

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202491602** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.24

(51) Int. Cl. **C07D 303/32** (2006.01)
C07D 493/10 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.12.21

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) **2021904153**

(32) **2021.12.21**

(33) **AU**

(86) **PCT/AU2022/051546**

(87) **WO 2023/115123 2023.06.29**

(71) Заявитель:
КЬЮБИОТИКС ПТИ ЛТД (AU)

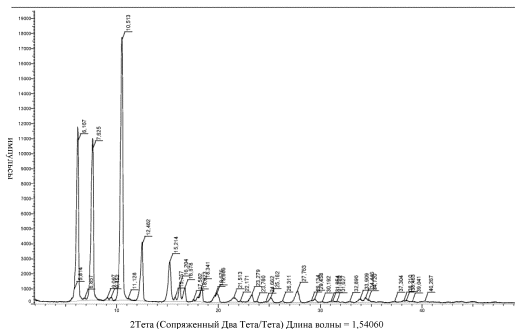
(72) Изобретатель:

**Доменигини Лука, Фумагалли
Лорена, Гамбини Андреа, Сардоне
Никола (IT)**

(74) Представитель:

**Билык А.В., Соколова М.В., Дмитриев
А.В., Путинцев А.И., Черкас Д.А.,
Игнатъев А.В., Бельтюкова М.В.,
Поликарпов А.В. (RU)**

(57) В изобретении обеспечивают кристаллическое промежуточное соединение, подходящее для получения соединений 6,7-эпокситиглиана. Также обеспечивают способы получения соединений 6,7-эпокситиглиана с использованием кристаллических промежуточных соединений и особо чистые соединения 6,7-эпокситиглиана, которые могут быть получены с использованием кристаллического промежуточного соединения.



2Тета (Сопреженный Два Тета)Тета Длина волны = 1,54060

A1

202491602

202491602

A1

КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

По настоящей заявке испрашивают приоритет предварительной заявки на патент Австралии № 2021904153, поданной 21 декабря 2021 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к кристаллическим промежуточным соединениям, подходящим для получения соединений 6,7-эпокситиглиана. Также описаны способы получения соединений 6,7-эпокситиглиана использованием кристаллических промежуточных соединений и особо чистые соединения 6,7-эпокситиглиана, которые могут быть получены с использованием кристаллических промежуточных соединений.

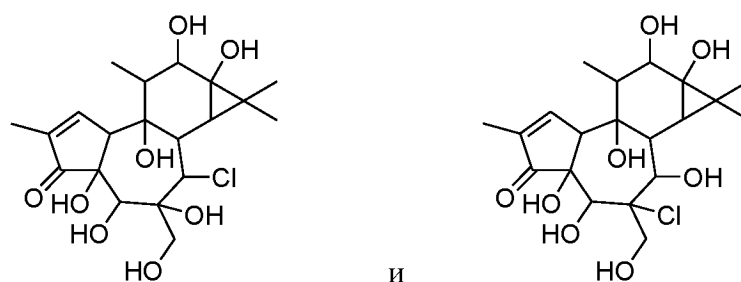
ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

6,7-Эпокситиглианы относятся к классу сложных эфиров дитерпенов, которые, как было показано, находят применение в лечении людей и животных при таких заболеваниях, как наличие солидных раковых опухолей и бактериальных инфекций, а также способствуют заживлению ран (WO 2007070985, WO 2014169356). Некоторые соединения 6,7-эпокситиглиана встречаются в природе, в растениях, принадлежащих виду *Fontainea* и *Hylandia*, например, тигиланол тиглат (соединение 1, 12-тиглоил-13-(2-метилбутаноил)-6,7-эпокси-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-он, WO 2007070985). Другие соединения эпокситиглиана получают из встречающихся в природе соединений 6,7-эпокситиглиана полусинтетическим способом, например, 12,13-дигексаноил-6,7-эпокси-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-он (соединение 2, WO 2014169356).

Несмотря на то, что по меньшей мере некоторые соединения эпокситиглиана доступны в терапевтических количествах из тканей растений, получаемые экстракты содержат множество близких родственных соединений эпокситиглиана, разделение которых может быть затруднительным. Поскольку разнообразие экстрагированных соединений 6,7-эпокситиглиана состоит из вариантов сложноэфирных групп в положениях C12 и C13 структуры 6,7-эпокситиглиана, ранее была предложена обработка экстракта для деацилирования сложноэфирных групп в положениях C12 и C13 для получения одного соединения 6,7-эпокситиглиана, имеющего C12 и C13 гидроксильные группы. С этим

промежуточным соединением могут быть произведены синтетические манипуляции, приводящие к образованию единственного целевого встречающегося или не встречающегося в природе производного 6,7-эпокситиглиана (WO 2014169356).

Однако полученные таким образом производные 6,7-эпокситиглиана все же требуют очистки для удаления нежелательных растворителей и загрязняющих веществ, которые могут считать токсичными. Было обнаружено, что в некоторых способах синтеза небольшая часть соединения 6,7-эпокситиглиана подвергается реакции раскрытия 6,7-эпоксидного цикла и образует гидрохлоридные аддукты следующего вида:



Соединение А

Соединение В.

Эти соединения считают токсичными загрязняющими веществами, и их сложно удалить из целевых соединений 6,7-эпокситиглиана, что приводит к потерям целевого соединения и низким выходам в результате хроматографической очистки.

Несмотря на то, что предпринимали попытки очистки получаемых соединений 6,7-эпокситиглиана кристаллизацией, оказалось, что эти соединения являются чрезвычайно устойчивыми к кристаллизации.

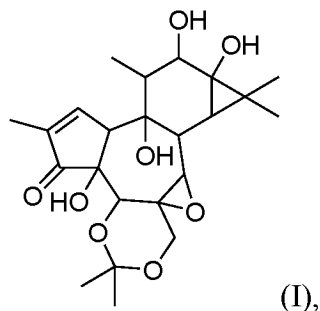
Таким образом, есть необходимость в разработке способов получения соединений 6,7-эпокситиглиана с высокими выходами и высокой чистотой лечебного продукта.

Следует понимать, что в случае цитирования в настоящем документе любой публикации предшествующего уровня техники такое цитирование не означает, что эта публикация составляет часть общеизвестных знаний согласно предшествующему уровню техники в Австралии или в какой-либо другой стране.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение по меньшей мере частично основано на обнаружении того факта, что промежуточное соединение, ключевое для синтеза терапевтически полезных соединений 6,7-эпокситиглиана, кристаллизуется с образованием особо чистого продукта, что позволяет получать целевые соединения 6,7-эпокситиглиана с высоким выходом и высокой чистотой.

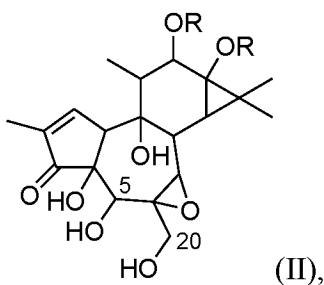
В первом аспекте изобретения обеспечена кристаллическая форма соединения формулы (I):



или ее стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль или сольват.

В другом аспекте настоящего изобретения обеспечен способ получения кристаллической формы соединения формулы (I), где способ включает следующие этапы:

i) предоставление композиции, включающей одно или более соединений формулы (II):



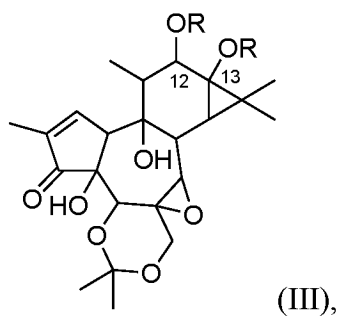
где каждый R независимо выбран из H и $-C(O)R_1$, где, если в композиции присутствует только одно соединение формулы (II), то по меньшей мере одна группа R не представляет собой водород; и

R_1 выбран из C_1 - C_{20} алкила, C_2 - C_{20} алкенила, C_2 - C_{20} алкинила, циклоалкила, арила, C_{1-10} алкилциклоалкила, C_{2-10} алкенилциклоалкила, C_{2-10} алкинилциклоалкила, C_{1-10} алкиларила, C_{2-10} алкениларила, C_{2-10} алкиниларила, C_{1-10} алкил $C(O)R_2$, C_{2-10} алкенил $C(O)R_2$, C_{2-10} алкинил $C(O)R_2$, C_{1-10} алкил $CH(OR_2)(OR_2)$, $C(O)C_{2-10}$ алкенил $CH(OR_2)(OR_2)$, C_{2-10} алкинил $CH(OR_2)(OR_2)$, C_{1-10} алкил SR_2 , C_{2-10} алкенил SR_2 , C_{2-10} алкинил SR_2 , C_{1-10} алкил $C(O)OR_2$, C_{2-10} алкенил $C(O)OR_2$, C_{2-10} алкинил $C(O)OR_2$, C_{1-10} алкил $C(O)SR_2$, C_{2-10} алкенил $C(O)SR_2$, C_{2-10} алкинил $C(O)SR_2$, $-C_{1-10}$ алкил $\overset{O}{\parallel}$ R_2 , $-C_{2-10}$ алкенил $\overset{O}{\parallel}$ R_2 или $-C_{2-10}$ алкинил $\overset{O}{\parallel}$ R_2 ;

R_2 представляет собой водород, $-C_{1-10}$ алкил, $-C_{2-10}$ алкенил, $-C_{2-10}$ алкинил, циклоалкил или арил;

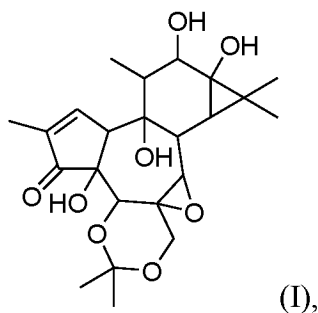
где каждая алкильная, алкенильная, алкинильная, циклоалкильная или арильная группа возможно имеет заместители;

ii) образование 5,20-ацетонида формулы (III):



в результате обработки соединения формулы (II) 2,2-диметоксипропаном и слабокислотным катализатором;

iii) деэтерификация по C12 и C13 сложных эфиров формулы (III) с образованием соединения формулы (I):

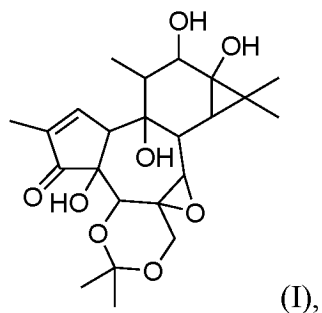


посредством обработки соединения формулы (III) основанием; и

iv) кристаллизация соединения формулы (I).

В другом аспекте настоящего изобретения обеспечен 12-тиглоил-13-(2-метилбутаноил)-6,7-эпоксид-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-он (соединение 1) или 12,13-дигексаноил-6,7-эпоксид-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-он (соединение 2) в по существу чистой форме.

В другом аспекте настоящего изобретения обеспечен способ получения кристаллической формы соединения формулы (I):



где способ включает кристаллизацию соединения формулы (I) из растворителя ацетонитрила или метанола.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма безводной кристаллической формы А соединения формулы (Ia).

На Фиг. 2 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма безводной кристаллической формы В соединения формулы (Ia).

На Фиг. 3 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма метанольного сольвата соединения формулы (Ia).

На Фиг. 4 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма дигидрата соединения формулы (Ia).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

Если не указано иное, все технические и научные термины, употребляемые в настоящем документе, имеют значения, обычно приписываемые им специалистами в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Несмотря на то, что для воплощения или испытания настоящего изобретения могут быть применены любые способы и материалы, аналогичные или эквивалентные способам и материалам, рассмотренным в настоящем документе, описаны предпочтительные способы и материалы. Для разъяснения настоящего изобретения ниже приведены определения некоторых терминов.

Употребляемое в настоящем документе единственное число относится к одному или более чем одному (т.е. к по меньшей мере одному) грамматическому объекту. Например, «элемент» означает один элемент или более чем один элемент.

Употребляемый в настоящей работе термин «приблизительно» относится к количеству, уровню, значению, величине или размеру, величина изменения которого составляет 30%, 25%, 20%, 15% или 10% от указанного количества, уровня, значения, величины или размера. Если этот термин употребляют при описании положения пика на порошковой рентгеновской дифрактограмме (ПРД), то термин «приблизительно» включает пики в пределах $\pm 0,2$ градуса от указанного положения 2θ , в частности, в пределах $\pm 0,1$ градуса от указанного положения 2θ . Например, если в настоящем документе указано, что ПРД пик находится у «приблизительно 10,0 градусов 2θ », это означает, что указанный пик расположен в диапазоне от 9,8 до 10,2 градусов 2θ .

Если из контекста не следует иное, употребляемые в настоящем описании слова «включают», «включает» и «включающий» обозначают включение указанного этапа или элемента или группы этапов или элементов, но не исключают наличие любого другого этапа или элемента или группы этапов или элементов.

Термин «алкил» относится к возможно замещенным линейным и разветвленным насыщенным углеводородным группам, содержащим от 1 до 20 атомов углерода. В соответствующих случаях алкильная группа может содержать указанное количество атомов углерода, например, C_1 - C_6 алкил включает алкильные группы, содержащие 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, размещенных в виде линейной или разветвленной группы. Неограничивающие примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, *втор-* и *трет-*бутил, пентил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, гексил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2-этилбутил, 3-этилбутил, гептил, октил, нонил, децил, ундецил, додецил, тридецил, тетрадецил и пентадецил.

Термин «алкенил» относится к возможно замещенным ненасыщенным линейным или разветвленным углеводородам, содержащим от 2 до 20 атомов углерода и содержащим по меньшей мере одну двойную связь. В соответствующих случаях алкенильная группа может содержать указанное количество атомов углерода, например, C_2 - C_6 алкенил включает алкенильные группы, содержащие 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, размещенных в виде линейной или разветвленной группы. Неограничивающие примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, изопропенил, бутенил, *втор-* и *трет-*бутенил, пентенил, гексенил, гепт-1,3-диен, гекс-1,3-диен, нон-1,3,5-триен и подобные.

Термин «алкинил» относится к возможно замещенным ненасыщенным линейным или разветвленным углеводородам, содержащим от 2 до 20 атомов углерода, содержащим по меньшей мере одну тройную связь. В соответствующих случаях, алкинильная группа может содержать указанное количество атомов углерода, например, C_2 - C_6 алкинил включает алкинильные группы, содержащие 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, размещенных в виде линейной или разветвленной группы. Неограничивающие примеры включают этинил, пропилил, бутинил, пентинил и гексинил.

Термины «циклоалкил» и «карбоциклический» относятся к возможно замещенным насыщенным или ненасыщенным, но не ароматическим, моноциклическим, бициклическим или трициклическим углеводородным группам. В соответствующих случаях циклоалкильная группа может содержать указанное количество атомов углерода, например, C_3 - C_6 циклоалкил представляет собой карбоциклическую группу, содержащую 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Неограничивающие примеры могут включать циклопропил,

циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогексаденил и подобные.

Термин «арил» означает C_6 - C_{14} -членную моноциклическую, бициклическую или трициклическую карбоциклическую кольцевую систему, содержащую до 7 атомов в каждом цикле, где по меньшей мере один цикл является ароматическим. Примеры арильных групп включают, без ограничений, фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инданил и бифенил. Арил может включать 1-3 бензольных циклов. Если присутствуют два или более ароматических цикла, то эти циклы могут быть конденсированными, то есть в этом случае соседние циклы имеют общую связь.

Каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил или арил, независимо от того, является ли он отдельной частицей или составляет часть более крупной частицы, может быть возможно замещен одним или более возможными заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, оксо ($=O$), $-OH$, SH , OC_{1-6} алкила, OC_{2-6} алкенила, OC_{2-6} алкинила, OC_{3-6} циклоалкила, SC_{1-6} алкила, SC_{2-6} алкенила, SC_{2-6} алкинила, SC_{3-6} циклоалкила, CO_2H , CO_2C_{1-6} алкила, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила), $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$, NH (фенила), N (фенила) $_2$, CN , NO_2 , галогена, CF_3 , $-OCF_3$, SCF_3 , CHF_2 , $OCHF_2$, $SCHF_2$, фенила, C_{1-6} алкилфенила, O -фенила, $C(O)$ фенила и $C(O)C_{1-6}$ алкила. Примеры подходящих заместителей включают, без ограничений, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, винил, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, гидроксид, гидроксиметил, гидроксидэтил, гидроксидпропил, гидроксидбутил, фтор, хлор, бром, йод, циано, нитро, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, трифторметил, трифторметокси, трифторметилтио, дифторметил, дифторметокси, дифторметилтио, морфолино, амино, метиламино, диметиламино, фенил, фенокси, фенилкарбонил, бензил и ацетил.

Соединения эпокситиглиана могут находиться в виде фармацевтически приемлемых солей. Однако следует понимать, что фармацевтически неприемлемые соли также включены в объем изобретения, поскольку они могут быть использованы в качестве промежуточных соединений при получении фармацевтически приемлемых солей или могут быть использованы во время хранения или транспортировки. Подходящие фармацевтически приемлемые соли включают, без ограничений, соли фармацевтически приемлемых неорганических кислот, таких как соляная, серная, фосфорная, азотная, угольная, борная, сульфаминовая и бромоводородная кислоты, или соли фармацевтически приемлемых органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, масляная, винная, малеиновая, гидроксималеиновая, фумаровая, малеиновая, лимонная, молочная, слизевая,

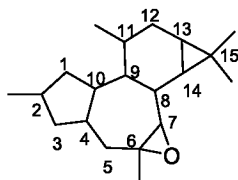
глюконовая, бензойная, янтарная, щавелевая, фенилуксусная, метансульфоновая, толуолсульфоновая, бензолсульфоновая, салициловая, сульфаниловая, аспарагиновая, глутаминовая, этилендиаминтетрауксусная, стеариновая, пальмитиновая, олеиновая, лауриновая, пантотеновая, галлодубильная, аскорбиновая и валериановая кислоты.

Соли оснований включают, без ограничений, соли, образованные фармацевтически приемлемыми катионами, такими как натрий, калий, литий, кальций, магний, аммоний и алкиламмоний.

Щелочные азотсодержащие группы могут быть подвергнуты кватернизации такими агентами, как галогениды низших алкилов, такие как метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, -бромиды и -йодиды; диалкилсульфаты, такие как диметил- и диэтилсульфат, и другими.

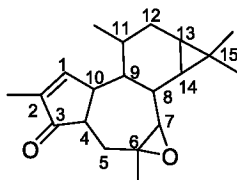
Также следует понимать, что соединения эпокситиглиана могут содержать асимметрические центры и, таким образом, могут существовать в более чем одной стереоизомерной форме. Таким образом, изобретение также относится к соединениям, которые находятся в по существу одной стереоизомерной форме при одном или более асимметрических центрах, например, более приблизительно 90% ее, например, приблизительно 95% или 97% ее или более 99% ее, а также к смесям, включающим рацемические смеси изомеров. Такие стереоизомеры могут быть получены выделением из натуральных источников, асимметрическим синтезом, например, с использованием хиральных промежуточных соединений, или хиральным разделением. Соединения согласно изобретению также могут существовать в виде геометрических изомеров. Изобретение также относится к соединениям, которые находятся в по существу чистой *цис* (*Z*) или *транс* (*E*) формах или в виде их смесей.

Термин «соединение 6,7-эпокситиглиана» относится к соединению, имеющему следующую циклическую структуру углеродного скелета:



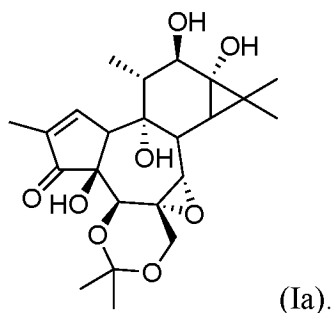
Соединение представляет собой трицикло[9,3,0,0]тетрадекан, к шестичленному циклу которого присоединен циклопропан, образуя конденсированную систему. К семичленному циклу в 6,7-положении присоединен эпоксидный цикл с образованием конденсированной системы.

Одним из примеров производного 6,7-эпокситиглиана является производное 6,7-эпокситиглиен-3-она. Термин «производное эпокситиглиен-3-она» относится к соединению, имеющему структуру эпокситиглиана, описанную выше, в которой пятичленный цикл имеет структуру 1,2-ен-3-она:



Термин «по существу чистая форма» относится к продукту, имеющему более 96% химической чистоты, в частности, более 97%, более 98%, более 99% или 100% химической чистоты и/или более 97% ее, в частности, более 98% или более 99% ее и более предпочтительно 100% ее. В некоторых воплощениях по существу чистой формой называют соединение, в котором загрязняющие соединения А и/или В присутствуют в количестве менее 0,5%, менее 0,1%, менее 0,05%, и наиболее предпочтительно они отсутствуют.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) в кристаллической форме, в частности, к соединению формулы (Ia) в кристаллической форме:



В некоторых воплощениях кристаллическая форма представляет собой безводную кристаллическую форму. В других воплощениях кристаллическая форма представляет собой метанольный сольват. В другом воплощении кристаллическая форма представляет собой дигидрат.

В воплощениях, в которых кристаллическая форма представляет собой безводную кристаллическую форму соединения формулы (Ia), кристаллическая форма может представлять собой одну из двух форм.

Форма А безводной кристаллической формы имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму (ПРД), содержащую по меньшей мере один пик приблизительно при 10,5 градусах 2θ . В другом воплощении безводная кристаллическая форма А имеет ПРД, включающую пик приблизительно при 10,5 градусах 2θ , и по меньшей мере один пик,

выбранный из группы, состоящей из пиков при приблизительно 6,2 и приблизительно 7,6 градусах 2θ . В другом воплощении безводная кристаллическая форма А имеет ПРД, включающую пик приблизительно при 10,5 градусах 2θ , по меньшей мере один пик, выбранный из пиков при приблизительно 6,2 и приблизительно 7,6 градусах 2θ , и по меньшей мере один пик, выбранный из пиков при приблизительно 12,5 и приблизительно 15,2 градусах 2θ . В другом воплощении безводная кристаллическая форма А имеет ПРД, включающую пик приблизительно при 10,5 градусах 2θ , по меньшей мере один пик, выбранный из пиков при приблизительно 6,2 и приблизительно 7,6 градусах 2θ , по меньшей мере один пик, выбранный из пиков при приблизительно 12,5 и приблизительно 15,2 градусах 2θ , и по меньшей мере один пик, выбранный из пиков при приблизительно 16,2, приблизительно 16,7, приблизительно 18,3, приблизительно 19,9, приблизительно 23,3 и приблизительно 27,8 градусах 2θ . В одном из воплощений ПРД по существу представляет собой дифрактограмму такую же как на Фиг. 1. В другом воплощении безводная кристаллическая форма А имеет ПРД, содержащую пики при 6,2, 7,6, 10,5, 12,5, 15,2, 16,2, 16,7, 18,3, 19,9, 21,5, 23,3, 25,2 и $27,8 \pm 0,2$ градусах 2θ .

Кроме того, спектр безводной кристаллической формы А, полученный способом ИК-спектроскопии нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) с преобразованием Фурье (ИКПФ), в спектральном диапазоне от 4000 до 550 см^{-1} , включает линии поглощения на частотах приблизительно при 3458,4, 3345,6, 3056,9, 2984,6, 2968,6, 2941,1, 2882,4, 1708,3, 1636,1, 1458,5, 1376,1, 1319,0, 1223,5, 1085,7, 1025,4, 1000,3, 973,7, 930,3, 902,1, 880,3, 832,1 и $769,0 \text{ см}^{-1}$.

В некоторых воплощениях содержание воды в безводной кристаллической форме А составляет менее 0,5%, в частности, менее 0,3%, например, приблизительно 0,28%.

В некоторых воплощениях остаточное содержание органического растворителя в безводной кристаллической форме А составляет менее 50 частей на миллион, в частности, менее 40 частей на миллион и более предпочтительно менее 25 частей на миллион, например, приблизительно 34 части на миллион.

Вторая безводная кристаллическая форма (форма В) может быть получена из безводной кристаллической формы А в условиях высокой влажности, например, при температуре 25°C и относительной влажности 80% в течение 68 часов. Безводная кристаллическая форма В стабильна при хранении и может появляться при хранении безводной кристаллической формы А.

Форма В безводной кристаллической формы имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму (ПРД), включающую по меньшей мере один пик приблизительно при 11,4

градусах 2θ . В другом воплощении безводная кристаллическая форма В имеет ПРД, включающую пик приблизительно при $11,4$ градусах 2θ и по меньшей мере один пик, выбранный из группы, состоящей из пика при приблизительно $8,5$ и приблизительно $9,8$ градусах 2θ . В другом воплощении безводная кристаллическая форма В имеет ПРД, включающую пик приблизительно при $11,4$ градусах 2θ , по меньшей мере один пик, выбранный из пиков при приблизительно $8,5$ и приблизительно $9,8$ градусах 2θ , и по меньшей мере один пик, выбранный из пиков при приблизительно $4,9$ и приблизительно $14,6$ градусах 2θ . В другом воплощении безводная кристаллическая форма В имеет ПРД, включающую пик приблизительно при $11,4$ градусах 2θ , по меньшей мере один пик, выбранный из пиков при приблизительно $8,5$ и приблизительно $9,8$ градусах 2θ , по меньшей мере один пик, выбранный из пиков при приблизительно $4,9$ и приблизительно $14,6$ градусах 2θ , и по меньшей мере один пик, выбранный из пиков при приблизительно $16,5$, приблизительно $17,5$, приблизительно $19,5$, приблизительно $21,4$, приблизительно $27,7$ и приблизительно $28,7$ градусах 2θ . В одном из воплощений ПРД по существу представляет собой дифрактограмму такую же на Фиг. 2. В другом воплощении ПРД безводной кристаллической формы В содержит пики при $4,9$, $8,5$, $9,8$, $11,4$, $14,6$, $16,5$, $17,5$, $19,5$, $21,4$, $27,7$, $28,7 \pm 0,2$ градусах 2θ .

В некоторых воплощениях содержание воды в безводной кристаллической форме В составляет менее $0,5\%$, в частности, менее $0,3\%$, например, приблизительно $0,28\%$.

В некоторых воплощениях остаточное содержание органического растворителя в безводной кристаллической форме В составляет менее 50 частей на миллион, в частности, менее 40 частей на миллион и более предпочтительно менее 25 частей на миллион, например, приблизительно 34 частей на миллион.

В тех воплощениях, в которых кристаллическая форма представляет собой кристаллический метанольный сольват соединения формулы (Ia), порошковая рентгеновская дифрактограмма (ПРД) кристаллической формы включает по меньшей мере один пик приблизительно при $9,5$ градусах 2θ . В другом воплощении ПРД кристаллической формы включает пик приблизительно при $9,5$ градусах 2θ и по меньшей мере один пик, выбранный из группы, состоящей из пиков при приблизительно $7,2$ и приблизительно $13,1$ градусах 2θ . В другом воплощении ПРД кристаллической формы включает пик приблизительно при $9,5$ градусах 2θ , по меньшей мере один пик, выбранный из пиков при приблизительно $7,2$ и приблизительно $13,1$ градусах 2θ , и по меньшей мере один пик, выбранный из пиков при приблизительно $11,5$, приблизительно $14,5$ и приблизительно $17,9$ градусах 2θ . В другом воплощении ПРД кристаллической формы включает пик

приблизительно при 9,5 градусах 2θ , по меньшей мере один пик, выбранный из пиков при приблизительно 7,2 и приблизительно 13,1 градусах 2θ , по меньшей мере один пик, выбранный из пиков при приблизительно 11,5, приблизительно 14,5 и приблизительно 17,9 градусах 2θ , и по меньшей мере один пик, выбранный из пиков при приблизительно 20,3, приблизительно 21,2, приблизительно 22,8 и приблизительно 32,6 градусах 2θ . В одном из воплощений ПРД по существу представляет собой дифрактограмму такую же как на Фиг. 3. В другом воплощении ПРД кристаллического метанольного сольвата содержит пики при 7,2, 9,5, 11,5, 12,6, 13,1, 14,0, 14,5, 17,0, 17,7, 17,9, 19,2, 20,3, 21,2, 22,8, 23,7, 24,7, 27,1, 28,3, 29,7 и $32,6 \pm 0,2$ градусах 2θ .

Кроме того, спектр кристаллического метанольного сольвата, полученный способом ИК-спектроскопии нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) с преобразованием Фурье (ИКПФ), в спектральном диапазоне от 4000 до 550 см^{-1} , включает линии поглощения на частотах приблизительно при 3443,1, 3374,1, 3189,1, 3002,6, 2975,7, 2944,4, 2863,6, 1703,3, 1635,7, 1461,9, 1372,9, 1290,7, 1221,1, 1077,1, 1025,1, 992,0, 973,9, 929,7, 905,8, 876,7, 829,0 и 769,1.

В некоторых воплощениях кристаллический метанольный сольват имеет профиль, полученный способом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), характеризующийся эндотермическим пиком, начало которого находится при приблизительно $145,33^\circ\text{C}$, и в некоторых воплощениях один или два менее интенсивных эндотермических пика при приблизительно $221,12^\circ\text{C}$ и/или $234,22^\circ\text{C}$.

В некоторых воплощениях кристаллический метанольный сольват включает от 4 до 8%, в частности, от 5 до 6% остаточного метанола, содержание которого определяют термогравиметрическим анализом.

В воплощениях, в которых кристаллическая форма представляет собой дигидратную кристаллическую форму соединения формулы (Ia), порошковая рентгеновская дифрактограмма (ПРД) кристаллической формы включает по меньшей мере один пик приблизительно при 10,5 градусах 2θ . В другом воплощении ПРД кристаллической формы включает пик приблизительно при 10,5 градусах 2θ и по меньшей мере один пик, выбранный из группы, состоящей из приблизительно 7,4 и приблизительно 12,4 градусах 2θ . В другом воплощении ПРД кристаллической формы включает пик приблизительно при 10,5 градусах 2θ , по меньшей мере один пик, выбранный из пиков при приблизительно 7,4 и приблизительно 12,4 градусах 2θ , и по меньшей мере один пик, выбранный из пиков при приблизительно 6,2, приблизительно 9,9 и приблизительно 15,3 градусах 2θ . В другом воплощении ПРД кристаллической формы включает пик

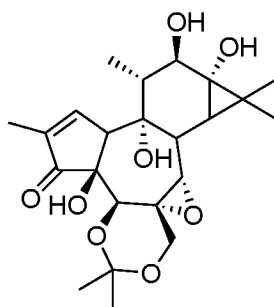
приблизительно при 10,5 градусах 2θ , по меньшей мере один пик, выбранный из пиков при приблизительно 7,4 и приблизительно 12,4 градусах 2θ , по меньшей мере один пик, выбранный из пиков при приблизительно 6,2, приблизительно 9,9 и приблизительно 15,3 градусах 2θ , и по меньшей мере один пик, выбранный из пиков при приблизительно 8,9, приблизительно 18,6, приблизительно 20,2, приблизительно 22,4, приблизительно 22,9, приблизительно 26,0, приблизительно 27,0, приблизительно 27,3 и приблизительно 33,7 градусах 2θ . В одном из воплощений ПРД по существу представляет собой дифрактограмму такую же как на Фиг. 4. В другом воплощении ПРД дигидратной кристаллической формы содержит пики при 6,2, 7,4, 8,9, 9,9, 10,5, 12,4, 15,3, 18,6, 20,2, 21,1, 22,4, 22,9, 26,0, 27,0, 27,3 и $33,7 \pm 0,2$ градусах 2θ .

Дигидратная кристаллическая форма может образовываться при хранении при низкой температуре, такой как приблизительно 5°C , и может быть превращен обратно в безводную форму А или безводную форму В выдержкой при комнатной температуре и 80% влажности.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма является по существу чистой, например, имеет более 96%, 97%, 98% или 99% химической чистоты, в частности, от 99% до 100% химической чистоты, более предпочтительно, от 99,5% до 100% химической чистоты, и возможно содержит более 97% ее, в частности, более 98% ее или более 99% ее и более предпочтительно 100% ее.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма представляет собой одну кристаллическую форму, например, форму А или форму В безводной кристаллической формы. В других воплощениях кристаллическая форма представляет собой смесь кристаллических форм, например, смесь формы А и формы В или смесь формы А и дигидрата кристаллического сольвата. Однако в случае присутствия нескольких кристаллических форм соединение формулы (Ia), все равно может быть по существу чистым, имея химическую чистоту более 96%, 97%, 98% или 99%, в частности, от 99% до 100%, более предпочтительно химическую чистоту от 99,5% до 100% и возможно более 97% ее, в частности, более 98% ее или более 99% ее и более предпочтительно 100% ее.

В конкретных воплощениях кристаллическая форма соединения формулы (I) представляет собой безводную кристаллическую форму, в частности, безводную кристаллическую форму соединения формулы (Ia):



(Ia).

В некоторых воплощениях безводная кристаллическая форма представляет собой форму А. В других воплощениях безводная кристаллическая форма представляет собой форму В.

Кристаллические формы согласно изобретению могут быть получены кристаллизацией соединения формулы (I) из подходящего растворителя. Подходящие растворители были исследованы, как показано в Примере 7.

При кристаллизации из метанола получают кристаллический метанольный сольват. Кристаллизацию проводят после растворения соединения в метаноле в предпочтительно от 2 до 10 объемов (от 2V до 10V) в пересчете на массу соединения, в частности, от 3V до 8V, более предпочтительно, от 3V до 7V и более предпочтительно приблизительно от 3V до 6V при температуре от 20 до 25°C. После растворения кристаллизация протекает самопроизвольно.

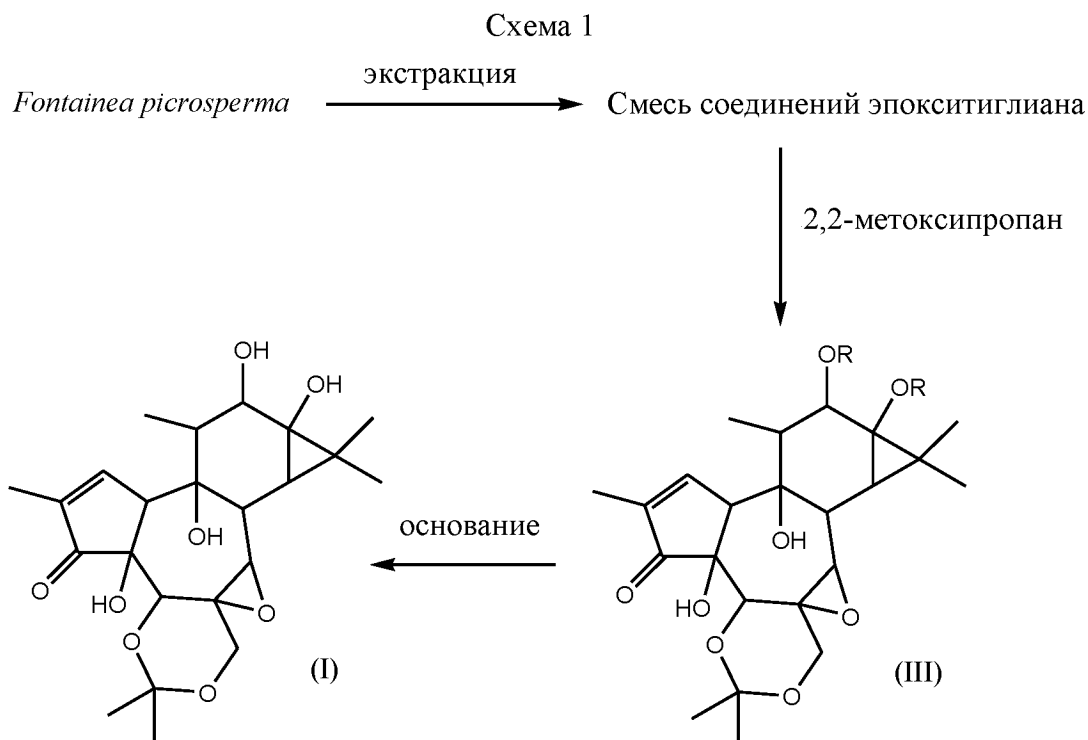
При кристаллизации из ацетонитрила получают кристаллическую безводную форму, форму А, через сольват в отношении 1:1 с ацетонитрилом (MeCN). Соединение формулы (I) получали растворением при кипячении с обратным холодильником, и кристаллизация происходит при охлаждении до температуры приблизительно от 68 до 70°C. Кристаллизацию проводили в отношении от 3V до 15V растворителя в пересчете на массу соединения, в частности, от 4V до 12V и более предпочтительно от 5V до 10V. Исходный сольват MeCN собирали фильтрованием, и после сушки получали безводную кристаллическую форму А.

Предпочтительно безводная кристаллическая форма, форма А, не содержит растворителей и образуется с более высокими выходами, с выходом 85-95%, по сравнению с кристаллическим метанольным сольватом с выходом 70-80%.

Несмотря на то, что безводная кристаллическая форма А стабильна при 60% относительной влажности, при более высокой влажности, такой как относительная влажность 80%, она может превращаться в дигидрат (хранение приблизительно при 5°C) или вторую безводную кристаллическую форму, форму В, (хранение приблизительно при 25°C).

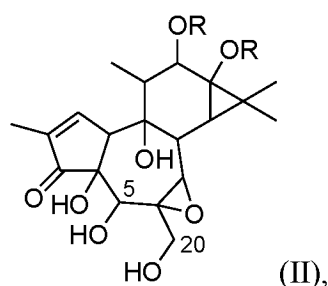
ПОЛУЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ ФОРМУЛЫ (I) В БЕЗВОДНОЙ ФОРМЕ ИЛИ В ВИДЕ
СОЛЬВАТА

Соединения формулы (I) могут быть получены как описано в документе WO 2014/169356 (Пример 3) и показано на Схеме 1:






Один из аспектов настоящего изобретения относится к способу получения кристаллической формы соединения формулы (I), где способ включает следующие этапы:

i) предоставление композиции, включающей одно или более соединений формулы (II):



где каждый R независимо выбран из H и -C(O)R₁, где, если в композиции присутствует только одно соединение формулы (II), то по меньшей мере одна группа R не представляет собой водород; и

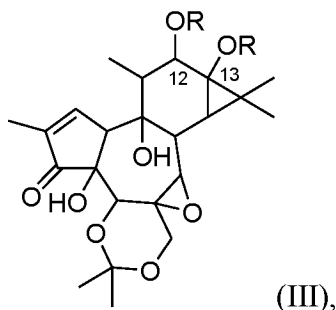
R₁ выбран из C₁-C₂₀алкила, C₂-C₂₀алкенила, C₂-C₂₀алкинила, циклоалкила, арила, C₁₋₁₀алкилциклоалкила, C₂₋₁₀алкенилциклоалкила, C₂₋₁₀алкинилциклоалкила, C₁₋₁₀алкиларила, C₂₋₁₀алкениларила, C₂₋₁₀алкиниларила, C₁₋₁₀алкилC(O)R₂, C₂₋

$_{10}$ алкенилC(O)R₂, C₂₋₁₀алкинилC(O)R₂, C₁₋₁₀алкилCH(OR₂)(OR₂), C(O)C₂₋₁₀алкенилCH(OR₂)(OR₂), C₂₋₁₀алкинилCH(OR₂)(OR₂), C₁₋₁₀алкилSR₂, C₂₋₁₀алкенилSR₂, C₂₋₁₀алкинилSR₂, C₁₋₁₀алкилC(O)OR₂, C₂₋₁₀алкенилC(O)OR₂, C₂₋₁₀алкинилC(O)OR₂, C₁₋₁₀алкилC(O)SR₂, C₂₋₁₀алкенилC(O)SR₂, C₂₋₁₀алкинилC(O)SR₂, -C₁₋₁₀алкил--R₂, -C₂₋₁₀алкенил--R₂ или -C₂₋₁₀алкинил--R₂;

R₂ представляет собой водород, -C₁₋₁₀алкил, -C₂₋₁₀алкенил, -C₂₋₁₀алкинил, циклоалкил или арил;

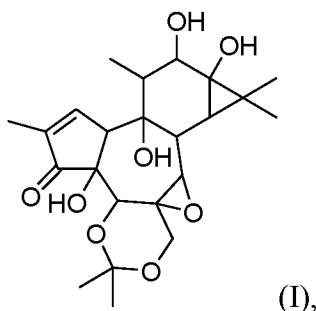
где каждая алкильная, алкенильная, алкинильная, циклоалкильная или арильная группа возможно имеет заместители;

ii) образование 5,20-ацетонида формулы (III):



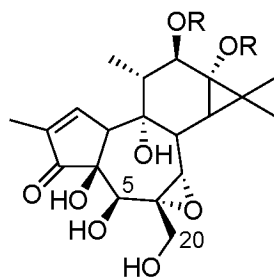
посредством обработки соединения формулы (II) 2,2-диметоксипропаном и слабокислотным катализатором;

iii) деэтерификация по C12 и C13 сложных эфиров формулы (III) с образованием соединения формулы (I):



посредством обработки соединения формулы (III) основанием; и кристаллизация соединения формулы (I).

В некоторых воплощениях композиция, включающая одно или более соединений формулы (II) включает смесь соединений формулы (II), в частности, смесь соединений формулы (IIIa):



(IIIa).

Например, композиция, включающая одно или более соединений формулы (II) или (IIIa) включает одно или более соединений, выбранных из следующих:

Соединение	Наименование
1	12-тиглоил-13-(2-метилбутаноил)-6,7-эпоксид-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-она
2	12,13-дигексаноил-6,7-эпоксид-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-она
3	12,13-ди-(2-метилбутаноил)-6,7-эпоксид-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-она
4	12-[(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,6 <i>E</i>)-додека-2,4,6-триеноил]-13-(2-метилбутаноил)-6,7-эпоксид-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-она
5	12-[(2 <i>E</i> ,4 <i>Z</i>)-дека-2,4-диеноил]-13-(2-метилбутаноил)-6,7-эпоксид-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-она
6	12-гексаноил-13-(2-метилбутаноил)-6,7-эпоксид-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-она
7	12-ацетил-13-(2-метилбутаноил)-6,7-эпоксид-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-она
8	12-пропаноил-13-(2-метилбутаноил)-6,7-эпоксид-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-она
9	12-бутаноил-13-(2-метилбутаноил)-6,7-эпоксид-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-она
10	12-[(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-(6,6-диметоксигекса-2,4-диеноил)]-13-(2-метилбутаноил)-6,7-эпоксид-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-она
11	12-[(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-6-оксогекса-2,4-диеноил]-13-(2-метилбутаноил)-6,7-эпоксид-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-она

12	12-[(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-6,7-дигидроксидодека-2,4-диеноил]-13-(2-метилбутаноил)-6,7-эпокси-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-она
13	12-[(2 <i>E</i>)-4,5-дигидрокси-дека-2-еноил]-13-(2-метилбутаноил)-6,7-эпокси-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-она
14	12-тиглоил-13-(2-метилпропаноил)-6,7-эпокси-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-она
15	12-[(2 <i>E</i>)-3-метилтиопроп-2-еноил]-13-(2-метилбутаноил)-6,7-эпокси-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-она
16	12-(2-метилпроп-2-еноил-13-(2-метилбутаноил)-6,7-эпокси-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-она
17	12-[(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-гекса-2,4-диеноил]-13-(2-метилбутаноил)-6,7-эпокси-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-она
18	12-[(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-8-оксододека-2,4-диеноил]-13-(2-метилбутаноил)-6,7-эпокси-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-она
19	12-[(2 <i>Z</i> ,4 <i>E</i>)-дека-2,4-диеноил]-13-(2-метилбутаноил)-6,7-эпокси-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-она
20	13-(2-метилбутаноил)-6,7-эпокси-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-она
21	12-[(2 <i>E</i>)-бут-2-еноил]-13-(2-метилбутаноил)-6,7-эпокси-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-она
22	12-[(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-дека-2,4-диеноил]-13-(2-метилбутаноил)-6,7-эпокси-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-она
23	12-[(2 <i>Z</i> ,4 <i>E</i>)-дека-2,4-диеноил]-13-(2-метилпропаноил)-6,7-эпокси-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-она
24	12-[(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-6,7-(анти)-эпокси-додека-2,4-диеноил]-13-(2-метилбутаноил)-6,7-эпокси-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-она

или их стереоизомеров, в частности, стереоизомеров, имеющих стереоцентры, показанные на формуле (IIa).

В некоторых воплощениях слабокислотный катализатор представляет собой, например, катализатор на основе слабой кислоты Брэнстеда, такой как пиридиный пара-

толуолсульфонат или камфорсульфонат (КСК), катионообменная смола, пара-толуолсульфоновая кислота, H_2SO_4 , хлорид цинка и другие кислоты Льюиса, а также комплекс BF_3 с простым эфиром. В конкретных воплощениях слабокислотный катализатор представляет собой пиридиный пара-толуолсульфонат.

Растворитель, используемый при образовании ацетонида, представляет собой любой подходящий растворитель, способный растворять реагенты. Подходящие растворители включают ацетон, диметилформамид, толуол, дихлорметан, тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран и ацетонитрил.

Деэтерификацию по С12 и С13 сложных эфиров проводят в присутствии основания. Подходящие основания включают карбонаты, такие как CS_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 и Li_2CO_3 . В конкретных воплощениях используемым основанием является CS_2CO_3 в водном или спиртовом растворителе или в диметилформамиде (ДМФА), в частности, CS_2CO_3 в метаноле.

В некоторых воплощениях перед кристаллизацией 5,20-ацетонид формулы (I) очищают колоночной хроматографией. В других воплощениях соединение формулы (I) кристаллизуют без хроматографической очистки.

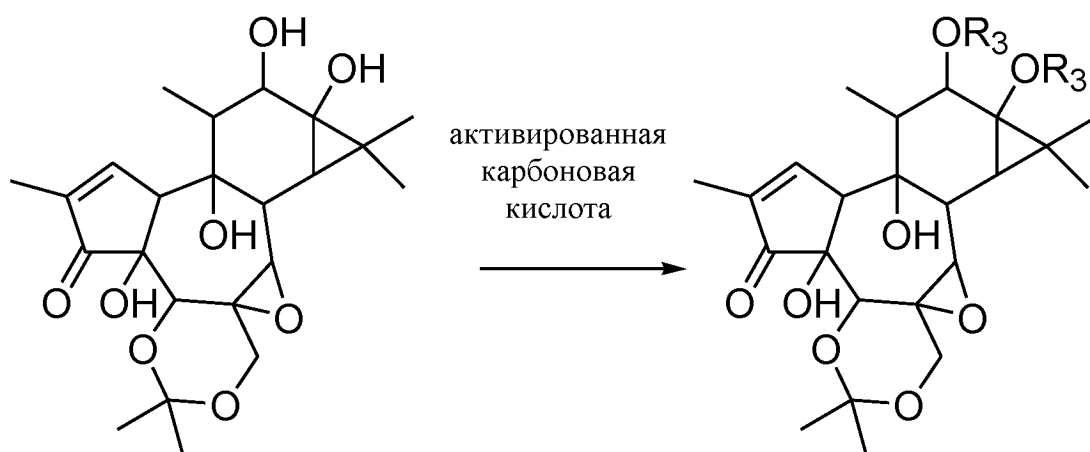
Кристаллизация соединения формулы (I) может быть из подходящего растворителя, такого как метанол или ацетонитрил. Из метанольных растворителей получают кристаллический метанольный сольват. Из ацетонитрила получают кристаллический сольват с ацетонитрилом, кристаллические безводные формы, форму А и форму В, и дигидратную кристаллическую форму. В конкретных воплощениях кристаллические формы являются кристаллическими формами соединения формулы (Ia).

Для получения соединений 6,7-эпокситиглиана, имеющих терапевтическое значение, таких как соединение 1 и соединение 2, с высоким выходом и высокой чистотой может быть использована одна или более кристаллических форм соединения формулы (I).

Использование одной или более кристаллических форм соединения формулы (I) в синтезе соединений 6,7-эпокситиглиана может повысить общий выход на величину до 50% и/или может снизить содержание загрязняющих веществ, таких как растворители и/или гидрохлоридные аддукты А и В, до терапевтически приемлемых уровней.

В некоторых воплощениях способ согласно изобретению дополнительно включает этап этерификации одной или обеих С12 и С13 гидроксигрупп соединения формулы (I), как показано на Схеме 2, где исходным материалом является кристаллическое соединение формулы (I):

Схема 2



Реакция, показанная на Схеме 2, может протекать в виде одного этапа, в котором происходит этерификация обеих С12 и С13 гидроксигрупп одной активированной карбоновой кислотой. В этом воплощении каждый R₃ является одинаковым.

В других воплощениях С12 и С13 гидроксигруппы образуют сложные эфиры в раздельно проводимых последовательных реакциях, что приводит к получению соединения 6,7-эпокситиглиана, имеющего различные С12 и С13 сложные эфиры, в которых каждый R₃ является различным. При проведении реакции сначала происходит этерификация С13 гидроксигруппы, и реакцию можно отслеживать, чтобы убедиться в полном протекании реакции по С13.

Карбоновая кислота может быть активирована для реакции с гидроксигруппой любыми средствами, известными в данной области техники. В некоторых воплощениях активированная карбоновая кислота представляет собой хлорангидрид или ангидрид. В некоторых воплощениях активированная карбоновая кислота может представлять собой симметричный ангидрид, такой как тиглиновый ангидрид. В других воплощениях активированная карбоновая кислота может представлять собой несимметричный ангидрид, например, ангидрид тиглиновой и триметилуксусной кислоты. В других воплощениях карбоновую кислоту активируют карбодиимидом; например, подходящие карбодиимиды включают N,N'-дициклогексилкарбодиимид (ДЦК), N,N'-диизопропилкарбодиимид (ДИК) или 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (ЭДК) и подобные.

Каждый R₃ является одинаковым или различным и независимо выбран из группы, состоящей из H и -C(O)R₁, где R₁ выбран из C₁-C₂₀алкила, C₂-C₂₀алкенила, C₂-C₂₀алкинила, циклоалкила, арила, C₁₋₁₀алкилциклоалкила; C₂₋₁₀алкенилциклоалкила, C₂₋₁₀алкинилциклоалкила, C₁₋₁₀алкиларила, C₂₋₁₀алкениларила, C₂₋₁₀алкиниларила, C₁₋₁₀алкилC(O)R₂, C₂₋₁₀алкенилC(O)R₂, C₂₋₁₀алкинилC(O)R₂, C₁₋₁₀алкилCH(OR₂)(OR₂),

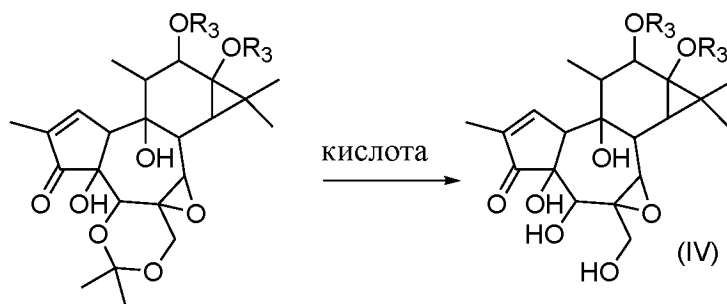
$C(O)C_{2-10}$ алкенил $CH(OR_2)(OR_2)$, C_{2-10} алкинил $CH(OR_2)(OR_2)$, C_{1-10} алкил SR_2 , C_{2-10} алкенил SR_2 , C_{2-10} алкинил SR_2 , C_{1-10} алкил $C(O)OR_2$, C_{2-10} алкенил $C(O)OR_2$, C_{2-10} алкинил $C(O)OR_2$, C_{1-10} алкил $C(O)SR_2$, C_{2-10} алкенил $C(O)SR_2$, C_{2-10} алкинил $C(O)SR_2$, $-C_{1-10}$ алкил— \triangle $-R_2$, $-C_{2-10}$ алкенил— \triangle $-R_2$ или $-C_{2-10}$ алкинил— \triangle $-R_2$;

R_2 представляет собой водород, $-C_{1-10}$ алкил, $-C_{2-10}$ алкенил, $-C_{2-10}$ алкинил, циклоалкил или арил;

где каждая алкильная, алкенильная, алкинильная, циклоалкильная или арильная группа возможно имеет заместители. В конкретных воплощениях по меньшей мере один из R_3 не является водородом, в частности, оба R_3 не являются водородом.

После образования $C12$ и $C13$ сложных эфиров необходимым образом, 5,20-ацетонидная защитная группа может быть удалена, что приводит к образованию эпокситиглиана формулы (IV), как показано на Схеме 3:

Схема 3



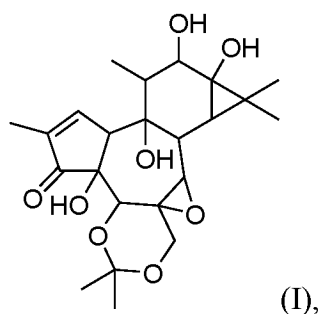
Ацетонидная защитная группа может быть удалена в любых подходящих условиях, как известно в данной области техники, например, в условиях водного раствора кислоты. Подходящие кислоты, которые могут быть использованы для создания кислотной среды, включают соляную кислоту (HCl), трифторуксусную кислоту, перхлорную кислоту, серную кислоту, смолу Amberlite™ или другие сильные ионообменные смолы и кислоты Льюиса, такие как комплекс BF_3 с простым эфиром. Подходящие растворители включают водные и спиртовые растворители, такие как вода, метанол, водный метанол, водный тетрагидрофуран, водный ацетонитрил и подобные. Примеры подходящих условий включают HCl в водном метаноле или водном тетрагидрофуране, трифторуксусную кислоту в водном ацетонитриле или водную перхлорную кислоту ($HClO_4$).

В одном воплощении в способе получают 12,13-дигексаноил-6,7-эпокси-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-он (соединение 2) с высоким выходом и/или в по существу чистой форме.

В другом воплощении в способе получают 12-тиглоил-13-(2-метилбутаноил)-6,7-эпокси-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-он (соединение 1) с высоким выходом и/или в по существу чистой форме.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к 12,13-дигексаноил-6,7-эпокси-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-ону (соединению 2) или 12-тиглоил-13-(2-метилбутаноил)-6,7-эпокси-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-ону (соединению 1), полученному способом, описанным выше.

В другом аспекте настоящего изобретения обеспечивают способ получения кристаллической формы соединения формулы (I):



где способ включает кристаллизацию соединения формулы (I) из растворителя ацетонитрила или метанола.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Экстракция биомассы

9,49 кг размолотых семян *Fontainea picrosperma* (Анализ: Общее содержание соединений тиглианона: 6,7%, 635,8 г) суспендировали в метаноле (24 л), и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Суспензию оставляли отстаиваться на 2,5 часа, после чего метанольную фазу извлекали и собирали. Остаточную биомассу повторно экстрагировали еще два раза, согласно той же процедуре, затем один раз промывали 10 л метанола, выдерживая для осаждения в течение 10 минут. Объединенные метанольные экстракты концентрировали в вакууме при температуре менее 40°C до конечного объема 20 л, и неочищенный метанольный раствор анализировали высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) и титрованием по Карлу Фишеру (КФ). ВЭЖХ выполняли на амидной колонке с обращенной фазой (Halo P/N 92814-707) с предколонкой (Halo P/N 92814-107) с помощью Растворителя А: Вода / 0,1% муравьиной кислоты, и Растворителя В: ацетонитрил / 0,1% муравьиной кислоты, с линейным градиентом.

Время (мин)	Растворитель А (%)	Растворитель В (%)
0,0	90	10
20,0	5	95
24,0	5	95
24,1	90	10
28,0	90	10

Скорость потока составляла 1, мл/мин, объем впрыска: 5,0 мкл, температура колонки 40°C, и обнаружение выполняли при 249 нм.

Результаты анализа показаны в Таблице 1:

Таблица 1

Композиция	Содержание воды (КФ)	Общее содержание соединений эпокситиглиана по данным ВЭЖХ	Извлечение соединений эпокситиглиана, %
20 л концентрированного раствора MeOH	12,1%	704,2 г	110,8%

Пример 2

Очистка сырого экстракта

Полученный в Примере 1 неочищенный концентрированный метанольный раствор дважды экстрагировали н-гексаном (30 л в первой экстракции, 15 л во второй экстракции) при комнатной температуре. При каждой экстракции перемешивание проводили в течение приблизительно 10 минут, после чего фазы оставляли разделяться в течение 10 минут, и затем собирали гексановую фазу. Собранные гексановые фазы объединяли, дважды повторно экстрагировали смесью метанол/вода (90/10) и затем отбрасывали. Объединенную водно-метанольную фазу объединяли с предыдущими метанольными экстрактами и разбавляли 10% NaCl (вод., 5 л). Водный метанольный раствор трижды экстрагировали дихлорметаном (10 л в первой экстракции, 5 л во второй и в третьей экстракции). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме при температуре менее 40°C до получения масла с содержанием воды, измеренному КФ, менее 0,1%.

Дополнительную порцию очищенного сырого экстракта получали описанным выше способом, за исключением того, что для снижения образования хлорсодержащих аддуктов, объединенную водно-метанольную фазу объединяли с предыдущими метанольными экстрактами и разбавляли водой, а не 10% NaCl.

Пример 3

Получение сложных эфиров 5,20-ацетонида эпокситиглиана

Масло из Примера 2 растворяли в ацетоне (4 л), и затем добавляли 2,2-диметоксипропан (1,125 л) и пиридиний пара-толуолсульфонат (0,338 кг). Смесь нагревали при перемешивании при 40°C в течение 25 часов. Для подтверждения завершения реакции затем отбирали образец, который анализировали ВЭЖХ, как описано в Примере 1. К реакционной смеси добавляли этилацетат, и затем реакционную смесь дважды промывали водой. Собранные органические фазы сушили в вакууме с получением сложных эфиров 5,20-ацетонида в виде масла.

Пример 4

Получение дезэтерифицированного 5,20-ацетонида эпокситиглиана: Соединения формулы (Ia)

Масло из Примера 3 растворяли в метаноле (10 л) и добавляли 1 кг Cs₂CO₃. Смесь перемешивали при 25°C в течение 22 часов, после чего добавляли воду (2 л). Полученную смесь трижды промывали н-гексаном (3 x 3 л). К оставшимся водно-метанольным фазам добавляли этилацетат (10 л), воду (8 л) и 2N раствор H₂SO₄ (5 л). Органическую фазу собирали, и водно-метанольный раствор повторно экстрагировали этилацетатом (10 л x 4 раза), объединяя все этилацетатные органические растворы. Затем этилацетатный раствор дважды промывали водным 10% раствором Na₂SO₄ (2 л x 2), каждый раз отбрасывая водную фазу, и затем концентрировали в вакууме до получения двухфазной смеси. После разделения фаз водную фазу отбрасывали, и органическую фазу вновь концентрировали с получением 12,13-дигидроксиацетонида формулы (II) в виде масла. Масло очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан/этилацетат 20:80 в качестве элюента) с получением 163 г соединения с 81,3% чистотой по данным ВЭЖХ.

Пример 5

Получение 12,13-дигексаноил-6,7-эпокси-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглиаен-3-он-5,20-ацетонида

К раствору полученного в Примере 4 продукта в дихлорметане (5 л) добавляли 27,8 г 4-ДМАП (4-диметиламинопиридина) и 132,0 г гексановой кислоты, и полученную смесь перемешивали до растворения. Добавляли 216,8 г гидрохлорида этилкарбодиимида (ЭДК·HCl), и смесь перемешивали при 25°C в течение 24 часов. Реакционную смесь обрабатывали добавлением по каплям 3,3 л 2N H₂SO₄, и после разделения фаз водную фазу удаляли. Оставшийся органический раствор промывали водой (3,3 л x 3) и затем концентрировали досуха с получением продукта дигексаноила.

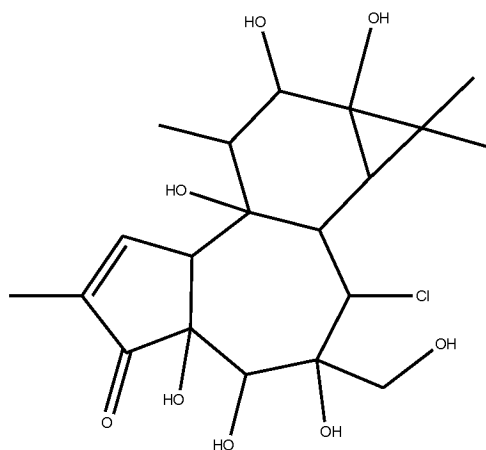
Дополнительная порция 12,13-дигексаноил-6,7-эпокси-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-он-5,20-ацетонида была получена вышеописанным способом, за исключением того, что перед добавлением H₂SO₄ проводили предварительную промывку водой для снижения вероятности образования хлорсодержащих аддуктов.

Пример 6

Получение 12,13-дигексаноил-6,7-эпокси-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-она
(соединения 2)

К раствору полученного в Примере 5 продукта в ацетонитриле (3,1 л) добавляли кислотный водный раствор, содержащий 70% HClO₄ (300 мл воды + 12,4 г 70% HClO₄), и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 47 часов, определяя завершение реакции тонкослойной хроматографией (элюент MeCN/H₂O 85:15 об./об., силикагель, 60 RP18F 254S). Реакционную смесь обрабатывали добавлением 5 л дихлорметана и 900 мл 10% водного раствора ацетата натрия. Водную фазу отбрасывали, и органический раствор дважды промывали водой (2 л x 2), затем концентрировали досуха с получением сырого 12,13-дигексаноил-6,7-эпокси-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-она.

Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на колонке RP18 с обращенной фазой (ацетонитрил/вода 50:50 + 20 частей на миллион H₃PO₄ в качестве элюента). Объединяли только центральные фракции, содержащие большие количества целевого соединения, для снижения количества присутствующего загрязняющего гидрохлоридного аддукта, который, как полагают, имеет следующее строение:



Загрязняющее соединение анализировали ЖХ-МСВР (жидкостной хроматографией – масс-спектрометрией высокого разрешения) (натриевая соль): $C_{32}H_{49}O_{10}Cl Na = 651,2906$.

Объединенные фракции разбавляли водой и трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы концентрировали досуха с получением 93,7 г (57% из 10 кг невысушенных семян) чистого 12,13-дигексаноил-6,7-эпокси-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-она.

Дополнительная порция 12,13-дигексаноил-6,7-эпокси-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-она (соединения 2) была получена вышеописанным способом за исключением того, что для предотвращения образования загрязняющих веществ перед последней концентрацией досуха 12,13-дигексаноил-6,7-эпокси-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-она, проводили этап промывки водой сконцентрированного 12,13-дигексаноил-6,7-эпокси-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-она.

Пример 7

Исследование кристаллизации

Был исследован кристаллизационный потенциал промежуточных соединений начальных этапов пути синтеза соединения 2, таких как соединение формулы (I).

При исследовании кристаллизации использовали аликвоту очищенного соединения формулы (Ia), полученного в Примере 4 (объем 0,83 л содержит приблизительно 10 г соединения). Результат предварительного скрининга показан в Таблице 2:

Таблица 2

Растворитель	Объем растворителя к Формуле (Ia)	T°С	Комментарий	Результат кристаллизации
Ацетон	5V → 10V	20-25°С → кипячение	Растворим только в 10V ацетона при кипячении	Кристаллизация не наблюдалась даже при охлаждении до 0°С
Диметилформамид	5V → 10V	20-25°С	Растворим только в 10V ДМФА	Кристаллизация не наблюдалась
Ацетон / <i>n</i> -гексан	10V 10V → 20V	кипячение	Желеобразный осадок появлялся после добавления <i>n</i> -гексана	Кристаллизация не наблюдалась
Метил-трет-бутиловый эфир	5V → 20V	20-25°С → кипячение	Нерастворим	Кристаллизация не наблюдалась
Этилацетат	5V → 10V	20-25°С	Остался растворенным	Кристаллизация не наблюдалась даже при охлаждении до 0°С
Этилацетат / <i>n</i> -гексан	10V 10V	20-25°С	Желеобразный осадок появлялся после добавления <i>n</i> -гексана	Кристаллизация не наблюдалась
2-Пропанол	5V → 10V	20-25°С → кипячение	Остался растворенным	Кристаллизация не наблюдалась даже при охлаждении до 0°С
Метанол	6V	20-25°С		Кристаллизация наблюдалась после растворения
Ацетонитрил	5V → 10V	20-25°С → кипячение	При кипячении растворялся	Кристаллизация наблюдалась при T приблизительно 70°С

Кристаллизацию в метаноле и ацетонитриле исследовали дополнительно.

Пример 8

Кристаллическое соединение (Ia) в виде сольвата MeOH

Образец продукта, полученного в Примере 4 (аморфное твердое вещество, чистота по ВЭЖХ приблизительно 80 – 85%), растворяли в метаноле при комнатной температуре; полное растворение происходило в течение нескольких секунд. Кристаллизация началась самопроизвольно непосредственно после растворения. Полученный продукт представлял собой сольват в кристаллической форме с содержанием MeOH приблизительно 5-6%. В приведенной ниже Таблице 3 представлены данные экспериментов по кристаллизации.

Таблица 3

Объем MeOH (от массы в г соединения формулы Ia)	T (°C)	Соединение формулы (Ia)		Выход
		A%		
		неочищенное	кристаллизованное	
3V	20-25°C	83,8%	99,6%	81%
3,5V	20-25°C	79,4%	98,8%	81%
3V	20-25°C	87,6%	99,1%	70%

Кристаллический метанольный сольват соединения формулы (Ia) характеризовали с помощью порошковой рентгеновской дифрактограммы (ПРД), полученной с использованием длин волн излучения меди λ_1 и λ_2 1,54056 Å и 1,54439 Å, демонстрирующей кристаллическую структуру и включающей четко выраженные отраженные волны, выраженные в градусах величины 2θ , при 7,2, 9,5, 11,5, 12,6, 13,1, 14,0, 14,5, 17,0, 17,7, 17,9, 19,2, 20,3, 21,2, 22,8, 23,7, 24,7, 27,1, 28,3, 29,7, 32,6 2θ .

ИК-спектр с преобразованием Фурье (ИКПФ), регистрируемый в режиме НПВО, кристаллического метанольного сольвата в спектральном диапазоне 4000-500 cm^{-1} включает характеристические линии поглощения на частотах приблизительно 3443,1, 3374,1, 3189,1, 3002,6, 2975,7, 2944,4, 2863,6, 1703,3, 1635,7, 1461,9, 1372,9, 1290,7, 1221,1, 1077,1, 1025,1, 992,0, 973,9, 929,7, 905,8, 876,7, 829,0, 769,1 cm^{-1} .

Профиль кристаллического метанольного сольвата, полученный дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), характеризуется эндотермическим пиком с началом приблизительно при 145,33°C и двумя другими менее интенсивными эндотермическими пиками с началом приблизительно при 221,12°C и 234,22°C, соответственно.

Кристаллический метанольный сольват дополнительно характеризуется термогравиметрическим (ТГ) профилем, который указывает на снижение массы на 5,5%, что согласуется с присутствием 5-6% остаточного MeOH.

Пример 9

Безводное кристаллическое соединение формулы (Ia)

Смесь продукта, полученного в Примере 4, и ацетонитрила перемешивали при кипячении с обратным холодильником до получения прозрачного раствора; затем раствор оставляли охлаждаться, что приводило к самопроизвольной кристаллизации при охлаждении приблизительно до температуры от 68 до 70°C. В приведенной ниже Таблице показаны параметры проведенных экспериментов по кристаллизации.

Объем ацетонитрила (к массе в г соединения формулы Ia)	Т (°C)	Соединение формулы (Ia), A%		Выход
		неочищенное	кристаллизованное	
10 V	кипячение до растворения → фильтрование при 20- 25°C	87,1%	99,9%	75%
7 V	кипячение до растворения → фильтрование при 20- 25°C	87,1%	98,7%	84%
6 V	кипячение до растворения → фильтрование при 0- 5°C	87,1%	99,9%	87%

При кристаллизации из ацетонитрила образовывалось твердое вещество, представляющее собой сольват с MeCN в отношении 1:1. Сольват с ацетонитрилом собирали и сушили с получением формы А безводного кристаллического соединения формулы (I). Потери при высушивании (ППВ) сольвата MeCN составили 7,8 масс.%. Сольват MeCN характеризовали с помощью порошковой рентгеновской дифрактограммы (ПРД), полученной с использованием длин волн излучения меди λ_1 и λ_2 1,54056 Å и 1,54439 Å, демонстрирующей кристаллическую структуру и включающей четко

выраженные отраженные волны, выраженные в градусах величины 2θ , при 6,2, 7,5, 10,4, 12,2, 14,9, 16,0, 17,7, 18,5, 19,5, 20,9, 22,4, 24,7, 26,8 и 33,4 градусах $2\theta \pm 0,2 2\theta$.

Форму А кристаллического безводного соединения формулы (Ia) характеризовали с помощью порошковой рентгеновской дифрактограммы (ПРД), полученной с использованием длин волн излучения меди λ_1 и λ_2 1,54056 Å и 1,54439 Å, демонстрирующей кристаллическую структуру и включающей четко выраженные отраженные волны, выраженные в градусах величины 2θ , при 6,2, 7,6, 10,5, 12,5, 15,2, 16,2, 16,7, 18,3, 19,9, 21,5, 23,3, 25,2 и 27,8 градусах $2\theta \pm 0,2 2\theta$.

Форма А безводного кристаллического соединения формулы (Ia) дополнительно характеризовали содержанием воды, которое, согласно кулонометрическому титрованию, составляет приблизительно 0,28%, и содержанием остаточного органического растворителя, составляющим 34 части на миллион, определенным парофазной газовой хроматографией с пламенно-ионизационным детектором (ПГХ-ПИД).

Форма А кристаллического безводного соединения формулы (Ia) была стабильна в течение по меньшей мере 9 месяцев в промышленной упаковке (флакон из темного стекла (10 мл) типа III, закупоренный черной пластиковой винтовой крышкой с полиэтиленовыми заглушками) при 25°C и 60% относительной влажности и в виде кристаллического порошка без упаковки при 80°C и 60% влажности в течение 24 часов.

При выдержке при 5°C в течение 5 суток форма А безводного кристаллического соединения превращалась в дигидрат соединения, имеющий потери при высушивании (ППВ) 9,3 масс.%. Дигидрат мог быть превращен вновь в форму А безводной кристаллической формы при выдержке при 25°C и 80% относительной влажности в течение 5 суток.

Дигидратную кристаллическую форму характеризовали с помощью порошковой рентгеновской дифрактограммы (ПРД), полученной с использованием длин волн излучения меди λ_1 и λ_2 1,54056 Å и 1,54439 Å, демонстрирующей кристаллическую структуру и включающей четко выраженные отраженные волны, выраженные в градусах величины 2θ , при 6,2, 7,4, 8,9, 9,9, 10,5, 12,4, 15,3, 18,6, 20,2, 21,1, 22,4, 22,9, 26,0, 27,0, 27,3 и $33,7 \pm 0,2$ градусах 2θ .

При выдержке безводной кристаллической формы А при 25°C и 80% относительной влажности в течение 68 часов или при 40°C и 80% относительной влажности в течение 7 суток образовывалась новая стабильная безводная кристаллическая форма, форма В. ППВ формы В составили 0,3 масс.%, и эта форма оставалась стабильной и неизменной при 25°C и 80% относительной влажности в течение по меньшей мере

дополнительно 7 суток. Безводную кристаллическую форму В характеризовали с помощью порошковой рентгеновской дифрактограммы (ПРД), полученной с использованием длин волн излучения меди λ_1 и λ_2 1,54056 Å и 1,54439 Å, демонстрирующей кристаллическую структуру и включающей четко выраженные отраженные волны, выраженные в градусах величины 2θ , при 4,9, 8,5, 9,8, 11,4, 14,6, 16,5, 17,5, 19,5, 21,4, 27,7, $28,7 \pm 0,2$ градусах 2θ .

Пример 10

Сравнение с и без очистки кристаллизацией

В способе получения соединения 2, описанном выше, проводили анализ сравнения получения соединения 2 через соединение формулы (Ia) с и без кристаллизации.

Из партий невысушенных семян массой по 9,5 кг описанными выше способами после хроматографической очистки получали приблизительно по 165 – 176 г соединения формулы Ia.

Без этапа кристаллизации после извлечения приблизительно 10 г соединения формулы Ia для других исследований обработка соединения формулы Ia привела к получению Соединения 2 в количестве 92 г, и анализ ВЭЖХ показал, что продукт имел чистоту 97,5%.

С кристаллизацией соединения формулы (Ia) после извлечения приблизительно 4,7 г соединения формулы Ia для других исследований обработка соединения формулы Ia, привела к получению Соединения 2 в количестве 152 г, и анализ ВЭЖХ показал чистоту 98,7%.

Пример 11

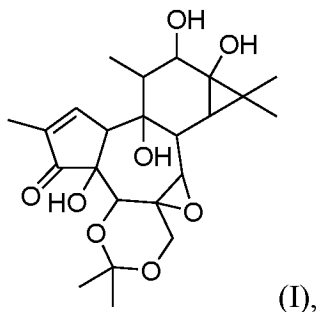
Получение безводного кристаллического соединения формулы (Ia)

Во фракциях, выбранных после очистки соединения формулы (Ia) на силикагеле (160-190 г соединения формулы Ia), растворитель заменяли ацетонитрилом (использовали 12 объемов) при температуре бани, установленной при 40-45°C, и вакууме приблизительно 100 мбар (10^4 Па). Смесь соединения формулы Ia затем нагревали в ацетонитриле (10 объемов) до кипения (82°C) до растворения, и затем охлаждали при перемешивании до $20 \pm 5^\circ\text{C}$. Полученную суспензию выдерживали при $20 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение ночи и затем охлаждали до $0 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение по меньшей мере одного часа. Затем смесь отфильтровывали в вакууме через фильтр из спеченного стекла. Осадок на фильтре промывали ацетонитрилом (1 объем). Твердое вещество на фильтре выдерживали в вакууме, затем

перемещали на стальной противень и сушили в сушилке при приблизительно 50°C в вакууме. Выход соединения формулы Ia составлял от 138 до 167 г.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

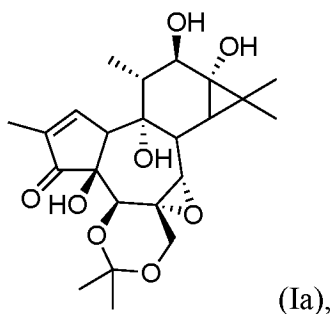
1. Кристаллическая форма соединения формулы (I):



(I),

или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль или сольват.

2. Кристаллическая форма соединения формулы (I) по п. 1, которая представляет собой соединение формулы (Ia):



(Ia),

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

3. Кристаллическая форма по п. 1 или п. 2 в безводной форме.

4. Кристаллическая форма по п. 3, которая имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, включающую пик приблизительно при 10,5 градусах 2θ .

5. Кристаллическая форма по п. 3 или п. 4, которая имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, включающую пики приблизительно при 6,2, 7,6 и 10,5 градусах 2θ .

6. Кристаллическая форма по любому из пп. 3-5, которая имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, включающую пики приблизительно при 6,2, 7,6, 10,5, 12,5 и 15,2 градусах 2θ .

7. Кристаллическая форма по любому из пп. 3-6, которая имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, включающую пики приблизительно при 6,2, 7,6, 10,5, 12,5, 15,2, 16,2, 18,3, 19,9, 23,2 и 27,8 градусах 2θ .

8. Кристаллическая форма по п. 3, которая имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, включающую пик приблизительно при 11,4 градусах 2θ .

9. Кристаллическая форма по п. 8, которая имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, включающую пики приблизительно при 8,5, 9,8 и 11,4 градусах 2θ .

10. Кристаллическая форма по п. 8 или п. 9, которая имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, включающую пики приблизительно при 4,9, 8,5, 9,8, 11,4 и 14,6 градусах 2θ .

11. Кристаллическая форма по любому из пп. 3-6, которая имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, включающую пики приблизительно при 4,9, 8,5, 9,8, 11,4, 14,6, 16,5, 17,5, 19,5, 21,4, 27,7 и 28,7 градусах 2θ .

12. Кристаллическая форма по п. 1 или п. 2 в виде метанольного сольвата.

13. Кристаллическая форма по п. 12, которая имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, включающую пик приблизительно при 9,5 градусах 2θ .

14. Кристаллическая форма по п. 12 или п. 13, которая имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, включающую пики приблизительно при 7,2, 9,5 и 13,1 градусах 2θ .

15. Кристаллическая форма по любому из пп. 12-14, которая имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, включающую пики приблизительно при 7,2, 9,5, 11,5, 13,1 и 17,9 градусах 2θ .

16. Кристаллическая форма по любому из пп. 12-15, которая имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, включающую пики приблизительно при 7,2, 9,5, 11,5, 12,6, 13,1, 14,0, 17,9, 20,3, 21,2, 22,8, и 32,6 градусах 2θ .

17. Кристаллическая форма по п. 1 или 2 которая представляет собой дигидратную кристаллическую форму.

18. Кристаллическая форма по п. 17, которая имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму (ПРД), включающую по меньшей мере один пик приблизительно при 10,5 градусах 2θ .

19. Кристаллическая форма по п. 17 или п. 18, которая имеет ПРД, включающую пики приблизительно при 10,5, 7,4 и 12,4 градусах 2θ .

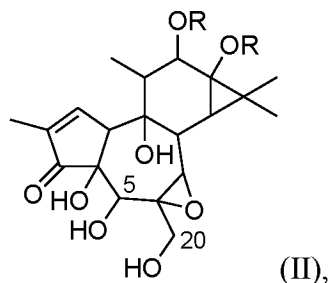
20. Кристаллическая форма по любому из пп. 17-19, которая имеет ПРД, включающую пики приблизительно при 10,5, 7,4, 12,4, 6,2, 9,9 и 15,3 градусах 2θ .

21. Кристаллическая форма по любому из пп. 17-21, которая имеет ПРД, включающую пики приблизительно при 6,2, 7,4, 8,9, 9,9, 10,5, 12,4, 15,3, 18,6, 20,2, 21,1, 22,4, 22,9, 26,0, 27,0, 27,3 и 33,7 градусах 2θ .




22. Кристаллическая форма по любому из пп. 1-21, где соединение формулы (I) или формулы (Ia) находится в по существу чистой форме.

23. Способ получения кристаллической формы соединения формулы (I), где способ включает следующие этапы:

i) предоставление смеси, включающей одно или более соединений формулы (II):



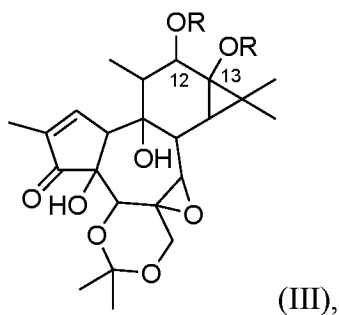
где каждый R независимо выбран из H и $-C(O)R_1$, где если только одно соединение формулы (II) присутствует в композиции, то по меньшей мере одна группа R не представляет собой водород; и

R_1 выбран из C_1 - C_{20} алкила, C_2 - C_{20} алкенила, C_2 - C_{20} алкинила, циклоалкила, арила, C_{1-10} алкилциклоалкила, C_{2-10} алкенилциклоалкила, C_{2-10} алкинилциклоалкила, C_{1-10} алкиларила, C_{2-10} алкениларила, C_{2-10} алкиниларила, C_{1-10} алкил $C(O)R_2$, C_{2-10} алкенил $C(O)R_2$, C_{2-10} алкинил $C(O)R_2$, C_{1-10} алкил $CH(OR_2)(OR_2)$, $C(O)C_{2-10}$ алкенил $CH(OR_2)(OR_2)$, C_{2-10} алкинил $CH(OR_2)(OR_2)$, C_{1-10} алкил SR_2 , C_{2-10} алкенил SR_2 , C_{2-10} алкинил SR_2 , C_{1-10} алкил $C(O)OR_2$, C_{2-10} алкенил $C(O)OR_2$, C_{2-10} алкинил $C(O)OR_2$, C_{1-10} алкил $C(O)SR_2$, C_{2-10} алкенил $C(O)SR_2$, C_{2-10} алкинил $C(O)SR_2$, $-C_{1-10}$ алкил—— R_2 , $-C_{2-10}$ алкенил—— R_2 или $-C_{2-10}$ алкинил—— R_2 ;

R_2 представляет собой водород, $-C_{1-10}$ алкил, $-C_{2-10}$ алкенил, $-C_{2-10}$ алкинил, циклоалкил или арил,

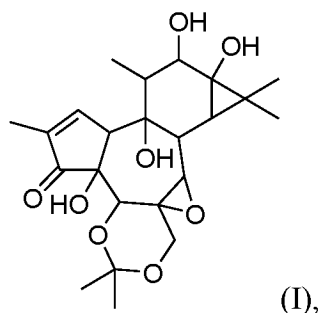
где каждая алкильная, алкенильная, алкинильная, циклоалкильная или арильная группа возможно имеет заместители;

ii) образование 5,20-ацетонида формулы (III):



посредством обработки соединения формулы (II) 2,2-диметоксипропаном и слабокислотным катализатором;

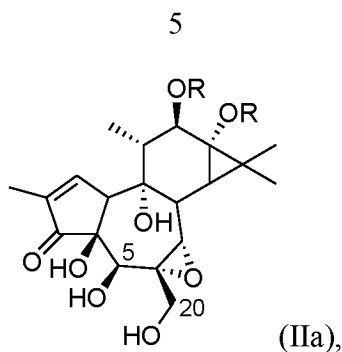
iii) деэтерификация по C12 и C13 сложных эфиров формулы (III), с образованием соединения формулы (I):



посредством обработки соединения формулы (III) основанием; и

iv) кристаллизация соединения формулы (I).

24. Способ по п. 23, где соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (IIa):



где каждый R независимо определен как в п. 23.

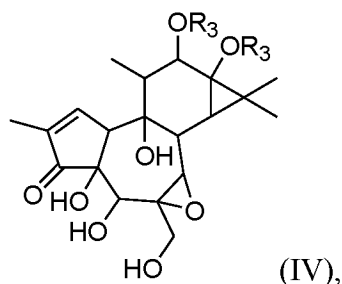
25. Способ по п. 24, в котором стереохимию сохраняют с получением соединения формулы (Ia).

26. Способ по любому из пп. 23-25, где соединение формулы (I) или формулы (Ia) кристаллизуют из растворителя метанола с получением метанольного сольвата.

27. Способ по любому из пп. 23-25, где соединение формулы (I) или формулы (Ia) кристаллизуют из ацетонитрила с получением безводной кристаллической формы.




28. Способ по любому из пп. 23-27, дополнительно включающий этерификацию одной или обеих C12 и C13 гидроксигрупп соединения формулы (I) или соединения формулы (Ia) по реакции с активированной карбоновой кислотой.

29. Способ по п. 28, дополнительно включающий этап удаления 5,20-ацетонидной группы в окислительных условиях с образованием соединения формулы (IV):



в котором каждый R₃ независимо выбран из H и -C(O)R₁, и

R₁ выбран из C₁-C₂₀алкила, C₂-C₂₀алкенила, C₂-C₂₀алкинила, циклоалкила, арила, C₁₋₁₀алкилциклоалкила; C₂₋₁₀алкенилциклоалкила, C₂₋₁₀алкинилциклоалкила, C₁₋₁₀алкиларила, C₂₋₁₀алкениларила, C₂₋₁₀алкиниларила, C₁₋₁₀алкилC(O)R₂, C₂₋₁₀алкенилC(O)R₂, C₂₋₁₀алкинилC(O)R₂, C₁₋₁₀алкилCH(OR₂)(OR₂), C(O)C₂₋₁₀алкенилCH(OR₂)(OR₂), C₂₋₁₀алкинилCH(OR₂)(OR₂), C₁₋₁₀алкилSR₂, C₂₋₁₀алкенилSR₂, C₂₋

$_{10}$ алкинилSR₂, C₁₋₁₀алкилC(O)OR₂, C₂₋₁₀алкенилC(O)OR₂, C₂₋₁₀алкинилC(O)OR₂, C₁₋₁₀алкилC(O)SR₂, C₂₋₁₀алкенилC(O)SR₂, C₂₋₁₀алкинилC(O)SR₂, -C₁₋₁₀алкил—R₂, -C₂₋₁₀алкенил—R₂ или -C₂₋₁₀алкинил—R₂;

R₂ представляет собой водород, -C₁₋₁₀алкил, -C₂₋₁₀алкенил, -C₂₋₁₀алкинил, циклоалкил или арил,

где каждая алкильная, алкенильная, алкинильная, циклоалкильная или арильная группа возможно имеет заместители;

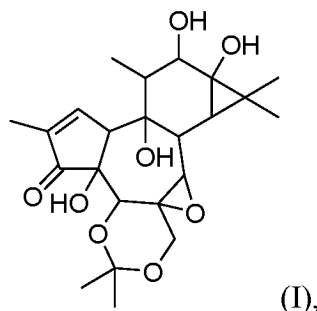
или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли.

30. 12-Тиглоил-13-(2-метилбутаноил)-6,7-эпокси-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-он, полученный способом по п. 23.

31. 12,13-Дигексаноил-6,7-эпокси-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-он, полученный способом по п. 23.

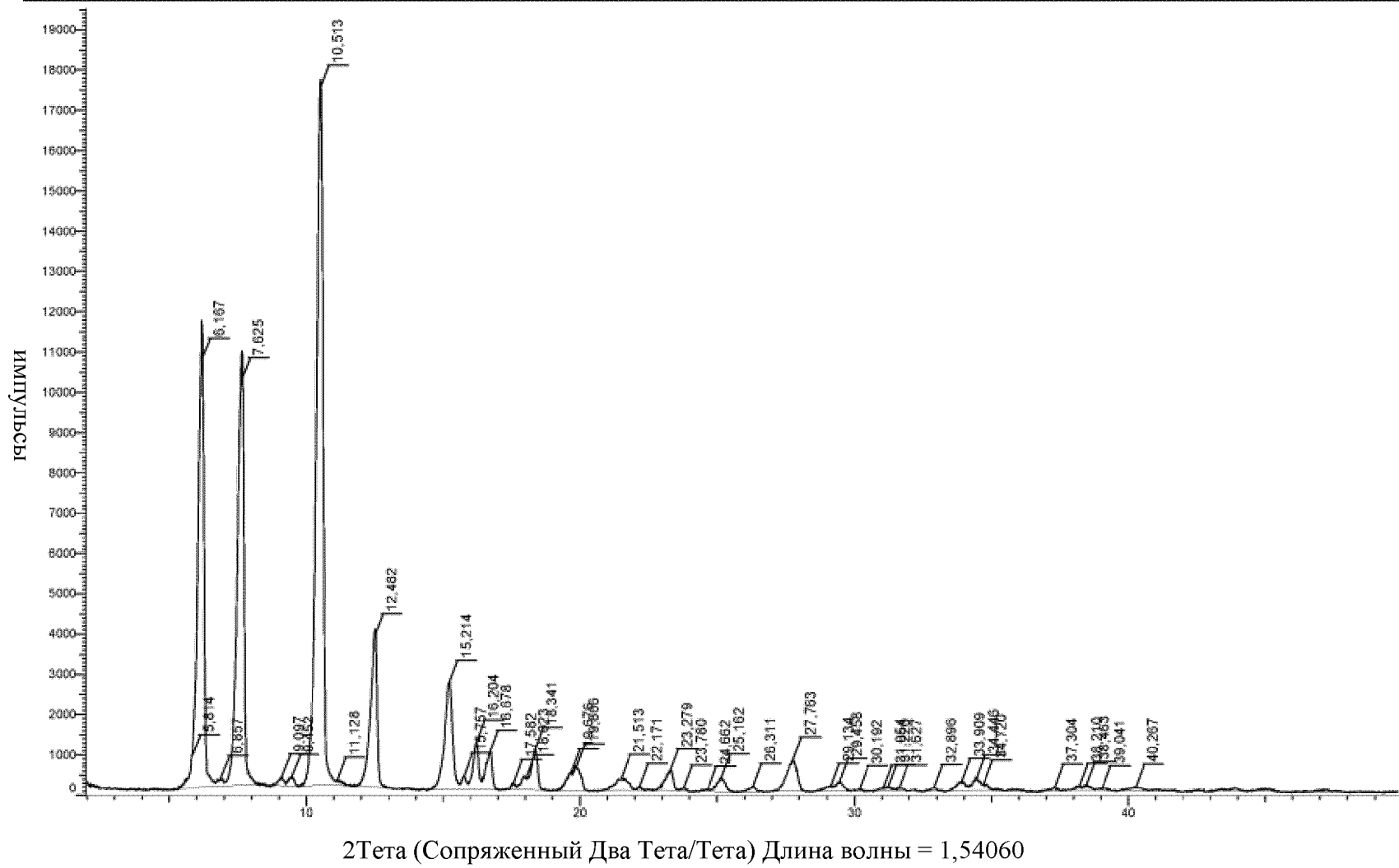
32. 12-Тиглоил-13-(2-метилбутаноил)-6,7-эпокси-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-он или 12,13-дигексаноил-6,7-эпокси-4,5,9,12,13,20-гексагидрокси-1-тиглияен-3-он в по существу чистой форме.

33. Способ получения кристаллической формы соединения формулы (I):

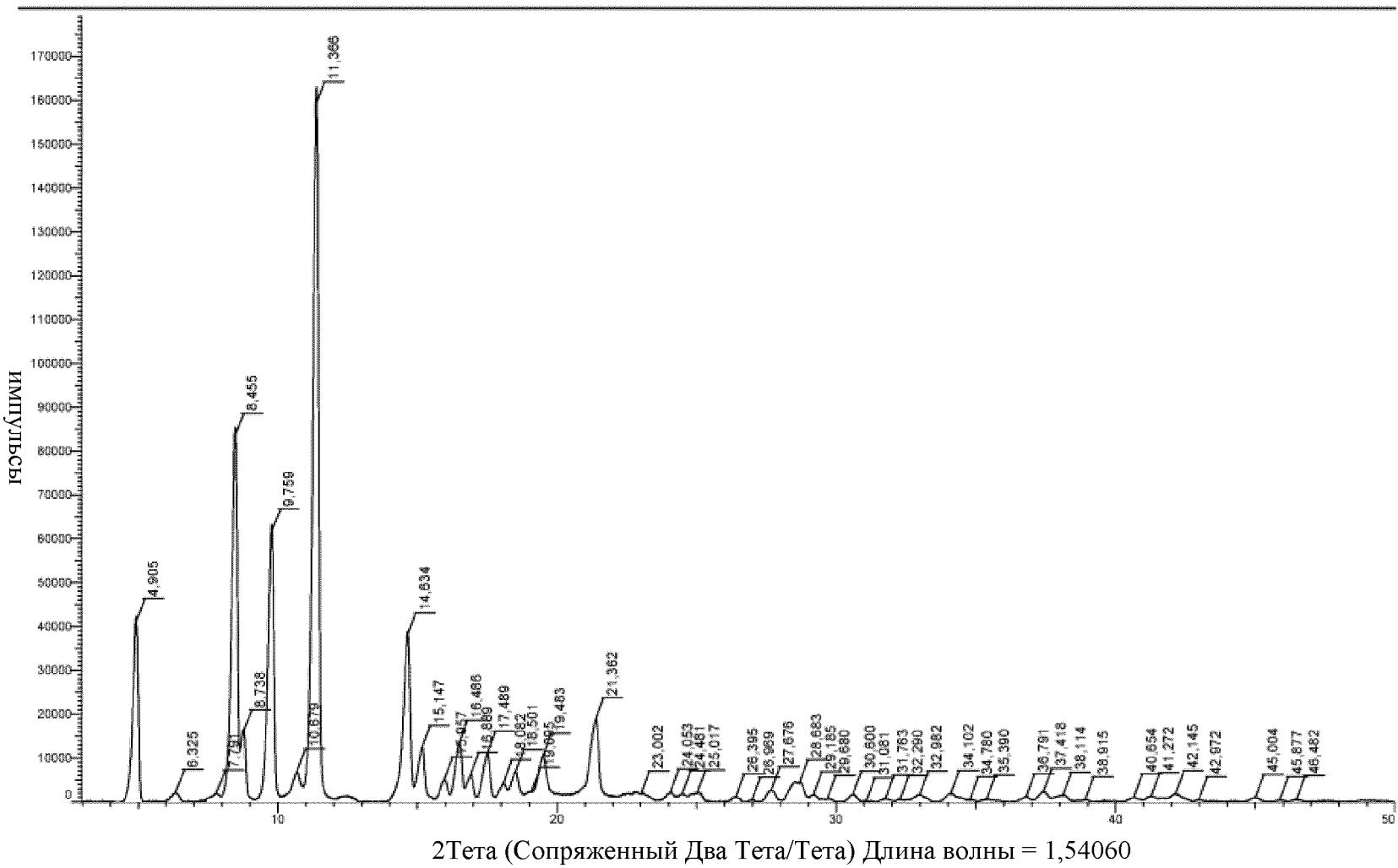


где способ включает кристаллизацию соединения формулы (I) из растворителя ацетонитрила или метанола.

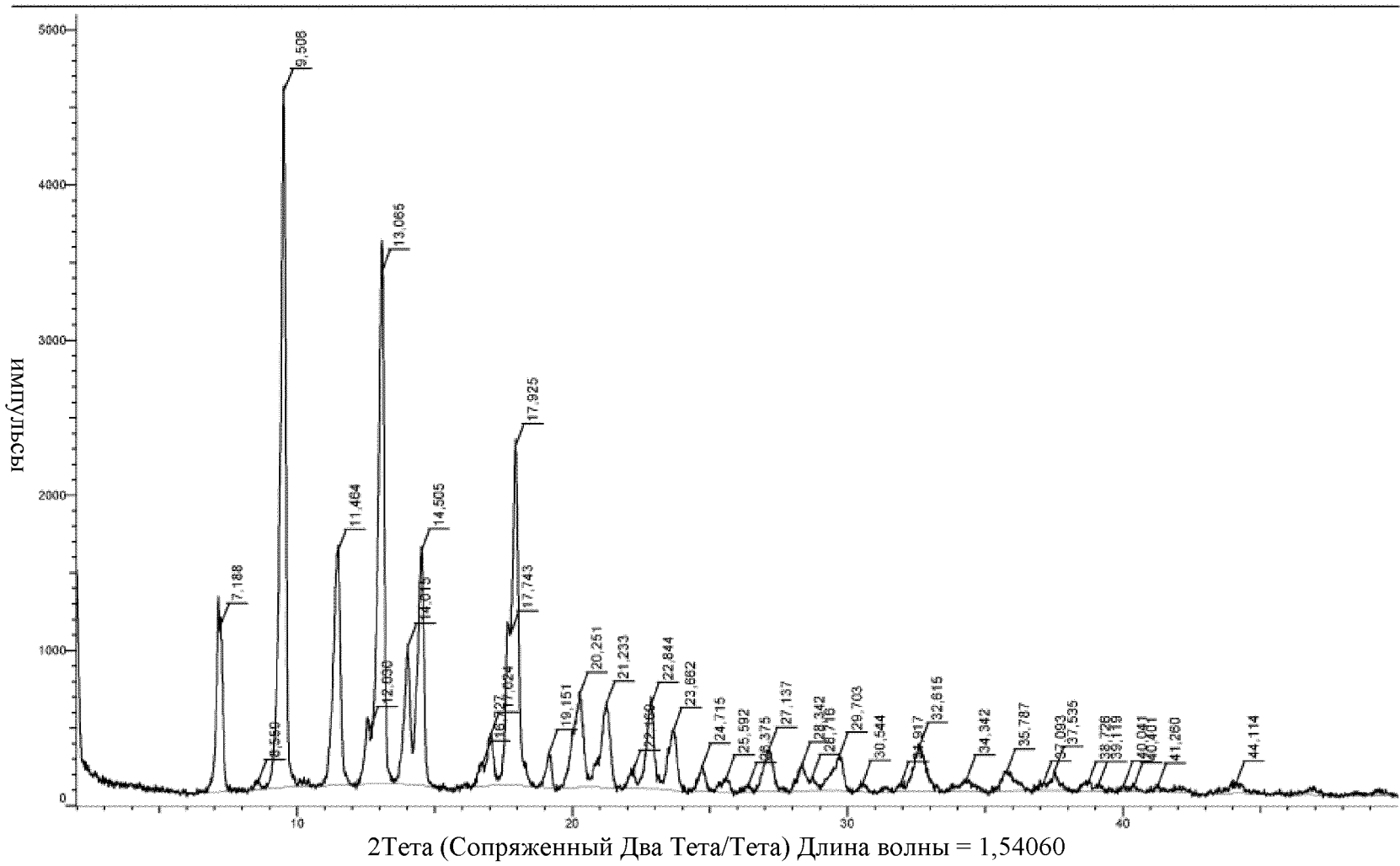
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

