

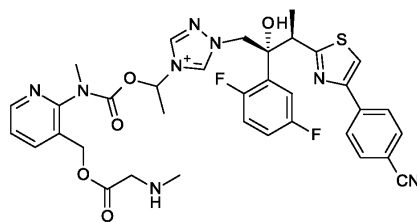
(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044465**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.08.29(51) Int. Cl. **C07D 417/14** (2006.01)(21) Номер заявки
202190354(22) Дата подачи заявки
2019.07.29**(54) СПОСОБЫ ОЧИСТКИ ИЗАВУКОНАЗОНИЯ СУЛЬФАТА**(31) **PCT/CN2018/097881;**
PCT/CN2019/090347(56) **CN-A-106467534**(32) **2018.08.01; 2019.06.06**(33) **CN**(43) **2021.06.29**(86) **PCT/EP2019/070385**(87) **WO 2020/025553 2020.02.06**(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БАЗИЛЕА ФАРМАЦОЙТИКА
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ АГ (СН)**(72) Изобретатель:
**Цзэн Вэйпэн, Маццотти Марко,
Викум Ларс, Корнел Йерун, Хойбес
Маркус, Шляймер Михаэль (СН)**(74) Представитель:
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к способам очистки изавуконазона сульфата и его эпимеров, в частности к способу очистки сульфатной соли соединения формулы I, предусматривающий стадии: (a) получения смеси, содержащей сульфатную соль соединения формулы I и алифатический спирт, где pH смеси находится в диапазоне от приблизительно pH 1 до приблизительно pH 6; (b) обеспечения кристаллизации первой порции сульфатной соли соединения формулы I из смеси; и (c) добавления апротонного органического растворителя в смесь и обеспечение осаждения дополнительной порции сульфатной соли соединения формулы I из смеси.



(I)

B1**044465****044465****B1**

В изобретении представлены способы очистки изавуконазона сульфата и его эпимеров.

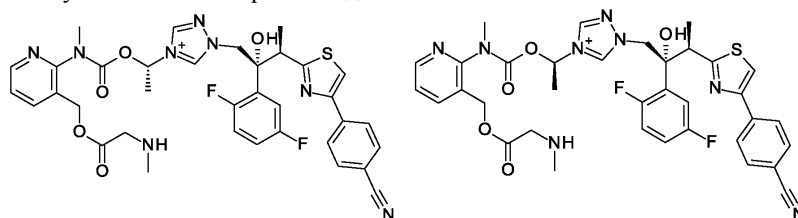
Изавуконазона сульфат представляет собой пролекарство изавуконазола - азолового противогрибкового средства широкого спектра. Он доступен на рынке для лечения аспергиллеза и мукормикоза и он доступен в виде составов для перорального и внутривенного применения. Соли изавуконазона описаны в WO 2001/32652, и способ получения изавуконазона гидрохлорида представлен в примере 7. Тем не менее, вследствие его чувствительности к влаге, соли изавуконазона, такие как коммерческий продукт изавуконазона сульфат, трудно очистить из неочищенного вещества с высоким выходом.

Предпринимались попытки очистки изавуконазона сульфата посредством кристаллизации. Например, в CN 106565699 описаны способы получения кристаллической формы изавуконазона сульфата. Способ предусматривает стадию 1: растворение изавуконазола гидрохлорида в воде, доведение pH до нейтрального с применением основания при низкой температуре, добавление органического растворителя А для экстракции, высушивание и концентрирование, а затем растворение в органическом растворителе В, добавление концентрированной серной кислоты и пероксида водорода при низкой температуре, перемешивание и концентрирование; стадию 2: добавление указанного выше концентрата в органический растворитель С, нагревание до растворения, перемешивание и охлаждение до кристаллизации и осуществление вакуумной фильтрации с получением кристалла. Тем не менее, данный способ не является пригодным для промышленного масштаба. В частности, применение пероксида водорода приводит к значительному разложению продукта.

В CN 106467534 также описаны способы получения кристаллической формы изавуконазона сульфата. Способ предусматривает (а) растворение неочищенного продукта на основе изавуконазона сульфата в смешанном растворе воды, органического растворителя А и органического растворителя В, (b) добавление по каплям органического растворителя С в раствор изавуконазона сульфата, полученный на стадии (а); и (с) осуществление кристаллизации при перемешивании и разделении с получением указанного соединения, представляющего собой изавуконазона сульфат, где органический растворитель А означает R1-O-CH₂-CH₂OH; органический растворитель В означает R2-C(=O)-R3 и/или тетрагидрофуран; и органический растворитель С означает R4-C(=O)O-R5; при этом R1, R2, R3, R4 и R5 независимо выбраны из C₁₋₃-алкила.

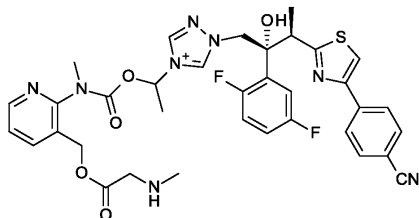
Тем не менее, как показано в сравнительных примерах ниже, было обнаружено, что способ, описанный в CN 106467534, обеспечивает низкий выход, если неочищенное вещество имеет более низкую чистоту. Кроме того, исходя из материала высокой чистоты, в CN 106467534 получают продукт изавуконазона сульфат, который характеризуется высоким содержанием одного из двух эпимеров, тогда как утвержденный коммерческий продукт характеризуется молярным соотношением эпимеров от 1,2:1 до 1:1,2.

Два эпимера изавуконазона изображены далее.



В настоящем изобретении представлены новые процедуры очистки изавуконазона сульфата, называемого в данном документе сульфатной солью соединения формулы I.

В первом аспекте настоящего изобретения представлен способ очистки сульфатной соли соединения формулы I:



(I),

предусматривающий стадии:

(а) получения смеси, содержащей сульфатную соль соединения формулы I и алифатический спирт, где pH смеси находится в диапазоне от приблизительно pH 1 до приблизительно pH 6;

(b) обеспечения кристаллизации первой порции сульфатной соли соединения формулы I из смеси и

(с) добавления апротонного органического растворителя в смесь и обеспечение осаждения дополнительной порции сульфатной соли соединения формулы I из смеси.

Эпимеры сульфатной соли соединения формулы I определены в данном документе посредством ссылки на их значения времени удержания. Эпимер А представляет собой первый эпимер, элюированный из колонки для хиральной HPLC с сорбентом, функционализированным β-циклодекстрином, моди-

фицированным фенилкарбаматной группой, в которой подвижная фаза представляет собой смесь ацетата триэтиламония и ацетонитрила в соотношении 40:60 при pH 6,5.

Как правило, смесь, полученная на стадии (а), включает смесь эпимера А и эпимера В сульфатной соли соединения формулы I, обычно в аналогичных количествах. Порции, полученные на стадии (b) и стадии (с), содержат различные эпимер А и эпимер В в разных соотношениях. На стадии (b) эпимер В селективно кристаллизуется, тогда как на стадии (с) происходит осаждение эпимера А, оставшегося в растворе. Таким образом, при отсутствии стадии (с) полученная в результате кристаллическая форма со стадии (b) обычно будет характеризоваться низким выходом, поскольку значительная часть эпимера А будет оставаться в растворе. Кроме того, по этой причине соотношение эпимеров обычно не соответствует соотношению, необходимому для коммерческих целей, а именно соотношению от 1,2:1 до 1:1,2. Если включена стадия (с), эпимер А осаждается в большем соотношении, что может обеспечивать полученное соотношение эпимера А и эпимера В в пределах, необходимых для коммерческого продукта.

Молярное соотношение эпимера В и эпимера А в порции сульфатной соли соединения формулы I, полученной на стадии (b), обычно превышает 1:1, например, по меньшей мере 1,3:1, например, по меньшей мере 1,5:1, например, по меньшей мере 2:1, например, по меньшей мере 5:1, например, в диапазоне от 1,3:1 до 100:1, например, в диапазоне от 1,5:1 до 50:1, например, в диапазоне от 2:1 до 20:1, например, в диапазоне от 5:1 до 20:1.

Молярное соотношение эпимера А и эпимера В в порции сульфатной соли соединения формулы I, полученной на стадии (с), обычно превышает 1:1, например, по меньшей мере 1,3:1, например, по меньшей мере 1,5:1, например, по меньшей мере 2:1, например, по меньшей мере 5:1, например, в диапазоне от 1,3:1 до 100:1, например, в диапазоне от 1,5:1 до 50:1, например, в диапазоне от 2:1 до 20:1, например, в диапазоне от 5:1 до 20:1.

Молярное соотношение эпимера А и эпимера В в объединенных порциях сульфатной соли соединения формулы I со стадии (b) и стадии (с), взятых вместе, может составлять от 2:1 до 1:2, например, от приблизительно 1,2:1 до приблизительно 1:1,2.

Смесь, представленная на стадии (а), может быть получена из твердого неочищенного продукта, полученного посредством синтеза сульфатной соли соединения формулы I, которая может быть синтезирована специалистом в данной области техники в соответствии с известными процедурами. В одном варианте осуществления предшественник соединения формулы I представляет собой сульфатную соль защищенного Вос-группой аналога соединения формулы I (соединения 6, как указано в CN 106916152 А), из которого можно удалять защитную группу с применением серной кислоты и с применением подходящего растворителя, например, этилацетата, например, при температуре в диапазоне от 20 до 25°C, с получением сульфатной соли соединения формулы I. Можно обеспечивать его осаждение, например, в воде, с получением твердого неочищенного продукта, который необязательно можно промывать, например, протонным органическим растворителем, таким как изопропанол.

Твердый неочищенный продукт будет содержать примеси, образованные в ходе синтеза сульфатной соли соединения формулы I. Чистота сульфатной соли соединения формулы I в твердом неочищенном продукте, который можно применять на стадии (а), обычно составляет (до или после промывания), например, по меньшей мере 80% (т.е. количество сульфатной соли соединения формулы I по весу относительно количества примесей по весу), например, в диапазоне от 80 до 100%, например, в диапазоне от 90 до 100%, например, в диапазоне от 90 до 99%, например, в диапазоне от 90 до 98%, например, в диапазоне от 90 до 97%, например, в диапазоне от 90 до 96%, например, в диапазоне от 90 до 95%, например, в диапазоне от 93 до 100%, например, в диапазоне от 93 до 98%. В других вариантах осуществления чистота сульфатной соли соединения формулы I в твердом неочищенном продукте, который можно применять на стадии (а), может составлять не более 98%, например, не более 97%, например, не более 96%, не более 95%.

Смесь со стадии (а) может быть получена посредством растворения твердого неочищенного продукта сульфатной соли соединения формулы I в алифатическом спирте. Алифатический фрагмент представляет собой неароматический углеводородный фрагмент, в котором составляющие атомы углерода могут образовывать линейную, разветвленную цепь или цикл. Алифатические спирты по настоящему изобретению содержат одну или две ОН-группы при условии, что если присутствуют две ОН-группы, то в алифатическом фрагменте содержится от трех до шести атомов углерода. Алифатический спирт может представлять собой C₂-C₁₀-алкил-ОН, или C₃-C₁₀-циклоалкил-ОН (например, циклопентанол, циклогексанол, циклогептанол), или их смесь, в частности, C₂-C₁₀-алкил-ОН. В одном варианте осуществления алифатический спирт представляет собой алифатический спирт, выбранный из этанола, пропанола (в том числе любого его изомера, например, пропан-1-ола, изопропанола), бутанола (в том числе любого его изомера, например, н-бутан-1-ола, н-бутан-2-ола, трет-бутан-1-ола, трет-бутан-2-ола) и пентанола (в том числе любого его изомера) или их смеси. В другом варианте осуществления алифатический спирт представляет собой пропанол, или этанол, или их смесь. В другом варианте осуществления алифатический спирт представляет собой этанол или н-бутанол. В другом варианте осуществления алифатический спирт представляет собой этанол.

Соотношение об./вес. (т.е. миллилитры:граммы) алифатического спирта и сульфатной соли соеди-

нения формулы I может составлять не более 100:1, например, не более 75:1, например, не более 40:1, например, не более 20:1, например, не более 10:1, например, не более 8:1, например, не более 6:1, например, не более 5:1, например, по меньшей мере 1:1, например, по меньшей мере 2:1, например, в диапазоне от 1:1 до 100:1, например, в диапазоне от 1:1 до 75:1, например, в диапазоне от 1:1 до 40:1, например, в диапазоне от 1:1 до 20:1, например, в диапазоне от 1:1 до 10:1, например, в диапазоне от 2:1 до 10:1, например, в диапазоне от 2:1 до 8:1, например, в диапазоне от 2:1 до 6:1, например, в диапазоне от 3:1 до 5:1, например, приблизительно 4:1. Например, отношение об./вес. этанола и сульфатной соли соединения формулы I может составлять не более 100:1, например, не более 75:1, например, не более 40:1, например, не более 20:1, например, не более 10:1, например, не более 8:1, например, не более 6:1, например, не более 5:1, например, по меньшей мере 1:1, например, по меньшей мере 2:1, например, в диапазоне от 1:1 до 100:1, например, в диапазоне от 1:1 до 75:1, например, в диапазоне от 1:1 до 40:1, например, в диапазоне от 1:1 до 20:1, например, в диапазоне от 1:1 до 10:1, например, в диапазоне от 2:1 до 10:1, например, в диапазоне от 2:1 до 8:1, например, в диапазоне от 2:1 до 6:1, например, в диапазоне от 3:1 до 5:1, например, приблизительно 4:1.

Необязательно смесь на стадии (а) в дополнение к алифатическому спирту содержит воду. Соотношение об./об. алифатического спирта и воды может составлять не более 500:1, например, в диапазоне от 1:1 до 50:1, например, в диапазоне от 5:1 до 50:1, например, в диапазоне от 5:1 до 30:1, например, в диапазоне от 10:1 до 30:1, например, в диапазоне от 15:1 до 25:1, например, приблизительно 20:1. Например, соотношение об./об. этанола и воды может составлять не более 500:1, например, в диапазоне от 1:1 до 50:1, например, в диапазоне от 5:1 до 50:1, например, в диапазоне от 5:1 до 30:1, например, в диапазоне от 10:1 до 30:1, например, в диапазоне от 15:1 до 25:1, например, приблизительно 20:1.

В одном варианте осуществления смесь на стадии (а) обеспечивают путем получения твердого неочищенного продукта, содержащего сульфатную соль соединения формулы I, и растворения твердого неочищенного продукта в алифатическом спирте и необязательно воде. Растворение твердого неочищенного продукта в алифатическом спирте и необязательно воде может обеспечивать значение pH, которое ниже необходимого, вследствие присутствия избытка серной кислоты. При регулировании pH обычно предпочтительно избегать применения неорганических оснований, поскольку они могут привести к разложению продукта. Альтернативные способы регулирования pH, например, его повышение, предусматривают применение анионообменных смол, таких как слабоосновные анионообменные смолы, которые являются коммерчески доступными, например, от Amberlite®.

В одном варианте осуществления полученное значение pH смеси на стадии (а) составляет от приблизительно pH 3 до приблизительно pH 6, например, от приблизительно pH 3,8 до приблизительно pH 6. В другом варианте осуществления полученное значение pH составляет от приблизительно pH 3 до приблизительно pH 5. В другом варианте осуществления полученное значение pH составляет от приблизительно pH 1 до приблизительно pH 5. В другом варианте осуществления полученное значение pH составляет от приблизительно pH 3 до приблизительно pH 4,5. В другом варианте осуществления полученное значение pH составляет от приблизительно pH 3,8 до приблизительно pH 4,5. В другом варианте осуществления полученное значение pH составляет приблизительно 4. Как правило, pH повышают до такого значения, что смесь не преобразуется в масло, но не настолько высокого, что сульфатная соль соединения формулы I становится слишком растворимой.

Обычно твердый неочищенный продукт будут растворять в алифатическом спирте (и необязательно воде) при подходящей температуре, которая является достаточно высокой для достижения растворения, но не настолько высокой, что соединение формулы I разлагается, например, посредством гидролиза. Например, температура растворения может находиться в диапазоне от -70 до 50°C, например, в диапазоне от 0 до 40°C, например, в диапазоне от 15 до 30°C, например, в диапазоне от 20 до 25°C, например, по меньшей мере -70°C, например, по меньшей мере 0°C, например, по меньшей мере 15°C, например, до 50°C, например, не более 40°C, например, не более 30°C, например, не более 25°C. Смесь можно оставлять при данных значениях температуры в течение не более 48 ч, например, не более 30 ч, например, не более 24 ч, например, в диапазоне от 1 до 48 ч, например, в диапазоне от 5 до 30 ч, например, в диапазоне от 12 до 24 ч, и ее можно перемешивать в течение данного периода.

Стадия (b) может предусматривать обеспечение кристаллизации первой порции сульфатной соли соединения формулы I из смеси посредством охлаждения смеси. Например, смесь можно охлаждать от начальной температуры (например, температуры растворения) до температуры в диапазоне от -25 до 20°C (например, по меньшей мере -25°C, например, не более 20°C), например, в диапазоне от -15 до 20°C (например, по меньшей мере -15°C, например, не более 20°C), например, в диапазоне от 5 до 20°C (например, по меньшей мере 5°C, например, не более 20°C), например, до температуры в диапазоне от 5 до 15°C (например, по меньшей мере 5°C, например, не более 15°C), например, до температуры, составляющей приблизительно 10°C. Начальная температура (например, обычно температура растворения) может представлять собой температуру в диапазоне от 5 до 40°C (например, по меньшей мере 5°C, например, не более 40°C), например, в диапазоне от 20 до 40°C (например, по меньшей мере 20°C, например, не более 40°C), например, в диапазоне от 20 до 30°C (например, по меньшей мере 20°C, например, не более 30°C). Период времени, в течение которого смесь охлаждают, может составлять, например, от

10 мин до 48 ч, например, в диапазоне от 5 до 15 ч, например, в диапазоне от 8 до 12 ч, учитывая при этом, что длительные периоды времени при более высоких значениях температуры могут привести к разложению.

Примеры скорости охлаждения, которые можно использовать, например, составляют не более 3°C в час, например, не более 2°C, например, не более 1,5°C в час, например, не более 1°C в час, например, в диапазоне от 0,2 до 3°C в час, например, в диапазоне от 0,5 до 1,5°C в час, например, приблизительно 1°C в час.

На стадии (b) можно обеспечивать отстаивание смеси в течение подходящего периода времени, например, не более 10 дней, например, в диапазоне от 1 до 10 дней, при температуре в диапазоне от -10 до 20°C (например, по меньшей мере -10°C, например, не более 20°C), например, в диапазоне от 0 до 15°C (например, по меньшей мере 0°C, например, не более 15°C), например, при приблизительно 10°C. Более длительные периоды отстаивания, например, по меньшей мере 3 дня, например, в диапазоне от 4 до 10 дней, например, в диапазоне от 4 до 5 дней, могут обеспечивать повышение выхода, избегая при этом образования масляных продуктов. Период, в течение которого обеспечивают отстаивание смеси, можно сократить путем добавления затравочных кристаллов.

На стадии (c) апротонный органический растворитель может представлять собой C₄-C₁₀-алкил, или C₄-C₁₀-алкенил, или их смесь. Конкретные примеры включают гексан и гептан или их смесь, например, н-гексан, или н-гептан, или их смесь. В одном варианте осуществления апротонный растворитель представляет собой н-гептан. Другие конкретные примеры включают гексен и гептен, например, 1-гексен или 1-гептен. В другом варианте осуществления апротонный растворитель представляет собой 1-гексен.

Объем апротонного органического растворителя, применяемого на стадии (c), может быть кратным объему смеси на стадии (a) на величину не более чем 8, например, на не более чем 6, например, на не более чем 4, например, на по меньшей мере 0,05, например, на по меньшей мере 0,1, например, на по меньшей мере 0,5, например, на по меньшей мере 1, например, на по меньшей мере 3, например, на величину в диапазоне от 0,05 до 8, например, на величину в диапазоне от 0,1 до 8, например, на величину в диапазоне от 0,5 до 6, например, на величину в диапазоне от 1 до 6, например, на величину в диапазоне от 3 до 5.

Апротонный органический растворитель можно добавлять в смесь в течение подходящего периода времени, например, в диапазоне от 10 мин до 48 ч, например, в диапазоне от 1 до 30 ч, например, в диапазоне от 2 до 12 ч. Температура в течение данного периода времени может находиться в диапазоне от -10 до 20°C (например, по меньшей мере -10°C, например, не более 20°C), например, в диапазоне от 0 до 15°C (например, по меньшей мере 0°C, например, не более 15°C), например, приблизительно 10°C. В течение данного периода времени смесь можно перемешивать.

После добавления апротонного растворителя можно обеспечивать отстаивание смеси в течение подходящего периода времени, например, не более 5 дней, например, в диапазоне от 1 ч до 5 дней, например, при температуре в диапазоне от -10°C до 20°C (например, по меньшей мере -10°C, например, не более 20°C), например, в диапазоне от 0 до 15°C (например, по меньшей мере 0°C, например, не более 15°C), например, приблизительно 10°C. Продукт можно высушивать.

Стадия (a) может предусматривать получение смеси, содержащей сульфатную соль соединения формулы I, этанол и необязательно воду, и стадия (c) может предусматривать добавление в смесь пропанола (в том числе любого его изомера, например, пропан-1-ола, изопропанола) и/или бутанола (в том числе его изомера, например, н-бутан-1-ола, н-бутан-2-ола, трет-бутан-1-ола, трет-бутан-2-ола), предпочтительно изопропанола, и апротонного органического растворителя, выбранного из гексана, гептана и их смеси, предпочтительно н-гептана, и обеспечения осаждения дополнительной порции сульфатной соли соединения формулы I из смеси. Пропанол и/или бутанол можно добавлять в смесь перед апротонным органическим растворителем, и после добавления пропанола и/или бутанола можно обеспечивать отстаивание смеси перед добавлением апротонного органического растворителя, например, обеспечивать осаждение порции сульфатной соли соединения формулы I из смеси перед добавлением апротонного растворителя.

В соответствии с одним вариантом осуществления, в настоящем изобретении представлен способ очистки сульфатной соли соединения формулы I, предусматривающий стадии:

(a) получения смеси, содержащей сульфатную соль соединения формулы I, и этанол, и необязательно воду, где pH смеси находится в диапазоне от приблизительно pH 1 до приблизительно pH 6;

(b) обеспечения кристаллизации первой порции сульфатной соли соединения формулы I из смеси;

(c1) добавления в смесь пропанола и/или бутанола и обеспечения осаждения дополнительной порции сульфатной соли соединения формулы I из смеси; и (c2) добавления в смесь гексана, гептана, гексана или гептана или их смеси и обеспечение осаждения еще одной дополнительной порции сульфатной соли соединения формулы I из смеси.

В смесь можно добавлять пропанол и/или бутанол в течение периода времени в диапазоне от 10 минут до 48 ч, например, в диапазоне от 1 до 30 ч, например, в диапазоне от 2 до 24 ч. Температура в течение данного периода времени может находиться в диапазоне от -10 до 20°C (например, по меньшей мере -10°C, например, не более 20°C), например, в диапазоне от 0 до 15°C (например, по меньшей мере

0°C, например, не более 15°C), например, приблизительно 10°C. В течение данного периода времени смесь можно перемешивать. После добавления пропанола и/или бутанола можно обеспечивать отстаивание смеси в течение подходящего периода перед добавлением апротонного растворителя, например, не более 5 дней, например, от 1 часа до 5 дней, например, при температуре в диапазоне от -10 до 20°C (например, по меньшей мере -10°C, например, не более 20°C), например, в диапазоне от 5 до 15°C (например, по меньшей мере 0°C, например, не более 15°C), например, приблизительно 10°C.

Объем пропанола и/или бутанола может быть кратным объему смеси на стадии (а) на величину не более чем 8, например, на не более чем 6, например, на не более чем 5, например, на по меньшей мере 0,05, например, на по меньшей мере 0,1, например, на по меньшей мере 1, например, на по меньшей мере 4, например, на величину в диапазоне от 0,05 до 8, например, на величину в диапазоне от 0,1 до 6, например, на величину в диапазоне от 1 до 6, например, на величину в диапазоне от 4 до 6.

Соотношение об./об. апротонного органического растворителя и пропанола и/или бутанола может составлять, например, от 1:10 до 10:1, например, от 1:5 до 5:1, например, от 1:2 до 2:1.

В соответствии с одним вариантом осуществления, в настоящем изобретении представлен способ очистки сульфатной соли соединения формулы I, предусматривающий стадии:

(а) получения смеси, содержащей сульфатную соль соединения формулы I и алифатический спирт, где алифатический спирт представляет собой C₂-C₁₀-алкил-ОН, или C₃-C₁₀-циклоалкил-ОН, или их смесь, где соотношение об./вес. алифатического спирта и сульфатной соли соединения формулы I находится в диапазоне от 1:1 до 100:1 (например, от 1:1 до 10:1), и где рН смеси находится в диапазоне от приблизительно рН 3 до приблизительно рН 5;

(b) обеспечения кристаллизации первой порции сульфатной соли соединения формулы I из смеси и

(с) добавления в смесь апротонного органического растворителя, где апротонный органический растворитель представляет собой C₄-C₁₀-алкил, или C₄-C₁₀-алкенил, или их смесь, где объем апротонного органического растворителя, применяемого на стадии (с), является кратным объему смеси на стадии (а) на величину в диапазоне от 0,05 до 8, и обеспечения осаждения дополнительной порции сульфатной соли соединения формулы I из смеси.

В соответствии с одним вариантом осуществления, в настоящем изобретении представлен способ очистки сульфатной соли соединения формулы I, предусматривающий стадии:

(а) получения смеси, содержащей сульфатную соль соединения формулы I и алифатический спирт, где алифатический спирт представляет собой этанол, пропанол, бутанол, или пентанол, или их смесь, где соотношение об./вес. алифатического спирта и сульфатной соли соединения формулы I находится в диапазоне от 1:1 до 100:1, и где рН смеси находится в диапазоне от приблизительно рН 3 до приблизительно рН 5;

(b) обеспечения кристаллизации первой порции сульфатной соли соединения формулы I из смеси и

(с) добавления в смесь апротонного органического растворителя, где апротонный органический растворитель представляет собой гексан, или гептан, или их смесь, где объем апротонного органического растворителя является кратным объему смеси на стадии (а) на величину в диапазоне от 0,5 до 6, и обеспечения осаждения дополнительной порции сульфатной соли соединения формулы I из смеси.

В соответствии с одним вариантом осуществления, в настоящем изобретении представлен способ очистки сульфатной соли соединения формулы I, предусматривающий стадии:

(а) получения смеси, содержащей сульфатную соль соединения формулы I и алифатический спирт, где алифатический спирт представляет собой этанол, пропанол, бутанол, или пентанол, или их смесь, где соотношение об./вес. алифатического спирта и сульфатной соли соединения формулы I находится в диапазоне от 2:1 до 6:1, и где рН смеси находится в диапазоне от приблизительно рН 3 до приблизительно рН 5;

(b) обеспечения кристаллизации первой порции сульфатной соли соединения формулы I из смеси и

(с) добавления в смесь апротонного органического растворителя, где апротонный органический растворитель представляет собой гексан, или гептан, или их смесь, где объем апротонного органического растворителя является кратным объему смеси на стадии (а) на величину в диапазоне от 1 до 6, и обеспечения осаждения дополнительной порции сульфатной соли соединения формулы I из смеси.

В соответствии с одним вариантом осуществления, в настоящем изобретении представлен способ очистки сульфатной соли соединения формулы I, предусматривающий стадии:

(а) получения смеси, содержащей сульфатную соль соединения формулы I, воду и этанол, где соотношение об./вес. этанола и сульфатной соли соединения формулы I находится в диапазоне от 2:1 до 6:1, где соотношение об./об. этанола и воды составляет от 15:1 до 25:1, и где рН смеси находится в диапазоне от приблизительно рН 3 до приблизительно рН 5;

(b) обеспечения кристаллизации первой порции сульфатной соли соединения формулы I из смеси;

(с1) добавления в смесь пропанола и/или бутанола, где объем пропанола и/или бутанола является кратным объему смеси на стадии (а) на величину от 1 до 6, и обеспечения осаждения дополнительной порции сульфатной соли соединения формулы I из смеси; и

(с2) добавления в смесь апротонного органического растворителя, где апротонный органический растворитель представляет собой гексан, или гептан, или их смесь, где объем апротонного органического

растворителя является кратным объему смеси на стадии (а) на величину в диапазоне от 1 до 6, и обеспечения осаждения еще одной дополнительной порции сульфатной соли соединения формулы I из смеси.

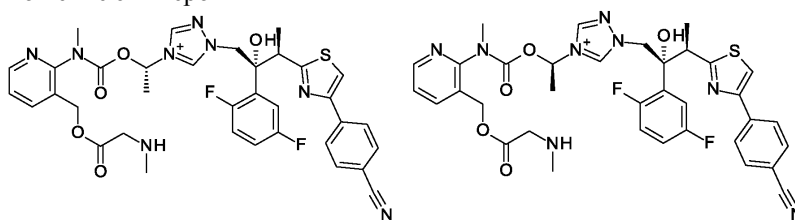
В соответствии с одним вариантом осуществления, в настоящем изобретении представлен способ очистки сульфатной соли соединения формулы I, предусматривающий стадии:

(а) получения смеси, содержащей сульфатную соль соединения формулы I, воду и этанол, где соотношение об./вес. этанола и сульфатной соли соединения формулы I находится в диапазоне от 2:1 до 6:1, где соотношение об./об. этанола и воды составляет от 15:1 до 25:1, и где рН смеси находится в диапазоне от приблизительно рН 3 до приблизительно рН 5;

(б) охлаждения смеси и обеспечения кристаллизации первой порции сульфатной соли соединения формулы I из смеси, где скорость охлаждения составляет не более 3°C в час;

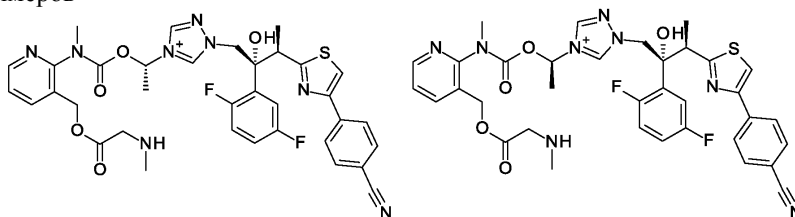
(с1) добавления в смесь пропанола и/или бутанола, где объем пропанола и/или бутанола является кратным объему смеси на стадии (а) на величину от 1 до 6, и обеспечения осаждения дополнительной порции сульфатной соли соединения формулы I из смеси; и

(с2) добавления в смесь апротонного органического растворителя, где апротонный органический растворитель представляет собой гексан, или гептан, или их смесь, где объем апротонного органического растворителя является кратным объему смеси на стадии (а) на величину в диапазоне от 1 до 6, и обеспечения осаждения еще одной дополнительной порции сульфатной соли соединения формулы I из смеси; и где молярное соотношение эпимеров



в объединенных порциях сульфатной соли соединения формулы I со стадии (б) и стадий (с1) и (с2), взятых вместе, находится в диапазоне от 1:2 до 2:1.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения представлен способ получения эпимера В сульфатной соли соединения формулы I в кристаллической форме, где эпимер В представляет собой второй эпимер из эпимеров

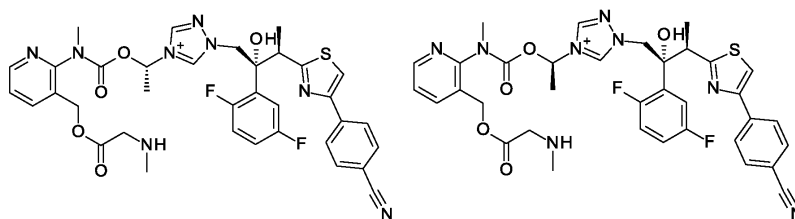


элюированных из колонки для хиральной HPLC с сорбентом, функционализированным β-циклодекстрином, модифицированным фенолкарбаматной группой, в которой подвижная фаза представляет собой смесь ацетата триэтиламония и ацетонитрила в соотношении 40:60 при рН 6,5, предусматривающий стадии

(а) получения смеси, содержащей сульфатную соль соединения формулы I и алифатический спирт, где рН смеси находится в диапазоне от приблизительно рН 1 до приблизительно рН 6; и

(б) обеспечения кристаллизации эпимера В из смеси. Представленное выше описание стадий (а) и (б) в отношении первого аспекта настоящего изобретения также применимо к стадиям (а) и (б) в данном аспекте настоящего изобретения, где это возможно.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения представлен способ получения эпимера А сульфатной соли соединения формулы I в твердой форме, где эпимер А представляет собой первый эпимер из эпимеров



элюированных из колонки для хиральной HPLC с сорбентом, функционализированным β-циклодекстрином, модифицированным фенолкарбаматной группой, в которой подвижная фаза представляет собой смесь ацетата триэтиламония и ацетонитрила в соотношении 40:60 при рН 6,5, предусматривающий стадию

(с) добавления в смесь апротонного органического растворителя, содержащего сульфатную соль

эпимера А и алифатический спирт, где рН смеси находится в диапазоне от приблизительно рН 1 до приблизительно рН 6; и обеспечения осаждения сульфатной соли эпимера А из смеси; где молярное количество эпимера А в осадке со стадии (с) превышает молярное количество эпимера В.

Представленное выше описание стадии (с) (в том числе описание стадии (с) в виде стадий (с1) и (с2)) в отношении первого аспекта настоящего изобретения также применимо к стадии (с) в данном аспекте настоящего изобретения, где это возможно.

В следующем аспекте настоящего изобретения представлен способ получения фармацевтической композиции, предусматривающий составление смеси сульфатной соли соединения формулы I с одним или несколькими фармацевтическими вспомогательными средствами, где сульфатная соль соединения формулы I была очищена с помощью способа, описанного в данном документе.

В следующем аспекте настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая сульфатную соль соединения формулы I и одно или несколько фармацевтических вспомогательных средств, где сульфатную соль соединения формулы I очищают с помощью способа, определенного в соответствии с описанием в данном документе.

Фармацевтические композиции, содержащие сульфатную соль соединения формулы I, можно получать в соответствии с общими сведениями специалиста в данной области техники с применением общедоступных фармацевтических вспомогательных средств. Фармацевтический состав может представлять собой порошок для инъекции или капсулу для перорального введения. Например, изавуконазония сульфат является коммерчески доступным в виде лиофилизированного порошка для внутривенного введения, содержащего вспомогательные средства маннит и серную кислоту для регулирования рН, и в виде капсулы для перорального введения, содержащей вспомогательные средства дицитрат тримагния, микрокристаллическую целлюлозу, тальк, коллоидный диоксид кремния и стеариновую кислоту.

Сульфатную соль соединения формулы I, очищенную, как описано в данном документе, можно составлять непосредственно в фармацевтическую композицию или можно подвергать дополнительным стадиям обработки перед составлением в фармацевтическую композицию. Например, ее можно повторно осажать, например, с получением аморфной формы, например, такой, как применяемая в утвержденном составе для перорального применения. Например, ее можно растворять в подходящем растворителе и лиофилизировать, например, как в утвержденном составе для инъекции.

Алкильные и алкенильные группы могут быть линейными или разветвленными. Термин "приблизительно" указывает на изменение приведенного значения на +/-5%, предпочтительно на 2%, более предпочтительно на 1%. Все указанные диапазоны включают начальное значение и конечное значение указанного диапазона. Все аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения, описанные в данном документе, могут быть объединены в любой комбинации, где это возможно.

Ряд публикаций цитируется в данном документе для того, чтобы более полно описать и раскрыть настоящее изобретение и уровень техники, к которому относится настоящее изобретение. Каждый из источников данного документа включен посредством ссылки во всей своей полноте в настоящее раскрытие в той же степени, как если бы каждая отдельная ссылка конкретно и индивидуально указывалась для включения посредством ссылки.

В следующих примерах описаны конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, служащие для более подробной иллюстрации настоящего изобретения, и их не следует толковать как каким-либо образом ограничивающие настоящее изобретение.

Фиг. 1

На фиг. 1 показана дифрактограмма XRPD формы I сульфатной соли соединения формулы I.

Фиг. 2

На фиг. 2 показана дифрактограмма XRPD формы I сульфатной соли соединения формулы II.

Примеры.

Пример 1.

Растворяли 30 г неочищенной сульфатной соли соединения формулы I, чистота 93,7% в соответствии с HPLC, в смеси 90 мл этанола и 10 мл воды, значение рН раствора составляло 3,5. Затем полученный в результате раствор охлаждали до -20 ± 10°C (-1°C в час). Смесь перемешивали при -20°C в течение 16 ч, а затем нагревали до 5°C. Затем смесь перемешивали при 5°C в течение 16 ч. После фильтрации и высушивания получали 5 г сульфатной соли соединения формулы I в виде белой кристаллической формы I с чистотой 98,5% в соответствии с HPLC и с выходом 16,6% (соотношение эпимеров не определено).

Пример 2.

Растворяли 75 г неочищенной сульфатной соли соединения формулы I, чистота 94,8% в соответствии с HPLC, в смеси 225 мл этанола и 25 мл воды, рН 2,8, и перемешивали при 8°C в течение 2 дней. После фильтрации и высушивания получали 18 г сульфатной соли соединения формулы I в виде белой кристаллической формы I с чистотой 98% в соответствии с HPLC и с выходом 24% (соотношение эпимеров не определено).

Пример 3.

Растворяли 1 г неочищенной сульфатной соли соединения формулы I, чистота 85,2% в соответствии

с HPLC, в 3,6 мл этанола и 0,4 мл воды, значение pH составляло 5,1. Данный раствор охлаждали до 19°C с 25°C, и было образовано 0,55 г белого осадка сульфатной соли соединения формулы I с чистотой 92% в соответствии с HPLC и с выходом 55%. В ходе анализа XRPD было обнаружено, что сульфатную соль соединения формулы I получали в виде кристаллической формы II (соотношение эпимеров не определено).

Пример 4.

Растворяли 0,9 г неочищенной сульфатной соли соединения формулы I, чистота 85,2% в соответствии с HPLC, в 4,5 мл этанола и 0,5 мл воды и значение pH доводили до 3,7 с помощью концентрированной серной кислоты. Раствор охлаждали до -10 с 20°C в течение 15 ч, и образовывался осадок сульфатной соли соединения формулы I. Осадок фильтровали и высушивали с получением 0,36 г кристаллической формы II с чистотой 98% в соответствии с HPLC и с выходом 36% (соотношение эпимеров не определено).

Пример 5.

Растворяли 6 г неочищенной сульфатной соли соединения формулы I, чистота 85,2% в соответствии с HPLC, в 36 мл этанола и 4 мл воды, значение pH составляло 4,2. Затем данный раствор охлаждали до -10 с 20°C в течение 15 ч, и образовывался осадок сульфатной соли соединения формулы I. Осадок фильтровали и высушивали с получением 0,36 г кристаллической формы II с выходом 35% (соотношение эпимеров не определено).

Пример 6.

Растворяли 101 г неочищенной сульфатной соли соединения формулы I, чистота 95,6% в соответствии с HPLC, в 400 мл этанола и 20 мл воды, значение pH составляло 4,0. Добавляли 1,0 г кристаллической формы I в качестве затравки. Затем смесь перемешивали в течение 16 ч при 20-25°C, охлаждали до 10°C в течение 10 ч и обеспечивали ее отстаивание в течение 5 дней при 0-10°C. В течение данного периода времени образовывался осадок с выходом 35% и соотношением эпимера А и эпимера В, равным 1:11. Затем добавляли 1,5 л изопропанола в течение 21 часа и загружали 2 л н-гептана в течение 12 ч. После фильтрации и высушивания получали 52 г сульфатной соли соединения формулы I в виде кристаллической формы I с чистотой 97,4%, что обеспечивало общий выход 71,7% и соотношение эпимера А и эпимера В, равное 1:1,18.

Пример 7.

Растворяли 10 г неочищенной сульфатной соли соединения формулы I, чистота 95,6% в соответствии с HPLC, в 40 мл этанола и 2 мл воды, значение pH составляло 4,0. Добавляли 0,05 г кристаллической формы I в качестве затравки. Затем смесь перемешивали в течение 16 ч при 20-25°C, охлаждали до 10°C в течение 10 ч и обеспечивали ее отстаивание в течение 5 дней при 10°C. После фильтрации и высушивания получали 2,2 г сульфатной соли соединения формулы I в виде кристаллической формы I с чистотой 99,0%, с выходом 35% и соотношением эпимера А и эпимера В, равным 1:10,8.

Пример 8.

Растворяли 2,8 г неочищенной сульфатной соли соединения формулы I (BAL0008557-002), чистота 94,9% в соответствии с HPLC, в 100 мл циклогексанола и 5 мл воды, значение pH доводили до 4,1. Добавляли 0,03 г кристаллической формы I в качестве затравки. Затем смесь перемешивали в течение 16 ч при 20-25°C, охлаждали до 5-10°C в течение 10 ч и обеспечивали ее отстаивание в течение 5 дней при 5°C. Затем добавляли 75 мл изопропанола в течение 2 ч и загружали 100 мл н-гептана в течение 3 ч. После фильтрации и высушивания получали 0,71 г сульфатной соли соединения формулы I в виде кристаллической формы I с чистотой 98,1%, что обеспечивало общий выход 40,5% и отношение эпимера А к эпимеру В, равное 1,89.

Пример 9.

Растворяли 2 г неочищенной сульфатной соли соединения формулы I (BAL0008557-002), чистота 94,9% в соответствии с HPLC, в 100 мл н-бутанола и 5 мл воды, значение pH доводили до 4,0. Добавляли 0,02 г кристаллической формы I в качестве затравки. Затем смесь перемешивали в течение 16 ч при 20-25°C, охлаждали до 5-10°C в течение 10 ч и обеспечивали ее отстаивание в течение 5 дней при 5°C. Затем добавляли 75 мл изопропанола в течение 21 ч и загружали 100 мл н-гептана в течение 12 ч. После фильтрации и высушивания получали 0,61 г сульфатной соли соединения формулы I в виде кристаллической формы I с чистотой 98,2%, что обеспечивало общий выход 48,8% и отношение эпимера А к эпимеру В, равное 2,26.

Пример 10.

Растворяли 4 г неочищенной сульфатной соли соединения формулы I (BAL0008557-002), чистота 94,9% в соответствии с HPLC, в 200 мл безводного этанола. Значение pH доводили до 4,5. Добавляли 0,08 г кристаллической формы I в качестве затравки. Затем смесь перемешивали в течение 16 ч при 20-25°C, охлаждали до 5-10°C в течение 10 ч и обеспечивали ее отстаивание в течение 5 дней при 5°C. Затем добавляли 150 мл изопропанола в течение 18 ч и загружали 200 мл н-гептана в течение 12 ч. После фильтрации и высушивания получали 1,25 г сульфатной соли соединения формулы I в виде кристаллической формы I с чистотой 97,4%, что обеспечивало общий выход 49,6% и отношение эпимера А к эпимеру В, равное 1,18.

Пример 11.

Растворяли 10 г неочищенной сульфатной соли соединения формулы I (BAL0008557-002), чистота 94,9% в соответствии с HPLC, в 80 мл этанола и 4 мл воды, значение pH доводили до 4,4. Добавляли 0,10 г кристаллической формы I в качестве затравки. Затем смесь перемешивали в течение 16 ч при 20-25°C, охлаждали до 5-10°C в течение 10 ч и обеспечивали ее отстаивание в течение 6 дней при 5°C. Затем добавляли 200 мл н-гептана в течение 7 ч. Затем смесь перемешивали в течение 48 ч при 0-5°C. После фильтрации и высушивания получали 2,72 г сульфатной соли соединения формулы I с чистотой 95,8%, что обеспечивало общий выход 36,0% и отношение эписмера А к эписмеру В, равное 0,80.

Пример 12.

Растворяли 5 г неочищенной сульфатной соли соединения формулы I (BAL0008557-002), чистота 94,9% в соответствии с HPLC, в 40 мл этанола и 2 мл воды, значение pH регулировали до 4,4. Добавляли 0,05 г кристаллической формы I в качестве затравки. Затем смесь перемешивали в течение 16 ч при 20-25°C, охлаждали до 5-10°C в течение 10 ч и обеспечивали ее отстаивание в течение 6 дней при 5°C. Затем добавляли 100 мл н-гексана в течение 8 ч. Затем смесь перемешивали в течение 48 ч при 0-5°C. После фильтрации и высушивания получали 1,95 г сульфатной соли соединения формулы I с чистотой 96,6%, что обеспечивало общий выход 53,2% и отношение эписмера А к эписмеру В, равное 1,19.

Пример 13.

Растворяли 5 г неочищенной сульфатной соли соединения формулы I (BAL0008557-002), чистота 94,9% в соответствии с HPLC, в 40 мл этанола и 2 мл воды, значение pH регулировали до 4,4. Добавляли 0,05 г кристаллической формы I в качестве затравки. Затем смесь перемешивали в течение 16 ч при 20-25°C, охлаждали до 5-10°C в течение 10 ч и обеспечивали ее отстаивание в течение 6 дней при 5°C. Затем добавляли 100 мл 1-гексена в течение 11 ч. Затем смесь перемешивали в течение 48 часов при 0-5°C. После фильтрации и высушивания получали 1,88 г сульфатной соли соединения формулы I с чистотой 96,9%, что обеспечивало общий выход 51,5% и отношение эписмера А к эписмеру В, равное 1,20.

Пример 14.

Растворяли 5 г неочищенной сульфатной соли соединения формулы I (BAL0008557-002), чистота 94,9% в соответствии с HPLC, в 40 мл этанола и 2 мл воды, значение pH регулировали до 4,2. Добавляли 0,05 г кристаллической формы I в качестве затравки. Затем смесь перемешивали в течение 16 ч при 20-25°C, охлаждали до 5-10°C в течение 10 ч и обеспечивали ее отстаивание в течение 6 дней при 5°C. Затем добавляли 75 мл изопропанола в течение 8 часов и добавляли 20 мл н-гептана в течение 4 ч. Затем смесь перемешивали в течение 48 часов при 0-5°C. После фильтрации и высушивания получали 1,92 г сульфатной соли соединения формулы I с чистотой 97,8%, что обеспечивало общий выход 55,7% и отношение эписмера А к эписмеру В, равное 1,89.

Пример 15.

Растворяли 5 г неочищенной сульфатной соли соединения формулы I (BAL0008557-002), чистота 94,9% в соответствии с HPLC, в 40 мл этанола и 2 мл воды, значение pH регулировали до 4,2. Добавляли 0,05 г кристаллической формы I в качестве затравки. Затем смесь перемешивали в течение 16 ч при 20-25°C, охлаждали до 5-10°C в течение 10 ч и обеспечивали ее отстаивание в течение 6 дней при 5°C. Затем добавляли 20 мл н-гептана в течение 4 ч. Затем смесь перемешивали в течение 48 часов при 0-5°C. После фильтрации и высушивания получали 1,30 г сульфатной соли соединения формулы I с чистотой 97,6%, что обеспечивало общий выход 37,1% и отношение эписмера А к эписмеру В, равное 2,59.

Пример 16.

Получение неочищенной сульфатной соли соединения формулы I Растворяли 13 г неочищенной сульфатной соли соединения формулы I (чистота 93% площади в соответствии с HPLC) в смеси 45 мл этанола и 5 мл воды, значение pH составляло 2,3. Раствор охлаждали до -20°C и обеспечивали его отстаивание в холодильнике в течение 14 дней для перекристаллизации. После фильтрации и высушивания получали 5 г сульфатной соли соединения формулы I в виде кристаллической формы I с чистотой 97,8% площади в соответствии с HPLC и с выходом 41% (соотношение эписмеров не определено).

Пример 17.

Разделение эписмеров сульфатной соли соединения формулы I Применяемая колонка для HPLC представляла собой колонку Shiseido Chiral CD-Ph 5 мкм с размерами 250 мм×4,6 мм. Длина волны детектора HPLC составляла 290 нм, и температуру колонки поддерживали на уровне 40±5°C. Образцы для HPLC получали путем растворения 10 мг продукта в 50 мл смеси для растворения, содержащей воду, ацетонитрил и трифторуксусную кислоту с соотношением 100:100:0,1, которую встряхивали для гомогенизации смеси. Подвижная фаза HPLC представляла собой смесь ацетата триэтиламмония и ацетонитрила с соотношением 40:60, pH 6,5. Смесь встряхивали для гомогенизации и дегазировали. Объем введения составлял 10 мкл, а расход составлял 1 мл/мин.

Время удержания эписмеров было следующим: эписмер А: 80 минуты; эписмер В: 84 минуты.

Пример 18.

Определение характеристик формы I и формы II сульфатной соли соединения формулы I. Спектры XRPD получали с применением установки для XRPD с высокой пропускной способностью. Пластины

устанавливали на дифрактометр Bruker GADDS, оснащенный площадным детектором Hi-Star. Платформу для XRPD калибровали с применением бегената серебра для больших значений межплоскостного расстояния d и корунда для низких значений межплоскостного расстояния d . Сбор данных проводили при комнатной температуре с применением монохромного излучения $\text{CuK}\alpha$ в области значений угла 2θ от $1,5^\circ$ до $41,5^\circ$, что является наиболее выразительной частью спектра XRPD. Дифрактограмму каждой лунки собирали при двух диапазонах значений угла 2θ ($1,5^\circ \leq 2\theta \leq 21,5^\circ$ для первого кадра и $19,5^\circ \leq 2\theta \leq 41,5^\circ$ - для второго) с выдержкой 90 с для каждого кадра. К спектрам XRPD не применяли вычитание фона или сглаживание кривых. Материал-носитель, применяемый при анализе XRPD, был прозрачным для рентгеновских лучей и лишь незначительно влиял на фон.

XRPD для формы I при комнатной температуре показана на фиг. 1, а пики ее дифрактограммы приведены в табл. 1. XRPD для формы II при комнатной температуре показана на фиг. 2, а пики ее дифрактограммы приведены в табл. 2.

Таблица 1
Список положений пиков XRPD для формы I

Угол $[2\theta]$	Межплоскостное расстояние d [Å]	Интенсивность [отн. %]
6,37	13,87	100,00
10,38	8,52	27,60
14,52	6,10	19,42
17,02	5,21	18,64
19,04	4,66	28,44
19,55	4,54	80,98
20,18	4,40	38,04
21,41	4,15	20,34
24,81	3,59	27,73
25,98	3,43	22,51

Таблица 2
Список положений пиков XRPD для формы I

Угол $[2\theta]$	Межплоскостное расстояние d [Å]	Интенсивность [отн. %]
6,29	14,04	100,00
6,51	13,57	94,26
10,33	8,57	42,08
11,31	7,82	38,34
12,96	6,83	30,89
15,16	5,85	31,56
19,07	4,65	76,34
19,57	4,53	45,68
20,12	4,41	44,40
20,67	4,30	59,27

Сравнительный пример 1 (CN 106565699).

Растворили 5 г неочищенной сульфатной соли соединения формулы I в 50 мл воды и раствор обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия при 0°C для доведения значения pH до 7. Затем раствор экстрагировали с помощью 50 мл метилхлорида и органическую фазу концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт растворяли в 10 мл метанола при -5°C и затем раствор обрабатывали с помощью 6,7 г серной кислоты и 8,3 г 30% водного раствора пероксида водорода в течение 30 мин, после чего концентрировали до сухого состояния. Продукт значительно разложился, а кристаллическое твердое вещество не образовалось.

Сравнительный пример 2 (CN 106467534).

В колбу объемом 250 мл добавляли 62 мл ацетона, 2,65 мл чистой воды и 5 мл 2-метоксиэтанола. Добавляли 5 г неочищенной сульфатной соли соединения формулы I с чистотой 97,2% в соответствии с HPLC и соотношением эписмера А и эписмера В, равным 1:1. Раствор перемешивали при $0-10^\circ\text{C}$ в течение 1 часа, затем добавляли по каплям 41 мл этилацетата и раствор перемешивали в течение 10 ч при $0-5^\circ\text{C}$. Смесь фильтровали в атмосфере азота и слой осадка высушивали в течение 30 мин с получением 4 г сульфатной соли соединения формулы I в виде кристаллической формы I с чистотой 98,9% в соответствии с HPLC и выходом 71,6%. Соотношение эписмера А и эписмера В составляло 1:16.

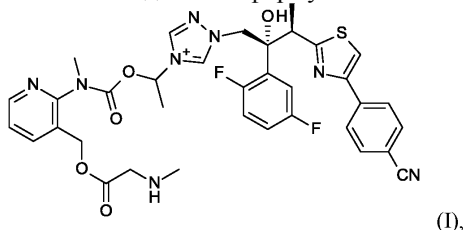
Сравнительный пример 3 (CN 106467534).

В колбу объемом 250 мл добавляли 62 мл ацетона, 2,65 мл чистой воды и 5 мл 2-метоксиэтанола. Затем добавляли 5 г неочищенной сульфатной соли соединения формулы I с чистотой 92,8% в соответствии с HPLC 92,8% и соотношением эписмера А и эписмера В, равным 3,2:1. Раствор перемешивали при $0-10^\circ\text{C}$ в течение 1 ч и затем добавляли по каплям 41 мл этилацетата и раствор перемешивали в течение 10 ч при $0-5^\circ\text{C}$. Смесь фильтровали в атмосфере азота и осадок на фильтре высушивали в течение 30 мин с получением 0,7 г сульфатной соли соединения формулы I в виде кристаллической формы I с чистотой

96,3% в соответствии с HPLC и выходом 13%. Соотношение эпитера А и эпитера В составляло 1:2.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ очистки сульфатной соли соединения формулы I:



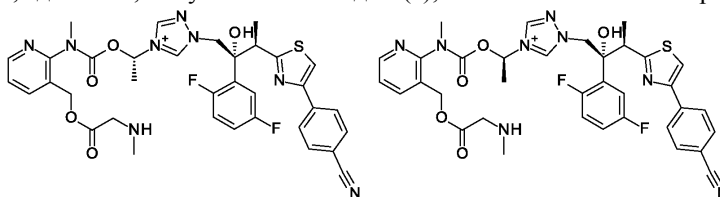
предусматривающий стадии:

(a) получения смеси, содержащей сульфатную соль соединения формулы I и алифатический спирт, где алифатический спирт содержит одну или две OH-группы при условии, что если присутствуют две OH-группы, то в алифатическом фрагменте содержится от трех до шести атомов углерода, и где алифатический фрагмент представляет собой неароматический углеводородный фрагмент, в котором составляющие атомы углерода могут образовывать линейную, разветвленную цепь или цикл, и где pH смеси находится в диапазоне от приблизительно pH 1 до приблизительно pH 6, где термин "приблизительно" указывает на изменение приведенного значения на +/-5%;

(b) обеспечения кристаллизации первой порции сульфатной соли соединения формулы I из смеси; и

(c) добавления апротонного органического растворителя в смесь и обеспечение осаждения дополнительной порции сульфатной соли соединения формулы I из смеси, где апротонный органический растворитель представляет собой C₄-C₁₀-алкан, или C₄-C₁₀-алкен, или их смесь.

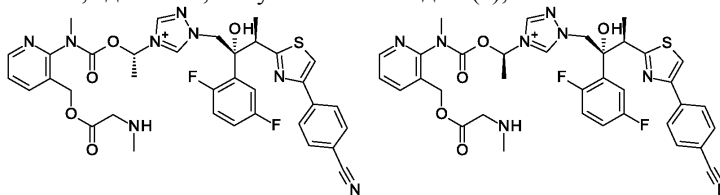
2. Способ по п. 1, где смесь, полученная на стадии (a), включает смесь эпитеров



сульфатной соли соединения формулы I, где эпитер А представляет собой первый эпитер, и эпитер В представляет собой второй эпитер, элюированных из колонки для хиральной HPLC с сорбентом, функционализированным β-циклодекстрином, модифицированным фенилкарбаматной группой, в которой подвижная фаза представляет собой смесь ацетата триэтиламмония и ацетонитрила в соотношении 40:60 при pH 6,5;

и где на стадии (b) селективно кристаллизуется эпитер В, а на стадии (c) происходит эффективное осаждение эпитера А, оставшегося в растворе.

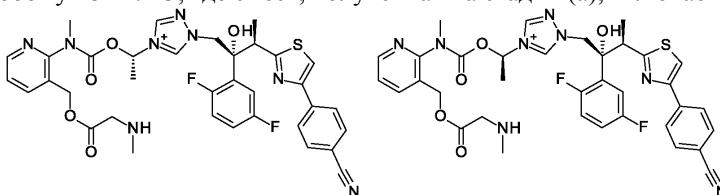
3. Способ по п. 1 или 2, где смесь, полученная на стадии (a), включает смесь эпитеров



сульфатной соли соединения формулы I, где эпитер А представляет собой первый эпитер, и эпитер В представляет собой второй эпитер, элюированных из колонки для хиральной HPLC с сорбентом, функционализированным β-циклодекстрином, модифицированным фенилкарбаматной группой, в которой подвижная фаза представляет собой смесь ацетата триэтиламмония и ацетонитрила в соотношении 40:60 при pH 6,5;

и где молярное соотношение эпитера В к эпитеру А в порции сульфатной соли соединения формулы I, полученной на стадии (b), превышает 1:1.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где смесь, полученная на стадии (a), включает смесь эпитеров

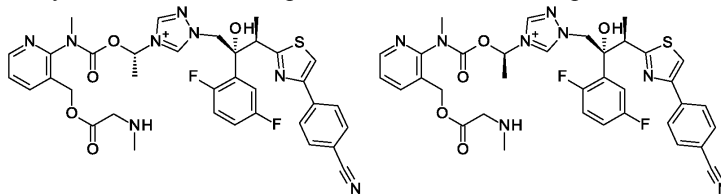


сульфатной соли соединения формулы I, где эпитер А представляет собой первый эпитер, и эпитер

В представляет собой второй эпитер, элюированных из колонки для хиральной HPLC с сорбентом, функционализированным β -циклодекстрином, модифицированным фенолкарбаматной группой, в которой подвижная фаза представляет собой смесь ацетата триэтиламмония и ацетонитрила в соотношении 40:60 при pH 6,5;

и где молярное соотношение эпитера В к эпитеру А в порции сульфатной соли соединения формулы I, полученной на стадии (с), превышает 1:1.

5. Способ по любому из пп.1-4, где молярное соотношение эпитеров



в объединенных порциях сульфатной соли соединения формулы I со стадии (b) и стадии (с), взятых вместе, находится в диапазоне от 1:2 до 2:1.

6. Способ по любому из пп.1-5, где алифатический спирт представляет собой этанол, пропанол, бутанол или пентанол, или их смесь.

7. Способ по п.6, где алифатический спирт представляет собой этанол.

8. Способ по любому из пп.1-7, где соотношение об./вес. алифатического спирта и сульфатной соли соединения формулы I находится в диапазоне от 2:1 до 6:1.

9. Способ по любому из пп.1-8, где смесь на стадии (a) содержит сульфатную соль соединения формулы I, алифатический спирт и воду.

10. Способ по п.9, где соотношение об./об. алифатического спирта и воды находится в диапазоне от 5:1 до 50:1.

11. Способ по любому из пп.1-10, где pH смеси на стадии (a) находится в диапазоне от приблизительно pH 3 до приблизительно pH 5.

12. Способ по п.11, где pH смеси на стадии (a) находится в диапазоне от приблизительно pH 3,8 до приблизительно pH 4,5.

13. Способ по любому из пп.1-12, где стадия (b) предусматривает обеспечение кристаллизации посредством охлаждения смеси и обеспечение отстаивание смеси в течение подходящего периода времени.

14. Способ по любому из пп.1-13, где стадия (b) предусматривает охлаждение смеси, и где скорость охлаждения составляет не более 3°C в час.

15. Способ по любому из пп.1-14, где апротонный органический растворитель представляет собой C₄-C₁₀-алкан, или C₄-C₁₀-алкен, или их смесь.

16. Способ по п.15, где апротонный органический растворитель представляет собой гексен, гептен, гексан или гептан, или их смесь.

17. Способ по п.16, где апротонный органический растворитель представляет собой n-гептан.

18. Способ по любому из пп.1-17, где объем апротонного органического растворителя, применяемого на стадии (с), является кратным объему смеси на стадии (a) на величину в диапазоне от 0,05 до 8.

19. Способ по любому из пп.1-18, где способ предусматривает

(a) получение смеси, содержащей сульфатную соль соединения формулы I и этанол, и необязательно воду, где pH смеси находится в диапазоне от приблизительно pH 1 до приблизительно pH 6;

(b) обеспечения кристаллизации первой порции сульфатной соли соединения формулы I из смеси;

(c1) добавление в смесь пропанола и/или бутанола и обеспечение осаждения дополнительной порции сульфатной соли соединения формулы I из смеси; и

(c2) добавление в смесь гексана, или гептана, или их смеси и обеспечение осаждения еще одной дополнительной порции сульфатной соли соединения формулы I из смеси.

20. Способ по п.1, предусматривающий стадии

(a) получения смеси, содержащей сульфатную соль соединения формулы I и алифатический спирт, где алифатический спирт представляет собой C₂-C₁₀-алкил-ОН, или C₃-C₁₀-циклоалкил-ОН, или их смесь, где соотношение об./вес. алифатического спирта и сульфатной соли соединения формулы I находится в диапазоне от 1:1 до 100, и где pH смеси находится в диапазоне от приблизительно pH 3 до приблизительно pH 5;

(b) обеспечения кристаллизации первой порции сульфатной соли соединения формулы I из смеси; и

(c) добавления в смесь апротонного органического растворителя, где апротонный органический растворитель представляет собой C₄-C₁₀-алкан, или C₄-C₁₀-алкен, или их смесь, где объем апротонного органического растворителя, применяемого на стадии (с), является кратным объему смеси на стадии (a) на величину в диапазоне от 0,05 до 8, и обеспечения осаждения дополнительной порции сульфатной соли соединения формулы I из смеси.

21. Способ по п.1, предусматривающий стадии

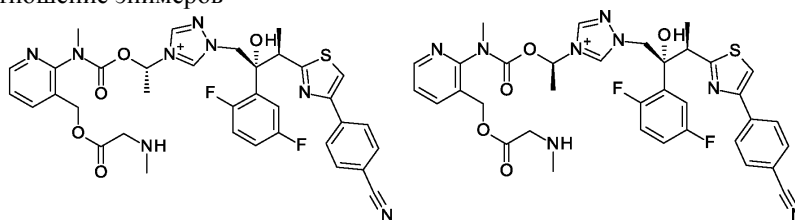
(a) получения смеси, содержащей сульфатную соль соединения формулы I, воду и этанол, где соот-

ношение об./вес. этанола и сульфатной соли соединения формулы I находится в диапазоне от 2:1 до 6:1, где соотношение об./об. этанола и воды составляет от 15:1 до 25:1, и где pH смеси находится в диапазоне от приблизительно pH 3 до приблизительно pH 5;

(b) охлаждения смеси и обеспечения кристаллизации первой порции сульфатной соли соединения формулы I из смеси, где скорость охлаждения составляет не более 3°C в час;

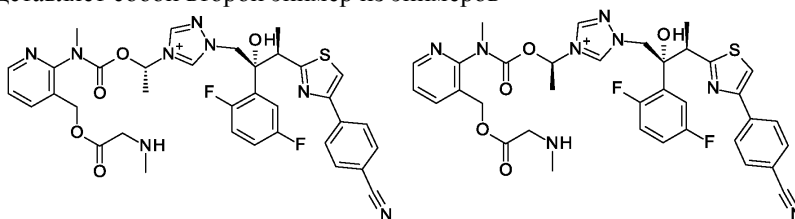
(c1) добавления в смесь пропанола и/или бутанола, где объем пропанола и/или бутанола является кратным объему смеси на стадии (a) на величину от 1 до 6, и обеспечения осаждения дополнительной порции сульфатной соли соединения формулы I из смеси; и

(c2) добавления в смесь апротонного органического растворителя, где апротонный органический растворитель представляет собой гексан, или гептан, или их смесь, где объем апротонного органического растворителя является кратным объему смеси на стадии (a) на величину в диапазоне от 1 до 6, и обеспечения осаждения еще одной дополнительной порции сульфатной соли соединения формулы I из смеси; и где молярное соотношение эимеров



в объединенных порциях сульфатной соли соединения формулы I со стадии (b) и стадий (c1) и (c2), взятых вместе, находится в диапазоне от 1:2 до 2:1.

22. Способ получения эимера В сульфатной соли соединения формулы I в кристаллической форме, где эимер В представляет собой второй эимер из эимеров



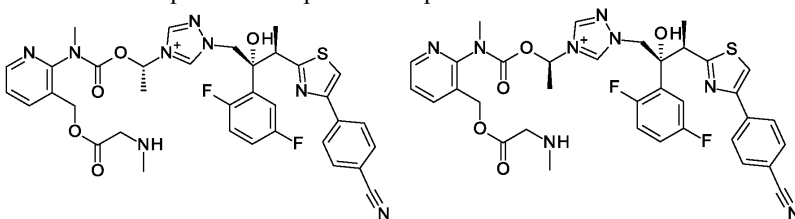
элюированных из колонки для хиральной HPLC с сорбентом, функционализированным β-циклодекстрином, модифицированным фенолкарбаматной группой, в которой подвижная фаза представляет собой смесь ацетата триэтиламмония и ацетонитрила в соотношении 40:60 при pH 6,5, предусматривающий стадии

(a) получения смеси, содержащей сульфатную соль соединения формулы I и алифатический спирт, где алифатический спирт содержит одну или две OH-группы при условии, что если присутствуют две OH-группы, то в алифатическом фрагменте содержится от трех до шести атомов углерода, и где алифатический фрагмент представляет собой неароматический углеводородный фрагмент, в котором составляющие атомы углерода могут образовывать линейную, разветвленную цепь или цикл, и где pH смеси находится в диапазоне от приблизительно pH 1 до приблизительно pH 6; и

(b) обеспечения кристаллизации эимера В из смеси посредством охлаждения смеси и обеспечения отставания смеси в течение подходящего периода времени; где смесь, полученная на стадии (a), включает смесь эимера А и эимера В, и где на стадии (b) селективно кристаллизуется эимер В;

где термин "приблизительно" указывает на изменение приведенного значения на +/-5%.

23. Способ получения эимера А сульфатной соли соединения формулы I в твердой форме, где эимер А представляет собой первый эимер из эимеров



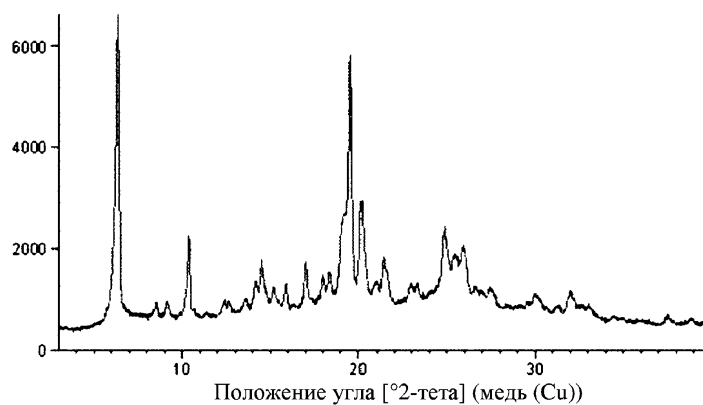
элюированных из колонки для хиральной HPLC с сорбентом, функционализированным β-циклодекстрином, модифицированным фенолкарбаматной группой, в которой подвижная фаза представляет собой смесь ацетата триэтиламмония и ацетонитрила в соотношении 40:60 при pH 6,5, предусматривающий стадию

(c) добавления апротонного органического растворителя в смесь, содержащую сульфатную соль эимера А и алифатический спирт, где алифатический спирт содержит одну или две OH-группы при условии, что если присутствуют две OH-группы, то в алифатическом фрагменте содержится от трех до

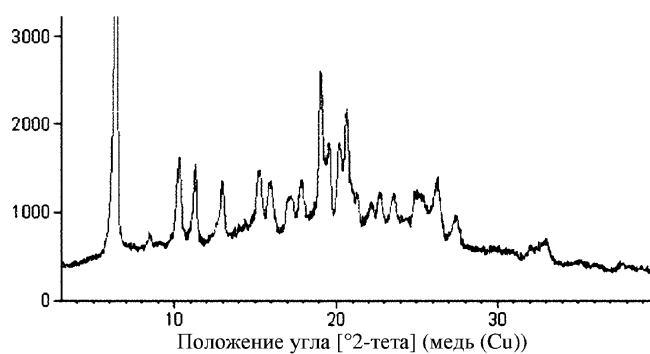
шести атомов углерода, и где алифатический фрагмент представляет собой неароматический углеводородный фрагмент, в котором составляющие атомы углерода могут образовывать линейную, разветвленную цепь или цикл, где рН смеси находится в диапазоне от приблизительно рН 1 до приблизительно рН 6; и где апротонный органический растворитель представляет собой C₄-C₁₀-алкан, или C₄-C₁₀-алкен, или их смесь; и обеспечения осаждения сульфатной соли эписмера А из смеси; где молярное количество эписмера А в осадке со стадии (с) превышает молярное количество эписмера В;

где термин "приблизительно" указывает на изменение приведенного значения на +/-5%.

24. Способ получения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I, определенное по п.1, включающий (i) очистку сульфатной соли соединения формулы I с помощью способа по любому из пп.1-21, и (ii) составление смеси сульфатной соли соединения формулы I с одним или несколькими фармацевтическими вспомогательными средствами.



Фиг. 1



Фиг. 2

