



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2342198 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 35/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.08.05
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.04.03
(86)	Europeisk søknadsnr	09792531.7
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.09.15
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.07.13
(30)	Prioritet	2008.09.17, US, 97580 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH-Sveits
(72)	Oppfinner	BAJWA, Joginder Singh, 50 Linwood Avenue, Elmwood ParkNew Jersey 07407, US-USA DE LA CRUZ, Marilyn, 27 Porsche Drive, MatawanNew Jersey 07747, US-USA DODD, Stephanie Kay, 83 Pleasant Street, AyerMassachusetts 01432, US-USA WAYKOLE, Liladhar Murlidhar, 11 Putters Road, SuccasunnaNew Jersey 07876, US-USA WU, Raeann, 2423 Rachel Terrace, Pine BrookNew Jersey 07058, US-USA
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Difosfatsalt av N-[6-(cis-2,6-dimetylmorfolin-4-yl)pyridin-3-yl]-2-metyl-4'-(trifluormetoksy)[1,1'-bifenyl]-3-karboksamid
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-2007/131201

DIFOSFATSALT AV N-[6-*CIS*-2,6-DIMETYLMORFOLIN-4-YL)PYRIDIN-3-YL]-2-METYL-4'-(TRIFLUORMETOKSY)[1,1'-BIFENYL]-3-KARBOKSAMID

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

5

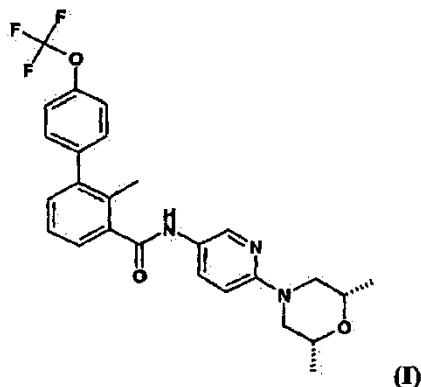
Oppfinnelsens område

Denne oppfinnelsen vedrører et difosfatsalt av N-[6-(*cis*-2,6-dimetylmorfolin-4-yl)pyridin-3-yl]-2-metyl-4'-(trifluormetoksy)[1,1'-bifenyl]-3-karboksamid, så vel som et farmasøytisk preparat som omfatter dette saltet. Fremgangsmåter for behandling som benytter dette saltet er også beskrevet.

10

Beslektet bakgrunnsmateriale

15 Forbindelsen N-[6-(*cis*-2,6-dimetylmorfolin-4-yl)pyridin-3-yl]-2-metyl-4'-(trifluormetoksy)[1,1'-bifenyl]-3-karboksamid har formelen (I):



20 som beskrevet i WO 2007/131201. Verdifulle egenskaper tilskrives denne forbindelsen; således kan den for eksempel benyttes for å modulere aktiviteten til Hh-signalveien (hedgehog signaling pathway) som er nyttig ved terapi av sykdommer som responderer på modulering av aktiviteten til Hh-signalveien. WO 2007/131201 beskriver ingen spesifikke salter eller salhydrater eller

25 solvater av N-[6-(*cis*-2,6-dimetylmorfolin-4-yl)pyridin-3-yl]-2-metyl-4'-(trifluormetoksy)[1,1'-bifenyl]-3-karboksamid.

Det er funnet at saltformen ifølge foreliggende oppfinnelse viser at i tillegg til gode fysiokjemiske egenskaper, kan salter ha høy permeabilitet og høy biotilgjengelighet.

5 KORT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Oppfinnelsen er rettet på difosfatsaltet av N-[6-(*cis*-2,6-dimetylmorfolin-4-yl)pyridin-3-yl]-2-metyl-4'-(trifluormetoksy)[1,1'-bifenyl]-3-karboksamid.

10 Den foreliggende oppfinnelsen er rettet på et difosfatsalt av N-[6-(*cis*-2,6-dimetylmorfolin-4-yl)pyridin-3-yl]-2-metyl-4'-(trifluormetoksy)[1,1'-bifenyl]-3-karboksamid for bruk som et medikament og for bruk ved behandling av en sykdom som responderer på modulering av aktiviteten til Hh-signalveien.

15 Den foreliggende oppfinnelsen er også rettet på et difosfatsalt av N-[6-(*cis*-2,6-dimetylmorfolin-4-yl)pyridin-3-yl]-2-metyl-4'-(trifluormetoksy)[1,1'-bifenyl]-3-karboksamid for bruk ved behandling av karsinom, svulster i det sentrale og perifere nervesystemet, svulster av mesenkymal opprinnelse og andre svulster; og for hemming av veksten og proliferasjon av bloddannende svulster av lymfoid
20 avstamning.

Den foreliggende oppfinnelsen er også rettet på et difosfatsalt av N-[6-(*cis*-2,6-dimetylmorfolin-4-yl)pyridin-3-yl]-2-metyl-4'-(trifluormetoksy)[1,1'-bifenyl]-3-karboksamid i krystallinsk form med en DSC-overgangstemperatur på 213 °C og
25 et difosfatsalt av N-[6-(*cis*-2,6-dimetylmorfolin-4-yl)pyridin-3-yl]-2-metyl-4'-(trifluormetoksy)[1,1'-bifenyl]-3-karboksamid i krystallinsk form kjennetegnet ved røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret i Figur 1.

Oppfinnelsen er videre rettet på farmasøytiske preparater som omfatter:

30 (a) en terapeutisk effektiv mengde av et difosfatsalt av N-[6-(*cis*-2,6-dimetylmorfolin-4-yl)pyridin-3-yl]-2-metyl-4'-(trifluormetoksy)[1,1'-bifenyl]-3-karboksamid; og

(b) minst én farmasøytisk akseptabel bærer, fortynningsmiddel, bindemiddel eller eksipiens.

35

Den foreliggende beskrivelsen beskriver også en fremgangsmåte for å behandle en sykdom som responderer på modulering av aktiviteten til Hh-signalveien som omfatter trinnet med å administrere en effektiv mengde av et difosfatsalt av N-[6-(*cis*-2,6-dimetylmorfolin-4-yl)pyridin-3-yl]-2-metyl-4'-(trifluormetoksy)[1,1'-bifenyl]-3-karboskamid til et individ som har behov for slik behandling.

KORT BESKRIVELSE AV TEGNINGENE

Figur 1 viser røntgendiffraksjonsmønstret til N-[6-(*cis*-2,6-dimetylmorfolin-4-yl)pyridin-3-yl]-2-metyl-4'-(trifluormetoksy)[1,1'-bifenyl]-3-karboskamid-difosfatsalt.

Figur 2 viser røntgendiffraksjonsmønstret til N-[6-(*cis*-2,6-dimetylmorfolin-4-yl)pyridin-3-yl]-2-metyl-4'-(trifluormetoksy)[1,1'-bifenyl]-3-karboskamid-monosulfatsalt.

Figur 3 viser røntgendiffraksjonsmønstret til N-[6-(*cis*-2,6-dimetylmorfolin-4-yl)pyridin-3-yl]-2-metyl-4'-(trifluormetoksy)[1,1'-bifenyl]-3-karboskamid-monohydrokloridsalt.

DETAJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Slik det her er benyttet viser "salt" til en forbindelse fremstilt ved reaksjon av et organisk syre- eller basemedikament med et farmasøytisk akseptabelt mineral eller organisk syre eller base; slik det her er benyttet inkluderer "salt" hydrater or solvater av salter fremstilt ifølge denne oppfinnelsen. Eksempler på farmasøytisk akseptable mineraler eller organiske syrer eller baser er opplistet i tabell 1-8 i "Handbook of Pharmaceutical Salts", P.H. Stahl og C.G. Wermuth (red.), VHCA, Zurich 2002, s. 334-345. I særdeleshet inkluderer salter, men er ikke begrenset til, hydroklorid-, fosfat-, sulfat-, mesylat-, esylat- og besylatsaltformer. Slik det her er benyttet viser "polymorf" til en distinkt "krystallmodifikasjon" eller "polymorf form" eller "krystallinsk form", som skiller seg fra andre når det gjelder røntgendiffraksjonsmønster, fysiokjemiske og/eller farmakokinetiske egenskaper og termodynamisk stabilitet.

En utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelsen er rettet på difosfatsalt av N-[6-(*cis*-2,6-dimetylmorfolin-4-yl)pyridin-3-yl]-2-metyl-4'-(trifluormetoksy)[1,1'-bifenyl]-3-karboskamid.

- 5 Den foreliggende oppfinnelsen kan benyttes for behandling av karsinom inkludert det for blære (inkludert akselerert og metastatisk blærekreft), bryst, tykktarm (inkludert kolorektalkreft), nyre, lever, lunge (inkludert småcellet og ikke-småcellet lungekreft og lunge-adenokarsinom), ovarie, prostata, testikler, urinveier, lymfekarsystem, rektum, strupehode, bukspyttkjertel (inkludert
- 10 eksokrin og endokrin bukspyttkjertelkarsinom), spiserør, mage, galleblære, livmorhals, skjoldbruskkjertel og hud (inkludert skiveepitelkarsinom); svulster i det sentrale og perifere nervesystem inkludert astrocytom, neuroblastom, hjernesvulst, medulloblastom og schwannom; svulster av mesenkymal opprinnelse inkludert fibrosarkom, rabdomyosarkom og osteosarkom; og andre
- 15 svulster inkludert melanom, Merkelcellekarsinom, xeroderma pigmentosum, keratoakantom, seminom, tyreoid follikulær kreft og teratokarsinom. Den foreliggende oppfinnelsen kan også benyttes for behandling mastocytose, kimcellesvulster, pediatriske sarkomer og andre krefttyper.
- 20 Den foreliggende oppfinnelsen er også nyttig for inhibering av vekst og proliferasjon av bloddannende svulster av lymfoid avstamning slik som leukemi, inkludert akutt lymfocytt leukemi (ALL), akutt lymfoblast leukemi, B-cellelymfom, T-cellelymfom, Hodgkins lymfom, ikke-Hodgkins lymfom, hårcellelymfom, histiocyttlymfom og Burkitts lymfom; og bloddannende svulster
- 25 av myeloid avstamning inkludert akutte og kroniske myeloid leukemier (CML), myelodysplastisk syndrom, myeloid leukemi og promyelocytisk leukemi.

Eksempel 1

30 Fremstilling av difosfatsaltet

- Til en 250 mL, tre-halset reaksjonskolbe ble 7,0 g (0,0144 mol) 2-metyl-4'-trifluormetoksy-bifenyl-3-karboksytsyre [6-(*cis*-2,6-dimetyl-morfolin-4-yl)-pyridin-3-yl]-amid fri base og acetonitril (178,5 mL, HPLC-kvalitet) tilsatt under
- 35 nitrogen. Suspensjonen ble varmet til 58 °C under nitrogen i 20 minutter for å oppnå en klar løsning. Til reaksjonsløsningen ble 3,403 g 85 % fosforsyre i vann

(2 ekvivalenter) tilsatt i løpet av 18 minutter. I løpet av 5 minutter av fosforsyretilsetningen felles N-[6-(*cis*-2,6-dimetylmorfolin-4-yl)pyridin-3-yl]-2-metyl-4'-(trifluormetoksy)[1,1'-bifenyl]-3-karboksamid difosfat ut. Den hvite slurryen ble rørt og avkjølt til romtemperatur i løpet av 100 minutter. Slurryen ble deretter avkjølt til 0 ± 5 °C i løpet av 5 minutter og rørt i 1 time. Blandingen ble filtrert med sug og fast stoff ble vasket med acetonitril (3 x 9.4 mL). Medikamentsubstansen ble tørket under vakuum ved 50 °C i 16 timer for å oppnå 9,63 g av fosfatsaltet (utbytte: 98 %).

10 Referanseeksempel 2

Fremstilling av monosulfatsaltet

Til en 100 mL, tre-halset reaksjonskolbe ble det fylt 3,0 g (6,8 mmol) N-[6-(*cis*-2,6-dimetylmorfolin-4-yl)pyridin-3-yl]-2-metyl-4'-(trifluormetoksy)[1,1'-bifenyl]-3-karboksamid fri base og acetonitril (35 mL, HPLC-kvalitet) under nitrogen. Suspensjonen ble varmet til 50 °C under nitrogen i løpet av 30 minutter for å oppnå en klar løsning. Til blandingen ble det tilsatt 1,5 mL 6 M svovelsyre (1,5 ekvivalenter) i løpet av 10 minutter. Blandingen ble rørt ved 50 °C i 3 timer og fikk avkjøles til 25 °C i løpet av 25 minutter. I løpet av 5 minutter kom de faste stoffene ut. Slurryen ble rørt ved 25 °C i 16 timer. Blandingen ble filtrert med sug og fast stoff ble vasket med acetonitril (10 mL). Medikamentsubstansen ble tørket under vakuum ved 55 °C i 16 timer for å oppnå 3,0 g sulfatsalt (utbytte: 83 %).

25 Referanseeksempel 3

Fremstilling av monohydrokloridsaltet

Til en 100 mL, tre-halset reaksjonskolbe ble det fylt 3,0 g (6,18 mmol) N-[6-(*cis*-2,6-dimetylmorfolin-4-yl)pyridin-3-yl]-2-metyl-4'-(trifluormetoksy)[1,1'-bifenyl]-3-karboksamid fri base og aceton (25 mL, HPLC-kvalitet) under nitrogen. Suspensjonen ble rørt ved 25 °C under nitrogen i 30 minutter for å oppnå en klar løsning. Til blandingen ble det tilsatt 1,5 mL 6 M saltsyre (1,5 ekvivalenter) i løpet av 10 minutter. I løpet av 5 minutter kom de faste stoffene

ut. Slurrien ble rørt ved 25 °C i 16 timer. Blandingen ble filtrert med sug og fast stoff ble vasket med aceton (10 mL). Medikamentsubstansen ble tørket under vakuum ved 55 °C i 16 timer for å oppnå 3,0 g av hydrogenkloridsaltet (utbytte: 93 %).

5

Eksempel 4

Tabell 1 nedenfor viser stabilitet målt ved nedbrytningsprodukter (eller analyse) og synlig farge. Nedbrytningsprodukter (NP) er analysert med HPLC (metode, se Tabell 3). De er beregnet som areal-% produkter. Sammensetninger av blandingene i masse-% er som følger. Blanding 1: Laktose 200 mesh / maisstivelse modifisert 1500 LM / Aerosil 200 / Magnesiumstearat 78.5:20:0.5:1 (m/m/m/m). Blanding 2: Mannitol / Avicel PH 102 / Cutina HR (57:38:5) (m/m/m).

10

15

Tabell 1

	Saltform					
	Fosfat, di		Sulfat, mono		Hydroklorid, mono	
	NP	farge	NP	farge	NP	farge
Forsøksbetingelser	[%]		[%]		[%]	
Ubelastet medikamentsubstans						
Bulk	1,02	-	0,42	-	0,30	-
0,2 % løsninger eller suspensjoner, 2 uker 50 °C						
pH 1	0,99	A↓	-	-	-	-
pH 3	1,07	A↓	-	-	-	-
pH 5	1,04	A↓	-	-	-	-
pH 7	1,06	A↓	-	-	-	-
pH 9	1,05	A↓	-	-	-	-
pH 11	1,03	A↓	-	-	-	-
Vann	1,07	A↓	0,41	A↓	0,31	A↓
Metanol	1,02	A*	0,68	A*	2,06	A*

	Saltform					
	Fosfat, di		Sulfat, mono		Hydroklorid, mono	
	NP	farge	NP	farge	NP	farge
Forsøksbetingelser	[%]		[%]		[%]	
Ubelastet medikamentsubstans						
Acetonitril	1,93	A*	0,44	A*	0,38	A*
Acetonitril/Vann (50:50)	1,10	A*	0,80	A*	1,72	A*
2% (eller 5%) løsninger eller suspensjoner, 1 dag romtemperatur						
0,5% CMC	-	A↓	0,45	A↓	0,33	A↓
HPMC Cellulose 4000 0,5%	1,04	A↓	0,47	A↓	0,32	A↓
Tween 80, 0,8%	1,07	A↓	0,43	A↓	0,31	A↓
Fast tilstand, 2 uker 50 °C, tett beholder						
Bulk (HPLC)	1,03	A	0,40	A	0,31	A
Bulk (XRPD)	Ingen endr.	-	Ingen endr.	-	Ingen endring	-
Fast tilstand, 2 uker 80 °C, tett beholder						
Bulk (HPLC)	1,06	A	0,43	A	0,35	A
Bulk (DSC)	Ingen endr.	-	Ingen endr.	-	Ingen endring	-
2 uker 50 °C, tett beholder						
1% i blanding 1	0,96	A	0,41	A	0,27	A
1% i blanding 2	1,11	A	0,44	A	0,39	A
Fast tilstand, 2 uker 50 °C / 75% relativ fuktighet						
Bulk (HPLC)	0,96	A	0,42	A	0,29	A
Bulk (XRPD)	Svak endr. *	-	Ingen endr.	-	Ingen endring	-

Fast tilstand, 2 uker 80 °C / 75% relativ fuktighet						
Bulk (HPLC)	1,02	A	1,34	A	0,35	A
Bulk (XRPD)	Endr. **	-	Ingen endr.	-	Ingen endring	-
2 uker 50 °C / 75% relativ fuktighet						
1 % i blanding 1	1,59	A	0,70	A	2,85	A
1% i blanding 2	1,01	A	0,41	A	0,31	A
Xenon-lys (omtrent 1200 kLux)						
Bulk (HPLC)	1,35	A	1,1	A	1,46	B
Bulk (XRPD)	Ingen endr.	-	Ingen endr.	-	Ingen endring	-
Bulkkorrosivitet						
2 dager 80% relative fuktighet med rustfri stålprøve	Ingen synlig endring på overflaten av den rustfrie stålprøven		Ingen synlig endring på overflaten av den rustfrie stålprøven		Ingen synlig endring på overflaten av den rustfrie stålprøven	

* Det er en ny topp i XRPD-mønstret sammenlignet med det ubelastede difosfatet.

** XRPD-mønstret er liknende med det for fosfat, fremdeles med én ekstra topp.

↓ Suspensjon

* Klar løsning etter belastningsforsøk

- Forsøk ikke utført

A Ingen fargeforandring

B Svak misfarging

C Middels misfarging

D Sterk misfarging

Eksempel 5

5 Tabell 2 nedenfor viser kjemiske og fysiokjemiske karakteristika.

Tabell 2

	Saltform					
Parameter	Fostat, di		Sulfat, mono		Hydroklorid, mono	
Elementæranalyse	beregnet	funnet	beregnet	funnet	beregnet	funnet
% C	45,82	46,06	53,51	53,28	59,83	60,11
% H	4,73	5	4,84	4,91	5,21	5,06
% F	8,36	8,35	9,77	9,44	10,92	10,69
% N	6,17	6,08	7,2	7,08	8,05	7,88
% O	25,82	25,29	19,19	20,29	9,2	9,93
% P	9,09	9,22				
% S			5,49	5,68		
% Cl					6,79	6,33
DSC-Renhet						
Oppvarmings- hastighet 10 °C/min	Ikke tilgjengelig		Ikke tilgjengelig		Ikke tilgjengelig	
HPLC-Renhet (f.eks. areal-%)						
	1,02		0,42		0,30	
Smeltepunkt (DSC)						
Oppvarmings- hastighet [°C /min]	10		10		10	
Smelteentalpi (J/g)	Ikke tilgjengelig		Ikke tilgjengelig		Ikke tilgjengelig	
pH i 1% løsning eller suspensjon						
I vann	2,02		1,45		1,69	
Oppløselighet (omtrent ved 25 °C, mg/ml)						
0,1N HCL	0,004 (Slutt-pH 1,04)		0,003 (Slutt-pH 1,09)		0,002 (Slutt-pH 1,02)	

	Saltform		
Parameter	Fosfat, di	Sulfat, mono	Hydroklorid, mono
Fosfatbuffer, pH 6,8	0,001 (Slutt-pH 2,86)	0,002 (Slutt-pH 1,82)	0,000 (Slutt-pH 5,93)
Vann	0,009 (Slutt-pH 1,94)	0,007 (Slutt-pH 1,26)	0,005 (Slutt-pH 1,67)
Metanol	>40	24,4	>40
Etanol	19,7	19,7	56,4
2-Propanol	14,3	4	10,3
Aceton	2,8	1,7	3,2
Etylacetat	0,3	0,09	2,5
Acetonitril	0,4	1,4	4,1
Termogravimetri (vekttap i %)			
Oppvarmingshastighet 10 °C/min (%)	0,19% ved 150°C	1,89% ved 150°C	0,48% ved 150°C
Gjenværende løsningsmidler (%)			
	Heptan: 0,0001463, Acetonitril,	Acetonitril: 0,419087, Vann: 1,36	Aceton: 0,0002356, Vann: 0,4
Indre oppløsningshastighet (mg min⁻¹ cm⁻²)			
HCl 0,1N	-	-	-
Vann	-	-	-
Vann + Surfactant (SDS)	-	-	-
NMR	Kjemisk skift endret	Kjemisk skift endret	Kjemisk skift endret

* Forsøk på å måle indre oppløsningshastighet var ikke vellykkede på grunn av lav løselighet.

Eksempel 6

Tabell 3 nedenfor viser morfiske egenskaper.

Tabell 3

Parameter	Saltform					
	Fosfat, di		Sulfat, mono		Hydroklorid, mono	
Termiske egenskaper						
Som sådan						
- DSC	213 °C		Ikke tilgjengelig		Ikke tilgjengelig	
- XRPD (krystallinitet)	Krystallinsk		Krystallinsk		Krystallinsk	
Etter oppvarming og avkjøling						
- DSC	Ikke tilgjengelig		Ikke tilgjengelig		Ikke tilgjengelig	
- XRPD	Ikke tilgjengelig		Ikke tilgjengelig		Ikke tilgjengelig	
Hygroskopisitet						
Som sådan	0,19 ved 150°C		1.89 ved 150°C		0.48 ved 150°C	
- Tap ved tørking med TGA (%)						
DVS						
Relativ fuktighet (%)	Sorp. Vekt-% endr.	Desorp. Vekt-% endr.	Sorp. Vekt-% endr.	Desorp. Vekt-% endr.	Sorp. Vekt-% endr.	Desorp. Vekt-% endr.
0,0	0,000	-0,038	0,000	1,007	-0,0001	-0,0114
25,0	0,059	0,136	1,232	1,256	0,3334	0,3799
50,0	0,149	0,341	1,455	1,495	0,4660	0,4932
75,0	0,270	1,268	1,634	1,716	0,5753	0,6069

Relativ fuktighet (%)	Sorp. Vekt- % endr.	Desorp. Vekt-% endr.	Sorp. Vekt- % endr.	Desorp. Vekt-% endr.	Sorp. Vekt-% endr.	Desorp. Vekt-% endr.
85,0	0,400	1,828	1,835		0,6525	0,6817
95,0	3,420	3,420	2,330	2,330	0,8784	0,8784
- XRPD etter DVS-test	Ingen endring		Ingen endring		Ingen endring	
Krystallmodifikasjon etter 72 timers vibrering						
	DSC/XRPD/TG		DSC/XRPD/TG		DSC/XRPD/TG	
Vann	XRPD-mønster endret, forskjellig fra fri base. Slutt-pH 1,94		Dissosiert til fri base. Slutt-pH 1,26		Dissosiert til fri base. Slutt-pH 1,94	
pH 6,8 buffer	XRPD-mønster endret, forskjellig fra fri base. Slutt-pH 2,86		Dissosiert til fri base. Slutt-pH 1,82		Ingen formendring. Slutt-pH 5,93	
pH 3 buffer	XRPD-mønster endret, forskjellig fra fri base. Slutt-pH 2,15		Dissosiert til fri base. Slutt-pH 2,00		Dissosiert til fri base. Slutt-pH 2,89	
0,1N HCl-løsning	XRPD-mønster endret, forskjellig fra fri base.		XRPD-mønster endret, forskjellig fra fri base.		XRPD-mønster endret, forskjellig fra fri base.	
Metanol	-		J, krystallinsk til krystallinsk		-	

Etanol	XRPD-mønster endret, dårligere krystallinitet enn originalen.	N, ingen formendring	N, ingen formendring
Isopropanol	N, ingen formendring	N, ingen formendring	N, ingen formendring
Etylacetat	N, ingen formendring	N, ingen formendring	N, ingen formendring
Aceton	N, ingen formendring	J, krystallinsk til krystallinsk	N, ingen formendring
Acetonitril	N, ingen formendring	N, ingen formendring	N, ingen formendring
Effekt av knusing			
	Ingen endring i XRPD	Ingen endring i XRPD	Ingen endring i XRPD
Effekt av kompresjon			
	Ingen endring i XRPD	Ingen endring i XRPD	Ingen endring i XRPD

N - nei, J - ja

Eksempel 7

5

Rotte-TK-data av N-[6-(*cis*-2,6-dimetylmorfolin-4-yl)pyridin-3-yl]-2-metyl-4'-(trifluormetoksy)[1,1'-bifenyl]-3-karboksamid-difosfat dosert som en suspensjon, med en 10-ganger økning i dose, viste en 3,1-ganger økning i eksponering fra 10 til 100 mpk. Intersubjekteksponeringen er litt variable, spesielt ved høy dose (100 mpk). Se Tabell 4.

10

15

Tabell 4

Dose (mg/kg)	Rotte	AUC ₀₋₂₄ (ng*t/mL)	AUC ₀₋₂₄ /dose (ng*t/mL)/ (mg/kg/dag)	C _{maks} (ng/mL)	C _{maks} /dose (ng/mL)/ (mg/kg/dag)	t _{maks} (h)
10	001	43300	4330	2820	282	8.00
	002	52800	5280	3160	316	8.00
	003	49400	4940	3100	310	4.00
100	004	232000	2320	14800	148	8.00
	005	96800	968	4520	45.2	8.00
	006	131000	1310	7490	74.9	8.00

Eksempel 8

- 5 En suspensjonsformulering av den frie formen og difosfatet av N-[6-(*cis*-2,6-dimetylmorfolin-4-yl)pyridin-3-yl]-2-metyl-4'-(trifluormetoksy)[1,1'-bifenyl]-3-karboksamid blir dosert til rotte ved henholdsvis 3 mpk og 2.1 mpk. Det ble funnet at difosfatsaltet ga en stor økning i eksponering (16-ganger økning) sammenliknet med den frie formen som vist i Tabell 5.

10

Tabell 5

PK Parameter	2,1 mg/kg PO dose i suspensjon		3,0 mg/kg PO dose i suspensjon		IV 3 mg/kg**	
	Difosfatsalt		Fri base *		Fri base	
	Middelverdi	SD	Middelverdi	SD	Middelverdi	SD
AUC _{siste} (nM*t)	5747	1395	510	153	17500	n=2
AUC _{siste} /dose (nM*t)/mg/kg	2737	664	170	51	5830	n=2
AUC _{inf} (nM*t)	5917	1451	512	140	17500	n=2
AUC _{inf} /dose(nM*t)/mg/kg	2818	691	171	46,7	5840	n=2
C ₀ /C _{maks} (nM)	947	167	237	76,3	6108	n=2

PK Parameter	2,1 mg/kg PO dose i suspensjon		3,0 mg/kg PO dose i suspensjon		IV 3 mg/kg**	
	Difosfatsalt		Fri base *		Fri base	
	Middelverdi	SD	Middelverdi	SD	Middelverdi	SD
C _{maks} /dose (nM/mg/kg)	451	79,3	78,9	25,4		
T _{maks} (t)	2,00	0,00	0,500	0,00		
%F	48%		3%			

Eksempel 9

5 Detaljer om metodelære, instrumenter og standarder som er benyttet i Eksempel 4-5

1 pH-verdi

10 pH ble bestemt ved å overføre omtrent 10 mg N-[6-(*cis*-2,6-dimetylmorfolin-4-yl)pyridin-3-yl]-2-metyl-4'-(trifluormetoksy)[1,1'-bifenyl]-3-karboksamidsalt til et 20 mL medisinglass og tilsetning av 10 mL av den tilsvarende buffer eller vann. Løsningene ble rørt kontinuerlig mens pH ble målt.

2 Bestemmelse av omtrentlig oppløselighet

15

Overskudd av salter ble holdt i likevekt i løsningsmidler i 1 dag ved $25 \pm 0,5$ °C. Slurryer ble filtrert og filtratet tatt vare på for HPLC-oppløselighetbestemmelse.

3 Hygroskopisitet

20

Sorpsjons-/desorpsjonisotermer: Instrument, Overflatemålingssystem DVS-1 temperatur ved $25 \pm 0,5$ °C.

4 Polymorfiatferd

Slurryer av N-[6-(*cis*-2,6-dimetylmorfolin-4-yl)pyridin-3-yl]-2-metyl-4'-(trifluormetoksy)[1,1'-bifenyl]-3-karboxamidsalter ble rørt ved høy hastighet i 24 timer ved $25 \pm 0,5$ °C. Slurryene ble filtrert og faststoffer samlet opp for XRPD-analyser.

5 HPLC-Metode

Kolonne: Symmetri C18, 3.5 mikrometer partikkeldiameter, 4.6 x 75mm (Waters)

Kolonnetemperatur: 35 grader

Strømningshastighet: 1 mL/min

Mobil fase: A = 0,1 % TFA i vann, og B = acetonitril

Gradienttabell vist nedenfor i Tabell 6:

Tabell 6

	Tid (min)	Strømning (mL/min)	%A	%B
1		1,00	85	15
2	10	1,00	15	85
3	10,5	1,00	15	85
4	10,6	1,00	85	15

Stabilitetprøvefremstilling for HPLC analyse:

Til fosfat i pH 1 bufferløsning ble acetonitril tilsatt for å fortynne 0,2%-slurryen til 0,1% løsning. Til fosfat i resten av bufferløsningene ble tetrahydrofuran tilsatt for å fortynne 0,2%-slurryen til 0,1% klar løsning. Til salter i vann ble acetonitril tilsatt for å fortynne 0,2%-slurryen til 0,1% klar løsning. Til salter i metanol, acetonitril eller acetonitril/vann (50:50, volum/volum), ble det tilsvarende løsningsmidlet eller løsningsmiddleblandingen tilsatt for å fortynne 0,2%-slurryen til 0,1% klar løsning. Til salter i 0,5% CMC, HPMC cellulose 4000 0,5%, eller Tween 80, 0,8% ble tetrahydrofuran og vann tilsatt for å fortynne 2%-

slurrien til 0,1% klar løsning og for å oppnå tetrahydrofuran/vann 50:50 (volum/volum). Til bulkstabilitetsprøver (inkludert prøvene i eksipientsblandinger) ble acetonitril/vann (80:20, volum/volum) tilsatt for å lage en 0,1% klar løsning.

5 Eksempel 10

10 Sulfatsaltet og difosfatsaltet av N-[6-(*cis*-2,6-dimetylmorfolin-4-yl)pyridin-3-yl]-2-metyl-4'-(trifluormetoksy)[1,1'-bifenyl]-3-karboksamid (Forbindelse A i Tabell 7 nedenfor) er dosert som en suspensjon med 1 mg/mL i 0,5% metylcellulose/0,5% Tween, 80 med et doseringsvolum på 10 mL/kg til Wistar-rotter. Difosfatsaltet ble funnet å gi 1,6x mer eksponering med hensyn på AUC (0-24 timer) ng*t/mL sammenliknet med sulfatsaltet. Resultater er vist nedenfor i Tabell 7.

15 Tabell 7

Forbindelse	Dose (mg/kg)	Rotte	AUC ₀₋₂₄ (ng*t/mL)	AUC ₀₋₂₄ /dose (ng*t/mL) / (mg/kg/dag)	C _{maks} (ng/mL)	C _{maks} /Dose (ng/mL)/(mg/kg/dag)	t _{maks} (t)
Forb.A Sulfat	10	1b	25900	2590	1900	190	4
		2b	28700	2870	1860	190	2
		3b	36200	3620	3580	360	1
Forb.A Difosfat	10	001	43300	4330	2820	282	8
		002	52800	5280	3160	316	8
		003	49400	4940	3100	310	4

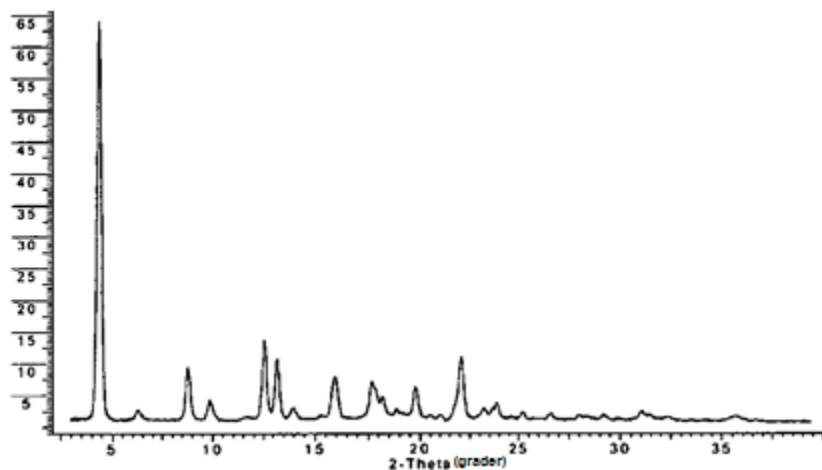
20 Som vist i Tabell 7, er middelverdien av t_{maks} for sulfatsalt kortere (2,3 timer) kontra difosfatsalt (6,7 timer). Middelverdien av C_{maks} /dose for fosfat er 303 og for sulfat er den 244. Middelverdien av AUC/dose for fosfat er 4850 og for sulfat er den 3030. Samlet viste sulfatsaltet mindre eksponering *in vivo* (omtrent 40 % mindre) enn difosfatsaltet.

Patentkrav

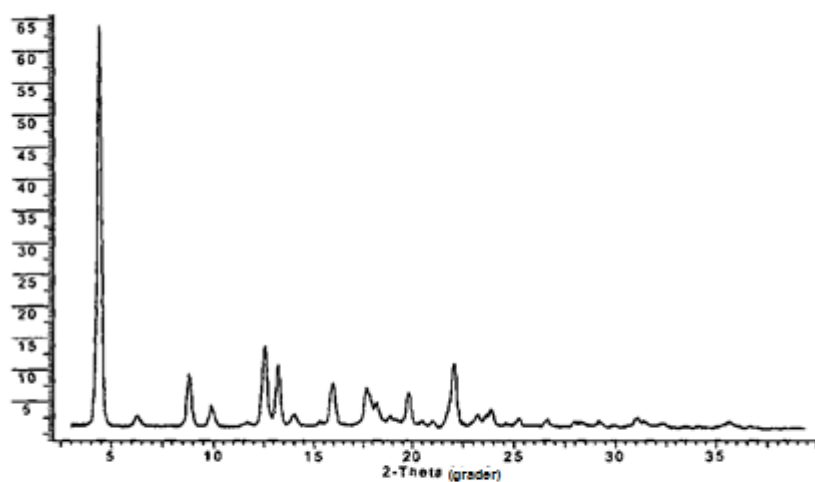
1. Difosfatsalt av N-[6-(*cis*-2,6-dimetylморфолін-4-yl)pyridin-3-yl]-2-metyl-4'-(trifluormetoksy)[1,1'-bifenyl]-3-karboksamid.
- 5 2. Difosfatsalt av N-[6-(*cis*-2,6-dimetylморфолін-4-yl)pyridin-3-yl]-2-metyl-4'-(trifluormetoksy)[1,1'-bifenyl]-3-karboksamid ifølge krav 1, for bruk som et medikament.
- 10 3. Difosfatsalt av N-[6-(*cis*-2,6-dimetylморфолін-4-yl)pyridin-3-yl]-2-metyl-4'-(trifluormetoksy)[1,1'-bifenyl]-3-karboksamid ifølge krav 1 eller krav 2, for bruk ved behandling av en sykdom som responderer på modulering av aktiviteten til Hh-signalveien (hedgehog signaling pathway).
- 15 4. Difosfatsalt av N-[6-(*cis*-2,6-dimetylморфолін-4-yl)pyridin-3-yl]-2-metyl-4'-(trifluormetoksy)[1,1'-bifenyl]-3-karboksamid ifølge krav 1 eller 2, for bruk ved behandling av karsinom, svulster i det sentrale og perifere nervesystemet, svulster av mesenkymal opprinnelse og andre svulster.
- 20 5. Difosfatsalt av N-[6-(*cis*-2,6-dimetylморфолін-4-yl)pyridin-3-yl]-2-metyl-4'-(trifluormetoksy)[1,1'-bifenyl]-3-karboxamid ifølge krav 1 eller 2, for bruk ved hemming av veksten og proliferasjon av bloddannende svulster av lymfoid avstamning.
- 25 6. Farmasøytisk preparat som omfatter:
 - (a) en terapeutisk effektiv mengde av et salt ifølge krav 1; og
 - (b) minst én farmasøytisk akseptabel bærer, fortynningsmiddel, bindemiddel eller eksipiens.
- 30 7. Difosfatsalt av N-[6-(*cis*-2,6-dimetylморфолін-4-yl)pyridin-3-yl]-2-metyl-4'-(trifluormetoksy)[1,1'-bifenyl]-3-karboksamid ifølge krav 1, i krystallinsk form med en DSC-overgangstemperatur på 213 °C.

8. Difosfatsalt av N-[6-(*cis*-2,6-dimetylmorfolin-4-yl)pyridin-3-yl]-2-metyl-4'-(trifluormetoksy)[1,1'-bifenyl]-3-karboksamid ifølge krav 1 eller krav 7, i krystallinsk form karakterisert ved det følgende røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret:

5

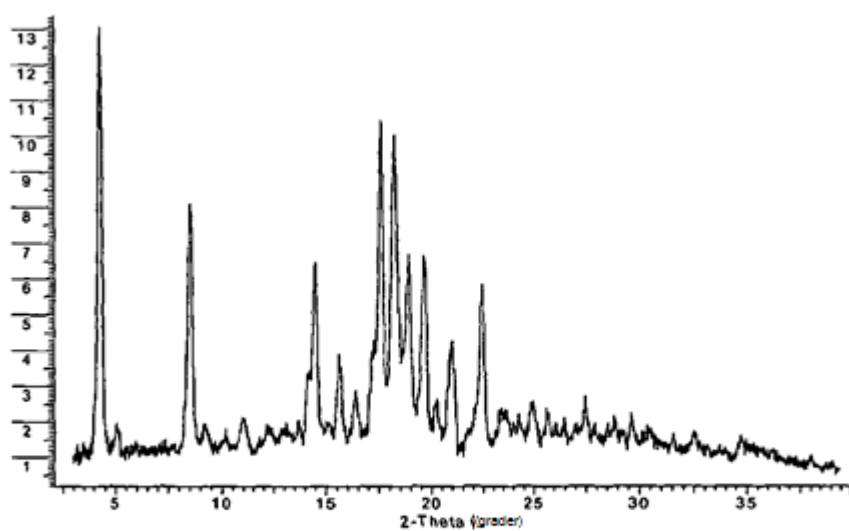


XRPD-mønster for difosfatsalt



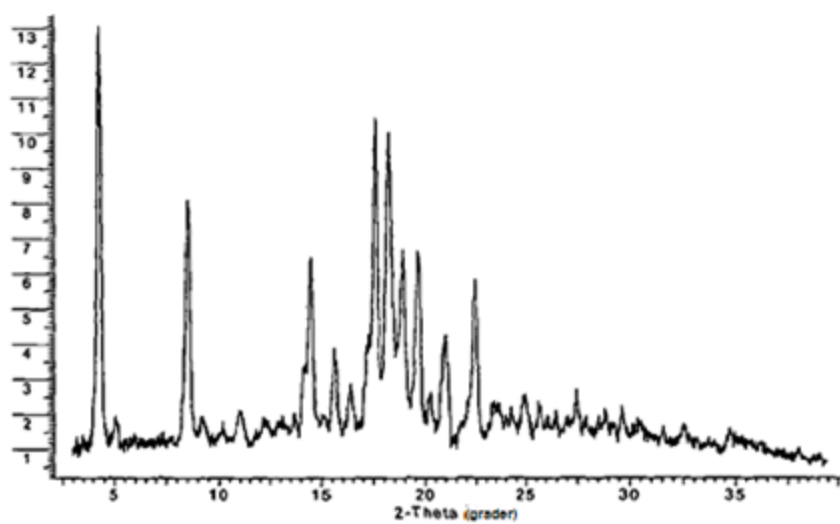
Figur 1

XRPD-mønster for monosulfatsalt



Figur 2

XRPD-mønster for monohydrokloridsalt



Figur 3