



УКРАЇНА

(19) UA (11) 85062 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 239/42 (2006.01)

A61K 31/505

A61P 3/06 (2006.01)

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

(54) КРИСТАЛІЧНА ФОРМА КАЛЬЦІЮ БІС[(Е)-7-[4-(4-ФЛУОРФЕНІЛ)-6-ІЗОПРОПІЛ-2-МЕТИЛ(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)АМІНО]ПІРИМІДИН-5-ІЛ](3R,5S)-3,5-ДИГІДРОКСИГЕПТ-6-ЕНОВОЇ КИСЛОТИ]

1

2

(21) а200602622

(22) 08.09.2004

(24) 25.12.2008

(86) PCT/GB2004/003829, 08.09.2004

(31) 0321127.3

(32) 10.09.2003

(33) GB

(31) 0404859.1

(32) 04.03.2004

(33) GB

(46) 25.12.2008, Бюл.№ 24, 2008 р.

(72) БУТ РЕБЕККА ДЖЕЙН, СІТТЕРН ПІТЕР
ЕНТОНІ, КРЕББ ДЖЕФФРІ НОРМАН, ГОРБЕРІ
ДЖОН, ДЖОУНС ДЕВІД ВІН КАЛВЕРТ

(73) АСТРАЗЕНЕКА ЮК ЛІМІТЕД

(56) WO 00/42024 A, 20.07.2000

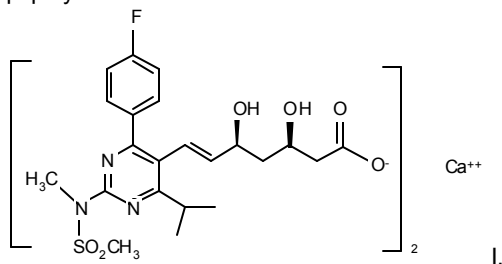
WO 2004/014872 A, 19.02.2004

WO 01/60804 A, 23.08.2001

EP 0 521 471 A, 07.01.1993

WATANABE M ET AL: "SYNTHESIS AND
BIOLOGICAL ACTIVITY OF
METHANESULFONAMIDE PYRIMIDINE-AND N-
METHANESULFONYL PYRROLE-SUBSTITUTED
3,5-DIHYDROXY-6-HEPTENOATES, A NOVEL
SERIES OF HMG-COA REDUCTASE INHIBITORS"
BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY,
ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 5, no. 2, 1997,
pages 437-444

(57) 1. Кристалічна гідратована форма сполуки:
сіль кальцію біс[(Е)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-
ізопропіл-2-
[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-
іл](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти]
формули I



яка має рентгенодифрактограму порошку з піками
при 2-тета (2θ) = 8,8, 13,1 та 21,5°.

2. Кристалічна гідратована форма за п. 1, яка має
рентгенодифрактограму порошку з піками при 2-
тета (2θ) = 4,3, 8,8, 13,1, 13,7, 21,5, 22,8 та 28,9°.

3. Кристалічна гідратована форма за п. 1, яка має
рентгенодифрактограму порошку з піками при 2-
тета (2θ) = 4,3, 8,8, 13,1, 13,7, 15,2, 15,8, 17,5, 21,5,
21,9, 22,8, 24,5 та 28,9°.

4. Кристалічна гідратована форма за пп. 1, 2 або
3, котра містить приблизно 9-10 % води.

5. Кристалічна гідратована форма за п. 1, яка має
рентгенодифрактограму порошку по суті таку, як
показано на Фіг. 1.

6. Кристалічна форма сполуки формули I, яку ви-
значено у п. 1, яка має рентгенодифрактограму
порошку з піками при 2-тета (2θ) = 4,4, 7,7, 9,0 та
20,7°.

7. Кристалічна форма сполуки формули I, яку ви-
значено у п. 1, яка має рентгенодифрактограму
порошку по суті таку, як показано на Фіг. 2.

8. Фармацевтична композиція, яка містить криста-
лічну форму за будь-яким з попередніх пунктів
разом із фармацевтично прийнятним носієм.

9. Спосіб отримання аморфної солі кальцію
біс[(Е)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-
[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-
іл](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти], що
полягає у виділенні кристалічної форми, яку ви-
значено у будь-якому з пп. 1-5, із розчину та на-
ступному перетворенні в аморфну форму.

10. Спосіб за п. 9, що полягає у змішуванні розчи-
ну, який містить сіль кальцію [(Е)-7-[4-(4-
флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-
[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-
іл](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти], з
кашкою у воді кристалічної форми, яку визначено
у будь-якому з пп. 1-5, виділенні кристалів криста-
лічної форми, яку визначено у будь-якому з пп. 1-
5, та наступному перетворенні отриманих криста-
лів в аморфну форму.

11. Спосіб за п. 10, де розчин, який містить сіль
кальцію [(Е)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-

(13) C2

(11) 85062

(19) UA

[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти], є відпрацьованим розчином, як-то маточним розчином після утворення та виділення аморфної солі кальцію біс[(E)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти] з відповідної солі натрію та кальцій хлориду.

12. Спосіб за пп. 10 або 11, де змішування здійснюють між 37 та 43°C.

13. Застосування кристалічної форми за будь-яким з пп. 1-5 як технологічної добавки для отримання аморфної солі кальцію біс[(E)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти].

14. Застосування за п. 13, де технологічна добавка призначена для регенерації аморфної солі кальцію біс[(E)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти] із відпрацьованого розчину.

15. Застосування кристалічної форми за будь-яким із пп. 1-5, як інтермедіату у виробництві аморфної солі кальцію біс[(E)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти].

16. Спосіб виробництва кристалічної форми за будь-яким із пп. 1-5, котрий полягає в утворенні кристалів із насиченого розчину сполуки формули (I), яку визначено у п. 1, у водній солі натрію біс[(E)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти].

17. Спосіб виробництва кристалічної форми за будь-яким із пп. 1-5, у котрому застосовують застосування водного розчину або кашки сполуки формули (I), яку визначено у п. 1.

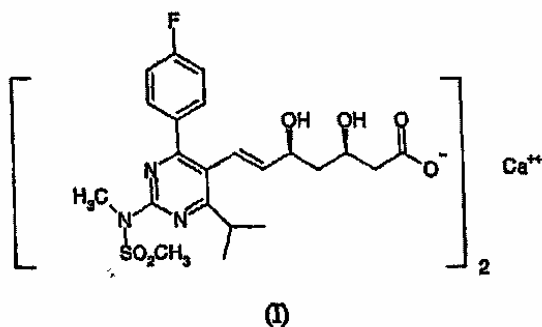
18. Спосіб виробництва кристалічної форми за будь-яким із пп. 1-5, у котрому застосовують тривале перемішування водного розчину аморфної форми сполуки формули (I), яку визначено у п. 1.

19. Спосіб виробництва фармацевтичної композиції за п. 8, котрий полягає у змішуванні кристалічної форми за будь-яким з пп. 1-5 з фармацевтично прийнятним носієм.

20. Застосування кристалічної форми за будь-яким із пп. 1-5 у виробництві медикаменту.

21. Спосіб лікування хворобливого стану, при якому є корисним інгібування HMG CoA-редуктази, спосіб полягає у застосуванні до теплокровного ссавця ефективної кількості кристалічної форми за будь-яким з пп. 1-5.

Заявлений винахід стосується нової кристалічної хімічної сполуки, а більш конкретно, нової кристалічної форми солі кальцію біс[(E)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти], подалі позначеної як "засіб" та подалі ілюстрованої формулою (I), ця сполука є інгібітором ферменту 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктази (HMG CoA-редуктази) та є корисною як фармацевтичний засіб, наприклад, у лікуванні гіперліпідемії, гіперхолестеринемії та атеросклерозу а також інших хвороби або станів, у котрі залучено HMG CoA-редуктазу. Винахід також стосується способів виробництва кристалічної форми, фармацевтичних композицій, що містять кристалічну форму, та застосування кристалічної форми у лікуванні.



Європейська заявка на патент, [публікація No.521471 (подачі EPO 521471)], котру тут охоплено посиланням, розкриває аморфну (порошкову) форму засобу, отриманого розчиненням відповідної солі натрію у воді, додаванням кальцій хлориду та збиранням отриманого осаду фільтрацією.

[Міжнародна заявка на патент WO 2004/014872] розкриває поліпшений спосіб осадження аморфної форми засобу.

[Міжнародна заявка на патент WO 00/42024] розкриває кристалічну форму засобу, віднесена тут до форми А, котру отримано із суміші води та одного або більше органічних розчинників, наприклад, суміші 1:1 ацетонітрилу та води. Однак, не знайдено придатних умов для отримання форми А із води без присутності органічного співрозчинника. Застосування органічних розчинників у виробництві великого масштабу звичайно, є небажаним з точки зору впливу на навколишнє середовище (наприклад, позбавлення від великих об'ємів відходів) та міркувань безпеки (наприклад, якщо продукт є фармацевтичним засобом, потрібно забезпечити видалення органічних розчинників з кінцевого продукту). Тому є нагальна потреба знайти кристалічні форми засобу, котрі можна отримувати з одної тільки води.

Ми несподівано знайшли, що засіб можна отримувати у другій кристалічній формі з води без потреби у органічному співрозчинникові.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано кристалічну гідратовану форму засобу, яка має рентгенодифрактограму порошку з піками при 2-

тета (2θ) = 8,8, 13,1 та 21,5° (подалі віднесено до Форми В).

Згідно із заявленим винаходом запропоновано кристалічну гідратовану форму засобу, яка має рентгенодифрактограму порошку з піками при 2θ = 4,3, 8,8, 13,1, 13,7, 21,5, 22,8 та 28,9°.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано кристалічну гідратовану форму засобу, яка має рентгенодифрактограму порошку з піками при 2θ = 4,3, 8,8, 13,1, 13,7, 15,2, 15,8, 17,5, 21,5, 21,9, 22,8, 24,5 та 28,9°.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано кристалічну гідратовану форму засобу, яка має таку рентгенодифрактограму порошку по суті як показано на Фіг. 1.

Форма В, отримана згідно із заявленим винаходом по суті є вільною від інших кристалічних та некристалічних форм засобу. Термін "по суті вільна від інших кристалічних та некристалічних форм" треба розуміти таким чином, що бажана кристалічна форма містить менше 50%, переважно менше 20%, більш переважно менше 10%, більше переважно менше 5% будь-якої іншої форми засобу.

Спектр рентгенодифрактограми порошку (тут позначено РДГП або РДГ) визначали розміщенням зразку кристалічної форми на пластинчатому держателі з монокристалічного силіцію (SSC) фірми Сименс та нанесенням зразку тонким шаром за допомогою предметного скла для мікроскопу). Застосовуючи дифрактометр Siemens D5000, зразок обертали при 30 обертах на хвилину (для поліпшення статистики підрахунку) та опромінювали рентгенівськими променями, генерованими мідною довгострофокусною лампою при 40кВ та 40мА з довжиною хвилі 1,5406 ангстремів. Промені колімованого рентгенівського джерела проходили через автоматично регульований дивергентний щільний агрегат при V20 (довжина шляху 20мм) та відбите випромінювання спрямовували через 2мм антирозсіювальну щільну та 0,2мм щільну детектора. Зразок експонували протягом 4 секунд зі ступенем зростання 2θ 0,02 (безперервний спосіб сканування) у діапазоні 2 градуси-40 градусів 2θ у режимі тета-тета. Час прогону був 2 години 6 хвилин та 40 секунд. Прилад оснащено детектором - скінтіляційним лічильником. Керування та збір даних здійснювали експлуатаційним персональним комп'ютером DECpc LPv 433sx з програмою Diffrac AT (Socabim).

Спектр рентгенодифрактограми порошку типового зразка форми В показано подалі на Фіг. 1. Зрозуміло, що величини 2θ рентгенодифрактограми порошку можуть незначно змінюватися від одного пристрою до іншого або від одної форми В зразку до іншої, і таким чином цитовані величини не можна витлумачувати як абсолютні. Також треба розуміти, що відносні інтенсивності піків можуть змінюватися згідно орієнтації зразка при дослідженні, отже інтенсивності, показані у представленому тут записі РДГ, є ілюстративними, і не призначені для абсолютного співставлення.

Форму В також можна охарактеризувати інфрачервоним спектром (ІЧ), як-то отриманим способом ІЧСДВФ (Інфрачервона спектроскопія дифузного відбиття з перетворенням Фур'є). Спектр

ІЧСДВФ форми В показано подалі у Прикладі 1. Спектр отримували, застосовуючи масову частку 2% (у порошку KBr) у спектральному діапазоні 4,000 - 400 cm^{-1} на спектрометрі Nicolet Magna 860 ESP FT-ІЧ. Умовами отримання спектрів були дискретне розділення 2cm^{-1} , 64 сканувань фону (тільки KBr) та 64 сканувань зразків (2% зразка, змішаного з KBr).

Треба оцінювати, що на розділення спектра ІЧСДВФ може впливати розмір частинок досліджуваного зразку. Показаний подалі спектр форми В отримано на зразку, котрий подрібнено до тонкого порошку. Повторні зразки, або ці ж зразки альтернативного отримання можуть давати спектр ІЧСДВФ відмінного розділення, хоча частота позиції піку повинна бути незмінною.

Форму В також можна охарактеризувати іншими аналітичними способами, відомими у рівні техніки. Звичайно форму В отримували у гідратованій формі, наприклад, з масовою часткою води приблизно 9-10%, наприклад, приблизно 9%.

Форму В можна кристалізувати з насиченого розчину засобу у водній натрієвій солі [(Е)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл)](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти] (подалі позначено як "сіль натрію¹"). Відповідно аморфну форму засобу застосовували як вихідну речовину та її можна отримувати, наприклад, як описано у [ЕРА 521471]. Сіль натрію можна отримувати, як описано у [WO 00/49014] та подалі у Прикладі.

Тому у подальшому аспекті заявленого винаходу запропоновано спосіб виробництва кристалічної гідратованої форми сполуки формули (I), котрий полягає в утворенні кристалів із насиченого розчину сполуки формули (I) у водній натрієвій солі біс[(Е)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл)](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти].

Подальший аспект заявленого винаходу пропонує спосіб виробництва кристалічної гідратованої форми сполуки формули (I), котрий полягає в утворенні кристалів із насиченого розчину аморфної форми сполуки формули (I) у водній натрієвій солі біс[(Е)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл)](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти]

Насичення розчину солі натрію засобом означає додавання, наприклад, аморфної форми до розчину солі натрію доти, поки розчин не буде насиченим стосовно аморфної форми. Подалі додають аморфну форму для підтримання насичення, після того, як почалась кристалізація форми В.

Спосіб винаходу легко здійснювати між 20 та 45°C, ще легше між 30 та 45°C, а найлегше між 37 та 43°C, і переважно - приблизно при 40°C.

Форму В можна також створювати затравлюванням водного розчину або кашки аморфної форми засобу, або тривалим перемішуванням розчину аморфної форми.

Корисність сполуки винаходу можна показати стандартними тестами та клінічними дослідженнями, що охоплюють описані у [ЕРА 521471].

Згідно з подальшою особливістю винаходу запропоновано спосіб лікування хворобливого стану,

де є благотворним інгібування HMG CoA-редуктази, котрий полягає у застосуванні до теплокровного ссавця ефективної кількості форми В засобу. Винахід також стосується застосування форми В у виробництві медикаменту для застосування у хворобливому стані.

Сполку винаходу у разі її потреби можна застосовувати до теплокровної тварини, конкретно людини, для лікування хвороби, у котрій залучено HMG CoA-редуктазу, у формі звичайної фармацевтичної композиції. Тому у іншому аспекті винаходу запропоновано фармацевтичну композицію, що містить форму В у суміші з фармацевтично прийнятним носієм.

Такі композиції для хворобливого стану, який бажано лікувати, можна застосовувати звичайним способом, наприклад, пероральним, місцевим, парентеральним, букальним, назальним, вагінальним або ректальним, або інгаляцією. Для цього засіб можна формувати способом, відомим у рівні техніки, наприклад, у вигляді таблеток, капсул, водних або олійних розчинів, суспензій, емульсій, кремів, мазей, гелів, назальних спреїв, супозиторіїв, тонко розділених порошоків або аерозолів для інгаляції та для парентерального застосування (що охоплює внутрішньовенне, внутрішньом'язове або інфузію), стерильного водного або олійного розчину, або суспензії, або стерильної емульсії. Кращим шляхом застосування є пероральний. Засіб треба застосовувати до людей з добовою дозою, наприклад, у діапазонах, викладених у [ЕРА 521471]. Добові дози, якщо необхідно, можна надавати у розділених дозах, точна кількість засобу та шлях застосування залежить від маси, віку та статі пацієнта, якого лікують, та конкретного хворобливого стану, який лікують, згідно принципів, відомих у рівні техніки.

Згідно з подальшою особливістю винаходу запропоновано спосіб виробництва фармацевтичної композиції, яка складається з форми В як активної складової, котра містить суміш форми В разом із фармацевтично прийнятним носієм.

Треба розуміти, що спосіб, описаний у [WO2004/014872] для осадження аморфної форми засобу з (по суті) водного розчину відмінної форми солі, повинен, звичайно, приводити до частини залишкового засобу у відпрацьованих розчинах, як-то маточних розчинах, які залишилися після відфільтровування осадженого засобу. Навіть дуже мала частина такого залишку може призводити до значних фінансових втрат, якщо спосіб здійснювати багатократно у промисловому виробництві. Будь-яке зменшення такого залишку також може призводити до корисності стосовно навколишнього середовища, зменшуючи об'єм обробки, якої потребують стоки перед їх видаленням.

Ми виявили, що цих втрат можна уникнути обробкою відпрацьованих розчинів (як-то маточних розчинів) таким чином, щоб виділяти залишок засобу як форму В, а тоді переробляти у бажану аморфну форму. Таким чином, форма В має значення як технологічна добавка для отримання аморфної форми засобу. Цей аспект винаходу ілюстровано у Прикладі 3.

Тому у подальшому аспекті винаходу запропоновано спосіб отримання аморфної солі кальцію біс[(Е)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл)](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти], що полягає, як вище визначено, у виділенні форми В із розчину та наступне перетворення в аморфну форму.

У подальшому аспекті запропоновано спосіб отримання аморфної солі кальцію біс[(Е)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл)](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти], що полягає у змішуванні розчину, який складається із солі кальцію [(Е)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл)](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти] з кашкою форми В у воді, виділенні форми В та наступному перетворенні виділеної форми В в аморфну форму, де форма В є такою, як вище визначено.

Спосіб виділення форми В легко виконувати між 20 та 45°C, легше - між 30 та 45°C, ще легше - між 37 та 43°C, а переважно - приблизно при 40°C.

Розчин, який містить соль кальцію [(Е)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл)](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти] є просто відпрацьованим розчином, як-то маточним розчином для утворення та виділення аморфної солі кальцію біс[(Е)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл)](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти] із відповідної солі натрію та кальцій хлориду. Треба розуміти, що цей відпрацьований розчин звичайно, повинен містити залишковий натрій хлорид, а можливо і домішки від попередніх стадій синтезу. Форма В, отримана таким способом, має високу чистоту, наприклад, >90% сухої маси, переважно >95%, більш переважно >99%.

Зручно, коли кількість засобу у кашці форми В дорівнює приблизно 15моль% тієї кількості, що міститься у відпрацьованому розчині. Зручно, коли кашка та відпрацьований розчин є у концентрації приблизно 7мг/мл.

У подальшому аспекті винаходу запропоновано застосування форми В (як вище визначено) як технологічної добавки для отримання аморфної солі кальцію біс[(Е)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл)](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти].

У подальшому аспекті винаходу запропоновано застосування форми В (як вище визначено) як технологічної добавки для регенерації аморфної солі кальцію біс[(Е)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл)](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти] із відпрацьованого розчину.

У подальшому аспекті винаходу запропоновано застосування форми В (як вище визначено) як інтемедіату у виробництві аморфної солі кальцію біс[(Е)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл)](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти].

У певних обставинах засіб може існувати у кристалічній формі, котра, звичайно, стосується

форми В, котра звичайно, має дальній порядок, але тільки обмежений ближній порядок, та котра, звичайно, має нижчий склад води ніж форма В. Цю форму, що стосується форми В, подалі віднесено до форми В-1. РДГ форми В-1 показано у Прикладі 2.

Форму В-1 створено видаленням води із кристалічної решітки форми В. Після дегідратації дальній порядок форми В зберігається у формі В-1, але форма В-1 має тільки обмежений ближній порядок. Форму В-1 можна утворювати нагріванням зразку форми В до 60°C або зберіганням зразка форми В при відносній вологості 0% (ВВ), застосовуючи апаратуру, як-то DVS (Dynamic Vapour Sorption), наприклад, систему Surface Measurement Systems DVS_1, як описано у Прикладі 2. Форму В-1 можна перетворювати назад у форму В придатним піддаванням дії води, наприклад, суспендуванням у воді. Як ілюстровано у Прикладі 2, форма В-1 показує відмінну РДГ у порівнянні з формою В. РДГ форми В-1 можна визначити способом, описаним вище для форми В.

Тому у іншому аспекті запропоновано форму 'дегідратованого гідрату' засобу, яка має рентгенодифрактограму порошку з піками при 2-тета (2 θ) = 4,4, 7,7, 9,0 та 20,7 при ВВ 0%. У подальшому аспекті запропоновано 'дегідратований гідрат' засобу, який має рентгенодифрактограму порошку з піками при 2-тета (2 θ) = 4,4, 9,0 та 20,7 при ВВ 0%. У подальшому аспекті запропоновано 'дегідратований гідрат' засобу, який має рентгенодифрактограму порошку по суті як показано у Фіг. 2.

Витримка форми В-1 при вологості вище 0% ВВ дозволяє воді знов увійти у кристалічну решітку до рівня, який визначається ВВ навколишнього середовища. Однак, пара води не спроможна легко перебувати структуру, щоб відтворити форму В, отже речовині продовжує бракувати ближнього порядку, і вода легко втрачається при зниженні відносної вологості. Абсорбція та десорбція води може приводити до малих зрушень піків РДГ.

Спектр ІЧСДВФ форми В-1 наведено у Прикладі 2 подалі. Умови експерименту описано вище для форми В, за виключенням того, що зразок обережно подрібнювали.

Винахід ілюстровано наступними Прикладами.
Приклад 1

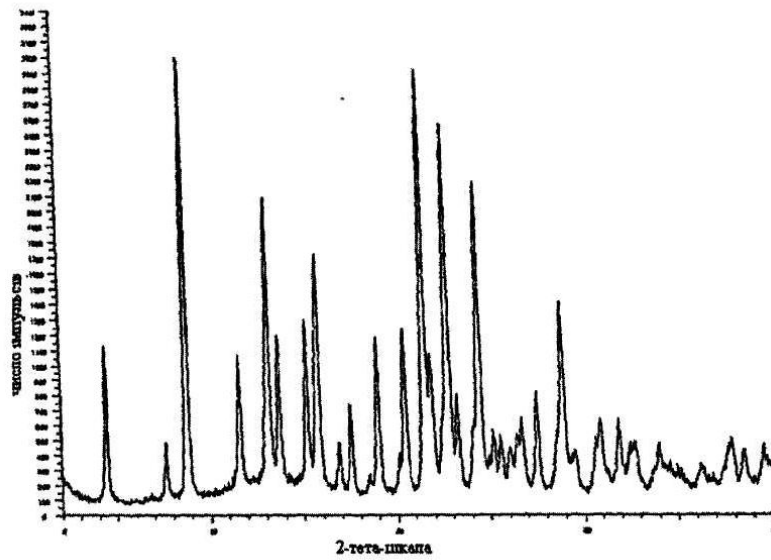
Водний натрій гідроксид (8% масова частка, 27,2мл) додавали при перемішуванні до суміші метиламінової солі [(Е)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл](3К58)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти] (30г) в очищеній воді (234мл) при 20°C, і суміші перемішували протягом 15 хвилин. Суміш можна фільтрувати, якщо необхідно, щоб видалити нерозчинну речовину. Суміш концентрували під зниженим тиском при <40°C до 142мл зібраного дистиляту. Додавали воду (90мл) та суміші знов концентрували під зниженим тиском при <40°C до 90мл зібраного дистиляту. Отриманий розчин натрієвої солі [(Е)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти] доводили водою (125мл) до об'єму 295мл при 40°C та додавали сіль кальцію біс[(Е)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти] (8г) (аморфна). Після перемішування протягом приблизно 20 годин спостерігали гель. Після ще 7 годин перемішування при 40°C спостерігали кристалізацію (підтверджену оптичною мікроскопією). Подалі додавали сіль кальцію біс[(Е)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти] (аморфна, 17г) та воду (100 мл). Густу кашку перемішували протягом ще 16 годин при 40°C, після чого речовина ставала повністю кристалічною згідно з оптичною мікроскопією. Кристалічну речовину охолоджували до 20°C, виділяли, промивали водою (3x90мл) та висушували у вакуумі приблизно при 35°C, що давало 23г (95% вихід базований на 96% уведенні аморфної солі кальцію). Вміст води 9,1% масова частка

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ чнм⁻¹: 1,2 (d, 3H) 1,2 (d, 3H) 1,3 (m, 1H) 1,5 (m, 1H) 2,0 (dd, 1H) 2,1 (dd, 1H) 3,4 (s, 3H) 3,5 (s, 3H) 3,8 (t, 1H) 4,2 (q, 1H) 5,5 (dd, 5,4 Гц, 1H) 6,5 (dd, 1H) 7,3 (t, 2H) 7,7 (t, 2H)

*Хімічні зсуви вимірювали у частках на мільйон відносно тетраметилсилану. Мультиплетності позначено наступним чином: s, синглет; d, дублет; t, триплет; t, мультиплет.

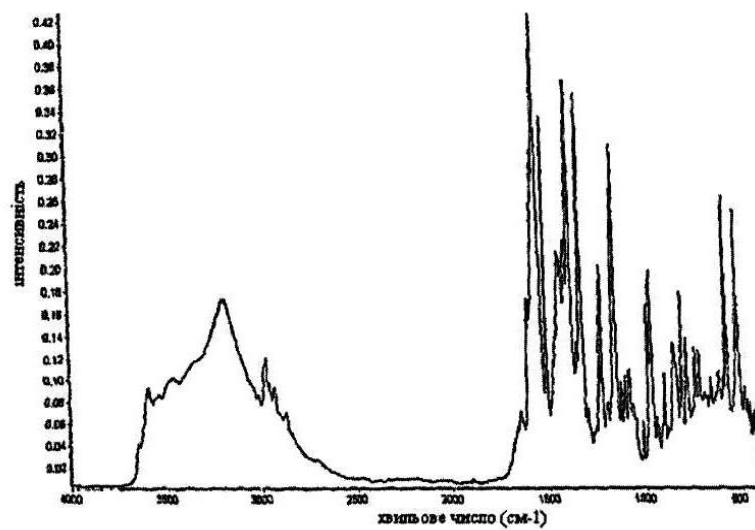
Рентгенодифракція порошку:

Фіг. 1



Пік, Номер	2θ	d- інтервал	Відносна інтенсивність (>20%)
1	4,3	20,2	37,5
2	8,8	10,1	100
3	13,1	6,7	69,5
4	13,7	6,5	39,9
5	15,2	5,8	43,1
6	15,8	5,6	57,5
7	17,5	5,1	24,3
8	21,5	4,1	97,6
9	21,9	4,1	36,0
10	22,8	3,9	85,6
11	24,5	3,6	73,1
12	28,9	3,1	47,1

Форма В - ІЧ Спектр ІЧСДВФ



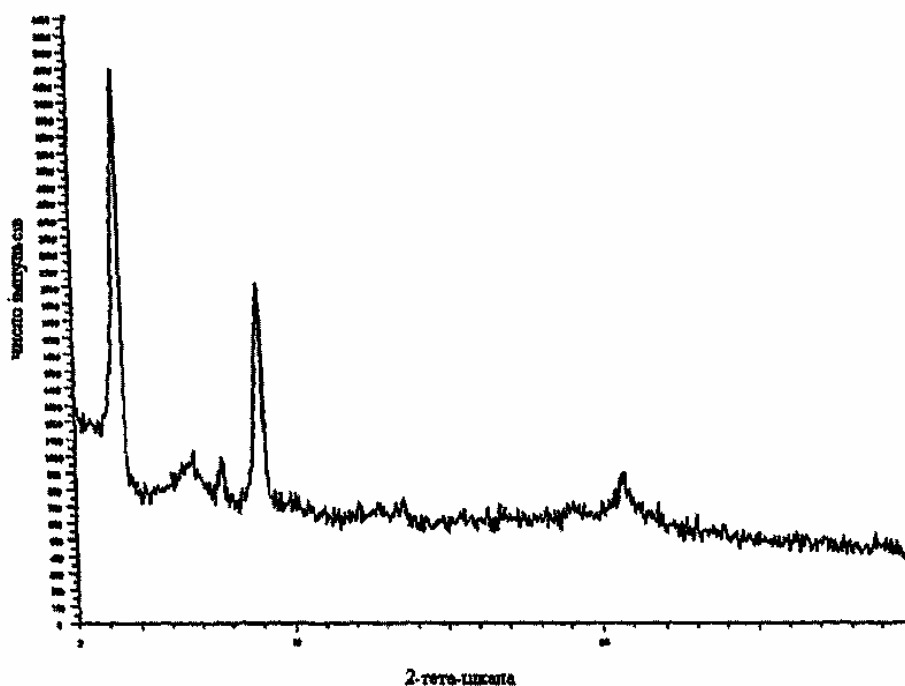
Зразок форми В подрібнювали до тонкого порошку перед гомогенним змішуванням із КВг. Інші умови експерименту описано вище.

Приклад 2

Зразок форми В (приблизно 6мг) розподіляли на скляній пластині для зразків та підвішували на балансірі приладу SMS Dynamic Vapour Sorption (DVS). DVS далі пристосовували для підтримання протягом ночі ВВ 0%, 30°C, (після цього періоду часу зміна маси зразка була <0,002%/хвилину протягом принаймні години). Тоді зразок негайно ана-

лізували за допомогою РДГ. Зразок експонували 0,40 секунд на 2θ 0,0357° у діапазоні 2θ 3° - 30° при безперервному скануванні у режимі тета-тета.

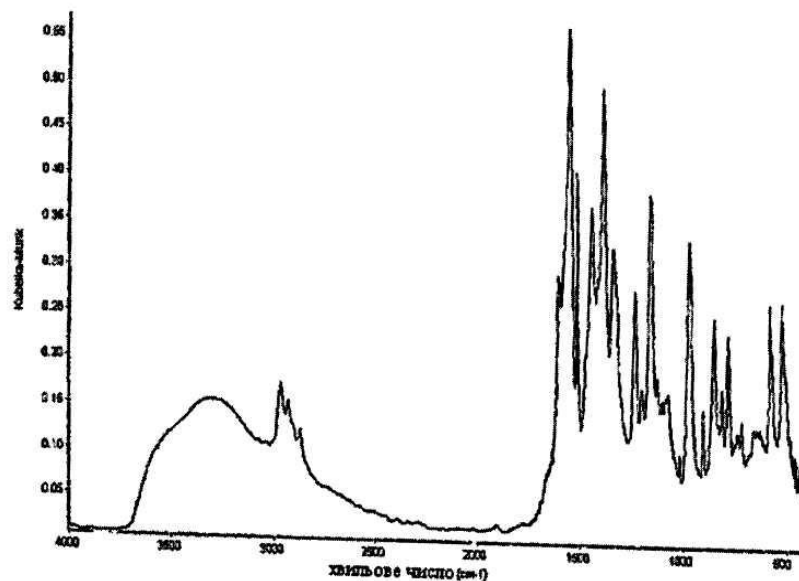
Наступна рентгенодифрактограма (Фіг.2) є прикладом РДГ- рентгенодифрактограми зразку форми В-1, котрий зберігали при ВВ 0%. Треба розуміти, що зміни вмісту води у зразку форми В-1 викликать зміни точних величин 2θ , описаних нижче, такі зміни вмісту води, обумовлено, наприклад, умовами зберігання Е форми В-1.



Фіг. 2

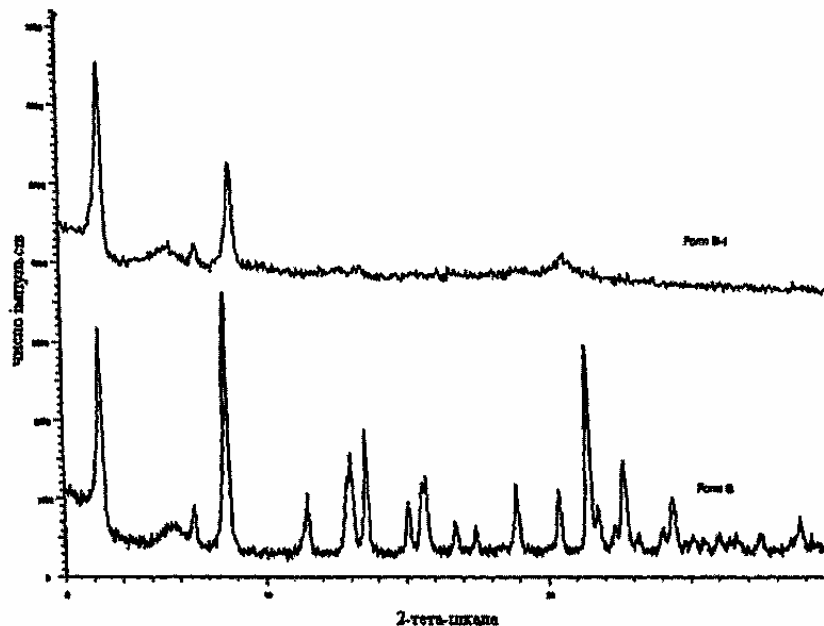
Пік Номер	2	d- інтервал	Відносна інтен- сивність
1	4,4	20,0	100
2	7,7	11,4	26
3	9,0	9,9	58
4	20,7	4,3	22

Форма В-1 - ІЧ Спектр ІЧСДВФ



Наступна Фіг. (Фіг. 3) є співставленням рентгенодифрактограм форм В та В-1:

Фіг. 3



Приклад 3: Приклад способу регенерації маточного розчину

Маточні розчини солі кальцію біс[(Е)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти] (6000мл @ приблизно 7/мг/мл) та кашку форми В (900мл @ 0,7% маса в об'ємі у воді) разом змішували при 40°C протягом 80 хвилин. Потім кашку перемішували протягом

подальших 6 годин при 40°C. Потім суміші охолоджували до 5°C та утримували при перемішуванні при цій температурі протягом ще 2 годин. Отримували сіль кальцію біс[(Е)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти] форми В та висушували у вакуумі при 22°C під азотом. З маточних розчинів та промивних вод виділяли приблизно 75% придатної солі кальцію

біс[(E)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-єнової кислоти] як ізольованої кристалічної форми В.

Форму В можна перетворювати в аморфний засіб наступним чином:

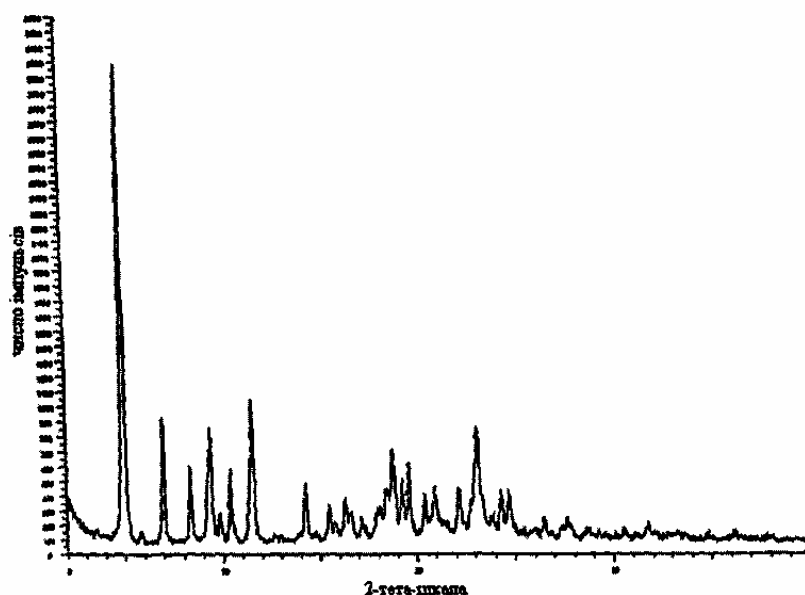
Суспензію кристалічної форми В (17,32г) в ацетонітрилі (148 мл) обробляли водою (70мл) при 20°C до утворення розчину. До розчину додавали натрій хлорид (18,8г) та досягали рН 2,8-3,4 при 0°C за допомогою водних розчинів хлоридної кислоти та розсолу. Продукт - [(E)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-єнову кислоту екстрагували (або розподіляли) у фазу ацетонітрилу, потім розбавляли водою (72мл). Натрій гідроксидом регулювали рН до 10,5.

Потім додавали стільки води, щоб загальний об'єм води та доданого натрій гідроксиду дорівнював 100мл. Суміш промивали толуолом (125мл). Після видалення з водної фази ацетонітрилу вакуумною дистиляцією до залишку через 20 хвилин при 40°C додавали розчин кальцій хлориду (3,05г у приблизно 30мл води). Аморфну сіль кальцію біс[(E)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-єнової кислоти] отримували фільтрацією при 20°C та промивали водою перед висушуванням у вакуумі, що давало аморфний засіб, (14,2г, 82%).

Довідковий приклад 1

Для довідки Фіг. 4 нижче показує рентгенодіфрактограму РДГ для форми А, яку описано у [WO 00/42024].

Фіг. 4



В описі до патенту на винахід текст та графічні зображення подаються в редакції заявника

Комп'ютерна верстка В. Ключкін

Підписне

Тираж 28 прим.

Міністерство освіти і науки України

Державний департамент інтелектуальної власності, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601