



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92756** (13) **C2**  
(51) **МПК (2009)**  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/519**  
**A61P 25/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

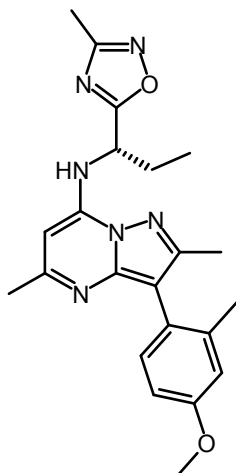
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) ПОХІДНІ ПІРАЗОЛО[1,5-АЛЬФА]ПІРИМІДИНІЛУ, КОРИСНІ ЯК АНТАГОНІСТИ РЕЦЕПТОРА РИЛІ-ЗИНГ-ФАКТОРА КОРТИКОТРОПІНУ (CRF)**

1

(21) а200803939  
(22) 28.09.2006  
(24) 10.12.2010  
(86) PCT/EP2006/009531, 28.09.2006  
(31) 0519957.5  
(32) 30.09.2005  
(33) GB  
(31) PCT/US2005/037576  
(32) 19.10.2005  
(33) US  
(46) 10.12.2010, Бюл.№ 23, 2010 р.  
(72) ХОССНЕР ФРЕНК, GB  
(73) СБ ФАРМКО ПУЕРТО РІКО ІНК., US, НЕЙРО-КРІН БІОСАЙНСІЗ ІНК., US  
(56) US 6060478 A (GILLIGAN ET AL), 09.05.2000  
US 2003/139426 A1 (WILDE RICHARD G ET AL), 24.07.2003  
WO 2006/044958 A1 (SB PHARMCO PUERTO RICO INC., P. R.; NEUROCRINE BIOSCIENCES INC.), 27.04.2006  
(57) 1. Сполука, що являє собою поліморфну форму 2 [3-(4-метокси-2-метилфеніл)-2,5-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл]-[(S)-1-(3-метил[1,2,4]оксадіазол-5-іл)пропіл]аміну формули (I)



(I)

2. Сполука за п. 1, що характеризується термограмою диференціальної скануючої калориметрії,

2

показаної на фіг. 2, причому DSC проведена при швидкості сканування 10 К на хвилину.  
3. Сполука за пп. 1 або 2, що характеризується термограмою диференціальної скануючої калориметрії з початком при T=110,35 °С.  
4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, що характеризується спектром рентгенівської порошкової дифракції, по суті таким, як показано на фіг. 1, причому рентенограма XPRD виражена в термінах кутів 2θ, отриманих на дифрактометрі, що використовує мідь як джерело К $\alpha$ -випромінювання.  
5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, що характеризується спектром рентгенівської порошкової дифракції, що має піки зі значеннями 2 θ, перерахованими в таблиці 2, отриманими на дифрактометрі, що використовує мідь як джерело К $\alpha$ -випромінювання.

Кут (2θ°)	Значення d (Ангстрем)
10,415	8,48651
12,125	7,29347
12,36	7,15526
13,177	6,7136
13,527	6,5406
15,121	5,85426
16,045	5,51918
16,331	5,42339
19,457	4,55852
20,133	4,40682
20,941	4,2386
21,28	4,1718
22,239	3,99412
22,823	3,89318
23,51	3,78098
24,714	3,59933
25,488	3,49186
26,261	3,39074
29,537	3,02169
27,858	3,19988

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, що характеризується спектром рентгенівської порошкової дифра-

(13) **C2**

(11) **92756**

(19) **UA**

кції, що містить наступні піки, виражені у величинах  $2\theta$ :  $10,415 \pm 0,15$ ,  $12,125 \pm 0,15$ ,  $19,457 \pm 0,15$ ,  $20,941 \pm 0,15$  і  $23,51 \pm 0,15$ , отримані на дифрактометрі, що використовує мідь як джерело  $K\alpha$ -випромінювання.

7. Композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-6 і фармацевтично прийнятний носій.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в терапії.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування при лікуванні розладу у ссавця, де зазначений розлад характеризується аномальними рівнями CRF.

10. Сполука за п. 9, де розлад являє собою тривогу або депресію.

11. Сполука за п. 9, де розлад являє собою синдром подразненої товстої кишки.

12. Застосування сполуки відповідно до будь-якого з пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві лікарського засобу для застосування в лікуванні розладу у ссавця, де зазначений розлад характеризується аномальними рівнями CRF.

13. Застосування сполуки за п. 12, де розлад являє собою тривогу або депресію.

14. Застосування сполуки за п. 12, де розлад являє собою синдром подразненої товстої кишки.

У загальному випадку даний винахід стосується поліморфної форми 2 [3-(4-метокси-2-метилфеніл)-2,5-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл)-[(S)-1-(3-метил[1,2,4]оксадіазол-5-іл)пропіл]аміну. Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять зазначену речовину, і способів її застосування.

Рилізінг-фактор кортикотропіну (CRF) є пептидом, що складається з 41 амінокислоти, що координує загальну реакцію організму на стрес. Як антагоніст рецепторів CRF (наприклад, CRF1 і CRF2), CRF добре відомий як первинний фізіологічний стимулятор секреції, що контролює активність гіпоталамо-гіпофіз-надниркової осі, яка опосередковує ендокринну реакцію на стрес. CRF також відіграє центральну роль у вегетативній і поведінковій реакціях на стрес. Зміни фізіологічних рівнів CRF корелюють з різними розладами, включаючи депресію й тривогу.

Було показано, що антагоністи рецептора CRF ефективно поліпшують реакції на стрес на моделях тварин. Добре відомо, що системне введення антагоністів рецептора CRF1 веде до анкіолітичних і антидепресивних ефектів у гризунів. Модель тварин також показує, що антагоністи CRF1 можуть сприяти послабленню симптомів абстиненції при припиненні прийому наркотиків, судомів, індукованих стресом, і деяких запалень. Також визначена участь CRF в етіології хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, хвороби Гентінгтона, синдрому Стила-Ричардсона-Ольшевського (прогресивного супрануклеарного паралічу) і бічного аміотрофічного склерозу, оскільки зазначені захворювання пов'язані з дисфункцією CRF-нейронів у центральній нервовій системі. Розлади харчування, такі як нервова анорексія, також пов'язані з підвищеними рівнями CRF.

Будучи широко розповсюдженими в центральній нервовій системі, рецептори CRF також є в периферичних системах, включаючи тканини залозистої, судинної, шлунково-кишкової й імунної систем. Відповідно, думають, що антагоністи CRF можуть застосовуватися в терапії багатьох розладів, не пов'язаних з центральною нервовою системою.

Деякі розлади, пов'язані з CRF периферичних систем, включають, наприклад, гіпертензію, тахі-

кардію, застійну серцеву недостатність, інсульт, синдром подразненої товстої кишки, післяопераційну непрохідність кишечника, підвищену чутливість товстої кишки. Проведені дослідження показали, що антагоністи CRF1 можуть також бути корисними як стимулятори росту волосся.

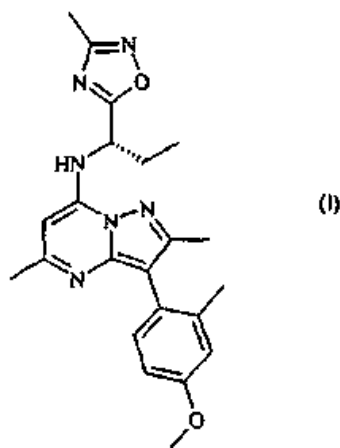
Сполука [3-(4-метокси-2-метилфеніл)-2,5-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл)-[(S)-1-(3-метил[1,2,4]оксадіазол-5-іл)пропіл]аміну ідентифікована як ефективний антагоніст рецептора CRF, що може бути корисний у терапії (наприклад, розладів, зазначених вище).

Дана сполука описана в міжнародній заявці на патент W02006/044958, повністю включений у даний опис за допомогою посилання.

Хоча виявлено багато антагоністів рецептора CRF, подібних до сполуки, зазначеної вище, лише деякі з них мають конкретні характеристики, що підходять для одержання досить стабільних фармацевтичних композицій. Характеристики, як-от точка плавлення, гігроскопічність, стабільність, розчинність, кристалічний стан, біодоступність і оброблюваність, належать до групи властивостей, які повинні враховуватися при виготовленні ефективних медикаментів. Відповідно, є потреба у створенні сполуки з фізіологічно прийнятними фізичними й хімічними властивостями, що підходять для одержання відтворених фармацевтичних препаратів. Поліморф даного винаходу допомагає задовольнити ці й інші потреби. Поліморф даного винаходу є найбільш термодинамічно стабільним з двох форм [3-(4-метокси-2-метилфеніл)-2,5-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл)-[(S)-1-(3-метил[1,2,4]оксадіазол-5-іл)пропіл]аміну формули (I). В експериментальному розділі наданий експеримент з перетворення суміші двох форм на більш стабільну форму 2 і наведений розрахунок температури переходу.

Даний винахід надає поліморфну форму 2 [3-(4-метокси-2-метилфеніл)-2,5-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл)-[(S)-1-(3-метил[1,2,4]оксадіазол-5-іл)пропіл]аміну.

[3-(4-метокси-2-метилфеніл)-2,5-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл)-[(S)-1-(3-метил[1,2,4]оксадіазол-5-іл)пропіл]амін надалі може бути позначений як сполука формули (I).



Поліморфна форма 2 сполуки формули (I) нинішнього винаходу є вільною основою.

Поліморфна форма 2 сполуки формули (I) нинішнього винаходу охарактеризована, як описано нижче в прикладах.

Крім того, нинішній винахід надає композиції, що містять сполуку даного винаходу й фармацевтично прийнятний носій.

Додаткові варіанти здійснення даного винаходу включають способи лікування розладів у ссавців, що характеризуються аномальними рівнями CRF, що включають введення зазначеному ссавцеві терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу. Відповідно, даний винахід додатково пропонує способи лікування тривоги або депресії, або синдрому подразненої товстої кишки у ссавця, що включає введення зазначеному ссавцеві терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу.

Відповідно, даний винахід додатково забезпечує фармацевтичні композиції, що містять поліморфну форму 2 [3-(4-метокси-2-метилфеніл)-2,5-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл]-[(S)-1-(3-метил[1,2,4]оксадіазол-5-іл)пропіл]аміну формули (I) і фармацевтично прийнятний носій.

Термін „фармацевтично прийнятний носій” стосується середовищ, звичайно застосовуваних у даній галузі для доставки біологічно активних агентів у організм тварин, зокрема ссавців.

Фармацевтично прийнятні носії виготовляють відповідно до низки факторів, добре відомих фахівцям у даній галузі. Такі фактори включають, але не обмежуються ними: тип і природу активного агента, що входить у лікарську форму; стан суб'єкта, якому композиція, що містить зазначений агент, має вводитися; і терапевтичні показання. Фармацевтично прийнятні носії включають водні й неводні рідкі середовища, а також різні тверді й напівтверді дозовані форми. На додаток до активного агента такі носії включають низку різних інгредієнтів і добавок; причому такі додаткові інгредієнти, включені в лікарську форму з різних причин, наприклад, для стабілізації активного агента, як сполучні і т.п., добре відомі фахівцям у даній галузі. Описи придатних фармацевтично прийнятних носіїв і факторів, що визначають їхній вибір, можна знайти в різних легкодоступних джерелах, таких як, наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company,

Easton, PA, 1985, повністю включений у даний опис за допомогою посилання.

Даний винахід також включає способи лікування розладу, що характеризується аномальними рівнями релізінг-фактора кортикотропіну у ссавця, шляхом введення зазначеному ссавцеві ефективної кількості сполуки даного винаходу або композиції, що містить сполуку даного винаходу. Відповідно до деяких варіантів здійснення нинішнього винаходу даний розлад може бути охарактеризовано підвищеними рівнями релізінг-фактора кортикотропіну. В деяких варіантах здійснення даного винаходу даний розлад вражає центральну нервову систему. Приклад розладів центральної нервової системи, які можна лікувати у відповідності зі способами, описаними в даному винаході, включає тривогу або депресію.

В інших варіантах здійснення даного винаходу даний розлад вражає периферичні системи. Відповідним прикладом розладу, що піддається лікуванню у відповідності зі способами, описаними в даному винаході, є синдром подразненої товстої кишки.

Антагоністи рецептора CRF нинішнього винаходу можуть демонструвати активність на сайті рецептора CRF і можуть бути використані як терапевтичні агенти для лікування широкого кола розладів або захворювань, що включають ендокринні, психіатричні й неврологічні розлади або захворювання. Більш конкретно, антагоністи рецептора CRF нинішнього винаходу можуть бути корисні при лікуванні фізіологічних станів або розладів, що виникають внаслідок гіперсекреції CRF. Оскільки CRF вважають важливим нейротрансмітером, що активує й координує ендокринні, поведінкові й вегетативні реакції на стрес, антагоністи рецептора CRF нинішнього винаходу можуть бути корисні при лікуванні нейропсихіатричних розладів. Нейропсихіатричні розлади, які можна лікувати антагоністами рецептора CRF даного винаходу, включають афективні розлади, такі як депресія, розлади, пов'язані з тривогою, такі як генералізований розлад, викликаний тривогою, панічний розлад, obsесивно-компульсивний розлад, аномальна агресія, серцево-судинні захворювання, такі як нестабільна стенокардія й реактивна гіпертензія, і розлади харчування, такі як нервова анорексія, булімія й синдром подразненої товстої кишки. Антагоністи CRF також можуть бути корисні при лікуванні імуносупресії, індукованої стресом при різних патологічних станах, а також при інсульті. Інші галузі застосування антагоністів CRF нинішнього винаходу включають лікування запальних захворювань (такі як ревматоїдний артрит, увеїт, астма, запальна хвороба кишечника й підвищена скорочувальна здатність шлунково-кишкового тракту), біль, хвороба Кушинга, інфантильні судоми, епілепсія та інші судоми в дітей і дорослих, зловживання різними речовинами й синдром скасування (включаючи алкоголізм).

У контексті даного винаходу наступні терміни, що описують показання, використані в даному описі, класифіковані в 4-му виданні Діагностичного й статистичного посібника з психічних хвороб (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition), опублікованого Американсь-

кою Психіатричною Асоціацією (DSM-IV) і/або в 10-му виданні Міжнародної класифікації хвороб (МКД-10) (International Classification of Diseases, 10th Edition, ICD-10). Різні підтипи розладів, наведені в даному описі, розглядаються як частина даного винаходу. Цифри в дужках, наведені після перерахованих захворювань, є кодами DSM-IV.

У контексті даного винаходу термін „психотичний розлад” включає: шизофренію, включаючи параноїдний (295.30), дезорганізований (295.10), кататонічний (295.20), недиференційований (295.90) і резидуальний (295.60) підтипи; шизофреніформний розлад (295.40); шизоафективний розлад (295.70), включаючи біполярний і депресивні підтипи; маревний розлад (297.1), включаючи еротоманічний, грандіозний, ревнивий, переслідуючий, соматичний, змішаний і неуточнений підтипи; короточасний психічний розлад (298.8); індукований психічний розлад (297.3); психотичний розлад, обумовлений загальним захворюванням, включаючи підтипи з маренням і галюцинаціями; психотичний розлад, викликаний психоактивною речовиною, включаючи підтипи з маренням (293.81) і з галюцинаціями (293.82); і психотичний розлад, не уточнене інакше (298.9).

Сполуки даного винаходу, включаючи їхні солі й фармацевтично прийнятні сольвати, можна також використовувати для лікування наступних розладів:

депресія й розлади настрою, включаючи великий депресивний епізод, маніакальний епізод, змішаний епізод і гіпоманіакальний епізод; депресивні розлади, включаючи великий депресивний розлад, дистимічний розлад (300.4), депресивний розлад, не уточнений інакше (311); біполярні розлади, включаючи біполярний розлад I типу, біполярний розлад II типу (рекурентні епізоди глибокої депресії з гіпоманіакальними епізодами) (296.89), циклотимічний розлад (301.13) і біполярний розлад, не уточнений інакше (296.80); інші розлади настрою, включаючи розлад настрою, обумовлений загальним захворюванням (293.83), що включає підтипи з ознаками депресії, з важкими епізодами, подібними до депресивних епізодів, з маніакальними особливостями та зі змішаними особливостями, розлад настрою, викликаний психоактивною речовиною (включаючи підтипи з депресивними особливостями, з маніакальними особливостями й зі змішаними особливостями) і розлад настрою, не уточнений інакше (296.90);

розлади тривоги, включаючи розлад соціальної тривоги, панічний напад, агарофобію, панічний розлад, агарофобію без панічного розладу в анамнезі (300.22), специфічну фобію (300.29), включаючи підтипи анімалістичний і екологічний, патологічний страх ін'єкцій і пролиття крові, ситуаційний тип та інші типи, соціальну фобію (300.23), обсесивно-компульсивний розлад (300.3), посттравматичний стресовий розлад (309.81), розлад, пов'язаний з гострою реакцією на стрес (308.3), генералізований розлад тривоги (300.02), розлад тривоги, обумовлений загальним захворюванням (293.84), розлад тривоги, викликаний психоактивною речовиною й розлад тривоги, не уточнений інакше (300.00);

розлади, пов'язані зі звиканням до психоактивних речовин, включаючи розлади, пов'язані з уживанням психоактивної речовини, такі як залежність від речовини, потяг до речовини й зловживання речовиною; розлади, викликані речовиною, такі як інтоксикація речовиною, синдром скасування речовини, делірій, викликаний речовиною, стійка деменція, викликана речовиною, стійкий амнестичний розлад, викликаний речовиною, психотичний розлад, викликаний речовиною, розлад настрою, викликаний речовиною, розлад тривоги, викликаний речовиною, сексуальна дисфункція, викликаний речовиною, розлад сну, викликаний речовиною, й галюциногенний стійкий розлад сприйняття (Flashbacks - „стоп-кадр”); розлади, пов'язані з алкоголем, такі як алкогольна залежність (303.90), зловживання алкоголем (305.00), алкогольна інтоксикація (303.00), алкогольний синдром скасування (291.81), делірій при алкогольній інтоксикації, делірій при алкогольному синдромі скасування, стійка деменція, викликана алкоголем, стійкий амнестичний розлад, викликаний алкоголем, психотичний розлад, викликаний алкоголем, розлад настрою, викликаний алкоголем, розлад тривоги, викликаний алкоголем, сексуальна дисфункція, викликана алкоголем, розлад сну, викликаний алкоголем, і розлад, пов'язаний з алкоголем, не уточнений інакше (291.9); розлади, пов'язані з амфетамінами (або речовинами, подібними амфетаміну), такі як залежність від амфетамінів (304.40), зловживання амфетамінами (305.70), інтоксикація амфетамінами (292.89), синдром скасування амфетамінів (292.0), делірій при інтоксикації амфетамінами, психотичний розлад, викликаний амфетамінами, розлад настрою, викликаний амфетамінами, розлад тривоги, викликаний амфетамінами, сексуальна дисфункція, викликана амфетамінами, розлад сну, викликаний амфетамінами, і розлад, пов'язаний з амфетамінами, не уточнений інакше (292.9); розлади, пов'язані з кофеїном, такі як інтоксикація кофеїном (305.90), розлад тривоги, викликаний кофеїном, розлад сну, викликаний кофеїном, і розлад, пов'язаний з кофеїном, не уточнений інакше (292.9); розлади, пов'язані з канабісом, такі як залежність від канабісу (304.30), зловживання канабісом (305.20), інтоксикація канабісом (292.89), делірій при інтоксикації канабісом, психотичний розлад, викликаний канабісом, розлад тривоги, викликаний канабісом і розлад, пов'язаний з канабісом, не уточнений інакше (292.9); розлади, пов'язані з кокаїном, такі як залежність від кокаїну (304.20), зловживання кокаїном (305.60), інтоксикація кокаїном (292.89), синдром скасування кокаїну (292.0), делірій при інтоксикації кокаїном, психотичний розлад, викликаний кокаїном, розлад настрою, викликаний кокаїном, розлад тривоги, викликаний кокаїном, сексуальна дисфункція, викликана кокаїном, розлад сну, викликаний кокаїном, і розлад, пов'язаний з кокаїном, не уточнений інакше (292.9); розлади, пов'язані з галюциногенами, такі як залежність від галюциногенів (304.50), зловживання галюциногенами (305.30), інтоксикація галюциногенами (292.89), стійкий розлад сприйняття, пов'язаний з галюциногенами (Flashbacks - стоп-кадр) (292.89), делірій при інтоксикації галюциногенами, психоти-

чний розлад, викликаний галюциногенами, розлад настрою, викликаний галюциногенами, розлад тривоги, викликаний галюциногенами, і розлад, пов'язаний з галюциногенами, не уточнений інакше (292.9); розлади, пов'язані з інгальантами, такі як залежність від інгальнтів (304.60), зловживання інгальантами (305.90), інтоксикація інгальантами (292.89), делірій при інтоксикації інгальантами, стійка деменція, викликана інгальантами, психотичний розлад, викликаний інгальантами, розлад настрою, викликаний інгальантами, розлад тривоги, викликаний інгальантами, і розлад, пов'язаний з інгальнтами, не уточнений інакше (292.9); розлади, пов'язані з ніотином, такі як залежність від ніотину (305.1), синдром скасування ніотину (292.0) і розлад, пов'язаний з ніотином, не уточнений інакше (292.9); розлади, пов'язані з опіатами, такі як залежність від опіатів (304.00), зловживання опіатами (305.50), інтоксикація опіатами (292.89), синдром скасування опіатів (292.0), делірій при інтоксикації опіатами, психотичний розлад, викликаний опіатами, розлад настрою, викликаний опіатами, сексуальна дисфункція, викликана опіатами, розлади сну, викликані опіатами, і розлад, пов'язаний з опіатами, не уточнений інакше (292.9); розлади, пов'язані з фенциклідіном (або речовинами, подібними фенциклідіну), такі як залежність від фенциклідіну (304.60), зловживання фенциклідіном (305.90), інтоксикація фенциклідіном (292.89), делірій при інтоксикації фенциклідіном, психотичний розлад, викликаний фенциклідіном, розлад настрою, викликаний фенциклідіном, і розлад, пов'язаний з фенциклідіном, не уточнений інакше (292.9); розлади, пов'язані із седативними, снотворними або анксиолітичними засобами, такі як залежність від седативних, снотворних або анксиолітичних засобів (304.10), зловживання седативними, снотворними або анксиолітичними засобами (305.40), інтоксикація седативними, снотворними або анксиолітичними засобами (292.89), синдром скасування седативних, снотворних або анксиолітичних засобів (292.0), делірій при інтоксикації седативними, снотворними або анксиолітичними засобами, делірій при синдромі скасування седативних, снотворних або анксиолітичних засобів, стійка деменція, пов'язана із седативними, снотворними або анксиолітичними засобами, стійкий амнестичний розлад, пов'язаний із седативними, снотворними або анксиолітичними засобами, психотичний розлад, викликаний седативними, снотворними або анксиолітичними засобами, розлади настрою, викликані седативними, снотворними або анксиолітичними засобами, розлад тривоги, викликаний седативними, снотворними або анксиолітичними засобами, сексуальна дисфункція, викликана седативними, снотворними або анксиолітичними засобами, розлад сну, викликаний седативними, снотворними або анксиолітичними засобами, й розлад, пов'язаний із седативними, снотворними або анксиолітичними засобами, не уточнений інакше (292.9); розлад, пов'язаний з декількома речовинами, як-от залежність від декількох психоактивних речовин (304.80); та інші (або невідомі) розлади, пов'язані з речовиною, як-от

анаболічні стероїди, вдихувані летючі нітратні сполуки (нітратні інгальанти) й оксид азоту;

розлади сну, що включають первинні розлади сну, такі як дисомнії, такі як первинна інсомнія (307.42), первинна гіперсомнія (307.44), нарколепсія (347), розлади сну, пов'язані з диханням (780.59), розлад циркадного ритму сну й пильнування (307.45) і дисомнія, не уточнена інакше (307.47); первинні розлади сну, такі як парасомнії, такі як розлад у вигляді нічних кошмарів (307.47), розлад у вигляді нічних жахів (307.46), розлад, пов'язаний з ходінням у сні (307.46) і парасомнія, не уточнена інакше (307.47); розлади сну, пов'язані з іншим психічним розладом, таким як інсомнія, (307.42) і гіперсомнія, пов'язана з іншими психічним розладом (307.44); розлад сну, обумовлений загальним захворюванням; і розлад сну, викликаний психоактивною речовиною, включаючи підтипи інсомнії, гіперсомнії, парасомнії й змішаний тип;

розлади харчової поведінки, такі як нервова анорексія (307.1), включаючи обмежений підтип, підтип з нападами переїдання й штучним спорожнюванням кишечника; нервова булімія (307.51), включаючи підтип зі штучним виведенням їжі й без штучного виведення їжі; ожиріння; компульсивний розлад харчової поведінки; і розлад прийому їжі, не уточнений інакше (307.50);

аутистичний розлад (299.00); розлад з дефіцитом уваги й гіперактивністю, включаючи розлад з дефіцитом уваги й гіперактивністю змішаного типу (314.01); підтип розладу з дефіцитом уваги й гіперактивністю з перевагою дефіциту уваги (314.00), підтип розладу з дефіцитом уваги й гіперактивністю з перевагою гіперактивності-імпульсивності (314.01) і розлад з дефіцитом уваги й гіперактивністю, не уточнений інакше (314.9); гіперкінетичний розлад; розлади з деструктивною поведінкою, такі як розлад поведінки, що включає підтипи з початком у дитячому віці (312.81), з початком у підлітковому віці (312.82) і з неуточненим початком (312.89), розлад у вигляді опозиції (313.81) і розлад у вигляді деструктивної поведінки, не уточнений інакше; і розлади у вигляді тiku, такі як розлад де ла Туретта (307.23);

розлади особистості, включаючи як підтипи параноїдальний розлад особистості (301.0), шизоїдний розлад особистості (301.20), шизотиповий розлад особистості (301.22), антисоціальний розлад особистості (301.7), прикордонний розлад особистості (301.83), гістріонний розлад особистості (301.50), нарцисичний розлад особистості (301.81), відхильний (унікаючий) розлад особистості (301.82), залежний розлад особистості (301.6), обсесивно-компульсивний розлад особистості (301.4) і розлад особистості, не уточнений інакше (301.9);

для підвищення пізнавальної здатності, включаючи лікування когнітивних порушень при інших захворюваннях, таких як шизофренія, біполярний розлад, депресія, інші психіатричні захворювання й психотичні стани, пов'язані з когнітивними порушеннями, наприклад, при хворобі Альцгеймера; і

сексуальні дисфункції, включаючи розлади сексуального потягу, такі як зниження сексуального потягу (302.71) і розлад, пов'язаний з відразою до сексу (302.79); розлади сексуального порушення,

такі як розлад сексуального порушення в жінок (302.72) і розлад ерекції в чоловіків (302.72); оргазмічні розлади, такі як оргазмічний розлад у жінок (302.73), оргазмічний розлад у чоловіків (302.74) і передчасна еякуляція (302.75); сексуальні болючі розлади, такі як диспареунія (302.76) і вагінізм (306.51); сексуальна дисфункція, не уточнена інакше (302.70); парафілії, такі як ексгібіціонізм (302.4), фетишизм (302.81), фротеризм (302.89), педофілія (302.2), сексуальний мазохізм (302.83), сексуальний садизм (302.84), трансвеститний фетишизм (302.3), вуайеризм (302.82) і парафілія, не уточнена інакше (302.9); розлади полові ідентифікації, такі як розлад полові ідентифікації в дітей (302.6) і розлад полові ідентифікації в підлітків і дорослих (302.85); і сексуальний розлад, не уточнений інакше (302.9).

Всі різноманітні форми й субформи розладів, наведених вище, розглядаються як частина даного винаходу.

Термін „терапевтично ефективна кількість” означає кількість сполуки даного винаходу, ефективну для ослаблення або усунення одного або більше симптомів розладу, для лікування якого використовують дану сполуку.

Сполуку даного винаходу можна вводити для лікування вищевказаних розладів будь-якими способами, що дають можливість даний сполуці контактувати з місцем дії, таким як рецептор CRF в організмі ссавця. Дану сполуку можна вводити будь-яким звичайним способом, доступним для використання в комбінації з фармацевтичними засобами - або як індивідуальний терапевтичний агент, або в комбінації з іншими терапевтичними агентами. Сполуку даного винаходу можна вводити окремо (як таку) або в комбінації з фармацевтичним носієм, вибраним відповідно до конкретного шляху введення й стандартної фармацевтичної практики.

Дози сполуки даного винаходу для введення змінюють залежно від таких факторів, як фармакодинамічний характер конкретної сполуки й спосіб, і шлях його введення, вік реципієнта, маса тіла й стан здоров'я; природа й ступінь виразності симптомів; вид одночасного лікування, частота прийому й бажаний ефект. При використанні для лікування вищевказаних захворювань або станів, солі сполук даного винаходу можна вводити орально щодня при дозі активного інгредієнта (наприклад, солі формули I) приблизно від 0,002 до приблизно 200 мг/кг маси тіла. Наприклад, дозу приблизно від 0,01 до приблизно 10 мг/кг можна розділити на менші дози й вводити чотири рази на день. Альтернативно, для досягнення бажаного фармакологічного ефекту можуть бути використані лікарські форми з безперервним вивільненням.

Дозовані форми (композиції), що підходять для введення, можуть містити приблизно від 1 мг до приблизно 200 мг активного інгредієнта в одиничній дозі. У таких фармацевтичних композиціях

активний інгредієнт (наприклад, поліморфна форма 2 формули (I)) може бути наявним у кількості приблизно від 0,5 до 95% за вагою, розраховуючи на загальну масу композиції.

Активний інгредієнт (наприклад, поліморфну форму 2 формули (I)) можна вводити орально у вигляді твердих дозованих форм, таких як капсули, таблетки й порошки, або в рідких формах, таких як еліксири, сиропи й/або суспензії. Сполуки даного винаходу можна також вводити парентерально у вигляді стерильних рідких дозованих форм.

Желатинові капсули можна використовувати як контейнери для активного інгредієнта й придатного носія, такого як лактоза, крохмаль, стеарат магнію, стеаринова кислота або похідні целюлози, але не обмежуючись ними. Подібні розріджувачі можна використовувати й для виготовлення пресованих таблеток. Як таблетки, так і капсули можна виготовляти у вигляді продуктів з безперервним вивільненням для забезпечення постійного вивільнення лікарського засобу протягом деякого періоду часу. Пресовані таблетки можуть бути покриті цукром або плівкою для маскуванню неприємного смаку або для захисту активних інгредієнтів від впливу атмосфери, або для забезпечення виборчої дезінтеграції таблетки в шлунково-кишковому тракті.

Рідкі дозовані форми для орального введення можуть також містити барвники й віддушки для поліпшення їхнього сприйняття пацієнтом.

Звичайно прийнятними носіями для парентеральних розчинів є вода, фармацевтично прийнятні масла, фізіологічний розчин, водяний розчин декстрози й розчини аналогічних цукрів і гліколів, таких як пропіленгліколь або поліетиленгліколь. Розчини для парентерального введення можуть містити, наприклад, водорозчинну сіль активного інгредієнта й придатний стабілізатор. Антиоксиданти, такі як бісульфіт натрію, сульфат натрію або аскорбінова кислота, окремо або в комбінаціях, можуть діяти як придатні стабілізатори.

Лимонна кислота та її солі й EDTA також прийнятні як стабілізатори. Крім того, парентеральні розчини можуть містити консерванти, такі як, наприклад, бензалконійхлорид, метил- або пропілпарабен і хлорбутанол.

Приклад

Абревіатура:

DCM: дихлорметан

DIC: N,N'-Діізопропілкарбодіїмід

ДМФА: диметилформамід

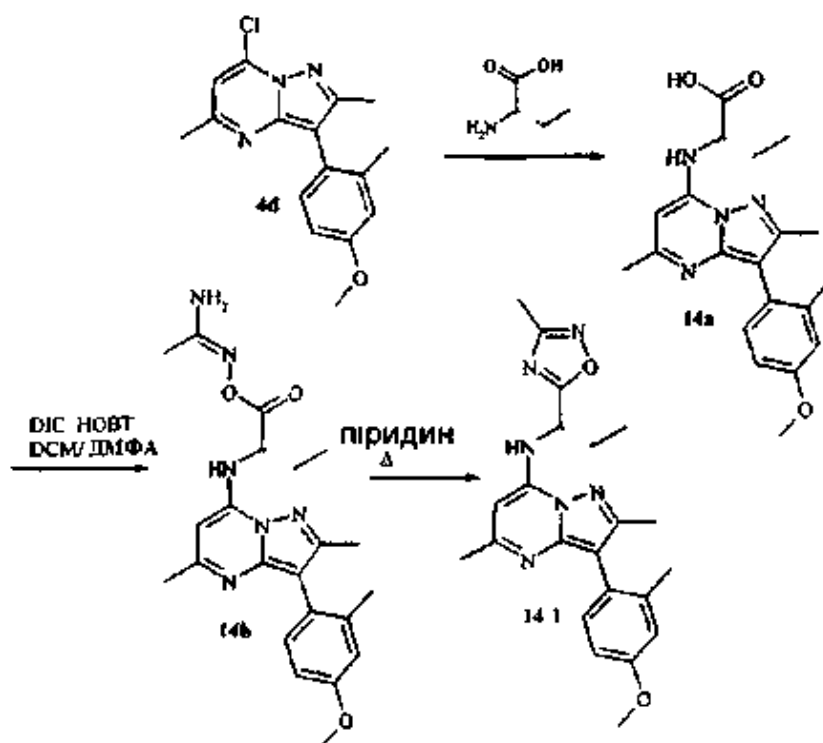
НОВТ: 1-гідроксибензотриазол

Дм-Вода: демінералізована вода

Проміжна сполука 1

Одержання й характеристика поліморфної форми 1 сполуки формули (I)

Поліморфну форму 1 сполуки формули (I) можна одержати у відповідності з наступною схемою, описаною в WO 2006/044958



#### Стадія 14A

Суспензію бікарбонату натрію (28,7 г) і (S)-2-аміномасляної кислоти (21,7 г) у воді (250 мл) додають до розчину сполуки 4d (отриманої у відповідності зі способом, описаним у WO 2006/044958) (39,7 г) у діоксані (250 мл). Суміш перемішують і нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником (на бані при 102°C) протягом 14 год. Суміш охолоджують до кімнатної температури, потім протягом 10 хв додають концентровану HCl (16 мл) до кінцевого pH 4,5. Утворюється рясний білий осад. Суміш концентрують до маси близько 250 г, потім залишок піддають спільному випарюванню з різними порціями етилацетату, одержуючи в результаті товстий шар пастоподібної водомісткої речовини. Суміш фільтрують, осад на фільтрі промивають водою (350 мл) і сушать у вакуумі при 35°C, одержуючи сполуку 14a (45,2 г) у вигляді білої твердої речовини.

#### Стадія 14B

Сполуку 14a (10 г) суспендують у толуолі (50 мл) й упаровують досуха. Додають сухий DCM (100 мл), потім НОВТ (4,8 г) і ацетамідоксим (2,7 г). Додають безводний ДМФА (11 мл), потім реакційну суміш перемішують і охолоджують на бані етиленгліколь/сухий лід до внутрішньої температури -15,5°C в атмосфері азоту. Потім додають DIC (5,3 мл) за допомогою шприца. Реакційну суміш перемішують і дають нагрітися протягом 2 годин, після чого внутрішня температура склала +16,5°C. Розчинник випарюють, потім додають етилацетат (150 мл) і суміш двічі промивають насиченим розчином бікарбонату натрію, один раз 10%-ним водяним розчином дигідрофосфату калію й остаточно промивають насиченим розчином солі. Етилацетатний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і

концентрують, одержуючи в результаті неочищену сполуку 14b.

#### Стадія 14C

Піридин (50 мл) додають до сполуки 14b, отриманої на стадії 14B, потім суміш 4 години нагрівають при 100°C у атмосфері азоту. Дають охолонути отриманому розчину, розчинник випарюють і залишок піддають двічі спільному розпарюванню з етилацетатом і один раз з гептаном. Залишок поміщають у 50 мл ефіру, потім фільтрують для видалення DIU, промиваючи декількома порціями ефіру. Фільтрат упаровують, потім залишок піддають хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (2:1), з одержанням частково очищеної сполуки 14-1 у вигляді ясно-жовтої піни. Отриману піну піддають спільному розпарюванню один раз з гептаном, потім додають суміш гептан/етилацетат (5:1, 60 мл) і отриману суспензію перемішують 24 години при кімнатній температурі. Тверду речовину відфільтровують і промивають сумішшю гептан/етилацетат (10:1), одержуючи вільну основу 14-1 (7,3г) у вигляді білої твердої речовини. Фільтрат концентрують і збирають другу порцію вільної основи 14-1 (0,7 г) також у вигляді білої твердої речовини.

Вільну основу 14-1 (6,0 г) розчиняють у 80 мл ацетону й охолоджують на бані етиленгліколь/сухий лід до внутрішньої температури -12°C. Однією порцією додають 8,9 мл 2,0М розчину хлористого водню в ефірі. Прозорий жовтий розчин перемішують 1 хвил, потім розчинник випарюють. Залишок піддають спільному розпарюванню з двома порціями ацетону, потім залишок сушать у вакуумі й одержують бурштинову піну. Отриману піну розприскують з пульверизатора й потім сушать у вакуумі при кімнатній температурі протягом

24 годин, одержуючи гідрохлоридну сіль 14-1 у вигляді аморфного коричневого порошку (6,7 г).

Характеризація поліморфної форми 1 сполуки формули (I)

Вільна основа 14-1, отримана, як описано вище, демонструє порошкову рентгенограму (XPRD) (Фіг. 4); б вона була ідентифікована як форма 1 [3-(4-метокси-2-метилфеніл)-2,5-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл]-[(S)-1-(3-метил[1,2,4]оксадіазол-5-іл)пропіл]аміну.

Таблиця 1

Кути й d-інтервали XPRD для форми 1 [3-(4-метокси-2-метилфеніл)-2,5-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл]-[(S)-1-(3-метил[1,2,4]оксадіазол-5-іл)пропіл]аміну

Кут 2 $\theta$	Значення d, Ангстрем
6,721	13,1397
8,361	10,5663
10,698	8,26247
11,757	7,52055
13,323	6,64016
15,112	5,85779
15,492	5,71491
15,959	5,54892
18,222	4,86461
18,965	4,67554
20,291	4,37294
21,428	4,14338
21,974	4,04163
22,664	3,92018
24,002	3,70457
25,082	3,54736
26,268	3,38993
26,941	3,30677
30,544	2,92437
31,289	2,85642

Опис фігур:

На Фіг. 4 показані дані порошкового рентгеноструктурного аналізу, отримані для форми 1 [3-(4-метокси-2-метилфеніл)-2,5-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл]-[(S)-1-(3-метил[1,2,4]оксадіазол-5-іл)пропіл]аміну, як описано вище. Форма 1 характеризується рентгенограмою XPRD зі значеннями сигналів, наведеними в таблиці 1.

На Фіг. 5 показаний раманівський спектр форми 1 [3-(4-метокси-2-метилфеніл)-2,5-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл]-[(S)-1-(3-метил[1,2,4]оксадіазол-5-іл)пропіл]аміну.

На Фіг. 6 показана термограма, отримана при диференціальній скануючій калориметрії (DSC) форми 1 [3-(4-метокси-2-метилфеніл)-2,5-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл]-[(S)-1-(3-метил[1,2,4]оксадіазол-5-іл)пропіл]аміну.

Варто враховувати, що спектри й дифракційні дані можуть злегка змінюватися під впливом таких факторів, як температура, концентрація й характеристики вимірювальних приладів. Фахівцям у даній галузі відомо, що положення піка рентгенограми XPRD змінюється залежно від висоти зразка. Тому

положення піків, наведені в даному описі, можуть змінюватися в діапазоні  $\pm 0,15$  градусів  $2\theta$ .

Рентгенівська порошкова дифракція

Порошковий рентгеноструктурний аналіз (XPRD) проводили на приладі Bruker D5005, з використанням детектора Sol-X. Умови вимірювань: випромінювання Cu K $\alpha$ , напруга генератора 40 кВ, струм генератора: 50 мА, початковий кут:  $2,0^\circ 2\theta$ , кінцевий кут  $45,0^\circ 2\theta$ , крок:  $0,02^\circ 2\theta$ , тривалість кожного кроку: 0,5 с. Зразок був приготовлений на штативі з нульовим тлом.

Раманівська спектроскопія

Конфігурація приладу: Kaiser RXN1 Kaiser Optical System Micro Raman. Зразок на штативі Al sample rap, лазер  $\lambda = 785$  нм.

Диференціальна скануюча калориметрія (DSC)

Конфігурація приладу: PE DSC 7, негерметична кювета зразка, сканування при 10 К/хв до  $150^\circ\text{C}$ , зразок масою 1,5-5 мг.

Приклад 1

Синтез і характеризування поліморфної форми 2 сполуки формули (I)

Метод ВЕРХ

Колонка Zorbax SB-C18 (150 $\times$ 4,6 мм), 3,5 мікрон 0,05% ТФУК (у воді)

Рухлива фаза А 0.05% ТФУК (у воді)

Рухлива фаза В 0.025% ТФУК (в ацетонітрилі)

Температура колонки  $40^\circ\text{C}$

Швидкість потоку 1,0 мл/хв

Довжина хвилі детектора 225 нм

Об'єм проби 5 мкл

Тривалість хроматограми 30 хв

Концентрація 0,3 мг/мл

Програма градієнту Лінійний градієнт

Час у хвиликах	Рухлива фаза А (%)	Рухлива фаза В (%)
0	75	25
25	5	95
29	5	95
30	75	25

Тривалість промивання між хроматограмами - 5 хвилин

Час утримання форми 2 - близько 9 хвилин

Розріджувач: суміш рухливої фази А і рухливої фази В (1:1)

Форму 2 [3-(4-метокси-2-метилфеніл)-2,5-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл]-[(S)-1-(3-метил[1,2,4]оксадіазол-5-іл)пропіл]аміну одержують у такий спосіб:

Форму 1 [3-(4-метокси-2-метилфеніл)-2,5-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл]-[(S)-1-(3-метил[1,2,4]оксадіазол-5-іл)пропіл]аміну (0,74 г) суспендують у 50%-ному водному ізопропанолі (4 мл). Температуру суміші циклічно змінюють від 0 до  $40^\circ\text{C}$  протягом 24 годин, потім суміш 3 дні перемішують при кімнатній температурі, потім температуру знову циклічно змінюють від 0 до  $40^\circ\text{C}$  протягом 24 годин. Твердий залишок відфільтро-



вують і сушать при кімнатній температурі, одержуючи 0,70 г форми 2 [3-(4-метокси-2-метилфеніл)-2,5-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл]-[(S)-1-(3-метил[1,2,4]оксадіазол-5-іл)пропіл]аміну.

Потім одержання форми 2 [3-(4-метокси-2-метилфеніл)-2,5-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл]-[(S)-1-(3-метил[1,2,4]оксадіазол-5-іл)пропіл]аміну повторюють у великому масштабі в такий спосіб:

Вільну основу 14-1 одержують способом, аналогічно описаному вище, за винятком хроматографічного очищення, представленого на стадії 14С. Утворення й наступне виділення мезилатної солі дає в результаті бажану сполуку з високою чистотою, не потребуючою хроматографії.

Вільну основу 14-1 (2,48 кг, 6,10 моль, 90% хімічної чистоти) перемішують з н-бутилацетатом (12,5 л) протягом 30-45 хвилин, потім додають метансульфонову кислоту (1,2 екв, 7,32 моль, 703 г). Після 2-3 годин перемішування при 25-30°C суміш фільтрують. Тверду речовину промивають, суспендуючи в н-бутилацетаті (5 л), потім у гептані (7,5 л), і сушать при 50±5°C протягом 4-6 годин у вакуумі, одержуючи 2,48 кг мезилатної солі з хімічною чистотою 97,37%.

Мезилатну сіль 15-30 хв перемішують у 12,5 л демінералізованої води. Додають водний аміак до pH 9,0-10. Суспензію екстрагують етилацетатом (3×7,5 л), потім об'єднані екстракти промивають демінералізованою водою (5 л) і 20%-ним розчином солі (5 л). Органічний розчин концентрують у вакуумі при температурі не вище 50±5°C, видаляючи 85-90% розчинника, потім залишок охолоджують до 30±5°C. Додають 15 л гептану й суміш перемішують 2-3 години при 25-30°C, потім відганяють 60-70% розчинника у вакуумі при температурі не вище 50±5°C. Суміш охолоджують до 30±5°C, перемішують 1-2 години, потім фільтрують. Тверду речовину промивають, суспендуючи в 5 л гептану, і сушать у вакуумі при температурі не вище 50±5°C, одержуючи 1,70 кг форми 1 [3-(4-метокси-2-метилфеніл)-2,5-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл]-[(S)-1-(3-метил[1,2,4]оксадіазол-5-іл)пропіл]аміну з хімічною чистотою 99,34%.

Суміш форми 1 [3-(4-метокси-2-метилфеніл)-2,5-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл]-[(S)-1-(3-метил[1,2,4]оксадіазол-5-іл)пропіл]аміну (1,37 кг, 3,37 моль, чистота за даними ВЕРХ 99,34%) і етилацетату (2,05 л) нагрівають до 40-45°C (спостерігається утворення прозорого розчину). Потім отриманий розчин охолоджують до 30±5°C і додають гептан (6,85 л), потім суміш нагрівають до 60±2,5°C. При температурі 60±2,5°C додають заправку (0,5% за вагою) форми 2 [3-(4-метокси-2-метилфеніл)-2,5-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл]-[(S)-1-(3-метил[1,2,4]оксадіазол-5-іл)пропіл]аміну, отриманої, як описано вище, потім суміш охолоджують до 40±2,5°C, потім знову нагрівають до 50±2,5°C і додають додаткову заправку речовину (0,5% за вагою). Отриману суспензію охолоджують до 30±5°C і 12 годин перемішують при 30±5°C. Додають гептан (2,74 л) і суміш перемішують ще 12 годин при 30±5°C. Суспензію фільтрують і тверду речовину промивають, суспендуючи в гептані (2,74 л). Тверду речо-

вину сушать у вакуумі при 50±5°C протягом 8 годин, одержуючи 0,97 кг форми 2 [3-(4-метокси-2-метилфеніл)-2,5-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл]-[(S)-1-(3-метил[1,2,4]оксадіазол-5-іл)пропіл]аміну (чистота за даними ВЕРХ 99,58%), що охарактеризована нижче.

Характеризація поліморфної форми 2 сполуки формули (I)

Форма 2 [3-(4-метокси-2-метилфеніл)-2,5-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл]-[(S)-1-(3-метил[1,2,4]оксадіазол-5-іл)пропіл]аміну демонструє рентенограму XPRD, показану на Фіг. 1.

Таблиця 2

Кути й d-інтервали XPRD для форми 2 [3-(4-метокси-2-метилфеніл)-2,5-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл]-[(S)-1-(3-метил[1,2,4]оксадіазол-5-іл)пропіл]аміну

Кут (2θ°)	Значення d (Ангстрем)
10,415	8,48651
12,125	7,29347
12,36	7,15526
13,177	6,7136
13,527	6,5406
15,121	5,85426
16,045	5,51918
16,331	5,42339
19,457	4,55852
20,133	4,40682
20,941	4,2386
21,28	4,1718
22,239	3,99412
22,823	3,89318
23,51	3,78098
24,714	3,59933
25,488	3,49186
26,261	3,39074
29,537	3,02169
27,858	3,19988

Опис фігур:

На Фіг. 1 показані дані порошкового рентгеноструктурного аналізу форми 2 [3-(4-метокси-2-метилфеніл)-2,5-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл]-[(S)-1-(3-метил[1,2,4]оксадіазол-5-іл)пропіл]аміну, як описано вище.

На Фіг. 2 показаний раманівський спектр форми 2 [3-(4-метокси-2-метилфеніл)-2,5-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл]-[(S)-1-(3-метил[1,2,4]оксадіазол-5-іл)пропіл]аміну.

На Фіг. 3 показана термограма диференціальної скануючої калориметрії форми 2 [3-(4-метокси-2-метилфеніл)-2,5-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл]-[(S)-1-(3-метил[1,2,4]оксадіазол-5-іл)пропіл]аміну.

Варто враховувати, що спектри й дифракційні дані можуть злегка змінюватися під впливом різних факторів, таких як температура, концентрація й характеристики вимірювальних приладів. Фахівцям у даній галузі відомо, що положення піка рентгенограми XPRD змінюється залежно від висоти

зразка. Тому положення піків, наведені вище, піддані змінам у діапазоні  $\pm 0,15$  градусів 2 $\theta$ .

Рентгенівська порошкова дифракція

Порошковий рентгеноструктурний аналіз (XPRD) проводили на приладі Bruker D5005, з використанням детектора Sol-X. Умови вимірювань: випромінювання Cu K $\alpha$ , напруга генератора 40 кВ, струм генератора 50 мА, початковий кут 2,0°2 $\theta$ , кінцевий кут 45,0°2 $\theta$ , крок 0,04°2 $\theta$ , тривалість кожного кроку: 1 с. Зразок був приготовлений на штативі з нульовим тлом.

Раманівська спектроскопія

Конфігурація приладу: Kaiser RXN1 Kaiser Optical System Micro Raman. Зразок на штативі Al sample pan, лазер  $\lambda = 785$  нм.

Диференціальна скануюча калориметрія (DSC)

Конфігурація приладу: G 1000 TA, негерметична кювету зразка, сканування при 10 К/хв до 150°C, потік N<sub>2</sub>=50 мл/хв, зразок масою 1,5-5 мг.

Приклад 2

Термодинамічний взаємозв'язок між формою 1 і формою 2 сполуки формули (I)

Властивістю поліморфа, що становить особливий інтерес, є його термодинамічна стабільність. Варто знайти відповіді на наступні питання:

а) чи є два поліморфи монотропними (при будь-якій температурі один більш стабільний, ніж інший) або енантіотропними (існує температура переходу (T<sub>i</sub>), нижче й вище якої порядок стабільності міняється на зворотний); і

б) де лежить T<sub>i</sub> для енантіомерної системи.

Термодинамічний взаємозв'язок між формою 1 і формою 2 сполуки формули (I) розраховували, використовуючи значення температур плавлення поліморфів, обмірювані за допомогою DSC, відповідно до даних, наведених у етапі Lian Yu, Journal of Pharmaceutical Science, Vol. 84, No. 8, August 1995.

Ґрунтуючись на даних DSC (див. зазначену статтю), можна припустити, що система форми 1 і форми 2 монотропна, причому термодинамічно стабільною є форма 2.

Вважаючи зразки форми 1 і форми 2 чистими формами 1 і 2, відповідно, і використовуючи значення температур плавлення й  $\Delta H$ , отримані за допомогою DSC, можна розрахувати термодинамічний взаємозв'язок і температуру переходу.

Форма 1: T=100,09°C і  $\Delta H=75,46$

Форма 2: T=110,35°C і  $\Delta H=3,43$  Дж/г

Рішення рівняння, представленого в зазначеній статті, дає перехідну температуру T=356°C; це вище двох вищенаведених значень для форми 1 і форми 2, і при цьому  $\Delta H_0 < 0$ ,  $\Delta S_0 < 0$ , з чого випливає, що дві поліморфні форми мають монотропний взаємозв'язок.

Вищенаведений розрахунок був виконаний з використанням даних DSC для іншого зразка поліморфної форми 1 сполуки формули (I), що показує термограму диференціальної скануючої калориметрії (DSC), наведену на Фіг. 7, отриману, як описано вище.

Варто враховувати, що обмірюваний ендотермічний пік залежить від різних факторів, що включають характеристики використовуваних приладів,

швидкість нагрівання, калібрований стандарт, вологість і чистоту використаного зразка.

Аналогічний розрахунок проводили з використанням даних DSC, показаних на Фіг. 6, для поліморфної форми 1 сполуки формули (I), отриманої за аналогічною методикою, обговореною вище.

Форма 1: T=102,44°C і  $\Delta H=71,18$  Дж/г

Форма 2: T=110,35°C і  $\Delta H=83,43$  Дж/г

Тепер температура переходу відповідає T=177°C; це вище двох наведених вище значень для форми 1 і форми 2, і при цьому  $\Delta H_0 < 0$ ,  $\Delta S_0 < 0$ , що знову підтверджує висновок про монотропність взаємозв'язку між двома поліморфними формами.

Приклад 3

Перетворення суміші двох поліморфних форм сполук формули (I) на форму 2

Готувлять насичений розчин форми 1 сполуки формули (I) (25 мг) в 400 мл суміші етилацетат/гептан (1:2).

20,4 мг твердої форми 1 сполуки формули (I) змішують із 21,3 мг твердої форми 2 сполуки формули (I). Отриману суміш твердих речовин додають до вищевказаного насиченого розчину. Отриману в такий спосіб суспензію один день перемішують при кімнатній температурі. Через день тверду й рідку фази розділяють центрифугуванням, тверду речовину просто залишають сохнути на повітрі й потім досліджують методом порошкового рентгеноструктурного аналізу.

Даний аналіз показав, що тверда речовина складалася тільки з форми 2 сполуки формули (I).

Приклад 4

Альтернативне одержання форми 2 сполуки формули (I)

Вільну основу 14-1 одержують, використовуючи злегка змінену методику 14a. Зміна умов реакції приводить до утворення менших кількостей забруднюючих аналогічних сполук; тому, замість утворення мезилатної солі й наступного виділення, бажану сполуку одержують прямо за схемою реакції, описаної в 14b, без необхідності в додатковому очищенні. Такої неповної чистоти було досить для створення форми 2 з прийнятною хімічною чистотою при використанні безпосередньої кристалізації із затравкою. Перевага такої альтернативної кристалізації в тому, що бажану форму 2 можна одержати безпосередньо з розчину, використовуючи як затравку речовину потрібної форми, що дає можливість кращого контролювання фізичних характеристик кінцевої речовини, якщо це буде потрібно в майбутньому.

До суміші DCM (278 л) і 14a (55,5 кг) додають: НОБТ (26,5 кг), ацетамідоксим (15,1 кг) і ДМФА (55,5 л) в атмосфері азоту. Після 5 хв перемішування реакційну масу охолоджують до 0-5°C. Протягом 4 годин додають розчин DCC (40,5 кг) в DCM (278 л) при температурі не вище 25°C. Після завершення додавання реакційну масу перемішують 1,5-2 години при температурі не вище 25°C. Температуру реакції піднімають до 25-35°C і реакційну суміш фільтрують, промиваючи залишок DCM (111 л). Об'єднаний DCM шар промивають 5%-ним розчином бікарбонату (3×280 л), демінералізованою водою (166,5 л) і 5%-ним розчином солі (166,5 л). Органічний шар концентрують у вакуумі при температурі не вище 50°C. Додають толуол (278 л),

піднімають реакційну температуру й кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3-4 годин. Реакційну суміш охолоджують до 30-35°C і екстрагують 5н HCl (3×111 л). Об'єднані водні шари обробляють активованим вугіллям (5 кг) і перемішують 15-30 хвилин, потім реакційну суміш фільтрують через целіт і промивають 5н HCl (111 л). Об'єднані водні шари після фільтрування через целіт додають до водного аміаку (500 л) і етилацетату (278 л), охолодженим до 0-10°C. Шари розділяють і водний шар екстрагують етилацетатом (2×278 л). Об'єднані органічні шари промивають демінералізованою водою (278 л) і 20%-ним розчином солі (278 л). 80-85% розчинника відганяють із реакційної суміші у вакуумі при температурі не вище 55°C. Реакційну масу охолоджують до 30±5°C і додають гептан (555 л). Після перемішування протягом 1-2 годин відганяють 75-85% розчинника з реакційної суміші у вакуумі при температурі не вище 55°C. Реакційну масу охолоджують до 30±5°C і фільтрують, промиваючи гептаном (100 л). Продукт сушать у вакуумі протягом 4-6 годин і одержують вільну основу 14.1 (50,7 кг).

Вільну основу 14.1 (50,7 кг) розчиняють у етилацетаті (253,5 л). Додають гептан (1116 л) і суміш перемішують протягом 15-20 годин. Потім реакційну суміш фільтрують через нутч-фільтр і промивають сумішшю етилацетат/гептан (1:5) (36 л). Потім фільтрат концентрують у вакуумі при температурі не вище 50±5°C до видалення 85-90% розчинника. Потім реакційну суміш охолоджують до 30±5°C і додають гептан (278 л). Після перемішування протягом 1-2 годин при 25-30°C видаляють 75-85% розчинника у вакуумі при температурі не вище 50±5°C. Потім температуру встановлюють при 30±5°C, додають гептан (167 л) і реакційну суміш перемішують 15-30 хвилин, потім фільтрують. Кінцеву тверду речовину промивають гептаном (167 л) і сушать, одержуючи форму 1 [3-(4-метокси-2-метилфеніл)-2,5-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл]-[(S)-1-(3-метил[1,2,4]оксадіазол-5-іл)пропіл]аміну (41,1 кг, хімічна чистота 93,6%).

Суміш форми 1 (41,1 кг) і ізопропілового спирту (123,5 л) нагрівають до 45-55°C, з одержанням прозорого розчину. Отриманий розчин фільтрують, потім температуру встановлюють при 30-40°C і додають затравку форми 2 [3-(4-метокси-2-метилфеніл)-2,5-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл]-[(S)-1-(3-метил[1,2,4]оксадіазол-5-іл)пропіл]аміну. Продовжують перемішування 5-6 годин, потім суспензію охолоджують до 5-15°C і перемішують 1-2 години. Потім суспензію фільтрують, осад промивають холодним ізопропіловим спиртом, сушать у вакуумі при 50±5°C і одержують 30,2 кг форми 2 [3-(4-метокси-2-метилфеніл)-2,5-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл]-[(S)-1-(3-метил[1,2,4]оксадіазол-5-іл)пропіл]аміну (чистота за даними ВЕРХ 98,63%).

#### Приклад 5

Перекристалізація форми 2 сполуки формули (I)

Якщо чистота форми 2, отриманої за методикою, описаною в прикладі 4, не відповідає необхідній специфікації, можна провести додаткову перекристалізацію із затравкою форми 2.

3 кг форми 2 [3-(4-метокси-2-метилфеніл)-2,5-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл]-[(S)-1-(3-метил[1,2,4]оксадіазол-5-іл)пропіл]аміну (отримано відповідно до приклада 4, чистота за даними ВЕРХ 98,63%) додають до ізопропілового спирту (9 л) і перемішують 5-10 хвилин. Температуру реакційної суміші піднімають до 52,5±2,5°C і одержують прозорий розчин. Температуру знижують до 35±5°C і додають затравку форми 2 [3-(4-метокси-2-метилфеніл)-2,5-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл]-[(S)-1-(3-метил[1,2,4]оксадіазол-5-іл)пропіл]аміну. Потім реакційну суміш перемішують 2-3 години при 30±5°C. Потім реакційну суміш охолоджують до 0-5°C і перемішують 1-2 години. Потім суспензію фільтрують, промивають холодним ізопропіловим спиртом, сушать у вакуумі при 50°C, з одержанням 2,4 кг форми 2 [3-(4-метокси-2-метилфеніл)-2,5-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл]-[(S)-1-(3-метил[1,2,4]оксадіазол-5-іл)пропіл]аміну (чистота за даними ВЕРХ 99,73%), що демонструє DSC, показану на Фіг. 8.

#### Приклад 6

Порівняння даних порошкового рентгеноструктурного аналізу поліморфної форми 1 і форми 2 сполуки формули (I)

Форма 1		Форма 2	
2θ	d	2θ	d
6,721	13,1397		
8,361	10,5663		
		10,415	8,48651
10,698	8,26247		
11,757	7,52055		
		12,125	7,29347
		12,36	7,15526
		13,177	6,7136
13,323	6,64016		
		13,527	6,5406
15,112	5,85779		
		15,121	5,85426
15,492	5,71491		
15,959	5,54892		
		16,045	5,51918
		16,331	5,42339
18,222	4,86461		
18,965	4,67554		
		19,457	4,55852
		20,133	4,40682
20,291	4,37294		
		20,941	4,2386
21,428	4,14338		
		21,28	4,1718
		22,239	3,99412
21,974	4,04163		
22,664	3,92018		
		22,823	3,89318
		23,51	3,78098
24,002	3,70457		
		24,714	3,59933
25,082	3,54736		
		25,488	3,49186
		26,261	3,39074
26,268	3,38993		

26,941	3,30677		
		27,858	3,19988
		29,537	3,02169
30,544	2,92437		
31,289	2,85642		

У кристалографії добре відомо, що для будь-якого даного поліморфу відносна інтенсивність дифракційних піків може змінюватися внаслідок кращої орієнтації, обумовленої такими факторами, як морфологія кристалу. Там, де позначаються ефекти кращої орієнтації, інтенсивність піків змінюється, але характеристичні положення піків даного поліморфу не змінюються.

Рентгенограма порошкової дифракції поліморфної форми 2, показана на Фіг. 1, демонструє переважні піки (виражені в градусах  $2\theta \pm 0,15^\circ 2\theta$ ) у наступних положеннях: 10,415, 12,125, 19,457, 20,941 і 23,51.

Рентгенограма порошкової дифракції поліморфної форми 1, показана на Фіг. 4, демонструє переважні піки (виражені в градусах  $2\theta \pm 0,15^\circ 2\theta$ ) у наступних положеннях: 6,721, 11,757, 13,323, 18,222, 21,426 і 21,974.

#### Приклад 7

Порівняння даних раманівських спектрів форми 1 і форми 2 сполуки формули (I)

Раманівський спектр поліморфної форми 2, показаний на Фіг. 2, демонструє переважні піки (виражені в  $\text{см}^{-1}$ ) у наступних положеннях: 1606, 1561, 1506, 1323, 1301, 1279, 1271, 1253, 889 і 720.

Раманівський спектр поліморфної форми 1, показаний на Фіг. 5, демонструє переважні піки (виражені в  $\text{см}^{-1}$ ) у наступних положеннях: 1619, 1611, 1581, 1574, 1555, 1525, 1502, 1319, 1311, 1264, 882 і 728.

#### Приклад 8

DSC-Дані поліморфних форми 1 і форми 2 сполуки формули (I)

Варто враховувати, що обмірюваний ендотермічний пік залежить від різних факторів, що включають характеристики використовуваних приладів,

швидкість нагрівання, калібрований стандарт, вологість і чистоту використаного зразка.

Як показано на Фіг. 3, поліморфна форма 2 демонструє переважний пік близько  $115,1^\circ\text{C}$  з початком близько  $110,35^\circ\text{C}$ .

Як показано на Фіг. 6, поліморфна форма 1 демонструє переважний пік близько  $108,3^\circ\text{C}$  з початком близько  $102,44^\circ\text{C}$ .

Як показано на Фіг. 7, інший зразок поліморфної форми 1 демонструє переважний пік близько  $106,3^\circ\text{C}$  з початком близько  $100,09^\circ\text{C}$ .

Як показано на Фіг. 8, інший зразок поліморфної форми 2 демонструє переважний пік близько  $115,08^\circ\text{C}$  з початком близько  $110,72^\circ\text{C}$ .

#### Приклад 9

Ілюстративний приклад препарату, що містить поліморфну форму 2 сполуки формули (I)

Таблетки, що містять поліморфну форму 2 сполуки формули (I) були розроблені із включенням стадії вологого гранулювання для одержання гранул з підвищеною сипкістю. Дана стадія включає вологе гранулювання одного або більше компонентів таблетованої лікарської форми за допомогою гранулятора High Shear з наступною фазою сушіння й калібрування.

Таблетку готували з урахуванням технологічних властивостей отриманих гранул (розміру, сипкості, дезінтегруючої та єднальної здатності кінцевої порошкової суміші) і забезпечення швидкого розчинення лікарського засобу; на кінцевій стадії таблетку також покривали оболонкою, використовуючи водне нанесення плівкового покриття.

Використовуваними ексципієнтами були маніт і мікрокристалічна целюлоза як розріджувач (Avicel®), натрієкроскармелоза (AcDisol®) як дезінтегрант, стеарат магнію як лубрикант, лаурилсульфат натрію як засіб, що підвищує змочуваність (поверхнево-активну речовину), HPMC як сполучна й Opadry OY S-28876 як покриття.

Остаточна рецептура композиції гранул і таблеток показана нижче.

Таблетки 200 мг AFC (покріті водорозчинною плівкою)

Компонент	Кіл-сть (мг)/одиниця	% за вагою
Форма 2: 64,0% гранула	312,50	83,33
Відповідає:		
Форма 2: 200,00		
HPMC: 46,88		
Лаурилсульфат натрію: 3,13		
Натрієкроскармелоза: 9,38		
Порошок маніту: 53,11		
MCC Avicel PH102	47,50	12,67
Натрієкроскармелоза	11,25	3,00
Стеарат магнію	3,75	1,00
Загальна маса серцевини:	375,00	100,00
Opadry OY-S-28876	11,25	3,00
Загальна маса:	386,25	103,00

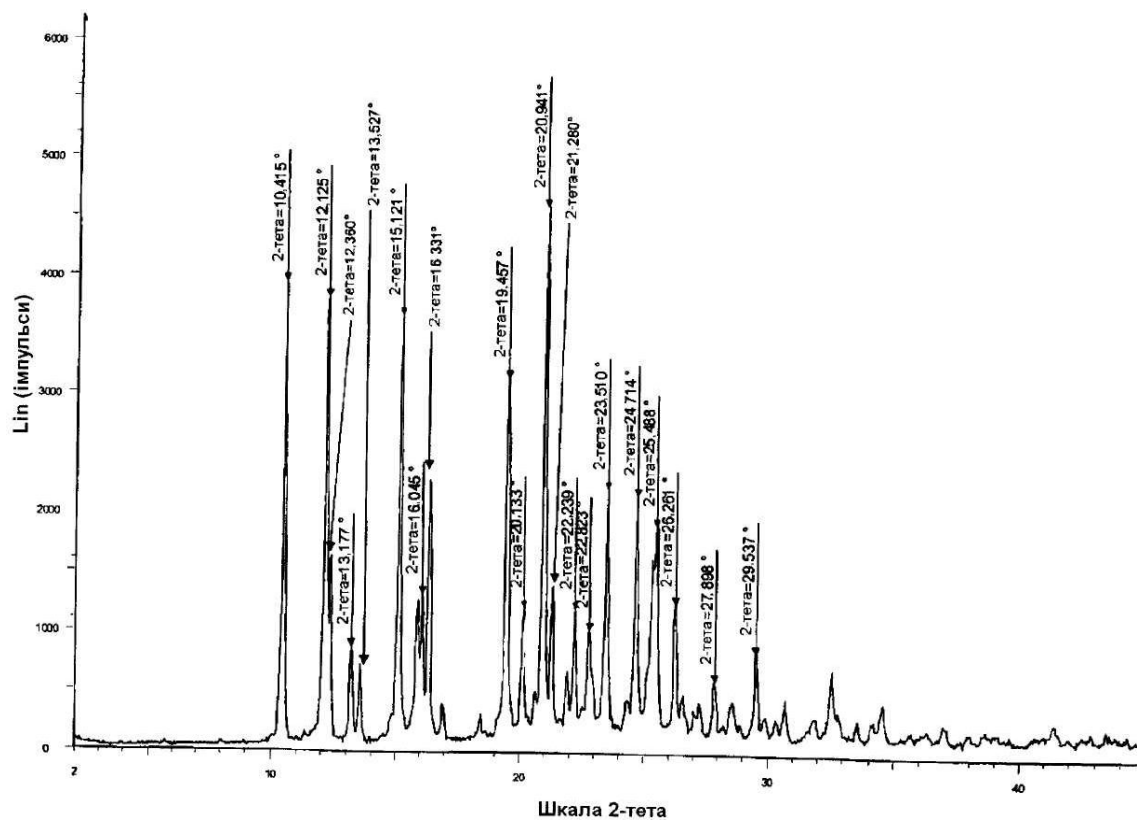
Всі публікації, включаючи патенти й заявки на патент, але не обмежуючись ними, процитовані в даному описі, включені в даний опис за допомогою посилань, так якби кожна індивідуальна публікація була конкретно й індивідуально зазначена, як включена в даний опис за допомогою посилання.

Варто розуміти, що нинішній винахід охоплює всі комбінації конкретних і кращих груп, описаних вище в даному описі.

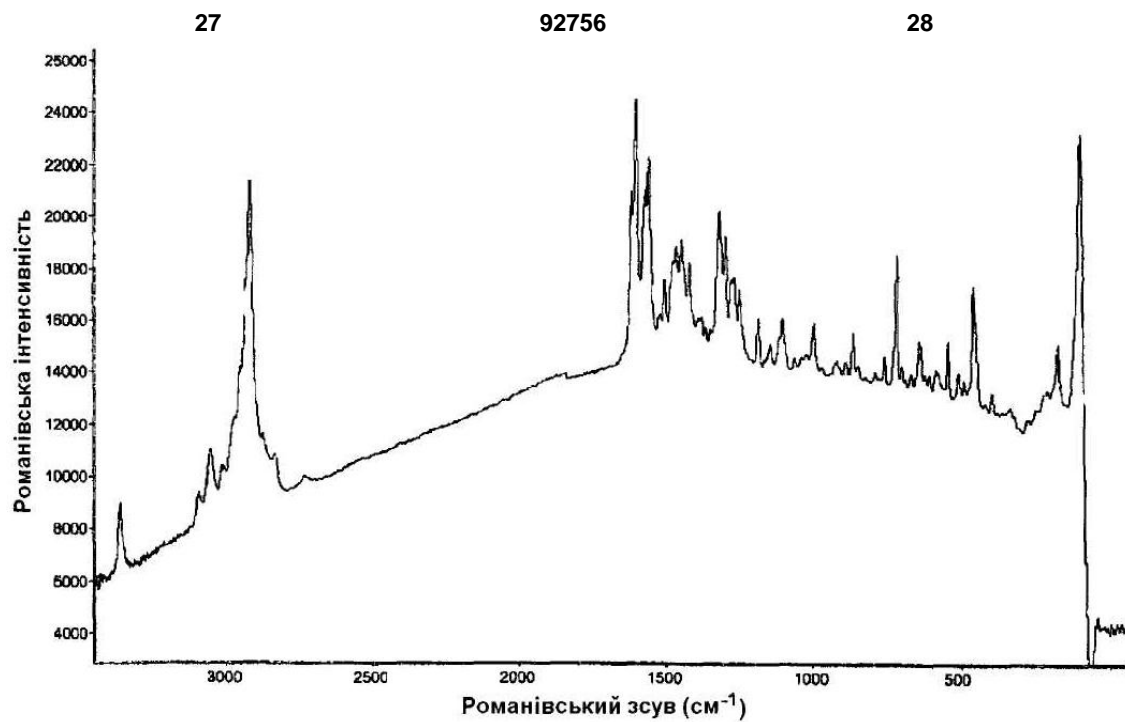
Заявка, частиною якої є даний опис і формула винаходу, може бути використана як основа для пріоритету у відношенні будь-якої наступної заяв-

ки. Пункти формули винаходу такої наступної заявки можуть мати відношення до будь-якої характеристики або комбінації характеристик, описаних у даному описі. Вони можуть бути заявлені як про-

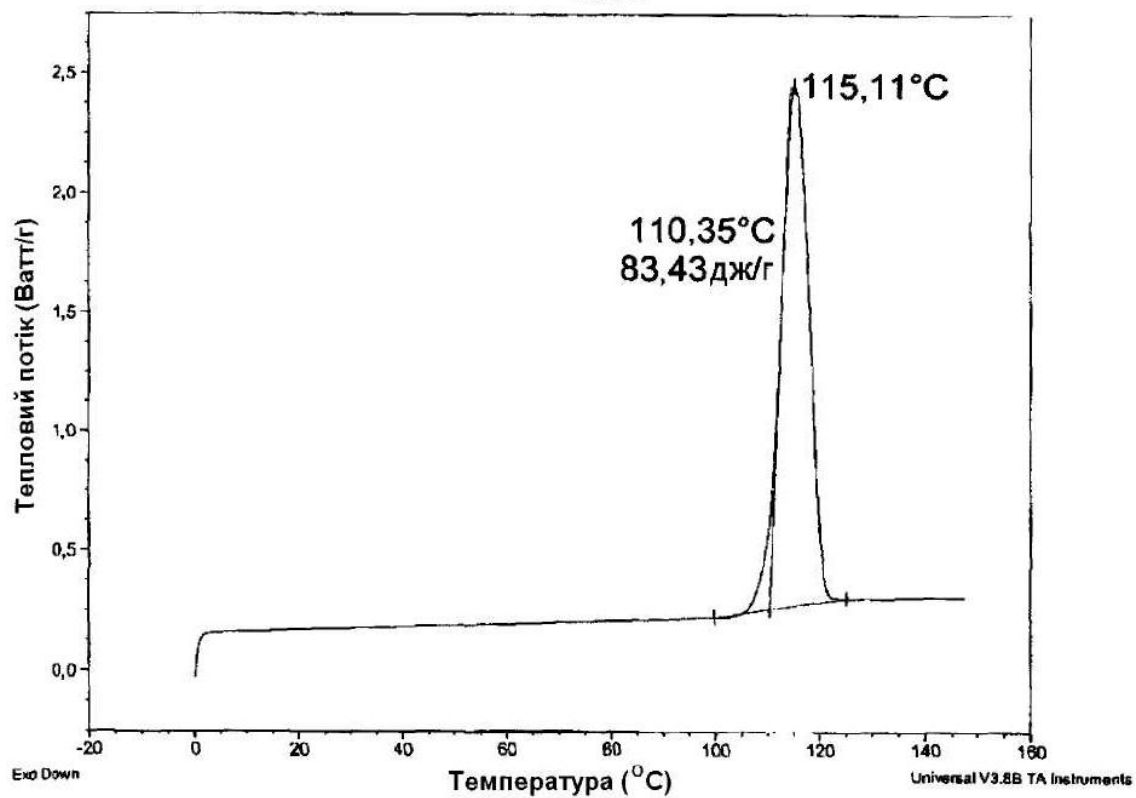
дукт, композиція, спосіб або застосування у формулі винаходу й можуть включати, як приклад і без обмежень, наступні пункти формули винаходу.



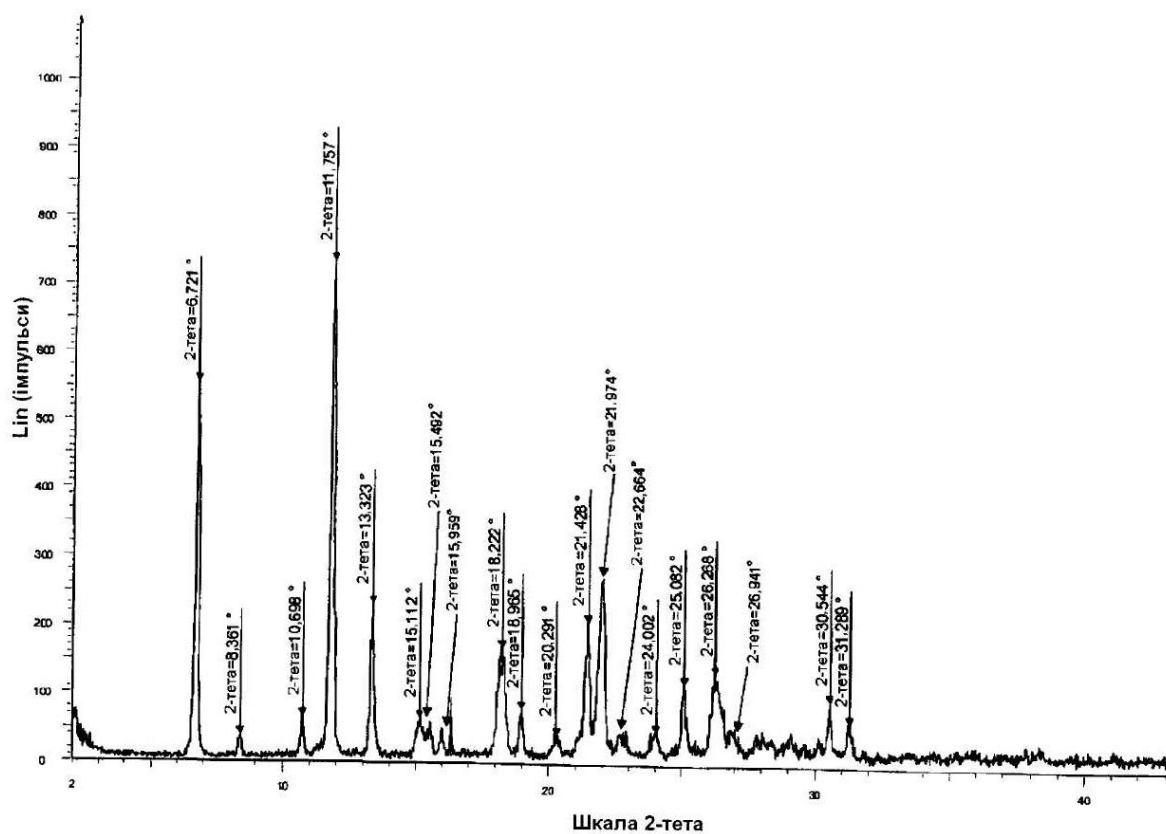
ФІГ. 1



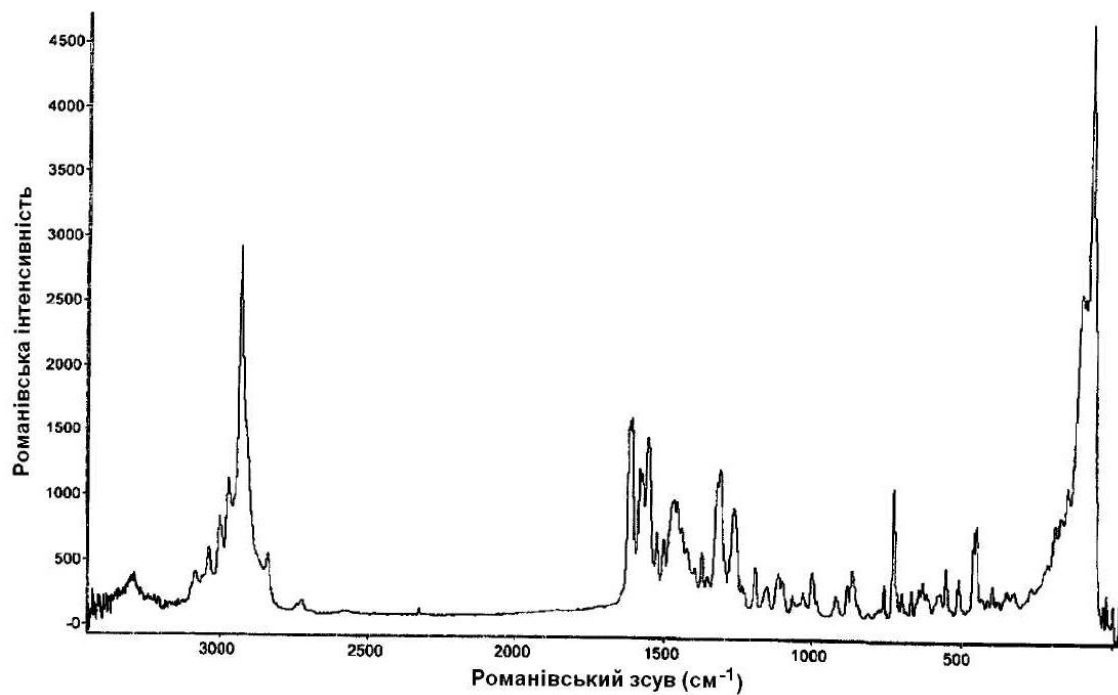
ФІГ. 2



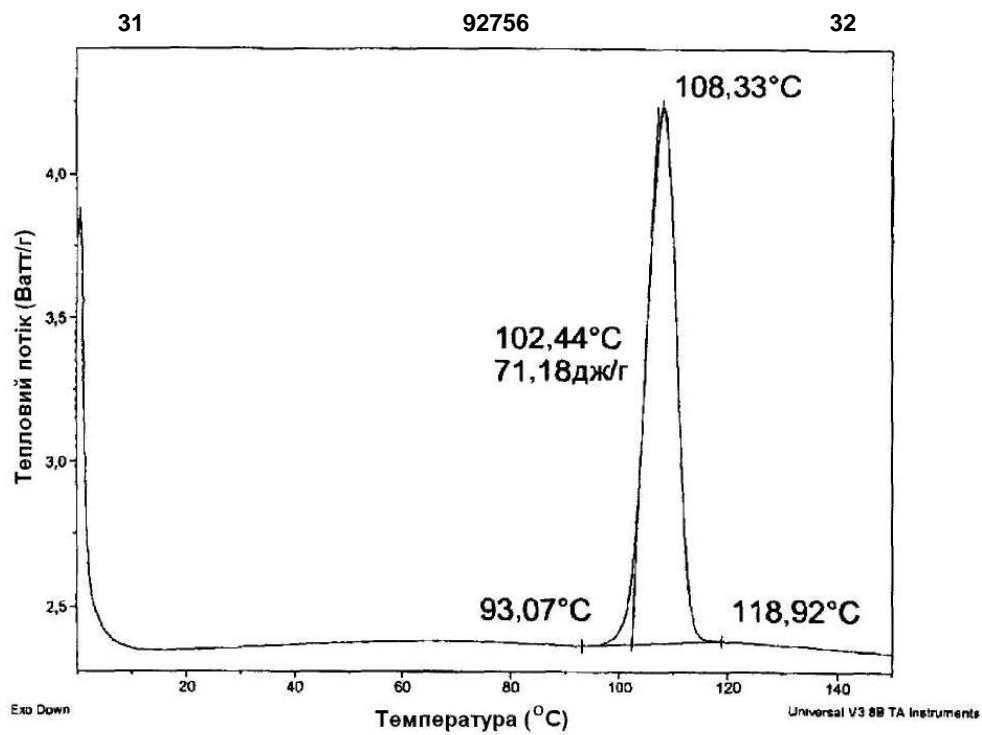
ФІГ. 3



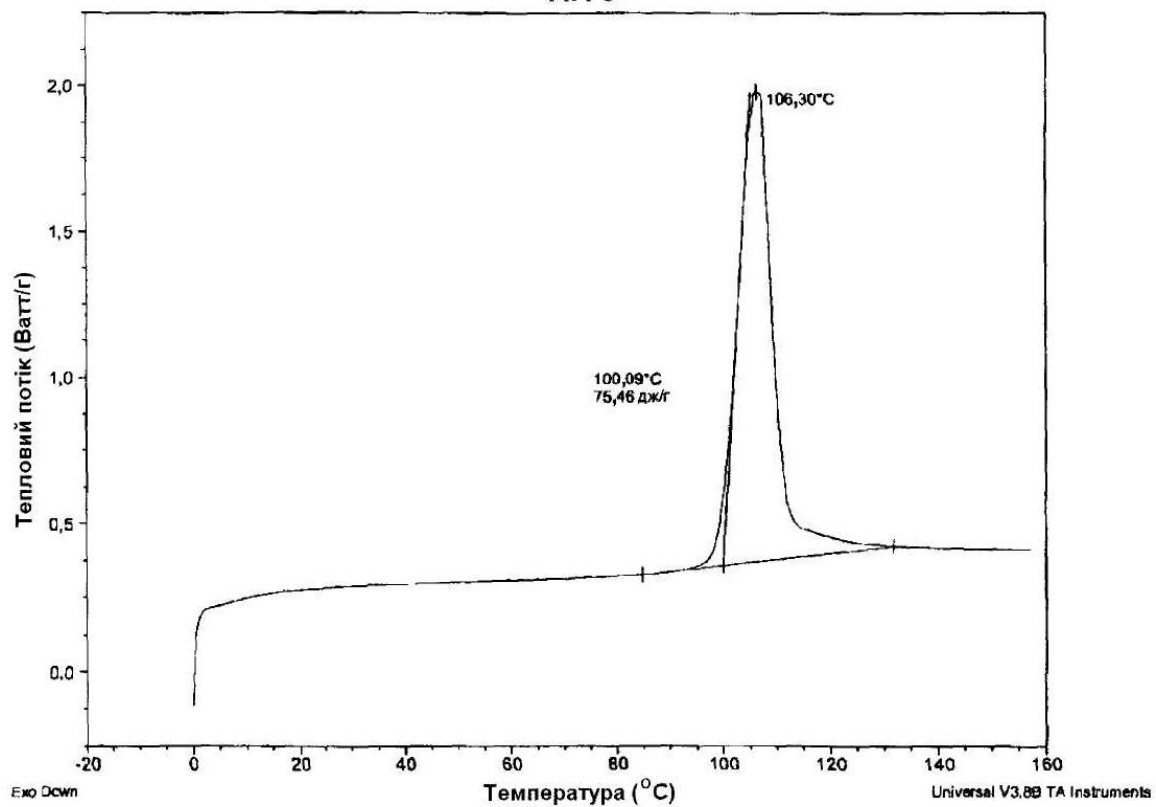
ФІГ. 4



ФІГ. 5

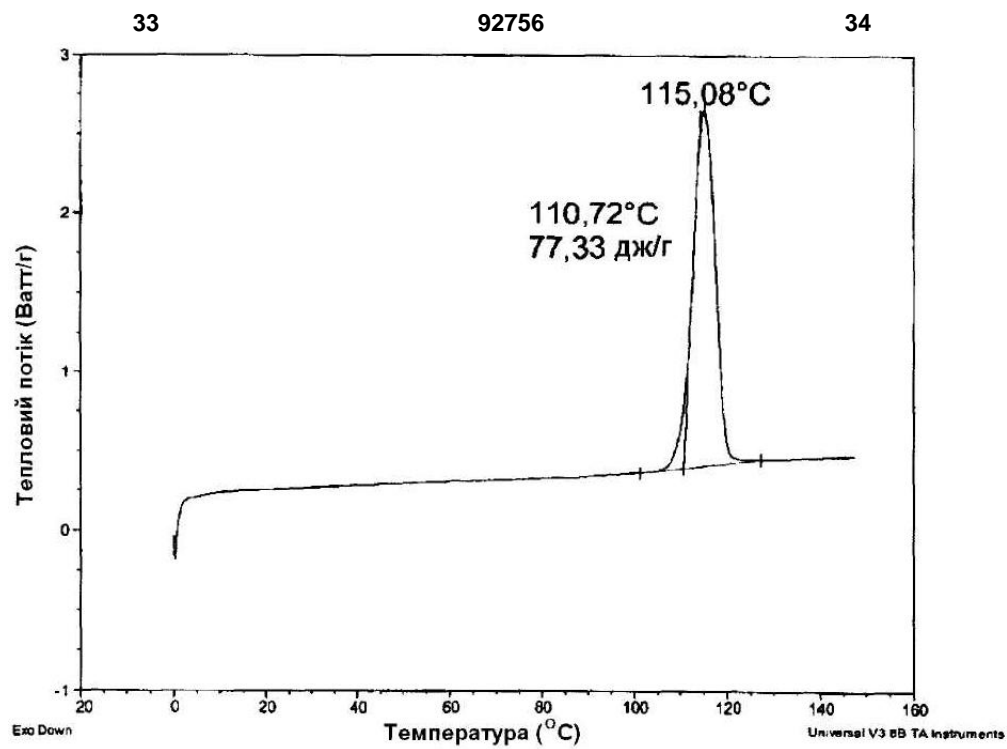


ФІГ. 6



ФІГ. 7





ФІГ. 8