



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **87884** (13) **C2**  
(51) **МПК (2009)**  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**A61K 31/513**  
**A61P 31/18** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

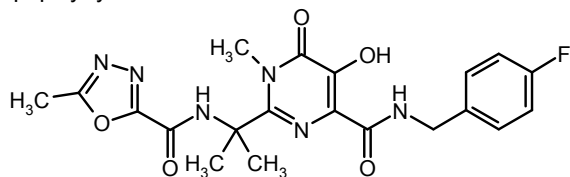
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) БЕЗВОДНА КРИСТАЛІЧНА КАЛІЄВА СІЛЬ ІНГІБІТОРА ВІЛ-ІНТЕГРАЗИ**

1

(21) а200707372  
(22) 02.12.2005  
(24) 25.08.2009  
(86) PCT/US2005/043728, 02.12.2005  
(31) 60/633,132  
(32) 03.12.2004  
(33) US  
(46) 25.08.2009, Бюл.№ 16, 2009 р.  
(72) БЄЛИК КЕВІН М., US, МОРРИСОН ГЕНРІ ДЖ., US, ДЖОУНС ФІЛІП, ІТ, СУММА ВІНЧЕНЦО, ІТ  
(73) МЕРК ЕНД КО., ІНК., US, ІСТІТУТО ДІ РІЧЕР-КЕ ДІ БІОЛОДЖІА МОЛЕКОЛАРЕ П АНДЖЕЛЕТТІ СПА, ІТ  
(56) WO 03/035077 A, 01.05.2003  
(57) 1. Безводна кристалічна калієва сіль сполуки А, яка характеризується порошковою рентгенограмою, отриманою при використанні мідного  $K_{\alpha}$ -випромінювання, яка містить значення кутів  $2\theta$ , рівні 5,9, 20,0 і 20,6 градуси, і де сполука А має формулу:



2

2. Безводна кристалічна калієва сіль сполуки А за п. 1, яка характеризується порошковою рентгенограмою, отриманою при використанні мідного  $K_{\alpha}$ -випромінювання, яка містить значення кутів  $2\theta$ , рівні 5,9, 12,5, 20,0, 20,6 і 25,6 градуси.  
3. Безводна кристалічна калієва сіль сполуки А за п. 2, яка додатково характеризується кривою диференційної скануючої калориметрії, отриманою при швидкості нагрівання 10 °С/хв. в закритому тиглі в атмосфері азоту, що має єдиний ендотермічний пік при температурі приблизно 279 °С.  
4. Безводна кристалічна калієва сіль сполуки А за будь-яким з пп. 1-3, яка є монокалієвою сіллю.  
5. Фармацевтична композиція для інгібування ВІЛ-інтегрази для лікування або профілактики ВІЛ-інфекції або для лікування, профілактики або затримання початку СНІДу у суб'єкта, який у цьому має потребу, що містить ефективну кількість калієвої солі сполуки А за будь-яким з пп. 1-4 і фармацевтично прийнятний носій.  
6. Застосування кристалічної калієвої солі сполуки А за будь-яким з пп. 1-4 для приготування лікарського препарату для інгібування ВІЛ-інтегрази для лікування або профілактики ВІЛ-інфекції або для лікування, профілактики або затримання початку СНІДу у потребуючого цього суб'єкта.

Даний винахід стосується калієвих солей інгібітора ВІЛ-інтегрази, сполуки А, яка визначена нижче. Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять ці солі, і способів застосування цих солей.

Ретровірус ВІЛ є збудником СНІДу. Ретровірус ВІЛ-1, щоб проникнути в клітини, переважно використовує рецептор CD4 (трансмембранний білок масою 58кДа) шляхом високоафінної взаємодії гликопротеїну оболонки вірусу (gp 120) і специфічної ділянки молекули CD4, виявленої у Т-лімфоцитів і CD4 (+) Т-хелперів (Lasky L.A. et al., Cell 1987, 50:975-985). ВІЛ-інфекція характеризується безсимптомним періодом, що настає од-

разу після зараження, який у пацієнта позбавлений клінічних проявів. Пізніше прогресуюча деструкція імунної системи підвищує сприйнятливості до умовно-патогенних інфекцій, що, зрештою, призводить до синдрому під назвою ARC (СНІД-асоційованого комплексу), який характеризується такими симптомами, як персистувальна генералізована лімфаденопатія, лихоманка і втрата маси тіла, за яким іде власне СНІД.

Після проникнення ретровірусу до клітини вірусна РНК перетворюється на ДНК, яка потім інтегрується в ДНК клітини-хазяїна. Інтеграція вірусної ДНК - життєво важлива стадія у циклі життя вірусу. Вважається, що інтеграція опосередковується ін-

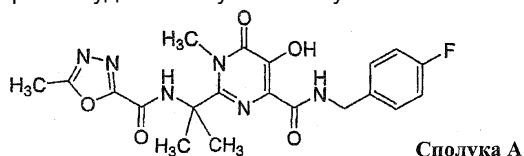
(13) **C2**

(11) **87884**

(19) **UA**

тегразою, ферментом масою 32кДа, який бере участь у трьох стадіях: збірка стабільного нуклео-протеїнового комплексу з послідовностями вірусної ДНК; відщеплення двох нуклеотидів від 3'-кінців лінійної провірусної ДНК; і ковалентне приєднання поглиблених 3'-ОН кінців провірусної ДНК до ступінчастого розриву, створеного у сайті-мішені хазяїна. Четверта стадія процесу, репарація проміжку, який виник, може здійснюватися ферментами клітини.

Сполука N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(1-метил-1-((5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)карбоніл) аміно) етил)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (далі називається «сполукою А») є потужним інгібітором ВІЛ-інтегрази. Будова сполуки А наступна:



Сполука А розкрита в Міжнародній публікації №WO 03/035077.

Даний винахід стосується калієвих солей, зокрема, кристалічних солей, сполуки А. Калієві солі сполуки А значно більш розчинні у воді, ніж вільна основа, і одна кристалічна форма (звана у даному документі формою І) показала на тваринній моделі більш хорошу фармакокінетику, ніж вільна основа. Крім того, відомо, що спроби отримання кристалічної натрієвої солі сполуки А були невдалими, даючи тільки аморфну речовину.

Даний винахід також стосується способів застосування солей сполуки А для інгібування ВІЛ-інтегрази, для лікування або профілактики ВІЛ-інфекції і для лікування, профілактики або затримання початку СНІДу.

Вищезазначені варіанти здійснення та інші варіанти здійснення, аспекти і особливості даного винаходу або описані далі, або стануть ясними з наступного опису, прикладів і прикладеної формули винаходу.

Фіг.1 є порошковою рентгенограмою калієвої солі сполуки А, отриманої у прикладі 2.

Фіг.2 є кривою DSC для калієвої солі сполуки А, отриманої у прикладі 2.

Фіг.3 є порошковою рентгенограмою для калієвої солі сполуки А, отриманої у прикладі 4.

Фіг.4 є кривою DSC для калієвої солі сполуки А, отриманої у прикладі 4.

Даний винахід стосується калієвих солей сполуки А, фармацевтичних композицій, що містять ці солі, і способів застосування цих солей. Калієві солі сполуки А і фармацевтичні композиції, що містять ці солі, застосовні для інгібування ВІЛ-інтегрази, профілактики ВІЛ-інфекції, лікування ВІЛ-інфекції, затримання початку СНІДу, профілактики СНІДу і лікування СНІДу у дорослих або дітей. Затримання початку СНІДу, профілактика СНІДу, лікування СНІДу або лікування або профілактика ВІЛ-інфекції визначені як такі, що включають, але не обмежені, лікуванням широкого діапазону станів при ВІЛ-інфекції: СНІД, ARC, як з клінічними проявами, так і безсимптомного, і фак-

тичного або потенційного контакту з ВІЛ. Наприклад, калієві солі сполуки А і її фармацевтичні композиції за даним винаходом застосовні для лікування ВІЛ-інфекції після передбачуваного контакту з ВІЛ у минулому, наприклад, переливання крові, заміни рідин організму, укусів, випадкового укола голкою або контакту з кров'ю хворого під час операції. Солі за винаходом також можуть використовуватися для лікування «порятунку»; тобто калієва сіль сполуки А може використовуватися для лікування ВІЛ-інфекції, СНІДу або ARC у ВІЛ-позитивних суб'єктів, вірусне навантаження у яких досягло невизначних рівнів завдяки стандартному лікуванню (наприклад, лікуванню з використанням відомих інгібіторів протеази у комбінації з одним і більш відомих інгібіторів зворотної транскриптази), а потім виник рикошетний ефект через появу мутантних штамів ВІЛ, стійких до відомих інгібіторів.

Сполука А є інгібітором ВІЛ-інтегрази. Сполука А була перевірена в аналізі інгібування інтегрази, в якому перенесення ланцюга каталізується рекомбінантною інтегразою, аналіз показав, що дана сполука є потужним інгібітором. Аналіз перенесення ланцюга описаний у прикладі 193 з WO 02/30930. Також виявлено, що сполука А виявляє активність в аналізі інгібування гострої ВІЛ-інфекції Т-лімфоїдних клітин, проведеного за Vacca et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91:4096-4100.

Варіантом здійснення даного винаходу є кристалічна калієва сіль сполуки А. Другим варіантом здійснення даного винаходу є безводна кристалічна калієва сіль сполуки А. Ще одним варіантом здійснення даного винаходу є безводна кристалічна калієва сіль сполуки А, яка є формою 1 кристалічної калієвої солі сполуки А, де форма 1 солі характеризується порошковою рентгенограмою, отриманою при використанні мідного  $K_{\alpha}$ -випромінювання (тобто джерелом випромінювання є поєднання випромінювання  $Cu K_{\alpha 1}$  та  $Cu K_{\alpha 2}$ ), яка містить значення  $2\theta$  (тобто кути відображення зі значенням  $2\theta$ ), що дорівнюють 5,9, 20,0 і 20,6 градуси. В аспекті цього варіанту здійснення форма 1 кристалічної калієвої солі сполуки А характеризується порошковою рентгенограмою, отриманою при застосуванні мідного  $K_{\alpha}$ -випромінювання, яка містить значення 20 кутів, що дорівнюють 5,9, 12,5, 20,0, 20,6 і 25,6 градуси. В іншому аспекті цього варіанту здійснення форма 1 кристалічної калієвої солі сполуки А, яка визначена спочатку або яка визначена у попередньому аспекті, додатково характеризується кривою диференційної скануючої калориметрії, отриманої при швидкості нагрівання  $10^{\circ}C/хв.$  у закритому тиглі в атмосфері азоту, що має один ендотермічний пік при температурі приблизно  $279^{\circ}C$ . Ще в одному аспекті цього варіанту здійснення форма 1 кристалічної калієвої солі, яка визначена спочатку або визначена у будь-якому з попередніх аспектів, додатково характеризується як монокалієва сіль. Форма 1 кристалічної калієвої солі сполуки А у щурів і собак показала більш хорошу біодоступність при пероральному прийомі і поліпшені параметри фармакокінетики (наприклад, поліпшені  $C_{max}$  і AUC) у порівнянні зі сполукою A per se.

Іншим варіантом здійснення даного винаходу є кристалічна калієва сіль сполуки А, яка є гідратованою кристалічною калієвою сіллю. Ще в одному варіанті здійснення гідратована кристалічна калієва сіль є гідратованою формою 2 кристалічної калієвої солі сполуки А, де сіль форми 2 характеризується порошковою рентгенограмою, отриманою при використанні мідного  $K_{\alpha}$ -випромінювання, яка містить значення  $2\Theta$ , що дорівнюють 7,9, 13,8 і 24,5 градуси. В аспекті цього варіанту здійснення кристалічна калієва сіль сполуки А форми 2 характеризується порошковою рентгенограмою, отриманою при використанні мідного  $K_{\alpha}$ -випромінювання, яка містить значення  $2\Theta$ , що дорівнюють 7,9, 13,8, 15,7, 24,5 і 31,5 градуси. В іншому аспекті цього варіанту здійснення форма 2 кристалічної калієвої солі сполуки А, яка визначена спочатку або яка визначена у попередньому аспекті, додатково характеризується кривою диференційної скануючої калориметрії, отриманої при швидкості нагрівання  $10^{\circ}\text{C}/\text{хв.}$  у закритому тиглі в атмосфері азоту, що має два широких ендотермічних піки при температурі приблизно  $146^{\circ}\text{C}$  і  $239^{\circ}\text{C}$  і третій гострий ендотермічний пік при температурі приблизно  $276^{\circ}\text{C}$ .

Даний винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять калієву сіль сполуки А, яка спочатку визначена вище або яка описана у будь-якому з попередніх варіантів здійснення або аспектів, і фармацевтично прийнятний носій.

Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, які містять продукт, отриманий шляхом об'єднання калієвої солі сполуки А, яка спочатку визначена вище або яка описана у будь-якому з попередніх варіантів здійснення або аспектів, і фармацевтично прийнятний носій.

Даний винахід також стосується фармацевтичних комбінацій (i) калієвої солі сполуки А, яка спочатку визначена вище або яка описана в будь-якому з попередніх варіантів здійснення або аспектів, і (ii) засобу проти ВІЛ, вибраного з групи, що складається з противірусних засобів, направлених проти ВІЛ, імуномодуляторів і протиінфекційних засобів; де і калієва сіль сполуки А, і засіб проти ВІЛ використовуються у кількості, яка робить комбінацію ефективною для інгібування ВІЛ-інтегрази, для лікування або профілактики ВІЛ-інфекції або для лікування, профілактики або затримання початку СНІДу. В одному варіанті здійснення фармацевтичні комбінації містять калієву сіль сполуки А і засіб проти ВІЛ, який є противірусним, вибраним з групи, що складається з інгібіторів протеази ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ і нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ.

Фармацевтична комбінація за даним винаходом (тобто калієва сіль сполуки А у комбінації з іншим засобом проти ВІЛ) може бути введена окремо або спільно, і якщо вона введена окремо, активні сполуки можуть вводитися одночасно або в різний час (наприклад, по чергово). Якщо активні сполуки вводяться разом (або *per se*, або, що більш типово, у фармацевтичній композиції), обидві з них можуть бути частиною однієї композиції

(наприклад, суміші сполук, що необов'язково включає один або більше наповнювачів) або вони можуть знаходитися в окремих композиціях (наприклад, інкапсульованих композиціях, що відповідно містять одну з активних сполук і необов'язково один і більше наповнювачів), які можуть бути упаковані разом або окремо.

Інші варіанти здійснення даного винаходу включають наступне:

(a) Спосіб лікування або профілактики ВІЛ-інфекції у суб'єкта, який потребує цього, причому спосіб передбачає введення суб'єкту ефективної кількості калієвої солі сполуки А.

(b) Спосіб затримання початку СНІДу у суб'єкта, який потребує цього, причому спосіб передбачає введення суб'єкту ефективної кількості калієвої солі сполуки А.

(c) Спосіб лікування або профілактики СНІДу у суб'єкта, який потребує цього, причому спосіб передбачає введення суб'єкту ефективної кількості калієвої солі сполуки А.

(d) Спосіб інгібування ВІЛ-інтегрази у суб'єкта, який потребує цього, причому спосіб передбачає введення суб'єкту ефективної кількості калієвої солі сполуки А.

(e) Спосіб лікування або профілактики ВІЛ-інфекції у суб'єкта, який потребує цього, причому спосіб передбачає введення суб'єкту фармацевтичної композиції, що містить ефективну кількість калієвої солі сполуки А і фармацевтично прийнятний носій.

(f) Спосіб затримання початку СНІДу у суб'єкта, який потребує цього, причому спосіб передбачає введення суб'єкту фармацевтичної композиції, що містить ефективну кількість калієвої солі сполуки А і фармацевтично прийнятний носій.

(g) Спосіб лікування або профілактики СНІДу у суб'єкта, який потребує цього, причому спосіб передбачає введення суб'єкту фармацевтичної композиції, що містить ефективну кількість калієвої солі сполуки А і фармацевтично прийнятний носій.

(h) Спосіб інгібування ВІЛ-інтегрази у суб'єкта, який потребує цього, причому спосіб передбачає введення суб'єкту фармацевтичної композиції, що містить ефективну кількість калієвої солі сполуки А і фармацевтично прийнятний носій.

(i) Спосіб (a) або (b), або (c), або (d), де калієва сіль сполуки А вводиться в комбінації щонайменше з одним засобом проти ВІЛ, вибраним з групи, що складається з противірусних засобів для лікування СНІДу, імуномодуляторів і протиінфекційних засобів, де калієва сіль сполуки А і засіб проти ВІЛ кожне використовується в кількості, яка робить комбінацію ефективною у вказаному способі.

(j) Спосіб (a) або (b), або (c), або (d), де калієва сіль сполуки А вводиться в комбінації щонайменше з одним противірусним засобом, вибраним з групи, що складається з інгібіторів протеази ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ і нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, де калієва сіль сполуки А і засіб проти ВІЛ кожне використовується в кількості, яка робить комбінацію ефективною у вказаному способі.

(к) Спосіб (е) або (і), або (г), або (h), де фармацевтична композиція, що містить калієву сіль сполуки А, вводиться в комбінації щонайменше з одним засобом проти ВІЛ, вибраним з групи, що складається з противірусних засобів для лікування СНІДу, імуномодуляторів і протиінфекційних засобів, де калієва сіль сполуки А і засіб проти ВІЛ кожне використовується в кількості, яка робить комбінацію ефективною у вказаному способі.

(l) Спосіб (е) або (f), або (g), або (h), де фармацевтична композиція, що містить калієву сіль сполуки А, вводиться в комбінації щонайменше з одним противірусним засобом, вибраним з групи, що складається з інгібіторів протеази ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ і нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, де калієва сіль сполуки А і засіб проти ВІЛ кожне використовується в кількості, яка робить комбінацію ефективною у вказаному способі.

Додаткові варіанти здійснення винаходу включають способи, вказані вище в (а)-(l), де калієва сіль сполуки А, що використовується у них, є калієвою сіллю сполуки А, яка описана в одному з різних варіантів здійснення і аспектів, описаних вище.

Даний винахід також стосується калієвої солі сполуки А за даним винаходом (і) для застосування в, (ii) для застосування як лікарського препарату для або (iii) для використання у приготуванні лікарського препарату для: (а) інгібування ВІЛ-інтегрази, (b) лікування або профілактики ВІЛ-інфекції або (с) лікування, профілактики або затримання початку СНІДу. У цих застосуваннях калієва сіль сполуки А за даним винаходом необов'язково може використовуватися в комбінації з одним або більше засобом проти ВІЛ, вибраним з противірусних засобів, направлених проти ВІЛ, протиінфекційних засобів та імуномодуляторів. Варіанти здійснення цих застосувань включають застосування, як щойно описані, де калієва сіль сполуки А, що використовується в них, є калієвою сіллю сполуки А, яка описана в одному з різних варіантів здійснення і аспектів, описаних вище.

Процес отримання кристалічної калієвої солі сполуки А (альтернативно званий в даному документі «процес Р1» або «Р1 процес»), включає:

(А1-1) змішування водного розчину калієвої основи з сумішшю, що містить сполуку А, воду і першу кількість спирту, щоб створити основний розчин сполуки А, і необов'язково фільтрування розчину; і (А 1-2) введення затравки в розчин, отриманий на етапі А1-1, і необов'язково розбавлення затравленого розчину другою кількістю спирту; або

(В1-1) введення затравки в суміш, що містить сполуки А і перша кількість органічного розчинника, вибраного з групи, що складається з галогенованого алкану, діалкільного простого ефіру, діалкоксіалкану, циклічного ефіру або діефіру, триалкіл аміну, третинного амід, N-алкілпіролідону, діалкіл сульфоксиду і алканнітрилу; і (В1-2) додавання водного розчину калієвої основи до затравленої суміші з етапу В1-1; і

(С1) витримування затравленого розчину, отриманого на стадії А1-2 або стадії В1-2 для отримання кристалічної калієвої солі сполуки А.

Всі стадії процесу Р1 необов'язково, але переважно проводяться при перемішуванні (наприклад, струшуванні).

Сполука А обмежено розчинна у воді і в спирт (наприклад, етанолі), і. відповідно, сполука А важко повністю розчинити в суміші спирт-вода. Відповідно, суміш сполука А-спирт-вода, що використовується на стадії А1-1, перед додаванням водної основи типово знаходиться у формі наважки. На стадії А1-1 основа реагує з наважкою сполуки А, перетворюючи її на калієву сіль, яка відносно повністю розчинна у суміші спирт-вода, внаслідок чого наважка типово перетворюється на відносно прозорий розчин солі. Мета необов'язкової фільтрації на стадії А1-1 полягає у тому, щоб видалити будь-яку нерозчинену сполуку А або сполуку А, що випала в осад з розчину, і/або щоб просвітлити розчин перед затравлюванням.

Сполука А може використовуватися на стадії А1-1 у будь-якій кількості, яка, зрештою, призведе до формування щонайменше деякої кількості бажаної кристалічної калієвої солі. Однак переважно використовувати кількість сполуки А, яка дозволить створити високо пересичений розчин калієвої солі після завершення додання водної основи на стадії А1-1 і до затравлювання, так, щоб вихід кристалічної калієвої солі в процесі міг бути максимізований.

Мета необов'язкового розбавлення спиртом на стадії А1-2 полягає в тому, щоб забезпечити умови, сприятливі для кристалізації калієвої солі; тобто калієва сіль менш розчинна в спирті, ніж у воді.

Спирт, що використовується на стадії А1-1, може бути будь-яким спиртом, який при використуванні в умовах знаходиться в рідкій фазі, хімічно інертний і буде розчиняти, суспендувати і/або диспергувати сполуку А, щоб забезпечити контакт сполуки А і калієвої основи і зробити можливою кристалізацію бажаної калієвої солі сполуки А. Спирт типово є спиртом, в якому розчинність сполуки А більш висока, ніж у калієвої солі сполуки А, щоб забезпечити умови, що сприяють кристалізації калієвої солі сполуки А. Спирти, придатні для застосування на стадії А1-1, включають алкільні спирти і циклоалкільні спирти, такі як C<sub>1-6</sub> алкільні спирти і C<sub>1-6</sub> циклоалкільні спирти. Придатні спирти включають, наприклад, метанол, етанол, пропанол, ізопропанол, циклобутанол і циклопентанол. В одному варіанті здійснення спирт є C<sub>1-4</sub> алкільним спиртом. В іншому варіанті здійснення спирт є метанолом або етанолом. Переважним спиртом для застосування на стадії А1-1 є етанол.

Органічний розчинник, що використовується на стадії В1-1, може бути будь-яким галогенізованим алканом, діалкільним ефіром, діалкоксіалканом, циклічним ефіром або діефіром, триалкіламіном, третинним амідом, N-алкілпіролідонем, діалкілсульфоксидом або алканнітрилом, який при використуванні в умовах знаходиться в рідкій фазі, хімічно інертний і буде розчиняти, суспендувати і/або диспергувати сполуку А, щоб забезпечити контакт сполуки А і калієвої основи і зробити можливою кристалізацію бажаної калієвої солі сполуки А. Фізичний стан суміші сполука А-органічний розчинник перед затравлюванням буде

залежати від таких чинників, як вибір розчинника, кількість сполуки А, що використовується, і температура. Суміш може являти собою, наприклад, розчин, в якому сполука А повністю розчинена в органічному розчиннику, або наважка, в якій деяка частина (від меншої до більшої) сполуки А залишається нерозчиненою. Деякі розчинники (наприклад, ДМСО, ацетонітрил, NMP і ДМФА) типово утворюють розчини зі сполукою А (тобто розчиняють по суті усю сполуку А) при концентраціях сполуки А і умовах, що типово використовуються на стадії В1-1. Нерозчинена сполука А в В1-1 суміші буде типово переходити в розчин під час додавання водної основи на стадії В1-2 і згодом або кристалізуватися, або залишатися в розчині у вигляді калієвої солі.

Органічний розчинник на стадії В1-1 також типово є розчинником, в якому сполука А розчиняється краще, ніж калієва сіль сполуки А, щоб створити умови, що сприяють кристалізації калієвої солі сполуки А.

Типові приклади розчинників, придатних для застосування на стадії В1-1, включають тетрахлорид вуглецю, хлороформ, дихлорметан, 1,2-дихлоретан, 1,1,2-трихлоретан, 1,1,2,2-тетрахлоретан, етиловий ефір, MTBE, THF, діоксан, 1,2-диметоксетан, триетиламін, три-*n*-пропіламін, діетилизпропіламін, дізпропілетиламін, ДМФА, DMAC, *N*-метилпіролідон, *N*-етилпіролідон, ДМСО, ацетонітрил і пропіонітрил.

Варіантом здійснення процесу Р1 слугує процес, як спочатку описаний вище, де органічний розчинник, що використовується на стадії В1-1, є  $C_{1-8}$  лінійним або розгалуженим галогенізованим алканом, діалкілним ефіром, в якому кожний алкіл незалежно є  $C_{1-4}$  алкілом,  $C_{1-4}$  лінійним або розгалуженим алканом, заміщеним двома  $-O-C_{1-4}$  алкілними групами (однаковими або різними),  $C_4-C_6$  циклічним ефіром або діефіром, три- $(C_{1-4}$ -алкіл)аміном, *N,N*-ди- $(C_{1-4}$ -алкіл)- $C_{1-4}$ -алкіламідом, *N*-( $C_{1-4}$ -алкіл)піролідон, ди- $(C_{1-4}$ -алкіл)сульфоксидом або  $C_{2-4}$ -алканнітрилом.

В іншому варіанті здійснення органічний розчинник, що використовується на стадії В1-1, є ацетонітрилом, пропіонітрилом, THF, ДМФА, DMAC, *N*-метилпіролідон або *N*-етилпіролідон. У переважному варіанті здійснення розчинник є ацетонітрилом або NMP.

Калієва основа, що використовується на стадії А1-1 або стадії В1-2, відповідно, містить гідроксид калію, карбонат калію, бікарбонат калію або алкоксид калію. Термін «алкоксид калію» стосується калієвої солі алкільного спирту. Алкоксид калію, відповідно, являє собою сіль  $C_{1-6}$  алкільних спиртів (тобто KOR, де R є  $C_{1-6}$  алкілом) і типово являє собою сіль  $C_{1-4}$  алкільного спирту. Відповідні алкоксиди калію включають, наприклад, метоксид калію, етоксид калію, пропоксид калію та ізопроксид калію. Варіантом здійснення способу Р1 є спосіб, як спочатку описаний вище або як описаний у попередньому варіанті здійснення, де, якщо на стадії А1-1 використовується алкоксид калію, у спирту є ті ж самі алкільні групи, що і в алкоксиду-основи, тобто з КОМе використовується MeOH, з KOEt-EtOH, з ізопроксидом калію використовується

ізо-PrOH і так далі.

Іншим варіантом здійснення процесу Р1 є процес, як спочатку описаний вище або як описаний у попередньому варіанті здійснення, де калієва основа, що використовується на стадії А1-1 або стадії В1-2 містить KOH, КОМе і KOEt. В аспекті цього варіанту здійснення калієва основа являє собою KOH.

Калієва основа (наприклад, KOH) може використовуватися в будь-якому співвідношенні відносно сполуки А, яке призводить до формування щонайменше деякої кількості бажаної калієвої солі. Основа, відповідно, може додаватися у кількості від приблизно 0,1 до приблизно 3 еквівалентів на еквівалент сполуки А. Основу типово додають у співвідношенні, яке за використовуваних умов реакції (наприклад, температура, міра перемішування і т.д.) зробить можливим перетворення щонайменше більшої частини (тобто, більше 50%) сполуки А на бажану сіль. Застосування надлишкової кількості основи може призвести до утворення продуктів гідролізу, хоча застосування субеквівалентної кількості основи може понадміру обмежити рівень перетворення, що призведе до надмірної кількості непрореагованої сполуки А. Відповідно, основу типово додають у кількості від приблизно 0,5 до приблизно 1,1 еквіваленти на еквівалент сполуки А і більш типово додають у кількості від приблизно 0,9 до приблизно 1,0 еквіваленти (наприклад, від приблизно 0,90 до приблизно 0,98 еквіваленти) на еквівалент сполуки А.

На стадії А2 або стадії В1-2 може використовуватися будь-яка кількість кристалів-затравок, яка викличе кристалізацію або буде сприяти кристалізації бажаної кристалічної форми калієвої солі сполуки А. Відносно дуже мала кількість кристалів типово не використовується, оскільки вони можуть бути мінімально ефективними у стимуляції або сприянні кристалізації. З іншого боку, дуже велика кількість кристалів типово не використовується, тому що неощадливо перевищувати кількість речовини, необхідної для того, щоб зробити кристалізацію. Отже, кристали-затравки відповідно використовуються у кількості від приблизно 0,2 до приблизно 10 мас.% (наприклад, від приблизно 0,5 до приблизно 10 мас.%) за масою сполуки А (наприклад, 10 мас.% означає, що на 100г сполуки А використовуються 10г затравки) і типово використовується у кількості від приблизно 1 до приблизно 5 мас.% за масою сполуки А.

Стадії А1-1 і А1-2 або стадії В1-1 і В1-2 можуть проводитися у широкому діапазоні температур, де температура для стадії А1-1 або стадії В1-2 така, що сполука А розчинна у реакційному середовищі (тобто в розчині прийнятного органічного розчинника, що містить основу і затравку, як описано вище, і води), і кристалічна сіль сполуки А щонайменше частково нерозчинна у середовищі. Кожна стадія відповідно проводиться при температурі від приблизно 0 до приблизно 60°C, типово проводиться при температурі від приблизно 20 до приблизно 50°C і більш типово проводиться при температурі від приблизно 20 до приблизно 30°C (наприклад, від приблизно 20 до приблизно 25°C).

Витримування на стадії С1 може проводитися за будь-якої температури, яка призводить до формування бажаної кристалічної форми калієвої солі сполуки А. Стадія, з якої С1 відповідно проводиться при температурі від приблизно 0 до приблизно 60°C, типово проводиться при температурі від приблизно 0 до приблизно 50°C (наприклад, від приблизно 15 до приблизно 50°C) і більш типово проводиться при температурі від приблизно 0 до приблизно 30°C (наприклад, від приблизно 20 до приблизно 30°C).

Варіантом здійснення процесу Р1 є спосіб, як спочатку описано вище або як описано у попередньому варіанті здійснення, де стадії А1-1, А1-2 і С1 або стадії В1-1, В1-2 і С1 усе проводиться в одному і тому самому діапазоні температур. В аспекті цього варіанту здійснення кожна зі стадій проводиться при температурі від приблизно 20 до приблизно 30°C (наприклад, від приблизно 20 до приблизно 25°C).

Іншим варіантом здійснення процесу Р1 є спосіб, як спочатку описано вище або як описано у попередньому варіанті здійснення, де стадії А1-1 і А1-2 або стадії В1-1 і В1-2 кожна проводиться в одному і тому самому діапазоні температур, але стадія С1 проводиться при більш низькій температурі. В аспекті цього варіанту здійснення стадії А1-1 і А1-2 або стадії В1-1 і В1-2 кожна проводиться при температурі від приблизно 20 до приблизно 30°C (наприклад, від приблизно 20 до приблизно 25°C), і стадія С1 проводиться при температурі від приблизно 0 до приблизно 20°C (наприклад, від приблизно 0 до приблизно 10°C). В іншому аспекті цього варіанту здійснення стадії А1-1 і А1-2 або стадії В1-1 і В1-2 кожна проводиться при температурі від приблизно 20 до приблизно 30°C (наприклад, від приблизно 20 до приблизно 25°C), і стадія С1 проводиться при температурі від приблизно 0 до приблизно 10°C (наприклад, від приблизно 0 до приблизно 5°C).

Час витримування може змінюватися в широких межах залежно від, серед іншого, температури витримування, вибору розчинника, вибору основи і відносної кількості і концентрації сполуки А, основи і кристалів-затравок. Витримування типово проводиться протягом часу, достатнього, щоб отримати 50% або більше (і переважно 90% або більше) теоретичного виходу калієвої солі з маточного розчину. У будь-якому випадку, час витримування типово знаходиться в діапазоні від приблизно 0,1 до приблизно 24 годин і більш типово знаходиться в діапазоні від приблизно 0,5 до приблизно 12 годин. Типово бажано уникати відносно довгого часу витримування (наприклад, більше приблизно 12 годин), оскільки було помічено, що зі збільшенням часу витримування рівень домішок в кристалічному продукті може підвищуватися.

Відношення води до спирту, що використовується на стадії А1-1, може змінюватися в широких межах. З іншого боку, калієва сіль сполуки А порівняно повністю розчинна у воді і, отже, може виявитися бажаним обмежити співвідношення води, що використовується, щоб збільшити вихід кристалізації з маточного розчину. Співвідношення об'єму спирту до об'єму води може, відповідно,

знаходитися в діапазоні від приблизно 80:20 до приблизно 20:80, типово знаходиться в діапазоні від приблизно 70:30 до приблизно 30:70 і більш типово знаходиться в діапазоні від приблизно 60:40 до приблизно 40:60 (наприклад, від приблизно 55:45 до приблизно 45:55).

На стадії А1-2 затравлений розчин може розбавлятися додатковою кількістю спирту. Як відмічено раніше, калієва сіль сполуки А менш розчинна в спирті, ніж у воді, і, таким чином, розбавлення спиртом має властивість забезпечувати умови, сприятливі для кристалізації калієвої солі. Об'ємне відношення розчинника спирту до води у розбавленому, затравленому розчині може, відповідно, складати щонайменше приблизно 60:40, типово щонайменше приблизно 80:20 (наприклад, від приблизно 95:5 до приблизно 80:20) і більш типово щонайменше приблизно 90:10 (наприклад, від приблизно 95:5 до приблизно 90:10).

Органічний розчинник і вода можуть бути присутнім на стадії В1-2 в будь-якій пропорції по відношенню один до одного, яка призводить до утворення щонайменше невеликої кількості кристалічної калієвої солі сполуки А. Як відмічено вище, розчинність в органічному розчиннику сполуки А більш висока, ніж калієвої солі сполуки А, і, таким чином, збільшення частки органічного розчинника має властивість сприяти кристалізації калієвої солі. З іншого боку, калієва сіль сполуки А типово більш розчинна у воді, ніж в органічному розчиннику, і, таким чином, бажано обмежити кількість води, введеної в систему при додаванні водної основи, щоб мінімізувати кількість солі, що залишається в маточному розчині під час кристалізації. Об'ємне відношення органічного розчинника до води у розчині на стадії В1-2 може, відповідно, складати щонайменше приблизно 70:30, типово щонайменше приблизно 80:20 (наприклад, від приблизно 95:5 до приблизно 80:20) і більш типово щонайменше приблизно 90:10 (наприклад, від приблизно 95:5 до приблизно 90:10).

Інші варіанти здійснення способу Р1 включають процес, як спочатку описано і як описано у кожному з попередніх варіантів здійснення, де кожний з процесів додатково включає:

(D1) виділення кристалічної калієвої солі сполуки А з витриманого розчину. В аспекті цього варіанту здійснення кристалічну калієву сіль виділяють фільтрацією, щоб отримати кристалічний осад на фільтрі, необов'язково промиваючи осад іншим органічним розчинником, тим самим або відмінним від спирту, використаного на стадії А1-1 або органічного розчинника, використаного на стадії В1-1, і висушуючи.

Іншим варіантом здійснення процесу Р1 є процес, який включає:

(A1-1) змішування водного розчину КОН із сумішшю, що містить сполуку А, воду і першу кількість етанолу, щоб утворити основний розчин сполуки А, і необов'язково фільтрування розчину;

(A1-2) затравлювання розчину, що утворився на стадії А1-1, і розбавлення вибраного розчину другою кількістю етанолу, щоб отримати розбавлений, затравлений розчин; і

(C1) витримування розбавленого, затравленого

го розчину зі стадії A1-2, щоб отримати кристалічну калієву сіль сполуки А.

Аспекти попереднього варіанту здійснення включають процес, як щойно описаний, що включає одну і більше наступних особливостей, від (i) до (viii):

(i) стадія A1-1 проводиться при температурі від приблизно 20 до приблизно 50°C (наприклад, від приблизно 20 до приблизно 30°C);

(ii) стадія A1-2 проводиться при температурі від приблизно 20 до приблизно 50°C (наприклад, від приблизно 20 до приблизно 30°C);

(iii) стадія C1 проводиться при температурі від приблизно 0 до приблизно 30°C (наприклад, від приблизно 0 до приблизно 20°C або від приблизно 0 до приблизно 10°C);

(iv) на стадії A1-1 основний розчин має об'ємне відношення етанолу і води в межах від приблизно 70:30 до приблизно 30:70;

(v) на стадії A1-2 розбавлений, затравлений розчин має об'ємне відношення етанолу і води щонайменше приблизно 80:20;

(vi) кристали-затравки використовуються в кількості від приблизно 0,2 до приблизно 5 мас.% (або від приблизно 1 до приблизно 5 мас.%) від загальної маси сполуки А;

(vii) КОН використовується у кількості від приблизно 0,9 до приблизно 1,1 еквівалента (наприклад, від приблизно 0,9 до приблизно 0,98 еквівалента) на еквівалент сполуки А; і

(viii) процес додатково включає стадію D1, яка являє собою виділення кристалічної калієвої солі сполуки А (наприклад, шляхом відділення кристалічної калієвої солі від витриманого розчину фільтрацією, щоб отримати кристалічний осад на фільтрі, необов'язкового промивання осаду третьою кількістю етанолу і сушіння).

Ще одним варіантом здійснення процесу P1 є спосіб, який включає:

(B1-1) затравлювання розчину, що містить сполуку А і ацетонітрил;

(B 1-2) додавання водного розчину КОН до затравленого розчину, що утворився на стадії B1-1; і

(C1) витримання розчину зі стадії B1-2, щоб отримати кристалічну калієву сіль сполуки А.

Аспекти попереднього варіанту здійснення включають процес, як щойно описаний, що включає одну і більше наступних особливостей, від (i) до (viii):

(i) стадія B1-1 проводиться при температурі від приблизно 20 до приблизно 50°C (наприклад, від приблизно 20 до приблизно 30°C);

(ii) стадія B1-2 проводиться при температурі від приблизно 20 до приблизно 50°C (наприклад, від приблизно 20 до приблизно 30°C);

(iii) стадія C1 проводиться при температурі від приблизно 20 до приблизно 50°C (наприклад, від приблизно 20 до приблизно 30°C);

(iv) у затравленого розчину, отриманого на стадії B1-2, об'ємне відношення ацетонітрилу до води складає щонайменше приблизно 90:10;

(v) кристали-затравки використовуються в кількості від приблизно 0,2 до приблизно 5 мас.% (або від приблизно 1 до приблизно 5 мас.%) від загальної маси сполуки А; і

(vi) КОН використовується в кількості від приблизно 0,9 до приблизно 1,1 еквівалента (наприклад, від приблизно 0,9 до приблизно 0,98 еквівалента) на еквівалент сполуки А; і

(vii) процес додатково включає стадію D1, яка являє собою виділення кристалічної калієвої солі сполуки А (наприклад, за допомогою відділення кристалічної калієвої солі від витриманого розчину фільтрацією, щоб отримати кристалічний осад на фільтрі, промивання осаду ацетонітрилом і сушіння).

Додаткові варіанти здійснення процесу P1 включають процес, як спочатку описано і як описано в кожному з попередніх варіантів здійснення, де кристали-затравки, що використовуються в процесі, містять форму 1 кристалічної калієвої солі сполуки А, і кристалічна сіль, отримана за даному способом, містить форму 1 кристалічної калієвої солі сполуки А.

Стадія затравлювання, описана вище в процесі P1, необов'язкова в тому значенні, що кристалічна калієва сіль сполуки А може бути отримана без затравлювання. Однак затравлювання переважне як засіб, що індукує кристалізацію або сприяє кристалізації, загалом, або як засіб отримання певних кристалічних форм (наприклад, форми 1), зокрема.

Як відмічено вище, даний винахід стосується введення ефективної кількості калієвої солі сполуки А (або окремо, або як активний компонент фармацевтичної композиції) для інгібування ВІЛ-інфекції, для лікування або профілактики ВІЛ-інфекції або для лікування, профілактики або затримання початку СНІДу суб'єкту, якому потрібне таке інгібування, лікування, профілактика або затримання. Даний винахід також включає застосування калієвої солі сполуки А у комбінації із засобом проти ВІЛ.

Термін «введення» і його варіанти (наприклад, «вводячи» сполуку) відносно калієвої солі сполуки А за винаходом означає надання даної солі людині, якій потрібно інгібування, лікування або профілактика. Якщо калієва сіль сполуки А надається у комбінації з одним і більше іншими активними засобами (наприклад, противірусними засобами, засосованими для лікування або профілактики ВІЛ-інфекції або СНІДу), «введення» і кожний його варіант розуміються як таке, що включає постачання сполукою або проліками та іншими засобами в один і той самий час (окремо або разом) або в різний час.

Як використовується у даному документі, термін «композиція» призначений для того, щоб включити продукт, що містить вказані інгредієнти, а також будь-який продукт, який служить, прямо або непрямо, результатом об'єднання вказаних інгредієнтів.

«Фармацевтично прийнятні» означає, що інгредієнти фармацевтичної композиції повинні бути сумісними один з одним і не надавати шкідливого впливу на реципієнта.

Термін «суб'єкт», як використовується в даному документі, стосується тварини, переважно ссавця, найбільш переважно людини, яка була об'єктом лікування, спостереження або експерименту.

Термін «ефективна кількість», як використовується в даному документі, означає таку кількість активної сполуки або фармацевтичного засобу, яка викликає біологічну або медичну відповідь, що є шуканим для дослідника, ветеринара, медичного лікаря або іншого клінічного лікаря, у тканині, системі, у тварини або людини. Ефективна кількість може бути «терапевтично ефективною кількістю» для полегшення симптомів захворювання або стану, який зазнає лікування. Крім того, ефективна кількість може бути «профілактично ефективною кількістю» для профілактики симптомів захворювання або стану, що запобігається. У даному документі цей термін також стосується кількості активної сполуки, достатньої, щоб інгібувати ВІЛ-інтегразу і тим самим викликати шукану реакцію (тобто «інгібуючу ефективну кількість»). За даним

винаходом активний інгредієнт (тобто сполука А) вводиться у вигляді калієвої солі і стосується кількості активного інгредієнта у вигляді вільної фенольної форми сполуки А.

Термін «засіб проти ВІЛ» означає засіб, який ефективний при одному і більше з наступних застосувань: інгібування інтегрази або іншого ферменту, необхідного для реплікації ВІЛ або ВІЛ-інфекції, профілактики ВІЛ-інфекції, лікування ВІЛ-інфекції, затримання початку СНІДу, профілактики СНІДу або лікування СНІДу. Відповідні засоби проти ВІЛ включають противірусні засоби, направлені проти ВІЛ/СНІД, протиінфекційні засоби та імунomodulators. Відповідні засоби проти ВІЛ включають засоби, перераховані у таблиці 1 у наступному вигляді:

Таблиця 1

## ПРОТИВІРУСНІ ЗАСОБИ

Назва засобу	Виробник (фірмове найменування і/або місцезнаходження)	Показання (активність)
Абакавір GW 1592 1592U89	Glaxo Welcome (ZIAGEN®)	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази)
Абакавір + ламівудин + зидовудин	Glaxo SmithKline (TRIZIVIR®)	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази)
Ацеманан	Carrington Labs (Ірвінг, Техас)	ARC
ACH 126443	Achillion Pharm.	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази)
Ацикловір	Burroughs Wellcome	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC, у комбінації з азидотимідином
AD-439	Tanox Biosystems	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC
Адефовір дипівоксил GS840	Gilead	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (інгібітор зворотної транскриптази)
AL-721	Ethigen (Лос-Анджелес, Каліфорнія)	ARC, персистувальна генералізована лімфаденопатія, ВІЛ-позитивний статус, СНІД
Інтерферон альфа	GlaxoSmithKline	Саркома Капоші, ВІЛ, у комбінації з ретровіром
AMD3100	AnorMed	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (антагоніст CXCR4)
Ампренавір 141 W94 GW141 VX478 (Вертекс)	GlaxoSmithKline (AGENERASE®)	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (інгібітор протеази)
Ансаміцин LM427	Adria Laboratories (Дублін, Огайо) Erbamont (Стамфорд, Коннектикут)	ARC
Антитіла, нейтралізуючі pH-лабільний аберантний альфі-інтерферон	Advanced Biotherapy Concepts (Роквіл, Меріленд)	СНІД, ARC
AR177	Aronex Pharm	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC
Бета-фтор-ddA	Nat'l Cancer Institute	СНІД-асоційовані захворювання
BMS-232623 (CGP-73547)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (інгібітор протеази)
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (інгібітор протеази)



Продовження таблиці 1

Каправірин (AG-1549, S-1153)	Pfizer	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази)
C1-1012	Warner-Lambert	ВІЛ-1 інфекція
Цидофовір	Gilead Science	Цитомегаловірусний ретиніт, герпес, вірус папіломи
Курдлансульфат	AJI Pharma USA	ВІЛ-інфекція
Імуноглобулін проти цитомегаловірусу	MedImmune	Цитомегаловірусний ретиніт
Цитовен ганцикловір	Syntex	Цитомегаловірусна інфекція, що загрожує зору Периферичний цитомегаловірусний ретиніт
Делавірдин	Pharmacia-Upjohn (RESCRIPTORo)	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази)
Декстрансульфат	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan)	СНІД, ARC, безсимптомні ВІЛ-позитивні
ddC (зальцитабін, дидезоксицитидин)	Hoffman-La Roche (HIVID®)	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази)
ddl (диданозин, дидезоксиінозин)	Bristol-Myers Squibb (VIDEX®)	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC; комбінація з азидотимідином/d4Т (нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази)
DPC 681 & DPC 684	DuPont	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (інгібітори протеази)
DPC 961 & DPC 083	Bristol-Myers Squibb (від DuPont Pharma)	ВІЛ-інфекція СНІД, ARC (нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази)
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	ВІЛ-інфекція
Іфавіренц (DMP 266)	Bristol-Myers Squibb (SUSTIVA®) Merck (STOCRIN®)	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази)
Фамцикловір	Novartis (FAMVIRo)	Оперізувальний лишай, простий герпес
Емтрицитабін FTC	Gilead (EMTRIVA®) Emory University	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази)
Емівірин	Gilead (від Triangle Pharmaceuticals) (COACTION®)	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази)
Енфувіриділ Т-20	Trimeris & Roche (FUZEON®)	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (інгібітор злиття)
НВУ097	Hoechst Marion Roussel	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази)
Фосампренавір	Glaxo Smith Kline	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (проліки ампренавіра)
Гіперіцин	VIMRx Pharm.	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC
Рекомбінантний інтерферон бета людини	Triton Biosciences (Alameda, Каліфорнія)	СНІД, саркома Капоші, ARC
Інтерферон-альфа-п3	Interferon Sciences	ARC, СНІД
Індінавір (сульфат)	Merck (CRIXIVAN®)	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC, безсимптомний ВІЛ-позитивний статус (інгібітор протеази)
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	Цитомегаловірусний ретиніт
JE2147/AG1776	Agouron	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (інгібітор протеази)

Продовження таблиці 1

KNI-272	Natl Cancer Institute	ВІЛ-асоційовані захворювання
Ламівудин, 3TC	GlaxoSmithKline (EPIVIR®)	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази)
Lamivudine + zidovudine	GlaxoSmithKline (COMBIVIR®)	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази)
Лобукавір	Bristol-Myers Squibb	Цитомегаловірусна інфекція
Лопінавір (ABT-378)	Abbott	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (інгібітор протеази)
Лопінавір + ритонавір (ABT-378/r)	Abbott (KALETRA®)	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (інгібітор протеази)
Мозенавір (DMP-450)	AVID (Camden, NJ)	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (інгібітор протеази)
Нелфінавір	Agouron (VIRACEPT®)	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (інгібітор протеази)
Невірапін	Boehringer Ingelheim (VIRAMUNE®)	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази)
Новапрен	Novaferon Labs, Inc. (Акрон, Огайо)	Інгібітор ВІЛ
Peptide T octapeptide sequence	Peninsula Labs (Белмонт, Каліфорнія)	СНІД
PRO 140	Progenies	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (інгібітор корецептора CCR5)
PRO 542	Progenies	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (інгібітор прикріплення)
Тринатрію фосфоноформіат	Astra Pharm. Products, Inc	Цитомегаловірусний ретиніт, ВІЛ-інфекція, інші цитомегаловірусні інфекції
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (інгібітор протеази)
Пробукол	Vyrex	ВІЛ-інфекція, СНІД
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Хьюстон, Техас)	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC
Ритонавір (ABT-538)	Abbott (NORVIR®)	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (інгібітор протеази)
Саквінавір	Hoffmann-LaRoche (FORTOVASE®)	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (інгібітор протеази)
Ставудин; d4Т дидегідрозокситимідин	Bristol-Myers Squibb (ZERIT®)	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази)
T-1249	Trimeris	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (інгібітор злиття)
ТАК-779	Takeda	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (ін'єкційний антагоніст рецептора CCR5)
Тенофовір	Gilead (VIREAD®)	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (нуклеотидний інгібітор зворотної транскриптази)
Типранавір (PNU-140690)	Boehringer Ingelheim	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (інгібітор протеази)
TMC-120 & TMC-125	Tibotec	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази)
TMC-126	Tibotec	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC (інгібітор протеази)
Валацикловір	GlaxoSmithKline	інфекції статевих органів, викликані вірусом простого герпеса і цитомегаловірусом
Віразол рибавірин	Viratek/ICN (Коста-Меса, Каліфорнія)	Безсимптомний ВІЛ-позитивний статус, LAS, ARC

Продовження таблиці 1

Зидовудин; азидотимідин	GlaxoSmithKline (RETROVIR®)	ВІЛ-інфекція, СНІД, ARC, саркома Капоші у комбінації з іншими засобами (нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази)
-------------------------	-----------------------------	---

## ИМУНОМОДУЛЯТОРИ

Назва засобу	Виробник	Показання
AS-101	Wyeth-Ayerst	СНІД
Бропіримін	Pharmacia Upjohn	Пізні стадії СНІДу
Ацеманан	Carrington Labs, Inc. (Ірвінг, Техас)	СНІД, ARC
CL246,738	American Cyanamid Lederle Labs	СНІД, Саркома Капоші
EL10	Elan Corp, PLC (Гейнтсвіл, Джорджія)	ВІЛ-інфекція
FP-21399	Fuki ImmunoPhaim	Блокує злиття ВІЛ з CD4+ клітинами
Інтерферон гамма	Genentech	ARC у комбінації з TNF (фактором некрозу пухлин)
Гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор	Genetics Institute Sandoz	СНІД
Гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор	Hoeschst-Roussel Immunex	СНІД
Гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор	Schering-Plough	СНІД, комбінація з азидотимідином
Імуностимулятор серцевини частинки ВІЛ	Rorer	Серопозитивність за ВІЛ
IL-2 інтерлейкін-2	Cetus	СНІД, у комбінації з азидотимідином
IL-2 інтерлейкін-2	Hoffman-La Roche Immunex	СНІД, ARC, ВІЛ, у комбінації з азидотимідином
IL-2 інтерлейкін-2 (альдезлейкін)	Chiron	СНІД, підвищує кількість CD4-клітин
Імуноглобулін для внутрішньовенного введення (людини)	Cutter Biological (Берклі, Каліфорнія)	СНІД у дітей, у комбінації з азидотимідином
IMREG-I	Imreg (Новий Орлеан, Луїзіана)	СНІД, саркома Капоші, ARC, персистувальна генералізована лімфаденопатія
IMREG-2	Imreg (Новий Орлеан, Луїзіана)	СНІД, саркома Капоші, ARC, персистувальна генералізована лімфаденопатія
Імутіол діетилдитіокарбамат	Merieux Institute	СНІД, ARC
Інтерферон-альфа 2	Schering Plough	Саркома Капоші, у комбінації з азидотимідином, СНІД
Метіонін-енкефалін	TNI Pharmaceutical (Чікаго, Іллінойс)	СНІД, ARC
MTP-PE мураміл-трипептид	Ciba-Geigy Corp.	Саркома Капоші
Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор	Amgen	СНІД, у комбінації з азидотимідином
Ремун	Immune Response Corp.	Імунотерапевтичний засіб
гCD4 Рекомбінантний розчинний CD4 людини	Genentech	СНІД, ARC
гCD4-IgG гібриди		СНІД, ARC
Рекомбінантний розчинний CD4 людини	Biogen	СНІД, ARC
Інтерферон-альфа 2a	Hoffman-La Roche	Саркома Капоші, СНІД, ARC, у комбінації з азидотимідином
SK&F106528 Розчинний T4	Smith Kline	ВІЛ-інфекція

Продовження таблиці 1

Тимопентин	Immunobiology Research Institute	ВІЛ-інфекція
Фактор некрозу пухлин; TNF	Genentech	ARC, у поєднанні з інтерфероном гамма
етанерцепт	Immunex Corp (ENBREL®)	Ревматоїдний артрит
інфліксимаб	Centocor (REMICADE®)	Ревматоїдний артрит і хвороба Кроні

## ПРОТИІНФЕКЦІЙНІ ЗАСОБИ

Назва засобу	Виробник	Показання
Кліндаміцин з примахіном	Pharmacia Upjohn	PCP
Флуконазол	Pfizer	Криптококовий менінгіт, кандидоз
Пастилки з ністатином	Squibb Corp.	Профілактика кандидозу порожнини рота
Орнідил ефлорнітин	Merrell Dow	PCP
Пентамідину ізетіонат (IM & IV)	LyphoMed (Розмонт, Ілінойс)	Лікування PCP
Триметоприм		Антибактеріальний засіб
Триметоприм/сульфа		Антибактеріальний засіб
Піритрексим	Burroughs Wellcome	Лікування PCP
Пентамідину ізетіонат для інгаляцій	Fisons Corporation	профілактика PCP
Спіраміцин	Rhone-Poulenc	Діарея, викликана криптоспоридіями
Інтраконазол-R51211	Janssen Pharm.	Еістоплазмоз, криптококовий менінгіт
Триметрексат	Warner-Lambert	PCP

## ІНШІ

Назва засобу	Виробник	Показання
Даунорубіцин	NeXstar, Sequus	Саркома Капоші
Рекомбінантний еритропоетин людини	Ortho Pharm. Corp.	Важка анемія, викликана лікуванням азидотимідином
Рекомбінантний гормон росту людини	Serono	Виснаження, викликане СНІДом, кахексія
Антагоніст рецептора лейкотрієну B4	-	ВІЛ-інфекція
Мегестролу ацетат	Bristol-Myers Squibb	Лікування відсутності апетиту, пов'язаної зі СНІДом
Розчинний білок CD4 і його похідні	-	ВІЛ-інфекція
Тестостерон	Alza, Smith Kline	Виснаження, викликане СНІДом
Повністю ентеральне харчування	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Діарея і мальабсорбція, викликані СНІДом

Для інгібування ВІЛ-інтегрази, лікування або профілактики ВІЛ-інфекції або лікування, профілактики або відстрочки початку СНІДу, калієва сіль сполуки А за даним винаходом може бути введена яким-небудь чином, який створює контакт активного засобу з місцем дії засобу. Калієва сіль може вводиться будь-якими загальноприйнятими способами, доступними для застосування разом з фармацевтичними препаратами, або у вигляді окремих терапевтичних засобів, або у комбінації терапевтичних засобів. Калієва сіль може вводиться сама по собі, але типово вона вводиться разом з фармацевтичним носієм, вибраним, виходячи з вибраного шляху введення і стандартної фармацевтичної практики. Калієва сіль сполуки А за винаходом може, наприклад, вводиться перорально, парентерально (включаючи підшкірні ін'є-

кції, внутрішньовенну, внутрішньом'язову, інтратермальну ін'єкцію або методи інфузії), шляхом інгаляції аерозолі або ректально, у формі стандартної лікарської форми фармацевтичної композиції, що містить ефективну кількість калієвої солі і звичайних нетоксичних фармацевтично прийнятих носіїв, допоміжні речовини і розчинники. Рідкі препарати, придатні для перорального прийому (наприклад, суспензії, сиропи, еліксири і тому подібне), можуть готуватися за методами, відомими у даній галузі техніки, і можуть використовувати будь-яке звичайне середовище, таке як вода, гліколи, масла, спирти і т.п. Тверді препарати, придатні для перорального прийому (наприклад, порошки, пілюлі, капсули і таблетки), можуть готуватися за методами, відомими у даній галузі техніки, і можуть використовувати такі тверді наповнювачі,

як крохмаль, цукор, каолін, мастильні речовини, зв'язуючі, розпушувачі і т.п. Парентеральні композиції можуть готуватися за методами, відомих у даній галузі техніки, і типово використовувати стерилізовану воду як носій і необов'язково інші інгредієнти, такі як засоби, що підвищують розчинність. Ін'єкційні розчини можуть готуватися за методами, відомими у даній галузі техніки, де носій містить розчин хлориду натрію, розчин глюкози або розчин, що містить суміш хлориду натрію і глюкози. Подальший опис методів, придатних для застосування у приготуванні фармацевтичних композицій за даним винаходом, і інгредієнтів, придатних для застосування у вказаних композиціях, наданий у Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>th</sup> edition, edited by A.R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990.

У переважному варіанті здійснення калієва сіль сполуки А вводиться перорально у фармацевтичній композиції, що містить калієву сіль сполуки А і гідроксипропілметилцелюлозу (наприклад, НРМС 2910), де композиція стискається в таблетку. В іншому переважному варіанті здійснення калієва сіль сполуки А вводиться перорально в фармацевтичній композиції, що містить калієву сіль сполуки А, поллоксамер (наприклад, поллоксамер 407), гідроксипропілметилцелюлозу (наприклад, НРМС К4М) і лактозу (наприклад, лактозу, що містить воду, піддану розпилювальному сушінню), де композиція пресується в таблетку.

Калієва сіль сполуки А може вводиться перорально в діапазоні доз (всі дози, розкриті у даному документі, являють собою дози активного інгредієнта) від 0,001 до 1000мг/кг маси тіла ссавця (наприклад, людини) на добу в одній дозі або в розділених дозах. Один переважний діапазон доз складає 0,01-500мг/кг маси тіла на добу перорально в одній дозі або в розділених дозах. Інший переважний діапазон дози складає 0,1-100мг/кг маси тіла на добу перорально в одній дозі або розділених дозах. Для перорального прийому композиції можуть надаватися у формі таблеток або капсул, що містять 1,0-1000 міліграмів активного інгредієнта, зокрема, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 і 1000 міліграмів активного інгредієнта для симптоматичного підбору дози пацієнту, який буде зазнавати лікування. Переважною дозою калієвої солі сполуки А (наприклад, форми І) для дорослих людей є пероральний прийом у формі капсул або таблеток кількості від 100мг до 600мг двічі на добу. Конкрет-

тний рівень дози і частота введення для будь-якого конкретного пацієнта можуть змінюватися і будуть залежати від множини факторів, включаючи вік пацієнта, масу тіла, загальний стан, стать і харчування; шлях і час введення; швидкість екскреції; поєднання лікарських засобів; і тяжкість конкретного стану.

Скорочення, що використовуються у даному документі, включають наступні: СНІД = синдром надбаного імунodefіциту; ARC = СНІД-асоційований комплекс; AUC = площа під кривою на графіку залежності плазмової концентрації від часу до взяття останньої проби (наприклад, 24 години); Bz = бензоіл; C<sub>max</sub> = максимальна плазмова концентрація; DIEA = діізопропілетиламін; DMAC = N,N-диметилацетамід; DMADC = диметилацетилену дикарбоксилат; DME = 1,2-диметоксіетан; ДМФА = N,N-диметилформамід; ДМСО = диметилсульфоксид; DSC = диференційна скануюча калориметрія; Eq. = еквівалент(и); EtOAc = етилацетат; EtOH = етанол; ВІЛ = вірус імунodefіциту людини; ВЕРХ = високоефективна рідинна хроматографія; i-Pr = ізопропіл; IPA = ізопропіловий спирт; KF = визначення води титруванням за Карлом Фішером; KOEt = етоксид калію; LC = рідинна хроматографія; LCAP = відсотки площі LC; LCWP = масові відсотки LC; Me = метил; MeCN = ацетонітрил; MeOH = метанол; MSA = метансульфонова кислота; MTBE = метил-трет-бутиловий ефір; MBT = молекулярна маса; NMM = N-метилморфолін; NMP = N-метилпіролідон; ЯМР = ядерний магнітний резонанс; t-Bu = трет-бутил; TG = термогравіметричний; THF = тетрагідрофуран; XRPD = рентгенівська порошкова дифракція.

Якщо явно не вказано зворотного, всі діапазони, наведені у даному документі, є включаючими. Наприклад, діапазон температури від приблизно 15°C до приблизно 80°C означає, що температура може дорівнювати приблизно 15°C або приблизно 80°C, або будь-якому проміжному значенню.

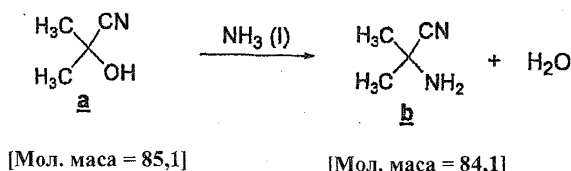
Наступні приклади слугують виключно для ілюстрації винаходу і його практичного здійснення. Приклади не повинні тлумачитися як обмеження обсягу або суті винаходу.

Посилання у даному документі на «еквівалент» або «еквіваленти» означає молярний еквівалент (молярні евиваленти).

#### ПРИКЛАД 1

Отримання сполуки А і форми 1 його кристалічної калієвої солі

Стадія 1: Утворення аміну Strecker

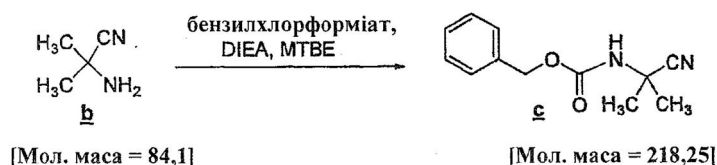


Речовина	Мол. маса	Екв.	Моль	Маса	Об'єм	Густина (г/мл)
Ацетонціангідрин (a)	85,1	1,0	129,3	11,0кг	11,8л	0,932
MTBE		4,0			44л	
Аміак (г)	17,03	1,5	193,9	3,30кг	4,9л	0,674

Ацетонціангідрин (11,5кг, 12,3л) завантажили в 5-галонний автоклав і судину вмістили в атмосферу азоту при тиску 5 фунтів на кв.дюйм. Автоклав охолодили до 10°C і нагнітали в судину газоподібний аміак (~3,44кг) під тиском 30 фунтів на кв.дюйм доти, поки реакція не завершилася, що визначали газовою хроматографією (менше за 0,5% a). Отриману в результаті суспензію перенесли в поліетиленову каністру, і автоклав промили MTBE (близько 17л). Потім реакційну суміш і рідину для промивання завантажили в 100л екстрактор, після чого додали MTBE (15л), суміш переми-

шували, і шари ретельно розділяли. Водний шар повторно екстрагували MTBE (5л) і шари ретельно розділяли. Органічні шари об'єднували і завантажували через вбудований фільтр в 100л колбу, забезпечену періодичним випарником, і вміст колби концентрували (15-20°C, низький вакуум) до приблизно 20л, щоб видалити надлишок аміаку. Амініонітрil був отриманий з 97% виходом (11,1кг) згідно з ЯМР у вигляді розчину в MTBE.

Стадія 2: додавання бензилоксикарбонільної (CBz) захисної групи

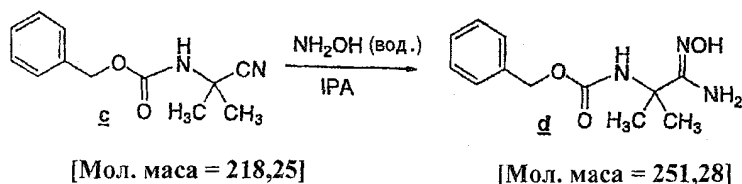


Речовина	Мол. маса	Екв.	Моль	Маса	Об'єм
Амініонітрil ( <b>b</b> )	84,1		52,85	4,44кг проба	
Бензил хлорформіат	170,6	1,2	63,4	10,8кг	
DIEA	129,25	1,3	68,7	8,88	
MTBE					62,5л

До візуально чистої колби на 100л, оснащеної 5-літровою лійкою для додавання, термпарою та отвором для впускання азоту, завантажили 59 мас.% розчин ціаноаміну **b** в MTBE (4,44кг зразок). Розчин додатково розбавляли MTBE (62,5л), щоб привести концентрацію приблизно до 15мл/м. Потім завантажували бензилхлорформіат (1,20 екв., 10,42кг, 61,10 моль) протягом 15 хвилин через лійку для додавання з такою швидкістю, щоб підтримати температуру реакційної суміші нижче 35°C. Потім до наважки жовтого кольору додавали DIEA (1,3 екв., 8,88кг, 68,70 моль) протягом 1,5 годин, при цьому підтримували температуру реакційної суміші нижче 35°C. Наважка трохи розчинилася, оскільки був доданий DIEA, але якщо перемішування припинялося, були помітні дві фази. Реакційну суміш витримували протягом 16 годин

при 20-25°C, після чого у неї додали деіонізовану воду (20л, 4,5мл/г). Потім реакційну суміш перенесли в 100-літровий екстрактор і розділили фази. Після чого органічний шар промили 3х10л води і потім 15л насиченого сольового розчину. Органічний шар через 10мкм вбудований фільтр перелили в кругло донну колбу на 100л і потім замінили розчинник на суміш 90:10 гептан:MTBE. Під час заміни розчину відбувалася кристалізація, і отриманий в результаті кристалічний продукт білого кольору відфільтрований і промитий 3х5л 90:10 гептан:MTBE. Загалом було отримано 10,1кг продукту (88% вихід) у більше 99 ВЕРХ А%. Загалом було отримано 26,7кг продукту в 3 порціях із середнім виходом виділеної речовини 86%.

Стадія 3: утворення амідоксиму



Речовина	Мол. маса	Екв.	Маса	Об'єм
Захищений амініонітрil ( <b>c</b> )	218,25	1	15г	
NH <sub>2</sub> OH (50 мас.% у воді)		1,2		5,05мл
DPA				40мл + 10мл
н-гептан				40мл + 50мл

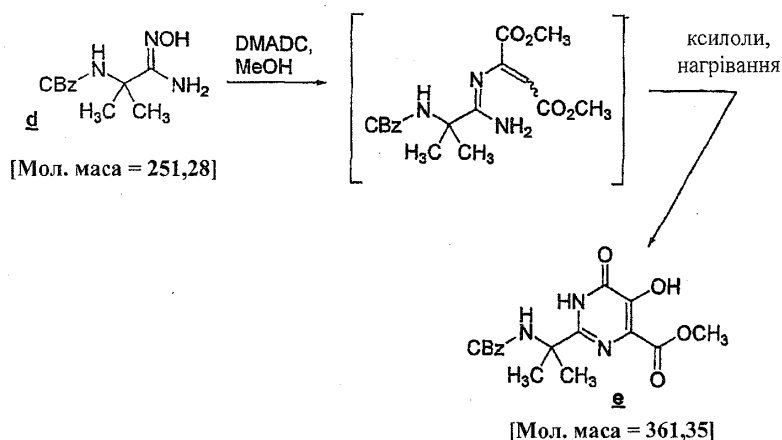
Розчин амініонітрil (15г) в ЕРА (40мл) нагрівали до 60°C при перемішуванні і додавали NH<sub>2</sub>OH у воді (5,05мл) при цій температурі протягом 20 хвилин. Потім прозору суміш витримували при 60°C протягом 3 годин, причому після 2 годин

з розчину при цій температурі почав кристалізуватися продукт. Наважку потім охолодили до 0°-5°C і додавали н-гептан (40мл) крапля за краплею протягом 20 хвилин. Після перемішування протягом 2 годин при 0°-5°C наважку профільтрували, і осад

на фільтрі промили 20% розчином IPA в гептані (60мл), і після цього висушили під вакуумом з потоком азоту при кімнатній температурі, що дало

88% вихід чистого амідоксиму.

Стадія 4: утворення гідроксипіримідинону



Речовина	Мол. маса	Екв.	Маса	Об'єм	Густина (г/мл)
Амідоксим ( <b>d</b> )	251,28	1	2,9кг		
DMADC	142,11	1,08	1,77		1,16
MeOH				12л + 6л	
Ксилоли				15л	
MTBE				9л	

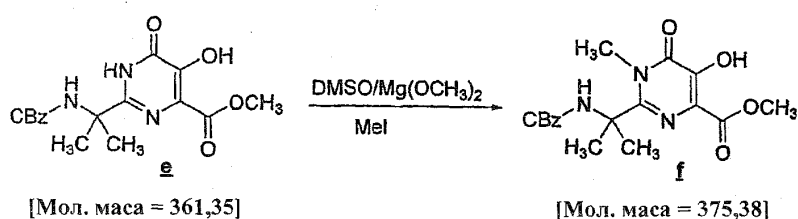
До наважки амідоксиму (2,90кг) в метанолі (12л) додавали диметилацетилендикарбоксилат (1,77кг) протягом 20 хвилин. Результатом став повільний екзотермічний ефект, такий, що температура рідкого розчину збільшилася з 20°C до 30°C за 15-20 хвилин. Через 1,5 години ВЕРХ вказала на перетворення більше 95% на проміжні цис/транс-адукти. Після цього розчинник замінювали на ксилоли під зниженим тиском (максимальна температура = 50°C), де були додані 2 об'єми [2x7,5л] і зменшені до заключного об'єму 7,5л. Потім реакційну суміш нагріли до 90°C і утримували при цій температурі протягом 2 годин, видаляючи MeOH, що залишився, продуванням азотом. Після цього температуру збільшували приростами по 10°C протягом 3,5 годин до 125°C і дану температуру утримували протягом 2 годин. Потім температуру підняли до 135°C протягом 5 годин. Після цього реакційну суміш охолоджували до 60°C і додавали MeOH (2,5л). Через 30 хвилин повільно

додавали MTBE (9л), щоб створити затравковий шар. Потім реакційну суміш охолоджували до 0°C протягом 14 годин і потім далі охолоджували до -5°C і витримували 1 годину перед фільтрацією.

Тверді речовини відфільтровували, промивали 10% MeOH/MTBE (6л, потім 4л; заздалегідь охолоджені до 0°C) і сушили на фільтрі в потоку азоту, що дало 2,17кг (скоректований вихід 51,7%; 99,5 мас.%).

Метод ВЕРХ: колонка: Zorbax C-8 4,6мм x 250мм; від 40% ACN/60% 0,1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> до 90% ACN/10% 0,1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> протягом 12 хвилин, продовжували 3 хвилини, потім повертали до 40% ACN на 1 хвилину. Час утримання: амідоксим **d** - 2,4 хвилини, DMAD - 6,7 хвилини, проміжні адукти - 8,4 і 8,6 хвилин (пік 8,4 хвилин циклізується швидше), продукт **e** - 5,26 хвилин, ксилоли - декілька піків приблизно 10,4-10,7 хвилин.

Стадія 5: N-метилування



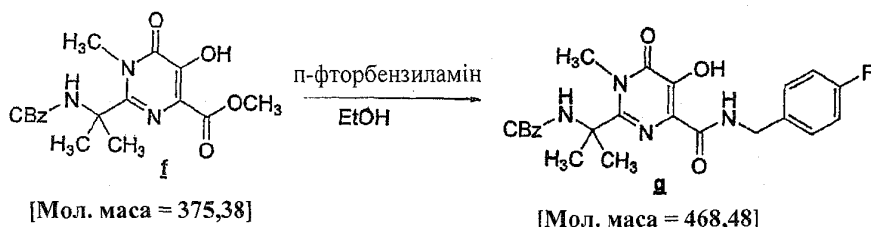
Матеріал	Мол. маса	Екв.	Маса	Об'єм
Піримідиндіол ( <b>e</b> )	361,35	1	2кг	
Mg(OMe) <sub>2</sub> , 8 мас.% в MeOH		2	11,95кг	13,4л
Mel		4	3,14кг	1,38л

DMSO				16л
2М НСІ				20л
MeOH				14л
Натрію бісульфіт 5 мас.% у воді				2л
Вода				60л

До розчину піримідиндіолу **e** (2кг) в ДМСО (16л) додавали розчин  $Mg(OMe)_2$  в MeOH (11,95кг), після чого надлишок MeOH випарювали під вакуумом (30мм рт.ст.) при 40°C протягом 30 хвилин. Потім суміш охолоджували до 20°C, після чого додавали MeI (1,38л) і суміш перемішували при 20-25°C протягом 2 годин і потім при 60°C протягом 5 годин під тиском у закритій колбі. ВЕРХ показала, що реакція завершилася. Потім суміш охолоджували до 20°C, після чого додавали MeOH (14л), а потім повільно додавали 2М НСІ (20л) [екзотермічна реакція] протягом 60 хвилин. Потім додавали бісульфіт натрію (5 мас.%, 2л), щоб погасити надлишок  $I_2$ , колір розчину при цьому став

білим. Потім додавали воду (40л) протягом 40 хвилин і наважку перемішували протягом 40 хвилин на льодяній бані і потім фільтрували. Осад на фільтрі промивали спочатку з водою. (20л) і потім МТВЕ:MeOH 9/1 (30л), щоб видалити О-метильований побічний продукт. Після промивання за даними ВЕРХ вміст О-метильованого продукту склав менше 0,5%. Тверду речовину сушили протягом ночі при кімнатній температурі під вакуумом з потоком  $N_2$ , що дало 1,49кг N-метилпіримідинону (70% вихід, скоректований за чистотою вихідних речовин і продукту).

Стадія 6: зв'язування аміну



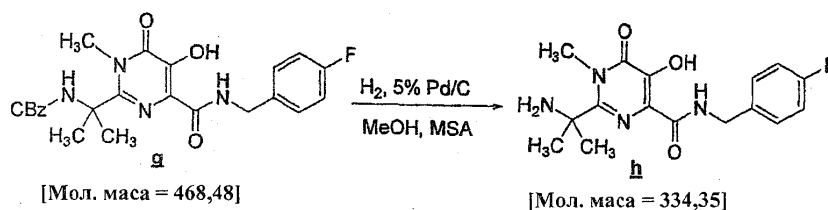
Речовина	Мол. маса	Екв.	Маса	Об'єм
N-метилпіримідинон ( <b>f</b> )	375,38	1	1,4кг	
4-фторбензиламін	125,15	2,2	1,05кг	
EtOH				14л
Вода				14л
Оцтова кислота				0,55л

До наважки N-метильованого піримідинону **f** (1,4кг) в EtOH (14л) при 4°C повільно додавали 4-фторбензиламін (1,05кг) протягом 15 хвилин, причому спостерігався екзотермічний ефект з нагріванням до 9°C під час додавання першого 1 моль еквівалента аміну. Наважка стала дуже густою і було потрібно енергійне перемішування. Реакційну суміш нагрівали до 72°C протягом 2 годин і витримували при цій температурі протягом 1 години 45 хвилин. Розчин став надзвичайно в'язким при 45°C, коли спостерігався невеликий екзотермічний ефект з нагріванням до 50°C, після якого наважка стала повільно розчинятися і стала гомогенною через 1 годину при 72°C. Аналіз проби за допомогою ВЕРХ (метод ВЕРХ був подібний до використаного на стадії 4, див. вище) у кінці реакції показав менше 0,5% N-метильованого піримідинону. Реакційну суміш потім охолоджували до 60°C, і

додавали оцтову кислоту (0,55л) 30 хвилин, потім додавали воду (6,7л) протягом 30 хвилин і потім додавали кристали-затравки (3,0г), щоб почати кристалізацію. Після 30 хвилин при 60°C додавали ще води (7,3л) протягом 30 хвилин, і реакційній суміші дозволяли охолотитися до температури навколишнього середовища протягом ночі. Через 13 годин температура становила 20°C, в цей момент реакційну суміш фільтрували, і наважку промивали сумішшю 50% вода/EtOH (2x4л). Тверду речовину сушили на фільтрі у вакуумі/потоці  $N_2$  до постійної маси, що дало твердий продукт білого кольору (1,59кг; скоректований вихід 90%; LCWP 99% і LCAP 99,7%, що було визначено методом ВЕРХ, подібним до того, що використовувався на стадії 4, наведеній вище).

Стадія 7: Гідрогенізація Cbz-аміду





Речовина	Мол. маса	Ммоль	Маса	Об'єм
CBz-амід (g)	468,48	21,33	10г	
MeOH				80мл
5% Pd/C (вологість 50%)			0,15г	
MSA	96,1	22,4		1,45мл
Вода				8мл
Промивання осаду (4:1 MeOH:H <sub>2</sub> O)				20мл
1н NaOH		22,4		22,4мл
Остаточне промивання осаду (вода)				30мл

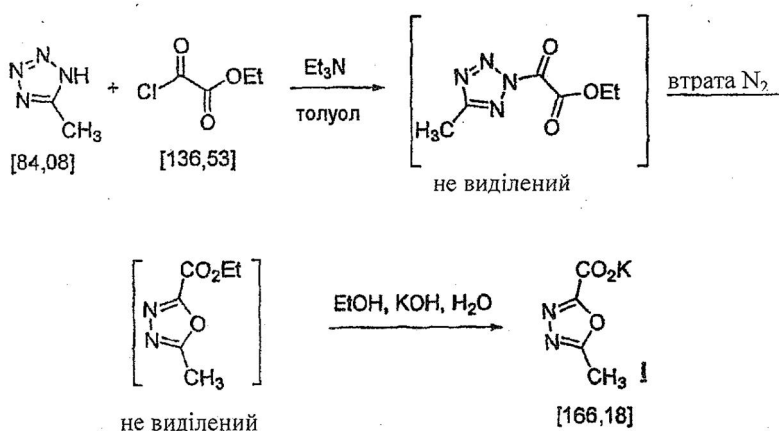
Судину для гідрогенізації з неіржавіючої сталі заздалегідь обробляли MeOH, каталізатором Pd/C і MSA за реакційних умов, описаних нижче. Потім в заздалегідь обробленій судині готували наважку Cbz-аміду g (10г) в MeOH (80мл). До наважки додавали MSA (1,45мл) у вигляді однієї порції при кімнатній температурі. Також в судину для гідрогенізації додавали 5% Pd/C (0,15г, вологість 50%). Судину заповнювали воднем у трьох послідовних циклах вакуум/продування воднем, після яких суміш гідрогенізували при 40 фунтів на кв.дюйм протягом 3-4 годин при 50°C. Після гідрогенізації до реакційної суміші додавали воду (8мл), суміш перемішували, і відфільтровували каталізатор, і промивали сумішню 4:1 MeOH:вода (20мл). рН об'єднаних фільтратів був приведений до рН 7-8,0 шляхом повільного додавання 1н NaOH (22,4мл), що спричинило утворення осаду твердої речовини. Наважку перемішували при 0-5°C протягом 4 годин, і тверду речовину відфільтровували, промивали водою (30мл), збирали і сушили у вакуумі при 50°C. Продукт-амін (у вигляді гідрату) був отриманий у вигляді кристалічної твердої речовини білого кольору (7,7г) з 96% виходу (скоректованим за KF), LCWP 89%, LCAP 99,8%, KF=11 мас. %.

Метод А ВЕРХ (аналіз продукту): колонка: 25см x 4,6мм Zorbax RX-C8; рухома фаза: A=0,1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, B=CH<sub>3</sub>CN, 0 хвилин (80% A/20% B), 20 хвилин (20% A/80% B), 25 хвилин (20% A/80% B); потік: 1,0мл/хв.; довжина хвилі: 210нм; температура колонки: 40°C; час утримування: побічний продукт дефторамін - 5,5 хвилин, продукт амін - 5,85 хвилин, толуол - 16,5 хвилин, Cbz-амід - 16,82 хвилин.

Метод В ВЕРХ (чистота продукту): колонка: 25см x 4,6мм YMC-основна; рухома фаза A=25ммоль KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, приведенного до рН=6,1, B=CH<sub>3</sub>CN, 0 хв. (90% A/10% B), 30 хвилин (30% A/70% B), 35 хвилин (30% A/70% B); потік: 1мл/хв.; довжина хвилі: 210нм; температура колонки: 30°C; час утримування: дефторамін - 9,1 хвилин, амін - 10,1 хвилин, толуол - 24,2 хвилини, Cbz-амід - 25,7 хвилин.

Стадія 8: зв'язування з оксадіазолом

Частина А: отримання калієвої солі оксадіазолу



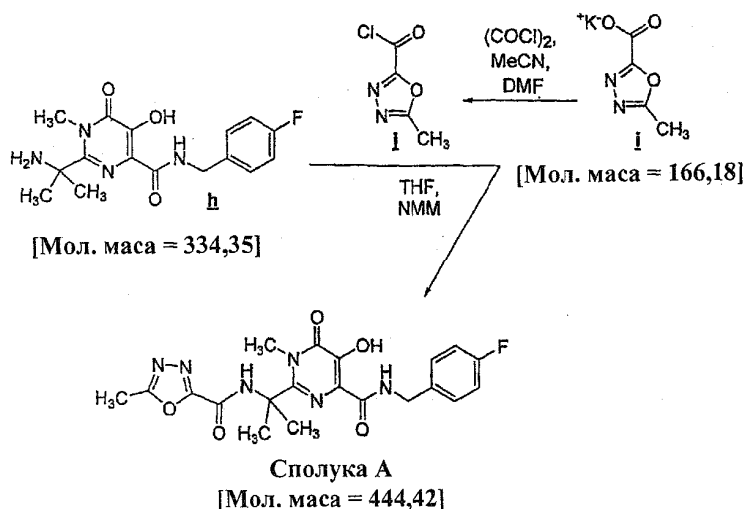
Речовина	Екв.	Моль	Маса	Об'єм	Густина
5-метилтетразол (96 мас.%)	1,0	28,54	2,5кг \ (2,4кг)		
Етилоксалілхлорид	1,03	29,4	4,014кг	3,29л	1,22

Триетиламін	1,05	29,97	3,033кг	4,21л	0,72
Толуол				74л	
EtOH (точно)				61л	
MTBE				15л	
КОН водний (20 мас.%)				8л	
10% сольовий розчин				5л	

Етилоксалілхлорид (4,01кг) повільно додавали до суміші 5-метилтетразолу (2,50кг), триетиламіну (3,03кг) в толуоле (32л) при 0°C з такою швидкістю, щоб температура залишалася нижчою за 5°C. Отриману в результаті наважку перемішували протягом 1 години при 0-5°C, потім триетиламін/НСІ сіль відфільтровували. Тверду речовину промивали 27л холодного толуолу (5°C). Об'єднані фільтрати зберігали при 0°C і повільно додавали до гарячого розчину толуолу (50°C, 15л) протягом 40-50 хвилин (виділення газоподібного N<sub>2</sub>), потім розчин витримували при 60-65°C протягом 1 години. Після охолодження до 20°C, розчин толуолу промивали 5л 10% сольового розчину, потім роз-

чинник замінювали на етанол (зменшивши об'єм до 8л, потім 17л EtOH були додані, потім концентрували до 8л, потім додавали 33 літри EtOH, щоб відрегулювати заключний об'єм 41л). Розчин етанолу охолоджували до 10°C і водний розчин КОН (8,0л) додавали протягом 30 хвилин, і отриману в результаті густу наважку потім перемішували протягом 40 хвилин при кімнатній температурі, поки кристалізувалася калієва сіль оксадіазолу. Тверду речовину відфільтровували, промивали 11л EtOH і в кінці 15л MTBE. Тверду речовину сушили протягом ночі під вакуумом при 20°C з потоком азоту, що дало 4,48кг (90,8%) калієвої солі **i**.

Частина В: Зв'язування оксадіазолу



Реагент	Маса	мл	Моль	Екв.
Калієва сіль оксадіазолу <b>i</b>	33,8г (96,1 мас.%)		0,20	2,2
MeCN		280мл		
DMF	0,33			
Оксалілхлорид	23,7г	16,3мл	0,19	2,1
Вільний амін <b>h</b>	30г (99 мас.%)		0,089	1
THF		821мл		
NMM	21,56г	23,4мл	0,21	2,4
NH <sub>4</sub> OH (30% в H <sub>2</sub> O)	62,3г	69мл	0,53	6
HCl (2н)		500мл		
IPA		920мл		
Вода		400мл		
MeOH		300мл		

У круглодонну колбу на 500мл завантажували калієву сіль оксадіазолу **i** (33,8г), потім MeCN (280мл) і ДМФА (0,33мл) при енергійному перемішуванні. Отриману в результаті наважку потім охолоджували до 0-5°C і додавали оксалілхлорид (23,7г) протягом 20 хвилин, щоб підтримувати внутрішню температуру менше 5°C. Отриману наваж-

ку, що містить ацилхлорид, потім витримували протягом 1 години.

У круглодонну колбу на 2л додавали вільний амін **h** (30г), потім THF (821мл). Отриману в результаті наважку охолоджували до 0-5°C, після чого був доданий NMM (21,56г), і наважку, отриману таким чином, перемішували протягом 10 хвилин

на холоді. Раніше отриману наважку, що містить ацилхлорид, повільно додавали до наважки вільного аміну протягом 20 хвилин так, щоб температура не перевищила 5°C. Потім наважку витримували протягом 1,5 годин при 0-5°C. До цього часу ВЕРХ показала відсутність аміну  $\underline{h}$  (<0,5% LCAP, 100% перетворення). Потім реакційну суміш погасили  $\text{NH}_4\text{OH}$  (30% розчин у воді) (69мл), який додавали протягом 3 хвилин. Отриману в результаті наважку жовтого кольору потім перемішували протягом ще однієї години при температурі менше 10°C. Потім жовту наважку підкислювали  $\text{HCl}$  (2н) (500мл) до рН 2-3. До отриманого в результаті розчину винно-червоного кольору додавали IPA (920мл). Потім низькокиплячі органічні розчинники випарювали під зниженим тиском (40 тор) при кімнатній температурі до кінцевого об'єму розчину 1100мл, в цьому об'ємі кристалічна сполука А почала випадати в осад. Потім до цієї нової наважки додавали воду (400мл) протягом 10 хвилин, і наважку витримували протягом ночі при кімнатній температурі. Витриману наважку фільтрували, і отриману тверду речовину промивали водою (170мл), після чого промивали холодним  $\text{MeOH}$  (300мл, заздалегідь охолоджених у льодяній ванні) і в кінці промивали водою (700мл). Тверду речовину, отриману таким чином, сушили протягом ночі під вакуумом і потоком азоту, що дало 35,5г сполуки А (91% вихід).

Стадія 9: отримання кристалічної калієвої солі сполуки А

Ацетонітрил (50мл) і безводну сполуку А (5,8г, 97,4 мас.%) завантажували при кімнатній температурі в поміщену в кожух круглодонну колбу на 125мл, обладнану механічною мішалкою та отвором для впускання азоту (тобто кристалізація проводилася в атмосфері азоту). Отриману в результаті наважку збовтували при 45°C, поки тверда речовина не виявилася повністю в розчині. Після цього до розчину додавали форму 1 калієвої солі кристалічного сполуки А як затравку (0,184г, 3 мас.% від теоретичної кількості калієвої солі). Потім додавали водний 30 об./мас.% розчин  $\text{KOH}$  (0,98 екв., 2,33мл, 0,0125 моль), був потім доданий з наступним режимом додавання у той час як реакційну суміш витримували при 45°C:

0,466мл протягом 5 годин, 0,0932мл/година (20 мол.%)

1,864мл протягом 7 годин, 0,2663мл/година (80 мол.%)

Отриману в результаті наважку охолоджували до 20°C і витримували при 20°C, поки виміряна концентрація сполуки А в маточному розчині не опустилася нижче 4г/л. Реакційну суміш фільтрували, осад промивали  $\text{MeCN}$  (3x12мл) і потім сушили під вакуумом при 45°C з невеликим потоком азоту, поки кількість  $\text{MeCN}$  і води, що визначається термогравіметричним аналізом, не склала менше 1 мас.%. Калієва сіль сполуки А була отримана в >99 А% за аналізом ВЕРХ.

ПРИКЛАД 2 Форма 1 кристалічної калієвої солі сполуки А

Частина А: отримання

Етанол (147мл), вода (147мл) і сполука А (97,9г проба ВЕРХ) завантажували в круглодонну

колбу на 1л, обладнану механічною мішалкою, лійкою для додавання, отвором для впускання азоту (тобто, роботи, що проводиться в атмосфері азоту) і термопарою. Водний  $\text{KOH}$  (45% мас/мас, 0,98 екв., 18,5мл, 216 ммоль) додавали до суспензії протягом 10 хвилин при 21°C. Отриману в результаті суспензію струшували протягом 0,5 годин, що призвело до розчинення основної частини твердої речовини, після чого реакційну суміш фільтрували через фільтр з порами 1мкм безпосередньо в круглодонну колбу на 5л, обладнану механічною мішалкою, лійкою для додавання, отвором для впускання азоту і термопарою. Колбу на 1л ополіскували 1:1 (об./об.) вода/ $\text{EtOH}$  (48мл) і промивальну рідину фільтрували в 5-літрову судину для кристалізації. Профільтрований розчин затравлювали кристалічною формою 1 калієвої солі сполуки А (200мг) при кімнатній температурі, і потім витримували протягом 1 години, щоб створити хороший затравковий шар, після чого суспензію розбавляли  $\text{EtOH}$  (1,57л) при 20°C протягом 1,5 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до приблизно 4°C і витримували доти, доки виміряна концентрація сполуки А в маточному розчині не ставала рівною 4,7г/л. Реакційну суміш фільтрували, судину для кристалізації ополіскували 50мл  $\text{EtOH}$  і зливали рідину на фільтр, осад на фільтрі промивали  $\text{EtOH}$  (4x100мл) і потім сушили під вакуумом і в азотній палатці, поки кількість  $\text{EtOH}$ , що визначається ЯМР, не складала на приблизно 0,4 моль.% від калієвої солі. Калієва сіль сполуки А була отримана з 88% виходом (91,5г проба для ВЕРХ, 99% площі згідно з ВЕРХ).

Частина В: зняття характеристик

Порошкову рентгенограму калієвої солі, отриману за способом, описаним в частині А, отримували на апараті для рентгеноструктурних досліджень порошків Philips Analytical X'Pert Pro, використовуючи безперервне сканування від 2,5 до 40 градусів  $2\theta$  протягом приблизно 12 хвилин (тобто розмір кроку 0,02 і 40 секунд/крок), 2 повороти RPS стадії і віссю гоніо-сканування. Як джерело використовували мідне К-альфа 1 ( $K_{\alpha}1$ ) і К-альфа 2 ( $K_{\alpha}2$ ) випромінювання. Експеримент проводили за умов навколишнього середовища. Порошкова рентгенограма наведена на Фіг.1. Значення  $2\theta$  і відповідні відстані d включають наступне:

Пік №	Відстань d (А)	2 тета
1	14,9	5,9
2	7,1	12,5
3	4,4	20,0
4	4,3	20,6
5	3,5	25,6

Калієву сіль, отриману за способом, описаним в частині А, також аналізували на диференційному скануючому калориметрі TA Instruments DSC 2910 при швидкості нагрівання 10°C/хв. від кімнатної температури до 350°C в алюмінієвому тиглі зі звичайним точковим отвором, в атмосфері азоту. Крива DSC, наведена на Фіг.2, має один гострий ендотермічний пік при температурі приблизно

279°C і асоційовану теплоту плавлення приблизно 230,0Дж/г. Ендотермічний пік, як вважають, виникає внаслідок плавлення.

Термогравіметричний аналіз виконували на Perkin-Elmer Model TGA 7 в атмосфері азоту при швидкості нагрівання 10°C/хв. від кімнатної температури до приблизно 350°C. Крива TG вказує на втрату масу на 0,3% під час нагрівання до 250°C.

Дані про гігроскопічності були отримані на VT1 Symmetrical Vapor Sorption Analyzer моделі SGA-1. Дані збирали при кімнатній температурі при відносній вологості на 5-95% і зворотно, 5% зміна відносної вологості на крок. Умови рівноваги були 0,01 мас.% зміна через 5 хвилин з максимальним часом встановлення рівноваги 180 хвилин. Дані свідчать, що маса речовини збільшилася на 1,8% після встановлення рівноваги при 95% відносній вологості і 25°C. Якщо рівновага знову встановлюється при 5% відносній вологості, речовина повертається назад приблизно до своєї сухої маси. Порошкова рентгенограма речовини після експерименту з гігроскопічності показала, що речовина не змінила фази.

Калієву сіль, отриману, як описано в частині А, також аналізували титруванням HCl, використовуючи Brinkmann Metrohm 716 DMS Titrino. Результати аналізу показали, що сіль була монокалієвою сіллю.

#### ПРИКЛАД 3

Форма 1 кристалічної калієвої солі сполуки А

Сполуку А (45г) розчиняли в суміші 50:50 об./об. EtOH:MeCN (434мл) при 35°C, що давало розчин з концентрацією 96г/л. Розчин KOEt в EtOH (38г, 24 мас.% KOEt) був змішаний з EtOH (342г), що давало 2,4 мас.% розчин етоксиду в етанолі. Затравковий шар (форма 1 кристалічної калієвої солі сполуки А) отримували шляхом додавання калієвої солі (9,1г) до суміші 70:30 етанол:ацетонітрил (177мл), після чого кристализатривки піддавали вологому помелу протягом 30 хвилин, використовуючи млин для мокрого помелу KA Model T50, щоб отримати затравковий шар з кількістю частинок приблизно 48600 (тобто з діапазоном розміру частинок від 1 до 500мкм) і середнім розміром частинок 10,4мкм.

Наважку кристалів-затравок (186мл) завантажували в кристалізатор і весь розчин EtOH:MeCN сполуки А завантажували в шприцевий насос, оснащений сорочкою. Підтримували температуру сорочки шприцевого насоса 45°C, і підтримували температуру сорочки кристалізатора 37°C, щоб забезпечити температуру реакційної суміші 35°C. Потім розчин сполуки А і розчин KOEt одночасно додавали в кристалізатор, підтримуючи при цьому температуру реакційної суміші 35°C. Протягом перших 5 годин додавання розчин сполуки А додавали зі швидкістю 0,29мл/хв., і розчин KOEt додавали зі швидкістю 0,23мл/хв., після чого швидкість завантаження змінювали на наступні 7 годин до 0,83мл за хвилину для розчину сполуки А і 0,66мл/хв. для розчину KOEt. До кінця цих 7 годин (загальний час додавання 12 годин) був завантажений весь розчин сполуки А і додавання KOEt продовжувалося зі швидкістю 0,66мл/хв., поки весь розчин не був завантажений. Після додаван-

ня реакційну суміш охолоджували з 35°C до 20°C протягом 3 годин, потім витримували при 20°C протягом 2,5 годин і фільтрували. Після фільтрації отриманий в результаті осад промивали EtOH (3x45мл) в послідовності заміщення/наважка/промивання заміщенням, потім продували азотом протягом 1 години і потім сушили протягом ночі у вакуумному термостаті при 45°C, що давало ізолюваний збір калієвої солі кристалічної сполуки А 94%.

#### ПРИКЛАД 4

Форма 2 кристалічної калієвої солі сполуки А

Твердий KOH (47,9мг) і сполуку А (402,4мг) додавали до ацетону (8мл), і отриманий в результаті розчин опромінювали ультразвуком, використовуючи Fisher Scientific Ultrasonic модель FS30H, при 40кГц протягом декількох хвилин до утворення осаду. Потім пробу сушили на вакуумі-фільтрі до сухості.

Порошкову рентгенограму виділеної кристалічної калієвої солі, отриманої щойно описаним способом, отримували, використовуючи той самий інструмент і установлювальні параметри, використані у прикладі 2. Порошкова рентгенограма наведена на Фіг.3. Значення 2 $\theta$  і відповідні відстані d включають наступне:

Пік №	Відстань d (Å)	2 тета
1	11,2	7,9
2	6,4	13,8
3	5,7	15,7
4	3,6	24,5
5	2,8	31,5

Калієву сіль, отриману щойно описаним способом, аналізували на диференційному скануючому калориметрі TA Instruments DSC 2920 при швидкості нагрівання 10°C/хв. від кімнатної температури до 350°C в алюмінієвому тиглі зі звичастим точковим отвором в атмосфері азоту. Крива DCS, показана на Фіг.4, має широкий ендотермічний пік приблизно при 146°C, який, як вважають, виникає через десольватацію (асоційована теплота плавлення = 9,66Дж/г), широкий ендотермічний пік при приблизно 238°C, який, як вважають, зумовлений фазовим переходом на форму 1 (теплота плавлення = 21,16Дж/г), після якого йде гострий ендотермічний пік приблизно при 276°C, який, як вважають, виникає через плавлення форми 1 (теплота плавлення = 124,6Дж/г). Відмінність у температурі піків і теплоті плавлення тут у порівнянні з відповідними значеннями, отриманими для форми 1 у прикладі 2, можуть бути зумовлені, серед іншого, відмінностями в кристалічних пробах (наприклад, відмінностями у вмісті домішок або дефектах кристалічної решітки) і/або неповним перетворенням у форму 1 при даній DSC і деяким подальшим розкладанням під час плавлення форми 1.

Термогравіметричний аналіз, виконаний способом, описаним у прикладі 2, був виконаний для декількох проб кристалічної калієвої солі, отриманої способом, описаним у цьому прикладі. Результати свідчать, що речовина (кристалічна форма 2) є змінним сольватом, який втрачає від приблизно 1,6 до приблизно 3,5% легких речовин під час на-

грівання до 200°C. TG-мас-спектроскопія і KF-титрування, виконані на пробах, показали, що форма 2 містить воду. Джерелом води, виявленої у формі 2, могла б бути вода, присутня як домішка в ацетоні і/або твердому КОН, що використовуються у процедурі кристалізації. Якщо форму 2 нагрівають до температури, що перевищує температуру десольватації, і витримують, він легко регідратується. Порошкова рентгенографія показала, що якщо форму 2 нагрівають до температури, що пе-

ревищує температуру десольватації, але не досягає температури переходу в форму 1, фаза залишається незмінною - це вказує на те, що форма 2 може бути ізоморфною. Порошкова рентгенографія показала, що проби форми 2, нагріті вище 240°C, частково перетворилися на форму 1.

#### ПРИКЛАД 5

Таблетований препарат, що містить форму 1 кристалічної калієвої солі сполуки А

Частина А -

Інгредієнт	Кількість на таблетку (мг)	Кількість на партію (мас.%)
Калієва сіль сполуки А <sup>1</sup> (в перерахунку на вільну фенольну основу)	111,2 (100)	27,8 (25,0)
Мікрокристалічна целюлоза (AVICEL PH-102)	189,6	47,4
Моногідрат лактози	63,2	15,8
Кроскармелоза натрію	12,0	3,0
HPMC 2910 (6 сантипуаз)	20,0	5,0
Стеарат магнію (інтрагранулярний)	2,0	0,5
Стеарат магнію (екстрагранулярний)	2,0	0,5

<sup>1</sup> Форма 1 кристалічної монокалієвої солі сполуки А; коефіцієнт перерахунку (включаючи чистоту) = 1,112.

Пресовані таблетки, що містять 100мг сполуки А в перерахунку на вільну фенольну основу, готували шляхом змішування всіх згаданих вище інгредієнтів, за винятком екстрагранулярного стеарату магнію, в змішувачі (струшувач-змішувач Turbula® Type T2F, Базель, Швейцарія) протягом 10 хвилин. Порції перемішаного матеріалу масою приблизно 1 грам були спресовані в компактні порції (або бруски) на настільному пресі (Auto Carver Model Auto "C", Catalog JST<sub>2</sub> 3888, Carver,

Інс., Уобаш, Індіана) з використанням прямокутних інструментів 1x0,5 дюйм при 2 МПа (4 KN). Потім бруски були перетворені на гранули шляхом пропускання їх крізь сито з отворами в 1 мм. Гранули змішували з екстрагранулярним стеаратом магнію в змішувачі Turbula протягом 5 хвилин, і змазані гранули пресували в таблетки, використовуючи прес Auto Carver зі стандартними ввігнутими круглими інструментами 13/32 дюйма.

Частина В -

Інгредієнт	Кількість на таблетку (мг)	Кількість на партію (мас.%)
Калієва сіль сполуки А <sup>1</sup> (в перерахунку на вільну фенольну основу)	110 (100)	27,5 (25,0)
Мікрокристалічна целюлоза (AVICEL PH-102)	175,2	43,8
Мікрокристалічна целюлоза (AVICEL PH-105)	9,2	2,3
Моногідрат лактози	61,6	15,4
Кроскармелоза натрію	12,0	3,0
HPMC 2910 (6 сантипуаз)	20,0	5,0
Стеарат магнію (інтрагранулярний)	4,0	1,0
Стеарат магнію (екстрагранулярний)	8,0	2,0

<sup>1</sup> Форма 1 кристалічної монокалієвої солі сполуки А; коефіцієнт перерахунку (включаючи чистоту) = 1,112.

Спресовані таблетки, що містять композицію, описану у вищенаведеній таблиці, готували, використовуючи процедуру, подібну до описаної в частині А.

#### ПРИКЛАД 6

Таблетований препарат, що містить форму 1 кристалічної калієвої солі сполуки А

Інгредієнт	Кількість на таблетку (мг)	Кількість на партію (мас.%)
Калієва сіль сполуки А <sup>1</sup> (в перерахунку на вільну фенольну основу)	434,4 (400)	50,0 (46,0)
Мікрокристалічна целюлоза (Avisel PHI 02)	112,9	13,0
Водна лактоза, піддана розпилювальному сушінню	26,06	3,0
Безводний гідроортофосфат кальцію	73,85	8,50
НРМС К4М	26,06	3,0
Полоксамер 407 (мікронізований) <sup>2</sup>	173,8	20,0
Стеарилфумарат натрію	8,69	1,0
Стеарат магнію	13,03	1,50

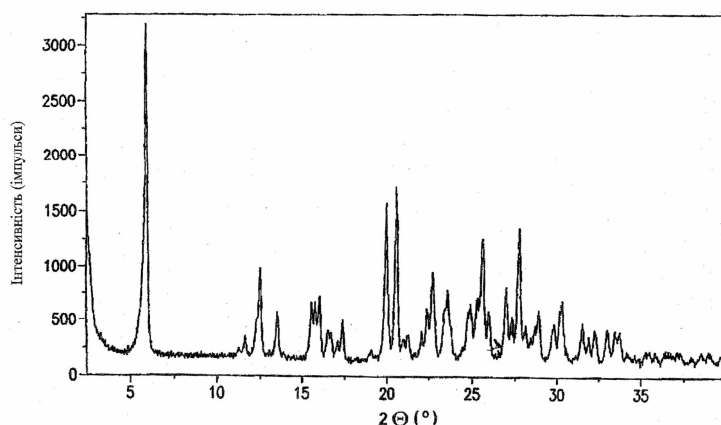
<sup>1</sup> Форма 1 кристалічної монокалієвої солі сполуки А; коефіцієнт перерахунку = 1,086.

<sup>2</sup> Отриманий від BASF. Медіана розміру частинок = 50 мкм.

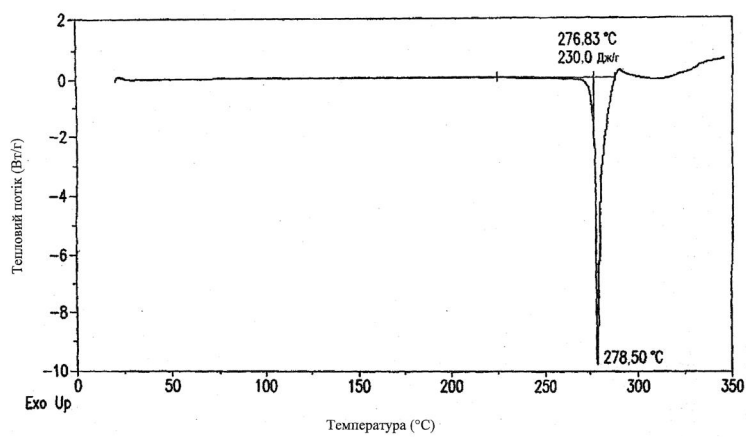
Пресовані таблетки, що містять 400мг сполуки А в перерахунку на вільну фенольну форму, готували за допомогою лінії для ущільнення на вальцях і пресування таблеток. Полоксамер 407, стеарат магнію і стеарилфумарат натрію заздалегідь послідовно просіювали крізь сита №30 і №60 і потім змішували з усіма іншими інгредієнтами, за винятком екстрагранулярного стеарату магнію, у V-змішувачі Patterson-Kelly (PK) протягом 5 хвилин. Потім перемішаний матеріал просіювали крізь сито №35, щоб зруйнувати агрегати, і просіяний матеріал потім додатково перемішували у тому самому змішувачі РК приблизно 15-20 хвилин. Потім суміш ущільнювали на вальцях, використовуючи міні-ущільнювач Freund Type TF при тиску вальців 40кг-сила/см<sup>2</sup>, швидкості обертання вальців 30об/хв. і швидкості обертання шнека 10об/хв. Отриману в результаті стрічку розмелювали у невеликому Quadro Comil, оснащеному круглим ім-

пелером, ситом розміром 39R (тобто розмір круглих отворів 0,039 дюйма; приблизний розмір ямки - №20), і працюючим при 1700об/хв. Отримані в результаті гранули потім змішували з 0,5% екстрагранулярного стеарату магнію в змішувачі РК протягом 5 хвилин, щоб отримати остаточну суміш. Змазані гранули потім пресували в таблетки, використовуючи ротаційний таблетковий прес з плоскими овальними інструментами, при силі стискання, необхідній, щоб досягнути твердості таблетки 1-20 кілограм-сила (тобто 156,9-196,1 Ньютон), яка вимірювалася приладом для визначення твердості Key, модель HT-300.

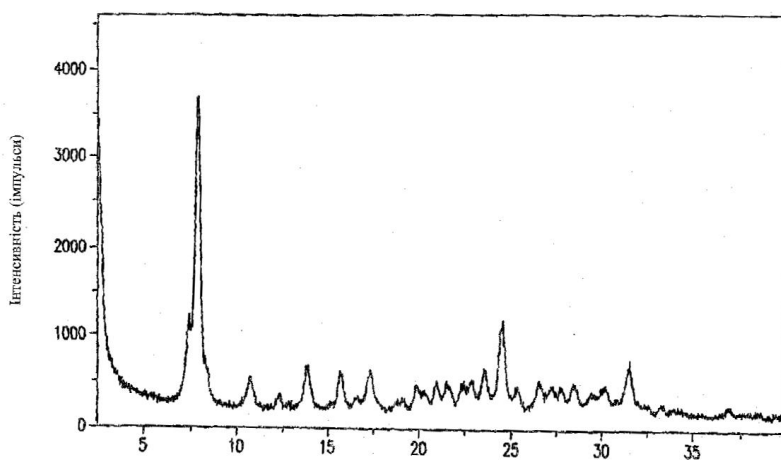
Принципи даного винаходу викладені у попередній специфікації, з прикладами, наданими для ілюстрації, але практичне здійснення винаходу охоплює всі звичайні зміни, адаптацію і/або модифікації, які знаходяться в обсязі наступної формули винаходу.



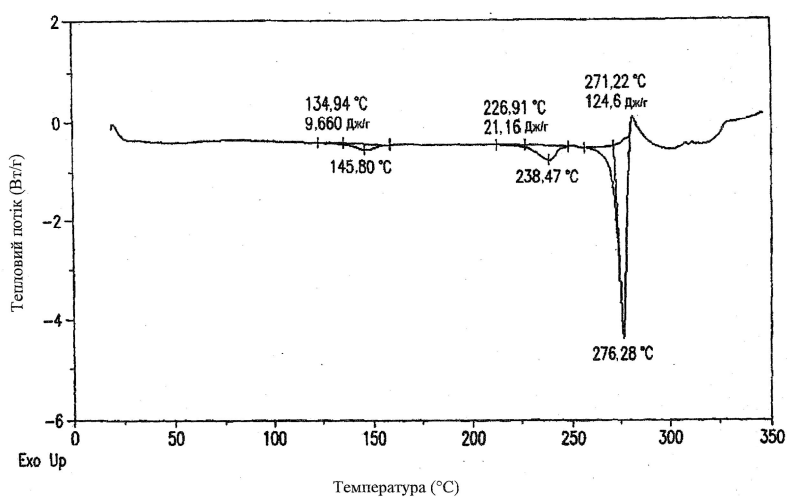
Фіг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4