



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77000 (13) C2  
(51) МПК  
A61K 31/216 (2006.01)  
A61P 13/10 (2006.01)  
C07C 217/60 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

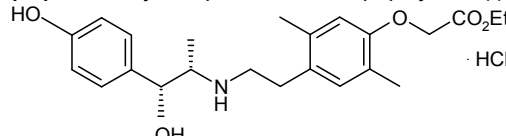
## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

### (54) КРИСТАЛІЧНА ФОРМА ПОХІДНОГО ГІДРОКСИНОРЕФЕДРИНУ

1

2

(21) 2004031852  
(22) 27.08.2002  
(24) 16.10.2006  
(86) PCT/JP02/08596, 27.08.2002  
(31) 2001-277345  
(32) 13.09.2001  
(33) JP  
(46) 16.10.2006, Бюл. № 10, 2006 р.  
(72) Ісава Хідетосі, JP, Хотей Юкіхіко, JP, Касаї Кі-йосі, JP, Сонехара Дзуніті, JP, Акахане Сатосі, JP, Харада Хірому, JP  
(73) KISCЕІ ФАРМАСЬЮТІКАЛ КО., ЛТД., JP  
(56) WO 0002846  
(57) 1. Сполука, представлена формулою (I):



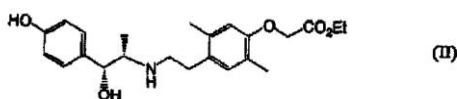
(I).

2. Сполука за пунктом 1, у вигляді кристалічної форми.

3. Сполука за пунктом 2, в якому вказана кристалічна форма демонструє картину рентгенівської дифракції порошку з характеристичними піками при куті дифракції ( $2\theta \pm 0,1$  градус) 8,9; 10,2; 12,9; 14,2; 15,6; 18,4 і 20,6 градусів.  
4. Сполука за пунктом 2, в якому вказана кристалічна форма демонструє картину рентгенівської дифракції порошку з характеристичними піками при куті дифракції ( $2\theta \pm 0,1$  градус) 7,3; 10,1; 12,2; 14,6; 15,9; 16,0; 18,7 і 21,8 градусів.  
5. Фармацевтична композиція, яка містить як активний інгредієнт сполуку, вказану в будь-якому з пунктів 1-4.  
6. Фармацевтична композиція за пунктом 5 для лікування полакіурії або нетримання сечі.  
7. Фармацевтична композиція за пунктом 5, що являє собою лікарський засіб для лікування полакіурії або нетримання сечі.  
8. Спосіб лікування полакіурії або нетримання сечі, при якому вводять терапевтично ефективну кількість сполуки, вказаної в будь-якому з пунктів 1-4.

Даний винахід стосується гідрохлориду Етил (-)-2-[4-[2-[[[(1S,2R)-2-гідрокси-2-(4-гідроксифеніл)-1-метилетил]аміно]етил]-2,5-диметилфенокси]ацетату і зокрема його кристалічних форм, які володіють стимулювальним ефектом на  $\beta_3$ -адреноцептори і корисні як лікарський засіб для лікування полакіурії або нетримання сечі.

Етил (-)-2-[4-[2-[[[(1S,2R)-2-гідрокси-2-(4-гідроксифеніл)-1-метилетил]аміно]етил]-2,5-диметилфенокси]ацетат, представлений формулою (II):



розкритий заявником даного винаходу в WO

00/02846 і сам по собі є відомою сполукою. Відомо, що дана сполука володіє чудовим ефектом стимуляції  $\beta_3$ -адреноцепторів і корисна як лікарський засіб для лікування полакіурії або нетримання сечі.

Сполука (II) демонструє чудову терапевтичну активність для лікування полакіурії або нетримання сечі, однак її можна одержати тільки в аморфному вигляді способом, описаним у WO 00/02846. Для одержання аморфної сполуки (II) по суті у чистому вигляді необхідні складні стадії очищення. Сполуку (II) складно виготовити у складі твердих препаратів через її фізичну властивість в'язкості. Крім того, сполука (II) має незадовільну стабільність, і при зберіганні у звичайних умовах протягом тривалого періоду виникають значні проблеми зміни кольору і зниження вмісту активного інгредієнта. Таким чином, існує необхідність у новій формі сполуки (II), яка володіє задовільною стабільніс-

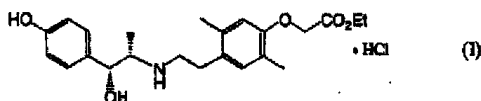
(13) C2

(11) 77000

(19) UA

тю при зберіганні і застосовна як лікарська речовина.

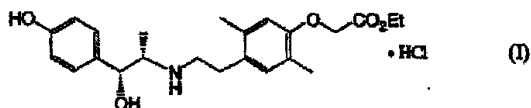
Заявники даного винаходу інтенсивно досліджували різноманітні солі приєднання кислот сполуки (II) і несподівано виявили, що гідрохлорид сполуки (II), який являє собою гідрохлорид Етил (-)-2-[4-[2-[[[(1S,2R)-2-гідрокси-2-(4-гідроксифеніл)-1-метилетил]аміно]етил]-2,5-диметилфенокси]ацетату, представлений формулою (I):



можна одержати у вигляді високо кристалічної твердої речовини. Крім того, заявники даного винаходу досліджували кристали сполуки (I) і виявили, що кристали за винаходом несподівано володіють чудовою стабільністю при зберіганні і корисні як лікарська речовина. На основі цих відкриттів створений даний винахід.

Таким чином, даний винахід відноситься до:

(1) сполуки, представленої формулою (I):



(2) кристалу сполуки за вказаним вище пунктом (1);

(3) кристалу за вказаним вище пунктом (2), який демонструє картину рентгенівської дифракції порошку з характеристичними піками при куті дифракції ( $2\theta \pm 0,1$  градус) 8,9; 10,2; 12,9; 14,2; 15,6; 18,4 і 20,6 градусів (тут далі позначений як «кристалічна форма А»);

(4) кристалу за вказаним вище пунктом (2), який демонструє картину рентгенівської дифракції порошку з характеристичними піками при куті дифракції ( $2\theta \pm 0,1$  градус) 7,3; 10,1; 12,2; 14,6; 15,9; 16,0; 18,7 і 21,8 градусів (тут далі позначений як «кристалічна форма В»);

(5) фармацевтичної композиції, яка включає як активний інгредієнт сполуку за будь-яким з вказаних вище пунктів з (1) по (4);

(6) фармацевтичної композиції за вказаним вище пунктом (5) для лікування полакіурії або нетримання сечі;

(7) лікарського засобу для лікування полакіурії або нетримання сечі, який включає як активний інгредієнт сполуку за будь-яким з вказаних вище пунктів з (1) по (4);

(8) застосування сполуки за будь-яким з вказаних вище пунктів з (1) по (4) для одержання лікарського засобу для лікування полакіурії або нетримання сечі; і

(9) способу лікування полакіурії або нетримання сечі, який включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з вказаних вище пунктів з (1) по (4).

На Фіг.1 представлена картина рентгенівської дифракції порошку кристалічної форми А сполуки

(I), одержаної у прикладі 2, де ордината показує інтенсивність рентгенівського випромінювання в імп./сек, а абсциса показує кут дифракції у  $2\theta$ .

На Фіг.2 представлена картина рентгенівської дифракції порошку кристалічної форми В сполуки (I), одержаної у прикладі 3, де ордината показує інтенсивність рентгенівського випромінювання в імп./сек, а абсциса показує кут дифракції у  $2\theta$ .

Сполуку даного винаходу, представлену формулою (I), та її індивідуальні кристалічні форми А і В можна одержати наступним чином.

Сполуку (II), яку застосовують як вихідну речовину даного винаходу, можна одержати у вигляді аморфних форм за відомою методикою, яка описана у WO 00/02846.

Сполуку (I) можна одержати у вигляді кристалічних форм шляхом взаємодії розчину сполуки (II) у відповідному органічному розчиннику з соляною кислотою або хлористим воднем.

Приклади органічних розчинників, що використовуються при вказаній вище взаємодії, включають етанол, ефіри карбонових кислот, такі як етилацетат і подібні, вуглеводні, такі як толуол і подібні, ацетонітрил і подібні. Органічні розчинники можна застосовувати самі по собі або у вигляді суміші двох або більше розчинників.

Можна застосовувати джерело HCl у вигляді соляної кислоти або розчину вказаного вище органічного розчинника, через який продувають газоподібний хлористий водень.

Взаємодія сполуки (II) з соляною кислотою або хлористим воднем відбувається миттєво. Час, необхідний для кристалізації, змінюється в залежності від умов кристалізації, таких як використовувані кількості органічних розчинників і HCl, а також температура кристалізації і подібне, і звичайно складає приблизно від 1 до 24 годин. Переважно проводити кристалізацію при перемішуванні реакційної суміші при температурі приблизно від 0 до 30°C протягом 1-6 годин, одержуючи сполуку (I).

Перекристалізація одержаної таким чином сполуки (I) з відповідного розчинника дає кристалічні форми А і В, які є індивідуальними кристалічними формами сполуки (I) даного винаходу.

Наприклад, кристалічну форму А можна одержати наступним чином. Сполуку (I) розчиняють в етанолі при нагріванні і до одержаного розчину додають, якщо необхідно, трет-бутилметиловий ефір, ізопропанол або воду при температурі приблизно від 40 до 50°C при перемішуванні, потім дану суміш перемішують при температурі приблизно від 40 до 50°C протягом 1-6 годин. Після цього суміш перемішують при температурі приблизно від 0 до 30°C ще протягом 1-6 годин, одержуючи кристалічну форму А.

Кристалічну форму В можна одержати наступним чином. Сполуку (I) розчиняють в етанолі і тетрагідрофурані при нагріванні і до одержаної суміші додають при перемішуванні додаткову кількість тетрагідрофурану приблизно при 40°C. Суміш перемішують при температурі приблизно від 0 до 10°C протягом 1-12 годин, одержуючи кристалічну форму В.

Одержані таким чином кристалічні форми А і В сполуки (I) можна ідентифікувати за їх характерис-

тичними дифракційними піками, які показані на діаграмах рентгенівської дифракції порошків, Фіг.1 і 2:

(1) кристалічна форма А має характеристичні піки при кутах дифракції ( $2\theta \pm 0,1$  градус) 8,9; 10,2; 12,9; 14,2; 15,6; 18,4 і 20,6 градусів, як показано на Фіг.1; і

(2) кристалічна форма В має характеристичні піки при кутах дифракції ( $2\theta \pm 0,1$  градус) 7,3; 10,1; 12,2; 14,6; 15,9; 16,0; 18,7 і 21,8 градусів, як показано на Фіг.2.

Кристалічні форми А і В сполуки (I) можуть зберігатися при звичайних умовах зберігання, таких як 25°C, 60% відносна вологість і подібні, протягом тривалого періоду без зміни кристалічних форм і також є хімічно стабільними. Кристалічні форми А і В мають чудову текучість і хороші характеристики для маніпуляцій, і підходять для одержання препаратів.

Сполука даного винаходу, представлена формулою (I), володіє чудовим стимулювальним β-адреноцептори ефектом і розслабляє скорочувальний м'яз сечового міхура, а також збільшує об'єм сечового міхура. Таким чином, сполуку (I) даного винаходу можна застосовувати для лікування дизурії, такої як полакіурія, нетримання сечі у випадку нервової полакіурії, нейрогенної дисфункції сечового міхура, ніктурії, нестабільного сечового міхура, цистоспазму, хронічного або гострого циститу, хронічного або гострого простатиту, гіпертрофії передміхурової залози і подібного, ідіопатичної полакіурії, ідіопатичного нетримання сечі і подібного.

Сполуку даного винаходу, представлену формулою (I), можна застосовувати, якщо потрібно, у комбінації з іншим лікарським засобом для лікування дизурії. Приклади таких лікарських засобів включають антихолінергічні агенти, такі як оксibuтинінгідрохлорид, пропіверингідрохлорид, толтеродин, дарифенацин, фезотеродин, троспіумхлорид, KRP-197, YM-905 і подібні; релаксанти гладких м'язів, такі як флавоксатгідрохлорид і подібні; агоністи β<sub>2</sub>-адреноцепторів, такі як кленбутеролгідрохлорид, формотеролфумарат і подібні; агоністи α<sub>1</sub>-адреноцепторів, такі як міодрингідрохлорид, R-450, GW-515524, ABT-866 і подібні; препарати естрогену, такі як кон'югований естроген, естріол, естрадіол і подібні; агенти для центральної нервової системи, такі як антиепілептичні агенти, антидепресанти і подібні, такі як іміпрамін, резерпін, діазепам, карбамазепін і подібні; антагоністи рецепторів нейрокиніну, такі як TAK-637, SB-223956, AZD-5106 і подібні; агенти для відкривання калієвих каналів, такі як KW-7158, AZD-0947, NS-8, ABT-598, WAX-151616 і подібні; агоністи ванілоїдних рецепторів, такі як капсаїцин, резиніфератоксин і подібні; агоністи рецепторів вазопресину 2, такі як десмопресин, OPC-51803, WAY-141608 і подібні; антагоністи α<sub>1</sub>-адреноцепторів, такі як тамсулозин, урапідил, нафтопідил, силодзин, теразозин, празозин, алфузозин, фідуксозин, AIO-8507L і подібні; антагоністи рецепторів GABA, такі як баклофен і подібні; антагоністи рецепторів серотоніну, такі як REC-15-3079 і подібні; агоністи рецепторів допаміну, такі як L-допа і подібні, або антагоністи рецепторів допаміну

ну; протиалергічні агенти, такі як антагоністи рецепторів гістаміну, наприклад, сульплатасттозилат, норастемізол і подібні; інгібітори NO-синтази, такі як нітрофлурбіпрофен і подібні.

У випадку застосування фармацевтичної композиції, що включає сполуку, представлену формулою (I), або її кристалічні форми, для лікування можна використовувати різноманітні дозовані форми в залежності від їх застосувань. Типові дозовані форми включають порошки, гранули, дрібні гранули, сухі сиропи, таблетки, капсули, препарати для ін'єкцій, рідини, мазі, супозиторії, припарки і подібні форми, які вводять перорально або парентерально.

Фармацевтичні композиції можна приготувати шляхом змішування розбавлення або розчинення за допомогою відповідних фармацевтичних домішок, таких як наповнювачі, розпушувачі, зв'язуючі, лубриканти (змащувальні агенти), розріджувачі, буфери, ізотонічні агенти, консерванти, змочувальні агенти, емульгатори, диспергуючі агенти, стабілізатори, агенти, що сприяють розчиненню і подібні, відповідно до звичайної методики одержання препаратів в залежності від їх дозованих форм.

У випадку застосування фармацевтичної композиції даного винаходу для лікування, дози сполуки, представлені формулою (I), або її кристалічних форм визначають відповідним чином в залежності від віку, статі або маси тіла конкретного пацієнта, тяжкості захворювання, стану, що підлягає лікуванню, і подібного. Типова доза для перорального прийому складає приблизно від 0,01мг до 100мг на день на дорослу людину. Типова доза для парентерального введення складає приблизно від 0,0003мг до 30мг на день на дорослу людину. Дозований препарат можна вводити у вигляді однієї дози або роздільних доз від одного до декількох разів на день.

Якщо сполука, представлена формулою (I), або її кристалічні форми застосовують у комбінації з іншим лікарським засобом для лікування дизурії, то фармацевтичні композиції можна приготувати шляхом змішування окремо кожного з активних інгредієнтів або одночасного змішування обох активних інгредієнтів з фармацевтично прийнятними домішками, такими як наповнювач, розпушувач, зв'язуюче, лубрикант, розріджувач, буфер, ізотонічний агент, консервант, змочувальний агент, емульгатор, диспергуючий агент, стабілізатор, агент, що сприяє розчиненню, і подібні, та вводити окремо або одночасно у вигляді дозованої форми для перорального або парентерального застосування. Якщо застосовують окремо приготовані фармацевтичні композиції, то дані композиції можна змішувати разом з відповідним розріджувачем і вводити одночасно. Альтернативно, якщо застосовують окремо приготовані композиції, то дані композиції можна вводити окремо, одночасно або з різними інтервалами.

#### Приклади

Наведені далі приклади, порівняльні приклади і приклади випробувань додатково ілюструють даний винахід. Однак потрібно розуміти, що вони жодним чином не обмежують область даного винаходу.

Картини рентгенівської дифракції порошків

кристалічних форм за винаходом одержували із застосуванням рентгенівського дифракційного аналізатора RINT1400 (Rigaku), який працює при 30кВ/100 мА, і  $\text{CuK}\alpha$ -пучка променів. Температури плавлення визначали, використовуючи мікропристрій для визначення температури плавлення MP-J3 (Yanagimoto). Вихідну речовину, сполуку (II), одержували відповідно до методики, яка описана у прикладі 2 у WO 00/02846.

Посилальний приклад 1

Етил (-)-2-[4-[2-[[1S,2R)-2-гідрокси-2-(4-гідроксифеніл)-1-метилетил]аміно]етил]-2,5-диметилфенокси]ацетат (сполука (II)).

До суміші етил 2-[4-(2-брометил)-2,5-диметилфенокси]ацетату (18,1г), (1S,2R)-пара-гідроксинорепедрину (8,0г) і N,N-диметилформаміду (45г) додають діізопропіламін (7,26г) і одержану суміш перемішують при 100°C протягом 1,5 годин в атмосфері азоту. Після охолодження до кімнатної температури до реакційної суміші додають етилацетат (140г) і воду (60г) і відділяють органічний шар. Водний шар екстрагують додатковою кількістю етилацетату (72г). Об'єднані органічні шари промивають послідовно водою і насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і фільтрують. Розчинник видаляють при зниженому тиску, одержуючи сирий продукт (27,8г). Порцію сирого продукту в 15г очищають колонковою хроматографією, використовуючи 400г амінопропіл-силікагелю (елюент: дихлорметан/етанол =20/1), одержуючи етил (-)-2-[4-[2-[[1S,2R)-2-гідрокси-2-(4-гідроксифеніл)-1-метилетил]аміно]етил]-2,5-диметилфенокси]ацетат (4,48г) у вигляді безбарвної аморфної речовини.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 0,98 (3H, д, J=6,1Гц), 1,33 (3H, т, J=7,0Гц), 2,18 (3H, с), 2,21 (3H, с), 2,6-3,0 (5H, м), 4,30 (2H, кв, J=7,0Гц), 4,50 (1H, д, J=5,5Гц), 4,61 (2H, с), 6,42 (1H, с), 6,69 (2H, д, J=8,5Гц), 6,78 (1H, с), 7,05 (2H, д, J=8,6Гц).

Приклад 1

Гідрохлорид етил (-)-2-[4-[2-[[1S,2R)-2-гідрокси-2-(4-гідроксифеніл)-1-метилетил]аміно]етил]-2,5-диметилфенокси]ацетату (сполука (I)).

Суміш етил 2-[4-(2-брометил)-2,5-диметилфенокси]ацетату (23г), (1R,2S)-пара-гідроксинорепедрину (10г), діізопропіламіну (9,1г) і N,N-диметилформаміду (56г) нагрівають при 100°C протягом 2 годин в атмосфері азоту. Після охолодження до кімнатної температури до реакційної суміші додають етилацетат (180г) і воду (75г). Відділяють органічний шар і екстрагують водний шар додатковою кількістю етилацетату (90г). Об'єднані органічні шари промивають водою і насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і фільтрують. Видаляють розчинник при зниженому тиску і залишок розчиняють у толуолі (38,5г). До одержаного розчину додають по краплях 30% мас. розчин хлористого водню в етанолі (6,1г) при охолодженні льодом і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин для кристалізації. Кристали, що осіли, збирають фільтруванням, сушать при 60°C протягом 6

годин у вакуумі, одержуючи 15г сполуки (I).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.д.: 0,98 (3H, д, J=6,1Гц), 1,33 (3H, т, J=7,0Гц), 2,18 (3H, с), 2,21 (3H, с), 2,6-3,0 (5H, м), 4,30 (2H, кв, J=7,0Гц), 4,50 (1H, д, J=5,5Гц), 4,61 (2H, с), 6,42 (1H, с), 6,69 (2H, д, J=8,5Гц), 6,78 (1H, с), 7,05 (2H, д, J=8,6Гц).

Приклад 2

Кристалічна форма А гідрохлориду етил (-)-2-[4-[2-[[1S,2R)-2-гідрокси-2-(4-гідроксифеніл)-1-метилетил]аміно]етил]-2,5-диметилфенокси]ацетату

Суміш 17,0г сполуки (I), одержаної у прикладі 1, та етанолу (130г) нагрівають при 70°C з перемішуванням доти, доки вона не стане прозорим розчином. Відфільтровують нерозчинені речовини і потім охолоджують фільтрат до 40°C і додають затравкові кристали. Суміш перемішують при 40°C протягом 1,5 годин для кристалізації і додають трет-бутилметиловий ефір (68г). Після перемішування одержаної суміші ще протягом 1 години суспензію охолоджують до 20°C і додають трет-бутилметиловий ефір (58г). Суспензію залишають стояти протягом ночі при кімнатній температурі і потім перемішують 3 години при охолодженні льодом. Кристали, що осіли, збирають фільтруванням, сушать при 60°C протягом ночі у вакуумі, одержуючи 13,0г кристалів. Температура плавлення; 194-196°C.

Кристали ідентифікують як кристалічну форму А за допомогою рентгенівського дифракційного аналізу порошку. Картина рентгенівської дифракції порошку показана на Фіг.1.

Приклад 3

Кристалічна форма В гідрохлориду етил (-)-2-[4-[2-[[1S,2R)-2-гідрокси-2-(4-гідроксифеніл)-1-метилетил]аміно]етил]-2,5-диметилфенокси]ацетату

Суміш 100мг сполуки (I), одержаної у прикладі 1, етанолу (245мкл) і тетрагідрофурану (450мкл) нагрівають при 75°C з перемішуванням доти, доки вона не стане прозорим розчином. Даний розчин охолоджують до 40°C і додають тетрагідрофуран (1,6мл). Одержану суміш відразу охолоджують на бані з льодом і продовжують перемішування протягом 7 годин. Суміш залишають стояти протягом ночі при кімнатній температурі і потім перемішують 2 години при охолодженні льодом. Кристали, що осіли, збирають фільтруванням і сушать при 60°C протягом ночі у вакуумі, одержуючи 60,5мг кристалів. Температура плавлення: 177-179°C.

Кристали ідентифікують як кристалічну форму В за допомогою рентгенівського дифракційного аналізу порошку. Картина рентгенівської дифракції порошку показана на Фіг.2.

Дослідження стабільності проводять в умовах зберігання при 60°C для кристалічної форми А, одержаної у прикладі 2, кристалічної форми В, одержаної у прикладі 3, і аморфної форми сполуки (II), одержаної у посилальному прикладі 1. Залишковий процент досліджуваних речовин визначають методом ВЕРХ і спостерігають зміни зовнішнього вигляду.

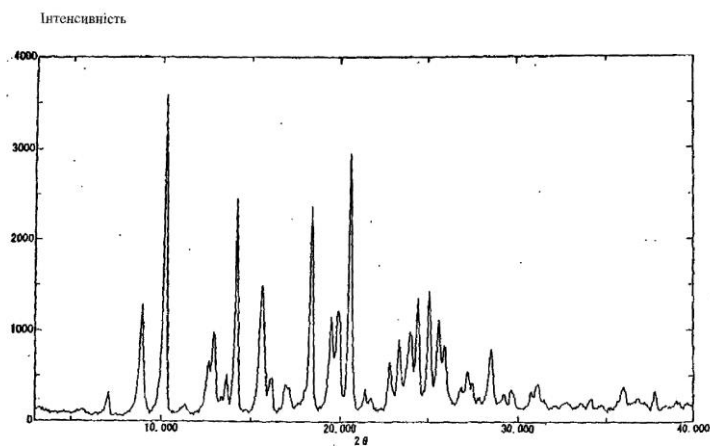
Таблиця 1

	Приклад 2 Крист. форма А		Приклад 3 Крист. форма В		Посилальний приклад 1	
Період зберігання	Початок	7 днів	Початок	7 днів	Початок	7 днів
Залишковий процент	100	100	100	99,9	100	40,0
Зовнішній вигляд	білий	білий	білий	білий	безбарвний	рудувато-коричнюватий

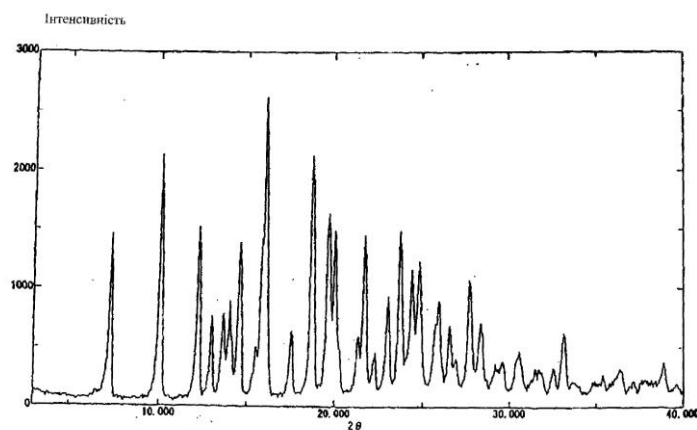
Результати представлені вище у таблиці 1. Кристалічні форми А і В даного винаходу показують відсутність змін у зовнішньому вигляді і мають чудову стабільність при зберіганні у порівнянні з аморфною сполукою (II).

Сполука даного винаходу, представлена формулою (I), володіє чудовим стимулювальним  $\beta_3$ -адреноцетори ефектом і терапевтичною дією на полакіурію або нетримання сечі, і корисна як лі-

карський засіб. Сполука даного винаходу, представлена формулою (I), має властивість високої кристалічності і може бути одержана з високим ступенем чистоти за звичайною методикою очищення і, отже, підходить для комерційного виробництва. Крім того, індивідуальні кристалічні форми А і В даного винаходу мають чудову стабільність при зберіганні, текучість, характеристики маніпулювання і підходять для одержання препаратів.



Фіг. 1



Фіг. 2