

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202491396 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.11.08

(22) Дата подачи заявки  
2022.12.23

(51) Int. Cl. C07C 319/02 (2006.01)  
C07C 319/28 (2006.01)  
C07C 323/25 (2006.01)  
C07D 277/04 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ БИТАРТРАТА ЦИСТЕАМИНА И ПОЛУЧЕННЫЙ ТАКИМ ОБРАЗОМ ПРОДУКТ

(31) 63/266,021

(32) 2021.12.27

(33) US

(86) PCT/EP2022/087828

(87) WO 2023/126376 2023.07.06

(88) 2023.09.14

(71) Заявитель:

РЕКОРДАТИ ИНДУСТРИЯ  
КИМИКА Э ФАРМАСЕУТИКА  
С.П.А. (IT)

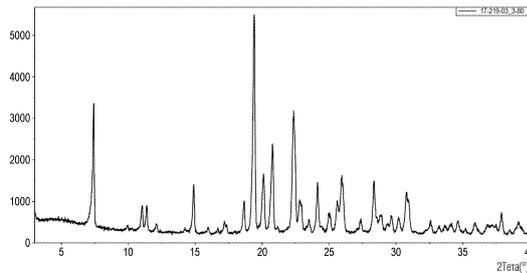
(72) Изобретатель:

Мильорини Антонелла, Яфтех Михан  
Франческо, Сеньялини Франка,  
Туоцци Анджела (IT)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к новому, усовершенствованному способу получения битартрата цистеамина (I) и его ключевого интермедиата тиазолидина (II). Кроме того, оно относится к новым способам получения кристаллического безводного битартрата цистеамина (полиморф L2) и моногидрата битартрата цистеамина (полиморф L1). Кристаллический безводный битартрат цистеамина (полиморф L2), полученный таким образом, характеризуется особенно мелким размером частиц и хорошим внешним видом.



A1

202491396

202491396

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581267EA/071

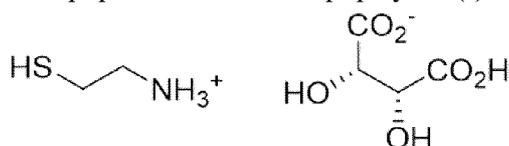
### СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ БИТАРТРАТА ЦИСТЕАМИНА И ПОЛУЧЕННЫЙ ТАКИМ ОБРАЗОМ ПРОДУКТ

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к усовершенствованному способу получения битартрата цистеамина и к полученному таким образом кристаллическому безводному стабильному полиморфному порошку.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Битартрат цистеамина формулы (I)



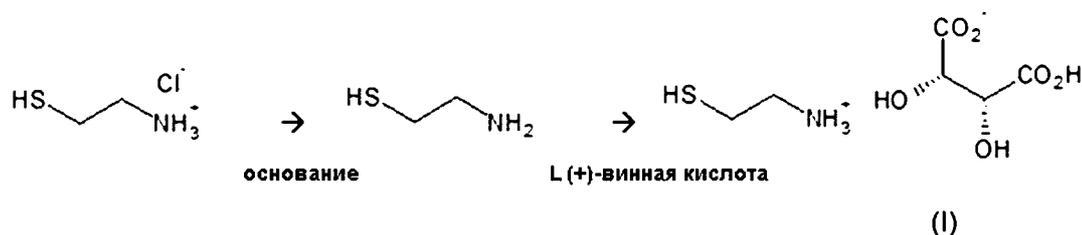
(I)

(M.W. 227,24, C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>6</sub>S) является средством, понижающим содержание цистина, которое снижает содержание цистина в клетках у пациентов с цистинозом, наследственным дефектом лизосомального транспорта, показанным для лечения нефропатического цистиноза у детей и взрослых.

Согласно литературным данным и опыту заявителя, практически невозможно получить битартрат цистеамина, используя гидрохлорид цистеамина, который легко доступен на рынке, путем простого обмена противоионов хлорид-битартрат, но необходимо пройти через свободное основание цистеамина.

Таким образом, битартрат цистеамина обычно получают путем солеобразования с L(+)-винной кислотой свободного основания цистеамина, высвобожденного из солей цистеамина с помощью обработки основанием, как показано на схеме 1 ниже, начиная с гидрохлорида:

Схема 1



Например, в US 10251850 описано получение битартрата цистеамина из свободного основания цистеамина или его солей, в частности из гидрохлорида цистеамина. Кроме того, в этом документе описано получение кристаллических форм битартрата цистеамина L1 и L2 путем кристаллизации из метанола при -5/-25 °C и -25/-30 °C соответственно, и их аналитические характеристики.

В US 10221132 описано получение битартрата цистеамина (I) из гидрохлорида цистеамина путем выделения свободного основания цистеамина с трибутиламином, с

последующим солеобразованием с L (+)-винной кислотой (прим. 5). Битартрат цистеамина затем кристаллизуют из смеси метанол/2-пропанол (1:1).

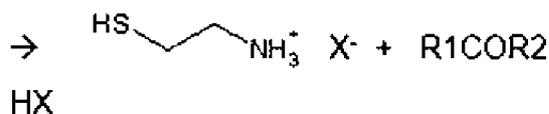
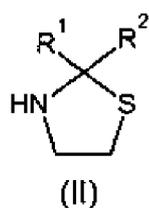
Acta Cyst. (2013), 658-664, в экспериментальной части описывает получение и кристаллизацию битартрата цистеамина моногидрата путем реакции свободного основания цистеамина и L(+)-винной кислоты в соотношении 1:1 в этаноле.

Одной из важнейших проблем при вышеупомянутом синтезе битартрата цистеамина является получение и поддержание высокой чистоты продукта, поскольку соли цистеамина, особенно в основной среде или в присутствии ионов металлов, нестабильны и легко окисляются до дисульфида цистамина (см., например, Journal of Pharmaceutical Analysis 2020, 10 499-516, par. 3). Цистамин, помимо того, что он не обладает фармакологической активностью, трудноудалим путем экстракции, кристаллизации или дистилляции, поскольку его молекулярная масса и кислотно-основные свойства аналогичны цистеамину.

В этой связи, в EP3842418A1 описан способ очистки цистеамина или его соли от полисернистых примесей, в частности от цистамина, путем обработки дитиотреитолом. В примере 2 описана очистка неочищенного битартрата цистеамина, содержащего 2,5% цистамина, путем растворения в воде и осаждения с помощью добавления к водному раствору антирастворителя (2-пропанола). Полученное твердое вещество по-прежнему содержит 0,19% цистамина (ВЭЖХ).

В других способах синтеза цистеамина используются 2-замещенные тиазолидины в качестве удобного, поддающегося очистке, стабильного предшественника цистеамина, который может быть получен в кислых условиях, например, с помощью галогенводородной кислоты HX, как показано на схеме 2 ниже:

Схема 2



Например, в GB 2054573A описана реакция 2,2-дизамещенных тиазолидинов с минеральными кислотами, такими как HCl или HBr, в присутствии воды с получением соответствующих солей цистеамина.

В US 5017725 описан кислотный гидролиз промежуточного 2,2-дизамещенного тиазолидина путем реакции с аммонием или гидросульфидом металла с добавлением средней или сильной кислоты, предпочтительно соляной кислоты, для получения гидрохлорида цистеамина.

EP54409A1 относится к получению 2-монозамещенных тиазолидинов, таких как 2-фенилтиазаолидин, и к их использованию в качестве интермедиатов в нескольких процессах получения, включая получение гидрохлорида цистеамина путем размыкания цикла с помощью соляной кислоты или органических кислот, таких как уксусная кислота

или щавелевая кислота, для последующего превращения в гидрохлорид.

В свою очередь, 2-замещенные тиазолидины могут быть получены из предшественников, таких как, например, производное этаноламина, альдегид и донор серы, как описано в EP 54409A1, или, возможно, из солей цистеамина и кетонов, как описано в следующих документах, при указанных условиях:

- CN 106146427A, начиная с гидрохлорида цистеамина путем реакции с ацетоном в циклогексане при pH примерно 7 (см. прим.1 добавления соды по каплям до нейтрализации);

- Agric. Biol. Chem. (1989), vol. 53, 8, 2273-2274, начиная с водного раствора гидрохлорида цистеамина, доведенного до pH 6,2 добавлением разбавленной соды, и затем реагирующего с водным метанольным раствором выбранного альдегида или кетона;

- US 4011233, из свободного основания цистеамина путем реакции с альдегидами или кетонами;

- J. Het. Chem. (2019), vol. 56, 1, 180-187 и Chem. A Eur. J. (2019), vol. 25, 24, 6113-6118 из цистеамина HCl в метаноле или толуоле при кислотном катализе;

- J. Agric. and food chemistry (1998), vol. 46, 1, 224-227, из цистеамина и альдегидов в фосфатном буфере, предпочтительно при pH 7,2, что препятствует повышению pH, как например, до 10,3 в карбонатном буфере, из-за образования значительного количества тиазолинового побочного продукта (см. стр.226, правая колонка, последние 5 строк 1-го параграфа).

В заключение, в соответствии с указанным выше уровнем техники, получение битартрата цистеамина, начиная с получения жизнеспособных и дешевых неочищенных солей цистеамина через промежуточный тиазолидин, является довольно длительным и, в целом, дает низкий выход, поскольку оно включает в себя, по меньшей мере, следующие стадии:

- получение промежуточного тиазолидина (II), например, из неочищенного цистеамина или его соли, путем реакции с альдегидом или кетоном в нейтральных или слабокислых условиях с последующей очисткой;

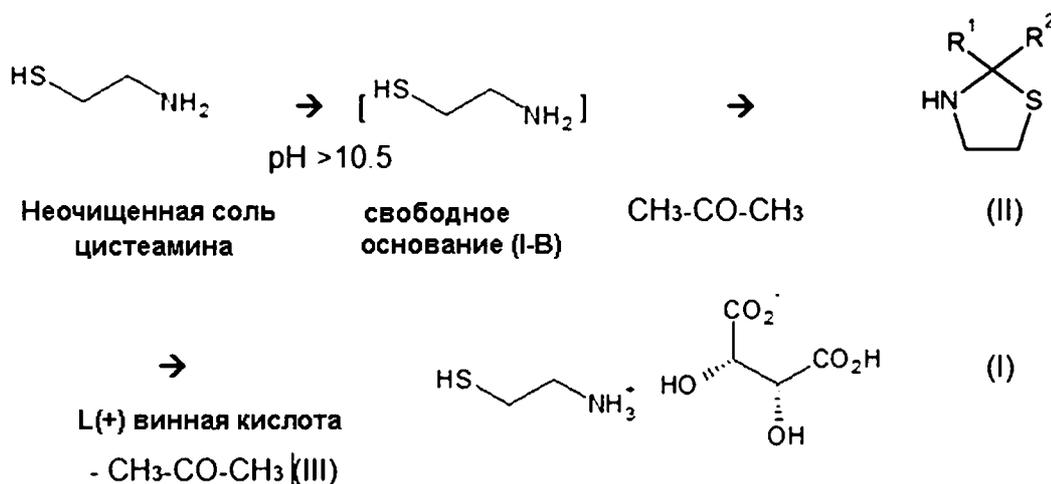
- размыкание цикла путем гидролиза тиазолидина, обычно галогенводородной кислотой, с образованием и выделением соответствующей соли цистеамина;

- высвобождение свободного основания цистеамина из соли путем обработки основанием, и

- солеобразование свободного основания цистеамина с L(+)-винной кислотой с получением битартрата цистеамина (I), как показано на схеме 3 ниже:

Схема 3





Во-первых, заявитель определил особенно благоприятные условия для получения промежуточного 2,2-дизамещенного тиазолидина (II), обнаружив, что традиционная реакция цистеаминовой соли с требуемым кетоном, если ее проводить в одном реакторе при сильнощелочном pH, обеспечивает плавное замыкание цикла тиазолидина при умеренных температурах и за короткое время.

В сильнощелочных условиях замыкание кольца происходит быстро, без необходимости полного удаления воды, присутствие побочных продуктов сведено к минимуму, и образующийся в результате тиазолидин стабилен. Кроме того, высокая чистота и стабильность 2,2-дизамещенного тиазолидина, полученного таким образом, позволяют просто и быстро выделить продукт путем разделения жидкость/жидкость, вместо необходимости в более длительных процедурах очистки, часто предполагающих высокую тепловую нагрузку, например, высокотемпературную дистилляцию. Преимуществом является то, что неочищенный тиазолидин (II) получается с высоким выходом и чистотой и может быть непосредственно использован в последующих реакциях.

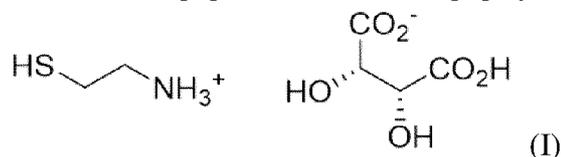
Кроме того, заявитель обнаружил, что реакция промежуточного неочищенного тиазолидина (II), полученного в соответствии с настоящим способом, с L(+)-винной кислотой для непосредственного получения битартрата цистеамина в условиях настоящего способа не только упрощает способ, значительно сокращая количество стадий, но и обеспечивает получение неочищенного битартрата цистеамина (I) с высокой чистотой и выходом. Таким образом, настоящий общий способ, как показано в следующем экспериментальном разделе, имеет преимущества в целом по сравнению со способами известного уровня техники, и, в частности, по сравнению с наиболее близким известным способом синтеза, представленном в техническом описании и индийской патентной заявке IN 202041000697A, о которых говорилось выше.

Наконец, заявитель разработал способ кристаллизации битартрата цистеамина, который обеспечивает получение предпочтительного кристаллического безводного порошка битартрата цистеамина (полиморф L2), характеризующегося размером частиц (гранулометрией) и формой частиц (морфологией). Настоящий порошок битартрата

цистеамина по изобретению демонстрирует превосходную чистоту и стабильность по сравнению с имеющимися на рынке партиями кристаллического битартрата цистеамина, которые получают различными способами синтеза и кристаллизуют из других растворителей, как показано в экспериментальной части.

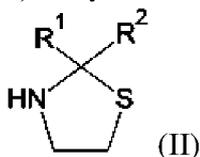
Кроме того, эта особая форма порошка, полученная благодаря настоящим условиям кристаллизации, характеризующимся добавлением водного раствора цистеамина битартрата к антирастворителю 2-пропанолу (здесь называется «обратное добавление»), обеспечивает получение порошка цистеамина битартрата с улучшенным внешним видом, повышенной насыпной плотностью и более мелкими частицами по сравнению с продуктом, полученным согласно известному уровню техники путем «прямого добавления». Эти особенности порошка свидетельствуют о лучших реологических свойствах, в частности о лучшей сыпучести.

Таким образом, задачей настоящего изобретения является способ получения неочищенного битартрата цистеамина формулы (I)



который предусматривает:

a) получение тиазолидина формулы



в которой R1 и R2 независимо выбраны из H, линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> арила и необязательно замещенного гетероарила,

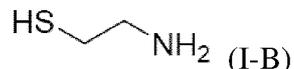
b) реакцию тиазолидина (II) с L(+)-винной кислотой в водной среде, в результате чего в водной среде образуется неочищенный битартрат цистеамина (I), и

c) выделение неочищенного битартрата цистеамина (I) из водной среды,

где тиазолидин формулы (II) получают в соответствии с одnoreакторным способом, который предусматривает:

d) получение соли цистеамина,

e) контактирование соли цистеамина с основанием в водной среде при pH не менее 10,5, что позволяет получить свободное основание цистеамина формулы (I-B)



f) реакцию свободного основания цистеамина (I-B) в той же водной среде с соединением формулы (III)



в которой R1 и R2 имеют значения, указанные выше, с получением в результате

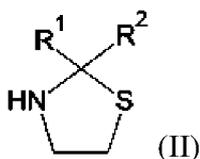
неочищенного тиазолидина (II) и, необязательно,

g) очистку тиазолидина формулы (II).

Предпочтительно, настоящий способ получения неочищенного битартрата цистеамина формулы (I) дополнительно предусматривает после стадии b) стадию h) осаждения неочищенного битартрата цистеамина (I) путем вливания водной среды со стадии b) в 2-пропанол (обратное добавление) и затем c) выделения осажденного неочищенного влажного битартрата цистеамина (I) из водной среды.

Вышеуказанный способ может также предусматривать после стадии c) стадию i) сушки осажденного неочищенного влажного битартрата цистеамина (I), с получением в результате неочищенного битартрата цистеамина (I).

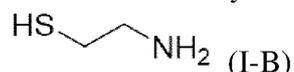
Другой задачей настоящего изобретения является одnoreакторный способ получения тиазолидина формулы (II) вышеуказанного способа



в которой R1 и R2 независимо выбраны из H, линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> арила и необязательно замещенного гетероарила, который предусматривает:

d) получение соли цистеамина,

e) контактирование соли цистеамина с основанием в водной среде при pH не менее 10,5, что позволяет получить свободное основание цистеамина формулы (I-B)



f) реакцию в одном реакторе свободного основания цистеамина (I-B) в той же водной среде с соединением формулы (III)



в которой R1 и R2 имеют значения, указанные выше, с получением в результате неочищенного тиазолидина (II) и, необязательно,

g) очистку тиазолидина формулы (II).

Еще одной задачей настоящего изобретения является способ очистки неочищенного битартрата цистеамина, предпочтительно полученного в соответствии с изобретением, предусматривающий стадии:

h1) получения раствора неочищенного битартрата цистеамина (I) в воде

h2) вливания указанного водного раствора неочищенного битартрата цистеамина (I) в 2-пропанол (обратное добавление), приводящего к осаждению кристаллического битартрата цистеамина (I) из смеси,

h3) выделения кристаллического битартрата цистеамина (I) из среды кристаллизации и, предпочтительно,

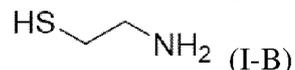
i) сушки выделенного кристаллического битартрата цистеамина (I),

с получением в результате чистого битартрата цистеамина (I).

Еще одной задачей настоящего изобретения является способ получения кристаллического безводного битартрата цистеамина (I) (полиморф L2), который предусматривает стадии:

d) получения соли цистеамина,

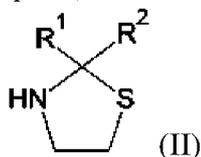
e) контактирования соли цистеамина с основанием в водной среде при pH не менее 10,5, что позволяет получить свободное основание цистеамина формулы (I-B)



f) реакции в одном реакторе свободного основания цистеамина (I-B) в той же водной среде с соединением формулы (III)

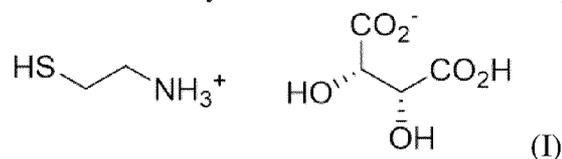


в которой R1 и R2 независимо выбраны из H, линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> арила и необязательно замещенного гетероарила, тем самым, а) получая неочищенный тиазолидин формулы (II)



в которой R1 и R2 имеют значения, приведенные выше,

b) реакции неочищенного тиазолидина (II) с L(+)-винной кислотой в водной среде, в результате чего получают неочищенный битартрат цистеамина формулы (I)



h) осаждения неочищенного битартрата цистеамина (I) из водной среды со стадии b) путем вливания ее в 2-пропанол (обратное добавление) и затем c) выделения осажденного неочищенного влажного битартрата цистеамина (I) из водной среды,

h1) получения раствора указанного неочищенного влажного битартрата цистеамина (I) в воде,

h2) вливания указанного водного раствора неочищенного битартрата цистеамина (I) в 2-пропанол (обратное добавление), приводящего к осаждению кристаллического битартрата цистеамина (I),

h3) выделения указанного кристаллического битартрата цистеамина (I) из среды кристаллизации и

i) сушки выделенного кристаллического битартрата цистеамина (I) до содержания воды менее 1,0% масс., измеренного методом Карла-Фишера,

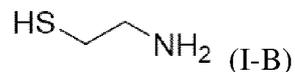
с получением в результате кристаллического безводного битартрата цистеамина (I) (полиморф L2).

Еще одной задачей настоящего изобретения является способ получения

кристаллического моногидрата битартрата цистеамина (I) (полиморф L1), который предусматривает стадии:

d) получения соли цистеамина,

e) контактирования соли цистеамина с основанием в водной среде при pH не менее 10,5, что позволяет получить свободное основание цистеамина формулы (I-B)

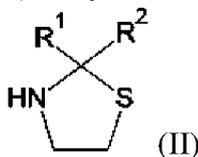


f) реакции в одном реакторе свободного основания цистеамина (I-B) в той же водной среде с соединением формулы (III)



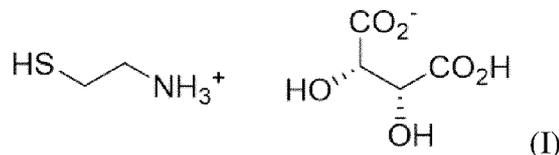
в которой R1 и R2 независимо выбраны из H, линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> арила и необязательно замещенного гетероарила, тем самым,

a) получая неочищенный тиазолидин формулы (II)



в которой R1 и R2 имеют значения, приведенные выше,

b) реакции неочищенного тиазолидина (II) с L(+)-винной кислотой в водной среде, в результате чего получают неочищенный битартрат цистеамина формулы (I)



h) осаждения неочищенного битартрата цистеамина (I) из водной среды со стадии

b) путем вливания ее в 2-пропанол (обратное добавление) и затем c) выделения осажденного неочищенного влажного битартрата цистеамина (I) из водной среды,

h1) получения раствора указанного неочищенного влажного битартрата цистеамина (I) в воде,

h2) вливания указанного раствора неочищенного битартрата цистеамина (I) в воде в 2-пропанол (обратное добавление), приводящего к осаждению кристаллического битартрата цистеамина (I),

h3) выделения указанного кристаллического битартрата цистеамина (I) из среды кристаллизации и

i) сушки выделенного кристаллического битартрата цистеамина (I) до содержания воды 7,0-8,0% масс., измеренного методом Карла-Фишера,

с получением в результате кристаллического моногидрата битартрата цистеамина (I) (полиморф L1).

Еще одной задачей настоящего изобретения является способ получения кристаллического безводного битартрата цистеамина (I) (полиморф L2), который

предусматривает стадии:

h1) получения раствора битартрата цистеамина (I) в воде,

h2) вливания указанного водного раствора битартрата цистеамина (I) в 2-пропанол, приводящего к осаждению кристаллического битартрата цистеамина (I) из смеси, предпочтительно с помощью охлаждения,

h3) выделения кристаллического битартрата цистеамина (I) из среды кристаллизации, и

i) сушки выделенного кристаллического битартрата цистеамина (I) до содержания воды менее 1,0% масс., измеренного методом Карла-Фишера,

с получением в результате кристаллического безводного битартрата цистеамина (I) (полиморф L2).

Еще одной задачей настоящего изобретения является способ получения кристаллического моногидрата битартрата цистеамина (I) (полиморф L1), который предусматривает стадии:

h1) получения раствора битартрата цистеамина (I) в воде,

h2) вливания указанного водного раствора битартрата цистеамина (I) в 2-пропанол, приводящего к осаждению кристаллического битартрата цистеамина (I) из смеси, предпочтительно с помощью охлаждения,

h3) выделения кристаллического битартрата цистеамина (I) из среды кристаллизации, и

i) сушки выделенного кристаллического битартрата цистеамина (I) до содержания воды 7,0-8,0% масс., измеренного методом Карла-Фишера,

с получением в результате кристаллического моногидрата битартрата цистеамина (I) (полиморф L1).

Еще одной задачей настоящего изобретения является способ превращения кристаллического моногидрата битартрата цистеамина (I) (полиморф L1) в кристаллический безводный битартрат цистеамина (I) (полиморф L2), который предусматривает сушку нагреванием кристаллического моногидрата битартрата цистеамина (I) (полиморф L1) при температуре по меньшей мере 45 °C и, предпочтительно, при давлении ниже 200 мбар до содержания воды ниже 1,0% масс., предпочтительно ниже 0,5% масс., измеренного по методу Карла-Фишера.

Еще одной задачей настоящего изобретения является битартрат цистеамина, который может быть получен в соответствии с любым из способов настоящего изобретения.

Еще одной задачей настоящего изобретения является порошок кристаллического безводного битартрата цистеамина (I) (полиморф L2), предпочтительно полученный в соответствии со способами изобретения, причем указанный порошок характеризуется

содержанием воды менее 1,0%, измеренным методом Карла-Фишера,

объемным гранулометрическим составом (PSD), без микронизации и после предварительного просеивания на сите с отверстиями 600 мкм, характеризующимся

величиной D50, не превышающей 150 мкм, и величиной D90, не превышающей 250 мкм, измеренными в соответствии с методом, указанным в описании,

насыпной плотностью от 0,28 г/мл до 0,35 г/мл, предпочтительно около 0,30 г/мл, измеренной согласно Ph. Eur. 2.9.34,

плотностью утряски от 0,40 г/мл до 0,43 г/мл, предпочтительно около 0,42 г/мл, измеренной согласно Ph. Eur. 2.9.34, и/или

коэффициентом Хауснера 1,30-1,55, предпочтительно около 1,40.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фиг.1 показана дифрактограмма кристаллического безводного битартрата цистеамина (I) (полиморф L2) из примера 4. Анализ проводили сразу после вскрытия флакона при комнатных условиях (T=22,2 °C, RH=28,5%).

На фиг.2 представлена DSC-термограмма кристаллического безводного битартрата цистеамина (I) (полиморф L2) из примера 4.

На фиг.3 показан график DVS кристаллического безводного битартрата цистеамина (I) (полиморф L2) из примера 4.

На фиг.4 показан <sup>1</sup>H-ЯМР спектр кристаллического безводного битартрата цистеамина (I) (полиморф L2) из примера 4.

На фиг.5 показан <sup>13</sup>C-ЯМР спектр кристаллического безводного битартрата цистеамина (I) (полиморф L2) из примера 4.

На фиг.6 показан ИК-спектр кристаллического безводного битартрата цистеамина (I) (полиморф L2) из примера 4.

На фиг.7 показан масс-спектр кристаллического безводного битартрата цистеамина (I) (полиморф L2) из примера 4.

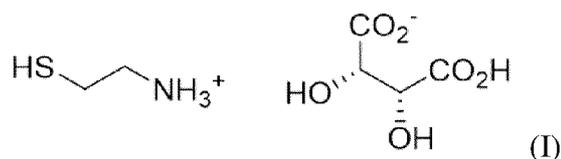
На фиг.8 показана XRPD-дифрактограмма битартрата цистеамина, кристаллизованного из смеси вода/2-пропанол путем прямого добавления в соответствии с примером 10 из IN 202041000697A после высушивания при 30 °C под вакуумом (настоящий пример 10B, форма M, моногидрат).

На фиг.9 представлены изображения, полученные с помощью оптической микроскопии: А) порошка битартрата цистеамина примера 10А, полученного в соответствии с изобретением (E44-18-085), и А) порошка битартрата цистеамина примера 10В, полученного согласно известному уровню техники (E44-18-095).

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

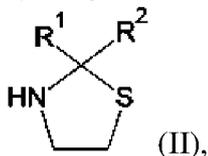
Задачи изобретения характеризуются следующими признаками, взятыми по отдельности или в комбинации. Предпочтения, выраженные в следующем ниже описании в отношении интермедиатов, условий технологических стадий и продуктов, могут применяться, с соответствующими изменениями, к интермедиатам, условиям и продуктам любого варианта осуществления изобретения.

Задачей настоящего изобретения является способ получения неочищенного битартрата цистеамина формулы (I)



который предусматривает:

a) получение тиазолидина формулы



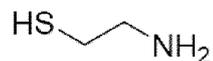
в которой R1 и R2 независимо выбраны из H, линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> арила и необязательно замещенного гетероарила,

b) реакцию тиазолидина (II) с L(+)-винной кислотой в водной среде, в результате чего образуется неочищенный битартрат цистеамина (I) в водной среде, и

c) выделение неочищенного битартрата цистеамина (I) из водной среды, предпочтительно путем вливания указанной водной среды в 2-пропанол (обратное добавление) и далее выделение осажденного неочищенного битартрата цистеамина (I), где тиазолидин формулы (II) получают в соответствии с однореакторным способом, который предусматривает:

d) получение соли цистеамина,

e) контактирования соли цистеамина с основанием в водной среде при pH не менее 10,5, что позволяет получить свободное основание цистеамина формулы (I-B)



(I-B)

f) реакцию свободного основания цистеамина (I-B) в той же водной среде с соединением формулы (III)

R1-CO-R2 (III)

в которой R1 и R2 имеют значения, указанные выше, с получением в результате неочищенного тиазолидина (II) и, необязательно,

g) очистку тиазолидина формулы (II).

В настоящем способе тиазолидин формулы (II) предпочтительно имеет R1 и R2, одинаковые или различные, выбранные из H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, такого как метил, этил, пропил или изопропил, C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> арила, такого как фенил или бензил. Предпочтительно, по меньшей мере, один из R1 и R2 отличен от H, более предпочтительно оба R1 и R2 отличны от H, еще более предпочтительно R1 и R2 выбраны из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, наиболее предпочтительно оба R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> представляют собой метил.

Тиазолидин формулы (II) стадии a) получают в соответствии со способом настоящего изобретения, предусматривающим стадии d) - f) и, необязательно, g), как описано далее.

Предпочтительно, чтобы тиазолидин (II) стадии а) имел чистоту выше 70%, более предпочтительно выше 80%, даже более предпочтительно выше 90%, измеренную с помощью ГХ в соответствии со способом, описанным в настоящем экспериментальном разделе.

Тиазолидин формулы (II) и L(+) винная кислота реагируют на стадии б) в молярном отношении предпочтительно, от 1:1 до 1:2, более предпочтительно, от 1:1 до 1:1,5, еще более предпочтительно, от 1:1 до 1:1,1 или наиболее предпочтительно в стехиометрическом соотношении примерно 1:1.

Как известно специалисту, такая же реакция может быть осуществлена с D(-) винной кислотой или с (±) винной кислотой, однако предпочтительно ее проводить с L(+) винной кислотой, поскольку этот оптический изомер является натуральным продуктом, легко доступным и дешевым.

Реакцию тиазолидина (II) с L(+)-винной кислотой можно проводить в суспензии или, предпочтительно, в растворе.

Стадию б) способа получения битартрата цистеамина (I) из тиазолидина (II) проводят в водной среде. Водная среда может включать смесь воды и, по меньшей мере, растворителя.

Количество воды в реакционной среде представляет собой, по меньшей мере, стехиометрическое количество, требуемое для гидролитического раскрытия тиазолидинового кольца, но предпочтительно воду используют в избытке, более предпочтительно, чтобы водная среда состояла из воды.

Необязательный растворитель может быть предпочтительно выбран из органических полярных растворителей, таких как спирты, такие как метанол, этанол, бутанол, пропанол; нитрилов, таких как ацетонитрил, пропионитрил, бутиронитрил; простых эфиров, таких как тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан; сложных эфиров, таких как этилацетат, этилацетоацетат, бутилацетат, пропилацетат; кетонов, таких как ацетон, метилэтилкетон, метилизобутилкетон; других полярных растворителей, таких как диметилформамид, диметилсульфоксид и их смесей.

Предпочтительно, концентрация тиазолидина (II) в реакционной среде на стадии б) составляет 15-30% масс., более предпочтительно 20-25% масс. относительно массы реакционной среды.

Предпочтительно, поскольку цистеамин легко окисляется до цистамина (дисульфидного побочного продукта 2,2'-дитио-бис-этанамина), настоящие способы проводят в инертной атмосфере, как, например, в атмосфере азота или аргона, и/или в присутствии антиоксиданта, такого как, например, бутилированный гидроксанизол, бутилированный гидрокситолуол, тиосульфатные соли, и тому подобное.

Заявитель обнаружил, что реакция на стадии б), проводимая в кислых условиях, предпочтительно при pH от 2,0 до 5,0, более предпочтительно при pH от 3,5 до 4,0, и в инертной атмосфере, сводит к минимуму образование цистамина. Соответственно, содержание цистамина в неочищенном битартрате цистеамина, полученном в

соответствии с настоящим способом, предпочтительно составляет менее 1,0%, более предпочтительно менее 0,5% или 0,3%, измеренное методом ВЭЖХ в соответствии со способом настоящего экспериментального раздела.

В настоящем способе тиазолидин (II) может быть использован в виде свободного основания или в виде соли. В случае соли свободное основание тиазолидина может быть высвобождено (предварительно или *in situ*) путем добавления подходящего основания перед добавлением L(+)-винной кислоты.

Предпочтительно, тиазолидин формулы (II) и L(+) винная кислота реагируют на стадии b) при температуре от 40 °C до 55 °C, более предпочтительно от 48 °C до 52 °C, предпочтительно в течение времени, по меньшей мере, 3 ч, более предпочтительно от примерно 3 ч до 5 ч.

Предпочтительно реакцию на стадии b) доводят до завершения путем удаления соединения формулы (III) R1-CO-R2, которое образуется при гидролизе, предпочтительно, для низкокипящих соединений, путем дистилляции.

Когда R1-CO-R2 представляет собой ацетон (R1=R2=CH<sub>3</sub>), предпочтительно дистилляцию проводят при температуре не выше 50 °C, чтобы предотвратить дистилляцию исходного тиазолидина (II).

Предпочтительно удаление кетона (III) путем дистилляции повторяют более одного раза, и каждый раз удаляемый объем заменяют эквивалентным объемом среды, предпочтительно воды.

Наконец, согласно стадии c) неочищенный битартрат цистеамина может быть выделен из реакционного остатка с помощью традиционных методов обработки, таких как, например, удаление водного растворителя путем выпаривания, предпочтительно с образованием азеотропной смеси с подходящими растворителями для облегчения выпаривания, как известно в данной области, или более предпочтительно путем экстракции в органической фазе, с последующим обезвоживанием и концентрацией путем отгонки растворителя.

В варианте осуществления неочищенный битартрат цистеамина выделяют из водной реакционной среды путем прямого осаждения в соответствии со стадией h), предпочтительно с последующей одной или более кристаллизациями, предпочтительно согласно способу очистки объекта настоящего изобретения, предусматривающему стадии h1-h3), и затем предпочтительно сушат в соответствии со стадией i), чтобы получить сначала неочищенный битартрат цистеамина, и затем более чистый кристаллический битартрат цистеамина.

В предпочтительном варианте осуществления стадии c) водную реакционную среду со стадии b), после полного удаления соединения формулы (III) путем дистилляции, вливают в 2-пропанол (обратное добавление), и неочищенный битартрат цистеамина непосредственно осаждают из этой смеси (стадия h).

Предпочтительно, объемное отношение между 2-пропанолом и водой в конце обратного добавления на стадии h), описанной выше, составляет от 10:1 до 2,5:1, более

предпочтительно от 5:1 до 2,8:1, еще более предпочтительно около 3:1.

Предпочтительно, на стадии h) концентрация неочищенного битартрата цистеамина в водном растворе составляет 520-330 г/кг, более предпочтительно 500-440 г/кг.

В настоящем обратном добавлении стадии h) 2-пропанол может содержать незначительные количества других растворителей в виде примеси, например, менее 50%, 40%, 30%, 20%, 10% или 5% полярных растворителей, таких как вода, нитрилы или другие спирты с короткими цепями, такие как этанол, метанол и тому подобное.

В одном из вариантов осуществления стадии h) 2-пропанол не используется в смеси с каким-либо другим растворителем.

Осажденный неочищенный битартрат цистеамина может быть выделен из среды традиционными методами, такими как, например, фильтрация или центрифугирование.

Неочищенный влажный осадок битартрата цистеамина (I) может быть высушен, с получением в результате неочищенного битартрата цистеамина (I), или же может быть подвергнут дальнейшей очистке путем кристаллизации.

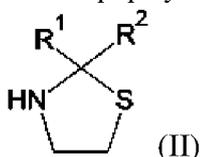
В предпочтительном варианте осуществления настоящий способ, от тиазолидина (II) до неочищенного битартрата цистеамина (I), полученного прямым осаждением из реакционной среды после отгонки кетона, описанный выше (стадии a) - i)), обычно обеспечивает выход по меньшей мере 72 мол.%, предпочтительно по меньшей мере 77 мол.%.

Неочищенный битартрат цистеамина, непосредственно осажденный из смеси воды и 2-пропанола, обычно имеет чистоту по меньшей мере 97%, предпочтительно по меньшей мере 98%, более предпочтительно по меньшей мере 99%, измеренную методом ВЭЖХ в соответствии со способом, описанным в настоящем экспериментальном разделе.

Предпочтительный способ получения неочищенного битартрата цистеамина формулы (I) по изобретению отличается тем, что

- тиазолидин формулы (II) имеет  $R^1=R^2=$  метил,
- тиазолидин формулы (II) и L(+) винная кислота реагируют на стадии b) в молярном отношении от 1:1 до 1:1,5, предпочтительно от 1:1 до 1:1,1,
- тиазолидин формулы (II) и L(+) винная кислота реагируют на стадии b) при температуре от 45 °C до 55 °C, и
- неочищенный битартрат цистеамина выделяют из водной реакционной среды со стадии b) путем вливания указанной водной реакционной среды, после полного удаления соединения формулы (III) путем дистилляции, в 2-пропанол, тем самым, непосредственно осаждая неочищенный битартрат цистеамина.

Еще одной задачей настоящего изобретения является способ получения тиазолидина формулы (II)



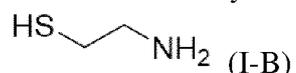
полезного интермедиата для получения битартрата цистеамина в соответствии с настоящим изобретением.

В тиазолидине формулы (II) R1 и R2 предпочтительно независимо выбраны из H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, такого как метил, этил, пропил или изопропил, C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> арила, такого как фенил или бензил. Предпочтительно, по меньшей мере, один из R1 и R2 отличен от H, более предпочтительно оба R1 и R2 отличны от H, еще более предпочтительно R1 и R2 выбраны из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, наиболее предпочтительно оба R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> представляют собой метил.

Настоящий способ получения тиазолидина (II) предусматривает:

d) получение соли цистеамина,

e) контактирование соли цистеамина с основанием в водной среде при pH не менее 10,5, что позволяет получить свободное основание цистеамина формулы (I-B)



f) реакцию в одном реакторе свободного основания цистеамина (I-B) в той же водной среде с соединением формулы (III)

R1-CO-R2 (III)

в которой R1 и R2 предпочтительно имеют значения, указанные выше, с получением в результате неочищенного тиазолидина (II) и, необязательно,

g) очистку тиазолидина формулы (II).

Исходная соль цистеамина стадии d) может быть выбрана из неорганической или органической соли. Неорганическая соль может быть выбрана, например, из гидрохлоридной, гидробромидной, гидройодидной соли и тому подобного. Органическая соль может быть выбрана, например, из формиата, ацетата, fumarата, пропионата, бутирата, валерата, оксалата, малеата, цитрата, глутарата, сукцината, салицилата и тому подобного.

Предпочтительно соль цистеамина выбирают из гидрохлорида, гидробромид, гидройодида, более предпочтительным является гидрохлорид цистеамина.

Предпочтительно соль цистеамина суспендируют или, предпочтительно, растворяют в водном растворителе, предпочтительно выбранном из воды, метанола, этанола, 2-пропанола и их смесей, более предпочтительно в воде.

Предпочтительно, чтобы соль цистеамина присутствовала в реакционной среде в концентрации по массе 10-50%, предпочтительно 15-30%.

В отличие от известных способов, в настоящем способе pH реакционной среды на стадии e) составляет не менее 10,5, предпочтительно не менее 11, более предпочтительно не менее 12, еще более предпочтительно не менее 12,5.

Предпочтительно, pH реакционной среды составляет от 12 до 14, более предпочтительно от 12,5 до 13,5. Преимуществом является то, что pH не менее 10,5 обеспечивает легкое и быстрое замыкание цикла для желаемого тиазолидина (II). Заявитель заметил, что более низкий уровень pH вызывает неполное высвобождение

свободного основания цистеамина, что, помимо снижения выхода, может привести к снижению чистоты желаемого тиазолидина из-за побочных реакций. Фактически, из-за неполного высвобождения цистеамина образующийся в избытке ацетон может самоконденсироваться или давать другие примеси, такие как тиазепин.

При значениях pH, характерных для способа изобретения, SH-функция свободного основания цистеамина также частично депротонирована. Кроме того, при значениях pH, характерных для способа изобретения, тиазолидин присутствует в виде свободного основания, которое может быть легко очищено путем простой прямой экстракции из водной фазы в органическую в процессе обработки.

Предпочтительно основание, используемое для доведения pH реакционной среды на стадии e) до значения не менее 10,5, выбирают из органических оснований, таких как NaOMe, NaOEt, NaOi-Pr, Et<sub>3</sub>N, (i-Pr)<sub>2</sub>NEt (DIPEA), или неорганических оснований, таких как NaOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, более предпочтительно основание выбирают из NaOEt, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и NaOH, еще более предпочтительным основанием является NaOH.

В настоящем способе, в отношении соли цистеамина, основание используют в молярном отношении, по меньшей мере, достаточном для полного высвобождения свободного основания цистеамина (I-B) из соли. Предпочтительно основание используют в избытке, более предпочтительно в 10% молярном избытке, обеспечивая pH среды не менее 10,5, предпочтительно не менее 11, более предпочтительно не менее 12, еще более предпочтительно не менее 12,5.

В настоящем способе свободное основание цистеамина (I-B) не выделяют, а проводят реакцию *in situ* на стадии f), в той же водной среде, с желаемым соединением формулы (III) R1-CO-R2 (реакция в одном реакторе).

Подходящими альдегидами и кетонами формулы R1-CO-R2 (III) являются, например, формальдегид, ацетальдегид, ацетон, метилэтилкетон, бензальдегид, ванилин, предпочтительно ацетон.

Предпочтительно молярное отношение между R1-CO-R2 (III) и цистеамином составляет от 2:1 до 1:1, более предпочтительно от 1,2:1 до 1:1, еще более предпочтительно от 1,1:1 до 1:1.

Предпочтительно настоящую реакцию проводят при температуре не выше 25 °C, более предпочтительно - не выше 18 °C, наиболее предпочтительно от 10 °C до 15 °C. Заявитель отметил, что при температурах выше 25 °C наблюдается повышенное образование побочных продуктов.

Предпочтительно настоящую реакцию проводят в инертной атмосфере, как, например, в атмосфере азота и/или в присутствии антиоксиданта, такого как, например, тиосульфат натрия и тому подобное.

Конечный тиазолидин может быть выделен из реакционной среды и, возможно, очищен традиционными методами (стадия g).

Предпочтительно водную реакционную среду экстрагируют органическим растворителем, не смешивающимся с водой, таким как, например, дихлорметан или

циклогексан, предпочтительно циклогексаном, который является более селективным, чем другие растворители, при извлечении желаемого продукта.

Предпочтительно перед экстракцией водную фазу подсаливают путем добавления традиционных солей, таких как NaCl, для облегчения высаливания и экстракции тиазолидина в органическую фазу.

Предпочтительно, перед удалением органического растворителя дистилляцией, органические фазы обезвоживают традиционными способами, такими как, например, добавление сульфата натрия и тому подобное. Заявитель отметил, что удаление воды перед началом операций концентрирования и дистилляции является целесообразным для сведения к минимуму деградации конечного продукта.

Органические фазы, после удаления растворителя путем дистилляции, дают неочищенный тиазолидин (II), который может быть успешно использован как таковой при получении битартрата цистеамина в соответствии со стадиями а) - с) настоящего способа, без дополнительной очистки.

Предпочтительно, чтобы свести к минимуму потери тиазолидина, тем самым, получая высокие выходы, и рециркулировать органический растворитель, дистилляцию проводят более чем в одну стадию, собирая органический растворитель отдельно от азеотропной смеси растворителя с кетоном (III), при температуре и давлении, которые, как известно специалисту, зависят от растворителя и кетона, используемых в конкретной реакции. Предпочтительно, в случае 2,2-диметилтиазаолидина, дистилляцию проводят при температуре не выше 40 °C и давлении не ниже 80 мбар.

Предпочтительно настоящий способ, осуществляемый при pH не менее 10,5, предпочтительно не менее 11, более предпочтительно не менее 12, еще более предпочтительно не менее 12,5, обеспечивает получение неочищенного тиазолидина с неожиданной чистотой, при содержании тиазолидина не менее 98%, предпочтительно не менее 99%, измеренного с помощью ГХ, как описано в настоящем экспериментальном разделе.

Предпочтительно настоящий способ обеспечивает получение тиазолидина с выходом более 70%, более предпочтительно более 72%. Преимущества настоящего способа получения тиазолидина (II) и полученного таким образом тиазолидина (II) очевидны из настоящей экспериментальной части, в которой описывается получение тиазолидина (II) известного уровня техники и его превращение в неочищенный битартрат цистеамина (см. примеры 7А и 7С).

Предпочтительные условия способа для получения и применения тиазолидина (II) при получении неочищенного битартрата цистеамина формулы (I) по изобретению:

- соль цистеамина на стадии d) представляет собой гидрохлорид цистеамина,
- pH водной среды стадии e) составляет 12,5-13,5,
- соединение формулы R1-CO-R2 (III) на стадии f) представляет собой ацетон,
- реакция на стадии f) проводится при температуре не выше 25 °C, и
- неочищенный тиазолидин (II), полученный со стадий d) - f), используется как

таковой при получении неочищенного битартрата цистеамина в соответствии со стадиями а) - с).

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящий способ получения тиазолидина (II) осуществляют при следующих условиях: рН около 13, температура 10-15 °С и молярное отношение гидрохлорида цистеамина к ацетону примерно 1:1.

Предпочтительный общий способ получения неочищенного битартрата цистеамина формулы (I) со стадии а) по стадию i) согласно изобретению отличается тем, что:

- соль цистеамина на стадии d) представляет собой гидрохлорид цистеамина,
- рН водной среды стадии e) составляет 12,5-13,5,
- соединение формулы R1-CO-R2 (III) на стадии f) представляет собой ацетон,
- реакция на стадии f) проводится при температуре не выше 25 °С,
- неочищенный тиазолидин (II), полученный со стадий d) - f), используется как таковой при получении неочищенного битартрата цистеамина в соответствии со стадиями а) - с),

- тиазолидин формулы (II) имеет R1=R2= метил,
- тиазолидин формулы (II) и L(+) винная кислота реагируют на стадии b) в молярном отношении от 1:1 до 1:1,5, предпочтительно от 1:1 до 1:1,1,
- тиазолидин формулы (II) и L(+) винная кислота реагируют на стадии b) при температуре от 45 °С до 55 °С, и

- неочищенный битартрат цистеамина выделяют из водной реакционной среды со стадии b) путем прямого вливания указанной водной реакционной среды, после полного удаления соединения формулы (III) путем дистилляции, в 2-пропанол, тем самым, непосредственно осаждая неочищенный битартрат цистеамина.

Неочищенный битартрат цистеамина, полученный в соответствии с настоящим способом, может быть дополнительно очищен, предпочтительно путем кристаллизации, для получения желаемого более чистого кристаллического битартрата цистеамина. Предпочтительно очистку проводят в соответствии с настоящим изобретением путем растворения неочищенного битартрата цистеамина в воде, и затем путем вливания данного водного раствора битартрата цистеамина в 2-пропанол (обратное добавление, стадии h1 и h2) с последующим выделением продукта (стадия h3) и, предпочтительно, сушкой (стадия i).

Таким образом, еще одной задачей настоящего изобретения является способ очистки неочищенного битартрата цистеамина, предпочтительно полученного в соответствии с изобретением, предусматривающий стадии:

- h1) получения раствора неочищенного битартрата цистеамина (I) в воде,
- h2) вливания указанного водного раствора неочищенного битартрата цистеамина (I) в 2-пропанол (обратное добавление), приводящего к осаждению кристаллического битартрата цистеамина (I) из смеси,
- h3) выделения кристаллического битартрата цистеамина (I) из среды

кристаллизации и, предпочтительно,

- i) сушки выделенного кристаллического битартрата цистеамина (I), с получением в результате чистого битартрата цистеамина (I).

В настоящем способе очистки раствор неочищенного битартрата цистеамина (I) в воде на стадии h1) может быть непосредственно водной реакционной средой стадии b), указанной выше, водным раствором, полученным растворением в воде выделенного осажденного неочищенного битартрата цистеамина со стадии h), указанной выше, или любым подходящим водным раствором любого неочищенного битартрата цистеамина.

Предпочтительно неочищенный битартрат цистеамина (I) имеет чистоту по ВЭЖХ по меньшей мере 90%, предпочтительно по меньшей мере 95%, более предпочтительно по меньшей мере 97%. Предпочтительно объемное отношение между 2-пропанолом и водой в конце обратного добавления стадии h2), описанной выше, составляет от 10:1 до 2,5:1, более предпочтительно от 5:1 до 2,8:1, еще более предпочтительно около 3:1.

Предпочтительно концентрация неочищенного битартрата цистеамина в водном растворе стадии h1) и стадии h2) составляет 1100-500 г/л, более предпочтительно 1000-800 г/л, или 520-330 г/кг, более предпочтительно 500-440 г/кг.

В настоящем обратном добавлении стадии h2) 2-пропанол может содержать незначительные количества других растворителей в виде примеси, например, менее 50%, 40%, 30%, 20%, 10% или 5% полярных растворителей, таких как вода, нитрилы или другие спирты с короткими цепями, такие как этанол, метанол и тому подобное.

В зависимости от условий стадии i) влажный осадок кристаллического битартрата цистеамина может быть высушен с получением кристаллического моногидрата битартрата цистеамина (полиморф L1) или кристаллического безводного битартрата цистеамина (полиморф L2).

Предпочтительно кристаллический моногидрат битартрата цистеамина (L1) образуется путем нагревания влажного осадка со стадии h3) при температуре ниже 40 °С, предпочтительно ниже 35 °С и предпочтительно выше 25 °С, при давлении ниже 200 мбар, предпочтительно ниже 100 мбар, более предпочтительно ниже 50 мбар и предпочтительно в течение времени 2-24 ч.

Предпочтительно кристаллический моногидрат битартрата цистеамина (L1) получают путем высушивания влажного осадка до содержания воды от 7,0% до 7,5% по массе, более предпочтительно примерно 7,3% по массе, измеренного методом Карла-Фишера.

Конечно, для не полностью высушенного кристаллического моногидрата битартрата цистеамина (L1) содержание воды может превышать 8%.

Предпочтительно кристаллический безводный битартрат цистеамина (L2) получают нагреванием влажного осадка со стадии h3) или частично высушенного осадка кристаллического моногидрата битартрата цистеамина (L1) при температуре по меньшей мере 40 °С, предпочтительно по меньшей мере 45 °С, более предпочтительно по меньшей мере 50 °С и не выше 70 °С, предпочтительно не выше 60 °С, при давлении ниже 200

мбар, предпочтительно ниже 100 мбар, более предпочтительно ниже 50 мбар и в течение времени, предпочтительно, 2-24 ч (стадия i).

Предпочтительно кристаллический безводный битартрат цистеамина (L2) получают путем высушивания влажного осадка до содержания воды менее 1,0% масс., более предпочтительно менее чем 0,9% масс. или 0,5% масс., измеренного методом Карла-Фишера.

Преимуществом является то, что указанный выше способ может использоваться для очистки неочищенного битартрата цистеамина, полученного согласно способу изобретения или любому другому способу.

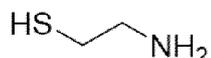
Кристаллизованный безводный битартрат цистеамина (I) имеет чистоту по ВЭЖХ более 98,0%, предпочтительно более 99,0%, более предпочтительно более 99,7%.

В настоящем описании под термином «чистый битартрат цистеамина» подразумевается битартрат цистеамина с чистотой по ВЭЖХ, измеренной в соответствии со способом, описанным в настоящем экспериментальном разделе, обычно превышающей 98,0%, предпочтительно превышающей 99,0%, более предпочтительно превышающей 99,7%.

Еще одной задачей настоящего изобретения является способ получения кристаллического безводного битартрата цистеамина (I) (полиморф L2), который предусматривает стадии:

d) получения соли цистеамина,

e) контактирования соли цистеамина с основанием в водной среде при pH не менее 10,5, что позволяет получить свободное основание цистеамина формулы (I-B)



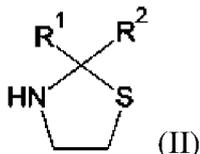
(I-B)

f) реакции в одном реакторе свободного основания цистеамина (I-B) в той же водной среде с соединением формулы (III)

R1-CO-R2 (III)

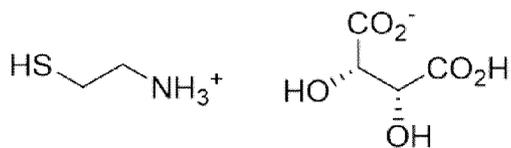
в которой R1 и R2 независимо выбраны из H, линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> арила и необязательно замещенного гетероарила, тем самым,

a) получая неочищенный тиазолидин формулы (II)



в которой R1 и R2 имеют значения, приведенные выше,

b) реакции неочищенного тиазолидина (II) с L(+)-винной кислотой в водной среде, в результате чего получают неочищенный битартрат цистеамина формулы (I)



(I)

h) осаждения неочищенного битартрата цистеамина (I) из водной среды со стадии b) путем вливания ее в 2-пропанол (обратное добавление) и затем с) выделения осажденного неочищенного влажного битартрата цистеамина (I) из водной среды,

h1) получения раствора указанного неочищенного влажного битартрата цистеамина (I) в воде,

h2) вливания указанного раствора неочищенного битартрата цистеамина (I) в воде в 2-пропанол (обратное добавление), приводящего к осаждению кристаллического битартрата цистеамина (I),

h3) выделения указанного кристаллического битартрата цистеамина (I) из среды кристаллизации и

i) сушки выделенного кристаллического битартрата цистеамина (I) до содержания воды менее 1,0% масс., измеренного методом Карла-Фишера,

с получением в результате кристаллического безводного битартрата цистеамина (I) (полиморф L2).

Предпочтительно на стадии i) выделенный кристаллический битартрат цистеамина (I) высушивают до содержания воды менее 0,9% или менее 0,5% по массе, измеренного методом Карла-Фишера.

Предпочтительно на стадии i) сушки выделенный кристаллический битартрат цистеамина (I) высушивают путем нагревания при температуре по меньшей мере 40 °С, предпочтительно по меньшей мере 45 °С, более предпочтительно по меньшей мере 50 °С и не выше 70 °С, предпочтительно не выше 60 °С.

Предпочтительно на стадии сушки i) выделенный кристаллический битартрат цистеамина (I) высушивают нагреванием при давлении ниже 200 мбар, предпочтительно ниже 100 мбар, более предпочтительно ниже 50 мбар, еще более предпочтительно ниже 10 мбар.

Предпочтительно на стадии i) сушки выделенный кристаллический битартрат цистеамина (I) высушивают нагреванием в течение времени 2-24 ч.

Предпочтения и условия, о которых ранее сообщалось для приведенных выше отдельных способов, применяются отдельно или в сочетании также и к настоящему общему способу.

Конечный кристаллический безводный битартрат цистеамина (I) (полиморф L2), полученный в соответствии с настоящим способом, обычно имеет чистоту по ВЭЖХ более 98%, предпочтительно более 99%.

Чистота конечного битартрата цистеамина может быть дополнительно повышена путем многократного повторения настоящего способа кристаллизации.

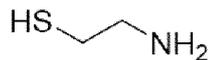
Настоящий общий способ получения битартрата цистеамина в соответствии с настоящим изобретением, благодаря прямой реакции L(+)-винной кислоты с промежуточным тиазолидином (II) и минимизации промежуточных стадий обработки и очистки, обеспечивает высокие выходы.

Общий выход настоящего способа из соли цистеамина в кристаллизованный безводный битартрат цистеамина (I) (полиморф L2) обычно составляет по меньшей мере 35 мол.%, предпочтительно по меньшей мере 45 мол.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 55 мол.%.

Предпочтительно инертный газ может применяться на протяжении всего способа синтеза и даже в процессе упаковки, чтобы уберечь интермедиаты и конечные продукты от нежелательных побочных окислительных реакций.

Еще одной задачей настоящего изобретения является способ получения кристаллического моногидрата битартрата цистеамина (I) (полиморф L1), который предусматривает стадии:

- d) получения соли цистеамина,
- e) контактирования соли цистеамина с основанием в водной среде при pH не менее 10,5, что позволяет получить свободное основание цистеамина формулы (I-B)



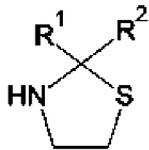
(I-B)

- f) реакции в одном реакторе свободного основания цистеамина (I-B) в той же водной среде с соединением формулы (III)



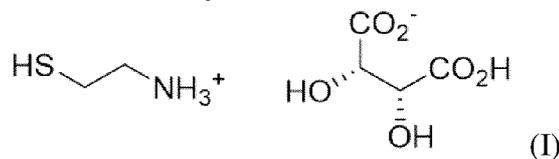
в которой R1 и R2 независимо выбраны из H, линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> арила и необязательно замещенного гетероарила, тем самым,

- a) получая неочищенный тиазолидин формулы (II)



(II)

- в которой R1 и R2 имеют значения, приведенные выше,
- b) реакции неочищенного тиазолидина (II) с L(+)-винной кислотой в водной среде, в результате чего получают неочищенный битартрат цистеамина формулы (I)



- h) осаждения неочищенного битартрата цистеамина (I) из водной среды со стадии
- b) путем вливания ее в 2-пропанол (обратное добавление) и затем c) выделения

осажденного неочищенного влажного битартрата цистеамина (I) из водной среды,

h1) получения раствора указанного неочищенного влажного битартрата цистеамина (I) в воде,

h2) вливания указанного раствора неочищенного битартрата цистеамина (I) в воде в 2-пропанол (обратное добавление), приводящего к осаждению кристаллического битартрата цистеамина (I),

h3) выделения указанного кристаллического битартрата цистеамина (I) из среды кристаллизации и

i) сушки выделенного кристаллического битартрата цистеамина (I) до содержания воды 7,0-8,0% масс., измеренного методом Карла-Фишера,

с получением в результате кристаллического моногидрата битартрата цистеамина (I) (полиморф L1).

Предпочтительно на стадии i) сушки выделенный кристаллический битартрат цистеамина (I) высушивают нагреванием до содержания воды от 7,0% масс. до 7,5% масс., более предпочтительно примерно 7,3% масс.

Предпочтительно на стадии i) сушки выделенный кристаллический битартрат цистеамина (I) высушивают путем нагревания при температуре ниже 40 °С, более предпочтительно ниже 35 °С и предпочтительно выше 25 °С.

Предпочтительно на стадии i) сушки выделенный кристаллический битартрат цистеамина (I) высушивают нагреванием при давлении ниже 200 мбар, предпочтительно ниже 100 мбар, более предпочтительно ниже 50 мбар.

Предпочтительно на стадии i) сушки выделенный кристаллический битартрат цистеамина (I) высушивают нагреванием в течение времени 2-24 ч.

Те же предпочтения в условиях стадий с h1) по i), которые указаны выше или ниже, применимы также и здесь.

Еще одной задачей настоящего изобретения является способ получения кристаллического моногидрата битартрата цистеамина (I) (полиморф L1), который предусматривает стадии:

h1) получения раствора битартрата цистеамина (I) в воде,

h2) вливания указанного водного раствора битартрата цистеамина (I) в 2-пропанол, приводящего к осаждению кристаллического битартрата цистеамина (I) из смеси, предпочтительно с помощью охлаждения,

h3) выделения кристаллического битартрата цистеамина (I) из среды кристаллизации, и

i) сушки выделенного кристаллического битартрата цистеамина (I) до содержания воды 7,0-8,0% масс., измеренного методом Карла-Фишера,

с получением в результате кристаллического моногидрата битартрата цистеамина (I) (полиморф L1).

Еще одной задачей настоящего изобретения является способ получения кристаллического безводного битартрата цистеамина (I) (полиморф L2), который

предусматривает стадии:

h1) получения раствора битартрата цистеамина (I) в воде,

h2) вливания указанного водного раствора битартрата цистеамина (I) в 2-пропанол, приводящего к осаждению кристаллического битартрата цистеамина (I) из смеси, предпочтительно с помощью охлаждения,

h3) выделения кристаллического битартрата цистеамина (I) из среды кристаллизации, и

i) сушки выделенного кристаллического битартрата цистеамина (I) до содержания воды менее 1,0% масс., измеренного методом Карла-Фишера,

с получением в результате кристаллического безводного битартрата цистеамина (I) (полиморф L2).

Те же предпочтения в условиях стадий с h1) по i), которые указаны выше или ниже, применимы также и здесь.

В способах кристаллизации битартрата цистеамина, описанных в известном уровне техники, использовали метанол (US 10251850), смеси метанола и 2-пропанола (US 10221132), этанол (Acta Cryst. 2013, 658-664) или 2-пропанол, добавляемый в качестве антирастворителя к водной смеси (прямое добавление, IN 202041000697A), в качестве растворителей для кристаллизации.

Коммерческий безводный битартрат цистеамина, упомянутый в настоящем примере 5, был кристаллизован из этанола, в то время как продукт настоящего примера 10B получали из смеси 2-пропанола/воды (прямое добавление) (продукты сравнения).

Заявитель, после проведения экспериментальных исследований, понял, что форма L1 битартрата цистеамина, описанная в патенте US 10251850, соответствует форме моногидрата битартрата цистеамина, которая также описана в Acta Cryst. (2013), C69, 658-664 и IN 202041000697A как форма M, тогда как форма L2 битартрата цистеамина, описанная в US 10251850, является безводной формой.

Преимуществом настоящего способа кристаллизации является получение кристаллического битартрата цистеамина, обладающего превосходной чистотой, стабильностью и улучшенным внешним видом порошка.

В частности, настоящий способ кристаллизации путем обратного добавления водного раствора битартрата цистеамина к 2-пропанолу очень эффективно удаляет примеси и обеспечивает получение порошка с лучшими свойствами по сравнению с известными порошками, в частности с порошком, полученным путем прямого добавления 2-пропанола, как указано выше.

В настоящем описании термины «кристаллический полиморф» и «кристаллический полиморфный порошок» относятся к кристаллической полиморфной твердой форме.

Согласно настоящему способу кристаллизации, на стадии h1) указанный раствор битартрата цистеамина (I) в воде может представлять собой либо ту же самую водную реакционную среду, содержащую неочищенный битартрат цистеамина (I), полученный после стадии b) настоящего способа, либо любой другой водный раствор битартрата

цистеамина, полученный *ex novo* из выделенного неочищенного или частично очищенного битартрата цистеамина.

В одном варианте осуществления указанный водный раствор получают путем выделения неочищенного битартрата цистеамина (I) из указанной водной реакционной среды после стадий b) и c) с последующим растворением выделенного неочищенного битартрата цистеамина (I) в воде.

На стадии h1) настоящего способа кристаллизации концентрация битартрата цистеамина (I) в водном растворе перед контактированием с 2-пропанолом предпочтительно составляет 1100-500 г/л, более предпочтительно 1000-800 г/л (грамм продукта на литр растворителя) или 520-330 г/кг, более предпочтительно 500-440 г/кг (грамм продукта на килограмм смеси).

В одном варианте осуществления, на стадии h1) настоящего способа, битартрат цистеамина (I) растворяют в воде, предпочтительно с помощью нагревания, предпочтительно при температуре не выше 60 °С, более предпочтительно при температуре 45-55 °С.

В соответствии с настоящим способом раствор битартрата цистеамина в воде стадии h1) может быть получен путем растворения любой формы битартрата цистеамина или путем образования *in situ*, например, из цистеамина и L(+) винной кислоты, предпочтительно в молярном отношении от 1:2 до 1:1, более предпочтительно в эквимольном количестве.

Предпочтительно раствор битартрата цистеамина в воде стадии h1) можно получить из выделенного битартрата цистеамина стадии h3) или, что более предпочтительно, непосредственно используя реакционную водную среду, содержащую неочищенный битартрат цистеамина, полученный со стадии b).

Согласно настоящему способу кристаллизации, на стадии h2) раствор битартрата цистеамина в воде приводят в контакт путем обратного добавления 2-пропанола, необязательно в смеси с водой, тем самым, осаждая, предпочтительно путем охлаждения, кристаллический битартрат цистеамина (I).

Предпочтительно в конце обратного добавления стадии h2) объемное отношение 2-пропанола и воды в кристаллизационной смеси стадии h2) составляет от 10:1 до 2,5:1, более предпочтительно от 5:1 до 2,8:1, еще более предпочтительно около 3:1.

Кристаллизационная смесь может содержать и другие растворители в незначительном количестве; однако предпочтительно, чтобы смесь растворителя состояла из 2-пропанола и воды, предпочтительно в указанных выше соотношениях.

На стадии h2) раствор битартрата цистеамина в воде вливают в 2-пропанол, необязательно в смеси с водой или небольшими количествами других растворителей, как упоминалось ранее (обратное добавление), тем самым, получая после выделения и сушки до содержания воды менее 1% масс. порошок кристаллического безводного битартрата цистеамина (I) (полиморф L2) чрезвычайно мелкий, нелипкий и с улучшенным внешним видом.

Предпочтительно обратное добавление водного раствора к 2-пропанолу производится медленно, за время, которое зависит от масштаба реакции, но ориентировочно может составлять от 30 мин до 2 ч или более. Предпочтительно, чтобы во время добавления смесь интенсивно перемешивалась. Заявитель отметил, что медленное добавление в сочетании с интенсивным перемешиванием предпочтительным образом обеспечивает получение нелипкого порошка с малыми размерами частиц.

В одном варианте осуществления, в частности, в случае перекристаллизации кристаллического достаточно чистого битартрата цистеамина с целью дальнейшего повышения чистоты, производится обратное добавление водного раствора к смеси 2-пропанола и воды.

Предпочтительно, осаждению желаемой кристаллической формы способствует введение затравки чистых кристаллов этой формы, таких как кристаллы кристаллического безводного битартрата цистеамина (I) (полиморф L2).

Кристаллический битартрат цистеамина может быть осажден из смеси стадии h2) предпочтительно охлаждением до температуры 15-35 °С, более предпочтительно 15-25 °С, еще более предпочтительно 18-22 °С.

На стадии h3) настоящего способа кристаллический битартрат цистеамина может быть выделен из кристаллизационной смеси с помощью применения одного или более традиционных методов, известных в данной области техники, таких как фильтрация, концентрирование, удаление растворителя путем выпаривания, дистилляция, центрифугирование, декантация, охлаждение, мгновенное испарение, сушка на ротационном испарителе и тому подобное.

Предпочтительно, выделенный кристаллизованный битартрат цистеамина сушат на стадии i) традиционными способами, такими как, например, в печи под вакуумом, при остаточном давлении ниже 200 мбар, предпочтительно ниже 100 мбар, более предпочтительно ниже 50 мбар, при температуре 25-60 °С в течение 2-24 ч.

В зависимости от условий сушки можно получить моногидрат или безводный битартрат цистеамина, соответственно, имеющие содержание воды от 7,0% масс. до 8,0% масс. или менее 1,0% масс., измеренные методом Карла-Фишера.

В соответствии с изобретением, одна или более стадий из h1), h2), h3) и i) могут быть преимущественно выполнены в инертной атмосфере, например, в атмосфере азота.

Высушенный безводный кристаллический битартрат цистеамина предпочтительно можно просеять, чтобы удалить грубые частицы (например, частицы, имеющие по меньшей мере один размер, равный или превышающий 600 мкм), если они присутствуют, и/или измельчить в соответствии с традиционными методами для получения еще более мелких частиц, размеры которых более подходят для конкретного конечного применения.

Особенно предпочтительный способ получения кристаллического безводного битартрата цистеамина (I) (полиморф L2) по изобретению предусматривает стадии:

h1) получения раствора битартрата цистеамина (I) в воде, в котором концентрация битартрата цистеамина (I) составляет 1100-800 г/л или 500-440 г/кг;

h2) контактирования указанного раствора битартрата цистеамина (I) в воде с 2-пропанолом, в котором объемное отношение 2-пропанола и воды составляет от 11:1 до 3:1,

где указанное контактирование включает:

- медленное добавление в течение времени, предпочтительно по меньшей мере 1 ч, указанного водного раствора битартрата цистеамина (I) к 2-пропанолу (обратное добавление) при перемешивании и температуре 20-35 °С,

- выдерживание массы при перемешивании по меньшей мере 30 мин при температуре предпочтительно 30-35 °С и последующее охлаждение предпочтительно при 18-22 °С предпочтительно в течение примерно 2 ч,

- выдерживание при перемешивании при 18-22 °С предпочтительно по меньшей мере 16 ч, в результате чего осаждается кристаллический битартрат цистеамина (I);

h3) выделения кристаллического битартрата цистеамина (I) из среды кристаллизации, и

i) сушки выделенного кристаллического битартрата цистеамина (I) до содержания воды менее 1,0% масс., измеренного методом Карла-Фишера,

с получением в результате кристаллического безводного битартрата цистеамина (I) (полиморф L2).

Продолжительность добавления водного раствора, температуры и время выдерживания и осаждения, указанные выше, обеспечивают получение улучшенной кристаллической формы порошка с лучшей фильтруемостью и сыпучестью при визуальном осмотре.

Предпочтительно, кристаллический безводный битартрат цистеамина (I) (полиморф L2), полученный в соответствии со способом настоящего изобретения путем вливания водного раствора битартрата цистеамина в 2-пропанол (обратное добавление), имеет форму чрезвычайно мелкого порошка, более мелкого, чем порошки, полученные из других известных смесей растворителя.

Еще одной задачей настоящего изобретения является способ превращения кристаллического моногидрата битартрата цистеамина (I) (полиморф L1) в кристаллический безводный битартрат цистеамина (I) (полиморф L2), который предусматривает сушку нагреванием кристаллического моногидрата битартрата цистеамина (I) (полиморф L1) при температуре по меньшей мере 45 °С и, предпочтительно, при давлении ниже 200 мбар до содержания воды ниже 1,0% масс., предпочтительно ниже 0,5% масс., измеренного по методу Карла-Фишера.

Что касается способа i) превращения, - температура нагревания кристаллического моногидрата битартрата цистеамина (I) (полиморфа L1) предпочтительно составляет по меньшей мере 50 °С. Предпочтительно температура нагревания не превышает 70 °С, более предпочтительно не превышает 60 °С.

Нагревание осуществляют при давлении предпочтительно ниже 100 мбар, более предпочтительно ниже 50 мбар, еще более предпочтительно ниже 10 мбар и в течение

предпочтительно 2-24 ч.

Нагревание осуществляют до содержания воды предпочтительно ниже 0,9% масс. или 0,5% масс., измеренного методом Карла-Фишера.

Еще одной задачей настоящего изобретения является битартрат цистеамина, который может быть получен в соответствии с любым из способов настоящего изобретения.

В частности, еще одной задачей настоящего изобретения является порошок кристаллического безводного битартрата цистеамина (I) (полиморф L2), предпочтительно полученный в соответствии со способами изобретения, причем указанный порошок предпочтительно характеризуется

объемным гранулометрическим составом (PSD) после предварительного просеивания на сите с отверстиями 600 мкм, характеризующимся величиной D50, не превышающей 100 мкм, и величиной D90, не превышающей 150 мкм, измеренными в соответствии с методом, указанным в экспериментальной части,

содержанием воды менее 0,5%, измеренным методом Карла-Фишера,

насыпной плотностью от 0,29 г/мл до 0,32 г/мл, предпочтительно около 0,30 г/мл, измеренной согласно Ph. Eur. 2.9.34,

плотностью утряски от 0,41 г/мл до 0,43 г/мл, предпочтительно около 0,42 г/мл, измеренной согласно Ph. Eur. 2.9.34,

коэффициентом Хауснера 1,30-1,45, предпочтительно около 1,40.

Настоящий порошок состоит из частиц, характеризующихся малым размером (гранулометрией) - преимущественно полученных без необходимости какой-либо микронизации - с равномерным распределением и формой частиц (морфологией), особенно подходящими для фармацевтических применений. Как известно, технологические свойства порошков (насыпная плотность, сыпучесть, площадь поверхности и т.д.), а также области их применения строго зависят от характеристик частиц.

В предпочтительном варианте осуществления кристаллический безводный битартрат цистеамина (I) (полиморф L2), предпочтительно полученный в соответствии со способом обратного добавления согласно настоящему изобретению (стадии h1 - h3 и последующая сушка стадии i), без необходимости какой-либо микронизации и после предварительного просеивания на сите с отверстиями 600 мкм, имеет объемный гранулометрический состав (PSD), характеризующийся величиной D50, не превышающей 150 мкм, и величиной D90, не превышающей 250 мкм, предпочтительно D50 не превышает 100 мкм и D90 не превышает 150 мкм, измеренные в соответствии с методом, указанным в экспериментальной части.

Предпочтительно просеивание проводят с помощью сита с отверстиями размером 600 мкм для удаления грубых частиц.

Порошок кристаллического безводного битартрата цистеамина (I) (полиморф L2), полученный с помощью настоящего способа обратного добавления, не является липким и

имеет улучшенный внешний вид. Кроме того, свойства и морфология порошка позволяют прогнозировать лучшую фильтруемость, перемешиваемость, стабильность и сыпучесть, что имеет большое значение для разработки лекарственных средств.

Насыпная плотность порошка представляет собой отношение массы образца порошка без утряски к его объему. Она зависит как от плотности частиц порошка, так и от пространственного расположения частиц в слое порошка. Предпочтительно настоящий кристаллический безводный порошок битартрата цистеамина (I) (полиморф L2) характеризуется насыпной плотностью выше 0,28 г/мл, более предпочтительно выше 0,29 г/мл, еще более предпочтительно выше 0,30 г/мл, измеренной в соответствии с Ph. Eur. 2.9.34.

Предпочтительно настоящий кристаллический безводный порошок битартрата цистеамина (I) (полиморф L2) характеризуется плотностью утряски от 0,40 г/мл до 0,43 г/мл, предпочтительно около 0,42 г/мл, измеренной согласно Ph. Eur. 2.9.34.

Предпочтительно настоящий кристаллический безводный порошок битартрата цистеамина (I) (полиморф L2) характеризуется коэффициентом Хауснера 1,30-1,55, предпочтительно около 1,40.

Предпочтительно кристаллический безводный порошок битартрата цистеамина (I) (полиморф L2) по изобретению получают в соответствии с настоящим способом получения и кристаллизации.

Настоящий кристаллический безводный битартрат цистеамина (I) (полиморф L2) анализировали методами XRPD, DSC, DVS, ИК, УФ, <sup>1</sup>H-ЯМР, <sup>13</sup>C-ЯМР, масс-спектрометрии и ВЭЖХ.

Настоящий кристаллический безводный битартрат цистеамина (I) (полиморф L2) характеризуется

- порошковой рентгендифрактограммой с характерными дифракционными пиками, как показано на фиг.1;
- характерным пиком DSC при температуре примерно 122 °С, как показано на фиг.2, измеренным в соответствии с методом и условиями, описанными в настоящей экспериментальной части;
- характерным графиком DVS, как показано на фиг.3;
- характерным спектром <sup>1</sup>H-ЯМР, как показано на фиг.4;
- характерным спектром <sup>13</sup>C-ЯМР, как показано на фиг.5;
- ИК-спектром, соответствующим ИК-спектру стандартного безводного кристаллического битартрата цистеамина, как показано на фиг.6; и
- масс-спектром, как показано на фиг.7.

Кристаллический безводный битартрат цистеамина (I) (полиморф L2), полученный в соответствии с настоящим способом, представляет собой белый кристаллический порошок, предпочтительно характеризующийся одним или более из следующих свойств:

- температура плавления в диапазоне 118-122 °С, предпочтительно 120-122 °С
- содержание воды менее 1,0%, предпочтительно не более 0,8%, измеренное

методом Карла-Фишера,

- общее содержание примесей при выделении не более 1,5%, предпочтительно не более 1,0%, более предпочтительно не более 0,5%, определенное с помощью ВЭЖХ;

- объемный гранулометрический состав (PSD), без микронизации и после предварительного просеивания на сите с отверстиями 600 мкм для удаления грубых частиц, характеризующийся D50 не более 150 мкм и D90 не более 250 мкм, предпочтительно D50 не превышает 100 мкм и D90 не превышает 150 мкм, измеренные в соответствии с методом, указанным в экспериментальной части.

Согласно DVS анализам (см. фиг.3), настоящий кристаллический безводный битартрат цистеамина (I) (полиморф L2) начинал превращаться в гидратную форму при RH 25% и 25 °C, давая 7,5% масс./масс. воды (примерно 1 моль H<sub>2</sub>O).

Из этого следует, что настоящий кристаллический безводный битартрат цистеамина (I) (полиморф L2) является стабильным и не переходит быстро в гидратную форму при хранении при температурах не выше 25 °C и в атмосфере с RH, не превышающей 25% масс.

Настоящий кристаллический безводный битартрат цистеамина (I) (полиморф L2) может успешно храниться в течение длительного времени в соответствии с данными о стабильности, представленными в настоящем экспериментальном разделе, где содержание примесей и их профиль остаются неизменными.

Настоящий способ кристаллизации позволяет получить битартрат цистеамина (I) в виде безводного кристаллического полиморфа L2 с улучшенными показателями чистоты, стабильности, насыпной плотности и гранулометрического состава.

Вне связи с какой-либо конкретной теорией, заявитель считает, что высокая чистота настоящего кристаллизованного цистеамина битартрата и условия кристаллизации в способе изобретения, вероятно, влияют на свойства твердой фазы, приводя к получению очень мелких частиц, и особенно предотвращают образование агрегатов частиц, сохраняя гранулометрический состав частиц постоянным с течением времени.

Заявитель пришел к выводу, что настоящий кристаллический безводный битартрат цистеамина (I) (полиморф L2), полученный в соответствии с настоящим способом, характеризуется значительной стабильностью свойств порошка в течение длительного времени.

Заявитель предполагает, что преимущественная стабильность гранулометрического состава настоящего кристаллического безводного порошка битартрата цистеамина (I) (полиморф L2) с точки зрения отсутствия агрегатов по сравнению с другими порошками полиморфа L2 битартрата цистеамина может быть обусловлена, например, другой морфологией или другим содержанием примесей в настоящем кристаллическом безводном битартрате цистеамина (I) (полиморф L2) (например, другой тип и/или количество примесей, как показано в настоящем экспериментальном разделе, пример 5), которые на кристаллическом уровне снижают склонность частиц к агрегации.

Как известно специалисту, эти различия могут быть связаны с наличием или отсутствием в конечном продукте определенных побочных продуктов или растворителей, что в основном может зависеть от особенностей процесса синтеза и/или кристаллизации.

Кроме того, меньший размер частиц настоящего кристаллического безводного порошка битартрата цистеамина (I) (полиморфа L2), полученного благодаря способу обратного добавления, также может быть причиной незначительной склонности порошка к агрегации и, возможно, связан с лучшим профилем растворения по сравнению с порошками известного уровня техники.

Настоящее изобретение далее иллюстрируется следующими репрезентативными примерами, которые приведены исключительно в целях иллюстрации.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### Аналитические методы

Анализ битартрата цистеамина проводили титрованием йодатом калия в соответствии с методом Европейской фармакопеи 2.2.20, используя следующие условия: получали 0,1 н. раствор йодата калия, содержащий 3,567 г йодата калия, предварительно высушенного при 110° С до получения постоянной массы, и 1000 мл воды.

500,0 мг образца отвешивали в колбу объемом 250 мл. В колбу добавляли 100 мл воды, 10 мл 3,6 н. серной кислоты, 1,0 г KI и 2,0 мл раствора крахмала. Раствор титровали раствором йодата калия до конечной точки (светло-голубое устойчивое окрашивание в течение более 30 с). Параллельно проводили холостое титрование.

1,0 мл 0,1 н. раствора йодата калия был эквивалентен 22,72 мг битартрата цистеамина.

Содержание, % =  $\{[(V_c - V_b) \times 22,72 \times N] / [\text{мг образца} \times 0,1]\} \times 100$

где:

$V_c$  = объем раствора йодата калия, использованный для титрования образца

$V_b$  = объем раствора йодата калия, использованный для титрования холостой пробы

$N$  = нормальность раствора йодата калия

Свободную винную кислоту (ТА-анализ) определяли путем титрования NaOH и йодидом калия. Свободную винную кислоту рассчитывали по разнице между объемным содержанием  $KIO_3$  т.ч. и содержанием NaOH 0,1 н. в соответствии с формулой:

Свободная винная кислота = (Содержание NaOH% - Содержание  $KIO_3$ )/2

Если содержание с  $KIO_3$  было выше, чем содержание с NaOH, то обнаруживался свободный цистеамин.

### Содержание цистеамина, цистамина и примесей методом ВЭЖХ

Содержание цистеамина и примесей оценивали с помощью ВЭЖХ в соответствии с методом Европейской фармакопеи 2.2.29, используя следующие условия:

#### Хроматографическая система

Колонка: Alltima C18 LL, l=250 мм, Ø=4,6 мм, 5 мкм или эквивалентная

Температура колонки: 25 °С,

Подвижная фаза А: 380 мл воды, 300 мл ацетонитрила, 320 мл метанола и 1,4 мл

$\text{H}_3\text{PO}_4$  85%; перемешивали до получения прозрачного раствора и затем добавляли 11,52 г додецилсульфата натрия;

Подвижная фаза В: Ацетонитрил

Скорость потока: 1,4 мл/мин; Детектор: УФ при 210 нм; Время прогона: 35 мин;

Вводимый объем: 20 мкл.

Градиент, как указано в таблице 1 ниже:

Таблица 1

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об./об.)	Подвижная фаза В (% об./об.)
0	100	0
7	100	0
27	60	40
32	60	40
35	100	0
45	100	0

и время элюирования, как указано в таблице 2:

Таблица 2

Соединение	RT	RRT
Битартрат цистеамина	4,6	1,0
2,2-диметилтиазолидин	5,4	1,2
Цистамин	15,3	3,3
Ацетонид дицистеамина	18,1	3,9

#### Растворы

а. Анализируемый раствор: получали путем растворения примерно 100,0 мг образца в 5,0 мл воды.

б. Эталонный раствор цистамина  $2\text{HCl}$  (0,1%) получали путем растворения примерно 150,0 мг цистамина  $2\text{HCl}$  в 200,0 мл воды (станд. маточный раствор цистамина  $2\text{HCl}$ ). Затем 2,0 мл этого раствора разбавляли водой до 50,0 мл.

в. Эталонный раствор цистамина  $2\text{HCl}$  (0,5%) получали путем разбавления 2,0 мл станд. маточного раствора цистамина  $2\text{HCl}$  до 10,0 мл водой.

г. Эталонный раствор цистеамина (0,10%) получали путем растворения примерно 100,0 мг рабочего стандарта в 5 мл мерной колбе и доведения объема водой для ВЭЖХ. 1,0 мл этого раствора разбавляли водой до 100,0 мл; затем 1 мл данного последнего раствора разбавляли водой до 10,0 мл. (Конц. 0,02 мг/мл).

#### Анализ 2,2-диметилтиазолидина с помощью газовой хроматографии

Чистоту 2,2-диметилтиазолидина оценивали методом ГХ в соответствии со следующим методом и условиями:

Капиллярная колонка: Ultra 2 или эквивалентная; Неподвижная фаза: 5% фенил, 95% диметилполисилоксан; Длина колонки 25 м; Диаметр колонки: 0,32 мм; Толщина пленки 0,52 мкм; Температура колонки: от 50 °С до 280 °С при 10 °С/мин, 2 мин при 280 °С; Температура инжектора 200 °С; Температура детектора 290 °С; Давление носителя: гелий=50 кПа; Раствор внутреннего стандарта: 0,4 мл толуола, доведенного до 250 мл метанолом; Раствор эталонного стандарта: 100 мг 2,2-диметилтиазолидина, перенесенного

в 25 мл раствора внутреннего стандарта; Вводимый объем: 0,5 мкл.

#### Содержание воды

Содержание воды определяли по методу Карла Фишера в соответствии с Европейской фармакопеей (2.5.12.) на 250,0 мг продукта, используя в качестве эталона метанол с добавлением N-этилмалеимида, в котором предварительно было определено содержание воды.

Рентгеновская порошковая дифрактометрия (XRPD): Диапазон 3-40° 2Тета; 3-80° 2Тета

Рентгенограмму порошковой дифракции регистрировали при комнатной температуре на приборе X'Pert PRO фирмы Panalytical, Application SW с излучением Cu K $\alpha$  ( $\lambda=1,54060 \text{ \AA}$ ), работающем при 45 кВ и 40 мА, однократное непрерывное сканирование в режиме отражения.

Чтобы избежать превращения безводной кристаллической формы L2 битартрата цистеамина в моногидратную форму L1, подготовка образцов и анализы проводились при температуре не выше 25 °С и RH% не более 25%.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC): Диапазон 20-350 °С, Скорость: 10 К/мин; Прибор: Mettler Toledo DSC1

Динамическая сорбция паров (DVS): Диапазон 0-90% RH, Шаг: 5% RH, Тип прибора: SMS - DVS Intrinsic, Температура 25 °С

#### Интервал плавления

Предварительно нагревали прибор (Buchі 545-B или аналогичный) до 108 °С; после достижения температуры 113 °С вставляли капиллярную трубку, содержащую продукт, затем продолжали повышать температуру на 1 °С/мин до полного расплавления (с разложением).

Инфракрасный спектр поглощения: Метод нарушенного полного отражения (ATR), прибор Perkin Elmer Spectrum Two, диапазон 650-4000 см<sup>-1</sup>.

#### Потеря при сушке

Потерю веса образца оценивали путем высушивания 1,00 г вещества под вакуумом при температуре 60 °С в течение 3 ч, в соответствии с методом, описанным в Европейской фармакопее (2.2.32).

#### Гранулометрический состав частиц

Гранулометрический состав частиц оценивали в соответствии с Европейской фармакопеей 2.9.31, с помощью прибора и в соответствии с условиями подготовки образцов и проведения испытаний, представленными в следующей таблице 3:

Таблица 3

Прибор	Лазерный анализатор размера частиц EYE TECH
Диспергирующий агент	Жидкое силиконовое масло «200 fluid 20 cs DOW CORNING» показатель преломления=1,403
Рабочие параметры	время получения: 3 мин тип объектива: А (0,5-150 мкм) тип образца: обычный

	тип кюветы: с магнитной мешалкой скорость перемешивания: 2
Подготовка образца	Суспендировали примерно 50 мг образца в 5 мл силиконового масла (вязкость $20 \text{ сСт} \pm 2$ при $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ) и перемешивали вихревой мешалкой в течение примерно 30 с. Разбавляли 1 мл данной суспензии силиконовым маслом до 5 мл и снова перемешивали с помощью вихревой мешалки. Переносили аликвоту данного препарата в считывающую ячейку с магнитной мешалкой и осуществляли измерение. Измерения проводили быстро, чтобы избежать оседания порошка.

$^1\text{H}$ -ЯМР спектр: Спектр ядерного магнитного резонанса битартрата цистеамина в DMSO регистрировали на ЯМР-спектрометре Bruker SAB AV4 400 МГц.

$^{13}\text{C}$ -ЯМР спектр:  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектр битартрата цистеамина в DMSO регистрировали на ЯМР-спектрометре Bruker SAB AV4 400 МГц.

Масс-спектр: Масс-спектр битартрата цистеамина определяли на Thermo Fisher LCQ-Fleet с использованием метода ионизации ESI(+), путем растворения образца в метаноле.

Насыпную плотность и плотность утряски: измеряли в соответствии с методом, описанным в фармакопее (Ph. Eur. 2.9.34). 100 г образца взвешивали и затем помещали в пробирку, отмечая видимый объем без какой-либо обработки образца. Затем с помощью автоматического измерителя объема (модель: Schleuniger JV2000, код оборудования: CE9) производили 10, 500 и 1250 постукиваний, отмечая видимые объемы, полученные в ходе этих трех испытаний. В том случае, если разница между объемом, полученным при 500 и 1250 постукиваниях, превышала 2 мл, операцию повторяли с шагом в 1250 постукиваний до тех пор, пока разница в измерениях не становилась меньше или равна 2 мл. Для каждой партии испытание проводили дважды.

Насыпную плотность и плотность утряски рассчитывали в соответствии со следующими уравнениями:

Насыпная плотность:

$$\delta_0 = m/V_0 \text{ (г/мл)}$$

где  $m$  представляет собой количество взвешиваемого образца, выраженное в граммах, и  $V_0$  представляет собой видимый объем без уплотнения, выраженный в миллилитрах.

Плотность утряски:

$$\delta = m/V_{1250} \text{ (г/мл) или } \delta = m/V_{2500} \text{ (г/мл)}$$

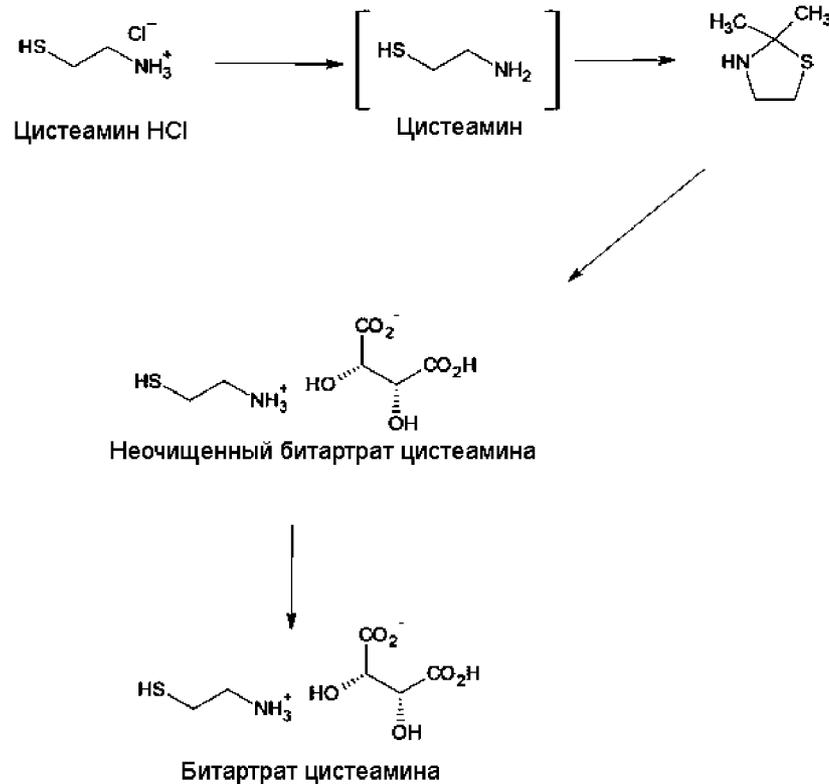
где  $V_{1250}$  and  $V_{2500}$  представляют собой уплотненный видимый объем при 1250 и 2500 постукиваниях.

Оптическая микроскопия: порошки исследовали с помощью стереомикроскопа Ortech SL Dual с тринокулярной насадкой, оснащенного поляризованным светом, с камерой Ortech 318CU 3,2М CMOS (программное обеспечение для получения изображений: Micrometrics SE Premium). Образцы были исследованы непосредственно под микроскопом без дополнительной подготовки.

### Получение битартрата цистеамина

Битартрат цистеамина получали в соответствии со стадиями, описанными в следующей схеме 5:

Схема 5



### Пример 1

#### Получение и обработка 2,2-диметилтиазолидина (II)

В данном примере гидрохлорид цистеамина (I-HCl) взаимодействовал с ацетоном в присутствии гидроксида натрия и тиосульфата натрия с получением 2,2-диметилтиазолидина (II), как описано ниже.

Исходный материал гидрохлорид цистеамина (I-HCl) получали в соответствии с J. Chem. Soc. C, (1967), 1373-1376 (чистота по ВЭЖХ примерно 99,0%).

В первый реактор (800 л), оснащенный мешалкой, конденсатором орошения и оборудованием для дистилляции, заливали очищенную воду (128 л) и пентагидрат тиосульфата натрия (606 г, 2,44 моль) и промывали трижды вакуумом/азотом при перемешивании.

Гидрохлорид цистеамина (I-HCl, 80 кг, 0,704 кмоль) добавляли при перемешивании и массу охлаждали при температуре примерно 10-15 °С, поддерживая поток азота.

Раствор, содержащий очищенную воду (72 л, 0,9 об. относительно I-HCl), гидроксид натрия (31 кг, 0,775 кмоль) и пентагидрат тиосульфата натрия (513 г, 2,07 моль) получали во втором реакторе (500 л) и охлаждали при примерно 5-10 °С. Затем этот раствор медленно добавляли в первый реактор, поддерживая температуру в диапазоне 10-23 °С. После перемешивания в течение по меньшей мере 10 мин проверяли pH в первом реакторе (pH примерно 13 с помощью лакмусовой бумажки) и раствор охлаждали при 10-

15 °С.

Ацетон (43 кг, 0,740 кмоль), предварительно охлажденный при 10-15 °С, добавляли по меньшей мере через 1 ч, выдерживая при перемешивании при 14-18 °С еще 2 ч.

Хлорид натрия (3,8 кг, 0,065 кмоль) и циклогексан (237 кг, 3,8 об. относительно I-HCl) далее загружали в первый реактор, выдерживая при перемешивании при 14-18 °С в течение 15 мин, и затем давали настояться в течение 20 мин.

Водную фазу выгружали, и органическую циклогексановую фазу, содержащую продукт, направляли в третий реактор, добавляли безводный сульфат натрия (1,6 кг, 0,011 кмоль), выдерживали при перемешивании при 15-20 °С по меньшей мере 1 ч, и затем фильтровали через фильтр, загруженный 6,4 кг безводного сульфата натрия.

Фильтр промывали циклогексаном (13 кг). Объединенные высушенные органические фазы отгоняли под вакуумом при понижении давления с 250 до 80 мбар, при температуре, не превышающей 50 °С, чтобы свести к минимуму потери продукта в результате испарения. К остатку от перегонки, содержащему 2,2-диметилтиазолидин в циклогексане, добавляли ацетон (34 л) и снова отгоняли при тех же условиях.

Удаление смеси ацетон/циклогексан давало остаток 2,2-диметилтиазолидина (II) в виде бесцветной жидкости (выход: 74%, 60,7 кг при 100%).

Анализ: ИК-спектр эквивалентен спектру эталонного стандарта; ГХ чистота составляет 98,5%.

### Пример 2

#### Получение неочищенного битартрата цистеамина (I) из 2,2-диметилтиазолидина (II)

85,7 кг L (+)-винной кислоты (0,57 кмоль) и 120 л очищенной воды загружали в первый реактор и перемешивали в атмосфере азота до полного растворения. После трех промывок вакуумом/азотом к раствору добавляли неочищенный 2,2-диметилтиазолидин (II) (60,7 кг при 100%, 0,518 кмоль), полученный в соответствии с примером 1. Водную массу нагревали при 48-52 °С и выдерживали в этих условиях в течение по меньшей мере 3 ч.

Ацетон, образовавшийся в качестве побочного продукта реакции, удаляли дистилляцией под вакуумом при температуре не выше 50 °С на следующих стадиях. Сначала отгоняли 36 л смеси растворителя, затем в реактор загружали очищенную воду (34 л).

Затем обработку повторяли до полного удаления ацетона, каждый раз перегоняя примерно 21 л смеси растворителя и доливая 17 л воды.

Во второй реактор загружали 2-пропанол (364 л) и кристаллический безводный битартрат цистеамина (I) (полиморф L2) (10 г) в качестве затравки, затем дегазировали с помощью циклов вакуум/азот.

Водный раствор битартрата цистеамина, ранее полученный в первом реакторе, далее переносили во второй реактор, через по меньшей мере 1 ч и при перемешивании, поддерживая температуру от 20 °С до 35 °С.

Первый реактор промывали 8,6 л воды, и промывку направляли во второй реактор.

Массу во втором реакторе перемешивали в течение по меньшей мере 30 мин при 30-35 °С, и затем охлаждали при 18-22 °С в течение примерно 2 ч. Затем ее выдерживали при перемешивании при 18-22 °С в течение по меньшей мере 16 ч. Суспензию центрифугировали и промывали дважды смесью из 15 л воды и 45 л 2-пропанола.

Осадок выгружали, получая влажный неочищенный битартрат цистеамина, образец влажного неочищенного битартрата цистеамина высушивали при 30 °С в течение ночи под вакуумом (примерно 3 мбар) и подвергали XRPD-анализу, в результате получали неочищенный моногидрат битартрата цистеамина (полиморф L1). Оставшийся осадок высушивали под вакуумом при 40-60 °С до конечного содержания воды менее 2% масс., что позволяло получить неочищенный безводный полиморф L2 битартрата цистеамина (XRPD-анализ). 102 кг неочищенного битартрата цистеамина получали после сушки при 40-60 °С с выходом примерно 87 мол.% относительно 100% 2,2-диметилтиазолидина.

Анализ: Неочищенный битартрат цистеамина характеризуется тем, что продемонстрировано в таблице 4 ниже:

Таблица 4

	Неочищенный битартрат цистеамина, прим. 2
Внешний вид	Белый порошок
Идентификация (ИК)	Соответствует стандарту
К.Ф.	0,85%
pH <sup>1</sup>	3,53
Чистота по ВЭЖХ (% площади)	
Битартрат цистеамина	99,90%
Цистамин	0,04%
2,2-DMT	0,01%
Всего примесей	0,08%
Остаточные растворители	
Ацетон	≤18 ч/млн
2-пропанол	≤60 ч/млн
ц-гексан	≤10 ч/млн
Выход (мол.%)	86,9%
XRPD (Основная кристаллическая форма)	(высушена при 30 °С) L1 (высушена при 40-60 °С) L2

Примечания: <sup>1</sup> pH определяли потенциометрически на растворе 100 мг образца, растворенного в 10 мл воды; чистота по ВЭЖХ выражена в процентах от площади (площадь пика/общая площадь × 100); DMT: 2,2-диметилтиазолидин.

Как можно видеть из таблицы 4, неочищенный битартрат цистеамина уже имел высокую чистоту по ВЭЖХ при низком содержании цистамина (0,04%).

Основная кристаллическая форма, наблюдаемая на дифрактограмме неочищенного битартрата цистеамина после сушки при 40-60 °С соответствовала форме L2.

#### Пример 3: испытания на кристаллизацию

Было проведено несколько испытаний на кристаллизацию битартрата цистеамина

на приблизительно 100 г продукта с использованием следующих растворителей и условий:

Прим. 3a: Соль битартрата цистеамина растворяли в воде и по каплям добавляли EtOH в качестве антирастворителя к водному раствору битартрата цистеамина. Низкие выходы получали из-за высокой растворимости продукта в кристаллизационной смеси вода-EtOH.

Прим. 3b: Соль битартрата цистеамина растворяли в воде и по каплям добавляли 2-пропанол в качестве антирастворителя к водному раствору битартрата цистеамина. Получали липкое твердое вещество, с которым было трудно работать.

Прим. 3c: Соль битартрата цистеамина растворяли в 1 объеме воды при примерно 50 °С; затем концентрированный раствор добавляли по каплям к раствору 2-пропанола и воды при комнатной температуре в течение примерно 1 ч при интенсивном перемешивании. Продукт сразу же начинал выпадать в осадок.

После завершения прикапывания суспензию при перемешивании нагревали до 30-35 °С для улучшения и гомогенизации кристаллической формы, охлаждали и далее выдерживали при 20 °С при перемешивании, получая тем самым кристаллическую форму, которую легко отфильтровывали и промывали.

#### Пример 4

Получение кристаллического безводного битартрата цистеамина (полиморф L2) путем кристаллизации из смеси 2-пропанол - вода (обратное добавление) в увеличенном масштабе

В реактор, облицованный стеклом (500 л), оснащенный мешалкой, конденсатором орошения и оборудованием для дистилляции, загружали неочищенный битартрат цистеамина (100 кг, 0,44 кмоль), полученный в соответствии с примером 2, и очищенную воду (100 л). Реактор трижды промывали с помощью вакуума/азота, и далее массу нагревали до 48-52 °С при перемешивании в течение по меньшей мере 30 мин до полного растворения.

Во второй реактор загружали 2-пропанол (525 л), очищенную воду (50 л) и безводный кристаллический битартрат цистеамина (полиморф L2) (10 г) в качестве затравки, трижды промывали с помощью вакуума/азота, и затем массу нагревали до 20-35 °С.

Раствор из первого реактора переносили во второй реактор через по меньшей мере 1 ч при перемешивании, поддерживая температуру в диапазоне 20-35 °С. Первый реактор промывали 10 л очищенной воды, которую затем добавляли к массе во втором реакторе.

Массу во втором реакторе перемешивали в течение по меньшей мере 30 мин при 30-35 °С, охлаждали при 18-22 °С примерно 2 ч и затем выдерживали при перемешивании при 18-22 °С в течение по меньшей мере 16 ч.

Суспензию центрифугировали и промывали дважды смесью из 15 л очищенной воды и 45 л 2-пропанола.

Осадок выгружали, получая в результате влажный битартрат цистеамина (100 кг).

Влажный битартрат цистеамина загружали в сушилку и высушивали под вакуумом при 40-60 °С и давлении примерно 25 мбар до содержания воды менее 0,5% масс. и, в заключение просеивали на сите с отверстиями 600 мкм, что позволяло получить 72,5 кг безводного кристаллического битартрата цистеамина (выход от DMT до безводного кристаллического битартрата цистеамина: 62 мол.%; выход кристаллизации: 78,9% мол.%)

Конечные свойства продукта обобщены в таблице 5 ниже:

Таблица 5

	Безводный кристаллический битартрат цистеамина (прим. 4)
Внешний вид	Белый порошок
Т.пл. (°С)	120,3
Идентификация (ИК)	Соответствует стандарту
Потеря при сушке (60 °С, 3ч)	0,20%
К.Ф.	0,06%
Чистота по ВЭЖХ (% площади)	
Битартрат цистеамина	99,97%
Цистамин	< 0,05%
2,2-DMT	< 0,05%
Всего примесей	<0,05%
Остаточные растворители	
Ацетон	<60 ч/млн
2-пропанол	<60 ч/млн
ц-гексан	н.д.
Средний размер частицы по объему D50, D90 (среднее из 3 партий)	D50: 28,4 мкм D90: 102,5 мкм

н.д.: не оценивалось

Безводный кристаллический битартрат цистеамина, полученный, как описано выше в примере 4, далее анализировали с помощью XRPD, DSC, DVS, <sup>1</sup>H-ЯМР, <sup>13</sup>C-ЯМР, ИК-анализа и масс-анализа (см. фиг.1 - фиг.9).

Термический анализ с помощью DSC показал эндотермические переходы при температурах примерно 56 °С, 121 °С, 160 °С и 190 °С, что объясняется небольшой потерей воды, плавлением и, при температуре выше 140 °С, последующим разложением, как показано на фиг.2.

XRPD-анализ не выявил существенных различий по сравнению со XRPD-спектром формы L2, опубликованным в US 10251850, как видно из спектра на фиг.1.

Химические сдвиги и спектральные отнесения протонов в спектре <sup>1</sup>H-ЯМР, 400 МГц в DMSO-d<sub>6</sub>, приведены в таблице 6 ниже:

Таблица 6

Отнесения	Химический сдвиг (м.д.)	N водородов
-CH <sub>2</sub> -SH цистеамин	2,69-2,71	2H (τ)
-CH <sub>2</sub> -NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> цистеамин	2,94-2,96	2H (τ)
-CH <sub>OH</sub> -CH <sub>OH</sub> -винная кислота	4,00	2H (δ)
NH <sub>2</sub> , SH цистеамин	7,10	7H (ушир.с)

2× COOH, 2× OH, винная кислота		
--------------------------------	--	--

<sup>1</sup>H-ЯМР спектр безводного кристаллического битартрата цистеамина, полученного с помощью способа настоящего изобретения, показан на фиг.4.

Химические сдвиги и спектральные отнесения протонов в спектре <sup>13</sup>C-ЯМР, 100 МГц в DMSO-d<sub>6</sub>, приведены в таблице 7 ниже:

Таблица 7

Отнесения	Химический сдвиг (м.д.)
-CH <sub>2</sub> -SH цистеамин	21,48
DMSO	37,97-40,14
-CH <sub>2</sub> -NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> цистеамин	41,9
2× -CHOH- винная кислота	72,15
2× HOOC- винная кислота	174,83

<sup>13</sup>C-ЯМР спектр безводного кристаллического битартрата цистеамина, полученного с помощью способа настоящего изобретения, показан на фиг.5.

Инфракрасный спектр поглощения безводного кристаллического битартрата цистеамина, полученного способом настоящего изобретения, демонстрирует максимумы, как показано на фиг.6.

Сканирование по всему масс-спектру, в диапазоне 50-300 m/z, безводного кристаллического битартрата цистеамина, полученного способом настоящего изобретения, показывает квазимолекулярный ион [M+H]<sup>+</sup> цистеамина с 78 m/z.

Масс-спектр безводного кристаллического битартрата цистеамина, полученного с помощью способа настоящего изобретения, показан на фиг.7.

#### DVS анализ 0%-90%, шаг 5%

DVS-анализ проводили на образце безводного битартрата цистеамина, полученного в соответствии с примером 4, для оценки того, при какой RH% начинается превращение в гидратную форму. На фиг.3 показан график изотермы сорбции воды. Можно видеть, что процесс гидратации начался при 25% RH и закончился при 35% RH, и что в ходе этого процесса образец получил 7,5% масс./масс. воды (сопоставимо с 1 моль воды). XRPD-анализ, проведенный для образца после DVS-анализа, подтвердил, что образец перешел в гидратную форму.

#### Пример 5: испытания на стабильность

Партии битартрата цистеамина (3 партии на испытание), полученные в соответствии с примером 4, подвергали испытаниям на стабильность, как описано ниже.

#### - Долгосрочная стабильность

Образцы для определения стабильности хранили в контролируемых условиях при 25±2 °C и 60±5% RH, упакованными в контейнеры того же типа, что и для транспортировки, в соответствии с действующими руководствами ICH по стабильности.

С интервалом в 6 месяцев объемный анализ (на безводное или сухое вещество), анализ родственных примесей по ВЭЖХ, и анализ потерь при сушке или содержания воды по методу Карла-Фишера проводили на 3 партиях, в соответствии с ранее описанными методами, и результаты представлены в таблицах 8А-8С ниже:

Таблица 8А

Испытание		Месяцы					
		0	6	12	18	24	36
	Допустимые нормы						
Объемный анализ (на сухое вещество) %	98,0-102,0%	99,8	99,6	99,9	99,8	99,8	--
Объемный анализ (на безводное вещество) %	98,0-102,0%	--	--	--	--	--	100,5
Родственные примеси ВЭЖХ, % по	Цистамин: НБ 1,0%	0,08	0,10	0,11	0,12	0,13	
	2,2-диметилтиазолидин: НБ 0,10%	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	
	Ацетонид дицистеамина: НБ 0,10%	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	
	Другие примеси: НБ 0,10%	<0,002	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	
	Общее содержание примесей: НБ 1,5%	0,08	0,10	0,11	0,12	0,13	
Потеря при сушке	НБ 1,0%	0,04	0,07	0,20	0,14	0,30	
Содержание воды по К.Ф. (%)	НБ 1,0%	--	--	--	--	--	0,81

НБ: не более

Таблица 8В

Испытание		Месяцы					
		0	6	12	18	24	36
	Допустимые нормы						
Объемный анализ (на сухое вещество) %	98,0-102,0%	100,2	99,6	99,4	100,0	99,6	---
Объемный анализ (на безводное вещество) %	98,0-102,0%	--	--	--	--	--	100,2
Родственные примеси ВЭЖХ, % по	Цистамин: НБ 1,0%	0,05	0,09	0,09	0,11	0,12	
	2,2-диметилтиазолидин: НБ 0,10%	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	
	Ацетонид дицистеамина: НБ 0,10%	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	0,02	
	Другие примеси: НБ 0,10%	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	
	Общее содержание примесей: НБ 1,5%	0,05	0,09	0,09	0,11	0,12	
Потеря при сушке	НБ 1,0%	0,15	0,15	0,25	0,07	0,27	
Содержание воды по К.Ф. (%)	НБ 1,0%	--	--	--	--	--	0,47

Таблица 8С

Испытание		Месяцы					
		0	6	12	18	24	36
	Допустимые нормы						
Объемный анализ (на сухое вещество) %	98,0-102,0%	99,7	99,9	99,5	99,7	99,7	--
Объемный анализ (на безводное вещество) %	98,0-102,0%	--	--	--	--	--	100,4
Родственные примеси по ВЭЖХ, %	Цистамин: НБ 1,0%	0,09	0,10	0,11	0,12	0,12	
	2,2-диметилтиазолидин: НБ 0,10%	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	
	Ацетонид дицистеамина: НБ 0,10%	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	
	Другие примеси: НБ 0,10%	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	
	Общее содержание примесей: НБ 1,5%	0,09	0,10	0,11	0,12	0,12	
Потеря при сушке	НБ 1,0%	0,23	0,14	0,19	0,07	0,38	
Содержание воды по К.Ф. (%)	НБ 1,0%	--	--	--	--	--	0,67

Приведенные выше данные о долгосрочной стабильности в соответствии с руководствами ИСН по стабильности показывают, что через 36 месяцев существенного ухудшения не происходило.

- Исследования ускоренной стабильности

Образцы для определения стабильности хранили в контролируемых условиях при  $40 \pm 2$  °С и  $75 \pm 5\%$  RH, упакованными в контейнеры того же типа, что и для транспортировки, в соответствии с действующими руководствами ИСН по стабильности.

С интервалом в 3 месяца объемный анализ, анализ родственных примесей по ВЭЖХ и анализ потерь при сушке проводили на 3 партиях, в соответствии с ранее описанными методами, и результаты представлены в таблицах 9А-9С ниже:

Таблица 9А

Испытание		Месяцы		
		0	3	6
	Допустимые нормы			
Объемный анализ (на безводное вещество) %	98,0-102,0%	99,8	99,5	99,8
Родственные примеси по ВЭЖХ, %	Цистамин: НБ 1,0%	0,08	0,14	0,20
	2,2-диметилтиазолидин: НБ 0,10%	< 0,02	< 0,02	<0,02
	Ацетонид дицистеамина: НБ 0,10%	< 0,02	< 0,02	<0,02
	Другие примеси: НБ 0,10%	< 0,02	< 0,05	<0,05
	Общее содержание примесей: НБ 1,5%	0,08	0,14	0,20

Потеря при сушке	НБ 1,0%	0,04	0,04	0,13
------------------	---------	------	------	------

Таблица 9В

Испытание	Допустимые нормы	Месяцы		
		0	3	6
Объемный анализ (на безводное вещество) %	98,0-102,0%	100,2	99,4	99,7
Родственные примеси по ВЭЖХ, %	Цистамин: НБ 1,0%	0,05	0,11	0,10
	2,2-диметилтиазолидин: НБ 0,10%	< 0,02	< 0,02	<0,02
	Ацетонид дицистеамина: НБ 0,10%	< 0,02	< 0,02	<0,02
	Другие примеси: НБ 0,10%	< 0,05	< 0,05	<0,02
	Общее содержание примесей: НБ 1,5%	0,05	0,11	0,10
Потеря при сушке	НБ 1,0%	0,15	0,03	0,09

Таблица 9С

Испытание	Допустимые нормы	Месяцы		
		0	3	6
Объемный анализ (на безводное вещество) %	98,0-102,0%	100,2	99,4	99,6
Родственные примеси по ВЭЖХ, %	Цистамин: НБ 1,0%	0,09	0,09	0,13
	2,2-диметилтиазолидин: НБ 0,10%	< 0,02	< 0,02	<0,02
	Ацетонид дицистеамина: НБ 0,10%	< 0,02	< 0,02	<0,02
	Другие примеси: НБ 0,10%	< 0,02	< 0,02	<0,05
	Общее содержание примесей: НБ 1,5%	0,09	0,09	0,13
Потеря при сушке	НБ 1,0%	0,23	0,02	0,04

Приведенные выше данные об ускоренной стабильности в соответствии с руководствами ИСН по стабильности показывают, что через 6 месяцев существенного ухудшения не происходило.

Пример 6: сравнение безводного кристаллического битартрата цистеамина, полученного в соответствии с настоящим изобретением, с коммерческим битартратом цистеамина

В настоящем исследовании три партии безводного кристаллического битартрата цистеамина (Recordati R1-R3), полученного в соответствии с примером 4, были проанализированы в сравнении с тремя партиями коммерческого битартрата цистеамина (сравнение С1-С3).

Коммерческий битартрат цистеамина был кристаллизован из этанола.

Утвержденные спецификационные требования, анализы и результаты для партий в соответствии с изобретением и для сравнительных партий обобщены в следующей

таблице 10:

Таблица 10

Испытание	Спецификационные требования	C1	C2	C3	R1	R2	R3
Внешний вид	Белый кристаллический порошок	OK	OK	OK	OK	OK	OK
Идентификация (ИК-спектр в сравнении со спектром эталонного стандарта)		OK	OK	OK	OK	OK	OK
Интервал плавления	от 118 °С до 121 °С	117,3	117,7	117,1	120,0	120,2	120,1
Внешний вид раствора §	Прозрачный	OK	OK	OK	OK	OK	OK
Анализ цистеамина (на сухое вещество)	от 97,0% до 102,0%	95,5%	95,7%	95,9%	99,7%	99,5%	99,3%
Анализ содержания свободной винной кислоты	Не более 1,0%	1,6%	1,3%	1,0%	0,3%	<0,1% (н.о.)	<0,1% (н.о.)
Анализ содержания цистамина	Не более 2,0%	4,2%	3,9%	3,9%	<0,1%	0,1%	0,2%
Размер частиц	D50<150 мкм	~65%	~55%	~53%	OK (100%)	OK (100%)	OK (100%)
Размер частиц	D90<450 мкм	OK (100%)	OK (100%)				

Примечания: OK означает соответствие требованиям; н.о.: не поддается обнаружению; § 2% водный раствор (500 мг образца в 25 мл воды).

Как видно из приведенной выше таблицы 10, три партии битартрата цистеамина R1 - R3 по изобретению всегда соответствовали спецификационным требованиям, тогда как сравнительные образцы C1 - C3 показали результаты, не соответствующие спецификационным требованиям, по температуре плавления, анализу (на сухое вещество), содержанию цистамина и свободной винной кислоты.

Что касается PSD, то коммерческие партии лишь частично соответствовали требованию D50<150 мкм, тогда как партии по изобретению всегда соответствовали всем спецификационным требованиям по PSD.

В заключение, по сравнению с коммерческим продуктом сравнения, битартрат цистеамина по изобретению обладает более высокой чистотой по ВЭЖХ, более длительной стабильностью (по меньшей мере, до 36 месяцев) и, в отличие от коммерческих партий сравнения, гранулометрическим составом, который на 100%

соответствует спецификационным требованиям.

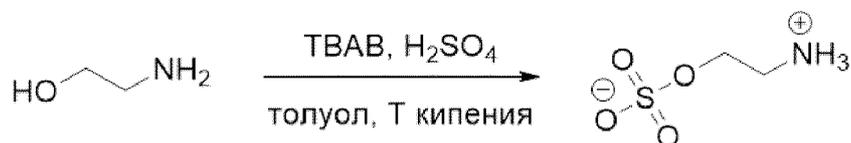
Безводный кристаллический битартрат цистеамина по настоящему изобретению, благодаря высокой чистоте и особенно малому размеру частиц, что делает ненужными дополнительные стадии микронизации, был особенно стабильным и, при хранении в закрытых темных контейнерах в атмосфере инертных газов, мог сохранять характерные аналитические параметры без изменений и соответствовать утвержденным требованиям стандартов на срок до 36 месяцев и даже дольше.

Пример 7: получение неочищенного битартрата цистеамина в соответствии с IN 202041000697A (сравнительный пример)

Неочищенный моногидрат битартрата цистеамина (I) получали в соответствии со способом, описанным в примерах 7-9 индийской патентной заявки IN 202041000697A.

Пример 7А: получение 2-аминоэтилгидросульфата (пример 7 из IN 202041000697A)

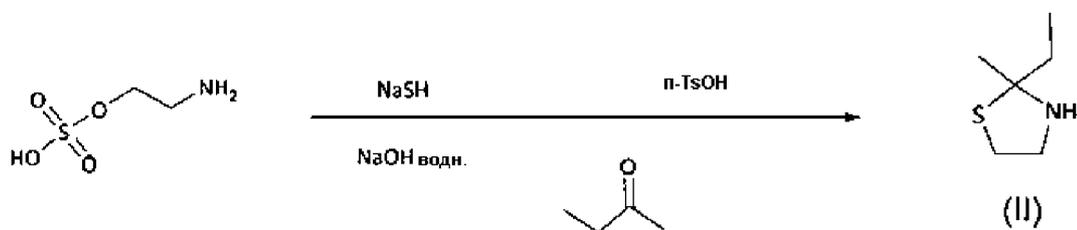
Схема 6



Серную кислоту (1,1 экв., 96,5 мл) медленно добавляли к предварительно охлажденной смеси толуола (6 об., 600 мл), этаноламина (100 г), бромида тетра-н-бутиламмония (0,19 экв., 100 г) при 10-15 °С, смесь перемешивали в течение 15 мин при температуре 25-30 °С, затем нагревали в течение ночи при перемешивании с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали при 25-30 °С, добавляли 2-пропанол при 25-30 °С (4 об.) и перемешивали. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, промывали 2-пропанолом (1 об.), суспендировали в 2-пропаноле (5 об.) при КТ в течение 2 ч и, наконец, фильтровали для получения указанного в заголовке соединения (выход 92%). <sup>1</sup>H-ЯМР обнаружил только указанное в заголовке соединение.

Пример 7В: получение 2-этил-2-метилтиазолидина (пример 8 из IN 202041000697A)

Схема 7



Гидроксид натрия (1,0 экв., 76,0 г) добавляли при перемешивании к смеси 2-аминоэтилгидросульфата, полученного в примере 7А (268 г), водного раствора гидросульфидата натрия (2,0 экв., 213 г, в 4 об. воды), метилэтилкетона (4 экв., 680 мл) при 25-30 °С. Добавляли моногидрат пара-толуолсульфоновой кислоты (0,1 экв.) при 25-30 °С, затем смесь нагревали до 80-85 °С и выдерживали при перемешивании в течение ночи при

той же температуре. Далее смесь охлаждали при 25-30 °С, перемешивали, фильтровали и промывали метилэтилкетон. Органический слой отделяли, и водную фазу экстрагировали метилэтилкетон. Объединенные органические слои промывали водным раствором гидроксида натрия, затем водным раствором хлорида натрия. Наконец, растворитель органических слоев полностью отгоняли, чтобы получить указанное в заголовке соединение (выход 60%). <sup>1</sup>H-ЯМР на конечном соединении обнаружил 5% масс./масс. МЕК.

Сравнивая результат данного способа получения 2,2-дизамещенного тиазолидина с результатом способа по изобретению примера 1, осуществляемого в сильнощелочных условиях и с цистеамином в качестве исходного материала вместо 2-аминоэтилгидросульфата, становится очевидно, что способ по изобретению выгоден как с точки зрения выходов, так и с точки зрения чистоты (выходы: 74% против 60%; ГХ-чистота: 98% против 93%).

Пример 7С: получение неочищенного моногидрата битартрата цистеамина (пример 9 из IN 202041000697А)

2-Метил-2-этилтиазолидин (1 экв. на 100 г), полученный в примере 7В, добавляли в течение 30 мин при 25-30 °С к раствору L-(+)-винной кислоты (1,1 экв., 126 г) в 2-пропаноле (11,2 об., 1120 мл) и воды (2,2 об., 220 мл), полученному при 25-30 °С в атмосфере азота, и перемешивали при той же температуре. Смесь перемешивали в течение ночи, осажденное твердое вещество отфильтровывали, промывали 2-пропанолом (1 об., 100 мл) и сушили в течение ночи под вакуумом (примерно 3 мбар) при 30 °С (чистота по ВЭЖХ 95,5%) (выход: 70%).

Пример 8: получение неочищенного битартрата цистеамина в соответствии с IN 202041000697А (пример 9), но с использованием 2,2-диметилтиазолидина (DMT) вместо 2-метил-2-этилтиазолидина (MET) в качестве исходного материала.

Неочищенный битартрат цистеамина получали, следуя той же процедуре, что и в примере 7С, но из 100 г 2,2-диметилтиазолидина (DMT), полученного в соответствии с примером 1. Конечный неочищенный битартрат цистеамина показал чистоту по ВЭЖХ 98,5% (выход: 85%).

Пример 9: получение неочищенного битартрата цистеамина в соответствии с настоящим изобретением, но с использованием 2-метил-2-этилтиазолидина (MET) из прим. 7В в качестве исходного материала.

Неочищенный битартрат цистеамина получали, следуя той же процедуре, что и в примере 2, но из 2-метил-2-этилтиазолидина (MET), полученного согласно примеру 7В. Конечный неочищенный битартрат цистеамина показал чистоту по ВЭЖХ 95,6% (выход: 65%).

Неочищенный битартрат цистеамина, как полученный в соответствии с примером 7С, так и в соответствии с примером 9, содержал цистамин (RRT 3,3, ВЭЖХ % 3,9-4,0).

Поскольку цистамин трудно удалить кристаллизацией из смеси вода/2-пропанол (см. таблицу 12), было важно избежать или свести к минимуму его присутствие в

неочищенном битартрате цистеамина, например, используя в качестве тиазолидина настоящий DMT вместо MET из примера 7B.

Результаты вышеуказанных экспериментов обобщены в следующей таблице 11:

Таблица 11

	THIAZ	реакция с ТА (стадия b) и осаждение неочищенного СВ (стадии h1-h2)	ГХ-чистота THIAZ	неочищенный СВ чистота по ВЭЖХ	Выход неочищенного СВ мол.%
Прим. 2 (изобр.)	DMT (Прим. 1 изобр.)	См. пример 2 (изобр.)	98%	99,9% (Цистамин 0,04%) (DMT 0,01%)	87%
Прим. 7C (сравн.)	MET (Прим. 7B сравн.)	См. пример 7C (сравн.)	93%	95,5% (цистамин 3,9%)	70%
Прим. 8 (сравн.)	DMT (Прим. 1 изобр.)	См. пример 7C (сравн.)	98%	98,6% (DMT 0,45%; Цистамин 0,82%)	85%
Прим. 9 (сравн.)	MET (Прим. 7B сравн.)	См. пример 2 (изобр.)	93%	95,6% (Цистамин 4,0%)	65%

Примечания: THIAZ: тиазолидин; ТА: винная кислота; DMT: 2,2-диметилтиазолидин; MET: 2,2-метилэтилтиазолидин; изобр.: изобретение; сравн.: сравнительный; СВ: битартрат цистеамина; Цистамин (RRT 3,3 мин); н.о.: не поддается обнаружению.

Согласно приведенным выше данным, способ получения неочищенного битартрата цистеамина в соответствии с изобретением (пример 2) обеспечивал наилучшие выходы и чистоту.

В частности, при сравнении результатов примера 7C и примера 8 оказалось, что химическая чистота неочищенного битартрата цистеамина, полученного при использовании в качестве исходного материала MET, полученного в соответствии с известным уровнем техники, была явно ниже (чистота по ВЭЖХ примерно 95,5%), чем у продукта, полученного тем же способом, но из настоящего DMT (чистота по ВЭЖХ 98,5%). Выход неочищенного битартрата цистеамина также увеличился с 70% до 85% по сравнению с известным уровнем техники.

Напротив, при сравнении результатов примера 7C и примера 9 оказалось, что химическая чистота и выход неочищенного битартрата цистеамина, полученного из такого же MET уровня техники, были сопоставимыми для этих способов.

При сравнении результатов анализа продукта, полученного в соответствии со способом из примера 8 (сравнительный), с результатами анализа продукта из примера 2 (изобретение), в обоих способах использовался один и тот же DMT, но применялись различные условия реакции и выделения; оказалось, что способ по изобретению позволяет

получить более чистый неочищенный битартрат цистеамина (99,90% против 98,6%) с более низким содержанием цистамина (0,04% против 0,82%) с незначительным увеличением выхода (87% против 85%). Кроме того, способ по изобретению обеспечивал по существу полную конверсию исходного DMT (остаточный DMT 0,01% против 0,45%).

Наконец, при сравнении общих способов (из соответствующего тиазолидина, включая реакцию с винной кислотой и последующее осаждение неочищенного битартрата цистеамина) примера 7С (IN 202041000697А) и примера 2 (настоящее изобретение), оказалось, что значительное увеличение выходов и чистоты было получено для настоящего изобретения (выход от 70% до примерно 87%; чистота по ВЭЖХ от 95,5% до 99,9%).

В заключение, с учетом данных, представленных в таблице 11 выше, оказалось, что способ в соответствии с настоящим изобретением позволяет получать неочищенный битартрат цистеамина с более высокими выходами и чистотой по сравнению со способом, описанным в IN 202041000697А.

Пример 10: кристаллизация неочищенного битартрата цистеамина (изобретение в сравнении с IN 202041000697А)

Неочищенный битартрат цистеамина получали в соответствии с примером 2. Образцы из одной и той же партии подвергали различным условиям кристаллизации из смеси вода/2-пропанол, как подробно описано в следующих примерах.

Пример 10А: кристаллизация неочищенного битартрата цистеамина путем обратного добавления (изобретение)

Неочищенный битартрат цистеамина (100 г) кристаллизовали, как описано в примере 4 (обратное добавление, а именно водный раствор битартрата цистеина добавляли по каплям в 2-пропанол с затравкой безводного битартрата цистеамина формы L2). Осадок битартрата цистеамина высушивали в течение ночи под вакуумом (примерно 3 мбар) при 50 °С, получая 86 г битартрата цистеамина.

Выход: 86%; чистота по ВЭЖХ: 99,6% XRPD: безводная форма L2

Пример 10В: кристаллизация неочищенного битартрата цистеамина путем прямого добавления (сравнение, прим. 10 из IN 202041000697А)

L(+)-винную кислоту (0,1 экв., 6,6 г) добавляли в воду, очищенную газообразным азотом (2 об., 200 мл), при 25-30 °С и перемешивали в атмосфере азота. Добавляли битартрат цистеамина (0,1 экв., 100 г) и перемешивали до растворения. Раствор отфильтровывали, и затем добавляли 2-пропанол (9,5 об., 950 мл) к водному раствору в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь охлаждали при 7-10 °С, перемешивали при той же температуре в течение 2 ч, затем осажденное твердое вещество фильтровали, промывали 2-пропанолом (1 об., 100 мл) и сушили в течение ночи под вакуумом (примерно 3 мбар) при 30 °С, затем при 50 °С до устойчивого веса, получая 91 г битартрата цистеамина.

Выход: 91%; чистота по ВЭЖХ: 99,4% (твердое вещество, высушенное при 30 °С), 99,3% (твердое вещество, высушенное при 50 °С),

XRPD: форма L1 моногидрат (твердое вещество, высушенное при 30 °С, называемое «Форма М») (см. фиг.8), форма L2 безводная (твердое вещество, высушенное при 50 °С).

Соответствующие аналитические данные (среднее значение анализов по трем образцам), полученные для неочищенного битартрата цистеамина и кристаллизованного битартрата цистеамина примеров 10А и 10В, после высушивания под вакуумом в течение ночи при указанных температурах, приведены в следующей таблице 12:

Таблица 12

	Неочищенный СВ	Кристаллизованный СВ Прим. 10А (изобр.) (обратное добавление)	Кристаллизованный СВ Прим. 10В (сравн.) (прямое добавление)
После сушки под вакуумом в течение ночи при		50 °С	30 °С, затем 50 °С
чистота по ВЭЖХ	98,8%	99,6%	99,3%
Цистамин (RRT 3,3)	0,58%	0,39%	0,52%
Кристаллическая форма	В основном L1	L2	L1 (высушена при 30 °С), L2 (высушена при 50 °С)
Внешний вид порошка	--	Уплотненный	Рыхлый
Насыпная плотность (г/мл)	--	0,301	0,279
Плотность утряски (г/мл)	--	0,423	0,442
Коэффициент Хауснера	--	1,41	1,58

Примечания: СВ: битартрат цистеамина.

Из приведенных выше данных следует, что способ по изобретению (обратное добавление) обеспечивает получение несколько более чистого СВ и является более эффективным в удалении цистамина, чем способ известного уровня техники (прямое добавление).

Кроме того, насыпная плотность твердого вещества, полученного непрямым добавлением в соответствии с изобретением, была явно выше, чем у твердого вещества, полученного прямым добавлением в соответствии с известным уровнем техники. Поскольку насыпная плотность обычно является хорошим показателем сыпучести порошка, - низкие значения указывают на плохую сыпучесть и наоборот, - из этого следует, что сыпучесть порошка по изобретению прогнозируемо выше, чем у порошка известного уровня техники. Это свойство, как известно, выгодно с точки зрения фармацевтической технологии.

Порошки, полученные из примеров 10А и 10В, также были исследованы с помощью оптической микроскопии (фиг.9). В обоих случаях наблюдались очень вытянутые призмы, имеющие тенденцию к игольчатой морфологии (т.е. игольчатые

кристаллы). Крупные игольчатые кристаллы могут быть нежелательны в фармацевтической промышленности, поскольку они могут проявлять плохую текучесть, усложняя такие операции, как фильтрация, сушка и смешивание (Crystals 2020, 10, 925). Удлиненные частицы сцепляются друг с другом, что, возможно, повышает прочность сцепления и, следовательно, препятствует сыпучести порошка.

Однако, как видно из фиг.9, размеры кристаллов безводного порошка битартрата цистеамина (I) (полиморф L2) по изобретению (прим. 10А, фиг.9А) были намного меньше, чем у порошка известного уровня техники (прим. 10В, фиг.9В). Крупные удлиненные кристаллы порошка известного уровня техники обуславливали низкую насыпную плотность, описанную выше, и свидетельствовали о более плохой сыпучести.

Другим параметром, важным для оценки сыпучести порошка, является коэффициент Хауснера, а именно соотношение между плотностью утряски и насыпной плотностью. Как правило, коэффициент Хауснера, превышающий 1,50, указывает на очень плохую сыпучесть (Powder properties in food production systems, Handbook of Food Powders, Ed.: Bhesh Bhandari, Nidhi Bansal, Min Zhang, Pierre Schuck, Woodhead Publishing, 2013, chapter 12, page 298).

Из значений коэффициента Хауснера, приведенных в таблице 12 выше, следует, что кристаллы битартрата цистеамина в форме, полученной в соответствии с изобретением, обладали лучшей сыпучестью, чем у порошка известного уровня техники (коэффициент Хауснера 1,41 против 1,58).

В заключение, с учетом вышеизложенного, битартрат цистеамина, кристаллизованный способом известного уровня техники (прямое добавление), показал худшие свойства по сравнению с битартратом цистеамина, кристаллизованным способом настоящего изобретения, в частности:

несколько более низкую химическую чистоту (99,3% против 99,6% по ВЭЖХ)

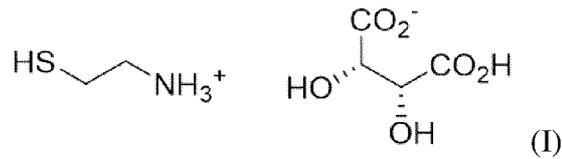
более высокое содержание цистамина (0,52% против 0,39%)

более низкую насыпную плотность (0,279 против 0,301 г/мл)

более высокий коэффициент Хауснера (1,58 против 1,41), свидетельствующий о более плохой сыпучести.

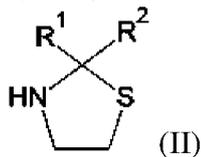
### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения неочищенного битартрата цистеамина формулы (I)



который предусматривает:

a) получение тиазолидина формулы



в которой R1 и R2 независимо выбраны из H, линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> арила и необязательно замещенного гетероарила,

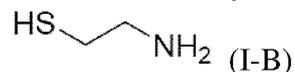
b) реакцию тиазолидина (II) с L(+)-винной кислотой в водной среде, в результате чего в водной среде образуется неочищенный битартрат цистеамина (I), и

c) выделение неочищенного битартрата цистеамина (I) из водной среды,

где тиазолидин формулы (II) получают в соответствии с однореакторным способом, который предусматривает:

d) получение соли цистеамина,

e) контактирование соли цистеамина с основанием в водной среде при pH не менее 10,5, что позволяет получить свободное основание цистеамина формулы (I-B)



f) реакцию свободного основания цистеамина (I-B) в той же водной среде с соединением формулы (III)



в которой R1 и R2 имеют значения, указанные выше, с получением в результате неочищенного тиазолидина (II) и, необязательно,

g) очистку тиазолидина формулы (II).

2. Способ по п.1 дополнительно предусматривающий после стадии b) стадию h) осаждения неочищенного битартрата цистеамина (I) путем вливания водной среды со стадии b) в 2-пропанол (обратное добавление) и затем c) выделения осажденного неочищенного влажного битартрата цистеамина (I) из водной среды.

3. Способ по п.2, дополнительно предусматривающий: после стадии c) стадию i) сушки осажденного неочищенного влажного битартрата цистеамина (I), с получением в результате неочищенного битартрата цистеамина (I).

4. Способ по любому из п.п.1-3, в котором pH водной среды на стадии e) составляет не менее 11, предпочтительно не менее 12, более предпочтительно не менее 12,5.

5. Способ по любому из п.п.1-4, в котором

- тиазолидин формулы (II) имеет R1 и R2, одинаковые или различные, выбранные из H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арила, предпочтительно имеет R1=R2= метил, или
- тиазолидин формулы (II) и L(+) винная кислота реагируют на стадии b) в молярном отношении от 1:1 до 1:2, предпочтительно от 1:1 до 1:1,5, еще более предпочтительно от 1:1 до 1:1,1, или
- тиазолидин формулы (II) и L(+) винная кислота реагируют на стадии b) при температуре от 45 °C до 55 °C, предпочтительно от 48 °C до 52 °C, или
- реакцию на стадии b) доводят до завершения путем удаления соединения формулы (III) R1-CO-R2, предпочтительно когда R1=R2=CH<sub>3</sub>, путем дистилляции, или
- неочищенный битартрат цистеамина выделяют из водной реакционной среды на стадии b) путем вливания указанной водной реакционной среды, после полного удаления соединения формулы (III) предпочтительно путем дистилляции, в 2-пропанол, тем самым, непосредственно осаждая неочищенный битартрат цистеамина, или
- соль цистеамина стадии d) представляет собой гидрохлорид цистеамина, или
- pH водной среды стадии e) составляет от 12 до 14, предпочтительно от 12,5 до 13,5, или
- соединение формулы R1-CO-R2 (III) на стадии f) представляет собой ацетон, или
- реакция на стадии f) проводится при температуре не выше 25 °C, или
- неочищенный тиазолидин (II), полученный со стадий d) - f), используется как таковой при получении неочищенного битартрата цистеамина в соответствии со стадиями a) и b).

6. Способ по п.5, в котором

- тиазолидин формулы (II) имеет R1=R2= метил,
- тиазолидин формулы (II) и L(+) винная кислота реагируют на стадии b) в молярном отношении от 1:1 до 1:1,5, предпочтительно от 1:1 до 1:1,1,
- тиазолидин формулы (II) и L(+) винная кислота реагируют на стадии b) при температуре от 45 °C до 55 °C,
- неочищенный битартрат цистеамина выделяют из водной реакционной среды со стадии b) путем вливания указанной водной реакционной среды, после полного удаления соединения формулы (III) путем дистилляции, в 2-пропанол, тем самым, непосредственно осаждая неочищенный битартрат цистеамина,
- соль цистеамина на стадии d) представляет собой гидрохлорид цистеамина,
- pH водной среды стадии e) составляет 12,5-13,5,
- соединение формулы R1-CO-R2 (III) на стадии f) представляет собой ацетон,
- реакция на стадии f) проводится при температуре не выше 25 °C, и
- неочищенный тиазолидин (II), полученный со стадий d) - f), используется как таковой при получении неочищенного битартрата цистеамина в соответствии со стадиями a) и b).

7. Способ очистки неочищенного битартрата цистеамина, предпочтительно

полученного в соответствии со способом по любому из п.п.1-6, предусматривающий стадии:

h1) получения раствора неочищенного битартрата цистеамина (I) в воде

h2) вливания указанного водного раствора неочищенного битартрата цистеамина (I) в 2-пропанол, необязательно в смеси с водой (обратное добавление), приводящего к осаждению кристаллического битартрата цистеамина (I) из смеси,

h3) выделения кристаллического битартрата цистеамина (I) из среды кристаллизации и, предпочтительно,

i) сушки выделенного кристаллического битартрата цистеамина (I),

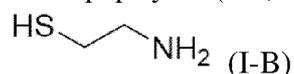
с получением в результате чистого битартрата цистеамина (I).

8. Способ по п.7, в котором указанный раствор неочищенного битартрата цистеамина (I) в воде на стадии h1) может быть либо водной реакционной средой со стадии b) любого из способов по п.п.1-6, либо водным раствором, полученным путем выделения неочищенного битартрата цистеамина стадии c) любого из способов по п.п.1-6, с последующим растворением в воде выделенного неочищенного битартрата цистеамина.

9. Способ получения кристаллического безводного битартрата цистеамина (I) (полиморф L2), который предусматривает стадии:

d) получения соли цистеамина,

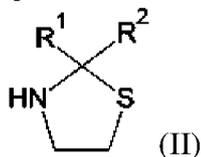
e) контактирования соли цистеамина с основанием в водной среде при pH не менее 10,5, предпочтительно не менее 11, более предпочтительно не менее 12, еще более предпочтительно не менее 12,5, с получением в результате свободного основания цистеамина формулы (I-B)



f) реакции в одном реакторе свободного основания цистеамина (I-B) в той же водной среде с соединением формулы (III)

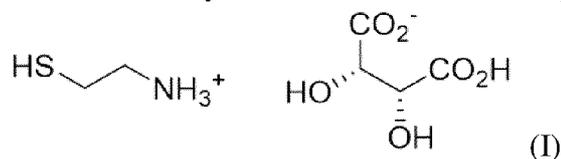


в которой R1 и R2 независимо выбраны из H, линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> арила и необязательно замещенного гетероарила, тем самым, а) получая неочищенный тиазолидин формулы (II)



в которой R1 и R2 имеют значения, приведенные выше,

b) реакции неочищенного тиазолидина (II) с L(+)-винной кислотой в водной среде, в результате чего получают неочищенный битартрат цистеамина формулы (I)



h) осаждения неочищенного битартрата цистеамина (I) из водной среды со стадии b) путем вливания ее в 2-пропанол, необязательно в смеси с водой (обратное добавление), и затем c) выделения осажденного неочищенного влажного битартрата цистеамина (I) из водной среды,

h1) получения раствора указанного неочищенного влажного битартрата цистеамина (I) в воде,

h2) вливания указанного водного раствора неочищенного битартрата цистеамина (I) в 2-пропанол, необязательно в смеси с водой (обратное добавление), приводящего к осаждению кристаллического битартрата цистеамина (I),

h3) выделения указанного кристаллического битартрата цистеамина (I) из среды кристаллизации и

i) сушки выделенного кристаллического битартрата цистеамина (I) до содержания воды менее 1,0% масс., измеренного методом Карла-Фишера,

с получением в результате кристаллического безводного битартрата цистеамина (I) (полиморф L2).

10. Способ получения кристаллического безводного битартрата цистеамина (I) (полиморф L2), который предусматривает стадии

h1) получения раствора битартрата цистеамина (I) в воде,

h2) вливания указанного водного раствора битартрата цистеамина (I) в 2-пропанол, необязательно в смеси с водой (обратное добавление), приводящего в результате к осаждению кристаллического битартрата цистеамина (I) из смеси, предпочтительно с помощью охлаждения,

h3) выделения кристаллического битартрата цистеамина (I) из среды кристаллизации, и

i) сушки выделенного кристаллического битартрата цистеамина (I) до содержания воды менее 1,0% масс., измеренного методом Карла-Фишера,

с получением в результате кристаллического безводного битартрата цистеамина (I) (полиморф L2).

11. Способ по п.9 или п.10, в котором

- на стадии h1) концентрация битартрата цистеамина (I) в водном растворе составляет 1100-500 г/л, предпочтительно 1000-800 г/л, или 520-330 г/кг, предпочтительно 500-440 г/кг, или

- на стадии h1) битартрат цистеамина (I) растворяют в воде путем нагревания при температуре не выше 60 °С, или

- на стадии h2) объемное отношение 2-пропанола и воды в смеси составляет от 20:1 до 2:1, предпочтительно от 15:1 до 2,5:1, более предпочтительно от 11:1 до 3,0:1, или

- на стадии h2) раствор цистеамина битартрата в воде вливают в 2-пропанол (обратное добавление) при перемешивании, или

- на стадии h2) осаждение кристаллического битартрата цистеамина (I) из смеси осуществляют путем затравки смеси кристаллами кристаллического безводного

битартрата цистеамина (I) (полиморф L2), или

- на стадии h2) осаждение кристаллического битартрата цистеамина (I) из смеси осуществляют с помощью охлаждения до температуры 15-30 °С.

12. Способ по любому из п.п.9-11, в котором

- на стадии h1) концентрация битартрата цистеамина (I) в водном растворе составляет 1100-500 г/л или 500-440 г/кг,

- на стадии h2) объемное отношение 2-пропанола и воды в смеси составляет от 11:1 до 3,0:1,

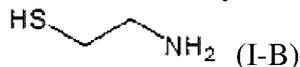
- на стадии h2) раствор цистеамина битартрата в воде вливают в 2-пропанол (обратное добавление) при перемешивании, и

- на стадии h2) осаждение кристаллического битартрата цистеамина (I) из смеси осуществляют путем затравки смеси кристаллами кристаллического безводного битартрата цистеамина (I) (полиморф L2).

13. Способ получения кристаллического моногидрата битартрата цистеамина (I) (полиморф L1), который предусматривает стадии:

d) получения соли цистеамина,

e) контактирования соли цистеамина с основанием в водной среде при pH не менее 10,5, что позволяет получить свободное основание цистеамина формулы (I-B)

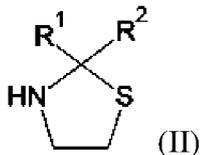


f) реакции в одном реакторе свободного основания цистеамина (I-B) в той же водной среде с соединением формулы (III)



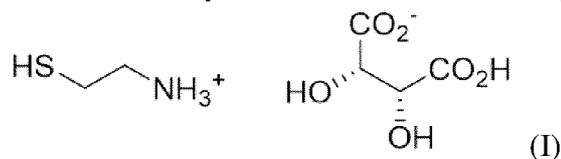
в которой R1 и R2 независимо выбраны из H, линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> арила и необязательно замещенного гетероарила, тем самым,

a) получая неочищенный тиазолидин формулы (II)



в которой R1 и R2 имеют значения, приведенные выше,

b) реакции неочищенного тиазолидина (II) с L(+)-винной кислотой в водной среде, в результате чего получают неочищенный битартрат цистеамина формулы (I)



h) осаждения неочищенного битартрата цистеамина (I) из водной среды со стадии b) путем вливания ее в 2-пропанол (обратное добавление) и затем c) выделения осажденного неочищенного влажного битартрата цистеамина (I) из водной среды,

h1) получения раствора указанного неочищенного влажного битартрата цистеамина (I) в воде,

h2) вливания указанного раствора неочищенного битартрата цистеамина (I) в воде в 2-пропанол (обратное добавление), приводящего к осаждению кристаллического битартрата цистеамина (I),

h3) выделения указанного кристаллического битартрата цистеамина (I) из среды кристаллизации и

i) сушки выделенного кристаллического битартрата цистеамина (I) до содержания воды 7,0-8,0% масс., измеренного методом Карла-Фишера,

с получением в результате кристаллического моногидрата битартрата цистеамина (I) (полиморф L1).

14. Способ получения кристаллического моногидрата битартрата цистеамина (I) (полиморф L1), который предусматривает стадии

h1) получения раствора битартрата цистеамина (I) в воде,

h2) вливания указанного водного раствора битартрата цистеамина (I) в 2-пропанол, необязательно в смеси с водой (обратное добавление), приводящего в результате к осаждению кристаллического битартрата цистеамина (I) из смеси, предпочтительно с помощью охлаждения,

h3) выделения кристаллического битартрата цистеамина (I) из среды кристаллизации, и

i) сушки выделенного кристаллического битартрата цистеамина (I) до содержания воды 7,0-8,0% масс., измеренного методом Карла-Фишера,

с получением в результате кристаллического моногидрата битартрата цистеамина (I) (полиморф L1).

15. Способ превращения кристаллического моногидрата битартрата цистеамина (I) (полиморф L1) в кристаллический безводный битартрат цистеамина (I) (полиморф L2), который предусматривает сушку нагреванием кристаллического моногидрата битартрата цистеамина (I) (полиморф L1) при температуре по меньшей мере 45 °С и, предпочтительно, при давлении ниже 200 мбар до содержания воды ниже 1,0% масс., предпочтительно ниже 0,5% масс., измеренного по методу Карла-Фишера.

16. Способ по любому из п.п.9-12 или по п.15, в котором на стадии i) сушки температура составляет по меньшей мере 50 °С, и давление ниже 100 мбар, предпочтительно ниже 50 мбар.

17. Битартрат цистеамина, получаемый в соответствии со способом по любому из предыдущих пунктов.

18. Порошок кристаллического безводного битартрата цистеамина (I) (полиморф L2), предпочтительно полученный в соответствии со способом по любому из п.п.9-12 или по п.15, где указанный порошок характеризуется

содержанием воды менее 1,0%, измеренным методом Карла-Фишера,

объемным гранулометрическим составом (PSD), без микронизации и после

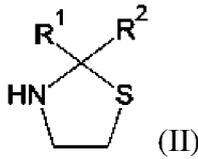
предварительного просеивания на сите с отверстиями 600 мкм, характеризующимся D50 не более 150 мкм и D90 не более 250 мкм, измеренным в соответствии с методом, указанным в описании,

насыпной плотностью от 0,28 г/мл до 0,35 г/мл, предпочтительно около 0,30 г/мл, измеренной согласно Ph. Eur. 2.9.34,

плотностью утряски от 0,40 г/мл до 0,43 г/мл, предпочтительно около 0,42 г/мл, измеренной согласно Ph. Eur. 2.9.34, и/или

коэффициентом Хауснера 1,30-1,55, предпочтительно около 1,40.

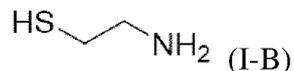
19. Однореакторный способ получения тиазолидина формулы (II) по любому из п.п.1-6 или п.9, или п.13



в которой R1 и R2 независимо выбраны из H, линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> арила и необязательно замещенного гетероарила, который предусматривает:

d) получение соли цистеамина,

e) контактирование соли цистеамина с основанием в водной среде при pH не менее 10,5, предпочтительно не менее 11, более предпочтительно не менее 12, еще более предпочтительно не менее 12,5, с получением в результате свободного основания цистеамина формулы (I-B)



f) реакцию в одном реакторе свободного основания цистеамина (I-B) в той же водной среде с соединением формулы (III)

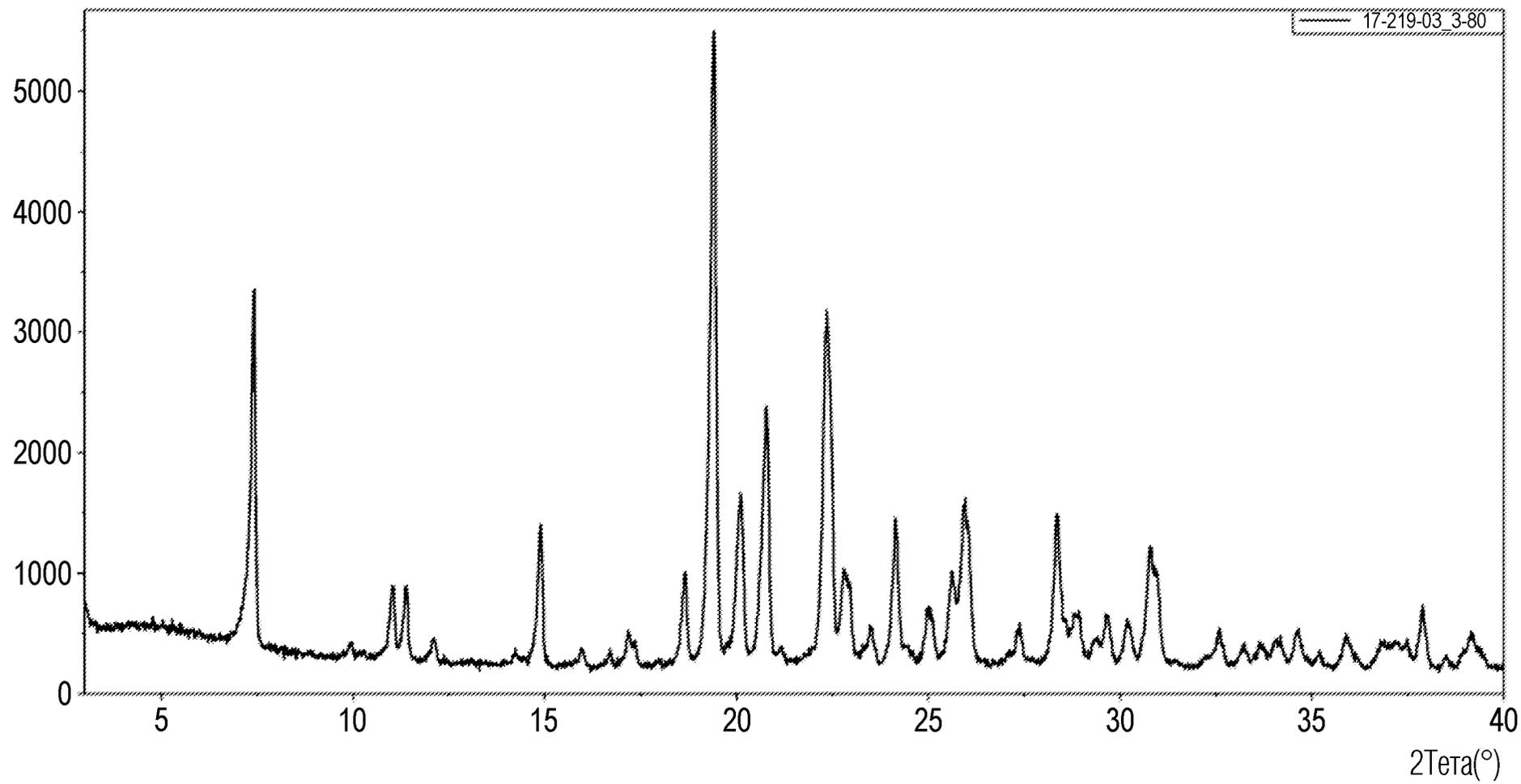


в которой R1 и R2 имеют значения, указанные выше, с получением в результате неочищенного тиазолидина (II) и, необязательно,

g) очистку тиазолидина формулы (II).

20. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором одну или более стадий проводят в инертной атмосфере и/или в присутствии, по меньшей мере, антиоксиданта.

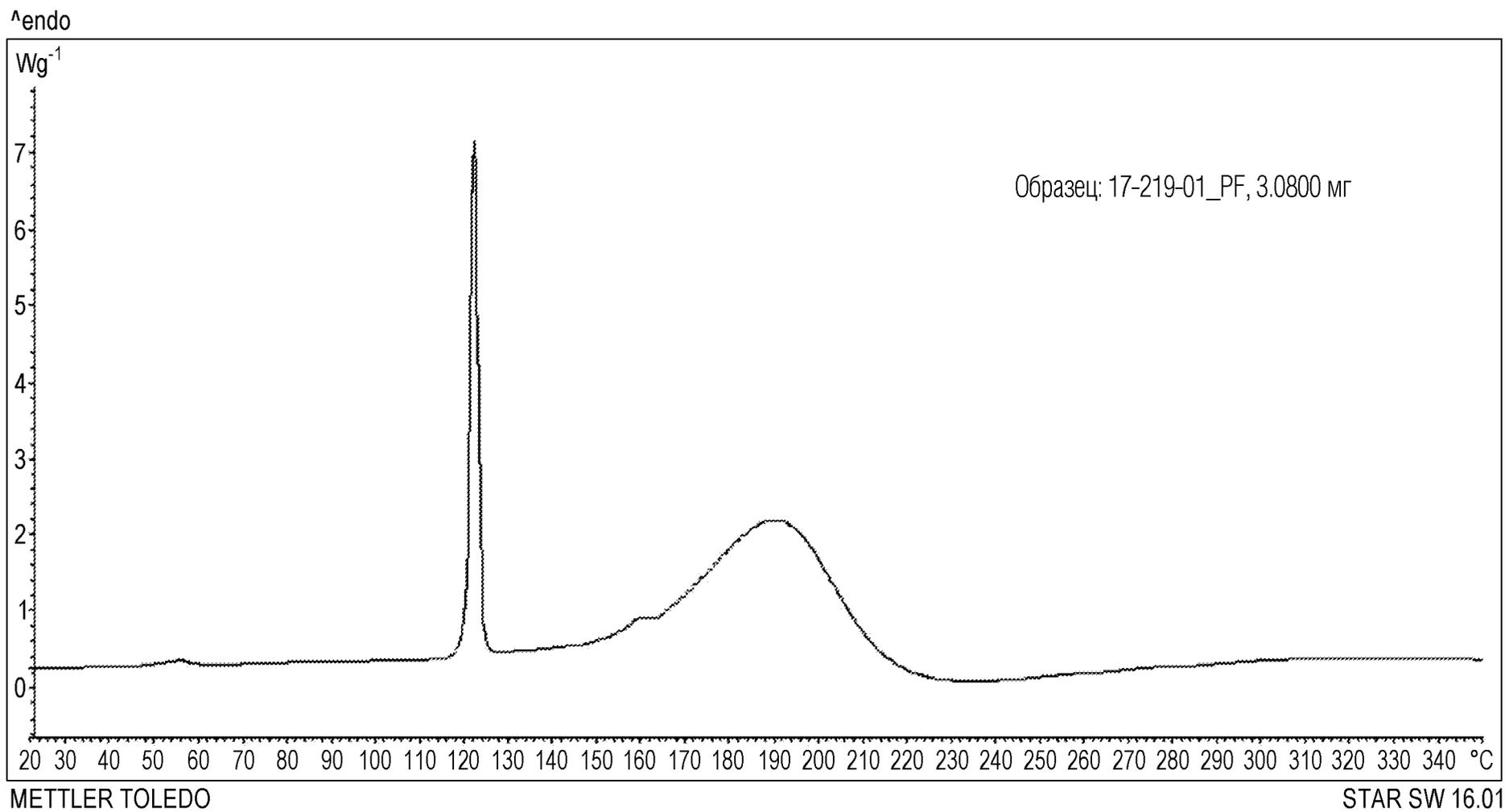
По доверенности



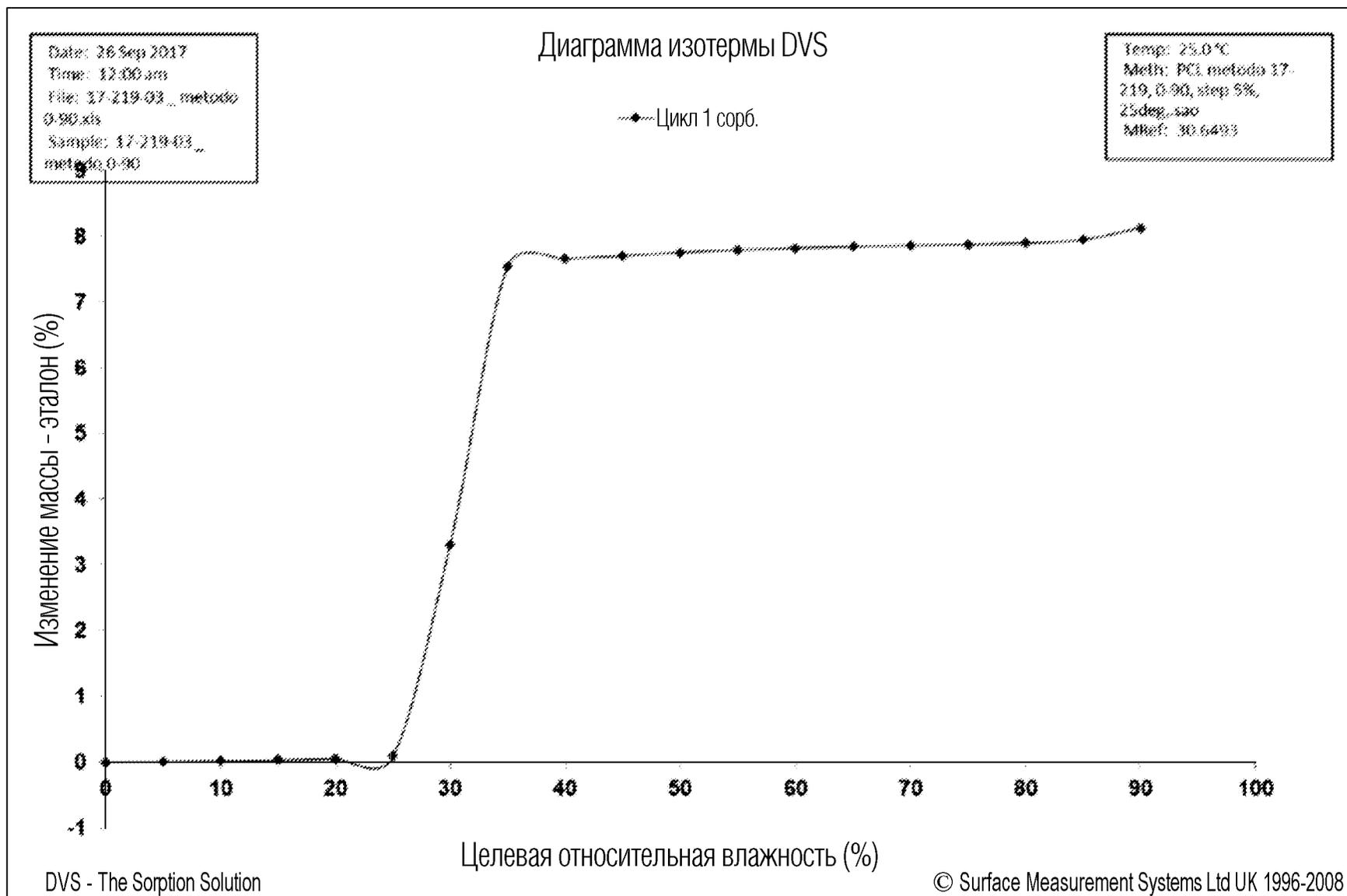
1/9

ФИГ. 1

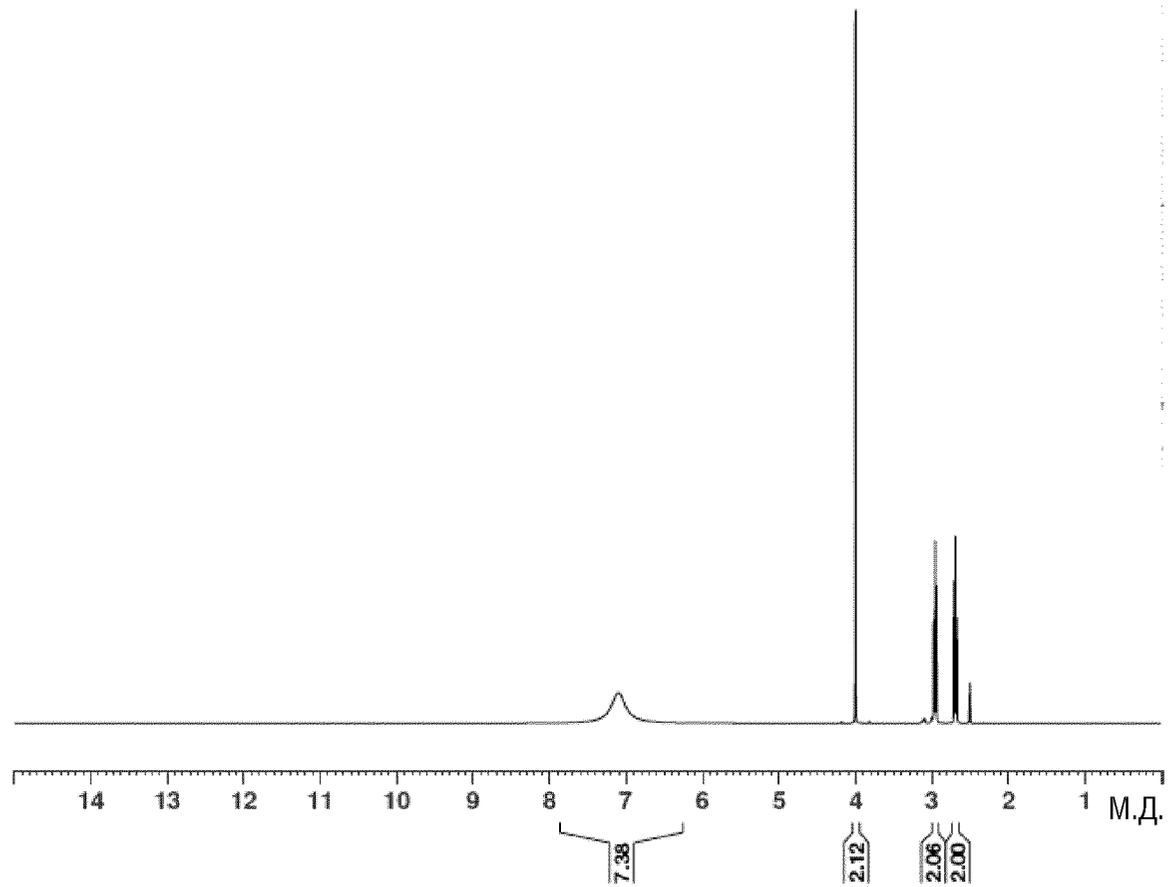
581267



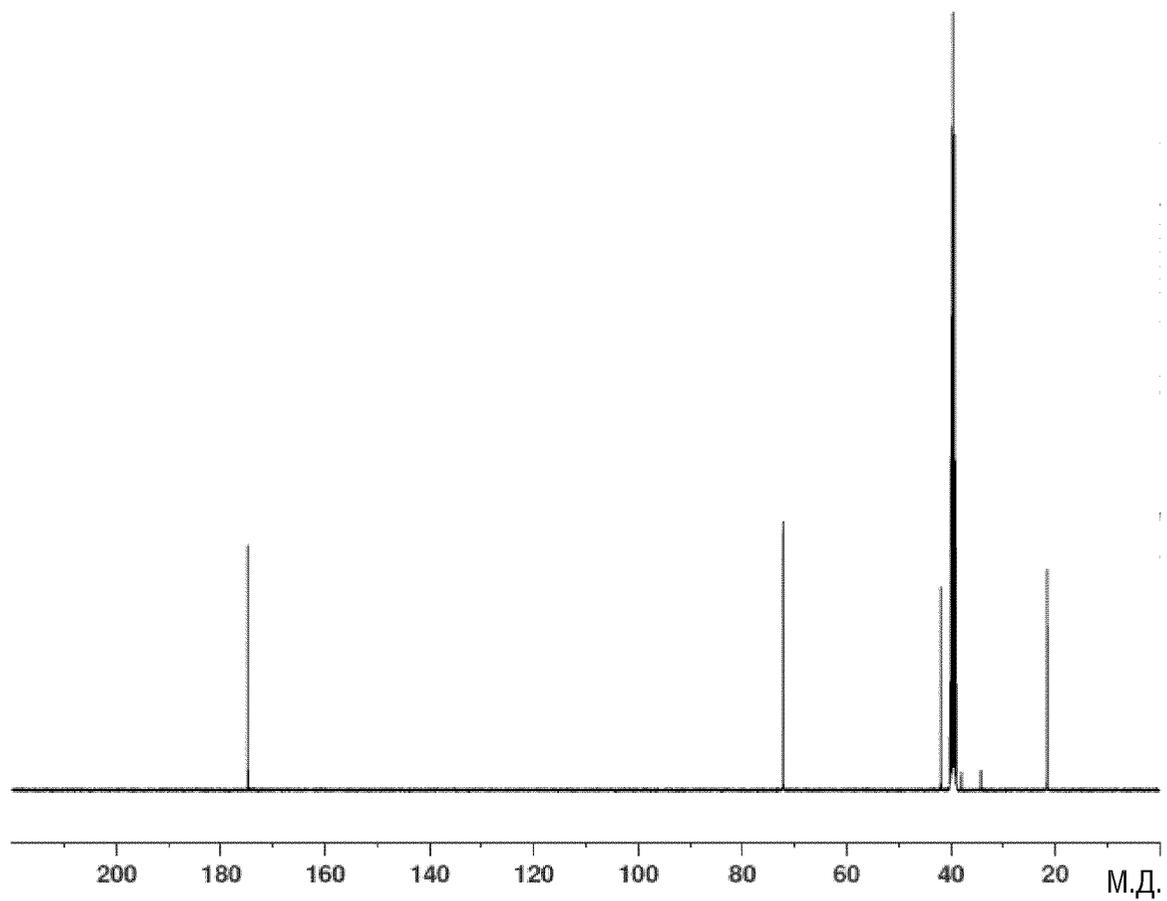
ФИГ. 2



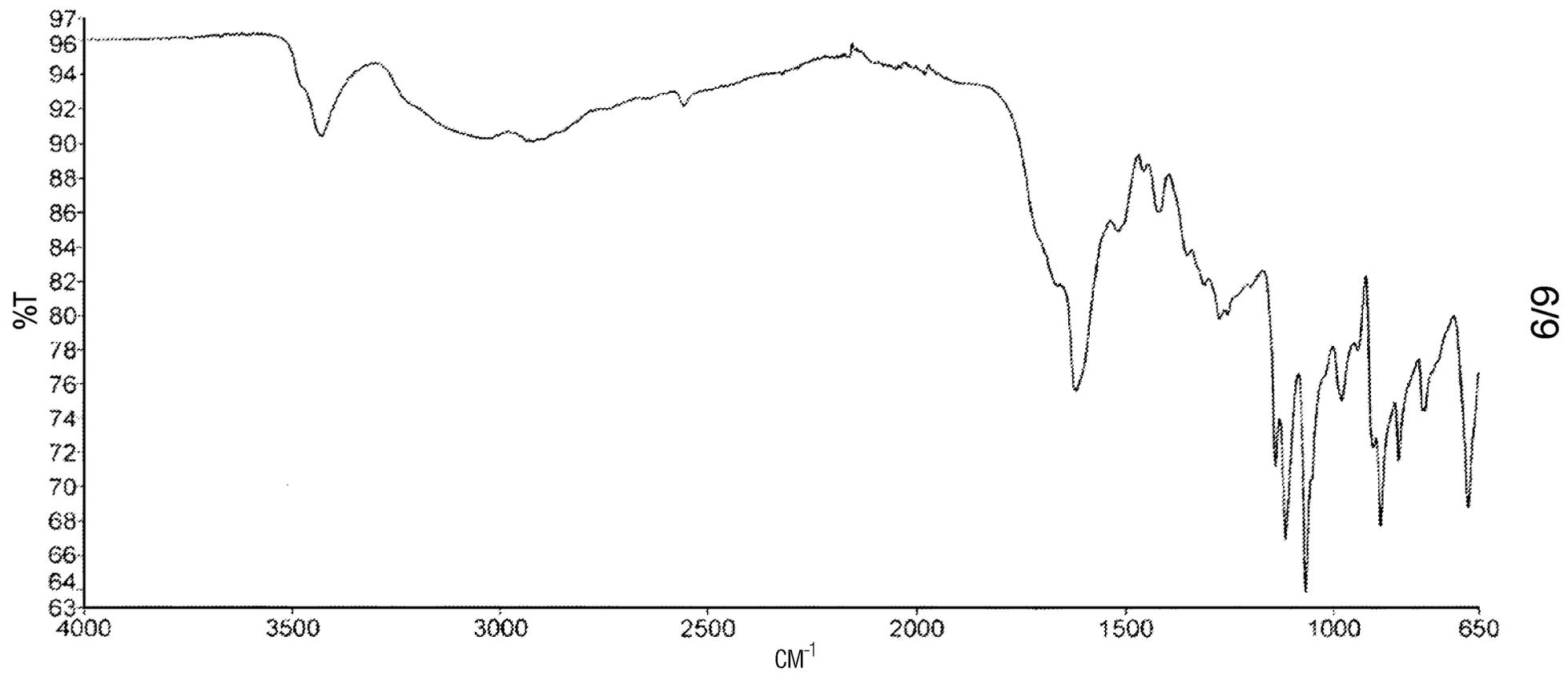
ФИГ. 3



ФИГ. 4

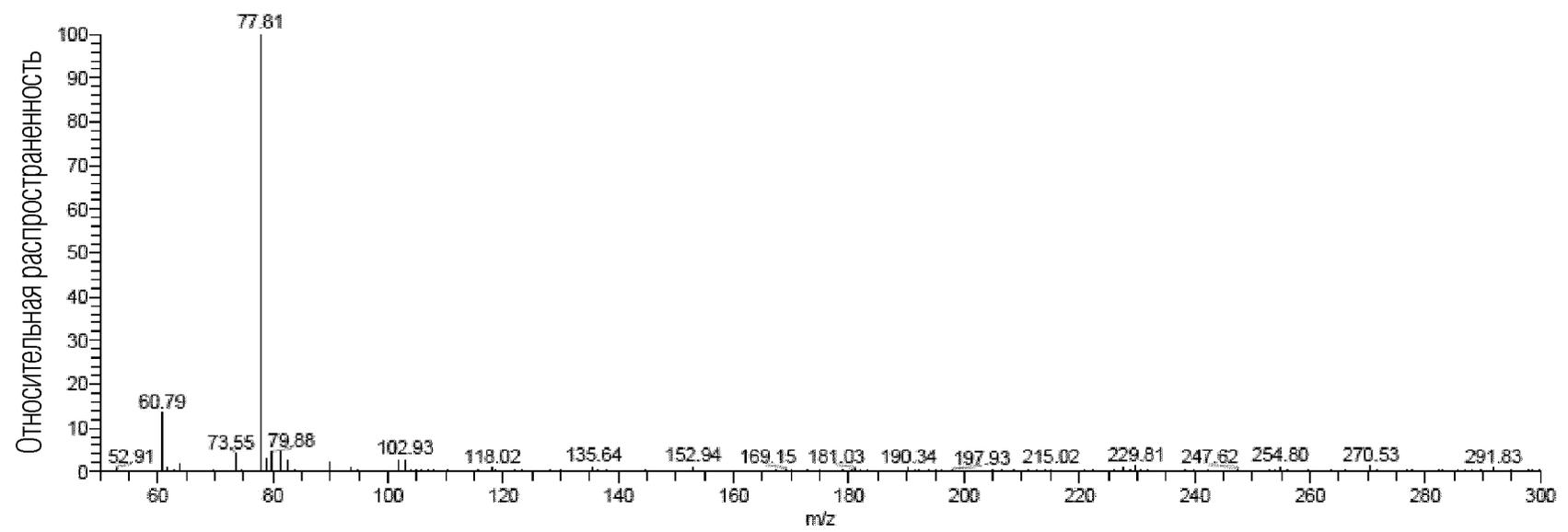


ФИГ. 5

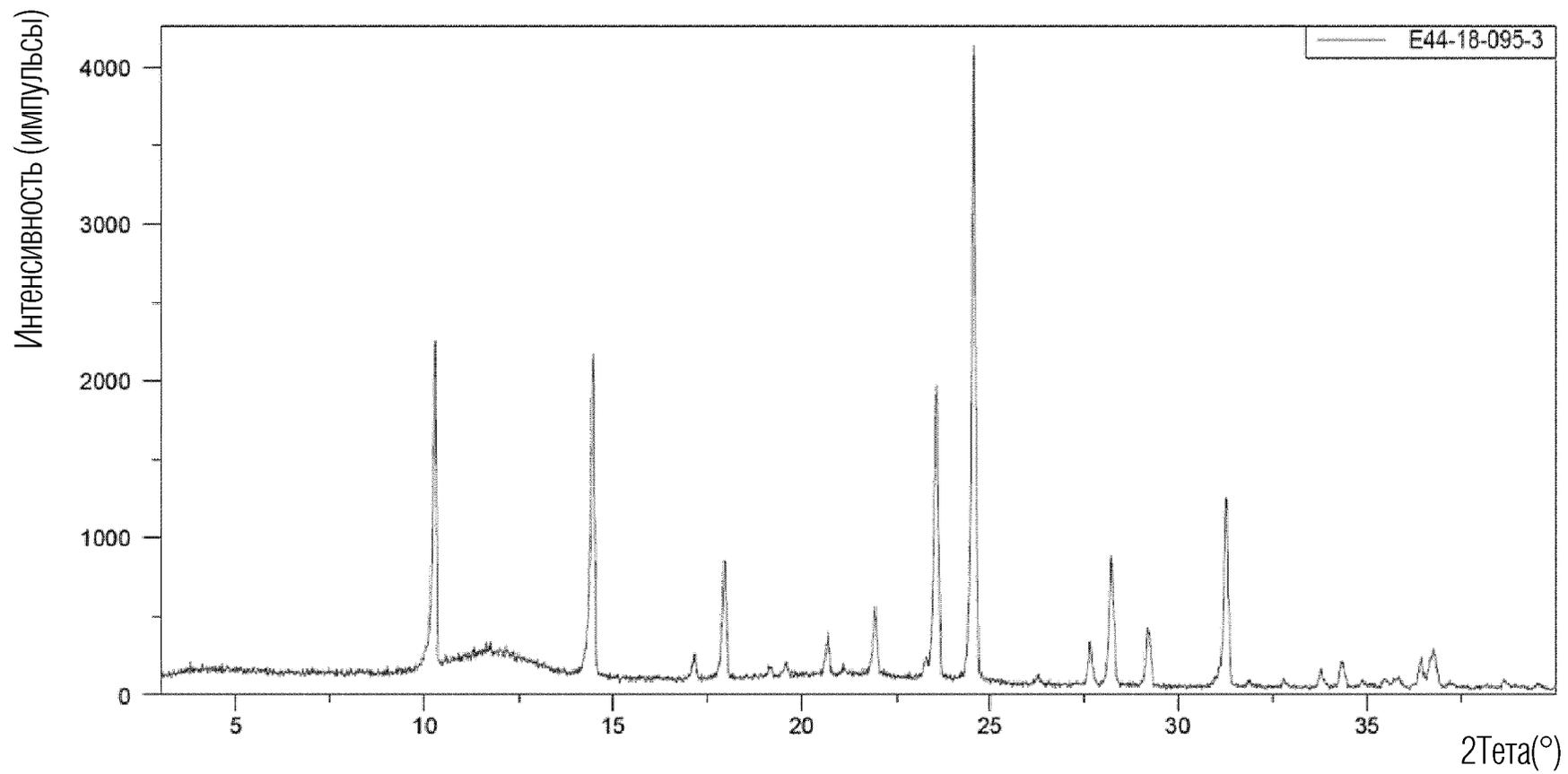


6/9

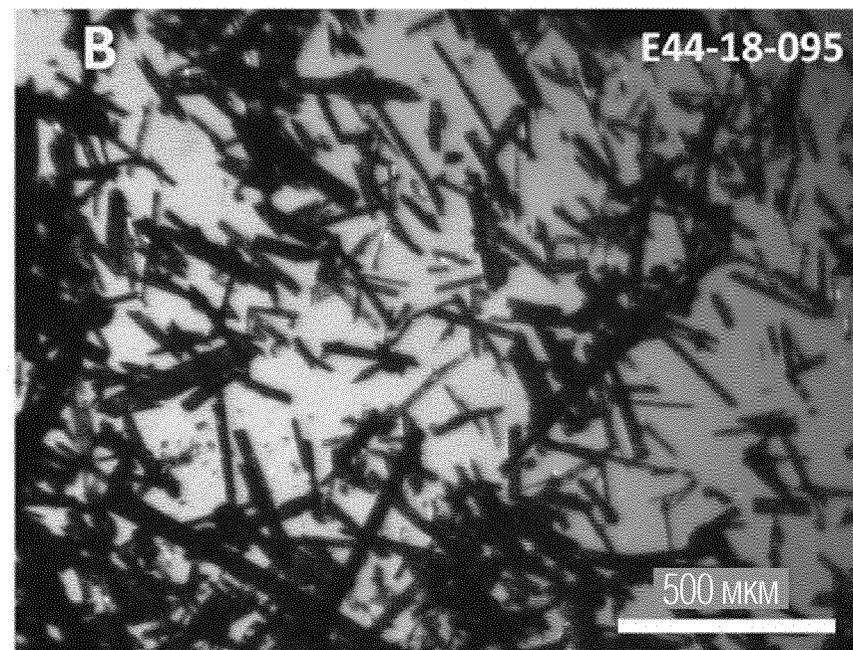
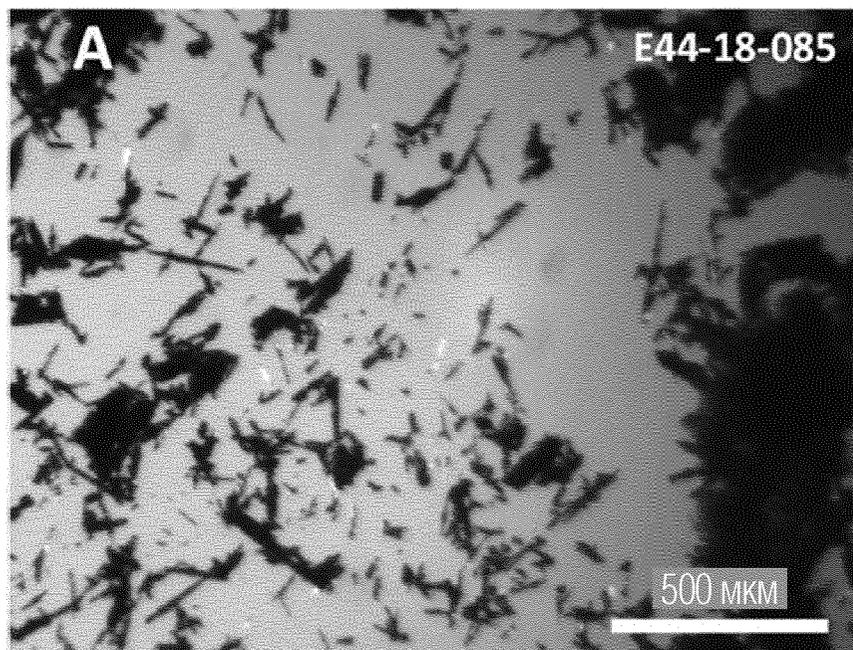
ФИГ. 6



ФИГ. 7



ФИГ. 8



ФИГ. 9