



УКРАЇНА

(19) UA (11) 91904 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5025

A61P 19/00

A61P 17/00

A61P 3/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ХОЛІНОВА СІЛЬ АНТАГОНІСТА CD80

1

2

(21) a200811363

(22) 19.02.2007

(24) 10.09.2010

(86) PCT/GB2007/000550, 19.02.2007

(31) 0603522.4

(32) 22.02.2006

(33) GB

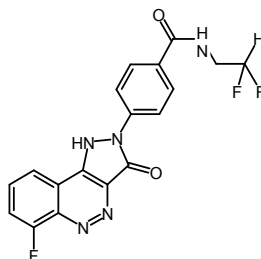
(46) 10.09.2010, Бюл.№ 17, 2010 р.

(72) МЕТЬЮС ІЕН РІЧАРД, GB

(73) МЕДІДЖЕН ЛІМІТЕД, GB

(56) WO 2004/081011 A1, 23.09.2004

(57) 1. Холінова сіль 4-(6-фтор-3-оксо-1,3-дигідропіразоло[4,3-с]цинолін-2-іл)-N-(2,2-дифторетил)-бензаміду формули (A):



(A).

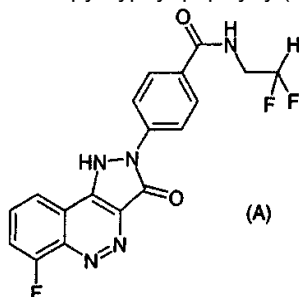
2. Фармацевтична композиція для прийому всередину, яка містить холінову сіль за п. 1 і принаймні один фармацевтично прийнятний носій.

3. Водний розчин холінової солі за п. 1, який призначений для ін'єкцій.

4. Засіб для місцевого застосування, що містить холінову сіль за п. 1, виготовлений у формі рідкої композиції або мазі на водній основі.

Даний винахід відноситься до холінової солі антагоніста CD80 сполуки 4-(6-фтор-3-оксо-1,3-дигідропіразоло[4,3-с]цинолін-2-іл)-N-(2,2-дифторетил)-бензаміду.

У міжнародній заявці WO 2004/081011 розкрито цілий клас сполук, в тому числі (крім інших) сполуку 4-(6-фтор-3-оксо-1,3-дигідропіразоло[4,3-с]цинолін-2-іл)-N-(2,2-дифторетил)-бензаміду, яка має структурну формулу (A):



(A)

Сполуки, розкриті в заявці WO 2004/081011, є антагоністами CD80, які здатні інгібувати взаємодії між CD80 та CD28, і тому вони є корисними для імуні-інгібування, наприклад під час лікування ревматоїдного артриту. Сполука (A), у формі вільної кислоти, погано розчиняється у воді. Загалом кажучи, добра розчинність у воді є бажаною характеристикою для сполуки, яка призначена для прийому всередину, або парентерального введення або місцевого застосування у носії на водній основі, наприклад у складі фармацевтичного препарату. В заявці WO 2004/081011 також є посилання на солі сполук того класу, до якого відноситься і сполука (A). Проте не всі солі даної сполуки мають достатню розчинність у воді, що перевищує розчинність вільної кислоти, щоб бути формами даної сполуки, придатними для прийому всередину або для включення до складу препаратів на водній основі.

(13) C2

(11) 91904

(19) UA

Даний винахід має за основу відкриття, що холінова сіль сполуки (А) має бажану добру розчинність у воді.

У даному винаході пропонується холінова сіль 4-(6-фтор-3-оксо-1,3-дигідропіразоло[4,3-с]циннолін-2-іл)-N-(2,2-дифторетил)-бензаміду, що має вищезазначену формулу (А).

Одним з аспектів даного винаходу є фармацевтичні композиції для прийому всередину, що містять вказану холінову сіль і принаймні один фармацевтично прийнятний носій.

Ще одним аспектом даного винаходу є водні розчини вказаної холінової солі, що призначені для ін'єкцій, а також рідкі композиції та креми на водній основі для місцевого застосування, що містять вказану холінову сіль.

Препарати для прийому всередину можуть бути у формі таблеток, капсул, пілюль, порошків, гранул, таблеток для розсмоктування, рідких або желеподібних препаратів. Таблетки та капсули для прийому всередину можуть бути у формі, що відповідає прийому однократної дози, і можуть містити звичайні лікарські добавки, такі як зв'язувальні речовини, наприклад, сироп, гуміарабік, желатин, сорбіт, трагакантова камедь, або полівінілпіролідон; наповнювачі, наприклад, лактозу, сахарозу, маїсовий крохмаль, фосфат кальцію, сорбіт або гліцин; змащувальну речовину для таблетування, наприклад, стеарат магнію, тальк, поліетиленгліколь або кремнезем; дезінтегранти, наприклад, картопляний крохмаль або прийнятні змочуючі реагенти, наприклад, лаурилсульфат натрію. На таблетки може бути нанесене покриття за допомогою методів, добре відомих у звичайній фармацевтичній практиці. Рідкі препарати для прийому всередину можуть являти собою, наприклад, суспензії у воді або у олії, розчини, емульсії, сиропи або еліксири, або сухий продукт для розведення водою або іншим відповідним середовищем перед використанням. Вказані рідкі препарати можуть містити звичайні добавки, такі як суспендуючі засоби, наприклад, сорбіт, сироп, метилцелюлоза, сироп з глюкози, желатин, гідровані істивні жири; емульгатори, наприклад, лецитин, сорбітан моноолеат або гуміарабік; неводні носії (до яких можуть відноситись харчові масла), наприклад, мигдальне масло, фракціоноване кокосове масло, жирні ефіри, наприклад гліцерину, пропіленгліколю, етанолу; консерванти, наприклад, метил- або пропіл-р-гідроксибензоат або сорбінова кислота, а також за бажанням - звичайні ароматизатори та барвники.

З метою місцевого нанесення на шкіру, лікарський засіб може бути включений до складу крему, лосьйону або мазі. Препарати у вигляді крему або мазі, які можуть використовуватись у якості лікарського засобу, являють собою звичайні склади, добре відомі з рівня техніки, наприклад, такі як описано у стандартних фармацевтичних посібниках, таких як Британська Фармакопея (British Pharmacopoeia).

Активний компонент може також бути введеним парентерально у стерильному середовищі шляхом ін'єкції або інфузії. В залежності від застосовуваного середовища та концентрації, лікарський засіб може бути або суспендовано або розчи-

нено у середовищі. Бажано, щоб у середовищі також були розчинені допоміжні засоби, такі як анестетик місцевої дії, консервант та буферні агенти.

Приготування та розчинність у воді холінової солі за даним винаходом описано нижче у наступному прикладі.

Приклад:

За наведеним нижче методом отримано 4-(6-фтор-3-оксо-1,3-дигідропіразоло[4,3-с]циннолін-2-іл)-N-(2,2-дифторетил)-бензамід і приготовано його холінову (тобто (2-гідроксиетил)триметиламонійну)сіль.

Приготування N-(2,2-дифторетил)-4-(6-фтор-3-оксо-1,3-дигідропіразоло[4,3-с]циннолін-2-іл)-бензаміду.

У круглодонну колбу, обладнану магнітною мішалкою, зворотним холодильником і барботером, помістили 12,9г 4-(6-фтор-3-оксо-1,3-дигідропіразоло[4,3-с]циннолін-2-іл)-бензойної кислоти, приготованої як вказано у прикладі 5 заявки WO 2004/081011. Повільно додали тіонілхлорид (65мл). Створили атмосферу азоту і нагрівали суміш до кипіння із зворотним холодильником. При нагріванні спостерігалось виділення газу, який уловлювали за допомогою газопромивнику. Після припинення виділення газу (приблизно через 2 години) суміш, що являла собою оранжево-червону суспензію, перейшла в темно-червону суспензію, після чого її охолодили до кімнатної температури. Надлишок тіонілхлориду видалили під вакуумом і отриману тверду речовину червоного кольору піддали азеотропній перегонці з толуолом (50мл). Було отримано темно-червону тверду речовину, яку розчинили в безводному ДМА (65мл) з утворенням темно-червоного розчину. Діізопропілетиламін (12,9г, 17,4мл) змішали з 2,2-дифтораміноетаном (3,24г, 2,76мл) і цю суміш через 4-5 хвилин додали по краплях до вказаного вище розчину. Спостерігалась екзотермічна реакція. Суміш перемішували при кімнатній температурі.

Реакційну суміш розклали додаванням 0,5М HCl (150мл), отримавши темно-червону суспензію. Тверді речовини зібрали шляхом фільтрування і промили невеликою кількістю води. Твердий продукт розтирали з метанолом (250мл) протягом приблизно 1 години при кімнатній температурі, відфільтрували і промили метанолом. Потім твердий продукт розтирали з ацетоном (250мл) протягом приблизно 1 години при кімнатній температурі, відфільтрували і промили ацетоном. Нарешті, твердий продукт розтирали з етилацетатом (250мл) протягом приблизно 45 хвилин, відфільтрували і промили етилацетатом.

Продукт (приблизно 8г) розчинили в ДМА (~10мл) з утворенням густого темно-червоного розчину. Додали метанол (150мл) і ацетон (150мл) і відфільтрували осад.

Рідинна хромато мас-спектрометрія (LC-MS): Один пік необхідного продукту. Кількісний аналіз речовини показав, що її чистота складає 91,6%.

Приготування 2-[4-(2,2-дифторетилкарбамоїл)-феніл]-6-фтор-2Н-піразоло[4,3-с]циннолін-3-олат(2-гідроксиетил)-триметиламонію

У круглодонну колбу з магнітною мішалкою помістили 2,50г N-(2,2-дифторетил)-4-(6-фтор-3-оксо-1,3-дигідропіразоло[4,3-с]циннолін-2-іл)-бензаміду. Тверду речовину суспендували в метанолі (25мл) і по краплях додали холінгідроксид (782 міліграми, 1,74мл 45мас.% у метанолі). В результаті додавання утворився прозорий темно-коричневий розчин. Суміш перемішували 2 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш упарили у вакуумі, отримавши темно-коричнєве масло. Додали 100мл етилацетату із одержанням двофазної системи. Після ультразвукової обробки коричневе масло загусло і почало тверднути. Отриману тверду речовину подрібнили, додали ізопропанол (30мл) і нагрівали суміш до 65-70°C, отримавши суспензію. Суміш охолодили до кімнатної температури і розбавили етилацетатом (близько 100мл). Твердий продукт збрали фільтруванням і промили етилацетатом (50мл). Твердий продукт висушили під вакуумом.

Рідинна хромато мас-спектрометрія (LC-MS): виділений твердий продукт; один головний пік  $[M+H]^+$  388, чистота 95%.

Тверда сіль була крупним порошком коричневого кольору, 2,26г, 4,61ммоль, 71%. Температура плавлення: 172-180°C з розкладанням.

Продукт піддали подальшому очищенню перекристалізацією по наступній методиці: Сіль розмішували з етанолом і нагрівали до кипіння із зворотним холодильником, перемішували протягом 20 хвилин і фільтрували в гарячому стані. Профільтрований етанольний розчин нагрівали до кипіння із зворотним холодильником, потім охолоджували до ~5°C і перемішували протягом 1 години. Потім розчин фільтрували, а осад промивали етанолом і гептаном і потім висушували до постійної маси.

Розчинність холінової солі N-(2,2-дифторетил)-4-(6-фтор-3-оксо-1,3-

дигідропіразоло[4,3-с]циннолін-2-іл)-бензаміду у воді і етанолі визначали в ході аналізу, описаного нижче. Розчинність вільної кислоти - N-(2,2-дифторетил)-4-(6-фтор-3-оксо-1,3-дигідропіразоло[4,3-с]циннолін-2-іл)-бензаміду (не сольової форми) і ряду інших її солей також визначали в ході того ж аналізу.

Визначення розчинності

Відважували 10мг досліджуваної речовини у ємність і додавали 1мл розчинника. Якщо зразок відразу ж розчинявся, що було видно за утворенням прозорого розчину, додавали додаткову кількість досліджуваної речовини і піддавали ємність ультразвуковій обробці протягом 15 хвилин. Цю процедуру повторювали до тих пір, поки випробовувана речовина не переставала розчинятися, про що свідчило утворення суспензії.

Потім ємність з суспензією піддавали ультразвуковій обробці протягом 15 хвилин і поміщали в апарат для струшування на 24 години при 25°C і відносній вологості 60%. Після витягання з апарату для струшування, зразок центрифугували і надосадну рідину аналізували методом ВЕЖХ.

Результати представлені в Таблиці.

Таблиця

Досліджувана сіль	Розчинність у воді (мг/мл)	Розчинність в етанолі (мг/мл)
Вільна кислота	<0,5	2,1
Холінова сіль	>51	>21
Калієва сіль	<5	<5
Натрієва сіль	<5	7,1
Магнієва сіль	<5	<5
Лізінова сіль	<5	<5
Аргінінова сіль	<5	<5