



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **104713** (13) **C2**  
(51) МПК (2014.01)  
**C07D 233/64** (2006.01)  
**A61K 31/4164** (2006.01)  
**A61P 1/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2010 01286</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Анцалоне Луїджи (US), Віллані Френк Дж. (US), Телеха Крістофер Аллан (US), Фейбуш Пеніна (US), Феджелі Беррі (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>07.07.2008</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ФУРІЄКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК., 3900 Paramount Parkway, Suite 150, Morrisville, North Carolina 27560, USA (US)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>11.03.2014</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>60/948,584</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: <b>US 2005/203143 A1 (BRESLIN HENRY J. [US] ET AL.), 15.09.2005</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>09.07.2007</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>25.05.2010, Бюл.№ 10</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>11.03.2014, Бюл.№ 5</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/US2008/069318, 07.07.2008</b>	

**(54) КРИСТАЛИ Й СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 5-([2-АМІНО-3-(4-КАРБАМОІЛ-2,6-ДИМЕТИЛФЕНІЛ)-ПРОПІОНІЛ]-[1-(4-ФЕНІЛ-1Н-ІМІДАЗОЛ-2-ІЛ)-ЕТИЛ]-АМІНО}-МЕТИЛ)-МЕТОКСИБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ**

**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується нових кристалів 5-([2-аміно-3-(4-карбамоіл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-метоксибензойної кислоти й способів одержання цвітер-іона 5-([2-аміно-3-(4-карбамоіл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-метоксибензойної кислоти.

**UA 104713 C2**



Даний винахід стосується нових кристалів 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метокси-бензойної кислоти і способам одержання цвітер-іону 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метокси-бензойної кислоти.

#### 5 ПЕРЕДУМОВИ ВИНАХОДУ

Доставка пацієнтові активного фармацевтичного інгредієнта вимагає більше, ніж просто ідентифікації молекули і її застосування. Активний фармацевтичний інгредієнт повинен входити до складу для доставки пацієнтові і цей склад (на додаток до активності активного фармацевтичного інгредієнта) оцінюють у регулюючих установах, таких як US Food and Drug Administration (FDA) і European Medicines Agency (EMA). FDA оцінює склад, серед інших властивостей, з погляду властивостей доставки, стабільності, цілісності і контролю продукції. Важливим фактором у визначенні властивостей певного складу є форма активного фармацевтичного інгредієнта. Відомо, що активні фармацевтичні інгредієнти існують в аморфних формах, кристалічних формах, у формі поліморфів, гідратів і сольватів. Форми для кожного активного фармацевтичного інгредієнта різні. Незважаючи на те, що може бути відомо, що один активний фармацевтичний інгредієнт існує у вигляді поліморфа або сольвату, може бути відомо, що інший активний фармацевтичний інгредієнт існує тільки в аморфній формі. Така розмаїтість форм є важливою, тому що кожний поліморф, , сольват, гідрат або аморфна форма, що відрізняється, можуть мати різні властивості, такі як стабільність, розчинність і гігроскопічність.

Деякі форми активного фармацевтичного інгредієнта можуть входити до складу, схваленого в FDA, тоді як інші форми не мають необхідні властивості, щоб відповідати високим регулятивним стандартам FDA. Навіть якщо конкретний активний фармацевтичний інгредієнт може існувати більше ніж в одній формі, придатній для складу, різні властивості форми активного фармацевтичного інгредієнта можуть впливати на виробничий процес, строк зберігання, шлях введення, біодоступність і інші важливі характеристики продукту. Наприклад, здатність поліпшувати або модулювати гігроскопічність можуть знижувати вартість виробництва за рахунок зниження необхідності в камерах з контрольованою вологістю або зниження необхідності впаковувати активний фармацевтичний інгредієнт у стійку до вологи упаковку. Крім того, ці ж самі зміни можуть збільшувати строк зберігання продукту, таким чином, поліпшуючи можливості поширення продукту і впливаючи на вартість. В іншому прикладі одна форма активного фармацевтичного інгредієнта може мати більшу біодоступність, ніж інша форма. Вибір форми з більшою біодоступністю дозволяє знизити дозу лікарського засобу, що вводиться пацієнтові.

Більше того, зміни в процесі одержання активного фармацевтичного інгредієнта можуть привести до зменшення стадій виробництва, більш високої чистоти і меншої ціни. Такі переваги важливі для фармацевтичної промисловості.

5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-метокси-бензойна кислота є модулятором опіоїдного рецептора (агоніст  $\mu$ -рецептора і антагоніст  $\Delta$ -рецептора) і може бути корисний при лікуванні синдрому подразненої товстої кишки, болів або інших розладів, пов'язаних з опіоїдними рецепторами. 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метокси-бензойна кислота і способи одержання цієї молекули розкриті в заявці США 2005/02033143. У прикладі 9 із цієї заявки США 2005/02033143 одержують гідрохлоридну сіль 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метокси-бензойної кислоти. Заявники відкрили процес одержання цвітер-іону 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метокси-бензойної кислоти і двох нових кристалів із цього цвітер-іону. У руках заявника ці нові кристали забезпечують поліпшені властивості і могли бути очищені до високого ступеня чистоти. Новий спосіб заявника приводив до поліпшених і менш дорогих умов виробництва в порівнянні зі способом, розкритому в заявці США 2005/02033143.

#### СУТНІСТЬ ВИНАХОДУ

Даний винахід стосується  $\alpha$ -форми і  $\beta$ -форми кристала 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метокси-бензойної кислоти. Винахід також стосується способів одержання цвітер-іону 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метокси-бензойної кислоти. Винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять ці нові кристали. Композиції і способи по винаходу корисні для лікування або попередження множини захворювань, включаючи, серед інших, синдром подразненої товстої кишки.

#### 60 КОРОТКИЙ ОПИС МАЛЮНКІВ

Фіг. 1 ілюструє вимірювання порошкової рентгенівської дифракції (PXRD) представницького кристала в  $\alpha$ -формі.

Фіг. 2 ілюструє вимірювання термогравиметрического аналізу (TGA) представницького кристала в  $\alpha$ -формі.

5 Фіг. 3 ілюструє вимірювання диференціальної сканирующей калориметрії (DSC) представницького кристала в  $\alpha$ -формі.

Фіг. 4 ілюструє вимірювання термогравиметрического аналізу (TGA) представницького кристала в  $\beta$ -формі.

10 Фіг. 5 ілюструє вимірювання диференціальної сканирующей калориметрії (DSC) представницького кристала в  $\beta$ -формі.

Фіг. 6 являє собою молекулярну структуру цвітер-іону 5-([2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно)-метил)-2-метокси-бензойної кислоти.

#### ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

15 Даний винахід стосується нового кристала в  $\alpha$ -формі 5-([2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно)-метил)-2-метокси-бензойної кислоти, корисної при лікуванні синдрому подразненої товстої кишки.

У першому варіанті здійснення, даний винахід містить  $\alpha$ -форму кристала 5-([2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно)-метил)-2-метокси-бензойної кислоти. В одному з аспектів за даним винаходом, кристал в  $\alpha$ -формі характеризується спектром порошкової рентгенівської дифракції, що має піки порошкової рентгенівської дифракції приблизно при кутах розсіювання 14,0°, 14,3° і 14,7°. У додатковому аспекті за даним винаходом, кристал в  $\alpha$ -формі характеризується спектром порошкової рентгенівської дифракції, що має піки порошкової рентгенівської дифракції приблизно при кутах розсіювання 10,2°, 11,3°, 14,0°, 14,3° і 14,7°. У ще одному додатковому аспекті за даним винаходом, кристал в  $\alpha$ -формі характеризується спектром порошкової рентгенівської дифракції, що має піки порошкової рентгенівської дифракції при кутах розсіювання 10,2°, 11,3°, 11,8°, 14,0°, 14,3°, 14,7°, 16,1° і 18,3°. В іншому аспекті за даним винаходом, кристал в  $\alpha$ -формі характеризується спектром порошкової рентгенівської дифракції, що має піки порошкової рентгенівської дифракції, в основному показаними в таблиці 1. В іншому варіанті здійснення кристал в  $\alpha$ -формі характеризується спектром порошкової рентгенівської дифракції, що в основному схожий зі спектром порошкової рентгенівської дифракції на фіг. 1. У додатковому аспекті за даним винаходом, кристал в  $\alpha$ -формі характеризується термогравіметричним аналізом (TGA), в основному, схожим з TGA на фіг. 2. У додатковому аспекті за даним винаходом, кристал в  $\alpha$ -формі характеризується вимірюваннями диференціальної скануючої калориметрії (DSC), в основному, схожими з DSC на фіг. 3. В одному з варіантів здійснення за даним винаходом, кристал в  $\alpha$ -формі є, в основному, чистим.

В іншому варіанті здійснення даний винахід містить спосіб лікування ссавця, що страждає на розлад, пов'язаний з опіоїдним рецептором, такий як синдром подразненої товстої кишки, що містить введення вказаному ссавцеві ефективної кількості кристала в  $\alpha$ -формі 5-([2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно)-метил)-2-метокси-бензойної кислоти. В іншому варіанті здійснення вказаний ссавець є людиною.

Таблиця 1

Положення [кут розсіювання, °]
8,0
9,4
10,2
11,3
11,8
14,0
14,3
14,7
15,7
16,1
16,7
17,1
18,1
18,3
18,7

19,1
20,1
21,5
22,5
22,7
23,7
24,4
25,0
25,7
26,9
27,8
28,7
29,8

Даний винахід також спрямований на нову  $\beta$ -форму кристала 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метокси-бензойної кислоти, що може бути корисна при лікуванні синдрому подразненої товстої кишки, болю або іншого розладу, пов'язаного з опіоїдним рецептором.

У першому варіанті здійснення, даний винахід містить  $\beta$ -форму кристала 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метокси-бензойної кислоти. В одному з аспектів за даним винаходом, кристал в  $\beta$ -формі характеризується спектром порошкової рентгенівської дифракції, що має піки порошкової рентгенівської дифракції приблизно при кутах розсіювання  $11,0^\circ$ ,  $12,4^\circ$  і  $15,2^\circ$ . У додатковому аспекті за даним винаходом, кристал в  $\beta$ -формі характеризується спектром порошкової рентгенівської дифракції, що має піки порошкової рентгенівської дифракції приблизно при кутах розсіювання  $11,0^\circ$ ,  $12,4^\circ$ ,  $14,9^\circ$ ,  $15,2^\circ$  і  $22,1^\circ$ . У ще одному додатковому аспекті за даним винаходом, кристал в  $\beta$ -формі характеризується спектром порошкової рентгенівської дифракції, що має піки порошкової рентгенівської дифракції приблизно при кутах розсіювання  $11,0^\circ$ ,  $12,4^\circ$ ,  $14,9^\circ$ ,  $15,2^\circ$ ,  $22,1^\circ$ ,  $25,6^\circ$ ,  $27,4^\circ$  і  $30,4^\circ$ . В іншому аспекті за даним винаходом, кристал в  $\beta$ -формі характеризується спектром порошкової рентгенівської дифракції, що має піки порошкової рентгенівської дифракції, в основному, наведеними в таблиці 2. В іншому варіанті здійснення кристал в  $\beta$ -формі характеризується спектром порошкової рентгенівської дифракції, що, в основному, схожий зі спектром порошкової рентгенівської дифракції на фіг. 1. У додатковому аспекті за даним винаходом, кристал в  $\beta$ -формі характеризується термогравіметричним аналізом (TGA), в основному, схожим з TGA на фіг. 4. У додатковому аспекті за даним винаходом, кристал в  $\beta$ -формі характеризується вимірюваннями диференціальної скануючої калориметрії (DSC), в основному, схожими з DSC на фіг. 5. В одному з варіантів здійснення за даним винаходом, кристал в  $\beta$ -формі є, в основному, чистим.

В іншому варіанті здійснення даний винахід включає спосіб лікування ссавця, що страждає на захворювання, пов'язане з опіоїдним рецептором, таке як синдром подразненої товстої кишки, що містить введення вказаному ссавцеві ефективної кількості кристала в  $\beta$ -формі 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метокси-бензойної кислоти. В іншому варіанті здійснення вказаний ссавець є людиною.

Таблиця 2

Положення [кут розсіювання, $^\circ$ ]
8,1
11,0
11,6
12,4
13,1
14,9
15,2
15,5
15,8
17,1
17,9

18,7
19,0
19,9
20,4
20,8
21,2
21,6
22,1
22,6
23,3
23,5
24,3
24,9
25,6
26,0
26,7
27,0
27,5
28,0
28,5
29,8
30,4
31,8
38,6

Фармацевтичні лікарські форми кристалів 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метокси-бензойної кислоти можуть бути введені різними шляхами, включаючи як необмежуючі приклади, пероральне введення. Пероральні фармацевтичні композиції і лікарські форми є зразковими лікарськими формами. Необов'язково, пероральна лікарська форма являє собою тверду лікарську форму, таку як таблетка, каплет, тверда желатинова капсула, облатка, капсула з гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ) або м'яка еластична желатинова капсула. Даним винаходом також можуть бути надані рідкі лікарські форми, включаючи такі необмежуючі приклади, як суспензія, розчин, сироп або емульсія. В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується виготовлення лікарського засобу, що містить кристал 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метокси-бензойної кислоти. β -форма кристала 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метокси-бензойної кислоти може бути введена за допомогою засобів з контрольованим або відстроченим вивільненням.

Подібно кількості і типам ексципієнтів, кількість і конкретний тип активного інгредієнта в лікарській формі можуть відрізнятися залежно від таких факторів, але без обмежень, як шлях, через який вона буде вводитися ссавцеві. Однак, типові лікарські форми за винаходом містять β-форму кристала 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метокси-бензойної кислоти, у кількості приблизно від 0,10 мг приблизно до 1,00 г, приблизно від 0,2 мг приблизно до 500,0 мг, або приблизно від 1,0 мг приблизно до 250,0 мг. Необмежуючі приклади включають дозування по 0,2 мг, 0,50 мг, 0,75 мг, 1,0 мг, 1,2 мг, 1,5 мг, 2,0 мг, 3,0 мг, 5,0 мг, 7,0 мг, 10,0 мг, 25,0 мг, 50,0 мг, 100,0 мг, 250,0 мг і 500,0 мг. Однак дозування можуть змінюватися в залежності потреб пацієнта, тяжкості стану, що підлягає лікуванню, і застосовуваної сполуки. Може застосовуватися або щоденне введення або за схемою з перервами.

Кристали 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метокси-бензойної кислоти за даним винаходом також можуть використовуватися для виготовлення фармацевтичних лікарських форм, відмінних від описаних вище пероральних лікарських форм, таких як місцеві лікарські форми, парентеральні лікарські форми, черезшкірні лікарські форми і слизуваті лікарські форми. Наприклад, такі форми містять у собі креми, примочки, розчини, суспензії, емульсії, мазі, порошки, пластири, супозиторії і т.п.

Кристали 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метокси-бензойної кислоти за даним винаходом можуть характеризуватися даними про TGA або DSC, або будь-яким одним, будь-якими двома, будь-

якими трьома, будь-якими чотирма, будь-якими п'ятьма, будь-якими шістьма, будь-якими родину, будь-якими вісьма, будь-якими дев'ятьма або будь-якими десятьма піками при кутах розсіювання PXRD, або будь-яким сполученням даних, зібраних з аналітичних прийомів, описаних вище, точно ідентифікують конкретний кристал.

Даний винахід також спрямований на спосіб виділення і виготовлення цвітер-іону 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метокси-бензойної кислоти. В одному з варіантів здійснення спосіб виготовлення цвітер-іону 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метокси-бензойної кислоти включає наступні стадії: об'єднання сильної іонізованої кислоти з 5-({[2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метокси-бензоєвою кислотою для виготовлення солі 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метокси-бензойної кислоти; і промивання вказаної солі 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метокси-бензойної кислоти неорганічною основою для одержання цвітер-іону 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метокси-бензойної кислоти. В іншому варіанті здійснення винахід додатково включає стадію промивання вказаного цвітер-іону 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метокси-бензойної кислоти водою. В одному аспектів винаходу неорганічна основа вибрана з гідроксиду натрію, гідроксиду калію, карбонату натрію, ацетату натрію, фосфату натрію. В іншому аспекті за винаходом неорганічна основа являє собою гідроксид натрію. У додатковому аспекті за винаходом, іонізована кислота вибрана із соляної кислоти, трифтороцтової кислоти, сірчаної кислоти, мурашиної кислоти і фосфорної кислоти. В іншому аспекті за винаходом вказана іонізована кислота являє собою соляну кислоту.

В одному з варіантів здійснення спосіб виготовлення цвітер-іону 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метокси-бензойної кислоти включає наступні стадії: об'єднання соляної кислоти з 5-({[2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метокси-бензоєвою кислотою для виготовлення гідрохлоридної солі 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метокси-бензойної кислоти; промивання вказаної солі 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метокси-бензойної кислоти гідроксидом натрію; і промивання вказаного цвітер-іону 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метокси-бензойної кислоти водою.

В іншому варіанті здійснення винахід включає в себе перекристалізацію цвітер-іону 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метокси-бензойної кислоти, одержуваного в результаті процесу за даним винаходом. У додатковому варіанті здійснення таку рекристалізацію виконують при відносній вологості між 0-40 %. У ще одному додатковому варіанті здійснення таку перекристалізацію виконують при відносній вологості, що перевищує 60 %.

В одному з варіантів здійснення винахід включає в себе кристалічний цвітер-іон 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метокси-бензойної кислоти, виготовлений за допомогою процесу за даним винаходом. У додатковому варіанті здійснення кристалічний цвітер-іон, одержаний за допомогою процесу за даним винаходом, являє собою кристал в  $\alpha$ -формі. У ще одному додатковому варіанті здійснення кристалічний цвітер-іон, одержаний за допомогою процесу за даним винаходом, являє собою кристал в  $\beta$ -формі.

В одному з варіантів здійснення кристал за даним винаходом має поліпшену стабільність.

Незважаючи на те, що винахід був описаний з посиланнями на різні варіанти здійснення, варто уявляти собі, що цей винахід також допускає широку розмаїтість додаткових або інших варіантів здійснення в рамках духу і обсягу прикладених пунктів формули винаходу.

Кристали за даним винаходом аналізували з використанням наступних способів.

#### ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА СКАНУЮЧА КАЛОРИМЕТРІЯ

Обидва кристали аналізували з використанням Perkin-Elmer DSC-7 приблизно від 25°C до 250°C при швидкості нагрівання 10°C/хв.

#### ПОРОШКОВА РЕНТГЕНІВСЬКА ДИФРАКЦІЯ

Аналіз проводили з використанням дифрактометра Philips X'Pert Pro MPD. Кожний зразок завантажували і аналізували в 16 мм тримачі зразка. Використовуючи детектор X-Celerator,

кожний зразок сканували при кутах розсіювання від 3° до 50° при розмірі кроку кута розсіювання 0,0165° і часу на крок 10,16 секунд. Ефективна швидкість сканування становила 0,2067°/с. Використовували поточні настроювання і напругу на приладі, рівні 45 кВ і 40 мА.

Відносна інтенсивність піків на дифрактограмі не обов'язково є обмеженням спектра PXRD, тому що інтенсивність піка може мінятися від зразка до зразка, наприклад, через забруднення кристала. Більше того, кути кожного піка можуть змінюватися приблизно на  $\pm 0,1^\circ$  або приблизно на  $\pm 0,05^\circ$ . Повний спектр або більшість піків спектра також можуть бути зрушені кут у діапазоні приблизно від  $\pm 0,1^\circ$  приблизно до  $\pm 0,2^\circ$  через розходження в калібруванні, настроюваннях і інших параметрах, що змінюються, від приладу до приладу і від оператора до оператора. Всі вказані піки PXRD на фігурах, у прикладах і де-небудь ще в даному документі, вказані з помилкою кута розсіювання приблизно  $\pm 0,2^\circ$ . Якщо не вказано інакше, всі дифрактограмми одержані приблизно при кімнатній температурі (приблизно від 24°C приблизно до 25°C).

#### ТЕРМОГРАВИМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ

Обидва кристали аналізували з використанням Perkin-Elmer TGA-7 приблизно від 25°C або до 200°C або 250°C при швидкості нагрівання 10°C/хв.

Наступні конкретні приклади ілюструють даний винахід у більших подробицях. Однак вони не призначені для того, щоб обмежувати обсяг яким-небудь чином.

#### ПРИКЛАДИ

Приклад 1: Виготовлення цвітер-іону 5-([2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно)-метил)-2-метокси-бензойної кислоти

1-літрову тригорлу круглодонну колбу, оснащену механічною мішалкою, додатковою трубкою і термopарою, завантажували без перемішування. 34,2 г 5-([2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно)-метил)-2-метокси-бензоєвої кислоти (дивися приклад 9 зі США 2005/0203143), 340 мл ацетону і 17 мл HCl з концентрацією 204 ммоль з'єднували в колбі. Починали перемішування і одержана суспензія і утворювала прозорий розчин. Цей розчин нагрівали до 45 °C при енергійному перемішуванні і витримували при цій температурі протягом двох годин. Після завершення, реакційну масу прохолоджували до температури навколишнього середовища і супернатант видаляли відсмоктуванням. Посудину разом із залишком обполіскували в 20 мл ацетону і потім видаляли також, як у попередній раз. Додавали 170 мл води і реакційну масу і витримували при перемішуванні до одержання гомогенного розчину. Потім цей розчин через проміжок часу ~1/2 години додавали в розчин з 90 мл 1Н NaOH і води. Таким чином, рН доводили до 6,5-7,0. Одержану суспензію витримували протягом приблизно 2 годин при температурі навколишнього середовища, прохолоджували до 10-15°C, витримували при цій температурі приблизно протягом 1 години і потім фільтрували. Тверду речовину промивали в 10 мл води, сушили на повітрі протягом проміжку часу від 4 до 5 годин і потім поміщали у вакуумну піч при 50-55yC доти, поки вода не складала менше ніж 3 %.

#### ПРИКЛАД 2: Виготовлення кристала в $\alpha$ -формі

Кристал в  $\alpha$ -формі може бути виготовлений за допомогою витримування цвітер-іону 5-([2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно)-метил)-2-метокси-бензойної кислоти при відносній вологості 0-25 % протягом 3 днів. Представницькі дані PXRD, TGA і DSC наведені на фіг. 1-3, відповідно.

#### ПРИКЛАД 3: Виготовлення кристала в $\beta$ -формі

Кристал в  $\beta$ -формі можна виготовити за допомогою витримування цвітер-іону 5-([2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметил-феніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно)-метил)-2-метокси-бензойної кислоти при відносній вологості, що перевищує 60 %, протягом 3 днів. Представницькі дані PXRD, TGA і DSC наведені на фіг. 1, 4 і 5, відповідно.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання цвітер-іона 5-([2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно)-метил)-2-метоксибензойної кислоти, в якому здійснюють: взаємодію 5-([2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно)-метил)-2-метоксибензойної кислоти з сильно іонізованою кислотою з одержанням солі 5-([2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно)-метил)-2-метоксибензойної кислоти; і промивання вказаної солі 5-([2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно)-метил)-2-метоксибензойної кислоти неорганічною основою з одержанням цвітер-іона 5-([2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно)-метил)-2-метоксибензойної кислоти.



2. Спосіб за п. 1, в якому додатково промивають вказаний цвѣтер-іон 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метоксибензойної кислоти водою.

3. Спосіб за п. 1, де вказана неорганічна основа являє собою гідроксид натрію.

5 4. Спосіб за п. 1, де вказана іонізована кислота являє собою соляну кислоту і де вказана сіль являє собою гідрохлоридну сіль 5-({2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл}-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метоксибензойної кислоти.

5. Спосіб одержання кристала цвітер-іона в  $\alpha$ -формі 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл]-1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метоксибензойної кислоти, в якому здійснюють:

взаємодію 5-({2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл}-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метоксибензойної кислоти з сильно іонізованою кислотою з одержанням солі 5-({2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл}-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метоксибензойної кислоти;

промивання вказаної солі 5-((2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл)-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно)-метил)-2-метоксибензойної кислоти неорганічною основою з одержанням цвітер-іона 5-((2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл)-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно)-метил)-2-метоксибензойної кислоти; і

витримування вказаного цвітер-іона при відносній вологості від приблизно 0 % до приблизно 40 % з отриманням кристала цвітер-іона у  $\alpha$ -формі.

6. Спосіб одержання кристала цвітер-іона в  $\beta$ -формі 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метоксибензойної кислоти, в якому здійснюють:

взаємодію 5-({[2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метоксибензойної кислоти з сильно іонізованою кислотою з одержанням солі 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метоксибензойної кислоти;

промивання вказаної солі 5-((2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл)-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно)-метил-2-метоксибензойної кислоти неорганічною основою з одержанням цвітер-іона 5-((2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл)-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно)-метил-2-метоксибензойної кислоти; і витримування вказаного цвітер-іона при відносній вологості вище ніж приблизно 60 % з отриманням кристала цвітер-іона у β-формі.

7. Спосіб одержання кристала цвітер-іона 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоіл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метоксибензойної кислоти, в якому здійснюють:

взаємодію 5-({[2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метоксибензойної кислоти з соляною кислотою з одержанням гідрохлоридної солі 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метоксибензойної кислоти; і

промивання вказаної солі 5-({2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл}-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно)-метил)-2-метоксибензойної кислоти гідроксидом натрію з одержанням цвітер-іона 5-({2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл}-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно)-метил)-2-метоксибензойної кислоти; і

промивання вказаного цвітєр-іона 5-({2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфєніл)-пропіоніл}-[1-(4-фєніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метоксибензойної кислоти водою.

8. Спосіб одержання кристала цвітер-іона в  $\alpha$ -формі 5-([2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно)-метил)-2-метоксибензойної кислоти, в якому здійснюють:

взаємодію 5-({2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл}-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метоксибензойної кислоти з соляною кислотою з одержанням гідрохлоридної солі 5-({2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл}-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метоксибензойної кислоти; і

промивання вказаної солі 5-({2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл}-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метоксибензойної кислоти гідроксидом натрію з одержанням цвітер-іона 5-({2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл}-[1-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метоксибензойної кислоти;

промивання вказаного цвітер-іона 5-({2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл}-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно)-метил-2-метоксибензойної кислоти водою; і

витримування вказаного цвітер-іона при відносній вологості від приблизно 0 % до приблизно 40 % з отриманням кристала цвітер-іона у  $\alpha$ -формі.

9. Спосіб одержання кристала цвітер-іона в  $\beta$ -формі 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метоксибензойної кислоти, в якому здійснюють:

взаємодію 5-({[2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метоксибензойної кислоти з соляною кислотою з одержанням гідрохлоридної солі 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метоксибензойної кислоти; і

промивання вказаної солі 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метоксибензойної кислоти гідроксидом натрію з одержанням цвітер-іона 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метоксибензойної кислоти;

промивання вказаного цвітер-іона 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метоксибензойної кислоти водою; і

витримування вказаного цвітер-іона при відносній вологості вище ніж приблизно 60 % з одержанням кристала цвітер-іона у  $\beta$ -формі.

10. Кристал в  $\alpha$ -формі 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метоксибензойної кислоти, де вказаний кристал характеризується спектром порошкової рентгенівської дифракції, що має піки порошкової рентгенівської дифракції приблизно при кутах розсіювання 14,0°, 14,3° і 14,7°.

11. Кристал в  $\alpha$ -формі за п. 10, де вказаний кристал характеризується спектром порошкової рентгенівської дифракції, що має піки порошкової рентгенівської дифракції приблизно при кутах розсіювання 10,2°, 11,3°, 11,8°, 14,0°, 14,3°, 14,7°, 16,1° і 18,3°.

12. Кристал в  $\alpha$ -формі за п. 10, де вказаний кристал характеризується спектром порошкової рентгенівської дифракції, що має піки порошкової рентгенівської дифракції приблизно при кутах розсіювання 10,2°, 11,3°, 14,0°, 14,3° і 14,7°.

13. Кристал в  $\alpha$ -формі за п. 10, де вказаний кристал характеризується спектром порошкової рентгенівської дифракції приблизно при кутах розсіювання 8,0°, 9,4°, 10,2°, 11,3°, 11,8°, 14,0°, 14,3°, 14,7°, 15,7°, 16,1°, 16,7°, 17,1°, 18,1°, 18,3°, 18,7°, 19,1°, 20,1°, 21,5°, 22,5°, 22,7°, 23,7°, 24,4°, 25,0°, 25,7°, 26,9°, 27,8°, 28,7° і 29,8°.

14. Кристал в  $\alpha$ -формі за п. 10, де вказаний кристал характеризується спектром порошкової рентгенівської дифракції, що має піки порошкової рентгенівської дифракції, в основному схожі з піками порошкової рентгенівської дифракції на Фіг. 1.

15. Кристал в  $\alpha$ -формі за п. 10, де вказаний кристал характеризується термогравіметричним аналізом (TGA), в основному схожим з TGA на Фіг. 2.

16. Кристал в  $\alpha$ -формі за п. 10, де вказаний кристал характеризується вимірюваннями диференціальної скануючої калориметрії (DSC), в основному схожими з DSC на Фіг. 3.

17. Спосіб лікування ссавця, що страждає на синдром подразненої товстої кишки, біль або інший розлад, пов'язаний з опіїдним рецептором, в якому здійснюють введення вказаному ссавцеві ефективної кількості кристала в  $\alpha$ -формі 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метоксибензойної кислоти.

18. Кристал в  $\beta$ -формі 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метоксибензойної кислоти, де вказаний кристал характеризується спектром порошкової рентгенівської дифракції, що має піки порошкової рентгенівської дифракції приблизно при кутах розсіювання 11,0°, 12,4°, і 15,2°.

19. Кристал в  $\beta$ -формі за п. 18, де вказаний кристал характеризується спектром порошкової рентгенівської дифракції, що має піки порошкової рентгенівської дифракції приблизно при кутах розсіювання 11,0°, 12,4°, 14,9°, 15,2°, 22,1°, 25,6°, 27,4° і 30,4°.

20. Кристал в  $\beta$ -формі за п. 18, де вказаний кристал характеризується спектром порошкової рентгенівської дифракції, що має піки порошкової рентгенівської дифракції приблизно при кутах розсіювання 11,0°, 12,4°, 14,9°, 15,2° і 22,1°.

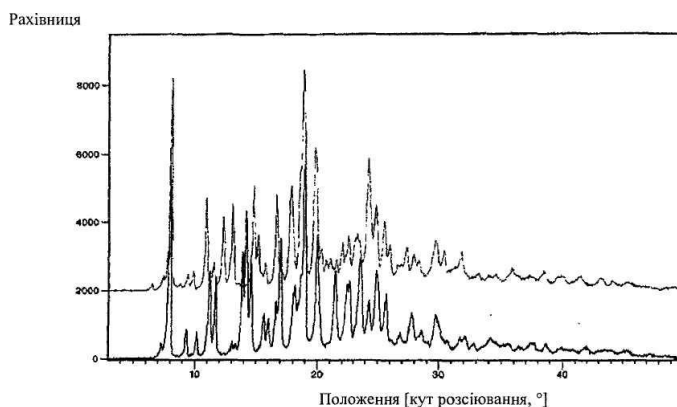
21. Кристал в  $\beta$ -формі за п. 18, де вказаний кристал характеризується спектром порошкової рентгенівської дифракції, що має піки порошкової рентгенівської дифракції приблизно при кутах розсіювання 8,1°, 11,0°, 11,6°, 12,4°, 13,1°, 14,9°, 15,2°, 15,5°, 15,8°, 16,8°, 17,1°, 17,9°, 18,7°, 19,0°, 19,9°, 20,4°, 20,8°, 21,2°, 21,6°, 22,1°, 22,6°, 23,3°, 23,5°, 24,3°, 24,9°, 25,6°, 26,0°, 26,7°, 27,0°, 27,4°, 27,5°, 28,0°, 28,5°, 29,8°, 30,4°, 31,8° і 38,6°.

22. Кристал в  $\beta$ -формі за п. 18, де вказаний кристал характеризується спектром порошкової рентгенівської дифракції, що має піки порошкової рентгенівської дифракції, в основному схожі з піками порошкової рентгенівської дифракції на Фіг. 1.

23. Кристал в  $\beta$ -формі за п. 18, де вказаний кристал характеризується термогравіметричним аналізом (TGA), в основному схожим з TGA на Фіг. 4.

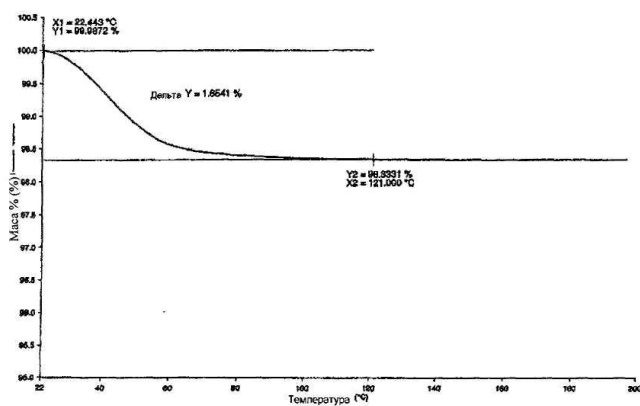
24. Кристал в  $\beta$ -формі за п. 18, де вказаний кристал характеризується вимірюваннями диференціальної скануючої калориметрії (DSC), в основному схожими з DSC на Фіг. 5.

25. Спосіб лікування ссавця, що страждає на синдром подразненої товстої кишки, біль або інший розлад, пов'язаний з опіоїдним рецептором, в якому здійснюють введення вказаному ссавцеві ефективної кількості кристала в  $\beta$ -формі 5-({[2-аміно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіоніл]-[1-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-етил]-аміно}-метил)-2-метоксибензойної кислоти.

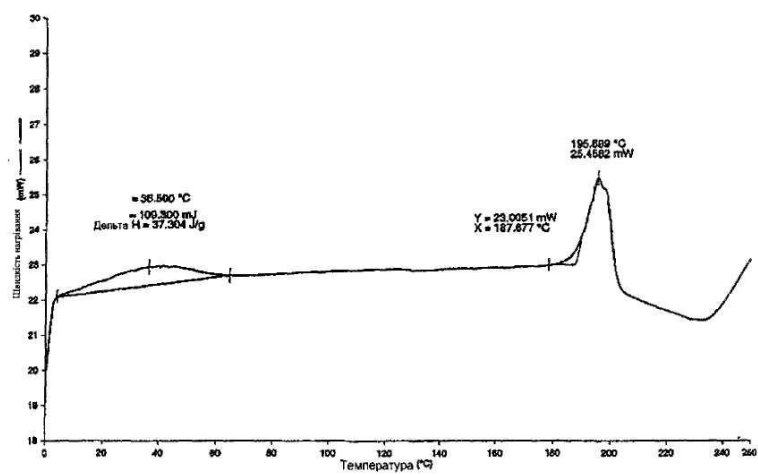


Верхня лінія означає кристал в  $\alpha$ -формі,  
нижня лінія означає кристал у  $\beta$ -формі

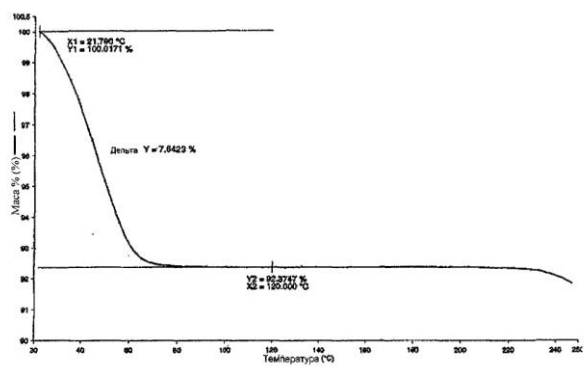
Фіг. 1



Фіг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

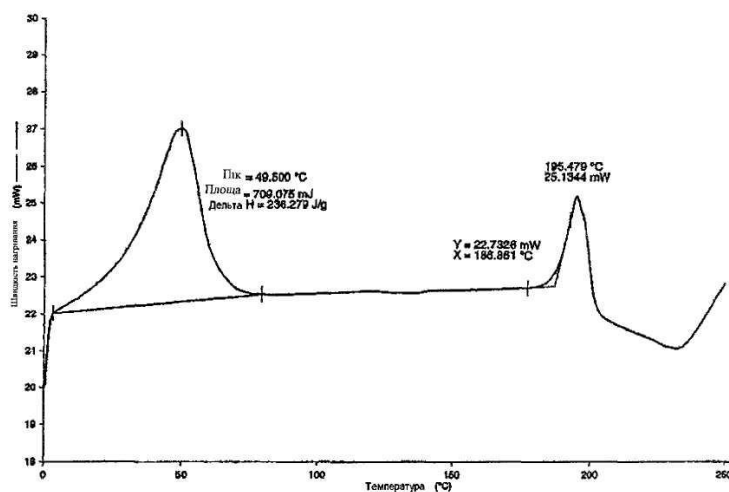


Fig. 5

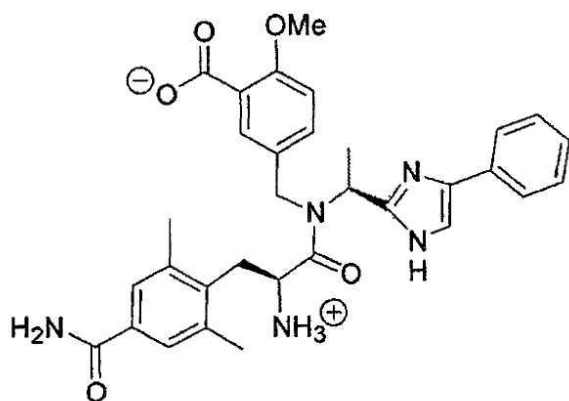


Fig. 6

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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