

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

Zveřejněná podle §31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2013-1046

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **19.12.2013**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **01.07.2015**
(Věstník č. 26/2015)

(71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Jan Rymeš, Hradec Králové, CZ
Michal Zapadlo, Červený Kostelec, CZ
Ondřej Dammer, Hostivice, CZ

(74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttman
Patentová, známková a advokátní kancelář, Ing.
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Způsob přípravy bezvodé polymorfní formy
N-6 Dasatinibu**

(57) Anotace:
Předložené řešení se týká způsobu přípravy krystalické formy N-6 Dasatinibu, charakterizované následujícími reflexemi v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α : 6,8; 12,3; 13,2; 13,8; 16,7; 21,0; 24,3 a $24,8 \pm 0,2^\circ$ 2-theta, přičemž způsob spočívá v sušení solvátu dasatinibu ze skupiny ethanolový solvát, methanolový solvát a acetonitrilový solvát dasatinibu, nebo jejich směsi.

Způsob přípravy bezvodé polymorfní formy N-6 Dasatinibu

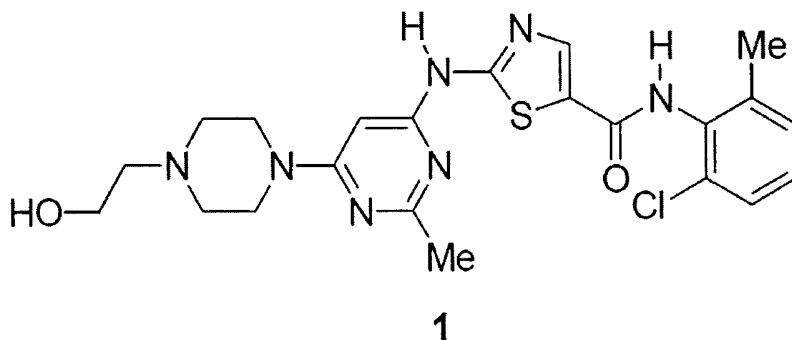
Oblast techniky

Vynález se týká nového způsobu přípravy polymorfní bezvodé formy N-6 Dasatinibu, chemicky: (N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-[[6-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-2-methyl-4-

- pyrimidinyl]amino]-5-thiazole carboxamide, CAS: 302962-49-8)), popsaný vzorcem (1) a jeho klíčových solvátů, umožňující vznik chemicky vysoce čisté formy N-6.

Dosavadní stav techniky

Léčba chronické myeloidní leukemie (CML) se během posledního desetiletí významně změnila. Velký zlom v terapii CML představoval objev imatinibu (Gleevec), inhibitoru BCR-ABL tyrozinkinázy. Nicméně i přes účinnost imatinibu stále zůstává skupina pacientů s CML, kteří jsou vůči léčbě imatinibem rezistentní nebo tuto léčbu netolerují. Právě u těchto nemocných může být indikována léčba dasatinibem (BMS-354825), inhibitorem BCR-ABL, Src a dalších kináz. Byl vyvinut firmou Bristol-Meyers Squibb (WO0062778A1, 2000) a prodáván pod obchodní značkou Sprycel.



V literatuře je popsáno velké množství polymorfních forem Dasatinibu označené jako: H1-7, BU-2, E2-1, N-6, T1H1-7 a T1E2-1. V patentu WO2005/077975 A2 je popsána příprava Dasatinib monohydrátu (H1-7) a butanolového solvát (BU-2). V dalším patentu (US2006/0004067A1) navazující na předchozí jsou popsány dva ethanolové solváty (E2-1, T1E2-1) a dále dvě bezvodé formy (N-6, T1H1-7). Velké množství příprav různých polymorfních forem je také popsáno v patentu TEVA WO 2009/053854 A2.

Podstata vynálezu

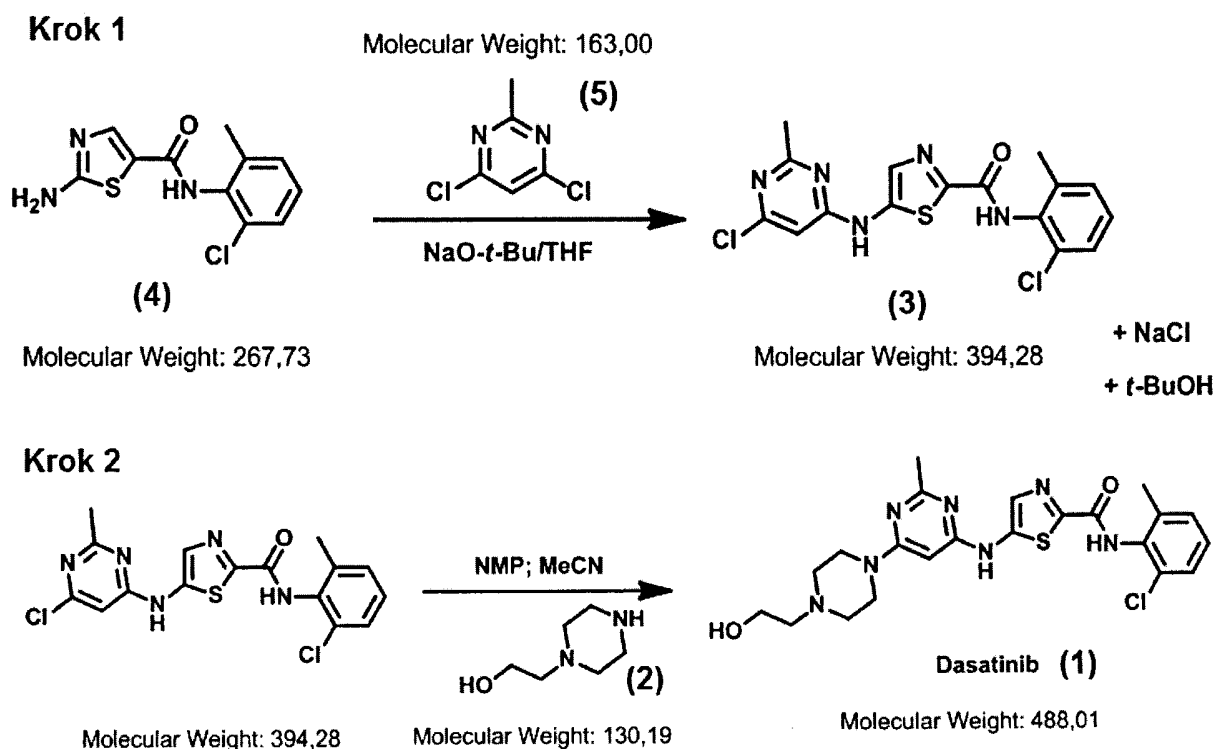
Předložený vynález se týká nového způsobu přípravy bezvodé formy N-6 zejména nového využití vybraných solvátových forem (MeOH, MeCN) a jejich směsí, které umožňují za zvýšené

teploty a vakua přeměnu na bezvodou formu N-6. Tento jev byl také pozorován za laboratorních podmínek pouze s menší rychlostí přeměny. Z hlediska průmyslového využití se jedná o velmi jednoduchý, robustní a relativně rychlý proces přípravy bezvodé formy N-6, jehož výroba byla reprodukovatelně otestována i v kilových množstvích.

Podrobný popis vynálezu

Příprava sloučeniny vzorce (1) se skládá z následujících přímých kroků 1 až 3 (Schéma 1).

Schéma 1: Syntéza Dasatinibu



V prvním kroku reaguje 2-amino-N-(2-chloro-6-methylphenyl)-thiazole-5-carboxamide (4) s 4,6-dichloro-2-methylpyrimidinem (5). Reakce se provádí v prostředí THF při teplotě 10-30°C. Jako báze je použit terc-butoxid sodný (NaOtBu). Reakce je ukončena během 1 h. Izolovaný výtěžek se pohyboval v rozmezí 80-83%. Dalším krokem je reakce (S_NAr) meziproductu (3) 2-(6-chloro-2-methylpyrimidin-4-ylamino)-N-(2-chloro-6-methylphenyl)thiazole-5-karboxamidu s 1-(2-hydroxyethyl)-piperazinem (2) v prostředí NMP. Reakce běží v rozmezí teplot 65° až 100°C. Jako antisolvent pro izolaci surového dasatinibu (1) je používán acetonitril. Po izolaci se surový produkt suší za vakua při teplotě 55-65°C. Je získán

NMP solvát s převahou dvou zbytkových rozpouštědel NMP s příměsí MeCN. Posledním krokem syntézy je krystalizace ze směsi rozpouštědel MeOH a MeCN při teplotě 55-62°C. Získaný izolovaný vlhký krystalovaný produkt vykazuje opět solvátovou strukturu odpovídající MeCN (obr. 2) nebo MeOH (obr. 3) solvátu. Jaký typ bude izolován, závisí na zvoleném postupu přípravy a poměru obou rozpouštědel (příklad 3+4). Krystalovaný vlhký produkt se dále suší za vakua při teplotě v rozmezí 55-65°C. Po 2-3 h sušení je získána očekávaná polymorfní forma N-6. Doba sušení závisí na zbytkové vlhkosti vzorku, typu sušárny, dosaženém vakuu a rychlosti záhřevu na konečnou teplotu sušení. Obvykle již po 1 h sušení při 55°C v lískové sušárně je většina výchozího MeCN/MeOH solvátu transformována na formu N-6 (obr. 4). Izolovaný výtěžek se pohyboval v rozmezí 73-77% (surový a krystalovaný produkt dasatinib). Celkový výtěžek syntézy byl poté v rozmezí 58-63%.

Dále bylo ověřeno, že polymorfní formu N-6 je možné za sníženého vakua a zvýšené teploty získat dosušením dalších solvátů jako EtOH, Aceton, IPA a jejich směsí. Rovněž monohydrát obsahující obzvláště jako zbytková rozpouštědla MeCN, MeOH je možné převést za sníženého tlaku a zvýšené teploty na formu N-6.

Popsaný proces představuje efektivní metodu přípravy dasatinibu vhodnou i pro větší měřítko. Postup podle schématu 1 umožňuje reprodukovatelně získat Dasatinib (1) vyznačující se chemickou čistotou vyšší než 99,8 %, s obsahy individuálních nečistot pod 0,1 % (dle UPLC).

Přehled obrázků

Obrázek 1 RTG práškový záznam polymorfní bezvodé formy N-6 dasatinibu

Obrázek 2 RTG práškový záznam MeCN solvátové formy Dasatinibu

Obrázek 3 RTG práškový záznam odpovídající MeOH solvátu Dasatinibu

Obrázek 4 Vývoj RTG práškových záznamů v průběhu přeměny MeCN solvátové formy na formu N-6 při sušení ve vakuu a teplotě 55°C (lísková sušárna).

Příklady provedení

Následující příklady slouží k podrobnější ilustraci způsobu výroby Dasatinibu polymorfní bezvodé formy N-6 podle předloženého vynálezu v průmyslovém měřítku.

Příklad 1

Příprava intermediátu (3) (2-(6-chloro-2-methylpyrimidin-4-ylamino)-N-(2-chloro-6-methylphenyl)thiazole-5-karboxamidu)

V chemickém reaktoru se suspenduje 2-amino-N-((2-chloro-6-methylphenyl)-thiazole-5-carboxamide (4) (3,750 kg) a 2,4-dichloro-2-methylpyrimidin (5) (2,889 kg) v 50,0 l THF. Míchá se do rozpuštění při 25-30°C. Vychladí se na teplotu 10°C a pod N₂ se přikapává předem připravený roztok NaOtBu 4,444 kg NaOt-Bu v 25,0 l THF. Roztok NaOt-Bu se přikape během 15-25 min pod N₂ (intenzivní míchání). Nakonec se dělička vypláchne 1,5 l THF. Během přikapávání se teplota RS udržuje mezi 15-30°C. Po ukončení dávkování se RS míchá 60 min při 20±2°C. Reakční směs se vychladí na 10-15°C, přikape se 12,5 l demi vody a míchá se 15 min. Vytemperuje se na 5°C a během ca 35-45 min se přikape zředěná 1.5 M HCl (2550 ml 35% HCl + 16,5 l demi vody). Množství roztoku HCl se volí tak, aby bylo dosaženo finální pH 4,0-6,5 (optimálně 5,0-5,5). Míchá se 15-20 min při 5-8°C (kontrola pH, dle potřeby se upraví). Přidá se 22,5 l acetonu a vyhřeje se na 40°C. Při uvedené teplotě se míchá 30 min. Poté se pozvolna ochladí na 10-15°C a míchá se 1,5 h. Vyloučený produkt se odstředí, promyje se teplou (40°C) směsí aceton/demi voda 1:1 1x5,0 l a poté vychlazeným acetonem 1x5,0 l. Suší se ve vakuové sušárně při 55-65°C/12h.

Výtěžek: 4610 g (83,5%), suma nečistot dle UPLC: 1.4%, ztráta sušením: 0,3 %

Příklad 2**Příprava surového dasatinibu (NMP solvát)**

V chemickém reaktoru se suspenduje Dasatinib intermediát (3), CAS: 302964-08-5 (4,500 kg) v 18,0 l NMP. Suspenze se vyhřeje na teplotu 67-68°C. Připraví se roztok HEPIP (7,313 kg HEPIP + 3,8 l NMP), který se během 5-10 min přikape do RS. Během přikapávání se teplota udržuje při 65±3°C. Po dokapání se míchá při 65°C/60 min. Poté se teplota zvýší na 100°C a míchá se 20 min. Reakce se provádí po celou dobu pod N₂ a zamezí se přístupu světla! Reakční směs se po ukončení reakce vychladí na 40-45°C a zfiltruje se. Filtr se promyje 1,0 l NMP. Do MeCN (113 l) vytemperovaného na 25-30°C se během 15-20 min přikape zfiltrovaná RS. Dále se při 25-30°C míchá 30 min. Vyhřeje se na 45-50°C a míchá se 0,5 h. Poté se pozvolna během 75-90 min vychladí na 10-15°C a míchá se 1,0-1,5 h. Vyloučený produkt se odstředí, promyje se vychlazeným (2-8°C) MeCN 2x6,0 l. Suší se ve vakuové sušárně při 60°C/12 h.

Výtěžek: 82%, suma nečistot dle UPLC: 0,2%, obsah zbytkových rozpouštědel: 30 000 ppm NMP, 17 000 ppm CH₃OH, RTG práškový záznam odpovídá NMP solvátu.

Příklad 3**Příprava krystalovaného dasatinibu - vlhký (MeCN solvát)**

Surový dasatinib (1,00 kg) se suspenduje v 10,5 l MeCN a 17,5 l MeOH. Suspenze se vyhřeje na 58-62°C. Míchá se 0,5 h. Poté se vychladí na 40-45°C a míchá se 1 h. Dochladí se na -5 až 0°C a míchá se 1,0-1,5 h. Vyloučený produkt se odstředí, promyje se vychlazeným MeCN 2x3,0 l. Krystalizace se provádí po celou dobu pod interní atmosférou N₂ a zamezí se přístupu světla! Suší se dle příkladu 5. RTG záznam vlhkého vzorku odpovídá MeCN solvátu. MeCN solvát je charakterizován reflexemi uvedenými v tabulce 1:

Tab. 1 MeCN solvát

poz. [°2Th.]	mezirovinná vzdálenost [Å]	rel. int. [%]
5,66	15,602	100,0
5,86	15,080	81,5
11,77	7,514	10,5
12,25	7,222	36,9
14,86	5,958	27,2
16,05	5,518	16,6
17,11	5,179	8,7
18,53	4,785	5,7
19,11	4,642	4,8
21,63	4,106	7,4

poz. [°2Th.]	mezirovinná vzdálenost [Å]	rel. int. [%]
22,13	4,013	12,0
22,97	3,869	7,3
24,67	3,606	13,0
25,34	3,511	15,5

Příklad 4

Příprava krystalovaného dasatinibu - vlhký (MeOH solvát)

Surový dasatinib (1,00 kg) se suspenduje v 5,0 l MeCN a 25 l MeOH. Suspenze se vyhřeje na 58-62°C. Míchá se 0,5 h. Poté se vychladí na 30-35°C a míchá se 1 h. Dochladí se na -5 až 0°C a míchá se 1,0-1,5 h. Vyloučený produkt se odstředí, promyje se vychlazeným MeCN 2x3,0 l. Krystalizace se provádí po celou dobu pod interní atmosférou N₂ a zamezí se přístupu světla! Suší se dle příkladu 6. RTG záznam vlhkého vzorku odpovídá MeOH solvátu a je charakterizován reflexemi uvedenými v tabulce 2:

Tab. 2 MeOH solvát

poz. [°2Th.]	mezirovinná vzdálenost [Å]	rel. int. [%]
7,36	11,994	74,4
12,20	7,252	21,5
13,43	6,585	19,7
14,58	6,069	36,7
16,39	5,404	100,0
16,99	5,215	15,1
19,02	4,662	17,8
19,44	4,562	13,0
20,86	4,256	5,3
21,95	4,047	11,6
24,54	3,624	45,0
25,44	3,498	28,6
30,94	2,888	9,9

Příklad 5

Příprava krystalovaného dasatinibu - suchý (bezvodá forma N-6)

Vlhký krystalovaný dasatinib (solvátová forma – MeCN, příklad 3) se suší ve vakuové liskové sušárně při 55-65°C/16 h s přísáváním N₂.

Výtěžek: 91% (ze surové API), suma nečistot dle UPLC: 0,11%, obsah zbytkových rozpouštědel pod 500 ppm, obsah vody dle KF 0,5%, RTG záznam suchého vzorku odpovídá čisté bezvodé formě N6.

Příklad 6

Příprava krystalovaného dasatinibu - suchý (bezvodá forma N-6)

Vlhký krystalovaný dasatinib (solvátová forma – MeOH, příklad 4) se suší ve vakuové míchané sušárně při 55-65°C/3,0 h s přísáváním N₂.

Výtěžek: 85% (ze surové API), suma nečistot dle UPLC: 0,13 %, obsah zbytkových rozpouštědel pod 1500 ppm, obsah vody dle KF 0,7%. RTG záznam suchého vzorku odpovídá čisté bezvodé formě N6.

Přehled analytických metod

Vzorky uvedené v předchozích příkladech byly charakterizovány metodou RTG práškové difrakce. Množství zbytkových rozpouštědel byla stanovována pomocí GC. Chemická čistota vzorků byla stanovována pomocí UPLC.

Měřicí parametry RTG práškové difrakce: Difraktogramy byly naměřeny na difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical, použité záření CuK α ($\lambda=1.542$ Å), excitační napětí: 45 kV, anodový proud: 40 mA, měřený rozsah: 2 - 40° 2 θ , velikost kroku: 0,01° 2 θ . Měření probíhalo na plochem práškovém vzorku, který byl umístěn na Si destičku nebo byly použity RTG držáky s kavitou o průměru 16 mm a výškou 2,4 mm (tzv. back-loading technika). Pro nastavení primární optiky byly použity programovatelné divergenční clonky s ozářenou plochou vzorku 10 mm, Sollerovy clonky 0,02 rad a protirozptylová clonka 1/4. Pro nastavení sekundární optiky byl použit detektor X'Celerator s maximálním otevřením detekční štěrby, Sollerovy clonky 0,02 rad a protirozptylová clonka 5,0 mm.

Metoda A: Sledují se tato rozpouštědla: methanol, ethanol, acetonitril

Stanovení těchto zbytkových rozpouštědel bylo provedeno metodou headspace plynové chromatografie na přístroji PerkinElmer Autosystem XL s FI detekcí za použití headspace autosampleru TurboMatrix 40

Chromatografické podmínky:

<i>Kapilární kolona:</i>	CP Sil 5 CB (30 m $\times$ 0,32 mm $\times$ 3,0 μ m) nebo ekvivalentní
<i>Teplotní program:</i>	40 °C - 3 min, gradient 20 °C /min na 160 °C - 2 min
<i>Nosný plyn:</i>	helium pro chromatografii R; 1,6 ml/min
<i>Injektor:</i>	splitovací průtok 4,0 ml/min, 165 °C
<i>Detektor:</i>	FID, 300 °C, Rozsah: 1, Attn: -3

Podmínky HS autosampleru:

<i>Teplota pece:</i>	110 °C
<i>Teplota jehly:</i>	115 °C
<i>Teplota transferline:</i>	120 °C

<i>Doba termostatování:</i>	30,0 min
<i>Doba tlakování:</i>	1,0 min
<i>Doba nástřiku:</i>	0,05 min
<i>Doba oplachu:</i>	0,2 min
<i>Tlak:</i>	21 psi
<i>GC cyklus:</i>	20 min

Příprava roztoků:

Základní roztok:

Methanol	100 mg
Ethanol	100 mg
Acetonitril	100 mg
Aceton	100 mg
Dichlormethan	100 mg

Tyto navážky se rozpustí v N,N-dimethylacetamidu a doplní tímto rozpouštědlem na 25,0 ml.

Referenční roztok: 2,5 ml základního roztoku se zředí N,N-dimethylacetamidem na 50,0 ml.

Referenční vzorek: 1,0 ml referenčního roztoku se odpipetuje do 20ml HS vialky a zavíčkuje se.

Slepý pokus (blank): 1,0 ml N,N-dimethylacetamidu se odpipetuje do 20ml HS vialky a zavíčkuje se.

Zkoušený vzorek: 20,0 mg zkoušené látky se naváží do 20ml HS vialky, přidá se 1,0 ml N,N-dimethylacetamidu a zavíčkuje se.

Test způsobilosti chromatografického systému:

- *opakovatelnost:* relativní směrodatná odchylka ploch píků daného zbytkového rozpouštědla - nejvýše 15,0 %, počítáno z pěti po sobě jdoucích nástřiků referenčního vzorku;
- *rozlišení:* nejméně 1,5 mezi píky jednotlivých zbytkových rozpouštědel v pátém nástřiku referenčního vzorku.

Vyhodnocení:

Obsah zbytkových rozpouštědel vyjádřený v % je vyhodnocen metodou vnějšího standardu podle vzorce:

$$x = \frac{A_x^{test} \cdot m_x^{ref}}{A_x^{ref} \cdot m_x^{test}} \times 0,2, \text{ kde}$$

A_x^{test} ...plocha píku jednotlivého zbytkového rozpouštědla na chromatogramu zkoušeného vzorku;

A_x^{ref} ...plocha píku jednotlivého zbytkového rozpouštědla na chromatogramu referenčního vzorku;

m_x^{ref} ...navážka jednotlivého zbytkového rozpouštědla v základním roztoku v mg;

m_x^{test} ...navážka zkoušeného vzorku v mg.

Metoda B: Sledují se 1-Methyl-2-pyrrolidinone (NMP)

Stanovení tohoto zbytkového rozpouštědla bylo provedeno metodou plynové chromatografie na přístroji Agilent 6890 s přímým nástřikem a FI detekcí.

Chromatografické podmínky:

<i>Kapilární kolona:</i>	Rtx-5 Amine (30 m × 0,53 mm × 3,0 μm) nebo ekvivalentní
<i>Teplotní program:</i>	115 °C - 0 min, gradient 15 °C /min na 235 °C - 0 min
<i>Nosný plyn:</i>	helium pro chromatografii R; 40 cm/s
<i>Injektor:</i>	splitovací poměr 1:2, 220 °C
<i>Nástřik:</i>	1 μl
<i>Detektor:</i>	FID, 290 °C

Příprava roztoků:

Základní roztok: 53,0 mg referenční látky N-methyl-2-pyrrolidonu a 150,0 mg referenční látky 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu se rozpustí v pyridinu v 10ml odměrné baňce a doplní se pyridinem po rysku.

Referenční roztok: 125 μl základního roztoku se zředí pyridinem na 25 ml.

Slepý vzorek (blank): 1,0 ml pyridinu se odpipetuje do 2ml GC vialky a zavíčkuje se.

Referenční vzorek: 1,0 ml referenčního roztoku se odpipetuje do 2ml GC vialky a zavíčkuje se.

Zkoušený vzorek: 50,0 mg zkoušené látky se rozpustí v 1 ml pyridinu ve 2ml GC vialce a zavíčkuje se.

Orientační retenční časy:

N-methyl-2-pyrrolidon	4,5 min.
1-(2-hydroxyethyl)piperazin	5,6 min.

Test způsobilosti chromatografického systému:

- *opakovatelnost*: relativní směrodatná odchylka ploch píků N-methyl-2-pyrrolidonu - nejvýše 15,0 %, počítáno z pěti po sobě jdoucích nástříků referenčního vzorku;
- *rozlišení*: nejméně 10 mezi píky N-methyl-2-pyrrolidonu a 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu v pátém nástříku referenčního vzorku.

Vyhodnocení:

Obsah N-methyl-2-pyrrolidonu vyjádřený v ppm je vyhodnocen metodou vnějšího standardu podle vzorce:

$$x = \frac{A_x^{test} \cdot m_x^{ref}}{A_x^{ref} \cdot m_x^{test}} \times 0,05, \text{ kde}$$

A_x^{test} ...plocha píku N-methyl-2-pyrrolidonu na chromatogramu zkoušeného vzorku;

A_x^{ref} ... plocha píku N-methyl-2-pyrrolidonu na chromatogramu referenčního vzorku;

m_x^{ref} ...navážka N-methyl-2-pyrrolidonu v základním roztoku v mg;

m_x^{test} ...navážka zkoušeného vzorku v mg

Metoda C: Sledují se nečistoty v produktuChromatografické podmínky:

Přístroj: UPLC/UHPLC s UV/VIS nebo PDA detektorem

Kolona:

Stacionární fáze: ACQUITY CSH Phenyl-Hexyl (1.7 μ m)

Velikost: l = 0.100 m, $\varnothing$ 3.0 mm

Teplota: 35 °C

Mobilní fáze A: Rozpustí se 1 ml HClO₄ R v 1000 ml vody R.

Mobilní fáze B: Acetonitril R1

Eluční gradient:

Čas [min]	Mobilní fáze A [% V/V]	Mobilní fáze B [% V/V]
0	90	10
10	50	50
11	50	50
12	90	10

Průtok: 0.5 ml/min

Detekce: UV 220 nm

Nástřík: 1.0 μ l

Teplota autosampleru: 15 °C

Doba analýzy: 12 min
Zpoždění dalšího nástřiku: 2 min

Orientační retenční čas: "Dasatinib" about **5.6 min**
Relativní retenční čas: (with reference to "Dasatinib")
 Impurity "DAS 4" RRT 0.72
 Impurity "DAS 6" RRT 0.93
 Impurity "DAS 1" RRT 0.97
 Impurity "DAS 3" RRT 1.07
 Impurity "DAS 5" RRT 1.82

Rozpouštědlo vzorku: Acetonitrile R1 / Water R 50/50 (V/V)

Test solution: Rozpustí se 15 mg vzorku ve 25 ml rozpouštědla vzorku, umístí se na 5 minut do ultrazvuku a po rozpuštění a ochlazení na laboratorní teplotu se doplní rozpouštědlem vzorku na 50.0 ml. **Vzorek musí být dobře chráněn před světlem!**

Vyhodnocení: Obsah jednotlivých nečistot se vyhodnotí metodou vnitřní normalizace:

Limity:

- Impurity DAS 1	NMT 0.15 %
- Impurity DAS 3	NMT 0.15 %
- Impurity DAS 4	NMT 0.15 %
- Impurity DAS 5	NMT 0.15 %
- Impurity DAS 6	NMT 0.15 %
- Any other impurity	NMT 0.10 %

Voda (2.5.32): Mikrostanovení: max. 2.0%, stanovení z 0.100 g.

19.12.13

PV 2013 - 1046

Nároky:

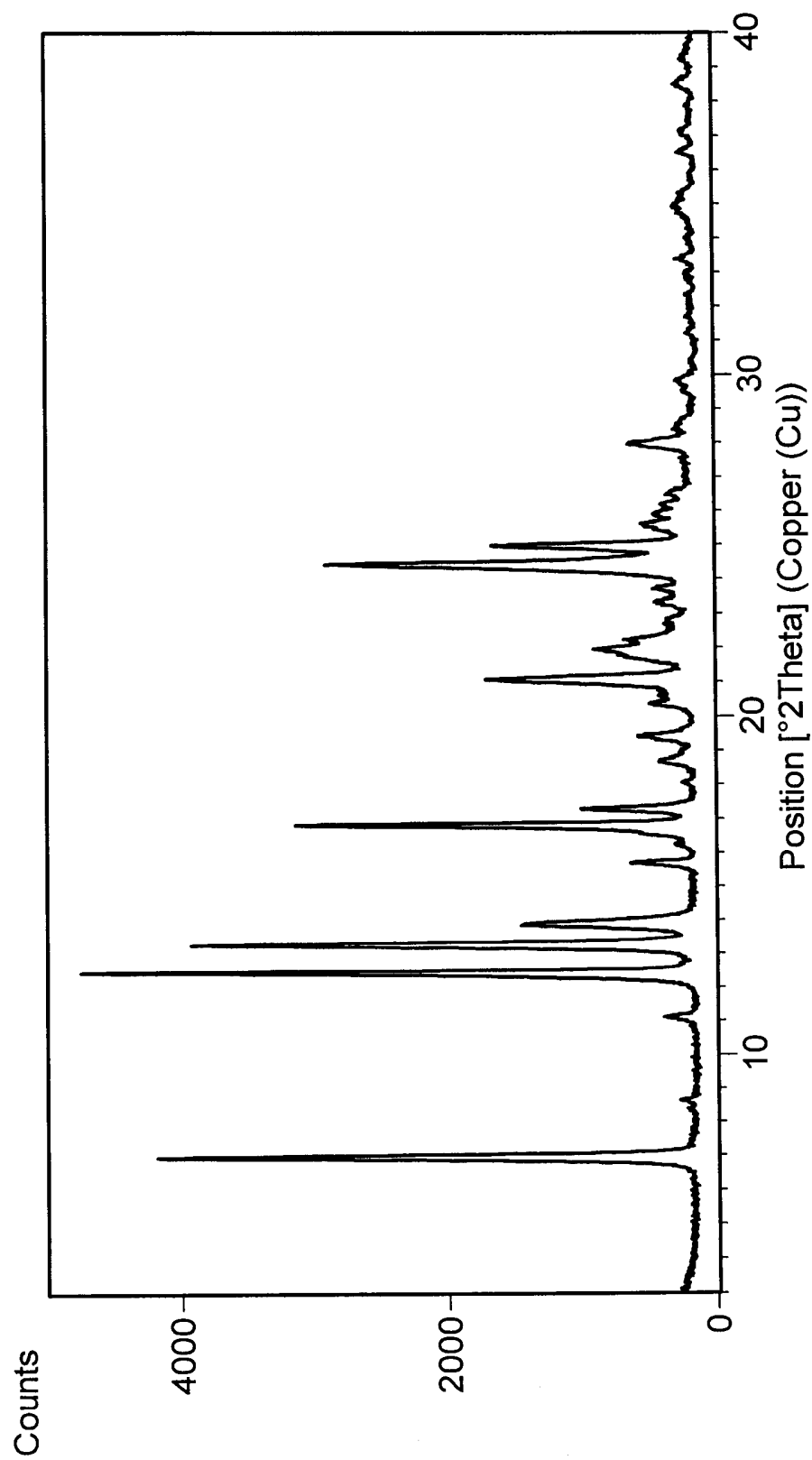
1. Způsob přípravy krystalické formy N-6 Dasatinibu, charakterizované následujícími reflexemi v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α : 6,8; 12,3; 13,2; 13,8; 16,7; 21,0; 24,3 a $24,8 \pm 0,2^\circ$ 2-theta, který spočívá v sušení solvátu dasatinibu ze skupiny ethanolový solvát, methanolový solvát a acetonitrilový solvát dasatinibu, nebo jejich směsi.
2. Způsob přípravy podle nároku 1, vyznačující se tím, že se sušení provádí za vakua při teplotě v rozmezí 55-65°C, po dobu alespoň 2 hodin.

19.12.13

PV 2013-1046

14

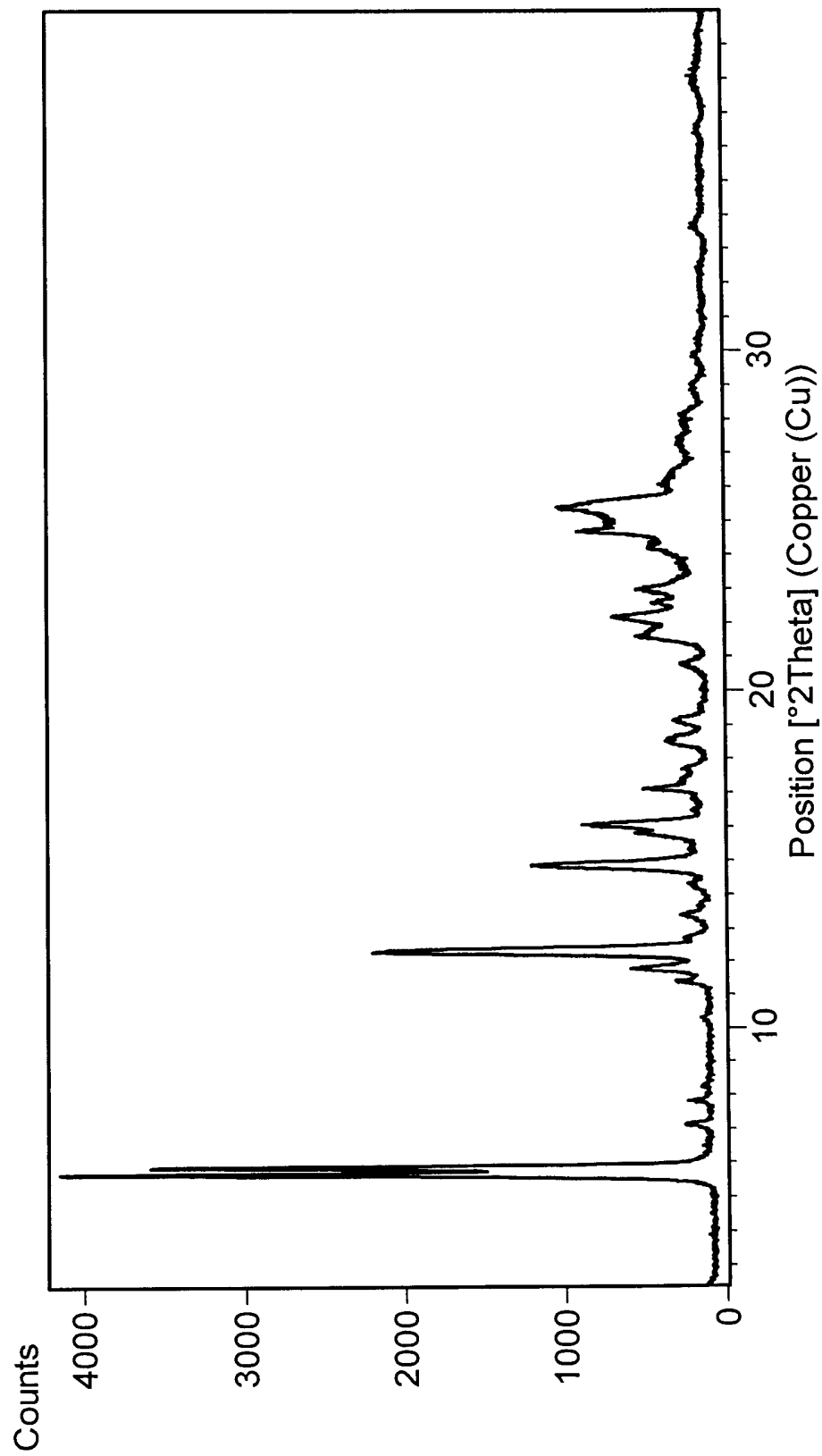
1/4



Obr. 1

19.12.13
PV 2013-1046₁₃

2/4



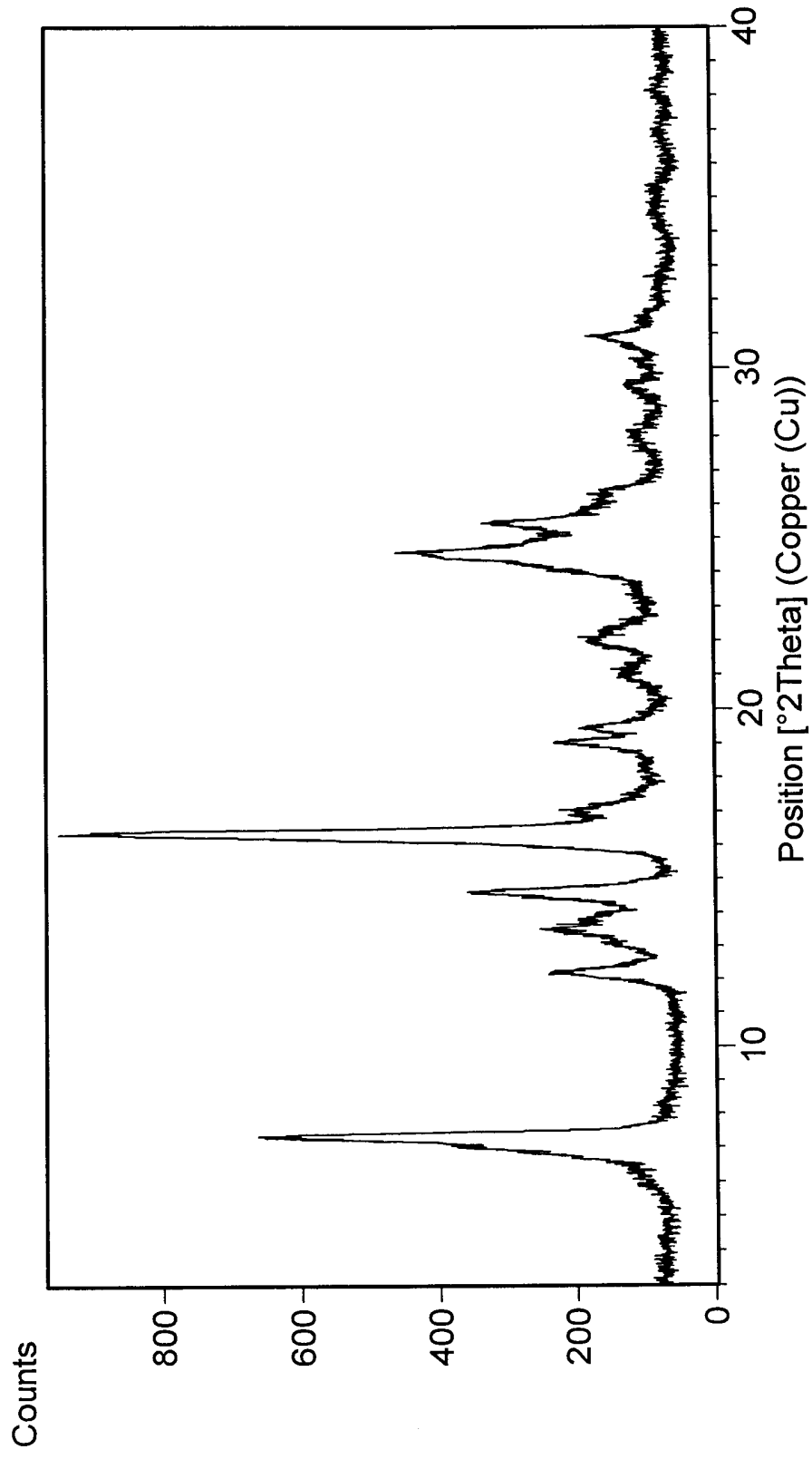
Obr. 2

19.12.13

PV 2013-1046

16

3/4

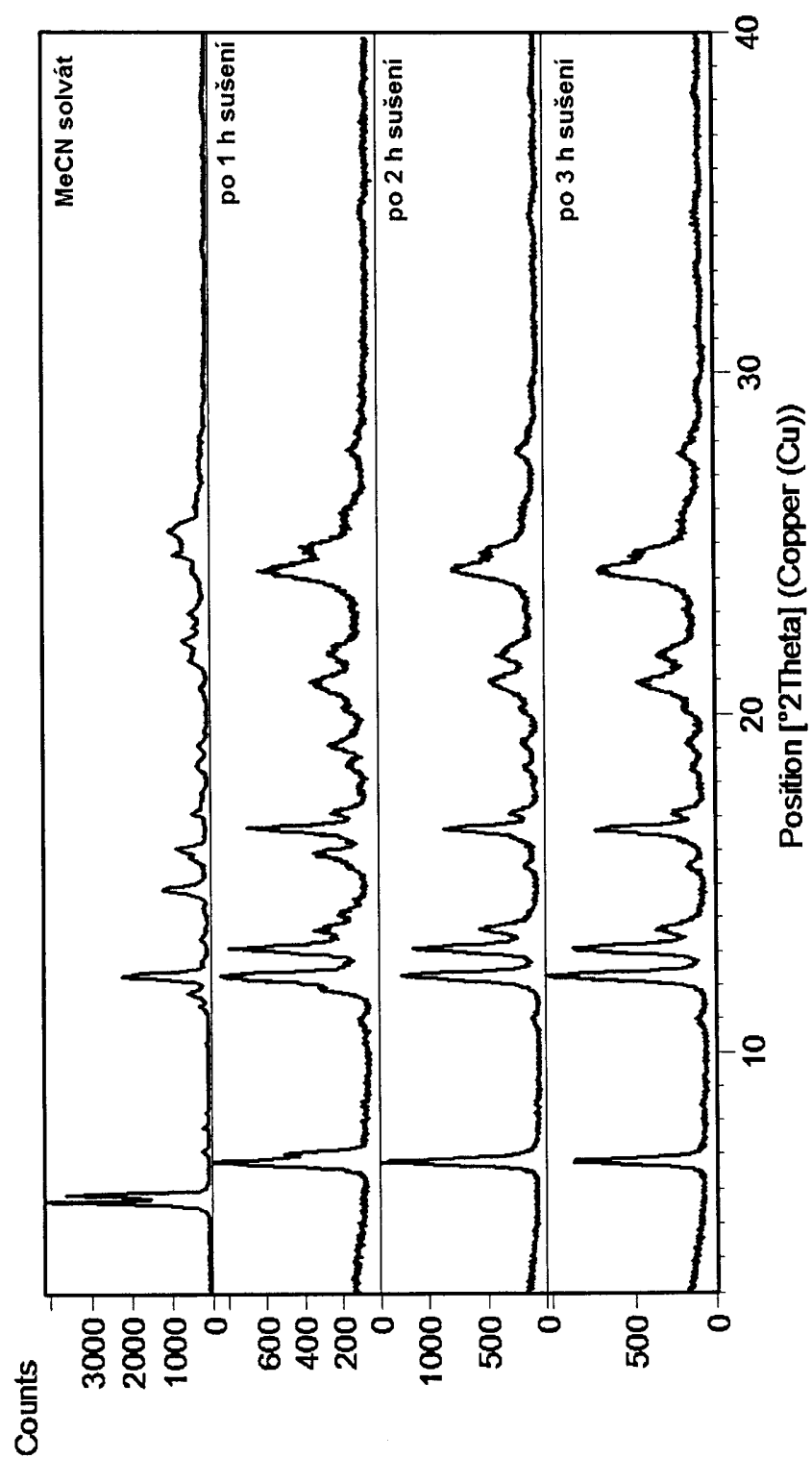


Obr. 3

19.12.13

PV 2013-1046 17

4/4



Obr. 4