

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042464**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.02.16

(51) Int. Cl. *C07C 309/19* (2006.01)
C07C 225/20 (2006.01)

(21) Номер заявки
201792503

(22) Дата подачи заявки
2016.05.13

(54) **СОЛЬ (S)-КСК S-КЕТАМИНА, СОЛЬ (R)-КСК S-КЕТАМИНА И СПОСОБЫ
ПОЛУЧЕНИЯ S-КЕТАМИНА**

(31) **62/160,659**

(56) DE-A1-19619665
DE-A1-2062620

(32) **2015.05.13**

(33) **US**

(43) **2018.02.28**

(86) **PCT/EP2016/060922**

(87) **WO 2016/180984 2016.11.17**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:
**Чэнь Чэн И, Флэгель Оливер, Юстус
Михель, Маурер Адриан (CH), Ройтер
Карл, Штриттмаггер Тобиас, Ведель
Тобиас (DE)**

(74) Представитель:
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Кузнецова Т.В.,
Соколов Р.А. (RU)**

(57) Изобретение относится к способам получения эскетамина. Изобретение дополнительно относится к способам выделения S-кетамина из рацемической или энантимерно обогащенной смеси кетамина. Изобретение дополнительно относится к соли (S)-КСК S-кетамина, в частности к моногидратной форме соли (S)-КСК S-кетамина, и к соли (R)-КСК R-кетамина.

B1

042464

042464

B1

Перекрестные ссылки на смежные заявки

Данная заявка испрашивает преимущество по предварительной заявке на патент США № 62/160659, поданной 13 мая 2015 г., которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

Область применения изобретения

Настоящее изобретение относится к способу получения (S)-кетамин. Настоящее изобретение дополнительно относится к способам выделения S-кетамин из рацемической или энантимерно обогащенной смеси кетамин. Настоящее изобретение дополнительно относится к соли (S)-KCK S-кетамин, в частности к моногидратной форме соли (S)-KCK S-кетамин; и к соли (R)-KCK R-кетамин.

Предпосылки создания изобретения

Кетамин (рацемическая смесь соответствующих S- и R-энантимеров) является антагонистом NMDA-рецептора, обладающим широким спектром воздействия на людей, включающим анальгезию, анестезию, галлюцинации, диссоциативные эффекты, повышенное кровяное давление и бронходилатацию. Кетамин в основном используется для индукции и поддержания общей анестезии. Другие виды использования включают седативное воздействие во время проведения интенсивной терапии, анальгезию (особенно в неотложной медицине и при лечении бронхоспазмов). Было продемонстрировано, что кетамин эффективен при лечении депрессии (особенно у тех пациентов, которые не отвечали на лечение современными антидепрессантами). У пациентов с большими депрессивными расстройствами кетамин дополнительно продемонстрировал быстрое антидепрессантное действие, длящееся в пределах периода, составляющего несколько часов.

Энантиомер S-кетамин (или S-(+)-кетамин, или эскетамин) имеет более высокую активность или аффинность к рецептору NMDA и, таким образом, потенциально позволяет снизить эффективные дозы; он доступен для медицинского применения под торговой маркой KETANEST S, и его вводят либо внутривенно (в/в), либо внутримышечно (в/м).

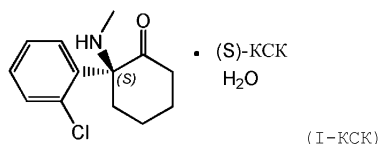
HUDYMA, T.W. et al. в патенте DE 2062620 A, опублик. 15 июля 1971 г., описывают разделение кетамин с использованием природной L-винной кислоты. Huduma et al. дополнительно описывают, что попытки разделения кетамин с использованием камфорсульфонової кислоты (KCK) оказались безуспешными. STEINER, K. et al. в патенте DE 19619665 C2, опублик. 8 марта 2001 г. (эквивалент патента США № 6040479), описывают способ разделения кетамин с использованием раствора L-винной кислоты в воде или в смеси воды и спирта и/или кетона, простого эфира или сложного эфира. RUSSO, T., et al. в публикации PCT WO 2001/098265 (эквивалент патентной публикации США № 20030212143 A1), опублик. 15 августа 2002 г., описали хиральное разделение кетамин с использованием L-винной кислоты в смеси из растворителя и воды.

Остается потребность в способе выделения энантиомера S-кетамин из рацемического кетамин, причем

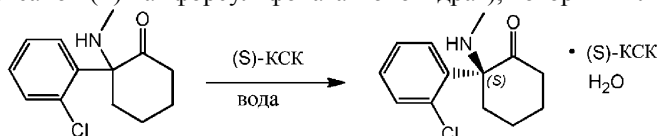
- (a) в способе не применяют хиральную винную кислоту;
- (b) способ включает от одной до трех, предпочтительно от одной до двух, стадий кристаллизации (например, чтобы избежать потери выхода);
- (c) способ приводит к выходу, превышающему около 25%;
- (d) в способе используют растворители, которые являются нетоксичными и/или не требуют специальных условий обработки; и/или
- (e) способ является приемлемым для крупномасштабного или коммерческого производства.

Изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к способу получения моногидратной формы соли (S)-камфорсульфонової кислоты S-кетамин (предпочтительно кристаллической моногидратной формы), соединения формулы (I-KCK)



(также известного под названием по номенклатуре IUPAC как (S)-2-(2-хлорфенил)-2-(метиламмоний)циклогексанон (+)-камфорсульфоната моногидрат), который включает



взаимодействие кетамин (предпочтительно рацемического кетамин) с (S)-камфорсульфонової кислотой, известным соединением, причем (S)-камфорсульфонової кислота присутствует в количестве в диапазоне от около 0,5 до около 2,0 молярного эквивалента (относительно молей кетамин);

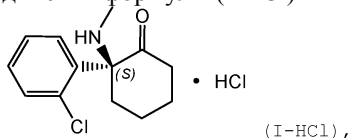
в присутствии воды, при этом вода присутствует в количестве в диапазоне от около 3,5% до око-

ло 15%;

в органическом растворителе при температуре в диапазоне от около 20°C до приблизительно температуры кипения растворителя с обратным холодильником;

с получением моногидратной формы соли (S)-КСК S-кетамин, при этом моногидратная форма соли (S)-КСК S-кетамин присутствует в энантиомерном избытке в диапазоне от около 50% до около 100%.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения гидрохлорида S-кетамин (также известного как эскетамин), соединения формулы (I-HCl)

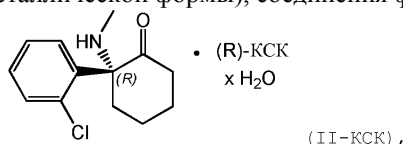


включающему следующие стадии:

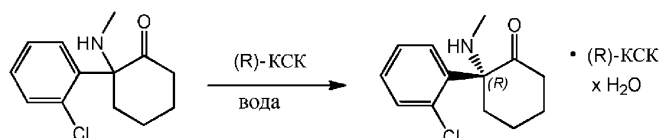
(a) взаимодействие моногидратной формы соли (S)-камфорсульфоновой кислоты S-кетамин (полученной, например, как описано выше) с неорганическим основанием в растворителе или смеси растворителей предпочтительно в присутствии воды с получением S-кетамин в виде свободного основания; и

(b) взаимодействие свободного основания S-кетамин с HCl с получением соответствующей хлористоводородной соли S-кетамин.

Настоящее изобретение относится к способу получения соли (R)-камфорсульфоновой кислоты R-кетамин (предпочтительно кристаллической формы), соединения формулы (II-КСК):



включающему



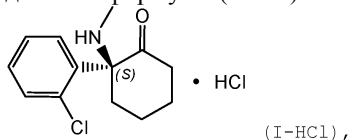
взаимодействие кетамин (предпочтительно рацемического кетамин) с (R)-камфорсульфоновой кислотой, известным соединением, причем (R)-камфорсульфоновая кислота присутствует в количестве в диапазоне от около 0,5 до около 2,0 молярного эквивалента (относительно молей кетамин);

в присутствии воды, при этом вода присутствует в количестве в диапазоне от около 3,5% до около 15%;

в органическом растворителе при температуре в диапазоне от около 20°C до приблизительно температуры кипения растворителя с обратным холодильником;

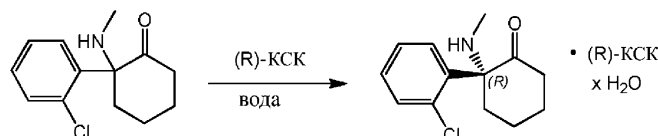
с получением смеси продуктов, содержащей соль (R)-КСК R-кетамин, предпочтительно в виде твердого вещества, более предпочтительно в виде гидрата (например, в виде моногидрата), и S-кетамин, причем S-кетамин остается в растворе, при этом соль (R)-КСК R-кетамин присутствует в энантиомерном избытке в диапазоне от около 50% до около 100%.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения гидрохлорида S-кетамин (также известного как эскетамин), соединения формулы (I-HCl)



включающему следующие стадии:

стадия 1:



взаимодействие кетамин (предпочтительно рацемического кетамин) с (R)-камфорсульфоновой кислотой, известным соединением, причем (R)-камфорсульфоновая кислота присутствует в количестве в диапазоне от около 0,5 до около 2,0 молярного эквивалента (относительно молей кетамин);

в присутствии воды, при этом вода присутствует в количестве в диапазоне от около 3,5% до около 15%, в органическом растворителе при температуре в диапазоне от около 20°C до приблизительно температуры кипения растворителя с обратным холодильником;

с получением смеси продуктов, содержащей соль (R)-КСК R-кетамин, предпочтительно в виде

гидрата (например, в виде моногидрата), предпочтительно в виде твердого вещества, и S-кетамин, причем S-кетамин остается в растворе, при этом соль (R)-КСК R-кетамин присутствует в энантиомерном избытке в диапазоне от около 50% до около 100%;

стадия 2:

фильтрация смеси продуктов (полученной на стадии 1) с получением соли (R)-камфорсульфоновой кислоты R-кетамин в виде твердого вещества и фильтрата, содержащего S-кетамин;

стадия 3:

взаимодействие S-кетамин (в фильтрате или необязательно выделенного из фильтрата, например, посредством реагирования с приемлемым образом выбранным неорганическим основанием и экстрагирования с помощью приемлемым образом выбранного органического растворителя) с HCl с получением соответствующей хлористоводородной соли S-кетамин.

Настоящее изобретение дополнительно относится к моногидратной форме соли (S)-КСК S-кетамин, предпочтительно кристаллической моногидратной форме соли (S)-КСК S-кетамин, подробно описанной ниже.

Настоящее изобретение дополнительно относится к соли (R)-КСК R-кетамин, предпочтительно кристаллической форме соли (R)-КСК R-кетамин, подробно описанной ниже.

Настоящее изобретение дополнительно относится к продукту, полученному в соответствии с любым из способов, описанных в настоящем документе.

Иллюстрацией настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и продукт, полученный в соответствии с любым(и) из способов, описанных в настоящем документе. Иллюстрацией настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, полученная посредством смешивания продукта, полученного в соответствии с любым(и) из способов, описанных в настоящем документе, и фармацевтически приемлемого носителя. Иллюстрацией настоящего изобретения является способ получения фармацевтической композиции, включающий смешивание продукта, полученного в соответствии с любым(и) из способов, описанных в настоящем документе, и фармацевтически приемлемого носителя.

Примерами изобретения являются способы лечения расстройства, опосредованного резистентной к лечению депрессией, включающие введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества продукта, полученного в соответствии с любым(и) из способов, описанных в настоящем документе.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к продукту, полученному в соответствии с любым(и) из способов, описанных в настоящем документе, предназначенному для применения в качестве лекарственного средства. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к продукту, полученному в соответствии с любым(и) из способов, описанных в настоящем документе, предназначенному для применения в лечении резистентной к лечению депрессии. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей продукт, полученный в соответствии с любым(и) из способов, описанных в настоящем документе, предназначенной для лечения резистентной к лечению депрессии.

Другим примером изобретения является использование продукта, полученного в соответствии с любым(и) из способов, описанных в настоящем документе, в получении лекарственного средства для лечения резистентной к лечению депрессии у требующего этого субъекта. В другом примере настоящее изобретение относится к продукту, полученному в соответствии с любым(и) из способов, описанных в настоящем документе, для применения в способах лечения резистентной к лечению депрессии у требующего этого субъекта.

Краткие описания фигур

На чертеже показаны спектры порошковой рентгеноструктурной дифракции (pXRD) для репрезентативного образца кристаллической моногидратной формы соли (S)-КСК S-кетамин.

Подробное описание изобретения

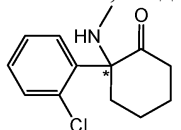
Настоящее изобретение относится к способу(ам) получения S-кетамин, гидрохлорида S-кетамин, S-кетамин-соль (S)-КСК (соли (S)-КСК S-кетамин) и моногидратной (предпочтительно кристаллической) формы S-кетамин-соль (S)-КСК. Настоящее изобретение относится к способу(ам) получения R-кетамин-соль (R)-КСК (соли (R)-КСК R-кетамин), предпочтительно кристаллической формы R-кетамин-соль (R)-КСК. Настоящее изобретение дополнительно относится к способу(ам) выделения S-кетамин из рацемической (или энантиомерной обогащенной) смеси кетамин.

Настоящее изобретение дополнительно относится к соли (S)-КСК S-кетамин, предпочтительно моногидратной соли (S)-КСК S-кетамин, более предпочтительно кристаллической моногидратной соли (S)-КСК S-кетамин. Настоящее изобретение дополнительно относится к соли (R)-КСК R-кетамин, предпочтительно кристаллической соли (R)-КСК R-кетамин.

Настоящее изобретение дополнительно относится к любой соли КСК, описанной в настоящем документе.

В контексте настоящего документа, если не указано иное, термин "кетамин" означает рацемиче-

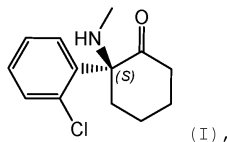
скую или энантимерно обогащенную смесь кетамина, соединение следующей структуры:



также известное как 2-(2-хлорфенил)-2-(метиламино)циклогексанон. В контексте настоящего документа, если не указано иное, термин "энантимерно обогащенная смесь" означает смесь соответствующих (S)- и (R)-энантимеров, в которой один из указанных энантимеров присутствует в энантиомерном избытке, превышающем около 50%, предпочтительно присутствует в энантиомерном избытке в диапазоне от около 50% до около 95% или в любом количестве или диапазоне в этих пределах, предпочтительно в энантиомерном избытке в диапазоне от около 75% до около 95%.

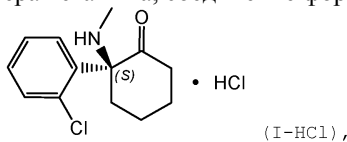
В одном варианте осуществления настоящего изобретения кетамин является рацемическим. В другом варианте осуществления настоящего изобретения кетамин представляет собой энантимерно обогащенную смесь, в которой (S)- или (R)-энантиомер присутствует в энантиомерном избытке, превышающем около 50%, предпочтительно в энантиомерном избытке в диапазоне от около 50% до около 99% или в любом количестве или диапазоне в этих пределах, например в энантиомерном избытке около 51, 55, 60, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 90,5, 91, 91,5, 92, 92,5, 93, 93,5, 94, 94,5, 95, 95,5, 96, 96,5, 97, 97,5, 98, 98,5 или 99%.

В контексте настоящего документа, если не указано иное, термин "S-кетамин" означает (S)-энантиомер кетамина в виде свободного основания, соединение формулы (I)



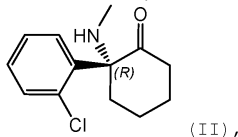
также известное как (S)-2-(2-хлорфенил)-2-(метиламино)циклогексанон. В одном варианте осуществления S-кетамин присутствует в энантиомерном избытке, превышающем около 50%, или в любом количестве или диапазоне в этих пределах, более предпочтительно в энантиомерном избытке, превышающем около 75%, более предпочтительно в энантиомерном избытке, превышающем около 85%, более предпочтительно в энантиомерном избытке в диапазоне от около 90% до около 100% или в любом количестве или диапазоне в этих пределах, более предпочтительно в энантиомерном избытке в диапазоне от около 95% до около 99%, например в энантиомерном избытке около 90, 90,5, 91, 91,5, 92, 92,5, 93, 93,5, 94, 94,5, 95, 95,5, 96, 96,5, 97, 97,5, 98, 98,1, 98,2, 98,3, 98,4, 98,5, 98,6, 98,7, 98,8, 98,9, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9 или 100%.

В контексте настоящего документа, если не указано иное, термин "эскетамин" означает соль хлористоводородной кислоты (S)-энантиомера кетамина, соединение формулы (I-HCl)



также известное как гидрохлорид (S)-2-(2-хлорфенил)-2-(метиламино)циклогексанона.

В контексте настоящего документа, если не указано иное, термин "R-кетамин" означает (R)-энантиомер кетамина в виде свободного основания, соединение формулы (II)



также известное как (R)-2-(2-хлорфенил)-2-(метиламино)циклогексанон. В одном варианте осуществления R-кетамин присутствует в энантиомерном избытке, превышающем около 50%, или в любом количестве или диапазоне в этих пределах, более предпочтительно в энантиомерном избытке, превышающем около 75%, более предпочтительно в энантиомерном избытке, превышающем около 85%, более предпочтительно в энантиомерном избытке в диапазоне от около 90% до около 100% или в любом количестве или диапазоне в этих пределах, более предпочтительно в энантиомерном избытке в диапазоне от около 95% до около 99%, например в энантиомерном избытке около 90, 90,5, 91, 91,5, 92, 92,5, 93, 93,5, 94, 94,5, 95, 95,5, 96, 96,5, 97, 97,5, 98, 98,1, 98,2, 98,3, 98,4, 98,5, 98,6, 98,7, 98,8, 98,9, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9 или 100%.

В контексте настоящего документа, если не указано иное, термин "S-КСК" означает (+)-камфорсульфоновую кислоту, также известную как (1S,4R)-камфорсульфоновая кислота. В контексте настоящего документа, если не указано иное, термин "R-КСК" означает (-)-камфорсульфоновую кислоту, также известную как (1R,4S)-камфорсульфоновая кислота. (Камфорсульфоновая кислота также известна под названием по номенклатуре IUPAC как (7,7-диметил-2-оксобидцикло[2.2.1]гептан-1-

ил)метансульфоновая кислота.)

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения устойчивой к лечению или резистентной к лечению депрессии, в которых продукт, полученный в соответствии с любым(и) из способов, описанных в настоящем документе, вводят в размере дозы в диапазоне от около 0,01 мг до около 100 0 мг или в любом количестве или диапазоне в этих пределах, предпочтительно от около 0,01 мг до около 500 мг или в любом количестве или диапазоне в этих пределах, предпочтительно от около 0,1 мг до около 250 мг или в любом количестве или диапазоне в этих пределах. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения устойчивой к лечению или резистентной к лечению депрессии, в которых продукт, полученный в соответствии с любым(и) из способов, описанных в настоящем документе, вводят в размере дозы в диапазоне от около 0,01 мг до около 1000 мг, предпочтительно выбирают дозу из группы, состоящей из 0,01, 0,025, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 5, 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250 и 500 мг.

Используемое в настоящем документе обозначение * означает наличие стереоцентра.

Если соединения настоящего изобретения имеют по меньшей мере один хиральный центр, они могут соответственно существовать в форме энантиомеров. Если соединения имеют два или более хиральных центров, они дополнительно могут существовать в форме диастереомеров. Следует понимать, что все такие изомеры и их смеси входят в объем настоящего изобретения. Предпочтительно в тех случаях, когда соединение присутствует в виде энантиомера, этот энантиомер присутствует с энантиомерным избытком, превышающим или равным около 80%, более предпочтительно с энантиомерным избытком, превышающим или равным около 90%, еще более предпочтительно с энантиомерным избытком, превышающим или равным около 95%, еще более предпочтительно с энантиомерным избытком, превышающим или равным около 98%, наиболее предпочтительно с энантиомерным избытком, превышающим или равным около 99%. Аналогично, когда соединение присутствует в виде диастереомера, диастереомер присутствует с диастереомерным избытком, превышающим или равным около 80%, более предпочтительно с диастереомерным избытком, превышающим или равным около 90%, еще более предпочтительно с диастереомерным избытком, превышающим или равным около 95%, еще более предпочтительно с диастереомерным избытком, превышающим или равным около 98%, и наиболее предпочтительно с диастереомерным избытком, превышающим или равным около 99%.

Более того, предполагается, что в объеме настоящего изобретения любой элемент, конкретно упоминаемый применительно к соединению формулы (I), будет включать в себя все изотопы и смеси изотопов указанного элемента, которые встречаются в природе или получены синтетически, с природной распространенностью или в обогащенной изотопами форме. Например, упоминание водорода также относится к ^1H , ^2H (D) и ^3H (T). Аналогично упоминание углерода и кислорода включает в объем ^{12}C , ^{13}C , и ^{14}C , и ^{16}O , и ^{18}O соответственно. Изотопы могут быть радиоактивными или нерадиоактивными. Содержащие радиоактивную метку соединения формулы (I) могут содержать радиоактивный изотоп, выбранный из группы, состоящей из ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br и ^{82}Br . Предпочтительно радиоактивный изотоп выбирают из группы, состоящей из ^3H , ^{11}C и ^{18}F .

В техническом описании, особенно в схемах и примерах, использованы приведенные ниже сокращения.

ЦПМЭ	=	циклопентилметилловый эфир
КСК	=	камфорсульфоновая кислота (название по номенклатуре IUPAC: (7,7-диметил-2-оксобикакло[2.2.1]гептан-1-ил)метансульфоновая кислота)
ДХМ	=	дихлорметан
ДМФА	=	N,N-диметилформамид
ДМСО	=	диметилсульфоксид
ДСК	=	динамическая сканирующая калориметрия
ДСП	=	динамическая сорбция паров
э. и. или % э.	=	энантиомерный избыток
и.		
^1H ЯМР	=	ядерный магнитный резонанс на ядрах водорода
MeOH	=	метанол
МЭК	=	метилэтилкетон

2-Me-THF	=	2-метилтетрагидрофуран
MP	=	маточный раствор
2-PrOH или IPA	=	2-пропанол (изопропанол)
pXRD	=	порошковая рентгеноструктурная дифракция
% OB	=	% относительной влажности
КТ	-	комнатная температура
ТБМЭ или МТБЭ	=	трет-бутилметилловый простой эфир
ТГА-ИКПФ	=	термогравиметрический анализ - инфракрасная спектроскопия с преобразованием Фурье
THF	=	тетрагидрофуран
об.: об.	=	соотношение объем: объем

В контексте настоящего документа, если не указано иное, термин "выделенная форма" означает, что соединение присутствует в форме, которая отделена от любой смеси твердых веществ с иным(и) соединением(ями), системы растворителей или биологической среды. В одном варианте осуществления настоящего изобретения продукт, полученный в соответствии с любым(и) из способов, описанных в настоящем документе, присутствует в выделенной форме. В другом варианте осуществления соль (S)-КСК S-кетамин, предпочтительно моногидратная форма соли (S)-КСК S-кетамин, более предпочтительно кристаллическая моногидратная форма соли (S)-КСК S-кетамин, присутствует в выделенной форме. В другом варианте осуществления соль (R)-КСК R-кетамин, предпочтительно кристаллическая форма соли (R)-КСК R-кетамин, присутствует в выделенной форме.

В контексте настоящего документа, если не указано иное, термин "по существу чистая форма" означает, что мольный процент примесей в выделенном соединении составляет менее около 5 мол.%, предпочтительно менее около 2 мол.%, более предпочтительно менее около 0,5 мол.%, наиболее предпочтительно менее около 0,1 мол.%. В одном варианте осуществления настоящего изобретения продукт, полученный в соответствии с любым(и) из способов, описанных в настоящем документе, присутствует в виде по существу чистой формы. В другом варианте осуществления соль (S)-КСК S-кетамин, предпочтительно моногидратная форма соли (S)-КСК S-кетамин, более предпочтительно кристаллическая моногидратная форма соли (S)-КСК S-кетамин, присутствует в виде по существу чистой формы. В другом варианте осуществления соль (R)-КСК R-кетамин, предпочтительно кристаллическая форма соли (R)-КСК R-кетамин, присутствует в виде по существу чистой формы.

В контексте настоящего документа, если не указано иное, термин "по существу не содержащий соответствующую(ие) солевую(ые) форму(ы)" применительно к описанию соединения формулы (I) означает, что мольный процент соответствующей(их) солевой(ых) формы(форм) в выделенном основании формулы (I) составляет менее около 5 мол.%, предпочтительно менее около 2 мол.%, более предпочтительно менее около 0,5 мол.%, наиболее предпочтительно менее около 0,1 мол.%. В одном варианте осуществления настоящего изобретения продукт, полученный в соответствии с любым(и) из способов, описанных в настоящем документе, присутствует в форме, по существу не содержащей соответствующую(ие) солевую(ые) форму(ы). В другом варианте осуществления соль (S)-КСК S-кетамин, предпочтительно моногидратная форма соли (S)-КСК S-кетамин, более предпочтительно кристаллическая моногидратная форма соли (S)-КСК S-кетамин, присутствует в форме, по существу не содержащей соответствующую(ие) солевую(ые) форму(ы). В другом варианте осуществления соль (R)-КСК R-кетамин, предпочтительно кристаллическая форма соли (R)-КСК R-кетамин, присутствует в форме, по существу не содержащей соответствующую(ие) солевую(ые) форму(ы).

В контексте настоящего документа термин "устойчивая к лечению, или резистентная к лечению, депрессия" и сокращение TRD определяются как большое депрессивное расстройство, которое не отвечает на адекватные курсы из по меньшей мере двух антидепрессантов, предпочтительно двух или более антидепрессантов, более предпочтительно от двух до трех антидепрессантов.

Специалисту в данной области будет понятно, что неудача ответа на адекватный курс данного антидепрессанта может быть определена ретроспективно или перспективно. В одном варианте осуществления по меньшей мере одну неудачу ответа на адекватный курс антидепрессанта определяют перспективно. В другом варианте осуществления по меньшей мере две неудачи ответа на адекватный курс антидепрессанта определяют перспективно. В другом варианте осуществления по меньшей мере одну неудачу ответа на адекватный курс антидепрессанта определяют ретроспективно. В другом варианте осуществления по меньшей мере две неудачи ответа на адекватный курс антидепрессанта определяют ретроспективно.

Если не указано иное, используемые в настоящем документе термины "лечащий", "лечение" и т.п. включают в себя ведение субъекта или пациента (предпочтительно млекопитающего, более предпочтительно человека) и уход за ним с целью противостояния заболеванию, патологическому состоянию или расстройству и включают в себя введение соединения настоящего изобретения для предотвращения воз-

никновения симптомов или осложнений, ослабления симптомов или осложнений или устранения заболевания, патологического состояния или расстройства.

В настоящем документе, если не указано иное, термин "предотвращение" включает

- (a) снижение частоты одного или более симптомов;
- (b) снижение тяжести одного или более симптомов;
- (c) задержку или избежание развития дополнительных симптомов; и/или
- (d) задержку или избежание развития расстройства или состояния.

Специалисту в данной области будет понятно, что в тех случаях, когда настоящее изобретение относится к способам предотвращения, требующий лечения субъект (т.е. субъект, требующий предотвращения) включает любого субъекта или пациента (предпочтительно млекопитающего, более предпочтительно человека), который испытывает или у которого наблюдается по меньшей мере один симптом расстройства, заболевания или патологического состояния, который необходимо предотвратить. Более того, требующий этого субъект может дополнительно быть субъектом (предпочтительно млекопитающим, более предпочтительно человеком), пока не проявившим никаких симптомов расстройства, заболевания или патологического состояния, требующих предотвращения, но имеющим, по мнению врача либо другого медицинского специалиста, риск развития указанного расстройства, заболевания или патологического состояния. Например, у субъекта может присутствовать риск развития расстройства, заболевания или патологического состояния (и, следовательно, он может нуждаться в предотвращении или превентивном лечении) с учетом анамнеза субъекта, включая без ограничений семейный анамнез, предрасположенность, сопутствующие (коморбидные) расстройства или патологические состояния, результаты генетического анализа и т.п.

Используемый в настоящем документе термин "субъект" означает животное, предпочтительно млекопитающее, наиболее предпочтительно человека, которое является объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Предпочтительно субъект испытывал и/или демонстрировал по меньшей мере один симптом заболевания или расстройства, подлежащего лечению и/или предотвращению.

Используемый в настоящем документе термин "терапевтически эффективное количество" означает количество активного соединения или фармацевтического агента, вызывающее биологически или медицински значимый ответ со стороны системы тканей животного или человека, который ожидается исследователем, ветеринаром, врачом или иным медицинским работником и который включает облегчение симптомов заболевания или расстройства, подлежащего лечению.

Оптимальные дозировки для введения могут легко определяться специалистами в данной области и будут варьироваться в зависимости от конкретного используемого соединения или соединений, способа введения, концентрации лекарственной формы и развития болезненного состояния. Кроме того, факторы, связанные с конкретным пациентом, подлежащим лечению, включая пол, возраст, массу тела, рацион питания пациента, время введения и сопутствующие заболевания, приводят к необходимости коррекции доз.

Специалисту в данной области понятно, что оба вида испытаний: *in vivo* и *in vitro*, проводимые с использованием подходящих, известных и общепринятых клеточных и/или животных моделей, позволяют прогнозировать возможность лечения или предотвращения данного расстройства с помощью изучаемого соединения.

Специалисту также будет понятно, что клинические испытания с участием людей, включая первичные испытания с участием людей, оценку эффективности доз, испытания на группах здоровых добровольцев и/или пациентов, страдающих данным заболеванием, могут осуществляться в соответствии со способами, хорошо известными в медицинской и клинической практике.

Подразумевается, что используемый в настоящем документе термин "композиция" относится к продукту, содержащему установленные ингредиенты в установленных количествах, а также к любому продукту, который можно получить, прямо или косвенно, из комбинаций установленных ингредиентов в установленных количествах.

Для обеспечения большей краткости описания некоторые количественные выражения, приведенные в настоящем документе, не уточняются с использованием термина "около". Понятно, что, независимо от того, применяется ли термин "около" явным образом или нет, предполагается, что каждое приведенное в настоящем документе численное значение относится к фактическому данному значению, а также предполагается, что оно относится к приближению к такому данному значению, которое может в разумной мере оценить специалист в данной области, включая приближения, связанные с условиями проведения эксперимента и/или измерения для такого данного значения.

Для обеспечения большей краткости описания некоторые количественные выражения в настоящем документе указаны как диапазон от около количества X до около количества Y. Понятно, что, когда указан диапазон, он не ограничен указанными верхней и нижней границами, а включает в себя полный диапазон значений от около количества X до около количества Y либо любое количество или диапазон в этих пределах.

Там, где в приведенных в настоящем документе выражениях энантиомерного избытка указано, что % э.и. превышает около X%, понимают, что указанное выражение означает диапазон энантиомерного

избытка от превышающего около X% до около 100% или любое количество или диапазон в этих пределах.

Примеры подходящих растворителей, оснований, температур и иных условий проведения реакции и используемых компонентов представлены в подробном описании, приведенном ниже в настоящем документе. Специалисту в данной области будет понятно, что перечень указанных примеров не предполагает и не должен рассматриваться в качестве какого-либо ограничения настоящего изобретения, изложенного в приведенной ниже формуле изобретения.

Как более подробно описано в этом письменном описании, такие термины, как "реагирующий" или "прореагировавший", используются в настоящем документе в отношении химического вещества, которое присутствует в любой из

(a) буквально указанной формы данного химического соединения, и

(b) любой из форм такого химического соединения в той среде, где данное соединение находится на момент упоминания.

Если не указано иное, специалист в данной области определит, что реакционную(ые) стадию(и) проводят в приемлемых условиях в соответствии с известными способами для получения желаемого продукта. Специалисты в данной области также определяют, что в описании и формуле изобретения, представленных в настоящем документе, там, где реагент или класс/тип реагента (например, основание, растворитель и т.п.) упоминается для более чем одной стадии процесса, индивидуальные реагенты для каждой стадии выбирают независимо и они могут быть одинаковыми или различными. Например, если органическое или неорганическое основание упоминается в качестве реагента на двух стадиях процесса, органическое или неорганическое основание, выбранное для первой стадии, может быть тем же, что и органическое или неорганическое основание, используемое на второй стадии, или отличаться от него. Кроме того, специалист в данной области определит, что, если реакционную стадию настоящего изобретения можно провести в различных растворителях или системах растворителей, то указанную реакционную стадию можно также провести в смеси подходящих растворителей или систем растворителей. Специалисту в данной области дополнительно будет понятно, что если две последовательные стадии реакции или способа проводятся без выделения промежуточного продукта (т.е. продукта первой из двух последовательных стадий реакции или способа), то указанные первая и вторая стадии реакции или способа могут проводиться в одном и том же растворителе или системе растворителей; или альтернативно они могут проводиться в разных растворителях или системах растворителей после замены растворителя, которая может быть выполнена любыми известными способами.

Кроме того, специалисту в данной области дополнительно будет понятно, что стадию(и) реакции или способа, как описано (или заявлено) в настоящем документе, проводят в течение достаточного периода времени до завершения реакции, что определяется любым известным специалисту в данной области способом, например путем хроматографии (например, ВЭЖХ). В данном контексте выражение "завершенная стадия реакции или способа" означает, что реакционная смесь содержит значительно уменьшенное количество исходного(ых) материала(ов)/реагента(ов) и значительно уменьшенное количество желаемого(ых) продукта(ов) по сравнению с количествами каждого из них на момент начала реакции.

Хиральная ВЭЖХ в сравнении со стандартом может применяться для определения процентного энантиомерного избытка (% э. и.). Энантиомерный избыток вычисляют следующим образом:

$$[(R_{\text{моль}} - S_{\text{моль}}) / (R_{\text{моль}} + S_{\text{моль}})] \times 100\%,$$

где $R_{\text{моль}}$ и $S_{\text{моль}}$ представляют собой мольные доли R- и S-энантиомеров, причем $R_{\text{моль}} + S_{\text{моль}} = 1$.

Энантиомерный избыток можно альтернативно вычислить из удельного вращения желаемого энантиомера и полученной смеси следующим образом:

$$\text{э.и.} = ([\alpha - \text{obs}] / [\alpha - \text{max}]) \times 100$$

Для применения в медицине соли соединений настоящего изобретения относятся к нетоксичным "фармацевтически приемлемым солям". Однако для получения соединений в соответствии с настоящим изобретением или их фармацевтически приемлемых солей могут подходить другие соли. Подходящие фармацевтически приемлемые соли соединений включают в себя кислотно-аддитивные соли, которые, например, можно образовать при смешивании раствора соединения с раствором фармацевтически приемлемой кислоты, например хлористоводородной кислоты, серной кислоты, фумаровой кислоты, малеиновой кислоты, янтарной кислоты, уксусной кислоты, бензойной кислоты, лимонной кислоты, винной кислоты, углекислоты или фосфорной кислоты. Кроме того, если соединения изобретения несут кислотную функциональную группу, их подходящие фармацевтически приемлемые соли могут включать соли щелочных металлов, например соли натрия или калия; соли щелочноземельных металлов, например соли кальция или магния; а также соли, образованные с соответствующими органическими лигандами, например четвертичные аммониевые соли. Таким образом, примеры фармацевтически приемлемых солей включают без ограничений следующие соли: ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, эдетат кальция, камсилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эсилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанилат, гек-

силрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидросинаптоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, аммониевую соль N-метилглюкамина, олеат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, сульфат, субацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтийдид и валерат.

Примеры кислот, которые можно применять при получении фармацевтически приемлемых солей, включают без ограничений следующие: кислоты, включая уксусную кислоту, 2,2-дихлоруксусную кислоту, ацилированные аминокислоты, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, аскорбиновую кислоту, L-аспарагиновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, бензойную кислоту, 4-ацетамидобензойную кислоту, (+)-камфорную кислоту, камфорсульфоновую кислоту, (+)-(1S)-камфор-10-сульфоновую кислоту, каприновую кислоту, капроновую кислоту, каприловую кислоту, коричную кислоту, лимонную кислоту, цикламповую кислоту, додецилсерную кислоту, этан-1,2-дисульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, галактаровую кислоту, гентизиновую кислоту, глюкогептоновую кислоту, D-глюконовую кислоту, D-глюкуроновую кислоту, L-глутаминовую кислоту, α -оксоглутаровую кислоту, гликолевую кислоту, гиппуровую кислоту, бромистоводородную кислоту, хлористоводородную кислоту, (+)-L-молочную кислоту, (\pm)-DL-молочную кислоту, лактобионовую кислоту, малеиновую кислоту, (-)-L-яблочную кислоту, малоновую кислоту, (\pm)-DL-миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, нафталин-2-сульфоновую кислоту, нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту, 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту, никотиновую кислоту, азотную кислоту, олеиновую кислоту, оротовую кислоту, щавелевую кислоту, пальмитиновую кислоту, памовую кислоту, фосфорную кислоту, L-пироглутаминовую кислоту, салициловую кислоту, 4-аминосалициловую кислоту, себаиновую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, серную кислоту, дубильную кислоту, (+)-L-виннокамненную кислоту, тиоциановую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту и ундециленовую кислоту.

Примеры оснований, которые можно применять при получении фармацевтически приемлемых солей, включают без ограничений следующие: основания, включая аммиак, L-аргинин, бенетамин, бензатин, гидроксид кальция, холин, динол, диэтаноламин, диэтиламин, 2-(диэтиламино)-этанол, этаноламин, этилендиамин, N-метилглюкамин, гидрабамин, 1H-имидазол, L-лизин, гидроксид магния, 4-(2-гидроксиэтил)-морфолин, пиперазин, гидроксид калия, 1-(2-гидроксиэтил)-пирролидин, вторичный амин, гидроксид натрия, триэтаноламин, трометамин и гидроксид цинка.

Разделение кетамина (общие способы).

Настоящее изобретение относится к способу разделения кетамина на его энантиомеры и, в частности, к способам получения соли (S)-KCK S-кетамина и соли HCl S-кетамина, как более подробно описано в схеме 1 ниже.

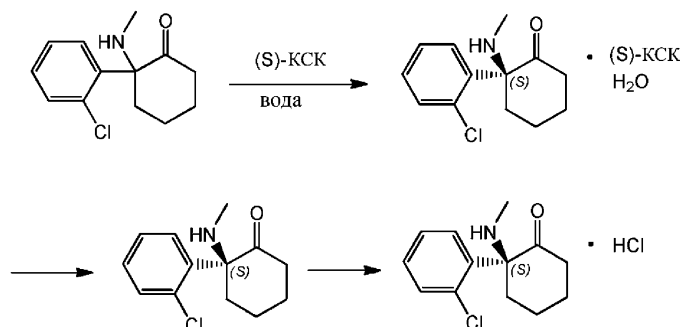


Схема 1

Таким образом, кетамин (предпочтительно рацемический кетамин) реагирует с (S)-камфорсульфоновой кислотой (также известной как (+)-KCK или S-KCK), известным соединением, причем (S)-KCK присутствует в количестве в диапазоне от около 0,5 молярного эквивалента до около 2,0 молярного эквивалента (относительно количества кетамина) или в любом количестве или диапазоне в этих пределах, предпочтительно в количестве в диапазоне от около 0,75 молярного эквивалента до около 1,2 молярного эквивалента, более предпочтительно в количестве в диапазоне от около 0,9 молярного эквивалента до около 1,1 молярного эквивалента, более предпочтительно в количестве около 1 молярного эквивалента;

в присутствии воды, при этом вода присутствует в количестве в диапазоне от около 3,5% до около 15% (в расчете на массу в растворителе) или в любом количестве или диапазоне в этих пределах, предпочтительно в количестве в диапазоне от около 3,8% до около 11%, более предпочтительно в количестве в диапазоне от около 5% до около 10%, более предпочтительно в количестве в диапазоне от около 6% до около 8% (например, около 6,7%);

в приемлемым образом выбранном органическом растворителе, таком как приемлемым образом выбранный простой эфир (например, циклический простой эфир), например ТГФ, 2-метил-ТГФ и т.п., или приемлемым образом выбранный кетон, например метилэтилкетон, ацетон, метилизобутилкетон и

т.п., предпочтительно метилэтилкетон или 2-метил-ТГФ, более предпочтительно 2-метил-ТГФ; при температуре в диапазоне от около 20°C до приблизительно температуры кипения растворителя с обратным холодильником или при любой температуре или диапазоне в этих пределах, предпочтительно при температуре в диапазоне от около 30°C до около 100 °C, более предпочтительно при температуре в диапазоне от около 50°C до около 80°C (например, при около 70°C, при около 75°C, при около 80°C, при около 100°C);

с получением соответствующей моногидратной соли (S)-КСК S-кетамин, предпочтительно в виде твердого вещества, более предпочтительно в виде кристаллического твердого вещества, при этом моногидратная соль (S)-КСК S-кетамин предпочтительно присутствует в энантиомерном избытке, превышающем около 50%, предпочтительно в энантиомерном избытке в диапазоне от около 50% до около 100%, или в любом количестве или диапазоне в этих пределах, более предпочтительно в энантиомерном избытке в диапазоне от около 75% до около 100%, более предпочтительно в энантиомерном избытке в диапазоне от около 80% до около 100%, более предпочтительно в энантиомерном избытке в диапазоне от около 90% до около 100%, более предпочтительно в энантиомерном избытке в диапазоне от около 98% до около 100%. В одном примере моногидратную соль (S)-КСК S-кетамин получают в энантиомерном избытке, превышающем или равном около 90%. В другом примере моногидратную соль (S)-КСК S-кетамин получают в энантиомерном избытке, превышающем или равном около 96%.

Предпочтительно моногидратную соль (S)-КСК S-кетамин выделяют посредством известных способов, например посредством фильтрации.

Специалисту в данной области будет понятно, что смесь продуктов, полученная в описанной выше реакции кетамин с (S)-КСК, будет содержать моногидратную соль (S)-КСК S-кетамин (в виде осадка или суспензии) и R-кетамин (протонированный, в растворе). Кроме того, специалисту в данной области будет понятно, что после фильтрации моногидратной соли (S)-КСК S-кетамин маточный раствор или фильтрат будет содержать энантиомерно обогащенный R-кетамин.

Моногидратную соль (S)-КСК S-кетамин необязательно подвергают перекристаллизации (в соответствии с известными способами) из приемлемым образом выбранного растворителя или смеси растворителей (например, из ТГФ, метилэтилкетона или смеси ТГФ и воды), предпочтительно в присутствии воды (или в смеси с ней).

Моногидратная соль (S)-КСК S-кетамин дополнительно необязательно реагирует с приемлемым образом выбранным основанием, предпочтительно неорганическим основанием, таким как K_2CO_3 , Na_2CO_3 , $NaHCO_3$, $NaOH$, KOH и т.п., предпочтительно K_2CO_3 , причем основание предпочтительно присутствует в количестве в диапазоне от около 1,0 молярных эквивалентов до около 10 молярных эквивалентов (относительно молей моногидратной соли (S)-КСК S-кетамин), предпочтительно в диапазоне от около 1,0 молярных эквивалентов до около 5,0 молярного эквивалента, более предпочтительно в диапазоне от около 1,0 молярных эквивалентов до около 2,0 молярного эквивалента (например, около 1,2 молярного эквивалента);

в приемлемым образом выбранном растворителе, таком как изопропилацетат, этилацетат, толуол и т.п., предпочтительно в изопропилацетате; предпочтительно в растворителе, который не смешивается с водой, с получением соответствующего S-кетамин в виде свободного основания. Специалисту в данной области будет понятно, что энантиомерный избыток основания S-кетамин будет приблизительно равным энантиомерному избытку моногидратной соли (S)-КСК S-кетамин, поскольку ожидается, что реакция с неорганическим основанием не повлияет на стереоцентр (например, не приведет к рацемизации в стереоцентре).

Предпочтительно свободное основание S-кетамин выделяют в соответствии с известными способами, например посредством фильтрации.

Свободное основание S-кетамин дополнительно необязательно реагирует в соответствии с известными способами с приемлемым образом выбранной кислотой, такой как HCl (например газообразной HCl), с получением соответствующей кислотно-аддитивной соли, предпочтительно соответствующей хлористоводородной соли.

Специалисту в данной области будет понятно, что энантиомерный избыток соли S-кетамин, предпочтительно хлористоводородной соли S-кетамин, будет приблизительно равным энантиомерному избытку S-кетамин или будет превышать его, поскольку ожидается, что реакция с приемлемым образом выбранной кислотой не повлияет на стереоцентр (например, не приведет к рацемизации в стереоцентре).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения свободное основание S-кетамин реагирует с кислотой, предпочтительно HCl , причем количество кислоты находится в диапазоне от около 0,8 молярного эквивалента до около 5,0 молярного эквивалента (относительно молей основания S-кетамин), более предпочтительно в количестве в диапазоне от около 1,0 молярного эквивалента до около 3,0 молярного эквивалента, более предпочтительно в количестве в диапазоне от около 1,0 молярного эквивалента до около 1,5 молярного эквивалента (например, около 1,2 молярного эквивалента).

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу разделения кетамин на его энантиомеры и, в частности, к способу получения соли (R)-КСК R-кетамин и соли HCl S-кетамин, как более подробно показано на схеме 2 ниже.

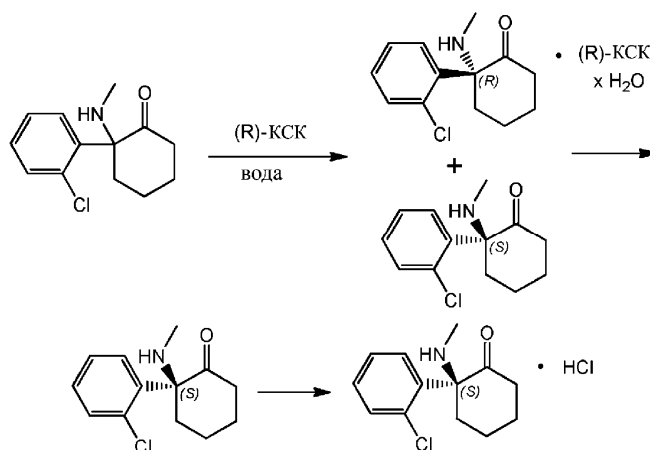


Схема 2

Таким образом, кетамин (предпочтительно рацемический кетамин) реагирует с (R)-камфорсульфоновой кислотой (также известной как (-)-КСК или R-КСК), известным соединением, причем (R)-КСК присутствует в количестве в диапазоне от около 0,5 молярного эквивалента до около 2,0 молярного эквивалента (относительно количества кетамина) или в любом количестве или диапазоне в этих пределах, предпочтительно в количестве в диапазоне от около 0,75 молярного эквивалента до около 1,5 молярного эквивалента, например в количестве около 1,0 молярного эквивалента;

в присутствии воды, при этом вода присутствует в количестве в диапазоне от около 3,5% до около 15% (в расчете на массу в растворителе) или в любом количестве или диапазоне в этих пределах, предпочтительно в количестве в диапазоне от около 7,5% до около 12,5%, например в количестве около 9%;

в приемлемым образом выбранном органическом растворителе, таком как приемлемым образом выбранный простой эфир (например, циклический простой эфир), например ТГФ, 2-метил-ТГФ и т.п., или приемлемым образом выбранный кетон, например метилэтилкетон, ацетон, метилизобутилкетон и т.п., предпочтительно метилэтилкетон или 2-метил-ТГФ, более предпочтительно 2-метил-ТГФ, при температуре в диапазоне от около 20°C до приблизительно температуры кипения растворителя с обратным холодильником или при любой температуре или диапазоне в этих пределах, предпочтительно при температуре в диапазоне от около 30°C до около 100°C;

с получением смеси продуктов, содержащей

(а) соответствующую соль (R)-КСК R-кетамин, предпочтительно в виде гидрата (например, в виде моногидрата), предпочтительно в виде твердого вещества, более предпочтительно в виде кристаллического твердого вещества (например, в виде осадка), при этом соль (R)-КСК R-кетамин предпочтительно присутствует в энантиомерном избытке, превышающем около 50%, предпочтительно в энантиомерном избытке в диапазоне от около 50% до около 100% или в любом количестве или диапазоне в этих пределах, более предпочтительно в энантиомерном избытке в диапазоне от около 75% до около 100%, более предпочтительно в энантиомерном избытке около 96%, более предпочтительно в энантиомерном избытке в диапазоне от около 98% до около 100%; и

(б) S-кетамин, причем S-кетамин остается в растворе, при этом S-кетамин предпочтительно присутствует в энантиомерном избытке, превышающем около 50%, предпочтительно в энантиомерном избытке в диапазоне от около 50% до около 100% или в любом количестве или диапазоне в этих пределах, более предпочтительно в энантиомерном избытке в диапазоне от около 75% до около 100%, более предпочтительно в энантиомерном избытке около 96%, более предпочтительно в энантиомерном избытке в диапазоне от около 98% до около 100%.

Хотя это не должно рассматриваться в качестве ограничения или отличительной характеристики, теоретически предполагается, что S-кетамин, который остается в растворе в описанной выше смеси продуктов, может присутствовать в форме протонированного основания (протонированного любым избытком присутствующей (R)-КСК).

Предпочтительно соль (R)-КСК R-кетамин выделяют в соответствии с известными способами, например, посредством фильтрации. Специалисту в данной области будет понятно, что в результате фильтрации смеси продуктов получают соль (R)-КСК R-кетамин в виде твердого вещества и фильтрат маточного раствора, содержащий S-кетамин.

Затем S-кетамин дополнительно необязательно выделяют из фильтрата или маточного раствора (в соответствии с известными способами, например, путем реагирования с приемлемым образом выбранным неорганическим основанием, таким как K_2CO_3 , Na_2CO_3 , $NaHCO_3$, $NaOH$, KOH и т.п., и дополнительной экстракции с использованием приемлемым образом выбранного органического растворителя, предпочтительно органического растворителя, который не смешивается с водой, такого как 2-метил-ТГФ, изопропилацетат и т.п., предпочтительно изопропилацетат), и/или проводят реакцию (в соответствии с известными способами) с приемлемым образом выбранной кислотой, такой как HCl (например, в

виде газообразной HCl) с получением соответствующей кислотной-аддитивной соли, предпочтительно соответствующей хлористоводородной соли. Специалисту в данной области будет понятно, что энантиомерный избыток соли S-кетамин, предпочтительно хлористоводородной соли S-кетамин, будет приблизительно равным энантиомерному избытку S-кетамин или будет превышать его, поскольку ожидается, что реакция с приемлемым образом выбранной кислотой не повлияет на стереоцентр (например, не приведет к рацемизации в стереоцентре).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения S-кетамин реагирует с кислотой, предпочтительно HCl, причем количество кислоты находится в диапазоне от около 0,8 молярного эквивалента до около 5,0 молярного эквивалента (относительно молей основания S-кетамин), более предпочтительно в количестве в диапазоне от около 1,0 молярного эквивалента до около 3,0 молярного эквивалента, более предпочтительно в количестве в диапазоне от около 1,0 молярного эквивалента до около 1,5 молярного эквивалента (например, около 1,2 молярного эквивалента).

Кристаллические формы.

Определение характеристик кристаллических форм настоящего изобретения, например моногидратной формы соли (S)-KCK S-кетамин, можно выполнять, например, посредством порошковой рентгеноструктурной дифракции (pXRD), ТГА-ИКПФ, ДСК, ДСП, анализа по методу Карла Фишера, вращения плоскости поляризации света и других известных способов определения физических свойств твердого вещества или кристалла.

Приведенные в настоящем документе дифрактограммы порошковой рентгеноструктурной дифракции (дифракционные спектры, pXRD) измеряли на рентгеновском дифрактометре с использованием излучения CuK α . Размолотый образец загружали в обычный держатель рентгеновского дифрактометра. Диапазон сканирования образцов составил от 3 до 40°2 θ с шагом 0,01°2 θ и временем на шаг 5,0 с. Напряжение и сила тока прибора составляли 40 кВ и 30 мА.

Проводили измерения посредством термогравиметрического анализа - инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье (ТГА-ИКПФ); для измерений использовали прибор Netzsche Thermo-Microbalance TG209 в комбинации со спектрометром Bruker FT-IR Spectrometer Vector 22 (алюминиевый тигель с микроотверстием, атмосфера азота и сканирование при температуре от 25 до 300°C при скорости нагрева 263°C/мин (10 К/мин)).

Проводили измерения посредством анализа динамической сканирующей калориметрии (ДСК) (при комплектации) с использованием одного из следующих приборов:

(а) калориметр Perkins Elmer DSC 7 с герметично закрываемым золотым тиглем с проведением измерений при температуре от 20 до 270°C при скорости нагрева 263°C/мин (10 К/мин);

(б) калориметр TA Instruments DSC Q2000 с герметично закрываемым золотым тиглем с проведением измерений при температуре от 20 до 300°C при скорости нагрева 263°C/мин (10 К/мин).

Проводили измерения посредством анализа динамической сорбции паров (ДСП) (при комплектации) с использованием системы сканирования Projekt Messtechnik Sorptions Prufsystem SPS 11 или Surface Measurement Systems DVS-1 (циклическая относительная влажность и удерживание образца при заданной относительной влажности) следующим образом:

(а) удерживание образца при 50% ОВ в течение 2 ч;

(б) от 50% ОВ до 0% ОВ (5%/ч); удерживание при 0% ОВ в течение 5 ч;

(с) от 0% ОВ до 95% ОВ (5%/ч); удерживание при 95% ОВ в течение 5 ч; и

(д) от 95% ОВ до 50% ОВ (5%/ч); удерживание при 50% ОВ в течение 2 ч.

Дифрактограммы порошковой рентгеноструктурной дифракции (pXRD) получали для множества образцов кристаллической моногидратной формы соли (S)-KCK S-кетамин (полученных, как описано в настоящем документе) и для репрезентативного образца, представленного на чертеже. Кристаллическая моногидратная форма соли (S)-KCK S-кетамин может характеризоваться картиной рентгеноструктурной дифракции, содержащей пики с относительной интенсивностью, которая равна или превышает около 5%, как перечислено в приведенной ниже табл. 1.

Таблица 1

pXRD пики для моногидратной соли (S)-KCK S-кетаминa

Положение [$^{\circ}2\theta$]	d-расстояние [Å]	Относительная интенсивность [%]
7,76	11,38	58,03
8,11	10,89	21,58
12,75	6,94	24,89
13,13	6,74	55,99
13,31	6,65	23,96
13,64	6,49	31,52
14,92	5,93	100,00
15,51	5,71	32,12
15,71	5,64	28,46
17,09	5,18	6,03
17,26	5,13	8,92
18,20	4,87	7,73
18,45	4,80	43,84
19,43	4,56	7,39
20,10	4,41	10,03
21,29	4,17	12,49
22,38	3,97	14,87
22,58	3,93	6,88
22,71	3,91	7,31
23,26	3,82	10,45
23,66	3,76	7,90
24,22	3,67	25,66
25,26	3,52	28,46
25,68	3,47	5,35
25,93	3,43	8,92
26,76	3,33	13,93
27,33	3,26	51,32
28,21	3,16	12,32
29,13	3,06	11,05
29,85	2,99	7,90
31,31	2,86	7,48
32,12	2,78	8,24
32,79	2,73	7,90
33,10	2,70	6,20
33,72	2,66	7,48
34,95	2,56	7,48
36,20	2,48	9,77
37,17	2,42	6,03

В одном варианте осуществления кристаллическая моногидратная форма соли (S)-KCK S-кетаминa характеризуется картиной порошковой рентгеноструктурной дифракции, содержащей пики с относительной интенсивностью, которая равна или превышает около 10%, как перечислено в приведенной ниже табл. 2.

Таблица 2

pXRD пики для моногидратной соли (S)-KCK S-кетаминa

Положение [$^{\circ}2\theta$]	d-расстояние [Å]	Относительная интенсивность [%]
7,76	11,38	58,03
8,11	10,89	21,58
12,75	6,94	24,89
13,13	6,74	55,99
13,31	6,65	23,96
13,64	6,49	31,52
14,92	5,93	100,00
15,51	5,71	32,12
15,71	5,64	28,46
18,45	4,80	43,84
21,29	4,17	12,49
22,38	3,97	14,87
23,26	3,82	10,45
24,22	3,67	25,66
25,26	3,52	28,46
26,76	3,33	13,93
27,33	3,26	51,32
28,21	3,16	12,32
29,13	3,06	11,05

В другом варианте осуществления кристаллическая моногидратная форма соли (S)-KCK S-кетаминa характеризуется картиной pXRD, содержащей пики с относительной интенсивностью, которая равна или превышает около 20%, как перечислено в приведенной ниже табл. 3.

Таблица 3

pXRD пики для моногидратной соли (S)-КСК S-кетамин

Положение [$^{\circ}2\theta$]	d-расстояние [Å]	Относительная интенсивность [%]
7,76	11,38	58,03
8,11	10,89	21,58
12,75	6,94	24,89
13,13	6,74	55,99
13,31	6,65	23,96
13,64	6,49	31,52
14,92	5,93	100,00
15,51	5,71	32,12
15,71	5,64	28,46
18,45	4,80	43,84
24,22	3,67	25,66
25,26	3,52	28,46
27,33	3,26	51,32

Процент (%) содержания воды измеряли при соответствующем исключении атмосферной влажности с использованием модифицированного объемного титрования по методу Карла Фишера для кетонов, как описано ниже. Около 500 мг образца точно отвешивали и растворяли в 40 мл реактива Hydranal@-KetoSolver от компании Fluka (предварительно титрованного реактивом Карла Фишера Hydranal@-Composite 5K от компании Fluka). После этого раствор титровали реактивом Карла Фишера. Конечную точку определяли вольтометрически и содержание воды в процентах рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{Содержание воды [\%]} = V * F * 0,1 / S,$$

где S представляет массу образца [г],

F представляет коэффициент эквивалентности для реактива Карла Фишера [мг/мл], а

V представляет расход реактива Карла Фишера [мл].

Процент (%) содержания воды определяли для множества образцов кристаллической моногидратной формы соли (S)-КСК S-кетамин (полученных, как описано в настоящем документе) с измеренными значениями в диапазоне от 3,76 до 3,79% (средний показатель содержания воды составил 3,8%). Расчетное теоретическое значение для моногидратной соли (S)-КСК S-кетамин составляет 3,7%.

Измерение ТГА-ИКПФ репрезентативного образца моногидратной кристаллической формы соли (S)-КСК S-кетамин продемонстрировало потерю массы 3,7 мас.% за одну стадию при температуре от 110 до 190 $^{\circ}$ C из-за испарения воды (соответствует теоретическому стехиометрическому содержанию воды в моногидрате 3,69 мас.%) и химическое разложение при температуре выше 230 $^{\circ}$ C.

Абсолютное вращение плоскости поляризации света множества образцов моногидратной формы соли (S)-КСК S-кетамин (полученных, как описано в настоящем документе) определяли в диапазоне от 66,8 до 67,4 $^{\circ}$. Среднее абсолютное вращение плоскости поляризации света составило $[\alpha]_D^{20} = +67,8^{\circ}$ (c=1,0, метанол).

При оптической микроскопии кристаллической формы моногидратной соли (S)-КСК S-кетамин наблюдались крупные экваториальные кристаллы размером 1000-50 мкм, которые выглядели как сложенные блоки. ^1H ЯМР репрезентативного образца моногидратной соли (S)-КСК S-кетамин подтвердил стехиометрию соли 1:1.

При ДСК анализе репрезентативного образца моногидратной соли (S)-КСК S-кетамин наблюдалась температура плавления около 144 $^{\circ}$ C и энтальпия плавления 121 Дж/г. При ДСП анализе репрезентативного образца моногидратной соли (S)-КСК S-кетамин наблюдалось отсутствие гигроскопичности и физическая стабильность при повышенной относительной влажности.

Примерную растворимость кристаллической моногидратной соли (S)-КСК S-кетамин измеряли путем поэтапного разбавления суспензии, содержащей около 10 мг образца, в 0,05 мл растворителя. В табл. 4 ниже перечислены приблизительные показатели растворимости, обозначенной как S. Если образец не растворялся при добавлении суммарного количества 10-12 мл растворителя, в табл. 4, приведенной ниже, растворимость указывали как <1 мг/мл.

Таблица 4

**Приблизительная растворимость
кристаллической моногидратной формы соли (S)-КСК S-кетамин**

Растворитель или смесь	Растворимость (мг/мл)
Ацетон	5 < S < 6
Анизол	S < 1
ДХМ	67 < S < 101
1,4-Диоксан	5 < S < 6
ДМФА	91 < S < 185
ДМСО	106 < S < 212
Этилацетат	S < 1
Этанол	67 < S < 100
Гептан	S < 1
Ацетонитрил	22 < S < 24
Метанол	226 < S
2-Метил-ТГФ	5 < S < 7
2-Пропанол	22 < S < 25
Изопропилацетат	S < 1
ТБМЭ	S < 1
ТГФ	5 < S < 7
Толуол	S < 1
Вода	20 < S < 24
Ацетон: вода 1: 1	58 < S < 77
Ацетон: вода 10: 1	20 < S < 24
2-Метил ТГФ, насыщенный водой	6 < S < 8
2-Пропанол: вода 1: 1	93 < S < 189
2-Пропанол: вода 10: 1	24 < S < 28
2-Пропанол: изопропилацетат 1: 1	10 < S < 11

Кроме того, растворимость моногидратной кристаллической формы соли (S)-КСК S-кетамин в выбранных растворителях определяли следующим образом: 21 г соли (S)-КСК S-кетамин растворяли в 100 мл растворителя (представленного в табл. 5 ниже). Через 24 ч растворы анализировали визуально. Если соединение полностью растворялось, растворимость была выше 20 г/100 мл. Если соединение не растворялось полностью, любой оставшийся осадок отфильтровывали, фильтрат разбавляли в 400 раз растворителем для разбавления для ВЭЖХ (или ацетонитрилом/растворителем для разбавления для ВЭЖХ) и анализировали с помощью ВЭЖХ; результаты приведены в табл. 5 ниже.

Таблица 5

Показатели растворимости

(S)-Кетамин-(+)-10-камфорсульфонат-моногидрат	
Растворитель	Растворимость [г/100 мл] при 23,6 °С
Деминерализованная вода	5,344
Метанол	18,457
Этанол	18,297
2-Пропанол	7,275
Ацетон (2-пропанон)	0,578
N,N-Диметилацетамид	18,200
N,N-Диметилформаид	18,267
Уксусная кислота	18,209
Дихлорметан/метанол (50/50 об./об.)	18,589

Настоящее изобретение дополнительно относится к аморфной форме соли (S)-КСК S-кетамин. В одном варианте осуществления настоящего изобретения аморфная форма соли (S)-КСК S-кетамин является безводной.

Аморфную безводную форму соли (S)-КСК S-кетамин можно получить посредством дегидратации моногидратной формы при повышенной температуре, например при температуре, превышающей около 120°C. В одном примере образец моногидратной кристаллической формы соли (S)-КСК S-кетамин выдерживали при 160°C при потоке сухого азота в течение 30 мин. В анализе pXRD, проведенном через несколько часов, наблюдалась смесь кристаллической моногидратной и аморфной безводной форм соли (S)-КСК S-кетамин. Аморфную безводную форму соли (S)-КСК S-кетамин также получали (в смеси с моногидратной формой) путем суспендирования кристаллической моногидратной формы соли (S)-КСК S-кетамин в 2-метил ТГФ или изопропилацетате при температуре около 80°C в течение около 4 дней.

Аморфная безводная форма соли (S)-КСК S-кетамин гигроскопична и при хранении в условиях окружающей среды быстро превращается в моногидратную форму соли (S)-КСК S-кетамин.

Настоящее изобретение дополнительно содержит фармацевтические композиции, содержащие продукт, полученный в соответствии с любым(и) из способов, описанных в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного ингредиента одно или более соединений, описанных в настоящем документе, можно получить посредством тщательного смешивания соединения или соединений с фармацевтическим носителем в соответствии со стандартными методиками получения фармацевтических соединений. Носитель может иметь широкое разнообразие форм в зависимости от желаемого способа введения (например, перорального, парентерального). Так, для жидких пероральных препаратов, таких как суспензии, эликсиры и растворы, приемлемые носители и добавки включают воду, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, стабилизаторы, красители и т.п.; для твердых пероральных препаратов, таких как порошки, капсулы и таблетки, приемлемые носители и добавки включают крахмалы, сахара, разбавители, гранулообразующие агенты, смазки, связующие вещества, агенты для улучшения распадаемости таблеток и т.п. Твердые пероральные препараты также могут покрываться оболочками из таких веществ, как сахара, или иметь кишечнорастворимое покрытие, так чтобы модулировать основное место всасывания. Для парентерального введения носитель, как правило, будет состоять из стерильной воды, и для улучшения растворимости или консервации можно добавлять другие ингредиенты. Суспензии или растворы для введения путем инъекции также можно получать с использованием водных носителей вместе с соответствующими добавками.

Для получения фармацевтических композиций настоящего изобретения одно или более соединений настоящего изобретения в качестве активных ингредиентов тщательно смешивают с фармацевтическим носителем в соответствии со стандартными фармацевтическими методиками получения смесей, причем носитель может иметь широкое разнообразие форм в зависимости от формы препарата, требуемой для способа введения, например перорального или парентерального введения, такого как внутримышечное введение. При получении композиций в пероральной дозированной форме можно использовать любые из обычных фармацевтических сред. Так, для жидких пероральных препаратов, таких как, например, суспензии, эликсиры и растворы, приемлемые носители и добавки включают воду, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и т.п.; для твердых пероральных препаратов, таких как, например, порошки, капсулы, таблетки в виде капсул, желатиновые капсулы и таблетки, приемлемые носители и добавки включают крахмалы, сахара, разбавители, гранулообразующие агенты, смазки, связующие вещества, агенты для улучшения распадаемости таблеток и т.п. В связи с легкостью их введения таблетки и капсулы представляют собой пероральную дозированную стандартную форму, обладающую наибольшими преимуществами, и в этом случае, очевидно, используют твердые фармацевтические носители. При необходимости таблетки можно покрывать сахарной оболочкой или кишечнорастворимой оболочкой с помощью стандартных методик. Для парентеральных препаратов носитель обычно содержит стерильную воду, хотя можно также включать другие ингредиенты, например, в целях улучшения растворимости или для консервации. Также можно получить суспензии для инъекций, и в этом случае можно использовать соответствующие жидкие носители, суспендирующие агенты и т.п. Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции содержат в расчете на единицу дозы, например на таблетку, капсулу, порошок, инъекцию, чайную ложку и т.п., количество активного ингредиента, необходимое для доставки эффективной дозы, как описано выше.

Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции содержат в расчете на единицу дозы, например на таблетку, капсулу, дозу порошка, инъекцию, суппозиторий, чайную ложку и т.п., от около 0,01 мг до около 1000 мг или любое количество или диапазон в этих пределах и могут назначаться в дозе от около 0,01 мг/кг до около 1,5 мг/кг или в любом количестве или диапазоне в этих пределах, предпочтительно от около 0,01 мг/кг/сутки до около 0,75 мг/кг или в любом количестве или диапазоне в этих пределах, предпочтительно от около 0,05 мг/кг до около 0,5 мг/кг или в любом количестве или диапазоне в этих пределах, предпочтительно от около 0,1 мг/кг до около 0,5 мг/кг или в любом количестве или диапазоне в этих пределах каждого активного ингредиента. Однако дозы могут варьироваться в зависимости от потребности пациентов, тяжести состояния, подлежащего лечению, и используемого соединения. Можно применять ежедневное введение либо периодическую ревизию дозы.

Предпочтительно использование этих композиций в виде дозированных стандартных форм, например в виде таблеток, пилюль, капсул, порошков, гранул, стерильных растворов или суспензий для парентерального введения, дозируемых аэрозолей или жидкостей для распыления, капель, ампул, устройств-аутоинжекторов или суппозиториев; для перорального, парентерального, интраназального, сублингвального или ректального введения, либо для введения при помощи ингаляции или инсуффляции. В альтернативном варианте осуществления композиция может быть представлена в виде лекарственной формы, пригодной для введения один раз в неделю или один раз в месяц; например, нерастворимая соль активного соединения, такая как деканоат, может быть пригодна для обеспечения депо препарата для внутримышечной инъекции. Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим носителем, например со стандартными компонентами для получения таблеток, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, дикальцийфосфат или камеди, и с другими фармацевтическими разбавителями, на-

пример с водой, с образованием твердой композиции до придания ей лекарственной формы, содержащей однородную смесь соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли. Характеристика таких композиций до придания им лекарственной формы как однородные означает, что активный ингредиент равномерно диспергирован во всей композиции, так что композицию можно легко разделить на дозированные формы равной эффективности, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Затем эту твердую композицию до придания ей лекарственной формы разделяют на единичные дозированные формы описанного выше типа, содержащие от около 0,01 мг до около 1000 мг или любое количество или диапазон в этих пределах активного ингредиента настоящего изобретения. Таблетки или пилюли новой композиции можно покрыть оболочкой или составить иным образом с получением дозированной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля может содержать внутренний дозированный компонент и внешний дозированный компонент, причем последний компонент находится в форме оболочки для первого компонента. Эти два компонента могут быть разделены кишечнорастворимым слоем, который служит для защиты от расщепления в желудке и позволяет внутреннему компоненту проходить в двенадцатиперстную кишку в интактном состоянии или высвобождаться с отсрочкой. Для таких кишечнорастворимых слоев или оболочек можно использовать различные материалы, причем такие материалы включают в себя ряд полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетатцеллюлоза.

Жидкие формы, в которые можно включать новые композиции настоящего изобретения для перорального или инъекционного введения, включают в себя водные растворы, сиропы с подходящим ароматизатором, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии в пищевых маслах, таких как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические носители. Приемлемые диспергирующие или суспендирующие агенты для водных суспензий включают синтетические или природные камеди, такие как трагакант, гуммиарабик, альгинат, декстран, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, поливинилпирролидон или желатин.

Способ лечения резистентной к лечению депрессии, описанный в настоящем изобретении, можно также осуществлять с использованием фармацевтической композиции, содержащей любое из определенных в настоящем документе соединений и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтическая композиция может содержать от около 0,01 мг до около 1000 мг соединения или любое количество или диапазон в этих пределах, предпочтительно от около 0,05 мг до около 500 мг соединения или любое количество или диапазон в этих пределах, и может быть составлена в любой форме, приемлемой для выбранного способа введения. Носители включают необходимые и инертные фармацевтические эксципиенты, включая без ограничений связующие вещества, суспендирующие агенты, смазки, ароматизаторы, подсластители, консерванты, красители и оболочки. Композиции, приемлемые для перорального введения, включают твердые формы, такие как пилюли, таблетки, таблетки в виде капсул, капсулы (каждая включает составы с немедленным высвобождением, спланированным по времени высвобождением и замедленным высвобождением), гранулы и порошки, а также жидкие формы, такие как растворы, сиропы, эликсиры, эмульсии и суспензии. Формы, используемые для парентерального введения, включают стерильные растворы, эмульсии и суспензии.

Преимущество соединения настоящего изобретения можно вводить в виде однократной суточной дозы либо общую суточную дозу можно вводить в разделенных дозах два, три или четыре раза в сутки. Кроме того, соединения настоящего изобретения можно вводить в интраназальной форме посредством местного применения подходящих интраназальных растворителей или посредством трансдермальных кожных пластырей, хорошо известных специалистам в данной области. Для введения в форме трансдермальной системы доставки введение дозы, конечно, должно быть скорее непрерывным, чем периодическим, на протяжении всей схемы дозирования.

Например, для перорального введения в форме таблетки или капсулы активный компонент лекарственного средства можно комбинировать с пероральным нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как этанол, глицерин, вода и т.п. Кроме того, в случае необходимости или при желании в смесь можно вводить приемлемые связывающие вещества, смазки, агенты для улучшения распадаемости таблеток и красители. Приемлемые связующие вещества включают без ограничений крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические камеди, такие как гуммиарабик, трагакант, или олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т.п. Разрыхлители включают без ограничений крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и т.п.

Жидкие формы в приемлемым образом ароматизированных суспендирующих или диспергирующих агентах, таких как синтетические и природные камеди, например трагакант, гуммиарабик, метилцеллюлоза и т.п. Для парентерального введения желательны стерильные суспензии и растворы. Изотонические препараты, по существу содержащие приемлемые консерванты, применяют в тех случаях, когда желательным является внутривенное введение.

Для получения фармацевтической композиции настоящего изобретения продукт, полученный в соответствии с любым(и) из способов, описанных в настоящем документе, в качестве активного ингредиента

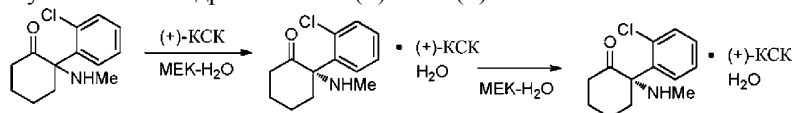
ента тщательно смешивают с фармацевтическим носителем в соответствии со стандартными фармацевтическими методиками получения смесей, и этот носитель может иметь широкое разнообразие форм в зависимости от формы препарата, требуемой для способа введения (например, перорального или парентерального введения). Подходящие фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области. Описания некоторых из этих фармацевтически приемлемых носителей можно найти в публикации The Handbook of Pharmaceutical Excipients, опубликованной Американской фармацевтической ассоциацией и Фармацевтическим обществом Великобритании.

Способы получения фармацевтических композиций описаны в многочисленных публикациях, таких как Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, volumes 1-3, edited by Lieberman et al; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, volumes 1-2, edited by Avis et al; и Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, volumes 1-2, edited by Lieberman et al; опубликованных издательством Marcel Dekker, Inc.

Представленные ниже примеры помогают понять настоящее изобретение и никоим образом не предназначены и не должны рассматриваться как ограничивающие настоящее изобретение, представленное в приведенной ниже формуле изобретения.

В следующих примерах некоторые продукты синтеза перечислены как выделенные в виде остатка. Специалисту в данной области будет понятно, что термин "остаток" не ограничивает физическое состояние, в котором выделен продукт, и может включать, например, твердое вещество, масло, пену, смолу, сироп и т.п.

Пример 1. Получение моногидратной соли (+)-КСК (S)-кетамин.



Свободное основание рацемического кетамин (10 г, 42 ммоль) и (+)-КСК (10 г, 42 ммоль, 98 мас.%, 1 экв.) в метилэтилкетоне (33,3 г) и воде (1,85 г) перемешивали при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Полученную суспензию охлаждали до комнатной температуры в течение 1 ч. Полученную суспензию перемешивали в течение ночи и фильтровали. Влажный осадок дважды промывали метилэтилкетаном (5 г) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (10,15 г влажного продукта). Материал сушили в течение 6 ч при 50°C, 1 кПа (10 мбар) с получением соли КСК (S)-кетамин в виде белого твердого вещества.

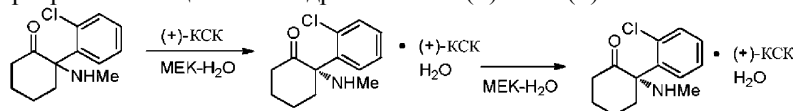
Выход: 10,04 г.

Чистота: ВЭЖХ 100%.

Энантиомерная чистота: 96,4%.

Скорректированный по результату анализа выход: 49%.

Пример 2. Перекристаллизация моногидратной соли (+)-КСК (S)-кетамин.



К моногидратной соли (S)-кетамин-(+)-КСК (10,1 г, 41,3 ммоль) добавляли метилэтилкетон (33,3 г) и воду (1,85 г). Затем реакционную смесь нагревали до 80°C. Наблюдалось образование прозрачного раствора. После этого реакционную смесь охлаждали до 50°C (наблюдалось образование суспензии). При этой температуре добавляли дополнительный метилэтилкетон (33,3 г). Полученную суспензию охлаждали до 20°C в течение 1 ч. Полученную суспензию перемешивали в течение ночи и фильтровали. Влажный осадок дважды промывали метилэтилкетаном (5 г) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (8,84 г влажного продукта). Материал сушили в течение 1 ч при 50°C, 1 кПа (10 мбар) с получением соли КСК (S)-кетамин в виде белого твердого вещества.

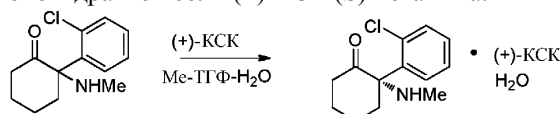
Выход: 8,81 г.

Чистота: ВЭЖХ 100%.

Энантиомерная чистота: 100%.

Скорректированный по результату анализа выход: 86%.

Пример 3. Получение моногидратной соли (+)-КСК (S)-кетамин.



Свободное основание рацемического кетамин (10 г, 42 ммоль) и (+)-КСК (9,8 г, 42 ммоль, 1 экв.) в 2-метил-ТГФ (70 г) перемешивали при комнатной температуре. Добавляли воду (6,3 г) с получением суспензии. Суспензию нагревали до кипения с обратным холодильником (T=73°C), что приводило к образованию прозрачного раствора. Раствор перемешивали при температуре кипения с обратным холо-

дильником в течение 1 ч, затем охлаждали до 63°C и затравливали небольшими количествами (на кончике одного шпателя) соли КСК (S)-кетамин. Наблюдалось начало кристаллизации. Суспензию выдерживали при этой температуре в течение 1 ч, охлаждали за 1 ч до 50°C, а затем до 20°C в течение дополнительного одного часа. Полученную суспензию перемешивали в течение ночи и фильтровали. Влажный осадок дважды промывали с использованием 2-метил-ТГФ (10 г) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (9,1 г влажного продукта). Материал сушили в течение ночи при 50°C, 2 кПа (20 мбар) с получением соли КСК (S)-кетамин в виде белого твердого вещества.

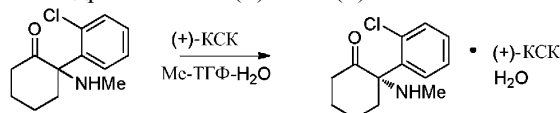
Выход: 9,06 г.

Чистота: ВЭЖХ 100%.

Энантиомерная чистота: 99,3%.

Скорректированный по результату анализа выход: 45%.

Пример 4. Получение моногидратной соли (+)-КСК (S)-кетамин.

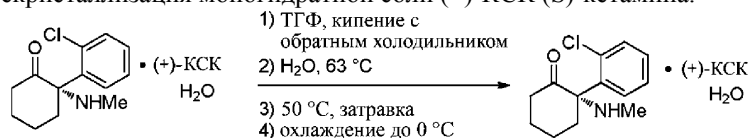


Свободное основание рацемического кетамин (600 г, 2,524 моль) (+)-КСК (588 г, 2,531 моль, 1 экв.) в 2-Ме-ТГФ (4200 г) перемешивали при комнатной температуре. Затем добавляли воду (378 г) (наблюдалось образование суспензии). Суспензию нагревали до кипения с обратным холодильником (T=72-73°C). Наблюдалось образование прозрачного раствора. Суспензию перемешивали при этой температуре в течение около 10 мин. Смесь охлаждали до 63°C в пределах периода 20 мин и затравливали моногидратной солью (+)-КСК (S)-кетамин (2 г). Наблюдалось начало кристаллизации. Полученную суспензию выдерживали при этой температуре в течение 1 ч. Затем был применен следующий профиль охлаждения: охлаждение до 59°C за 1 ч, охлаждение до 52°C за 1 ч, охлаждение до 38°C за 1 ч, охлаждение до 20°C за 40 мин, охлаждение до 0°C за 20 мин. Суспензию перемешивали в течение периода от 6 ч до 16 ч и фильтровали. Влажный осадок промывали с использованием 3 порций 2-Ме-ТГФ (суммарно 2150 г), содержащего 2% воды (2107 г 2-Ме-ТГФ, 43 г воды), и получали влажный продукт в виде белого твердого вещества (654 г). Материал сушили в течение ночи при 50°C и давлении 2 кПа (20 мбар) с получением моногидратной соли КСК (S)-кетамин (573 г) в виде белого твердого вещества. Энантиомерная чистота: 99,21.

Скорректированный по результату анализа выход: 47%.

Содержание воды: 3,84%.

Пример 6. Перекристаллизация моногидратной соли (+)-КСК (S)-кетамин.



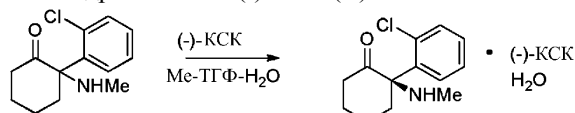
(S)-кетамин-(+)-КСК моногидрат (50,0 г, 102,46 ммоль) суспендировали в ТГФ (37,5 г) и воде (25 г). Полученную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником (прозрачный раствор, T=64°C). Прозрачный раствор охлаждали до 50°C и затравливали кристаллами моногидрата (+)-КСК (S)-кетамин (0,25 г). Наблюдалось начало кристаллизации и образование суспензии, которую перемешивали в течение 1 ч при этой температуре. Суспензию охлаждали до 0°C в пределах 8 ч и перемешивали в течение ночи при этой температуре. Продукт отфильтровывали и промывали с использованием ТГФ (3×25 г). Влажный продукт (45,8 г) сушили в течение ночи при 50°C и давлении 2 кПа (20 мбар) с получением моногидрата (+)-КСК (S)-кетамин, который выделяли в виде белого твердого вещества (45,4 г).

Энантиомерная чистота: 100,00.

Скорректированный по результату анализа выход: 91%.

Содержание воды: 3,84%.

Пример 7. Получение моногидратной соли (-)-КСК (R)-кетамин.



Свободное основание рацемического кетамин (10 г, 42 ммоль) и (-)-КСК (9,8 г, 42 ммоль, 1 экв.) в 2-метил-ТГФ (70 г) перемешивали при комнатной температуре. Добавляли воду (6,3 г) с получением суспензии. Суспензию нагревали до кипения с обратным холодильником (T=72°C), что приводило к образованию прозрачного раствора. Раствор перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 1 ч, после чего охлаждали до 63 °C. Добавляли 0,5 мл суспензии, полученной из 100 мг (R)-кетамин, и 98 мг (-)-камфор-10-сульфоновой кислоты, растворенной в 1,5 г ТГФ и 8 мкг воды (спонтанная кристаллизация). Реакционная смесь становилась мутной.

Образованную суспензию охлаждали до 59°C в пределах периода 1 ч, после чего дополнительно

охлаждали за 1 ч до 52°C, за 1 ч до 38 °С, за 2 ч до 20°C и за 2 ч до 0°C. Образованную суспензию дополнительно перемешивали при 0°C в течение ночи. Полученную суспензию фильтровали и влажный осадок дважды промывали смесью 2-метил-ТГФ (9,6 г) и воды (0,4 г) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (10,5 г влажного продукта). Материал сушили в течение ночи при 50°C, 2 кПа (20 мбар) с получением соли (-)-КСК (S)-кетамина в виде белого твердого вещества.

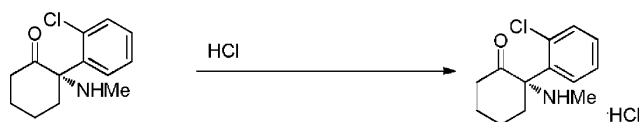
Выход: 9,3 г.

Скорректированный по результату анализа выход: 43%.

Чистота: ВЭЖХ 100%.

Энантиомерная чистота: 99,38%, чистота 100%, по результату анализа 95,23%.

Пример 8. Получение хлористоводородной соли (S)-кетамина из маточного раствора, описанного в примере 7.



в маточном растворе

К маточному раствору из примера 7 (содержащему (S)-кетамин и (-)-камфор-10-сульфоновую кислоту, растворенную в смеси метил-ТГФ/вода (10,9:1)) в течение периода 2 мин добавляли газообразную HCl (0,9 г) при температуре окружающей среды. Наблюдалась спонтанная кристаллизация твердого вещества (рН раствора 0-1). После перемешивания в течение 30 мин отфильтровывали твердые вещества и влажный осадок дважды промывали с использованием метил-ТГФ (каждый раз 5,0 г).

Полученные твердые вещества (5,8 г влажного продукта) сушили в вакууме при 50°C. Маточный раствор (107,45 г) содержит 82% (S)-кетамин и 18% (R)-кетамин.

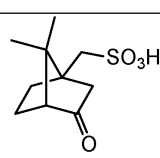
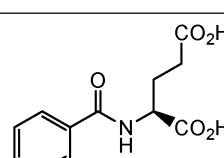
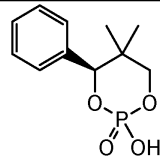
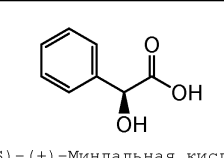

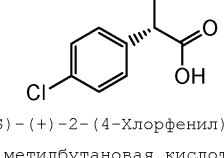
Выход 3,91 г. Скорректированный по результату анализа выход (по сравнению с использованным в эксперименте 7 рацемическим кетаминном: 34% (по сравнению с (S)-кетаминном - 68%).

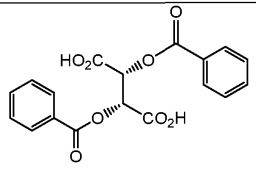
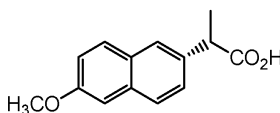
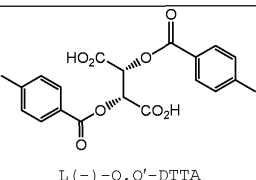
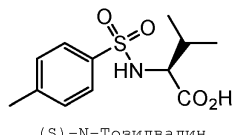
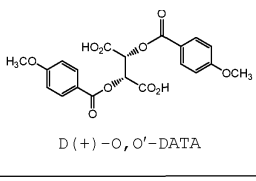
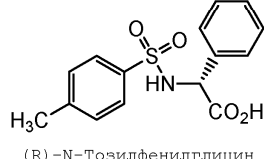
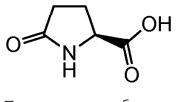
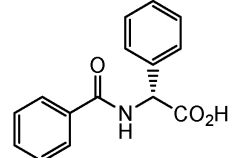
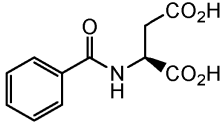
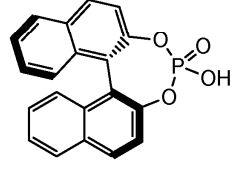
Энантиомерная чистота: 99,78%.

Содержание воды: 0,23%, чистота 99,98%, по результату анализа 97,56%.

Пример 9. Классические скрининговые эксперименты разделения.

Если не указано иное, все эксперименты разделения проводили в масштабе 1 ммоль свободного основания (\pm)-кетамин и с добавлением 0,5 моль-эквивалента выбранного кислотного разделяющего агента в 3,5 мл растворителя. Были протестированы следующие кислотные разделяющие агенты.

№ соединения	Структура/название	№ соединения	Структура/название
1	 (1S)-(+)-10-Камфорсульфоновая кислота	9	 N-Bz-L-Glu-OH
2	 (S)-(-)-Фенцифос (P1(+))	10	 (S)-(+)-Миндальная кислота
3	 L(+)-Винная кислота	11	 (S)-(+)-2-(4-Хлорфенил)-3-метилбутановая кислота

4	 <p>L(-)-O,O'-DBTA</p>	12	 <p>(S)-(+)-Напроксен</p>
5	 <p>L(-)-O,O'-DTTA</p>	13	 <p>(S)-N-Тозилвалин</p>
	 <p>D(+)-O,O'-DATA</p>	14	 <p>(R)-N-Тозилфенилглицин</p>
7	 <p>L(-)-2-Пирролидон-5-карбоновая кислота</p>	15	 <p>(R)-N-Бензоилфенилглицин</p>
8	 <p>N-Bz-L-Asp-OH</p>	16	 <p>(R)-(-)-1,1'-Биснафтил-2,2'-диэтилгидрофосфат</p>

Получение свободного основания (\pm)-кетамина.

Рацемический кетамин-НCl (15,0 г, 54,7 ммоль) растворяли при перемешивании в 100 мл воды. К раствору добавляли 100 мл CHCl_3 и при энергичном перемешивании подщелачивали путем добавления по каплям раствора 2,40 г NaOH (60 ммоль) в 30 мл воды. Образовавшийся белый осадок непосредственно экстрагировали в слой CHCl_3 (прозрачный раствор). Смесь переносили в делительную воронку и разделяли. Водную фазу снова экстрагировали с использованием 100 мл хлороформа, а затем с использованием 50 мл хлороформа. Объединенные хлороформные слои промывали 50 мл воды, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали на роторном вакуумном испарителе с получением белого кристаллического твердого вещества (загущенное масло). Выход: 12,88 г белого твердого вещества (54,2 ммоль, 99%). ЯМР подтвердил наличие свободного основания кетамина.

Процедуру повторяли с использованием 10,15 г (36,9 ммоль) рацемического кетамина и выходом 8,73 г (36,7 ммоль, 99,5%) свободного кетамина в виде белого твердого вещества.

RS1. Эксперименты по скринингу разделения в метаноле.

Свободное основание кетамина (3,93 г, 16,5 ммоль) растворяли в 15 мл метанола (слегка нагретого для растворения), переносили в мерную колбу на 25 мл и заполняли колбу метанолом до 25 мл (1 ммоль=1,52 мл). Масса этого раствора составила 21,0 г (1 ммоль=1,27 г). Разделяющий агент растворяли/суспендировали в 1,60 г (2,0 мл) метанола.

При комнатной температуре к полученному разделяющему агенту в смеси метанола добавляли 1,27 г (1,0 ммоль) полученного раствора свободного основания кетамина в метаноле. Было обнаружено, что все полученные растворы стали прозрачными за исключением растворов из экспериментов № 1.2 и 1.9, которые нагревали для осуществления растворения. После отстаивания в течение 22 ч при комнатной температуре все растворы оставались прозрачными. Через 2 дня снимали завинчивающиеся колпачки, чтобы обеспечить медленное выпаривание. Через 5 дней большая часть растворителя выпарилась и в большинстве флаконов осталось густое масло, как указано ниже в табл. RS1. Во флаконы со слем твердых веществ добавляли 1 мл MeOH для повторного растворения любых твердых веществ. Добавление метанола приводило к повторному растворению большей части твердых веществ, после чего добавляли 3 мл циклопентилметилового простого эфира (ЦПМЭ) в качестве антирастворителя. После 4 ч отстаивания все флаконы снова открывали для медленного выпаривания. После 2 дней медленного вы-

паривания ЦПМЭ до ~2 мл было обнаружено, что в некоторых флаконах образуется густое мутное масло (см. табл. RS1). Эти флаконы закрывали и нагревали до кипения с обратным холодильником для растворения (при необходимости для растворения добавляли несколько капель MeOH). Во флаконах с растворами из экспериментов № 1.4, 1.5 и 1.9 снова образовывались масла.

Во флаконе с раствором из эксперимента № 1.16 образовалось твердое вещество, и маточный раствор (и 0,5 мл промывки ЦПМЭ) удаляли пипеткой, хотя твердое вещество демонстрировало э. и. <5%. Флаконы/эксперименты, которые не давали выход твердого вещества через 7 дней (с добавлением ЦПМЭ в качестве антирастворителя), выдерживали при комнатной температуре в течение дополнительных 7 дней (всего 14 дней) для усиления осуществления кристаллизации.

В табл. 6 ниже обобщены условия и результаты скрининговых экспериментов с 16 разделяющими агентами, указанными выше с использованием метанола в качестве растворителя. Примечание: в экспериментах, для которых в колонках "выпаривание в течение 5 дней" и/или "7 дней+ЦПМЭ до 14 дней" не отмечено наблюдений, не было получено твердое вещество или масло.

Таблица 6

Результаты скрининга разделения, растворитель MeOH

№ эксперимента	Разделяющий агент	мг* (0,5 ммоль)	Выпаривание в течение 5 дней	7 дней+ЦПМЭ до 14 дней
1.1	(1S)-(+)-10-Камфорсульфоновая кислота	116		
1.2	(S)-(+)-Фенцифос (P1(+))	121	Твердое вещество	
1.3	L(+)-Винная кислота	75		8 дней: мутный (масляный слой) 14 дн.: загущенный
1.4	L(-)-O,O'-DBTA	188		9 дней: мутное масло
1.5	L(-)-O,O'-DTTA	193 9		9 дней: мутное масло
1.6	D(+)-O,O'-DATA	209		9 дней: мутное масло (прозрачное после нагревания+MeOH)
1.7	L(-)-2-Пирролидон-5-карбоновая кислота	65	5 дн.: твердое вещество (иглы)+MeOH: повторное растворение	8 дней: мутное масло (прозрачное после нагревания+MeOH)
1.8	N-Bz-L-Asp-OH	119		9 дней: мутное масло
1.9	N-Bz-L-Glu-OH	126	Твердое вещество	Мутное масло после добавления ЦПМЭ
1.10	(S)-(+)-Миндальная кислота	76		
1.11	(S)-(+)-2-(4-Хлорфенил)-3-метилбутановая кислота	106	Твердое вещество	14 дней: твердое вещество в масле после выпаривания
1.12	(S)-(+)-Напроксен	115	Твердое вещество+MeOH: повторное растворение	
1.13	(S)-N-Тозилвалин	136	Твердое вещество	
1.14	(R)-N-Тозилфенилглицин	153	Твердое вещество	
1.15	(R)-N-Бензоилфенилглицин	128	Твердое вещество	
1.16	(R)-(-)-1,1'-Биснафтил-2,2'-диилгидрофосфат	87**		9 дней: мутное масло, кристаллизуется после нагревания. Твердое вещество: 78 мг, э. и. < 5%, МР: э. и. < 5%

* +/- 1 мг;

** 0,25 ммоль разделяющего агента в 1 мл метанола, добавлено 0,64 г (0,50 ммоль) раствора кетамина в MeOH.

Заключение. Когда в качестве растворителя использовали метанол, кристаллы не получали. После выпаривания метанола полученные масла повторно растворяли в небольшом количестве метанола и ЦПМЭ (в качестве антирастворителя). В трех экспериментах, № 1.3, 1.11 и 1.16, получали некоторые количества твердых веществ. В эксперименте № 1.1 определяли очень низкий % э. и. маточного раствора и твердого вещества (<5%).

RS2. Эксперименты по скринингу разделения в 2-бутаноне (МЭК).

Свободное основание кетамина (3,93 г, 16,5 ммоль) растворяли в 15 мл 2-бутанона (слегка нагретого для растворения), переносили в мерную колбу на 25 мл и заполняли колбу 2-бутанолом до 25 мл (1 ммоль=1,52 мл). Масса этого раствора составила 21,29 г (1 ммоль=1,29 г). Разделяющий агент растворяли/суспендировали в 1,60 г (2,0 мл) 2-бутанона.

При комнатной температуре к полученному раствору разделяющего агента добавляли 1,29-1,32 г (1,0 ммоль) полученного раствора кетамина в 2-бутаноне. Все растворы стали прозрачными за исключением флаконов в экспериментах № 2.3, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 2.14 и 2.15. Эти флаконы нагревали для растворения. Во флаконах с растворами из экспериментов № 2.3 и 2.9 оставалось некоторое количество твердых веществ, тогда как содержимое флаконов из экспериментов № 2.14 и 2.15 стало непрозрачным. После 20 ч при комнатной температуре флаконы из экспериментов № 2.3 (винная кислота), № 2.7 (pyroGlu) и № 2.9 (N-BzGlu) содержали некоторое количество кристаллов. Раствор во флаконах из экспериментов № 2.14 и 2.15 стал слегка мутным. Во всех других флаконах раствор оставался прозрачным, поэтому через 2 дня завинчивающиеся колпачки с этих флаконов сняли для медленного выпаривания. После 5 дней медленного выпаривания до половины объема не наблюдалось дополнительной кристаллизации. Через 7 дней прозрачные растворы во флаконах из экспериментов № 2.4 и 2.5 затравливали солью L-(-)-DATA S-кетамина (полученной, как описано ниже в эксперименте RS5: № 4.2), однако кристаллизация не происходила и затравочные кристаллы растворились. Флаконы/эксперименты, которые не давали выход твердого вещества через 7 дней, выдерживали при комнатной температуре в течение дополнительных 7 дней (всего 14 дней) для усиления осуществления кристаллизации.

В табл. 7 ниже обобщены результаты скрининговых экспериментов с 16 разделяющими агентами с использованием в качестве растворителя 2-бутанола.

Примечание. В экспериментах, для которых в колонках "комнатная температура в течение 20 ч", "медленное выпаривание в течение 5 дней" и/или "7-14 дней" не отмечено наблюдений, не было получено твердое вещество или масло.

Таблица 7

Результаты скрининга разделения, 2-бутанон (МЭК)

№ эксперимента	Разделяющий агент	мг (0,5 экв.)	20 ч, КТ	Медленное выпаривание в течение 5 дней	7-14 дней
2.1	(1S)-(+)-10-Камфорсульфоновая кислота	116			
2.2	(S)-(+)-Фенцифос (P1(+))	121			
2.3	L(+)-Винная кислота	75	Кристаллы		8 дней: твердое вещество: 183 мг э. и. 58% (S), MP: э. и. 31% (R)
2.4	L(-)-O,O'-DBTA	188			
2.5	L(-)-O,O'-DTTA	193			
2.6	D(+)-O,O'-DATA	209	Кристаллы за 24 ч		8 дней: твердое вещество: 245 мг э. и. 61% (S), MP: э. и. 32% (R)
2.7	L(-)-2-Пирролидон-5-карбоновая кислота	65	Несколько кристаллов	Густое масло	
2.8	N-Bz-L-Asp-OH	119	8 дн.: несколько кристаллов		

2.9	N-Bz-L-Glu-OH	126	Кристаллы		8 дней: твердое вещество: 149 мг, э. и. < 5%, МР: э. и. < 5%
2.10	(S) - (+) - Миндальная кислота	76			
2.11	(S) - (+) - 2- (4- Хлорфенил) - 3- метилбутановая кислота	106	8 дн.: несколько кристаллов		
2.12	(S) - (+) - Напроксен	115			
2.13	(S) - N-Тозилвалин	136			
2.14	(R) - N- Тозилфенил- глицин	153	Мутный		8 дней: мутный
2.15	(R) - N- Бензоилфенил- глицин	128	Мутный	Розовый раствор	
2.16	(R) - (-) - 1, 1'- Биснафтил-2, 2'- диилгидрофосфат	87**			

* +/- 1 мг;

** 0,25 ммоль разделяющего агента в 1 мл 2-бутанона, добавлено 0,66 г (0,50 ммоль) раствора кетамина.

Как показано в RS2 в таблице выше, когда в качестве растворителя использовали 2-бутанол, L-(+)-винная кислота и D-(+)-O,O'-DATA давали выход твердого вещества с некоторым разделением на стереоизомеры (S)- и (R)-кетамина. Хотя использование D-(+)-O,O'-DATA обеспечивало выход твердого вещества, было определено (посредством ¹H ЯМР), что твердое вещество является 1:1 солью нежелательного энантиомера, содержащей в качестве молекулы сольвата 1 моль 2-бутанона. Кроме того, использование N-Bz-L-Glu-OH обеспечивает выход твердого вещества, хотя анализ этого твердого вещества показал, что значительное разделение не было достигнуто.

RS3. Скрининговые эксперименты разделения в 10:1 об.:об. IPA/H₂O.

Свободное основание кетамина (3,93 г, 16,5 ммоль) растворяли в смеси 2-пропанол/вода 10:1 об.:об. до общего объема 25 мл (нагревали для растворения и держали в руке теплым, чтобы предотвратить кристаллизацию). Масса этого раствора составила 21,1 г (1 ммоль=1,27 г=1,52 мл). Разделяющий агент растворяли/суспендировали в 1,60 г (2,0 мл) смеси 2-пропанол/вода 10:1 об.:об.

При комнатной температуре к полученному раствору разделяющего агента добавляли 1,27-1,30 г (1,0 ммоль) полученного раствора кетамина за исключением эксперимента № 3.12, в котором к соответствующему полученному раствору разделяющего агента добавляли 1,43 г (1,12 ммоль) полученного раствора кетамина. Полученные растворы стали прозрачными за исключением растворов из экспериментов № 3.2, 3.3, 3.5, 3.6, 3.9, 3.14 и 3.15, которые нагревали для растворения. Во флаконе с раствором из эксперимента № 3.9 даже после нагревания оставалось некоторое количество твердого вещества. После 18 ч при комнатной температуре только флакон из эксперимента № 3.9 содержал некоторое количество кристаллов (возможно, разделяющего агента), а раствор во флаконе из эксперимента № 3.15 стал слегка мутным. Во всех других флаконах раствор оставался прозрачным, поэтому с них на 5 дней сняли завинчивающиеся колпачки для медленного выпаривания до половины объема. В 4 флаконах на стеклянной стенке над поверхностью образовалось кристаллическое кольцо (возможно, вследствие эффекта, подобного эффекту Марангони), которое соскребали обратно в маточный раствор. В эксперименте № 3.8 наблюдалось повторное растворение этих кристаллов. Флаконы/эксперименты, которые не давали выхода твердого вещества, выдерживали при комнатной температуре в течение в общей сложности 14 дней для усиления осуществления кристаллизации.

В табл. 8 ниже обобщены результаты скрининговых экспериментов с 16 разделяющими агентами с использованием в качестве растворителя смеси IPA:вода 10:1 об.:об.

Примечание. В экспериментах, для которых в колонках "18 ч, КТ", "медленное выпаривание в течение 5 дней" и/или "6-14 дней" не отмечено наблюдений, не было получено твердое вещество или масло.

Таблица 8

Результаты скрининга разделения, 10:1 об.:об. IPA/H ₂ O					
№ эксперимента	Разделяющий агент	мг (0,5 экв.)	18 ч, КТ	Медленное выпаривание, 5 дней	6-14 дней
3.1	(1S)-(+)-10-Камфорсульфонная кислота	116			
3.2	(S)-(+)-Фенцифос (P1(+))	121			
3.3	L(+)-Винная кислота	75			
3.4	L(-)-O, O'-DBTA	188			
3.5	L(-)-O, O'-DTTA	193			
3.6	D(+)-O, O'-DATA	209			
3.7	L(-)-2-Пирролидон-5-карбоновая кислота	65		Кристаллическое кольцо	8 дней: твердое вещество: 71 мг, э. и. < 5%, МР: э. и. < 5%
3.8	N-Bz-L-Asp-OH	119		Кристаллическое кольцо, повторно растворенное в МР	
3.9	N-Bz-L-Glu-OH	126	Несколько кристаллов	Кристаллическое кольцо	8 дней: твердое вещество: 92 мг, э. и. < 5%, МР: э. и. < 5%
3.10	(S)-(+)-Миндальная кислота	76			
3.11	(S)-(+)-2-(4-Хлорфенил)-3-метилбутановая кислота	106		6 дн: медленная кристаллизация (иглы)	8 дней: твердое вещество: 83 мг, э. и. < 5%, МР: э. и. < 5%
3.12	(S)-(+)-Напроксен	115		6 дн: медленная кристаллизация (иглы)	8 дней: твердое вещество: 103 мг, э. и. < 5%, МР: э. и. < 5%
3.13	(S)-N-Тозилвалин	136			
3.14	(R)-N-Тозилфенилглицин	153			Мутный
3.15	(R)-N-Бензоилфенилглицин	128	Мутный	Кристаллическое кольцо	8 дней: твердое вещество: 39 мг, э. и. < 5%, МР: э. и. < 5%
3.16	(R)-(-)-1,1'-Биснафтил-2,2'-диилгидро-фосфат	87**			

* +/- 1 мг;

** 0,25 ммоль разделяющего агента в 1 мл 2-PrOH/H₂O 10:1, добавлено 0,65 г (0,50 ммоль) раствора кетамина.

Как показано выше в табл. 8, при использовании в качестве растворителя 10:1 об.:об. смеси IPA/вода, L(-)-2-пирролидон-5-карбоновая кислота, N-Bz-L-Glu-OH, (S)-(+)-2-(4-хлорфенил)-3-метилбутановая кислота, (S)-(+)-напроксен и (R)-N-бензоил-фенилглицин давали выход твердого вещества, хотя анализ указанного твердого вещества показал, что ни для одного из этих разделяющих агентов не было достигнуто значительной степени разделения.

RS4. Получение соли L(-)-DATA S-кетамина.

Кетамин (рацемический, 238 г, 1 ммоль) растворяли в МЭК (3,5 мл) и медленно добавляли полученный раствор к сухому L(-)-DATA (0,5 ммоль). Смесь (во флаконе) нагревали до кипения с обратным холодильником до полного растворения, а затем охлаждали. Медленная кристаллизация начиналась через 24 часа (соскребание шпателем) с получением твердого вещества (167 мг, 23%), которое демонстрировало 54% э. и.

В скрининговых экспериментах разделения, описанных выше, было подтверждено, что L-винная

кислота пригодна для использования в качестве разделяющего агента для кетамина, и было выдвинуто предположение, что эффективными могут быть также D-(+)-DATA и L-(-)-DATA (производные винной кислоты).

Хотя были завершены дополнительные эксперименты по оптимизации использования D-(+)-DATA и L-(-)-DATA для крупномасштабного производства, материальные затраты на эти разделяющие агенты оказались экономически неэффективными и/или неприемлемыми.

Пример 10. Эксперименты разделения (+)-КСК в смеси органического растворителя/воды.

Хотя это противоречит результатам описанных выше скрининговых экспериментов и идеям публикации HUDYMA, T.W., et al. (DE 2062620 A), в которой описано, что попытки разделения кетамина с использованием камфорсульфоновой кислоты (КСК) оказались безуспешными, были проведены дополнительные эксперименты с целью разработки способа разделения кетамина с использованием камфорсульфоновой кислоты в водной смеси растворителей.

В табл. 9 ниже приведены три репрезентативных эксперимента реагирования рацемического кетамина с (+)-КСК в (а) смеси ТГФ и воды, (b) смеси ацетона и воды и (с) смеси 2-метил-ТГФ и воды. Каждый эксперимент приводил к образованию соли (S)-кетамин⁺(+)-КСК с большим энантиомерным избытком, как указано в таблице ниже. Все реакционные смеси нагревали с перемешиванием, как указано. После этого выделяли полученный осадок фильтрованием, промывали соответствующим органическим растворителем (без воды) и сушили в вакууме при 50°C.

Таблица 9

Получение соли (+)-КСК S-кетамин

	Е-1	Е-2	Е-3
(Рацемический))-кетамин	10 г	5 г	10 г
(+)-КСК	5,3 г	2,65 г	9,8 г
Растворитель	60 г ТГФ + 1,2 г Н ₂ О	40 г ацетона + 2,5 г Н ₂ О	60 г 2-Ме-ТГФ + 3,8 г Н ₂ О
Условия реакции	63°C в течение 30 мин; 50 °С, 1 ч; 20 °С, 2 ч; перемешивание в течение ночи;	55 °С; 10 °С, 2 ч охлаждения; 10 °С, 30 мин при перемешивании; продолжение перемешивания в течение ночи;	73 °С; смесь не растворилась; добавление 10 г 2-Ме-ТГФ + 1,9 г Н ₂ О; 63 °С, затравка и перемешивание в течение 1 ч; 50°C 1 ч, 20°C 1 ч, 2 ч перемешивание
Примечания	Первая кристаллизация наблюдалась при нагревании до 63 °С	Кристаллизация наблюдалась при 42 °С	Затравка при 63 °С
Выход ^a	8,12 г (39,4%)	3,53 г (34,3%)	9,24 г (44,6%)
% э. и.	97,3% э. и.	98,0% э. и.	98,4% э. и.

^a Максимальный выход желательного продукта (S-энантиомера) из рацемата составил 50%.

Состав примера 1.

Твердая дозированная форма для перорального введения - пример возможного использования.

В качестве специфического варианта осуществления композиции для перорального введения 100 мг продукта, полученного в примере 1, 2 или 3, смешивали с достаточно тонко измельченной лактозой с получением общей массы 580-590 мг для заполнения твердой желатиновой капсулы размера О.

Приведенное выше описание содержит сведения о принципах настоящего изобретения и иллюстрирующие его примеры, однако следует понимать, что практическое применение настоящего изобретения включает все обычные вариации, адаптации и/или модификации в соответствии с объемом следующей формулы изобретения и ее эквивалентов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

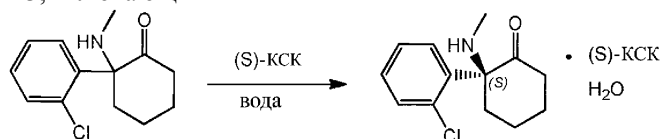
1. Моногидратная форма соли (S)-камфорсульфоновой кислоты S-кетамина.
2. Кристаллическая моногидратная форма соли (S)-камфорсульфоновой кислоты S-кетамина, содержащая следующие пики рXRD:

Положение [°2θ]	d-расстояние [Å]	Относительная интенсивность [%]
7,76	11,38	58,03
8,11	10,89	21,58
12,75	6,94	24,89
13,13	6,74	55,99
13,31	6,65	23,96
13,64	6,49	31,52
14,92	5,93	100,00
15,51	5,71	32,12
15,71	5,64	28,46
18,45	4,80	43,84
24,22	3,67	25,66
25,26	3,52	28,46
27,33	3,26	51,32

3. Кристаллическая моногидратная форма по п.2, содержащая следующие пики рXRD:

Положение [°2θ]	d-расстояние [Å]	Относительная интенсивность [%]
7,76	11,38	58,03
8,11	10,89	21,58
12,75	6,94	24,89
13,13	6,74	55,99
13,31	6,65	23,96
13,64	6,49	31,52
14,92	5,93	100,00
15,51	5,71	32,12
15,71	5,64	28,46
18,45	4,80	43,84
21,29	4,17	12,49
22,38	3,97	14,87
23,26	3,82	10,45
24,22	3,67	25,66
25,26	3,52	28,46
26,76	3,33	13,93
27,33	3,26	51,32
28,21	3,16	12,32
29,13	3,06	11,05

4. Способ получения кристаллической моногидратной формы соли (S)-камфорсульфоновой кислоты S-кетамина по п.2 или 3, включающий



взаимодействие кетамина с (S)-камфорсульфоновой кислотой, причем (S)-камфорсульфоновая кислота присутствует в количестве в диапазоне от 0,5 до 2,0 молярного эквивалента (относительно молярного количества кетамина);

в присутствии воды в количестве в диапазоне от 3,5 до 15%;

в органическом растворителе при температуре в диапазоне от 20°C до температуры кипения растворителя с обратным холодильником;

с получением соответствующей моногидратной формы соли (S)-камфорсульфоновой кислоты S-кетамина, при этом моногидратная форма соли (S)-камфорсульфоновой кислоты S-кетамина присутствует в энантиомерном избытке в диапазоне от 50 до 100%.

5. Способ по п.4, в котором (S)-камфорсульфоновая кислота присутствует в количестве в диапазоне от 0,75 до 1,2 молярного эквивалента.

6. Способ по п.4, в котором (S)-камфорсульфоновая кислота присутствует в количестве в диапазоне от 0,9 до 1,1 молярного эквивалента.

7. Способ по п.5, в котором вода присутствует в количестве в диапазоне от 5 до 10%.

8. Способ по п.4, в котором вода присутствует в количестве в диапазоне от 6 до 8%.

9. Способ по п.4, в котором органический растворитель представляет собой простой эфир, кетон или их смесь.

10. Способ по п.9, в котором органический растворитель представляет собой ТГФ, 2-метил-ТГФ, метилэтилкетон, ацетон, метилизобутилкетон, или их смесь.

11. Способ по п.4, в котором органический растворитель выбирают из группы, состоящей из метилэтилкетона и 2-метил-ТГФ.

12. Способ по п.4, в котором органический растворитель представляет собой 2-метил-ТГФ.

13. Способ по п.4, в котором кетамин реагирует с (S)-камфорсульфоново́й кислотой при температуре в диапазоне от 30 до 100°C.

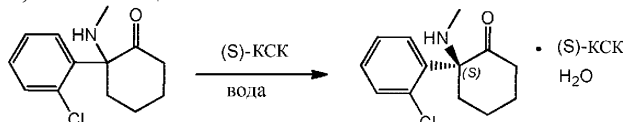
14. Способ по п.4, в котором кетамин реагирует с (S)-камфорсульфоново́й кислотой при температуре от 50 до 80°C.

15. Способ по п.4, в котором моногидратная форма соли (S)-камфорсульфоново́й кислоты S-кетамин присутствует в энантиомерном избытке в диапазоне от 75 до 100%.

16. Способ по п.4, в котором моногидратная форма соли (S)-камфорсульфоново́й кислоты S-кетамин присутствует в энантиомерном избытке в диапазоне от 90 до 100%.

17. Способ по п.4, в котором моногидратная форма соли (S)-камфорсульфоново́й кислоты S-кетамин присутствует в энантиомерном избытке, превышающем или равном 96%.

18. Способ получения кристаллической моногидратной формы соли (S)-камфорсульфоново́й кислоты S-кетамин по п.2 или 3, включающий



взаимодействие рацемического кетамин с (S)-камфорсульфоново́й кислотой, причем (S)-камфорсульфоново́я кислота присутствует в количестве 1 молярного эквивалента (относительно молярного количества кетамин);

в присутствии воды в количестве в диапазоне от 6 до 8%;

в 2-метил-ТГФ при температуре 70°C;

с получением соответствующей моногидратной формы соли (S)-камфорсульфоново́й кислоты S-кетамин, при этом моногидратная форма соли (S)-камфорсульфоново́й кислоты S-кетамин присутствует в энантиомерном избытке в диапазоне от 80 до 100%.

19. Способ по п.4, дополнительно включающий

(а) взаимодействие моногидратной формы соли (S)-камфорсульфоново́й кислоты S-кетамин с основанием в растворителе или смеси растворителей с получением S-кетамин в виде свободного основания; и

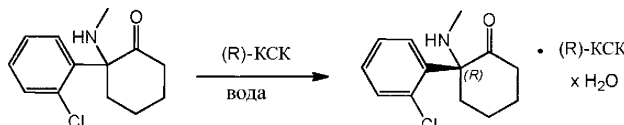
(б) взаимодействие свободного основания S-кетамин с HCl с получением соответствующей хлоридо-водородной соли S-кетамин.

20. Соль (R)-камфорсульфоново́й кислоты R-кетамин.

21. Соль (R)-камфорсульфоново́й кислоты R-кетамин по п.20, которая представляет собой гидрат.

22. Соль (R)-камфорсульфоново́й кислоты R-кетамин по п.20, которая представляет собой моногидрат.

23. Способ получения моногидратной формы соли (R)-камфорсульфоново́й кислоты R-кетамин, включающий



взаимодействие кетамин с (R)-камфорсульфоново́й кислотой, причем (R)-камфорсульфоново́я кислота присутствует в количестве в диапазоне от 0,5 до 2,0 молярного эквивалента (относительно молярного количества кетамин);

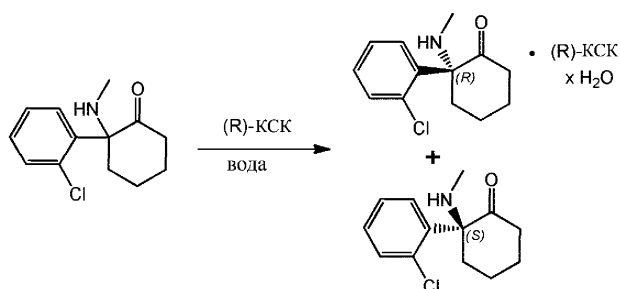
в присутствии воды в количестве в диапазоне от 3,5 до 15%;

в органическом растворителе при температуре в диапазоне от 20°C до температуры кипения растворителя с обратным холодильником;

с получением смеси продуктов, содержащей моногидратную форму соли (R)-камфорсульфоново́й кислоты R-кетамин в виде твердого вещества и S-кетамин, при этом соль (R)-камфорсульфоново́й кислоты R-кетамин присутствует в энантиомерном избытке в диапазоне от 50 до 100%; и

фильтрация смеси продуктов с получением моногидратной формы соли (R)-камфорсульфоново́й кислоты R-кетамин в виде твердого вещества и филтрат, содержащего S-кетамин.

24. Способ получения гидрохлорида S-кетамина, включающий следующие стадии:
стадия 1



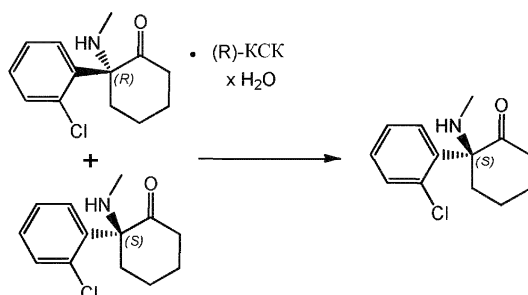
взаимодействие кетамин с (R)-камфорсульфоновой кислотой, причем (R)-камфорсульфоновая кислота присутствует в количестве в диапазоне от 0,5 до 2,0 молярного эквивалента (относительно молярного количества кетамин);

в присутствии воды в количестве в диапазоне от 3,5 до 15%;

в органическом растворителе при температуре в диапазоне от 20°C до температуры кипения растворителя с обратным холодильником;

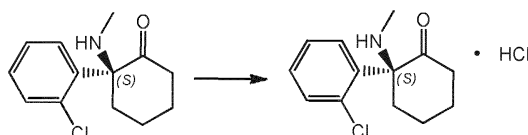
с получением смеси продуктов, содержащей соль (R)-камфорсульфоновой кислоты S-кетамин в виде твердого вещества и S-кетамин в растворе, при этом соль (R)-камфорсульфоновой кислоты R-кетамин присутствует в энантиомерном избытке в диапазоне от 50 до 100%;

стадия 2



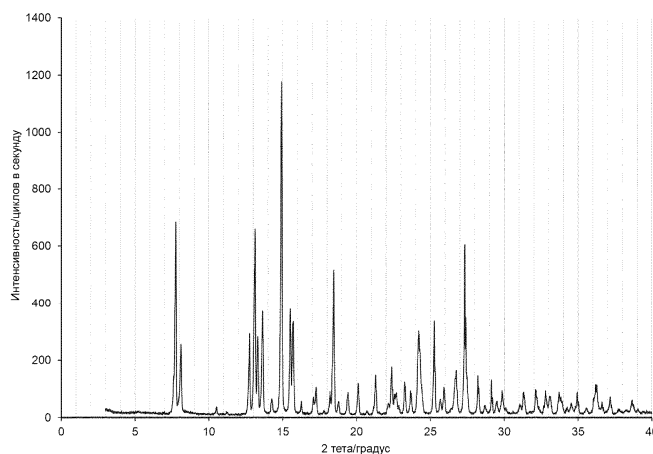
фильтрацию смеси продуктов с получением соли (R)-камфорсульфоновой кислоты R-кетамин в виде твердого вещества и фильтрата, содержащего S-кетамин; и

стадия 3



взаимодействие S-кетамин с HCl; с получением соответствующей хлоридоводородной соли S-кетамин.

рXRD кристаллической, моногидратной соли (S)-KCK S-кетамин



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2