



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 119651

(13) C2

(51) МПК

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2016 04307

(22) Дата подання заявки: 25.09.2014

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: 25.07.2019(31) Номер попередньої
заявки відповідно до
Парижської конвенції: 1317022.0(32) Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Парижської конвенції: 25.09.2013(33) Код держави-учасниці
Парижської конвенції,
до якої подано
попередню заявку: GB(41) Публікація відомостей
про заявку: 10.08.2016, Бюл.№ 15(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: 25.07.2019, Бюл.№ 14(86) Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ: РСТ/EP2014/070492,
25.09.2014

(72) Винахідник(и):

Боннет Беатріс (FR),
Полі Соня Марія (CH)

(73) Власник(и):

АДДЕКС ФАРМА С.А.,
Chemin des Mines, 9, CH-1202 Genève,
Switzerland (CH)

(74) Представник:

Кістерський Тимофій Арсенійович,
реєстр. №457(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:WO 2005/123703 A2, 29.12.2005
JEAN-PHILIPPE ROCHER ET AL, "mGluR5
negative allosteric modulators overview: a
medicinal chemistry approach towards a series
of novel therapeutic agents.", CURRENT
TOPICS IN MEDICINAL CHEMISTRY,
(20110101), vol. 11, no. 6, ISSN 1568-0266,
pages 680 - 695, XP055006630 [I] 1-23 *
example ADX48621; table 6 *
Handbook of pharmaceutical salts: properties,
selection, and use ED - Stahl Peter Heinrich;
Wermuth Camille G, HANDBOOK OF
PHARMACEUTICAL SALTS : PROPERTIES,
SELECTION, AND USE, ZÜRICH : VERL.
HELVETICA CHIMICA ACTA ; WEINHEIM
[U.A.] : WILEY-VCH, DE, PAGE(S) 212 - 217,
(20020101), ISBN 978-3-906390-26-0,
XP003024996 [I] 1-23 * 8.1.6 Phosphoric
Acid *
WO 2013/139941 A, 26.09.2013
WO 2013/186311 A1, 19.12.2013(54) МОНОФОСФАТНА СІЛЬ 6-ФТОР-2-[4-(ПІРИДИН-2-ІЛ)БУТ-3-ИН-1-ІЛ]ІМІДАЗО[1,2-а]ПІРИДИНУ ТА ЇЇ
ПОЛІМОРФИ ЯК НЕГАТИВНИЙ АЛОСТОРИЧНИЙ МОДУЛЯТОР РЕЦЕПТОРА mGlu₅

(57) Реферат:

Представлений винахід стосується кристалічних та аморфної форм монофосфатної солі 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину та способів отримання даних твердих форм. Сполуки в даному винаході являють собою модулятори mGlu₅, які прийнятні для лікування або попередження розладів центральної нервової системи, а також інших розладів, які модулюються рецепторами mGlu₅. Винахід також стосується фармацевтичних композицій та застосування таких сполук для виробництва лікарських засобів, а також застосування таких сполук для попередження та лікування таких захворювань, в яких бере участь mGlu₅.

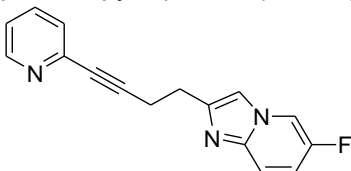
UA 119651 C2

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Представлений винахід стосується кристалічної й аморфної форми монофосфатної солі 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину та способів отримання їх твердих форм. Сполуки за винаходом є модуляторами рецепторів mGlu₅, які є прийнятними для лікування або попередження розладів центральної нервової системи, а також інших розладів, які модулюються рецепторами mGlu₅. Винахід також стосується фармацевтичних композицій та застосування таких сполук для виробництва лікарських засобів, а також застосування таких сполук для попередження та лікування таких захворювань, в які задіяні рецептори mGlu₅.

ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВИНАХОДУ

6-Фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридин описаний в заявці РСТ на патент WO 05123703 (приклад 74) як негативний алостеричний модулятор метаботропного глутаматного рецептору 5 (mGluR₅). Сполука має наступну структуру:



Представлений винахід базується на виявленні того факту, що монофосфат 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину демонструє неочікувано значно більш кращі характеристики розчинності порівняно з відповідною вільною основою. Вільна основа має розчинність у воді 0,5 мг/мл, тоді як монофосфатна сіль має розчинність в воді від 21,0 до 32,5 мг/мл, при всіх відповідних фізіологічних значеннях pH. Таким чином, підвищення розчинності монофосфатної солі, принаймні в 40 разів, буде, в значній мірі, покращувати фармакологічні властивості активної сполуки.

В першому аспекті представлений винахід стосується монофосфатної солі 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину.

В іншому аспекті представлений винахід стосується двох різних кристалічних форм, поліморфу I та поліморфу II монофосфатної солі 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину, відповідно.

В ще одному аспекті представлений винахід стосується аморфної форми монофосфатної солі 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину.

Зазначена вище сіль та її кристалічні та аморфні форми можуть бути розпізнані за рахунок їх фізичних та хімічних властивостей, які можуть бути охарактеризовані за допомогою рентгенівської порошкової дифрактометрії, інфрачервоних спектрів, поведінки при плавленні або температури склування.

В іншому аспекті представлений винахід стосується способу отримання поліморфу I та поліморфу II монофосфатної солі 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину.

Представлений винахід також включає фармацевтичні композиції, що містять терапевтично ефективну кількість монофосфатної солі 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину в кристалічній або в аморфній формі, разом з одним або більше фармацевтично прийнятним носієм, розріджувачем або наповнювачем.

Відповідно до винаходу, вказані вище кристалічні або аморфні форми монофосфатної солі 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину можуть бути використані для отримання лікарських засобів, корисних для контролю або попередження розладів, які ґрунтуються на рецепторі mGlu₅.

ЗНАЧЕННЯ ТЕРМІНІВ

Термін "аморфний", який використовується в даному документі, означає фізичний стан, який не є кристалічним та може бути перевіреном за допомогою рентгенівської дифракції та інших способів, включаючи, але не обмежуючись цим, спостереження за допомогою мікроскопу з поляризованим світлом та диференціальної скануючої калориметрії (ДСК). Більш конкретно, аморфна сіль відповідно до даного винаходу, переважно, фактично, не містить будь-якої кристалічної форми монофосфатної солі 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину.

"Фармацевтично прийнятний" означає, фактично, не токсичний по відношенню до суб'єкта, якому вводять фармацевтично прийнятний матеріал.

"Терапевтично ефективна кількість" означає кількість, яка є ефективною для попередження, полегшення або покращення симптомів захворювання або продовження виживаності суб'єкта, якого піддають лікуванню.

"ІЧ" використовується в даному документі як скорочення від Інфрачервоного.

"ЯМР" використовується в даному документі як скорочення від ядерного магнітного резонансу.

"ПРД" використовується в даному документі як скорочення від порошкової рентгенівської дифракції.

5 КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

На фігурі 1 показана порошкова рентгенівська дифрактограма типового зразка поліморфу I монофосфату 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину.

На фігурі 2 показаний ІЧ-спектр типового зразка поліморфу I монофосфату 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину.

10 На фігурі 3 показана порошкова рентгенівська дифрактограма типового зразка поліморфу II монофосфату 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

15 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридин може бути отриманим, як описано в патентній заявці РСТ WO 05123703, яка є включеною в даний документ у вигляді посилання у всій своїй повноті. WO 05123703 описує способи отримання та застосування зазначеної вище сполуки.

Як уже було зазначено вище, представлений винахід стосується нової монофосфатної солі та кристалічних та аморфних форм монофосфатної солі 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину.

20 Було встановлено, що 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридин може бути виділений, в залежності від способу отримання, як монофосфатна сіль, та що така сіль має неочікувану та чудову розчинність у вигляді твердої речовини та задовільним чином служить як фармацевтичний препарат.

25 Ще одним аспектом представленого винаходу є ідентифікація двох різних кристалічних форм монофосфату 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину, ідентифікованих в даному описі у вигляді поліморфів I та II, відповідно.

Монофосфатна сіль 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину може бути отриманою шляхом утворення солі 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину з фосфорною кислотою в метанолі з наступним спонтанним осадженням.

30 Перший поліморф, описаний як "поліморф I" монофосфату 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину, не містить розчинників, є кристалічною формою, та може бути отриманим відповідно до способу, описаного в даному документі.

Таким чином, один аспект представленого винаходу передбачає отримання поліморфу I монофосфату 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину.

35 Поліморф I монофосфату 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину може бути отриманим за рахунок перекристалізації монофосфатної солі в розчиннику, який включає, але не обмежується цим, суміш етанол: вода (80:20), метанол: суміш ізопропіловий спирт: вода (80:20), ацетонітрил: вода (80:20), метанол: діоксан (80:20), метанол: метилетилкетон (80:20 або 60:40), метанол: ацетонітрил (60:40), 2-бутанол та вода: діоксан (10:90).

40 Поліморф I монофосфату 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину може бути охарактеризований, щонайменше, трьома піками, вибраними з піків рентгенівської дифрактограми, отриманої з використанням випромінювання $\text{Cu K}\alpha$ при 2θ (2 Тета (град.)) = 8,4, 10,2, 12,5, 15,7, 16,8, 18,6, 20,5, 21,3, 28,1, 29,4.

45 Поліморф I монофосфату 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину також може бути охарактеризований порошковою рентгенівською дифрактограмою, представленою на фігурі 1.

50 Поліморф I монофосфату 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину, крім того, може бути охарактеризований за допомогою інфрачервоного спектру, який має виразні смуги при 3059, 2937, 2233, 1592, 1564, 1537, 1515, 1477, 1429, 1317, 1262, 1168, 1162, 1117, 863, 819, 772, 691.

Поліморф I монофосфату 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину може бути також охарактеризований за допомогою інфрачервоного спектра, представленою на фігурі 2.

55 Другий поліморф, описаний як "поліморф II" монофосфату 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину, не містить розчинників, є кристалічною формою, та може бути отриманим відповідно до способу, описаному в даному документі.

Таким чином, один аспект представленого винаходу передбачає отримання поліморфу II монофосфату 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину.

60 Поліморф II монофосфату 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину може бути отриманим шляхом перекристалізації монофосфатної солі в розчиннику, який

включає, але не обмежується зазначеним, суміш етанол: вода (60:40 або 20:80), метанол: вода (20:80), пропаном: вода (40:60 або 20:80), ацетонітрил: вода (60:40, або 40:60, або 20:80), ацетон: вода (20:80) або ТГФ: вода (20:80).

5 Поліморф II монофосфату 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину може характеризуватися, щонайменше, трьома піками, вибраними з піків рентгенівської дифрактограми, отриманої з використанням випромінювання $\text{Cu}_{K\alpha}$ при 2θ (2 Тета (град.)) = 8,5, 10,0, 12,5, 15,8, 17,1, 18,2, 18,7, 19,4, 20,2, 20,8, 25,7, 27,6.

10 Поліморф II монофосфату 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину може також бути охарактеризований порошковою рентгенівською дифрактограмою, показанню на фігурі 3.

Ще один аспект представленого винаходу передбачає комбінацію двох поліморфів, описаних в даному документі.

Відповідно до винаходу кристалічні або аморфні форми монофосфатної солі 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину можуть бути використані для виготовлення 15 лікарських засобів, прийнятних для лікування або попередження захворювань, в яких приймає участь рецептор mGlu_5 . Такі розлади включають, але не обмежується цим: епілепсію, ішемію, невропатичний або запальний біль, психічні розлади, такі як психотичні розлади, розлади центральної нервової системи, вибрані зі схильності, толерантності або залежності, афективних розладів, таких як депресія та тривога, дефіцит уваги/гіперактивність, біполярні розлади, рухові 20 розлади, нейропротекцію, мігрень, неврологічні розлади, такі як нейродегенерація, нейротоксичність, хворобу Паркінсона, PD-LID, дистонію, порушення пам'яті, хворобу Альцгеймера, слабоумство, алкогольний делірій, розлади зосередження уваги, розлади харчової поведінки, розлади настрою, когнітивні розлади, розлади особистості, поведінкові розлади, розлади пов'язані зі зловживанням речовин, в тому числі алкоголю, нікотину, кокаїну, 25 амфетаміну, бензодіазепіну, анальгетиків, опіати або інші речовини, які викликають толерантність або залежність, нейрогенну булімію, нейрогенну анорексію, гральну залежність, сексуальну залежність, obsесивно-компульсивні розлади, панічні розлади, фобії, посттравматичний стрес, генералізовані тривожні розлади, сезонні афективні розлади, гострі стресові розлади, спадкові порушення, такі як синдром ломки X-хромосоми, аутизм, ожиріння та шлунково-кишкові розлади, наприклад, шлунково-стравохідний рефлюкс (GERD), захворювання або порушення нижнього стравохідного сфінктера, захворювання шлунково-кишкової моторики, коліт, хворобу Крона або синдром подразненого кишечника (IBS).

В одному переважному варіанті здійснення поліморфи монофосфатної солі 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину можуть використовуватись для лікування або 35 попередження дистонії.

В одному переважному варіанті здійснення поліморфи монофосфатної солі 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину можуть використовуватись для лікування або попередження дискінезії, індукованої L-дофою, яку застосовують при хворобі Паркінсона.

В одному переважному варіанті здійснення поліморфи монофосфатної солі 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину можуть використовуватись для лікування або 40 попередження рухових порушень.

В одному переважному варіанті здійснення поліморфи монофосфатної солі 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину можуть використовуватись для лікування або попередження аутизму.

45 В одному переважному варіанті здійснення поліморфи монофосфатної солі 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину можуть використовуватись для лікування або попередження ломки X-хромосоми.

В одному переважному варіанті здійснення поліморфи монофосфатної солі 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину можуть використовуватись для лікування або 50 попередження тривожності.

В одному переважному варіанті здійснення поліморфи монофосфатної солі 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину можуть використовуватись для лікування або попередження депресії.

55 В одному переважному варіанті здійснення поліморфи монофосфатної солі 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину можуть використовуватись для лікування або попередження болю.

60 При використанні для лікування пацієнта ссавця, поліморфи або аморфні форми монофосфату 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину, визначені в даному документі, можуть бути введені у вигляді фармацевтичної композиції будь-яким способом, включаючи прийом всередину, введення пероральним, внутрішньом'язовим, підшкірним,

місцевим, інтраназальним, внутрішньочеревним, внутрішньогрудинним, внутрішньовенним, епідуральним, інтратекальним, інтрацеребровентрикулярним шляхом та шляхом ін'єкції в суглоби.

В конкретному варіанті здійснення представленого винаходу, спосіб введення може бути прийомом всередину або пероральним, внутрішньовенним або внутрішньом'язовим способом.

Для виготовлення фармацевтичної композиції з поліморфів або аморфної солі монофосфату 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину, визначених в даному документі, інертні, фармацевтично прийнятні носії можуть бути або твердими, або рідкими. Тверді лікарські форми включають порошки, таблетки, гранули, які диспергуються, капсули, саше та супозиторії.

Твердий носій може представляти собою одну або більше речовин, які можуть також діяти як розріджувач, смаковий агент, солюбілізатор, змашуючий агент, суспендуєчий агент, зв'язуюча речовина, або дезінтегруєчий таблетки агент; він також може бути інкапсулюючим матеріалом.

В порошках носій представляє собою тонко подрібнену тверду речовину, яка представляє собою суміш тонкоподрібненої аморфної солі або поліморфів 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину. В таблетках активний компонент є змішаним з носієм, який має необхідні зв'язуючі властивості, у відповідних пропорціях та є спресованим в бажану форму бажаного розміру.

Для виготовлення композиції супозиторію, віск з низькою температурою плавлення, такий як суміш гліцеридів жирних кислот та масла-какао, спочатку розплавляють та активний інгредієнт диспергують в ньому, наприклад, за допомогою перемішування. Розплавлену гомогенну суміш потім розташовують в форми прийнятних розмірів та дають охолонути та затвердіти.

Прийнятними носіями є карбонат магнію, стеарат магнію, тальк, лактоза, цукор, пектин, декстрин, крохмаль, трагакант, метилцелюлоза, натрію карбоксиметилцелюлоза, легкоплавкий віск, масло-какао та їм подібні.

Таблетки, порошки, саше та капсули можуть бути використані у вигляді твердих лікарських форм, прийнятних для перорального введення шляхом проковтування.

Рідкі композиції включають розчини, суспензії та емульсії. Наприклад, розчинами активних сполук в стерильній воді або у водному пропіленгліколі, можуть бути рідкі препарати, прийнятні для парентерального введення. Рідкі композиції також можуть бути сформульованими у вигляді розчину у водному розчині поліетиленгліколю.

Водні розчини для перорального введення, можуть бути отриманими шляхом розчинення активного компонента у воді та додавання прийнятних барвників, ароматизаторів, стабілізаторів та загущувачів, якщо необхідно. Водні суспензії для перорального застосування можуть бути виготовлені шляхом диспергування тонко подрібненого компонента у воді разом з в'язким матеріалом, таким як природні синтетичні смоли, полімери, метилцелюлоза, натрію карбоксиметилцелюлоза та інші суспендуєчі агенти, відомі кваліфікованому спеціалісту в даній галузі техніки.

В залежності від способу введення фармацевтична композиція буде переважно включати від 0,05 % до 99 % (у відсотках за масою), більш переважно від 0,10 до 50 мас. % аморфної солі або поліморфів монофосфату 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину, всі відсотки за масою в перерахунку на загальну композицію.

Дозування, при якому поліморфна або аморфна сіль монофосфату 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину вводиться відповідно до винаходу, може змінюватись в широких межах та, звичайно ж, повинна бути пристосована до індивідуальних потреб в кожному конкретному випадку.

В межах представленого винаходу знаходиться застосування поліморфів або аморфної форми монофосфату 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину для отримання лікарського засобу.

Також до обсягу представленого винаходу входить застосування поліморфів або аморфної форми монофосфатної солі 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину для виготовлення лікарського засобу для лікування: епілепсії, ішемії, невропатичного або запального болю, психічних розладів, таких як психотичні розлади, розлади центральної нервової системи, вибрані зі схильності, толерантності або залежності, афективних розладів, таких як депресія та тривога, дефіцит уваги/гіперактивність, біполярні розлади, рухові розлади, нейропротекцію, мігрень, неврологічних розладів, таких як нейродегенерація, нейротоксичність, хвороба Паркінсона, PD-LID, дистонія, порушення пам'яті, хвороба Альцгеймера, слабоумство, алкогольний делірій, розладів зосередження уваги, розладів харчової поведінки, розладів настрою, когнітивних розладів, розладів особистості, поведінкових розладів, розладів,

пов'язаних зі зловживанням речовин, в тому числі алкоголю, нікотину, кокаїну, амфетаміну, бензодіазепіну, анальгетиків, опіатів або інших речовин, які викликають толерантність або залежність, нейрогенної булімії, нейрогенної анорексії, гральної залежності, сексуальної залежності, обсесивно-компульсивних розладів, панічних розладів, фобій, посттравматичного стресу, генералізованих тривожних розладів, сезонних афективних розладів, гострих стресових розладів, спадкових порушень, таких як синдром ломки Х-хромосоми, аутизму, ожиріння та шлунково-кишкових розладів, наприклад, шлунково-стравохідного рефлюксу (GERD), захворювання або порушення нижнього стравохідного сфінктера, захворювання шлунково-кишкової моторики, коліту, хвороби Крона або синдрому подразненого кишечника (IBS).

Ще одним аспектом представленого винаходу є спосіб лікування пацієнта, що страждає від будь-якого зі станів, описаних вище, в результаті чого ефективну кількість поліморфу або аморфної форми, визначену в даному документі, вводять пацієнту, що потребує такої терапії.

Крім того, передбаченою є фармацевтична композиція, яка містить, щонайменше, один з поліморфів або аморфну форму монофосфату 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину в поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм.

Зокрема, передбаченою є фармацевтична композиція, яка містить, щонайменше, один з поліморфів, визначених в даному документі, в поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм для терапії, більш конкретно, для терапії станів, зазначених в даному документі.

Крім того, передбаченою є фармацевтична композиція, яка містить, щонайменше, один з поліморфів або аморфну форму монофосфату 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину в поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм для застосування в будь-якому зі станів, зазначених в даному документі.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ МЕТОДИ

Порошкова рентгенівська дифракція (ПРД)

Дані порошкової рентгенівської дифрактометрії збирались з використанням дифрактометра Philips PW 3710 (довжина хвилі α_1 : 1,5406 Å, довжина хвилі α_2 : 1,54439 Å, Cu джерело, напруга 45 кВ, електронна емісія термокатоду 30 мА). Зразки сканувались від 5 до 50° 2 θ та з кроком 2,5 з відліку часу.

Диференційна скануюча калориметрія (ДСК)

Диференційна скануюча калориметрія проводилась з використанням Pyris Diamond DSC (Perkin Elmer). Зразок (приблизно 1-3 мг) зважували в алюмінієвому тиглі для зразка та переносили в ДСК. Прилад був продутий гелієм зі швидкістю потоку 20 мл/хв., та дані збирались в діапазоні від 30 °C до 250 °C, використовуючи швидкість нагріву 10 °C/хв.

Приклади

Винахід далі буде описаний більш детально за допомогою наступних прикладів, які описують способи, з використанням яких можуть бути отримані, почищені та проаналізовані сполуки відповідно до представленого винаходу, та які не повинні тлумачитись як такі, що обмежують винахід.

Приклад 1: Отримання монофосфатної сольової форми 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину

51,0 мг 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину, розчиняли в 2,0 мл метанолу (192,2 мкмоль). 2,5 мл 0,1 М розчину фосфорної кислоти (0,25 ммоль H₃PO₄) додавали до метанольного розчину 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину при постійному перемішуванні. Отримували прозорий розчин, який потім перетворювався в рідину молочного кольору за рахунок осадження монофосфатної сольової форми 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину. Солі потім давали осісти та зливали надосадову рідину. Осад висушували в потоці азоту та потім промивали метанолом. Потім отримували суху тверду монофосфатну сіль 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину.

МС m/z EC⁺ = 266.2; ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ : 10,15 (3H, ш с), 8,79-8,75 (1H, м), 8,51 (1H, д), 7,86 (1H, с), 7,76 (1H, т), 7,59 (1H, дд), 7,43 (1H, д), 7,36-7,29 (2H, м), 3,02 (2H, т), 2,88 (2H, т); ¹³C-ЯМР (125,76 МГц, ДМСО-d₆) δ : 18,49, 27,40, 80,79, 89,89, 111,51, 113,18, 113,51, 116,11, 116,31, 116,45, 116,52, 122,86, 126,84, 136,51, 141,65, 142,73, 145,79, 145,80, 149,74, 151,38, 153,22; ИК (см⁻¹): 3102, 3060, 2937, 2915, 2688, 2233, 1592, 1565, 1537, 1515, 1477, 1262, 1169, 819, 772, 752.

Приклад 2: Отримання поліморфу I монофосфату 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину

Монофосфатну сіль 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину (9,5 мг, 26 мкмоль) розчиняли в 200 мл суміші етанол: вода (80:20) при безперервному перемішуванні та обережному нагріванні (30-35° C), та потім фільтрували, отримуючи прозорий розчин. Потім

розчин залишали кристалізуватися при 5-6 °С. Кристалічний твердий продукт відфільтровували та потім сушили в вакуумі з отриманням названої сполуки (7,0 мг, 74 %).

Приклад 3: Отримання поліморфу II монофосфату 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину

Монофосфат 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину (10,0 г, 27,3 ммоль) розчиняли в 200 мл суміші вода: ацетон (80:20) та залишали перемішуватись при 40 °С протягом години, до тих пір, доки не був отриманим прозорий розчин. Потім розчин витримували при температурі 4-6 °С, щоб дати закристалізуватися. Кристали осаджувались, потім надосадову рідину декантували і, на завершення, кристали сушили в вакуумі протягом 12 годин з отриманням названої сполуки.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Кристалічна форма монофосфатної солі 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину.

2. Кристалічна форма монофосфатної солі 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину, яка характеризується щонайменше 3 піками, вибраними з рентгенівських дифракційних піків, отриманих з використанням випромінювання $\text{Cu}_{K\alpha}$ при 2θ (2-тета (град.)) = 8,4, 10,2, 12,5, 15,7, 16,8, 18,6, 20,5, 21,3, 28,1, 29,4.

3. Кристалічна форма монофосфатної солі 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину, яка характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, представленою на фігурі 1.

4. Кристалічна форма за п. 1, яка характеризується інфрачервоним спектром, що має різко виражені смуги при 3059, 2937, 2233, 1592, 1564, 1537, 1515, 1477, 1429, 1317, 1262, 1168, 1162, 1117, 863, 819, 772, 691.

5. Кристалічна форма за п. 1, яка характеризується інфрачервоним спектром, представленим на фігурі 2.

6. Кристалічна форма монофосфатної солі 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину, яка характеризується щонайменше 3 піками, вибраними з рентгенівських дифракційних піків, отриманих з використанням випромінювання $\text{Cu}_{K\alpha}$ при 2θ (2-тета (град.)) = 8,5, 10,0, 12,5, 15,8, 17,1, 18,2, 18,7, 19,4, 20,2, 20,8, 25,7, 27,6.

7. Кристалічна форма монофосфатної солі 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину, яка характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, представленою на фігурі 3.

8. Спосіб отримання сполуки за будь-яким із пунктів 2-5, що включає наступні стадії, за якими: а) отримують сіль 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину з фосфорною кислотою з наступним спонтанним осадженням, і перекристалізують продукт зі стадії а) з суміші етанол:вода (80:20).

9. Спосіб отримання сполуки за будь-яким із пунктів 6 або 7, що включає наступні стадії, за якими: а) утворюють сіль 6-фтор-2-[4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-іл]імідазо[1,2-а]піридину з фосфорною кислотою з наступним спонтанним осадженням, і перекристалізують продукт зі стадії а) з суміші вода:ацетон (80:20).

10. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким із пунктів 1-7 або комбінацію двох поліморфних форм сполуки за будь-яким із пунктів 1-7 і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач.

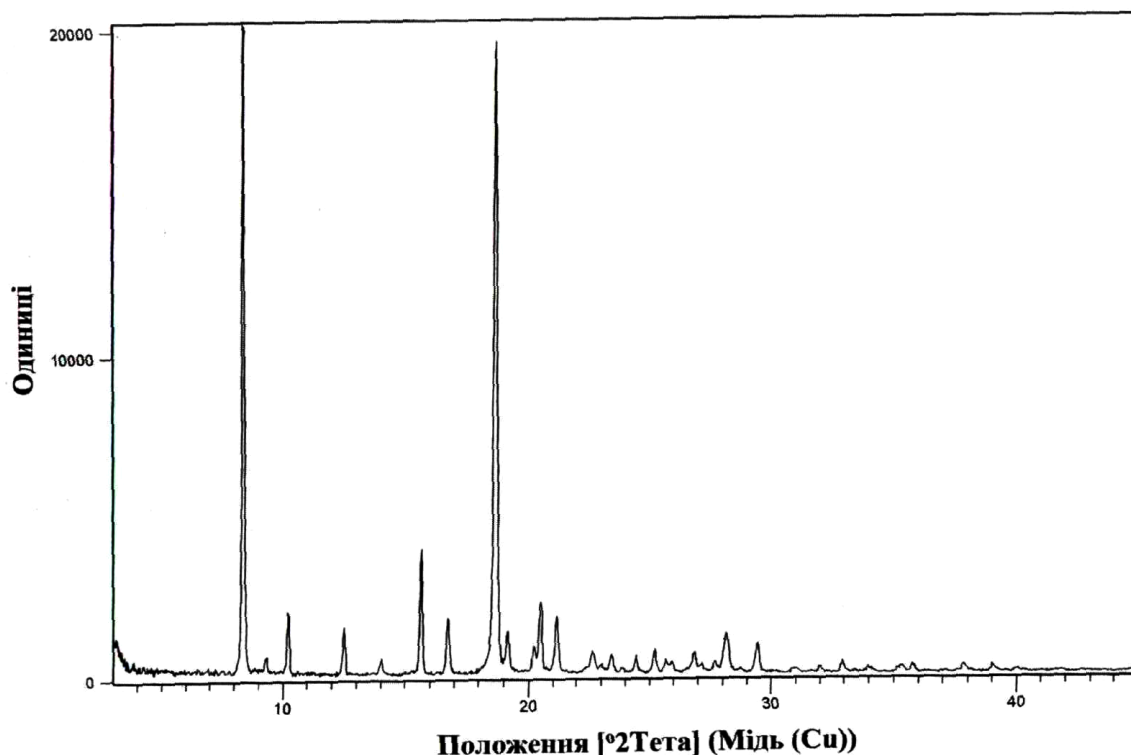
11. Спосіб, придатний для лікування або попередження розладів, в яких важливу роль відіграє рецептор mGlu_5 , де розлади вибирають з групи, яка включає: епілепсію, ішемію, невропатичний або запальний біль, психічні розлади, такі як психотичні розлади, розлади центральної нервової системи, вибрані зі схильності, толерантності або залежності, афективних розладів, таких як депресія та тривога, дефіцит уваги/гіперактивність, біполярних розладів, рухових розладів, нейропротекції, мігрені, неврологічних розладів, таких як нейродегенерація, нейротоксичність, хвороба Паркінсона, PD-LID, дистонія, порушення пам'яті, хвороба Альцгеймера, слабоумство, алкогольний делірій, розладів зосередження уваги, розладів харчової поведінки, розладів настрою, когнітивних розладів, розладів особистості, поведінкових розладів, розладів, пов'язаних зі зловживанням речовинами, в тому числі алкоголем, нікотинном, кокаїном, амфетаміном, бензодіазепіном, анальгетиками, опіатами або іншими речовинами, які викликають толерантність або залежність, нейрогенної булімії, нейрогенної анорексії, гральної залежності, сексуальної залежності, obsесивно-компульсивних розладів, панічних розладів, фобій, посттравматичного стресу, генералізованих тривожних розладів, сезонних афективних розладів, гострих стресових розладів, спадкових порушень, таких як синдром ламкої Х-

хромосоми, аутизму, ожиріння та шлунково-кишкових розладів, наприклад шлунково-стравохідного рефлюксу (GERD), захворювання або порушення нижнього стравохідного сфінктера, захворювання шлунково-кишкової моторики, коліту, хвороби Крона або синдрому подразненого кишечника (IBS), який включає стадію введення пацієнту-савцю, який потребує такого лікування або попередження, ефективної кількості сполуки/композиції відповідно до пунктів 1-7 і 10.

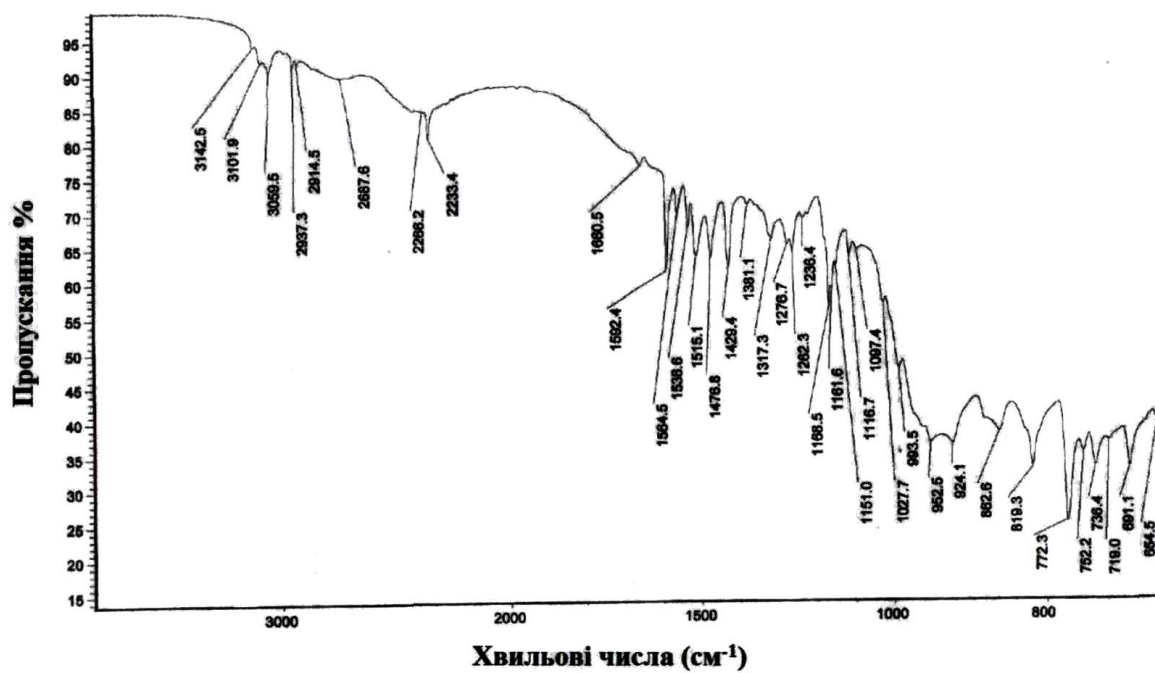
12. Спосіб, придатний для лікування або попередження дистонії, дискінезії, індукованої L-дофою, що застосовують при хворобі Паркінсона, рухових розладів, аутизму, синдрому ламкої Х-хромосоми, тривожного розладу, депресії або болю, який включає стадію введення пацієнту савцю, що потребує такого лікування або попередження, ефективної кількості сполуки/композиції відповідно до пунктів 1-7 і 10.

13. Застосування сполуки за будь-яким із пунктів 1-7 для виробництва лікарського засобу для застосування, як визначено у будь-якому з пунктів 11 або 12.

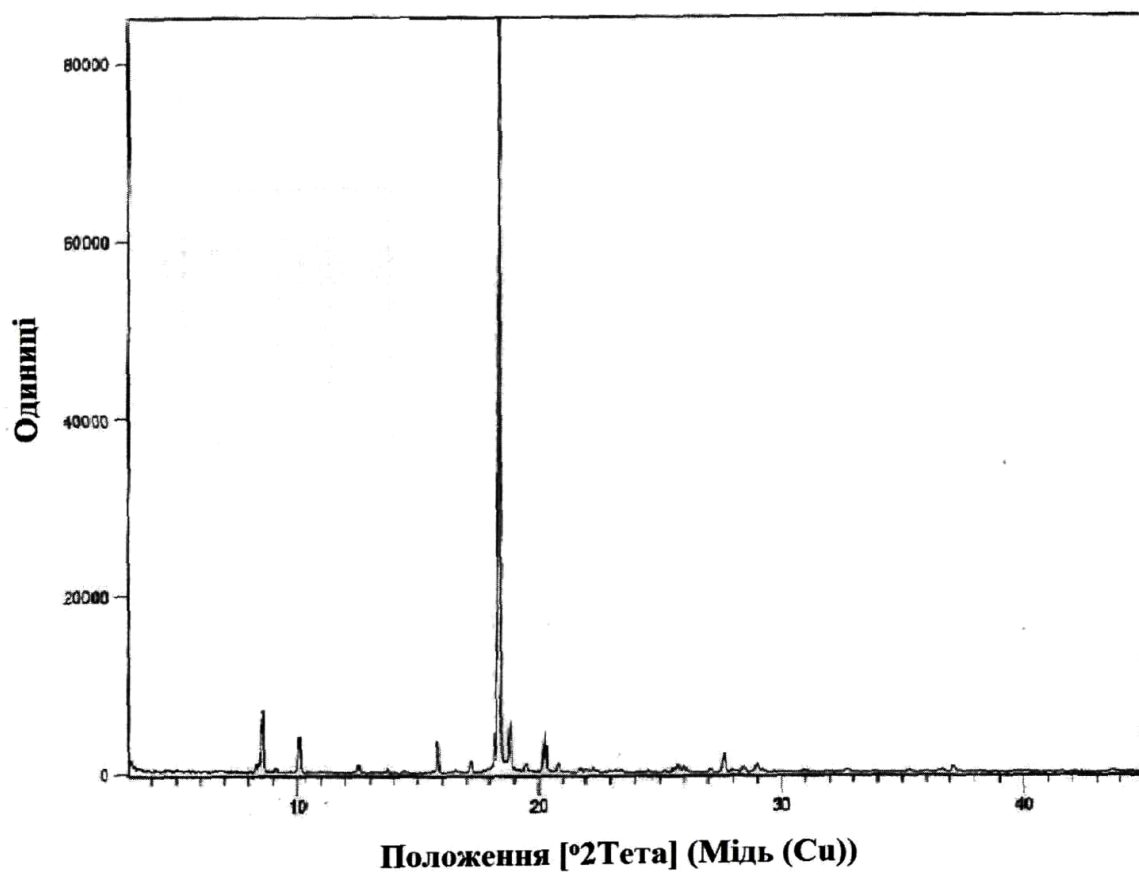
14. Композиція за пунктом 10 для лікування або попередження захворювання, як визначено у будь-якому з пунктів 11 або 12.



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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