



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 75365

(13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 493/04 (2006.01)

C07D 277/22 (2006.01)

A61K 31/425

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ПОЛІМОРФНІ МОДИФІКАЦІЇ АНАЛОГА ЕПОТИЛОНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ), ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

1

(21) 2003032259

(22) 01.08.2001

(24) 17.04.2006

(86) PCT/US01/24540, 01.08.2001

(31) 60/225,590

(32) 16.08.2000

(33) US

(46) 17.04.2006, Бюл. № 4, 2006 р.

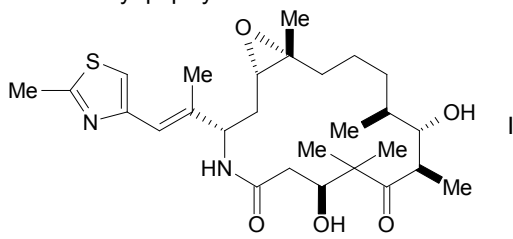
(72) Дімарко Джон Д., US, Гугутас Джек З., US, Вітез Імре М., US, Давідовіч Марта, US, Галелла Майкл, US, Меллой Тімоті М., US, Гуо Женронг, US, Фавреу Деніс, СА

(73) БРІСТОЛ-МАЙЕРС СКВІББ КОМПАНІ, US

(56) WO 9942602 A, 26.08.1999

WO 9927890 A, 10.06.1999

(57) 1. Кристалічна поліморфна модифікація аналога епотилону формули I



котра являє собою Форму А, яка характеризується приблизно такими параметрами елементарної комірки:

розміри комірки

$$a = 14,152(6) \text{ \AA}$$

$$b = 30,72(2) \text{ \AA}$$

$$c = 6,212(3) \text{ \AA}$$

$$\text{об'єм} = 2701(4) \text{ \AA}^3$$

$$P2_12_12_1 \text{ орторомбічна}$$

4

просторова група

молекули/елементарна комірка

густина (розрах.) (г/см³)

температура плавлення

$$1,247$$

$$182-185^\circ\text{C (розкладення)}$$

2

характеристичні піки на дебаєграмі із значеннями

два тета ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ при 22°C) 5,69; 6,76; 8,38; 11,43; 12,74; 13,62; 14,35; 15,09; 15,66; 16,43; 17,16; 17,66; 18,31; 19,03; 19,54; 20,57; 21,06; 21,29; 22,31; 23,02; 23,66; 24,18; 24,98; 25,50; 26,23; 26,46; 27,59; 28,89; 29,58; 30,32; 31,08 та 31,52, або

Форму В, яка характеризується

приблизно такими параметрами елементарної комірки:

розміри комірки

$$a = 16,675(2) \text{ \AA}$$

$$b = 28,083(4) \text{ \AA}$$

$$c = 6,054(1) \text{ \AA}$$

$$\text{об'єм} = 2835(1) \text{ \AA}^3$$

$$P2_12_12_1 \text{ орторомбічна}$$

4

просторова група

молекули/елементарна комірка

густина (розрах.) (г/см³)

температура плавлення

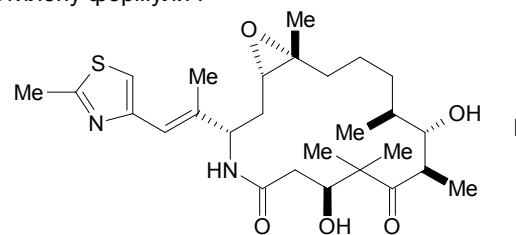
$$1,187$$

$$191-199^\circ\text{C (розкладення)}$$

характеристичні піки на дебаєграмі із значеннями

два тета ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ при 22°C) 6,17; 10,72; 12,33; 14,17; 14,93; 15,88; 16,17; 17,11; 17,98; 19,01; 19,61; 20,38; 21,55; 21,73; 22,48; 23,34; 23,93; 24,78; 25,15; 25,90; 26,63; 27,59; 28,66; 29,55; 30,49 та 31,22.

2. Кристалічна поліморфна модифікація аналога епотилону формули I

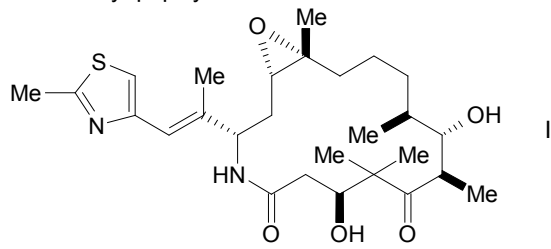


(13) C2

(11) 75365

(19) UA

котра являє собою Форму А, яка характеризується переважно такою дебаєграмою, як показано на фіг. 1, і переважно таким спектром комбінаційного розсіювання (раманівський спектр), як показано на фіг. 5, або Форму В, яка характеризується переважно такою дебаєграмою, як показано на фіг. 2, і переважно таким спектром комбінаційного розсіювання (раманівський спектр), як показано на фіг. 6. 3. Кристалічна поліморфна модифікація аналога епотилону формули I



котра являє собою Форму А, яка характеризується тим, що її розчинність у воді дорівнює 0,1254, розчинність у 3%-ому водному розчині полісорбату 80 дорівнює 0,2511, температура плавлення з розкладенням становить 182-185°C і теплота розчинення дорівнює 20,6 кдж/мол, або Форму В, яка характеризується тим, що її розчинність у воді дорівнює 0,1907, розчинність у 3%-ому водному розчині полісорбату 80 дорівнює 0,5799, температура плавлення з розкладенням становить 191-199°C і теплота розчинення дорівнює 9,86 кдж/мол.

4. Кристалічна поліморфна модифікація за будь-яким з пп. 1, 2 або 3, яка **відрізняється** тим, що зазначена поліморфна модифікація являє собою Форму А.

5. Кристалічна поліморфна модифікація за будь-яким з пп. 1, 2 або 3, яка **відрізняється** тим, що зазначена поліморфна модифікація являє собою Форму В.

6. Кристалічна речовина, яка являє собою суміш Форми А та Форми В за будь-яким з пп. 1, 2 або 3.

7. Спосіб одержання кристалічної поліморфної модифікації, котра являє собою Форму А аналога епотилону формули I за п. 1, в якому проводять нагрівання суспензії зазначеного аналога формули I у приблизно 8-16 мл етилацетату на один грам зазначеного аналога до температури приблизно 75°C, витримування суспензії при цій температурі протягом однієї години, додавання циклогексану в приблизному відношенні до етилацетату 1:2-2:2, природне охолодження суміші до кімнатної температури з перемішуванням впродовж близько 12-96 годин, подальше охолодження до температури приблизно 5°C впродовж двох годин і виділення з реакційної суміші кристалічної Форми А.

8. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що циклогексан додають у кількісному співвідношенні з етилацетатом, застосовуванням для одержання зазначеної суспензії, рівному 1:2.

9. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що зазначену суспензію зазначеного аналога формули I в етилацетаті нагрівають до температури приблизно 75°C, уводять у цю суспензію зародкові кристали і суміш витримують впродовж близько 30 хвилин, після чого при температурі суміші близько 70°C додають зазначену кількість циклогексану,

суміш охолоджують до кімнатної температури, перемішуючи протягом 18 годин, суміш додатково охолоджують до приблизно 5°C впродовж приблизно двох годин і виділяють з неї кристалічну Форму А.

10. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що зазначену суспензію зазначеного аналога формули I в етилацетаті нагрівають до температури приблизно 75°C принаймні впродовж однієї години до утворення розчину, зазначений розчин охолоджують впродовж близько двох годин до температури приблизно 50°C, додаючи зазначені зародкові кристали у той момент, коли температура дорівнює близько 60°C, розчин охолоджують до температури приблизно 30°C впродовж приблизно трьох годин, після чого температуру розчину знижують до -10°C впродовж приблизно трьох годин, причому протягом однієї години з цих трьох годин до реакційної суміші по краплинах додають зазначену кількість циклогексану, витримують одержану суміш при температурі -10°C впродовж приблизно однієї години і виділяють з неї кристалічну Форму А.

11. Спосіб одержання кристалічної поліморфної модифікації, котра являє собою Форму В аналога епотилону формули 1 за п. 1, в якому проводять нагрівання суспензії зазначеного аналога формули I у приблизно 40-50 мл етилацетату на один грам зазначеного аналога до температури приблизно 75°C-80°C, витримування суспензії при цій температурі впродовж приблизно однієї години до одержання розчину, витримування при цій температурі впродовж близько 30 хвилин, охолодження розчину впродовж приблизно двох годин до 30°C, подальше зниження температури розчину до -10°C впродовж приблизно однієї години, при цьому протягом тридцяти хвилин до реакційної суміші по краплинах додають циклогексан у приблизному кількісному відношенні до етилацетату 1:2-2:2, витримування одержаної суміші при температурі -10°C впродовж приблизно двох годин і виділення з реакційної суміші кристалічної Форми В.

12. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що зазначену суспензію зазначеного аналога формули I в етилацетаті нагрівають до температури приблизно 78°C з утворенням розчину, розчин охолоджують до температури приблизно 10°C впродовж приблизно двох годин, додають зародкові кристали у той момент, коли температура дорівнює 10°C, розчин далі охолоджують до -10°C впродовж приблизно двох годин, при цьому протягом тридцяти хвилин до реакційної суміші по краплинах додають зазначену кількість циклогексану, витримують одержану суміш при -10°C впродовж приблизно двох годин і виділяють з неї кристалічну Форму В.

13. Спосіб одержання кристалічної поліморфної модифікації, котра являє собою Форму В аналога епотилону формули I за п. 1, в якому проводять нагрівання суспензії зазначеного аналога формули I у толуолі в кількості близько 10-20 мл на один грам зазначеного аналога до температури приблизно 75°C-80°C, витримування реакційної суміші при цій температурі впродовж близько 30 хвилин, охолодження суміші до температури приблизно 20°C, перемішування при цій температурі впро-

довж приблизно 18 годин і виділення із суміші кристалічної Форми В.

14. Фармацевтична композиція, яка містить як активний компонент ефективну кількість кристалічної поліморфної модифікації за будь-яким з пп. 1, 2 або 3 і принаймні один прийнятний фармацевтичний носій, наповнювач або розріджувач.

15. Фармацевтична композиція за п. 14, яка **відрізняється** тим, що зазначена кристалічна поліморфна модифікація являє собою Форму А.

16. Фармацевтична композиція за п. 14, яка **відрізняється** тим, що зазначена кристалічна поліморфна модифікація являє собою Форму В.

17. Фармацевтична композиція за п. 14, яка **відрізняється** тим, що зазначена кристалічна полі-

морфна модифікація являє собою суміш Форми А та Форми В.

18. Спосіб лікування раку або інших проліферативних захворювань, в якому вводять в організм ссавця, що потребує лікування, ефективну кількість кристалічної поліморфної модифікації за будь-яким з пп. 1, 2 або 3.

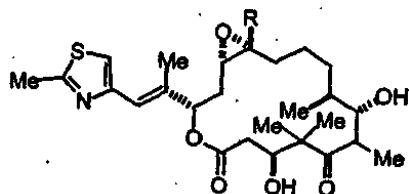
19. Спосіб за п. 18, який **відрізняється** тим, що зазначена кристалічна поліморфна модифікація являє собою Форму А.

20. Спосіб за п. 18, який **відрізняється** тим, що зазначена кристалічна поліморфна модифікація являє собою Форму В.

21. Спосіб за п. 18, який **відрізняється** тим, що кристалічну поліморфну модифікацію вводять парентеральним шляхом.

Даний винахід стосується кристалічних поліморфних модифікацій сильнотоксичного аналога епотилону, котрий характеризується поліпшеними властивостями.

Епотилони являють собою макролідні сполуки, застосовувані в галузі фармацевтики. Наприклад, виявлено, що епотилони А та В з хімічною структурою



Епотилон А R=H

Епотилон В R=Me

мають властивість стабілізувати мікроканальці, подібну до дії паклітакселю (TAXOL®), і, отже, характеризуються цитотоксичною активністю проти клітин, що швидко розростаються, наприклад, пухлинних клітин, або ж проти будь-якого іншого гіперпроліферативного клітинного захворювання [див. Hofie, G., et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., Vol.35, No. 13/14, 1567-1569 (1996); міжнародну заявку W093/10121, опубліковану 27 травня 1993 року, та міжнародну заявку W097/19086, опубліковану 29 травня 1997 року].

Синтезовано різні аналоги епотилону, що їх, імовірно, можна використовувати для лікування багатьох різновидів раку та інших аномальних проліферативних захворювань. Такі аналоги описані у [Hofie, G., et al., Id; Nicoiaou, K.C., et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., Vol.36, No. 19, 2097-2103 (1997) та Su, D.-S., et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., Vol.36, No. 19, 2093-2097(1997)].

Найкращим аналогом епотилону, котрий, як виявлено, має найбільш високу активність, є [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-дигідрокси-8,8,10,12,16-пентаметил-3-[1-метил-2-

(2-метил-4-тіазоліл)етеніл]-4-аза-17-оксабіцикло[14.1.0] гептадекан-5,9-діон. Згідно із даним винаходом, створено дві кристалічні форми запропонованого аналога епотилону. Ці поліморфні модифікації, позначені як Форма А та Форма В, відповідно являють собою нові кристалічні форми; їх визначення наведені у цьому описі далі за текстом.

На Фігурі 1 зображена порошкова рентгенограма (дебаєграма) (CuKα λ=1,5406Å при кімнатній температурі) Форми А аналога епотилону за даним винаходом.

На Фігурі 2 зображена порошкова рентгенограма (дебаєграма) (CuKα λ=1,5406Å при кімнатній температурі) Форми В аналога епотилону за даним винаходом.

На Фігурі 3 зображена дебаєграма суміші Форм А та В (CuKα λ=1,5406Å при кімнатній температурі) аналога епотилону за даним винаходом.

На Фігурі 4 наведено порівняння між змодельованою та фактичною порошковими рентгенограмами (дебаєграмами) Форм А та В аналога епотилону за даним винаходом.

На Фігурі 5 наведено спектр комбінаційного (раманівського) розсіювання для Форми А аналога епотилону за даним винаходом.

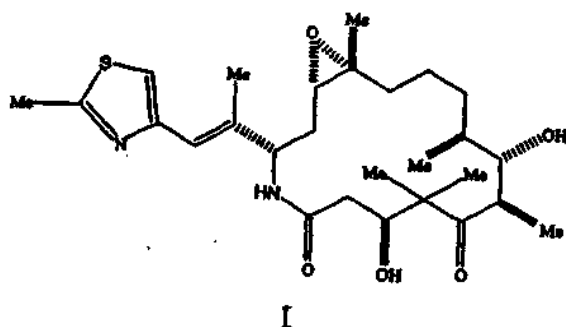
На Фігурі 6 наведено спектр комбінаційного (раманівського) розсіювання для Форми В аналога епотилону за даним винаходом.

На Фігурі 7 наведено спектр комбінаційного (раманівського) розсіювання для суміші Форм А та В аналога епотилону за даним винаходом.

На Фігурі 8 зображена твердотільна конформація Форми А аналога епотилону за даним винаходом.

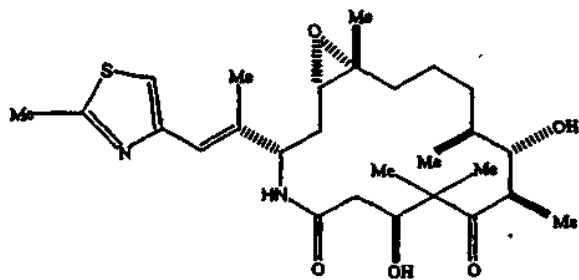
На Фігурі 9 зображена твердотільна конформація Форми В аналога епотилону за даним винаходом.

Згідно з даним винаходом створено дві кристалічні поліморфні модифікації аналога епотилону, представлені формулою I



Виявлено, що одна з цих поліморфних модифікацій, позначена як Форма А, характеризується особливо кращими властивостями. Запропонований винахід стосується кристалічних поліморфів форми А та форми В, а також їх сумішей. Крім того, запропонований винахід стосується застосування цих кристалічних форм для лікування пацієнтів з різними видами раку та інших проліферативних захворювань, а також фармацевтичних композицій, що містять ці форми.

Згідно з даним винаходом запропоновано поліморфи (поліморфні модифікації) аналога епотилону, представленого Формулою I



Аналог епотилону, відображений формулою i, хімічно являє собою [1S-[1R*,3R*(E),7P*,10S*11R*,12R*,16S*]]-7,11-дигідрокси-8,8,10,12,16-пентаметил-3-[1-метил-2-(2-метил-4-тіазоліл)етеніл]-4-аза-17-оксабіцикло[14.1.0]гептадекан-5,9-діон. Цей аналог та його одержання описані в патентній заявці США 09/170582, поданій 13 жовтня 1998 року. Поліморфні модифікації аналога, відображеного наведеною вище формулою I, являють собою агенти, що стабілізують мікроканальці. Отже, вони є придатними для лікування багатьох видів раку та інших проліферативних захворювань, включаючи, крім іншого, такі:

- рак, у тому числі рак сечового міхура, молочної залози, товстої кишки, нирок, печінки, легенів, яєчників, підшлункової залози, шлунка, шиї, щитовидної залози та шкіри, включаючи плоскоклітинний рак;

- пухлини кровотворних тканин лімфоїдного походження, у тому числі лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, В-клітинну лімфому, Т-клітинну лімфому, лімфому Ходжкіна, неходжкінську лімфому, лейкозний ретикулоендотеліоз та лімфому Беркїтта;

- пухлини кровотворних тканин мієлоїдного походження, у тому числі гострі та хронічні мієлоїдні лейкози та промієлоїдний лейкоз;

- пухлини мезенхімного походження, у тому числі фібросаркома та рабдіоміосаркома;

- інші пухлини, у тому числі меланома, семінома, ембріональний рак, нейробластома та гліома;

- пухлини центральної та периферичної нервової системи, у тому числі астроцитомы, нейробластома, гліома та невриноми;

- пухлини мезенхімного походження, у тому числі фібросаркома, рабдіоміосаркома та остеогенна саркома, а також

- інші пухлини, у тому числі меланома, ксеро-дерма пігментна, кератоакантома, семінома, фолікулярний рак щитовидної залози та ембріональний рак (тератокарцинома).

Поліморфи за цим винаходом також інгібують ангіогенез, впливаючи у такий спосіб на ріст пухлин, що дозволяє забезпечувати лікування пухлин та порушень, пов'язаних з пухлинами. Такі антиангіогенні властивості також можна застосовувати для лікування інших хворобливих станів, що реагують на антиангіогенні агенти, включаючи, крім іншого, певні форми сліпоти, викликані васкуляризациєю сітківки, а також артрит (зокрема запальний артрит), розсіяний склероз, повторний стеноз та псоріаз.

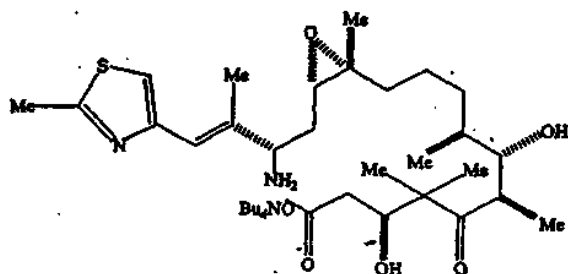
Поліморфні модифікації аналога, відображеного формулою I, індують або інгібують апоптоз і процес фізіологічного відмирання клітин, що є вирішальним для нормального розвитку та гомеостазу. Зміни шляхів апоптозу сприяють патогенезу багатьох захворювань людини. Поліморфи за даним винаходом - як модулятори апоптозу - можна застосовувати при лікуванні різних захворювань людини з відхиленнями типу апоптозу, включаючи, крім іншого, рак та передракові патологічні зміни, захворювання, пов'язані з реакцією імунної системи, а також вірусні інфекції, дегенеративні захворювання опорно-рухового апарату та хворобу нирок.

Не обмежуючись розгляданням будь-якого конкретного механізму чи морфології, слід зазначити, що подібні кристалічні форми епотилону, відображені формулою I, можна застосовувати також для лікування інших хворобливих станів, ніж рак чи інші проліферативні захворювання. До таких хворобливих станів належать, крім іншого, вірусні інфекції, наприклад, вірус герпесу, поксвірус, вірус Епштейна-Барра, Синдбіс-вірус та аденовірус, а також аутоімунні захворювання, наприклад, системний червоний вовчак, опосередковуваний імунною системою гломеруло-нефрит, ревматоїдний артрит, псоріаз, запальні захворювання кишечника та аутоімунний цукровий діабет; нейродегенеративні порушення, наприклад, хвороба Альцгеймера, слабумство, пов'язане із СНІДом, хвороба Паркінсона, бічний аміотрофічний склероз, пігментний ретиніт, атрофія спинного мозку та дегенерація мозочка, СНІД, мієлодиспластичні синдроми, апластична анемія, ушкодження ішемічного характеру, зумовлені інфарктом міокарда, удари та ушкодження, викликані ішемічною реперфузією, рестеноз, аритмія, атеросклероз, захворювання печінки, викликані отруєнням токсинами або алкогольним отруєнням, гематологічні захворювання, наприклад, хронічна анемія та гіпопластична анемія, дегенеративні

захворювання опорно-рухового апарата, наприклад, остеопороз та артрит; чутливий до аспірину риносинусит, муковісцидоз, розсіяний склероз, захворювання нирок та біль у разі наявності раку.

Ефективну кількість поліморфних модифікацій за цим винаходом, зокрема, Форми А, може визначити пересічний фахівець у даній галузі; приблизний діапазон їх дозування для людини становить 0,05-200мг/кг/день, причому їх можна вводити у вигляді однократної дози або ж у вигляді окремих невеличких доз, наприклад, від 1 до 4 разів на добу. В оптимальному варіанті дозування поліморфів за цим винаходом становить менше від 100мг/кг/день, причому їх вводять або у вигляді однократної дози, або ж у вигляді 2 -4 окремих доз. Слід усвідомлювати, що рівень конкретної дози і частота введення доз в організм будь-якого конкретного пацієнта може варіюватися і залежить від цілої низки факторів, включаючи активність конкретної застосовуваної сполуки, її стійкість щодо процесів обміну речовин, тривалість дії цієї сполуки, типу, віку, ваги тіла, загального стану здоров'я, статі та дієти пацієнта, способу та часу застосування, швидкості виділення (вивільнювання), комбінації лікарських препаратів та ступеня тяжкості конкретного хворобливого стану. Поліморфні модифікації за цим винаходом в оптимальному варіанті вводять парентеральним шляхом, проте цей опис також охоплює інші способи застосування, котрі є очевидними для фахівців у галузі онкології. В оптимальному варіанті ці сполуки застосовують для лікування тварин, переважно ссавців, таких як людина та домашні тварини, наприклад, собаки, кішки і т.п., у разі виявлення в їх організмі зазначених порушень.

Препарати аналогів епотилону, відображених формулою і, описані в патентній заявці США 09/170582, згідно з якою зазначений аналог епотилону одержують у вигляді олії, котру можна обробляти за допомогою хроматографії і очищати, одержуючи в результаті аморфний порошок. Оптимальний спосіб одержання описано у продовжувчій заявці 09/528526, поданій 20 березня 2000 року. За цим способом одержання продукту (стосовно аналогів, відображених формулою I), епотилон В реагує з азидним донорним агентом та буферним агентом у присутності паладієвого каталізатора та відновлювача і з утворенням проміжного продукту, представленого формулою



Після цього проміжний продукт зазнає макролактонізації з утворенням аналога, представлено формулою I. На цей час виявлено, що цей аналог - у кристалічній формі - складається із суміші Форм А та В, як детально викладено у цьому опи-

сі. Аналог епотилону формули I (у вигляді аморфної речовини) суспендують у придатному розчиннику, в оптимальному варіанті - у змішаному розчиннику, наприклад, у суміші етилацетат/хлористий метилен/триетиламін, очищають, наприклад, за допомогою гел'є-фільтрації через шар силікагелю і кристалізують з охолодженням до температури близько 5°C, одержуючи кристалічну речовину, котра являє собою суміш Форми А та Форми В. На стадії очищення із застосуванням суміші розчинників, котра містить такий компонент, як хлористий метилен, видаляють рештки використаних при синтезуванні розчинників, котрі можуть заважати процесу кристалізації.

Зазвичай змішування очищеної речовини з обмеженою кількістю етилацетату і нагрівання одержаної суспензії приблизно до 75-80°C призводить до утворення Форми А. Під обмеженою кількістю розуміють близько 8-16мл, а в оптимальному варіанті - близько 8-12мл етилацетату на 1 грам очищеного матеріалу. В процесі нагрівання розчину утворюється тонка суспензія, котра, як було виявлено, містить переважно Форму В. При температурі близько 75°C суспензія гусне; було виявлено, що при цьому утворюється Форма А. Суспензію витримують при температурі приблизно 75-80°C впродовж 1 години, що дозволяє пересвідчитися в завершеності процесу утворення Форми А; протягом цього часу до суспензії додають циклогексан у відношенні до етилацетату приблизно 1:2-2:2 (в оптимальному варіанті - у відношенні приблизно 1:2) і суміш залишають охолоджуватися до кімнатної температури. При цій температурі суміш перемішують впродовж приблизно 12-96 годин. Після цього суміш охолоджують до близько 5°C; приблизно через 2 години при цій температурі випадають кристали аналога епотилону Форми А. Форму А одержують як з високим виходом кінцевого продукту, так і з високим ступенем чистоти.

Альтернативні технології одержання Форми А передбачають додавання зародкових кристалів. Згідно з наведеним нижче описом, використовують зародкові кристали Форми А; але також можуть використовувати зародкові кристали Форми В або їх суміші. За однією з таких технологій очищену речовину розчиняють в обмеженій кількості етилацетату (як описано вище) і нагрівають при температурі приблизно 75°C, додають зародкові кристали, і суміш витримують протягом близько 30 хвилин. Після цього по краплинах додають зазначену вище кількість циклогексану, підтримуючи температуру близько 70°C. Потім суміш охолоджують до 20°C і перемішують при цій температурі впродовж 18 годин, після чого охолоджують до 5°C і механічно відділяють (наприклад, шляхом фільтрування) білі кристали Форми А.

За другою технологією початковий розчин речовини в етилацетаті нагрівають до 75°C впродовж принаймні однієї години до утворення потрібного розчину. Розчин охолоджують до температури близько 50°C впродовж приблизно двох годин, додаючи зародкові кристали Форми А у той момент, коли температура дорівнює приблизно 60°C. Кристали починають випадати при температурі близько 55°C. Температуру знову знижу-

ють приблизно до 20°C впродовж ще двох годин, причому протягом однієї години з цих двох годин по краплинах додають циклогексан, як описано вище. Утворену суспензію додатково охолоджують впродовж двох годин до -10°C і витримують при цій температурі протягом ще однієї години. Після цього суспензію фільтрують, одержуючи білі кристали Форми А.

За ще однією технологією речовину розчиняють (суспендують) у більшій кількості наприклад, принаймні у близько 40мл/г етилацетату, і утворену суспензію нагрівають при температурі близько 80°C до утворення розчину, після чого розчин охолоджують до температури близько 70°C впродовж приблизно однієї години. Зародкові кристали Форми А додають у той момент, коли температура дорівнює приблизно 70°C. Після цього впродовж ще трьох годин температуру знижують приблизно до 30°C. Кристали починають випадати при температурі близько 65°C. Температуру знижують до -10°C впродовж ще трьох годин, з яких протягом тридцяти хвилин по краплинах додають циклогексан у зазначеній вище кількості. Температуру -10°C підтримують протягом ще однієї години. Створену суспензію фільтрують, одержуючи кристали Форми А. Вихід і чистоту одержаної за цією технологією Форми А слід вважати дуже високими.

Представлену формулою I Форму В запропонованих за цим винаходом аналогів епотилону одержують шляхом перетворення сирової речовини на суспензію в більшій кількості етилацетату (тобто в кількості близько 40-50мл на 1 грам) і нагрівання при 70-80°C впродовж однієї години з утворенням розчину, що його далі витримують при цій температурі впродовж близько тридцяти хвилин. Розчин охолоджують до температури близько 30°C впродовж приблизно двох годин, причому кристали починають випадати при температурі приблизно 38°C. Після цього температуру знижують приблизно до -10°C впродовж однієї години, причому протягом тридцяти хвилин з цієї однієї години по краплинах додають потрібну кількість циклогексану. Кінцеву суспензію витримують при -10°C протягом ще двох годин і фільтрують, одержуючи білі кристали Форми В.

За технологією, альтернативною щодо вищео-

писаної, сирий продукт перетворюють на суспензію в аналогічній кількості етилацетату і нагрівають до приблизно 78°C до розчинення, після чого витримують при цій температурі протягом близько тридцяти хвилин. Розчин охолоджують до приблизно 10°C впродовж приблизно двох годин і додають зародкові кристали Форми А у той момент, коли температура дорівнює приблизно 10°C. Температуру знову знижують протягом двох годин до -10°C, причому протягом тридцяти хвилин з цього часу по краплинах додають потрібну кількість циклогексану. Температуру -10°C витримують впродовж двох годин. Кінцеву суспензію фільтрують, одержуючи білі кристали Форми В.

Згідно з іще однією альтернативною технологією, очищену речовину змішують з іншим розчинником (в оптимальному варіанті - з толуолом) у кількості близько 10-20мл на 1 грам і нагрівають до 75-80°C впродовж 30хв., після чого охолоджують до 20°C і перемішують при цій температурі впродовж 18 годин. Білі кристали Форми В виділяють із суспензії механічним шляхом. Вихід і чистоту одержаної за цією технологією Форми В слід вважати дуже високими.

На Фігурах 1-3 наведені дебаєграми (порошкові рентгенограми) відповідно Форм А та В аналога за цим винаходом і суміші цих форм. На Фіг.4 наведене порівняння змодельованих на основі монокристалічних структур дебаєграм Форм А та В з фактичними дебаєграмами кожної з цих Форм. Рентгенограми одержують за допомогою приладу "Philips Xpert" з генераторним джерелом із параметрами 44кВ і 40мА та λ (CuK α)=1,5406Å при кімнатній температурі. Результати, що їх наведено далі у тексті, відображено на Фігурах 1-4 і зібрано в Таблицях 1 та 2 (в яких підсумовано дані), дозволяють чітко визначити, що Форми А та В аналога епотилону за цим винаходом мають різні кристалічні структури. В наведених нижче таблицях інтенсивності піків в інтервалі значень від 1 до 12 класифікуються як дуже низькі, в інтервалі значень від 13 до 32 - як низькі, в інтервалі значень від 33 до 64 - як середні, в інтервалі значень від 65 до 87 - як високі, а в інтервалі значень від 88 до 100 - як дуже високі.

Таблиця 1

Значення для Форми А

Положення піка (два тета) (CuK α λ =1,5406Å при кімнатній температурі)	Відносна інтенсивність піка	Положення піка (два тета)	Відносна інтенсивність піка
1	2	3	4
5,69	Дуже низька	21,06	Дуже висока
6,76	Дуже низька	21,29	Низька
8,38	Дуже низька	22,31	Низька
11,43	Низька	23,02	Низька
12,74	Дуже низька	23,66	Низька
13,62	Дуже низька	24,18	Дуже низька
14,35	Дуже низька	24,98	Низька
15,09	Дуже низька	25,50	Низька
15,66	Низька	26,23	Дуже низька
16,43	Дуже низька	26,46	Дуже низька

1	2	3	4
17,16	Дуже низька	27,59	Дуже низька
17,66	Дуже низька	28,89	Дуже низька
18,31	Низька	29,58	Дуже низька
19,03	Низька	30,32	Дуже низька
19,54	Середня	31,08	Дуже низька
20,57	Низька	31,52	Дуже низька

Таблиця 2

Значення для Форми В

Положення піка (два тета) (CuK α $\lambda=1,5406\text{\AA}$ при кімнатній температурі)	Відносна інтенсивність піка	Положення піка (два тета)	Відносна інтенсивність піка
6,17	Дуже низька	21,73	Середня
10,72	Дуже низька	22,48	Дуже висока
12,33	Низька	23,34	Середня
14,17	Низька	23,93	Середня
14,93	Середня	24,78	Середня
15,88	Середня	25,15	Низька
16,17	Середня	25,90	Низька
17,11	Середня	26,63	Середня
17,98	Низька	27,59	Дуже низька
19,01	Дуже висока	28,66	Низька
19,61	Середня	29,55	Низька
20,38	Середня	30,49	Низька
21,55	Середня	31,22	Низька

На Фігурах 5-7 показані спектри комбінаційно-го розсіювання (раманівські зсуви) відповідно Форм А та В аналога за цим винаходом і суміші цих форм. Спектри також свідчать про наявність двох різних кристалічних форм (зокрема, смуги при 3130cm^{-1} і 3115cm^{-1}).

Відмінні фізичні характеристики двох поліморфних форм показані нижче у Таблиці 3. Кало-

риметричні вимірювання в розчинах виконують в етанолі при 25°C за допомогою приладу "Thermometrics Microcatorimeter". Розчинність також визначають при 25°C . З перегляду цілої низки даних, зокрема, теплоти розчинення, стає очевидним той факт, що Форма А є стабільнішою, і, таким чином, Формі А слід віддати перевагу.

Таблиця 3

Характеристика	Форма А	Форма В
Розчинність у воді	0,1254	0,1907
Розчинність у 3%-му полісорбаті 80 (водному)	0,2511	0,5799
Теплота розчинення	20,6кдж/мол	9,86кдж/мол

Відображені формулою I Форма А та Форма В аналогів епотилону (див. вище) додатково характеризуються параметрами елементарної комірки, значення яких одержують за допомогою рентгеноструктурного аналізу монокристала (див. ниж-

че). Детальний розрахунок елементарних комірок можна знайти в [Розділі 3 (Chapter 3) наукової праці авторів Stout and Jensen (X-Ray Structure Determination: A Practicat Guide. MacMillian Co., New York, NY(1968))].

Параметри елементарної комірки Форми А

Розміри комірки

$a=14,152(6)\text{\AA}$
 $b=30,72(2)\text{\AA}$
 $c=6,212(3)\text{\AA}$
 $\text{Об'єм}=2701(4)\text{\AA}^3$

Просторова група

$P2_12_12_1$
 Орторомбічна

Молекули/елементарна комірка

4

Густина (розрах.) (g/cm^3)

1,247

Температура плавлення

$182-185^{\circ}\text{C}$ (розкладення)

Параметри елементарної комірки Форми В

Розміри комірки

$a=16,675(2)\text{\AA}$

Просторова група

Молекули/елементарна комірка

Густина(розрах.)(г/см³)

Температура плавлення

b=28,083(4)Å

c=6,054(1)Å

Об'єм=2835(1)Å

P2₁2₁2₁

Орторомбічна

4

1,187

191-199°C (розкладення)

Відмінності між Формами А та В аналога епотилону за цим винаходом далі поілюстровано на прикладі показаних відповідно на Фіг.8 та Фіг.9

конформацій у твердому стані, що їх одержано на основі координат атомів, наведених нижче в Таблицях 4-7.

Таблица 4

Координати атомів аналога епотилону формули I: Форма А

Атом	X	Y	Z	U11*10e2
C1	0,3879(3)	0,4352(1)	0,5503(9)	60(6)
O1	0,4055(2)	0,4300(1)	0,7435(5)	68(4)
C2	0,2864(3)	0,4340(1)	0,4675(7)	42(6)
C3	0,2696(3)	0,4210(1)	0,2325(7)	56(6)
O3	0,3097(2)	0,4550(1)	0,1027(5)	71(4)
C4	0,1615(3)	0,4154(1)	0,1852(7)	50(6)
C5	0,1289(3)	0,3732(1)	0,2895(8)	58(6)
O5	0,0935(3)	0,3748(1)	0,4713(6)	135(6)
C6	0,1343(3)	0,3296(1)	0,1769(8)	66(6)
C7	0,1503(3)	0,2921(1)	0,3353(8)	84(6)
O7	0,1410(3)	0,2528(1)	0,2127(6)	127(5)
C8	0,2449(4)	0,2936(1)	0,4540(8)	83(7)
C9	0,3284(4)	0,2824(1)	0,3072(9)	81(7)
C10	0,4258(4)	0,2877(1)	0,4141(8)	76(7)
C11	0,4467(3)	0,3359(1)	0,4622(8)	67(6)
C12	0,5220(3)	0,3426(1)	0,6294(8)	53(6)
O12	0,6171(2)	0,3288(1)	0,5612(5)	56(4)
C13	0,5983(3)	0,3746(1)	0,5991(8)	50(6)
C14	0,6099(3)	0,4053(1)	0,4113(8)	47(6)
C15	0,5568(3)	0,4477(1)	0,4538(8)	44(6)
N16	0,4552(3)	0,4426(1)	0,4005(6)	41(5)
C17	0,1482(4)	0,4138(2)	-0,0603(8)	103(7)
C18	0,1043(4)	0,4539(1)	0,2734(8)	62(6)
C19	0,0386(4)	0,3232(2)	0,0572(10)	92(8)
C20	0,2404(5)	0,2630(2)	0,6482(10)	145(9)
C21	0,4974(4)	0,3301(2)	0,8563(9)	109(8)
C22	0,5935(3)	0,4860(1)	0,3281(8)	48(6)
C23	0,5989(4)	0,4815(2)	0,0875(8)	132(8)
C24	0,6154(3)	0,5222(1)	0,4376(8)	59(6)
C25	0,6392(3)	0,5656(1)	0,3573(8)	61(6)
N26	0,6786(3)	0,5941(1)	0,5076(6)	75(6)
C27	0,6902(3)	0,6325(2)	0,4255(8)	59(6)
S28	0,6529(1)	0,6381(1)	0,1655(2)	92(2)
C29	0,6196(4)	0,5846(2)	0,1632(9)	85(7)
C30	0,7292(4)	0,6703(2)	0,5523(10)	106(8)

Таблиця 4 (продовження)

U22*10e	U33*10e2	U12*10e2	U13*10e2	U23*10e2
25(4)	138(8)	-2(4)	16(5)	-9(4)
85(4)	100(5)	6(3)	4(3)	1(3)
64(5)	106(6)	0(4)	3(4)	-5(4)
44(5)	103(6)	-7(4)	5(4)	13(4)
58(3)	128(4)	-6(3)	18(3)	3(3)
63(5)	112(6)	-12(4)	-3(4)	7(4)
82(6)	103(7)	-6(4)	-13(5)	4(5)
83(4)	144(5)	-16(4)	39(4)	5(3)
71(5)	118(6)	-13(5)	-7(4)	-10(4)
43(5)	134(6)	-27(4)	-2(5)	-10(5)
61(4)	163(5)	-34(3)	-17(4)	-9(3)
56(5)	127(6)	-26(5)	-4(5)	3(5)
68(5)	153(7)	-1(5)	-4(5)	-26(5)
56(5)	166(8)	13(5)	-19(5)	-15(5)
61(5)	126(7)	-3(4)	-19(4)	-5(5)
64(5)	138(7)	16(4)	8(5)	-1(5)
61(3)	155(4)	15(3)	8(3)	4(3)
45(5)	162(7)	3(4)	2(5)	-8(5)
63(5)	159(7)	2(4)	5(5)	7(5)
44(5)	143(6)	-4(4)	7(4)	-1(4)
65(4)	106(5)	-3(3)	6(3)	-2(3)
128(7)	104(7)	-29(6)	-10(5)	18(5)
67(5)	164(7)	17(5)	9(5)	12(5)
115(7)	217(10)	-17(6)	-70(7)	-19(7)
114(7)	158(8)	-34(6)	-20(6)	47(6)
92(6)	131(7)	19(5)	10(5)	8(5)
63(5)	122(6)	6(4)	4(5)	-1(5)
78(6)	116(7)	-7(5)	12(5)	-13(5)
55(5)	132(6)	-6(4)	9(5)	7(5)
65(5)	127(7)	-12(4)	8(5)	5(5)
58(5)	129(5)	-9(4)	4(4)	-5(4)
69(6)	128(6)	9(4)	2(5)	7(5)
79(1)	163(2)	-10(1)	-3(1)	20(1)
78(6)	161(8)	-13(5)	-9(6)	3(6)
75(6)	186(8)	-29(5)	-5(6)	-10(6)

Таблиця 5

Координати атомів водню: Форма А

Атом	X	Y	Z	U*10E2
H21	0,2475(0)	0,4114(0)	0,5659(0)	4,86(0)
H22	0,2576(0)	0,4663(0)	0,4871(0)	4,86(0)
H31	0,3056(0)	0,3905(0)	0,2005(0)	4,59(0)
H3	0,3433(0)	0,4414(0)	-0,0241(0)	5,55(0)
H61	0,1951(0)	0,3304(0)	0,0646(0)	5,55(0)
H71	0,0960(0)	0,2932(0)	0,4607(0)	5,80(0)
H7	0,1332(0)	0,2276(0)	0,3158(0)	7,23(0)
H81	0,2588(0)	0,3266(0)	0,5107(0)	5,85(0)
H91	0,3274(0)	0,3037(0)	0,1672(0)	6,41(0)
H92	0,3217(0)	0,2491(0)	0,2527(0)	6,41(0)
H101	0,4802(0)	0,2743(0)	0,3130(0)	6,34(0)
H102	0,4253(0)	0,2697(0)	0,5663(0)	6,34(0)
H111	0,4687(0)	0,3519(0)	0,3132(0)	5,60(0)
H112	0,3823(0)	0,3519(0)	0,5172(0)	5,60(0)
H131	0,6275(0)	0,3905(0)	0,7410(0)	5,60(0)
H141	0,6837(0)	0,4117(0)	0,3814(0)	5,88(0)
H142	0,5803(0)	0,3901(0)	0,2659(0)	5,88(0)
H151	0,5638(0)	0,4542(0)	0,6281(0)	5,35(0)

	19	75365	20	
H16	0,4353(0)	0,4447(0)	0,2429(0)	4,88(0)
H171	0,1722(0)	0,4437(0)	-0,1367(0)	6,90(0)
H172	0,1919(0)	0,3871(0)	-0,1308(0)	6,90(0)
H173	0,0763(0)	0,4077(0)	-0,1076(0)	6,90(0)
H181	0,1273(0)	0,4835(0)	0,1956(0)	6,31(0)
H182	0,0295(0)	0,4491(0)	0,2355(0)	6,31(0)
H183	0,1123(0)	0,4566(0)	0,4436(0)	6,31(0)
H191	0,0370(0)	0,2923(0)	-0,0226(0)	878(0)
H192	-0,0186(0)	0,3233(0)	0,1794(0)	878(0)
H193	0,0259(0)	0,3491(0)	-0,0525(0)	878(0)
H201	0,3050(0)	0,2635(0)	0,7355(0)	8,17(0)
H202	0,1828(0)	0,2733(0)	0,7536(0)	8,17(0)
H203	0,2252(0)	0,2304(0)	0,5923(0)	8,17(0)
H211	0,4260(0)	0,3415(0)	0,8951(0)	6,84(0)
H212	0,4998(0)	0,2955(0)	0,8754(0)	6,84(0)

Таблиця 6

Координати атомів аналога епотилону Формули І: Форма В

Атом	X	Y	Z	U11*10e2
C1	0,2316(2)	0,1043(2)	0,7342(8)	56(4)
O1	0,2321(2)	0,1159(1)	0,5376(5)	131(4)
C2	0,1812(2)	0,0623(1)	0,8106(7)	62(4)
C3	0,1535(2)	0,0622(1)	1,0506(7)	52(4)
O3	0,2226(2)	0,0539(1)	1,1856(5)	65(3)
C4	0,0876(2)	0,0237(1)	1,0903(7)	63(4)
C5	0,0096(2)	0,0415(1)	0,9838(8)	57(4)
O5	-0,0132(2)	0,0252(1)	0,8117(6)	100(4)
C6	-0,0409(2)	0,0796(1)	1,1023(6)	53(4)
C7	-0,0754(2)	0,1151(1)	0,9373(9)	60(4)
O7	-0,1316(2)	0,1434(1)	1,0606(7)	79(3)
C8	-0,0135(3)	0,1468(1)	0,8213(8)	75(5)
C9	0,0274(2)	0,1817(1)	0,9812(9)	80(5)
C10	0,0946(3)	0,2107(2)	0,8766(10)	95(5)
C11	0,1389(3)	0,2407(2)	1,0447(11)	97(5)
C12	0,2065(3)	0,2688(2)	0,9440(11)	110(6)
O12	0,2653(2)	0,2862(1)	1,1070(8)	124(4)
C13	0,2894(3)	0,2520(2)	0,9406(10)	104(6)
C14	0,3190(3)	0,2049(2)	1,0281(10)	117(6)
C15	0,3253(3)	0,1676(1)	0,8388(8)	86(5)
N16	0,2738(2)	0,1273(1)	0,8901(7)	64(4)
C17	0,0762(3)	0,0176(2)	1,3416(8)	102(6)
C18	0,1109(2)	-0,0244(1)	0,9909(8)	82(5)
C19	-0,1098(3)	0,0529(2)	1,2197(10)	79(5)
C20	-0,0528(3)	0,1729(2)	0,6272(9)	149(7)
C21	0,1829(4)	0,3056(2)	0,7748(15)	175(9)
C22	0,4128(3)	0,1527(2)	0,7991(8)	80(5)
C23	0,4521(4)	0,1784(3)	0,6109(13)	141(8)
C24	0,4477(3)	0,1216(2)	0,9319(9)	88(5)
C25	0,5303(3)	0,1032(2)	0,9346(9)	76(9)
N26	0,5822(2)	0,1091(2)	0,7577(8)	71(5)
C27	0,6498(3)	0,0890(2)	0,7986(10)	98(6)
S28	0,6565(1)	0,0612(1)	1,0487(3)	107(1)
C29	0,5605(3)	0,0785(2)	1,1053(10)	93(6)
C30	0,7206(4)	0,0891(3)	0,6410(12)	102(7)

Таблиця 6 (продовження)

U22*10e2	U33*10e2	U12*10e2	U13*10e2	U23*10e2
74(5)	86(6)	5(4)	-6(4)	-16(5)
88(3)	74(4)	-24(3)	-13(3)	-7(3)
85(5)	68(5)	-7(4)	-6(4)	-22(5)
67(4)	71(5)	1(3)	-19(4)	-6(4)
123(4)	96(4)	7(3)	-29(3)	-19(4)
75(4)	63(5)	5(4)	-4(4)	-10(4)
61(4)	78(5)	-7(3)	-2(4)	-10(4)
103(4)	100(4)	19(3)	-38(3)	-38(4)
77(4)	92(6)	14(4)	2(5)	-17(5)
111(4)	185(5)	40(3)	22(4)	-10(4)
74(5)	106(6)	4(4)	8(5)	-14(5)
69(4)	136(7)	-10(4)	-1(5)	-19(5)
89(5)	175(8)	-21(4)	15(7)	-27(6)
98(6)	191(9)	-22(5)	27(7)	-48(7)
64(5)	208(9)	-16(5)	10(7)	-28(6)
98(4)	241(7)	-36(3)	30(5)	-77(5)
82(5)	169(9)	-25(5)	23(6)	-38(6)
102(6)	160(8)	-3(5)	-26(6)	-53(6)
74(5)	107(6)	-18(4)	-17(5)	-15(5)
100(4)	98(5)	-26(3)	-13(4)	-19(4)
129(6)	66(5)	-13(5)	-5(5)	10(5)
58(4)	113(6)	13(4)	-11(5)	-9(5)
139(7)	187(9)	1(5)	54(6)	29(7)
116(6)	123(8)	10(6)	-19(6)	22(6)
86(6)	338(15)	-8(6)	0(11)	21(9)
80(5)	108(6)	-29(4)	-5(5)	-6(5)
261(11)	237(13)	28(8)	54(9)	146(11)
111(6)	111(7)	-5(5)	3(5)	21(6)
96(5)	119(7)	-12(4)	2(5)	-2(6)
192(7)	114(6)	2(5)	-6(5)	3(6)
165(7)	125(7)	-5(6)	-13(6)	-19(7)
128(2)	173(2)	12(1)	-25(2)	0(2)
122(6)	166(9)	4(5)	3(6)	43(7)
443(17)	150(10)	45(10)	18(7)	-17(12)

Таблиця 7

Координати атомів водню: Форма В

Атом	X	Y	Z	U*10E2
H21	0,1283(0)	0,0616(0)	0,7084(0)	4,86(0)
H22	0,2159(0)	0,0306(0)	0,7857(0)	4,86(0)
H31	0,1272(0)	0,0969(0)	1,0910(0)	4,51(0)
H3	0,2243(0)	0,0785(0)	1,3075(0)	611(0)
H61	-0,0043(0)	0,0983(0)	1,2199(0)	4,99(0)
H71	-0,1059(0)	0,0964(0)	0,8057(0)	5,69(0)
H7	-0,1609(0)	0,1655(0)	0,9542(0)	7,62(0)
H81	0,0313(0)	0,1244(0)	0,7484(0)	5,58(0)
H91	-0,0180(0)	0,2062(0)	1,0453(0)	6,10(0)
H92	0,0520(0)	0,1619(0)	1,1189(0)	6,10(0)
H101	0,1365(0)	0,1874(0)	0,7953(0)	7,47(0)
H102	0,0691(0)	0,2349(0)	0,7527(0)	7,47(0)
H111	0,0976(0)	0,2651(0)	1,1204(0)	7,74(0)
H112	0,1633(0)	0,2170(0)	1,1686(0)	7,74(0)
H131	0,3308(0)	0,2613(0)	0,8107(0)	7,31(0)
H141	0,3779(0)	0,2094(0)	1,1016(0)	7,61(0)
H142	0,2780(0)	0,1920(0)	1,1530(0)	7,61(0)
H151	0,3046(0)	0,1836(0)	0,6859(0)	5,74(0)
H16	0,2693(0)	0,1161(0)	1,0487(0)	5,71(0)

H171	0,0304(0)	-0,0088(0)	1,3753(0)	6,33(0)
H172	0,1318(0)	0,0064(0)	1,4171(0)	6,33(0)
H173	0,0577(0)	0,0512(0)	1,4165(0)	6,33(0)
H181	0,0633(0)	-0,0501(0)	1,0184(0)	5,58(0)
H182	0,1192(0)	-0,0207(0)	0,8122(0)	5,58(0)
H183	0,1655(0)	-0,0370(0)	1,0628(0)	5,58(0)
H191	-0,1481(0)	0,0774(0)	1,3099(0)	8,04(0)
H192	-0,1459(0)	0,0330(0)	1,1036(0)	8,04(0)
H193	-0,0849(0)	0,0274(0)	1,3402(0)	8,04(0)
H201	-0,0094(0)	0,1955(0)	0,5429(0)	7,89(0)
H202	-0,0763(0)	0,1475(0)	0,5059(0)	7,89(0)
H203	-0,1024(0)	0,1951(0)	0,6816(0)	7,89(0)
H211	0,1596(0)	0,2886(0)	0,6259(0)	11,47(0)
H212	0,1382(0)	0,3292(0)	0,8404(0)	11,47(0)
H213	0,2355(0)	0,3265(0)	0,7267(0)	11,47(0)
H231	0,5051(0)	0,1602(0)	1,0559(0)	6,57(0)
H291	0,5291(0)	0,0702(0)	1,2584(0)	7,73(0)
H301	0,7003(0)	0,0920(0)	0,4744(0)	13,05(0)
H302	0,7623(0)	0,1165(0)	0,6811(0)	13,05(0)
H303	0,7525(0)	0,0542(0)	0,6572(0)	13,05(0)

На підставі наведених вище даних можна зробити висновок про те, що Форми А та В являють собою унікальні (відмінні) кристалічні об'єкти.

Наведені нижче приклади, котрі жодним чином не обмежують обсяг цього винаходу, ілюструють практичну реалізацію винаходу.

Приклад 1

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-дигідрокси-8,8,10,12,16-пентаметил-3-[1-метил-2-(2-метил-4-тіазоліл)етеніл]-4-аза-17-оксабіцикло[14.1.0]гептадекан-5,9-діон.

У круглодонну колбу на 125мл з оболонкою, обладнану механічною мішалкою, поміщають епотилон-В (5,08г), тетрабутиламонійазид (Bu_4NN_3) (3,55г; 1,25екв.), хлористий амоній (1,07г, 2екв.), воду (1,8мл, 10екв.), тетрагідрофуран (ТГФ) (15мл) і N,N-диметилформамід (ДМФА) (15мл). Через суміш впродовж 15 хвилин барботують азот. В другу колбу поміщають тетрагідрофуран (70мл), далі триметилфосфін (PMe_3) (1,56мл; 1,5екв.), а після цього - аддукт тріс(добензиліденацетон)-дипаладій(0)-хлороформ ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \text{CHCl}_3$) (0,259г; 0,025екв.). Каталітичну суміш перемішують впродовж 20 хвилин при кімнатній температурі, після чого додають до суміші з епотилоном-В. Об'єднану суміш перемішують впродовж 4,5 годин при температурі 30°C. Реакційну суміш, що повністю прореагувала, фільтрують з метою видалення твердого хлористого амонію (NH_4Cl). Фільтрат містить тетрабутиламонієву сіль (βS , εR , ζS , ηS , 2R,3S)-3-[(2S,3E)-2-аміно-3-метил-4-(2-метил-4-тіазоліл)-3-бутеніл]-р, ζ -дигідрокси- γ , γ , ε , η , 2-пентаметил-5-оксооксиранундеканової кислоти (1:1) із площею піка у високоефективній рідинній хроматографії (ВЕРХ) 94,1%.

У колбу на 500мл поміщають гідрохлорид 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодііміду (EDO) (3,82г; 2екв.), 1-гідрокси-7-бензотріазолгідрат (НОВт) (1,68г; 1,1екв.), карбонат калію (1,38г; 1екв.), N,N-диметилформамід (ДМФА) (40мл) та тетрагідрофуран (ТГФ) (160мл). Суміш нагрівають до 35°C і по краплинах впродовж трьох годин додають одержаний перед цим фільтрат. Далі цю суміш перемішують протягом ще 1 години при

35°C. Шляхом дистиляції реакційної суміші у вакуумі й об'єм доводять до приблизно 80мл. Одержаний розчин розподіляють (розподільне екстрагування) між 100мл етилацетату і 100мл води. Після цього водяний шар повторно екстрагують 100мл етилацетату. Об'єднані органічні витяжки промивають 50мл води і 20мл сольового розчину. Розчин одержаного продукту фільтрують через шар "Zeta Plus®", після чого в результаті випаровування одержують олію. Сирий продукт у вигляді олії розчиняють у хлористому метilenі (20мл) і промивають водою для видалення слідів розчинників для синтезу, після чого в результаті випаровування одержують тверду речовину. Сирий твердий продукт обробляють з використанням хроматографії на силікагелі 60 (35мл силікагелю на 1 грам продукту для теоретичного виходу) елюентом, що містить 88% хлористого метилени (CH_2Cl_2), 10%-30% етилацетату (EtOAc) і 2% триетиламіну (Et_3N). Фракції аналізують за допомогою технології ВЕРХ, найчистіші з них об'єднують, після чого в результаті випаровування одержують очищений продукт. Одержаний твердий продукт (приблизно 2г) перетворюють на суспензію в етилацетаті (32мл) впродовж 40 хвилин при 75°C, після чого поволі додають циклогексан (C_6H_{12}) (16мл) і суміш повільно охолоджують до 5°C. Очищений твердий продукт відфільтровують через паперовий фільтр, промивають холодною сумішшю етилацетат/циклогексан і висушують. Одержують 1,72г (вихід 38%) продукту, а саме [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-дигідрокси-8,8,10,12,16-пентаметил-3-[1-метил-2-(2-метил-4-тіазоліл)етеніл]-4-аза-17-оксабіцикло[14.1.0]гептадекан-5,9-діону з чистотою 99,2% (ВЕРХ) і у вигляді твердої речовини білого кольору.

Приклад 2

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-дигідрокси-8,8,10,12,16-пентаметил-3-[1-метил-2-(2-метил-4-тіазоліл)етеніл]-4-аза-17-оксабіцикло[14.1.0]гептадекан-5,9-діон, Форма А.

У тригорловинну колбу на 250мл поміщають 0,61г головної сполуки, яку вже очищали (гель-

фільтрація через шар силікагелю, елюент EtOAc/гексан/Et₃N, чистота (ВЕРХ) 96,88%), а також етилацетат (28мл, 46мл/1г). Утворену суспензію нагрівають до 75°C. Тверда речовина повністю розчиняється після 60-хвилинного нагрівання суспензії при 75°C. Одержаний розчин впродовж 120 хвилин охолоджують від 75°C до 50°C, причому при температурі 60°C уводять зародкові кристали Форми А. Кристали з'являються при 55°C. Після цього температуру знижують до 20°C впродовж 120 хвилин, при цьому впродовж 60 хвилин до суміші по краплинах додають циклогексан (35мл, 57мл/1г). Утворену суспензію впродовж 120 хвилин охолоджують до -10°C і витримують іще 60 хвилин. Суспензію фільтрують і одержані білі кристали висушують, одержуючи 0,514г головної сполуки, тобто Форми А, з виходом 84,3% і чистотою 99,4% (ВЕРХ).

Форма А - Альтернативна технологія

У тригорловинну колбу на 250мл поміщають 0,51г головної сполуки, яку вже очищали (гель-фільтрація через шар силікагелю, елюент EtOAc/гексан/Et₃N, чистота (ВЕРХ) 96%), а також етилацетат (8,5мл; 16,7мл/1г). Утворену суспензію нагрівають до 80°C. Одержаний розчин впродовж 60 хвилин охолоджують від 80°C до 70°C, причому при 70°C уводять зародкові кристали Форми А. Після цього впродовж 180 хвилин температуру знижують до 30°C. Кристали з'являються при 65°C. Після цього температуру розчину додатково знижують до -10°C впродовж 180 хвилин, при цьому протягом 30 хвилин до суміші по краплинах додають циклогексан (10,2мл; 20мл/1г). Одержану суспензію витримують в охолодженому стані ще 60 хвилин. Суспензію фільтрують і одержані білі кристали висушують, одержуючи 0,43г головної сполуки, тобто Форми А, з виходом 84,3% і чистотою 99,7% (ВЕРХ).

Форма А - альтернативна технологія

У тригорловинну колбу на 500мл поміщають 18,3г суміші Форм А та Б, яку вже очищали (гель-фільтрація через шар силікагелю, елюент EtOAc/хлористий метилен/Et₃N, чистота (ВЕРХ) 99%), а також етилацетат (183мл; 10мл/1г). Утворену суспензію нагрівають до 75°C, після чого вводять зародкові кристали Форми А і витримують при цій температурі впродовж 30 хвилин. По краплинах - підтримуючи температуру 70°C - до суміші додають циклогексан (90,2мл; 5мл/1г). Після закінчення процедури додавання температуру знижують до 20°C і суміш витримують з перемішуванням впродовж іще 18 годин, після чого температуру знижують до 5°C і суміш витримують при цій температурі впродовж 5 годин. Суспензію фільтрують

і одержані білі кристали висушують, в результаті одержуючи 16,1г головної сполуки, тобто Форми А, з виходом 88% і чистотою 99,49% (ВЕРХ).

Приклад 3

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-дигідрокси-8,8,10,12,16-пентаметил-3-[1-метил-2-(2-метил-4-тіазоліл)етеніл]-4-аза-17-оксабіцикло[14.1.0]гептадекан-5,9-діон, Форма В.

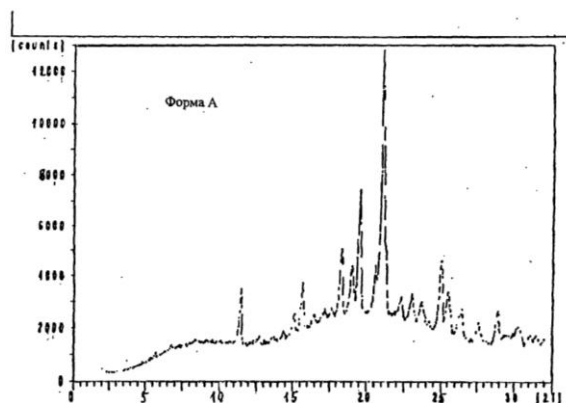
У тригорловинну колбу на 250мл поміщають 0,108г неочищеної головної сполуки з Прикладу 2, N,N-диметилформамід (0,0216г) та етилацетат (5мл, 46мл/1г). Утворену суспензію нагрівають до 80°C і перемішують впродовж 30 хвилин з метою розчинення всіх твердих речовин. Одержаний розчин охолоджують з 80°C до 30°C впродовж 120 хвилин, причому кристали з'являються при температурі 38°C. Впродовж 30 хвилин до суміші по краплинах додають циклогексан (7,5мл; 69,5мл/1г), при цьому протягом 60 хвилин температуру знижують до -10°C і суміш витримують при цій температурі впродовж 120 хвилин. Суспензію відфільтровують і одержані білі кристали висушують, одержуючи 0,082г головної сполуки, тобто Форми В, з виходом 76% і чистотою 99,6% (ВЕРХ).

Форма В - Альтернативна технологія

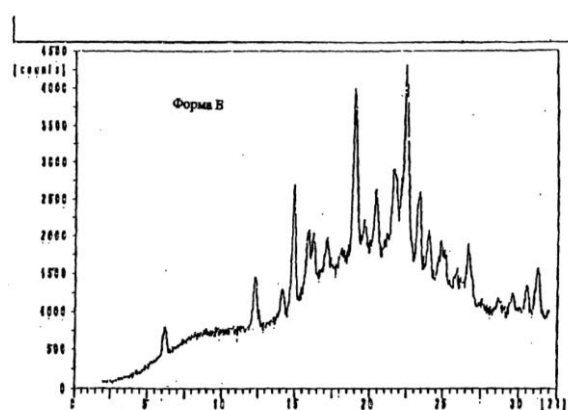
У тригорловинну колбу на 250мл поміщають 0,458г головної сполуки, неочищеної як у Прикладі 2 з вмістом близько 6% N,N-диметилформаміду, а також етилацетат (10мл, 21,8мл/1г). Утворену суспензію нагрівають до 78°C і перемішують впродовж 30 хвилин з метою розчинення всіх твердих речовин. Одержаний розчин охолоджують від 78°C до 10°C впродовж 120 хвилин. При температурі 10°C уводять зародкові кристали Форми А. Впродовж 60 хвилин до суміші по краплинах додають циклогексан (20мл; 43,7мл/1г), при цьому протягом 120 хвилин температуру знижують до -10°C і суміш витримують при цій температурі ще 120 хвилин. Суспензію відфільтровують і одержані білі кристали висушують, одержуючи 0,315г головної сполуки, тобто Форми Б, з виходом 68,8% і чистотою 98,2% (ВЕРХ).

Форма В - Альтернативна технологія

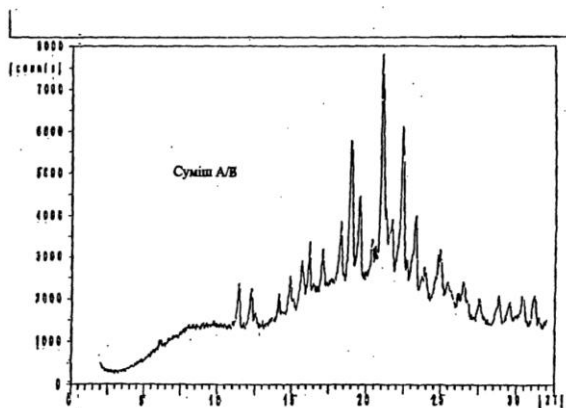
У колбу Уітона (Wheaton) на 5мл поміщають 250мг головної сполуки, неочищеної як у Прикладі 2 і толуол (3,75мл; 15мл/г), утворену суміш нагрівають до 75°C і витримують впродовж 30 хвилин. Одержану суспензію охолоджують до 20°C і витримують при цій температурі впродовж 18 годин з перемішуванням. Суспензію фільтрують і одержані білі кристали висушують, одержуючи 150мг головної сполуки, тобто Форми В, з 60%-им виходом і чистотою 99,2% (ВЕРХ).



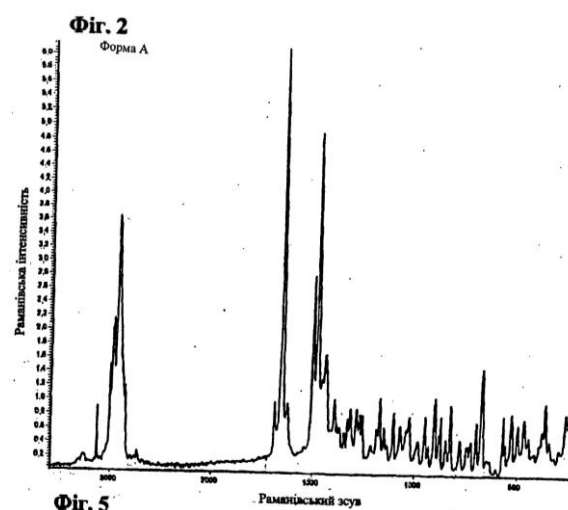
Фиг. 1



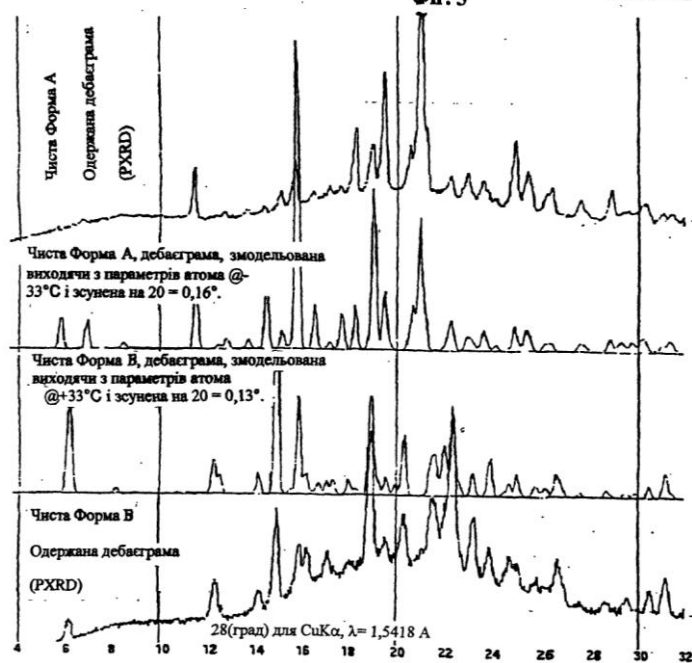
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 5



Фиг. 4

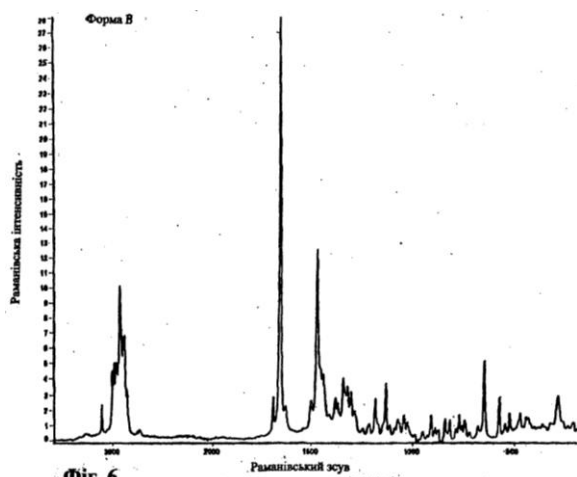


Fig. 6

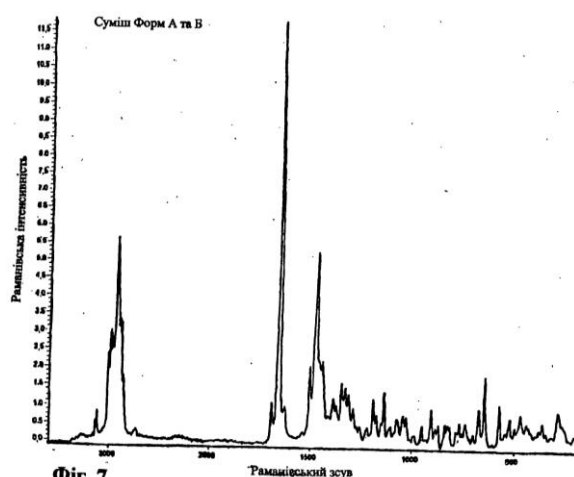


Fig. 7

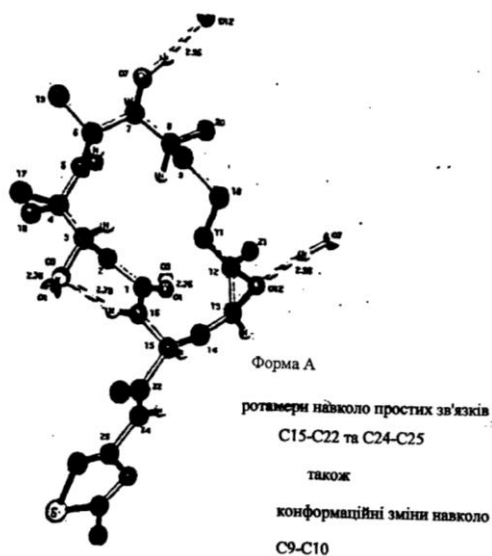


Fig. 8:

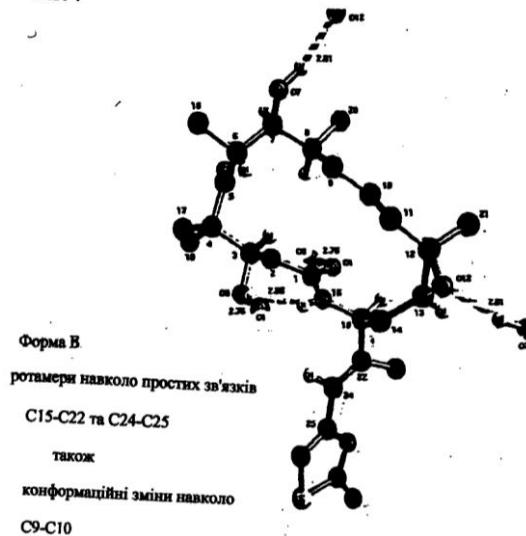


Fig. 9