



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 108498

(13) C2

(51) МПК

C07D 487/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2012 14484	(72) Винахідник(и):	Оллвейн Шон П. (US), Грандері Арно (FR), П'ясенза Гі (FR), Роз Себастьян (FR)
(22) Дата подання заявки:	17.05.2011	(73) Власник(и):	СЕФАЛОН, ІНК., 41 Moores Road, P.O. Box 4011, Frazer, Pennsylvania 19355, United States of America (US), ТЕВА САНТЕ, 110 Esplanade Du General De Gaulle 92931 Paris 1a Defence Cedex France (FR)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	12.05.2015	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/345,831	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2010/059795 A1; 27.05.2010 US 2005/143442 A1; 30.06.2005
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	18.05.2010		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.03.2013, Бюл.№ 6		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	12.05.2015, Бюл.№ 9		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2011/036814, 17.05.2011		

(54) СПОСІБ ОЧИЩЕННЯ КОНДЕНСОВАНОГО ПОХІДНОГО ПІРОЛОКАРБАЗОЛУ**(57) Реферат:**

Даний винахід описує спосіб очищення конденсованої піролокарбазольної сполуки, відомої як 11-ізобутил-2-метил-8-(2-піримідиніламіно)-2,5,6,11,12,13-гексагідро-4Н-індазол[5,4-а]піроло[3,4-с]карбазол-4-он, з використанням її кислотного комплексу.

Даний винахід описує також кристалічну форму кислотного комплексу.

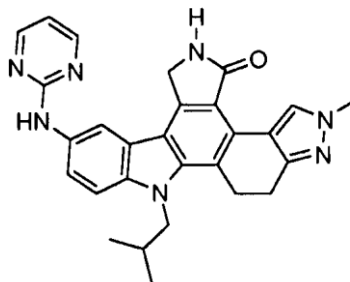
UA 108498 C2

Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід пропонує спосіб очищення похідного піролокарбазолу (сполука формули (I) або сполука (I)) з використанням для цього кислотного комплексу. Даний винахід описує також кристалічну форму кислотного комплексу формули (Ia).

5 Рівень техніки

Спеціальна сполука конденсованого піролокарбазолу, відома як 11-ізобутил-2-метил-8-(2-піримідиніламіно)-2,5,6,11,12,13-гексагідро-4H-індазол[5,4-a]піроло-[3,4-c]карбазол-4-он, є потенційним орально-активним TIE-2/VEG-R 40 інгібітором, що має протипухлинну і проти-ангіогенну активність, і представлений наступною формулою (I):

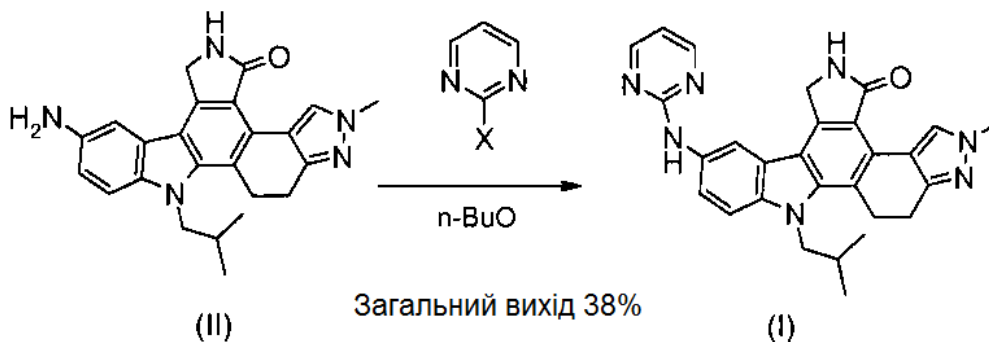


(I)

10

Дана сполука позначається тут як сполука (I). Патент США № 7,169,802 описує сполуку I і її застосування. Особливо описаний спосіб одержання цієї сполуки, відповідний схемі 1:

Загальний вихід 38 %



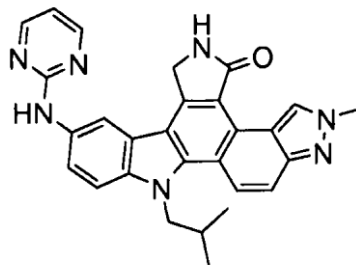
(II)

(I)

Схема 1

15

Проте, автори показали, що сполука (I) відповідно до такої процедури виходить з низьким виходом приблизно 38 % і низьким ступенем чистоти. Зокрема, було показано, що одержана таким чином сполука формули (I) містила велику кількість побічного продукту формули (IV).



(IV)

20

Даний побічний продукт, що утворюється в результаті відщиплення двох атомів водню в індазолільному фрагменті сполуки формули (I) і, отже, ароматизації кільцевої системи, представляв особливі труднощі у відділенні від сполуки формули (I).

Декілька стадій очищення, частіше всього колонковою хроматографією, необхідні для одержання сполуки (I) з фармацевтично прийнятною чистотою, частіше всього більшою ніж 95 %, ще більше знижували вихід.

Таким чином, виникла потреба поліпшення процесу для одержання сполуки (I) із сполуки (II), яка пододала б недоліки попереднього способу і, особливо, дозволила б одержати задовільний вихід і чистоту.

Суть винаходу

Даний винахід в одному розділі описує кислотний комплекс сполуки (I). Несподівано, заявники виявили, що кристалізація такого комплексу дозволяє видалити більшість забруднень, особливо тих, які важко видалити традиційними методиками, таких як хроматографія, і, таким чином, одержати високий рівень чистоти.

Кислотний комплекс сполуки (I) відповідно до винаходу робить подальше очищення сполуки (I) легшим і переводить процес на індустріальну основу. Зокрема, він знижує потребу у великих об'ємах розчинника, що вимагається звичайно при очищенні хроматографією.

Інший аспект даного винаходу пропонує спосіб одержання кислотного комплексу сполуки (I) із сполуки (II). Було вдало продемонстровано, що застосування основи на стадії нуклеофільного заміщення дозволяє підвищити вихід кислотного комплексу і, отже, сполуки формули (I), а також знизити кінцеві домішки. Зокрема, було показано, що присутність основи не підвищує розкладання сполуки (II).

Інший аспект даного винаходу пропонує застосування такого кислотного комплексу для очищення сполуки (I) з тим, щоб досягнути чистоту, більшу ніж 95 %.

Інший аспект даного винаходу пропонує спосіб очищення сполуки (I), в основному що включає обробку кислотного комплексу знебарвлюючим агентом для того, щоб видалити побічний продукт формули (IV).

Ще одним предметом даного винаходу є одержання кристалічної форми кислотного комплексу формули (Ia).

Ці та інші аспекти, тонкості і переваги винаходу розкриваються далі в детальному описі.

Опис фігур

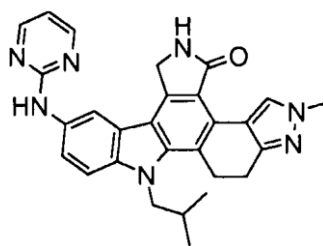
Фіг. 1 представляє рентгенівську порошкову дифрактограму форми A₀ сполуки (I).

Фіг. 2 представляє рентгенівську порошкову дифрактограму ацетатного кислотного комплексу сполуки формули (I).

Фіг. 3 представляє ¹H ЯМР спектр ацетатного кислотного комплексу сполуки формули (I).

Детальний опис винаходу

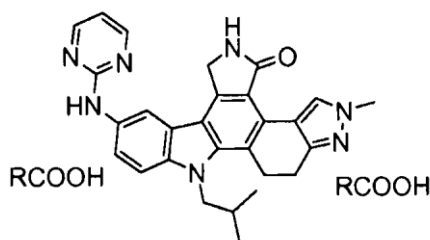
Отже, в одному аспекті винахід описує кислотний комплекс сполуки формули (I):



(I)

35

і вказаний комплекс має формулу (Ia):



(Ia)

де R означає C₁-C₈алкіл.

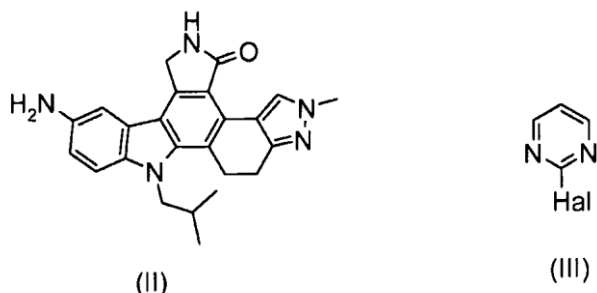
Карбонова кислота RCOOH може бути вибрана зі списку, що включає оцтову кислоту, пропіонову кислоту, масляну кислоту, валеріанову кислоту, капроєву кислоту, гептанову кислоту або октанову кислоту.

У приватному аспекті RCOOH означає оцтову кислоту. Потрібно розуміти, що ацетатно-кислотний комплекс сполуки (I) може бути описаний як кислотний комплекс формули (Ia), де R означає C₁алкіл.

У наступному аспекті R означає C₂-C₈алкіл.

У додатковому аспекті винахід описує спосіб одержання кислотного комплексу формули (Ia), як тут визначено, що включає:

i) взаємодія сполуки формули (II) із сполукою формули (III) в присутності основи в розчиннику;



де Hal означає Br, Cl або I;

ii) взаємодія одержаної сполуки формули (I) з кислотою формули RCOOH; і необов'язково

iii) виділення одержаного кислотного комплексу формули (Ia).

Стадія i)

В іншому аспекті основою є амін, в основному вторинний або третинний амін. В іншому аспекті амін означає триалкіламін. В іншому аспекті амін має формулу R₁R₂R₃N, де R₁ означає C₁-C₆алкіл, а R₂ і R₃ незалежно вибирають з списку, що містить H і C₁-C₆алкіл. Переважно, амін представлений триалкіламіном, де R₁, R₂ і R₃ незалежно означають C₁-C₆алкіл, частіше всього діізопропіламіном або триетиламіном; триетиламін найбільш переважний.

Показано, що присутність основи підвищує швидкість реакції з підвищенням і виходу і чистоти реакції, головним чином, за рахунок зниження кількості побічних продуктів, зокрема, тих, які стосуються розкладання сполук формули (II). Далі, було виявлено, що основа не підвищує кількості побічного продукту формули (IV).

У наступному аспекті молярне співвідношення основи до сполуки формули (II) варіюється від 1 до 2 і, в основному, становить приблизно 1,5 еквівалента.

У наступному аспекті молярне відношення сполуки формули (III) відносно до сполуки формули (II) варіюється від 1 до 2, частіше всього, становить 1,5 еквівалента.

Немає спеціальних обмежень на застосовний розчинник, маючи на увазі, щоб він не здійснював негативний ефект на реакцію або застосовні реагенти. Приклади придатних розчинників включають полярні розчинники, частіше всього спирти, особливо спирти з температурою кипіння вище 100 °C, такі як n-бутанол.

Реакція може здійснюватися в широкому інтервалі температур і точне значення температури реакції не має значення у винаході. У загальному випадку, реакційну суміш нагрівають до кипіння, частіше всього при температурі в інтервалі від 100 до 120 °C.

Час проведення реакції може також широко варіюватися залежно від багатьох факторів, головним чином температури і природи реагентів. Моніторування процесу методом ВЕРХ показує, що період від приблизно 18 до 22 годин в середньому задовільний.

Стадія ii)

Згідно зі стадією ii) сполуку формули (I) вводять в реакцію з карбоною кислотою формули RCOOH. У переважному розділі карбонову кислоту додають до реакційної суміші, одержаної на стадії i).

Переважний об'єм RCOOH, що додається до реакційної суміші, варіюється від 1 до 20 об'ємів, частіше всього від 5 до 15 об'ємів відносно до сполуки формули (II) або (I).

Температура додавання кислоти RCOOH до реакційної суміші не принципова. Вона може бути вибрана між точкою кипіння і точкою плавлення кислоти RCOOH, зокрема, в інтервалі від 60 до 120 °C. Переважно, реакційну суміш, одержану на стадії i), охолоджують до приблизно 75 °C перед додаванням кислоти RCOOH.

Реакційну суміш потім, як правило, нагрівають до температури від 60 °C до 80 °C, частіше всього до 75 °C, протягом періоду часу від приблизно 10 до 30 хвилин.

Стадія iii)

У додатковому аспекті кислотний комплекс формули (Ia) виділяють з реакційної суміші.

У приватному розділі стадія iii) включає:

а) кристалізацію одержаного кислотного комплексу формули (Ia); і

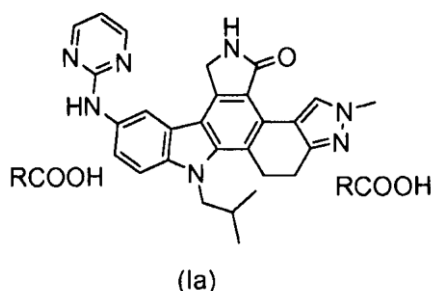
б) виділення кристалізованого комплексу формули (Ia).

Комплекс формули (Ia) може бути кристалізований з реакційної суміші традиційними способами, включаючи охолодження або виморожування, осадження кристалів, випаровування частини розчину або висадження додаванням не розчинювального розчинника, такого як метил-трет-бутиловий ефір (МТБЕ).

Переважний розділ включає охолодження реакційної суміші до приблизно 20 °С. Зокрема, реакційна суміш може бути швидко охолоджена стандартними методами охолодження, звичайно з швидкістю охолодження в інтервалі від -0,1 °С/хв до -10 °С/хв.

Кристалізований комплекс формули (Ia) може бути виділений традиційними способами, включаючи фільтрування або центрифугування. Виділені кристали кислотного комплексу можуть бути потім промиті розчинником, наприклад, метил-трет-бутиловим ефіром (МТБЕ).

У додатковому розділі, винахід описує кристалічну форму кислотного комплексу формули (Ia):



де R означає C₁алкіл, охарактеризовану методом порошкової рентгенівської дифракції, з одним або більше наступних піків: 5,19±0,2 градуси 2-тета; 6,17±0,2 градуси 2-тета; 6,44±0,2 градуси 2-тета; 14,36±0,2 градуси 2-тета і 26,09±0,2 градуси 2-тета при вимірюванні із застосуванням Cu-Kα випромінювання. В одному аспекті рентгенівська порошкова дифрактограма містила пік 6,44±0,2 і один або більше наступних піків: 5,19±0,2 градуси 2-тета; 6,17±0,2 градуси 2-тета; 14,36±0,2 градуси 2-тета і 26,09±0,2 градуси 2-тета при вимірюванні з використанням Cu-Kα випромінювання. В іншому аспекті, рентгенівська порошкова дифрактограма містить піки 6,44±0,2 градуса 2-тета і 6,17±0,2 градуса 2-тета і один або більше наступних піків: 5,19±0,2 градуса 2-тета; 14,36±0,2 і 26,09±0,2 градуса тета при вимірюванні з використанням Cu-Kα випромінювання. У наступному аспекті рентгенівська порошкова дифрактограма містить піки 6,44±0,2 градуса 2-тета; 6,17±0,2 градуса 2-тета і 26,09±0,2 градуса тета і один або більше наступних піків: 5,19±0,2 градуса 2-тета і 14,36±0,2 градуса 2-тета при вимірюванні з використанням Cu-Kα випромінювання. У ще одному аспекті рентгенівська порошкова дифрактограма містить піки 5,19±0,2 градуса 2-тета; 6,17±0,2 градуса 2-тета; 6,44±0,2 градуса 2-тета; 14,36±0,2 градуса 2-тета і 26,09±0,2 градуса 2-тета і один або більше наступних піків: 10,51±0,2 градуса 2-тета; 15,84±0,2 градуса 2-тета; 18,33±0,2 градуса 2-тета; 20,69±0,2 градуса 2-тета і 23,71±0,2 градуса 2-тета при використанні для вимірювань Cu-Kα випромінювання. В іншому аспекті кристалічний оцтово-кислотний комплекс формули (Ia) має рентгенівську порошкову дифрактограму в основному таку, як указано на Фіг. 2.

У переважному розділі кристалічна форма кислотного комплексу формули (Ia), де R означає C₁алкіл, має чистоту щонайменше близько 92 %. У більш переважному розділі кристалічна форма кислотного комплексу формули (Ia), де R означає C₁алкіл, має чистоту щонайменше близько 97 %. У найбільш переважному розділі кристалічна форма кислотного комплексу формули (Ia), де R означає C₁алкіл, має чистоту щонайменше близько 99,5 %.

Переважно показано, що кристалізація комплексу формули (Ia) дозволяє відділити більшість домішок, утворених на стадіях одержання сполуки формули (I). Так, після кристалізації кінцевий комплекс охарактеризований з чистотою в інтервалі від 92 до 99,5 % або більше. Зокрема, видалення більшості домішок в основному приводить до чистоти в інтервалі від 92 до 97 %. Домішки, які залишилися - це головним чином побічний продукт формули (IV), який кристалізується разом з кислотним комплексом формули (I). Подальше видалення сполуки формули (IV) дозволяє довести чистоту до рівня, який дорівнює або більший ніж 99,5 %.

У додатковому аспекті винахід пропонує кислотний комплекс формули (Ia), одержаний відповідно до описаного тут способу.

В іншому додатковому аспекті винахід пропонує використання кислотного комплексу формули (Ia) для очищення або спосіб для очищення відповідної сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

У переважному розділі очищена сполука формули (I) має чистоту більше 98 %, переважно, більше 99 %.

У додатковому аспекті винахід пропонує метод очищення сполуки формули (I), як це тут визначено, що включає:

i) перетворення кислотного комплексу формули (Ia), як це тут визначено, у відповідну сполуку формули (I);

ii) взаємодія одержаної сполуки формули (I) із знебарвлюючим агентом; і необов'язково

iii) виділення очищеної сполуки формули (I).

У ще одному аспекті стадію перетворення кислотного комплексу формули (Ia) в сполуку формули (I) проводять висушуванням комплексу при температурі в інтервалі від 70 °C до 90 °C, частіше всього при температурі близько 80 °C.

Альтернативно, стадія перетворення кислотного комплексу формули (Ia) в сполуку формули (I) може бути проведена розчиненням комплексу формули (Ia) в розчиннику, частіше всього, в розчиннику, придатному для кристалізації сполуки формули (I), наприклад, у вигляді поліморфної форми A₀. Поліморфна форма A₀ сполуки (I) була запропонована в міжнародній патентній заявці № PCT/US2009/065099, вміст якої введений тут у вигляді посилання.

Фіг. 1 представляє рентгенівську порошкову дифрактограму форми A₀ сполуки (I). Вона демонструє піки, представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

№ піка	Кут [°2тета]	Міжатомна відстань [ангстрем]	Інтенсивність [%]
1	6,70	13,19	100
2	7,00	12,62	67
3	8,19	10,78	63
4	10,97	8,06	16
5	13,22	6,69	15
6	13,39	6,61	51
7	13,69	6,46	84
8	14,45	6,12	8
9	15,35	5,77	6
10	15,98	5,54	11
11	16,24	5,45	59
12	16,80	5,27	16
13	17,19	5,15	5
14	17,44	5,08	41
15	18,79	4,72	11
16	19,34	4,59	35
17	19,94	4,45	5
18	20,57	4,31	15
19	21,04	4,22	13
20	21,19	4,19	7
21	21,51	4,13	13
22	21,72	4,09	13
23	22,72	3,91	8
24	22,30	3,82	10
25	23,72	3,75	5
26	24,26	3,67	91
27	27,05	3,29	23
28	28,64	3,11	7
29	31,26	2,86	6

Придатні розчинники для кристалізації сполуки формули (I) у вигляді поліморфної форми A₀ можуть бути успішно вибрані зі списку, що складається з 1-бутанолу; 1-пентанолу; 1-пропанолу; 2-бутанолу; 2-бутанону; 2-пентанону; 3-пентанону; ацетону; ацетонітрилу; бутиронітрилу;

хлорбензолу; циклогексану; дихлорметану; діізопропіламіну; диметилсульфоксиду; EGDE; етанолу; етилацетату; етиленгліколю; гептану; с-пропанолу; ізопропілацетату; метанолу; метилацетату; метилетилкетону; метил-ізопропілкетону; метил-трет-бутилового ефіру; н-бутилацетату; пентанолу; пропанітрилу; пірідину; втор-бутанолу; тетрагідрофурану; 5 тетрагідропірану; толуолу; триетиламіну; води; ксилолу та їх сумішей, включаючи N-метилпіролідон, вода 6:4; N-метилпіролідон, вода 1:1; 1,2-дихлорметан, N-метилпіролідон 9:1; 1,2-дихлорметан, ізопропілацетат 7:3.

Розчинення комплексу можна проводити при температурі в інтервалі 60-80 °С, частіше всього, близько 70 °С, при перемішуванні.

10 Прогрес реакції перетворення кислотного комплексу в сполуку формули (I) можна контролювати рентгенівською дифракцією. Так реакцію перетворення можна провести за період часу, що відповідає повному перетворенню кислотного комплексу формули (Ia) в сполуку формули (I).

15 У переважному розділі одержану сполуку формули (I) виділяли з реакційної суміші до стадії обробки знебарвлюючим агентом, частіше всього кристалізацією сполуки формули (I) і відділенням кристалів.

Кристалізацію можна провести традиційними способами, включаючи охолодження або виморожування, випадання кристалів, випаровування частини розчину або висаджування шляхом додавання не розчинювального розчинника.

20 Переважний розділ включає охолодження реакційної суміші до приблизно 10 °С, швидко, по стандартних методах охолодження, звичайно в температурному інтервалі швидкості охолодження від -0,1 до -10 °С/хв.

Кристалізована сполука формули (I) може бути виділена традиційними способами, включаючи фільтрування і центрифугування. Виділені кристали сполуки формули (I) можуть 25 потім бути промиті розчинником, наприклад, ізопропілацетатом. Виділений продукт може потім бути висушений у вакуумі.

У приватному розділі стадія взаємодії сполуки формули (I) із знебарвлюючим агентом проводиться в розчиннику, вибраному зі списку, що складається з дихлорметану, метанолу, етанолу або будь-якого розчинника, здатного розчиняти сполуку (I), або будь-якої їх бінарної 30 або трикомпонентної суміші.

У подальшому аспекті знебарвлюючим агентом є активоване вугілля, наприклад, активоване парою або хімічно. Прикладами придатного активованого вугілля є ті, які пропонуються під торговими найменуваннями LSM™, L3S™, 3S™, DARCO G60™ для 35 активованого парою вугілля і CPL™, ENO PC™, CAP SUPER™ для хімічно активованого вугілля; звичайно від фірм Сеса або Norit. Переважним вугіллем є вугілля ENO PC™.

Показано, що знебарвлюючий агент дозволяє істотно за допомогою адсорбції видалити залишкові побічні продукти, які можуть бути присутніми в реакційній суміші разом із сполукою формули (I) (або з кислотним комплексом формули (Ia) відповідно), зокрема, побічний продукт формули (IV).

40 Очищена сполука формули (I) може потім бути виділена фільтруванням реакційної суміші і видаленням розчинника у вакуумі.

Виділена сполука формули (I) може потім бути необов'язково перекристалізована, особливо в поліморфну форму A₀. У певному розділі сполука формули (I) може бути розчинена в 45 ізопропілацетаті і потім охолоджена до температури приблизно 10-20 °С, доки повністю не утвориться поліморфна форма AT.

Кристали очищеної сполуки формули (I) можуть потім бути виділені будь-якими зручними способами, особливо центрифугуванням, і промиті розчинником, таким як ізопропілцетат.

В іншому розділі винахід пропонує спосіб очищення сполуки формули (I), як тут визначено, що включає наступні стадії:

50 i) взаємодія кислотного комплексу формули (Ia), як тут визначено, із знебарвлюючим агентом в розчиннику;

ii) переведення одержаного кислотного комплексу формули (Ia) у відповідну сполуку формули (I); і необов'язково

iii) виділення очищеної сполуки формули (I).

55 Стадії обробки знебарвлюючим агентом (стадія i) і переведення кислотного комплексу формули (Ia) в сполуку формули (I) (стадія ii) можуть бути виконані відповідно до процедур, описаних тут.

У подальшому аспекті одержану очищену сполуку формули (I) далі вводять в реакцію з кислотою для одержання кисло-адитивної солі, переважно адитивної солі монокислоти.

60 В іншому аспекті кислотою є пара-толуолсульфонова кислота (ПТСК).

Наступні терміни і вирази, які використовуються тут, мають наступні значення.

Як тут використовується, термін "близько" стосується величин від $\pm 10\%$ від наведеного значення. Наприклад, фраза "близько 50 мг" включає $\pm 10\%$ від 50 або від 45 до 55 мг.

Термін "комплекс", як використовується тут, стосується нековалентно зв'язаної асоціації двох молекул кислоти RCOOH з однією молекулою сполуки формули (I).

Як використовується тут, термін "алкіл" стосується прямоланцюжкової або розгалуженої алкільної групи, що має від 1 до 8 атомів вуглецю, такої як метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізоаміл, неопентил, 1-етилпропіл, 3-метилпентил, 2,2-диметилбутіл, 2,3-диметилбутіл, гексил, октил і т. д. До нижчих алкільних груп, які переважні, стосуються алкільні групи, як вони визначені вище, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Визначення C₁-C₄алкіл стосується алкільного радикала з 1-4 атомами вуглецю.

Термін "розчинник", як використовується тут, означає речовину, звичайно рідку, яка здатна повністю або частково розчинити іншу речовину, звичайно тверду, і яка неактивна відносно вихідних реагентів, проміжних продуктів або продуктів при температурі реакції, що розглядається, яка варіюється від точки розчинення розчинником до точки кипіння розчинника.

Термін "нерозчинювальний розчинник", як тут використовується, означає розчинник, в якому сполука в основному нерозчинна.

Як використовується тут, термін "знебарвлюючий агент" стосується пористого або тонко подрібненого вугілля, частіше всього, активованого, з великою поверхнею, який може адсорбувати забарвлені домішки з рідкої реакційної суміші, частіше всього, ароматичні домішки.

Як тут використовується, термін "об'єм" або "V", коли він застосовується до співвідношення, означає відношення літр/кілограм (л/кг).

Приклади

Інші специфічні межі винаходу будуть зрозумілі з наступних описів прикладів. Ці приклади ілюструють винахід, але не обмежують його.

Матеріали і методи.

Сполука (II) надана Serphalon (звичайна чистота >92 % LCAP); вона може бути одержана відповідно до прикладу I-29 WO-2005/063763.

Триетиламін придбаний в SAFC (звичайна чистота >99 %). 2- Бромпіримідин придбаний в Acros (звичайна чистота >98 %). Розчинники придбані в SDS Carlo Erba (звичайна чистота: PPS ступінь).

ВЕРХ

Обернено-фазний ВЕРХ метод був розроблений і застосований для встановлення ідентичності, перевірки і чистоти сполуки формули (I) як лікарської субстанції. Аналіз здійснюють на колонці XTerra MS C18 (150×4,6 мм, 5 мкм насипка), використовуючи 55-85 % градієнти органіки протягом 27 хвилин і вимірюючи поглинання при 270 нм.

Параметри аналізу.

Колонка: XTerra MS C18, 150×4,6 мм, 5 мкм

Температура колонки: 30 °C

Інжектований об'єм: 10 мкл

Детектування: УФ, 270 нм

Швидкість потоку: 1,0 мл/хв

Час пробігу: 27 хвилин

Рухома фаза A: 10 mM водний ацетат амонію

Рухома фаза B: 10 mM ацетат амонію в суміші 50:50 ацетонітрил/метанол

Градiєнт:

Час (хв)	%A	%B
0,0	45	55
7,0	40	60
11,0	40	60
23,0	15	85
23,1	45	55
27,0	45	55

Рентгенівська порошкова дифракція (XRPD)

Спектр рентгенівської порошкової дифракції (XRPD) для ацетатного кислотного комплексу сполуки формули (I) одержували, використовуючи дифрактометр Rigaku Miniflex II з Cu-Kα випромінюванням.

Фіг. 2 представляє рентгенівську порошкову дифрактограму ацетатного кислотного комплексу сполуки формули (I). Вона представляє характерні XRPD піки, відповідні таблиці 2

Таблиця 2

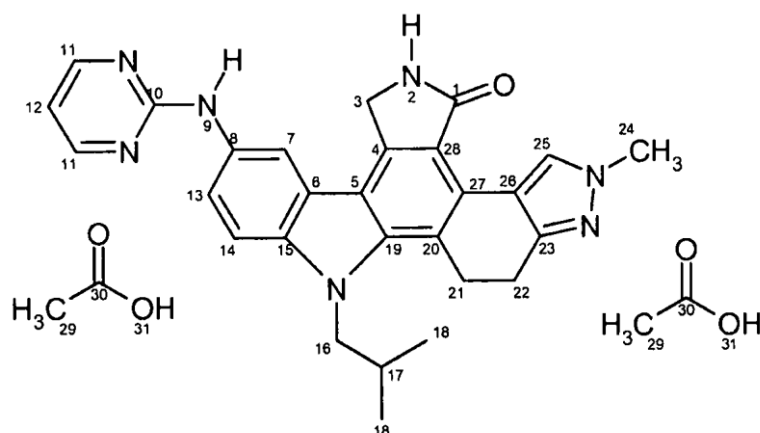
XRPD піки кристалізованого ацетатного кислотного комплексу формули (Ia)

Пік №	Кут (2-тета)	Міжатомна відстань, Å	Інтенсивність I (%)
1	5,19	17,01	17,5
2	6,17	14,31	53,3
3	6,44	13,71	100,0
4	8,38	10,54	1,7
5	10,51	8,41	13,0
6	11,03	8,01	8,6
7	12,34	7,17	8,1
8	13,19	6,71	2,0
9	14,36	6,16	29,7
10	15,20	5,82	1,2
11	15,84	5,59	14,9
12	16,19	5,47	8,5
13	17,19	5,15	4,8
14	17,51	5,06	4,1
15	18,33	4,84	16,7
16	19,51	4,55	2,8
17	20,69	4,29	17,2
18	21,51	4,13	5,9
19	22,39	3,97	5,1
20	22,98	3,87	8,5
21	23,71	3,75	13,1
22	24,89	3,57	5,4
23	26,09	3,41	33,8
24	26,73	3,33	4,0
25	27,84	3,21	1,5
26	28,28	3,15	1,5
27	28,55	3,12	1,6
28	29,52	3,02	2,9
29	29,85	2,99	5,5
30	30,87	2,89	2,5
31	32,06	2,79	1,6
32	33,02	2,71	2,5
33	33,80	2,65	1,0
34	34,13	2,62	1,0
35	34,84	2,57	2,7
36	35,21	2,55	2,1
37	36,38	2,47	3,4
38	36,81	2,44	5,9

5 Ядерний магнітний резонанс (ЯМР)

ЯМР спектри були одержані на Bruker Avance AV-400 спектрометрі при 400 МГц для ^1H спектрів і 100 МГц для ^{13}C спектрів, використовуючи CDCl_3 як розчинник.

Фіг. 3 демонструє ^1H ЯМР спектр ацетатного кислотного комплексу сполуки формули (I). Він представляє характерні піки, відповідні таблиці 3. Піки при 0,88 (відповідає сполуці (I)) і при 2,13 (відповідає оцтовій кислоті) встановлюють присутність двох молекул оцтової кислоти на одну молекулу сполуки формули (I).



Таблиця 3

Позиція	Група	¹ H δ ТМС/(мл. д)	¹³ C, δ ТМС/(мл. д)
1	C	-	174,03
2	NH	8,58	-
3	CH ₂	4,86	44,64
4	C	-	117,68
5	C	-	116,78
6	C	-	118,29
7	CH	8,22	112,73
8	C	-	149,76
9	NH	-	-
10	C	-	160,25
11	CH	8,41	157,93
12	CH	6,72	111,75
13	CH	7,59	119,81
14	CH	7,41	110,51
15	C	-	138,87
16	CH ₂	4,35	53,21
17	CH	2,22	30,31
18	CH ₃	0,88	20,21
19	C	-	139,77
20	C	-	122,07
21	CH ₂	2,98	21,00
22	CH ₂	3,48	25,68
23	C	-	141,77
24	CH ₃	3,95	38,77
25	CH	8,82	132,41
26	C	-	127,47
27	C	-	114,38
28	C	-	138,87
29	CH ₃	2,13	21,56
30	C=O	-	175,87
31	OH	-	-

Приклад 1: Одержання ацетатного кислотного комплексу формули (Ia)

- 5 У реактор вміщували при приблизно 20 °С сполуку формули (II)(12,99 кг; 1 екв.) і бутанол-1 (130 л; 10 V.). Суміш перемішували (80 об/хв) при 20 °С 5 хвилин. Триетиламін (6,82 л; 1,5 екв) і 2-бромпіримідин (7,79 кг; 1,5 екв) додавали при 20 °С. Потім реакційну суміш при перемішуванні 100 об/хв нагрівали при кипінні (Т. пл. 117 °С) щонайменше 20 годин (перевіряючи повноту протікання реакції методом ВЕРХ, у випадку необхідності продовжуючи кип'ятіння). Після охолодження суміші до 60 °С додавали оцтову кислоту (195 л). Суміш нагрівали до 75 °С (зникнення твердих частинок) і перемішували 15 хв. Потім суміш охолоджували до 20 °С (-

0,3 °C/хв) і перемішували протягом 2 годин. Тверді осаді відділяли центрифугуванням і промивали метил-трет-бутиловим ефіром (МТБЕ). Продукт висушували у вакуумі при 40 °C, одержуючи 17,9 кг оцтовокислого комплексу формули (Ia) з виходом 92 % і чистотою 96.5 %.

Приклад 2: Перетворення оцтовокислого комплексу в сполуку формули (I) за допомогою поліморфної трансформації

У реактор вміщували при приблизно 20 °C оцтовокислий комплекс (приклад 1) (9,02 кг; 1 екв) та ізопропілацетат (390 л; 40 V). Суміш перемішували (80 об/хв) при 20 °C протягом 15 хв. Після нагрівання до 70 °C суміш перемішували при 80 об/хв до повного утворення поліморфної форми A₀ (перевірка повноти реакції рентгенівським методом). Потім реакційну суміш охолоджували до 10 °C і перемішували щонайменше 2 години. Тверді осаді відділяли центрифугуванням і промивали ізопропілацетатом. Продукт висушували у вакуумі при 40 °C, одержуючи 6,11 кг неочищеної сполуки (I) в формі A₀ (вихід 85,6 %).

Приклад 3: Обробка вугіллям і поліморфна трансформація в очищену сполуку формули (I)

У реактор вміщували при приблизно 20 °C неочищену сполуку формули (I) в формі A₀ (4,040 кг; 1 екв), дихлорметан (222 л; 40 V) і етанол (56 л; 10 V). Суміш перемішували (80 об/хв) при 20 °C протягом 15 хв, щоб одержати абсолютно прозорий розчин. Суміш очищали 50 % ваг/ваг шматочками активованого вугілля (2×1кг; 49,5 ваг/ваг). Потім рідини фільтрували через 0,3 мкм фільтруючий картридж Сипо для видалення нерозчинних частинок (активоване вугілля). Розчинники випаровували досуха у вакуумі. До суміші додавали ізопропілацетат (265 л; 58 V), і 50 л азеотропної суміші випаровували у вакуумі. Після охолодження суміші до 20 °C суміш перемішували при 80 об/хв до повного утворення поліморфної форми A₀ (контролюючи повноту реакції за рентген/ДСК, якщо необхідно нагрівали до 70 °C). Потім реакційну суміш охолоджували до 10 °C. Тверді осаді, які випали відділяли центрифугуванням і промивали ізопропілацетатом. Продукт сушили у вакуумі при 40 °C, одержуючи сполуку (I) в формі A₀ (3,280 кг; вихід 81,19 %; чистота 99,2 %).

Приклад 4. Одержання кислотно-адитивної солі сполуки (I) з ПТСК (моно-тозилат)

У реактор при приблизно 20 °C завантажували сполуку формули (I) в формі A₀ (6,075 кг; 1 екв) і дихлорметан (92 л; 15 V). Суміш перемішували (80 об/хв) при 20 °C 15 хв. Після охолодження суміші до 10 °C порціями додавали пара-толуолсульфонову кислоту (ПТСК, 2,417 кг; 1 екв). Суміш перемішували при 80 об/хв при 10 °C 1 годину. Потім, порціями через лійку із затвором додавали МТБЕ (122 л; 15V). Суміш нагрівали при 45 °C щонайменше 1 годину (контролюючи повноту реакції за рентген/ДСК, якщо необхідно продовжуючи реакцію). Після охолодження суміші до 10 °C тверді осаді, що випали, відділяли фільтруванням і промивали МТБЕ. Продукт сушили у вакуумі при 40 °C, одержуючи адитивну сіль сполуки формули (I) з ПТСК (8,045 кг; вихід 97,3 %; чистота 99,1 %).

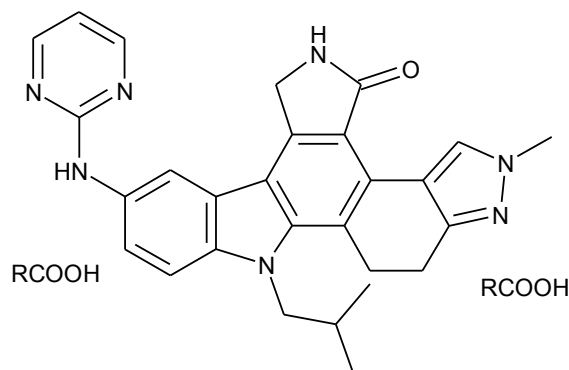
Приклад 5: Одержання сполуки формули (I) у вигляді вільної основи сполуки формули (I) із сполукою формули (II)

У реактор завантажували при приблизно 20 °C сполуки формули (II) (1 екв) і бутанол-1 (10V). Суміш перемішували (80 об/хв) при 20 °C протягом 5 хв. При 20 °C додавали триетиламін (1,4 екв) і 2-бромпіримідин (1,4 екв). Потім суміш, що перемішується при 100 об/хв, нагрівали до кипіння (Т.пл. 117 °C) щонайменше 20 годин (контролюючи повноту реакції методом ВЕРХ, якщо необхідно, продовжуючи кип'ятіння). Після охолодження суміші до 75 °C додавали оцтову кислоту (5 V). Суміш перемішували при 75 °C до зникнення твердих частинок. Суміш потім охолоджували до 20 °C (- 0,3 °C/хв). Тверді осаді (волога сполука (I)/ацетатний кислотний комплекс формули (Ia)), що випали, відділяли центрифугуванням і промивали метил-трет-бутиловим ефіром (МТБЕ). Продукт сушили у вакуумі при 80 °C, одержуючи сполуку (I) у вигляді вільної основи формули (I).

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

50

1. Спосіб одержання кислотного комплексу формули (Ia)

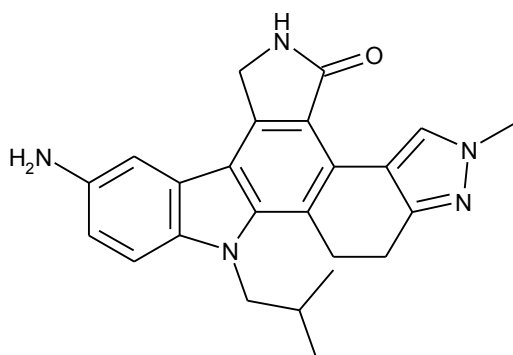


(Ia)

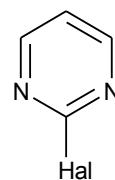
де R означає C_1 - C_8 алкіл, який включає стадії, за якими:

i) сполуку формули (II) піддають взаємодії із сполукою формули (III) в присутності основи в розчиннику

5



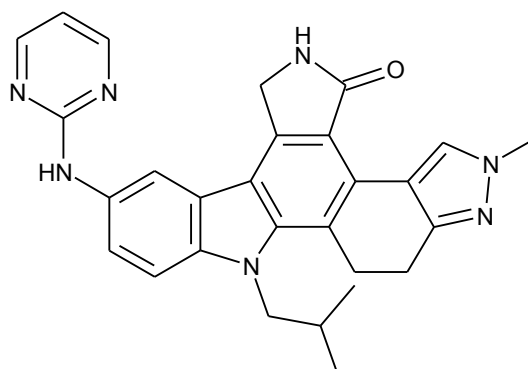
(II)



(III)

де Hal означає Br, Cl або I;

ii) одержану сполуку формули (I) піддають взаємодії



(I)

10

з кислотою $RCOOH$; і необов'язково

iii) виділяють одержаний кислотний комплекс формули (Ia).

2. Спосіб за п. 1, де розчинником є спирт з точкою кипіння вище $100^\circ C$.

3. Спосіб за п. 2, де розчинником є н-бутанол.

15

4. Спосіб за пп. 1-3, де основою є третинний амін.

5. Спосіб за п. 4, де основою є триалкіламін.

6. Спосіб за п. 5, де основою є триетиламін.

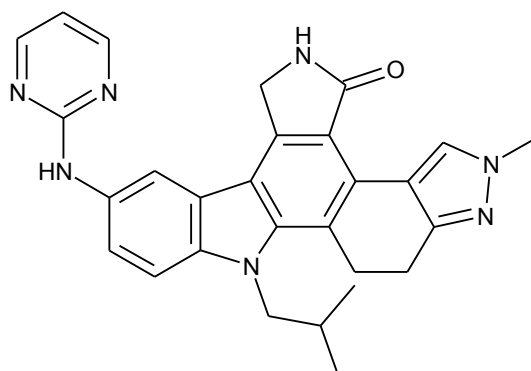
7. Спосіб за пп. 1-6, де необов'язкова стадія виділення одержаного кислотного комплексу формули (Ia) включає стадії:

20

a) кристалізації комплексу формули (Ia); і

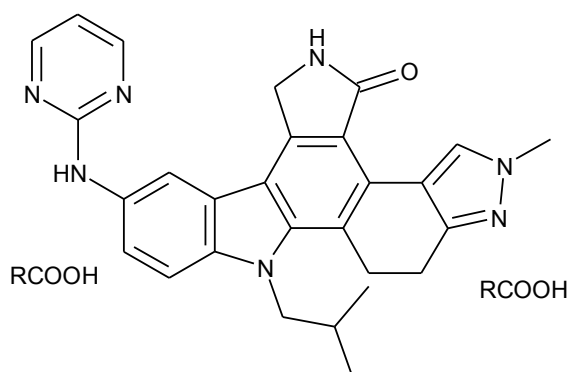
b) виділення кристалізованого комплексу формули (Ia).

8. Спосіб одержання сполуки формули (I)



або її фармацевтично прийнятної солі із сполуки формули (Ia)

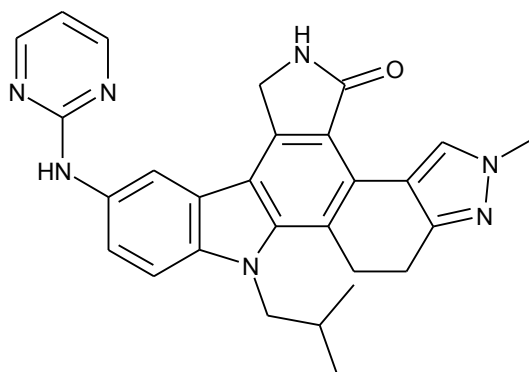
5



де R означає C_1 - C_8 алкіл,
в якому здійснюють стадії, за якими:

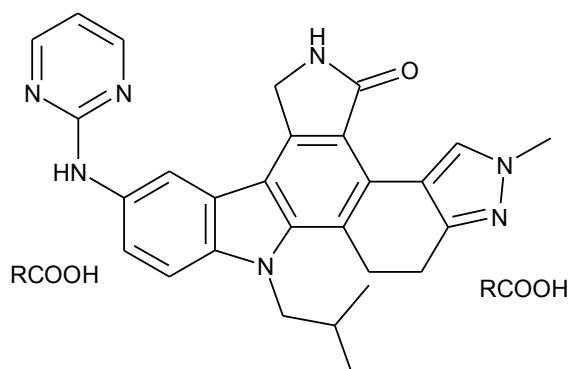
- i) кислотний комплекс формули (Ia) перетворюють у відповідну сполуку формули (I) або:
 10 висушуванням комплексу при температурі в інтервалі 70-90 °C; або
 розчиненням комплексу формули (Ia) в розчиннику, який вибраний із списку, який складається з
 1-бутанолу, 1-пентанолу, 1-пропанолу, 2-бутанолу, 2-бутанону, 2-пентанону, 3-пентанону,
 ацетону, ацетонітрилу, бутиронітрилу, хлорбензолу, циклогексану, дихлорметану,
 діізопропіламіну, диметилсульфоксиду, EGDE, етанолу, етилацетату, етиленгліколю, гептану,
 15 ізопропанолу, ізопропілацетату, метанолу, метилацетату, метилетилкетону,
 метилізопропілкетону, метил-трет-бутилового ефіру, н-бутилацетату, пентанолу, пропаннітрилу,
 піридину, втор-бутанолу, тетрагідрофурану, тетрагідропірану, толуолу, триетиламіну, води,
 ксилолу і їх сумішей, включаючи N-метилпіролідон:вода 6:4; N-метилпіролідон:вода 1:1; 1,2-
 дихлорметан:N-метилпіролідон 9:1; 1,2-дихлорметан:ізопропілацетат 7:3;
 20 ii) одержану сполуку формули (I) піддають взаємодії із знебарвлюючим агентом; і необов'язково
 iii) виділяють очищену сполуку формули (I).

9. Спосіб одержання сполуки формули (I)



(I)

або її фармацевтично прийнятної солі із сполуки формули (Ia)



(Ia)

5 де R означає C₁-C₈алкіл,

в якому здійснюють стадії, за якими:

i) кислотний комплекс формули (Ia) піддають взаємодії із знебарвлюючим агентом в розчиннику;
 ii) одержаний кислотний комплекс формули (Ia) перетворюють у відповідну сполуку формули (I)

або:

10 висушуванням комплексу при температурі в інтервалі 70-90 °C; або
 розчиненням комплексу формули (Ia) в розчиннику, який вибраний із списку, який складається з 1-бутанолу, 1-пентанолу, 1-пропанолу, 2-бутанолу, 2-бутанону, 2-пентанону, 3-пентанону, ацетону, ацетонітрилу, бутиронітрилу, хлорбензолу, циклогексану, дихлорметану, діізопропіламіну, диметилсульфоксиду, EGDE, етанолу, етилацетату, етиленгліколю, гептану,
 15 ізопропанолу, ізопропілацетату, метанолу, метилацетату, метилетилкетону, метилізопропілкетону, метил-трет-бутилового ефіру, н-бутилацетату, пентанолу, пропаннітрилу, піридину, втор-бутанолу, тетрагідрофурану, тетрагідропірану, толуолу, триетиламіну, води, ксилолу і їх сумішей, включаючи N-метилпіролідон:вода 6:4; N-метилпіролідон:вода 1:1; 1,2-дихлорметан:N-метилпіролідон 9:1; 1,2-дихлорметан:ізопропілацетат 7:3; і необов'язково

20 iii) виділяють очищену сполуку формули (I).

10. Спосіб за п. 9, де очищена сполука формули (I) має чистоту більше 98 %.

11. Спосіб за п. 8 або 9, де очищена сполука формули (I) має чистоту більше 99 %.

12. Спосіб за п. 8 або 9, де стадію перетворення кислотного комплексу формули (Ia) в сполуку формули (I) проводять висушуванням комплексу при температурі в інтервалі 70-90 °C.

25 13. Спосіб за п. 8 або 9, де стадію перетворення кислотного комплексу формули (Ia) в сполуку формули (I) проводять розчиненням комплексу формули (Ia) в розчиннику, вибраному зі списку, що складається з 1-бутанолу, 1-пентанолу, 1-пропанолу, 2-бутанолу, 2-бутанону, 2-пентанону, 3-пентанону, ацетону, ацетонітрилу, бутиронітрилу, хлорбензолу, циклогексану, дихлорметану, діізопропіламіну, диметилсульфоксиду, EGDE, етанолу, етилацетату, етиленгліколю, гептану,
 30 ізопропанолу, ізопропілацетату, метанолу, метилацетату, метилетилкетону, метилізопропілкетону, метил-трет-бутилового ефіру, н-бутилацетату, пентанолу, пропаннітрилу, піридину, втор-бутанолу, тетрагідрофурану, тетрагідропірану, толуолу, триетиламіну, води, ксилолу та їх сумішей, включаючи N-метилпіролідон:вода 6:4; N-метилпіролідон:вода 1:1; 1,2-дихлорметан:N-метилпіролідон 9:1; 1,2-дихлорметан:ізопропілацетат 7:3.

14. Спосіб за п. 8 або 9, де стадію взаємодії сполуки формули (I) або кислотного комплексу формули (Ia) із знебарвлюючим агентом проводять в розчиннику, вибраному зі списку, що складається з дихлорметану, метанолу, етанолу або будь-якого розчинника, здатного розчинювати сполуку (I), або будь-якої їх бінарної або трикомпонентної суміші.

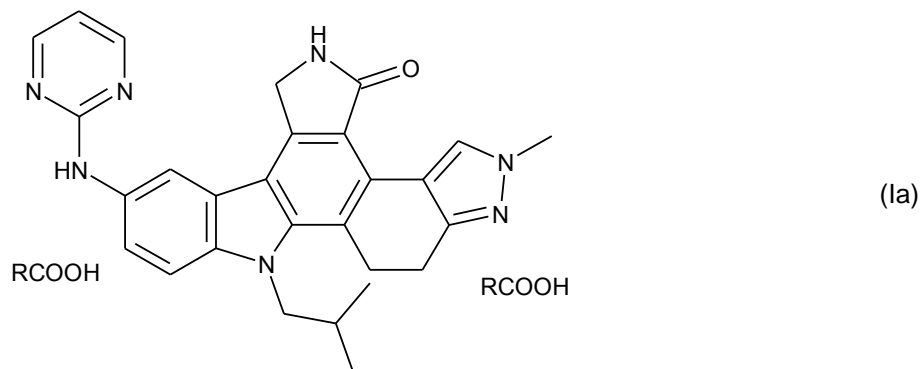
5 15. Спосіб за пп. 8-14, де знебарвлюючим агентом є активоване вугілля.

16. Спосіб за п. 9 або 15, в якому додатково здійснюють стадію:

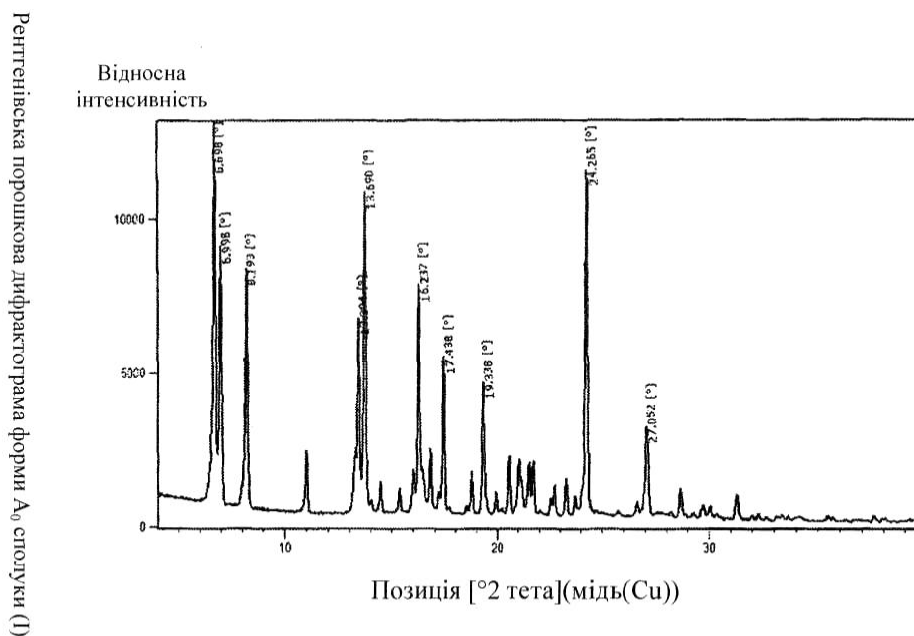
i) взаємодії одержаної очищеної сполуки формули (I) з кислотою з одержанням кислотнo-адитивної солі сполуки формули (I).

10 17. Спосіб за п. 16, де кислотнo-адитивною сіллю сполуки формули (I) є монокислотна адитивна сіль.

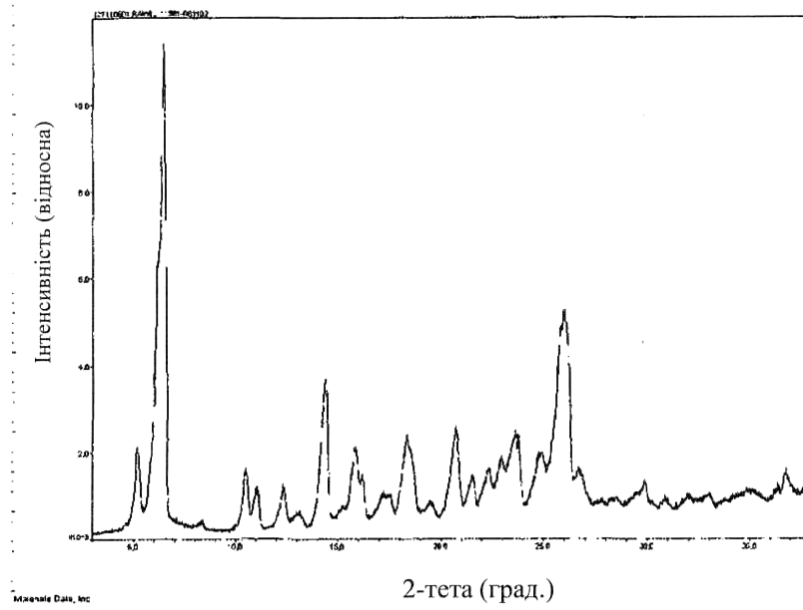
18. Кристалічна форма кислотного комплексу формули (Ia)



15 де R означає С-метил, що характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою, що містить один або декілька наступних піків: $5,19 \pm 0,2$ градуса 2-тета; $6,17 \pm 0,2$ градуса 2-тета; $6,44 \pm 0,2$ градуса 2-тета; $14,36 \pm 0,2$ градуса 2-тета і $26,09 \pm 0,2$ градуса 2-тета, при вимірюваннях з використанням Cu-K α -випромінювання.

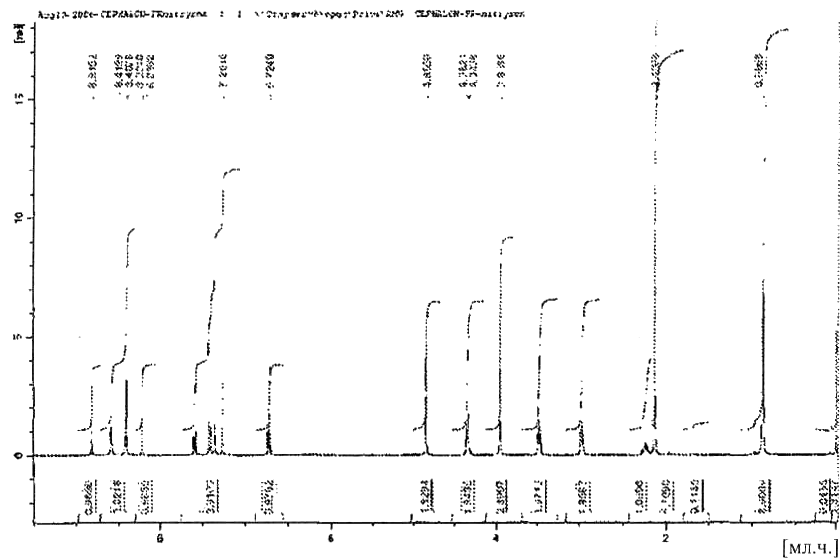


Фіг. 1



Рентгенівська порошкова дифрактограма ацетатного кислотного комплексу сполуки формули (I)

Фіг. 2



¹H ЯМР спектр ацетатного кислотного комплексу сполуки формули (I)

Фіг. 3

Комп'ютерна верстка І. МIRONENKO

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601