

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **027688**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2017.08.31

(21) Номер заявки
201591300

(22) Дата подачи заявки
2014.01.10

(51) Int. Cl. **C07D 413/12** (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(54) **МЕГЛУМИНОВАЯ СОЛЬ 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(БЕНЗОКСАЗОЛ-2-ИЛАМИНО)ПИРИДИН-2-ИЛ)ФЕНИЛ)ЦИКЛОГЕКСИЛ)УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ DGAT1**

(31) **61/751,443**

(32) **2013.01.11**

(33) **US**

(43) **2015.11.30**

(86) **PCT/US2014/011005**

(87) **WO 2014/110344 2014.07.17**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
**Капаччи-Даниель Кристина, Делакурс
Мэрилин, Гун Баоцин, Джейн Акаш,
Лу Яньсун (US), Чжан Лицзюнь (CN)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **WO-A2-2007126957**

Steffen Denzinger: "A counter ion that fulfils all needs", World Pharmaceutical Frontiers, vol. 2, 2011, page 90, XP055102822, London, UK, Retrieved from the Internet: URL: <http://pages.cdn.pagesuite.com/c/1/c1487298-3c31-4c6e-a19f-b426a152fe0b/page.pdf> [retrieved on 2014-02-18], the whole document
WO-A1-2013169648

(57) Изобретение относится к меглуминовой соли 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты формулы (I) и ее кристаллической форме и к их применению в лечении или предотвращении состояния или нарушения, ассоциированного с активностью DGAT1 у животных, в особенности у людей.

B1**027688****027688****B1**

Область изобретения

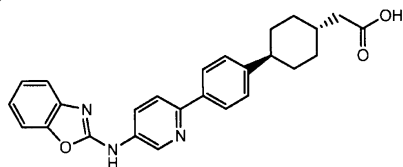
Настоящее изобретение относится к новым твердофазным формам солей 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты и к фармацевтическим композициям, содержащим указанные твердые формы солей, и к способам получения таких новых форм. Изобретение также относится к применению новых твердофазных форм солей и их композиций, самих по себе или в комбинации с одним или более терапевтическими средствами, в лечении различных состояний, особенно в лечении состояния или нарушения, ассоциированного с активностью DGAT1.

Предшествующий уровень техники

Ожирение может рассматриваться как нарушение энергетического баланса, возникающее в случае, когда потребляемая энергия превосходит израсходованную энергию, с большим избытком калорий, превращенных в триглицериды и хранящихся в жировой ткани. Лекарственные средства, в настоящее время одобренные для лечения ожирения, направлены на восстановление энергетического баланса, прежде всего, за счет уменьшения затрат энергии, либо подавления аппетита, либо препятствуя поглощению липидов в тонкой кишке. Ввиду быстрого роста распространения ожирения во всем мире и недостаточной эффективности современных медицинских методов лечения требуются новые фармакологические методы лечения ожирения.

Одна из возможных терапевтических стратегий включает ингибирование синтеза триглицеридов. Хотя триглицериды необходимы для нормальной физиологии, накопление избытка триглицеридов приводит к ожирению и, в частности, в тех случаях, когда это накопление происходит в тканях, отличных от жировых, ассоциированных с резистентностью к инсулину. DGAT представляет собой фермент, который катализирует последнюю стадию биосинтеза триацилглицерина. DGAT катализирует связывание 1,2-диацилглицерина с жирным ацил-КоА, приводящее к образованию коэнзима А и триацилглицерина. Два фермента, проявляющие активность DGAT, были идентифицированы: DGAT1 (ацил КоА-диацилглицерин ацилтрансфераза 1, см. Cases et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 95:13018-13023, 1998) и DGAT2 (ацил КоА-диацилглицерин ацилтрансфераза 2, см. Cases et al., J. Biol. Chem. 276:38870-38876, 2001). Ферменты DGAT1 и DGAT2 не проявляют значительную гомологию белковых последовательностей. Важно отметить, что мыши с "выключенным" геном DGAT1 защищены от увеличения массы тела, вызванного рационом с высоким содержанием жиров, и резистентности к инсулину (Smith et al., Nature Genetics 25:87-90, 2000). Фенотип нокаутных по DGAT1 мышей предполагает, что ингибитор DGAT1 имеет применение в лечении ожирения и осложнений, связанных с ожирением.

Международная публикация WO2007/126957 описывает класс соединений, которые раскрыты как ингибиторы DGAT1, и, следовательно, применимы в лечении состояния или нарушения, такого как ожирение, диабет и нарушения, связанные с метаболизмом. Пример 5-23 указанного документа описывает соединение 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусная кислота структурной формулы (I)



(I)

Отсутствие солевых форм этого соединения при получении и свободная кислота, проявляющая низкое внутреннее растворение и низкую растворимость, делают производство и очистку в большом масштабе затруднительным.

Таким образом, важно предоставить соединение формулы (I) в виде соли и физической форме, которую можно надежно получить и очистить в большом масштабе, и в идеале, которая является стабильной и не деградирует при хранении. Выбранная солевая форма/физическая форма также должна быть стабильной, в то время как лекарственное вещество производится в виде состава, который подходит для предназначенного выбранного способа введения. В этом отношении может быть необходимым учитывать физические свойства солевой формы в определенной физической форме, которая приводит к улучшению свойств обработки порошка или более высокой объемной плотности. В частности, отсутствие гигроскопичности является наиболее важным свойством для получения хороших характеристик текучести.

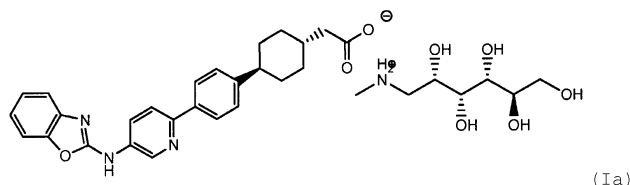
Свойства конечного продукта должны быть предсказуемыми и надежно воспроизводимыми. Например, материал, который получен непостоянным способом, например, когда содержание воды отличается от партии к партии, должен быть тщательно проверен. Это приводит к дополнительным осложнениям в обработке, производстве, анализе и лекарственной форме лекарственного вещества.

В то время как одна твердофазная форма может проявлять свойства, которые считаются подходящими, другая форма может также иметь свойства, которые при наличии правильных мер на месте могут привести к ее успешному превращению в лекарственное средство. Таким образом, решение о том, является ли соединение подходящим для коммерциализации, зависит от обнаружения твердофазной формы соединения, которая имеет правильный баланс желательных характеристик.

Сущность изобретения

С целью улучшения производства и очистки 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты были получены различные солевые формы и различные кристаллические формы солей.

В одном аспекте настоящее изобретение предоставляет меглуминовую соль 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты структурной формулы (Ia)



Меглуминовая соль 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты может быть представлена в кристаллической форме, а именно форме А.

Кристаллическая форма может быть охарактеризована с помощью дифрактограммы, как отражено на соответствующем чертеже. Наиболее значительные пики, характерные для формы А, приведены в соответствующей таблице.

В другом аспекте изобретения изобретение предоставляет фармацевтическую композицию, содержащую соль в виде кристаллической формы и один или более фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. В другом аспекте изобретения фармацевтическая композиция содержит дополнительное терапевтическое средство.

В дополнительном аспекте изобретение предоставляет соль, предпочтительно меглуминовую соль формулы (Ia), в виде кристаллической формы, или фармацевтическую композицию, как описано выше, для применения в лечении или предотвращении состояния или нарушения, связанного с активностью DGAT1. Изобретение также предоставляет в качестве одного аспекта изобретения применение такой соли или такой фармацевтической композиции для производства лекарственного средства с целью лечения или предотвращения состояния или нарушения, связанного с активностью DGAT1.

В дополнительном аспекте изобретение предоставляет способ лечения или предотвращения состояния или нарушения, связанного с активностью DGAT1, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соли, предпочтительно меглуминовой соли формулы (Ia), в виде кристаллической формы, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

В дополнительном аспекте изобретение предоставляет способ получения меглуминовой солевой формы соединения формулы (I).

В следующем аспекте изобретение предоставляет способ получения твердофазной формы меглуминовой соли 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты, представленной формулой (Ia). В одном варианте осуществления изобретения изобретение предоставляет способ получения соли формулы (Ia), которая представлена в твердом состоянии в виде формы А.

Дополнительные аспекты и варианты раскрытия изобретения представлены в последующем описании и формуле изобретения.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма полиморфной формы А меглуминовой соли 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты.

На фиг. 2 представлена TG/DTA термограмма полиморфной формы А меглуминовой соли 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты.

На фиг. 3 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма полиморфной формы С меглуминовой соли 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты.

Подробное описание

Определения различных терминов, которые употребляются в данном документе, перечислены ниже.

Конкретная твердофазная форма соли соединения формулы (I) может называться как "кристаллическая форма X", "форма кристалла X", "полиморфная форма X", где 'X' представляет собой букву, которая относится к такой конкретной твердофазной форме.

Термин "твердофазная форма" и термин "кристаллическая форма", употребляемые в данном документе, включают ссылку на безводные кристаллические формы, частично кристаллические формы, смесь кристаллических форм, кристаллические формы гидратов и кристаллические формы сольватов.

Термин "гидрат", употребляемый в данном документе, относится к кристаллической форме, содержащей одну или более молекулы воды в трехмерной периодической структуре. Он может включать нестехиометрические гидраты или стехиометрические гидраты, такие как полугидраты, моногидраты, дигидраты и тригидраты.

Термин "сольват", употребляемый в данном документе, относится к кристаллической форме, содержащей одну или более молекулы растворителя, отличного от воды, в трехмерной периодической структуре.

Термин "соединение согласно изобретению" относится к соли формулы (I), предпочтительно в кристаллической форме, такой как кристаллическая форма формулы (Ia), предпочтительно формы, описанные в примерах. Термин включает безводные кристаллические формы, частично кристаллические формы, смеси кристаллических форм, кристаллические формы гидратов и кристаллические формы сольватов.

Фраза "фармацевтически приемлемые", употребляемая в данном документе, относится к таким соединениям, материалам, композициям и/или дозированным формам, в рамках здорового медицинского суждения, подходящим для использования в контакте с тканями людей или животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соразмерного с допустимым отношением польза/риск.

Настоящее изобретение включает все кристаллические и фармацевтически приемлемые меченные изотопом формы соединения формулы (I). В меченной изотопом форме, один или более атомы заменены на атом или атомы, имеющий такой же атомный номер, но атомная масса или массовое число отличается от атомной массы или массового числа, которая преобладает в природе. Подходящие изотопы включают изотопы водорода, такие как ^2H и ^3H ; углерода, такие как ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C ; азота, такие как ^{13}N и ^{15}N ; кислорода, такие как ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O . Некоторые меченные изотопом соединения, такие как соединения, включающие радиоактивный изотоп, пригодны в исследованиях распределения в тканях лекарственного средства и/или субстрата. Радиоактивные изотопы трития, т.е. ^3H , и углерода-14, т.е. ^{14}C , особенно пригодны для этой цели, исходя из простоты включения и доступных средств определения. Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , может дать некоторые терапевтические преимущества, выражающиеся в более высокой метаболической стабильности, например в увеличении времени полужизни *in vivo* или снижении требований к дозировке, и поэтому, может быть предпочтительным в некоторых случаях. Замещение позитронно-активными изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть применено в исследованиях с помощью позитронно-эмиссионной томографии (PET) для проверки степени занятости рецептора субстратом. В основном, меченные изотопом соединения могут быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными способом, описанным в сопровождающих "Примерах" и "Получении", используя соответствующий меченный изотопом реагент вместо немеченого реагента, используемого ранее.

Используемый по всему описанию и в формуле изобретения, термин "лечение" охватывает все различные формы или методы лечения, известные специалистам в данной области техники, и, в частности, включает профилактические, лечебные мероприятия, замедление развития и паллиативное лечение.

Физические свойства вещества в твердом состоянии.

Полиморфизм представляет собой способность соединения кристаллизоваться в виде более одного отличного вида кристаллов.

Псевдополиморфизм представляет собой название, данное сольватам или гидратам, когда новая кристаллическая форма содержит летучий растворитель в ее молекулярной упаковке.

Различные кристаллические или аморфные формы могут проявлять различные физические свойства твердого тела, такие как гигроскопичность, поведение при уплотнении, стабильность при хранении и текучесть измельченного твердого вещества. Эти свойства, в свою очередь, влияют на пригодность конкретной твердофазной формы в качестве активного фармацевтического средства для промышленного производства. Например, текучесть влияет на легкость, с которой материал обрабатывается в процессе превращения в фармацевтический продукт. В случае, когда частицы порошкообразного соединения не обтекают легко друг друга, специалист в области технологии лекарственного средства должен принять во внимание этот факт при разработке состава в виде таблетки или капсулы, что может потребовать использования веществ, способствующих скольжению, таких как коллоидный диоксид кремния, тальк, крахмал или трехосновный фосфат кальция.

Различные кристаллические формы или аморфные формы одного и того же лекарственного средства могут также иметь существенные различия в таких фармацевтически важных свойствах, как скорости растворения и биодоступность. Скорости растворения являются не только факторами, которые необходимо учитывать в технологии изготовления сиропов, эликсиров и других жидких лекарственных средств, они могут также иметь влияние при терапии. Например, скорость растворения активного ингредиента в жидкости желудка больного может иметь терапевтические последствия, поскольку он задает верхний предел скорости, при которой перорально вводимый активный ингредиент может достигать кровотока больного.

На эти практические физические характеристики оказывает влияние конформация и ориентация

молекул в элементарной ячейке, которая определяет конкретную полиморфную форму вещества. Полиморфная форма может также иметь термическую характеристику, отличную от термической характеристики аморфного материала или другой полиморфной формы. Термическую характеристику определяют в лаборатории такими способами, как измерение температуры плавления в капилляре, термогравиметрический анализ (TGA) и дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC), и их можно использовать, чтобы отличить некоторые полиморфные формы от других. Конкретная полиморфная форма может также иметь отличные спектроскопические свойства, которые могут быть определены монокристаллической или порошковой рентгенографией, ^{13}C ЯМР и ^{19}F спектрометрией твердого тела и инфракрасной спектрометрией. Методы, применяемые для характеристики кристаллической формы, также включают инфракрасную спектроскопию и определение температуры плавления.

Соединения согласно изобретению

В одном аспекте настоящее изобретение предоставляет соль 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты (формула I). В одном варианте осуществления изобретения соль соединения формулы (I) представляет собой меглуминовую соль, представленную формулой (Ia).

В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет кристаллическую форму меглуминовой соли 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты, представленной формулой (Ia).

В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма охарактеризована посредством дифракционной рентгенограммы с пиками, практически такими же, как изображены на чертежах. В качестве альтернативы каждая модификация характеризуется рентгеновской дифрактограммой с характеристическими пиками, как отражено в соответствующей таблице. В дополнительных вариантах осуществления изобретения, настоящее изобретение предоставляет кристаллическую форму соли соединения формулы (Ia), описанные в данном документе, где изменение угла составляет $\pm 0,3^\circ$ 2-тета или $\pm 0,2^\circ$ 2-тета или $\pm 0,15^\circ$ 2-тета.

В одном варианте осуществления изобретения изобретение предоставляет кристаллическую форму соединения формулы (Ia), причем формой является форма А, отличающаяся тем, что указанная форма проявляет по меньшей мере одну из следующих характеристик:

- а) порошковую рентгеновскую дифрактограмму с двумя или более пиками (предпочтительно тремя пиками, более предпочтительно все пики) при градусах два тета ($+0,1^\circ$), как показано в табл. 1;
- б) порошковую рентгеновскую дифрактограмму, в основном, соответствующую таковой, представленной на фиг. 1;
- с) кривую термического гравиметрического анализа, в основном, соответствующую кривой, представленной на фиг. 2.

В дополнительном аспекте изобретения изобретение предоставляет кристаллическую форму в основном в чистом виде.

Предпочтительно кристаллическая форма представлена на 80, 85, 90, 95 или 99% в чистом виде.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предоставляет гидрат или полугидрат соединения формулы (Ia).

Пути введения и фармацевтические составы.

В другом аспекте изобретение предоставляет фармацевтическую композицию, содержащую соль 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты (формулы I) и один или более фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. В одном варианте осуществления изобретения соль соединения формулы (I) представляет собой меглуминовую соль, представленную формулой (Ia).

В другом аспекте изобретение предоставляет фармацевтическую композицию, содержащую кристаллическую форму меглуминовой соли 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты, представленной формулой (Ia). В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма представляет собой форму А. Соединения согласно изобретению будут введены, как правило, перорально, внутривенно, подкожно, трансбуккально, ректально, в дерму, в полость носа, в трахею, в бронхи, любым парентеральным путем, в виде перорального или назального спрея или путем ингаляции. Парентеральные способы введения включают внутривенные, внутримышечные, внутрибрюшинные, интратеральные, подкожные и внутрисуставные инъекции и инфузии. Фармацевтические композиции, подходящие для доставки соединений согласно изобретению, и способы их получения можно найти, например, в публикации Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition, (Mack Publishing Company, 1995).

Соединения согласно изобретению могут быть введены перорально. Предпочтительно соединения согласно изобретению могут быть активными при пероральном введении, иметь быстронаступающую активность и низкую токсичность. Пероральное введение может включать проглатывание, так что соединение попадает в желудочно-кишечный тракт, или трансбуккальное или подязычное введение может быть применено, посредством которого соединение попадает в кровоток прямо изо рта.

Примерами составов, подходящих для перорального введения, являются твердые составы, такие как

таблетки, капсулы, содержащие твердые частицы, жидкости или порошки, пастилки для рассасывания (включающие наполненные жидкостью), жвачки, мульти- и наночастицы, гели, твердый раствор, липосому, пленки, суппозитории, спреи и жидкие составы.

Примеры жидких составов включают суспензии, растворы, сиропы и эликсиры. Они могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых капсулах и обычно содержат носитель, например воду, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, метилцеллюлозу или подходящее масло, и одно или более эмульгирующие вещества и/или суспендирующие средства. Жидкие составы могут также быть получены путем реконструирования твердого вещества, например, из пакетика.

Инъекционные композиции предпочтительно представляют собой водные изотоничные растворы или суспензии, и суппозитории предпочтительно получают из жировых эмульсий и суспензий. Указанные композиции могут быть стерилизованы и/или содержать адъюванты, такие как консервирующие, стабилизирующие, увлажняющие или эмульгирующие средства, ускорители растворения, соли для регулирования осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они могут также содержать другие терапевтически полезные вещества. Указанные композиции получают согласно обычным методам смешивания, гранулирования или покрытия соответственно и содержат приблизительно 0,1-75%, предпочтительно приблизительно 1-50% активного ингредиента.

Подходящие составы для трансдермального введения включают терапевтически эффективное количество соединения согласно изобретению с носителем. Преимущественные носители включают абсорбируемые фармакологически приемлемые растворители, облегчающие прохождение через кожу хозяина. Характерно, что трансдермальные устройства изготовлены в виде повязки, включающей основной элемент, резервуар, содержащий соединение необязательно с носителями, необязательно контролирующей скорость барьер (лимитирующий фактор) для доставки соединения к коже хозяина при контролируемой и predetermined скорости в течение продолжительного периода времени, и средства, которые позволяют прикрепить устройство к коже.

Соединения могут быть введены сами по себе или в виде композиций в комбинации с фармацевтически приемлемыми разбавителями, эксципиентами или носителями. Таким образом, настоящее изобретение предоставляет фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения согласно изобретению, самого по себе или в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями (эксципиентами).

Примеры таких носителей или эксципиентов включают:

- a) разбавитель, например лактозу, декстрозу, сахарозу, маннит, сорбит, целлюлозу и/или глицин;
- b) смазывающее средство, например двуокись кремния, тальк, стеариновую кислоту, ее магниевую или кальциевую соль и/или полиэтиленгликоль;
- c) связующее вещество, например алюмосиликат магния, крахмальный клейстер, желатин, трагакант, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия и/или поливинилпирролидон;
- d) дезинтегрирующее средство, например крахмалы, агар, альгиновую кислоту или ее натриевую соль или шипучие смеси; и/или
- e) поглотитель, краситель, вкусовое ароматизирующее вещество и/или подсластитель.

Дополнительные примеры пригодных эксципиентов описаны в публикации Handbook of pharmaceutical excipients, 3rd edition, под редакцией A.HOURS.Kibbe, опубликованной: American Pharmaceutical Association, Washington DC, ISBN: 0-917330-96-X, или Handbook of Pharmaceutical Excipients (4th edition), под ред. Raymond C Rowe - издатель: Science and Practice, которые включены в данный документ посредством ссылки.

В зависимости от нарушения и от больного, подвергаемого лечению, и пути введения, композиции могут быть введены в варьирующих дозах. В большинстве случаев, диапазон суточной дозы соединения согласно изобретению составляет область приблизительно от 0,0001 до приблизительно 100 мг/кг, предпочтительно приблизительно от 0,001 до приблизительно 50 мг/кг массы тела субъекта одной дозой или отдельными дозами. С другой стороны, в некоторых случаях может оказаться необходимым использовать дозировки вне этих пределов.

В случае применения пероральной композиции, подходящий диапазон дозировок соединения согласно изобретению составляет, например, приблизительно от 0,001 до приблизительно 100 мг/кг массы тела субъекта в композиции в день, предпочтительно приблизительно от 0,01 до приблизительно 2000 мг в день. Для перорального введения, композиции предпочтительно представлены в виде таблеток, содержащих от 0,01 до 2000 мг, например 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,5, 1,0, 2,5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 500, 750, 850, 1000 и 2000 мг активного ингредиента для симптоматического подбора дозы для субъекта, подлежащего лечению. Указанный режим дозирования можно регулировать, чтобы достичь оптимального терапевтического ответа.

Вообще, для лечения и/или предотвращения диабета, ассоциированного с ожирением, нарушения, связанного с диабетом, ожирения и нарушения, связанного с ожирением, ингибитор DGAT1 в комбинации вводят в суточной дозе, составляющей приблизительно от 0,0001 до приблизительно 100 мг/кг массы тела, предпочтительно приблизительно от 0,001 до приблизительно 50 мг/кг, вводимой одной дозой или отдельными дозами от двух до шести раз в день, или в виде дозы с замедленным высво-

бождением. Режим дозирования можно регулировать, чтобы достичь оптимального терапевтического ответа.

Настоящее изобретение также предоставляет фармацевтическую композицию, предпочтительно таблетку или желатиновую капсулу, как описано в данном документе, содержащую второй активный ингредиент (т.е., партнер комбинации), как описано ниже в разделе "Комбинированная терапия".

Таким образом, настоящее изобретение предоставляет фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, для применения в качестве лекарственного средства. Фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, также предоставлена для использования в лечении нарушения или состояния, связанного с активностью DGAT1. Фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, также предоставлена для производства лекарственного средства с целью лечения нарушения или состояния, связанного с активностью DGAT1.

Способ предотвращения или лечения нарушения или состояния, связанного с активностью DGAT1, включающий введение терапевтически эффективного количества композиции субъекту, нуждающемуся в таком лечении, также предоставлен.

Применение.

Как описано в данном документе выше, соединения согласно настоящему изобретению могут быть пригодны для лечения или предотвращения нарушения или состояния, опосредованного активностью DGAT1 у животных, в особенности людей.

Таким образом, настоящее изобретение также предоставляет способ лечения или предупреждения состояния или нарушения, связанного с активностью DGAT1, который метод включает введение терапевтически эффективного количества соединения согласно изобретению субъекту, нуждающемуся в этом.

Таким образом, настоящее изобретение также предоставляет применение соединения согласно изобретению самого по себе или в комбинации с другим терапевтическим средством (смотреть ниже) для производства лекарственного средства с целью лечения или предотвращения состояний или нарушения, ассоциированного с активностью DGAT1 у животных, в особенности людей. Соединение согласно изобретению, само по себе или в комбинации с другим терапевтическим средством (смотреть ниже), также предоставлено для использования его в лечении или предотвращении состояния или нарушения, ассоциированного с активностью DGAT1 у животных, в особенности людей.

Состояния или нарушения, ассоциированные с активностью DGAT1, включают нарушения метаболизма, такие как ожирение, диабет (1 типа или 2 типа), нервная анорексия, булимия, кахексия, метаболический синдром X, резистентность к инсулину, гипогликемия, гипергликемия, гиперурикемия, гиперинсулинемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, дислипидемия, смешанная дислипидемия, гипертриглицеридемия, хиломикронемия, синдром семейной хиломикронемии и неалкогольная жировая болезнь печени; сердечнососудистые заболевания, такие как атеросклероз, артериосклероз, острая сердечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатия, инфаркт миокарда, стенокардия, гипертензия, гипотензия, удар, ишемия, ишемически-реперфузионное повреждение, аневризма, рестеноз и стеноз сосудов; неопластические заболевания, такие как солидные опухоли, рак кожи, меланома, лимфома и эндотелиальный рак, например рак молочной железы, рак легкого, колоректальный рак, рак желудка, другие типы рака желудочно-кишечного тракта (например, рак пищевода и рак поджелудочной железы), рак простатической железы, рак почки, рак печени, рак мочевого пузыря, рак шейки матки, рак матки, рак яичка и рак яичника; состояния кожи, такие как обыкновенные угри. В еще другом аспекте, настоящее изобретение предоставляет способы применения соединения или композиции согласно изобретению в качестве анорексигенного средства.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения, состояние или нарушение, ассоциированное с активностью DGAT1, представляет собой нарушение толерантности к глюкозе, диабет 2 типа или ожирение.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения, состояние или нарушение, ассоциированное с активностью DGAT1, представляет собой гиперхолестеринемию, гиперлипидемию, дислипидемию, смешанную дислипидемию или гипертриглицеридемию.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения, состояние или нарушение, ассоциированное с активностью DGAT1, представляет собой хиломикронемию или синдром семейной хиломикронемии.

Комбинированные терапии.

Лечение или предотвращение DGAT1-связанного нарушения или состояния, приведенного выше, заключается во введении субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в этом изобретении. Кроме того, лечение может включать введение терапевтически эффективного количества соединения согласно изобретению и терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного фармацевтически активного соединения. Соответственно изобретение предоставляет фармацевтическую композицию, содержащую соединения согласно изобретению и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство. Комбинацию можно также вводить одновременно или последовательно в любом порядке, раздельно или в фиксированной

комбинации (например, в одной и той же фармацевтической композиции).

В частности, композиция или продукт согласно изобретению может содержать терапевтическое средство, выбранное из:

а) антидиабетических средств, таких как инсулин, производные инсулина и миметики; средства, усиливающие секрецию инсулина, такие как сульфонилмочевины, например глипизид, глибурид и амарил; инсулинотропные лиганды рецептора сульфонилмочевины, такие как меглитиниды, например нагелинид и репаглинид; ингибиторы протеин-тирозин-фосфатазы-1B (PTP-1 B), такие как PTP-1 12; ингибиторы GSK3 (гликоген-синтазы-киназы-3), такие как SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 и NN-57-05445; лиганды RXR, такие как GW-0791 и AGN-194204; ингибиторы натрий-зависимого котранспортера глюкозы, такие как T-1095; ингибиторы гликогенфосфорилазы A, такие как BAY R3401; бигуаниды, такие как метформин; ингибиторы альфа-глюкозидазы, такие как акарбоза; GLP-1 (глюкагоноподобный пептид-1), аналоги GLP-1, такие как эксендин-4 и миметики GLP-1; и ингибиторы DPPIV (дипептидилпептидаза IV), такие как вилдаглиптин;

б) гиполипидемические средства, такие как ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим A (HMG-CoA)-редуктазы, например ловастатин, питавастатин, симвастатин, правастатин, церивастатин, мевастатин, велостатин, флувастатин, далвастатин, аторвастатин, розувастатин и ривастатин; ингибиторы скваленсинтазы; FXR (фарнезоеидный X-рецептор) и лиганды LXR (печеночный рецептор X); холестирамин; фибраты; никотиновая кислота и смолы, связывающие желчные кислоты, такие как холестирамин; фибраты; никотиновая кислота и другие агонисты GPR109; ингибиторы абсорбции холестерина, такие как эзетимиб; ингибиторы CETP (ингибиторы белка переноса эфира холестерина) и аспирин;

с) средства от ожирения, такие как орлистат, сибутрамин и антагонисты рецептора 1 каннабиноида (CB1), например римонабант;

д) антигипертензивные средства, например петлевые диуретики, такие как этакриновая кислота, фуросемид и торсемид; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACE), такие как беназеприл, каптоприл, эналаприл, фозиноприл, лизиноприл, моэксиприл, периндоприл, хинаприл, рамиприл и трандолаприл; ингибиторы Na-K-АТФазы мембранного насоса, такие как дигоксин; ингибиторы нейтралэндопептидазы (NEP); ингибиторы ACE/NEP, такие как омапатрилат, сампатрилат и фазидотрил; антагонисты ангиотензина II, такие как кандесартан, эпросартан, ирбесартан, лозартан, телмисартан и валсартан, в частности валсартан; ингибиторы ренина, такие как дитекирен, занкирен, терлакирен, алискирен, RO 66-1 132 и RO-66-1 168; блокаторы бета-адренергических рецепторов, такие как ацебутолол, атенолол, бетаксолол, бисопролол, метопролол, надолол, пропранолол, соталол и тимолол; инотропные средства, такие как дигоксин, добутамин и милринон; блокаторы кальевых каналов, такие как амлодипин, бепридил, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нимодипин, нифедипин, нисолдипин и верапамил; антагонисты рецептора альдостерона; и ингибиторы альдостеронсинтазы;

е) агонисты рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом, такие как фенофибрат, пиоглитазон, розиглитазон, тезаглитазар, BMS-298585, L-796449, соединения, конкретно описанные в заявке на патент WO 2004/103995, т.е. соединения примеров от 1 до 35 или соединения, особо перечисленные в пункте 21 формулы изобретения, или соединения, особо описанные в заявке на патент WO 03/043985, т.е. соединения примеров от 1 до 7, или соединения, особо перечисленные в п.19 и особенно (R)-1-{4-[5-метил-2-(4-трифторметилфенил)оксазол-4-илметокси]бензолсульфонил}-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоновая кислота или ее соль.

В каждом случае, в частности в формуле изобретения на соединение и конечные продукты демонстрационных примеров, предмет рассмотрения конечные продукты, фармацевтические препараты и формула изобретения включены в настоящую заявку посредством ссылки на эти публикации и заявки на патенты.

Массовое отношение соединения согласно настоящему изобретению к дополнительному активному ингредиенту(ам) может варьировать и будет зависеть от эффективной дозы каждого ингредиента. Вообще, эффективная доза каждого ингредиента должна быть использована. Таким образом, например, когда соединение согласно настоящему изобретению комбинируют с другим средством, массовое отношение соединения согласно настоящему изобретению к другому средству обычно составляет диапазон приблизительно от 1000:1 до приблизительно 1:1000, предпочтительно приблизительно от 200:1 до приблизительно 1:200. Описанные в данном документе суточные дозы обычно вводят один раз (введение один раз в сутки) или отдельными дозами (например, введение отдельно два раза в сутки).

Настоящее изобретение также относится к применению комбинации, как описано в данном документе выше, для производства лекарственного средства с целью лечения или предотвращения состояния или нарушения, ассоциированного с активностью DGAT1 у животных, особенно людей. Изобретение также предоставляет описанную выше комбинацию для использования в лечении или предотвращении состояния или нарушения, ассоциированного с активностью DGAT1 у животных, особенно людей.

Настоящее изобретение также предоставляет способ лечения или предотвращения состояния или нарушения, ассоциированного с активностью DGAT1, который способ включает введение ежедневно субъекту, нуждающемуся в этом, комбинации, описанной выше.

В соответствии с описанным выше настоящее изобретение также предоставляет терапевтическую

комбинацию, например набор, набор частей, например, для использования в любом способе, как определено в данном документе, содержащий соединение согласно изобретению, которое должно быть использовано одновременно или последовательно по меньшей мере с одной фармацевтической композицией, содержащей, по меньшей мере, другое терапевтическое средство, предпочтительно выбранное из противодиабетических средств, гиполипидемических средств, средств от ожирения и антигипертензивных средств. Набор может содержать инструкции для введения. Комбинация может быть фиксированной комбинацией (например, в одной и той же фармацевтической композиции) или свободной комбинацией (например, в отдельных фармацевтических композициях).

Аналогичным образом, настоящее изобретение предоставляет способ, как определено выше, включающий совместное введение, например, одновременно или последовательно терапевтически эффективного количества соединения, как определено в формуле изобретения и описано выше, или его фармацевтически приемлемой соли, и второго лекарственного вещества, причем второе лекарственное вещество представляет собой антидиабетическое, гиполипидемическое средство, средство от ожирения или антигипертензивное средство, например, как указано выше.

Примеры

Следующие сокращения применяли в данном документе.

L	Литр (л)
LOD	Потери при сушке
mL	Миллилитр (мл)
r.h.	Относительная влажность
TG/DTA	Термогравиметрический/Дифференциальный термический анализ
DSC	Дифференциальная сканирующая калориметрия
XRPD	Порошковая рентгеновская дифракция
THF	Тетрагидрофуран (ТГФ)
DMSO	Диметилсульфоксид (ДМСО)
MEK	Метилэтилкетон
TBME	трет-Бутилметилловый эфир
MTBE	Метил-трет-бутиловый эфир
MeOH	Метанол
h	Час (ч)
hrs	Часы
Mg	Миллиграмм (мг)

Другими используемыми сокращениями являются обычные в данной области техники сокращения.

Методология, инструменты и стандарты.

i) Порошковая рентгеновская дифракция (PXRD).

Порошковую рентгеновскую дифрактограмму получали, используя дифрактометр Bruker D8 Discovery в следующих условиях:

инструмент: Bruker D8 Discovery,

излучение: $\text{CuK}\alpha$ (40 кВ, 40 мА),

$\text{CuK}_1=1,540598 \text{ \AA}$,

диапазон сканирования 3-40° (величина 2 тета),

тип сканирования: 2 тета сканирование/сканирующий детектор (детектор HI-STAR),

продолжительность шага 180 с на структуру,

размер шага 0,02°.

Профили XRPD для соответствующих твердых форм представлены на чертежах.

Перечень характеристических пиков представлен в таблицах данного документа ниже и описан на чертежах.

Специалистам ясно, что относительные интенсивности различных пиков, представленные ниже в таблицах, могут различаться вследствие ряда факторов, таких как, например, ориентационные эффекты кристаллов в пучке рентгеновских лучей или чистота анализируемого материала или степень кристалличности образца. Положения пиков могут также смещаться по причине различий в высоте образца, но положения пиков, главным образом, остаются, как показано в данных таблицах. Специалист в данной области техники будет также признавать, что измерения с использованием различной длины волны будут приводить к различным сдвигам согласно условию Вульфа-Брегга - $n\lambda=2d \sin \theta$. Такие альтернативные модели PXRD, полученные с использованием альтернативных длин волн, являются, тем не менее, представлениями одного и того же материала.

ii) Термогравиметрический/дифференциальный термический анализ (TG/DTA).

Инструмент: Seiko TG/DTA.

Диапазон температур: кт - 295°C.

Скорость сканирования: 10°/мин.

Ток азота: 100 мл/мин.

Как будет понятно специалистам в данной области техники, небольшие изменения наблюдаемых пиков предполагаются, зависящие от конкретного применяемого спектрометра и способа получения образца химиком-аналитиком. Некоторая допустимая погрешность присутствует в каждом из распределений пиков, указанных выше. Погрешность в приведенном выше распределении пиков составляет приблизительно $\pm 1 \text{ см}^{-1}$.

Пример 1. Получение формы А меглуминовой соли 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты.

К прозрачному раствору 255,6 мг меглумамина в 0,9 мл ДМСО при 50°C добавляли раствор 560,1 мг 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты в 7 мл ТГФ. Прозрачный раствор становился мутным в конце добавления. Раствор нагревали при 50°C, и большое количество выпавшего осадка наблюдали. Затем добавляли 15 мл МЕК, твердое вещество фильтровали и сушили в вакууме.

Порошковую рентгеновскую дифрактограмму формы А меглуминовой соли 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты, полученной описанным выше способом, оценивали (фиг. 1). Наиболее значительные пики в спектрах XRPD представлены в табл. 1.

Таблица 1

Перечень наиболее значительных пиков в спектре XRPD для формы А меглуминовой соли 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты.	
Угол	Интенсивность%
2-тета °	%
8,331	17,1
10,152	23,8
11,489	16,8
12,797	31,3
14,008	45,3
15,081	36,8
15,814	80
16,594	38,9
17,235	47,8
18,629	63,9
19,487	40,3
20,421	43,4
20,76	34,4
21,893	100
22,583	24,4
23,36	14,8
24,718	20,4
25,741	34,8
26,661	18,4
27,316	16
28,672	19
29,386	13,1
31,73	19,8
34,096	14,4
36,997	11,9

Пример 1А. Получение в большом масштабе формы А меглуминовой соли 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты.

80,0 г 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной

кислоты в виде свободной кислоты, 37,6 г N-метилглюкамина, 920 мл MeOH и 920 мл ТГФ добавляли к 3-л 4-горлой колбе (механическое перемешивание), затем медленно нагревали до 61,5°C свыше 30 мин и температуру поддерживали при 61-62°C (кипение с обратным холодильником) в течение 2 ч с получением перемешиваемой суспензии. Содержимое колбы охлаждали до 45°C, и 920 мл ТВМЕ добавляли при температуре от 45 до 35°C в течение 5 мин, и затем перемешивали при 15-17°C в течение 30 мин. Твердые частицы фильтровали, и колбу и осадок на фильтре промывали 1×517 мл ТВМЕ. Отфильтрованный материал переносили в 3-л 4-горлую колбу. 1,2 л MeOH добавляли, и смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при 50°C в заключенном в кожух вакуум-аппарате до густой суспензии (-622 мл объема, 622 г по массе). К суспензии добавляли 1,125 л ТВМЕ при температуре от 50 до 40°C в течение 15 мин. Суспензию охлаждали до 15°C в течение 30 мин, и твердые частицы фильтровали. Колбу и осадок с фильтра промывали 1×180 мл ТВМЕ и затем сушили в вакуумном сушильном шкафу (70°C) в течение 16 ч с получением 110,0 г бежевого твердого вещества.

Пример 3. Получение формы С меглуминовой соли 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты 15,37 кг 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты смешивали с 7,52 кг N-метилглюкамина и растворяли в смеси 331 кг ТГФ и 41 кг воды при 55°C. Полученный прозрачный раствор оставляли при 55°C в течение по меньшей мере 30 мин для достижения полного растворения. Раствор был прозрачным после фильтрования. Прозрачный раствор концентрировали в заключенном в кожух вакуум-аппарате при температуре в рубашке 50°C (T_j). К полученной суспензии (~92 л), добавляли 284 кг метанола и концентрировали в заключенном в кожух вакуум-аппарате при T_j=50°C. Полученную густую взвесь (~150 л) разбавляли 180 кг метанола и оставляли при 50°C в течение 1 ч. Затем взвесь охлаждали до 40°C, и 142 кг МТВЕ добавляли. Взвесь оставляли при 40°C в течение по меньшей мере 30 мин и охлаждали до 15°C в течение по меньшей мере 50 мин. Затем продукт фильтровали и промывали МТВЕ и сушили с получением 21,6 кг (94% выход) формы С меглуминовой соли 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты.

Порошковую рентгеновскую дифрактограмму формы С меглуминовой соли 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты, полученной описанным выше способом, оценивали (фиг. 3). Наиболее значительные пики в спектрах XRPD представлены в табл. 3.

Таблица 3

Перечень наиболее значительных пиков в спектре XRPD для формы С меглуминовой соли 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты.	
Угол	Интенсивность %
2-тета°	%
4,064	100
6,095	28
8,082	40,2
12,157	16,3
14,195	16,4
15,307	65,2
16,492	32,1
17,37	36,9
18,407	42,7
19,67	59,6
20,875	31,8
22,308	35,4
23,287	25
23,748	39,2
24,784	34,7
25,445	38,4
26,486	31,1
28,286	20,5

30,185	20,7
30,752	26,6
32,385	24
33,156	15,7
35,752	15,9

Пример 3А. Получение формы А меглуминовой соли 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты из формы С.

В 2-л аргонит-реактор добавляли 100 г формы С меглуминовой соли 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты, затем в реактор добавляли раствор 9,2 г меглума в 1,9 л MeOH через фильтр, затем фильтрат промывали 1×100 мл MeOH. Суспензию перемешивали механически при 25°C в течение 16 ч, фильтровали ~10 мл смеси при 20°C, промывали осадок на фильтре при 20°C посредством 4 мл смеси MeOH/ТВМЕ (1/1), и затем осадок с фильтра сушили при 50°C (заключенный в кожух вакуум-аппарат) в течение 10 мин. Суспензию охлаждали до 20°C и оставляли в течение 30 мин, твердые частицы фильтровали через воронку Бюхнера (диаметр 6,5") и фильтрующую прокладку (быстрая фильтрация), затем промывали реактор и осадок с фильтра 1×700 мл смеси MeOH/ТВМЕ (1/1, об./об.). Осадок с фильтра сушили на воздухе в течение 2 ч, затем плотный осадок сушили в вакуумном сушильном шкафу (65°C, 3500 Па) в течение 16 ч с получением 92,0 г не совсем белого твердого вещества формы А меглуминовой соли 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты с выходом 92,0%.

Пример 5. 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(Бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)ацетат натрия соль (ацетат натрия).

16,41 г метилового эфира 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты, 50 мл метанола, 500 мл тетрагидрофурана и 136 мл воды добавляли в 1-л колбу со стержнем магнитной мешалки. Смесь охлаждали на бане со льдом, затем добавляли 7,44 г гидроксида натрия. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем баню со льдом отставляли. Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 40 ч, и затем смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали до образования суспензии при 70 мм рт. ст. при температуре воды в бане 25°C. К суспензии добавляли 300 мл воды, и суспензию перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Затем суспензию фильтровали; отфильтрованный осадок промывали 200 мл воды. Промытый осадок с фильтра сушили в сушильном шкафу при 60°C в течение 4 ч, затем при 50°C в течение выходных дней. Получали 15,63 г (93,6% выход) слегка желтоватого твердого вещества.

Пример 6. 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(Бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)ацетат гемихолиновая соль.

400 мг 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты перемешивали в 6 мл ТГФ и нагревали до 40°C с образованием тонкой взвеси. 283 мг 40% раствора холина в метаноле нагревали до ~40°C. Взвесь перемешивали с раствором холина порцией с получением желтого раствора. После образования осадка, взвесь перемешивали в течение ночи при температуре от 45°C до 50°C, и затем добавляли 4 мл метилэтилкетона и 4 мл ТГФ. Взвесь фильтровали, и твердое вещество сушили в вакууме при 40°C в течение ночи.

Пример 7. 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(Бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)ацетат калиевая соль (ацетат калия).

400 мг 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты перемешивали в 6 мл ТГФ и нагревали до ~40°C с образованием тонкой взвеси. 105 мг трет-бутилата калия растворяли в 1 мл этанола и 2 мл метанола при температуре 40-50°C. После образования осадка, взвесь перемешивали в течение ночи при температуре от 45 до 50°C, и затем добавляли 4 мл метилэтилкетона и 4 мл ТГФ. Взвесь фильтровали и твердое вещество сушили в вакууме при 40°C в течение ночи.

Пример 8. Физико-химические свойства (стабильность и растворимость) различных солевых форм и свободной кислоты 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)ацетата.

Таблица 5

Свойства кристаллических форм 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)ацетата меглумина. Все данные стабильности, данные растворимости, физические свойства и производственные параметры для 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты

	Свободная кислота	Натриевая соль	Соль меглумина Форма А	Соль гемихолина	Калиевая соль
Отношение соль/основание	–	1:1	1:1	0,5:1	1:1 + гидрат
Молекулярная масса [г/моль]	427,51	449,5	622,73	495,9	465,61
Кристалличность (PXRD)	Кристаллическая	Кристаллическая	Кристаллическая	Кристаллическая	Кристаллическая
Температура плавления (DSC) [°C]	287,4	NA, Несколько тепловых событий	182,9	233	NA, гидрат (возможно моногидрат)
Энтальпия плавления (DSC) [Дж/г]	152	NA, Несколько тепловых событий	48	NA, разлагается при плавлении	NA, Несколько тепловых событий
Потеря массы (TGA) [%] при 150°C	0,12	3,4	0,25	0,7	5,7
Гигроскопичность [%]					
0-40% относит. влажность	0,136	13,1	0,162	1,44	4,52
0-95% относит. влажность	0,251	16,2	0,588	15,95	21,77
Изменение в Кристаллич. (PXRD)	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Растворимость [мг/мл] (конечный pH)					
pH 1 (0,1N HCl)	<0,0005 (1,59)	<0,0005 (1,03)	0,15 (2,79)	0,14 (1,06)	0,05 (3,89)
pH 4,8 (50 mM ацетат)	<0,0005 (4,76)	<0,0005 (5,08)	<0,0005 (4,88)	0,015 (4,76)	<0,0005 (4,90)
pH 6,5 (50 mM фосфат)	<0,0005 (6,87)	0,0006 (8,5)	0,04 (7,27)	0,03 (7,15)	<0,0005 (7,29)
SGF pH 2.0	<0,0005 (2,38)	0,062* (9,13)	<0,0005 (2,37)	0,095 (1,05)	0,003 (3,73)
FaSSIF V2	0,02 (6,34)	0,007 (7,47)	0,01 (6,86)	0,34 (7,45)	0,095 (8,32)
FeSSIF V2	0,06 (5,53)	0,003 (5,66)	0,001 (626)	Не определяли (проблема с фильтрацией)	Не определяли (проблема с фильтрацией)
Вода	0,01 (7,63)	0,023 (9,3)	0,07 (10,4)	0,185 (9,77)	1,05 (10,3)
Внутренняя скорость растворения [мг мин ⁻¹ см ⁻²]					

pH 4,5 (50 мМ ацетат)	0,013	Не определяли	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	Не определяли (соль набухла и осела; не сохраняется выявленная удельная площадь)
pH 6,8 (50 мМ фосфат)	Ниже предела количественного определения	Не определяли	Ниже предела количественного определения	Не определяли (соль набухла и осела; не сохраняется выявленная удельная площадь)	Не определяли (соль набухла и осела; не сохраняется выявленная удельная площадь)

Меглуминовая соль, форма А представляет собой предпочтительную физическую форму, исходя из ее преимущественно низкой гигроскопичности, хорошей стабильности при условиях окружающей среды и стресса и полиморфных свойств по сравнению с другими изученными формами солей. Форма А меглуминовой соли 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты проявляет стабильность, сравнимую с формой свободной кислоты, но обладает улучшенной растворимостью в воде по сравнению с формой свободной кислоты. Форма А 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)ацетата меглума способна обеспечить кратное число высокого экспонирования (~150× эффективное экспонирование) в доклинических исследованиях, проводимых на токсикологических видах (крыса и собака), которые описаны в примере 9.

Пример 9. Основные результаты, демонстрирующие улучшенные биофармацевтические характеристики меглуминовой соли 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты *in vivo*.

Абсолютная биодоступность при пероральном введении меглума 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты из раствора дозы 30 мг/кг (2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты натриевый материал, растворенный в 10% HPβCD в очищенной воде или PBS) у собаки составила 1,5%. В такой же дозе, твердый дисперсный состав продемонстрировал приблизительно в 4 раза выше экспонирование, и пероральная биодоступность составила 5,4%. При повышении дозы до 100 и 300 мг/кг твердой дисперсии, экспонирование увеличилось почти линейно, а пероральная биодоступность продолжала оставаться низкой (2-3%).

С суспензией меглуминовой соли при 100 мг/кг приблизительно 33% снижение содержания вещества в плазме крови наблюдали по сравнению с твердой дисперсией. Однако, подобно результату у крысы, эффективная AUC у собаки для 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты оказалась очень низкой (132 нМ·ч при 0,3 мг/кг массы тела) и соответственно суспензия меглуминовой соли соединения уже проявляет ~150× выше экспонирование над эффективной AUC и поэтому рассматривается как подходящий вариант для GLP токсикологических исследований. Твердый дисперсный состав имеет несколько технических трудностей, которые можно избежать, применив основанный на суспензии состав, содержащий форму А меглума 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты.

Прямое сравнение суспензий меглума 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты и натриевой соли 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты осуществляли *in vivo* на крысе и мыши. Меглуминовая суспензия при дозе 30 мг/кг у мыши проявляла биодоступность 17,3% по сравнению только 9,6% для суспензии натриевой соли соединения. Аналогично, при использовании 30 и 100 мг/кг суспензии натриевой соли соединения, биодоступность не зависела линейно от дозы у крысы, демонстрируя 7,6 и 4,6% биодоступности соответственно. Биодоступность меглуминовой соли соединения зависела линейно от дозы при 30 и 100 мг/кг (биодоступность 3,1 и 3,8%) и только становилась нелинейной при 300 мг/кг (биодоступность 1,9%). Исходя из этих доклинических данных было доказано, что меглуминовая соль 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты является лучшей из исследуемых солей.

Разработка стандартной капсулы с меглумином 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты является рекомендуемой стратегией CSF для поддержки прогнозируемого эффективного диапазона доз для человека (11-120 мг) на основе следующих наблюдений.

Доза низкой эффективности 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты в доклинических исследованиях на различных видах (0,1-0,3 мг/кг):

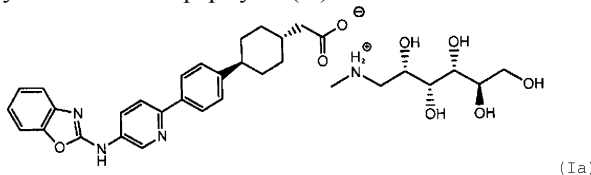
кратные числа высокого экспонирования (выделения) в доклинических исследованиях (крыса и собака) из суспензионного состава, содержащего меглуминовую соль 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты;

кинетика растворимости в воде меглуминовой соли 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты может быть дополнительно улучшена (в 20-60 раз) в результате простого смешивания с полимерами и/или поверхностно-активными веществами;

улучшение экспонирования и линейной зависимости биодоступности от дозы меглуминовой соли 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты над натриевой солью соединения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Меглуминовая соль 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты формулы (Ia)



2. Фармацевтическая композиция, содержащая меглуминовую соль по п.1 и один или более фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

3. Кристаллическая форма меглуминовой соли 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(бензо[d]оксазол-2-иламино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусной кислоты по п.1, где форма представляет собой форму А, имеющую порошковую рентгеновскую дифрактограмму с пиками в градусах два тета ($\pm 0,1^\circ$), выбранными из 14,008; 15,814; 17,235; 18,629 и 21,893.

4. Кристаллическая форма по п.3, где форма представляет собой форму А, имеющую порошковую рентгеновскую дифрактограмму с пиками в градусах два тета ($\pm 0,1^\circ$), выбранными из 14,008; 15,814; 16,594; 17,235; 18,629; 19,487; 20,421 и 21,893.

5. Кристаллическая форма по п.3, где форма представляет собой форму А, имеющую порошковую рентгеновскую дифрактограмму с пиками в градусах два тета ($\pm 0,1^\circ$), выбранными из 14,008; 15,081; 15,814; 16,594; 17,235; 18,629; 19,487; 20,421 и 21,893.

6. Кристаллическая форма по п.3, где форма представляет собой форму А, имеющую порошковую рентгеновскую дифрактограмму с пиками в градусах два тета ($\pm 0,1^\circ$), выбранными из 14,008; 15,081; 15,814; 16,594; 17,235; 18,629; 19,487; 20,421; 21,893 и 25,741.

7. Кристаллическая форма по п.3, где форма представляет собой форму А, имеющую порошковую рентгеновскую дифрактограмму с пиками в градусах два тета ($\pm 0,1^\circ$), выбранными из 14,008; 15,081; 15,814; 16,594; 17,235; 18,629; 19,487; 20,421; 20,760; 21,893 и 25,741.

8. Кристаллическая форма по п.3, где форма представляет собой форму А, имеющую порошковую рентгеновскую дифрактограмму с пиками в градусах два тета ($\pm 0,1^\circ$), выбранными из 12,797; 14,008; 15,081; 15,814; 16,594; 17,235; 18,629; 19,487; 20,421; 20,760; 21,893 и 25,741.

9. Кристаллическая форма по п.3, где форма представляет собой форму А, имеющую порошковую рентгеновскую дифрактограмму с пиками в градусах два тета ($\pm 0,1^\circ$), выбранными из 12,797; 14,008; 15,081; 15,814; 16,594; 17,235; 18,629; 19,487; 20,421; 20,760; 21,893; 22,583 и 25,741.

10. Кристаллическая форма по п.3, где форма представляет собой форму А, имеющую порошковую рентгеновскую дифрактограмму с пиками в градусах два тета ($\pm 0,1^\circ$), выбранными из 10,152; 12,797; 14,008; 15,081; 15,814; 16,594; 17,235; 18,629; 19,487; 20,421; 20,760; 21,893; 22,583 и 25,741.

11. Кристаллическая форма по п.3, где форма представляет собой форму А, имеющую порошковую рентгеновскую дифрактограмму с пиками в градусах два тета ($\pm 0,1^\circ$), выбранными из 10,152; 12,797; 14,008; 15,081; 15,814; 16,594; 17,235; 18,629; 19,487; 20,421; 20,760; 21,893; 22,583; 24,718 и 25,741.

12. Кристаллическая форма по п.3, где форма представляет собой форму А, имеющую порошковую рентгеновскую дифрактограмму с пиками в градусах два тета ($\pm 0,1^\circ$), выбранными из 8,331; 10,152; 11,489; 12,797; 14,008; 15,081; 15,814; 16,594; 17,235; 18,629; 19,487; 20,421; 20,76; 21,893; 22,583; 23,36; 24,718; 25,741; 26,661; 27,316; 28,672; 29,386; 31,73; 34,096 и 36,997.

13. Кристаллическая форма по п.3, где форма представляет собой форму А, имеющую порошковую рентгеновскую дифрактограмму, соответствующую дифрактограмме, представленной на фиг. 1.

14. Кристаллическая форма по п.3, где форма представляет собой форму А, имеющую кривую термического гравиметрического анализа, соответствующую кривой, представленной на фиг. 2.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по любому из пп.3-14 и один или более фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

16. Способ лечения или предотвращения состояния или нарушения, ассоциированного с активностью ацил КоА-диацилглицерин ацилтрансферазы 1 (DGAT1), включающий введение субъекту терапев-

тически эффективного количества соли по п.1.

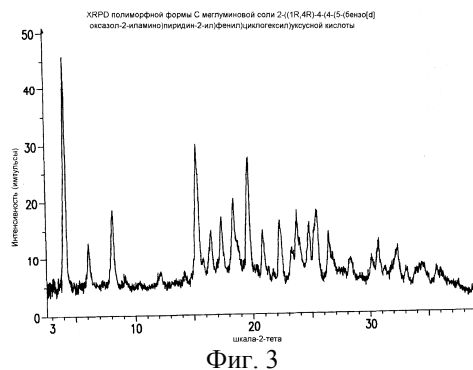
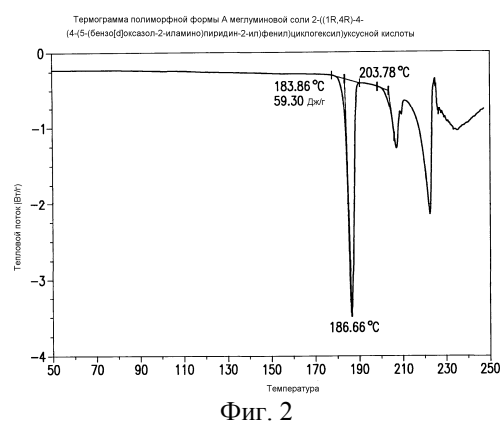
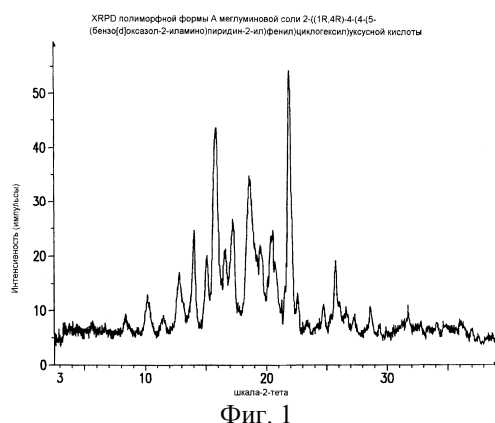
17. Способ лечения или предотвращения состояния или нарушения, ассоциированного с активностью DGAT1, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической формы по любому из пп.3-14.

18. Способ лечения или предотвращения состояния или нарушения, ассоциированного с активностью DGAT1, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп.2 или 15.

19. Применение соли по п.1 для лечения или предотвращения состояния или нарушения, ассоциированного с активностью DGAT1.

20. Применение кристаллической формы по любому из пп.3-14 для лечения или предотвращения состояния или нарушения, ассоциированного с активностью DGAT1.

21. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.2 или 15 для лечения или предотвращения состояния или нарушения, ассоциированного с активностью DGAT1.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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