

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202491624** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.08.07

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.12.21

(54) **СОЛЬ ПРОИЗВОДНОГО ТРИАЗОЛОНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРА
НЕЙТРОФИЛЭЛАСТАЗЫ**

(31) **21217146.6**

(32) **2021.12.22**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2022/087155**

(87) **WO 2023/118252 2023.06.29**

(71) Заявитель:

КЪЕЗИ ФАРМАЧЕУТИЧИ С.П.А. (IT)

(72) Изобретатель:

**Бассанетти Ирене, Амадей Франческо
(IT)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение в целом относится к новой соли производного триазолонa, особенно подходящей для использования в качестве ингибитора нейтрофилэластазы и к ее применению в качестве лекарственного средства; настоящее изобретение также относится к способу его синтеза и содержащим ее фармацевтическим композициям. Настоящее изобретение также относится к способу выделения соединения (I) путем кристаллизации. Настоящее изобретение также относится к кристаллической форме соединения формулы (I).

202491624

A1

A1

202491624

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581059EA/081

СОЛЬ ПРОИЗВОДНОГО ТРИАЗОЛОНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРА НЕЙТРОФИЛЭЛАСТАЗЫ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение в целом относится к новой производного триазолонa, особенно подходящей для использования в качестве ингибитора нейтрофилэластазы и к ее применению в качестве лекарственного средства; настоящее изобретение также относится к способу его синтеза и содержащим ее фармацевтическим композициям. Настоящее изобретение также относится к способу выделения соединения (I) путем кристаллизации. Настоящее изобретение также относится к кристаллической форме соединения формулы (I).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Нейтрофилэластаза человека (HNE) представляет собой 32 кДа серинпротеиназу, находящуюся в азурофильных гранулах нейтрофилов. Она играет роль в разрушении широкого спектра белков внеклеточного матрикса, включая фибронектин, ламинин, протеогликаны, коллагены типа III и типа IV, а также эластин (Bieth, G. In Regulation of Matrix accumulation, Mecham, R.P. (Eds), Academic Press, NY, USA 1986, 217-306). Долго считали, что HNE играет важную роль в гомеостазе путем репарации и удаления поврежденных тканей путем разрушения структурных белков тканей. Она также связана с защитой от проникновения бактерий путем разрушения тел бактерий. В дополнение к ее влиянию на ткани матрикса HNE также участвует в повышающей регуляции экспрессии гена IL-8 и также индуцирует высвобождение IL-8 из эпителиальных клеток легких. В моделях на животных хронического обструктивного заболевания легких, вызванного воздействием курения табака, малые молекулы-ингибиторы и ингибиторы белка HNE подавляют воспалительный ответ и развитие эмфиземы (Wright, J.L. et al. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002, 166, 954-960; Churg, A. et al. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003, 168, 199-207). Таким образом, HNE является ключевым медиатором разрушения и воспаления ткани легких (K.M. Heutinck, I.J. ten Berge, C.E. Hack, J. Hamann, A.T. Rowshani, Mol. Immunol., 47 (11-12) (2010), 1943-55) и может играть роль в разрушении матрикса и усилении воспалительных ответов при хронических респираторных заболеваниях, для которых характерной особенностью является приток нейтрофилов, полагают, что HNE играет роль в некоторых заболеваниях легких, включая хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), муковисцидоз (CF), острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), эмфизему легких, пневмонию, фиброз легких. Она также участвует в разных сердечно-сосудистых заболеваниях, в которых участвует ремоделирование ткани, например, при сердечной недостаточности и образовании поражения ишемической ткани после острого инфаркта миокарда.

Чрезмерная активность HNE участвует в патологии воспалительных заболеваний легких, включая бронхоэктаз (BE), таким образом, этот белок выявлен в качестве мишени

для разработки лекарственного средства (B. Schaaf, A. Wieghorst, S.-P. Aries, K. Dalhoff, J. Braun, *Respiration*, 67 (1) (2000), 52-59).

Некоторые ингибиторы нейтрофилов человека давно раскрыты в данной области техники.

В частности, в Заявках на международный патент WO2011/110858 и WO2011/110859 описаны некоторые производные пиримидина, оказывающие ингибирующее воздействие на нейтрофилэластазу человека, и их применение в терапии.

В WO 2014/095700 описаны производные триазолонна, оказывающие ингибирующее воздействие на нейтрофилэластазу человека, и их применение в терапии и, в частности, некоторые соли соединения (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмоний, как активные ингибиторы нейтрофилэластазы.

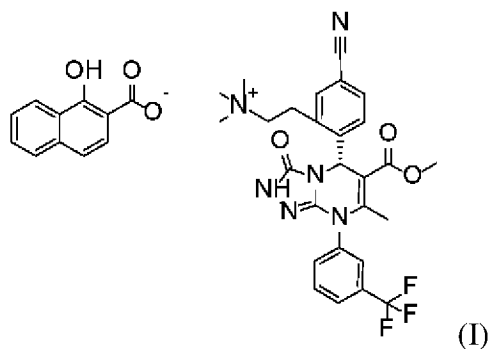
Хотя, как указано выше некоторые ингибиторы HNE раскрыты ранее, необходимы другие ингибиторы HNE.

Особенно полезным было бы выявление других ингибиторов HNE, обладающих более безопасным профилем, пригодные для введения, в частности для ингаляционного лечения, и также переносимые пациентом и обладающие благоприятным профилем местных побочных эффектов.

Настоящее изобретение решает указанные выше задачи путем предоставления соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмонийксинафоата формулы (I).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Первым объектом настоящего изобретения является (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмонийксинафоат формулы (I)



Вторым объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]фенил}-этил)-триметиламмонийксинафоат формулы (I) и один или большее количество

фармацевтически приемлемых носителей и/или инертных наполнителей.

Другим объектом настоящего изобретения является (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмонийксинафоат формулы (I) для применения в качестве лекарственного средства.

Еще одним объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмонийксинафоат формулы (I) и один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей и/или инертных наполнителей для применения в качестве лекарственного средства.

Другим объектом настоящего изобретения является применение (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмонийксинафоата формулы (I) для приготовления лекарственного средства.

Другим объектом настоящего изобретения является (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмонийксинафоат формулы (I) для применения для предупреждения и/или лечения воспалительного или обструктивного респираторного заболевания.

Другим объектом настоящего изобретения является (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмонийксинафоат формулы (I) для приготовления лекарственного средства для предупреждения и/или лечения воспалительного или обструктивного респираторного заболевания.

Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмонийксинафоат формулы (I) и один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей и/или инертных наполнителей для применения для предупреждения и/или лечения воспалительного или обструктивного респираторного заболевания.

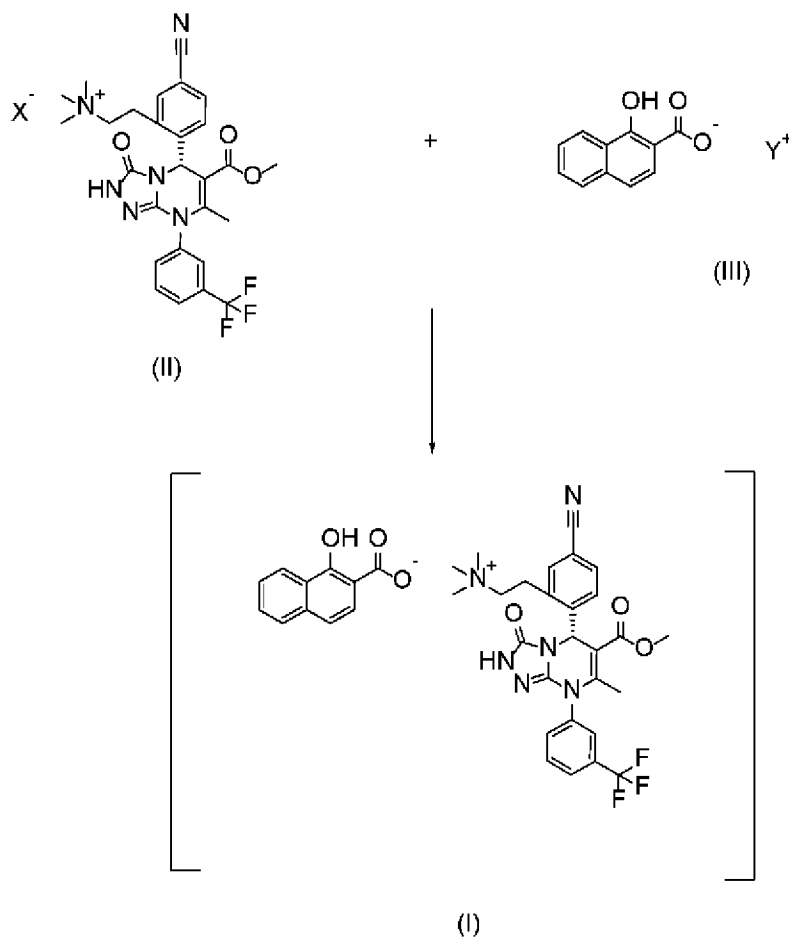
Другим объектом настоящего изобретения является применение фармацевтической композиции, содержащей (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмонийксинафоат формулы (I) и один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей и/или инертных наполнителей для приготовления лекарственного средства для предупреждения и/или лечения воспалительного или обструктивного респираторного заболевания.

Другим объектом настоящего изобретения является способ предупреждения и/или

лечения воспалительного или обструктивного респираторного заболевания, способ включает введение эффективного количества (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмонийксинафата формулы (I).

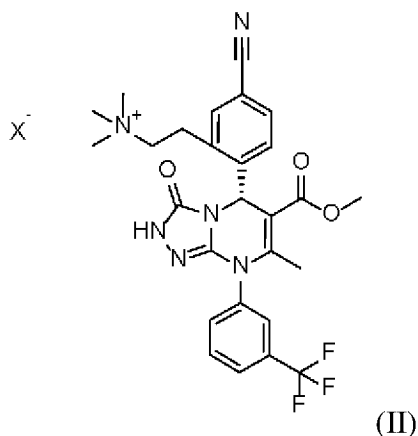
Другим объектом настоящего изобретения является способ предупреждения и/или лечения воспалительного или обструктивного респираторного заболевания, способ включает введение эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмонийксинафат формулы (I) и один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей и/или инертных наполнителей.

Другим объектом настоящего изобретения является способ получения соединения формулы (I) по реакции производного триазолон формулы (II) с ксинафатом формулы (III)



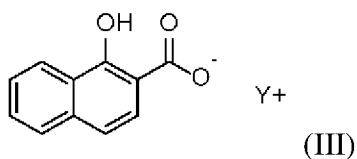
указанный способ включает стадии:

1) растворение в воде (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмониевой соли (II)



где X^- означает любой органический или неорганический анион,

2) добавление раствора ксинафоата формулы (III)



где Y^+ означает катион щелочного или щелочноземельного металла.

Другим объектом настоящего изобретения также является способ получения соединения формулы (I), который дополнительно включает стадию 3) промывки соединения формулы (I), полученного на стадиях 1) и 2), одним или большим количеством водных или органических растворителей.

Другим объектом настоящего изобретения является кристаллическая форма соединения формулы (I), где указанный кристалл характеризуется по меньшей мере одним из следующих пиков XRPD: 8,6, 9,9, $23,2 \pm 0,2$ градуса/2 тета [излучение Cu K α ($\lambda=1,5406$ Å)].

Другим объектом настоящего изобретения является кристаллическая форма соединения формулы (I) где указанный кристалл получен на стадиях 1) - 3), определенных выше.

Другим объектом настоящего изобретения является кристаллическая форма соединения формулы (I) для применения в качестве лекарственного средства.

Еще одним объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму соединения формулы (I) и один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей и/или инертных наполнителей для применения в качестве лекарственного средства.

Другим объектом настоящего изобретения является применение кристаллической формы соединения формулы (I), определенной выше для приготовления лекарственного средства для предупреждения и/или лечения воспалительного или обструктивного респираторного заболевания.

Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму соединения формулы (I), определенную выше, и

один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей и/или инертных наполнителей для применения для предупреждения и/или лечения воспалительного или обструктивного респираторного заболевания.

Другим объектом настоящего изобретения является применение фармацевтической композиции, содержащей кристаллическую форму соединения формулы (I), определенную выше, и один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей и/или инертных наполнителей для приготовления лекарственного средства для предупреждения и/или лечения воспалительного или обструктивного респираторного заболевания.

Другим объектом настоящего изобретения является способ предупреждения и/или лечения воспалительного или обструктивного респираторного заболевания, способ включает введение эффективного количества кристаллической формы соединения формулы (I), определенной выше.

Другим объектом настоящего изобретения является способ предупреждения и/или лечения воспалительного или обструктивного респираторного заболевания, способ включает введение эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей кристаллическую форму соединения формулы (I), определенную выше, и один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей и/или инертных наполнителей.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фиг. 1: XRPD соединения (I). 2 тета (°) соответствует 2 тета (градусы).

Фиг. 2: ¹H NMR соединения (I)

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

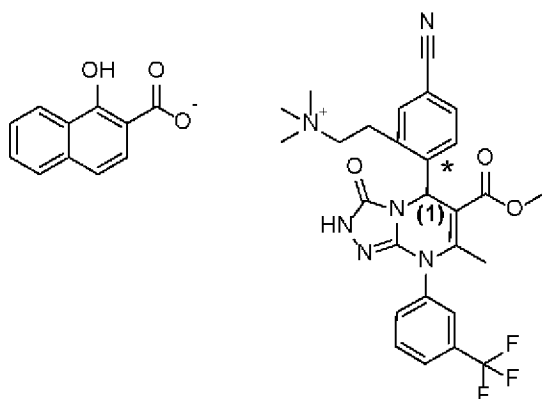
Если не приведены другие определения, все технические и научные термины, используемые в настоящем изобретении, обладают такими же значениями, как обычно понимают специалисты в данной области техники.

Термин "соединение, предлагаемое в настоящем изобретении" означает (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмонийксинафоат формулы (I).

Термин "ксинафоат", также называемый, как гидроксинафтоат или соль 1-гидрокси-2-нафталина, означает соль гидроксинафтоатного аниона, где стехиометрическое отношение количества 2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмониевого катиона к количеству и гидроксинафтоатного аниона составляет 1:1.

Термины "катион щелочного или щелочноземельного металла" включают катионы элементов металлов, выбранных из группы, состоящей следующих: натрий, калий, магний и кальций.

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, содержит один стереогенный центр, а именно, представляющий собой атом углерода (1) со звездочкой * ниже и поэтому может существовать в виде оптических стереоизомеров.



Следует понимать, что кроме соединения, предлагаемого в настоящем изобретении формулы (I), обладающей предпочтительной конфигурацией (R) у атома углерода (1), рацемическая форма и энантиомер (S) входят в объем настоящего изобретения.

Термин "композиция", как в фармацевтической композиции, означает продукт, содержащий активный ингредиент и любой фармацевтически приемлемый инертный наполнитель или носитель, а также любой продукт, который образуется вследствие прямого или косвенного объединения, комплексобразования или агрегации любых двух или большего количества ингредиентов, или вследствие диссоциации одного или большего количества ингредиентов, или вследствие других типов реакций или взаимодействий одного или большего количества ингредиентов.

Соответственно, фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, включают любой тип композиции, полученный смешиванием соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемых инертных наполнителей и/или носителей.

Ксинафоат формулы (I) характеризуется физико-химическими характеристиками, особенно подходящими для введения, а также переносимостью для пациентов и приемлемым локальным профилем побочных эффектов.

В связи с этим ксинафоат в соединении формулы (I), предлагаемом в настоящем изобретении, обладает:

1) неожиданной превосходной активностью в фармакодинамической модели по сравнению с метансульфонатом при введении в виде сухого порошка, как показано в примере 2.1 биологического исследования. Это особенно неожиданно ввиду меньшей растворимости ксинафоата по сравнению с метансульфонатом и

2) весьма хорошим профилем раздражения в исследовании НОР (система плетизмографии "голова наружу") для находящихся в сознании крыс по сравнению с метансульфонатом, бромидом и ацетатом при введении в виде сухого порошка. Это свидетельствует о возможном более безопасном профиле и для людей, как описано и

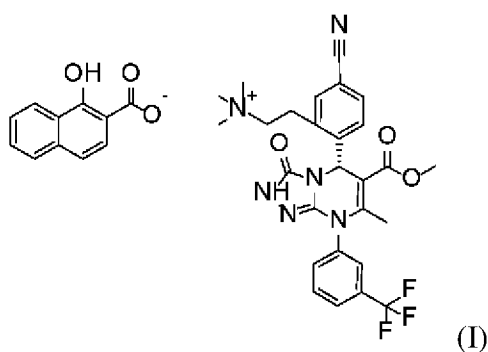
прокомментировано в примере 2.2.

С учетом указанного выше ксинафоат (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмония, несмотря на меньшую растворимость по сравнению с метансульфонатом сохраняет хорошую эффективность при ингибировании HNE *in vivo* и сохраняет хорошую эффективность при введении в виде препарата сухого порошка.

Кроме того, анализ с помощью системы плетизмографии "голова наружу" (НОР) показал, что в отличие от других солей, метансульфоната, бромида и ацетата (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмония, ксинафоат формулы (I), индуцирует улучшенные параметры функции легких. Это показывает, что эта соль является особенно подходящей для введения, также и с точки зрения переносимости для пациентов и локального профиля побочных эффектов.

С учетом указанного выше ксинафоат (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмония сохраняет хорошую эффективность при ингибировании HNE *in vivo* и, в частности, при введении в виде препарата сухого порошка.

Как отмечено выше, настоящее изобретение относится к (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмонийксинафоату формулы (I)



Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (I) по реакции соли формулы (II) с ксинафоатом формулы (III), указанным выше, указанный способ включает стадии:

1) растворение в воде (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмониевой соли (II) где X⁻ означает органический или неорганический анион,

2) добавление раствора ксинафоата формулы (III), где Y⁺ означает катион щелочного или щелочноземельного металла.

Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (I) по реакции соединения формулы (II), где X^- означает органический или неорганический анион, предпочтительно выбранный из группы, состоящей следующих: метансульфонат, ацетат, йодид и бромид.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I) по реакции соединения формулы (II), где X^- означает бромид.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I) по реакции соединения формулы (II), где X^- означает ацетат.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), по реакции соединения формулы (II), где X^- означает метансульфонат.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I) по реакции ксинафоата формулы (III), где Y^+ означает натрий или калий, еще более предпочтительно натрий.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (I), по реакции соединения формулы (II) с ксинафоатом формулы (III), где молярное отношение (II) к (III) составляет 1:1.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), который дополнительно включает стадию 3) промывки соединения формулы (I), полученного на стадиях 1) и 2), одним или большим количеством водных или органических растворителей. Растворителями предпочтительно являются вода, ацетон или их смесь.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), где растворителями, используемыми для промывки соединения формулы (I), полученного на стадиях 1) и 2), являются водные или органические растворители. Растворителями предпочтительно являются вода, ацетон или их смесь.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме соединения формулы (I), где указанная кристаллическая форма характеризуется по меньшей мере одним из следующих пиков XRPD: 8,6, 9,9 и $23,2 \pm 0,2$ градуса/2 тета [излучение $Cu\ K\alpha$ ($\lambda=1,5406\ \text{Å}$)].

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме соединения формулы (I), где указанная кристаллическая форма характеризуется следующими пиками XRPD: 8,6, 9,9 и $23,2 \pm 0,2$ градуса/2 тета [излучение $Cu\ K\alpha$ ($\lambda=1,5406\ \text{Å}$)].

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме соединения формулы (I), где указанная

кристаллическая форма характеризуется следующими пиками XRPD: 8,6, 9,9, 10,7, 11,0 и $23,2 \pm 0,2$ градуса/2 тета [излучение Cu K α ($\lambda=1,5406 \text{ \AA}$)].

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме соединения формулы (I), где указанная кристаллическая форма характеризуется следующими пиками XRPD: 8,6, 9,9, 10,7, 11,0, 13,0, 15,3, 19,3, 19,7, 23,2 и $27,6 \pm 0,2$ градуса/2 тета [излучение Cu K α ($\lambda=1,5406 \text{ \AA}$)].

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме соединения формулы (I), предпочтительно указанный кристалл получен на стадиях 1) - 3), определенных выше.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме для применения для предупреждения и/или лечения воспалительного или обструктивного респираторного заболевания.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме, определенной выше, для применения для предупреждения и/или лечения воспалительного или обструктивного респираторного заболевания, где воспалительные или обструктивные респираторные заболевания выбраны из группы, состоящей следующих: астма, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), бронхоэктаз, хронический бронхит, фиброз легких, идиопатический фиброз легких, пневмония, острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), эмфизема легких, вызванная курением эмфизема и муковисцидоз.

В еще более предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для ингаляции, содержащей кристаллическую форму соединения формулы (I), в комбинации с подходящими носителями и/или инертными наполнителями.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) и один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей и/или инертных наполнителей.

Подходящие инертные наполнители можно выбрать из числа известных в данной области техники и они могут включать носители, разбавители, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, связующие, покрытия, наполнители, агенты, придающие скользкость, смазывающие вещества, разрыхлители, консерванты, поверхностно-активные вещества, регулирующие pH буферные вещества и т. п. Примеры инертных наполнителей и их применения приведены в Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th ed. (2006), Ed. Rowe et al., Pharmaceutical Press.

Наиболее подходящую дозу можно определить по любой подходящей известной методике. Однако следует понимать, что конкретное количество для любого конкретного пациента зависит от множества факторов, включая активность соединения формулы (I), возраст, массу тела, диету, общее состояние здоровья и пол пациента, время введения, путь введения, скорость выведения, применение любых других лекарственных средств и тяжесть подвергающегося лечению заболевания.

Для доставки путем ингаляции активное соединение формулы (I) предпочтительно используют в виде микрочастиц. Их можно получить по разным методикам, включая распылительную сушку, сушку вымораживанием и микронизацию.

В одном варианте осуществления композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, готовят в виде суспензии, пригодной для доставки с помощью небулайзера, или в виде аэрозоля в жидком пропелленте, еще более предпочтительно для применения с помощью находящегося под давлением дозирующего ингалятора (pMDI). Подходящие для применения в pMDI пропелленты известны специалисту в данной области техники и включают HFA-227, предпочтительно HFA-134a и более предпочтительно HFA152a.

В предпочтительном варианте осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, находится в сухой порошкообразной форме для доставки с помощью ингалятора сухого порошка (DPI).

Микрочастицы для доставки путем введения можно приготовить с инертными наполнителями, которые способствуют доставке и высвобождению. Например, в препарате сухого порошка микрочастицы можно приготовить с крупными частицами носителя, которые способствуют поступлению из DPI в легкие. Подходящие частицы носителя известны в данной области техники и включают например, частицы лактозы.

Средства, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить путем ингаляции. Генерацию аэрозоля можно провести с использованием, например, помощью приводимых в действие давлением струйных атомизаторов или ультразвуковых атомизаторов, предпочтительно с использованием приводимых в действие пропеллентом дозирующих аэрозоли устройств или введения без пропеллента микронизированного активного соединения формулы (I), например, из капсулы для ингаляции или других систем доставки "сухого порошка".

Как указано выше, настоящее изобретение относится к соединению общей формулы (I) для применения в качестве лекарственного средства.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению ксинафоата формулы (I) для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения воспалительного или обструктивного заболевания легких, предпочтительно заболевание выбрано из группы, состоящей следующих: астма, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), бронхоэктаз, хронический бронхит, фиброз легких, идиопатический фиброз легких, пневмония, острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), эмфизема легких, вызванная курением эмфизема и муковисцидоз.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) и один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей и/или инертных наполнителей для применения в качестве лекарственного средства.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) для применения для предупреждения и/или лечения

воспалительного или обструктивного респираторного заболевания.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) и один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей и/или инертных наполнителей, для применения для предупреждения и/или лечения воспалительного или обструктивного респираторного заболевания.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способ предупреждения и/или лечения воспалительного или обструктивного респираторного заболевания, способ включает введение эффективного количества (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмонийксинафоата формулы (I).

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способ предупреждения и/или лечения воспалительного или обструктивного респираторного заболевания, способ включает введение эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмонийксинафоат формулы (I) и один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей и/или инертных наполнителей.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления воспалительные или обструктивные респираторные заболевания, указанные выше, выбраны из группы, состоящей следующих: астма, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), бронхоэктаз, хронический бронхит, фиброз легких, идиопатический фиброз легких, пневмония, острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), эмфизема легких, вызванная курением эмфизема и муковисцидоз.

Любой подходящий путь введения можно использовать для введения млекопитающему, в частности, человеку эффективной дозы соединения формулы (I).

Величина профилактической или терапевтической дозы соединения формулы (I), разумеется, меняется в зависимости от природы и тяжести подвергающегося лечению патологического состояния и пути его введения, и обычно определяется путем клинического исследования, как это необходимо в фармацевтике.

Она также меняется в зависимости от возраста, массы тела и ответа конкретного пациента.

При терапевтическом применении соединение формулы (I) можно вводить любым удобным, подходящим или эффективным путем.

Подходящие пути введения известны и включают пероральный, внутривенный, ректальный, парентеральный, местный, глазной, назальный, буккальный и пульмональный (путем ингаляции).

Активное соединение формулы (I) можно вводить, как описано, в зависимости от

используемой для ингаляции системы. В дополнение к активному соединению формы введения могут дополнительно содержать инертные наполнители, такие как, например, пропелленты (например, Frigen в случае дозируемых аэрозолей), поверхностно-активные вещества, эмульгаторы, стабилизаторы, консерванты, вкусовые добавки, наполнители (например, лактоза в случае порошковых ингаляторов) или, если это применимо, другие активные соединения.

Для ингаляции имеется большое количество систем, с помощью которых частицы оптимального размера можно получить и вводить по методике ингаляции, которая подходит пациенту. В дополнение к применению адаптеров (разделители, расширители) и грушевидных контейнеров (например, Nebulator®, Volumatic®) и автоматических устройств, обеспечивающих струйное распыление (Autohaler®), для дозирующих аэрозолей, в частности, в случае порошковых ингаляторов, имеется целый ряд технических решений (например, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® или ингаляторы, например, описанные в EP-A-0505321).

В более предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, формулы (I), по общему пути синтеза, описанному ниже на схеме А.

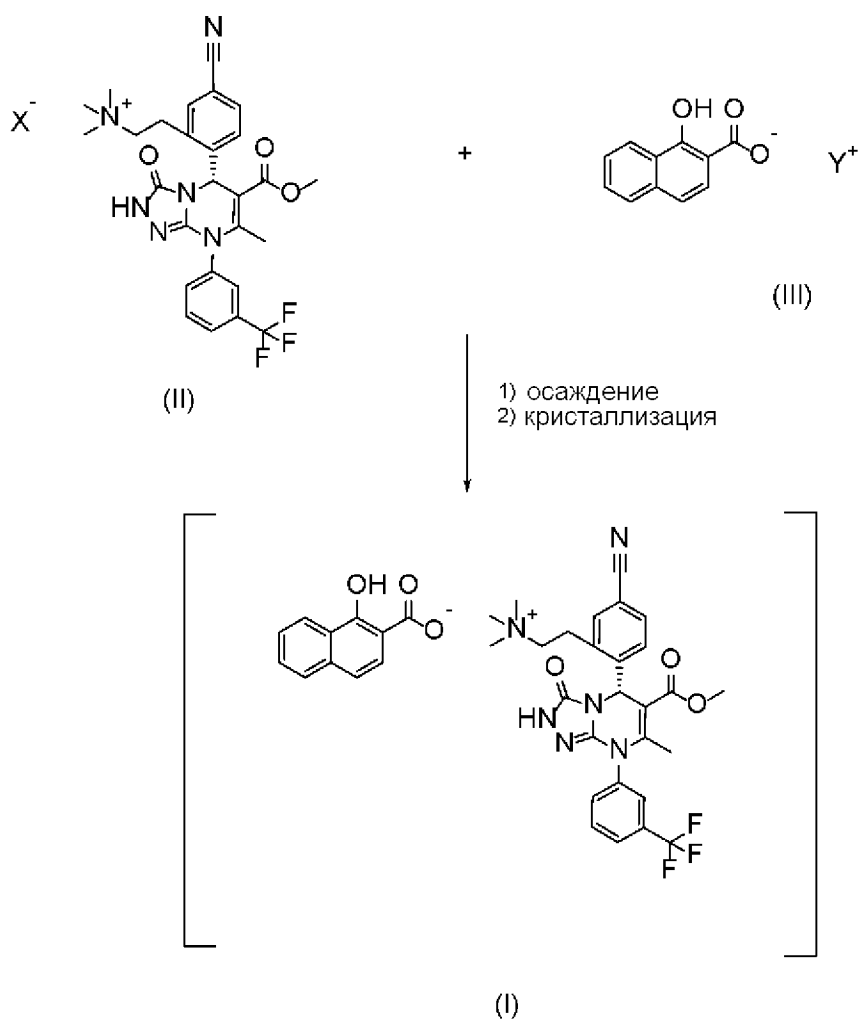


Схема А: способ получения соединения формулы (I) в предпочтительном варианте

осуществления настоящего изобретения, где X^- означает органический или неорганический анион, предпочтительно выбранный из группы, состоящей следующих: метансульфонат, ацетат и бромид и Y^+ означает катион щелочного или щелочноземельного металла, предпочтительно выбранный из группы, состоящей следующих: натрий и калий.

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении формулы (I) можно получить из (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметилметансульфоната формулы (II), как описано в примере 1, например, по методикам, описанным в WO 2014/095700, путем растворения в водном или органическом растворителе, таком как вода, и добавления раствора ксинафоат натрия или калия формулы (III) в подходящем водном или органическом растворителе, предпочтительно воде, при механическом перемешивании и таким образом с получением осадка ксинафоата, который фильтруют и промывают водным или органическим растворителем, таким как вода или ацетон, с последующим добавлением водного или органического растворителя, предпочтительно ацетона, предпочтительно в диапазоне 2-10 мл, и обработкой ультразвуком в течение подходящего времени, предпочтительно в диапазоне 5-20 мин, фильтрованием и сушкой в вакууме с получением кристаллической формы.

Соль соединения, предлагаемого в настоящем изобретении формулы (I) предпочтительно можно получить с использованием любой растворимой в воде соли (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмония.

Способы, которые можно использовать и которые описаны и приведены в примерах не следует рассматривать в качестве ограничивающих объем синтетических методик, доступных для получения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении.

Соединения, использующиеся в качестве исходных веществ или промежуточных продуктов, могут иметься в продаже, их получением может быть специально описано в литературе или их можно получить по методикам, имеющимся в литературе и хорошо известным специалисту в данной области техники.

Описанный способ является особенно подходящим, поскольку его можно надлежащим образом изменить для обеспечения необходимой чистоты продукта синтеза с помощью любого подходящего варианта, известного специалисту в данной области техники, и получить искомые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении. Такие варианты входят в объем настоящего изобретения.

Приведенные ниже примеры иллюстрируют настоящее изобретение, не ограничивая его объем.

ПРИМЕРЫ

Аббревиатуры, использованные в экспериментальном разделе:

RT: Комнатная температура

DMSO: Диметилсульфоксид

PBS:

BAL: бронхоальвеолярный лаваж

eDacq: накопление данных USB

XRPD: порошковая рентгенография

NMR: Спектроскопия ядерного магнитного резонанса

Порошковая рентгенография (XRPD)

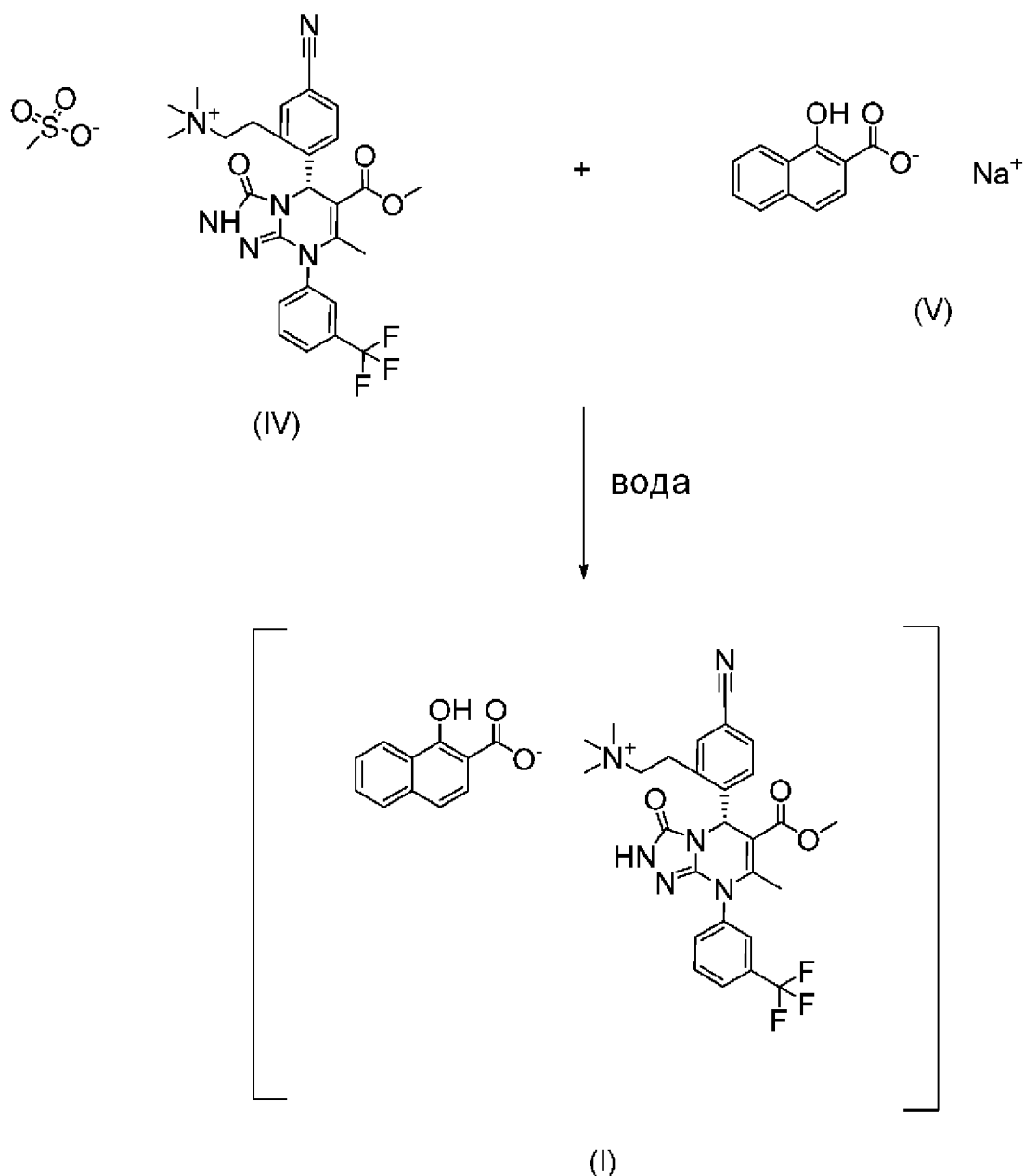
Кристаллическое состояние образца исследовали с помощью порошковой рентгенографии (Empyrean V2.0, Panalytical) с использованием источника излучения Cu (Cu K α λ = 1,5406 Å). Образцы помещали в держатели образцов с нулевым фоном из Si, вращающиеся с временем оборота, равным 4 с. Измерения проводили в режиме отражения, со сканированием 2-тера от 1,5 до 45°, шаг 0,02°, соллеровская щель 0,02 рад, щель расхождения 1/8°, щель против рассеяния 1/4°.

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса (1H NMR)

Все спектры 1H NMR снимали на спектрометре Bruker AVANCE III HD 600 при 600 MHz (частота протонов). Спектрометр снабжен 5 мм зондом TCI INVERSE TRIPLE RESONANCE CRYOPROBE H-C/N-D-0,5-Z ATMA. Зонд с активным экранированием с одноосным Z-градиентом и позволяет проводить одновременную развязку X-ядер, таких как 13C и 15N, а также автоматическую настройку и выравнивание.

Пример 1

(2-{5-Циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмонийксинафоат



(2-{5-Циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмоний метансульфонат (IV) (50 мг; 0,08 ммоль), полученный, как описано в WO 2014/095700, растворяли в воде (2 мл) и при механическом перемешивании добавляли раствор ксинафоата натрия (V) (15 мг, 0,08 ммоль) в воде (1 мл) и получали осадок ксинафоата в виде аморфного твердого вещества. Аморфное твердое вещество дважды промывали с помощью 3 мл воды, затем добавляли 5 мл ацетона и обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин. Осаждалось белое твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме при 25°C и получали 55 мг твердого вещества (95% выход). Стехиометрическое отношение (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмониевый катион : и ксинафоатный анион составляет 1:1 и оно

подтверждено с помощью NMR и XRPD.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ част./млн 2,16 (s, 3 H), 3,21 (s, 9 H), 3,35-3,44 (m, 1 H), 3,51 (s, 3 H), 3,64-3,79 (m, 2 H), 3,93-4,03 (m, 1 H) 6,22 (s, 1 H) 6,91 (d, $J=8,38$ Hz, 1 H), 7,28 (ddd, 1 H), 7,37 (ddd, 1 H) 7,64-7,78 (m, 4 H), 7,79-7,86 (m, 2 H), 7,88-7,98 (m, 2 H), 8,09 (s, 1 H), 8,14 (d, 1 H) 11,26 (s, 1 H)

XRPD: 8,6, 9,9, 10,7, 11,0, 13,0, 15,3, 19,3, 19,7, 23,2, 27,6 \pm 0,2 градуса/2 тета

Растворимость в воде (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмонийметансульфоната (IV)

200 мг (2-{5-Циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмонийметансульфоната (IV) помещали в 1 мл воды при КТ. Визуально наблюдали полное растворение вещества.

Визуальное наблюдение мгновенной растворимости показывало, что метансульфонат формулы (IV) обладал растворимостью, равной >200 мг/мл.

Растворимость в воде (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмонийксинафоата (I)

2 мг (2-{5-Циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмонийксинафоата (I) помещали в 1 мл воды при КТ и разбавляли дополнительным количеством воды до растворения. По данным этого эксперимента ксинафоат обладал растворимостью, равной менее 0,05 мг/мл.

Результаты исследований растворимости приведены в следующей таблице 1.

Таблица 1: Растворимость в воде разных солей

Соль	Растворимость (мг/мл)
Метансульфонат	>200
Ксинафоат	<0,05

Приведенная выше таблица 1 ясно указывает на значительно более высокую растворимость метансульфоната по сравнению с ксинафоатом.

Биологическое исследование

Эффективность разных солей (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмония исследовали в модели *in vivo* поражения легких, вызванного нейтрофилэластазой (HNE) человека.

Кроме того, влияние разных (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмониевых солей на параметры функции легких также исследовали на крысах с помощью системы плетизмографии "голова наружу" для

сопоставления возможных локальных побочных эффектов каждой соли (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмония.

Пример 2.1/сравнительный

Исследование вызванного HNE поражения легких

Самцам крыс Sprague Dawley путем только ингаляции в нос вводили разбавитель (лактозу), (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмонийметансульфонат или (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмонийксинафоат в виде сухого порошка за 3 ч до введения забуференного фосфатом физиологического раствора (PBS) (контрольная группа, животным вводили только PBS) или HNE путем внутритрахеального (i.t.) введения (100 Ед/крыса). Затем через 1 ч после введения PBS или HNE животных умерщвляли и проводили бронхоальвеолярный лаваж (BAL) для оценки вызванного HNE поражения легких, измеренного по концентрации гемоглобина. Образцы жидкого BAL центрифугировали при 800 g в течение 15 мин при 4°C. Надосадочную жидкость собирали и таблетку повторно суспендировали в 3 мл дистиллированной воды. Калибровочную кривую для известных объемов лизированных клеток крови получали из основного раствора лизированных клеток крови. 150 мкл Стандартов и образцов по 2 раза переносили в 96-луточный планшет и измеряли OD при 412 нм.

Эффективность соединения в процентах (оценивали, как ингибирование содержания вызванного HNE гемоглобина в BALF) рассчитывали по следующей формуле:

$$100 - \left[\frac{\text{средняя концентрация гемоглобина для крыс, получавших исследуемое соединение, которым вводили HNE} - \text{средняя концентрация гемоглобина для крыс, получавших разбавитель, которым вводили PBS}}{\text{средняя концентрация гемоглобина для крыс, получавших разбавитель, которым вводили HNE} - \text{средняя концентрация гемоглобина для крыс, получавших разбавитель, которым вводили PBS}} \right] \times 100.$$

Результаты

В этой модели i.t. введение HNE приводило к значительному увеличению содержания гемоглобина в жидком BAL по сравнению с контрольной группой (0 г/дл для контрольной группы и 0,19 г/дл для группы с введением HNE, $p < 0,001$). (2-{5-Циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмонийметансульфонат и -ксинафоат, который вводили путем ингаляции в виде препарата сухого порошка в трех разных дозах (0,03, 0,3 и 0,6 мг/кг для метансульфоната и ксинафоата) приводит к зависимому от дозы ингибированию содержания гемоглобина в жидком BAL. В частности, метансульфонат приводил к ингибированию в диапазоне от 20% при 0,3 мг/кг и 25% при 0,6 мг/кг по сравнению с контролем - использованием разбавителя при введении HNE. Аналогичным образом, ксинафоат вызывал уменьшение содержания

гемоглобина в жидком BAL в диапазоне от 35% при 0,3 мг/кг ($p < 0,05$) и 80% при 0,6 мг/кг ($p < 0,001$) по сравнению с контролем - использованием разбавителя при введении HNE.

Эти данные показывают, что в этой модели две соли (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмония могут ингибировать HNE *in vivo*, и что ксинафоат неожиданно проявляет более значительную активность, чем метансульфонат.

Результаты исследования вызванного HNE поражения легких приведены в следующей таблице 2.

Таблица 2: Ингибирование в процентах разными солями при исследовании вызванного HNE поражения легких, рассчитанное, как определено выше

Соль	Ингибирование, % при 300 мкг/кг	Ингибирование, % при 600 мкг/кг
Метансульфонат	20	25
Ксинафоат	35	80

Приведенная выше таблица 2 показывает, что и ксинафоат, и метансульфонат способны ингибировать HNE *in vivo*. Кроме того, несмотря на меньшую растворимость, ксинафоат проявляет более значительную активность в описанной выше фармакодинамической модели, чем метансульфонат.

Пример 2.2/сравнительный

Исследование с помощью плетизмографии "голова наружу" (HOP)

Самцам крыс Sprague Dawley путем только ингаляции в нос вводили (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмонийметансульфонат (описан в WO 2014/095700), (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмонийксинафоат (I) и (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметилацетатаммоний (который описан в WO 2014/095700), (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметилбромидаммоний (синтез описан в WO 2014/095700) или лактозу (разбавитель), вводимые в виде препаратов сухого порошка. Длительность воздействия аэрозоля равнялась 60 мин. В день введения животных помещали в трубки плетизмографа не менее, чем за 30 мин до введения и дыхательные параметры: частота дыхания, дыхательный объем, и PenH непрерывно регистрировали в течение не менее 30 мин до введения, 60 мин во время введения (воздействие) и 90 мин после введения. Дыхательные параметры регистрировали каждую минуту в течение всех трех с использованием системы LY231, EMMS, Bordon, United Kingdom). Влияние исследуемых соединений на разные параметры функции легких

измеряли в виде изменения в % по сравнению с группой с введением разбавителя (лактозы) и приведено в виде пикового эффекта (т. е. наибольшего наблюдающегося эффекта).

Результаты

Однократное введение путем ингаляции двух доз (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмонийметансульфоната (0,6 и 6 мг/кг) в виде сухого порошка приводило к статистически значимым изменениям всех трех анализируемых дыхательных параметров и эти эффекты наблюдались в основном во время воздействия. В частности, наблюдалось значительное увеличение частоты дыхания по сравнению с крысами, которым давали разбавитель (лактозу) при обеих дозах во время ингаляции с пиковым эффектом, составляющим 32% увеличения при дозе 0,6 мг/кг и максимальным увеличением, составляющим 54%, вызванным дозой в 6 мг/кг. Увеличение частоты дыхания, наблюдающееся при ингаляции (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмонийметансульфоната было связано со значительным уменьшением дыхательного объема, составляющим 35% и 39% (пиковый эффект при дозах 0,6 и 6 мг/кг соответственно) и значительным и зависимым от дозы увеличением PenH примерно в 8 раз для меньшей дозы и в 16 раз для большей дозы по сравнению с группой, получавшей разбавитель.

Аналогичные эффекты наблюдались для (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметилацетатаммония (0,55 и 5,5 мг/кг), который приводил к статистически значимому уменьшению дыхательного объема при ингаляции по сравнению с разбавителем с максимальным уменьшением, составляющим 38% для группы с большей дозой. Это уменьшение дыхательного объема также согласуется со статистически значимым увеличением площади PenH примерно в 8 раз для меньшей дозы и в 20 раз для большей дозы по сравнению с разбавителем и также со значительным увеличением частоты дыхания при ингаляции при меньшей дозе с достижением максимального эффекта, составляющего 59% с разбавителем.

Аналогичным образом, (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметилацетатаммоний, который вводят путем одной ингаляции только в нос по 7 мг/кг приводил к статистически значимому уменьшению дыхательного объема при ингаляции по сравнению с контролем разбавителем с максимальным уменьшением, составляющим 50%. Эта соль также приводила к статистически значимому увеличению частоты дыхания с достижением максимального эффекта, составляющего 51%. Эти изменения были связаны со статистически значимым увеличением площади PenH примерно в 9 раз.

Пиковые эффекты для всех трех (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-

оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмониевых солей наблюдались после ингаляции соединения в течение 20-50 мин и возвращались к исходным значениям сразу после введения.

Напротив, (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмонийксинафоат, вводимый путем одной ингаляции только в нос по 8 и 25 мг/кг в виде сухого порошка, не менял какие-либо параметры функции легких во время или после введения.

Результаты анализа с помощью системы плетизмографии "голова наружу" (НОР) приведены в следующей таблице 3.

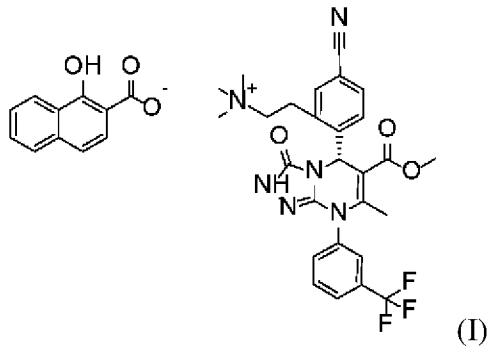
Таблица 3: Уменьшение в процентах дыхательного объема при пиковом эффекте, вызванные разными солями, при анализе с помощью системы плетизмографии "голова наружу" (НОР)

Соль	Уменьшение, % дыхательного объема при наибольше исследованной дозе
Метансульфонат	35-39
Бромид	38
Ацетат	50
Ксинафоат	Отсутствие изменений любых параметров функции легких

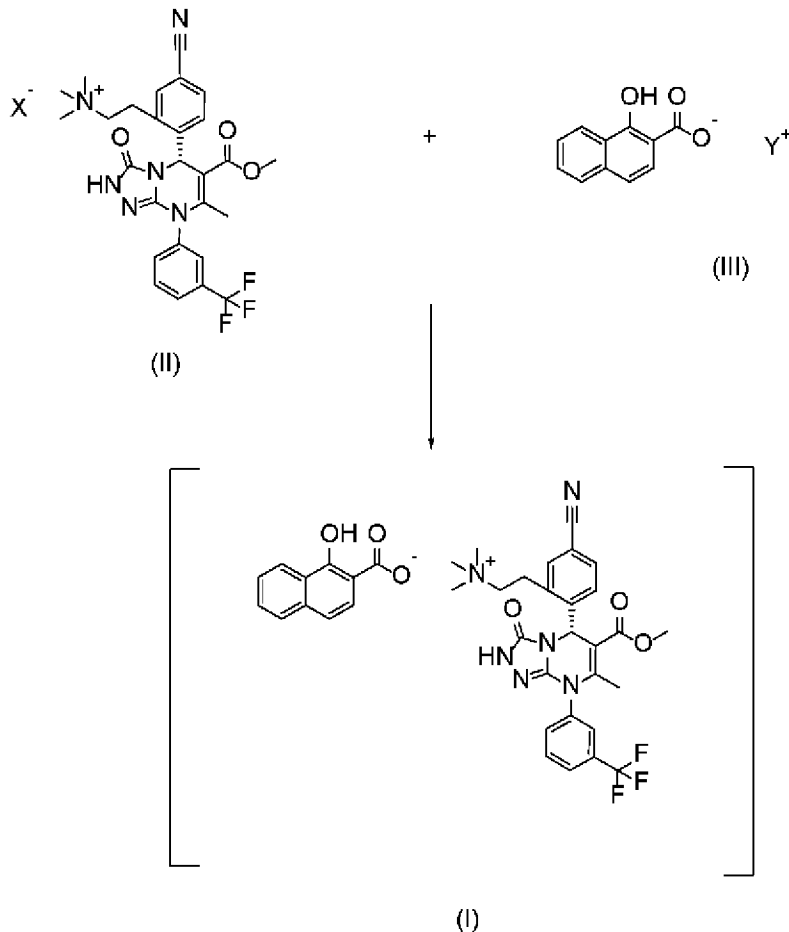
Эти данные показывают, что, в отличие от других солей ксинафоат не влияет на какие-либо параметры функции легких, свидетельствуя о том, что эта соль является особенно подходящей для введения, также с точки зрения переносимости для пациентов и локального профиля побочных эффектов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмонийксинафоат формулы (I)

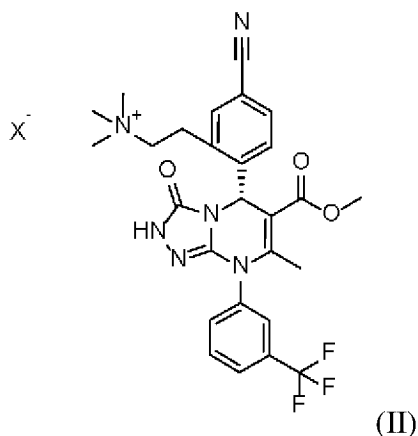


2. Способ получения соединения формулы (I) по п. 1, включающий взаимодействие производного триазолон формулы (II) с ксинафоатом формулы (III)



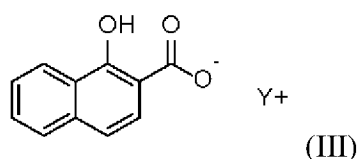
где способ включает стадии:

1) растворение в воде (2-{5-циано-2-[(R)-6-метоксикарбонил-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3,5,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-ил]-фенил}-этил)-триметиламмониевой соли (II)



где X^- означает органический или неорганический анион

2) добавление раствора ксинафоата формулы (III)



где Y^+ означает катион щелочного или щелочноземельного металла.

3. Способ по п. 2, который включает стадию 3) промывки продукта, полученного на стадиях 1) и 2), одним или большим количеством водных или органических растворителей.

4. Способ по п.п. 1-3, где X^- означает бромид, метансульфонат или ацетат.

5. Способ по п.п. 1-4, где Y^+ означает натрий или калий.

6. Кристаллическая форма соединения формулы (I), где указанная кристаллическая форма характеризуется по меньшей мере одним из следующих пиков XRPD: 8,6, 9,9 и 23,2 $\pm 0,2$ градуса/2 тета [излучение Cu K α ($\lambda=1,5406 \text{ \AA}$)].

7. Кристаллическая форма по п.п. 6, характеризующаяся следующими пиками XRPD: 8,6, 9,9, 10,7, 11,0 и 23,2 $\pm 0,2$ градуса/2 тета [излучение Cu K α ($\lambda=1,5406 \text{ \AA}$)].

8. Кристаллическая форма соединения формулы (I) по п.п. 6 и 7, характеризующаяся следующими пиками XRPD: 8,6, 9,9, 10,7, 11,0, 13,0, 15,3, 19,3, 19,7, 23,2 и 27,6 $\pm 0,2$ градуса/2 тета [излучение Cu K α ($\lambda=1,5406 \text{ \AA}$)].

9. Кристаллическая форма соединения формулы (I), полученная способом по п. 3-5.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) и один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей и/или инертных наполнителей.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму соединения формулы (I) и один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей и/или инертных наполнителей.

12. Фармацевтическая композиция по п. 10 или 11, приготовленная в виде сухого порошка.

13. Соединение формулы (I) или кристаллическая форма по п. 6, 7 или 8 для

применения в качестве лекарственного средства.

14. Соединение формулы (I) или кристаллическая форма по п. 6, 7 или 8 для применения для предупреждения и/или лечения воспалительного или обструктивного респираторного заболевания.

15. Соединение формулы (I) или кристаллическая форма по п. 6, 7 или 8 для применения по п. 13, где воспалительные или обструктивные респираторные заболевания выбраны из группы, состоящей следующих: астма, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), бронхоэктаз, хронический бронхит, фиброз легких, идиопатический фиброз легких, пневмония, острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), эмфизема легких, вызванная курением эмфизема и муковисцидоз.

16. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 10-12, для применения для предупреждения и/или лечения воспалительного или обструктивного респираторного заболевания.

17. Фармацевтическая композиция для применения по п. 16, где воспалительные или обструктивные респираторные заболевания выбраны из группы, состоящей следующих: астма, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), бронхоэктаз, хронический бронхит, фиброз легких, идиопатический фиброз легких, пневмония, острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), эмфизема легких, вызванная курением эмфизема и муковисцидоз.

По доверенности

