел кристаллическую форму, которая не является ни гигроскопичной, ни расплывающейся и которая имеет относительно высокую точку плавления (т.е. выше чем приблизительно 150°C), что позволит микронизировать материал без значительного разложения или потери кристалличности.

В международной заявке на патент № PCT/US2004/004449, публикация № WO 2004/074246 A2 (Theravance Inc., South San Francisco, California, US), на стр. 135, в качестве примера 35 описано получение соединения формулы I в виде дитрифтогорациатной соли в лиофилизированной форме.

В международной заявке на патент № PCT/US2005/029013, публикация № WO 2006/023454, поданной 15 августа 2005 г. (Theravance Inc., South San Francisco, California, US), описаны кристаллические соли 1,2-этандисульфоновой кислоты соединения формулы I.

Все еще остается необходимость идентифицировать дополнительные стабильные не расплывающиеся кристаллические формы солей соединения формулы I, которые имеют приемлемый уровень гигроскопичности и относительно высокую точку плавления.

Краткое изложение сущности изобретения

В настоящем изобретении предложена соль янтарной кислоты 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил)этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты, в частности ее кристаллическая форма в твердом состоянии, или ее сольват.

В одном воплощении кристаллическая форма соли по настоящему изобретению, далее называемая форма 1, имеет точку плавления более чем приблизительно 170°C и, как было обнаружено, не расплывается даже при воздействии атмосферной влажности.

Кроме других применений, соль янтарной кислоты соединения формулы I полезна для приготовления фармацевтических композиций, которые, как полагают, полезны для лечения легочных заболеваний. Соответственно, в другом воплощении в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, включающая фармацевтически приемлемый носитель и соль янтарной кислоты 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил)этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты, в частности ее кристаллическую форму в твердом состоянии, или ее сольват.

В конкретном воплощении фармацевтическая композиция по этому изобретению дополнительно включает стероидный противовоспалительный агент, такой как кортикостероид; мускариновый антагонист или ингибитор фосфодиэстеразы-4 или их комбинацию.

В еще одном воплощении в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, включающая водный изотонический физиологический раствор, включающий соль янтарной кислоты 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил)этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты, где этот раствор имеет значение pH в диапазоне от приблизительно 4 до приблизительно 6.

В еще одном воплощении в настоящем изобретении предложена комбинация, включающая:

(а) соль янтарной кислоты 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил)этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты, в частности ее кристаллическую форму в твердом состоянии, или ее сольват и

(б) стероидный противовоспалительный агент.

Соединение формулы I обладает активностью как мускаринового антагониста, так и агониста β_2 -адренергического рецептора. Соответственно полагают, что соль янтарной кислоты по настоящему изобретению является полезной в качестве терапевтического агента для лечения легочных заболеваний, таких как астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

Соответственно, в одном из аспектов способа в настоящем изобретении предложен способ лечения легочного заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соли янтарной кислоты 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил)этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты или ее сольваты.

Дополнительно, в еще одном аспекте способа в настоящем изобретении предложен способ обеспечения бронходилатации у пациента, включающий введение пациенту путем ингаляции количества соли янтарной кислоты 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил)этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты или ее сольваты, обеспечивающего бронходилатацию.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения хронической обструктивной болезни легких или астмы, включающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соли янтарной кислоты 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил)этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты или ее сольваты.

Настоящее изобретение также относится к способам получения соли янтарной кислоты соединения формулы I, в частности ее кристаллической формы.

Соответственно, в настоящем изобретении предложен способ получения соли янтарной кислоты 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил)этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты или ее сольваты, включающий взаимодействие 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил)этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты с янтарной кислотой.

Данную стадию образования соли можно удобным образом проводить, используя соответствующее свободное основание, полученное из соответствующего триалкилсилокси-защищенного предшественника, без необходимости полного выделения промежуточного свободного основания.

Данное изобретение также относится к соли янтарной кислоты 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил)этил]-пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты, или ее кристаллической форме в твердом состоянии, или ее сольвату для применения в терапии или в качестве лекарственного средства.

Дополнительно, настоящее изобретение относится к применению соли янтарной кислоты 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил)этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты, или ее кристаллической формы в твердом состоянии, или ее сольваты в производстве лекарственного средства; особенно в производстве лекарственного средства для лечения легочного заболевания.

Настоящее изобретение также относится к применению:

(а) соли янтарной кислоты 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил)этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты, или ее кристаллической формы в твердом состоянии, или ее сольваты и

(б) стероидного противовоспалительного агента

в производстве лекарственного средства для лечения легочного заболевания.

Настоящее изобретение также относится к соли янтарной кислоты 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил)этил]-пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты, или ее кристаллической форме в твердом состоянии, или ее сольвату в микронизированной форме и к фармацевтическим композициям, включающим фармацевтически приемлемый носитель и соль янтарной кислоты 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил)этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты, или ее кристаллическую форму в твердом состоянии, или ее сольват в микронизированной форме.

Краткое описание графических материалов

Различные аспекты настоящего изобретения проиллюстрированы со ссылкой на сопроводительные графические материалы.

На фиг. 1 изображена кривая дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для образца первой кристаллической формы соли янтарной кислоты 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил)этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты в твердом состоянии по настоящему изобретению, далее называемой формой 1.

На фиг. 2 показана картина дифракции рентгеновских лучей на порошке (XPRD) образца кристаллической соли 1,2-янтарной кислоты 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил)этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты (формы 1).

На фиг. 3 показаны спектры инфракрасного (ИК) поглощения образца кристаллической соли 1,2-янтарной кислоты 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил)этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты (формы 1).

На фиг. 4 показан профиль динамической сорбции паров образца кристаллической соли сукцината (формы 1).

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении предложена соль янтарной кислоты 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил)этил]-пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты, в частности ее кристаллические формы в твердом состоянии (полиморфы), включая ее сольваты. Кристаллическая соль янтарной кислоты по настоящему изобретению может быть представлена в виде одной или более отдельных кристаллических форм вещества в твердом состоянии.

В одном воплощении в настоящем изобретении предложена первая кристаллическая форма соли янтарной кислоты соединения формулы I в твердом состоянии: ее форма 1.

Активный терапевтический агент в этих солях (т.е. соединение формулы I) содержит один хиральный центр, имеющий (R)-конфигурацию. Однако специалисту в данной области техники будет понятно, что небольшие количества (S)-стереоизомера могут присутствовать в композициях по настоящему изобретению, если не указано иначе, при условии, что любая полезность композиции в целом не элиминируется присутствием такого изомера.

Соединение формулы I было названо с использованием имеющегося в продаже программного обеспечения AutoNom (MDL, San Leandro, California).

Определения

При описании соединений, композиций, способов и процессов по настоящему изобретению используемые термины имеют следующие значения, если не указано иначе.

Термин "точка плавления" при использовании в данном описании означает температуру начала плавления при наблюдении с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

Термин "микронизированная форма" означает форму частиц, при которой по меньшей мере приблизительно 90% частиц имеют диаметр менее чем 10 мкм.

Термин "сольват" означает комплекс или агрегат, образованный одной или более молекулами растворенного вещества, т.е. солью янтарной кислоты соединения формулы I, и одной или более молекулами растворителя. Такие сольваты типично имеют, по существу, фиксированное молярное соотношение растворенного вещества и растворителя. Этот термин также включает клатраты, в том числе клатраты с водой. Примеры растворителей включают, например, воду, метanol, этанол, изопропанол, уксусную кислоту и т.п. Когда растворителем является вода, образованный сольват представляет собой гидрат.

Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество, достаточное для осуществления лечебного эффекта при введении пациенту, нуждающемуся в лечении.

Термин "лечение" или "лечить" при использовании в данном описании означает лечение заболевания или медицинского состояния (такого как ХОБЛ) у пациента, такого как мlekопитающее (в частности, человек), которое включает:

- (а) предупреждение проявления заболевания или медицинского состояния, т.е. профилактическое лечение пациента;
- (б) улучшение заболевания или медицинского состояния, т.е. устранение или стимулирование обратного развития заболевания у пациента;
- (в) подавление заболевания или медицинского состояния, т.е. замедление или остановку развития заболевания или медицинского состояния у пациента; или
- (г) облегчение симптомов заболевания или медицинского состояния у пациента.

Термин "стандартная лекарственная форма" относится к физически дискретной единице, подходящей для дозирования пациенту, т.е. каждая единица содержит заранее определенное количество соли по изобретению, рассчитанное для оказания желаемого терапевтического эффекта, либо в отдельности, либо в комбинации с одной или более дополнительными единицами. Например, такие стандартные лекарственные формы могут представлять собой капсулы для ингалятора сухого порошка или блистерные упаковки, отмеренную дозу из дозирующего ингалятора, капсулы, таблетки, пилюли и т.п.

Соли янтарной кислоты по изобретению.

Соль янтарной кислоты 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидроинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил}этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты по настоящему изобретению может быть получена из 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидроинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил}этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты и янтарной кислоты.

Соль янтарной кислоты по настоящему изобретению типично содержит от приблизительно 0,90 до приблизительно 1,10 мол.экв. янтарной кислоты на 1 мол.экв. соединения формулы I; включая от приблизительно 0,95 до приблизительно 1,05 мол.экв. янтарной кислоты на 1 мол.экв. соединения формулы I. В конкретном воплощении соль янтарной кислоты по настоящему изобретению содержит приблизительно 1 мол.экв. янтарной кислоты на 1 мол.экв. соединения формулы I.

Молярное соотношение янтарной кислоты к 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидроинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил}этил]пиперидин-4-иловому эфиру бифенил-2-илкарбаминовой кислоты может быть легко определено различными способами, известными специалистам в данной области техники. Например, такое молярное соотношение можно легко определить посредством ¹Н-ЯМР. Альтернативно, для определения молярного соотношения можно использовать элементный анализ.

1-[2-(2-Хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидроинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил}этил]пиперидин-4-иловый эфир бифенил-2-илкарбаминовой кислоты можно удобным образом получить из соответствующего 2-трет-(бутилдиметилсиланилокси)защищенного предшественника. С этого предшественника можно снять защиту, используя источник фторид-ионов, такой как фторид цезия, с уксусной кислотой в растворителе, таком как метанол. Получение 2-трет-(бутилдиметилсиланилокси)защищенного предшественника описано в международной заявке на патент № PCT/US2004/004449, публикация № WO 2004/074246 A2, на стр. 135, пример получения 98.

Янтарная кислота имеется в продаже, например, от Sigma-Aldrich Co. Ltd., Gillingham, UK. В одном воплощении янтарная кислота имеет чистоту более чем или равную 99% (как определено ВЭЖХ).

Кристаллическая соль по настоящему изобретению может быть получена путем взаимодействия 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидроинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил}этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты с янтарной кислотой в количестве приблизительно от 0,75 до приблизительно 1,3 мол.экв. Обычно эту реакцию проводят в инертном растворителе при температуре в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 60°C; включая от приблизительно 20 до приблизительно 55°C, таком как от приблизительно 25 до приблизительно 55°C. Подходящие инертные растворители для этой реакции включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, изопропанол, изобутанол, этилацетат, тетрагидрофуран, дихлорметан и т.п. или их смеси, возможно содержащие воду.

В одном воплощении янтарную кислоту можно добавлять в виде раствора в растворителе, таком как этанол или изопропанол, к раствору 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидроинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил}этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты. Раствор полученной таким образом соли затем оставляют охлаждаться в течение некоторого периода времени, возможно с введением затравки при промежуточной температуре и возможно при перемешивании, с тем чтобы образовался кристаллический продукт.

В еще одном воплощении раствор янтарной кислоты в этаноле добавляют к раствору 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидроинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил}этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты в таком же объеме тетрагидрофурана при температуре приблизительно 55°C, этот раствор затем охлаждают до приблизи-

тельно 45°C, вводят затравку, затем охлаждают до 20°C и оставляют перемешиваться в течение длительного периода времени, например приблизительно 48 ч, до образования кристаллического продукта.

В еще одном воплощении кристаллическая соль янтарной кислоты может быть получена из соединения формулы I путем добавления раствора янтарной кислоты в этаноле порциями к раствору 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил]метил}-5-метоксифенилкарбамоил)этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты в этаноле при температуре приблизительно 50°C за период времени приблизительно 4 с последующим добавлением воды (приблизительно от 10 до 15 об.%) и затем термоциклированием, например, в диапазоне от 0 до 40°C, в течение нескольких суток, например от 2 до 5 суток, обычно приблизительно в течение 3 суток. Как обнаружено, при таком способе получают главным образом форму 1.

В вышеуказанных способах продукт со стадии снятия защиты с силил-защищенного производного соединения формулы I может быть подвергнут взаимодействию с янтарной кислотой без необходимости полного выделения или очистки промежуточного продукта.

Будет понятно, что чистота первоначально полученной кристаллической соли может быть улучшена путем перекристаллизации. Более того, могут быть выбраны условия перекристаллизации, которые определяют, какая форма соли получится.

Таким образом, было обнаружено, что форма 1 может быть удобным образом получена путем перекристаллизации с противорасторовителем первоначально полученной кристаллической соли из водного THF с использованием низшего спирта, такого как этанол или изопропанол, в качестве противорасторовителя. Как обнаружено, процент содержания воды является важным, так как слишком низкое содержание приводит к неполному растворению, тогда как слишком высокое приводит к неполной перекристаллизации и разложению. Также обнаружено, что благоприятным является ограничение верхнего предела используемой температуры, чтобы избежать нежелательного разложения продукта. Было обнаружено, что желательно, чтобы перекристаллизация проходила медленно, в течение нескольких часов, для улучшения качества полученных таким образом кристаллов. Наоборот, характеристики растворимости и разница в растворимости между более высокими и более низкими температурами в ряду индивидуальных растворителей, как оказалось, нарушают перекристаллизацию в растворителе.

Соответственно, в еще одном воплощении в настоящем изобретении предложен способ получения формы 1 соли сукцината, включающий следующий стадии:

растворение соли сукцината в водном THF (10-18%, например 10-16%) при температуре в диапазоне от 18 до 23°C, например приблизительно 20°C;

добавление первого объема низшего спирта в качестве противорасторовителя, например этанола или изопропанола, и нагревания до 32-40°C, обычно 36±3°C;

возможное добавление затравки формы 1;

добавление второго объема низшего спирта, например, в течение нескольких часов, предпочтительно приблизительно 12 ч;

охлаждение до температуры в диапазоне от 18 до 23°C, например приблизительно 20°C; и
сбор кристаллического продукта.

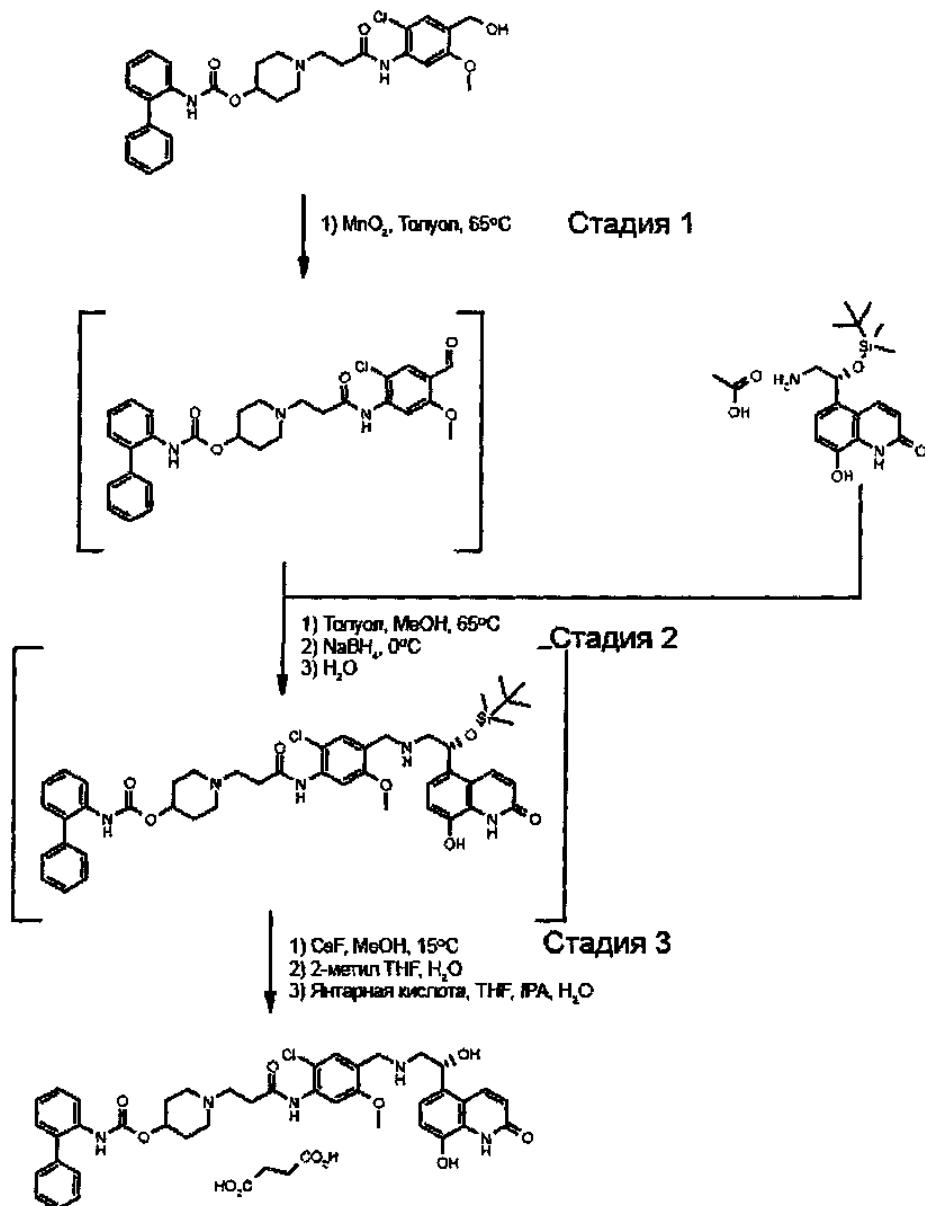
В конкретном воплощении кристаллическую соль янтарной кислоты растворяют в тетрагидроуроде, содержащем 14% воды, при температуре приблизительно 20°C, затем к ней может быть добавлен такой же объем изопропанола. Раствор нагревают до температуры приблизительно 36°C и затем добавляют затравочные кристаллы. Обычно соотношение массы затравочных кристаллов к массе кристаллической соли в растворе составляет приблизительно 1:400. Этот раствор затем перемешивают при этой температуре в течение короткого периода времени, например приблизительно 1 ч, после чего добавляют дополнительное количество изопропанола в течение нескольких часов, например приблизительно 12 ч, в течение которых происходит кристаллизация. После дополнительного короткого периода времени, например приблизительно 1 ч, полученную таким образом суспензию охлаждают до температуры приблизительно 20°C и оставляют еще на короткий период времени, например 1 ч, после чего кристаллический продукт, например форму 1 соли, собирают путем фильтрации.

Было обнаружено, что для получения кристаллической соли янтарной кислоты с уровнем чистоты, подходящим для применения в качестве активного фармацевтического ингредиента (API), полезным является осуществление двухстадийного способа, включающего изначальное получение соли промежуточного качества с последующей перекристаллизацией данного продукта промежуточного качества контролируемым образом и с добавлением затравки с получением желаемой формы, имеющей желаемую чистоту кристаллов.

Методики высокопроизводительного полиморфного скрининга путем изменения условий кристаллизации, например растворителя, температуры, в настоящее время разрабатываются и становятся доступными специалисту в данной области техники или предлагаются коммерческими поставщиками, такими как Avantium Technologies. Дополнительные кристаллические формы вещества в твердом состоянии могут быть идентифицированы с использованием таких высокопроизводительных методик.

В еще одном аспекте настоящего изобретения было обнаружено, что 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил]этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил)-этил]пиперидин-4-иловый эфир бифенил-2-илкарбаминовой кислоты со степенью чистоты, подходящей для применения в последующей реакции образования соли янтарной кислоты (так называемое соединение промежуточного качества, начальный продукт стадии 3), может быть удобным образом получен из 1-(3-{[2-хлор-4-(гидроксиметил)-5-метоксифенил]амино}-3-оксопропил)пиперидин-4-илбифенил-2-илкарбамата (международная заявка на патент № PCT/US2004/004449, публикация № WO 2004/074246 A2, на стр. 134, пример получения 96) трехстадийным способом, без необходимости полного выделения и очистки промежуточных продуктов, со стадий 1 и 2, согласно схеме 1.

Схема 1



Формы вещества в твердом состоянии.

В еще одном воплощении в настоящем изобретении предложена кристаллическая форма соли янтарной кислоты 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил]этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил)этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты в твердом состоянии, форма 1, которая была идентифицирована посредством дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Форма вещества в твердом состоянии, обозначенная как форма 1, характеризуется высокой точкой плавления, как продемонстрировано с помощью кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), приблизительно при 174°C.

Кроме того, форма 1 характеризуется картиной дифракции рентгеновских лучей на порошке (XPRD), имеющей характеристические дифракционные пики при значениях угла 2-тэта (2θ), составляющих 5,0±0,3 и 10,0±0,3.

Кроме того, форма 1 характеризуется спектром инфракрасного (ИК) поглощения, который показывает характеристические полосы поглощения приблизительно при 3265, 2832, 1735, 1718, 1679, 1669, 1591, 1540, 1518, 1493, 1439, 1405, 1339, 1302, 1283, 1239, 1202, 1163, 1144, 1107, 1095, 1039, 1009, 973, 921, 885, 868, 838, 773, 751 и 707 см⁻¹.

Как было продемонстрировано, форма 1 имеет обратимый профиль сорбции/десорбции с хорошим уровнем гигроскопичности (т.е. менее чем приблизительно 2,0% прироста массы в диапазоне влажности от 30% относительной влажности до 90% относительной влажности), как видно по ее профилю динамической сорбции паров.

Эти свойства солей по настоящему изобретению дополнительно проиллюстрированы ниже в примерах.

Фармацевтические композиции и препараты.

Соль янтарной кислоты соединения формулы I может быть типично введена пациенту в форме фармацевтической композиции или препарата. Такие фармацевтические композиции могут быть введены пациенту любым подходящим путем введения, включая, но не ограничиваясь, ингаляционный, пероральный, назальный, местный (включая трансдермальный) и парентеральный пути введения, в частности ингаляционное введение. Однако специалисту в данной области техники будет понятно, что, после того как кристаллическую соль по настоящему изобретению приготовили в виде препарата, она не может больше находиться в кристаллической форме, т.е. соль может быть растворена в подходящем растворителе, или в начальной кристаллической форме.

Соответственно, в одном из аспектов композиций настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей фармацевтически приемлемый носитель или эксципIENT и соль янтарной кислоты 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил]этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты или ее сольват. Возможно, такие фармацевтические композиции могут содержать другие терапевтические агенты и/или агенты для приготовления препаратов, при необходимости.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению обычно содержат терапевтически эффективное количество соли янтарной кислоты 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил]этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты или ее сольват. Типично, такие фармацевтические композиции будут содержать от приблизительно 0,01 до приблизительно 95 мас.% активного агента; включая от приблизительно 0,01 до приблизительно 30 мас.%; например от приблизительно 0,01 до приблизительно 10 мас.% активного агента.

В фармацевтических композициях по настоящему изобретению может быть использован любой подходящий носитель или эксципIENT. Выбор конкретного носителя или эксципIENTа будет зависеть от пути введения, используемого для лечения конкретного пациента, или типа медицинского состояния или заболевания. В этом отношении, приготовление подходящей фармацевтической композиции для конкретного пути введения находится в компетенции специалиста в фармацевтической области. Дополнительно, ингредиенты для таких композиций имеются в продаже от, например, Sigma, P.O. Box 14508, St. Louis, MO 63178. Для дополнительной иллюстрации, общепринятые методики приготовления препаратов описаны в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000) и H.C. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Примеры веществ, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают, но не ограничены ими, следующие: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлулоза и ее производные, такие как натрий-карбоксиметилцелллюзоза, этилцелллюзоза и ацетат целллюзозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) союз; (6) желатин; (7) тальк; (8) эксципIENTы, такие как масло какао и воски для суппозиториев; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полизиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) забуферивающие агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновая кислота; (16) апирогенная вода; (17) изотонический физиологический раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) растворы фосфатного буфера; (21) сжатые газы-пропелленты, такие как хлорфторуглероды и гидрофторуглероды; и (22) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических композициях.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению обычно приготавливают тщательным и тесным перемешиванием или смешиванием соли по изобретению с фармацевтически приемлемым носителем и одним или более чем одним возможным ингредиентом. При необходимости или желании, полученную равномерно смешанную смесь можно затем сформовать или загрузить в таблетки, капсулы, пилюли, контейнеры, картриджи, дозаторы и т.п., используя подходящие методики и оборудование.

В одном воплощении фармацевтические композиции по настоящему изобретению подходят для ингаляционного введения. Подходящие фармацевтические композиции для ингаляционного введения типично будут находиться в форме аэрозоля или порошка. Такие композиции обычно вводят, используя хорошо известные устройства доставки, такие как небулайзер, дозирующий ингалятор (MDI), ингалятор сухого порошка (DPI) или подобное устройство доставки.

В конкретном воплощении настоящего изобретения фармацевтическую композицию, включающую активный ингредиент, вводят путем ингаляции с использованием небулайзера. Такие небулайзерные устройства обычно создают струю воздуха с высокой скоростью, который обеспечивает разбрзгивание фармацевтической композиции, включающей активный агент, в виде тумана, который доставляется в дыхательные пути пациента. Соответственно, при приготовлении для применения в небулайзере активный агент обычно растворяют в подходящем носителе с образованием раствора. Подходящие небулайзерные устройства имеются в продаже, например, от PARI GmbH (Starnberg, German). Другие небулайзерные устройства включают Respimat (Boehringer Ingelheim) и такие, как раскрыто, например, в патенте США № 6123068 и WO 97/12687.

Типичная фармацевтическая композиция для применения в небулайзере включает водный раствор, включающий от приблизительно 0,05 мкг/мл до приблизительно 10 мг/мл соли янтарной кислоты соединения формулы I или ее сольваты. В одном воплощении водный препарат для небулайзера является изотоническим. В одном воплощении водный препарат для небулайзера имеет значение pH в диапазоне от приблизительно 4 до приблизительно 6. В конкретном воплощении водный препарат для небулайзера забуферен цитратным буфером до значения pH приблизительно 5. В другом конкретном воплощении водный препарат для небулайзера содержит от приблизительно 0,1 до приблизительно 1,0 мг/мл эквивалентов свободного основания 1-[2-(2-хлор-4-{{(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино}метил}-5-метоксифенилкарбамоил]этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты.

В еще одном конкретном воплощении настоящего изобретения фармацевтическую композицию, включающую активный агент, вводят путем ингаляции, используя ингалятор сухого порошка. Такие ингаляторы сухого порошка обычно вводят активный агент в виде свободнотекучего порошка, который рассеивается в дыхательных путях пациента во время вдоха. Для того чтобы получить свободнотекучий порошок, активный ингредиент обычно готовят в виде препарата с подходящим эксципиентом, таким как лактоза, крахмал, маннит, декстроза, полимолочная кислота (PLA), полилактид-ко-гликолид (PLGA) или их комбинации. Обычно активный агент микронизируют и соединяют с подходящим носителем с образованием смеси микронизированных частиц пригодного для вдыхания размера, где "микронизированные частицы" или "микронизированная форма" означает, что по меньшей мере приблизительно 90% частиц имеют диаметр менее чем 10 мкм. Сухая порошковая композиция может дополнительно включать тройной агент, такой как стеарат магния, присутствующий в количестве от 0,1 до 2% мас./мас., для стабилизации композиции.

Типичная фармацевтическая композиция для применения в ингаляторе сухого порошка включает лактозу, имеющую размер частиц от приблизительно 1 до приблизительно 100 мкм, и микронизированные частицы соли янтарной кислоты соединения формулы I или ее сольваты.

Такая сухая порошковая композиция может быть приготовлена, например, путем объединения лактозы с активным агентом и затем сухого перемешивания компонентов. Альтернативно, при желании, активный агент может быть приготовлен в виде препарата без эксципиентов. Затем фармацевтическую композицию обычно загружают в дозатор сухого порошка или в ингаляционные блистерные упаковки, картриджи или капсулы для применения в устройстве для доставки сухого порошка. Примеры устройств для доставки в виде ингаляторов сухого порошка включают Diskhaler (GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC) (см., например, патент США № 5035237); Diskus (GlaxoSmithKline) (см., например, патент США № 6378519; Turbuhaler (AstraZeneca, Wilmington, DE) (см., например, патент США № 4524769); Rotahaler (GlaxoSmithKline) (см., например, патент США № 4353365) и Handihaler (Boehringer Ingelheim). Дополнительные примеры подходящих устройств для DPI описаны в патентах США № 5415162, 5239993 и 5715810, WO-A-2006/018261 и WO-A-03/061743 и приведенных там ссылках.

В еще одном конкретном воплощении настоящего изобретения фармацевтическую композицию, включающую активный агент, вводят путем ингаляции, используя дозирующий ингалятор. Такие дозирующие ингаляторы обычно выпускают отмеренное количество активного агента или его фармацевтически приемлемой соли с помощью сжатого пропеллента. Соответственно, фармацевтические композиции, вводимые с помощью дозирующего ингалятора, обычно включают раствор или суспензию активного агента в сжиженном пропелленте. Можно использовать любой сжиженный пропеллент, включая хлорфторуглероды, такие как CCl_3F , и гидрофторалканы (HFA), такие как 1,1,1,2-тетрафторэтан (HFA 134a) и 1,1,1,2,3,3-гептафтор-н-пропан (HFA 227). Так как хлорфторуглероды влияют на озоновый слой, предпочтительными являются препараты, содержащие HFA. Дополнительные возможные компоненты препаратов HFA включают со-растворители, такие как этанол или пентан, и поверхностно-активные вещества, такие как сорбиттриолеат, олеиновая кислота, лецитин и глицерин. См., например, патент США № 5225183, EP 0717987 A2 и WO 92/22286.

Типичная фармацевтическая композиция для применения в дозирующем ингаляторе включает от приблизительно 0,01 до приблизительно 5 мас.% соли янтарной кислоты соединения формулы I или ее сольват; от приблизительно 0 до приблизительно 20 мас.% этанола и от приблизительно 0 до приблизительно 5 мас.% поверхностно-активного вещества; оставшееся количество составляет пропеллент HFA.

Такие композиции обычно готовят путем добавления охлажденного или скатого гидрофторалкана в подходящий контейнер, содержащий активный агент, этанол (если присутствует) и поверхностно-активное вещество (если присутствует). Для получения суспензии активный агент микронизируют и затем объединяют с пропеллентом. Препарат затем загружают в аэрозольный баллон, который образует часть устройства дозирующего ингалятора. Примеры устройств дозирующих ингаляторов, разработанных специально для применения с HFA пропеллентами, представлены в патентах США № 6006745 и 6143277. Альтернативно, препарат в виде суспензии можно приготовить путем нанесения покрытия из поверхностно-активного вещества путем распылительной сушки на микронизированные частицы активного агента. См., например, WO 99/53901 и WO 00/61108.

Дополнительные примеры способов получения частиц, предназначенных для вдыхания, а также препаратов и устройств, подходящих для ингаляционного дозирования, представлены в патентах США № 6268533, 5983956, 5874063 и 6221398 и WO 99/55319 и WO 00/30614.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут также содержать другие терапевтические агенты, которые вводят совместно с солью янтарной кислоты соединения формулы I или ее сольватом. Например, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут дополнительно включать один или более терапевтических агентов, выбранных из противовоспалительных агентов (например, стероидных противовоспалительных агентов, таких как кортикоиды; и нестериодных противовоспалительных агентов (НПВА), ингибиторов фосфодиэстеразы IV, противоинфекционных агентов (например, антибиотиков или противовирусных агентов), антигистаминных средств, агонистов β_2 -адренергических рецепторов, антагонистов мускариновых рецепторов (т.е. антихолинергических агентов) и т.п., в частности стероидный противовоспалительный агент или антагонист мускариновых рецепторов. Другие терапевтические агенты могут быть использованы в форме фармацевтически приемлемых солей или сольватов. Дополнительно, если подходит, другие терапевтические агенты могут быть использованы в виде оптически чистых стереоизомеров.

При желании, соли по настоящему изобретению могут быть введены в комбинации с другим терапевтическим агентом или агентами, такими как описано здесь. В этом воплощении компоненты не смешиваются физически вместе, а вводят одновременно или последовательно в виде отдельных композиций. Например, соль по настоящему изобретению может быть введена путем ингаляции одновременно или последовательно со стероидным противовоспалительным агентом, таким как кортикоид, используя устройство ингаляционной доставки, в котором используют отдельные камеры (например, блистерные упаковки) для каждого терапевтического агента. Альтернативно, комбинацию можно вводить из различных устройств доставки, т.е. одно устройство доставки для каждого терапевтического агента.

Типичные стероидные противовоспалительные агенты, которые могут быть использованы с соединениями по настоящему изобретению, включают, но не ограничены ими, метилпреднизолон, преднизолон, дексаметазон, флутиказона пропионат, S-фторметиловый эфир 6,9-дифтор-17-[$(2$ -фуранилкарбонил)окси]-11-гидрокси-16-метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17-тиокарбоновой кислоты, S-(2-оксотетрагидрофуран-3S-иловый) эфир 6,9-дифтор-11-гидрокси-16-метил-3-оксо-17-пропионил-оксиандроста-1,4-диен-17-тиокарбоновой кислоты, эфиры беклометазона (например, эфир 17-пропионат или эфир 17,21-дипропионат), будесонид, флунизолид, эфиры мометазона (например, эфир фуроат), триамцинолона ацетонид, рофлепонид, циклезонид, бутиксокорта пропионат, RPR-106541, ST-126 и т.п., или их фармацевтически приемлемые соли. В конкретном воплощении стероидный противовоспалительный агент представляет собой S-фторметиловый эфир 6 α ,9 α -дифтор-17 α -[$(2$ -фуранилкарбонил)окси]-11 β -гидрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17 β -тиокарбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. При использовании стероидный противовоспалительный агент будет присутствовать в фармацевтической композиции в терапевтически эффективном количестве. Типично, стероидный противовоспалительный агент будет присутствовать в количестве, достаточном для обеспечения от приблизительно 0,05 до приблизительно 500 мкг на дозу.

Типичные антагонисты мускариновых рецепторов (т.е. антихолинергические агенты), которые могут быть использованы с соединениями по настоящему изобретению, включают, но не ограничены ими, атропин, атропина сульфат, атропина оксид, метилатропина нитрат, гоматропина гидробромид, гиосциамина (d, l) гидробромид, скополамина гидробромид, ипратропия бромид, окситропия бромид, тиотропия бромид, метантелин, пропантелина бромид, анизотропина метилбромид, клидиния бромид, копиролат (Робинул), изопропамида йодид, мепензолата бромид, тридигексетила хлорид (Патилон), гексосциклия метилсульфат, циклопентолата гидрохлорид, тропикамид, тригексифенидила гидрохлорид, пирензепин, телензепин, AF-DX 116 и метоктрамин и т.п., или его фармацевтически приемлемую соль; или для соединений, перечисленных в виде соли, альтернативную фармацевтически приемлемую соль.

Типичные антигистаминные средства, ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (PDE4) или смешанные PDE3/PDE4 ингибиторы и агонисты β_2 -адренергических рецепторов, которые могут быть использованы с соединениями по настоящему изобретению, описаны в международной заявке на патент № PCT/US2004/004449, публикация WO 2004/074246 A2.

Другие терапевтические агенты, которые могут быть использованы с соединениями по настоящему изобретению, включают, например, другие противовоспалительные агенты, например НПВА (такие как натрия кромогликат; натрия недокромил; лейкотриеновые антагонисты (например, монтелукаст); ингибиторы синтеза лейкотриенов; ингибиторы iNOS (индуцибельной синтазы оксида азота); ингибиторы протеазы, такие как ингибиторы триптиазы и эластазы; антагонисты бета-2-интегрина и агонисты или антагонисты аденоzinовых рецепторов (например, аденоzin-2а-агонисты), антагонисты цитокинов (например, антагонисты хемокинов, такие как интерлейкиновое антитело (IL антитело), конкретно, IL-4 терапия, IL-13 терапия или их комбинация) или ингибиторы синтеза цитокинов. Подходящие дозы для других терапевтических агентов, вводимых с соединением по настоящему изобретению, находятся в диапазоне от приблизительно 0,05 до приблизительно 100 мг/сутки.

Следующие препараты являются примерами типичных фармацевтических композиций по настоящему изобретению.

Пример препарата А.

Сухой порошок для введения путем ингаляции готовят следующим образом.

<u>Ингредиенты</u>	<u>количество</u>
Соль по изобретению	0,2 мг
Лактоза	25 мг

Типичная методика: соединение по изобретению микронизируют и затем перемешивают с лактозой. Эту перемешанную смесь затем загружают в желатиновый ингаляционный картридж. Содержимое картриджа вводят с использованием порошкового ингалятора.

Пример препарата В.

Препарат в виде сухого порошка для применения в ингаляционном устройстве сухого порошка готовят следующим образом.

Типичная методика: готовят фармацевтическую композицию, имеющую соотношение микронизированной соли по изобретению к лактозе 1:200 в объеме сыпучего вещества для препарата. Композицию упаковывают в ингаляционное устройство сухого порошка, способное доставлять от приблизительно 10 до приблизительно 100 мкг соединения по изобретению на одну дозу.

Пример препарата С.

Сухой порошок для введения путем ингаляции с помощью дозирующего ингалятора готовят следующим образом.

Типичная методика: суспензию, содержащую 5 мас.% соли по изобретению и 0,1 мас.% лецитина получают диспергированием 10 г соединения по изобретению в виде микронизированных частиц со средним размером менее чем 10 мкм в растворе, полученном при растворении 0,2 г лецитина в 200 мл деминерализованной воды. Суспензию сушат распылительной сушкой и полученный материал измельчают до частиц, имеющих средний диаметр менее чем 1,5 мкм. Частицы загружают в картриджи со сжатым 1,1,1,2-тетрафторэтаном.

Пример препарата Д.

Фармацевтическую композицию для применения в дозирующем ингаляторе готовят следующим образом.

Типичная методика: суспензию, содержащую 5% соли по изобретению, 0,5% лецитина и 0,5% трегалозы готовят путем диспергирования 5 г активного ингредиента в виде микронизированных частиц со средним размером менее чем 10 мкм в коллоидном растворе, образованном при растворении 0,5 г трегалозы и 0,5 г лецитина в 100 мл деминерализованной воды. Суспензию сушат распылительной сушкой и полученный материал измельчают до частиц, имеющих средний диаметр менее чем 1,5 мкм. Частицы загружают в емкости со сжатым 1,1,1,2-тетрафторэтаном.

Пример препарата Е.

Фармацевтическую композицию для применения в небулайзере готовят следующим образом.

Типичная методика: водный аэрозольный препарат для применения в небулайзере готовят растворением 0,5 мг соли по изобретению в 1 л 0,9% раствора хлорида натрия, подкисленного лимонной кислотой. Смесь перемешивают и обрабатывают ультразвуком до растворения активного ингредиента. pH раствора доводят до значения приблизительно 5 медленным добавлением NaOH.

Пример препарата F.

Готовили основную массу препаратов, включающую 0,8, 1,6 и 4% мас./мас., соли сукцината (форма 1, микронизированная до получения среднего размера приблизительно 2 мкм) в моногидрате лактозы (имеющем массовый медианный размер 70-90 мкм), с получением 100, 200 и 500 мкг свободного основания [1-[2-(2-хлор-4-{{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]-метил}-5-метоксифенилкарбамоил]этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кисло-

ты) на блистер для применения в устройстве для ингалятора сухого порошка DISKUS™.

Также готовили препараты, как указано выше, но включающие стеарат магния в качестве стабилизатора в количестве 0,2-1% мас./мас.

Применение.

Соединение формулы I обладает активностью как агониста β_2 -адренергических рецепторов, так и антагониста мускариновых рецепторов, и поэтому полагают, что соль янтарной кислоты соединения формулы I по настоящему изобретению является полезной в качестве терапевтического агента для лечения медицинских состояний, опосредованных β_2 -адренергическими рецепторами или мускариновыми рецепторами, т.е. медицинских состояний, которые можно облегчить путем лечения агонистом β_2 -адренергических рецепторов или антагонистом мускариновых рецепторов. Такие медицинские состояния включают, например, легочные расстройства или заболевания, включая те, которые ассоциированы с обратимой обструкцией дыхательных путей, такие как хроническая обструктивная болезнь легких (например, хронический и астматический бронхит и эмфизема), астма, фиброз легких, аллергический ринит, ринорея и т.п. Другие состояния, которые можно лечить, включают преждевременные роды, депрессию, застойную сердечную недостаточность, кожные заболевания (например, воспалительные, аллергические, псориатические и пролиферативные кожные заболевания), состояния, при которых желательно понижение кислотности желудочного сока (например, пептическая язва и язва желудка), и мышечное истощение.

Соответственно, в одном воплощении настоящее изобретение относится к способу лечения легочного расстройства, включающему введение пациенту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соли янтарной кислоты 1-[2-(2-хлор-4- $\{(R)$ -2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил]-5-метоксифенилкарбамоил]этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты или ее сольваты. При применении для лечения легочного расстройства соль по изобретению будут обычно вводить путем ингаляции в многократных дозах в сутки, в однократной суточной дозе или однократной недельной дозе. В общем, доза для лечения легочного расстройства будет находиться в диапазоне от приблизительно 10 до приблизительно 200 мкг/сутки.

При введении путем ингаляции соединения по настоящему изобретению обычно оказывают эффект бронходилатации. Соответственно, в еще одном аспекте этого способа настоящее изобретение относится к способу обеспечения бронходилатации у пациента, нуждающегося в бронходилатации, включающему введение пациенту количества соли янтарной кислоты 1-[2-(2-хлор-4- $\{(R)$ -2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил]-5-метоксифенилкарбамоил]этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты или ее сольваты, которое обеспечивает бронходилатацию. В общем, доза для обеспечения бронходилатации будет находиться в пределах от приблизительно 10 до приблизительно 200 мкг/сутки.

В одном воплощении настоящее изобретение относится к способу лечения хронической обструктивной болезни легких или астмы, включающему введение пациенту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соли янтарной кислоты 1-[2-(2-хлор-4- $\{(R)$ -2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил]-5-метоксифенилкарбамоил]этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты или ее сольваты. При использовании для лечения ХОБЛ или астмы соль по настоящему изобретению будут обычно вводить путем ингаляции в многократных дозах в сутки или в однократной суточной дозе. Обычно доза для лечения ХОБЛ или астмы будет находиться в диапазоне от приблизительно 10 до приблизительно 200 мкг/сутки. При использовании здесь ХОБЛ включает хронический обструктивный бронхит и эмфизему (см., например, Barnes, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, N. Engl. J. Med. 2000; 343:269-78).

При применении для лечения легочного расстройства соль по настоящему изобретению возможно вводят в комбинации с другими терапевтическими агентами. Соответственно, в конкретном воплощении фармацевтические композиции и способы по настоящему изобретению дополнительно включают терапевтически эффективное количество стероидного противовоспалительного агента. Свойства и полезность солей янтарной кислоты по настоящему изобретению можно продемонстрировать, используя различные анализы *in vitro* и *in vivo*, хорошо известные специалистам в данной области техники. Например, типичные анализы описаны в международной заявке на патент № PCT/US2004/004449, публикация № WO 2004/074246 A2 (Theravance Inc., South San Francisco, California, US).

Примеры

Следующие подготовительные примеры и примеры предложены для иллюстрации конкретных воплощений данного изобретения. Эти конкретные воплощения, однако, не предназначены каким-либо образом ограничивать объем данного изобретения, если конкретно не указано иное.

Если не указано иначе, реагенты, исходные материалы и растворители приобретали у поставщиков (таких как Sigma-Aldrich, Fluka и т.п.) и использовали без дополнительной очистки.

1-(3-{[2-Хлор-4-(гидроксиметил)-5-метоксифенил]амино}-3-оксопропил)пиперидин-4-илбифенил-2-илкарбамат может быть получен согласно описанию, предложенному в международной заявке на патент № PCT/US2004/004449, публикация № WO 2004/074246 A2, на стр. 134, пример получения 96.

1-[2-(4-{[(R)-2-(трет-Бутилдиметилсиланилокси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил}-2-хлор-5-метоксифенилкарбамоил]этил]пиперидин-4-иловый эфир бифенил-2-илкарбаминовой кислоты может быть получен согласно описанию, предложенному в международной заявке на патент № PCT/US2004/004449, публикация № WO 2004/074246 A2, на стр. 135, пример получения 98.

Подготовительный пример 1. 1-[2-(2-Хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил]этил]пиперидин-4-иловый эфир бифенил-2-илкарбаминовой кислоты.

1-(3-{[2-Хлор-4-(гидроксиметил)-5-метоксифенил]амино}-3-оксопропил)пиперидин-4-илбифенил-2-илкарбамат (12,5 г) и диоксид марганца (8 г) нагревали вместе в толуоле (94 мл) при ~60°C в течение 5 ч. Затем диоксид марганца (8 г) удаляли фильтрацией через целин (2 г) с промывкой толуолом (2×3 мл). Полученный раствор концентрировали (приблизительно до 100 мл) и затем нагревали до ~60°C. Добавляли 5-((1(R)-2-амино-1-{[трет-бутил(диметил)силил]окси} этил)-8-гидроксихинолин-2(1Н)-он-ацетат (8 г) и метанол (19 мл) и смесь перемешивали до завершения растворения. Раствор охлаждали примерно до -5°C, добавляли боргидрид натрия (0,28 г) и затем смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем добавляли воду (50 мл) для остановки реакции и реакционную смесь интенсивно перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Слои разделяли и водный слой отбрасывали. Органический слой затем растворяли в метаноле (75 мл). Добавляли фторид цезия (11,4 г) и уксусную кислоту (1,7 г) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение приблизительно 22 ч. Объем смеси уменьшали (приблизительно до 60 мл) и добавляли метилтетрагидрофуран (100 мл) и воду (50 мл) для осуществления разделения фаз. Водный слой отбрасывали и органический слой упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения виде твердого вещества (12,0 г, 70%).

Пример 1. Соль янтарной кислоты 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил]этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты (форма 1).

Этанол (14 мл) добавляли к 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил]этил]пиперидин-4-иловому эфиру бифенил-2-илкарбаминовой кислоты (1,5 г) и нагревали при ~70°C в течение 1 ч. Температуру затем снижали до 50°C и порциями добавляли янтарную кислоту (251,25 мг, 1,05 экв.) в этаноле (2 мл) приблизительно за 4 ч. После завершения добавления кислоты добавляли воду (2,25 мл), затем выдерживали еще 30 мин при 50°C. Затем реакционную смесь подвергали циклическому нагреванию и охлаждению между 0 и 40°C в течение 3 суток. Полученное белое твердое вещество выделяли фильтрацией, промывали этанолом и сушили в вакуумной печи при температуре окружающей среды с получением указанного в заголовке соединения в виде кристаллического твердого вещества (727 мг).

Пример 2. Соль янтарной кислоты 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил]этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты (форма 1).

Соль янтарной кислоты 1-[2-(2-хлор-4-{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил]этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты, полученную, как в примере 1 (363,6 г), растворяли в 14% воды в тетрагидрофуране (2906 мл) при ~20°C и перемешивали в течение 1,5 ч до образования раствора. К прозрачному раствору добавляли изопропанол (635 мл), который затем нагревали до 36±3°C. Добавляли затравку (0,91 г) и раствор перемешивали при ~36±3°C в течение приблизительно 1 ч. Затем к смеси добавляли изопропанол (6080 мл) в течение приблизительно 12 ч. Суспензию затем выдерживали при 36±3°C в течение приблизительно 1 ч, затем охлаждали до ~20°C и выдерживали при этой температуре по меньшей мере в течение еще 1 ч. Полученный осадок выделяли фильтрацией, промывали смесью THF:изопропанол:вода (70:25:5, 3636 мл) и сушили *in vacuo* при ~60°C с получением указанного в заголовке соединения в виде кристаллического твердого вещества.

Пример 3. Термический анализ.

Термограмма ДСК формы 1 вещества в твердом состоянии была получена с использованием калориметра TA Instruments Q 1000 номер:970001.901, серийный номер: 1000-0126. Образец взвешивали в алюминиевой чашке, чашку закрывали крышкой и слегка обжимали без запечатывания чашки. Эксперименты проводили с использованием скорости нагрева $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}^{-1}$.

Типичная термограмма ДСК для образца формы 1 соли янтарной кислоты 1-[2-(2-хлор-4-{{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил}-этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты, как получено способом, описанным в примере 1, показана на фиг. 1.

Пример 4. Дифракция рентгеновских лучей на порошке.

Данные дифракции рентгеновских лучей на порошке (XRPD) формы 1 вещества в твердом состоянии были получены на порошковом дифрактометре PANalytical X.Pert Pro, модель PW3040/60, с использованием детектора XCelerator. Условия получения: облучение: Cu K α , напряжение генератора: 40 кВ, ток генератора: 45 мА, начальный угол: $2,0^{\circ} 2\theta$, конечный угол: $40,0^{\circ} 2\theta$, размер шага: $0,0167^{\circ} 2\theta$, шаговое время: 31,75 с. Образец получали путем закрепления нескольких миллиграмм образца на пластинах с кремниевой подложкой (нулевой уровень), что давало тонкий слой порошка. Характерные XRPD углы и d-расстояния записаны в таблице для образца формы 1, полученной способом, описанным в примере 1.

Положения характеристических пиков XRPD для формы 1

Форма 1	
20	d-расстояние/ \AA
5,0	17,7
5,7	15,6
7,1	12,4
10,0	8,9
12,6	7,0
13,8	6,4
14,4	6,1
15,5	5,7
16,1	5,5
16,4	5,4
16,9	5,3
17,8	5,0
18,5	4,8
20,2	4,4
20,5	4,3
21,4	4,1
25,3	3,5
25,8	3,5
26,3*	3,4*

Положения характеристических пиков и рассчитанные d-расстояния изложены в таблице. Они были рассчитаны из необработанных данных с использованием программного обеспечения Highscore. Пики, помеченные значком *, отличают такую форму от других. Другие пики (выделенные жирным шрифтом и подчеркиванием) также отличают такие формы, однако в непосредственной близости имеются выступы или пики низкой интенсивности другой формы, которые делают эти пики менее специфичными, чем пики с затененным основанием.

Данные XRPD проиллюстрированы на фиг. 2.

Пример 5. Инфракрасная спектрометрия с преобразованием Фурье (FT-IR).

Спектр FT-IR формы 1 записывали, используя инфракрасный Фурье-спектрометр Nicolet Avatar 360, оснащенный вспомогательным устройством Diamond/ZnSe ATR с разрешением 4 см^{-1} в диапазоне частот от 4000 до 700 см^{-1} .

Полосы формы 1 наблюдали при 3265, 2832, 1735, 1718, 1679, 1669, 1591, 1540, 1518, 1493, 1439, 1405, 1339, 1302, 1283, 1239, 1202, 1163, 1144, 1107, 1095, 1039, 1009, 973, 921, 885, 868, 838, 773, 751 и 707 см^{-1} .

Данные для типичного образца формы 1 показаны на фиг. 3.

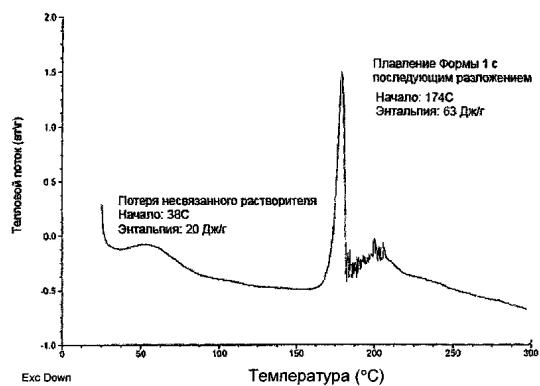
Пример 6. Оценка динамической сорбции паров.

Профиль динамической сорбции паров (DVS) формы 1 получили, используя SMS DVS-1 с водой в качестве реагента при 25°C . 20-30 г образца помещали в стеклянный шарик и уравновешивали при 30% относительной влажности (OB). % OB увеличивали до 90% с шагом 10%. Затем % OB уменьшали до 0% с шагом 10% и, наконец, увеличили до 30% OB снова с шагом 10%. Результаты двух циклов сорбции/десорбции показаны на фиг. 4.

Профиль DVS показывает, что соль сукцинат, форма 1, имеет обратимый профиль сорбции/десорбции с хорошим уровнем гигроскопичности (менее чем приблизительно 2,0% прирост массы в диапазоне влажности от 30 относительной влажности до 90% относительной влажности). Указанный обратимый профиль сорбции/десорбции показывает, что форма 1 соли сукцината по настоящему изобретению обладает приемлемой гигроскопичностью и не является расплывающейся, что делает ее пригодной для фармацевтической разработки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соль янтарной кислоты 1-[2-(2-хлор-4-{{[(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этиламино]метил}-5-метоксифенилкарбамоил}этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты или ее сольват, которая представляет собой твердую кристаллическую форму 1, характеризующуюся картиной дифракции рентгеновских лучей на порошке, имеющей дифракционные пики при значениях угла 2-тэта (2θ), составляющих $5,0\pm0,3$ и $10,0\pm0,3$.
2. Соль по п.1, где соль характеризуется:
 - 1) кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, которая показывает точку плавления в диапазоне от 170 до 180°C ; или
 - 2) спектром инфракрасного поглощения с характеристическими полосами поглощения приблизительно при 3265, 2832, 1735, 1718, 1679, 1669, 1591, 1540, 1518, 1493, 1439, 1405, 1339, 1302, 1283, 1239, 1202, 1163, 1144, 1107, 1095, 1039, 1009, 973, 921, 885, 868, 838, 773, 751 и 707 cm^{-1} .
3. Соль по п.1, где соль характеризуется картиной дифракции рентгеновских лучей на порошке, на которой положения пиков, по существу, соответствуют положениям пиков, показанным на фиг. 2.
4. Соль по п.1, где соль характеризуется спектром инфракрасного поглощения, который, по существу, соответствует спектру, показанному на фиг. 3.
5. Соль по любому из пп.1-4, которая находится в микронизированной форме.
6. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соль по любому из пп.1-5.
7. Фармацевтическая композиция по п.6, дополнительно содержащая стероидный противовоспалительный агент.
8. Фармацевтическая композиция по п.7, где стероидный противовоспалительный агент представляет собой S-фторметиловый эфир $6\alpha,9\alpha$ -дифтор- 17α -[(2-фуранилкарбонил)окси]- 11β -гидрокси- 16α -метил-3-оксоандроста-1,4-диен- 17β -тиокарбоновой кислоты или его сольват.
9. Фармацевтическая композиция по п.7, где стероидный противовоспалительный агент представляет собой пропионат флутиказона.
10. Фармацевтическая композиция по п.6, изготовленная для введения путем ингаляции.
11. Фармацевтическая композиция по п.6, которая находится в микронизированной форме.
12. Фармацевтическая композиция по п.10, где носитель представляет собой лактозу, крахмал, маннит, декстрозу, полимолочную кислоту, сополимер полилактида-гликолида или их комбинацию.
13. Способ лечения легочного расстройства, включающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соли по любому из пп.1-5.
14. Способ обеспечения бронходилатации у пациента, включающий введение пациенту путем ингаляции соли по любому из пп.1-5 в количестве, которое обеспечивает бронходилатацию.
15. Способ лечения хронической обструктивной болезни легких или астмы, включающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соли по любому из пп.1-5.
16. Способ получения кристаллической формы 1 соли янтарной кислоты по п.1, включающий следующие стадии:
 - растворение соли янтарной кислоты в тетрагидрофуране, содержащем 10-18% воды, при температуре в диапазоне от 18 до 23°C ;
 - добавление первого объема низшего спирта и нагревание до $32-40^{\circ}\text{C}$;
 - возможно, добавление в качестве затравки кристаллической формы 1 соли янтарной кислоты по п.1;
 - добавление второго объема низшего спирта в течение приблизительно 12 ч;
 - охлаждение до температуры в диапазоне от 18 до 23°C и
 - выделение кристаллического продукта.
17. Способ по п.16, где низший спирт представляет собой этанол или изопропанол.
18. Способ по п.16, где тетрагидрофуран содержит 10-16% воды.
19. Способ по п.16, где растворение соли янтарной кислоты в тетрагидрофуране и охлаждение осуществляют при температуре приблизительно 20°C .

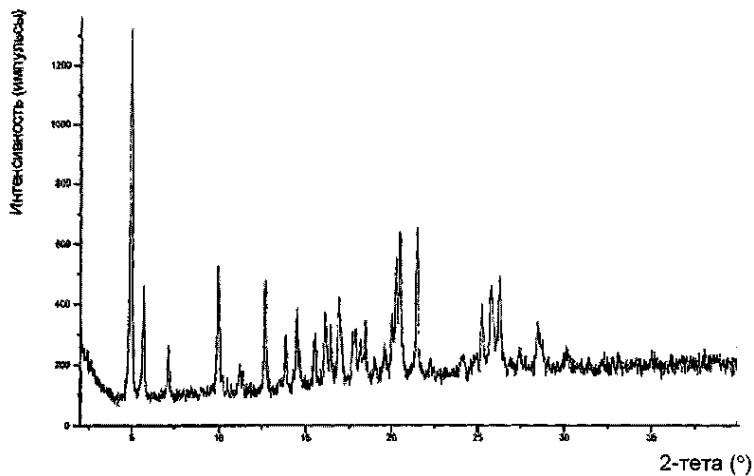


Ось Y - тепловой поток (W/g) [от -1,0 до 2,0].

Ось X - температура (°C).

Универсальные V4.1D TA инструменты

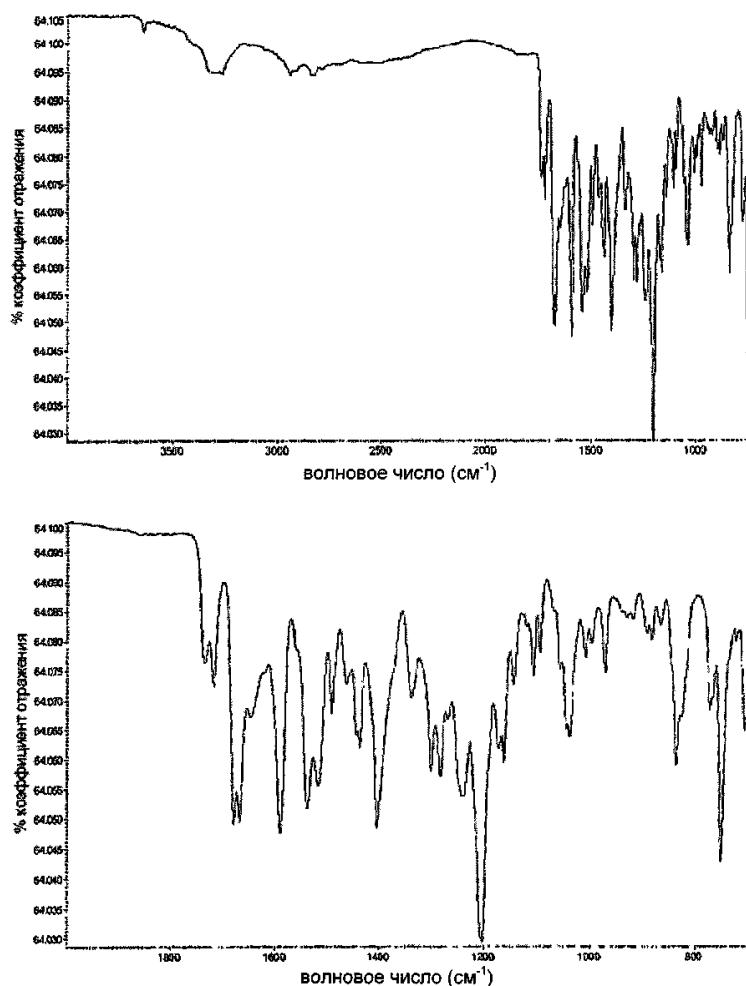
Фиг. 1



Ось Y - интенсивность (импульсы) [от 0 до 1300].

Ось X - 2-тета (°), от 0 до 40

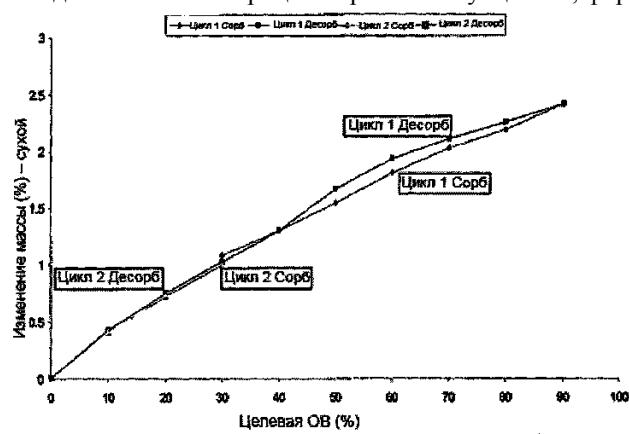
Фиг. 2



(Данные представлены как 4000-700 cm^{-1} (верхний) и 2000-700 cm^{-1} (нижний))
Ось Y - % коэффициент отражения.
Ось X - волновое число (cm^{-1})

Фиг. 3

Оценка динамической сорбции паров соли сукцината, формы 1



Ось Y - изменение массы (%) - сухой (от 0 до 3).
Ось X - целевая относительная влажность (OB) (%) (от 0 до 100).
Surface Measurements Systems Ltd UK 1996-2004

Фиг. 4



Евразийская патентная организация, ЕАПО

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2