



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103049** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

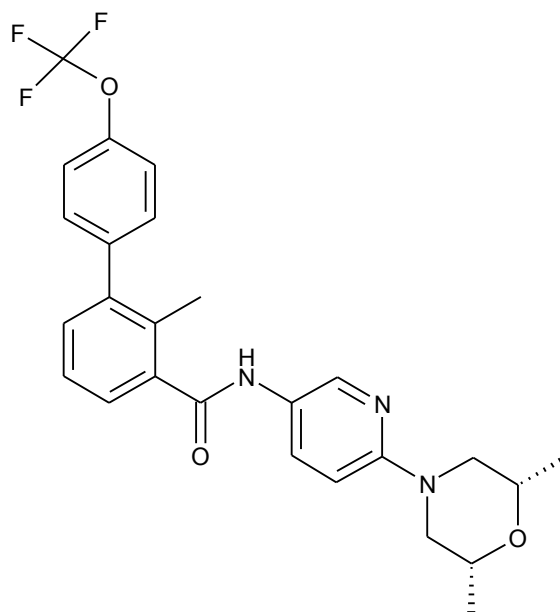
(21) Номер заявки: а 2011 03086	(72) Винахідник(и): Баджва Джогіндер Сінгх (US/US), де ла Круз Мерилін (US/US), Додд Стефані Кей (US/US), Уейкол Ліладхар Мурлідхар (US/US), Бу Раеанн (US/US)
(22) Дата подання заявки: 15.09.2009	(73) Власник(и): НОВАРТИС АГ, Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.09.2013	(74) Представник: Дубинський Михайло Ілліч, реєстр. №70
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/097,580	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2007/131201 A, 15.11.2007
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 17.09.2008	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 11.07.2011, Бюл.№ 13	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.09.2013, Бюл.№ 17	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/US2009/056918, 15.09.2009	

(54) **СОЛІ N-[6-ЦИС-2,6-ДИМЕТИЛМОРФОЛІН-4-ІЛ]ПІРИДИН-3-ІЛ]-2-МЕТИЛ-4'-(ТРИФТОРМЕТОКСИ)[1,1'-ДИФЕНІЛ]-3-КАРБОКСАМІДУ**

(57) Реферат:

У заявці описане одержання і наведені характеристики солей N-[6-(цис-2,6-диметилморфолін-4-іл)піридин-3-іл]-2-метил-4'-(трифторметокси)[1,1'-дифеніл]-3-карбоксаміду.

UA 103049 C2



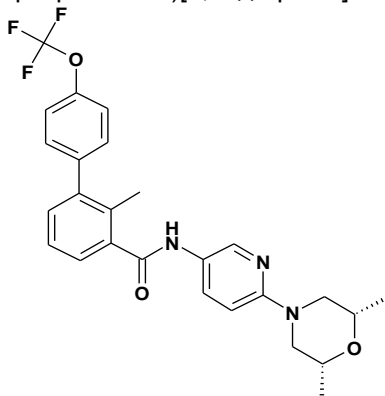
Передумови створення винаходу

Галузь винаходу

Цей винахід відноситься до солей N-[6-(цис-2,6-диметилморфолін-4-іл)піридин-3-іл]-2-метил-4'-(трифторметокси)[1,1'-дифеніл]-3-карбоксаміду, а також до фармацевтичних композицій, що містять такі солі, і до способів лікування з використанням таких солей.

Рівень техніки

Як впливає з WO 2007/131201 N-[6-(цис-2,6-диметилморфолін-4-іл)піридин-3-іл]-2-метил-4'-(трифторметокси)[1,1'-дифеніл]-3-карбоксамід має формулу (I):



(I).

Ця сполука має цінні фармакологічні властивості і, тому воно може бути використана, наприклад, як модулятор активності хеджжог сигнального шляху, що придатний для терапії захворювань, обумовлених модулюванням активності хеджжог сигнального шляху. WO2007/131201 не розкриває яких-небудь конкретних солей, гідратів солей або сольватів N-[6-(цис-2,6-диметилморфолін-4-іл)-піридин-3-іл]-2-метил-4'-(трифторметокси)[1,1'-дифеніл]-3-карбоксаміду.

Було виявлено, що солі цього винаходу демонструють, на додаток до гарних фізико-хімічних властивостей, високу проникність і високу біодоступність.

Короткий виклад винаходу

Цей винахід відноситься до солей N-[6-(цис-2,6-диметилморфолін-4-іл)піридин-3-іл]-2-метил-4'-(трифторметокси)[1,1'-дифеніл]-3-карбоксаміду. Кращі варіанти здійснення винаходу відносяться до гідрохлориду, дифосфату і сульфату N-[6-(цис-2,6-диметилморфолін-4-іл)піридин-3-іл]-2-метил-4'-(трифторметокси)[1,1'-дифеніл]-3-карбоксаміду.

Крім того, цей винахід відноситься до фармацевтичних композицій, що містять:

(а) терапевтично ефективну кількість заявленої солі N-[6-(цис-2,6-диметилморфолін-4-іл)піридин-3-іл]-2-метил-4'-(трифторметокси)[1,1'-дифеніл]-3-карбоксаміду і

(б) щонайменше, один фармацевтично прийнятний носій, розріджувач, розчинник або ексципієнт.

Цей винахід також відноситься до способу лікування захворювання, обумовленого модулюванням активності хеджжог сигнального шляху, що включає стадію введення суб'єктові, що потребує такого лікування, терапевтично ефективною кількістю заявленої солі N-[6-(цис-2,6-диметилморфолін-4-іл)піридин-3-іл]-2-метил-4'-(трифторметокси)[1,1'-дифеніл]-3-карбоксаміду.

Короткий опис фігур

На фіг. 1 представлена рентгенівська дифрактограма дифосфату N-[6-(цис-2,6-диметилморфолін-4-іл)піридин-3-іл]-2-метил-4'-(трифторметокси)[1,1'-дифеніл]-3-карбоксаміду.

На фіг. 2 представлена рентгенівська дифрактограма моносульфату N-[6-(цис-2,6-диметилморфолін-4-іл)піридин-3-іл]-2-метил-4'-(трифторметокси)[1,1'-дифеніл]-3-карбоксаміду.

На фіг. 3 представлена рентгенівська дифрактограма моногідрохлориду N-[6-(цис-2,6-диметилморфолін-4-іл)піридин-3-іл]-2-метил-4'-(трифторметокси)[1,1'-дифеніл]-3-карбоксаміду.

Докладний опис винаходу

Як використовується в цій заявці, термін «сіль» відноситься до сполуки, отриманої за допомогою взаємодії лікарського засобу на основі органічної кислоти або основи з фармацевтично прийнятною органічною або неорганічною кислотою або основою; як використовується в цій заявці, термін «сіль» включає гідрати і сольвати солей, отриманих відповідно до винаходу. Приклади фармацевтично прийнятних неорганічних або органічних кислот або основ перераховані, наприклад, у таблицях 1-8 Handbook of Pharmaceutical Salts, під ред. P.H. Stahl і C.G. Wermuth, VHC, Zurich 2002, стор. 334-345. Зокрема, солі включають гідрохлоридні, фосфатні, сульфатні, мезилатні, езилатні та безилатні форми, але не

обмежуються ними. Як використовується в цій заявці термін «поліморф» відноситься до окремої «кристалічної модифікації» або «поліморфній формі» або «кристалічній формі», які відрізняються одна від одної за характером рентгенівських дифрактограм, фізико-хімічним і/або фармакокінетичним властивостям, і термодинамічній стійкості.

Один з варіантів здійснення цього винаходу відноситься до солей N-[6-(цис-2,6-диметилморфолін-4-іл)піридин-3-іл]-2-метил-4'-(трифторметокси)[1,1'-дифеніл]-3-карбоксаміду. У кращих варіантах здійснення сіль обрана з моногідрохлориду, дифосфату і моносольфату N-[6-(цис-2,6-диметилморфолін-4-іл)піридин-3-іл]-2-метил-4'-(трифторметокси)[1,1'-дифеніл]-3-карбоксаміду. Особливо кращий варіант реалізації цього винаходу відноситься до дифосфату і моносольфату N-[6-(цис-2,6-диметилморфолін-4-іл)піридин-3-іл]-2-метил-4'-(трифторметокси)[1,1'-дифеніл]-3-карбоксаміду.

Цей винахід може бути використаний для лікування карциноми, включаючи карциному сечового міхура (включаючи прогресуючий і метастатичний рак сечового міхура), грудей, товстої кишки (включаючи, колоректальний рак), нирок, печінки, легенів (включаючи, дрібноклітинний і недрібноклітинний рак легенів і аденокарциному легенів), яєчників, простати, яєчок, сечостатевого тракту, лімфатичної системи, прямої кишки, гортані, підшлункової залози (включаючи екзокринну та ендокринну карциному підшлункової залози), стравоходу, шлунка, жовчного міхура, шиї, щитовидної залози і шкіри (включаючи, плоскоклітинну карциному), пухлин центральної та периферичної нервових систем, включаючи, астроцитому, нейробластому, гліому, бластому кісткового мозку і невриному; пухлин мезенхімального походження, включаючи фібросаркому, рабдіоміосаркому і остеосаркому, та інших пухлин, включаючи меланому, карциному з клітин Меркеля, пігментну ксеродерму, кератоакантому, семіному, фолікулярний рак щитовидної залози і тератоканциному. Цей винахід може також бути використаний для лікування мастоцитозу, пухлин ембріональних клітин, дитячих сарком та інших видів раку.

Цей винахід також придатний для інгібування росту і проліферації гематобластозів лімфоїдного походження, таких як лейкемія, включаючи гострий лімфоцитарний лейкоз (ALL), гострий лімфобластний лейкоз, В-клітинну лімфому, Т-клітинну лімфому, лімфому Ходжкінса, неходжкінську лімфому, волоссяноклітинну лімфому, гістіоцитну лімфому та лімфому Беркитта; і гематобластозів мієлоїдного походження, включаючи гострий і хронічний мієлолейкоз (CML), мієлодиспластичний синдром, мієлоїдну лейкемію і промієлоцитарний лейкоз.

Приклад 1

Одержання дифосфатної солі.

В 250 мл трьохгорлечкову колбу в атмосфері азоту поміщають 7,0 г (0,0144 моля) вільної основи [6-(цис-2,6-диметилморфолін-4-іл)піридин-3-іл]аміду 2-метил-4'-трифторметоксидифеніл-3-карбонової кислоти і 178,5 мл ацетонітрилу, хроматографічної чистоти. Суспензію нагрівають до 58°C в атмосфері азоту протягом 20 хв з одержанням прозорого розчину. Потім до реакційного розчину протягом 18 хв додають 3,405 г 85% фосфорної кислоти у воді (2 екв.). Протягом 5 хв при додаванні фосфорної кислоти осаджується дифосфат N-[6-(цис-2,6-диметилморфолін-4-іл)піридин-3-іл]-2-метил-4'-(трифторметокси)[1,1'-дифеніл]-3-карбоксаміду. Білу суспензію перемішують і прохолоджують до кімнатної температури протягом 100 хв. Після цього суспензію прохолоджують до 0 ± 5°C протягом 5 хв і перемішують 1 год. Потім суміш фільтрують на лійці Бюхнера і отриману тверду речовину промивають ацетонітрилом (3 x 9,4 мл). Лікарська речовину сушать у вакуумі при 50°C протягом 16 год. з одержанням 9,63 г фосфатної солі (вихід: 98%).

Приклад 2

Одержання моносольфатної солі

В 100 мл трьохгорлечкову колбу в атмосфері азоту поміщають 3,0 г (6,18 ммоль) вільної основи N-[6-(цис-2,6-диметилморфолін-4-іл)піридин-3-іл]-2-метил-4'-(трифторметокси)[1,1'-дифеніл]-3-карбоксаміду і 35 мл ацетонітрилу, хроматографічної чистоти. Суспензію нагрівають до 50°C в атмосфері азоту протягом 30 хв з одержанням прозорого розчину. Потім до суміші протягом 10 хв додають 1,5 мл 6М сірчаної кислоти (1,5 екв.). Після цього суміш перемішують при 50°C протягом 3 год. і прохолоджують до 25°C протягом 25 хв. Протягом 5 хв осаджується тверда речовина. Суспензію перемішують 16 год. при 25°C. Після цього суміш фільтрують на лійці Бюхнера і твердий осад промивають 10 мл ацетонітрилу. Лікарську речовину сушать у вакуумі при 55°C протягом 16 год. з одержанням 3,0 г сольфатної солі (вихід: 83%).

Приклад 3

Одержання моногідрохлоридної солі

В 100 мл трьохгорлечкову колбу в атмосфері азоту поміщають 3,0 г (6,18 ммоль) вільної основи N-[6-(цис-2,6-диметилморфолін-4-іл)піридин-3-іл]-2-метил-4'-(трифторметокси)[1,1'-

дифеніл]-3-карбоксаміду і 25 мл ацетону, хроматографічної чистоти. Суспензію перемішують 25 хв при 25°C в атмосфері азоту з одержанням прозорого розчину. Потім до суміші протягом 10 хв додають 1,5 мл 6М соляної кислоти (1,5 екв). Протягом 5 хв осаджується тверда речовина. Суспензію перемішують 16 год. при 25°C. Після цього суміш фільтрують на лійці Бюхнера і тверду речовину промивають 10 мл ацетону. Лікарська речовину сушать у вакуумі при 55°C протягом 16 год. з одержанням 3,0 г гідрохлоридної солі (вихід: 93%).

Приклад 4

У нижченаведеній таблиці 1 наведені показники стабільності, обмірювані за розпадом продуктів (або аналізу) і появою кольору. Розпад продуктів (DP) аналізували методом ВЕРХ (див. таблицю 3). Він розраховувався як площа-% продуктів. Композиції сумішей такі (у мас.%) - Суміш 1: лактоза 200 меш/модифікований кукурудзяний крохмаль 1500 LM/аеросил 200/стеарат магнію 78,5:20:0,5:1 (мас./мас./мас./мас.). Суміш 2: маніт/Avicel PH102/Cutina HR (57:38:5) (мас./мас./мас.).

Таблиця 1

Умови дослідження	Сольова форма					
	Дифосфат		Моносульфат		Моногідрохлорид	
	DP	CL	DP	CL	DP	CL
	[%]		[%]		[%]	
Лікарська речовина до стрес-тесту						
У сухому вигляді	1,02	-	0,42	-	0,30	-
0,2 % розчини або суспензії, 2 тижні 50°C						
pH 1	0,99	A↓	-	-	-	-
pH 3	1,07	A↓	-	-	-	-
pH 5	1,04	A↓	-	-	-	-
pH 7	1,06	A↓	-	-	-	-
pH 9	1,05	A↓	-	-	-	-
pH 11	1,03	A↓	-	-	-	-
Вода	1,07	A↓	0,41	A↓	0,31	A↓
Метанол	1,02	A*	0,68	A*	2,06	A*
Ацетонітрил	1,93	A*	0,44	A*	0,38	A*
Ацетонітрил/Вода (50:50)	1,10	A*	0,80	A*	1,72	A*
2% (або 5%) розчини або суспензії, 1 день, кімнатна температура						
0,5% СМС	-	A↓	0,45	A↓	0,33	A↓
HPMC целюлоза 4000 0,5%	1,04	A↓	0,47	A↓	0,32	A↓
Tween 80, 0,8%	1,07	A↓	0,43	A↓	0,31	A↓
Твердий стан, 2 тижні 50°C, герметичний контейнер						
У сухому вигляді (ВЕРХ)	1,03	A	0,40	A	0,31	A
У сухому вигляді (рентгенівська дифракція)	без змін	-	без змін	-	без змін	-
Твердий стан, 2 тижні 80°C, герметичний контейнер						
У сухому вигляді (ВЕРХ)	1,06	A	0,43	A	0,35	A
У сухому вигляді (ДСК)	без змін	-	без змін	-	без змін	-
2 тижні 50°C, герметичний контейнер						
1% у суміші 1	0,96	A	0,41	A	0,27	A
1% у суміші 2	1,11	A	0,44	A	0,39	A
Твердий стан, 2 тижні 50°C/ 75% відн. вологості						
У сухому вигляді (ВЕРХ)	0,96	A	0,42	A	0,29	A
У сухому вигляді (рентгенівська дифракція)	невеликі зміни*	-	без змін	-	без змін	-
Твердий стан, 2 тижні 80°C/ 75% відн. вологості						
У сухому вигляді (ВЕРХ)	1,02	A	1,34	A	0,35	A

Таблиця 1

Умови дослідження	Сольова форма					
	Дифосфат		Моносульфат		Моногідрохлорид	
	DP	CL	DP	CL	DP	CL
	[%]		[%]		[%]	
У сухому вигляді (рентгенівська дифракція)	зміни**	-	без змін	-	без змін	-
2 тижні 50°C/ 75% відн. вологості						
1% у суміші 1	1,59	A	0,70	A	2,85	A
1% у суміші 2	1,01	A	0,41	A	0,31	A
Ксенонове світло (приблизно 1200 клк)						
У сухому вигляді (ВЕРХ)	1,35	A	1,1	A	1,46	B
У сухому вигляді (рентгенівська дифракція)	без змін	-	без змін	-	без змін	-
Об'ємний показник корозії						
2 дні 80% відн. вологості пластина з нержавіючої сталі	без видимих змін на поверхні пластини		без видимих змін на поверхні пластини		без видимих змін на поверхні пластини	

* У порівнянні з дифосфатом (до стрес-тесту) на рентгенівській дифрактограмі присутній новий пік.

5 ** Рентгенівська дифрактограма аналогічна дифрактограмі фосфату, але з одним додатковим піком.

↓ Суспензія

* Прозорий розчин після стрес-тесту

- Дослідження не проводилося

A Немає зміни кольору

10 B Легке знебарвлення

C Помірне знебарвлення

D Сильне знебарвлення

Приклад 5

15 У нижченаведеній таблиці 2 представлені хімічні і фізико-хімічні характеристики.

Таблиця 2

Параметр	Сольова форма					
	Дифосфат		Моносульфат		Моногідрохлорид	
Елементний аналіз	Розрахунок.	знайдене	розрахунок.	знайдене	розрахунок.	знайдене
% C	45,82	46,06	53,51	53,28	59,83	60,11
% H	4,73	5	4,84	4,91	5,21	5,06
% F	8,36	8,35	9,77	9,44	10,92	10,69
% N	6,17	6,08	7,2	7,08	8,05	7,88
% O	25,82	25,29	19,19	20,29	9,2	9,93
% P	9,09	9,22				
% S			5,49	5,68	.	.
% Cl					6,79	6,33
ДСК-чистота						
Швидкість нагрівання 10°С/хв	немає даних		немає даних		немає даних	
ВЕРХ-чистота (наприклад, у % площі)						
	1,02		0,42		0,30	
Температура плавлення (ДСК)						
Швидкість нагрівання [°С/хв]	10		10		10	

Таблиця 2

Параметр	Сольова форма		
	Дифосфат	Моносульфат	Моногідрохлорид
Ентальпія плавлення (Дж/г)	немає даних	немає даних	немає даних
рН 1%-го розчину або суспензії			
У воді	2,02	1,45	1,69
Розчинність (приблизно при 25°C, мг/мл)			
0,1 н. HCL	0,004 (кінцевий рН 1,04)	0,003 (кінцевий рН 1,09)	0,002 (кінцевий рН 1,02)
Фосфатний буфер, рН 6,8	0,001 (кінцевий рН 2,86)	0,002 (кінцевий рН 1,82)	0,000 (кінцевий рН 5,93)
Вода	0,009 (кінцевий рН 1,94)	0,007 (кінцевий рН 1,26)	0,005 (кінцевий рН 1,67)
Метанол	>40	24,4	>40
Етанол	19,7	19,7	56,4
2-Пропанол	14,3	4	10,3
Ацетон	2,8	1,7	3,2
Етилацетат	0,3	0,09	2,5
Ацетонітрил	0,4	1,4	4,1
Термогравіметрія (% втрати маси)			
Швидкість нагрівання 10°C/хв (%)	0,19% при 150°C	1,89% при 150°C	0,48% при 150°C
Залишкові розчинники (%)			
	Гептан: 0,0001463, Ацетонітрил,	Ацетонітрил: 0,419087, Вода: 1,36,	Ацетон: 0,0002356, Вода: 0,4,.
Швидкість внутрішнього розчинення (мг хв ⁻¹ см ⁻²)			
HCl 0,1 н.	-	-	-
Вода	-	-	-
Вода + ПАВ (SDS)	-	-	-
ЯМР	змінюється хім.зрушення	змінюється хім.зрушення	змінюється хім.зрушення

*Спроби виміряти швидкість внутрішнього розчинення не були успішними через малу розчинність.

- 5 Приклад 6
У нижчеподаній таблиці 3 представлені морфологічні властивості.

Таблиця 3

Параметр	Сольова форма		
	Дифосфат	Моносульфат	Моногідро-хлорид
Термічні властивості			
Як є:			
- ДСК	213°C	немає даних	немає даних
- рентгенівська дифракція (кристалічність)	кристалічний	кристалічний	кристалічний
Після нагрівання і охолодження			
- ДСК	немає даних	немає даних	немає даних
- рентгенівська дифракція	немає даних	немає даних	немає даних

Таблиця 3

Параметр	Сольова форма					
	Дифосфат		Моносульфат		Моногідро-хлорид	
Гігроскопічність						
Як є - втрата маси при висушуванні за даними ТГА (%)	0,19 при 150°C		1,89 при 150°C		0,48 при 150°C	
DVS						
Відн. вологість (%)	погл. маса, змін% .	виділ. маса, змін%	погл. маса, змін% .	виділ. маса, змін%	погл. маса, змін%	видел. маса, змін%
0,0	0,000	-0,038	0,000	1,007	-0,0001	-0,0114
25,0	0,059	0,136	1,232	1,256	0,3334	0,3799
50,0	0,149	0,341	1,455	1,495	0,4660	0,4932
75,0	0,270	1,268	1,634	1,716	0,5753	0,6069
85,0	0,400	1,828	1,835		0,6525	0,6817
95,0	3,420	3,420	2,330	2,330	0,8784	0,8784
-рентгенівська дифракція після DVS-тесту	без змін		без змін		без змін	
Кристалічна модифікація після 72 год. струшування						
	ДСК/рентг. дифр-я/ТГ		ДСК/рентг. дифр-я/ТГ		ДСК/рентг. дифр-я/ТГ	
Вода	Рентг. дифракто-грама змінилася, відрізняється від вільної основи. Кінцевий рН 1,94		Дисоціював до вільної основи. Кінцевий рН 1,26		Дисоціював до вільної основи. Кінцевий рН 1,94	
Буфер з рН 6,8	Рентг. дифрактограма змінилася, відрізняється від вільної основи. Кінцевий рН 2,86		Дисоціював до вільної основи. Кінцевий рН 1,82		Форма не змінилася. Кінцевий рН 5,93	
Буфер з рН 3	Рентг. дифрактограма змінилася, відрізняється від вільної основи. Кінцевий рН 2,15		Дисоціював до вільної основи. Кінцевий рН 2,00		Дисоціював до вільної основи. Кінцевий рН 2,89	
0,1 н. розчин HCl	Рентг. дифрактограма змінилася, відрізняється від вільної основи.		Рентг. дифрактограма змінилася, відрізняється від вільної основи.		Рентг. дифрактограма змінилася, відрізняється від вільної основи.	
Метанол	-		У, кристалічний на кристалічний		-	
Етанол	Рентг. дифрактограма змінилася, кристалічність менше початкової.		N, форма не змінилася		N, форма не змінилася	
Ізопропанол	N, форма не змінилася		N, форма не змінилася		N, форма не змінилася	
Етилацетат	N, форма не змінилася		N, форма не змінилася		N, форма не змінилася	
Ацетон	N, форма не змінилася		У, кристалічний на кристалічний		N, форма не змінилася	
Ацетонітрил	N, форма не змінилася		N, форма не змінилася		N, форма не змінилася	
Вплив здрібнювання						

Таблиця 3

Параметр	Сольова форма		
	Дифосфат	Моносульфат	Моногідро-хлорид
	Немає змін на рентгенограмі	Немає змін на рентгенограмі	Немає змін на рентгенограмі
Вплив стиснення			
	Немає змін на рентгенограмі	Немає змін на рентгенограмі	Немає змін на рентгенограмі
N – ні, Y – так			

Приклад 7

Дані по ТК на пацюках для дифосфату N-[6-(цис-2,6-диметилморфолін-4-іл)піридин-3-іл]-2-метил-4'-(трифторметокси)[1,1'-дифеніл]-3-карбоксаміду, дозованого у вигляді суспензії, з 10-кратним збільшенням дози, вказують на 3,1-кратне збільшення при експозиції від 10 до 100 мг/кг. Експозиція в групі серед пацієнтів злегка змінювалася, особливо при великій дозі (100 мг/кг) (див. таблицю 4).

Таблиця 4

дозування (мг/кг)	пацюк	AUC ₀₋₂₄ (нг*ч/мл)	AUC ₀₋₂₄ /доза (нг*ч/мл)/(мг/кг/день)	C _{max} (нг/мл)	C _{max} /доза (нг/мл)/(мг/кг/день)	t _{max} (год.)
10	001	43300	4330	2820	282	8,00
	002	52800	5280	3160	316	8,00
	003	49400	4940	3100	310	4,00
100	004	232000	2320	14800	148	8,00
	005	96800	968	4520	45,2	8,00
	006	131000	1310	7490	74,9	8,00

Приклад 8

Суспензію суміші вільної форми і дифосфату N-[6-(цис-2,6-диметилморфолін-4-іл)піридин-3-іл]-2-метил-4'-(трифторметокси)[1,1'-дифеніл]-3-карбоксаміду давали пацюкам дозами 3 мг/кг і 2,1 мг/кг, відповідно. Було виявлено, що дифосфатна сіль забезпечує велике (16-кратне) збільшення експозиції у порівнянні з вільною формою, як викладено в таблиці 5.

Таблиця 5

Параметр РК	2,1 мг/кг РО дози в суспензії		3,0 мг/кг РО дози в суспензії		IV 3 мг/кг**	
	Дифосфатна сіль		Вільна основа*		Вільна основа	
	середнє	SD	середнє	SD	середнє	SD
AUC _{last} (нМ*год.)	5747	1395	510	153	17500	n=2
AUC _{last} /доза (нМ*год.)/мг/кг	2737	664	170	51	5830	n=2
AUC _{inf} (нМ*год.)	5917	1451	512	140	17500	n=2
AUC _{inf} /доза(нМ*год.)/мг/кг	2818	691	171	46,7	5840	n=2
C ₀ /C _{max} (нМ)	947	167	237	76,3	6108	n=2
C _{max} /доза (нМ/мг/кг)	451	79,3	78,9	25,4		
T _{max} (год.)	2,00	0,00	0,500	0,00		
%F	48%		3%			

Приклад 9

Докладно про методики, прилади і стандарти, що використовуються у прикладах 4-5.

1) Значення рН

Для визначення рН приблизно 10 мг солі N-[6-(цис-2,6-диметилморфолін-4-іл)піридин-3-іл]-2-метил-4'-(трифторметокси)[1,1'-дифеніл]-3-карбоксаміду поміщають в 20 мл ємність і додають

10 мл відповідного буфера або води. При вимірюванні pH розчини безупинно перемішують.

2) Визначення приблизної розчинності

Надлишок солей приводять у рівноважний стан у розчинниках протягом 1 дня при $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Суспензії відфільтровують і фільтрат відбирають для визначення розчинності методом ВЕРХ.

3) Гігроскопічність

Ізотерми сорбції/десорбції: прилад - Surface Measuring System DVS-1, температура $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

4) Поліморфна поведінка

Суспензії солей N-[6-(цис-2,6-диметилморфолін-4-іл)піридин-3-іл]-2-метил-4'-(трифторметокси)[1,1'-дифеніл]-3-карбоксаміду перемішують при високій швидкості протягом 24 год. при $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Потім суспензії фільтрують і відбирають тверду речовину для XRPD-аналізу.

5) Метод ВЕРХ

Стовпчик: Symmetry C18, діаметр частинок 3,5 мкм, 4,6x 75 мм (Waters)

Температура стовпчика: 35 градусів

Швидкість потоку: 1 мл/хв

Рухлива фаза: A= 0,1% TFA у воді і B= ацетонітрил

Таблиця градієнтів (Таблиця 6) дана нижче:

Таблиця 6

	Час (хв)	Потік (мл/хв)	% A	% B
1		1,00	85	15
2	10	1,00	15	85
3	10,5	1,00	15	85
4	10,6	1,00	85	15

Стабільність отриманих зразків для ВЕРХ-аналізу:

До фосфату в буферному розчині з pH=1 додають ацетонітрил для розведення 0,2% суспензії до 0,1% прозорого розчину. До фосфату в залишку буферних розчинів додають тетрагідрофуран для розведення 0,2% суспензії до 0,1% прозорого розчину. До солей у воді додають ацетонітрил для розведення 0,2% суспензії до 0,1% прозорого розчину. До солей у метанолі, ацетонітрилі або суміші ацетонітрил/вода (50:50, об./ об.) додають відповідний розчинник або суміш розчинників для розведення 0,2% суспензії до 0,1% прозорого розчину. До солей в 0,5% СМС, 0,5% НРМС целюлозі або 0,8% Tween 80, додають тетрагідрофуран і воду для розведення 2% суспензію до 0,1% прозорого розчину і одержання 50:50 (об./ об.) тетрагідрофуран/вода. Для об'ємної стабільності зразків (включаючи зразки в сумішах ексципієнтів) додають ацетонітрил/воду (80:20, об./ об.) для одержання 0,1% прозорого розчину.

Приклад 10

Сульфат і дифосфат N-[6-(цис-2,6-диметилморфолін-4-іл)піридин-3-іл]-2-метил-4'-(трифторметокси)[1,1'-дифеніл]-3-карбоксаміду (сполука А в нижченаведеній таблиці 7) вводять пацюкам лінії Wistar у вигляді суспензії 1мг/мл в 0,5% метилцелюлози/0,5% Tween 80 у дозуванні 10 мл/кг. Виявлено, що дифосфат демонструє в 1,6 рази більшу експозицію в термінах AUC (0-24 години) нг*ч/мл у порівнянні з сульфатом. Результати показані нижче в таблиці 7.

Таблиця 7

сполука	доза (мг/кг)	пацюк	AUC ₀₋₂₄ (нг*год./мл)	AUC ₀₋₂₄ /доза (нг*год./мл)/(мг/кг/день)	C _{max} (нг/мл)	C _{max} /доза (нг/мл)/(мг/кг/день)	t _{max} (год.)
Сполука А сульфат	10	1b	25900	2590	1900	190	4
		2b	28700	2870	1860	190	2
		3b	36200	3620	3560	360	1
Сполука А дифосфат	10	001	43300	4330	2820	282	8
		002	52800	5280	3160	316	8
		003	49400	4940	3100	310	4

Як показано в таблиці 7, середнє t_{\max} для сульфату (2,3 год.) менше у порівнянні з дифосфатом (6,7 години). Середнє t_{\max} /доза для фосфату становить 303, а для сульфату - 244. Середнє аус/доза для фосфату становить 4850, для сульфату - 3030. У цілому, сульфат демонструє меншу експозицію *in vivo* (приблизно на 40% менше), ніж дифосфат.

При описі цього винаходу з посиланнями на конкретні варіанти його здійснення, очевидно, що різні його зміни, модифікації і варіації можуть бути здійснені без відхилення від описаного тут основного винахідницького задуму. Відповідно передбачається, що винахід містить у собі всі такі зміни, варіації та модифікації, що відповідають його суті, що й підпадають під повний об'єм формули цього винаходу. Усі згадані патенти, патентні заявки та інші публікації, у всій повноті, включені в дану заявку за допомогою посилання.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Дифосфатна сіль N-[6-(цис-2,6-диметилморфолін-4-іл)піридин-3-іл]-2-метил-4'-(трифторметокси)[1,1'-дифеніл]-3-карбоксаміду.

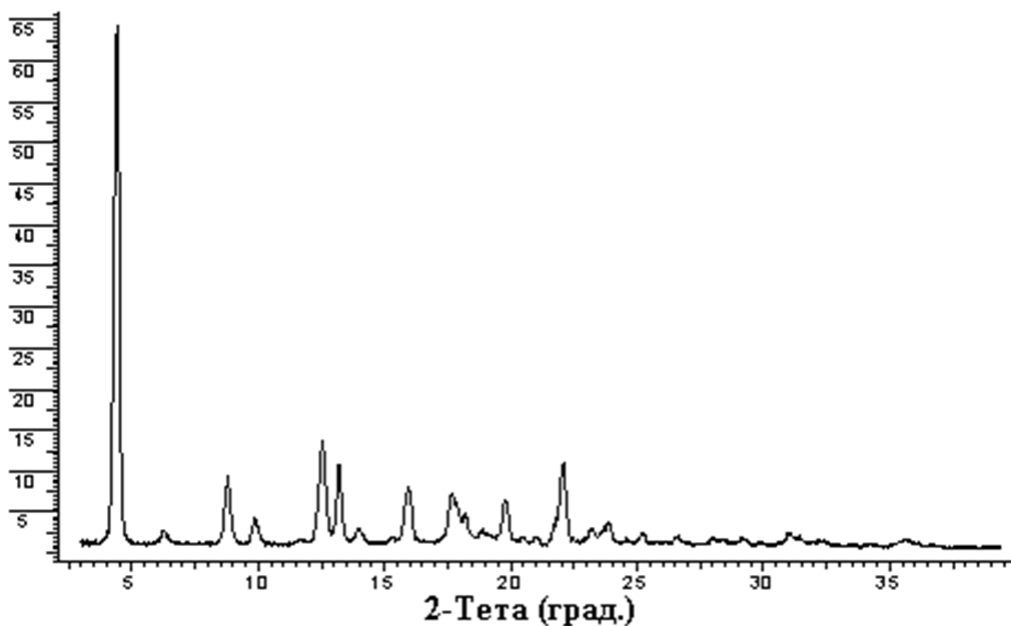
2. Фармацевтична композиція, що містить:

(а) терапевтично ефективну кількість солі за п. 1 і

(б) щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, розріджувач, розчинник або ексципієнт.

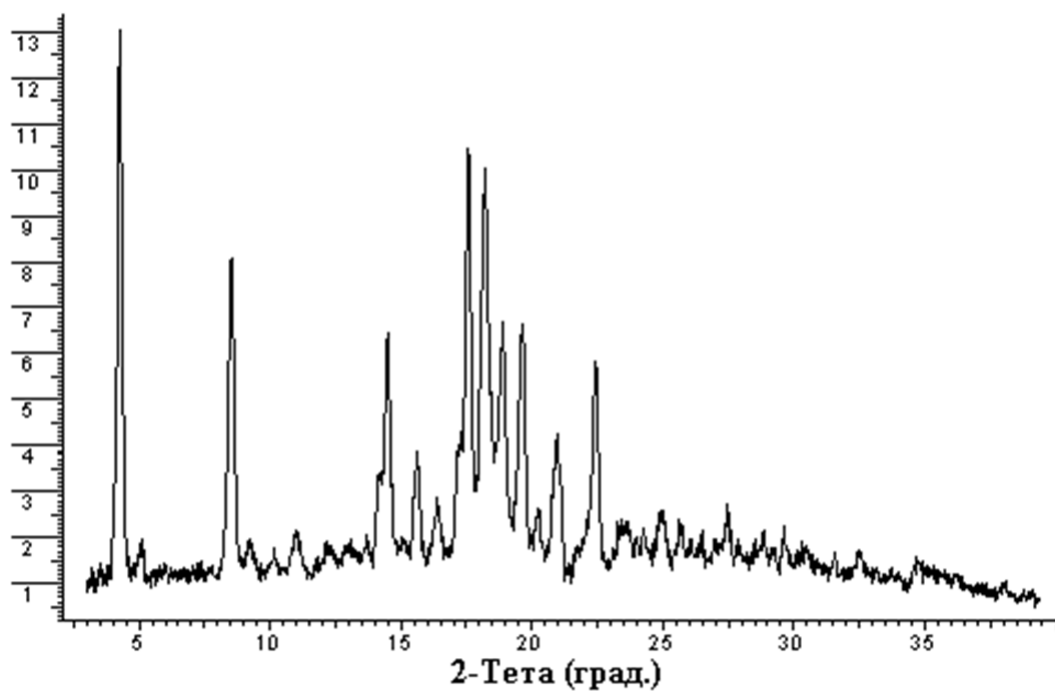
3. Лікарський засіб, що містить терапевтично ефективну кількість солі за п. 1, для застосування при лікуванні захворювання, обумовленого модулюванням активності хеджжого сигнального шляху.

Рентгенівська дифрактограма дифосфату



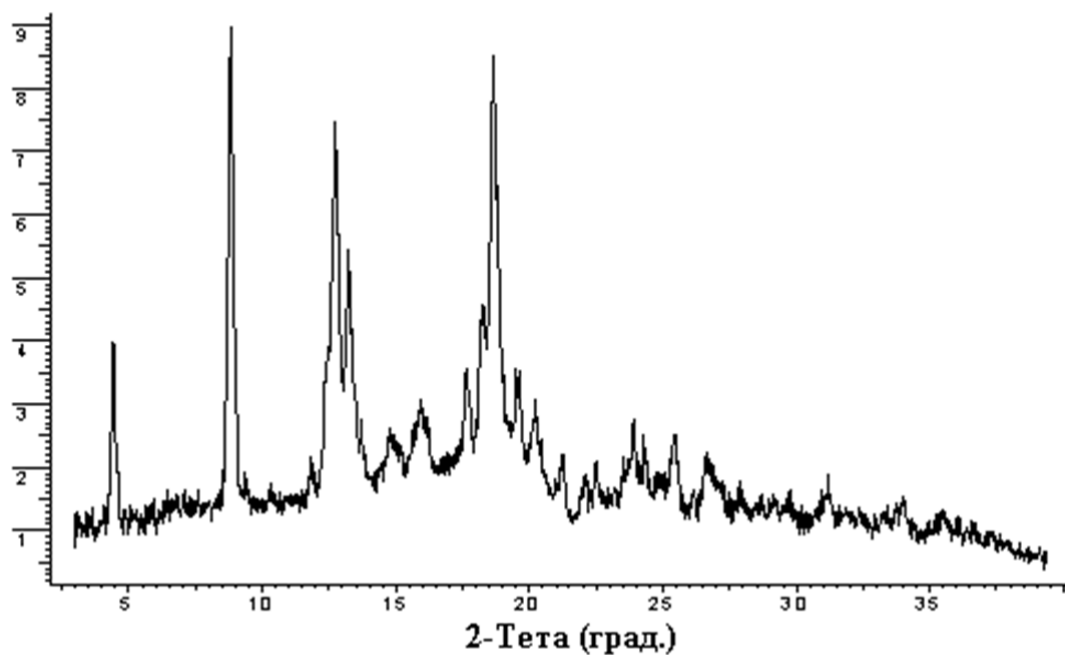
Фіг. 1

Рентгенівська дифрактограма моносольфату



Фіг. 2

Рентгенівська дифрактограма моногідрохлориду



Фіг. 3

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601