



(19) **UA** (11) **46 723** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 309/28 A, A 61K 31/351**
B

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 96062328, 15.12.1994
(24) Дата начала действия патента: 17.06.2002
(30) Приоритет: 17.12.1993 GB 9325841.6
(46) Дата публикации: 15.06.2002
(86) Заявка РСТ:
РСТ/EP94/04154, 19941215

(72) Изобретатель:
УИЛЬЯМСОН Кристофер, GB,
УАЙТ Уильям Джеймс, GB,
ПАТЕЛЬ Випулкумар, GB
(73) Патентовладелец:
БИОТА САЙЕНТИФИК МЕНЕДЖМЕНТ ПТИ
ЛТД, AU

(54) 5-АЦЕТАМИДО-2,3,4,5-ТЕТРАДЕОКСИ-4-ГУАНИДИНО-D-глицеро-D-галактонон-2-енопира-нозоновая
КИСЛОТА В КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ФОРМЕ, СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ, АНТИВИРУСНАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:
5-Ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-
D-глицеро-D-галактонон-2-енопиранозоновая
кислота в кристаллической форме, способ ее
получения, включающий кристаллизацию
5-ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-гл
ицеро-D-галактонон-2-енопиранозоновой кислоты
из водного раствора, фармацевтическая
композиция, обладающая действием
противовирусного агента, и способ ее получения в
виде водного раствора или суспензии, который

включает растворение в воде кристаллической
5-ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-гл
ицеро-D-галактонон-2-енопиранозоновой кислоты.

Официальный бюлетень "Промышленная
собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные
модели, топографии интегральных микросхем",
2002, N 6, 15.06.2002. Государственный
департамент интеллектуальной собственности
Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **46 723** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07D 309/28 A, A 61K 31/351**
B

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 96062328, 15.12.1994

(24) Effective date for property rights: 17.06.2002

(30) Priority: 17.12.1993 GB 9325841.6

(46) Publication date: 15.06.2002

(86) PCT application:
PCT/EP94/04154, 19941215

(72) Inventor:

Williamson Christopher, GB,
White William James, GB,
Patel Vipulkumar, GB

(73) Proprietor:

BIOTA SIENTIFIC MANAGEMENT PTI LTD, AU

(54)

5-ACETAMIDO-2,3,4,5-TETRADEOXY-4-GUANIDINO-D-GLYCERO-D-GALACTO-NON-2-ENOPYRANOSONIC ACID IN CRYSTALLINE FORM, METHOD OF PRODUCING THEREOF, ANTIVIRAL PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND METHOD OF PRODUCING THEREOF

(57) Abstract:

Acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-gly
cero-D-galacto-non-2-enopyranosonic acid in
crystalline form, particularly in the form of a
hydrate which exists as crystals having a low
aspect ratio, or in the form of a hydrate which
exists as crystals having a high aspect ratio.

Official bulletin "Industrial property". Book
1 "Inventions, utility models, topographies of
integrated circuits", 2002, N 6, 15.06.2002.
State Department of Intellectual Property of the
Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **46 723** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 309/28 A, A 61K 31/351**
B

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
96062328, 15.12.1994

(24) Дата набуття чинності: 17.06.2002

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 17.12.1993 GB 9325841.6

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (декларційного патенту): 15.06.2002

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
РСТ/ЕР94/04154, 19941215

(72) Винахідник(и):
УІЛЬЯМСОН Крістофер , GB,
УАЙТ Уільям Джеймс, GB,
ПАТЕЛЬ Віпкулумар , GB

(73) Власник(и):
БІОТА САЙЄНТІФІК МЕНЕДЖМЕНТ ПТІ ЛТД,
AU

(54)

5-АЦЕТАМІДО-2,3,4,5-ТЕТРАДЕОКСИ-4-ГУАНІДИНО-D-ГЛІЦЕРО-D-ГАЛАКТОНОН-2-ЕНОПІРАНОЗООНОВА КИСЛОТА У КРИСТАЛІЧНІЙ ФОРМІ, СПОСІБ ЇЇ ОТРИМАННЯ, АНТИВІРУСНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ І СПОСІБ ЇЇ ОТРИМАННЯ

(57) Реферат:

5-ацетамідо-2,3,4,5-тетрадеоксі-4-гуанідино-D-гліцero-D-галакто-нон-2-єнопіранозонова кислота в криста-лічній формі, спосіб її отримання, який включає кристалізацію
5-ацетамідо-2,3,4,5-тетрадеоксі-4-гуанідино-D-гліцero-D-галактонон-2-єнопіранозонової кислоти із

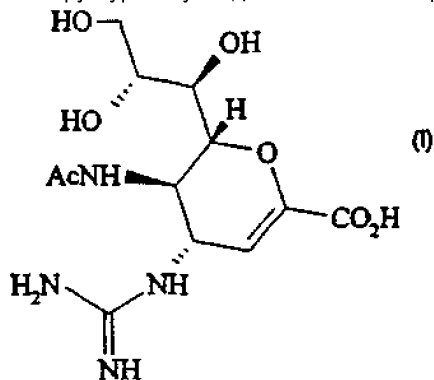
водяного розчину, фармацевтична композиція, що має дію противірусного агенту, та спосіб її отримання у вигляді водяного розчину або суспензії, який включає розчинення у воді кристалічної
5-ацетамідо-2,3,4,5-тетрадеоксі-4-гуанідино-D-гліцero-D-галактонон-2-єнопіранозонової кислоти.

Опис винаходу

Настоящее изобретение относится к производным N-ацетил-нейраминовой кислоты и их использованию в медицине. Более конкретно, изобретение связано с конкретными физическими формами 5-ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновой кислоты (4-гуанидиновый аналог ДАНА; также известен как 5-(ацетиламино)-2,6-ангидро-3,4,5-тридеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-еноновая кислота), их фармацевтическими рецептурами и их использованию в терапии.

В опубликованной заявке РСТ/AU 91/00161 (публикация No WO 91/16320) описан ряд производных 5-(ацетиламино)-2,3,5-тридеокси-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновой кислоты (2,3-дидеокси-2,3-дидегидро-N-ацетил-нейраминовая кислота, ДАНА), включая 4-гуанидиновый аналог ДАНА. 4-Гуанидиновый аналог ДАНА получают путем взаимодействия соответствующего O-ацил-защищенного 4-аминового аналога ДАНА с S-метилизомочевиной, с последующим удалением защиты, хроматографической очисткой и сушкой с вымораживанием.

Структура 4-гуанидинового аналога ДАНА показана ниже:



4-гуанидиновый аналог ДАНА

Заявители обнаружили, что соединение формулы (1) может быть получено в кристаллической форме.

Таким образом, согласно первому аспекту изобретения предоставляется 5-ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновая кислота в кристаллической форме.

Далее мы обнаружили, что вещество формулы (I) может быть получено путем кристаллизации при определенных условиях в виде кристаллического гидрата (в последующем Гидрат I). Гидрат I существует в виде кристаллов, имеющих малые размерные соотношения, например пластинчатые кристаллы, которые являются благоприятными для фармацевтических рецептур из-за их физических свойств, например хороших характеристик текучести. Содержание воды в Гидрате I определяется относительной влажностью (RH). Поглощение воды Гидратом I изменяется от нуля при нулевой относительной влажности до 10% при относительной влажности 90 – 100%.

Соединение формулы (I) также может кристаллизоваться в виде дигидрата (в последующем Гидрат II). Гидрат II существует в виде кристаллов, имеющих большие размерные соотношения, например игольчатые кристаллы. Содержание воды в этих кристаллах остается практически постоянным в широком интервале значений относительной влажности (RH примерно 10 – 90%). Стабильное содержание воды в Гидрате II является преимуществом данной кристаллической формы при использовании в фармацевтике.

Таким образом, согласно дополнительному аспекту изобретения, предоставляется 5-ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновая кислота в форме кристаллов, имеющих малые соразмерные отношения, таких как пластинчатые кристаллы.

Согласно следующему аспекту изобретения предоставляется 5-ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновая кислота в форме кристаллов, имеющих большие размерные соотношения, например, игольчатых кристаллов.

Хотя пластинчатые кристаллы считаются типичной Формой Гидрата I, а игольчатые кристаллы считаются типичной Формой Гидрата II, понятно конечно, что нельзя исключить возможность существования при определенных условиях либо Гидрата I, либо Гидрата II в альтернативных Формах или кристаллах. Следует понимать, что все такие альтернативные Формы или альтернативный склад кристаллов охватываются объемом настоящего изобретения.

Кроме того, предоставляется 5-ацетамидо-2, 3, 4, 5-тетра-деокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновая кислота в форме кристаллов, имеющих стабильное содержание воды в широком интервале значений относительной влажности, например 10 - 30%.

Гидрат I теряет практически всю свою кристаллизационную воду приблизительно при 80 - 90°C. Разложение происходит при 299°C.

Гидрат II теряет один моль кристаллизационной воды приблизительно при 84 - 90°C и еще один моль кристаллизационной воды приблизительно при 135 - 143°C.

Согласно дополнительному аспекту изобретения предоставляется

5-ацетиамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галактонон-2-енопиранозоновая кислота в форме кристаллогидрата, который теряет практически всю свою кристаллизационную воду приблизительно при 80 - 90°C.

Согласно еще одному аспекту изобретения предоставляется 5-ацетиамидо-2, 3, 4, 5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновая кислота в форме кристаллогидрата, который теряет один моль кристаллизационной воды приблизительно при 84 - 90°C и еще один моль кристаллизационной воды приблизительно при 135-143°C.

В предпочтительном аспекте изобретение представляет 5-ацетиамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновую кислоту в форме Гидрата I, как он определен в изобретении, практически не содержащую Гидрата II, как он определен в изобретении.

В дополнительном предпочтительном аспекте изобретение предоставляет 5-ацетиамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновую кислоту в форме Гидрата II, как он определен в изобретении, практически не содержащую Гидрата I, как он определен в изобретении.

Термин "практически не содержащая" или "практически свободная от" означает, что содержание альтернативного гидрата составляет менее 5%, как, например, менее 2%, например, менее 1% альтернативного гидрата.

5-йцетиамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновая кислота может быть получена в кристаллической форме путем кристаллизации соединения из водного раствора.

Каждый из Гидратов I или II может быть получен в чистом виде, свободном от альтернативного гидрата, путем регулирования концентрации раствора и температуры, при которых происходит кристаллизация.

Обычно 5-ацетиамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновая кислота может быть получена в форме Гидрата I, путем кристаллизации вещества из водного раствора при температуре выше, чем приблизительно 50°C, предпочтительно при 50 - 55°C.

Обычно 5-ацетиамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновая кислота может быть получена в форме Гидрата II, путем кристаллизации соединения из водного раствора при температуре выше, чем приблизительно 40°C, предпочтительно при 20 - 30°C.

В типичном случае, кристаллизация 5-ацетиамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновой кислоты из водного раствора при температуре в интервале приблизительно 40-50аС, приводит к образованию смеси кристаллов пластинчатой и игольчатой формы. Такие смеси неблагоприятны для приготовления фармацевтических рецептур из-за различных физических свойств Гидрата I и Гидрата II, в частности свойств их текучести.

Введение в водный раствор 5-ацетиамидо-2,3,4,5-тетраде-окси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновой кислоты затравки кристаллов Гидрата I или Гидрата II может привести к кристаллизации затравочного гидрата. Поэтому получение Гидрата I или Гидрата II необходимо осуществлять в отсутствии затравки нежелательного гидрата. Наоборот, Гидрат I может быть получен путем введения в водный раствор

5-ацет-амидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновой кислоты затравки кристаллов Гидрата I, а Гидрат II может быть получен путем введения затравки кристаллов Гидрата II в водный раствор 5-ацетиамидо-2,3,4,5-тетра-деокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновой кислоты.

Для получения Гидрата II предпочтительно применять относительно разбавленный водный раствор, например, раствор 5-ацетиамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновой кислоты в 15 -30 объем воды, например, в 20 объемах воды. Гидрат I может удобно кристаллизоваться из относительно концентрированного водного раствора, например, раствора 5-ацетиамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновой кислоты в 12 - 20 объемах воды, как например в 12-15 объемах воды.

Мы обнаружили, что Гидрат II может превращаться в Гидрат I в водной суспензии или насыщенном растворе. Такое взаимное превращение может быть осуществлено путем длительного старения водной суспензии или насыщенного раствора Гидрата II, например, старения в течение ряда дней, например, более 10 суток, например, около 15 суток. Альтернативно, взаимное превращение может быть осуществлено в присутствии основания, например, органического основания, такого как имидазол.

Выделение либо Гидрата I, либо Гидрата II из водного раствора может быть усилено путем добавления в раствор подходящего против-растворителя. Подходящими против-растворителями являются смешивающиеся с водой растворители, в которых соединение формулы (I) имеет низкую растворимость. Удобно, чтобы этот против-растворитель был кетоном, таким как ацетон, или алканолом, таким как пропанол-2. Предпочтительным против-растворителем является ацетон.

Мы также обнаружили, что добавление водного раствора 5-ацетиамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновой кислоты к аналогичному объему против-растворителя, который определен выше, приводит к осаждению Гидрата II. Например, добавление водного раствора 5-ацетиамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновой кислоты в 12 - 15 объемах воды к 12 - 20 объемам ацетона дает кристаллы Гидрата II.

Описанные здесь способы получения кристаллического материала, и, в частности, способы получения Гидрата I и Гидрата II, составляют дополнительные аспекты настоящего изобретения.

5-Ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновая кислота в кристаллической форме может применяться в качестве противовирусного агента, как описано в заявке WO 91/16320, ссылка на которую приведена для сведения.

5-Ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновая кислота в кристаллической форме может входить в состав фармацевтической композиции для использования в качестве противовирусного агента, как описано в заявке WO 91/16320.

Предпочтительные фармацевтические рецептуры или готовые препаративные формы 5-ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновой кислоты включают порошкообразные составы и водные растворы или суспензии. Для приготовления предпочтительных порошкообразных составов требуется микронное измельчение лекарственного вещества. Хорошие свойства текучести Гидрата I делают его особенно пригодным для микронного измельчения. Гидрат II обладает адекватными свойствами текучести, а также особенно быстрой скоростью растворения в воде. Эти свойства Гидрата II делают его особенно благоприятным для приготовления водных растворов или суспензий.

Гидраты I и II подвергались исследованию порошковой дифракции рентгеновских лучей. Дифрактограммы были получены при использовании дифрактометра Сименс D-500 и излучения $\text{CuK}\alpha$. Интенсивности рентгеновского излучения измеряли с увеличением на 0,02 градуса с 5 секундными интервалами с использованием сцинтилляционного счетчика в интервале величин между 5 и 55°2 θ . В таблицах 1 и 2 соответственно приведены расстояния d и интенсивности I, полученные для Гидрата I и Гидрата II.

Таблица 1	
d (Å)	I (%)
10.06	30.25
6.77	69.81
6.63	89.61
6.35	12.69
6.05	54.56
5.38	25.11
5.05	98.58
4.61	12.58
4.42	100.00
4.31	8.28
4.17	11.67
3.98	75.00
3.90	52.61
3.77	20.33
3.69	36.17
3.48	26.53
3.41	53.25
3.37	17.61
3.16	18.39
3.02	31.08
2.98	9.25
2.92	6.28
2.87	13.58
2.82	10.78
2.78	6.78
2.74	18.03
2.69	15.33
2.65	6.25
2.63	6.44
2.59	11.44
2.49	14.31
2.45	18.81
2.41	8.64
2.35	11.36
2.19	5.42
2.13	12.25
2.11	6.56
2.02	8.33
1.98	5.47
Таблица 2	
d (Å)	I (%)
16.88	66.34
10.38	50.60

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

9.50	16.08
8.47	40.46
7.12	100.00
5.84	11.78
5.33	18.83
5.21	33.99
4.78	12.94
4.57	75.81
4.32	16.37
4.25	18.49
4.14	43.26
3.96	10.33
3.76	22.11
3.64	25.16
3.57	37.04
3.52	15.69
3.40	16.85
3.34	21.20
3.17	13.52
3.13	17.04
3.06	7.48
2.94	10.19
2.92	8.45
2.86	9.17
2.76	9.56
2.72	9.22
2.67	6.81
2.64	8.06
2.60	5.46
2.58	6.52
2.51	5.31
2.49	6.66
2.45	5.55
2.43	5.89
2.39	15.93
2.38	10.38
2.31	8.40
2.22	5.94
2.16	5.36
2.11	6.28
2.03	7.24
1.91	6.57

Следующие примеры иллюстрируют изобретение, однако они не предназначены для ограничения его. Все температуры даны в °C.

Пример 1. Получение Гидрата I

Смесь 5-Ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновой кислоты (5,0г) и 60мл воды нагревают до 100°C, чтобы получить прозрачный раствор. Раствор охлаждают в течение 30 минут до 55°C и выдерживают между 55 и 50°C в течение 4 часов получая суспензию кристаллов. В течение 90 минут добавляют 80мл ацетона, причем температуру поддерживают между 48 и 55°C. Образовавшуюся суспензию перемешивают 1 час, давая температуре снизиться примерно до 20°C; затем суспензию оставляют стоять в течение 17 часов при комнатной температуре. Продукт собирают с помощью вакуумной фильтрации, и осадок на фильтре промывают 2 раза смесью 4 : 1 ацетона и воды (по 10мл) и затем 10мл ацетона. Продукт сушат на воздухе при комнатной температуре и влажности, получая 4,5г Гидрата I (пластинчатые кристаллы).

Спектр ПМР (D₂O) : 2,04 (3H, c.), 3,67 (2H, м.), 4,23 (1H, м.), 4,42 (2H, м.), 5,63 (1H, д., J = 2,5 Гц).

ИК - спектр (Нуйол): 3248, 3338, 3253; NH, NH 1692, 1666, 1646, 1619, 1575; CO (CH₃CONH, CO₂), CN.

Содержание воды – 8,4вес.% в расчете на C₁₂H₂₀N₄O₇-1,7H₂O.

Пример 2. Получение Гидрата I

Смесь 5-Ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновой кислоты (15,0г) и 180мл воды нагревают до 100°C, получая прозрачный раствор. Раствор осветляют путем вакуумной фильтрации через фильтровальную бумагу, затем охлаждают приблизительно до 55°C и выдерживают при температуре между 55 и 50°C в течение 4 часов, чтобы обеспечить начало кристаллизации. В течение 120 минут добавляют 210мл ацетона, причем температуру поддерживают между 48 и 55°C. Образующуюся суспензию перемешивают и охлаждают до 30°C и затем суспензии дают стоять в течение 17 часов при

комнатной температуре. Продукт отфильтровывают и промывают 2 раза смесью 4 : 1 ацетона и воды (по 30мл) и затем 30мл ацетона. Твердое вещество сушат на воздухе при комнатной температуре и влажности, получая 12,0г Гидрата I (пластинчатые кристаллы).

Характеристики вещества см. выше.

Пример 3. Получение Гидрата II

Смесь 5-Ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновой кислоты (10,0г) и 100мл воды нагревают до 95°C. Полученный раствор осветляют путем вакуумной фильтрации. Затем раствор охлаждают до 30°C и добавляют при перемешивании в течение 5 минут 250мл ацетона.

Образовавшейся густой белой суспензии дают стоять в течение 20 час. при комнатной температуре. Методом вакуумной фильтрации собирают твердое вещество и промывают 2 раза смесью 4 : 1 ацетона и воды (по 20мл) и затем 20мл ацетона. Твердое вещество сушат в течение 24 час. в вакуумном шкафу при 35°C и затем доводят до равновесия с атмосферной влагой при комнатной температуре и влажности, получая 8,16г Гидрата II (игольчатые кристаллы).

Характеристики вещества см. выше.

Содержание воды - 10,6вес.%; в расчете на $C_{12}H_{20}N_4O_7 \cdot H_2O$ - 9,8%.

Пример 4. Получение Гидрата II

Смесь 5-Ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновой кислоты (10,0г) и 400мл воды нагревают 2час. при 20°C. Полученный раствор осветляют путем вакуумной фильтрации.

Добавляют 110мл ацетона, и твердое вещество начинает кристаллизоваться. Образовавшуюся суспензию перемешивают в течение 2,5час. при 20°C. Твердое вещество собирают методом вакуумной фильтрации и промывают 2 раза смесью 4 : 1 ацетона и воды (по 20мл) и затем 20мл ацетона. Твердое вещество сушат 24час. в вакуумном шкафу при 30°C и затем доводят до равновесной влажности при комнатной температуре и влажности, получая 7,7г Гидрата II (игольчатые кристаллы).

Характеристики вещества см. выше.

Содержание воды - 11,1вес.% в расчете на $C_{12}H_{20}N_4O_7 \cdot H_2O$ - 9,8%.

Пример 5. Получение Гидрата II

Смесь 5-Ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновой кислоты (50,0г) и 1150мл воды нагревают до 75°C. Полученный раствор осветляют путем вакуумной фильтрации и промывают его 100мл воды. Затем раствор охлаждают до 7°C в течение 1час. и добавляют 500мл ацетона.

Образовавшийся раствор медленно перемешивают 0,5час., и в течение этого времени начинает кристаллизоваться твердое вещество. Затем добавляют в течение 2час. 750мл ацетона, поддерживая температуру от 5 до 10°C. Продукт собирают методом вакуумной фильтрации и промывают 2 раза смесью 4 : 1 ацетона и воды (по 100мл) и затем 100мл ацетона. Твердое вещество сушат на воздухе при комнатной температуре и влажности, получая 46,0г Гидрата II (игольчатые кристаллы).

Содержание воды - 9,8вес.%; в расчете на $C_{12}H_{20}N_4O_7 \cdot 2H_2O$ - 9,8%.

Данные рентгеноструктурного анализа согласуются со структурой Гидрата II (:99%).

Пример 6. Осаждение Гидрата II

Смесь 5-Ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновой кислоты (50,0г) и 600мл воды нагревают до 100°C. Полученный горячий осветленный раствор добавляют в течение 8 минут к 700мл ацетона, быстро перемешиваемого при комнатной температуре, что вызывает повышение температуры смеси от 20 до 56°C и осаждение твердого вещества. Образовавшейся суспензии дают охладиться до 20°C при перемешивании, затем твердое вещество собирают методом вакуумной фильтрации и промывают 2 раза смесью 4 : 1 ацетона и воды (по 100мл) и затем 100мл ацетона. Твердое вещество сушат на воздухе при комнатной температуре и влажности, получая 47,9г Гидрата II (игольчатые кристаллы).

Содержание воды - 10,0вес.%; в расчете на $C_{12}H_{20}N_4O_7 \cdot 2H_2O$ - 9,8%.

Данные рентгеноструктурного анализа согласуются со структурой Гидрата II (:99%).

Пример 7. Кристаллизация Гидрата I из воды

Смесь 5-Ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновой кислоты (35,7г) и 350 мл воды нагревают до 95°C, получая прозрачный раствор. Значение pH раствора доводят до 7,0 (от pH 6,4) водной уксусной кислотой (100мкл, 10об.%). Образовавшемуся раствору дают охладиться до комнатной температуры при перемешивании, получая суспензию кристаллов. Продукт собирают методом вакуумной фильтрации, затем сушат в вакууме при комнатной температуре, получая 28,9г Гидрата I (пластинчатые кристаллы).

ИК - спектр согласуется со структурой Гидрата I

Пример 8. Получение Гидрата II путей добавления затравки

Смесь 5-Ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновой кислоты (30,0г) и 540мл воды нагревают при 75°C, получая раствор. Образовавшийся раствор осветляют путем вакуумной фильтрации и промывают его 54мл воды. Затем раствор нагревают до 100°C, охлаждают до 40°C, вводят затравку Гидрата II (0,3г). При дальнейшем понижении температуры до комнатной происходит кристаллизация. Образовавшуюся суспензию перемешивают 1 час при комнатной температуре, охлаждают до 5°C; затем в течение 1,5 часов добавляют 600мл ацетона. Твердое вещество собирают методом вакуумной фильтрации, и промывают 2 раза смесью 4 : 1 ацетона и воды (по 60мл) и затем 60мл ацетона. Твердое вещество сушат на воздухе при комнатной температуре и влажности, получая 26,5 г Гидрата II (игольчатые кристаллы).

Данные рентгеноструктурного анализа согласуются со структурой Гидрата II (90 – 95%), (5 – 10% Гидрата I).

Пример 9. Взаимное превращение Гидрата II в Гидрат I при старении

Смесь 5-Ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновой кислоты (10,0г) и 200 мл воды нагревают при 100°C, получая раствор. Раствор быстро охлаждают до 30°C, вносят затравку Гидрата II (0,05г) и затем выдерживают в течение ночи без перемешивания. В оптическом микроскопе наблюдали исключительно характерные иглы Гидрата II. Суспензию подвергают старению без перемешивания при комнатной температуре в течение 11 суток (когда в оптическом микроскопе наблюдали наличие нескольких кристаллов Гидрата I), затем суспензию перемешивают 3 суток. Добавляют 200мл ацетона, и суспензию перемешивают 1 час. Твердое вещество собирают методом вакуумной фильтрации, и промывают 2 раз смесью 4 : 1 ацетона и воды (по 20мл) и затем 20мл ацетона. Продукт сушат на воздухе при комнатной температуре и влажности, получая 9,0 г пластинчатых кристаллов Гидрата I.

Данные рентгеноструктурного анализа согласуются со структурой Гидрата II (;99%).

Пример 10. Взаимное превращение Гидрата II в Гидрат I при использовании основания

Суспензию

Гидрата

II

5-Ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновой кислоты (5,0г) и 30мл воды, содержащей 2,96г имидазола, перемешивают и нагревают при 30°C в течение 40 часов. Оставшееся твердое вещество собирают методом вакуумной фильтрации, и промывают водой (2 раза по 1мл и 2 раза по 5мл). Продукт сушат на воздухе при комнатной температуре и влажности, получая 3,93г Гидрата I (пластинчатые кристаллы).

ИК - спектр согласуется со структурой Гидрата I.

Пример 11. Получение Гидрата I путем добавления затравки

Смесь 5-Ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енопиранозоновой кислоты (5,0г) и 60мл воды нагревают при 100°C, получая раствор. Образовавшийся раствор осветляют путем вакуумной фильтрации. Затем полученный раствор охлаждают примерно до 50°C, вводят затравку Гидрата I и оставляют без перемешивания на 1 час при 50 - 55°C. Поддерживая температуру при 48 - 55°C, добавляют 70мл ацетона. Суспензию перемешивают 1 час при 50 - 55°C, затем подвергают старению в течение ночи при комнатной температуре без перемешивания. Твердое вещество собирают методом вакуумной фильтрации, и промывают 2 раза смесью 4 : 1 ацетона и воды (по 10мл) и затем 2 раза ацетоном (по 10мл). Продукт сушат в вакууме, затем доводят до равновесия при комнатной температуре и влажности, получая 3,8г Гидрата I (пластинчатые кристаллы).

Данные рентгеноструктурного анализа согласуются со структурой Гидрата I (;99%).

Формула винаходу

1. 5-Ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галактонон-2-енопиранозоновая кислота в кристаллической форме.

2. 5-Ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галактонон-2-енопиранозоновая кислота в кристаллической форме по п. 1, кристаллы которой имеют низкое размерное соотношение.

3. 5-Ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галактонон-2-енопиранозоновая кислота в кристаллической форме по п. 2, кристаллы которой являются пластинчатыми.

4. 5-Ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галактонон-2-енопиранозоновая кислота в кристаллической форме по любому из пп. 1-3, в которой практически вся кристаллизационная вода теряется приблизительно при 80-90° C.

5. 5-Ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галактонон-2-енопиранозоновая кислота в кристаллической форме по любому из пп. 1-4, характеризующаяся следующими рентгеноструктурными данными:

d(E)-I(%)

10,06-30,25

6,77-69,81

6,63-89,61

6,35-12,69

6,05-54,56

5,38-25,11

5,05-98,58

4,61-12,58

4,42-100,00

4,31-8,28

4,17-11,67

3,98-75,00

3,90-52,61

3,77-20,33

3,69-36,17

3,48-26,53

3,41-53,25

3,37-17,61

5	3,16-18,39
	3,02-31,08
	2,98-9,25
	2,92-6,28
	2,87-13,58
10	2,82-10,78
	2,78-6,78
	2,74-18,03
	2,69-15,33
	2,65-6,25
15	2,63-6,44
	2,59-11,44
	2,49-14,31
	2,45-18,81
	2,41-8,64
20	2,35-11,36
	2,19-5,42
	2,13-12,25
	2,11-6,56
	2,02-8,33
25	1,98-5,47.
	6. 5-Ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галактонон-2-енопиранозоновая кислота в кристаллической форме по п. 1, кристаллы которой имеют высокое размерное соотношение.
	7. 5-Ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галактонон-2-енопиранозоновая кислота в кристаллической форме по п. 6, кристаллы которой имеют игольчатую форму.
	8. 5-Ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галактонон-2-енопиранозоновая кислота в кристаллической форме по любому из пп. 1, 6 или 7, в которой содержание воды является стабильным в широком интервале значений относительной влажности.
	9. 5-Ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галактонон-2-енопиранозоновая кислота в кристаллической форме по любому из пп. 1, 6-8, в которой 1 моль кристаллизационной воды теряется приблизительно при 84-90°С и еще 1 моль кристаллизационной воды теряется приблизительно при 135-143°С.
30	10. 5-Ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галактонон-2-енопиранозоновая кислота в кристаллической форме по любому из пп. 1, 6-9, характеризующаяся следующими рентгеноструктурными данными:
	d(E)-I(%)
	16,88-66,34
	10,38-50,60
	9,50-16,08
40	8,47-40,46
	7,12-100,00
	5,84-11,78
	5,33-18,83
	5,21-33,99
45	4,78-12,94
	4,57-75,81
	4,32-16,37
	4,25-18,49
	4,14-43,26
50	3,96-10,33
	3,76-22,11
	3,64-25,16
	3,57-37,04
	3,52-15,69
55	3,40-16,85
	3,34-21,20
	3,17-13,52
	3,13-17,04
	3,06-7,48
60	2,94-10,19
	2,92-8,45
	2,86-9,17
	2,76-9,56
	2,72-9,22
65	2,67-6,81
	2,64-8,06

- 2,60-5,46
2,58-6,52
2,51-5,31
5 2,49-6,66
2,45-5,55
2,43-5,89
2,39-15,93
2,38-10,38
10 2,31-8,40
2,22-5,94
2,16-5,36
2,11-6,28
2,03-7,24
15 1,91-6,57.
11. 5-Ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галактонон-2-енопиранозоновая кислота в кристаллической форме по любому из пп. 2-5, практически свободная от кристаллической формы по любому из пп. 6-10.
12. 5-Ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галактонон-2-енопиранозоновая кислота в кристаллической форме по любому из пп. 6-10, практически свободная от кристаллической формы по любому из пп. 2-5.
13. Способ получения 5-ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галактонон-2-енопиранозоновой кислоты в кристаллической форме, отличающийся тем, что осуществляют кристаллизацию 5-ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галактонон-2-енопиранозоновой кислоты из водного раствора.
14. Способ по п. 13, получения кристаллической формы по любому из пп. 2-5.
15. Способ по п. 14, в котором температуру водного раствора поддерживают выше чем примерно 50°C.
16. Способ по п. 15, в котором температуру водного раствора поддерживают в интервале от 50 до 55°C.
17. Способ по любому из пп. 14-16, в котором в водный раствор вводят затравку кристаллов кристаллической формы по любому из пп. 2-5.
18. Способ по п. 13 получения кристаллической формы по любому из пп. 6-10.
19. Способ по п. 18, в котором температуру водного раствора поддерживают менее чем примерно 40°C.
20. Способ по п. 19, в котором температуру водного раствора поддерживают в интервале от 20 до 30°C.
21. Способ по любому из пп. 18-20, в котором в водный раствор вводят затравку кристаллов кристаллической формы по любому из пп. 6-10.
22. Способ по любому из пп. 13-21, в котором добавляют противорастворитель в водный раствор.
23. Способ по п. 22, в котором в качестве противорастворителя используют кетон или алканол.
24. Способ по п. 23, в котором в качестве противорастворителя используют ацетон.
25. Способ получения кристаллической формы по любому из пп. 2-5, который включает взаимопревращение кристаллической формы по любому из пп. 6-10.
26. Способ по п. 25, в котором взаимопревращение осуществляют путем старения водного раствора.
27. Способ по п. 25, в котором взаимопревращение осуществляют путем добавления основания к водному раствору.
28. Способ получения кристаллической формы по любому из пп. 6-10, в котором добавляют водный раствор 5-ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галактонон-2-енопиранозоновой кислоты к аналогичному объему противорастворителя.
29. Способ по п. 28, в котором в качестве противорастворителя используют ацетон.
30. Фармацевтическая композиция, обладающая действием противовирусного агента и содержащая в качестве активного компонента 5-ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галактонон-2-енопиранозоновую кислоту в кристаллической форме и фармацевтически приемлемый носитель для нее.
31. Фармацевтическая композиция по п. 30, в форме порошка.
32. Способ получения фармацевтической композиции в виде водного раствора или суспензии, который включает растворение в воде кристаллической 5-ацетамидо-2,3,4,5-тетрадеокси-4-гуанидино-D-глицеро-D-галактонон-2-енопиранозоновой кислоты.
- Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2002, N 6, 15.06.2002. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.