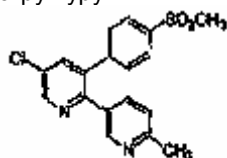


Даний винахід відноситься до поліморфної модифікації форми V сполуки А, що має приведену нижче структуру:

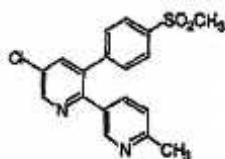


Сполука А

а також до способу синтезу поліморфної модифікації форми V.

Сполука А існує в п'яти поліморфних формах (форми I-V), аморфній формі і двох гідратних формах. Сполука є ефективним і селективним інгібітором циклооксигенази-2 (COX-2), корисним, головним чином, для лікування запалення, болю і гарячкового стану, а також інших захворювань, опосередкованих COX-2, таких як вказані в РСТ публікаціях №WO96/10012 і WO96/16934. Сполука А описана в патенті США №5861419, виданому 19 січня 1999 (приклад 23), який повністю включений в даний опис як посилання. Спосіб одержання сполуки А описаний в патенті США №6040319, виданому 21 березня 2000, який повністю включений в даний опис як посилання. Несподівано даний винахід забезпечує новий, надійний спосіб одержання поліморфної модифікації форми V сполуки А з будь-якої її форми I, II, III або IV, або будь-якої суміші поліморфних модифікацій сполуки А.

Даний винахід відноситься до поліморфної модифікації форми V структурної формули А:



А

яка корисна для лікування захворювань, опосередкованих циклооксигеназою-2.

Винахід охоплює деякі фармацевтичні композиції для лікування опосередкованих циклооксигеназою-2 захворювань, що включають поліморфну модифікацію форми V сполуки А. Винахід також охоплює спосіб синтезу поліморфної модифікації форми V сполуки А, що включає: змішування поліморфної модифікації форми I, II, III або IV сполуки А з ізопропілацетатом; нагрівання до підвищеної температури, не вище ніж приблизно 75°C і охолодження до зниженої температури з метою одержання поліморфної модифікації форми V.

Винахід пояснюється відповідними прикладними кресленнями, де:

Фіг.1 представляє порошкову (XRPD) рентгенограму форми V;

Фіг.2 представляє XRPD рентгенограму форми I;

Фіг.3 представляє XRPD рентгенограму форми II;

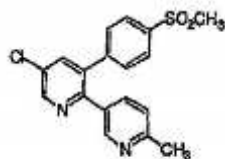
Фіг.4 представляє XRPD рентгенограму форми III;

Фіг.5 представляє XRPD рентгенограму форми IV;

Фіг.6 представляє XRPD рентгенограму напівгідрату і

Фіг.7 представляє XRPD рентгенограму полуторного гідрату.

Даний винахід відноситься до поліморфної модифікації форми V структурної формули А:



А

що має наступні фізичні характеристики: DSC - ДСК екстрапольована температура початку плавлення 133,9°C, ДСК максимальна температура плавлення 134,5°C і міжплощинні відстані d, визначені за допомогою порошкової дифракції рентгенівських променів, Cu K альфа: 13,7, 7,2, 6,9, 6,7, 5,8, 5,7, 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,5, 4,2, 4,0, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,4, 3,3, 3,1, 3,0, 2,9 і 2,8 ангстрем.

Варіантом втілення винаходу є поліморфна модифікація форми V сполуки А, яка відрізняється тим, що має відстань d, визначену за допомогою порошкової рентгенограми, Cu K альфа, приблизно близько 13,7 ангстрем. У рамках даного варіанту здійснення винаходу розглядається поліморфна модифікація форми V сполуки А, яка відрізняється тим, що має, щонайменше, одну з відстаней d, які визначені за допомогою порошкової рентгенограми, Cu K альфа, як приблизно: 7,2, 6,9, 6,7, 5,8, 5,7, 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,5, 4,2, 4,0, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,4, 3,3, 3,1, 3,0, 2,9 або 2,8 ангстрем.

Варіантом втілення винаходу є поліморфна модифікація форми V сполуки А, яка відрізняється тим, що має ДСК екстрапольовану температуру початку плавлення близько 133,9°C.

Варіантом втілення винаходу є поліморфна модифікація форми V сполуки А, яка відрізняється тим, що має ДСК максимальну температуру плавлення близько 134,5°C.

Варіантом втілення винаходу є поліморфна модифікація форми V сполуки А, що має вищезгадані характеристики, по суті в чистій формі.

Винахід також охоплює фармацевтичну композицію, що включає нетоксичну, терапевтично ефективну кількість поліморфної модифікації форми V сполуки А і фармацевтично прийнятний носій.

Варіант втілення винаходу охоплює спосіб лікування запального захворювання, що піддається лікуванню

не-стероїдним, протизапальним засобом, що включає введення потребуючому такого лікування пацієнту нетоксичної, терапевтично ефективної кількості поліморфної модифікації форми V сполуки А.

Ще один варіант втілення винаходу охоплює спосіб лікування опосередкованого циклооксигеназою захворювання, що переважно виліковується активним агентом, який більш селективно інгібує циклооксигеназу-2 в порівнянні з циклооксигеназою-1, що включає введення потребуючому такого лікування пацієнту нетоксичної, терапевтично ефективної кількості поліморфної модифікації форми V сполуки А.

Ще один варіант виконання винаходу відноситься до способу лікування захворювання, вибраного з групи, що включає:

- (a) ревматичну атаку,
- (b) симптоми, пов'язані з грипом або іншими вірусними інфекціями, нежить,
- (c) біль в нижній частині спини і в області шиї,
- (d) дисменорею,
- (e) головний біль,
- (f) зубний біль,
- (g) розтягнення і напруження зв'язок,
- (h) міозит,
- (i) невралгію,
- (j) синовіт,
- (k) артрит, включаючи ревматоїдний артрит, хворобу, пов'язану з дегенерацією суглобів (остеоартрит), подагру і анкілозуючий спондиліт,
- (l) бурсит,
- (m) опіки,
- (n) травми і
- (o) наслідки хірургічних і стоматологічних операцій,

що включає введення потребуючому такого лікування пацієнту нетоксичної, терапевтично ефективної кількості поліморфної модифікації форми V сполуки А.

Винахід охоплює також новий спосіб одержання поліморфної модифікації форми V структурної формули А, що включає: змішування поліморфної модифікації I, II, III або IV сполуки А з ізопропілацетатом; нагрівання до підвищеної температури, не вище приблизно 75°C і охолодження до зниженої температури для одержання поліморфної модифікації форми V.

У застосуванні до даного опису термін «підвищена температура» означає будь-яку температуру приблизно в межах від температури вище кімнатної, але нижче за 75°C, порядку 35-70°C, переважно близько 50-65°C. Кімнатна температура рівна приблизно 20°C. Термін «знижена температура» означає будь-яку температуру нижче «підвищеної температури» порядку 0-30°C, переважно близько 10-20°C.

Поліморфні форми сполуки А відносно даного винаходу визначаються як форма I (початкова температура плавлення, т.пл., 135,7±0,2°C, максимальна т.пл. 137,0±0,2°C), форма II (початкова температура плавлення, т.пл., 129,6°C, максимальна т.пл. 131,5°C), форма III (початкова температура плавлення, т.пл., 133,2°C, максимальна т.пл. 134,4°C), форма IV (початкова температура плавлення, т.пл., 133,72±0,04°C, максимальна т.пл. 134,5±0,1°C і форма V (початкова температура плавлення, т.пл., 133,9°C, максимальна т.пл. 134,5°C). Форми I-V є безводними.

Варіант втілення винаходу охоплює спосіб одержання поліморфної модифікації форми V сполуки А, який додатково включає виділення поліморфної модифікації форми V. Підмножина даного варіанту втілення включає виділення поліморфної модифікації форми V шляхом фільтрації.

Варіант втілення винаходу представляє спосіб одержання поліморфної модифікації форми V сполуки А, де підвищена температура рівна приблизно 40-75°C. Інший варіант втілення винаходу представляє спосіб одержання поліморфної модифікації форми V сполуки А, де підвищена температура рівна приблизно 50-65°C.

Варіант втілення винаходу представляє спосіб одержання поліморфної модифікації форми V сполуки А, де знижена температура рівна приблизно 0-3 0°C. Інший варіант втілення винаходу представляє спосіб одержання поліморфної модифікації форми V сполуки А, де знижена температура рівна приблизно 10-20°C.

Ще один варіант втілення винаходу представляє спосіб одержання поліморфної модифікації форми V сполуки А, де підвищена температура рівна приблизно 50-65°C і знижена температура рівна приблизно 10-20°C.

Далі винахід ілюструється наступними нелімітуючими прикладами:

Препаративний приклад А

Вихідний матеріал, сполуку А, одержують відповідно до патенту США №6040319.

Препаративний приклад В

Форма II

Форму II одержують кристалізацією сполуки А, одержаної за препаративним прикладом А, з етилацетату. Диференціальна скануюча калориметрія показує екстрапольовану початкову температуру плавлення порядку 130°C і максимальну температуру плавлення порядку 131°C.

Препаративний приклад С

Форма IV

Форму IV одержують змішуванням сполуки за препаративним прикладом А (550,0г, 1,54моль) і толуолу (4,0л) і нагріванням суміші до температури 32,6°C для забезпечення розчинення. Розчин охолоджують до 16,5°C, і форма IV кристалізується. Потім суміш охолоджують до 0°C протягом 1 години. Додають н-гептан (7,0л) за 2 години і суміш фільтрують. Щільний осадок на фільтрі промивають сумішшю 3:1 н-гептан/толуол (3,0л) і сушать, одержуючи продукт (521,0г) у вигляді твердої гранульованої речовини.

Препаративний приклад D

Напівгідрат

Розчин сполуки за препаративним прикладом А (65г) в 1 літрі водного толуолу нагрівають до 60°C і потім

охолоджують до температури навколишнього середовища. Напівгідратну форму, що кристалізується відділяють фільтрацією. Твердий продукт сушать при температурі навколишнього середовища у вакуумі, одержуючи ~ 30г безбарвних кристалів.

Препаративний приклад E

Форма III

Напівгідрат за препаративним прикладом D нагрівають до 90°C у вакуумній сушильній шафі протягом 12 годин і охолоджують у вакуумній сушильній шафі, одержуючи поліморфну модифікацію форми III.

Препаративний приклад G

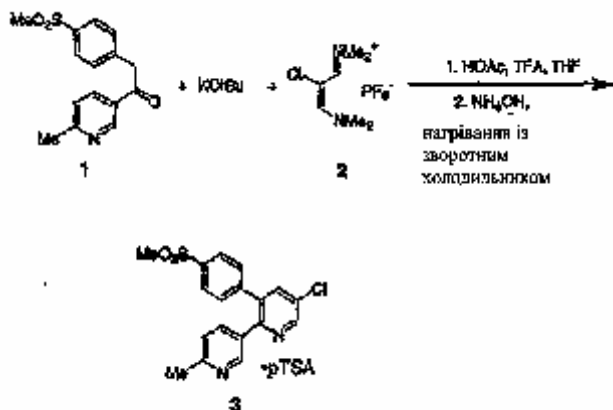
Аморфна сполука

Аморфну форму сполуки A одержують нагріванням форми IV за препаративним прикладом C до температури, що перевищує температуру плавлення (вище за порядок 135°C), в атмосфері азоту, з подальшим різким охолодженням до кімнатної температури в сухій атмосфері.

Препаративний приклад H

Суміш поліморфних модифікацій

Сполуку 1 синтезують відповідно до препаративного прикладу 1 патенту США №6040319. Сполуку 2 синтезують відповідно до прикладу 1 патенту США №6040319.



До суспензії сполуки 1 (1,10кг) в тетрагідрофурані (ТГФ) (2,5л) при 0°C додають трет-бутоксид калію (2,47л). Одержану суміш переносять до суспензії сполуки 2 (1,19кг) в ТГФ при температурі навколишнього середовища. Суспензію переносять до розчину оцтової кислоти (1,5л) і трифтороцтової кислоти (ТФК) (0,23л) в ТГФ. Додають концентрований гідроксид амонію (1,50л) і суміш нагрівають до температури кипіння із зворотним холодильником. Реакційну суміш охолоджують і розділяють фази. ТГФ шар концентрують і додають толуол. Толуольний шар промивають водним гідроксидом натрію з подальшим доданням води і потім концентрують до ~ 6л. Додають ацетон і додають розчин п-толуолсульфоїкислоти (пТСК) (0,73кг) в ацетоні, і суміш фільтрують. Щільний осадок на фільтрі промивають сумішшю толуол/ацетон, і твердий продукт сушать у вакуумі, одержуючи 1,80кг сполуки 3 з виходом по виділеній речовині ~ 90% у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

До суміші толуолу, води і сполуки 3 (1,80кг) додають водний аміак (1екв.). Фази розділяють і толуольний шар промивають водою. Суміш фільтрують через SOLKAFLOC, і фільтрат концентрують до насиченого розчину і потім охолоджують до температури навколишнього середовища і додають н-гептан. Твердий продукт відділяють фільтрацією, промивають сумішшю толуол/н-гептан і потім сушать у вакуумі, одержуючи продукт препаративного прикладу H у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

Приклад I

Форма V 5-хлор-3-(4-метансульфонілфеніл)-6'-метил-[2,3']біпіридинілу

Суміш за препаративним прикладом H і ізопропілацетат (IPAC) нагрівають до 55°C. Суспензію охолоджують до температури навколишнього середовища, і тверді продукти відділяють фільтрацією. Тверді продукти промивають IPAC і сушать у вакуумі, одержуючи поліморфну модифікацію форми V (1,1кг) у вигляді безбарвної твердої речовини з виходом ~ 87%.

¹HЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,69 (д, 1H, J=2,3 Гц), 8,36 (3,1 H, J=2,2 Гц), 7,88 (д, 2H, J=8,4 Гц), 7,72 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,54 (дд, 1H, J₁=8,0 Гц, J₂=2,3 Гц), 7,38 (д, 2H, J=8,5 Гц), 7,07 (д, 1H, J=8,0 Гц), 3,06 (с, 3H), 2,51 (с, 3H); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 158,2, 149,7, 148,3, 143,7, 140,1, 137,9, 137,2, 135,18, 131,1, 130,0, 130,3, 127,8, 122,7, 44,4, 24,1.

Характеризація поліморфних модифікацій

Поліморфні форми сполуки A характеризують, використовуючи наступні методики.

Аналіз на основі порошкової рентгенограми

Рентгенограми одержують, застосовуючи Philips APD порошковий дифрактометр, що використовує К-альфа випромінювання міді. У приведеній нижче таблиці 1 приведені відстані a, визначені за допомогою XRPD для форм I, II, III, IV і V, а також для напівгідратної і полуторної гідратної форм. У таблиці 1 відстані d приведені в ангстремах.

Таблиця 1

Відстані d кристалічних фаз по відображенню для рентгенівської порошкової дифракції (ангстрем)

Форма I	Форма II	Форма III	Форма IV	Форма V	Напів-	Півтора-
---------	----------	-----------	----------	---------	--------	----------

					гідрат	гідрат
12,6	16,1	10,8	10,4	13,7	10,9	12,7
9,1	9,4	8,2	5,9	7,2	10,6	10,2
7,5	8,3	6,9	5,4	6,9	6,2	8,0
7,2	6,8	6,4	5,2	6,7	5,8	7,7
6,8	5,3	6,2	5,0	5,8	5,6	7,5
5,7"	5,2	5,7	4,7	5,7	5,5	6,3
5,4	5,1	5,4	4,6	5,0	5,3	6,0
4,9	4,8	5,0	4,1	4,9	5,0	5,8
4,6	4,5	4,6	4,0	4,8	4,6	5,4
4,4	4,3	4,5	3,9	4,7	4,4	5,1
4,2	4,1	4,1	3,8	4,5	4,2	4,8
4,1	3,9	3,9	3,6	4,2	4,1	4,5
3,9	3,8	3,8	3,3	4,0	4,0	4,2
3,8	3,6	3,7	3,1	3,9	3,8	4,1
3,7	3,5	3,5	3,0	3,8	3,6	4,0
3,4	3,4	3,3		3,7	3,4	3,9
3,1	3,2	3,2		3,6	3,2	3,7
	3,0	3,1		3,4	3,1	3,5
		2,8		3,3		3,4
				3,1		3,3
				3,0		3,1
				2,9		
				2,8		

ХРРД рентгенограма форми V приведена на фігурі 1. ХРРД рентгенограми форм I-IV приведені на фігурах 2-5. ХРРД рентгенограми двох гідратних форм приведені на фігурах 6 і 7. На графіках положення піків виражені в градусах (2 тета).

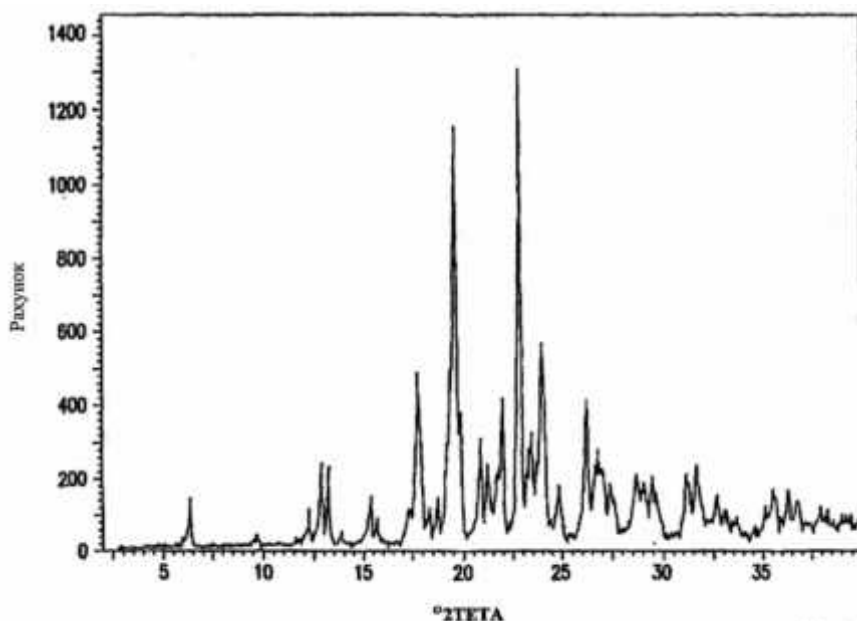
Диференціальна скануюча калориметрія (ДСК)

ДСК виконують, використовуючи TA Instruments DSC 2910 прилад, при швидкості нагрівання 1°C/хв. в атмосфері азоту, у відкритій камері. Екстрапольовані початкові температури, T_0 , і ентальпія плавлення, ΔH , одержані по ендотермах плавлення, приведені в таблиці 2 для форм I, II, III, IV і V.

Таблиця 2

Екстрапольовані початкові температури плавлення, T_0 , і ентальпія плавлення, одержані ДСК при 1°C/хв., у відкритій камері в атмосфері азоту

Поліморфна форма	$T_0(^{\circ}\text{C})$	Ентальпія плавлення, Дж/г
Форма I	135,7 \pm 02	72,9 \pm 2,0
Форма II	129,6	
Форма III	133,2	
Форма IV	133,72 \pm 0,04	76,9 \pm 1,4
Форма V	133,9	84,8



Фіг. 1

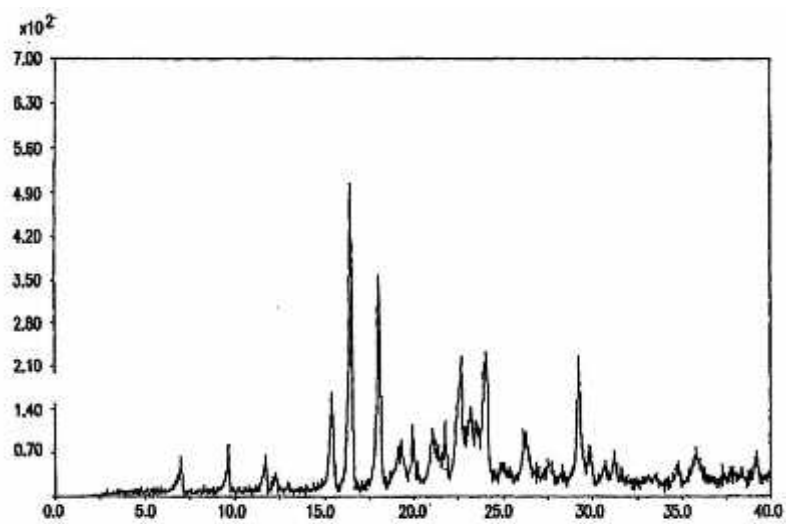


Fig. 2

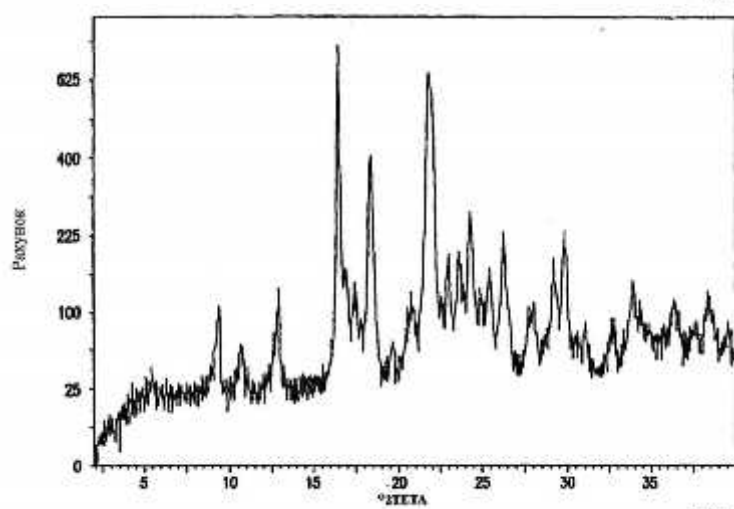


Fig. 3

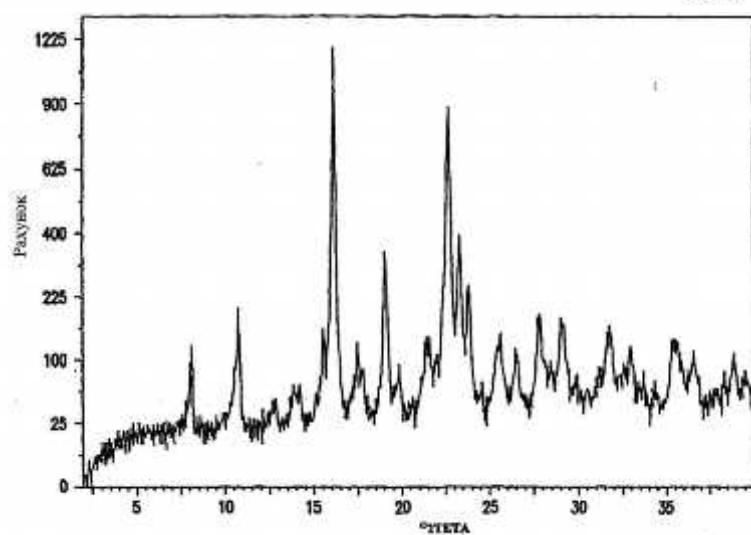
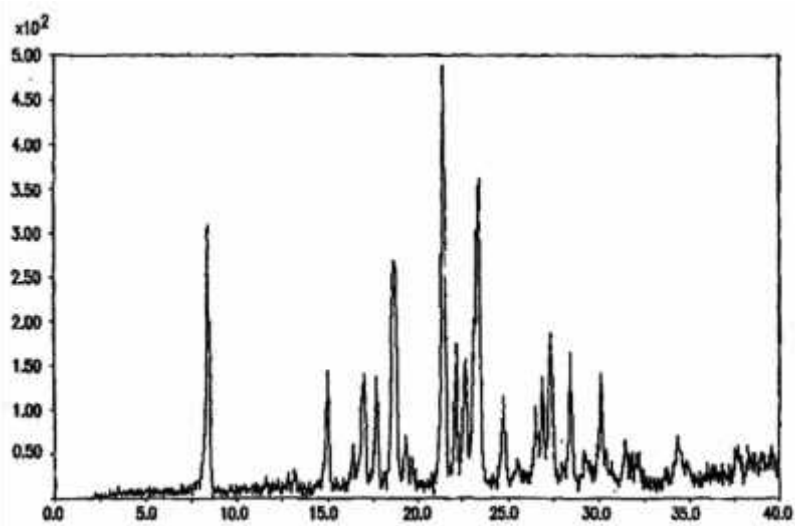
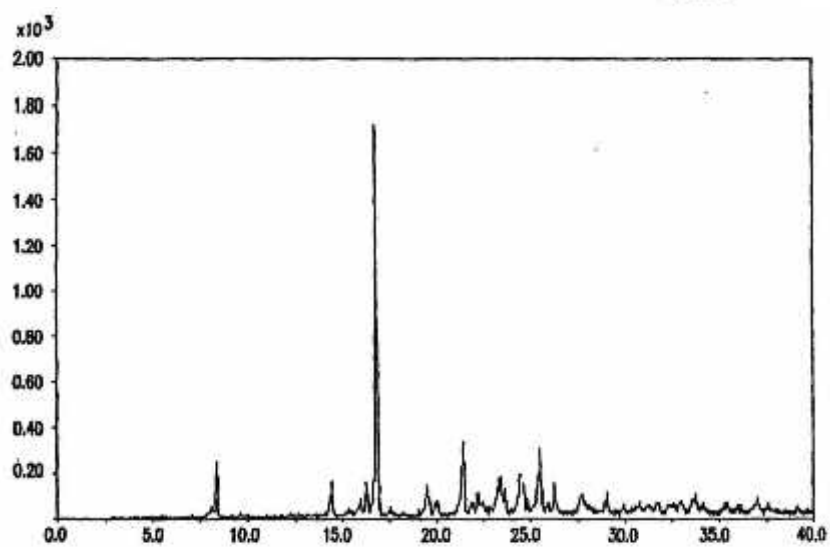


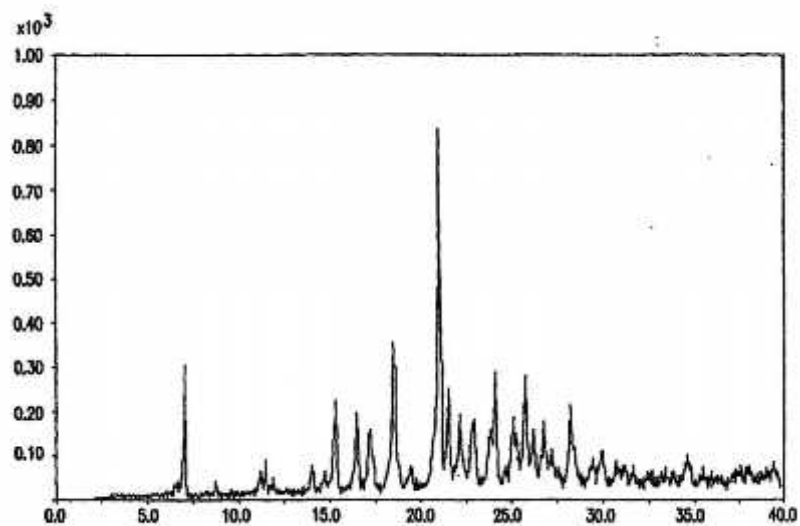
Fig. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7