

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202100048 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.29(51) Int. Cl. C07D 231/46 (2006.01)
A61K 31/4152 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2020.12.30

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА МОНОЭТАНОЛАМИН 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-ДИМЕТИЛФЕНИЛ)-1,5-ДИГИДРО-3-МЕТИЛ-5-ОКСО-4Н-ПИРАЗОЛ-4-ИЛИДЕН]ГИДРАЗИНО]-2'-ГИДРОКСИ-[1,1'-БИФЕНИЛ]-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

(96) 2020000150 (RU) 2020.12.30

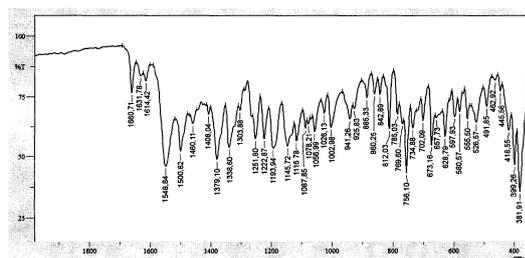
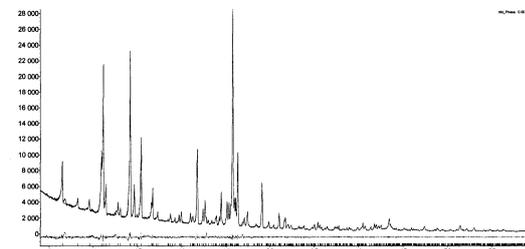
(72) Изобретатель:

(71) Заявитель:
ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "29
ФЕВРАЛЯ" (RU)Веретенников Евгений
Александрович, Егоров Сергей
Анатольевич, Цыпин Владимир
Георгиевич (RU)

(74) Представитель:

Кашина Н.И. (RU)

(57) Изобретение относится к применяемому в медицине улучшенному миметику тромбопоэтина (ТРО), представляющему собой моноэтанолламин 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты, в частности к его новой кристаллической форме, а также способу ее получения и применению. Кристаллическая форма В моноэтанолламина 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты, характеризующаяся дифрактограммой, изображенной на фиг. 1, в которой наблюдаются характерные пики при 6,5; 10,9; 11,1; 11,4; 14,2; 14,6; 15,4; 16,7; 21,7; 24,5; 25,8; 26,1; 26,3; 29,1 +(-)0,2° 2θ, а также характеризующейся спектром ИК, изображенным на фиг. 2. Способ получения кристаллической формы В моноэтанолламина 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты через реакцию диазотирования без выделения промежуточных продуктов, обработкой моноэтанолламиним в одном реакторе с последующей очисткой и кристаллизацией получаемого таким образом твердого вещества из диметилформамида и этилацетата. Технический результат состоит в разработке новой полиморфной формы моноэтанолламина 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты, обладающей повышенной стабильностью и меньшей токсичностью.



A1

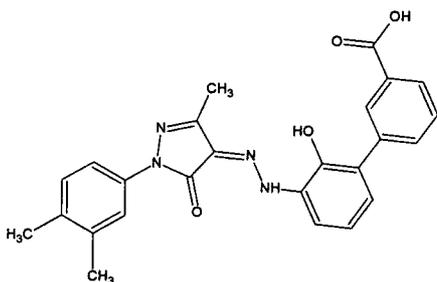
202100048

202100048

A1

Кристаллическая форма моноэтаноламин 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты

Изобретение относится к применяемому в медицине улучшенному миметику тромбопоэтина (ТРО), представляющему собой моноэтаноламин 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты, в частности, к его новой кристаллической форме, а также способу её получения и применению.

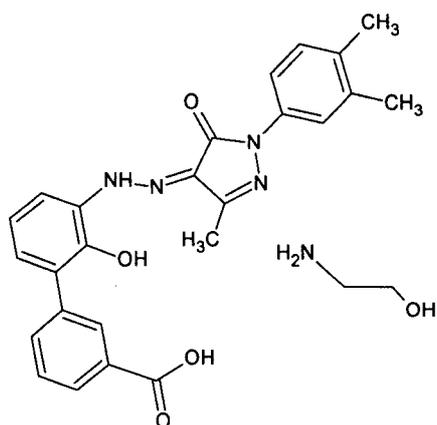


1

3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден] гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота (Соединение 1) представляет собой соединение, которое наряду с его фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами и сложными эфирами раскрыто и заявлено как применимое в качестве агониста рецептора ТРО, в частности, для усиления продуцирования тромбоцитов, а также для лечения тромбоцитопении (Заявка WO0189457, опубл. 07.03.2002).

Свободная кислота плохо растворима в воде (приблизительно 5 миллиграммов на миллилитр). Плохая растворимость негативно влияет на возможность получения из свободной кислоты фармацевтических лекарственных форм и снижает биологическую доступность соединения. В то время как свободная кислота в значительной степени применима в качестве агониста рецептора ТРО, особенно для усиления продуцирования тромбоцитов, а также при лечении тромбоцитопении, соли 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты обладают дополнительными преимуществами повышенной растворимости и биологической доступности.

Соединение данного изобретения моноэтаноламин 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты (Соединение 2)



2

применимо в качестве агониста рецептора ТРО, в частности, для продуцирования тромбоцитов и, особенно, для лечения тромбоцитопении. Указанная тромбоцитопения может быть обусловлена угнетением спинного мозга, вызванным химиотерапией или лучевой терапией, трансплантацией органа, трансплантантом костного мозга, стволовых клеток или печени, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, миелодиспластическими синдромами, апластической анемией или лейкемией, вирусной, грибковой, микробной или паразитарной инфекцией, дисфункцией печени, хирургическими операциями, а также лечением противовирусными средствами или антибиотиками.

Последнее время фармацевтической наукой уделяется большое внимание изучению различных полиморфных форм биологически активных соединений. Это связано прежде всего с двумя важными факторами: растворимостью в водных средах, а, следовательно, биодоступностью и выбором технологии производства фармацевтической композиции (технологичностью производства и стабильностью как в ходе производства, так и последующем хранении активной фармацевтической субстанции как таковой, так и в составе фармацевтической композиции).

Из уровня техники известно соединение бис-(моноэтаноламин) 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты. (Патент RU2284994, опубл. 10.10.2006), а также фармацевтическая композиция на основе указанной соли соединения, способ лечения тромбоцитопении у млекопитающего, способ усиления продуцирования тромбоцитов у млекопитающего и способы получения указанной фармацевтической композиции и указанной соли соединения.

Также известна фармацевтическая композиция в виде капсул или твердой лекарственной формы (таблетка) (Евразийская заявка ЕА200971018, опубл. 30.04.2010),

содержащая бис-(моноэтаноламин) 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразин]-2'-гидрокси-[1,1'-дифенил]-3-карбоновой кислоты, где данные лекарственные формы получают при использовании вспомогательных веществ, которые, по существу, не содержат координирующих металлов, и/или которые, по существу, не содержат восстановителей сахаров.

Кроме того, известен способ лечения тромбоцитопении у человека с помощью введения бис-(моноэтаноламин) 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты (Евразийский патент ЕА024557, опубл. 30.09.2016), где нагрузочная доза составляет количество, изменяющееся в интервале от приблизительно 50 до приблизительно 150 мг для введения от 2 до 4 раз в сутки в течение от 1 до 14 суток, или составляет количество, изменяющееся в интервале от приблизительно 200 до приблизительно 600 мг для введения один раз в сутки в течение от 1 до 14 суток, с последующим введением поддерживающей дозы соединения, где величина поддерживающей дозы вышеприведенной соли составляет приблизительно от 25 до приблизительно 150 мг в сутки в течение по меньшей мере двух дополнительных суток.

Также из уровня техники известные кристаллические моноэтаноламиновые соли 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты (Евразийский патент ЕА022756, опубл. 29.02.2016). Описанная форма Н характеризуется порошковой дифрактограммой, содержащей пики при 4,9, 6,9, 15,1 и 23,0 +(-) 0,2°2 θ , а также 9,9, 12,7, 24,0 и 27,1+(-) 0,2°2 θ .

Указанная форма была получена кристаллизацией бисэтаноламиновой соли 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты из растворителя выбранного из группы, состоящей из 1-бутанола или 1-пентанола. Кристаллизация включала себя получение раствора бисэтаноламиновой соли в 1-бутаноле или 1-пентаноле и осаждение кристаллической соли моноэтаноламина 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты. Кристаллическая соль формы Н затем выделялась из суспензии фильтрованием и сушилась при комнатной температуре.

Описанная форма Е характеризуется порошковой дифрактограммой, содержащей пики при 10,5, 13,4, 19,5 и 21,7 +(-) 0,2°2 θ , а также 8,3, 14,1, 18,3, 25,5 и 26,4+(-) 0,2°2 θ . Вышеуказанная форма была получена, способом включающим сушку аморфного бисэтаноламина 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-

4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты. Процесс сушки включал обработку бисэтаноламина в 2,2,2-трифторэтаноле в течение 7 дней с последующей обработкой воздухом в течение суток с получением формы Е моноэтаноламина 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты.

Недостатком известных форм моноэтаноламина 3'-[(2Z)-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты является относительно низкая стабильность при хранении.

Технической проблемой является необходимость разработки новой более стабильной полиморфной формы моноэтаноламина 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты при сохранении эффективности продуцирования тромбоцитов.

Технический результат состоит в разработке новой полиморфной формы моноэтаноламина 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты, обладающей повышенной стабильностью и меньшей токсичностью.

Технический результат достигается за счет получения новой неизвестной ранее полиморфной формы В моноэтаноламина 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты более стабильной при хранении.

Повышенная стабильность формы В моноэтаноламина 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты (Элтромбопага моноэтаноламина) подтверждена проведенными исследованиями свойств различных форм соединения 2 при температуре 40 °С и влажности 75% на протяжении продолжительного времени. При этом у каждого образца (форма В, форма Н и форма Е) измеряли параметры порошковой дифрактограммы в начале эксперимента, а также по истечении 7,5, 24, 46, 68, 91 и 137 суток. После чего оценивали соответствие образца первоначальным свойствам.

Таблица 1 Стабильность* различных форм Элтромбопага моноэтаноламина, оцененная по соответствию пиков порошковой дифрактограммы

Форма Элтромбопага	Соответствие образца первоначальным характеристикам при выдержке					
	7,5, суток	24, суток	46, суток	68, суток	91, суток	137, суток
форма Е	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Не соответствует	Не соответствует
форма Н	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Не соответствует	Не соответствует	Не соответствует
форма В	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует

*Соответствие порошковой дифрактограммы кристаллической формы в исходной точке (0 суток, 40 °С, влажность 75%) и точке контроля

Согласно результатам экспериментов, приведенным в таблице 1, наиболее стабильной является форма В, на втором месте по стабильности оказалась форма Е, а наименее стабильной оказалась форма Н.

Технический результат также достигается за счет разработки способа получения новой неизвестной ранее кристаллической формой В моноэтаноламина 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты, который состоит в проведении процесса в последовательных операциях без выделения промежуточных продуктов.

Заявляемый способ осуществляют следующим образом.

Синтез может быть проведен способом, включающим соединение минеральной кислоты, 3'-амино,2'-гидроксибифенил-(1,1'-бифенил)-3-карбоновой кислоты и нитрита натрия с получением первого раствора реакционной смеси, содержащей соответствующую соль диазония, а затем добавление к нему 2-(3,4-диметилфенил)-5-метил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-3-он с получением второго раствора. Первый раствор может быть охлажден до температуры от приблизительно 5 до приблизительно 0°C. Затем к реакционной смеси добавляют 2-(3,4-диметилфенил)-5-метил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-3-он с образованием второго раствора. Раствор может выдерживаться, например, с перемешиванием, приблизительно при комнатной температуре, в течение от приблизительно 10 мин до приблизительно 1 часа.

Затем второй раствор, включающий 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновую кислоту, может использоваться для получения моноэтаноламиновой формы В. Способ включает соединение второго раствора, спирта (например, метилового, этилового, изопропилового и подобных), и этаноламина с получением суспензии, из которой осаждается твердое вещество. Суспензия может выдерживаться, при перемешивании в течение приблизительно 1 часа. Затем необработанный моноэтаноламин 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты может быть выделен, например, при помощи фильтрования или центрифугирования полученного твердого вещества из суспензии с последующим переосаждением этилацетатом из диметилформамида с получением формы В.

Технический результат также достигается за счет фармацевтической композиции, применяемой в качестве миметика тромбопоэтина и содержащей кристаллическую форму В моноэтаноламина 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-

пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты и вспомогательные вещества при следующем содержании компонентов, мас. %:

Кристаллическая форма В моноэтаноламина 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты	18,22
Маннитол	15,00-20,27
Целлюлоза микрокристаллическая	50,68-55,95
Повидон К30	1,83-4,00
Карбоксиметилкрахмал натрия (Тип А)	4,00-8,00
Магния стеарат	0,5-1,0

Для пояснения сущности заявленного технического решения к описанию приложены следующие графики:

1. Дифрактограмма образца кристаллической формы В моноэтаноламина 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты была проиндицирована методом SVD в программе TOPAS, далее было произведено уточнение дифрактограммы методом Паули, положения большинства пиков отвечают найденной ячейке (Фиг. 1), значения параметров ячейки после уточнения методом Паули приведены в таблице 2.

Таблица 2 – значения параметров ячейки после уточнения методом Паули

Пр. группа	V, Å ³	a, Å	b, Å	c, Å	α, °	β, °	γ, °
P-1	1261.81(15)	8.6090(5)	11.1469(7)	14.7381(11)	104.304(5)	111.211(5)	76.637(4)

Съемка образцов проводилась на порошковом рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Advance Vario (медное излучение Cu Kα1 = 1.54060 Å) с Ge(111) монохроматором и позиционно-чувствительным детектором LynxEye, θ/2θ геометрия, интервал съемки 2.0°-60°, шаг 0.02° с вращением. Положения и интенсивности основных пиков исследованной фазы представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Положения и интенсивности основных пиков исследованной фазы

2θ, °	d, Å	Относительная интенсивность	2θ, °	d, Å	Относительная интенсивность
6.508	13.57154	18.80%	20.961	4.23471	4.40%
8.248	10.71058	4.80%	21.241	4.17957	3.30%
9.565	9.23871	5.50%	21.735	4.08569	34.50%
10.933	8.08606	28.90%	22.39	3.96763	6.60%
11.126	7.94615	68.00%	22.625	3.92694	11.00%
11.422	7.74058	13.40%	23.875	3.72399	3.90%
12.786	6.91813	6.20%	24.236	3.66944	3.70%
13.060	6.77343	4.00%	24.460	3.63628	14.70%
14.172	6.24442	76.80%	25.119	3.54233	10.70%

14.629	6.05023	15.30%	25.335	3.51264	10.20%
15.394	5.75142	36.10%	25.767	3.45469	100.00%
16.552	5.35139	7.80%	26.081	3.41382	12.80%
16.692	5.30679	14.60%	26.332	3.38186	33.80%
17.264	5.1324	3.80%	27.069	3.29142	4.00%
18.706	4.7398	3.90%	27.423	3.24976	6.90%
19.204	4.61805	2.00%	29.090	3.0672	20.80%
19.656	4.5128	3.50%	31.036	2.87916	7.10%
19.916	4.45442	5.10%			

2. ИК спектр образца кристаллической формы В моноэтаноламина 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты. ИК-спектры снимали на приборе Shimadzu IR Tracer-100 с использованием приставки НПВО (нарушенное полное внутреннее отражение). Перед началом работы производили съемку ИК-спектра фона. Кристаллическую форму В помещали на поверхность кристалла приставки НПВО, производили съемку ИК-спектра. Характеристические частоты полос поглощения представлены в Таблице 4

Таблица 4 Характеристические частоты полос поглощения кристаллической формы В

	Peak	Intensity	Corr. Intensity	Base (H)	Base (L)	Area	Corr. Area
1	381.91	35.73	28.32	391.55	360.69	1469.278	418.349
2	399.26	46.70	17.15	408.91	391.55	762.126	140.999
3	418.55	61.06	10.50	439.77	408.91	952.574	149.145
4	445.56	77.50	4.37	455.20	439.77	298.539	26.592
5	462.92	81.79	2.26	474.49	455.20	329.361	20.250
6	491.85	70.99	9.86	503.42	474.49	655.079	114.150
7	526.57	64.36	10.15	542.00	503.42	1124.984	170.941
8	555.50	65.79	8.81	565.14	547.78	503.707	69.525
9	580.57	68.75	6.56	588.29	572.86	427.635	46.732
10	597.93	66.70	9.31	605.65	588.29	509.913	90.302
11	628.79	58.24	12.92	638.44	615.29	773.467	114.594
12	657.73	66.22	1.48	661.58	638.44	749.750	16.964
13	673.16	54.64	19.33	682.80	661.58	729.431	165.487
14	702.09	65.05	10.46	707.88	682.80	677.130	97.594
15	734.88	62.02	8.50	742.59	723.31	649.951	77.674
16	756.10	43.30	24.59	765.74	742.59	975.726	243.847
17	769.60	63.68	3.71	779.24	765.74	447.595	26.868
18	785.03	67.74	8.56	798.53	779.24	457.138	52.668
19	812.03	61.59	23.31	831.32	798.53	755.121	253.385
20	842.89	76.00	6.85	850.61	831.32	377.206	48.523
21	860.25	76.17	7.38	869.90	850.61	382.554	65.257
22	885.33	74.55	8.86	902.69	869.90	645.443	98.666
23	925.83	69.99	3.89	931.62	902.69	688.571	20.114
24	941.26	65.63	7.74	966.34	931.62	996.222	113.878
25	1002.98	62.21	13.99	1014.56	966.34	1389.877	260.392
26	1026.13	68.10	6.55	1035.77	1014.56	595.633	59.850
27	1056.99	60.32	8.42	1064.71	1035.77	942.037	82.820
28	1078.21	63.57	2.14	1082.07	1072.42	340.899	11.127
29	1087.85	61.73	5.17	1097.50	1082.07	534.019	31.443
30	1116.78	56.57	8.98	1124.50	1097.50	1005.856	107.793
31	1145.72	54.20	14.18	1165.00	1124.50	1610.724	321.650
32	1193.94	53.37	17.65	1207.44	1165.00	1606.562	392.572

33	1222.87	57.29	15.77	1236.37	1207.44	994.176	209.816
34	1251.80	57.33	12.91	1261.45	1236.37	879.334	157.381
35	1265.30	66.63	3.64	1278.81	1261.45	468.606	22.812
36	1286.52	77.76	1.60	1290.38	1278.81	242.028	9.658
37	1303.88	69.31	4.16	1309.67	1290.38	513.713	28.278
38	1338.60	53.77	17.88	1352.10	1309.67	1597.941	392.488
39	1379.10	48.90	22.32	1400.32	1352.10	1887.628	502.384
40	1408.04	67.65	3.74	1413.82	1400.32	409.378	22.163
41	1417.68	71.36	0.63	1421.54	1413.82	218.670	2.558
42	1427.32	71.65	0.90	1433.11	1421.54	322.695	4.986
43	1442.75	69.54	1.06	1446.61	1433.11	395.514	8.113
44	1460.11	63.69	4.70	1469.76	1446.61	777.743	50.230
45	1500.62	52.11	14.72	1519.91	1477.47	1655.722	252.585
46	1548.84	46.03	28.83	1591.27	1519.91	2531.787	888.386
47	1614.42	81.52	4.83	1624.06	1600.92	355.073	45.999
48	1631.78	83.57	2.73	1647.21	1624.06	327.054	26.834
49	1660.71	76.60	14.59	1693.50	1647.21	481.844	139.352
50	2441.88	76.36	4.55	2565.33	2376.30	3961.354	473.637
51	2682.98	78.62	5.41	2841.15	2565.33	5157.585	769.411
52	2924.09	82.72	0.99	2937.59	2873.94	1032.063	21.432
53	2962.66	82.57	1.00	2983.88	2937.59	784.220	23.137
54	2999.31	83.13	0.30	3008.95	2983.88	417.819	3.683
55	3030.17	82.50	0.46	3043.67	3008.95	597.639	7.999
56	3055.24	82.08	0.96	3088.03	3043.67	751.546	9.995
57	3196.05	82.53	0.21	3207.62	3170.97	634.629	3.893

На фигуре 2 представлены характеристические частоты полос поглощения кристаллической формы В моноэтаноламина 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты.

Спектры ^1H -ЯМР регистрировали на приборе Bruker Avance III WB с рабочими частотами 400 МГц (^1H).

Навеску моноэтаноламина 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты 0,050 г растворяли в 2 мл ДМСО- d_6 .

^1H -ЯМР, δ , ppm: 8.20 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.50 (t, 2H), 7.08 (m, 2H), 6.96 (t, 1H), 3.60 (t, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.34 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

Спектры ^{13}C -ЯМР регистрировали на приборе Bruker Avance III WB с рабочими частотами 100 МГц (^{13}C).

Навеску моноэтаноламина 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты 0,050 г растворяли в 2 мл ДМСО- d_6 .

^{13}C -ЯМР, δ , ppm: 168.5, 139.1, 133.3, 130.5, 130.4, 130.3, 130.2, 130.0, 129.9, 129.8, 129.7, 128.6, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.8, 127.7, 126.7, 126.6, 119.0, 118.9, 115.1, 58.0, 41.7, 20.2, 19.3

Заявляемую кристаллическую форму В моноэтаноламина 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты получают следующим образом.

В реактор заливают раствор соляной кислоты. К раствору присыпают 3'-амино,2'-гидрокси-(1,1'-бифенил)-3-карбоновую кислоту. Реакционную массу нагревают до 55 °С и выдерживают до полного растворения. Полученный раствор охлаждают до 0 °С и дозируют раствор нитрита натрия при температуре не выше 5 °С. Через 1 час к полученному раствору добавляют 2-(3,4-диметилфенил)-5-метил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-3-он. По окончании дозировки, к реакционной массе добавляют этанол и натрий гидрокарбонат. Выпавший осадок отфильтровывают, а маточный раствор обрабатывают моноэтаноламином при температуре 60 °С. Через 1 час реакционную массу охлаждают. Соединение 2 отфильтровывают и снимают с фильтра. Полученный осадок растворяют в диметилформамиде, прибавляют к этилацетату, перемешивают 6 часов и фильтруют. Осадок на фильтре многократно промывают водой и сушат. Получают моноэтаноламин соединения 2 в виде кристаллической формы В.

Возможность осуществления предлагаемого изобретения иллюстрируются следующими примерами, но не ограничиваются ими:

Пример 1. Способ получения кристаллической формы В моноэтаноламина 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты.

В реактор заливали 7,3 л раствора соляной кислоты, полученного из 0,84 л 37 мас % соляной кислоты и 6,46 л воды. К раствору присыпали 787,50 г 3'-амино,2'-гидрокси-(1,1'-бифенил)-3-карбоновую кислоты. Реакционную массу нагревали до 55 °С и выдерживали до полного растворения. Полученный раствор охлаждали до 0 °С и дозировали раствор 3,95 л 6 мас % нитрита натрия при температуре не выше 5 °С. Через 1 час к полученному раствору дозировали 694,5 г 2-(3,4-диметилфенил)-5-метил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-3-он. По окончании дозировки, к реакционной массе добавляли 9 л этанола и 381,5 г натрия гидрокарбоната. Выпавший осадок отфильтровывали, а маточный раствор обрабатывали 0,067 л моноэтаноламина при температуре 60 °С. Через 1 час реакционную массу охлаждали. Соединение 2 отфильтровывали и снимали с фильтра. Полученный осадок растворяли в 2,50 л диметилформамида и прибавили к 8 л этилацетата, после чего перемешивали 6 часов и фильтровали. Осадок на фильтре многократно промывали водой и сушили. Получили 500 г моноэтаноламина соединения 2 в виде кристаллической формы В.

Пример 2. Состав фармацевтической композиции для производства готовой смеси для изготовления лекарственного средства.

Для приготовления 10000,00 г композиции, включающей в себя в качестве действующего вещества кристаллическую форму В моноэтаноламина 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты и вспомогательные вещества (таблица 5).

Таблица 5 – состав фармацевтической композиции

Наименование	Мас %*
- Кристаллическая форма В моноэтаноламина 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты	18,22
- Маннитол	17,50
- Целлюлоза микрокристаллическая	53,95
- Повидон К30	1,83
- Карбоксиметилкрахмал натрия (Тип А)	8,00
- Магния стеарат	0,50

*без учета влажности фармацевтической композиции, которая не превышает 1 % мас

Пример 3. Состав фармацевтической композиции для производства готовой смеси для изготовления лекарственного средства.

Для приготовления 10000,00 г композиции, включающей в себя в качестве действующего вещества кристаллическую форму В моноэтаноламина 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты и вспомогательные вещества (таблица 6).

Таблица 6 – состав фармацевтической композиции

Наименование	Мас %*
- Кристаллическая форма В моноэтаноламина 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты	18,22
- Маннитол	17,45
- Целлюлоза микрокристаллическая	53,33
- Повидон К30	4,00
- Карбоксиметилкрахмал натрия (Тип А)	4,00
- Магния стеарат	1,00

*без учета влажности фармацевтической композиции, которая не превышает 1 % мас

Пример 4. Состав фармацевтической композиции для производства готовой смеси для изготовления лекарственного средства.

Для приготовления 10000,00 г композиции, включающей в себя в качестве действующего вещества кристаллическую форму В моноэтаноламина 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты и вспомогательные вещества (таблица 7).

Таблица 7 – состав фармацевтической композиции

Наименование	Мас %*
- Кристаллическая форма В моноэтаноламина 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты	18,22
- Маннитол	20,27
- Целлюлоза микрокристаллическая	50,68

- Повидон К30	1,83
- Карбоксиметилкрахмал натрия (Тип А)	8,00
- Магния стеарат	1,00

*без учета влажности фармацевтической композиции, которая не превышает 1 % мас

Пример 5. Состав фармацевтической композиции для производства готовой смеси для изготовления лекарственного средства.

Для приготовления 10000,00 г композиции, включающей в себя в качестве действующего вещества кристаллическую форму В моноэтаноламина 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты и вспомогательные вещества (таблица 8).

Таблица 8 – состав фармацевтической композиции

Наименование	Мас %*
- Кристаллическая форма В моноэтаноламина 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты	18,22
- Маннитол	15,00
- Целлюлоза микрокристаллическая	55,95
- Повидон К30	1,83
- Карбоксиметилкрахмал натрия (Тип А)	8,00
- Магния стеарат	1,00

*без учета влажности фармацевтической композиции, которая не превышает 1 % мас

Пример 6. Получение готовой смеси для изготовления готового лекарственного средства на основе фармацевтической композиции.

Во влажный гранулятор с большим усилием сдвига и функцией просеивания последовательно загружают моноэтаноламин 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты, микрокристаллическую целлюлозу, маннитол и повидон (согласно примеру 2, 3, 4 или 5). Смесь перемешивают в течение 5 мин.

После смешения, производят увлажнение водой (15-18 % мас от массы полученной смеси), увлажненную смесь перемешивают в течение 3 мин. Протирают увлажненную смесь через сито и полученные гранулы сушат в сушильном шкафу до остаточной влажности не более 1.0 % мас.

Высушенные гранулы просеивают через сито, отбирая фракции размером 140 – 250 микрон.

Полученные гранулы смешивают с микрокристаллической целлюлозой и натрия карбоксиметилкрахмалом (согласно примеру 2, 3, 4 или 5) и перемешивают в течение 15-20 мин.

Полученные гранулы смешивают с магнием стеаратом в соответствующем смесителе в течение 3-5 минут с получением готовой смеси для изготовления готового лекарственного средства.

Пример 7.

Проверку токсичности композиции на основе заявляемой формы осуществляли следующим образом.

Проводили доклинические исследования токсикологической безопасности готового лекарственного средства (Исследуемый препарат), полученного с использованием готовой смеси по примеру 6, в сравнении с препаратом Револейд® (Препарат сравнения). Оба препарата представляли собой таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг. При этом по примеру 6 было получено 4 состава (согласно фарм. композициям по примерам 2, 3, 4 и 5). Испытуемые животные были разделены на 5 групп, которые представлены в таблице 9.

Таблица 9 – схема исследования токсикологической безопасности

Группа испытуемых животных		Препарат
№ группы	состав группы	
1	66 самцов и 66 самок белых лабораторных мышей (масса 20±2 г)	Исследуемый препарат (фарм. композиция по примеру 2)
2	66 самцов и 66 самок белых лабораторных мышей (масса 20±2 г)	Исследуемый препарат (фарм. композиция по примеру 3)
3	66 самцов и 66 самок белых лабораторных мышей (масса 20±2 г)	Исследуемый препарат (фарм. композиция по примеру 4)
4	66 самцов и 66 самок белых лабораторных мышей (масса 20±2 г)	Исследуемый препарат (фарм. композиция по примеру 5)
5	66 самцов и 66 самок белых лабораторных мышей (масса 20±2 г)	Препарат сравнения

При изучении острой токсичности мышам однократно внутривенно вводили Исследуемый препарат и препарат сравнения в дозах 1500, 2000, 2500, 3000, 3500 мг/кг веса.

Наблюдение за животными осуществляли в первые 8 часов непрерывно, далее каждые 8 часов на протяжении 2 недель.

На основании проведенных экспериментальных данных для препаратов рассчитана LD₅₀. LD₅₀ для группы 1 составила 4230 мг/кг, для группы 2 – 4236 мг/кг, для группы 3 – 4253 мг/кг, для группы 4 – 4245 мг/кг, для группы 5 - 3340 мг/кг.

Таким образом, LD₅₀ Исследуемого препарата составила в общем 4241 мг/кг, а Препарата сравнения - 3340 мг/кг.

Таким образом, Исследуемый препарат, произведенный из готовой смеси по примеру 6, является менее токсичным по отношению к Препарату сравнения.

Из вышеизложенного можно сделать вывод: заявляемая новая, неизвестная ранее, кристаллическая форма В моноэтанолamina 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты, способ ее получения, применения для приготовления фармацевтической композиции для применения в качестве агониста рецептора ТРО, в частности, для усиления продуцирования тромбоцитов является новой, а также удовлетворяет условиям патентоспособности «изобретательский уровень» и «промышленная применимость».

Формула изобретения

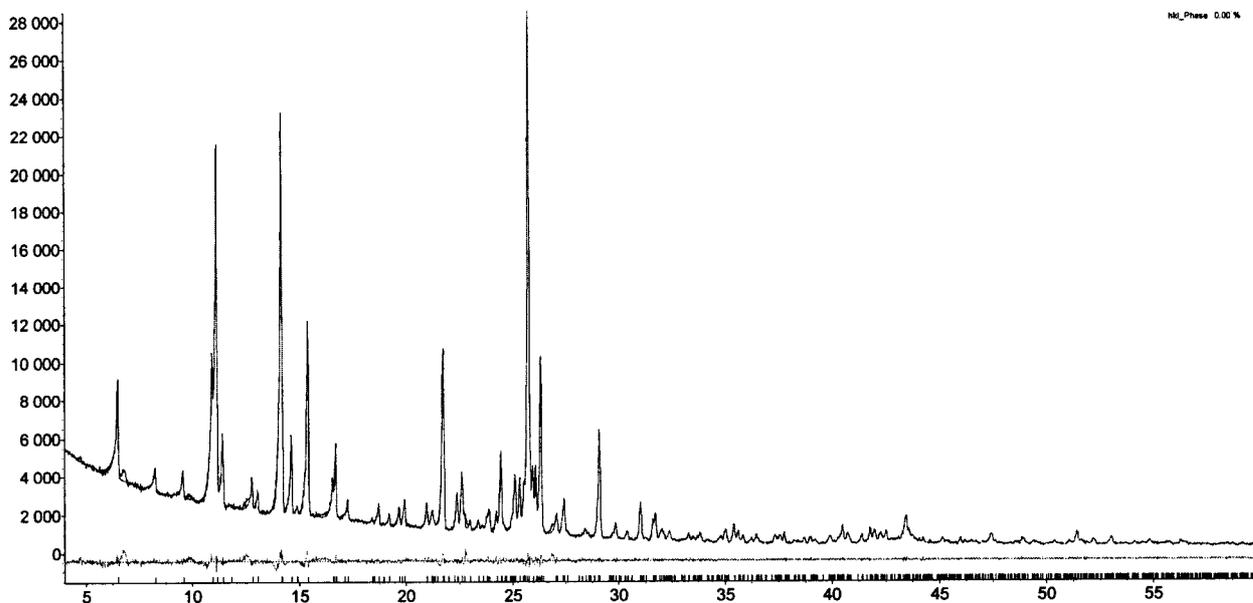
1. Кристаллическая форма В моноэтаноламина 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты характеризующаяся по меньшей мере одним из признаков (i-ii):

(i) на её порошковой рентгеновской дифрактограмме наблюдаются характерные пики при 6,5; 10,9; 11,1; 11,4; 14,2; 14,6; 15,4; 16,7; 21,7; 24,5; 25,8; 26,1; 26,3; 29,1 +(-)0,2° 2θ;

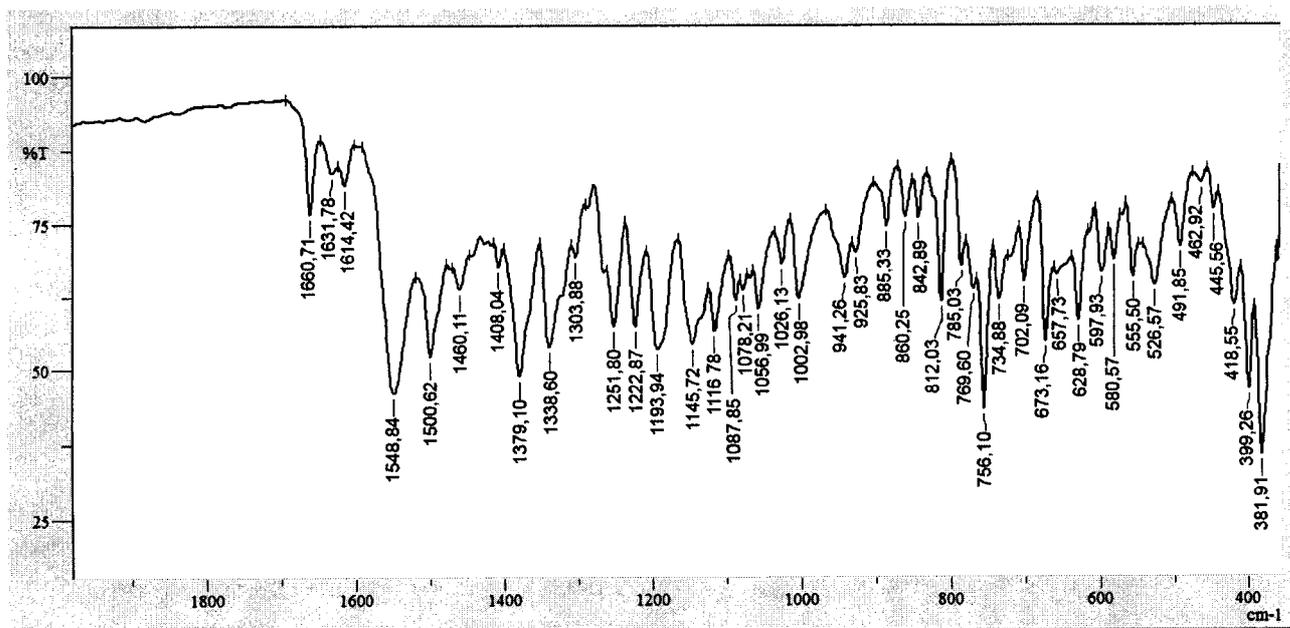
(ii) её ИК-спектр соответствует изображенному на фигуре 2.

2. Способ получения кристаллической формы В моноэтаноламина 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты через реакцию диазотирования без выделения промежуточных продуктов обработкой моноэтаноламином в одном реакторе с последующей очисткой и кристаллизацией получаемого, таким образом, твердого вещества из диметилформамида и этилацетата.

Кристаллическая форма В моноэтаноламин 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты



Фиг. 1



Фиг. 2

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202100048

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

C07D 231/46 (2006.01)
A61K 31/4152 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)
C07D 231/00, 231/46, A61K 31/00, 31/4152, A61P 7/00, 7/02

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
ЕРАТIS, Espacenet, USPTO, Reaxys, Google

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	EA 022756 B1 (ПЛИВА ХРВАТСКА Д.О.О.) 2010-04-01 формула, с. 17 – 19, примеры 1-23, 37 – 39, с.7 абзац 10	1, 2
Y	MINO R.CAIRA. Crystalline Polymorphism of Organic Compounds. TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, 1998, Vol.198, p.163-208 с.165-166	1, 2
Y	WO 0189457A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 2001-01-29 пар. «Scheme I – Scheme III»	2

последующие документы указаны в продолжении

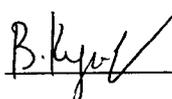
* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники
«D» - документ, приведенный в евразийской заявке
«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее
«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.
"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности
«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **12/05/2021**

Уполномоченное лицо:
Заместитель начальника Управления экспертизы
Начальник отдела химии и медицины



А.В. Чебан