

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040406**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|--|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.05.27</p> <p>(21) Номер заявки
201990957</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2017.10.27</p> | <p>(51) Int. Cl. <i>A61K 31/4155</i> (2006.01)
<i>C07D 231/40</i> (2006.01)
<i>C07D 231/44</i> (2006.01)
<i>C07D 231/50</i> (2006.01)
<i>C07D 413/12</i> (2006.01)
<i>C07D 417/12</i> (2006.01)
<i>C07D 487/04</i> (2006.01)
<i>C07D 498/04</i> (2006.01)
<i>A61P 9/00</i> (2006.01)</p> |
|---|--|

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА (1R,2R)-2-[4-(3-МЕТИЛ-1Н-ПИРАЗОЛ-5-ИЛ)БЕНЗОИЛ]-N-(4-ОКСО-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРОПИРАЗОЛО[1,5-а]ПИРАЗИН-3-ИЛ)ЦИКЛОГЕКСАНКАРБОКСАМИДА**

- | | |
|---|--|
| <p>(31) 62/414,109</p> <p>(32) 2016.10.28</p> <p>(33) US</p> <p>(43) 2019.09.30</p> <p>(86) РСТ/ЕР2017/077602</p> <p>(87) WO 2018/078097 2018.05.03</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)</p> <p>(72) Изобретатель:
Петтерсен Анна Матильда Ангелика (SE)</p> <p>(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев А.В. (RU)</p> | <p>(56) WO-A1-2016177703
BETTINA HOFMANN ET AL.: "5-Lipoxygenase inhibitors: a review of recent patents (2010-2012)", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, vol. 23, no. 7, 21 April 2013 (2013-04-21), pages 895-909, XP055277231, GB, ISSN: 1354-3776, DOI: 10.1517/13543776.2013.791678, pages 895 and 896; Scheme 4, compounds 13, 15, 17 and 18; Scheme 7, compound 34</p> <p>PERGOLA C. ET AL.: "5-Lipoxygenase inhibitors: A review of recent developments and patents", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, GB, vol. 20, no. 3, 1 March 2010 (2010-03-01), pages 355-375, XP008143681, ISSN: 1354-3776, DOI: 10.1517/13543771003602012, pages 355 and 356; Figure 5, compounds 13, 14 and 26; Figure 6, compounds 19 and 20</p> |
|---|--|

(57) Кристаллическая форма (1R,2R)-2-[4-(3-метил-1Н-пирозол-5-ил)бензоил]-N-(4-оксо-4,5,6,7-тетрагидропирозоло[1,5-а]пирозин-3-ил)циклогексанкарбоксамид, фармацевтические композиции, содержащие ее, и ее применение в терапии.

B1**040406****040406 B1**

Изобретение относится к новой физической форме (1R,2R)-2-[4-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)бензоил]-N-(4-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразин-3-ил)циклогексанкарбоксамида, фармацевтическим композициям, содержащим ее, и ее применению в терапии.

FLAP, белок, активирующий 5-липоксигеназу, играет важную роль в выработке лейкотриенов, опосредованной сигнальным путем с участием 5-липоксигеназы (5-LO). В частности, FLAP опосредует перенос субстрата, арахидоновой кислоты, высвобождаемой из фосфолипидов мембраны, к активному сайту 5-LO. Лейкотриены являются медиаторами липидной природы, высвобождаемыми лейкоцитами, в частности нейтрофилами, эозинофилами, мастоцитами и моноцитами/макрофагами. Они относятся к более широкому классу медиаторов липидной природы, известных как эйкозаноиды, образующихся из арахидоновой кислоты, высвобождаемой из клеточных мембран. Существует два отдельных класса лейкотриенов, LTB₄ и CysLT (LTC₄, LTD₄ и LTE₄). Функции LTB₄ включают хемоаттракцию и активацию лейкоцитов, ингибирование апоптоза нейтрофилов и активацию экспрессии молекул адгезии. Такие эффекты опосредованы связыванием с одним из двух различных рецепторов, сопряженных с G-белком (BLT1 и BLT2), которые различаются по их аффинности и специфичности к LTB₄. Цистеинил-лейкотриены обладают вазоактивными свойствами и могут оказывать влияние на кровообращение и проницаемость сосудов, эффекты, которые опосредуются двумя рецепторами CysLT, CysLT1 и CysLT2.

Для инициации биосинтеза лейкотриенов 5-LO транслоцируется к внутриклеточным мембранам, таким как ядерная мембрана, где она взаимодействует с FLAP. Арахидоновая кислота, высвобождаемая из мембранных фосфолипидов с помощью цитоплазматической PLA2 (сPLA₂), переносится с помощью FLAP к 5-LO, которая затем стереоспецифически включает кислород в положении, соответствующем пятому углероду, с образованием 5(S)-HpETE. Затем эта молекула с помощью 5-LO превращается в LTA₄, общий предшественник лейкотриена B₄ (LTB₄) и цистеинил-лейкотриенов (LTC₄, LTD₄ и LTE₄). Превращение LTA₄ в LTB₄ опосредуется LTA₄-гидролазой (LTA₄H), цинк-зависимой эпоксидгидролазой. Образование цистеинил-лейкотриенов включает конъюгацию LTA₄ с глутатионом, опосредованную LTC₄-синтазой, в клеточных мембранах совместно с FLAP, и полученный LTC₄ затем может быть преобразован в LTD₄ и LTE₄ за счет пептидазной активности.

Соединения, которые ингибируют функцию либо 5-LO, либо FLAP, могут обеспечивать в результате ингибирование выработки лейкотриенов. Ингибиторы FLAP связываются непосредственно с FLAP в клеточных мембранах и препятствуют биосинтезу лейкотриенов посредством предотвращения транслокации 5-LO к мембране и/или поступления субстрата, арахидоновой кислоты, в ее активный центр. Таким образом, ингибирование FLAP препятствует выработке как LTB₄, так и CysLT путем подавления выработки общего предшественника LTA₄. В отличие от ингибиторов 5-LO, ингибиторы FLAP непосредственно не подавляют окисление арахидоновой кислоты 5-LO и не ингибируют выработку лейкотриенов в лизированных клеточных экстрактах.

Несмотря на доступность лекарственных средств, оказывающих воздействие на факторы риска, такие как высокие уровни холестерина и повышенное кровяное давление, необходимы дополнительные варианты лечения для облегчения симптомов атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания и его осложнений. Роль отложения липидов в образовании атеросклеротических бляшек хорошо известна. Однако другим ключевым фактором атерогенеза является воспаление, включая как рекрутинг воспалительных клеток к атеросклеротическим повреждениям, так и их активацию в бляшках. Таким образом, фармакологические подходы, нацеленные на воспаление, могут обеспечить новый подход к лечению пациентов с атеросклерозом. Один из таких подходов заключается в ингибировании выработки лейкотриенов посредством введения ингибитора FLAP.

Другим фактором риска, связанным с сердечно-сосудистым заболеванием, является микрососудистая дисфункция. Путем подавления активации лейкоцитов и взаимодействия их с сосудами микроциркуляторного русла, в дополнение к уменьшению выработки вазоактивных цистеинил-лейкотриенов, фармакологическое ингибирование FLAP может улучшить функцию микрососудов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Связь между FLAP, активностью пути 5-LO, выработкой лейкотриенов и сердечно-сосудистым заболеванием подтверждается следующими данными: 1) экспрессия 5-LO и активность пути биосинтеза с ее участием повышается вместе с развитием атеросклеротической бляшки и симптомами нестабильности бляшки, что может вызвать разрыв бляшки и тромбоз, приводящий к инфаркту миокарда (MI) (Spanbroek et al. (2003), PNAS, 100, 1238; Cipollone et al. (2005), ATVB, 25, 1665); 2) уровни лейкотриенов в крови и моче в период после недавнего случая острого коронарного синдрома (ACS) (Sanchez-Gala et al. (2009), Cardiovascular Research, 81, 216; Carry et al. (1992), Circulation, 85, 230); 3) генетические гаплотипы гена FLAP (ALOX5AP) в значительной степени ассоциированы с риском инфаркта миокарда (Helgadottir et al. (2004), Nature Genetics, 36, 233).

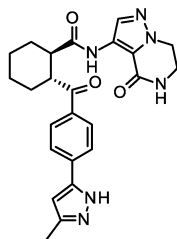
Многие компании на протяжении последних нескольких десятилетий рассматривали FLAP в качестве мишени, и патентные заявки, связанные с этими исследованиями, обобщены в различных публикациях. См., например, Pergola & Werz, Expert Opin. Ther. Patents (2010), 20(3); Hofmann & Steinhilber Expert Opin. Ther. Patents (2013), 23(7) и Whatling Bioorg. MedChem. Lett. (2015), 25(2607).

Изобретение относится к кристаллической форме (1R,2R)-2-[4-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)бензоил]-

N-(4-оксо-4, 5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразин-3-ил)циклогексанкарбоксамид. Данное соединение структурно отличается от соединений согласно изобретениям, описанным выше.

При составлении лекарственных веществ важно, чтобы лекарственное вещество (активное соединение) находилось в форме, в которой с ним можно удобно обращаться и его можно легко подвергать обработке. Это важно не только с точки зрения обеспечения коммерчески целесообразного способа получения лекарственного вещества как такового, но также с точки зрения последующего изготовления фармацевтических составов, содержащих активное соединение и подходящие вспомогательные вещества. В связи с этим химическая стабильность и физическая стабильность активного соединения представляют собой важные факторы. Активное соединение и составы, содержащие его, должны быть пригодными к эффективному хранению в течение значительных периодов времени без проявления какого-либо существенного изменения в отношении физико-химических характеристик (например, химическом составе, плотности, гигроскопичности и растворимости) активного соединения.

Структура (1R,2R)-2-[4-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)бензоил]-N-(4-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразин-3-ил)циклогексанкарбоксамид (далее в данном документе "соединение (I)") показана ниже:



Соединение (I)

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что соединение (I) может существовать в кристаллической форме. Одна кристаллическая форма соединения (I), "форма А", предусматривает порошковую рентгеновскую дифрактограмму, которая является по сути такой, как показанная на фиг. 1. Как будет понятно специалисту в данной области техники, соединение (I) может существовать в двух таутомерных формах, в которых пиразольная группа N-H присоединена к любому из смежных атомов азота пиразольного кольца. Ссылка на соединение (I) явным образом охватывает обе таутомерные формы.

В одном аспекте предусмотрена кристаллическая форма соединения (I).

В другом аспекте предусмотрена физическая форма формы А соединения (I).

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрена физическая форма формы А соединения (I), которая демонстрирует характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции (выраженные в градусах 2θ), которые показаны в соответствующей таблице, с применением $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В другом аспекте предусмотрена кристаллическая форма соединения (I) для применения в изготовлении лекарственного препарата.

В другом аспекте предусмотрена кристаллическая форма соединения (I) для применения в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для применения в предупреждении или лечении сердечно-сосудистого заболевания.

Если не указано иное, то все данные порошковой рентгеновской дифракции, изложенные в настоящем документе, получали с применением $\text{CuK}\alpha$ -излучения, как описано в примерах.

В одном варианте осуществления соединение обладает кристаллическими свойствами и в одном аспекте является по меньшей мере на 50% кристаллическим, в другом аспекте является по меньшей мере на 60% кристаллическим, в другом аспекте является по меньшей мере на 70% кристаллическим, в другом аспекте является по меньшей мере на 80% кристаллическим и в другом аспекте является на 90% кристаллическим. Кристаллическость может быть установлена с помощью общепринятых методик рентгеновской дифрактометрии.

В другом варианте осуществления от 60, 70, 80 или 90 до 95, 96, 97, 98, 99 или 100% соединения (I) является кристаллическим.

Наиболее выраженные пики формы А соединения (I) представлены при значениях угла 2θ , составляющих приблизительно 9,7, 15,8, 17,3, 19,5 и/или 24,8°.

В соответствии с дополнительным аспектом предусмотрена форма А соединения (I), характеризующаяся тем, что указанная форма А имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму по меньшей мере с одним характеристическим пиком при значениях угла 2θ , составляющих приблизительно 9,7, 15,8, 17,3, 19,5 и/или 24,8°.

В соответствии с дополнительным аспектом предусмотрена форма А соединения (I), характеризующаяся тем, что указанная форма А имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму по меньшей мере с двумя характеристическими пиками при значениях угла 2θ , составляющих приблизительно 9,7,

15,8, 17,3, 19,5 и/или 24,8°.

В соответствии с дополнительным аспектом предусмотрена форма А соединения (I), характеризующаяся тем, что указанная форма А имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму по меньшей мере с тремя характеристическими пиками при значениях угла 2θ , составляющих приблизительно 9,7, 15,8, 17,3, 19,5 и/или 24,8°.

В соответствии с дополнительным аспектом предусмотрена форма А соединения (I), характеризующаяся тем, что указанная форма А имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму по меньшей мере с одним характеристическим пиком при значениях угла 2θ , составляющих приблизительно 9,7, 10,6, 15,8, 16,7, 17,3, 18,7, 19,5, 21,3, 23,3 и/или 24,8°.

В соответствии с дополнительным аспектом предусмотрена форма А соединения (I), характеризующаяся тем, что указанная форма А имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму по меньшей мере с двумя характеристическими пиками при значениях угла 2θ , составляющих приблизительно 9,7, 10,6, 15,8, 16,7, 17,3, 18,7, 19,5, 21,3, 23,3 и/или 24,8°.

В соответствии с дополнительным аспектом предусмотрена форма А соединения (I), характеризующаяся тем, что указанная форма А имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму по меньшей мере с тремя характеристическими пиками при значениях угла 2θ , составляющих приблизительно 9,7, 10,6, 15,8, 16,7, 17,3, 18,7, 19,5, 21,3, 23,3 и/или 24,8°.

В соответствии с дополнительным аспектом предусмотрена форма А соединения (I), характеризующаяся тем, что указанная форма А имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму с характеристическими пиками при значениях угла 2θ , составляющих приблизительно 9,7, 15,8, 17,3, 19,5 и 24,8°.

В соответствии с дополнительным аспектом предусмотрена форма А соединения (I), характеризующаяся тем, что указанная форма А имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму с характеристическими пиками при значениях угла 2θ , составляющих приблизительно 9,7, 10,6, 15,8, 16,7, 17,3, 18,7, 19,5, 21,3, 23,3 и 24,8°.

В соответствии с дополнительным аспектом предусмотрена форма А соединения (I), характеризующаяся тем, что указанная форма А имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, которая является по сути такой, как показанная на фиг. 1.

При нагревании в дифференциальном сканирующем калориметре (DSC) (условия, которые описаны в разделе "Примеры") форма А соединения (I) характеризуется плавлением с температурой начала процесса, составляющей приблизительно 239,4°C, и максимальной температурой, составляющей приблизительно 242,6°C, как показано на фиг. 2.

Специалист в данной области понимает, что значение или диапазон значений, наблюдаемые на термограмме, полученной с помощью DSC, конкретного соединения, покажут отличие между партиями разных степеней чистоты. Поэтому, хотя для одного соединения диапазон может быть небольшим, для других диапазон может быть достаточно большим. Как правило, погрешность измерения угла дифракции при термических явлениях, выявляемых с помощью DSC, составляет примерно $\pm 5^\circ\text{C}$, и такой уровень погрешности измерения следует принять во внимание при рассмотрении данных, полученных с помощью DSC, включенных в данный документ.

Следовательно, в одном варианте осуществления предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения (I), которая характеризуется эндотермой, выявленной с помощью DSC, с началом плавления приблизительно при 239,4°C и пиком приблизительно при 242,6°C.

Следовательно, в одном варианте осуществления предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения (I), которая характеризуется эндотермой, выявленной с помощью DSC, с началом плавления при $239,4 \pm 5^\circ\text{C}$ и пиком при $242,6 \pm 5^\circ\text{C}$.

В одном варианте осуществления предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения (I), которая характеризуется эндотермой, выявленной с помощью DSC, с началом плавления при 239,4°C и пиком при 242,6°C.

В одном варианте осуществления предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения (I), которая характеризуется термограммой, полученной с помощью DSC, которая является по сути такой, как показанная на фиг. 2.

Кристаллизации формы А согласно способу, описанному в данном документе, можно достичь с помощью введения затравки кристаллами формы А. Затравочные кристаллы можно получать с применением одного из способов, описанных в разделе "Примеры". Применение введения затравки является особенно целесообразным при крупносерийном производстве.

В случаях, когда в данном документе соединение описано как имеющее "порошковую рентгеновскую дифрактограмму по меньшей мере с одним характеристическим пиком при значениях угла 2θ , составляющих приблизительно", то XRPD соединения может предусматривать одну или несколько перечисленных величин угла 2θ . Например, одну или несколько перечисленных величин угла 2θ , две или больше перечисленных величин угла 2θ или три или больше перечисленных величин угла 2θ .

В предыдущих абзацах, в которых определены пики порошковой рентгеновской дифракции для кристаллической формы соединения (I), термин "составляющий приблизительно" применяют в выраже-

нии "... при значениях угла 2θ , составляющих приблизительно ...", чтобы указать, что точное положение пиков (т.е. изложенные величины угла 2 -тета) не следует рассматривать как являющиеся абсолютными величинами, поскольку, как будет понятно специалисту в данной области, точное положение пиков может незначительно изменяться между одним устройством для измерения и другим, от одного образца к другому или в результате незначительных колебаний в применяемых условиях для измерения. В предыдущих абзацах также изложено, что кристаллическая форма соединения (I) предусматривает порошковые рентгеновские дифрактограммы "по сути" такие же, как порошковые рентгеновские дифрактограммы, показанные на фиг. 1, имеющие по сути наиболее выраженные пики (величины угла 2 -тета), показанные в таблице. Следует понимать, что использование термина "по сути" в данном контексте также предназначено для указания того, что величины угла 2 -тета порошковых рентгеновских дифрактограмм могут незначительно изменяться от одного устройства к другому, от одного образца к другому или в результате незначительных колебаний в используемых условиях для измерения, так что положения пиков, показанные на фигуре или приведенные в таблице, опять же не следует рассматривать как абсолютные величины.

Специалисту в области порошковой рентгеновской дифракции будет понятно, что на относительную интенсивность пиков могут влиять, например, зерна размером более примерно 30 мкм и неунитарными соотношениями сторон, которые могут влиять на анализ образцов. Кроме того, следует понимать, что значения интенсивности могут колебаться в зависимости от экспериментальных условий и способа подготовки образца, как, например, предпочтительной ориентации частиц в образце. Применение шаблонных или установленных щелей расхождения также будет влиять на вычисления относительной интенсивности. Специалист в данной области может учитывать такие эффекты при сравнении дифрактограмм.

Специалист в области порошковой рентгеновской дифракции также поймет, что вследствие отличия значений высоты образцов и ошибок в калибровке положения детектора может происходить небольшой сдвиг в положениях угла 2θ . В общем, отличие на $\pm 0,1^\circ$ от данной величины рассматривается как верное.

Форму А соединения (I), описанную в настоящем документе, также можно охарактеризовать и/или отличить от других физических форм с помощью других подходящих аналитических методик, например NIR-спектроскопии или твердотельной ядерной магнитно-резонансной спектроскопии.

Химическая структура формы А соединения (I), описанной в настоящем документе, может быть подтверждена с помощью общепринятых способов, например анализа с использованием протонного ядерного магнитного резонанса (ЯМР).

Форма А соединения (I) может быть получена, как описано в примере далее в данном документе.

Применение в медицине и фармацевтике.

Кристаллическая форма соединения (I) может быть применима в предупреждении или лечении сердечно-сосудистого заболевания у млекопитающего, в частности у человека. Сердечно-сосудистое заболевание включает, без ограничения, состояния, ассоциированные с дисфункцией сердца, и/или микрососудистой дисфункцией, и/или макрососудистой патологией, такие как атеросклероз, артериосклероз, ишемическая болезнь сердца, в том числе стабильная форма и ишемическая болезнь сердца с высоким риском летального исхода (определенная как недавний случай острого коронарного синдрома (ACS) или при помощи биомаркеров микрососудистой дисфункции и дисфункции сердца), инфаркт миокарда, рестеноз после процедур реваскуляризации, сердечная недостаточность, аневризма брюшной аорты (AAA), заболевание периферических артерий (PAD), в том числе эректильная дисфункция в связи с сосудистым заболеванием, инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА) и обратимое неврологическое заболевание, вызванное ишемией (RIND), мультиинфарктная деменция и заболевание почечной артерии. В частности, кристаллическая форма соединения (I) может быть применима в предупреждении или лечении ишемической болезни сердца с высоким риском летального исхода.

Кристаллическая форма соединения (I) может быть применима в предупреждении или лечении пациентов с остаточным риском в отношении сердечно-сосудистого осложнения независимо от стандарта (SoC) лечения, такого как, без ограничения, гиполипидемические статины, антитромбоцитарные средства, ингибиторы ACS и бета-блокаторы.

Кристаллическая форма соединения (I) может быть применима в предупреждении или лечении хронического заболевания почек.

Кристаллическая форма соединения (I) может быть применима в предупреждении или лечении сахарного диабета типа II и осложнений сахарного диабета типа II у млекопитающего, в частности у человека. Это включает, без ограничения, микро- и макрососудистую патологию у диабетиков, невропатию и нефропатию.

Кристаллическая форма соединения (I) может быть применима в предупреждении или лечении респираторного воспалительного заболевания и осложнений, связанных с респираторным воспалительным заболеванием, у млекопитающего, в частности у человека. Респираторное воспалительное заболевание включает, без ограничения, астму, хроническое обструктивное заболевание легких, эмфизему и ринит.

Кристаллическая форма соединения (I) может быть применима в предупреждении или лечении воспалительных заболеваний почек и сосудистых заболеваний и осложнений, связанных с заболеванием почек, у млекопитающего, в частности у человека. Воспалительное заболевание почек и сосудистое заболевание включает, без ограничения, хроническое заболевание почек, нефротоксичность, индуцированную лекарственными средствами и токсинами, гломерулонефрит, нефротический синдром, IgA-нефрит, рефлюкс-нефропатию, фокально-сегментарный гломерулосклероз, пурпуру Шенлейна-Геноха и диабетическую нефропатию.

Кристаллическая форма соединения (I) может быть применима в предупреждении или лечении неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и неалкогольного стеатогепатита (NASH).

Лечение с помощью кристаллической формы соединения (I) может снижать заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями, и/или церебрально-вазкулярными заболеваниями, и/или почечными заболеваниями, и/или заболеваниями периферических артерий и смертность, ассоциированную с дисфункцией сердца, и/или микрососудистой дисфункцией, и/или макрососудистой патологией, благодаря их противовоспалительным свойствам и влиянию на вазоактивные механизмы.

Кристаллическая форма соединения (I) может служить для предупреждения или снижения риска развития дисфункции сердца, и/или микрососудистой дисфункции, и/или макрососудистой патологии, а также для остановки или замедления прогрессирования атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания и/или стимуляции регрессии атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, как только это стало клинически выражено, включающих введение профилактически или терапевтически эффективного количества, при необходимости, соединения (I) млекопитающему, в том числе человеку, который подвержен риску развития атеросклероза или у которого уже имеется атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание.

Кристаллическая форма соединения (I) может быть применима в предупреждении или снижении частоты возникновения или степени тяжести острых нарушений, связанных с отрывом атеросклеротической бляшки или эрозией, в том числе без ограничения инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и инсульта.

Кристаллическая форма соединения (I) может быть применима в предупреждении или снижении частоты возникновения или степени тяжести острых нарушений посредством улучшения функции микрососудов, макрососудистой патологии и/или функции сердца.

Кристаллическая форма соединения (I) может быть применима в предупреждении или снижении прогрессирования аневризмы брюшной аорты (AAA) и частоты возникновения нарушения.

Во избежание неоднозначности используемый в данном документе термин "лечение" включает терапевтическое и/или профилактическое лечение. "Лечение" также включает введение соединения (I) с целью облегчения симптомов сердечно-сосудистого заболевания (в том числе ишемической болезни сердца и ишемической болезни сердца с высоким риском летального исхода) и/или уменьшения степени тяжести или прогрессирования такового.

Соединение, раскрытое в данном документе, таким образом, может быть показано как в терапевтическом, так и/или в профилактическом лечении таких состояний.

Кристаллическая форма формы А соединения (I) может быть применима для изготовления лекарственного препарата. В одном варианте осуществления кристаллическая форма соединения (I) может быть применима для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для применения в предупреждении или лечении сердечно-сосудистого заболевания, такого как ишемическая болезнь сердца или ишемическая болезнь сердца с высоким риском летального исхода. При таком изготовлении стабильность при хранении формы А соединения (I) делает данную форму применимой в качестве промежуточного соединения. Например, форму А соединения (I) можно объединять со вспомогательными веществами, такими как объемобразующие средства, смазывающие средства, связующие и т.п., при получении таблетки, капсулы или другой подходящей лекарственной формы без разложения или без разложения его существенных количеств при хранении или при обработке. Форма А соединения (I) также может действовать в качестве устойчивого промежуточного соединения для хранения перед конечной обработкой для доставки лекарственного препарата, например, перед образованием раствора, суспензии или другой физической формы соединения (I).

Комбинированная терапия.

Кристаллическую форму соединения (I) также можно вводить совместно с другими соединениями, применяемыми для лечения вышеуказанных состояний.

В другом варианте осуществления предусматривается комбинированная терапия, при которой соединение кристаллической формы соединения (I), а также второй активный ингредиент вводят параллельно, последовательно или в смеси для лечения одного или нескольких вышеперечисленных состояний. Такую комбинацию можно применять в комбинации с одним или несколькими дополнительными активными ингредиентами.

Кристаллическую форму соединения (I), описанную в данном документе, можно применять в лечении сердечно-сосудистого, метаболического заболевания и заболевания почек в комбинации со средствами, которые представляют собой:

кардиотонические средства,
 гипотензивные средства,
 диуретики,
 периферические вазодилататоры,
 липидмодифицирующие средства,
 противодиабетические средства,
 противовоспалительные средства,
 антиоксидант,
 антикоагулянт,
 противотромбозное средство,
 антитромбоцитарное средство.

Примеры вышеперечисленных средств включают, без ограничений, гликозиды наперстянки, антиаритмические средства, антагонисты кальциевых каналов, ингибиторы АСЕ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов (например, кандесартан), блокаторы эндотелиновых рецепторов, β -блокаторы, тиазидные диуретики, петлевые диуретики, ингибиторы синтеза холестерина, такие как статины (например, розувастатин), ингибиторы абсорбции холестерина, модуляторы PPAR, агонисты FXR, ингибиторы белка-переносчика сложных эфиров холестерина (СЕТР), противодиабетические лекарственные средства, такие как инсулин и аналоги, аналоги GLP-1, сульфонамиды, ингибиторы дипептидилпептидазы 4, тиазолидинионы, ингибиторы белков-котранспортеров натрия и глюкозы (SGLT), включая SGLT2 (например, дапаглифлозин), SGLT1, SGLT1/2, и противовоспалительные лекарственные средства, такие как NSAID и антагонисты CCR2, антиоксиданты, такие как витамин E и миметики SOD, антикоагулянты, такие как гепарины, ингибиторы тромбина и ингибиторы фактора Ха, противотромбозные средства, такие как tPA, ингибиторы агрегации тромбоцитов (например, антагонисты P2Y₁₂ или тикагрелор) и ингибиторы неприлизина (например, сакубитрил).

Полагают, что при применении в комбинированной терапии кристаллическую форму соединения (I) и другие активные ингредиенты можно вводить в одной композиции, в полностью отдельных композициях или в их комбинации. Также предусматривается, что активные ингредиенты можно вводить параллельно, одновременно, последовательно или раздельно. Конкретная(ые) композиция(и) и значение(я) частоты введения доз комбинированной терапии будут зависеть от ряда факторов, в том числе, например, от пути введения, подлежащего лечению состояния, биологического вида пациента, любых возможных взаимодействий между активными ингредиентами при объединении в одну композицию, любых взаимодействий между активными ингредиентами при их введении пациенту-животному и различных других факторов, известных врачам и другим специалистам в данной области техники.

Введение.

Предусматривается способ лечения состояния, при котором требуется подавление FLAP, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества кристаллической формы соединения (I) человеку, страдающему от такого состояния или подверженному ему.

Кристаллическую форму соединения (I) обычно будут вводить посредством перорального, парентерального, внутримышечного, внутримышечного, подкожного или других способов введения инъекции, буккального, ректального, вагинального, трансдермального и/или назального пути введения и/или посредством ингаляции в форме фармацевтических препаратов, содержащих активный ингредиент в фармацевтически приемлемой лекарственной форме. В зависимости от нарушения и пациента, подлежащего лечению, а также пути введения, композиции можно вводить при различных дозах.

Лекарственные формы, подходящие для перорального применения, формируют один аспект настоящего изобретения.

Композиции по настоящему изобретению можно получать с помощью традиционных процедур, применяя традиционные фармацевтические вспомогательные вещества, хорошо известные из уровня техники. Таким образом, композиции, предназначенные для перорального применения, могут содержать, например, один или несколько красителей, подсластителей, ароматизаторов и/или консервантов.

Подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества для составления таблеток включают, например, инертные разбавители, такие как лактоза, гранулирующие средства и разрыхлители, такие как кукурузный крахмал; связывающие средства, такие как крахмал, смазывающие средства, такие как стеарат магния. Составы таблеток могут быть без покрытия или покрытыми с применением общепринятых средств для нанесения покрытия и процедур, широко известных из уровня техники.

Для получения дополнительной информации о составлении читателю дается ссылка на главу 25.2 тома 5 *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; председатель редакционного совета), Pergamon Press 1990.

Количество активного ингредиента, которое объединено с одним или несколькими вспомогательными веществами для получения единичной лекарственной формы, обязательно будет варьироваться в зависимости от организма, подлежащего лечению, и конкретного пути введения.

Подходящие суточные дозы кристаллической формы соединения (I) при терапевтическом лечении людей составляют приблизительно 0,0001-100 мг/кг массы тела, предпочтительно 0,01-30 мг/кг массы

тела.

Предпочтительными являются составы для перорального введения, в частности таблетки или капсулы, которые могут быть составлены с помощью способов, известных специалистам в данной области техники, с обеспечением доз активного соединения в диапазоне от 0,1 до 1000 мг, например, 1, 3, 5, 10, 25, 50, 100, 250 и 500 мг.

Для получения дополнительной информации о путях введения и режимах дозирования читателю дается ссылка на главу 25.3 тома 5 *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; председатель редакционного совета), Pergamon Press 1990.

В соответствии с дополнительным аспектом, таким образом, предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму соединения (I) в смеси с фармацевтически приемлемыми вспомогательными средствами, разбавителями и/или носителями.

Биологическое тестирование.

Можно применять следующие процедуры для тестирования.

Анализ связывания FLAP (тест А).

Соединения тестировали в анализе конкурентного связывания с использованием ^3H -МК591 в качестве метки. (Получение МК591 описано в *Bioorg. Med.Chem. Lett.* 1999, 9, 2391). Осадок, полученный в результате центрифугирования при $100000\times g$ клеток COS-7, стабильно трансфицированных плазмидой, экспрессирующей ALOX5AP человека, являлся источником FLAP. Осадок, содержащий мембраны, ресуспендировали в буфере (100 мМ Tris-HCl, 0,05% Tween-20, 140 мМ NaCl, 2 мМ EDTA, 0,5 мМ DTT, 5% глицерин, pH 7,5) с получением конечной концентрации белка, составляющей 12 мг/мл (2 мг/лунку). Для выполнения анализа 1,4 мкл соединений распределяли в 96-луночные планшеты в серии 3-кратного разведения в трех повторностях. Затем добавляли 84 мкл радиолиганда (25000 CPM, конечная концентрация в анализе 2 нМ) с последующим добавлением 84 мкл суспензии, содержащей мембраны, и инкубировали при температуре окружающей среды в течение 60 мин. После фильтрации фильтрационные планшеты высушивали 12 ч при RT (или при 50°C в течение 1 ч). Затем добавляли 50 мкл сцинтиллятора, фильтрационные планшеты запечатывали и измеряли радиоактивность с использованием счетчика MicroBeta. Специфическое связывание определяли как общее связывание минус неспецифическое связывание. Общее связывание определяли как ^3H -МК591, связанный с мембранами в отсутствие конкурента, неспецифическое связывание определяли как ^3H -МК591 в присутствии 0,1 мМ МК-591. Значения IC_{50} определяли путем нанесения на график % ингибирования в зависимости от \log концентрации соединения и с применением модели ответа в зависимости от дозы для одного участка. Соединение (I) характеризуется IC_{50} 6,3 нМ.

Анализ FLAP с использованием цельной крови (тест В).

Соединения тестировали в отношении ингибирования выработки LTB_4 с использованием свежей цельной крови человека, полученной посредством венопункции с использованием гепарина с целью предупреждения свертывания крови. 1,5 мкл соединений или носителя DMSO распределяли в лунки 96-луночного планшета с глубокими лунками в серии 3-кратного разведения. Затем добавляли 500 мкл гепаринизированной цельной крови с последующим инкубированием при 37°C в течение 30 мин (способ А) или 4 ч (способ В). 100 мкл крови последовательно переносили в трех повторностях в предварительно распределенный 0,5 мкл 2 мМ кальций-ионофор (кальцимицин; A23187) во второй 96-луночный планшет. Вслед за инкубированием при 37°C в течение 20 мин анализ останавливали посредством добавления 10 мкл стоп-реагента (100 мМ EGTA, pH 7,4) и планшет переносили в лед. Планшет центрифугировали при 3000 об/мин при 4°C в течение 10 мин и переносили 10 мкл плазмы в свежий 96-луночный планшет, содержащий 90 мкл предварительно распределенного аналитического буфера EIA (0,1 М фосфатный буфер + 0,1% BSA). Затем измеряли LTB_4 с использованием реагентов из коммерческого EIA (Cayman Chemicals). Выработку LTB_4 определяли как уровень LTB_4 в присутствии тестового соединения полученной концентрации минус уровень LTB_4 в присутствии 50 нМ 5-[[4-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-метилтетрагидропиран-4-ил]-2-тиенил]сульфанил]-1-метилиндолин-2-она. (Получение 5-[[4-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-метилтетрагидропиран-4-ил]-2-тиенил]сульфанил]-1-метилиндолин-2-она описано в *Org. Process Res. Dev.*, 2005, 9, 555-569 или EP623614 B1). Ингибирование выработки LTB_4 определяли как уровень LTB_4 в присутствии тестового соединения полученной концентрации, выраженный как % уровня LTB_4 в присутствии DMSO. Значения IC_{50} определяли путем нанесения на график % ингибирования в зависимости от \log концентрации соединения и с применением модели ответа в зависимости от дозы для одного участка. Соединение (I) характеризуется IC_{50} 40 при применении способа В.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма для примера 1 (форма А).

На фиг. 2 показан результат DSC для примера 1 (форма А).

Примеры

Настоящее изобретение далее будет дополнительно изложено с использованием ссылки на ниже следующие иллюстративные примеры, в которых, если не указано иное, определено указанное ниже.

(i) Значения температуры приведены в градусах Цельсия ($^\circ\text{C}$); действия проводили при комнатной температуре или температуре окружающей среды, т.е. при температуре в диапазоне $18\text{-}25^\circ\text{C}$.

(ii) Как правило, за ходом реакций следили с помощью HPLC, и временные рамки реакций приведены только для иллюстрации,

(iii) Значения выхода приведены лишь для иллюстрации и необязательно являются значениями, которые можно получать при тщательной разработке способа; этапы получения повторяли, если требовалось больше материала,

(iv) Химические символы имеют их обычные значения; применяют единицы и символы системы СИ.

(v) Соотношения растворителей приведены в единицах объем:объем (об./об.).

(vi) Если не указано иное, то исходные материалы являются коммерчески доступными.

Анализ с помощью порошковой рентгеновской дифракции.

Образец устанавливали на подложке из монокристалла кремния (SSC) и регистрировали порошковую рентгеновскую дифракцию с помощью Theta-Theta PANalytical X'Pert PRO (геометрия отражения, длина волны рентгеновского излучения 1,5418 Å, излучение Cu с никелевым фильтром, напряжение 45 кВ, эмиссия нити накала 40 мА). Использовали автоматические переменные щели расходимости и антирассеивающие щели, и образцы вращали во время измерения. Образцы сканировали в диапазоне значений угла 2-тета 2-50° с использованием ширины шага 0,013° и 233 с времени измерения на шаг с применением детектора PIXCEL (рабочая длина при значении угла 2-тета 3,35°).

Известно из уровня техники, что может быть получена порошковая рентгеновская дифрактограмма, которая характеризуется одной или несколькими погрешностями измерения в зависимости от условий измерения (таких как оборудование, способ подготовки образца или применяемый аппарат). В частности, общеизвестно, что значения интенсивности на порошковой рентгеновской дифрактограмме могут колебаться в зависимости от условий измерения и способа подготовки образца. Например, специалисту в области порошковой рентгеновской дифракции будет понятно, что относительные значения интенсивности пиков могут различаться в зависимости от ориентации образца во время теста и от типа и установки применяемого прибора. Специалисту в данной области также будет понятно, что на положение отражений могут влиять точная высота, на которой находится образец в дифрактометре, и калибровка нуля дифрактометра. Плоскостность поверхности образца также может оказывать незначительное влияние. Следовательно, специалисту в данной области будет понятно, что представленные в данном документе данные дифрактограмм не следует понимать как абсолютные, и любая кристаллическая форма, которая предусматривает получение порошковой рентгеновской дифрактограммы, по сути идентичной раскрываемой в данном документе, находится в пределах объема настоящего изобретения (для дополнительной информации см. Jenkins. R & Snyder. R.L. "Introduction to X-Ray Powder Diffractometry" John Wiley & Sons. 1996). В целом, погрешность измерения угла дифракции на порошковой рентгеновской дифрактограмме может составлять примерно $\pm 0,1^\circ$ 2-тета, и такой уровень погрешности измерения следует принять во внимание при рассмотрении данных порошковой рентгеновской дифракции. Кроме того, следует понимать, что интенсивности могут колебаться в зависимости от экспериментальных условий и способа получения образца (например, предпочтительной ориентации). Следующие определения применяли для относительной интенсивности (%):

81-100%, vs (очень сильная);

41-80%, str (сильная);

21-40%, med (средняя);

10-20%, w (слабая);

1-9%, vw (очень слабая).

Пики формы А соединения (I)

Положение ° 2-тета	Интенсивность
6,4	vw
9,6	m
9,7	s
10,6	vw

12,8	vw
15,8	vs
16,2	w
16,7	m
17,3	s
18,2	vw
18,7	m
19,3	vw
19,5	s
20,0	m
20,5	vw
21,3	s
21,7	w
22,2	m
23,3	s
24,8	vs
25,3	m
25,9	m
26,5	w
27,8	w

Основные способы.

Кристаллические формы согласно настоящему изобретению будут дополнительно пояснены с помощью ссылки на следующий неограничивающий пример.

В примерах масс-спектры высокого разрешения записывали на масс-спектрометре Micromass LCT, оснащенный интерфейсом для ионизации электрораспылением (LC-HRMS). Измерения ¹H ЯМР осуществляли на спектрометрах Varian UNITY plus 400, 500 и 600, или спектрометрах Varian INOVA 400, 500 и 600, или спектрометрах Bruker Avance 400, 500 и 600, работающих при частотах ¹H, составляющих 400, 500 и 600 МГц соответственно. Эксперименты, как правило, записывали при 25°C. Химические сдвиги приведены в ppm с использованием растворителя в качестве внутреннего стандарта. Флэш-хроматографию осуществляли с использованием прямофазной флэш-хроматографии на системе очистки SP1™ от Biotage™ с использованием силикагеля для нормальной фазы FLASH+™ (40 М, 25 М или 12 М) или SNAP™ KP-Sil Cartridges (340, 100, 50 или 10), если не указано иное. В целом, все используемые растворители были коммерчески доступными и аналитической степени чистоты. В реакциях обычно применяли безводные растворители. Фазовые сепараторы, используемые в примерах, представляют собой колонки для фазового разделения ISOLUTE®. Промежуточные соединения и примеры, названные ниже, были названы с использованием ACD/Name 12.01 от Advanced Chemistry Development, Inc. (ACD/Labs).

Экспериментальная часть DSC.

Термические события анализировали с помощью модулированной дифференциальной сканирующей калориметрии на приборе TA DSC Q2000. Проводили измерения в отношении 9,7 мг материала, содержащегося в стандартной алюминиевой закрытой чашке с крошечным отверстием, в диапазоне температур от 0 до 260°C при постоянной скорости нагревания 5°C/мин с перекрывающейся модуляцией 0,53°C при интервале модуляции 40 с. Для продувки газом применяли азот (скорость потока 50 мл/мин). Представленные значения температуры начала плавления не следует принимать в качестве абсолютных значений. Известно, что на температуру начала плавления могут оказывать влияние несколько параметров, таких как содержание примесей и размер частиц.

Сокращения.

Использовали следующие сокращения:

AcOH	уксусная кислота
Водн.:	водный
MeCN:	ацетонитрил
MeOH:	метанол
DCM:	дихлорметан
DMF:	диметилформаид
Et ₂ O:	диэтиловый эфир
EtOAc:	этилацетат
MgSO ₄ :	сульфат магния
NaHCO ₃ :	гидрокарбонат натрия
NH ₄ Cl:	хлорид аммония
ТЗР:	2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триокса трифосфинан-2,4,6-триоксид
TFA:	трифторуксусная кислота

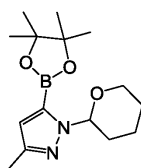
Пример 1.

(1R,2R)-2-[4-(3-Метил-1Н-пиразол-5-ил)бензоил]-N-(4-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)циклогексанкарбоксамид (кристаллическая форма А).

Метанольный сольват (1R,2R)-2-[4-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)бензоил]-N-(4-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)циклогексанкарбоксамид, полученный как промежуточное соединение 8 ниже (6,070 кг, 13,19 моль), нагревали в ацетоне (66 л) и воде (7,3 л) до 55°C, затем охлаждали до 30°C и раствор фильтровали. Затем полученное подвергали перегонке при атмосферном давлении приблизительно до 24 л. Загружали 2-метилтетрагидрофуран (36,5 л) и подвергали перегонке при атмосферном давлении приблизительно до 24 л. Загружали дополнительное количество 2-метилтетрагидрофуран (36,5 л) и подвергали перегонке при атмосферном давлении приблизительно до 24 л. Суспензию охлаждали до 20°C и полученное твердое вещество фильтровали и промывали с помощью 2-метилтетрагидрофурана (6,1 л). Твердое вещество высушили под вакуумом при 60°C с получением указанного в заголовке соединения (кристаллическая форма А) (5,679 кг, 12,40 моль, выход 94%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,10-1,55 (m, 4H), 1,74-1,82 (m, 2H), 1,95-2,08 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,99 (t, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,82 (t, 1H), 4,21 (t, 2H), 6,58 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,01 (d, 2H), 8,33 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 12,76 (s, 1H)

Промежуточное соединение 1. 3-Метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол



Стадия 1. 3-Метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол.

3-Метил-1Н-пиразол (2 мл, 24,8 ммоль) растворяли в 3,4-дигидро-2Н-пиране (6,8 мл, 74,5 ммоль). Добавляли трифторуксусную кислоту (0,134 мл, 1,74 ммоль) и прозрачный раствор нагревали до 75°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли Et₂O и органическую фазу промывали NaHCO₃ (нас. водн.), водой и соевым раствором, фильтровали с использованием фазового сепаратора и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (10%→20% EtOAc в гептане) с получением соединения, указанного в подзаголовке (2,4 г, 58%, 70% соответствующего изомера).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,44 (d, 1H), 7,40 (s, 0,3H), 6,04 (d, 1H), 6,00 (s, 0,3H), 5,21-5,28 (m), 3,94-4,09 (m), 3,57-3,68 (m), 2,47 (s, 0H), 2,31 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,9-2,16 (m), 1,59-1,75 (m).

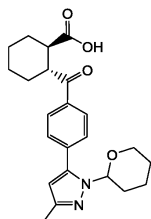
Стадия 2. 3-Метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол.

n-Бутиллитий (6,1 мл, 15,2 ммоль, 2,5 М в THF) добавляли в течение 10 мин к раствору 3-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразола (2,4 г, 14,4 ммоль) в THF (20 мл) при -78°C. В течение периода 15 мин трипропан-2-илборат (3,7 мл, 15,9 ммоль) добавляли по каплям при -78°C и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, после чего обеспечивали ее достижение температуры окружающей среды. Добавляли 2,3-диметилбутан-2,3-диол (1,88 г, 15,9 ммоль) с последующим добавлением AcOH (1,65 мл, 28,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при rt в течение ночи. Реакционную смесь

разбавляли гептаном и органическую фазу промывали NH_4Cl (водн.), NaHCO_3 (водн.) и соевым раствором, фильтровали с использованием фазового сепаратора и концентрировали. Остаток разбавляли гептаном и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3,86 г, 91%).

MS m/z 293,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 2. (1R,2R)-2-{4-[3-Метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]бензоил} циклогексанкарбоновая кислота

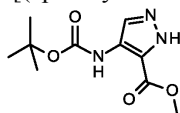


K_2CO_3 (4,02 г, 29,05 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (0,28 г, 0,36 ммоль) добавляли к раствору (1R,2R)-2-(4-бромбензоил)циклогексанкарбоновой кислоты (2,26 г, 7,26 ммоль) и 3-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (промежуточное соединение 1, 3,18 г, 10,89 ммоль), растворенного в 1,4-диоксане (40 мл) и воде (20 мл). Смесь выпаривали и продували азотом три раза, затем нагревали при 80°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до rt и разбавляли EtOAc . Добавляли NaHCO_3 (нас. водн.) и смесь окисляли KHSO_4 (1 М, водн.). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали два раза с помощью EtOAc . Объединенную органическую фазу высушивали с использованием фазового сепаратора и растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством препаративной HPLC на колонке Kromasil C8 (10 μm 250 \times 50 ID мм) с использованием градиента 30-90% MeCN в буферной системе $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}/\text{AcOH}$ (95/5/0,2) в качестве подвижной фазы. Отобранные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом и водный остаток экстрагировали два раза DCM. Объединенную органическую фазу высушивали с использованием фазового сепаратора и растворитель удаляли под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (2,79 г, 97%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 1,21-1,64 (m, 6H), 1,71-1,94 (m, 4H), 2,02-2,12 (m, 2H), 2,23-2,31 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,52-2,64 (m, 1H), 2,93-3,02 (m, 1H), 3,53-3,66 (m, 2H), 4,11-4,19 (m, 1H), 5,13 (dd, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,56-7,63 (m, 2H), 8,01-8,07 (m, 2H).

MS m/z 395,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 3. Метил-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1Н-пиразол-5-карбоксилат

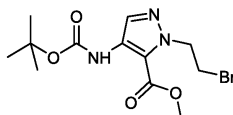


Ди-трет-бутилдикарбонат (159 мл, 0,68 моль) добавляли к метил-4-амино-1Н-пиразол-3-карбоксилату (87,6 г, 0,62 моль) и пиридину (100 мл, 1,24 моль) в MeOH (1 л) при 10°C в течение периода 15 мин. Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 5 ч. Растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством кристаллизации из MeOH (700 мл) с получением указанного в заголовке соединения (80 г, 53%) в виде пурпурного твердого вещества.

MS m/z 228 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,47 (s, 9H), 3,83 (s, 3H), 7,70-8,20 (m, 2H), 13,45 (s, 1H).

Промежуточное соединение 4. Метил-1-(2-бромэтил)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1Н-пиразол-5-карбоксилат



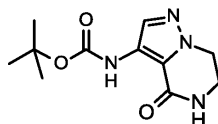
1,2-Дибромэтан (1,97 мл, 22,8 ммоль) добавляли к раствору метил-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1Н-пиразол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 3, 5,0 г, 20,7 ммоль) и K_2CO_3 (4,3 г, 31,1 ммоль) в DMF (50 мл) при 0°C в течение периода 10 мин и реакционную смесь перемешивали при rt в течение 5 ч. Добавляли воду к реакционной смеси и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc . Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии (5%→20% 2-метилпентан в EtOAc). Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г, 35%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,47 (s, 9H), 3,80 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,79 (t, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,24 (s, 1H).

MS m/z 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 5. трет-Бутил(4-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-

ил)карбамат

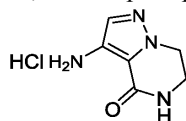


Гидрат аммиака (10 г, 287,2 ммоль) добавляли к раствору метил-1-(2-бромэтил)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1H-пиразол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 4, 10,0 г, 28,7 ммоль) в MeCN (100 мл) и реакционную емкость герметизировали и нагревали при 90°C в течение 20 ч. Растворитель удаляли под вакуумом и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии, градиент элюирования (1%→10% DCM в MeOH). Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (6,0 г, 83%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,47 (s, 9H), 3,60 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,30 (s, 1H).

MS m/z 253 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 6. 3-Амино-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-4(5H)-она гидрохлорид



HCl (г) добавляли к раствору трет-бутил-(4-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение 5, 9 г, 35,68 ммоль) в MeOH (50 мл) и реакционную смесь перемешивали при rt в течение 2 ч. Осадок собирали посредством фильтрации, промывали EtOAc и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (6,00 г, 89%) в виде белого твердого вещества.

MS m/z 153 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 7. (1R,2R)-2-[4-(3-Метил-1H-пиразол-5-ил)бензоил]-N-(4-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)циклогексанкарбоксамид HCl.

К (1R,2R)-2-{4-[3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]бензоил} циклогексанкарбоновой кислоте (промежуточное соединение 2, 1,2 кг, 2,8 моль) и 3-амино-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-4(5H)-она гидрохлориду (промежуточное соединение 6, 0,6 кг, 3 моль) в этилацетате (7,8 л) загружали пиридин (1,5 кг, 19 моль). Смесь охлаждали до 0-5°C и затем ТЗР (50% в этилацетате, 4,6 кг, 7,6 ммоль) в течение 30 мин с поддержанием температуры ниже 5°C. Смесь нагревали до 20°C в течение 22 ч, затем охлаждали до 10°C. Загружали дополнительное количество этилацетата (5,6 л), затем воду (5,6 л) с поддержанием температуры ниже 15°C. Водный слой удаляли и органическую фазу промывали с помощью лимонной кислоты (0,28 кг, 1,5 моль) в воде (5,3 л), гидрокарбоната натрия (0,28 кг, 3,3 моль) в воде (5,3 л) и, наконец, хлорида натрия (1,5 кг, 25 моль) в воде (4,2 л). Органическую фазу подвергали перегонке под вакуумом с удалением 7,8 л дистиллята. Загружали 2-метилтетрагидрофуран (6,4 л) и смесь подвергали перегонке под вакуумом с удалением 6,1 л дистиллята. Загружали дополнительное количество 2-метилтетрагидрофурана (5,0 л), затем раствор 37% хлористоводородной кислоты (0,42 л) в воде (2,1 л). Полученный осадок собирали с помощью фильтрации и промывали с помощью ~3 л исходных растворов, затем 2-метилтетрагидрофурана (2,2 л), затем дополнительного количества 2-метилтетрагидрофурана (2,2 л). Полученное твердое вещество высушивали под вакуумом при ~40°C с получением (1R,2R)-2-[4-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)бензоил]-N-(4-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)циклогексанкарбоксамид HCl (1,012 кг, 1,970 моль, выход 70%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO, 27°C) 1,18 (1H, dd), 1,33-1,58 (3H, m), 1,71-1,84 (2H, m), 1,96 (1H, dd), 2,05 (1H, dd), 2,28-2,37 (3H, m), 2,98 (1H, ddd), 3,60 (2H, ddd), 3,69-3,78 (1H, m), 4,22 (2H, dd), 6,73 (1H, d), 7,84 (1H, s), 7,94-7,99 (2H, m), 8,02-8,07 (2H, m), 8,35 (1H, d), 9,16 (1H, s).

Заданные H: 25.

Промежуточное соединение 8. (1R,2R)-2-[4-(3-Метил-1H-пиразол-5-ил)бензоил]-N-(4-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)циклогексанкарбоксамид, метанольный сольват.

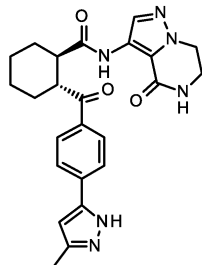
К суспензии (1R,2R)-2-[4-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)бензоил]-N-(4-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)циклогексанкарбоксамид HCl (промежуточное соединение 7, 2,25 кг, 4,43 моль) в метаноле (11,3 л) и воде (8,6 л) добавляли концентрированный водный аммиак (0,54 л) на протяжении примерно 1 ч. Дополнительное количество концентрированного водного аммиака (2,2 л) добавляли на протяжении примерно 90 мин. Смесь перемешивали в течение 21 ч при 20°C и затем фильтровали. Собранное твердое вещество промывали водой (2×2,25 л). Влажное твердое вещество возвращали в сосуд и загружали метанол (9 л) и воду (9 л). К смеси добавляли концентрированный водный аммиак (0,54 л) и смесь перемешивали при 20°C в течение 2,5 ч, а полученное твердое вещество собирали с помощью фильтрации. Собранное твердое вещество промывали водой (2×2,25 л), затем сушили под вакуумом при 60°C с получением указанного в заголовке соединения, промежуточного соединения 8 (1,939 кг, 4,256 моль, выход 96%). DSC, как показано на фиг. 2, температура начала эндотермического

перехода DSC 239,4°C и пик при 242,6°C.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,10-1,55 (m, 4H), 1,74-1,82 (m, 2H), 1,95-2,08 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,99 (t, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,82 (t, 1H), 4,21 (t, 2H), 6,58 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,01 (d, 2H), 8,33 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 12,76 (s, 1H).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма (1R,2R)-2-[4-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)бензоил]-N-(4-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразин-3-ил)циклогексанкарбоксамид:



где она характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой с характеристическими пиками при значениях угла 2θ, составляющих 9,7, 15,8, 17,3, 19,5 и 24,8±0,1° 2θ, при измерении с применением CuKα-излучения.

2. Кристаллическая форма по п.1, где она характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой с характеристическими пиками при значениях угла 2θ, составляющих 9,7, 10,6, 15,8, 16,7, 17,3, 18,7, 19,5, 21,3, 23,3 и 24,8±0,1° 2θ, при измерении с применением CuKα-излучения.

3. Кристаллическая форма по п.1, где она характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая является такой, как показанная на фиг. 1, при измерении с применением CuKα-излучения.

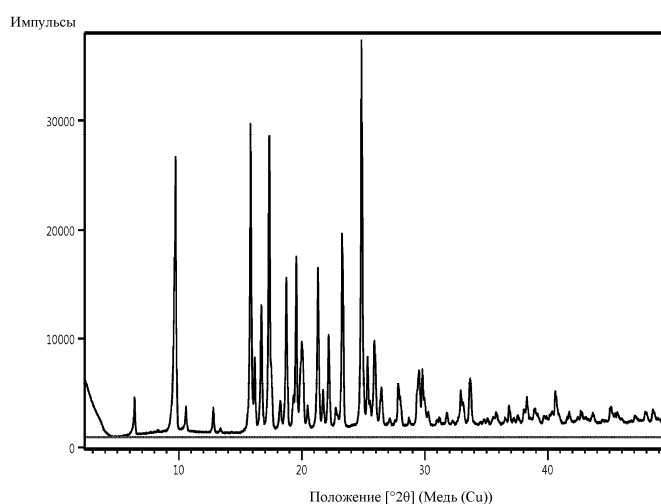
4. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по любому из пп.1-3 в сочетании с фармацевтически приемлемыми вспомогательным средством, разбавителем или носителем.

5. Применение кристаллической формы по любому из пп.1-3 в качестве лекарственного препарата.

6. Применение кристаллической формы по любому из пп.1-3 в предупреждении или лечении сердечно-сосудистого заболевания.

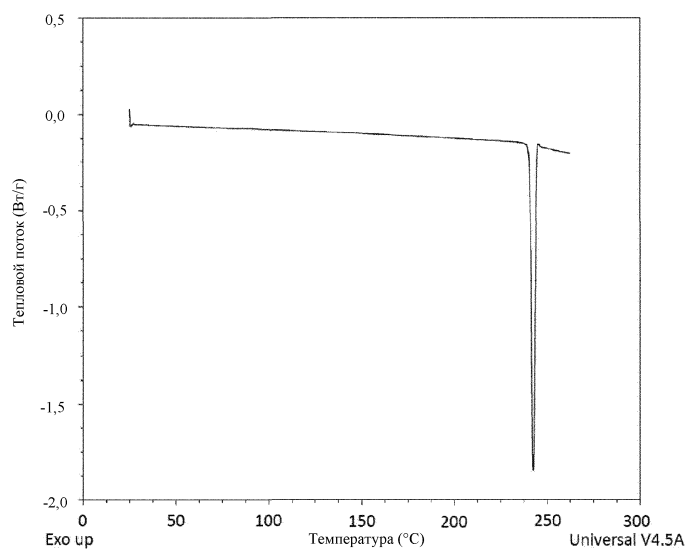
7. Применение кристаллической формы по любому из пп.1-3 в изготовлении лекарственного препарата.

8. Применение кристаллической формы по любому из пп.1-3 в изготовлении лекарственного препарата для предупреждения или лечения сердечно-сосудистого заболевания.



Фиг. 1

040406



Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2