

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 800378 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 800378

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D277/82

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **07.02.1980**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **07.02.1980**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.01.1981**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

09.02.1979 US 10,553

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Eli Lilly and Company, 307 East McCarty Street, Indianapolis, Ind. 46206, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Lappas, Lewis Christopher, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Lorenz, Leslie John, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 •Wikel, James Howard, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

N-2-(6- metoksi)bentsotiazolyyli-N'- fenyylurean uusi kiteinen muoto.

En ny kristallin form av N-2-(6- metoksi)bentsotiazolyl-N'-fenylurinämne.

Eli Lilly and Company, 307 East McCarty Street, Indianapolis,
Indiana, Yhdysvallat

N-2-(6-metoksi)bentsotiatsolyyli-N'-fenyyliurean uusi kiteinen
muoto - En ny kristallin form av N-2-(6-metoksi)bentsotiazolyl-N'-
fenylurinämne

N-2-(6-metoksi)bentsotiatsolyyli-N'-fenyyliureaa, yleisnimi
frentitsoli, kokeillaan parhaillaan kliinisesti immuunisuuden sää-
telijänä ennen kaikkea lupus erythematosus-sairauden hoitoon. Klii-
nisiä kokeita varten valmistetun lääke-erän varhaistutkimuksissa
havaittiin, että se sisälsi epäpuhtautena noin 1300 ppm 2-amino-6-
metoksibentsotiatsolia, joka on Amesin kokeen mukaan mutageeninen
yhdiste. Kliinisisissä kokeissa käytetty lääke oli anhydraatin muodos-
sa (muoto I) ja se oli valmistettu USA:n patenttijulkaisun 4 088 768
mukaisesti suorittamalla reaktio 2-amino-6-metoksibentsotiatsolin
ja fenyyli-isosyanaatin välillä ja uudelleenkiteyttämällä näin saatu
urea asetonista. Nämä kuitumaiset anhydraattikiteet (muoto I) sisäl-
tävät mutageenistä epäpuhtautta ja ovat kuohkeita, elektrostaattisia
ja vaikeita jauhaa tai laittaa kapseliin tai muihin annosmuotoihin.

Alalla tunnetaan myös frentitsolin anhydraattimuoto II, jonka

käytössä on samat vaikeudet kuin muodon I käytössä. USA:n patenttijulkaisussa 4 088 768 ei mainita monohydraatteja.

Tämä keksintö sisältää uuden kiteisen frentitsolimudon, joka on käytännöllisesti vapaa mutageenisistä epäpuhtauksista, ja jolla on pienempi tilavuuspaino, ja joka on vähemmän elektrostaattinen ja juoksevämpi kuin ennestään tunnettu kidemuoto.

Tämän keksinnön mukaisesti voidaan valmistaa N-2-(6-metoksi)-bentsotiatsolyyli-N'-fenyyliurean (frentitsolin) farmaseuttisesti hyväksyttävää monohydraattia (muoto III), jolla on seuraava jauheen röntgenkaavio, kun käytetään kuparisäteilyä $\lambda = 1,5418$ ja d on tasojen välimatka ja I/I_1 on suhteellinen intensiteetti

<u>d-arvo (Å)</u>	<u>I/I_1</u>
15,63	74
6,41	29
6,02	60
5,21	10
5,02	7
4,71	12
4,15	21
4,04	3
3,77	10
3,54	40
3,39	100
3,15	3
2,95	2
2,68	9
2,25	7
2,15	2
2,11	2
1,79	2
1,76	2

Val. 3.1 siten, että saatetaan N-2-(6-metoksi)bentsotiatsolyyli-N'-fenyyliurea (muoto I) reagoimaan veden kanssa, orgaanisen liuottimen läsnäollessa. Muoto I tulee liuottaa orgaaniseen liuottimeen kuten tetrahydrofuraaniin (THF), asetoniin tai polyetyleeniglykoliin. On havaittu, että muodon I pelkkä sekoittaminen veden kanssa 18 tuntia ei oleellisesti tuota muotoa III. Nyt kuvatulla menetelmällä on läsnä vähintään 6 % monohydraattia (muoto III) kun taas sekoittamalla veden kanssa

muodostui prosentuaalisesti huomattavasti vähemmän vettä ja röntgen-diffraktioanalyysi osoitti ettei muotoa III ollut muodostunut. Kiteistä monohydraattia ei näin ollen muodostu pelkästään sekoittamalla muotoa I veteen.

Muoto III valmistetaan muodosta I siten, että muoto I liuotetaan sopivaan liuottimeen, kuten tetrahydrofuraaniin, ja lisätään vettä. Muuntaminen voidaan suorittaa huoneenlämpötilassa.

Monohydraatti (muoto III) on käytännöllisesti katsoen vapaa mutageenisesta 2-amino-6-metoksibentsotiatsolistä (8 ppm).

Monohydraatin (muoto III) valmistusta valaistaan seuraavilla esimerkeillä.

Esimerkki 1

2 g N-2-(6-metoksi)bentsotiatsolyyli-N'-fenyyliureaa (frentitsoli) (muoto I) liuotetaan 40 ml:aan tetrahydrofuraania (THF) huoneenlämpötilassa samalla sekoittaen. 120 ml vettä lisätään samalla voimakkaasti sekoittaen. Frentitsolimono-hydraatti (muoto III) kiteytyy liuoksesta ja suodatetaan talteen.

Esimerkki 2

51 g frentitsolia (muoto I) suspendoitiin 1 litraan tetrahydrofuraania 5 litran 3-kaulaisessa Morton-kolvissa, joka oli varustettu sekoittajalla, jäähdyttäjällä ja tiputussuppilolla. Suspensio kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan, jossa sitä pidettiin 1 minuutti niin, että frentitsoli liukeni täydellisesti. 3 l vettä lisättiin nopeasti sekoittaen samalla voimakkaasti. Kun seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia, frentitsolimono-hydraatti (muoto III) kiteytyi. Liuos suodatettiin (30°C) ja sakkakakku pestiin eetterillä. Kun kiteet kuivatettiin ilmassa, saatiin 51,6 g tuotetta.

Edellä valmistettu kiteinen frentitsolimono-hydraatti sisältää 7-10 ppm 2-amino-6-metoksibentsotiatsolia, mikä on huomattavasti vähemmän kuin muodon I anhydraattikiteiden sisältämä 1300 ppm.

Patenttivaatimus

1. Menetelmä, jolla voidaan valmistaa N-2-(6-metoksi)bentsotiatsolyyli-N'-fenyyliurean farmaseuttisesti hyväksyttävää kiteistä monohydraattimuotoa (muoto III), jolla on seuraava jauheen röntgenkaavio, kun käytetään kuparisäteilyä, $\lambda = 1,5418$, ja d on tasojen välimatka ja I/I_1 on suhteellinen intensiteetti

<u>d-arvo (Å)</u>	<u>I/I_1</u>
15,63	74
6,41	29
6,02	60
5,21	10
5,02	7
4,71	12
4,15	21
4,04	3
3,77	10
3,54	40
3,39	100
3,15	3
2,95	2
2,68	9
2,25	7
2,15	2
2,11	2
1,79	2
1,76	2

t u n n e t t u siitä, että saatetaan N-2-(6-metoksi)bentsotiatsolyyli-N'-fenyyliurea (muoto I) reagoimaan veden kanssa, orgaanisen liuottimen läsnäollessa.

Esteri TAF

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av farmaceutiskt godtagbar kristallin monohydratform (form III) av N-2-(6-metoxi)-bensotiazolyl-N'-fenylurea med nedanstående röntgendiffraktionsmönster som pulver under användande av kopparbestrålnin,

$\lambda = 1,5418$, varvid d betecknar avstånden mellan planen och I/I_1 relativa intensiteterna

<u>d-värde (Å)</u>	<u>I/I_1</u>
15,63	74
6,41	29
6,02	60
5,21	10
5,02	7
4,71	12
4,15	21
4,04	3
3,77	10
3,54	40
3,39	100
3,15	3
2,95	2
2,68	9
2,25	7
2,15	2
2,11	2
1,79	2
1,76	2

k ä n n e t e c k n a t därav, att man reagerar N-2-(6-metoxi)-bentsotiazolyl-N'-fenylurea (form I) med vatten, i närvaro av ett organiskt lösningsmedel.