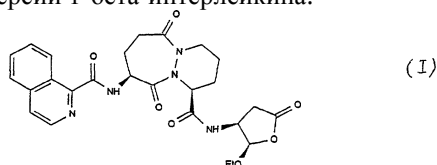


Предметом настоящего изобретения являются две новые кристаллические формы (1S)-[1-альфа-(2S*,3R*)-9-альфа]-6,10-диоксо-N-(2-этокси-5-оксотетрагидро-3-фурил)-9-[[1-(1-изохинолил)карбонил]амино]октагидро-6Н-пиридазино[1,2-а][1,2]дiazепин-1-карбоксамида (безводного или дегидратированного), способ их получения и содержащие их фармацевтические композиции.

В международной заявке на патент 97/22619 описывается (1S)-[1-альфа-(2S*,3R*)-9-альфа]-6,10-диоксо-N-(2-этокси-5-оксотетрагидро-3-фурил)-9-[[1-(1-изохинолил)карбонил]амино]октагидро-6Н-пиридазино[1,2-а][1,2]дiazепин-1-карбоксамида, и его фармацевтически приемлемые соли [продукт 412f: соединение формулы (I)] в качестве ингибиторов фермента конверсии 1-бета-интерлейкина:



Соединение формулы (I), описанное и полученное согласно этой международной заявке 97/22619, находится в аморфной форме. Главным недостатком этого соединения является его гигроскопичность.

Соединение формулы (I) получают путем реакции амидирования между (1S,9S)-9-(изохинолин-1-оиламино)-6,10-диоксо-1,2,3,4,7,8,9,10-октагидро-6Н-пиридазино-[1,2-а][1,2]дiazепин-1-карбоновой кислотой и (3S,2S)-3-аллилоксикарбониламино-2-бензилокси-5-оксотетрагидрофураном в присутствии диметилбарбитуровой кислоты, палладийтетракистрифенилфосфина, 1-гидроксibenзотриазола и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорида в дихлорметане, диметилформамиде или в смеси этих двух растворителей. Продукт очищают методом хроматографии (смесь этилацетата с дихлорметаном), получая аморфное соединение формулы (I).

Задачей настоящего изобретения является создание одной или нескольких новых кристаллических форм, которые не обладали бы недостатками аморфной формы.

Твердые формы, в частности, фармацевтических продуктов, могут находиться, в более чем одной кристаллической форме. Об этом говорит термин «полиморфизм».

Полиморфные формы одной и той же молекулы обычно обладают разными физическими свойствами, такими как растворимость, гигроскопичность и стабильность. Нужно заметить, что в настоящий момент не существует ни методов, позволяющих предсказать существование той или иной полиморфной формы, ни методов, позволяющих предсказать их физические свойства.

Получение новых полиморфных форм молекул, обладающих терапевтической активностью, представляет большой интерес для фармацевтической промышленности, особенно с точки зрения их получения в промышленном масштабе, их использования в фармацевтических композициях, их наилучшей стабильности и наилучшей биодоступности (Byrn S.R., *Solid-State Chemistry of Drugs*, New York, Academic Press [1982]; Kuhnert-Brandstatter M., *Thermomicroscopy In the Analysis of Pharmaceuticals*, New York, Pergamon Press [1971]; J. Halebian и др., *J. Pharm. Science*, 58 (8), 911 [1969]; J. Halebian и др., *J. Pharm. Science*, 64 (8), 1269-1288 [1975]).

Под полиморфной формой понимают все несольватированные формы кристаллической молекулы, а под псевдополиморфной формой понимают все сольватированные формы.

Методы анализа кристаллических форм являются следующими.

Термические свойства

Эти свойства определяют путем дифференциального калориметрического анализа (differential scanning calorimetry DSC) 2-5 мг исследуемого вещества взвешивают в не герметически закрытой алюминиевой капсуле. Анализ проводят при продувке азота, при температуре 25-350°C со скоростью повышения температуры 20°C/мин.

Инфракрасная спектроскопия (ИК)

Исследуемое вещество диспергируют в жидком парафиновом масле. Анализ проводят на инфракрасном спектрофотометре с Фурье-преобразованием (FTIR) при 4000-600 см⁻¹.

Дифракция рентгеновских лучей на образце в виде порошка (RX)

Исследуемое вещество распределяют в стеклянной ячейке для образца. Анализ проводят путем развертки от 2 до 38° (2 тета) с шагом 0,02° и по 1 с подсчета на шаг. Источником рентгеновских лучей является трубка Cuivre (45 кВ, 30 мА).

Заявитель обнаружил две новые кристаллические формы (форму А и форму В): форму А, которая является безводной, и форму В, которая является гидратированной. Кристаллическая форма А, кроме вышеуказанных преимуществ, обладает отсутствием гигроскопичности (см. приводимый ниже текст).

Следовательно, объектом изобретения является новая кристаллическая форма безводного (1S)-[1-альфа-(2S*,3R*)-9-альфа]-6,10-диоксо-N-(2-этокси-5-оксотетрагидро-3-фурил)-9-[[1-(1-изохинолил)карбонил]амино]октагидро-6Н-пиридазино[1,2-а][1,2]дiazепин-1-карбоксамида, которую называют формой А.

Эта форма А имеет следующие характеристики: кристаллическая система: триклинная;

a(Å): 8,02; b(Å): 9,21; c(Å): 17,70; альфа (степень кристалличности): 91,38; бета (степень кристалличности): 93,62; гамма (степень кри-

сталличности): 90,43; пространственная группа симметрии P1; Z2.

Другим объектом изобретения является новая кристаллическая форма гидратированного (1S)-[1-альфа-(2S*,3R*)-9-альфа]-6,10-диоксо-N-(2-этокси-5-оксотетрагидро-3-фуранил)-9-[[1-(1-изохинолил)карбонил]амино]октагидро-6Н-пиридазино[1,2-а][1,2]дiazепин-1-карбоксамида, которую называют формой В.

Форма А имеет следующие характеристики:

безводное соединение формулы (I), полученное одним из нижеуказанных способов, имеет особую кристаллическую форму (форма А);

физические характеристики представлены на фиг. 1А (DSC), 2А (ИК) и 3А (RX);

DSC: эндотерма плавления, начинающегося с температуры 168°C;

ИК (вазелиновое масло, см⁻¹) : 3253; 1789; 1702; 1681; 1644;

RX(d, Å): 17,73; 8,87; 8,11; 7,50; 7,17; 6,31; 6,09; 5,81.

Форма В имеет следующие характеристики:

гидратированное соединение формулы (I), полученное одним из нижеуказанных способов, имеет особую кристаллическую форму (форма В);

физические характеристики представлены на фигурах 1В (DSC), 2В (ИК) и 3В (RX);

DSC: эндотерма дегидратации между 50 и 110°C и между 110 и 130°C. Наблюдают эндотермичность плавления, начинающегося с температуры 162°C;

ИК (вазелиновое масло, см⁻¹) : 3569; 3447; 3322; 1788; 1682; 1660;

RX(d, Å): 11,34; 10,80; 10,06; 7,59; 7,16; 6,71; 6,41; 6,11; 5,44.

Следовательно, объектом изобретения является форма А, указанная выше, имеющая, по крайней мере, одну, предпочтительно все следующие характеристики:

а) эндотермичность плавления с температуры 168°C;

б) инфракрасный спектр, имеющий абсорбционные характеристики примерно (вазелиновое масло, см⁻¹) : 3253; 1789; 1702; 1681; 1644;

в) диаграмму дифракции рентгеновских лучей, характеристические межрешетчатые расстояния в которой равны (d, Å): 17,73; 8,87; 8,11; 7,50; 7,17; 6,31; 6,09; 5,81.

Более конкретно, объектом изобретения является указанная выше форма А, имеющая инфракрасный спектр, практически идентичный спектру, представленному на фиг. 2А, и диаграмму дифракции рентгеновских лучей, практически идентичную диаграмме, представленной на фиг. 3А.

Объектом изобретения является также указанная выше форма В, имеющая, по меньшей

мере одну, предпочтительно, все следующие характеристики:

а) эндотермичность дегидратации между 50 и 110°C и между 110 и 130°C, эндотермичность плавления, начинающегося с температуры 162°C.

б) инфракрасный спектр формы В, имеющий абсорбционные характеристики примерно (вазелиновое масло, см⁻¹): 3569; 3447; 3322; 1778; 1682; 1660;

в) диаграмму дифракции рентгеновских лучей формы В, характеристические межрешетчатые расстояния в которой равны (d, Å): 11,34; 10,80; 10,06; 7,59; 7,16; 6,71; 6,41; 6,11; 5,44.

Более конкретно, объектом изобретения является форма В, указанная выше, имеющая инфракрасный спектр, практически идентичный спектру, представленному на фиг. 2В, и диаграмму дифракции рентгеновских лучей, практически идентичную диаграмме, представленной на фиг. 3В.

Объектом изобретения является также способ получения формы А или В, заключающийся в том, что полученное согласно вышеописанному способу аморфное соединение формулы (I) растворяют в органическом растворителе или смеси этих растворителей, в частности, при комнатной температуре, затем осуществляют кристаллизацию с получением форм А или В.

Форму А предпочтительно получают путем кристаллизации из спирта или простого эфира, в частности, из диизопропилового эфира, бутанола или изопропанола.

Форму А получают также путем кристаллизации из смеси этих растворителей, в частности, из смеси этанола и диизопропилового эфира.

Форму В получают в более конкретном случае, путем кристаллизации из толуола.

Получение целевых форм А или В, в случае необходимости, может быть инициировано путем затравки раствора несколькими кристаллами, соответственно, формы А или В.

Выделение форм А или В осуществляют известными специалисту способами.

Кристаллические формы А или В соединения формулы (I) обладают такими же видами терапевтической активности, как и те, которые описаны для аморфного соединения формулы (I) в международных заявках 97/22169 и 95/35308.

Они обладают активностью, ингибирующей фермент конверсии 1-бета-интерлейкина (ICE), и пригодны, в частности, при лечении воспалительных, аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваний.

Следовательно, изобретение относится к применению кристаллических форм А или В, указанных выше, в качестве лекарственного средства.

Кристаллические формы А или В соединения формулы (I) могут быть использованы перорально, парентерально, локально, путем ингаляции или через имплантаты. Они могут выпускаться в форме простых или дражированных таблеток, желатиновых капсул, гранул, суппозиторий, вагинальных шариков, препаратов для инъекций, мазей, кремов, гелей, микросфер, имплантатов, пластырей, которые получают обычными способами.

Кристаллические формы А или В соединения формулы (I) могут быть смешаны с эксципиентами, разбавителями и любыми, известными специалисту наполнителями для получения фармацевтических композиций. В качестве примера эксципиентов, обычно используемых в этих фармацевтических композициях, можно назвать тальк, гуммиарабик, лактозу, крахмал, стеарат магния, масло какао, водные или неводные наполнители, жировые вещества животного или растительного происхождения, парафиновые производные, гликоли, различные смягчающие компоненты, диспергаторы или эмульгаторы, консерванты.

Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим в качестве действующего начала, по крайней мере, одну из кристаллических форм А или В соединения формулы (I), описанных выше, и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, разбавителей или носителей.

Предметом изобретения также является применение кристаллических форм А или В соединения формулы (I), таких, как указанные выше, для получения лекарственного средства, предназначенного для ингибирования активности фермента конверсии 1-бета-интерлейкина.

Нижеследующие примеры иллюстрируют изобретение, не ограничивая его объема.

Пример 1. Получение формы А путем кристаллизации из н-бутанола.

К 300 мг аморфного соединения формулы (I) (полученного по способу, описанному в международной заявке 97/22619) добавляют 1,5 мл н-бутанола и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч 15 мин. Наблюдают кристаллизацию продукта, который отфильтровывают под вакуумом и высушивают при температуре 20°C и давлении 4 мбар. Получают 160 мг безводного соединения формулы (I) (форма А).

Пример 2. Получение формы А путем кристаллизации из изопропанола.

К 300 мг аморфного соединения формулы (I) (полученного по способу, описанному в ме-

ждународной заявке 97/22619) добавляют 1,5 мл изопропанола и перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Наблюдают кристаллизацию продукта, который отфильтровывают под вакуумом и высушивают при температуре 20°C и давлении 4 мбар. Получают 166 мг безводного соединения формулы (I) (форма А).

Пример 3. Получение формы В путем кристаллизации из толуола.

К 300 мг аморфного соединения формулы (I) (полученного по способу, описанному в международной заявке 97/22619) добавляют 1,5 мл толуола и перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Наблюдают кристаллизацию продукта, который отфильтровывают под вакуумом и высушивают при температуре 20°C и давлении 4 мбар. Получают гидратированное соединение формулы (I) (форма В).

Пример 4. Получение формы А путем кристаллизации из смеси диизопропилового эфира и этанола.

К 11,9 г аморфного соединения формулы (I), в атмосфере азота и при перемешивании, добавляют 23,8 мл абсолютного этанола и суспензию нагревают при температуре 60°C $\pm$ 2°C для получения раствора. Охлаждают до температуры 40°C $\pm$ 2°C, вводят затравку для кристаллизации и выдерживают в течение 1 ч при этой температуре. Затем в течение 15 мин при температуре 40°C $\pm$ 2°C добавляют 119 мл диизопропилового эфира и выдерживают в течение 15 мин при этой температуре. Охлаждают за 15 мин до температуры 20°C $\pm$ 2°C, выдерживают в течение 1 ч в этих условиях, затем снова охлаждают за 15 мин до температуры 0°C $\pm$ 5°C и выдерживают в течение двух часов. Отфильтровывают под вакуумом, промывают диизопропиловым эфиром, высушивают при пониженном давлении при температуре 20°C в течение 12 ч и получают 11,3 г безводного соединения формулы (I) (форма А).

Кривая гигроскопичности (или изотерма сорбции воды)

Изотермы сорбции воды были получены с помощью прибора Dynamic Vapor Sorption DVS 1 (Surface Measurements System Ltd) при постоянной температуре и в более или менее гидратированной атмосфере азота. Степень относительной влажности (RH) атмосферы изменяли постепенно. Переход с одного уровня на следующий осуществляется тогда, когда масса анализируемого образца достигает постоянной величины.

RH (%)	Аморфная форма		Безводная форма А		Гидратированная форма В	
	Сорбция	Десорбция	Сорбция	Десорбция	Сорбция	Десорбция
0,0	0,00	-0,20	0,00	0,11	0,00	-0,11
12,0	0,67	1,48	0,03	0,12	1,41	1,42
21,0	0,97	2,09	0,05	0,14	2,36	2,33
32,0	1,29	2,58	0,07	0,19	3,23	3,14
43,0	1,60	2,94	0,09	0,21	3,88	3,75
51,0	1,83	3,19	0,11	0,22	4,26	4,13
57,0	2,03	3,35	0,13	0,21	4,53	4,40
66,0	2,37	3,61	0,14	0,21	4,92	4,75
75,0	2,90	3,90	0,14	0,21	5,27	5,08
80,0	3,71	4,12	0,16	0,21	5,45	5,30
90,0	5,11	4,94	0,14	0,19	5,93	5,96
96,0	5,93	5,93	0,06	0,06	6,86	6,86

В течение цикла сорбции форма А не является гигроскопичной (<0,2%). Негигроскопичность была подтверждена путем выдерживания образца в течение 7 дней в камере с относительной влажностью 96% (при температуре 32°C). Наблюдали абсорбцию воды, составляющую примерно 0,15%. Гидратная форма (форма В) более гигроскопична (7% воды) в тех же условиях. То же самое относится к аморфной форме.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма безводного (1S)-[1-альфа-(2S*,3R*)-9-альфа]-6,10-диоксо-N-(2-этокси-5-оксотетрагидро-3-фуранил)-9-[[1-изохинолил)карбонил]амино]октагидро-6Н-пиридазино[1,2-а][1,2]дiazепин-1-карбоксамида (форма А), представляющая собой триклинную кристаллическую систему и имеющая степень кристалличности альфа 91,38; бета 93,62; гамма 90,43 и пространственную группу симметрии P1; Z2.

2. Кристаллическая форма безводного (1S)-[1-альфа-(2S*,3R*)-9-альфа]-6,10-диоксо-N-(2-этокси-5-оксотетрагидро-3-фуранил)-9-[[1-изохинолил)карбонил]амино]октагидро-6Н-пиридазино[1,2-а][1,2]дiazепин-1-карбоксамида (форма А) по п.1, имеющая, по меньшей мере, одну из следующих характеристик:

а) эндотермичность плавления с температуры 168°C;

б) инфракрасный спектр, имеющий абсорбционные характеристики примерно (вазелиновое масло, см⁻¹): 3253; 1789; 1702; 1681; 1644;

в) диаграмму дифракции рентгеновских лучей, характеристические межрешетчатые расстояния в которой равны (d, Å): 17,73; 8,87; 8,11; 7,50; 7,17; 6,31; 6,09; 5,81.

3. Кристаллическая форма безводного (1S)-[1-альфа-(2S*,3R*)-9-альфа]-6,10-диоксо-N-(2-этокси-5-оксотетрагидро-3-фуранил)-9-[[1-изохинолил)карбонил]амино]октагидро-6Н-пиридазино[1,2-а][1,2]дiazепин-1-карбокса-

мида (форма А) по п.2, имеющая характеристики а), б) и в).

4. Кристаллическая форма безводного (1S)-[1-альфа-(2S*,3R*)-9-альфа]-6,10-диоксо-N-(2-этокси-5-оксотетрагидро-3-фуранил)-9-[[1-изохинолил)карбонил]амино]октагидро-6Н-пиридазино[1,2-а][1,2]дiazепин-1-карбоксамида (форма А) по п.2 или 3, имеющая инфракрасный спектр, практически идентичный спектру, представленному на фиг. 2А, и диаграмму дифракции рентгеновских лучей, практически идентичную диаграмме, представленной на фиг. 3А.

5. Кристаллическая форма гидратированного (1S)-[1-альфа-(2S*,3R*)-9-альфа]-6,10-диоксо-N-(2-этокси-5-оксотетрагидро-3-фуранил)-9-[[1-изохинолил)карбонил]амино]октагидро-6Н-пиридазино[1,2-а][1,2]дiazепин-1-карбоксамида (форма В), обладающая, по крайней мере, одной из следующих характеристик:

а) эндотермичность дегидратации между 50 и 110°C и между 110 и 130°C, эндотермичность плавления с температуры 162°C.

б) инфракрасный спектр формы В, имеющий абсорбционные характеристики примерно (вазелиновое масло, см⁻¹): 3569; 3447; 3322; 1778; 1682; 1660;

в) диаграмму дифракции рентгеновских лучей формы В, характеристические межрешетчатые расстояния в которой равны (d, Å): 11,34; 10,80; 10,06; 7,59; 7,16; 6,71; 6,41; 6,11; 5,44.

6. Кристаллическая форма гидратированного (1S)-[1-альфа-(2S*,3R*)-9-альфа]-6,10-диоксо-N-(2-этокси-5-оксотетрагидро-3-фуранил)-9-[[1-изохинолил)карбонил]амино]октагидро-6Н-пиридазино[1,2-а][1,2]дiazепин-1-карбоксамида (форма В) по п.5, имеющая характеристики а), б) и в).

7. Кристаллическая форма гидратированного (1S)-[1-альфа-(2S*,3R*)-9-альфа]-6,10-диоксо-N-(2-этокси-5-оксотетрагидро-3-фуранил)-9-[[1-изохинолил)карбонил]амино]октагидро-6Н-пиридазино[1,2-а][1,2]дiazепин-1-карбоксамида (форма В) по п.5 или 6, имеющая инфракрасный спектр, практически идентичный спектру, представленному на фиг. 2В, и диа-

грамму дифракции рентгеновских лучей, практически идентичную диаграмме, представленной на фиг. 3В.

8. Способ получения формы А или В, описанной по любому из пп.1-7, отличающийся тем, что аморфный (1S)-[1-альфа-(2S*,3R*)-9-альфа]-6,10-диоксо-N-(2-этокси-5-оксотетрагидро-3-фурил)-9-[[1-(1-изохинолил)карбонил]амино]октагидро-6Н-пиридазино [1,2-а][1,2]дiazепин-1-карбоксамид растворяют в соответствующем органическом растворителе или в смеси этих растворителей, в частности, при комнатной температуре и затем осуществляют кристаллизацию с получением формы А или В.

9. Способ получения формы А по п.8, отличающийся тем, что растворителем является простой эфир, в частности диизопропиловый эфир.

10. Способ получения формы А по п.8, отличающийся тем, что растворителем является спирт, в частности, н-бутанол или изопропанол.

11. Способ получения формы А по п.8, отличающийся тем, что кристаллизацию осуществ-

ляют из смеси спирта и простого эфира, в частности из смеси этанола и диизопропилового эфира.

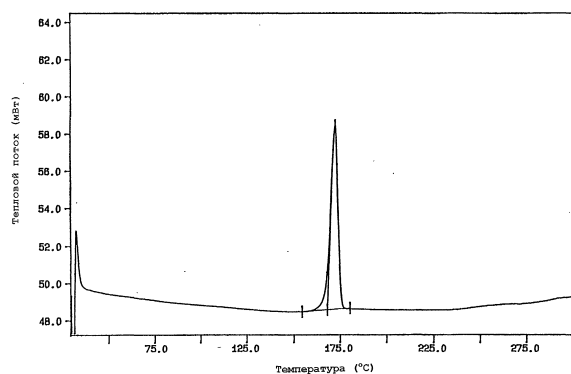
12. Способ получения формы В по п.8, отличающийся тем, что растворителем является толуол.

13. Применение кристаллической формы А, описанной в пп.1-4, в качестве лекарственного средства.

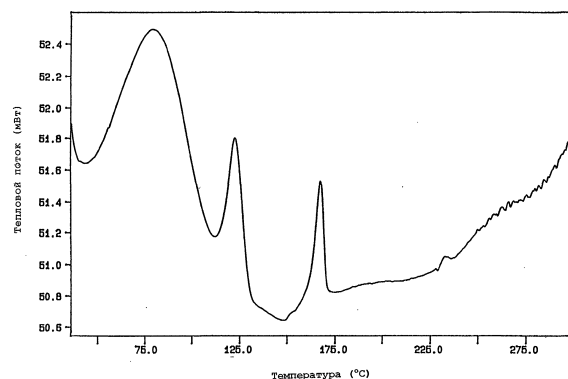
14. Применение кристаллической формы В, описанной в пп.5-7, в качестве лекарственного средства.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая, по меньшей мере, одно соединение по одному из пп.1-7 и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, разбавителей или носителей.

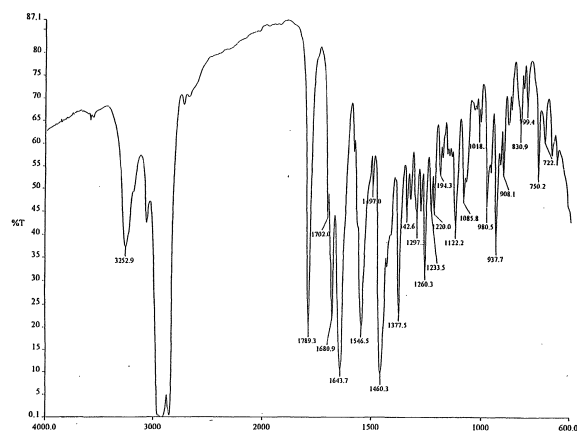
16. Применение кристаллической формы по любому из пп.1-7 для получения лекарственного средства, предназначенного для ингибирования активности фермента конверсии 1-бета-интерлейкина.



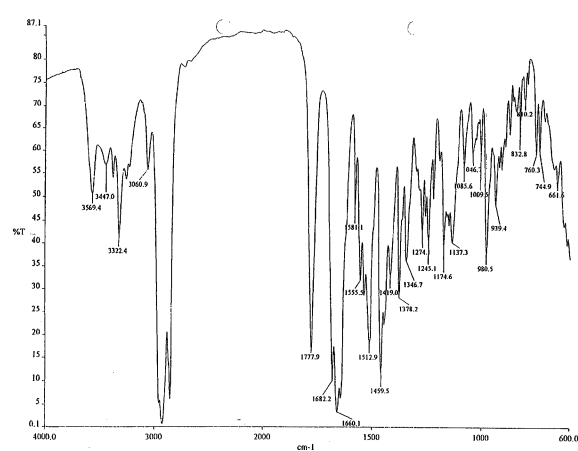
Фиг. 1А



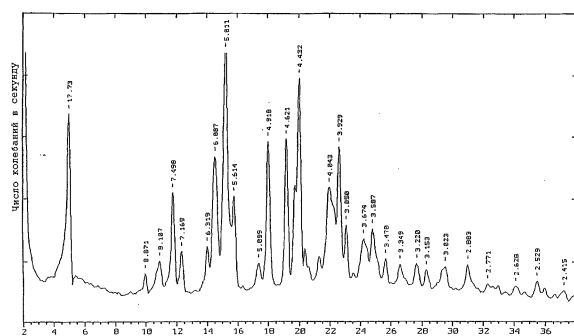
Фиг. 1В



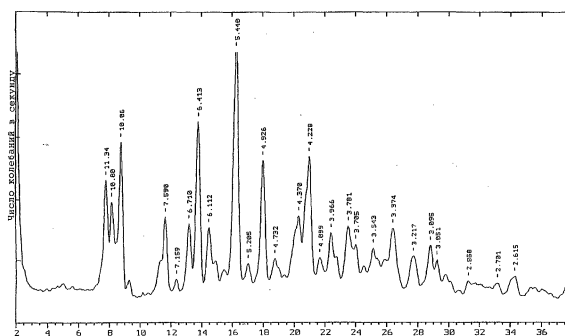
Фиг. 2А



Фиг. 2В



Фиг. 3А



Фиг. 3В

