

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202193087 (13) A2

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.31

(51) Int. Cl. A61K 38/17 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.12.09

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФЫ МОЛНУПИРАВИРА

(31) 202041053898

(32) 2020.12.10

(33) IN

(71) Заявитель:
ОПТИМУС ДРАГС (П) ЛТД (IN)

(72) Изобретатель:
Деси Редди Шринивас Редди, Пекети
Субба Редди (IN)

(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(57) В настоящем изобретении предусмотрены кристаллическая и аморфная формы молнупиравира и способы получения кристаллической формы и аморфной формы молнупиравира.

202193087

A2

A2

202193087

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФЫ МОЛНУПИРАВИРА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

В настоящем изобретении предусмотрены кристаллическая и аморфная формы молнупиравира и способы получения кристаллической формы и аморфной формы молнупиравира.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

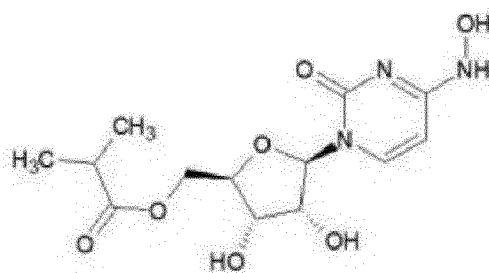
Молнупиравир (коды разработки МК-4482 и EIDD-2801) представляет собой экспериментальное противовирусное лекарственное средство, которое является активным при пероральном применении (можно принимать перорально) и был разработан для лечения гриппа. Он представляет собой пролекарство на основе синтетического нуклеозидного производного N4-гидроксицитидина и проявляет свое противовирусное действие посредством введения ошибок копирования во время репликации вирусной РНК. Также была продемонстрирована активность в отношении коронавирусов, включая SARS, MERS и SARS-CoV-2.

Лекарственное средство было разработано в университете Эмори университетской фармацевтической компанией Drug Innovation Ventures at Emory (DRIVE). Затем его приобрела компания Ridgeback Biotherapeutics из Майами, которая позже стала партнером Merck & Co. для дальнейшей разработки лекарственного средства.

После того, как в марте 2020 года было обнаружено, что он является активным в отношении SARS-CoV-2, молнупиравир был протестирован в предварительном исследовании на людях на предмет «Безопасность, переносимость и фармакокинетика» на здоровых добровольцах в Великобритании и США. В июне 2020 года Ridgeback Biotherapeutics объявила, что переходит к II фазе испытаний для проверки

эффективности лекарственного средства в качестве средства лечения COVID-19. Два испытания с небольшим числом госпитализированных и не госпитализированных пациентов в США и Великобритании проводились в июле. В конце июля 2020 года, и еще не обнаружив никаких медицинских данных, Merck, которая сотрудничала с Ridgeback Biotherapeutics при разработке лекарственного средства, объявила о своем намерении перевести молнупиравир на позднюю стадию испытаний, начиная с сентября 2020 года. 19 октября 2020 года компания Merck начала одногодичное исследование стадии 2/3, ориентированное на госпитализированных пациентов.

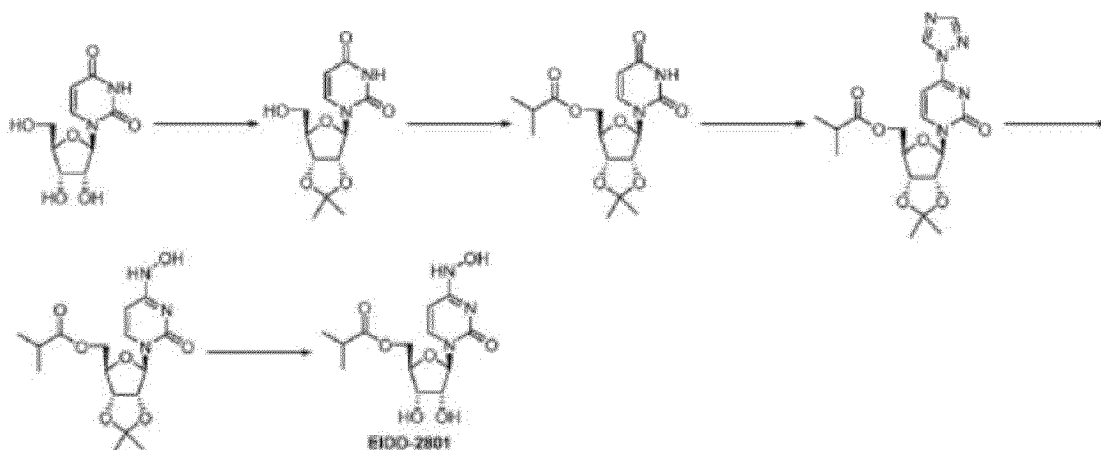
В публикации согласно РСТ № WO2019113462 и в данном документе оно идентифицировано как соединение молнупиравир. Соединение молнупиравир представлено структурой:



Молнупиравир (формула I)

В публикации согласно РСТ № WO2019113462 раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и молнупиравир.

Дополнительно в WO 2019113462 раскрыт синтез молнупиравира, который представляет собой следующую схему:



Кристаллическая форма молнупиравира и аморфная форма молнупиравира нигде не известны.

Дополнительная работа по разработке молнупиравира селективного действия привела к неожиданному открытию того, что определенные кристаллические и аморфные формы данного соединения демонстрируют лучшую стабильность.

Однако публикации, в которых раскрыты кристаллическая и аморфная формы молнупиравира, отсутствуют. По этой причине авторы настоящего изобретения разработали способ получения кристаллической и аморфной формы молнупиравира. Кристаллическая и аморфная формы молнупиравира по настоящему изобретению могут быть исключительно стабильными и, следовательно, могут иметь превосходный фармакологический эффект, что делает их пригодными в качестве активного ингредиента для предупреждения или лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из коронавирусного заболевания (COVID-19) и заболевания, вызванного не вирусами.

ЦЕЛИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. В настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма молнупиравира.

2. В настоящем изобретении предусмотрена аморфная форма молнупиравира.

3. В настоящем изобретении предусмотрен способ получения кристаллической формы молнупиравира.

4. В настоящем изобретении предусмотрен способ получения аморфной формы молнупиравира.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предусмотрены кристаллическая и аморфная формы молнупиравира и способы получения кристаллической формы и аморфной формы молнупиравира.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена кристаллическая форма молнупиравира.

Во втором варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена аморфная форма молнупиравира.

В третьем варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ получения чистой кристаллической формы молнупиравира, который включает стадии, на которых:

- a) растворяют молнупиравир в растворителе при 50-85°C,
- b) необязательно обрабатывают указанный выше раствор со стадии a) углеродом,
- c) необязательно добавляют второй растворитель к раствору, полученному на стадии a) или b),
- d) охлаждают смесь до 25-30°C и
- e) фильтруют осажденное твердое вещество с получением чистой кристаллической формы молнупиравира.

В четвертом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ получения чистой аморфной формы молнупиравира, который включает стадии, на которых:

- a) растворяют молнупиравир в растворителе при 50-80°C,
- b) необязательно обрабатывают указанный выше раствор со стадии a) углеродом,
- c) необязательно добавляют второй растворитель к раствору, полученному на стадии a) или b),
- d) отгоняют растворитель из раствора, полученного на стадии a) или b), и
- e) выделяют чистую аморфную форму молнупиравира.

В настоящем изобретении также предусмотрена аморфная форма, полученная методиками высушивания распылением или лиофилизации.

В пятом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество кристаллической формы и аморфной формы молнупиравира.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы молнупиравира, полученная на дифрактометре Bruker™ D8 с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,54060 \text{ \AA}$).

На фиг. 2 показана термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы молнупиравира, полученная на приборе Perkin Elmer Diamond DSC с алюминиевым тиглем (Perkin Elmer, тип BO14-3018); скорость нагрева от 50° до 300° при 5° C/мин.

На фиг. 3 показан спектр FT-IR кристаллической формы молнупиравира.

На фиг. 4 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма аморфной формы молнупиравира.

На фиг. 5 показан график профиля растворения капсул молнупиравира.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предусмотрены кристаллическая и аморфная формы молнупиравира и способы получения кристаллической формы и аморфной формы молнупиравира.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена кристаллическая форма молнупиравира.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма молнупиравира характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD), содержащей дифракционные пики при $3,3^\circ$, $6,6^\circ$, $17,0^\circ$, $17,3^\circ$, $18,1^\circ$, $20,3^\circ$, $20,6^\circ$, $21,3^\circ$, $21,4^\circ$ и $28,1^\circ$ ($2\theta \pm 0,2^\circ$).

Согласно одному варианту настоящего изобретения кристаллическая форма молнупиравира характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD), содержащей пики дифракции при $3,26^\circ$, $6,52^\circ$, $16,99^\circ$, $17,22^\circ$, $18,04^\circ$, $20,30^\circ$, $20,59^\circ$, $21,21^\circ$, $21,36^\circ$ и $28,03^\circ$ ($2\theta \pm 0,2^\circ$).

Согласно одному варианту настоящего изобретения в дополнение к дифракционным пикам XRPD при $3,3^\circ$, $6,6^\circ$, $17,0^\circ$, $17,3^\circ$, $18,1^\circ$, $20,3^\circ$, $20,6^\circ$, $21,3^\circ$, $21,4^\circ$ и $28,1^\circ$ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) кристаллическая форма молнупиравира может характеризоваться дифрактограммой XRPD, содержащей один или более дифракционных пиков, выбранных из группы, состоящей из $13,1^\circ$, $16,4^\circ$, $19,5^\circ$, $19,9^\circ$, $23,4^\circ$, $28,4^\circ$, $28,9^\circ$, $30,2^\circ$, $31,6^\circ$ и $34,0^\circ$ ($2\theta \pm 0,2^\circ$).

Согласно одному варианту настоящего изобретения в дополнение к дифракционным пикам XRPD при $3,26^\circ$, $6,52^\circ$, $16,99^\circ$, $17,22^\circ$, $18,04^\circ$,

20,30°, 20,59°, 21,21°, 21,36° и 28,03° ($2\theta \pm 0,2^\circ$) кристаллическая форма молнупиравира может характеризоваться дифрактограммой XRPD, содержащей один или более дифракционных пиков, выбранных из группы, состоящей из 13,06°, 16,35°, 19,41°, 19,87°, 23,33°, 28,40°, 28,90°, 30,11°, 31,58° и 33,91° ($2\theta \pm 0,2^\circ$).

Согласно одному варианту настоящего изобретения кристаллическая форма молнупиравира может характеризоваться дифрактограммой XRPD, содержащей дифракционные пики при 3,26°, 6,52°, 13,06°, 16,35°, 16,99°, 17,22°, 18,04°, 19,41°, 19,87°, 20,30°, 20,59°, 21,21°, 21,36°, 23,33°, 28,03°, 28,40°, 28,90°, 30,11°, 31,58° и 33,91° ($2\theta \pm 0,2^\circ$), как описано в таблице 1 ниже.

[Таблица 1]

Кристаллическая форма молнупиравира	
2-тета (°)	Интенсивность, %
3,26	100
6,52	2,52
13,06	0,61
16,35	0,65
16,99	3,85
17,22	3,07
18,04	1,53
19,41	0,99
19,87	0,73
20,30	1,19
20,59	1,47
21,21	2,89
21,36	2,30
23,33	0,50
28,03	2,07
28,40	0,97
28,90	0,67
30,11	0,53
31,58	0,52
33,91	0,51

Согласно одному варианту настоящего изобретения кристаллическая форма молнупиравира может характеризоваться дифрактограммой XRPD, показанной на фигуре 1.

Согласно одному варианту настоящего изобретения дифрактограмму XRPD можно измерить с применением излучения Cu-K_α или Cu-K_β , более конкретно излучения Cu-K_α , еще более конкретно излучения $\text{Cu-K}_{\alpha 1}$, $\text{Cu-K}_{\alpha 2}$, Cu-K_β или $\text{Cu-K}_{\alpha 1}$ и $\text{Cu-K}_{\alpha 2}$. Например, дифрактограмму XRPD можно измерить с применением излучения Cu-K_α .

Согласно одному варианту настоящего изобретения график дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллического молнупиравира может характеризоваться эндотермическим пиком при примерно $156\text{--}166^\circ\text{C}$ при скорости нагрева $5,00^\circ\text{C}/\text{мин}$.

Согласно одному варианту настоящего изобретения график дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллического молнупиравира может быть таким же, как на фигуре 2.

Согласно одному варианту настоящего изобретения спектр FT-IR кристаллической формы молнупиравира может быть таким же, как на фигуре 3.

Согласно одному варианту настоящего изобретения распределение частиц по размеру кристаллической формы молнупиравира может характеризоваться $D_{10} \leq 10\text{ мкм}$, $D_{50} \leq 200\text{ мкм}$ и $D_{90} \leq 300\text{ мкм}$, при этом размер частиц кристаллической формы молнупиравира может быть очень небольшим. Кристаллическую форму можно непосредственно использовать для составления без дополнительной обработки, такой как измельчение.

Кристаллическая форма молнупиравира по настоящему изобретению может характеризоваться низкой гигроскопичностью, может быть стабильной в условиях ускоренного испытания и в условиях длительного хранения и может стабильно сохраняться без изменения содержания в течение длительного времени. Соответственно, кристаллическую форму молнупиравира по настоящему изобретению можно получить в виде

неочищенного материала, который имеет высокую чистоту, и может сохранять высокую чистоту и свою кристаллическую форму в течение длительного времени, даже при хранении в течение длительных периодов времени.

Кроме того, кристаллическую форму молнупиравира по настоящему изобретению можно получить с высокой чистотой и выходом, и поэтому она может быть легко применимой для массового производства и коммерческих целей.

Кристаллическая форма молнупиравира по настоящему изобретению может быть исключительно стабильной и, следовательно, может иметь превосходный фармакологический эффект, что делает ее пригодной в качестве активного ингредиента для предупреждения или лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из коронавирусного заболевания (COVID-19) и заболевания, вызванного не вирусами.

Кристаллическую форму молнупиравира можно составлять в форму, выбранную из группы, состоящей из порошка, гранулы, таблетки, капсулы, суспензии, эмульсии, сиропа, аэрозоля, мази, крема, суппозитория, глазных капель и инъекции, в соответствии с обычными способами составления, известными специалистам в данной области техники.

Во втором варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена аморфная форма молнупиравира.

Согласно одному варианту настоящего изобретения аморфная форма молнупиравира может характеризоваться дифрактограммой XRPD, показанной на фигуре 4.

Аморфная форма молнупиравира по настоящему изобретению может характеризоваться низкой гигроскопичностью, может быть стабильной в условиях ускоренного испытания и в условиях длительного хранения и

может стабильно сохраняться без изменения содержания в течение длительного времени. Соответственно, аморфную форму молнупиравира по настоящему изобретению можно получить в виде неочищенного материала, который имеет высокую чистоту, и может сохранять высокую чистоту и свою аморфную форму в течение длительного времени, даже при хранении в течение длительных периодов времени.

Кроме того, аморфную форму молнупиравира по настоящему изобретению можно получить с высокой чистотой и выходом, и поэтому она может быть легко применимой для массового производства и коммерческих целей.

Аморфная форма молнупиравира по настоящему изобретению может быть исключительно стабильной и, следовательно, может иметь превосходный фармакологический эффект, что делает ее пригодной в качестве активного ингредиента для предупреждения или лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из коронавирусного заболевания (COVID-19) и заболевания, вызванного не вирусами.

Аморфную форму молнупиравира можно составлять в форму, выбранную из группы, состоящей из порошка, гранулы, таблетки, капсулы, суспензии, эмульсии, сиропа, аэрозоля, мази, крема, суппозитория, глазных капель и инъекций в соответствии с обычными способами составления, известными специалистам в данной области техники.

В третьем варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ получения чистой кристаллической формы молнупиравира, который включает стадии, на которых:

- a) растворяют молнупиравир в растворителе при 50-85°C,
- b) необязательно обрабатывают указанный выше раствор со стадии a) углеродом,

с) необязательно добавляют второй растворитель к раствору, полученному на стадии а) или б),

д) охлаждают смесь до 25-30°C и

е) фильтруют осажденное твердое вещество с получением чистой кристаллической формы молнупиравира.

Согласно одному варианту настоящего изобретения предусмотрен способ очистки для получения кристаллической формы молнупиравира, который включает стадии, на которых растворяют неочищенное соединение молнупиравир в растворителе при 50-85°C и перемешивают в течение 10-40 мин. с получением прозрачного раствора, необязательно дополнительно загружают активированный уголь и перемешивают в течение 5-10 мин. при подходящей температуре. Фильтруют массу, промывают растворителем, нагревают реакционную массу при 60-90°C и перемешивают в течение 10-45 мин. с получением прозрачного раствора. Реакционную массу охлаждают до 20-30°C и перемешивают в течение 10 мин. - 2 часов с получением твердого вещества. Полученную профильтрованную массу промывают растворителем и влажный материал высушивают при 45-80°C в течение 6-8 часов с получением чистой кристаллической формы молнупиравира.

Термин «чистое» относится к соединению, полученному согласно настоящему изобретению, которое характеризуется чистотой > 98% согласно данным HPLC, предпочтительно > 99% согласно данным HPLC, более предпочтительно 99,5% согласно данным HPLC и характеризуется хиральной чистотой > 99% согласно данным HPLC, предпочтительно > 99,5% согласно данным HPLC и более предпочтительно > 99,81% согласно данным HPLC.

Согласно одному варианту настоящего изобретения растворитель на стадии а) выбран из спиртовых растворителей, сложноэфирных

растворителей, галогенированных углеводородных растворителей или их смесей; подходящая температура составляет от 25°C до температуры образования флегмы применяемого растворителя;

второй растворитель на стадии с) представляет собой эфирный растворитель, углеводородные растворители;

температура на стадии d) составляет от -5°C до 30°C;

где на стадии а) растворитель выбран из спиртов, таких как метанол, этанол, пропанол, бутанол, н-пропиловый спирт, изопропиловый спирт и трет-бутиловый спирт; сложных эфиров, таких как этилацетат, метилацетат, бутилацетат, изопропилацетат, метоксиэтилацетат; галогенированных углеводородов, таких как хлороформ, дихлорметан, или воды и/или их смеси;

где на стадии с) растворитель выбран из простых эфиров, таких как метил-трет-бутиловый эфир, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан; углеводородных растворителей, таких как гексан, толуол, ксилол, или воды.

В четвертом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ получения чистой аморфной формы молнупиравира, который включает стадии, на которых:

- а) растворяют молнупиравир в растворителе при 50-80°C,
- б) необязательно обрабатывают указанный выше раствор со стадии а) углеродом,
- с) необязательно добавляют второй растворитель к раствору, полученному на стадии а) или б),
- д) отгоняют растворитель из раствора, полученного на стадии а) или б), и
- е) выделяют чистую аморфную форму молнупиравира.

Согласно одному варианту настоящего изобретения предусмотрен способ очистки для получения аморфной формы молнупиравира, который включает стадии, на которых растворяют неочищенное соединение молнупиравир в растворителе при 50-80°C и полностью отгоняют до осаждения твердого вещества, добавляют растворитель и охлаждают при комнатной температуре в течение 3-5 часов. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали растворителем и высушивали при 45-60°C в течение 10-20 часов с получением чистой аморфной формы молнупиравира.

Термин «чистое» относится к соединению, полученному согласно настоящему изобретению, которое характеризуется чистотой > 98% согласно данным HPLC, предпочтительно > 99% согласно данным HPLC, более предпочтительно 99,5% согласно данным HPLC и характеризуется хиральной чистотой > 99% согласно данным HPLC, предпочтительно > 99,5% согласно данным HPLC и более предпочтительно > 99,75% согласно данным HPLC.

Согласно одному варианту настоящего изобретения растворитель на стадии а) выбран из спиртовых растворителей, сложноэфирных растворителей, галогенированных углеводородных растворителей или их смесей; подходящая температура составляет от 25°C до температуры образования флегмы применяемого растворителя;

второй растворитель на стадии с) представляет собой эфирный растворитель, углеводородные растворители;

где на стадии а) растворитель выбран из спиртов, таких как метанол, этанол, пропанол, бутанол, н-пропиловый спирт, изопропиловый спирт и трет-бутиловый спирт; сложных эфиров, таких как этилацетат, метилацетат, бутилацетат, изопропилацетат, метоксиэтилацетат; галогенированных углеводородов, таких как хлороформ, дихлорметан, или воды и/или их смеси,

где на стадии с) растворитель выбран из простых эфиров, таких как метил-трет-бутиловый эфир, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, углеводородных растворителей, таких как гексан, толуол, ксилол, или воды.

В настоящем изобретении также предусмотрена аморфная форма, полученная методиками высушивания распылением или лиофилизации.

В пятом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество кристаллической формы и аморфной формы молнупиравира.

Авторы настоящего изобретения провели 28-дневное исследование токсичности при пероральном применении молнупиравира с повторной дозой у крыс линии Wistar и белых кроликов породы New Zealand.

Исследования растворения in vitro

Исследование растворения тестируемого продукта в виде капсул с 200 мг, 400 мг 800 мг молнупиравира выполняли для того, чтобы определить % растворения в высвобождаемых средах для растворения. Среда для растворения, используемая для теста, представляет собой 900 мл 0,1 н. HCl при перемешивании 50 об./мин. с помощью лопасти.

Биологические исследования

Оценивали введение однократной и многократных доз молнупиравира в данном первом исследовании с участием человека, фазе 1, 20 рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом с участием здоровых добровольцев, которое включало 21 оценку влияния приема пищи на фармакокинетику. Соответствующие критериям участия субъекты были рандомизированы в соотношении 3:1 либо на получение исследуемого лекарственного средства, либо на получение плацебо в частях исследования с однократной и многократной возрастающей дозой.

Каждая когорта включала 8 субъектов с однократными дозами для перорального введения от 50 до 1600 мг, вводимыми в части с однократной возрастающей дозой и дважды в день (BID), 107 дозами от 50 до 800 мг, вводимыми в течение 5,5 дня в части с многократной возрастающей дозой. За субъектами наблюдали в течение 14 дней после завершения введения доз для оценки безопасности, переносимости и фармакокинетики. Субъекты в оценке влияния приема пищи были рандомизированы в соотношении 1:1 на получение либо 200 мг молнупиравира после приема пищи, и затем 200 мг молнупиравира натощак, либо наоборот, с 14-дневным периодом вымывания между дозами. Состав в виде капсулы использовался во всех частях исследования, за исключением однократных возрастающих доз ≤ 800 мг, когда применялся состав в виде раствора для перорального применения.

В день 1 при оценке с использованием степенной модели средние значения $C_{\max}$ и $AUC_{\inf}$ увеличивались примерно пропорционально дозе. Однако верхняя граница 90% доверительного интервала для $C_{\max}$ была немного ниже единицы, и нижняя граница 90% доверительного интервала для $AUC_{\inf}$ была немного выше единицы (таблица 7). В день 6 среднее значение $C_{\max}$ увеличивалось пропорционально дозе, при этом 90% доверительный интервал включал единицу. Аналогично, среднее значение AUC_t увеличивалось примерно пропорционально дозе; однако нижняя граница 90% доверительного интервала была немного выше единицы.

Профили растворения

Таблица 1

Моменты времени (в мин.)	% высвобождения лекарственного средства на основе молнупиравира		
	200 мг	400 мг	800 мг
5	85	86	84
10	97	90	95
15	97	93	97
20	102	97	99
30	103	97	101
45	102	97	101

Подробности осуществления способа по настоящему изобретению представлены в приведенных ниже примерах, которые представлены только в качестве иллюстрации и, следовательно, не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего изобретения.

Примеры

Способ получения молнупиравира

Пример 01

Загружали этилацетат (100 мл), 2',3'-О-(1-метилэтилиден)-4-оксим-5'-(2-метилпропаноат)уридин (10,0 г) и очищенную воду (1,0 мл) в RBF с последующим добавлением хлористоводородной кислоты (2,70 г) при 25-30°C и обеспечивали перемешивание при 50-55°C в течение 2-3 часов. После завершения реакции реакционную массу охлаждали до 25-30°C, регулировали ее pH до 7,5-8,5 с помощью 10% раствора карбоната натрия (50,0 мл) и перемешивали в течение 15-20 мин. для разделения двух слоев. Полученный слой на основе этилацетата промывали 30% раствором хлорида натрия и водой (20 мл), полученный слой на основе этилацетата концентрировали в вакууме с получением неочищенного молнупиравира.

Кристаллический молнупиравир

Пример 02

Неочищенный молнупиравир (10 г) растворяли в этилацетате (50 мл), добавляли активированный уголь (2,0%) и перемешивали в течение 10-15 мин. при комнатной температуре и фильтровали массу через слой NuFlo. Промывали слой NuFlo этилацетатом (1,0 объема). Помещали всю профильтрованную массу в колбу. Слой на основе этилацетата концентрировали при температуре ниже 60°C и пониженном давлении и массу дегазировали при той же температуре в вакууме. Загружали этилацетат (5,0 объема) в массу и перемешивали массу в течение 10-15 мин. при 55-60°C. Охлаждали массу до комнатной температуры и перемешивали в течение 60-120 мин. Фильтровали материал и промывали материал этилацетатом (1,0 объема). Материал высушивали с отсасыванием в течение 15-20 мин. Высушивали материал при 60-65°C в течение 8-10 часов с получением чистого материала.

Выход: 93% (7,5 г)

Чистота: 99,9%

Пример 03

Помещали очищенную воду (20,0 мл) и неочищенный молнупиравир (10,0 г) в RBF. Повышали температуру массы до 60-65°C и перемешивали массу в течение 10-15 мин. до полного растворения материала. Охлаждали массу до температуры 25-30°C и перемешивали в течение 45-60 мин. Дополнительно охлаждали массу до температуры 0-5°C и перемешивали массу в течение 20-30 мин. Фильтровали материал и промывали материал охлажденной очищенной водой (2,5 мл). Материал высушивали с отсасыванием в течение 15-20 мин. Высушивали материал при 60-65°C в течение 8-10 часов с получением чистого материала.

Выход: 90% (9 г)

Чистота: 99,93%

Пример 04

Суспендировали неочищенный, влажный молнупиравир (91,0 г) в изопропиловом спирте (600 мл) в колбе при 70-80°C и перемешивали в течение 10-15 мин. с получением раствора, дополнительно добавляли активированный уголь (5,0 г) и перемешивали в течение 10 мин. при той же температуре. Фильтровали массу через слой Nyflo, промывали изопропиловым спиртом (100 мл) и загружали в колбу очищенную воду (14 мл). Полученный фильтрат перемешивали при 70-80°C в течение 10 мин. с растворением материала, охлаждали массу до 25-30°C и перемешивали в течение 45-60 мин. Фильтровали полученный материал, промывали изопропиловым спиртом (25 мл) и высушивали материал при 60-65°C в течение 8 часов с получением чистого молнупиравира.

Выход: 79,21% (70,5 г)

Чистота: 99,81%

Пример 05

Суспендировали неочищенный молнупиравир (91,0 г) в изопропиловом спирте (600 мл) и перемешивали реакционную массу при 70-80°C в течение 10-15 мин. с растворением материала с последующим добавлением активированного угля (5,0 г) и перемешивали в течение 10 мин. при той же температуре. Фильтровали полученную массу через слой Nyflo и промывали изопропиловым спиртом (100 мл). Концентрировали полученный фильтрат при пониженном давлении при температуре ниже 60°C, дополнительно добавляли к массе этилацетат (200 мл), перемешивали массу в течение 10-15 минут при 60-65°C и обеспечивали охлаждение до 25-30°C. Полученную массу перемешивали в течение 45-60 мин. с получением материала, который фильтровали, промывали этилацетатом (25 мл) и высушивали при 60-65°C с получением чистого молнупиравира.

Выход: 76,63% (68,2 г)

Чистота: 99,75%.

Пример 06

Добавляли неочищенный молнупиравир (91,0 г) к изопропиловому спирту (600 мл), перемешивали массу при 70-80°C в течение 10-15 мин с растворением материала. Загружали активированный уголь (5,0 г) и перемешивали в течение 10 мин. при той же температуре. Фильтровали массу через слой NuFlo и промывали изопропиловым спиртом (100 мл). Концентрировали реакционную массу при пониженном давлении ниже 60°C, дополнительно добавляли очищенную воду (200 мл) к массе и перемешивали массу в течение 10-15 мин. при 60-65°C. Массу охлаждали до 25-30°C и перемешивали в течение 45-60 мин. Дополнительно охлаждали до 0-5°C и перемешивали в течение 20-30 мин. при той же температуре. Фильтровали полученный материал, промывали охлажденной очищенной водой (25 мл) и высушивали материал при 60-65°C с получением чистого молнупиравира.

Выход: 68,08% (60,6 г)

Чистота: 99,79%.

Пример 07

Добавляли неочищенный молнупиравир (50,0 г) к очищенной воде (150 мл), перемешивали массу при 70-80°C в течение 10-15 мин. с растворением материала. Загружали активированный уголь (2,50 г) и перемешивали в течение 10 мин. при той же температуре. Фильтровали массу через слой NuFlo и промывали очищенной водой (25 мл). Охлаждали массу до 25-30°C и перемешивали массу в течение 45-60 мин. Дополнительно охлаждали до 0-5°C и перемешивали в течение 20-30 мин. при той же температуре. Фильтровали полученный материал, промывали

охлажденной очищенной водой (25 мл) и высушивали материал при 60-65°C с получением чистого молнупиравира.

Выход: 91% (45,5 г)

Чистота: $\geq 99,5\%$

Аморфный молнупиравир

Пример 08

Растворяли молнупиравир (25 г) в 250 мл этилацетата, снова нагревали до 70°C и полностью отгоняли до осаждения твердого вещества, добавляли гексаны, обеспечивали медленное охлаждение до к. т. при перемешивании в течение 4 часов, образовавшееся твердое вещество фильтровали, промывали гексанами и высушивали при 50°C в вакууме в течение 18 часов. Получали чистый аморфный молнупиравир (22 г).

Пример 09

Растворяли молнупиравир (25 г) в 250 мл этилового спирта и высушивали распылением при 50°C. Образовавшееся твердое вещество представляло собой чистый аморфный молнупиравир (22 г).

Формула изобретения

1. Кристаллическая форма молнупиравира.

2. Кристаллическая форма молнупиравира по п. 1, где кристаллическая форма характеризуется дифракционными пиками XRPD при $3,3^\circ$, $6,6^\circ$, $17,0^\circ$, $17,3^\circ$, $18,1^\circ$, $20,3^\circ$, $20,6^\circ$, $21,3^\circ$, $21,4^\circ$ и $28,1^\circ$ ($2\theta \pm 0,2^\circ$), дополнительно включая один или более дифракционных пиков, выбранных из группы, состоящей из $13,1^\circ$, $16,4^\circ$, $19,5^\circ$, $19,9^\circ$, $23,4^\circ$, $28,4^\circ$, $28,9^\circ$, $30,2^\circ$, $31,6^\circ$ и $34,0^\circ$ ($2\theta \pm 0,2^\circ$).

3. Кристаллическая форма молнупиравира по п. 1, где дифрактограмма XRPD кристаллической формы молнупиравира содержит дифракционные пики при $3,26^\circ$, $6,52^\circ$, $13,06^\circ$, $16,35^\circ$, $16,99^\circ$, $17,22^\circ$, $18,04^\circ$, $19,41^\circ$, $19,87^\circ$, $20,30^\circ$, $20,59^\circ$, $21,21^\circ$, $21,36^\circ$, $23,33^\circ$, $28,03^\circ$, $28,40^\circ$, $28,90^\circ$, $30,11^\circ$, $31,58^\circ$ и $33,91^\circ$ ($2\theta \pm 0,2^\circ$).

4. Кристаллическая форма молнупиравира по п. 1, где термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы молнупиравира содержит эндотермический пик при примерно $156-166^\circ\text{C}$ при скорости нагрева $5^\circ\text{C}/\text{мин}$.

5. Способ получения чистой кристаллической формы молнупиравира, который включает стадии, на которых:

a) растворяют молнупиравир в растворителе при $50-85^\circ\text{C}$,

b) необязательно обрабатывают указанный выше раствор со стадии a) углеродом,

c) необязательно добавляют второй растворитель к раствору, полученному на стадии a) или b),

d) охлаждают смесь до $25-30^\circ\text{C}$ и

e) фильтруют осажденное твердое вещество с получением чистой кристаллической формы молнупиравира.

6. Способ по п. 5, где растворитель на стадии a) выбран из спиртовых растворителей, сложнотэфирных растворителей, галогенированных углеводородных растворителей или их смесей; подходящая температура составляет $50-85^\circ\text{C}$; при этом второй растворитель на стадии c) представляет собой эфирный растворитель, углеводородные растворители;

температура на стадии d) составляет от приблизительно 25°C до 30°C; при этом растворитель на стадии а) выбран из спиртов, таких как метанол, этанол, пропанол, бутанол, н-пропиловый спирт, изопропиловый спирт и трет-бутиловый спирт; сложных эфиров, таких как этилацетат, метилацетат, бутилацетат, изопропилацетат, метоксиэтилацетат; галогенированных углеводов, таких как хлороформ, дихлорметан, или воды; при этом растворитель на стадии с) выбран из простых эфиров, таких как метил-трет-бутиловый эфир, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, углеводородных растворителей, таких как гексан, толуол, ксилол, или воды.

7. Аморфная форма молнупиравира.

8. Аморфная форма молнупиравира по п. 7, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути соответствующей представленной на фигуре 4.

9. Способ получения чистой аморфной формы молнупиравира, который включает стадии, на которых:

a) растворяют молнупиравир в растворителе при 50-80°C,

b) необязательно обрабатывают указанный выше раствор со стадии a) углеродом,

c) необязательно добавляют второй растворитель к раствору, полученному на стадии a) или b),

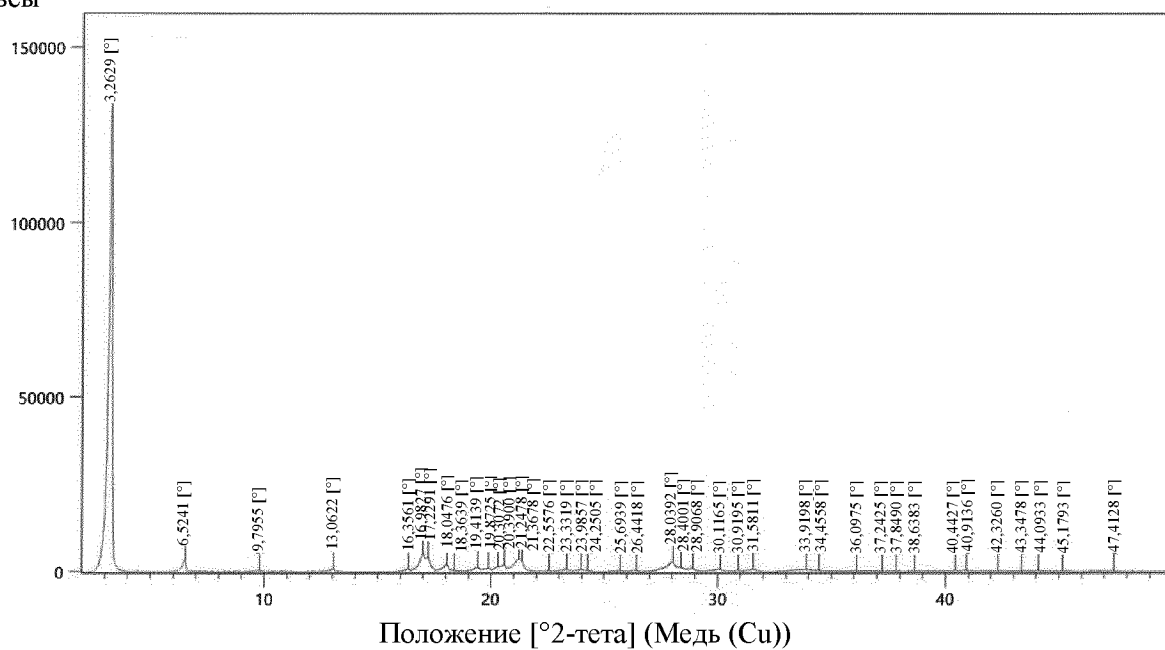
d) отгоняют растворитель из раствора, полученного на стадии a) или b), и

e) выделяют чистую аморфную форму молнупиравира.

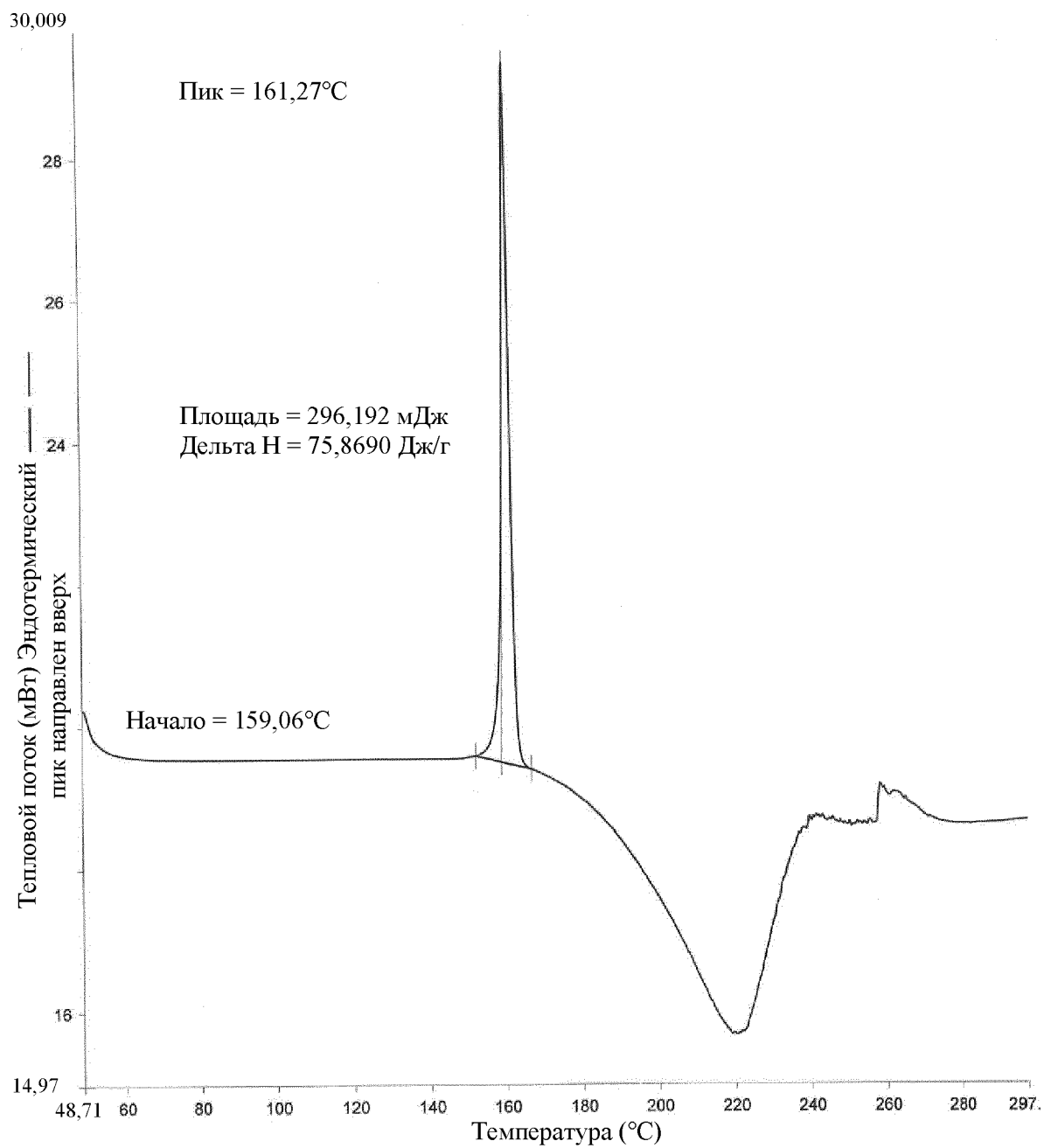
10. Способ по п. 9, где растворитель на стадии a) выбран из спиртовых растворителей, сложноэфирных растворителей, галогенированных углеводородных растворителей или их смесей; подходящая температура составляет 50-80°C; второй растворитель на стадии c) представляет собой эфирный растворитель, углеводородные растворители или смеси; при этом растворитель на стадии a) выбран из спиртов, таких как метанол, этанол, пропанол, бутанол, н-пропиловый спирт, изопропиловый спирт и трет-бутиловый спирт; сложных эфиров, таких как этилацетат, метилацетат, бутилацетат, изопропилацетат, метоксиэтилацетат; галогенированных углеводов, таких как хлороформ,

дихлорметан, или воды; при этом растворитель на стадии с) выбран из простых эфиров, таких как метил-трет-бутиловый эфир, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, углеводородных растворителей, таких как гексан, толуол, ксилол, или воды.

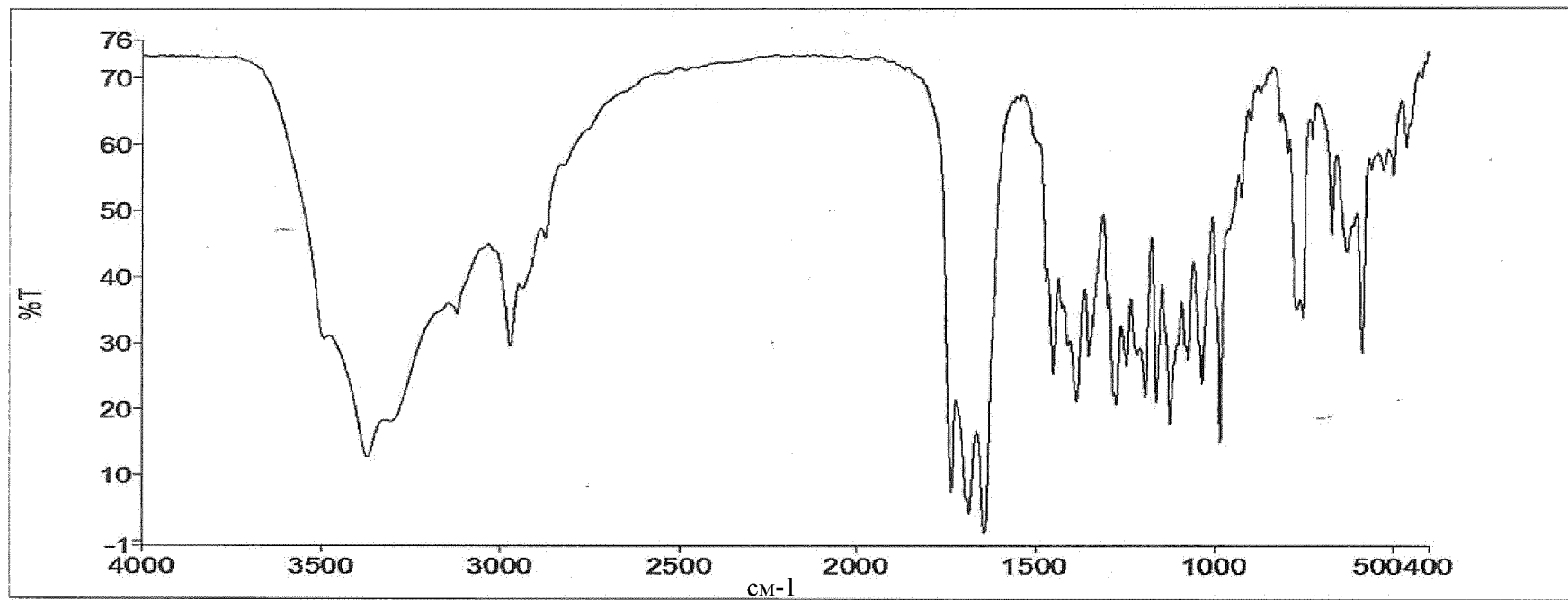
Импульсы



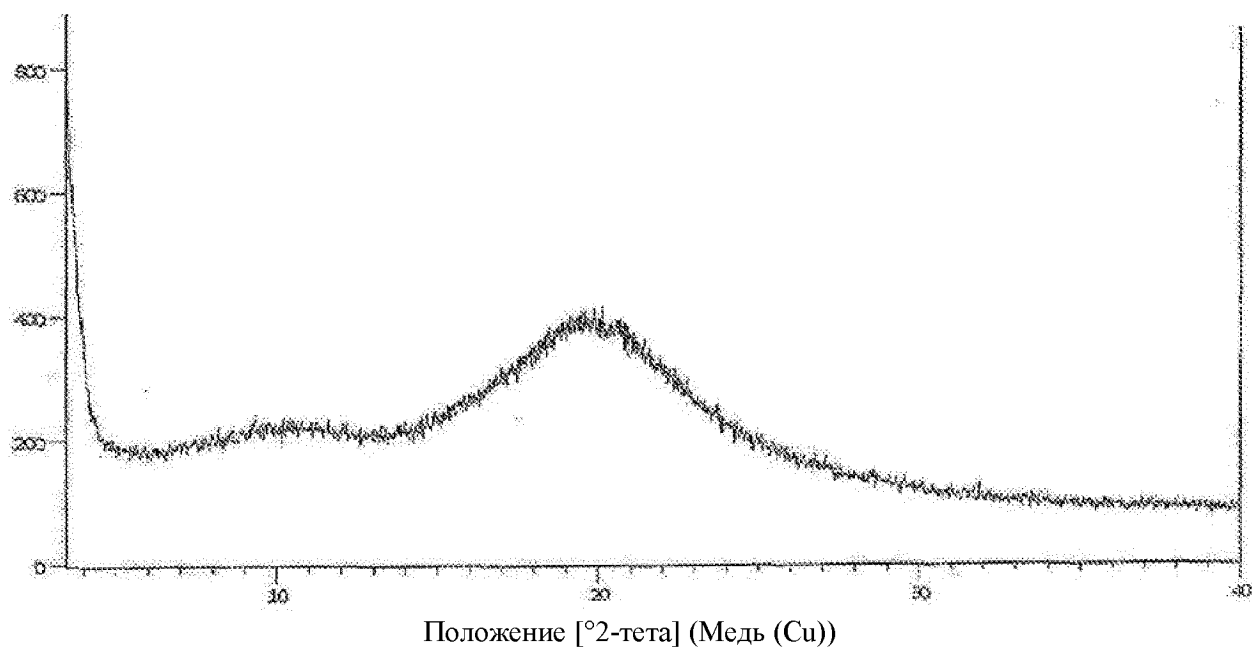
ФИГ. 1



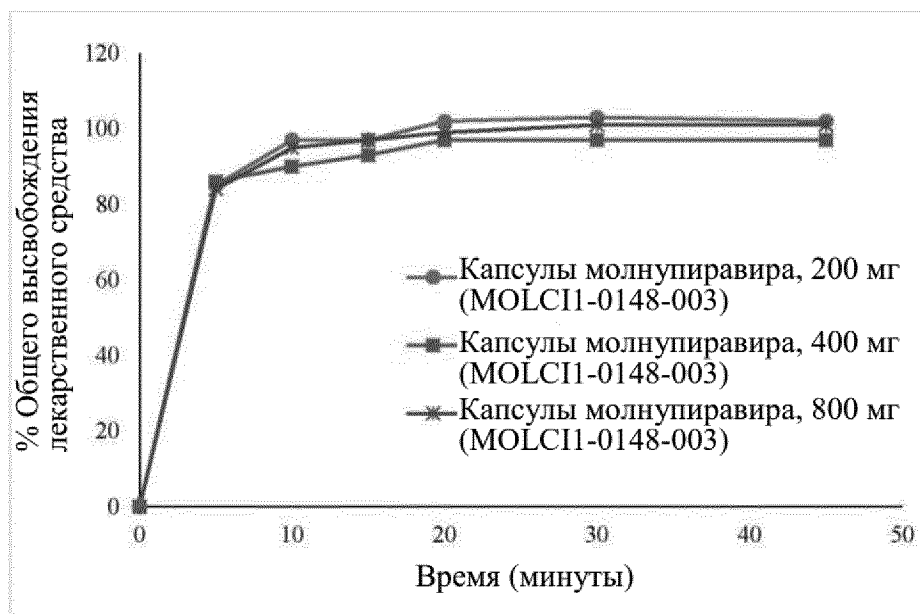
ФИГ. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4



ФИГ. 5