



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75582 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07C 309/00

A61K 31/192 (2006.01)

A61P 5/48 (2006.01)

A61P 3/00

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

(54) КРИСТАЛІЧНА ФОРМА (S)-2 ЕТОКСИ-3-[4-(2-{4-МЕТАНСУЛЬФОНІЛОКСИФЕНІЛ}ЕТОКСИ) ФЕНІЛ] ПРОПАНОВОЇ КИСЛОТИ, СПОСІБ ЇЇ ВИГОТОВЛЕННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ В МЕДИЦИНІ (ВАРІАНТИ)

1

2

(21) 2002053990

(22) 29.11.2000

(24) 15.05.2006

(86) PCT/SE00/02384, 29.11.2000

(31) 9904416-6

(32) 03.12.1999

(33) SE

(31) 0001187-4

(32) 03.04.2000

(33) SE

(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.

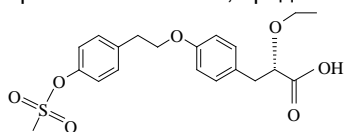
(72) Бойє Марія, SE, Хорват Кароль, SE, Інґгардт Тод, SE

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(56) WO, A, 99/62872, 09.12.1999

WO, A, 99/62871, 09.12.1999

(57) 1. Кристалічна форма сполуки (S)-2-етокси-3-[4-(2-{4-метансульфонілоксифеніл}етокси)феніл] пропанової кислоти, представлена формулою I



(I)

яка характеризується тим, що має дифракційну картину рентгенівського випромінювання на порошку, що має характерні піки високої відносної інтенсивності при 6,2, 4,47 та 4,15 Å.

2. Кристалічна форма за п.1, яка відрізняється тим, що по суті не містить розчинник.

3. Кристалічна форма за п.2, яка відрізняється тим, що має температуру плавлення 82-92°C.

4. Кристалічна форма за п.1, яка відрізняється тим, що дифракційна картина рентгенівського випромінювання на порошку має додаткові щодо перших піків характерні піки нижчої відносної інтенсивності при 4,69, 3,64, 3,60 та 3,45 Å.

5. Кристалічна форма сполуки формули I за будь-яким з пп.1-4, яка відрізняється тим, що застосовується як медикамент.

6. Фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що містить кристалічну форму сполуки формули I за будь-яким з пп.1-4 та фармацевтично прийнятний ад'ювант, розріджувач чи носій.

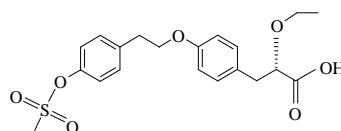
7. Застосування кристалічної форми сполуки формули I за будь-яким з пп.1-4 при виготовленні медикаменту для лікування чи профілактики станів, пов'язаних зі зниженою чутливістю хворих до інсуліну.

8. Застосування речовини за будь-яким з пп.1-4 при виготовленні медикаменту для лікування метаболічних порушень.

9. Застосування кристалічної форми сполуки формули I за будь-яким з пп.1-4 при виготовленні медикаменту для лікування або профілактики дисліпідемії, цукрового діабету другого типу, гіперглікемії, гіперінсулінемії, артеріальної гіпертензії та/або абдомінального ожиріння.

10. Спосіб виготовлення кристалічної форми сполуки формули I за п.1 з некристалічної форми, який включає розчинення некристалічної сполуки у відповідній системі розчинника, після чого некристалічну сполуку кристалізують у системі розчинника через перенасичення, випарювання розчинника та/або додавання антирозчинника.

Винахід стосується кристалічної форми сполуки (S)-2-етокси-3-[4-(2-{4-метансульфонілоксифеніл}етокси)феніл] пропанової кислоти, представленої формулою I



(I)

(13) C2

(11) 75582

(19) UA

або її фармацевтично прийнятної солі та сольвату. Винахід також стосується способів лікування одного чи більше станів хвороби обміну речовин, зокрема таких, що пов'язані із синдромом інсулінорезистентності, застосування кристалічної форми сполуки або її фармацевтично прийнятної солі чи сольвату у виробництві медикаментів терапевтичного призначення при одній чи більше хворобах обміну речовин.

Винахід також стосується фармацевтичних композицій, які містять кристалічну форму сполуки або її фармацевтично прийнятну сіль чи сольват, як активний інгредієнт, а також способів виготовлення кристалічної форми сполуки, або її фармацевтично прийнятної солі чи сольвату.

При утворенні лікарських композицій важливо, щоб лікарська речовина мала таку форму, яка б дозволяла легке користування та оброблення. Це важливо не тільки з огляду на досягнення життєздатного в промислових умовах способу виготовлення, але і з огляду на подальше виготовлення фармацевтичних композицій, що містять активну сполуку.

Хімічна стійкість, стійкість твердого стану та час зберігання активних інгредієнтів є також важливими факторами. Лікарська речовина та композиції, що її містять, повинні в мати здатність до ефективного зберігання протягом значного часу, не виявляючи при цьому суттєвої зміни у фізичних та хімічних властивостях активного компоненту (хімічний склад, густина, гігроскопічність та розчинність).

Крім того, важливо одержати препарат у найбільш хімічно чистій формі.

З огляду на це, значні проблеми можуть створити аморфні матеріали. Наприклад, на відміну від кристалічного матеріалу, складати рецептуру та працювати з ними звичайно важче через ненадійну розчинність, нестійкість та хімічні домішки.

Фахівці розуміють, що ця проблема вирішиться, коли можна буде легко одержати стійку кристалічну форму.

Таким чином, бажано, щоб комерційно життєздатні та фармацевтично прийнятні лікарські композиції, по можливості, мали суттєво кристалічну, стійку лікарську форму.

Слід зазначити, що не завжди можна досягти цієї мети. Дійсно, не можна лише за молекулярною структурою передбачити кристалічну поведінку структури сполуки, оскільки це можливо тільки емпірично.

Сполуку згідно з винаходом призначено для терапевтичного застосування при синдромі інсулінорезистентності, пов'язаному із сукупністю проявів, включно з резистентністю до інсуліну, що супроводжується гіперінсулінемією, можливим цукровим діабетом 2-го типу, артеріальною гіпертензією, центральним (вісцеральним) ожирінням, дисліпидемією у вигляді порушених рівнів ліпопротеїну, які типово характеризуються підвищеною ЛДНГ (ліпопротеїни з дуже низькою густиною) та зменшеною ЛВГ (ліпопротеїни з високою густиною), а також зниженням фібринолізу.

Як показав нещодавній епідеміологічний дослід, особи резистентні до інсуліну зазнають підвищеного ризику серцево-судинних захворювань та

смертності, особливо ті, хто переніс інфаркт міокарду чи інсульт. Атеросклероз, пов'язаний з цукровим діабетом 2-го типу, виявляється причиною майже 80% смертей.

Щодо клінічної медицини, тут також усвідомлюють потребу підвищити сприйнятливості інсуліну страждаючими на синдром інсулінорезистентності та, відповідно, ліквідувати дисліпидемію, яку вважають причиною прискореного розвитку атеросклерозу. Проте, сьогодні таке захворювання не є чітко визначеним.

Цей винахід стосується твердої кристалічної форми сполуки за формулою I. Значні переваги можуть виникнути при виділенні кристалічної форми сполуки формули I, наприклад, при одержанні сполуки таких рівнів чистоти та однорідності, яких вимагають стандарти і таких, що полегшують виготовлення композиції.

Сполуку формули I виділено як тверду кристалічну речовину. Певна кристалічна форма, яку виділено, існує у формі, яка по суті не містить розчиннику (далі "безводна форма"). З іншого боку, сполуку можливо отримати у сольватованій формі, наприклад, гідратованій.

Винахід представлено кристалічною формою сполуки I або її сольватом. Варіантом винаходу є кристалічна форма фармацевтично прийнятної солі сполуки I або її сольват.

Термін "сольватований" охоплює також "гідратований". Під терміном "кристалічна форма" слід розуміти кожну імовірну кристалічну форму сполуки формули I, бажано у безводній формі.

Кристалічну форму сполуки формули I можна визначити її точкою плавлення, дифракцією рентгенівського випромінювання на порошку та дифракцією рентгенівського випромінювання монокристалу.

Точка плавлення кристалічної форми сполуки формули I, як правило, залежить від рівня чистоти і може бути визначена відомими традиційними способами, наприклад, дифракційною скануючою калориметрією (ДСК). Звичайно, безводна форма має точку плавлення від 82°C до 92°C, наприклад, близько 85°C-89°C.

За дифракцією рентгенівського випромінювання на порошку, безводна форма має характерні піки високої інтенсивності при 6,2, 4,47 та 4,15 Å. Додаткові щодо перших специфічні піки нижчої відносної інтенсивності мають значення 4,69, 3,64, 3,60 та 3,45 Å.

Кристалічна форма сполуки формули I може бути одержана з некристалічної форми сполуки формули I кристалізацією з відповідного розчиннику (включно з органічними розчинниками, їх водними розчинами та сумішами) такого як толуол та етилацетат, або суміш таких розчинників, як суміш етанол/вода, ізопропанол/вода чи толуол/ізооктан. Для ініціювання кристалізації може бути необхідне введення кристалічної речовини сполуки формули I. Кристалізувати сполуку з відповідної системи розчиннику можна перенасичуванням, наприклад, охолодженням, випарюванням розчиннику та/або додаванням антирозчиннику, тобто розчиннику, в якому сполука речовини I розчиняється погано, наприклад, гептан та ізооктан). Температура та час кристалізації залежать від концентрації сполу-

ки формули I у розчині, від системи розчинника, яку застосовують та способу кристалізації.

Кристалічну форму сполуки формули I може бути виділено відомими способами, наприклад, декантуванням, фільтруванням та центрифугуванням. Кристалічну форму можна висушити.

Таку саму чи іншу систему розчинників можна застосувати під час перекристалізації з метою зниження вмісту домішок, наприклад, аморфного матеріалу, хімічних домішок, або, з метою перетворення кристалічної форми на сольватовану/гідратовану або безводну форму.

Кристалізацію бажано проводити безпосередньо з реакційного розчину. Кристалізацію також можна проводити з подальшого розчину.

Винахід також стосується способу одержання кристалічної форми сполуки формули I, який полягає в кристалізації сполуки формули I.

Термін "безводна форма" не виключає присутності деякої кількості розчинника, включно з водою, у кристалічній решітці. Розчинник, включно з водою, може бути за межами кристалічної решітки.

Винахід стосується також кристалічної форми сполуки формули I, яку описано вище, для застосування у медичній терапії.

Ще одним об'єктом винаходу є фармацевтична композиція, яка містить кристалічну форму сполуки формули I, яку описано вище, у поєднанні з фармацевтично прийнятним розріджувачем чи носієм. Кристалічну форму сполуки формули I, яку описано вище, при виготовленні фармацевтичної композиції використовують, поєднуючи кристалічну форму сполуки формули I та фармацевтично прийнятний розріджувач чи носій.

Композиція може мати форму для перорального введення, наприклад, таблетки, капсули, розчину у воді чи в олії, суспензії чи емульсії; місцевого призначення, наприклад, крем, мазь, гель, водний чи олійний розчин чи суспензія; назального введення, наприклад, лікарський порошок для вдихання через ніс, назальний спрей або краплі; вагінального чи ректального введення, наприклад, супозиторій; для інгаляційного введення, наприклад, у вигляді тонкодисперсного порошку, сухого порошку, мікрокристалічної форми чи рідкого аерозолі; сублінгвального чи букального введення, наприклад, таблетка чи капсула; або парентерального введення (включно з внутрішньовенним, підшкірним, внутрішньом'язовим, внутрішньосудинним чи інфузією), наприклад, стерильний водний або олійний розчин, або суспензія.

Взагалі, композицію можна одержати традиційним способом, застосовуючи традиційні ексципієнти.

Кількість кристалічної форми сполуки формули I, яку описано вище, для поєднання з одним чи кількома ексципієнтами, щоб одержати одноразову дозовану форму, обов'язково буде змінюватися залежно від хворого та способу введення.

Наприклад, композиція призначена для перорального введення людині, як правило, буде містити від 0,001мг до 50мг активної речовини у поєднанні з відповідною і стандартною кількістю ексципієнтів, масова частка яких може змінюватися від 10% до 99,9999% від загальної маси композиції.

Винахід також стосується застосування кристалічної сполуки згідно з винаходом, яку описано вище, для виготовлення медикаменту, призначеного для:

- (i) лікування дисліпідемії;
- (ii) лікування цукрового діабету 2-го типу;
- (iii) лікування гіперглікемії;
- (iv) лікування гіперінсулінемії;
- (v) лікування гіперліпідемії;
- (vi) лікування артеріальної гіпертензії; та/або
- (vii) лікування абдомінального ожиріння.

Винахід також стосується способу одержання ефекту, як описано вище, або лікування хвороби чи розладу, що полягає в введенні теплокровній тварині, переважно людині, яка потребує такого лікування, ефективної кількості кристалічної форми сполуки формули I, яку описано вище.

Величина дози кристалічної форми сполуки формули I для терапевтичного чи профілактичного цілей безумовно буде змінюватися залежно від типу та складності медичного стану, віку та статі тварини чи пацієнта, які потребують лікування, а також способу введення, відповідно до відомих правил медицини.

Відповідні щоденні дози сполук, згідно з винаходом, при терапевтичному лікуванні людей становлять приблизно від 0,001-50мг/кг маси тіла, найкраще 0,01-10мг/кг маси тіла.

Кристалічну форму сполуки формули I можна призначати як єдиний засіб лікування або спільно з такими іншими фармакологічно активними агентами, як протидіабетичний, протигіпертензивний, діуретик чи протигіперліпідемічний.

Кристалічні форми, одержані згідно з Прикладами, наведеними нижче, виявляли суттєво однакові дифракційну картину рентгенівського випромінювання на порошку та/або термограму диференційної скануючої калориметрії. Порівнюючи відповідні дифракційні картини/термограми (враховуючи допущення на експериментальну помилку) стало очевидним, що було утворено таку саму кристалічну форму. Початкова температура диференційної скануючої калориметрії може варіюватися в межах $\pm 5^{\circ}\text{C}$ (наприклад $\pm 2^{\circ}\text{C}$), а дистанційні значення дифракційного рентгенівського випромінювання на порошку можуть змінюватися в межах ± 5 меншого десятикового розряду.

Скорочення

EtOAc= етилацетат

HPLC= високоефективна рідинна хроматографія

i-PrOAc= ізопропілацетат

NMP= N-метил-2-піролідінон

THF= тетрагідрофуран

Синтез

(S)-2-етокси-3-[4-(2-{4-метансульфонілоксифеніл) етокси) фенілі] пропаної кислоти

1) Етилу (S)-2-етокси-3-(4-гідроксифеніл) пропанат

а) Одержання етилу 2-етоксіетаноату

Розчин 2-хлорооцтової кислоти (50г, 529ммоль, 1,0екв.) у чистому етанолі (110мл, 2,2об.(об. далі означає еквівалент об'єму) уводили у етанольний розчин етоксиду натрію (494мл, 90г, 1,32ммоль, 2,5об.). Протягом введення температуру підтримували при 15-25°C. Після того, як уве-

дення було завершено, температуру підвищували до 50°C. Реакційну суміш охолодили до 15°C після досягнення >95% конверсії. Потім додавали HCl (г) до досягнення pH суміші <1. Коли конверсія досягла >95%, суспензію охолодили до 15°C та розчином етоксиду натрію (приблизно 5-20% від спочатку уведеної кількості) нейтралізували до pH 5-7. Після нейтралізації суспензію охолодили до 5°C та додали етилацетат (150мл, 3об.). Утворений протягом реакції хлорид натрію відфільтрували та промили етилацетатом. Після цього розчин випарили. Максимальна масова частка етанолу склала 20%. Загальний вихід сполуки складав 58% від теоретичного (втрати під час випарювання). Хімічна чистота становила >99%.

б) Одержання етилу 2-етокси-3-(4-метоксифеніл)пропаноату.

4-метоксибензальдегід (100г, 734ммоль, 1,0екв.) та етил 2-екстоксіетаноат (116г, 881ммоль, 1,2екв.) розчиняли у тетрагідрофурані (600мл, 6об.) в атмосфері азоту. Розчин охолодили до -20°C. До одержаного розчину повільно додавали розчин трет-бутоксиду калію (98,8г, ммоль 1,2екв.) у тетрагідрофурані (704мл, 7,1об., стосовно трет-бутоксиду калію), підтримуючи температуру нижче -10°C. Після того, як додавання було завершено, реакційну суміш перемішували протягом однієї години при температурі від -15°C до -10°C. Підтримуючи температуру <+5°C, до суспензії додавали льодяну оцтову кислоту (53г, 1,24ммоль, 1,7екв.). Далі випарювали тетрагідрофуран, доки його не залишилось приблизно 1/3. Додавали толуол (824мл, 8,24об.), а решту тетрагідрофурану випарювали. Воду (200мл, 2об.) та метансульфо кислоту (50мл, 0,5об.) додавали до суспензії толуолу, щоб одержати шар води, рівень pH якого складав би 2-3. Шар води відділяли. Шар толуолу випарювали, щоб видалити решту води. До розчину толуолу додавали метансульфо кислоту (2,11г, 22ммоль, 0,03екв.). Розчин толуолу кип'ятили у системі із зворотним холодильником, з насадкою Діна-Старка, доки не досягали повної конверсії. Розчин охолодили до 25°C і промили гідроксидом натрію (водний, 48%) (1,83г, 22ммоль, 0,03екв.) розбавленим водою (15мл). Загальний вихід сполуки становив приблизно 52% від теоретичного значення.

в) Одержання 2-етокси-3-(4-метоксифеніл)пропенової кислоти.

NaOH (водний, 48%) (122г, 1,46ммоль, 2,0екв.), воду (244мл, 2,44об.) та EtOH (90мл, 0,9об.) вводили у толуольний розчин етил 2-етокси-3-(4-метоксифеніл)пропаноату (приблизно 96г, 382ммоль, 0,52екв.). Реакційну суміш підігрівали до 50°C та перемішували до повної конверсії. Після завершення реакції шар толуолу відділяли, а шар води промивали толуолом (100мл, 1об.). Після відділення толуолу, шар води охолодили до +5°C та підкислили концентрованою HCl (приблизно 173мл, 2,1ммоль, 2,9екв.). Додаючи кислоту, температуру підтримували нижче 10°C. Етилацетат (100мл, 1об.) додавали до кислої водної суспензії. Після екстрагування фази розділяли. Розчин етилацетату випаровували та додавали толуол (288мл, 3об.).

У розчин толуолу вводили затравку 2-етокси-

3-(4-метоксифеніл)пропенової кислоти та охолоджували до 0°C. Після кристалізації матеріал фільтрували. Вологу речовину використовували без сушіння у подальшій операції.

Загальний вихід сполуки становив приблизно 42% теоретичного для операцій б) та в) разом. Хімічна чистота становила 99,7%.

г) Одержання 2-етокси-3-(4-метоксифеніл)пропанової кислоти.

Паладій на вугіллі (5%, 60% зволожений водою) (13,2г, 0,26г Pd, 2,44ммоль Pd, 0,0054екв.) додавали до розчину 2-етокси-3-(4-метоксифеніл)пропенової кислоти (100г, 450ммоль, 1,0екв.) у етанолі (800мл, 8об.) у азотному середовищі. Потім у посудину вводили водень для досягнення загального тиску 400kPa (4 бара). Гідрування виконували, поки не досягали повної конверсії. Каталізатор відфільтровували, а етанол випарювали у вакуумі. Додавали толуол (500мл, 5об.), а потім випарювали. Залишок розчиняли у толуолі (500мл, 5об.) та випарювали до об'єму 260мл. Розчин підігрівали до 50°C та додавали ізооктан (800мл, 8об.). Розчин охолоджували до 35°C, після чого вводили затравку 2-етокси-3-(4-метоксифеніл)пропанової кислоти. Температуру підтримували при 35°C протягом 30 хвилин. Розріджену суспензію охолоджували із швидкістю 10°C на годину до температури +5°C, яку підтримували протягом ночі. Після цього кристали відфільтровували та промивали у ізооктані (220мл, 2,2об.). Кристали висушували у вакуумі при температурі 30°C.

Вихід даної сполуки становив 88% від теоретичного. Хімічна чистота становила 99,8%.

д) Одержання (1S)-1-(1-нафтил)-1-етанамонію (2S)-2-етокси-3-(4-метоксифеніл)пропаноату.

Розчин 2-етокси-3-(4-метоксифеніл)пропаної кислоти (100г, 446ммоль, 1,0екв.) у ізопропілацетаті (2000мл, 20об.) перемішували при 0-5°C у атмосфері азоту. До одержаного розчину додавали (S)-1-(1-нафтил)етанамін (45,8г, 268ммоль, 0,6екв.). Одержану суспензію підігрівали до 75°C-80°C, щоб розчинити усі частинки, отримуючи таким чином розчин. Після цього розчин охолоджували та вводили затравку солі (S)-1-(1-нафтил)етиламонію (2S)-2-етокси-3-(4-метоксифеніл)пропаної кислоти. Бажану діастереомеру сіль відбирали фільтруванням. Кристали промивали за допомоги ізопропілацетату.

Одержану сіль (1S)-1-(1-нафтил)етиламонію (2S)-2-етокси-3-(4-метоксифеніл)пропаної кислоти (67г, 169ммоль, 1,0екв.) розчиняли нагріванням до 75°C-80°C у ізопропілацетаті (1340мл, 20об.). Одержаний продукт відбирали фільтруванням, промивали у ізопропілацетаті та висушували у вакуумі при температурі 40°C до постійної маси.

Загальний вихід за дві операції кристалізації становив 74% теоретичного. Хімічна чистота складала >99%. Енантіомерний надлишок становив (включаючи помилки) 97,8%.

е) Одержання (S)-2-етокси-3-(4-метоксифеніл)пропаної кислоти.

Приготували суспензію солі (1S)-1-(1-нафтил)етиламонію (S)-2-етокси-3-(4-метоксифеніл)пропаної кислоти (100г, 253ммоль, 1,0екв.) у толуолі. Далі, суміш очищали

за допомоги Na OH (11,1г, 278ммоль, 1,1екв.) у воді (280мл, 5об.). Верхній шар толуолу, що містить хіральний амін, відділяли. Нижній водний шар промивали ще двома порціями толуолу (280мл, 5об.). Далі, щоб одержати рН=1, нижній водний шар підкислювали 37% водним розчином HCl (30г, 304ммоль, 1,2екв.). Водний розчин, що містить (S)-2-етокси-3-(4-метоксифеніл) пропанову кислоту екстрагували двома порціями етилацетату (280мл, 5об.). Об'єднаний екстракт промивали однією порцією води (280мл, 5об.). Розчинник заміщували N-метилпіролідон під зниженим тиском.

NaOH (гранули) (45,5г, 1,14ммоль, 4,5екв.) та октантіол (129г, 154мл, 884ммоль, 3,5екв.) додавали до розчину (S)-2-етокси-3-(4-метоксифеніл) пропанової кислоти (приблизно 56,6г, 253ммоль, 1,0екв.) у N-метилпіролідоні (680мл, 12об.) у атмосфері азоту. Реакційну суміш підігрівали до 120°C та підтримували при температурі 115°C-125°C до завершення реакції, яку визначали високоефективною рідинною хроматографією.

Реакційну суміш охолоджували до 60°C, а також водою. За допомоги концентрованого HCl рН доводили до 2-3. Температуру підтримували при 60°C -70°C. Було утворено два шари, причому верхній містив переважно октантіол та відповідний метиловий етер (утворений у реакції). Шари розділяли, а шар, який містить воду та N-метилпіролідон концентрували до 3-4 об'ємів у вакуумі при внутрішній температурі 80°C-100°C.

Залишок екстрагували сумішшю H₂O:EtOAc. Потім розчин етилацетату три рази промивали 15% розчином NaCl.

Етилацетат випарювали, а залишок застосовували безпосередньо на подальшому етапі або, його також можна викристалізовувати з толуолу, щоб одержати білу тверду речовину.

Після кристалізації, вихід становив 52%, 90%, застосовуючи лише випарювання. Хімічна чистота становила 99,8%. Енантіомерний надлишок становив (включаючи помилки) 97,8%.

е) Одержання етил-(S)-2-етокси-3-(4-гідроксифеніл) пропаноату.

(S)-2-етокси-3-(4-гідроксифеніл) пропанову кислоту (874г, 4,16ммоль, 1,0екв.) розчиняли у етилацетаті (1250мл). У цей розчин додавали етанол (3000мл) та HCl (37%, водний) (40мл, 0,48ммоль, 0,12екв.). Розчин підігрівали до кипіння (приблизно 72°C), а воду/EtOAc/EtOH (2000мл) відганяли. Додавали іншу порцію EtOH (2000мл) та ще 2000мл відганяли. Дану процедуру повторювали ще раз. На цьому етапі досягали приблизно 95% конверсії. Далі, додавали EtOH (99,5%, 1000мл) та випарювали. Все це повторювали доки не відбувалась конверсія >97,5%. Потім розчин концентрували до об'єму 1700-2000мл у вакуумі та охолоджували до 20°C.

Повільно (30-40 хвилин) при інтенсивному перемішуванні до розчину NaHCO₃ (мас. частка 7%, 3500мл) додавали розчин етилацетату, що містить етил (S)-2-етокси-3-(4-гідроксифеніл) пропаноат. Через декілька хвилин відбувалась кристалізація. Слідом за додаванням суспензію охолоджували до 0°C-5°C та перемішували щонайменше протягом години, підтримуючи таку саму температуру. Кристали відфільтровували та висушували у вакуумі.

Вихід становив приблизно 93%. Хімічна чистота становила >99%. Енантіомерний надлишок становив (включаючи помилки) >97,8%.

2) (метансульфонілоксифеніл)етилметансульфонат 2-(4-гідроксифеніл)етанол (356г, 2,58ммоль, 1,0екв.) розчинили у метиленхлориді (3500мл) та триетиламіні (653г, 6,44ммоль, 2,5екв.). Суміш охолодили до -20°C. Потім додали хлорид метансульфонілу (657г, 5,74ммоль, 2,2екв.), підтримуючи температуру -25°C - -15°C. Коли конверсія досягла >95%, утворену під час реакції сіль відфільтрували та промили метиленхлоридом (600мл). Спочатку органічний шар промили насиченим розчином гідрокарбонату натрію (700мл) при температурі 20°C, а після цього водою (700мл). Метиленхлорид випарили та замістили ацетонітрилом. На наступному етапі використовували розчин ацетонітрилу.

3) Етил (S)-2-етокси-3-[4-(2-(4-метансульфонілоксифеніл)етокси)феніл]пропаноат

Етил (S)-2-етокси-3-[4-гідроксифеніл]пропаноат (325г, 1,34ммоль, 1,0екв.) розчинили у ацетонітрилі (2600мл). Коли утворився гомогенний розчин, додали карбонат калію (560г, 4,05ммоль, 3,0екв.) та сульфат магнію (100г, (0,2г/г K₂CO₃)). Ацетонітриловий розчин 2-(4-метансульфонілоксифеніл)етилметансульфонату (загальний об'єм приблизно 2050мл (0,3г/мл, 2,21ммоль, 1,65екв.)) влили у реакційну посудину і реакцію суміші вели із зворотним холодильником при температурі 82°C протягом 24 годин, інтенсивно перемішуючи і підтримуючи об'єм постійним додаванням порцій ацетонітрилу. Коли конверсія досягла >95%, реакційну суміш охолодили до кімнатної температури. Солі, що залишились, відфільтрували та промили ацетонітрилом (800мл). Фільтрат випарили досуха. Залишок використовували на наступному етапі.

4) (S)-2-етокси-3-[4-(2-(4-метансульфонілоксифеніл)етокси)феніл] пропанова кислота

До масла етил (S)-2-етокси-3-[4-(2-(4-метансульфонілоксифеніл)етокси)феніл] пропаноату (723г, (71,2% дослід), 1,18ммоль, 1,0екв.) додали тетрагідрофуран (3900мл). Коли утворився гомогенний розчин, додали воду (900мл). Суміш охолодили до +10°C. Через одну годину додали розчин гідроксиду літію (390мл, 4М, 1,32екв.). Далі температуру підвищували до +30°C, реакцію вели при такій температурі протягом 2-3 годин. Коли конверсія досягла >99%, реакцію припиняли. Додавали етилацетат (500мл), а суміш охолодили до кімнатної температури. Розчин перемішували протягом приблизно 30 хвилин та випарювали тетрагідрофуран. Коли приблизно 80%-90% тетрагідрофурану випарилось, додали воду (1900мл). Випарювання продовжували, поки у суміші зовсім не залишалось тетрагідрофурану. Далі лужний водний розчин промивали розчином етилацетату (1000мл, 2×1250мл та 950мл). рН водного розчину (S)-2-етокси-3-[4-(2-(4-метансульфонілоксифеніл)етокси)феніл] пропанової кислоти довели до 2,0-2,5 за допомоги HCl (водний) (550мл, 3,0М). Додали етилацетат (2500мл) та розділили фази. Етилацетатний роз-

чин (S)-2-етокси-3-[4-(2-{4-метансульфонілоксибеніл}етокси)беніл] пропано-вої кислоти промили водою (700мл), а після розділення випарили досуха. Масло, що залишилась, використовували у подальшій кристалізації.

Кристалізація (S)-2-етокси-3-[4-(2-{4-метансульфонілоксибеніл}етокси)бенілі] пропано-вої кислоти

Сирий матеріал з трьох порцій (S)-2-етокси-3-[4-(2-{4-метансульфонілоксибеніл}етокси)беніл] пропано-вої кислоти (1871г загальної ваги, 1262г сполуки, 3,09ммоль, 1,0екв.), що містить етилацетат (500мл) розчинили у толуолі (5000мл) при температурі 50°C. Після того, як одержали прозорий розчин, його випарювали, щоб зменшити кількість присутнього етилацетату. Об'єм до випарювання становив 6750мл. Додали ще одну порцію толуолу (2500), після додавання об'єм становив 7750мл, випарювання продовжили. Далі до розчину додали третю порцію толуолу (2500мл), об'єм до додавання становив 6300мл, після додавання об'єм становив 8800мл. Випарювання продовжували, доки не утворився непрозорий розчин об'ємом 8200мл. Ізооктан (1000мл) додали до розчину, який був підігрітий до 40°C. Кристалізацію розпочинали введенням затравки при 40°C. Суміш інтенсивно перемішували, доки не утворилась суспензія. Інтенсивність змішування підвищили. Суспензію залишали на ніч для кристалізації. Далі, суспензію фільтрували та промивали толуолом:ізооктаном 5:1 (1800мл). Після цього, кристали сушили під пониженням тиском при температурі 40°C.

Перекристалізація (S)-2-етокси-3-[4-(2-{4-метансульфонілоксибеніл}етокси) бенілі] пропано-вої кислоти

(S)-2-етокси-3-[4-(2-{4-метансульфонілоксибеніл}етокси)беніл] пропано-ву кислоту (1040г (96,4% дослід), 2,45ммоль, 1,0екв.) розчинили у толуолі (7000мл) при температурі 60°C. Після того, як одержали прозорий розчин, до нього додали ізооктан (1720мл). Розчин фільтрували крізь силікагель 60. Розчин охолодили від 50°C до 45°C, при цій температурі відбувалась кристалізація. Суспензію охолодили до 20°C. Тверду речовину фільтрували та промивали толуолом:ізооктаном 5:1 (1500мл). Після чого кристали сушили під зниженим тиском при температурі 40°C.

Визначення точки плавлення

Диференційну скануючу калориметрію (ДСК) проводили на приладі Mettler DSC820, згідно з традиційними способами, наприклад такими, що описано у Hohne, G.W. et al. (1996), Differential Scanning Calorimetry, Springer, Berlin. ДСК безводної форми дала ендотерму з екстрапольованим початком плавлення при температурі приблизно 87°C (приблизно 102Дж/г).

Визначення дифракційної картини рентгенівського випромінювання на порошку

Дифрактограми рентгенівського випромінювання на порошку визначали застосовуючи рентгендифрактометр Siemens D5000 або/та Philips X'Pert MPD. Визначення дифракційної картини рентгенівського випромінювання на порошку виконували на зразках, одержаних традиційними спо-

собами, наприклад такими, що описані [у Giacovazzo, C. et al. (1995), Fundamentals of Crystallography, Oxford University Press; Jenkins, R. Ta Snyder, R.L. (1996), Introduction to X-Ray Powder Diffractometry, John Wiley and Sons, New York; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; або Klug, H.P. та Alexander, L.E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures, John Wiley and Sons, New York].

Дифрактограми рентгенівського випромінювання на порошку типового зразка безводної кристалічної форми сполуки формули I зображені на Фіг.1.

Кристали безводної форми аналізували дифракцією рентгенівського випромінювання на порошок, одержані результати наведені у вигляді Таблиці 1 (де BI - відносна інтенсивність), а також показані на Фіг.1. Дифрактограму одержували вимірюванням зі змінними щільностями та без внутрішнього стандарту. Інтенсивність базується на інтенсивності, яку спостерігали при вимірюванні змінних щільностей без віднімання фонового випромінювання. Відносна інтенсивність є менш надійною, тому, замість чисельних значень застосовують наступні визначення:

% Відносної Інтенсивності	Визначення
25-100	де (дуже сильна)
10-25	с (сильна)
3-10	сер (середня)
1-3	сл (слабка)

Деякі додаткові слабкі або дуже слабкі піки, виявлені дифрактограмою, на Таблиці 1 не було представлено.

Таблиця 1

Дані дифракційного рентгенівського випромінювання на порошку для безводної форми кристалічної форми сполуки формули I, показаної на Фіг.1

d-параметр/Å	BI	d-параметр/Å	BI	d-параметр/Å	BI
12,3	сл	3,64	с	2,74	сл
9,4	сер	3,60	с	2,72	сер
7,2	сер	3,56	сер	2,67	сл
6,9	сер	3,45	с	2,60	сл
6,2	дс	3,43	сер	2,45	сл
5,3	сер	3,35	сл	2,35	сл
5,2	сл	3,29	сл	2,31	сл
4,90	сл	3,26	сер	2,20	сл
4,69	с	3,17	сл	2,18	сл
4,47	дс	3,12	сер	2,11	сл
4,42	сер	3,10	сл	2,08	сл
4,22	сер	3,03	сл	2,02	сл
4,15	дс	2,95	сл	1,99	сл
4,08	сл	2,85	сл	1,93	сл
3,95	сл	2,80	сер		
3,79	сл	2,78	сл		

Зрозуміло, що d-параметр дифракційних картин рентгенівського випромінювання на порошку будуть дещо змінюватися залежно від того чи іншого приладу, отже не слід сприймати наведені значення як безумовні. Розумно буде припустити,

що кристалічна форма сполуки формули I, яку тут описано, має такі d -значення, що знаходяться в межах ± 5 молодшого десяткового розряду, особливо в межах ± 2 молодшого десяткового розряду.

Визначення дифракційної картини рентгенівського випромінювання на окремому кристалі

Елементарну комірку визначали згідно з дани-

ми рентгенівського випромінювання на окремому кристалі безводної форми. Вона виявилася орторомбічною з $P2_12_12_1$ симетрією, $Z=4$, та мала наступні показники: $a=5,762 \text{ \AA}$, $b=14,426 \text{ \AA}$, $c=24,785 \text{ \AA}$, $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$ та $V=2060,2 \text{ \AA}^3$.