



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107446** (13) **C2**
(51) МПК**C07D 413/14** (2006.01)**A61P 7/02** (2006.01)**A61K 31/5377** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: **а 2011 00290**
(22) Дата подання заявки: **22.09.2006**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **12.01.2015**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **10 2005 047 563.9, 10 2005 047 564.7**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **04.10.2005, 04.10.2005**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **DE, DE**
(41) Публікація відомостей про заявку: **11.07.2011, Бюл.№ 13**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **12.01.2015, Бюл.№ 1**
(62) Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21): **, а200805521, 22.09.2006**

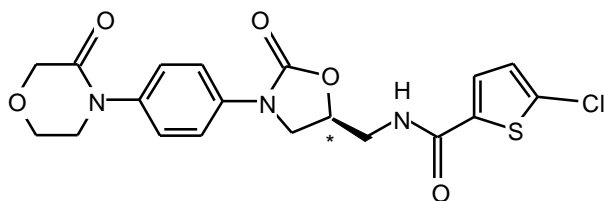
(72) Винахідник(и):
**Груненберг Альфонс (DE),
Ленц Яна (DE),
Браун Герхард Арнольд (DE),
Кайль Біргіт (DE),
Томас Крістіан Р. (DE)**
(73) Власник(и):
**БАСР ІНТЕЛЛЕКЧУЕЛ ПРОПЕРТІ ГМБХ,
Alfred-Nobel-str. 10, 40789 Moheim, Germany
(DE)**
(74) Представник:
Шамріна Олена Олексіївна, реєстр. №141
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 01/47919 A1, 05.07.2001
DE 101 29 725 A1, 02.01.2003
WO 2004/060887 A, 22.07.2004
WO 2005/068456 A, 28.07.2005
WO 01/47949 A1, 05.07.2001
ROEHRIG, S. ET AL.: "Discovery of the Novel Antithrombotic Agent 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): An Oral, Direct Factor Xa Inhibitor" J. MED. CHEM., Bd. 48, 22. September 2005 (2005-09-22), Seiten 5900-5908, XP002418821
CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, Bd. 198, 1998, Seiten 163-208, XP001156954
ISSN: 0340-1022
HANCOCK B C ET AL: "CHARACTERISTICS AND SIGNIFICANCE OF THE AMORPHOUS STATE IN PHARMACEUTICAL SYSTEMS" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION. WASHINGTON, US, Bd. 86, Nr. 1, Januar 1997 (1997-01), Seiten 1-12, XP000929450 ISSN: 0022-3549

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОЛІМОРФНОЇ ФОРМИ 5-ХЛОР-N-(((5S)-2-ОКСО-3-[4-(3-ОКСО-4-МОРФОЛІНІЛ)ФЕНІЛ]-1,3-ОКСАЗОЛІДИН-5-ІЛ)МЕТИЛ)-2-ТІОФЕНКАРБОКСАМІДУ У МОДИФІКАЦІЇ II

(57) Реферат:

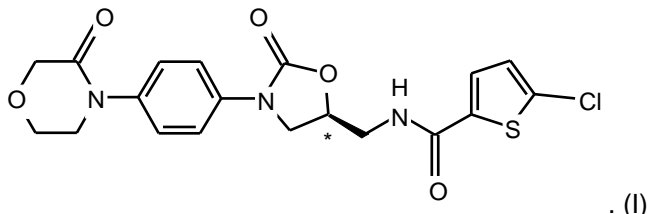
UA 107446 C2

Даний винахід стосується способу одержання поліморфної форми 5-хлор-N-({(5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл}метил)-2-тіофенкарбоксаміду, у модифікації II.



Даний винахід стосується нової поліморфної форми та аморфної форми 5-хлор-N-((5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-2-тіофенкарбоксаміду, способу їх одержання, лікарських засобів, що їх містять, а також їх застосування при лікуванні захворювань.

- 5 Сполука 5-хлор-N-((5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-2-тіофенкарбоксамід відома з WO 01/47949 і WO 2004/060887 та відповідає формулі (I):



- 10 Сполука формули (I) є низькомолекулярним перорально застосовуваним інгібітором фактора Ха згортання крові, який може бути застосований для профілактики, вторинної профілактики та/або лікування різних тромбоемболічних захворювань (див. WO-A 01/47919, зміст якого через посилання включений обсяг охорони даного винаходу), зокрема інфаркту міокарда, стенокардії (включаючи нестабільну стенокардію), реоклюзій та рестенозів після ангіопластики або аортокоронарного шунтування, апоплексичного нападу, транзиторних ішемічних нападів, периферійних артеріальних облітерувальних захворювань, емболії легеневої артерії або глибоких венозних тромбозів.

- 15 Сполука формули (I) може бути одержана, як описано в WO 01/47949 та WO 2004/060887. При цьому сполуку формули (I) одержують в кристалічній модифікації, яку надалі позначають модифікацією I. Температура плавлення модифікації I становить 230X, вона має характерну рентгенівську дифрактограму, ІЧ-спектр, спектр Рамана, спектр в дальній ІЧ-області та спектр в ближній ІЧ-області (табл. 1-6, фіг. 1-6). Нещодавно з'ясували, що модифікація I характеризується в 4 рази меншою розчинністю порівняно з модифікацією II.

- 20 Несподівано виявили ще дві інші модифікації, гідрат, ІЧМП-сольват та сполуку включення з ТГФ сполуки формули (I). Сполуки формули (I) в модифікації II плавляться при температурі приблизно 203 °C або їх температура переходу становить приблизно 195 °C, температура переходу сполуки формули (I) в модифікації III становить приблизно 127 °C. Гідрат містить близько 4 % води, НМП-сольват містить 18,5 % N-метилпіролідону, а сполука включення з ТГФ містить приблизно 5-7 % тетрагідрофурану.

- 25 Предметом даного винаходу є сполука формули (I) у модифікації II. Шляхом застосування згідно з винаходом сполуки формули (I) у модифікації II забезпечується підвищення розчинності у порівнянні з відомою модифікацією.

- 30 Модифікація II сполуки формули (I) у порівнянні з модифікацією I, модифікацією III, гідратом, НМП-сольватом та сполукою включення з THF має чітко відрізню рентгенівську дифрактограму, ІЧ-спектр, спектр в дальній ІЧ-області, спектр в ближній ІЧ-області та спектр Рамана (фіг. 2-6).
35 Температура плавлення сполуки формули (I) у модифікації II становить 203 °C, а температура переходу становить приблизно 195 °C, таким чином вона чітко відрізняється від модифікації I (температура плавлення 230 °C) та модифікації III (температура переходу приблизно 127 °C). На відміну від цих форм, що не містять розчинник, гідрат сполуки формули (I), НМП-сольват сполуки формули (I) та сполука включення з ТГФ сполуки формули (I) при термогравіметричному аналізі (ТГА) демонструють втрати у масі 4 %, 18,5 % та відповідно 5-7 % (фіг. 1).

Загально відомо, що кристалічні поліморфні форми гірше розчиняються у воді, ніж аморфна форма. Це призводить до зменшення біодоступності у порівнянні з аморфною формою.

- 40 Предметом даного винаходу є також сполука формули (I) в аморфній формі. Шляхом застосування згідно з винаходом сполуки формули (I) в аморфній формі забезпечується досягнення максимальної біодоступності.

Аморфна форма сполуки формули (I) має характерну рентгенівську дифрактограму, спектр в дальній ІЧ-області, спектр в ближній ІЧ-області та спектр Рамана (фіг. 8-12). Температура склування сполуки формули (I) в аморфній формі становить приблизно 83 °C (ТШХ, фіг. 7).

- 50 Сполуку формули (I) згідно з винаходом у модифікації II або в аморфній формі використовують у фармацевтичних композиціях з високою чистотою. З метою стабілізації фармацевтична композиція містить в основному сполуку формули (I) у модифікації II або в аморфній формі та невелику кількість іншої форми, такої як, наприклад, іншої модифікації або сольвату сполуки формули (I). Переважно лікарський засіб містить понад 90 ваг. %, особливо

переважно понад 95 ваг. % сполуки формули (I) у модифікації II або в аморфній формі, у перерахунку на загальну кількість сполуки формули (I), що входить до складу лікарського засобу.

5 Ще одним предметом даного винаходу є застосування сполуки формули (I) у модифікації II або в аморфній формі для лікування та/або профілактики захворювань, переважно тромбоемболічних захворювань та/або тромбоемболічних ускладнень.

До "тромбоемболічних захворювань" в рамках даного винаходу належать зокрема такі захворювання, як інфаркт міокарда з підвищенням сегменту ST (STEMI) або без підвищення сегменту ST (не-STEMI), стабільна стенокардія, нестабільна стенокардія, реоклюзія та рестеноз
10 внаслідок коронарних інтервенцій, як, наприклад, ангіопластика або аортокоронарне шунтування, периферійні артеріальні облітерувальні захворювання, емболії легеневої артерії, глибокі венозні тромбози та тромбози ниркової вени, транзиторні ішемічні напади, а також тромботичний та тромбоемболічний крововилив у мозок.

Тому сполука згідно з винаходом також є придатною для запобігання та лікування
15 кардіогенних тромбоемболій, таких як, наприклад, ішемія мозку, апоплексичний напад та систематичні тромбоемболії і ішемії, у пацієнтів з гострим, переривчастим або уповільненим серцевим ритмом, наприклад, при мерехтінні передсердя, у пацієнтів з дефібриляцією серця, а також у пацієнтів із захворюваннями серцевих клапанів або із штучними серцевими клапанами. Крім того, сполука згідно з винаходом є придатною для лікування розповсюдженого внутрішньо-
20 судинного згортання (РВЗ).

Тромбоемболічні ускладнення виникають також при мікроангіопатичній гемолітичній анемії, екстракорпоральних кровообігах, таких як гемодіаліз, а також у випадку протезування серцевого клапану.

Крім того, сполука згідно з винаходом може бути застосована також для профілактики
25 та/або лікування атеросклеротичних захворювань судин та запальних захворюваннях, таких як ревматичні захворювання вестибулярного апарату, а також для профілактики та/або лікування хвороби Альцгеймера. Крім того, сполука згідно з винаходом може бути застосована для уповільнення росту пухлин та утворення метастаз, при мікроангіопатії, обумовленій віком дегенерації жовтої плями, діабетичній ретинопатії, діабетичній нефропатії та інших захворювань
30 мікросудин, а також для запобігання та лікування тромбоемболічних ускладнень, таких як, наприклад, венозні тромбоемболії, у пацієнтів, хворих на рак, зокрема у таких, які зазнають великих хірургічних втручань або яких піддають хіміо- або радіотерапії.

Крім того, сполука згідно з винаходом може бути застосована для запобігання коагуляції ex vivo, наприклад, для консервування продуктів з додаванням крові та плазми, для
35 очистки/попередньої обробки катетерів та інших медичних допоміжних засобів та пристроїв, для покриття штучних поверхонь застосовуваних in vivo або ex vivo медичних допоміжних засобів та пристроїв або у випадку біологічних проб, що містять фактор Ха.

Ще одним предметом даного винаходу є застосування сполуки згідно з винаходом для лікування та/або профілактики захворювань, зокрема зазначених вище захворювань.

40 Ще одним предметом даного винаходу є застосування сполуки згідно з винаходом для одержання лікарського засобу для лікування та/або профілактики захворювань, зокрема зазначених вище захворювань.

Ще одним предметом даного винаходу є спосіб лікування та/або профілактики захворювань, зокрема зазначених вище захворювань, шляхом застосування антикоагуляційно ефективної
45 кількості сполуки згідно з винаходом.

Ще одним предметом даного винаходу є спосіб запобігання згортанню крові in vitro, зокрема у випадку консервованої крові або біологічних проб, що містять фактор Ха, який відрізняється тим, що додають антикоагуляційно ефективну кількість сполуки згідно з винаходом. Ще одним предметом даного винаходу є лікарські засоби, що містять сполуку згідно з винаходом та одну
50 або кілька інших активних речовин, зокрема для лікування та/або профілактики зазначених вище захворювань. Придатними для комбінування активними речовинами є, наприклад, переважно такі:

- засоби, що знижують рівень ліпідів у крові, зокрема інгібітори HMG-CoA-(3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А)-редуктази;
- 55 - коронарні терапевтичні засоби/вазодилататори, зокрема інгібітори АПФ (ангіотензин-перетворювального ферменту); антагоністи рецептору Ang II (ангіотензин II); антагоністи β -адренорецептору; антагоністи альфа-1-адренорецептору; діуретики; блокатори кальцієвого каналу; речовини, які обумовлюють підвищення рівня циклічного гуанізинмонофосфату (цГМФ), такі як, наприклад, стимулятори розчинної гуанілатциклази;

- активатори плазміногену (тромболітики/фібринолітики) та сполуки, що збільшують тромболіз/фібриноліз, такі як інгібітори активатор-інгібітору плазміногену (ПАІ-інгібітори) або інгібітори інгібітору тромбін-активованого фібринолізу (ТАФІ-інгібітори);

- антикоагуляційно ефективні речовини (антикоагулянти);

5 - речовини, що уповільнюють накопичення пластинок крові (інгібітори накопичення пластинок крові, інгібітори накопичення тромбоцитів);

- а також антагоністи рецептора фібриногену (глюкопротеїн-IIb/IIIa-антагоністи).

10 Ще одним предметом даного винаходу є лікарські засоби, що містять сполуку згідно з винаходом зазвичай разом із однією або кількома інертними нетоксичними фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, а також їх застосування для описаних вище цілей.

Сполука згідно з винаходом може проявляти систематичну та/або локальну дію. З цією метою її вводять відповідним чином, наприклад, перорально, парентерально, легеневим способом, назально, під язик, на язик, за щоку, ректально, дермально, трансдермально, кон'юнктивально, у вухо або у вигляді імплантату чи стенту.

15 Для таких видів застосування сполука згідно з винаходом може бути використана у відповідних формах.

Для перорального застосування згідно з рівнем техніки придатними є швидко функціонуючі та/або модифіковані форми, які вивільнюють застосовувану згідно з винаходом сполуку та до складу яких сполука формули (I) входять у кристалічній модифікації II або в аморфній формі, 20 такі як, наприклад, таблетки (не покриті або покриті оболонками, наприклад, оболонками, стійкими до шлункового соку, або оболонками, які повільно розчиняються або не розчиняються взагалі, які контролюють вивільнення застосовуваної згідно з винаходом сполуки), таблетки або плівки/облатки, плівки/ліофілізати, капсули (наприклад, тверді або м'які желатинові капсули), які швидко розчиняються у ротовій порожнині, драже, грануляти, гранули, порошки, суспензії або аерозолі.

Парентеральне застосування може відбуватися при виключенні стадії всмоктування (наприклад внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, внутрішньосерцево, інтраспінально або інтралюмбально) або за умови включення стадії всмоктування (наприклад, внутрішньом'язово, підшкірно, у шкіру, перкутанно або внутрішньоочеревинно). Придатними для парентерального 30 застосування є такі форми, як ін'єкційні та інфузійні композиції у формі суспензій, ліофілізатів або стерильних порошоків.

Для інших видів застосування придатними є, наприклад, лікарські засоби для інгаляції (а саме порошоків інгалятори, розпилювачі), таблетки під язик, на язик або за щоку, плівки/облатки або капсули, супозиторії, композиції для вух або очей, вагінальні капсули, водні суспензії 35 (лосьйони, мікстури "бовтушки"), ліпофільні суспензії, мазі, креми, трансдермальні терапевтичні системи (наприклад, пластирі), молочко, пасти, піни, присипки, імплантати або стенти.

Перевагу надають пероральному або парентеральному застосуванню, зокрема пероральному застосуванню.

Застосовувана згідно з винаходом сполука може бути переведена у згадані форми застосування. Це можна здійснювати відомими способами шляхом змішування з інертними нетоксичними фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами. До таких допоміжних речовин належать носії (наприклад, мікрокристалічна целюлоза, лактоза, маніт), розчинники (наприклад, рідкі поліетиленгліколи), емульгатори та диспергатори або змочувальні агенти (наприклад, додецилсульфат натрію, олеат поліоксисорбіту), зв'язувальні агенти (наприклад, 45 полівінілпіролідон), синтетичні та природні полімери (наприклад, альбумін), стабілізатори (наприклад, антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота), барвники (наприклад, неорганічні пігменти, такі як оксиди заліза) та речовини, що коригують смак та/або запах.

Загалом виявили, що при парентеральному застосуванні для досягнення необхідних результатів кількість активної речовини переважно становить приблизно від приблизно 0,001 до 50 1 мг/кг ваги тіла, переважно від приблизно 0,01 до 5 мг/кг ваги тіла. При пероральному застосуванні дозування становить приблизно від 0,01 до 100 мг/кг, переважно приблизно від 0,01 до 20 мг/кг та особливо переважно від 0,1 до 10 мг/кг ваги тіла.

Крім того, в разі потреби, можна відступати від вказаних кількостей залежно від ваги тіла, форми застосування, індивідуальної реакції на активну речовину, виду композиції та моменту 55 або інтервалу її застосування. Так, наприклад, у деяких випадках достатнім може виявитися застосування меншої кількості, ніж вказана вище мінімальна гранична кількість, а у інших випадках необхідно перевищувати максимальну граничну кількість. У випадку застосування більших кількостей варто розподілити цю кількість на кілька окремих доз для застосування протягом дня.

Ще одним предметом даного винаходу є спосіб одержання сполуки формули (I) у модифікації II, згідно з яким сполуку формули (I) у модифікації I розчиняють в інертному розчиннику, а активну речовину шляхом додавання осаджувального засобу осаджують при температурі від 0 °C до 80 °C, переважно від 20 до 25 °C. Осад ізолюють та сушать. Таким

5 чином одержують сполуку формули (I) у модифікації II.

Крім того, предметом винаходу є спосіб одержання сполуки формули (I) у модифікації II, згідно з яким сполуку формули (I) у модифікації I розчиняють в інертному розчиннику та суміш зберігають переважно при підвищеній температурі, зокрема при температурі від 30 °C до температури кип'ятіння розчинника зі зворотним холодильником до повного випаровування

10 розчинника і викристалізовування активної речовини. Таким чином одержують сполуку формули (I) у модифікації II.

Крім того, предметом винаходу є також спосіб одержання сполуки формули (I) у модифікації II, згідно з яким сполуку формули (I) в аморфній формі суспендують в безводному органічному розчиннику та перемішують або струшують до досягнення бажаного ступеню перетворення,

15 зокрема до кількісного перетворення у модифікацію II. Одержаний кристалізатор ізолюють та сушать. Таким чином одержують сполуку формули (I) у модифікації II.

Як інертні розчинники використовують нижчі спирти, такі як, наприклад, метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол, н-бутанол, втор-бутанол, ізобутанол, 1-пентанол, або кетони, такі як ацетон, або алкани, такі як н-пентан, циклопентан, н-гексан, циклогексан, або тетрагідрофуран,

20 або ацетонітрил, або толуол, або етилацетат, або 1,4-діоксан, або суміші зазначених розчинників, або суміші зазначених розчинників з водою. Перевагу надають ацетону, тетрагідрофурану, 1-пентанолу або сумішам зазначених розчинників. Як осаджувальні засоби придатними є інертні безводні розчинники, які складно розчиняють активну речовину, такі як, наприклад, н-гептан, циклогексан або толуол. Перевагу надають н-гептану.

25 Переважно сполуку формули (I) у модифікації II одержують шляхом розчинення сполуки формули (I) у модифікації I в ацетоні або тетрагідрофурані та осадження активної речовини шляхом додавання н-гептану при температурі від 0 до 80 °C, переважно від 20 до 25 °C. Осад ізолюють та сушать. Таким чином одержують сполуку формули (I) у модифікації II.

Крім того, переважно сполуку формули (I) у модифікації II одержують шляхом розчинення сполуки формули (I) у модифікації I в 1,4-діоксані та зберігання при підвищеній температурі, зокрема при температурі від 30 °C до температури кип'ятіння розчинника зі зворотним холодильником до повного випаровування розчинника та викристалізовування активної

30 речовини. Таким чином одержують сполуку формули (I) у модифікації II.

Крім того, переважно сполуку формули (I) у модифікації II одержують також шляхом суспендування сполуки формули (I) в аморфній формі в інертному безводному розчиннику та перемішування або струшування до досягнення бажаного ступеню перетворення у модифікацію II при температурі від 20 до 25 °C. Одержаний кристалізатор ізолюють та сушать. Таким чином одержують сполуку формули (I) у модифікації II.

Ще одним предметом даного винаходу є спосіб одержання сполук формули (I) в аморфній формі, згідно з яким розплавляють сполуку формули (I) в кристалічній формі та потім швидко охолоджують. Таким чином одержують сполуку формули (I) в аморфній формі.

Переважно сполуку формули (I) в аморфній формі одержують шляхом розплавляння сполуки формули (I) в кристалічній формі при температурі щонайменше 230 °C, зокрема при температурі від 240 до 250 °C, та швидкого охолодження. Таким чином одержують сполуку

45 формули (I) в аморфній формі.

При цьому із кристалічних форм модифікацій I, II та III використовують переважно модифікацію I або II, зокрема модифікацію I.

Шляхом швидкого охолодження температуру сполуки (I) переважно доводять до або наближають до кімнатної температури, наприклад, до температури від приблизно 15 до 30 °C, зокрема від 20 до 25 °C. Швидке охолодження здійснюють переважно протягом кількох секунд, наприклад, протягом приблизно 5 секунд. Для швидкого охолодження застосовують переважно миттєве охолодження.

Сполука формули (I) у модифікації III може бути одержана шляхом розчинення сполуки формули (I) у модифікації I в інертному розчиннику, наприклад, ацетоні. У розчин додають воду та зберігають при кімнатній температурі до повного випаровування розчинника. Таким чином одержують сполуку формули (I) у модифікації III.

Гідрат сполуки формули (I) може бути одержаний шляхом розчинення сполуки формули (I) у модифікації I в суміші етанол: вода (1:1). Розчин зберігають при температурі приблизно -20 °C до випаровування розчинника. Таким чином одержують гідрат сполуки формули (I).

NMP-сольват сполуки формули (I) може бути одержаний шляхом суспендування сполуки формули (I) у модифікації I в 1-метил-2-піролідоні та перемішування при кімнатній температурі. Через 2 дні суміш фільтрують, а одержаний продукт сушать. Таким чином одержують NMP-сольват сполуки формули (I), причому вміст NMp становить 18,5 ваг. %.

5 Сполука включення з ТГФ сполуки формули (I) може бути одержана шляхом розчинення сполуки формули (I) у модифікації I в тетрагідрофурані. Розчин зберігають при кімнатній температурі до випаровування розчинника. Таким чином одержують сполуку включення з ТГФ сполуки формули (I).

10 Всі показники в % у дослідженнях та прикладах, якщо не зазначено нічого іншого, відносяться до ваг. %; частини відносяться до ваг. частин. Співвідношення розчинників, розріджувачів та показники концентрації розчинів рідина/рідина відповідно відносяться до об'єму.

Приклади виконання

15 Термограму одержують з використанням диференційного сканувального калориметру DSC 7 або Pyris-1 та термогравімеричного аналізатора TGA 7 фірми Perkin-Elmer. Рентгенівська дифрактограма реєструється в трансмісійному дифрактометрі STOE. ІЧ-спектри, спектри в дальній ІЧ-області і спектри в ближній ІЧ-області та спектри Рамана реєструють за допомогою ІЧ-спектрометрів Fourier 66v (ІЧ-спектр, спектр в дальній ІЧ-області), IFS 28/N (спектр в ближній ІЧ-області) та RFS 100 (спектр Рамана) фірми Bruker.

20 Приклад 1

5-хлор-N-(((5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-2-тіофенкарбоксамід у модифікації I

Одержання зазначеної у заголовку сполуки у модифікації I описане в WO 01/47949 та WO 2004/060887.

25 Приклад 2

Одержання 5-хлор-N-(((5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-2-тіофенкарбоксаміду в модифікації II

Приклад 2.1

30 208 г хлортіофенкарбонової кислоти суспендують в 1100 мл толуолу та нагрівають до 75-80 °С. При цій температурі протягом 2 годин по краплях додають 112 мл тіонілхлориду. Одержану реакційну суміш протягом наступних 2 годин перемішують до завершення процесу виділення газу. При цьому внутрішню температуру 5° - стадіями підвищують до 100-110 °С. Суміш охолоджують, а розчин хлориду кислоти випаровують на ротаційному випарнику.

35 350 г гідрохлориду оксаміну суспендують в 2450 мл NMP, додають 385 мл триетиламіну та перемішують протягом 15 хвилин. Суміш охолоджують до 10 °С, додають розчин хлориду кислоти і 70 мл толуолу та перемішують. У суспензію додають 350 мл водопровідної води та нагрівають до 82 °С. Після фільтрування активну речовину осаджують з використанням 3,5 л води та перемішують протягом 2 годин. Сушіння здійснюють у вакуумі при 70 °С.

Приклад 2.2

40 Приблизно 200 мг 5-хлор-N-(((5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-2-тіофенкарбоксаміду у модифікації I розчиняють в приблизно 80 мл тетрагідрофурану гарячим способом. Розчин фільтрують та розділяють на 2 частини. В одну частину при кімнатній температурі додають н-гептан до осадження активної речовини. Залишок відфільтровують та сушать при кімнатній температурі. Потім досліджують на рентгенівському дифрактометрі та одержують сполуку із заголовку в модифікації II.

Приклад 2.3

45 Приблизно 200 мг 5-хлор-N-(((5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-2-тіофенкарбоксаміду у модифікації I розчиняють в приблизно 40 мл 1-пентанолу гарячим способом. Розчин фільтрують та розділяють на 2 частини. В одну частину додають н-гептан до осадження активної речовини. Залишок відфільтровують та сушать при кімнатній температурі. Потім досліджують на рентгенівському дифрактометрі та одержують сполуку із заголовку в модифікації II.

Приклад 2.4

55 Приблизно 200 мг 5-хлор-N-(((5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-2-тіофенкарбоксаміду у модифікації I розчиняють в приблизно 40 мл 1,4-діоксану гарячим способом. Розчин фільтрують та розділяють на 2 частини. Одну частину зберігають при 50 °С в сушильній шафі до випаровування розчинника. Залишок досліджують на рентгенівському дифрактометрі та одержують сполуку із заголовку в модифікації II.

Приклад 2.5

Приблизно 50 мг 5-хлор-N-(((5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-2-тіофенкарбоксаміду в аморфній формі, одержаного розплавленням у нагрівачі Kofler-Heizbank при температурі приблизно 240 °C та подальшим миттєвим охолодженням до кімнатної температури, суспендують в приблизно 2 мл етанолу та протягом 0,5 годин перемішують при 25 °C. Кристалізатор ізольовують та сушать. Залишок досліджують на рентгенівському дифрактометрі та одержують сполуку із заголовку в модифікації II.

Приклад 2.6

Приблизно 100 мг 5-хлор-N-(((5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-2-тіофенкарбоксаміду у модифікації I розчиняють в приблизно 50 мл ацетону гарячим способом. Розчин фільтрують та у крижаній бані додають н-гептан до осадження активної речовини. Залишок відфільтровують та сушать при кімнатній температурі. Потім досліджують на рентгенівському дифрактометрі та одержують сполуку із заголовку в модифікації II.

Приклад 3

Одержання 5-хлор-N-(((5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-2-тіофенкарбоксаміду в модифікації III

Приблизно 120 мг 5-хлор-N-(((5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-2-тіофенкарбоксаміду в модифікації I розчиняють в приблизно 50 мл ацетону гарячим способом. Розчин фільтрують, додають приблизно 50 мл води та залишають при кімнатній температурі до випаровування розчинника. Залишок досліджують термоаналітично та одержують сполуку із заголовку в модифікації III.

Приклад 4

Одержання гідрату 5-хлор-N-(((5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-2-тіофенкарбоксаміду

Приблизно 400 мг 5-хлор-N-(((5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-2-тіофенкарбоксаміду в модифікації I розчиняють в приблизно 60 мл суміші етанол:вода (1:1) гарячим способом та фільтрують. Частину розчину зберігають у холодильній шафі при температурі приблизно -20 °C до випаровування розчинника. Залишок представляє собою гідрат сполуки із заголовку.

Приклад 5

Одержання NMP-сольвату 5-хлор-N-(((5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-2-тіофенкарбоксаміду

Приблизно 3,5 г 5-хлор-N-(((5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-2-тіофенкарбоксаміду в модифікації I суспендують в 10 мл 1-метил-2-піролідону та перемішують при кімнатній температурі. Через кілька годин додають ще приблизно 20 мл NMP. Через 2 дні суспензію відсмоктують, а залишок сушать при кімнатній температурі. Потім залишок досліджують термоаналітично та одержують NMP -сольват сполуки із заголовку, причому вміст NMP становить 18,5 ваг. %.

Приклад 6

Одержання сполуки включення з ТГФ 5-хлор-N-(((5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-2-тіофенкарбоксаміду

Приблизно 400 мг 5-хлор-N-(((5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-2-тіофенкарбоксаміду в модифікації I розчиняють в приблизно 50 мл тетрагідрофурану гарячим способом та фільтрують. Частину розчину зберігають при кімнатній температурі до випаровування розчинника. Залишок досліджують термоаналітично та одержують сполуку включення з ТГФ сполуки із заголовку.

Таблиця 1

Диференційна сканувальна калориметрія та термографіметрія

	Модифікація I	Модифікація II	Модифікація I	Гідрат	Сольват	Сп. вкл. толуол
Темп, плавл. [°C]	230	203	-	-	-	-
Точка переходу [°C]	-	≈ 192	≈ 127	-	-	-
Втрата у масі [ваг. %]	0,1	0,1	<0,5	≈ 4	18,5	5-7

Таблиця 2

Рентгенівська дифрактометрія

Відбиття					
Модифік. I [2 тета]	Модифік. II [2 тета]	Модифік. III [2 тета]	Гідрат [2 тета]	NMP-сольват [2 тета]	Сп. вкл. ТГФ [2 тета]
8,9	12,8	11,7	3,6	4,8	9,0
12,0	17,7	16,5	14,3	5,8	12,0
14,3	18,1	17,5	16,4	7,3	14,3
16,5	18,4	19,1	16,6	10,9	14,7
17,4	19,0	19,6	17,5	14,5	16,5
18,1	19,9	19,8	19,3	15,2	16,8
19,5	20,8	23,1	19,6	15,7	17,5
19,9	21,6	23,2	19,9	16,0	19,6
21,7	22,1	23,8	20,2	17,6	19,9
22,5	22,9	24,3	21,7	17,9	21,7
23,4	24,1	28,1	22,5	20,0	22,5
24,1	26,1	28,2	24,2	20,6	23,4
24,5	26,4	31,2	25,6	21,3	24,5
24,7	26,6		25,8	21,8	24,7
25,6	27,2		28,8	22,3	25,2
26,4	27,5		29,5	22,7	25,6
26,7	28,8		31,8	23,1	26,4
30,0	29,8		32,7	23,3	26,7
30,1	31,0			23,5	28,7
31,8	31,6			24,0	30,1
	32,9			24,7	31,0
				24,9	31,8
				25,2	
				26,0	
				26,5	
				26,9	
				28,0	
				28,8	
				29,2	
				29,5	
				29,8	

Таблиця 3

ІЧ-спектроскопія

Максимальні піки				
Модифік. I [см ⁻¹]	Модифік. II [см ⁻¹]	Модифік. III [см ⁻¹]	Гідрат [см ⁻¹]	NMP-сольват [см ⁻¹]
564	552	515	708	497
686	598	546	755	547
708	692	596	776	562
746	713	611	820	708
757	725	644	920	749
830	756	688	992	819
846	809	709	1054	838
920	825	748	1089	921
991	833	755	1120	987
1011	924	776	1146	1065
1056	994	812	1221	1088
1077	1067	816	1289	1123
1120	1085	842	1312	1143

Продовження таблиці 3

ІЧ-спектроскопія

Максимальні піки				
Модифік. I [см ⁻¹]	Модифік. II [см ⁻¹]	Модифік. III [см ⁻¹]	Гідрат [см ⁻¹]	NMP-сольват [см ⁻¹]
1146	1097	864	1324	1162
1163	1121	921	1340	1225
1219	1146	992	1349	1242
1286	1232	1016	1413	1260
1307	1285	1054	1429	1292
1323	1310	1089	1469	1302
1341	1328	1121	1485	1315
1374	1345	1148	1518	1330
1411	1415	1161	1555	1354
1429	1431	1224	1630	1387
1470	1473	1261	1668	1414
1486	1523	1288	1738	1421
1517	1554	1313	2873	1430
1546	1631	1325	3341	1471
1605	1648	1348		1517
1646	1663	1380		1566
1669	1723	1412		1636
1737	1745	1429		1665
2867	3341	1473		1755
2895		1518		2887
2936		1553		2928
2976		1629		2948
3354		1668		2983
		1741		3045
		2878		3085
		3080		3247
		3340		

Таблиця 4

Спектроскопія Рамана

Максимальні піки				
Модифік. I [см ⁻¹]	Модифік. II [см ⁻¹]	Модифік. III [см ⁻¹]	Гідрат [см ⁻¹]	NMP-сольват [см ⁻¹]
84	86	85	85	85
111	184	112	111	105
642	276	165	132	119
672	345	671	642	485
687	485	712	672	671
745	643	743	711	710
779	672	778	744	743
792	716	793	778	776
1083	742	996	793	800
1099	778	1093	922	1193
1232	800	1288	1073	1229
1280	864	1322	1083	1233
1307	925	1428	1097	1242
1325	995	1442	1231	1259
1343	1086	1475	1301	1282
1428	1119	1555	1325	1313

Продовження таблиці 4

Спектроскопія Рамана

Максимальні піки				
Модифік. I [см ⁻¹]	Модифік. II [см ⁻¹]	Модифік. III [см ⁻¹]	Гідрат [см ⁻¹]	NMP-сольват [см ⁻¹]
1473	1149	1610	1428	1319
1485	1196	1626	1473	1328
1548	1227	1663	1485	1412
1605	1248	1669	1548	1433
1638	1282	1723	1605	1473
1664	1310	2881	1638	1608
1722	1330	2992	1722	1629
2899	1432	3020	2885	1660
2944	1474	3098	2898	1763
2983	1556		2944	2844
3074	1608		2983	2889
	1631		3074	2931
	1648			2946
	1722			2984
	2885			3075
	2938			3096
	2989			
	3077			
	3091			

Таблиця 5

Спектроскопія в дальній ІЧ-області

Максимальні піки			
Модифікація I [см ⁻¹]	Модифікація II [см ⁻¹]	Гідрат [см ⁻¹]	NMP-сольват [см ⁻¹]
82	83	83	84
97	96	96	126
138	126	126	137
169	146	134	169
179	159	138	190
210	190	156	209
226	213	168	237
247	244	179	282
272	279	226	297
283	293	247	308
298	304	271	317
303	344	298	344
350	363	304	353
394	401	349	400
417	416	394	413
438	437	408	417
458	456	417	432
475	484	438	459
484		455	471
		472	485
		484	498

Таблиця 6

Спектроскопія в ближній ІЧ-області

Максимальні піки				
Модифікація I [см ⁻¹]	Модифікація II [см ⁻¹]	Модифікація III [см ⁻¹]	Гідрат [см ⁻¹]	NMP-сольват [см ⁻¹]
4082	4086	4080	4083	4040
4142	4228	4218	4228	4084
4170	4418	4329	4305	4213
4228	4457	4398	4384	4382
4299	4634	4606	4631	4552
4376	4905	4891	4905	4638
4429	5846	5066	5145	4830
4479	5911	6022	5760	5815
4633	6026	6072	5833	6091
4791	6081		5889	7213
4877	6582		6023	8527
4907			6076	
5081			6555	
5760			6868	
5885				
6002				
6441				
6564				
8473				
8833				

Приклад 7

Одержання 5-хлор-N-((5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-2-тіофенкарбоксаміду в аморфній формі

Приклад 7.1

Приблизно 50 мг 5-хлор-N-((5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-2-тіофенкарбоксаміду в модифікації I розплавляють у нагрівачі Kofler-Heizbank при температурі приблизно 240 °C та після цього миттєво охолоджують до кімнатної температури. Активну речовину досліджують на рентгенівському дифрактометрі та одержують сполуку в аморфній формі.

Приклад 7.2

Приблизно 3 г 5-хлор-N-((5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-2-тіофенкарбоксаміду в модифікації I розплавляють у сушильній шафі при температурі приблизно 250 °C та після цього миттєво охолоджують до кімнатної температури. Активну речовину досліджують на рентгенівському дифрактометрі та одержують сполуку в аморфній формі.

Табл. 7: Диференційна сканувальна калориметрія та термогравіметрія (аморфна форма)

Температура склування: приблизно 83 °C.

Таблиця 8

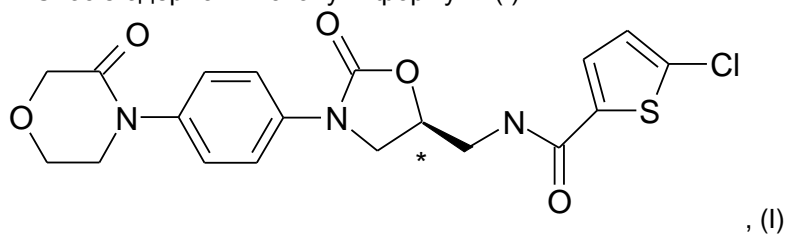
Спектроскопія (аморфна форма)

Максимальні піки			
ІЧ [см ⁻¹]	Раман [см ⁻¹]	Ближн. ІЧ [см ⁻¹]	Дальн. ІЧ [см ⁻¹]
467	486	91	4006
512	642	97	4081
550	673	137	4224
595	711	169	4307
613	742	246	4403
643	781	272	4634
689	923	297	4875
709	965	248	5193
725	1016	393	5865
750	1078	416	6017
810	1126	438	6073
834	1224	456	6696
864	1243	474	7028
921	1290	474	8452
995	1326		8873
1015	1428		
1026	1479		
1058	1548		
1083	1607		
1126	1642		
1161	2158		
1222	2975		
1288	3090		
1312			
1325			
1380			
1407			
1428			
1480			
1516			
1549			
1607			
1647			
1753			
2126			
2869			
2933			
2967			
3084			

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5

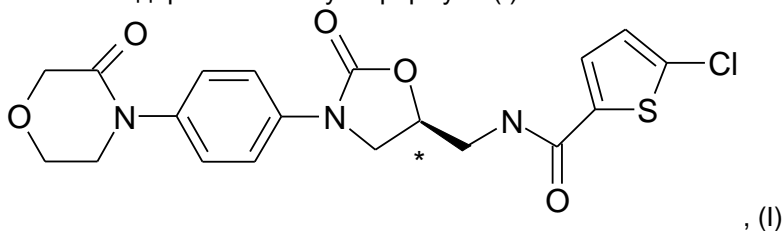
1. Спосіб одержання сполуки формули (I)



у модифікації II, що характеризується наступними сигналами в ближній ІЧ-області, $[\text{см}^{-1}]$: 4086, 4228, 4418, 4457, 4634, 4905, 5846, 5911, 6026, 6081, 6582, в якому сполуку формули (I) у модифікації I, що характеризується наступними сигналами в ближній ІЧ-області, $[\text{см}^{-1}]$: 4082, 4142, 4170, 4228, 4299, 4376, 4429, 4479, 4633, 4791, 4877, 4907, 5081, 5760, 5885, 6002, 6441, 6564, 8473, 8833, розчиняють в інертному розчиннику, вибраному з групи, що включає метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол, н-бутанол, втор-бутанол, ізобутанол, 1-пентанол, ацетон, н-пентан, циклопентан, н-гексан, циклогексан, тетрагідрофуран, ацетонітрил, толуол, етилацетат, 1,4-діоксан, суміші зазначених розчинників і суміші зазначених розчинників з водою, та шляхом додавання осаджувального засобу, вибраного з групи, що включає н-гексан, циклогексан і толуол, сполуку осаджують.

2. Спосіб за п. 1, в якому сполука формули (I) у модифікації II характеризується наступними кутами [2 тета] рентгенівської дифрактометрії: 12,8; 17,7; 18,1; 18,4; 19,0; 19,9; 20,8; 21,6; 22,1; 22,9; 24,1; 26,1; 26,4; 26,6; 27,2; 27,5; 28,8; 29,8; 31,0; 31,6; 32,9.

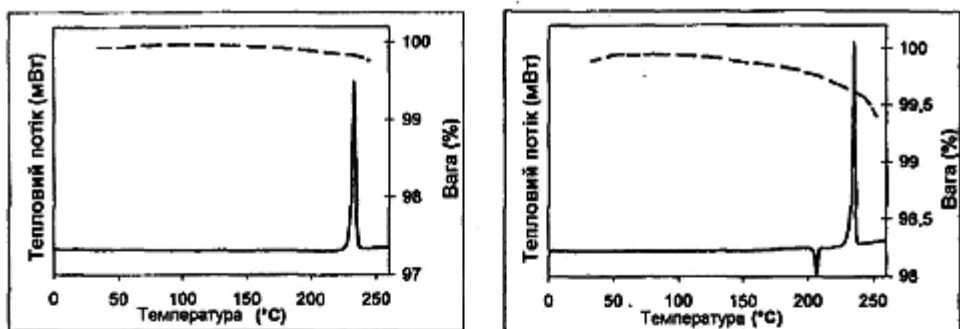
3. Спосіб одержання сполуки формули (I)



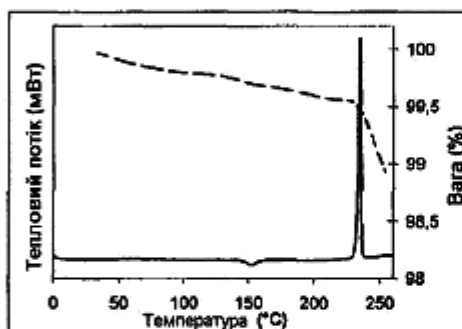
у модифікації II, що характеризується наступними сигналами в ближній ІЧ-області, $[\text{см}^{-1}]$: 4086, 4228, 4418, 4457, 4634, 4905, 5846, 5911, 6026, 6081, 6582, в якому сполуку формули (I) в аморфній формі суспендують в безводному інертному розчиннику, вибраному з групи, що включає н-гексан, циклогексан і толуол, і суспензію перемішують або струшують до кількісного перетворення у модифікацію II.

4. Спосіб за п. 3, в якому сполука формули (I) у модифікації II характеризується наступними кутами [2 тета] рентгенівської дифрактометрії: 12,8; 17,7; 18,1; 18,4; 19,0; 19,9; 20,8; 21,6; 22,1; 22,9; 24,1; 26,1; 26,4; 26,6; 27,2; 27,5; 28,8; 29,8; 31,0; 31,6; 32,9.

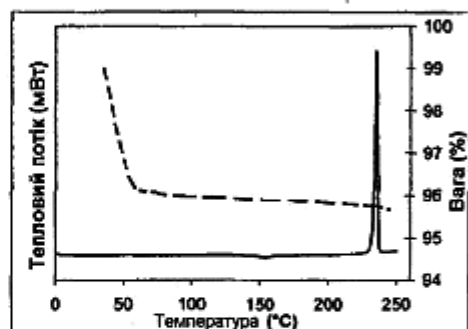
ДСК - (суцільна лінія) та ТГА-термограма (пунктирна лінія)



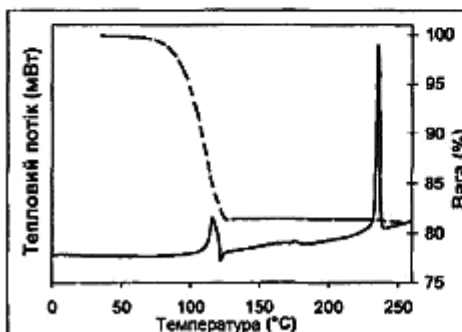
Модифікація I



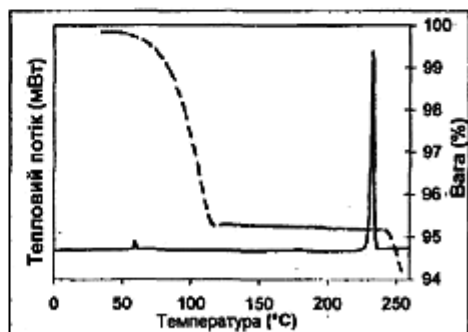
Модифікація II



Модифікація III



Гідрат



НМП-сольват

Сполука включення з ТГФ

Фіг. 1

Рентгенівська дифрактограма

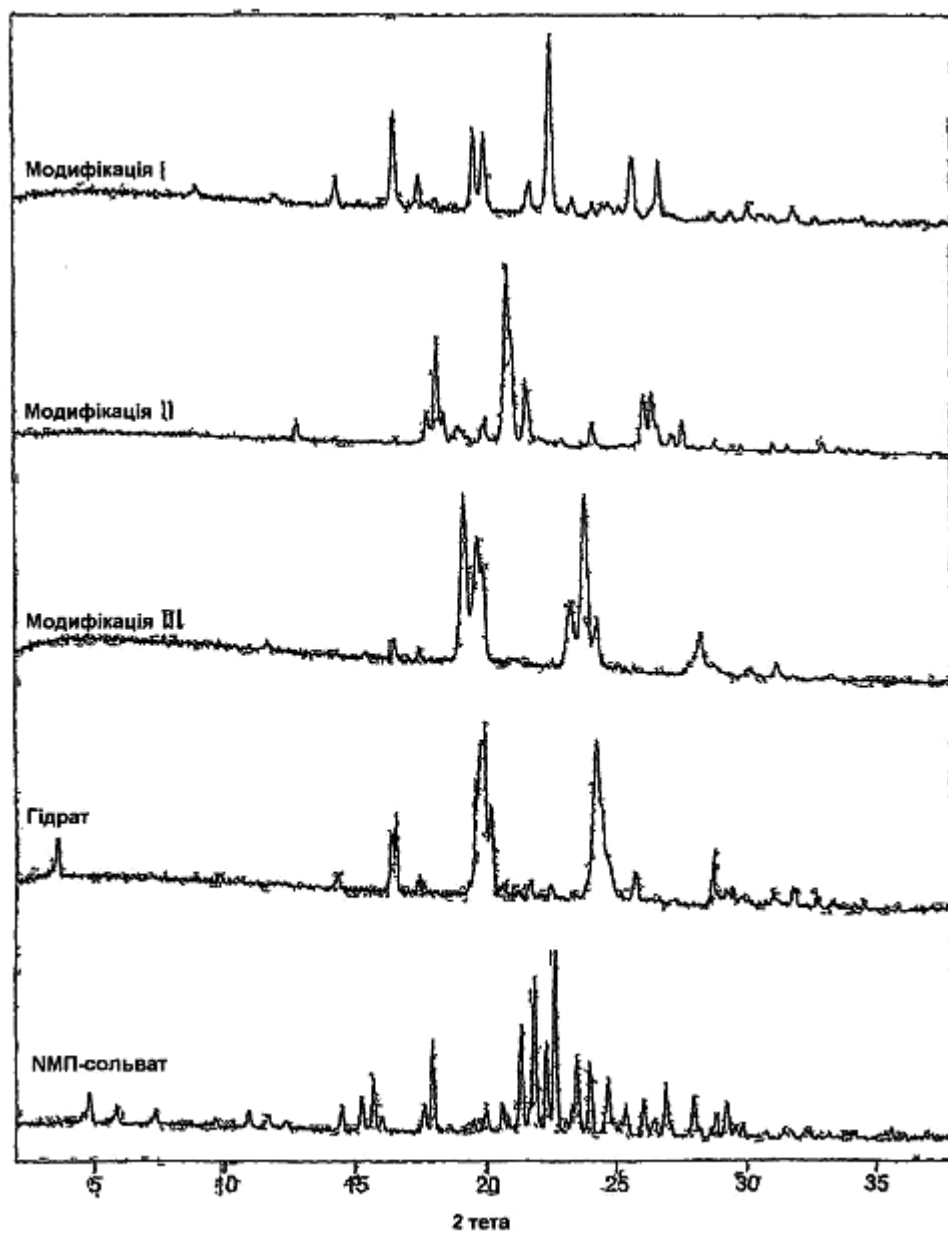


Fig. 2

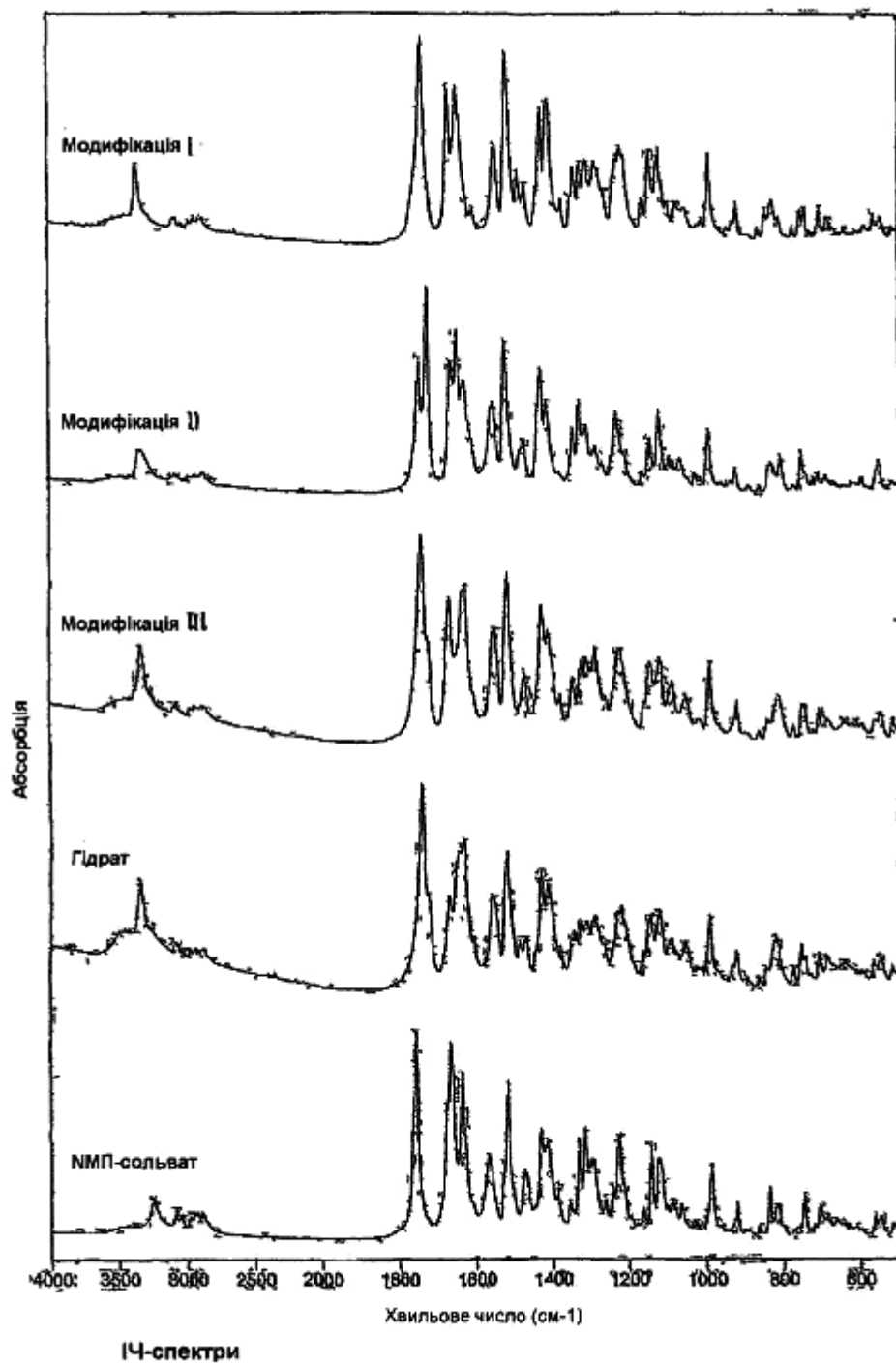
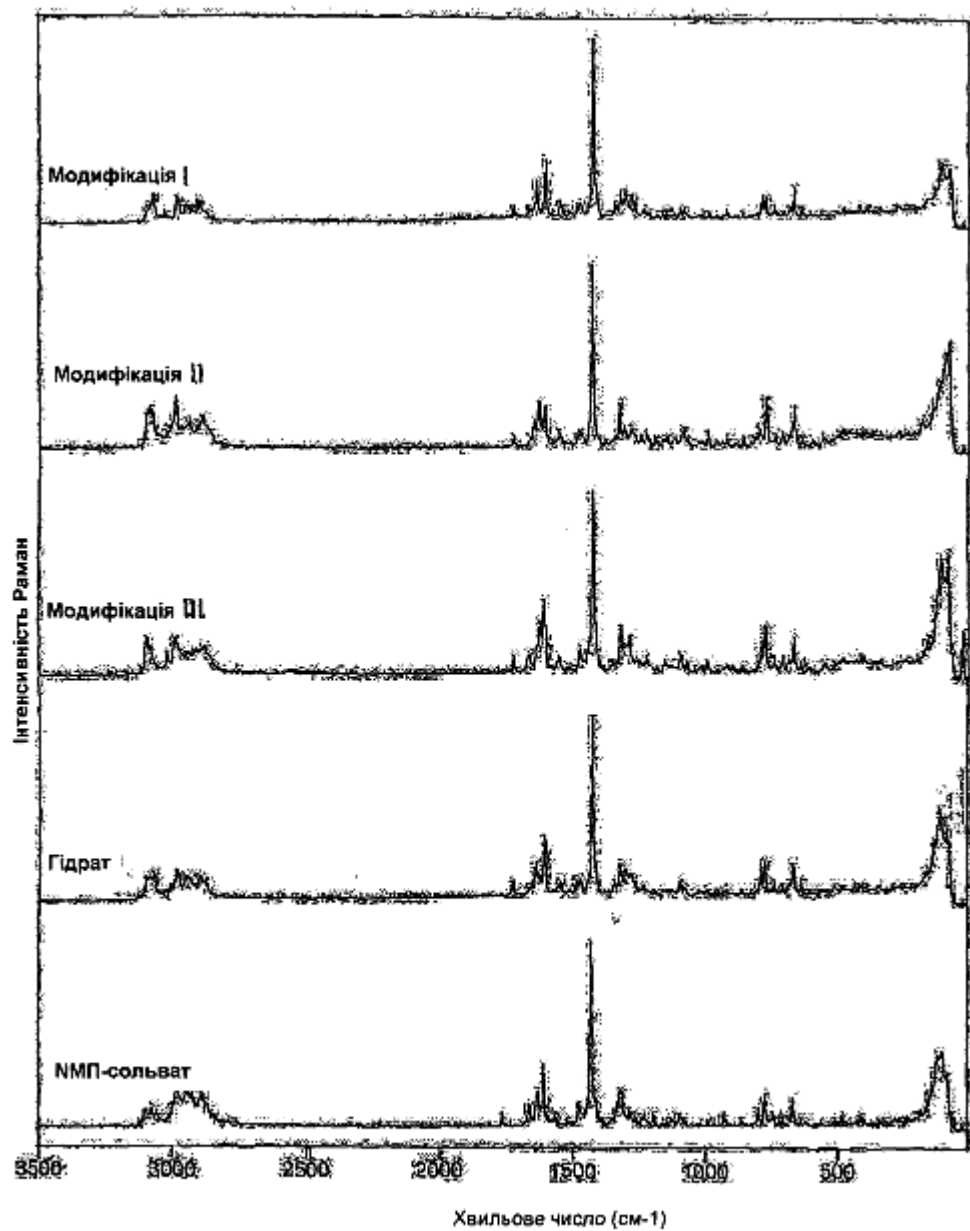
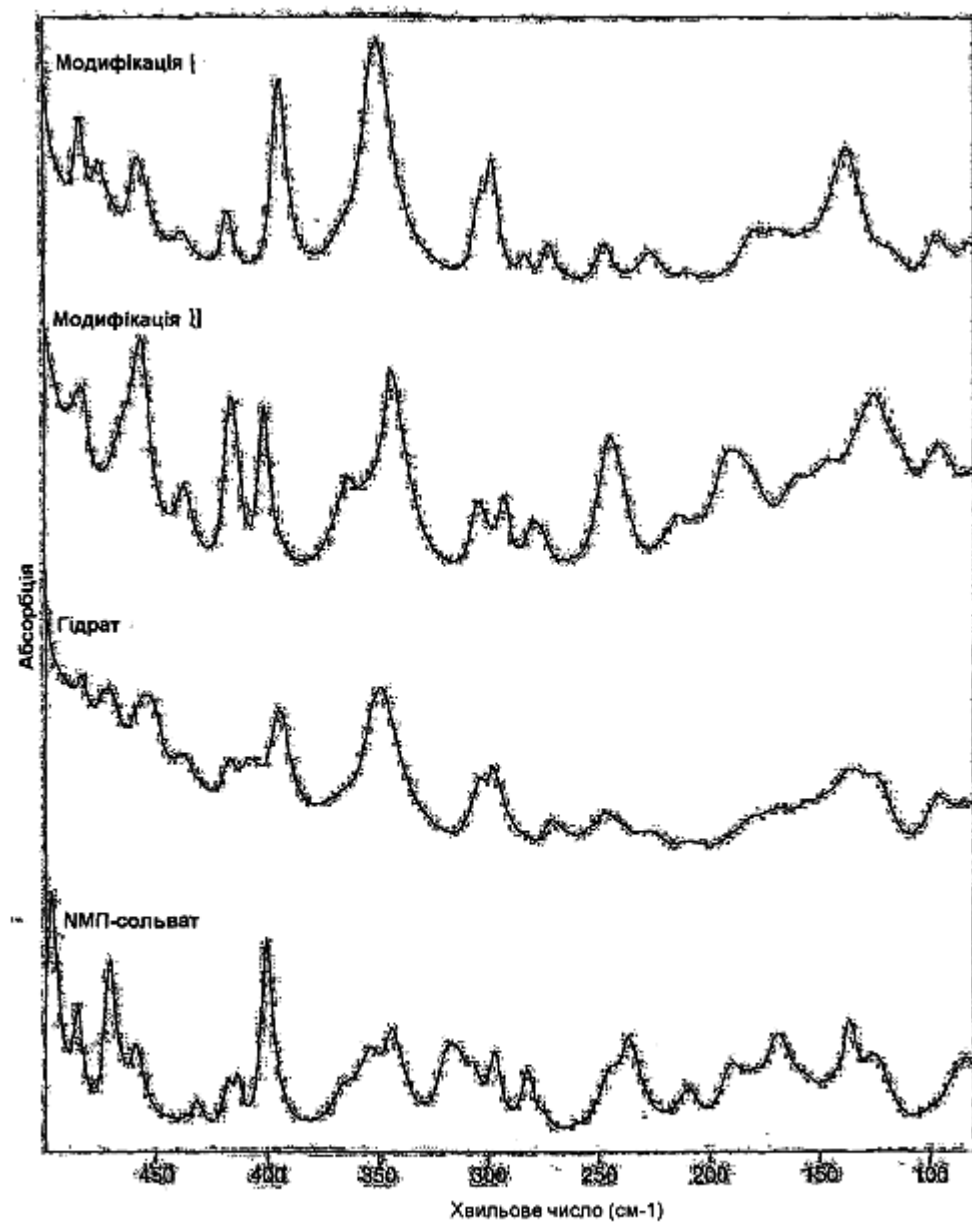


Fig. 3



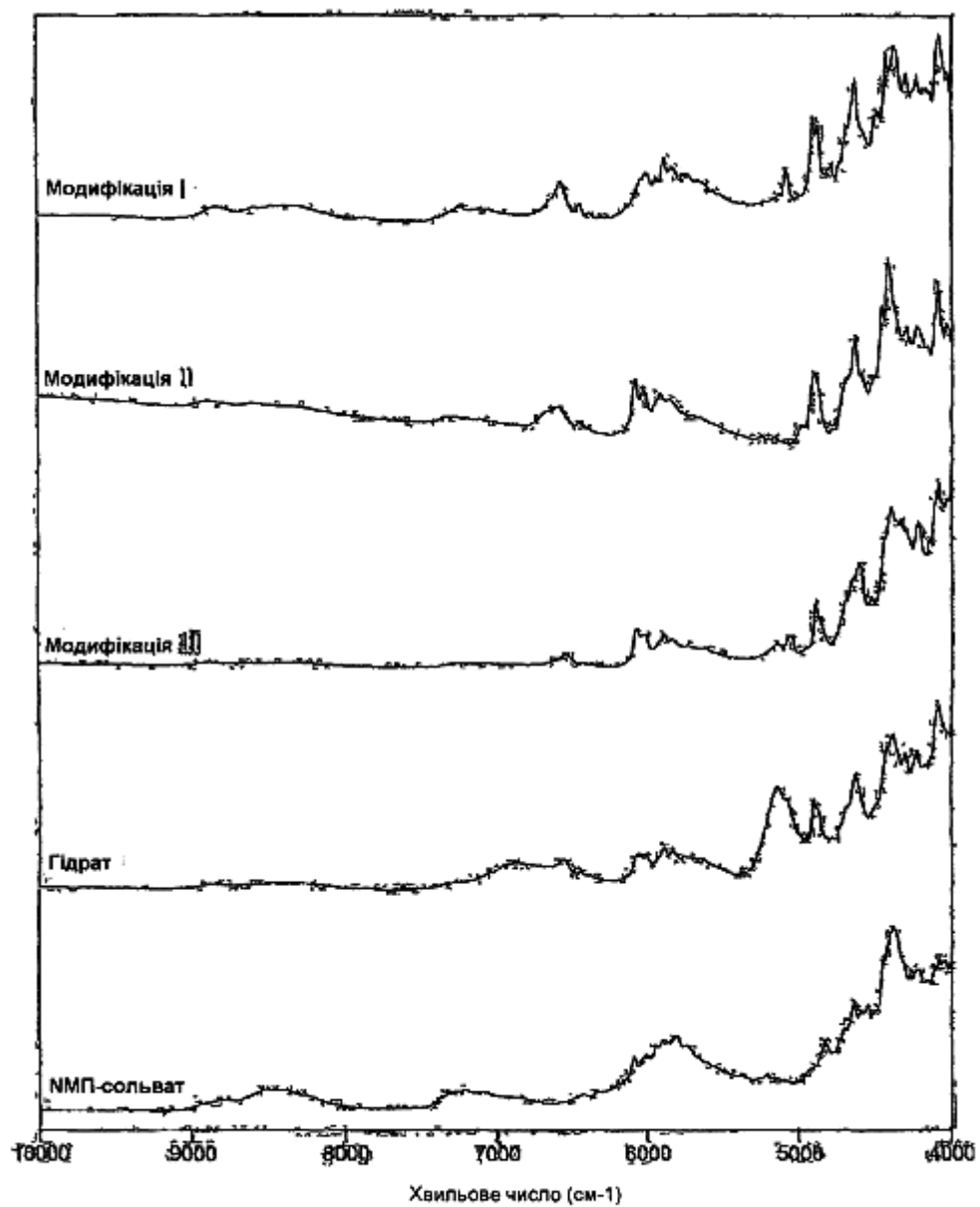
Раман-спектри

Фіг. 4



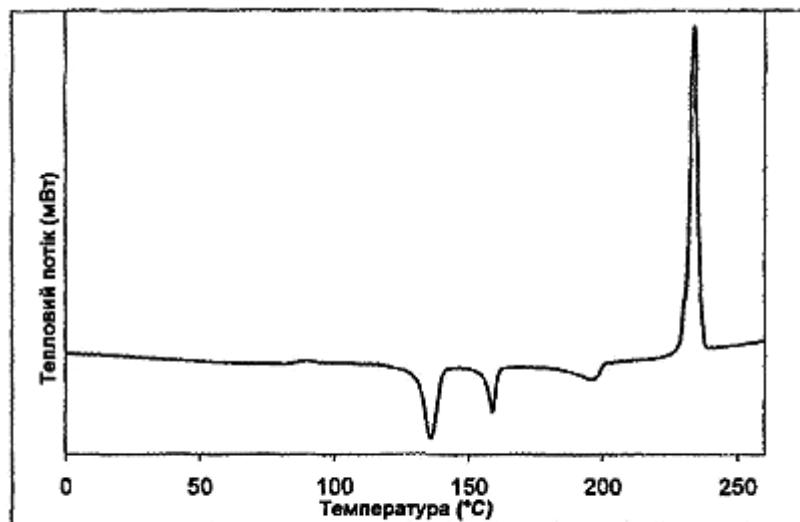
Спектри в дальній ІЧ-області

Fig. 5



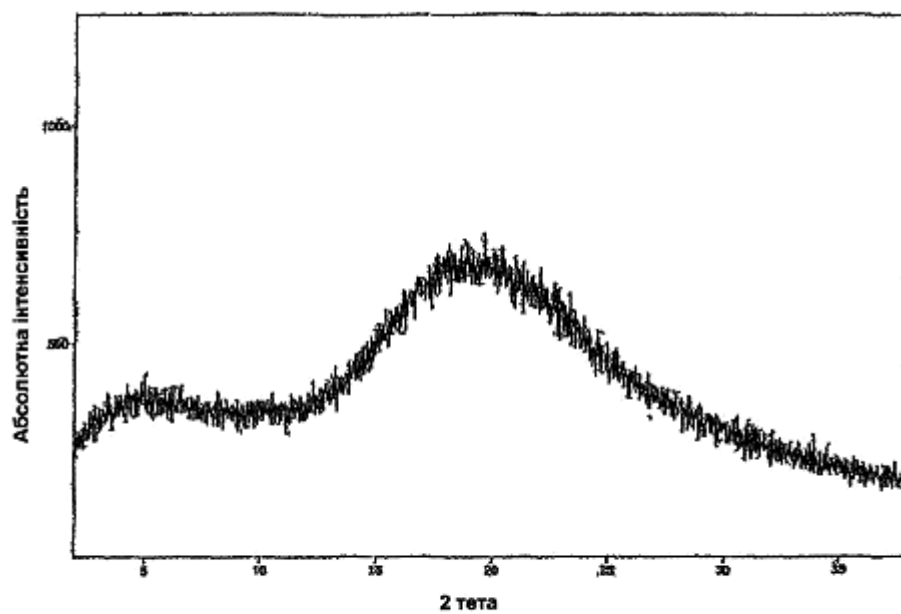
Спектри в ближній ІЧ-області

Fig. 6



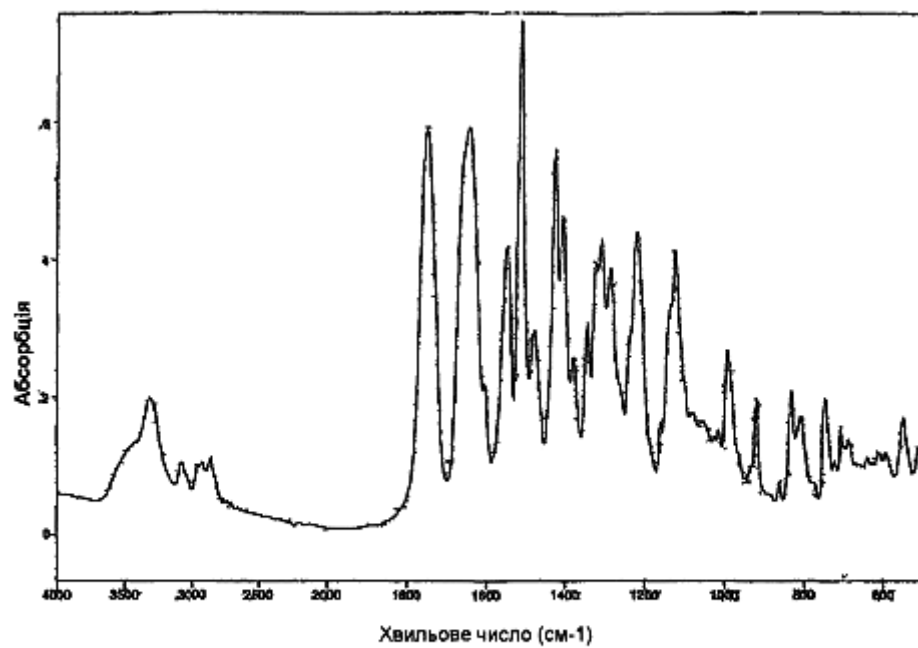
ДСК-термограма (аморфна форма)

Fig. 7



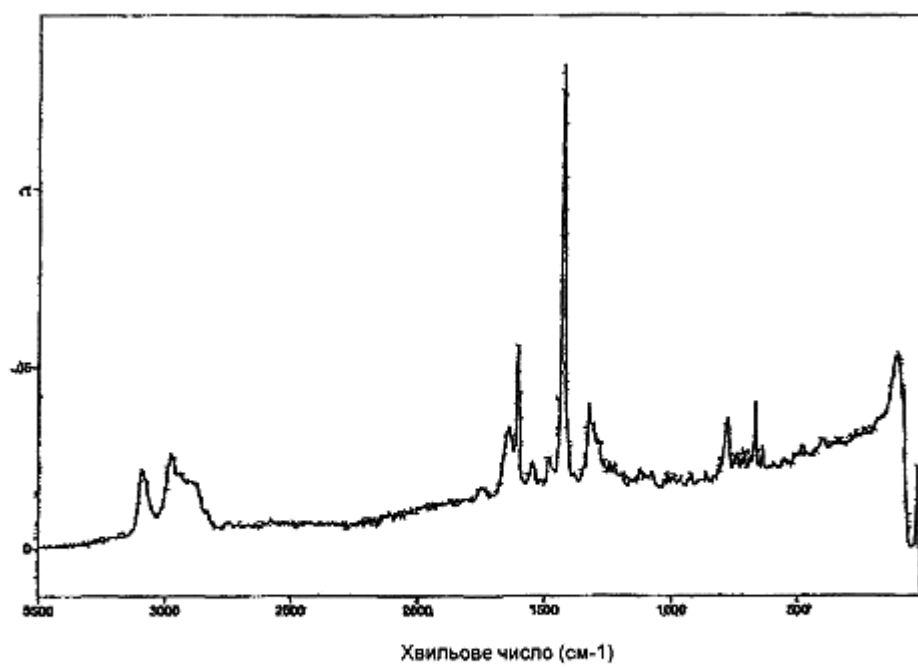
Рентгенівська дифрактограма (аморфна форма)

Fig. 8



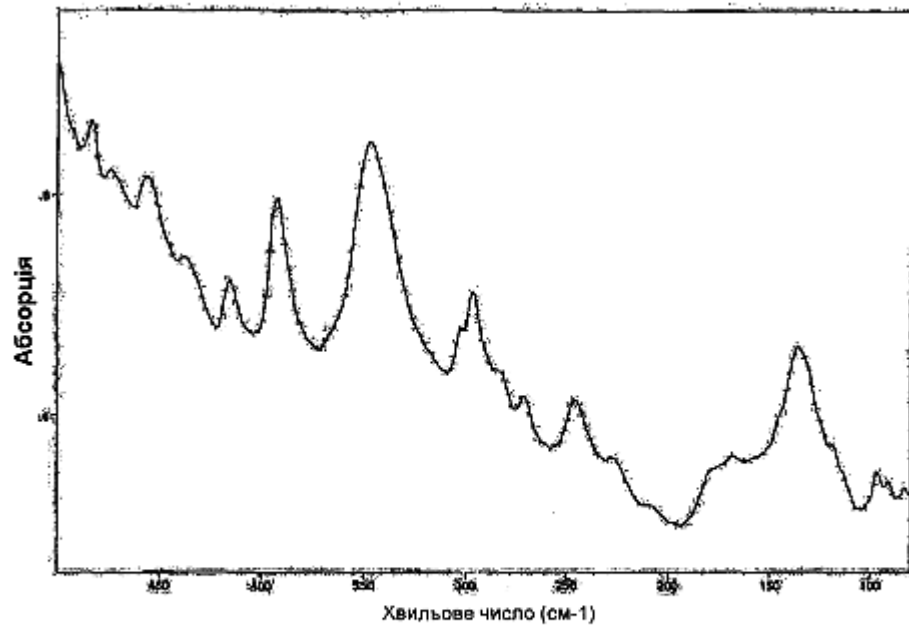
ІЧ-спектр (аморфна форма)

Фіг. 9



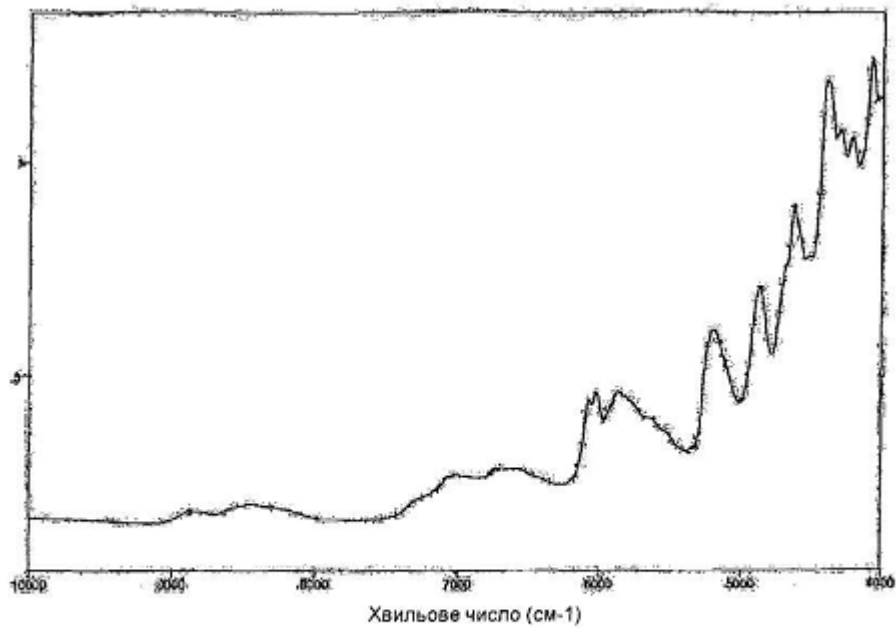
Раман-спектр (аморфна форма)

Фіг. 10



Спектр в дальній ІЧ-області (аморфна форма)

Фіг. 11



Спектр в ближній ІЧ-області (аморфна форма)

Фіг. 12

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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