



УКРАЇНА

(19) UA (11) 81806 (13) C2

(51) МПК

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ГІДРОМЕЗИЛАТ 4-(4-ТРАНС-ГІДРОКСИЦИКЛОГЕКСИЛ)АМІН-2-ФЕНІЛ-7Н-ПІРОЛ[2,3-*D*]ПІРИМІДИНУ
ТА ЙОГО ПОЛІМОРФНІ ФОРМИ

1

2

(21) а200511088

(22) 21.04.2004

(24) 11.02.2008

(86) РСТ/ЕР2004/050573, 21.04.2004

(31) 03101093.7

(32) 22.04.2003

(33) ЕР

(31) 60/464,422

(32) 22.04.2003

(33) US

(72) ГЕНРИХ ТІМО, ПАЛ АКСЕЛЬ, ЛУІТ'ЄНС
БЕРНД-МАРТИН, ФІННЕР ЕМІЛЬ, ФЕРВЕЕР ПІТЕР
К., ЗОРГДРАГЕР ЯН

(73) СОЛЬВЕ ФАРМАС'ЮТИКАЛЗ ГМБХ

(56) WO 99/62518; 09.12.1999

(57) 1. Мезилат 4-(4-транс-
гідроксициклогексил)аміно-2-феніл-7Н-пірол[2,3-*d*]піримідину.2. Кристалічний гідромезилат 4-(4-транс-
гідроксициклогексил)аміно-2-феніл-7Н-пірол[2,3-*d*]піримідину за п. 1 у поліморфній формі (α).3. Кристалічний гідромезилат за п. 2, який
відрізняється тим, що має рентгенодифракційну
картину (=XRPD), що характеризується відбиттям
(вираженням у градусах кута дифракції 2θ) при:
9,0, 10,0, 12,8, 15,9, 18,1, 18,8, 19,8, 20,1, 21,8,
23,7.4. Кристалічний гідромезилат за п. 2, який
відрізняється тим, що має рентгенодифракційну
картину (=XRPD), наведену на фіг. 1.5. Кристалічний гідромезилат за п. 2, який
відрізняється тим, що має інфрачервоний (=ІЧ)
спектр, зафіксований у затухаючому повному
коефіцієнті відбиття (=ATR), що має характерні
смуги поглинання, виражені у см^{-1} , приблизно при:
3246, 1644, 1455, 1381, 1368, 1292, 1117, 1092,
1042, 743.6. Кристалічний гідромезилат за п. 2, який
відрізняється тим, що має повний інфрачервоний
спектр (=ІЧ), наведений на фіг. 2.7. Кристалічний гідромезилат за п. 2, який
відрізняється тим, що має точку плавлення при
приблизно 248 °С.8. Кристалічний гідромезилат за п. 2, який
відрізняється тим, що має повний запис DSC,
представлений на фіг. 3.9. Кристалічний гідромезилат 4-(4-транс-
гідроксициклогексил)аміно-2-феніл-7Н-пірол[2,3-*d*]піримідину за п. 1 у поліморфній формі (β).10. Кристалічний гідромезилат за п. 9,
який **відрізняється** тим, що має
рентгенодифракційну картину (=XRPD), що
характеризується відбиттям (вираженням у
градусах кута дифракції 2θ) при: 9,3, 11,6, 12,2,
17,6, 18,0, 18,6, 19,3, 20,8, 23,4, 26,5.11. Кристалічний гідромезилат за п. 9,
який **відрізняється** тим, що має
рентгенодифракційну картину (=XRPD), наведену
на фіг. 4.12. Кристалічний гідромезилат за п. 9,
який **відрізняється** тим, що має інфрачервоний
(=ІЧ) спектр, зафіксований у затухаючому повному
коефіцієнті відбиття (=ATR), що має характерні
смуги поглинання, виражені у см^{-1} , приблизно при:
3338, 3279, 1602, 1564, 1389, 1219, 1154, 1134,
1034, 732.13. Кристалічний гідромезилат за п. 9,
який **відрізняється** тим, що має повний
інфрачервоний спектр (=ІЧ), наведений на фіг. 5.14. Кристалічний гідромезилат за п. 9,
який **відрізняється** тим, що має точку плавлення
при приблизно 220 °С.15. Кристалічний гідромезилат за п. 9,
який **відрізняється** тим, що має повний запис
DSC, представлений на фіг. 6.16. Фармацевтична композиція, яка
містить ефективну кількість сполуки за пп. 1-15.17. Фармацевтична композиція за п. 16,
призначена для парентерального застосування.18. Застосування сполуки за пп. 1-15 у
медицині.19. Застосування за п. 18 для
приготування медикаменту для лікування стійкої
гіпертензії, серцевої недостатності та ниркової
недостатності.

(13) C2

(11) 81806

(19) UA

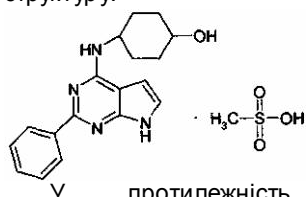
Цей винахід стосується нової сполуки гідромезилату 4-(4-trans-гідроксциклогексил)амін-2-феніл-7Н-пірол[2,3d]піримідину, його різних поліморфних форм та способу одержання зазначених сполук.

4-(4-trans-гідроксциклогексил)амін-2-феніл-7Н-пірол[2,3d]піримідин описаний [у WO 99/62518 (сполука 18 на стор.53)] і є селективним агоністом рецептора аденозину-1, який може застосовуватися для лікування стійкої гіпертензії, серцевої недостатності та ниркової недостатності.

У ході подальшої розробки зазначеної сполуки для цих показань виявилось, що сполука, описана [у WO 99/62518], має серйозний недолік, а саме погано розчиняється у шлунково-кишкових рідинах.

Завданням цього винаходу є створення солі 4-(4-trans-гідроксциклогексил)амін-2-феніл-7Н-пірол[2,3d]піримідину, яка є кристалічною, гомогенною та стабільною і має достатню розчинність.

Це завдання згідно з винаходом вирішується гідромезилатною сіллю 4-(4-trans-гідроксциклогексил)амін-2-феніл-7Н-пірол[2,3d]піримідину. У межах цієї заявки сполука надалі називається мезилатом 4-(4-trans-гідроксциклогексил)амін-2-феніл-7Н-пірол[2,3d]піримідину. Сполука має наступну структуру:



протилежність камфорсульфонату, моноетандисульфонату, моноізонітату, фосфатним та сульфатним солям мезилатна сіль добре розчиняється у воді. Далі, мезилат 4-(4-trans-гідроксциклогексил)амін-2-феніл-7Н-пірол[2,3d]піримідину виявляється дуже стабільним в умовах оточення.

Виявилось, що кристалічний мезилат 4-(4-trans-гідроксциклогексил)амін-2-феніл-7Н-пірол[2,3d]піримідину існує у двох поліморфних формах, які надалі йменуються поліморфними формами α та β . Обидві поліморфні форми мають добру розчинність, хоча форма α розчиняється краще, ніж форма β . Форма α є метастабільна відносно форми β . Форма β на даний момент відома як стабільна.

По суті чисту форму α можна одержати у лабораторних умовах, додаючи розчин метансульфонової кислоти у метанолі до суспензії 4-(4-trans-гідроксциклогексил)амін-2-феніл-7Н-пірол[2,3d]піримідину в метанолі з наступним доданням ізопропанолу. По суті чисту форму β можна одержати, додаючи розчин метансульфонової кислоти в етанолі до розчину 4-(4-trans-гідроксциклогексил)амін-2-феніл-7Н-пірол[2,3d]піримідину в етанолі з наступним доданням води та перемішуванням. Чисту форму

β можна також одержати перемішуванням зразків чистої форми α у суміші етанолу з водою.

Термін "по суті чистий" означає чистоту принаймні 90%, переважно принаймні 95%, краще 97%, а оптимально принаймні 99%.

Поліморфна форма α мезилату 4-(4-trans-гідроксциклогексил)амін-2-феніл-7Н-пірол[2,3d]піримідину згідно з винаходом відзначається наступними фізико-хімічними характеристиками:

(i) Рентгенодифракційна картина зразка (=XRPD) характеризується відбиттям (вираженим у градусах кута дифракції 2θ) при: 9,0, 10,0, 12,8, 15,9, 18,1, 18,8, 19,8, 20,1, 21,8, 23,7. Кути дифракції виражаються як середні значення ($\pm 0,1^\circ$) шести незалежних замірів. Повна картина XRPD для поліморфної форми α представлена на Фіг.1.

(ii) Інфрачервоний (=ІЧ) спектр, зафіксований у затухаючому повному коефіцієнті відбиття (=ATR), має характерні смуги поглинання, виражені у см^{-1} , приблизно при: 3246, 1644, 1455, 1381, 1368, 1292, 1117, 1092, 1042, 743. Повний ІЧ спектр для поліморфної форми α представлений на Фіг.2.

(iii) Точка топлення приблизно 248°C (температура початку процесу) визначена диференційною скануючою калориметрією (DSC). Повний запис DSC для поліморфної форми α представлений на Фіг.3.

Поліморфна форма β мезилату 4-(4-trans-гідроксциклогексил)амін-2-феніл-7Н-пірол[2,3d]піримідину згідно з винаходом відзначається наступними фізико-хімічними характеристиками:

(i) Рентгенодифракційна картина (=XRPD) характеризується відбиттям (вираженим у градусах кута дифракції 2θ) при: 9,3, 11,6, 12,2, 17,6, 18,0, 18,6, 19,3, 20,8, 23,4, 26,5. Кути дифракції виражаються як середні значення ($\pm 0,1^\circ$) чотирьох незалежних замірів. Повна картина XRPD для поліморфної форми β представлена на Фіг.4.

(ii) Інфрачервоний (=ІЧ) спектр, зафіксований у затухаючому повному коефіцієнті відбиття (=ATR), має характерні смуги поглинання, виражені у см^{-1} , приблизно при: 3338, 3279, 1602, 1564, 1389, 1219, 1154, 1134, 1034, 732. Повний ІЧ спектр для поліморфної форми β представлений на Фіг.5.

(iii) Точка топлення приблизно 220°C (температура початку процесу) визначена диференційною скануючою калориметрією (DSC). Повний запис DSC для поліморфної форми β представлений на Фіг.6.

Відомо, що 4-(4-trans-гідроксциклогексил)амін-2-феніл-7Н-пірол[2,3d]піримідин може використовуватися для лікування та/або профілактики стійкої гіпертензії, серцевої недостатності та ниркової недостатності у ссавців. 4-(4-trans-гідроксциклогексил)амін-2-феніл-7Н-пірол[2,3d]піримідин можна також застосовувати у вигляді його гідромезилату. Він виявляється дієвим у широкому інтервалі дозирок. Термін "терапевтично ефективна кількість" у межах цього

винаходу означає кількість, здатну зменшити шкідливі симптоми тієї чи іншої хвороби у об'єкта. Під "об'єктом" мається на увазі людина будь-якої статі або віку, але також і інші тварини, зокрема, свійські або хатні тварини (як то кішки, собаки, мавпи, корови або коні). Переважні дози знаходяться у межах від коло 0,01 до коло 200мг на кг маси тіла на добу. При лікуванні дорослих людей бажана доза становить від біля 0,1 до біля 100мг один або кілька разів на добу. Конкретна доза сполуки, яка вводиться згідно з винаходом, однак, визначається конкретними обставинами випадку, в тому числі вагою тіла, віком, гостротою симптомів та індивідуальною реакцією хворого, а також від шляху введення. Отже, наведені вище інтервали дозування ніяким чином не обмежують обсяг застосування винаходу.

Мезилат 4-(4-trans-гідроксциклогексил)амін-2-феніл-7Н-пірол[2,3d]піримидину може вводиться різними шляхами, а саме орально, трансдермально та/або парентерально. У разі гострого серцевого нападу сполуку переважно вводять парентерально. Композиції, призначені для орального, трансдермального та/або парентерального введення, можна готувати будь-яким способом, відомим в одержанні фармацевтичних композицій. Такі композиції можуть містити один або кілька матеріалів, обраних із групи, що містить фарбники, смакові добавки, підсолоджувачі та консерванти. Для орального введення можуть застосовуватися таблетки у складі діючої речовини з підмішаними фармацевтично прийнятними наповнювачами, як то зв'язуючі (наприклад, крохмаль, акація, желатин), мастильні агенти (наприклад, стеаринова кислота, стеарат магнію, тальк), гранулюючі речовини або дезінтегранти (наприклад, кукурудзяний крохмаль, альгінова кислота) та інертні розбавники (наприклад, фосфат кальцію, карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза). Композиції для орального введення можуть також являти собою м'які желатинові капсули, де діюча речовина змішана з водою або олією масою, як то рідкий парафін, арахісова олія, або тверді желатинові капсули, де діюча речовина змішана з інертним твердим розбавником - каоліном, карбонатом кальцію або фосфатом кальцію.

Наступні приклади лише докладніше ілюструють винахід, ніяким чином не обмежуючи його обсяг.

Приклад 1. Одержання поліморфної форми α мезилату 4-(4-trans-гідроксциклогексил)амін-2-феніл-7Н-пірол[2,3d]піримидину

701г 4-(4-trans-гідроксциклогексил)амін-2-феніл-7Н-пірол [2,3d]піримидину, одержаного за способом, описаним [у WO 99/62518], суспендують у 4,5л метанолу, додають при перемішуванні розчин 240г метансульфонової кислоти у 750мл метанолу та одержують прозорий розчин. Суміш концентрують до 1900г, додають 5,5л ізопропанолу при кімнатній температурі та перемішують суміш 44год. Продукт фільтрують, промивають чотири рази кожний раз по 0,5 л ізопропанолу та сушать 40год. при 95°C у

вакуумній сушарці, одержуючи 780г зазначеної сполуки кристалічної модифікації α .

Приклад 2. Одержання поліморфної форми α мезилату 4-(4-trans-гідроксциклогексил)амін-2-феніл-7Н-пірол[2,3d]піримидину

2,00г 4-(4-trans-гідроксциклогексил)амін-2-феніл-7Н-пірол[2,3d]піримидину (=6,50ммоль) розчиняють у 70мл ацетону при температурі флегми. Туди додають із перемішуванням при температурі флегми розчин 0,62г метансульфонової кислоти (=6,50ммоль) у 7мл ацетону. Реакційну суміш перемішують при температурі флегми 10хв. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, знявши нагрівальну сорочку. Одержану суспензію перемішують 1 год. при 2°C. Продукт відфільтровують, двічі промивають 5мл ацетону та сушать під вакуумом при 50°C 24год. Одержують 2,49г кристалічної модифікації α (вихід 95%).

Поліморфну форму α також одержують із розчинників ацетонітрилу та 2-бутанону за аналогічною методикою.

Приклад 3. Одержання поліморфної форми β мезилату 4-(4-trans-гідроксциклогексил)амін-2-феніл-7Н-пірол[2,3d]піримидину

2,00г 4-(4-trans-гідроксциклогексил)амін-2-феніл-7Н-пірол[2,3d]піримидину (=6,50ммоль) розчиняють у суміші 45мл ацетону та 5мл води при температурі флегми. Туди додають із перемішуванням при температурі флегми розчин 0,62г метансульфонової кислоти (=6,50ммоль) у 5мл ацетону. Реакційну суміш перемішують при температурі флегми 10хв. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, знявши нагрівальну сорочку. Одержану суспензію перемішують 45год. при кімнатній температурі. Продукт відфільтровують, двічі промивають 5мл ацетону та сушать під вакуумом при 50°C 24год. Одержують 2,26г кристалічної модифікації β (вихід 86%).

Поліморфну форму β також одержують із розчинників ацетонітрилу з водою та 2-бутанону з водою за аналогічною методикою.

Приклад 4. Перетворення поліморфної форми α мезилату 4-(4-trans-гідроксциклогексил)амін-2-феніл-7Н-пірол[2,3d]піримидину на поліморфну форму β

5302г поліморфної форми α мезилату 4-(4-trans-гідроксциклогексил)амін-2-феніл-7Н-пірол[2,3d]піримидину перемішують у 20л етанолу та 2л води протягом 5 діб при температурі оточення. Продукт фільтрують та сушать при 70°C 40год. у сушарці з циркулюючим повітрям, одержуючи 3444г сполуки кристалічної модифікації β .

Приклад 5. Методи аналізу

Картини XRPD вимірюють на дифрактометрі з використанням монохроматичного випромінювання (напруга у трубці 40кВ, струм у трубці 40мА). ІЧ спектри записують на ІЧ спектрометрі з перетворенням Фур'є як затухаючий повний коефіцієнт відбиття (на кремнієвому кристалі) зі спектральним розділенням 2см⁻¹ із використанням детектора з дейтерованим тригліцинсульфатом.

Точки топлення визначають на диференційному скануючому калориметрі як температури початку ендотермічного топлення, використовуючи алюмінієві тиглі на 40мкл із проколотою кришкою. Температурна програма: нагрівання від 25 аж до 300°C із темпом 10K хв.⁻¹ в атмосфері N₂ із витратою 60мл хв.⁻¹.

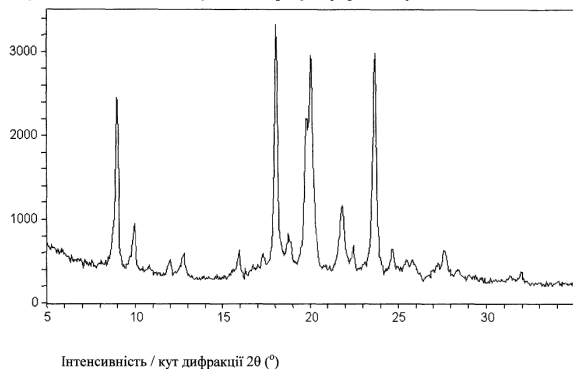
Розчинність вимірюють методом трясіння у колбі за директивою ОЕСР при 25°C [OECD Guideline for testing of chemicals, №105 від 12 травня 1981р.].

Приклад 6. Розчинність 4-(4-trans-гідроксикіклогексил)амін-2-феніл-7Н-пірол[2,3d]піримідину та поліморфних форм α та β його мезилатів

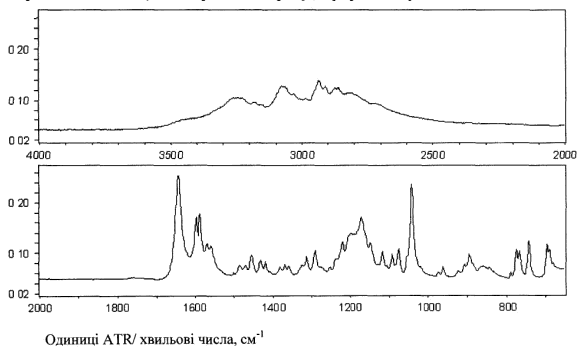
Вимірювання розчинності 4-(4-trans-гідроксикіклогексил)амін-2-феніл-7Н-пірол[2,3d]піримідину та поліморфних форм α та β його мезилатів в очищеній воді дає наступні результати:

Сполука	Розчинність, мг/л
Основа	0,0059
Поліморф α	77
Поліморф β	18,5

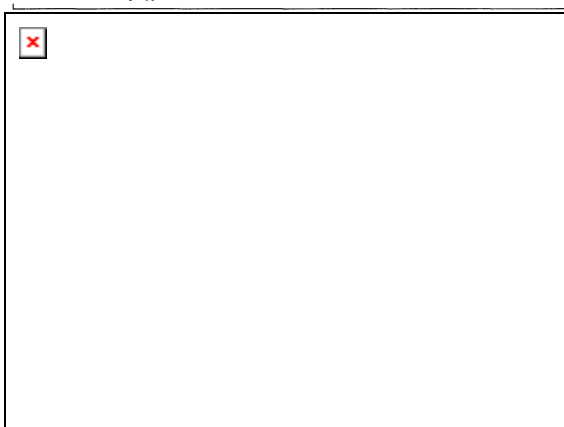
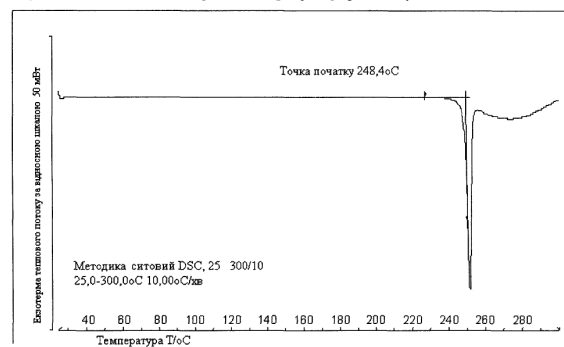
Фіг.1. Картина XRPD поліморфної форми α мезилату 4-(4-транс-гідроксикіклогексил)амін-2-феніл-7Н-пірол[2,3d]піримідину



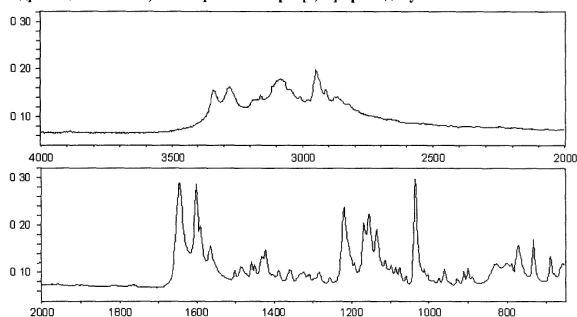
Фіг.2 ІЧ (ATR) спектр поліморфної форми α мезилату 4-(4-транс-гідроксикіклогексил)амін-2-феніл-7Н-пірол[2,3d]піримідину



Фіг.3. Запис DSC поліморфної форми α мезилату 4-(4-транс-гідроксикіклогексил)амін-2-феніл-7Н-пірол[2,3d]піримідину



Фіг.5 ІЧ (ATR) спектр поліморфної форми β мезилату 4-(4-транс-гідроксикіклогексил)амін-2-феніл-7Н-пірол[2,3d]піримідину



Одиниці ATR/ хвильові числа, см⁻¹

Фіг.6. Запис DSC поліморфної форми β мезилату 4-(4-транс-гідроксикіклогексил)амін-2-феніл-7Н-пірол[2,3d]піримідину

