



(51) МПК
C07D 213/18 (2006.01)
A61K 31/4409 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013148005/04, 27.03.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 27.03.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 29.03.2011 ЕР 11305348.2;
 23.06.2011 US 61/500,342

(43) Дата публикации заявки: 10.05.2015 Бюл. № 13

(45) Опубликовано: 10.09.2016 Бюл. № 25

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: US 0007034160,B2,25.04.2006. US
 0006080767,A1, 27.06.2000
 WO9724118,A1,10.07.1997;RU 2012107483,
 A,10.09.2013.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 29.10.2013

(86) Заявка РСТ:
 ЕР 2012/055364 (27.03.2012)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2012/130821 (04.10.2012)

Адрес для переписки:
 129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
 ООО "Юридическая фирма Городисский и
 Партнеры"

(72) Автор(ы):

НАГЕЛЬ Норберт (DE),
 БАУМГАРТНЕР Бруно (DE),
 БЕРХТОЛЬД Харальд (DE),
 ЭЙЕРС Тимоти (US)

(73) Патентообладатель(и):
 САНОФИ (FR)

RU 2 597 423 C2

(54) БЕНЗОЙНОКИСЛАЯ СОЛЬ ОТАМИКСАБАНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к бензойнокислой соли
 метил (2R,3R)-2-{3-[амино(имино)метил]бензил}
 -3-{[4-(1-оксидопиридин-4-ил)бензоил]амино}
 бутаноата и бензойнокислой соли метил (2R,3R)
 -2-{3-[амино(имино)метил]бензил}-3-{[4-(1-
 оксидопиридин-4-ил)бензоил]амино}бутаноата
 в кристаллической или, по меньшей мере, в

частично кристаллической форме, а также к
 способу их получения, способам применения
 такой соли для лечения субъектов, страдающих
 от состояний, которые могут быть облегчены
 введением ингибитора фактора Xa. 3 н. и 6 з.п.
 ф-лы, 1 ил., 3 табл., 11 пр.

RU 2 597 423 C2

R U 2 5 9 7 4 2 3 C 2

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2013148005/04, 27.03.2012

(24) Effective date for property rights:
27.03.2012

Priority:

(30) Convention priority:
29.03.2011 EP 11305348.2;
23.06.2011 US 61/500,342

(43) Application published: 10.05.2015 Bull. № 13

(45) Date of publication: 10.09.2016 Bull. № 25

(85) Commencement of national phase: 29.10.2013

(86) PCT application:
EP 2012/055364 (27.03.2012)

(87) PCT publication:
WO 2012/130821 (04.10.2012)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,
OOO "JUridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"

(19) RU (11) 2 597 423⁽¹³⁾ C2

(51) Int. Cl.
C07D 213/18 (2006.01)
A61K 31/4409 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(72) Inventor(s):

NAGEL Norbert (DE),
BAUMGARTNER Bruno (DE),
BERKHTOLD Kharald (DE),
EJERS Timoti (US)

(73) Proprietor(s):

SANOFI (FR)

R U

2 5 9 7 4 2 3

C 2

(54) BENZOATE SALT OF OTAMIXABAN

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to benzoate salt of methyl (2R,3R)-2-{3-[amino(imino)methyl]benzyl}-3-{{4-(1-oxidopyridine-4-yl)benzoyl}amino}butanoate and benzoate salt of methyl (2R,3R)-2-{3-[amino(imino)methyl]benzyl}-3-{{4-(1-oxidopyridine-4-yl)benzoyl}amino}butanoate in crystalline or at least

partially crystalline form, as well as to method of their preparation.

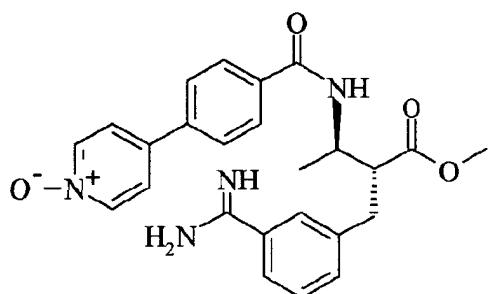
EFFECT: use of said salts for treating individuals suffering from conditions which can be relieved by introduction of Xa factor inhibitor.

9 cl, 1 dwg, 3 tbl, 11 ex

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к бензойнокислой соли метил (2R,3R)-2-{3-[амино(имино)метил]бензил}-3-{[4-(1-оксидопиридин-4-ил)бензоил]амино}бутаноата и бензойнокислой соли метил (2R,3R)-2-{3-[амино(имино)метил]бензил}-3-{[4-(1-оксидопиридин-4-ил)бензоил]амино}бутаноата в кристаллической форме или, по меньшей мере, в частично кристаллической форме, а также к способу ее получения, способам применения для лечения субъектов, страдающих состояниями, которые могут быть облегчены введением ингибитора фактора Xa; соль имеет структуру, иллюстрируемую формулой I.

10



15

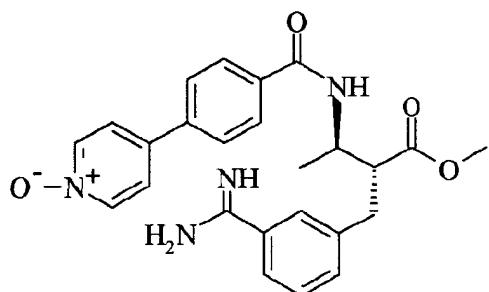
Формула I

20

Предпосылки изобретения

Метил (2R,3R)-2-{3-[амино(имино)метил]бензил}-3-{[4-(1-оксидопиридин-4-ил)бензоил]амино}бутаноат (CAS номер 193153-04-7) с международным непатентованным наименованием отамиксабан имеет структуру, иллюстрируемую формулой II.

25



30

Формула II

35

Метил (2R,3R)-2-{3-[амино(имино)метил]бензил}-3-{[4-(1-оксидопиридин-4-ил)бензоил]амино}бутаноат используется в получении лекарственного средства для лечения больного, страдающего или подверженного состояниям, которые могут быть облегчены приемом ингибитора фактора Xa, он описан в WO97/24118.

40

Фактор Xa является предпоследним ферментом в коагуляционном каскаде. Фактор Xa (ФХа) является завершающей сериновой протеазой, расположенной на пересечении внутренних и внешних путей каскада коагуляции крови. ФХа катализирует превращение протромбина в тромбин через протромбиназный комплекс. Его исключительная роль в генерации тромбина, сочетающаяся с его потенциальными воздействиями на образование тромба, делает его привлекательной мишенью для терапевтического вмешательства.

45

Оба - свободный фактор Xa и фактор Xa, связанный в протромбиназный комплекс (фактор Xa, фактор Va, кальций и фосфолипид) - ингибируются отамиксабаном. Ингибиование фактора Xa достигается за счет непосредственного образования комплекса между ингибитором и ферментом и, таким образом, не зависит от кофактора крови антитромбина III. Эффективное ингибиование фактора Xa достигается введением

соединения либо продолжительным внутривенным вливанием, болюсным внутривенным введением, либо другим парентеральным путем, который обеспечивает желаемый эффект подавления фактора Ха, индуцирующего образование тромбина из протромбина. Эксперименты *in vivo* продемонстрировали, что отамиксабан обладает высокой

- 5 эффективностью в моделях тромбоза у грызунов, собак и свиней. Кроме того, недавние клинические результаты указывают, что отамиксабан является эффективным, безопасным и хорошо переносимым средством для людей и, таким образом, рассматривается как потенциальное средство для лечения острого коронарного синдрома (K.R. Guertin and Yong-Mi Choi, 2007, Current Medicinal Chemistry, Vol. 14, No. 10, 23, p. 2471-2481). Клинические результаты в клинических исследованиях по определению оптимальной дозы показывают, что отамиксабан понижает протромбиновые фрагменты 1+2 значительно больше, чем нефракционированный гепарин при наивысших дозовых режимах (Cohen et al., Circulation, Vol. 115, No. 20, May 2007, pages 2642-2651), но указанные клинические результаты не выявляют сравнительные данные по возрасту или почечному 15 нарушению. Дальнейшие клинические исследования демонстрировали, что отамиксабан вызывает дозозависимое, быстрое, непосредственное ингибирование Ха фактора у больных с устойчивым коронарным артериальным заболеванием, которые принимают обычные для них лекарственные средства, некоторые из которых вызывают умеренную почечную недостаточность (Hinder et al., Clinical Pharmacology and Therapeutics, Vol. 80, 20 No. 6, 2006, pages 691-702).

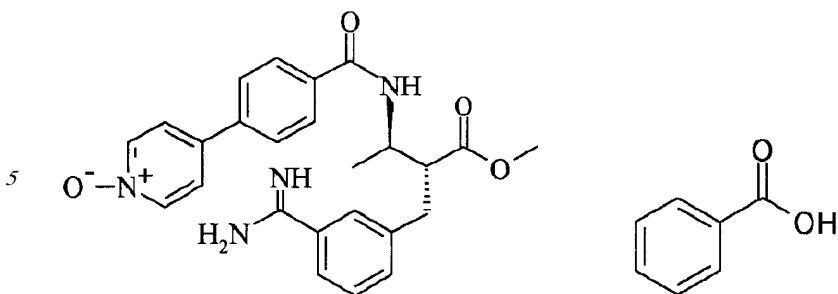
Кристаллическая форма гидрохлорида метил (2R,3R)-2-{3-[амино(имино)метил]бензил}-3-{[4-(1-оксидопиридин-4-ил)бензоил]амино}бутаноата, 2-бутанол гемисольвата описана в US 7034160. Кристаллическая форма гидрохлорида метил (2R,3R)-2-{3-[амино(имино)метил]бензил}-3-{[4-(1-оксидопиридин-4-ил)бензоил]амино}бутаноата, 2-бутанол 25 гемисольвата содержит 2-бутанол в виде сольвата, который нежелателен для использования в твердых фармацевтических композициях и является гигроскопическим соединением.

Гигроскопичность - это способность вещества связывать и удерживать молекулы воды из окружающей среды за счет абсорбции или адсорбции с абсорбирующим или 30 адсорбирующим материалом, изменяющимся физически, например с повышением объема, липкости или с изменением других физических характеристик материала, так как в процессе молекулы воды распределяются между молекулами материала. Поэтому гигроскопические соединения, как правило, очень неблагоприятны для использования в твердых фармацевтических композициях.

Задачей настоящего изобретения является создание соли метил (2R,3R)-2-{3-[амино(имино)метил]бензил}-3-{[4-(1-оксидопиридин-4-ил)бензоил]амино}бутаноата с пониженной абсорбцией или адсорбцией молекул воды из окружающей среды. Было найдено, что бензойнокислая соль метил (2R,3R)-2-{3-[амино(имино)метил]бензил}-3-{[4-(1-оксидопиридин-4-ил)бензоил]амино}бутаноата обладает желательной пониженной 40 абсорбцией или адсорбцией молекул воды из окружающей среды.

Сущность настоящего изобретения

Один вариант воплощения настоящего изобретения относится к бензойнокислой соли метил (2R,3R)-2-{3-[амино(имино)метил]бензил}-3-{[4-(1-оксидопиридин-4-ил)бензоил]амино}бутаноата, структуру которой иллюстрирует формула I



Формула I

Другой вариант воплощения изобретения относится к бензойнокислой соли метил (2R,3R)-2-{3-[амино(имино)метил]бензил}-3-{{[4-(1-оксидопиридин-4-ил)бензоил]амино} бутаноата, имеющей кристаллическую форму или, по меньшей мере, частично кристаллическую форму.

Подробное описание изобретения

15 В одном воплощении настоящее изобретение относится к бензойнокислой соли метил (2R,3R)-2-{3-[амино(имино)метил]бензил}-3-{{[4-(1-оксидопиридин-4-ил)бензоил]амино} бутаноата, структуру которой иллюстрирует формула I.

20 В другом воплощении изобретение относится к бензойнокислой соли метил (2R,3R)-2-{3-[амино(имино)метил]бензил}-3-{{[4-(1-оксидопиридин-4-ил)бензоил]амино} бутаноата, имеющей кристаллическую форму или, по меньшей мере, частично кристаллическую форму.

25 Полиморфизм - это способность одного соединения существовать в более чем одной форме или кристаллической структуре. Различные полиморфы представляют собой различные твердые вещества с одной и той же молекулярной формулой, при этом каждый полиморф может иметь различные физические свойства. Одно соединение может давать различные полиморфные формы, причем каждая форма может иметь различные и четко выраженные физические свойства, такие как различные профили растворимости, различную термодинамическую стабильность, различный характер кристаллизации, различную фильтруемость, различные температуры плавления и/или различные пики рентгеновской дифракции. Различие в физических свойствах различных полиморфных форм определяется различной ориентацией и межмолекулярными взаимодействиями соседних молекул в твердом веществе.

30 35 Полиморфные формы соединения могут быть обнаружены с помощью рентгеновской дифракции и другими методами, такими как инфракрасная спектроскопия или раман-спектроскопия.

40 Термин «аморфный» означает твердое вещество, которое демонстрирует на порошковой дифракционной рентгенограмме, измеренной в трансмиссии с $\text{CuK}\alpha_1$ излучением при комнатной температуре, нехарактеристические максимумы при градусах 2 тета, которые могут быть отделены друг от друга по их дифракционным углам или конкретным градусам 2 тета.

45 В другом воплощении изобретение относится к кристаллической соли бензойной кислоты формулы I, где кристаллическая соль демонстрирует на порошковой дифракционной рентгенограмме, измеренной в трансмиссии с $\text{CuK}\alpha_1$ излучением при комнатной температуре, характеристические максимумы при 19,8, 18,8 и 17,9, каждый раз $\pm 0,2$ градуса 2 тета.

В другом воплощении изобретение относится к кристаллической соли бензойной кислоты формулы I, где кристаллическая соль демонстрирует на порошковой

дифракционной рентгенограмме, измеренной в трансмиссии с $\text{CuK}\alpha_1$ излучением при комнатной температуре, характеристические максимумы при 22,0, 19,8, 18,8, 17,9, 15,7 и 13,6, каждый раз $\pm 0,2$ градуса 2 тета.

5 Отбор характеристических максимумов определяли по ряду максимумов при конкретном градусе 2 тета.

В другом воплощении изобретения кристаллическая соль бензойной кислоты формулы I может также быть охарактеризована ее спектром порошковой рентгеновской дифракции, в частности, показанным на фиг.1, который был получен посредством трансмиссии с использованием $\text{CuK}\alpha_1$ излучения, где интенсивности максимумов, 10 отображенных на фигуре, так же, как тех максимумов, которые охарактеризованы выше, не являются непреложными, но могут варьироваться.

Кристаллическая соль бензойной кислоты формулы I может также быть 15 охарактеризована параметрами ее кристаллической решетки, которые определяли, индексируя порошковые спектры. Кристаллическая соль формулы I кристаллизуется в орторомбическую кристаллическую систему с параметрами: $a=33,524 \text{ \AA}$, $b=17,928 \text{ \AA}$, $c=9,896 \text{ \AA}$, объем=5947 \AA^3 .

Кроме того, кристаллическая соль бензойной кислоты формулы I может также быть 20 охарактеризована изотермами динамической сорбции паров воды (DVS) и десорбции, измеренными при 25°C. Перед началом сорбционного цикла образец кристаллической соли формулы I обрабатывают сухим газообразным азотом. Как показывают примеры, изотермы сорбции и десорбции почти одинаковы, причем имеет место умеренный захват воды в 1,1% при 80%-ной комнатной влажности (RH) и 2,0% при 95%-ной RH.

Описание фигур

25 Фиг.1 - Порошковая рентгеновская дифракция кристаллической бензойнокислой соли метил (2R,3R)-2-{3-[амино(имино)метил]бензил}-3-{[4-(1-оксидопиридин-4-ил)бензоил]амино}бутаноата, измеренная посредством трансмиссии с $\text{CuK}\alpha_1$ излучением при комнатной температуре (ось x: угол дифракции 2тета (2θ)[°]; ось y: относительная интенсивность).

30 Бензойнокислую соль метил (2R,3R)-2-{3-[амино(имино)метил]бензил}-3-{[4-(1-оксидопиридин-4-ил)бензоил]амино}бутаноата можно также получить путем растворения метил (2R,3R)-2-{3-[амино(имино)метил]бензил}-3-{[4-(1-оксидопиридин-4-ил)бензоил]амино}бутаноата в водном или водно-спиртовом растворе или в других подходящих растворителях, в которые добавляют бензойную кислоту или соль 35 бензойной кислоты. Смесь можно нагревать до 65°C при перемешивании, получая прозрачный раствор и затем охлаждая в течение ночи с получением осадка. Полученный осадок может быть отфильтрован, промыт водой и высушен при пониженном давлении.

Как правило, кристаллическая бензойнокислая соль метил (2R,3R)-2-{3-[амино(имино)метил]бензил}-3-{[4-(1-оксидопиридин-4-ил)бензоил]амино}бутаноата настоящего 40 изобретения (в дальнейшем бензойная соль формулы I) может быть получена путем кристаллизации или перекристаллизации соединения формулы I из раствора соединения формулы I или из суспензии соединения формулы I, или из твердой формы соединения формулы I. Раствор соединения формулы I или суспензия соединения формулы I могут быть получены в конце химического синтеза соединения формулы I или могут быть 45 получены путем растворения или суспензирования предварительно синтезированного сырого соединения формулы I. Термин «сырое соединение формулы I» включает любую форму соединения формулы I, например продукт, полученный непосредственно из химического синтеза, четко выраженную кристаллическую форму или аморфный

продукт соединения формулы I.

Более конкретно, кристаллическая соль формулы I по настоящему изобретению может быть получена (а) обеспечением раствора или суспензии соединения формулы I, например, путем растворения или суспензирования сырого соединения формулы I в подходящем растворителе, таком как спирт, например метанол, этанол, 2-пропанол; причем раствор соединения формулы I обычно является прозрачным раствором и может необязательно быть отфильтрован, (б) выдерживанием, нагреванием, охлаждением и/или концентрированием раствора или суспензии и/или добавлением одного или более добавочных растворителей, с перемешиванием или без него, для образования кристаллов желаемой четко выраженной кристаллической формы или сольваты, или для содействия образованию желаемой четко выраженной кристаллической формы или сольваты; и (с) выделением кристаллической соли формулы I.

Способы получения кристаллических форм и сольватов соединения формулы I можно проводить на обычном оборудовании и в соответствии со стандартными процедурами.

Например, концентрирование раствора или суспензии на стадии (б) можно осуществлять отгонкой растворителя, частичной или полной, при атмосферном давлении или при пониженном давлении. Выделение кристаллической формы или сольваты на стадии (с) может быть осуществлено традиционным методом, таким как фильтрация или вакуумная фильтрация, или центрифугирование. Выделение может также включать высушивание, например, с применением повышенной температуры и/или пониженного давления, например, при умеренном пониженном давлении и при температуре, близкой к комнатной, т.е. при температуре от примерно 18°C до примерно 65°C, например, примерно при 20°C или примерно при 65°C.

В предпочтительном воплощении может быть проведено осаждение из раствора или суспензии на стадии (а) или стадии (б), чтобы вызвать кристаллизацию. Осаждение предпочтительно проводят малым количеством заранее приготовленной кристаллической соли формулы I.

Бензойнокислая соль метил (2R,3R)-2-{3-[амино(имино)метил]бензил}-3-{[4-(1-оксидопиридин-4-ил)бензоил]амино}бутаноата настоящего изобретения (в дальнейшем бензойная соль формулы I) может быть использована для ингибиования фактора Xa. Соответственно, настоящее изобретение предоставляет способы лечения или профилактики патологического состояния, которое может регулироваться ингибиением выработки фактора Xa.

Примеры патологических состояний, которые можно лечить бензойной солью формулы I настоящего изобретения, включают, например, острый инфаркт миокарда (AMI, ОИМ), инфаркт миокарда без повышения ST, нестабильную стенокардию, тромбоэмболию, острую закупорку сосуда, ассоцииированную с тромболитической терапией, чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику (PTCA, ЧТКА), транзиторные ишемические атаки, инсульт, перемежающуюся хромоту и рестеноз.

Бензойная соль формулы I, описанная в настоящем документе, таким образом, может быть полезной, среди прочего, для ингибиования коагуляции крови в силу своей основной способности ингибировать скорее предпоследний фермент в коагуляционном каскаде, фактор Xa, чем тромбин. Бензойная соль формулы I в рамках настоящего изобретения может проявлять заметную фармакологическую активность в соответствии с тестами, описанными в литературе, включая тесты *in vivo* и *in vitro*, последние из которых, как считают, коррелируют с фармакологической активностью у людей и других млекопитающих. Например, может быть ингибиран как свободный фактор Xa, так и фактор Xa, связанный в протромбиназный комплекс (фактор Xa, фактор Va,

кальций и фосфолипид). Ингибиование фактора Ха может быть достигнуто путем непосредственного образования комплекса между ингибитором и ферментом и поэтому независимо от кофактора крови антитромбина III. Эффективное ингибиование фактора Ха может быть достигнуто введением бензойной соли формулы I в соответствии с

5 настоящим изобретением путем продолжительного внутривенного введения, болюсного внутривенного введения или другим подходящим путем, таким, который может обеспечить желаемый эффект предотвращения индуцированного фактором Ха образования тромбина из протромбина.

В дополнение к их использованию в антикоагулянтной терапии, ингибиторы фактора

10 Ха могут быть полезными в лечении или профилактике других заболеваний, при которых образование тромбина может играть патологическую роль. Например, предполагают, что тромбин вносит свой вклад в заболеваемость и смертность таких хронических и дегенеративных заболеваний, как артрит, рак, атеросклероз и болезнь Альцгеймера, в силу своей способности регулировать различные типы клеток через специфическое

15 расщепление и активацию клеточной поверхности тромбинового рецептора.

Ингибиование фактора Ха может эффективно блокировать образование тромбина и тем самым нейтрализовать любые патологические эффекты тромбина на различные типы клеток.

Способы предпочтительно включают введение больному фармацевтически

20 эффективного количества бензойной соли формулы I настоящего изобретения, предпочтительно в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями или эксципиентами. Относительные пропорции фармацевтических композиций и носителя и/или эксципиента могут быть определены, например, растворимостью и химической природой веществ, выбранным способом введения и

25 обычной фармацевтической практикой.

Доза бензойной соли формулы I, наиболее подходящая для профилактики или лечения, может варьироваться в зависимости от способа введения, конкретной новой формы выбранного соединения и физиологических характеристик конкретного больного, подлежащего лечению. В общих чертах, сначала могут быть использованы

30 малые дозы, и, если необходимо, их можно повышать небольшими количествами до достижения желаемого эффекта по обстоятельствам.

В общем случае, для взрослых подходящие дозы могут находиться в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 100 мг/кг массы тела со всеми комбинациями и субкомбинациями диапазонов и конкретных доз. Предпочтительные дозы могут

35 составлять от примерно 0,01 до примерно 10 мг/кг массы тела в день при ингаляции, от примерно 0,01 до примерно 100, предпочтительно от 0,1 до 70, более предпочтительно от 0,5 до 10 мг/кг массы тела в день при оральном приеме и от примерно 0,01 до примерно 50, предпочтительно от 0,01 до примерно 10 мг/кг массы тела в день при внутривенном введении. В каждом конкретном случае дозы могут быть определены в

40 соответствии с факторами, характерными для субъекта, подлежащего лечению, такими как возраст, масса, общее состояние здоровья и другие характеристики, которые могут влиять на эффективность лекарственного средства.

Бензойную соль формулы I согласно изобретению можно вводить так часто, как это необходимо для достижения желаемого терапевтического эффекта. У некоторых

45 больных отклик наступает быстро при более высокой или более низкой дозе, и можно найти самые слабые адекватные поддерживающие дозы. Для других больных может быть необходимым долгосрочное лечение с частотой от 1 до 4 доз в день в соответствии с физиологическими потребностями каждого индивидуального больного. В общем

случае, активный продукт можно принимать орально от примерно 1 до примерно 4 раз в день. Совершенно очевидно, что для других больных может быть необходимым предписывать не более одной или двух доз в день.

Бензойную соль формулы I настоящего изобретения можно вводить в пероральных

5 лекарственных формах, таких как таблетки, капсулы (каждая из которых включает составы с замедленным высвобождением или рассчитанным по времени высвобождением), пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, настои, суппозитории, сиропы и эмульсии. Твердые лекарственные формы (фармацевтические композиции), подходящие для введения, могут обычно содержать от примерно 1 мг до примерно 1000 мг бензойной

10 соли формулы I на одну дозированную единицу.

Для перорального введения в твердой форме, такой как таблетка или капсула,

бензойная соль формулы I может быть скомбинирована с нетоксичным,

фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как лактоза, крахмал,

сахароза, глюкоза, метилцеллюлоза, стеарат магния, дикальцийфосфат, сульфат кальция,

15 маннит, сорбит и тому подобное.

Предпочтительно, кроме активного ингредиента, твердые лекарственные формы могут содержать ряд дополнительных ингредиентов, называемых в описании

«экспириентами». Эти экспириенты включают, среди прочего, разбавители, связующие агенты, лубриканты, смазывающие агенты и дезинтегрирующие агенты. Также могут

20 быть включены красители. «Разбавители», как используется в описании, относятся к агентам, которые могут придавать объем составу для того, чтобы приготовить таблетки практического размера для прессования. Примерами разбавителей являются лактоза и целлюлоза. «Связующие агенты», как используется в описании, относятся к агентам, которые могут быть использованы для придания когезионных свойств

25 порошкообразным материалам, чтобы гарантировать то, что таблетка останется целой после прессования, а также чтобы улучшить сыпучие качества порошка. Примеры типичных связующих агентов включают лактозу, крахмал и различные сахара.

«Лубриканты», как используется в описании, имеют несколько функций, включая предупреждение адгезии таблеток к устройству для прессования и улучшение процесса

30 гранулирования перед прессованием или инкапсулированием. Лубриканты в большинстве случаев являются гидрофобные вещества. Чрезмерное использование лубрикантов, однако, нежелательно, поскольку это может приводить к составам с пониженной дезинтеграцией и/или с задержанным растворением лекарственной субстанции. «Глиданты (вещества, способствующие скольжению)», как используется

35 в описании, относятся к веществам, которые могут улучшать характеристики сыпучести гранулированного продукта. Примеры глидантов включают тальк и коллоидный диоксид кремния. «Дезинтегранты (дезинтегрирующие агенты)», как используется в описании, относятся к веществам или смесям веществ, добавляемым к составам, чтобы облегчить размельчение или дезинтеграцию твердой лекарственной формы после

40 введения. Вещества, которые могут служить дезинтегрантами, включают крахмалы, глины, целлюлозу, альгинаты, камеди и сшитые полимеры. Группа дезинтегрантов, обозначаемых как «супер-дезинтегранты», обычно используется на низком уровне в твердой лекарственной форме, обычно от 1% до 10% по массе относительно общей массы дозированной единицы. Кроскармеллоза, кросповидон и натриевая соль гликолята

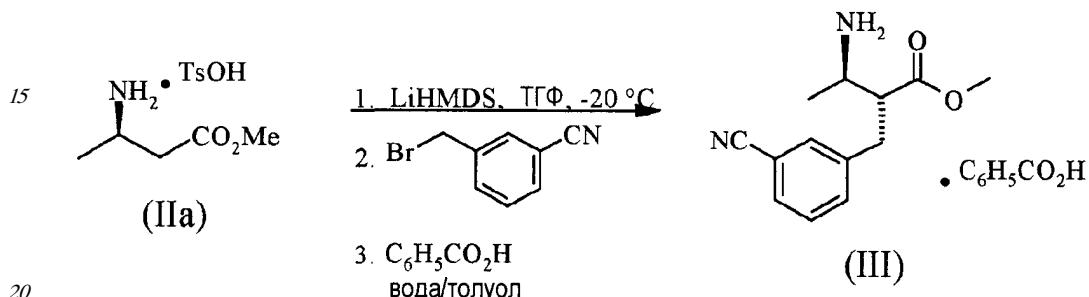
45 крахмала представляют собой примеры сшитой целлюлозы, сшитого полимера и сшитого крахмала, соответственно. Натриевая соль гликолята крахмала набухает в семь-двенадцать раз меньше, чем за 30 сек, эффективно дезинтегрируя гранулы, которые его содержат.

Как должно быть очевидно опытному специалисту в данной области из описания настоящего изобретения, кристаллическая бензойная соль формулы I, будучи растворенной, теряет свою кристаллическую структуру и, таким образом, может рассматриваться как раствор бензойной соли формулы I. Все формы настоящего изобретения, однако, могут быть использованы для получения жидких составов, в которых кристаллическая бензойная соль формулы I может быть, например, в растворенном или суспендированном состоянии. Кроме того, кристаллическая бензойная соль формулы I может быть введена в твердые составы.

Следующие не ограничивающие примеры иллюстрируют предпочтительные способы получения и использования соли бензойной кислоты формулы I настоящего изобретения.

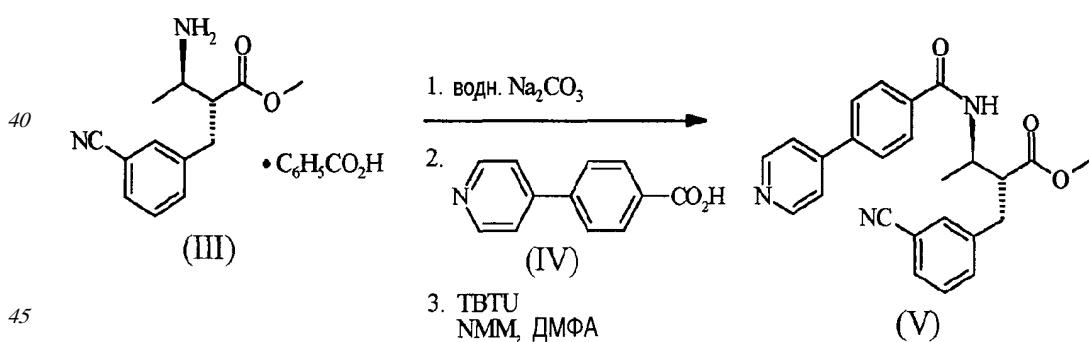
ПРИМЕРЫ

Пример 1. Получение соединения (III)



TsOH означает п-толуолсульфоновую кислоту формулы $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$. TsOH относится к моногидрату. В реактор загружали соединение (IIa) (100 г) и безводный тетрагидрофуран (ТГФ) (320 г). Полученную суспензию охлаждали до $-20\pm 3^\circ\text{C}$, добавляли в течение 55 минут гексаметилдисилазид лития (LiHMDS) (475,6 г, 1,3 М раствор в ТГФ) и перемешивали 20 минут при $-20\pm 3^\circ\text{C}$. Затем в реактор загружали в течение 40 минут раствор α -бром-*m*-толунитрила в ТГФ (65,1 г в 181 г ТГФ), поддерживая температуру $-20\pm 3^\circ\text{C}$, и перемешивали еще 30 минут. Добавляли в реактор твердую бензойную кислоту (126,6 г). Затем добавляли воду (1000 г) и смесь перегоняли при температуре во внешней рубашке $65\pm 3^\circ\text{C}$ и вакууме 200-233 мбар. После отгонки до постоянной температуры в аппарате 57°C и постоянной температуры в головке 45°C отгонку останавливали. К горячему раствору добавляли толуол (432 г) и перемешивание продолжали, охлаждая до температуры $10\pm 2^\circ\text{C}$. Полученную суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (250 г) и толуолом (432 г). Соединение (III) сушили при $45\text{-}50^\circ\text{C}$ и в вакууме ~ 350 мбар в токе азота в течение 24 часов до постоянного веса. Выделенное твердое вещество весило 76,0 г (выход 62,0%).

Пример 2. Получение соединения (V)

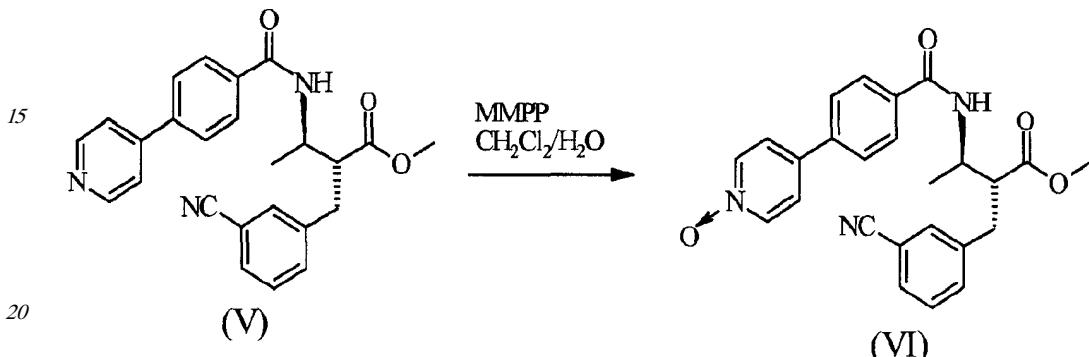


Соединение (III) распределяли между дихлорметаном и водным карбонатом натрия. Органическую фазу (содержащую свободное основание (III)) промывали дополнительно водным раствором карбоната натрия, перегоняли при пониженном давлении и заменяли

растворитель на диметилформамид (ДМФА). Оценивали соотношение масс./масс. на содержание(III) в растворе. К суспензии (IV) (1,0 эквивалент по отношению к (III)) в ДМФА добавляли 2 эквивалента 4-метилморфолина (NMM) и 1,1 эквивалента

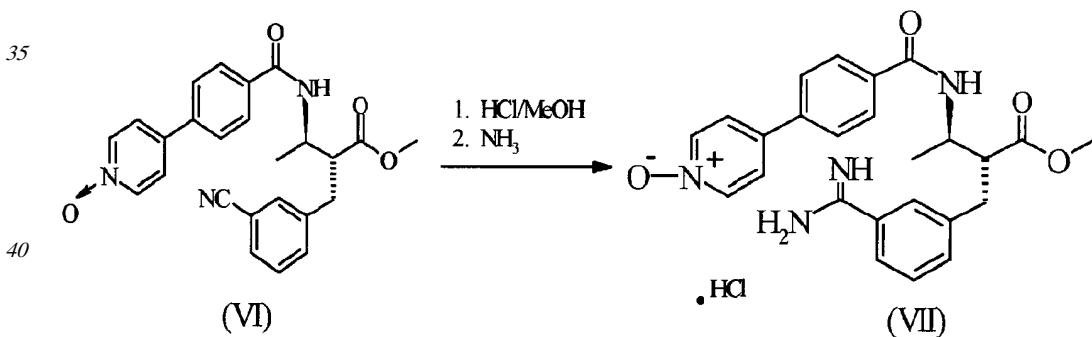
тетрафторбората О-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилмочевины (ТВТУ). Этую смесь перемешивали при комнатной температуре до полной активации сложного эфира (около 90 минут). Добавляли раствор соединения (III) в ДМФА (1 эквивалент) и полученный раствор перемешивали в течение ночи, после чего ВЭЖХ показывала завершение реакции. При 75°C добавляли воду и смеси давали охладиться для кристаллизации продукта. Смесь охлаждали до 5°C, фильтровали и осадок на фильтре промывали водой. Продукт сушили при 70°C при пониженном давлении.

Пример 3. Получение соединения (VI)



В реакторе с хорошим перемешиванием 45 г соединения(V) в 450 мл дихлорметана подвергали взаимодействию в течение по меньшей мере 5 часов с 61 г монопероксифталата магния (ММРР) (66,4% на доступный кислород, 1,5 экв.) в 450 г воды до завершения реакции. Фазы разделяли и органическую фазу последовательно промывали равными объемами воды, 5% водного раствора бикарбоната натрия и воды. Полученный раствор концентрировали примерно до 40 масс.% раствора и разбавляли 180 г метилизобутилкетона (МИВК). После дальнейшей отгонки для удаления остаточного дихлорметана, затравливания подходящими кристаллами и охлаждения получали продукт в виде твердого кристаллического вещества. Кристаллы отфильтровывали, промывали 30 г МИВК и сушили при 50°C при пониженном давлении, получая 41,8 г соединения (VI) (выход 89,3%).

Пример 4. Получение соединения (VII)

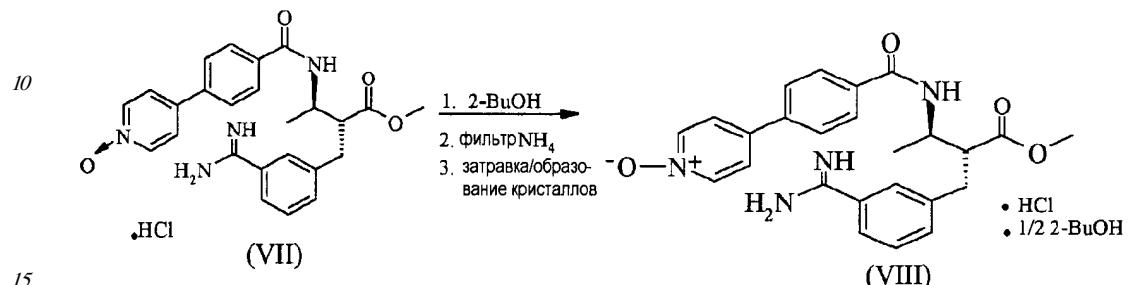


В 200-мл реакционную колбу с кожухом помещали соединение (VI) (50,0 г, 116 ммоль) и метанол (50 мл). Смесь охлаждали до -5°C и колбу закрывали после создания частичного вакуума (примерно 100 мм рт.ст.). Добавляли безводный HCl (52,2 г, 1,43 моль), поддерживая температуру реакции ниже 0°C. Реакционную смесь перемешивали в закрытых условиях при $0\pm 1^{\circ}\text{C}$. Реакция заканчивалась через 16 часов (меньше 2 A% (VI) по данным ВЭЖХ). К раствору промежуточного продукта добавляли безводный

метанол (100 мл), поддерживая температуру на уровне менее 5°C. Раствор обрабатывали NH₃ (27,7 г, 1,62 моль), поддерживая температуру менее 0°C. Перед нагреванием смеси до комнатной температуры проверяли pH, забирая аликовту, растворенную в дистиллированной воде (pH 8-10 указывает на достаточную загрузку аммиака).

⁵ Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 20°C, при этом реакция заканчивалась.

Пример 5. Получение соединения (VIII) путем добавления растворителя



К суспензии хлорида аммония из примера 4 добавляли 2-бутанол (840 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 1 часа, нагревая до 70°C. Хлорид аммония удаляли горячим фильтрованием и осадок промывали раствором 20 мл метанола в 160 мл 2-бутанола. Фильтраты объединяли и добавляли 0,5 г затравочных кристаллов.

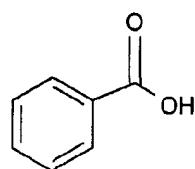
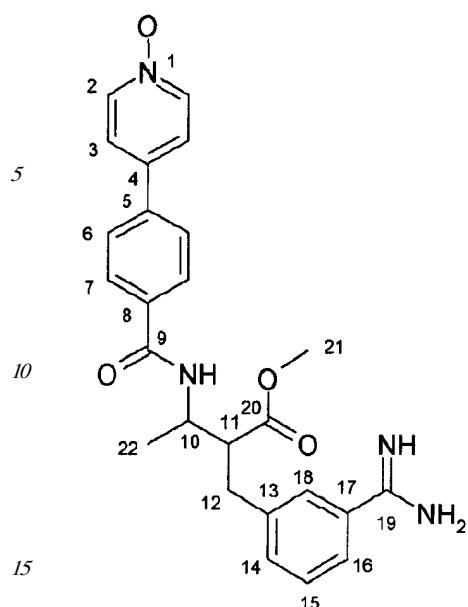
20 Смеси давали перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Суспензию охлаждали до -15°C и выдерживали в течение 2 часов до полной кристаллизации. Твердое вещество отфильтровывали и реактор и осадок промывали 165 мл 2-бутанола. Твердое вещество сушили при пониженном давлении и температуре от 45°C до 50°C в токе азота, получая 44,3 г (73,2%) соединения (VIII) в виде не совсем белого кристаллического

25 твердого вещества.

Пример 6. Получение соли бензойной кислоты

Продукт получали растворением 4 г соединения, полученного в примере 5 (моногидрохлорид - гемисольват 2-бутанола), в 80 мл горячей воды и добавлением 1,11 г твердого бензоата натрия. Смесь охлаждали в течение ночи при перемешивании.

Данные ЯМР подтверждали получение соли, состоящей из бензойной кислоты и метил (2R,3R)-2-{3-[амино(имино)метил]бензил}-3-{{[4-(1-оксидопиридин-4-ил)бензоил]амино}бутаноата в соотношении 1:1, и они соответствуют структуре, иллюстрированной 35 следующей схемой:



Калибровка	^1H	^{13}C
ДМСО=2,50 м.д.		ДМСО=39,476 м.д.

20 ДМСО означает диметилсульфоксид

Для полного отнесения химических сдвигов в ЯМР см. таблицу 1.

25

30

35

40

45

Таблица 1

Химические сдвиги в ЯМР бензойнокислой соли метил (2R,3R)-2-{3-[амино(имино)метил]бензил}-3-{[4-(1-оксидопиридин-4-ил)бензоил]амино}бутаноата, с=4,5 мг в 600 мкл ДМСО при 300⁰ К

позиция	δ (¹³ C) [м.д.]	τ (¹³ C)	δ (¹ H) [м.д.]	$^{13}\text{J}_{\text{CH}}$ корреляции
1		N		
2	138.95		8.291	8.29, 7.86
3	123.86		7.855	7.86, 8.29
4	134.34	C		8.29, 7.91
5	138.11	C		7.86, 7.94
6	126.00	CH	7.906	7.91
7	128.11	CH	7.942	7.94
8	134.86	C		7.91
9	165.10	C		8.45 7.94
Бенз		NH		
				3.11 2.98
10	46.42	CH	4.457	1.28
11	51.95	CH	3.117	2.98 1.28
				3.014
12	33.35	CH ₂	2.977	7.66 3.11
13	140.45	C		7.50 2.98
				7.66 7.64
14	133.37	CH	7.503	2.98
15	128.91	CH	7.508	
16	125.55	CH	7.650	7.49 7.66
17	129.37	C		7.50
18	127.88	CH	7.666	2.98
19	166.10	C		7.66 7.64
				3.52 3.11
20	172.90	C		2.98
21	51.43	CH ₃	3.528	
22	17.56	CH ₃	1.288	4.44 3.11
Бенз-1	171.29	C		7.91
Бенз-2	138.55	C		7.34
Бенз-3	128.88	CH	7.912	7.91, 7.38
Бенз-4	127.33	CH	7.338	7.34
Бенз-5	129.46	CH	7.378	7.91

Альтернативно, к раствору 5,0 г соединения, полученного в примере 4, добавляли в 100 мл воды 2,2 г бензоата натрия. Смесь нагревали на паровой бане до гомогенности. Добавляли уголь (примерно 2 г) и смесь фильтровали через целин[®], промывая 20 мл воды. Сразу же происходила кристаллизация. После охлаждения в течение 2 часов твердую фазу собирали и промывали водой. После высушивания твердого вещества в течение 3 дней в вакуумном шкафу при 50⁰С собирали 3,9 г (67%). ¹H ЯМР подтвердил наличие соли, состоящей из бензойной кислоты и метил (2R,3R)-2-{3-[амино(имино)метил]бензил}-3-{[4-(1-оксидопиридин-4-ил)бензоил]амино}бутаноата в соотношении 1:1.

Пример 7. Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)

Измерение DSC проводили на приборе Mettler DSC822e (модуль DSC822e/700/109/414935/0025). Использовали алюминиевые тигли объемом 40 мкл, закрытые крышкой с крошечным отверстием. Все измерения проводили в токе азота 50 мл/мин и со

скоростью нагрева 10°/мин. Измеренные данные оценивали с помощью программного обеспечения STARe V8.10.

При нагревании от 25°C до 300°C кристаллической формы, полученной, как в примере 6, наблюдали начало подъема пика при 216,01°C и пик при 221,15°C.

⁵ Пример 8. Получение кристаллической формы

Кристаллическую форму получали быстрым охлаждением от 65°C до 0°C раствора 0,190 г соли бензойной кислоты формулы I, полученной как в примере 6, в 2 мл этанола. После того как образовался осадок, образец оставляли на ночь при 0°C. Осадок выделяли фильтрованием в вакууме и затем сушили при пониженном давлении при ¹⁰ 25°C.

Альтернативно, кристаллическую форму получали контролируемым охлаждением перемешиваемого раствора 0,200 г соли бензойной кислоты формулы I, полученной, как в примере 6, в 5,0 мл этанола от 65°C до 10°C в течение 18 часов. Осадок выделяли вакуумным фильтрованием.

¹⁵ Альтернативно, кристаллическую форму получали контролируемым охлаждением перемешиваемого раствора 0,201 г соли бензойной кислоты формулы I, полученной, как в примере 6, в 15 мл 2-пропанола и 1,0 мл воды от 65°C до 10°C в течение 18 часов. Поскольку не происходило образование осадка, растворитель оставляли выпариваться при 65°C.

²⁰ Альтернативно, кристаллическую форму получали растворением 0,217 г соли бензойной кислоты формулы I, полученной, как в примере 6, в 5,0 мл этанола при температуре примерно 65°C. Растворитель оставляли выпариваться из перемешиваемого раствора при той же температуре в течение ночи. Твердый остаток сушили при комнатной температуре при пониженном давлении.

²⁵ Альтернативно, кристаллическую форму получали растворением 0,197 г соли бензойной кислоты формулы I, полученной, как в примере 6, в 10 мл 2-пропанола и 1,0 мл воды при температуре примерно 65°C. Растворитель оставляли выпариваться из перемешиваемого раствора при той же температуре в течение ночи. Твердый остаток сушили при комнатной температуре при пониженном давлении.

³⁰ Пример 9. Динамическая сорбция паров (DVS)

Изотермы сорбции/десорбции влаги регистрировали на приборе DVS-1000 от Surface Measurement Systems. Два цикла проводили при 25°C, при этом образец сначала обрабатывали сухим газообразным азотом, а затем относительную влажность постепенно увеличивали от 0 до 95% и затем опять понижали до 0% и измеряли массу ³⁵ образца. Типичные периоды измерений для обоих циклов составляли примерно от 20 до 30 часов.

Полученные данные для бензойнокислой соли метил (2R,3R)-2-{3-[амино(имино)метил]бензил}-3-{[4-(1-оксидопиридин-4-ил)бензоил]амино}бутаноата, полученной, как в примере 8, показаны в следующей таблице 2.

⁴⁰ Таблица 2
Изотермы DVS при 24,9°C

	Параметр	Изменение массы (%)			
		RH (%)	Сорбция	Десорбция	Гистерезис
⁴⁵ Цикл 1	0,0	0,000	-0,035		
	10,0	0,096	0,215	0,119	
	20,0	0,180	0,326	0,146	
	40,0	0,363	0,534	0,172	
	60,0	0,596	0,810	0,214	
	80,0	0,926	1,300	0,374	
	90,0	1,408	1,697	0,290	

	95,0	2,031	2,031	
5 Цикл 2	0,0	-0,035	-0,056	
	10,0	0,109	0,198	0,089
	20,0	0,226	0,310	0,084
	40,0	0,461	0,523	0,062
	60,0	0,742	0,800	0,058
	80,0	1,241	1,299	0,058
	90,0	1,616	1,687	0,071
	95,0	1,999	1,999	

«RH» означает относительную влажность; относительную влажность в смеси воздух-
вода определяют как отношение парциального давления водяного пара в смеси к давлению насыщенного водяного пара при описанной температуре.

DVS указывает на умеренное удержание воды в 1,1% при 80% RH и 2,0% при RH 95% для бензойнокислой соли метил (2R,3R)-2-{3-[амино(имино)метил]бензил}-3-{[4-(1-оксидопиридин-4-ил)бензоил]амино}бутаноата.

15 Сравнительный DVS эксперимент:

Геми-2-бутанол-сольват моногидрохлорида метил (2R,3R)-2-{3-[амино(имино)метил]бензил}-3-{[4-(1-оксидопиридин-4-ил)бензоил]амино}бутаноата получен, как в примере 5.

Измеренные данные для геми-2-бутанол-сольвата моногидрохлорида метил (2R,3R)-2-{3-[амино(имино)метил]бензил}-3-{[4-(1-оксидопиридин-4-ил)бензоил]амино}бутаноата, полученного, как в примере 5, приведены в следующей таблице 3.

25 Таблица 3
Изотермы DVS при 25,5°C

	Параметр	Изменение массы (%)			
		RH (%)	Сорбция	Десорбция	Гистерезис
25 Цикл 1	0,0	0,00	0,35		
	10,0	0,79	3,33	2,54	
	20,0	1,28	5,29	4,01	
	40,0	2,22	7,14	4,91	
	60,0	3,69	9,78	6,09	
	80,0	17,79	16,92	-0,87	
	90,0	26,66	26,07	-0,59	
	95,0	34,13	34,13		
30 Цикл 2	0,0	0,35	0,34		
	10,0	0,69	3,17	2,48	
	20,0	1,32	4,97	3,65	
	40,0	2,67	6,78	4,11	
	60,0	4,57	9,41	4,84	
	80,0	13,43	16,37	2,94	
	90,0	23,91	25,32	1,41	
	95,0	32,86	32,86		

35 DVS указывает на сильное удержание воды в 3,69% при 60% RH, 17,79% при 80% RH, 26,66% при 90% RH и 34,13% при 95% RH для геми-2-бутанол-сольвата моногидрохлорида метил (2R,3R)-2-{3-[амино(имино)метил]бензил}-3-{[4-(1-оксидопиридин-4-ил)бензоил]амино}бутаноата.

Пример 10. Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)

Измерение DSC проводили на приборе Mettler DSC822e (модуль DSC 822e/700/109/414935/0025). Использовали алюминиевые тигли объемом 40 мкл, закрытые крышкой с крошечным отверстием. Все измерения проводили в токе азота 50 мл/мин и со скоростью нагрева 10°/мин. Измеренные данные оценивали с помощью программного обеспечения STARe V8.10.

При нагревании от 25°C до 300°C кристаллической формы, полученной, как в примере 8, наблюдали начала подъема пика при 225,57°C и пик при 229,02°C.

Пример 11. Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD)

Порошковую рентгеновскую дифракцию регистрировали на трансмиссионном 5 дифрактометре StoeStadi-P, используя CuK α ₁ излучение (длина волны 1,54060 ангстрем) и линейное положение сенсорных детекторов. Если не указано иное, порошковую рентгеновскую дифракцию регистрировали при комнатной температуре. Образцы исследовали в плоскостном нанесении. Измеряемые данные оценивали и строили график с помощью программного обеспечения WinXPOW V2.12. Регистрируемый спектр 10 порошковой рентгеновской дифракции бензойнокислой соли метил (2R,3R)-2-{3-[амино (амино)метил]бензил}-3-{[4-(1-оксидопиридин-4-ил)бензоил]амино}бутаноата, полученной, как в примере 8, показана на фигуре 1 (Фиг.1). Спектр порошковой 15 рентгеновской дифракции, показанный на фигуре, приведен с вычитанием фона. Углы 20 (2тета) в ° (градусах) определяют как значение, соответствующее характеристическим максимумам. Углы 2тета в градусах имеют следующие значения, приведенные на фиг.1, и в скобках показаны относительные интенсивности.

5,26 (20),	5,61 (15),	7,20 (17),	9,31 (18),	10,23 (16),	10,40 (15),
10,53 (15),	11,51 (14),	11,62 (16),	12,91 (16),	13,58 (23),	14,33 (14),
15,05 (11),	15,74 (26),	16,51 (9),	17,01 (11),	17,53 (12),	17,93 (30),
18,12 (14),	18,79 (47),	19,80 (100),	20,52 (15),	20,65 (15),	21,20 (13),
21,36 (15),	21,99 (21),	22,32 (11),	22,86 (16),	23,16 (9),	23,51 (13),
23,95 (14),	23,44 (11),	24,96 (13),	25,39 (7),	25,87 (10),	25,97 (10),
26,34 (7),	26,58 (6),	26,94 (12),	27,36 (9),	27,57 (8),	28,67 (6),
28,88 (7),	29,94 (6),	30,91 (13),	31,39 (6),	31,88 (5),	32,25 (4),
32,72 (4),	33,77 (5)				

Формула изобретения

- Бензойнокислая соль метил (2R,3R)-2-{3-[амино(амино)метил]бензил}-3-{[4-(1-оксидопиридин-4-ил)бензоил]амино}бутаноата.
- Бензойнокислая соль по п. 1 в кристаллической или, по меньшей мере, в частично 30 кристаллической форме.
- Бензойнокислая соль по п. 2, где кристаллическая соль демонстрирует в порошковой дифракционной рентгенограмме, регистрируемой в трансмиссии с CuK α ₁ излучением при комнатной температуре, характеристический максимум при 19,8, 18,8 и 17,9, в каждом случае $\pm 0,2$ градуса 2 тета.
- Бензойнокислая соль по п. 2, где кристаллическая соль демонстрирует в порошковой дифракционной рентгенограмме, регистрируемой в трансмиссии с CuK α ₁ излучением при комнатной температуре, характеристический максимум при 22,0, 19,8, 18,8, 17,9, 15,7 и 13,6, в каждом случае $\pm 0,2$ градуса 2 тета.
- Бензойнокислая соль по п. 2, характеризующаяся порошковой дифракционной 40 рентгенограммой по существу согласно показанной на фигуре 1.
- Способ получения соли бензойной кислоты по п. 1, включающий растворение метил (2R,3R)-2-{3-[амино(амино)метил]бензил}-3-{[4-(1-оксидопиридин-4-ил)бензоил]амино}бутаноата в водном или водно-спиртовом растворе и добавление бензойной 45 кислоты или бензоата натрия.
- Соль бензойной кислоты по пп. 1-5, предназначенная для применения в качестве лекарственного средства для лечения острого инфаркта миокарда, инфаркта миокарда без повышения ST, нестабильной

стенокардии, тромбоэмболии, острой закупорки сосуда, ассоциированной с тромболитической терапией, чрескожной коронарной транслюминальной ангиопластикой, преходящих ишемических атак, инсульта, перемежающейся хромоты и рестеноза.

- 5 8. Фармацевтическая композиция, предназначенная для лечения острого инфаркта миокарда, инфаркта миокарда без повышения ST, нестабильной стенокардии, тромбоэмболии, острой закупорки сосуда, ассоциированной с тромболитической терапией, чрескожной коронарной транслюминальной ангиопластикой, преходящих ишемических атак, инсульта, перемежающейся хромоты и рестеноза, включающая
- 10 эффективное количество бензойнокислой соли метил (2R,3R)-2-{3-[амино(имино)метил] бензил}-3-{{4-(1-оксидопиридин-4-ил)бензоил]амино}бутаноата по пп. 1-5 и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

- 15 9. Бензойнокислая соль метил (2R,3R)-2-{3-[амино(имино)метил]бензил}-3-{{4-(1-оксидопиридин-4-ил)бензоил]амино}бутаноата по пп. 1-5, пригодная для лечения острого инфаркта миокарда, инфаркта миокарда без повышения ST, нестабильной стенокардии, тромбоэмболии, острой закупорки сосуда, ассоциированной с тромболитической терапией, чрескожной коронарной транслюминальной ангиопластикой, преходящих ишемических атак, инсульта, перемежающейся хромоты и рестеноза.

20

25

30

35

40

45

199820RU

1/1

ФИГ. 1

