



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **110465**

(13) **C2**

(51) МПК

**C07D 417/04** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2012 04145</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Судхакар Анантха (US), Джейкобс Джефф (US), Хашаш Ахмад (US), Рітчі Шон (US), Чен Хенцинь (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>03.09.2010</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>САНЕСІС ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ, ІНК., 395 Oyster Point Boulevard, Suite 400, South San Francisco, CA 94080, United States of America (US)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>12.01.2016</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>61/240,161</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO 2007/146335 A2 (SUNESIS PHARMACEUTICALS INC [US]), 21.12.2007</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>04.09.2009</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>10.07.2012, Бюл.№ 13</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>12.01.2016, Бюл.№ 1</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/US2010/047776, 03.09.2010</b>		

**(54) СТАБІЛЬНА КОМПОЗИЦІЯ SNS-595**

**(57) Реферат:**

Винахід стосується способів одержання по суті чистої речовини SNS-595.

Надані також композиції, що містять речовину SNS-595, яка є по суті чистою і по суті вільна від видимих частинок.

**UA 110465 C2**



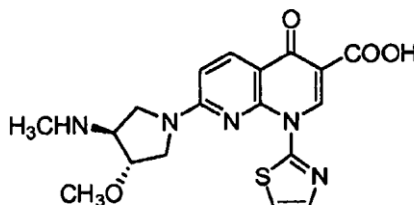
Даний винахід заявляє пріоритет згідно з попередньою заявкою на патент США № 61/240161, поданою 4 вересня 2009 року, вміст якої у всій повноті таким чином введений в даний опис у вигляді посилання.

# 1. ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВІНАХІД

Надані способи одержання по суті чистої (+)-1,4-дигідро-7-[(3S,4S)-3-метокси-4-(метиламіно)-1-піролідиніл]-4-оксо-1-(2-тіазоліл)-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти, а також композицій, що включають дану сполуку.

# 2. РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Хімічна структура (+)-1,4-дигідро-7-[(3S,4S)-3-метокси-4-метиламіно-1-піролідиніл]-4-оксо-1-(2-тіазоліл)-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти відповідає наступній формулі:



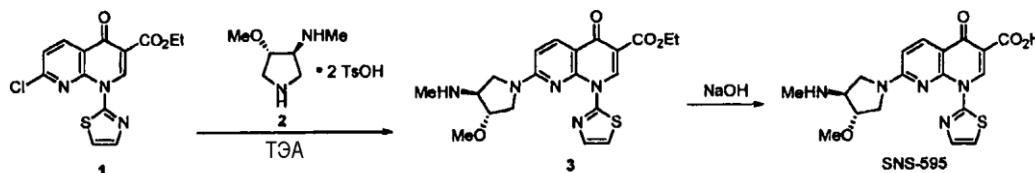
Дана сполука відома також як SNS-595 або AG-7352. Комітет США по номенклатурі лікарських засобів, прийнятих в США (United States Adopted Names Council - USANC), присвоїв даній сполуці назву "vosaroxin" - восароксин.

SNS-595 відома завдяки своїй протипухлинній активності (див. Tsuzuki et al., J. Med. Chem., 47:2097-2106, 2004; Tomita et al., J. Med. Chem., 45:5564-5575, 2002). У літературі була висловлена пропозиція лікування різних пухлин за допомогою SNS-595, і SNS-595 показала доклінічну активність відносно різних ліній ракових клітин і ксенотрансплантатів. Були описані різні схеми прийому даної сполуки (див., наприклад, публікації заявок на патенти США №№ 2005-0203120 A1, 2005-0215583 A1 і 2006-0025437 A1, вміст яких у всій повноті введений в даний опис у вигляді посилань). У цей час SNS-595 проходить клінічні випробування для оцінки безпеки і ефективності лікування людей з раковими захворюваннями і показує клінічну активність в лікуванні гострого мієлоїдного лейкозу і раку яєчника.

SNS-595 може бути одержана з використанням методик, відомих фахівцеві в даній галузі техніки (див., наприклад, патент США № 5817669, дата видачі патенту 6 жовтня 1998 року; заявка на патент Японії № Hei 10-173986, дата публікації 26 червня 1998; WO 2007/146335, дата публікації 21 грудня 2007 року; Tsuzuki et al., J. Med. Chem., 47:2097-2106, 2004; Tomita et al., J. Med. Chem., 45:5564-5575, 2002, вміст яких у всіх повноті введений в даний опис у вигляді посилання).

У міжнародній заявці на патент № WO 2007/146335 описується типовий спосіб синтезу SNS-595. Як показано на схемі 1, даний синтез здійснюється через проміжний продукт 1, який піддається взаємодії зі сполукою 2 в присутності основи, такої як триетиламін або N,N-діізопропілетиламін, з одержанням сполуки 3. Складноефірна група сполуки 3 далі піддається гідролізу з одержанням SNS-595.

Схема 1



Однак спосіб синтезу, представлений на схемі 1, приводить до небажаних кількостей домішок, тобто побічних продуктів реакції, від яких важко очистити лікарську сполуку SNS-595 або готові лікарські форми на основі SNS-595 або які важко видалити з лікарської субстанції SNS-595 або готових лікарських форм на основі SNS-595.

Хоча деякі побічні продукти можуть бути присутніми в препаратах SNS-595, зниження кількості цих домішок в лікарській речовині і в кінцевій лікарській формі має велике значення. Оскільки страждаючі на рак пацієнти піддаються значному впливу хіміотерапії і радіаційної терапії і тому можуть піддаватися ризику імунні системи, корисно доставляти цим пацієнтам готову лікарську форму, яка характеризується високою чистотою. Крім того, для внутрішньовенного або внутрішньоартеріального введення готової лікарської форми чистота і фізичні характеристики готової лікарської форми мають велике значення, оскільки готова лікарська форма надходить безпосередньо в кровотік.

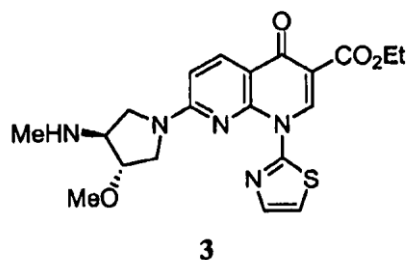
Таким чином, зберігається потреба в поліпшених способах одержання SNS-595, по суті вільної від забруднень, які надають лікарську речовину по суті в чистій формі, придатній для введення в готові лікарські форми для лікування раку, без необхідності проведення стадій трудомісткого очищення.

# 5 СУТЬ ВИНАХОДУ

Даний винахід надає способи, які можуть приводити до одержання по суті чистої речовини SNS-595. Крім того, масштаб способів може бути збільшений до комерційного виробництва по суті чистої речовини SNS-595.

10 У деяких варіантах здійснення винаходу надані способи одержання по суті чистої речовини SNS-595, що включають наступні стадії:

(a) взаємодія сполуки 3



з першою водною основою з подальшою нейтралізацією для одержання первинного гідрату SNS-595;

15 (b) дегідратація первинного гідрату SNS-595, одержаного на стадії (a), і взаємодія дегідратованого продукту з другою водною основою з подальшою нейтралізацією для одержання вторинного гідрату SNS-595; і

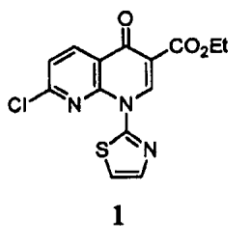
(c) дегідратація вторинного гідрату SNS-595, одержаного на стадії (b), для одержання по суті чистої речовини SNS-595.

20 У деяких випадках може бути бажано піддати взаємодії по суті чисту речовину SNS-595, одержану на стадії (c), з додатковою водною основою, нейтралізації і потім дегідратуванню для додаткового підвищення чистоти по суті чистого продукту SNS-595. Перша водна основа, друга водна основа і додаткова(i) водна(i) основа(и) можуть бути однаковими або різними. Аналогічно, кислоти, що використовуються на стадіях нейтралізації, можуть бути однаковими або різними.

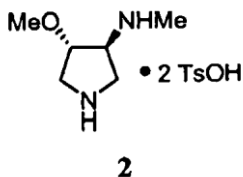
25 Повернення по суті чистої речовини SNS-595 на повторне проходження описаних стадій обробки водною основою, нейтралізації і дегідратації може проводитися множину разів для послідовного досягнення більшої чистоти речовини SNS-595 доти, доки не буде одержана по суті чиста речовина SNS-595 бажаного рівня чистоти.

У деяких варіантах здійснення винаходу надані способи одержання по суті чистої речовини SNS-595, що включають наступні стадії:

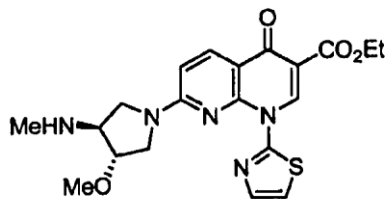
30 (a) взаємодія сполуки 1



зі сполукою 2



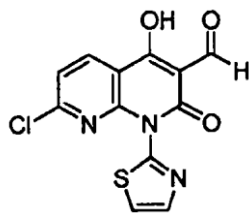
35 в присутності N,N-діізопропілетиламіну і води для одержання по суті чистої сполуки 3



3;

(b) взаємодія сполуки 3 з водною основою для одержання по суті чистої речовини SNS-595.

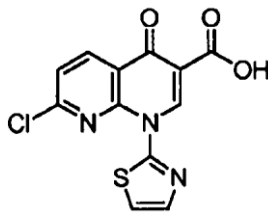
У деяких варіантах здійснення винаходу надані композиції, що включають по суті чисту речовину SNS-595, де по суті чиста речовина SNS-595 під час одержання композицій включає  
5 приблизно від 0 до 0,01% сполуки 4



4

з розрахунку на загальну масу по суті чистої речовини SNS-595.

У деяких варіантах здійснення винаходу надані композиції, що включають по суті чисту речовину SNS-595, де під час одержання композицій по суті чиста речовина SNS-595 включає  
10 приблизно від 0 до 0,02% сполуки 5



5

з розрахунку на загальну масу по суті чистої речовини SNS-595.

У деяких варіантах здійснення винаходу надані композиції, які включають речовину SNS-595 і воду, де приблизно 100 мг SNS-595 присутні на кожні 10 мл композицій, де композиції по суті вільні від видимих (візуально помітних) частинок і де композиції є стабільними протягом, наприклад, 3, 6, 9, 12 або 24 місяців після одержання.  
15

У деяких варіантах здійснення винаходу надані композиції, які включають SNS-595 і воду, де приблизно 100 мг SNS-595 присутні на кожні 10 мл композицій, де композиції по суті вільні від суб-видимих (не помітних неозброєним оком) частинок і де композиції є стабільними протягом, наприклад, 3, 6, 9, 12 або 24 місяців після одержання.  
20

У деяких варіантах здійснення винаходу способи, описані в даному винаході, здійснюються в масштабі, при якому кількість виробленого продукту обчислюється в кілограмах.

#### 4. КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

Фігура 1 ілюструє залежність кількостей сполуки 6, що спостерігається, в розчинах готових лікарських форм SNS-595, одержаних з лікарських речовин, що містять різні кількості сполуки 4, від кількостей сполуки 4.  
25

Фігура 2 ілюструє зв'язок, що спостерігається між кількістю сполуки 4 в лікарській речовині SNS-595 і залишковою кількістю сполуки 1 в сполуці 3, що використовується для одержання лікарської речовини.

Фігура 3 ілюструє зв'язок, що спостерігається між кількістю сполуки 5 в лікарській речовині SNS-595 і залишковою кількістю сполуки 1 в сполуці 3, що використовується для одержання лікарської речовини.  
30

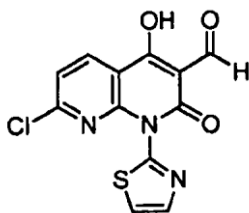
#### 5. ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

##### 4.1. ВИЗНАЧЕННЯ

Якщо не визначено інакше, всі технічні і наукові терміни, що використовуються в даному описі, мають ті ж значення, які звичайно має на увазі фахівець в даній галузі техніки. Всі патенти, заявки, опубліковані заявки і інші публікації, вказані в даному описі, введені у всій повноті в даний опис у вигляді посилання.

Термін «SNS-595», коли використовується в даному описі, стосується (+)-1,4-дигідро-7-[(3S,4S)-3-метокси-4-метиламіно-1-піролідиніл]-4-оксо-1-(2-тіазоліл)-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти, а також будь-яких іонних форм, солей, сольватів, наприклад гідратів, або інших форм даної сполуки, включаючи їх суміші. Таким чином, композиції, що включають SNS-595, включають (+)-1,4-дигідро-7-[(3S,4S)-3-метокси-4-метиламіно-1-піролідиніл]-4-оксо-1-(2-тіазоліл)-1,8-нафтиридин-3-карбонову кислоту або, в деяких варіантах здійснення винаходу, її іонну форму, сіль, сольват, наприклад гідрат, поліморф, псевдоморф або іншу форму даної сполуки. У деяких варіантах здійснення даного винаходу SNS-595 надано в формі фармацевтичної прийнятної солі. Термін «SNS-595» також стосується AG-7352, ворелоксину (vogeloxin) і восароксину (vosaroxin).

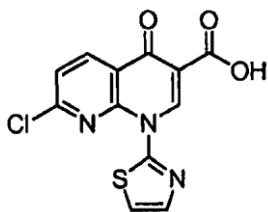
Термін «по суті чиста речовина SNS-595», коли використовується в даному описі, стосується композиції, яка включає, головним чином, SNS-595, що тобто включає менше ніж приблизно 1,0% будь-яких інших окремих сполук або домішок з розрахунку на загальну масу композиції (% мас.). Наприклад, в деяких варіантах здійснення винаходу такі композиції включають приблизно від 0 до 5%, приблизно від 0 до 0,1%, приблизно від 0 до 0,05%, приблизно від 0 до 0,03%, приблизно від 0 до 0,02% або приблизно від 0 до 0,01% сполуки 4 з розрахунку на загальну масу композиції.



4

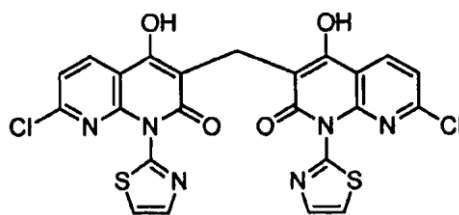
У деяких варіантах здійснення винаходу такі композиції включають, по суті, від 0 до 0,5%, від 0 до 0,1%, від 0 до 0,05%, від 0 до 0,03%, від 0 до 0,02% або від 0 до 0,01% сполуки 4 з розрахунку на загальну масу композиції. У деяких варіантах здійснення винаходу такі композиції містять від 0 до 0,5%, від 0 до 0,1%, від 0 до 0,05%, від 0 до 0,03%, від 0 до 0,02% або від 0 до 0,01% сполуки 4 з розрахунку на загальну масу композиції. У деяких варіантах здійснення винаходу композиції містять  $\leq 0,02\%$  сполуки 4 з розрахунку на загальну масу композиції.

У деяких варіантах здійснення винаходу такі композиції включають приблизно від 0 до 0,04%, приблизно від 0 до 0,03% або приблизно від 0 до 0,02% сполуки 5 з розрахунку на загальну масу композиції.



5.

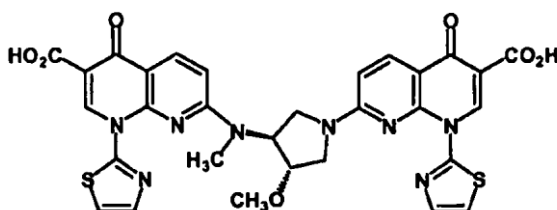
У деяких варіантах здійснення винаходу такі композиції включають, в основному, від 0 до 0,04%, від 0 до 0,03% або від 0 до 0,02% сполуки 5 з розрахунку на загальну масу композиції. У деяких варіантах здійснення винаходу такі композиції містять від 0 до 0,04%, від 0 до 0,03% або від 0 до 0,02% сполуки 5 з розрахунку на загальну масу композиції. У деяких варіантах здійснення винаходу композиції включають  $\leq 0,15\%$  сполуки 5 з розрахунку на загальну масу композиції. Інші композиції, які являють собою по суті чисті речовини SNS-595, описані в даному винаході. У деяких варіантах здійснення винаходу такі композиції включають приблизно від 0 до 0,5%, приблизно від 0 до 0,1%, приблизно від 0 до 0,05%, приблизно від 0 до 0,03%, приблизно від 0 до 0,02% або приблизно від 0 до 0,01% сполуки 6 з розрахунку на загальну масу композиції.



6.

У деяких варіантах здійснення винаходу такі композиції включають, в основному, приблизно від 0 до 0,5%, приблизно від 0 до 0,1%, приблизно від 0 до 0,05%, приблизно від 0 до 0,03%, приблизно від 0 до 0,02% або приблизно від 0 до 0,01% сполуки 6 з розрахунку на загальну масу композиції. У деяких варіантах здійснення винаходу такі композиції містять приблизно від 0 до 0,5%, приблизно від 0 до 0,1%, приблизно від 0 до 0,05%, приблизно від 0 до 0,03%, приблизно від 0 до 0,02% або приблизно від 0 до 0,01% сполуки 6 з розрахунку на загальну масу композиції.

У деяких варіантах здійснення винаходу такі композиції включають приблизно від 0 до 0,5%, приблизно від 0 до 0,1%, приблизно від 0 до 0,05%, приблизно від 0 до 0,03%, приблизно від 0 до 0,02% або приблизно від 0 до 0,01% сполуки 7 з розрахунку на загальну масу композиції.



7.

У деяких варіантах здійснення винаходу такі композиції включають, в основному, приблизно від 0 до 0,5%, приблизно від 0 до 0,1%, приблизно від 0 до 0,05%, приблизно від 0 до 0,03%, приблизно від 0 до 0,02% або приблизно від 0 до 0,01% сполуки 7 з розрахунку на загальну масу композиції. У деяких варіантах здійснення винаходу такі композиції включають приблизно від 0 до 0,5%, приблизно від 0 до 0,1%, приблизно від 0 до 0,05%, приблизно від 0 до 0,03%, приблизно від 0 до 0,02% або приблизно від 0 до 0,01% сполуки 7 з розрахунку на загальну масу композиції. У деяких варіантах здійснення винаходу композиції містять  $\leq 0,15\%$  сполуки 7 з розрахунку на загальну масу композиції.

Термін "речовина SNS-595", як використовується в даному описі, стосується композиції, що включає SNS-595 і одну або декілька інших сполук. У деяких варіантах здійснення винаходу речовина SNS-595 включає SNS-595 і сполуку 4 і/або сполуку 5.

Термін «приблизно», як використовується в даному описі і якщо не вказано іншого значення, означає число в інтервалі від мінус 10% до плюс 10% вказаного значення. Наприклад «приблизно 0,01%» означає значення в інтервалі від 0,009% до 0,011%, «приблизно 25 °C» означає значення в інтервалі від 22,5 °C до 27,5 °C, і «приблизно 0,6 М» означає значення в інтервалі від 0,54 М до 0,66 М. У деяких варіантах здійснення винаходу термін «приблизно» означає значення плюс або мінус 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 або 1% вказаного значення. Аналогічно, для інтервалу значень застосування терміну «приблизно» стосується як верхньої, так і нижньої межі заявленого інтервалу.

Мається на увазі, що термін «приблизно» стосовно значення pH означає, що прийнятна помилка для вказаного значення pH складає не більше 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09 або 0,1 одиниці pH. У деяких варіантах здійснення винаходу помилка значення pH складає не більше 0,02 одиниці pH (див. Method 791 в Фармакопії США XXVI (2003), вміст якої у всій повноті введений в даний опис у вигляді посилання).

Термін «водна основа», як використовується в даному описі, стосується будь-якого водного розчину однієї або декількох основ, які в деяких варіантах здійснення винаходу являють собою одну або декілька сильних основ ( $pK_a > 13$ ). Приклади сильних основ включають, але без обмеження, гідроксиди лужних і лужноземельних металів або гідроксид амонію. Водні основи можуть являти собою водні розчини органічних або неорганічних основ. У деяких варіантах здійснення винаходу основа надана в формі водного розчину гідроксиду калію, гідроксиду літію, гідроксиду натрію або гідроксиду амонію. У деяких варіантах здійснення винаходу молярна концентрація водної основи становить приблизно 0,6-1,1 М. У деяких варіантах здійснення

винаходу водна основа являє собою водний розчин гідроксиду з молярною концентрацією приблизно 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0 або приблизно 1,1 М. У деяких варіантах здійснення винаходу основа може бути надана в твердій формі. У деяких варіантах здійснення винаходу тверда форма являє собою пелет або порошок.

5 Термін «гідрат», як використовується в даному описі і якщо не указано іншого значення, стосується сполуки або її солі, що додатково включають стехіометричну або нестехіометричну кількість води, пов'язаної нековалентними міжмолекулярними силами. Термін «сольват», як використовується в даному описі і якщо не указано іншого значення, стосується сольвату, одержаного в результаті зв'язування однієї або декількох молекул розчинника зі сполукою згідно з винаходом. Термін «сольват» включає гідрати (наприклад, моногідрат, дигідрат, тригідрат, тетрагідрат і т. п.). Сольвати SNS-595 можуть бути кристалічними або некристалічними.

10 Термін «гідрат SNS-595», як використовується в даному описі, стосується SNS-595, що містить стехіометричну або нестехіометричну кількість води, пов'язаної нековалентними міжмолекулярними силами. У деяких варіантах здійснення винаходу гідрат SNS-595 є кристалічним або некристалічним. У деяких варіантах здійснення винаходу гідрат SNS-595 включає приблизно від 0,8 до 1,2 мольних еквівалентів води на моль SNS-595. У деяких варіантах здійснення винаходу гідрат SNS-595 включає приблизно 1 мольний еквівалент води на моль SNS-595.

20 Термін «дегідратація», як використовується в даному описі, стосується видалення води, пов'язаної з SNS-595 в гідраті SNS-595. Способи дегідратації відомі фахівцям в даній галузі техніки. У деяких варіантах здійснення винаходу дегідратація здійснюється контактуванням гідрату SNS-595 зі сполукою, здатною видаляти воду, пов'язану з SNS-595 в гідраті SNS-595. Такі сполуки включають дегідратуючі розчинники. У деяких варіантах здійснення винаходу розчинник є гігроскопічним і/або протонним. Типові приклади розчинників включають, але без обмеження ними, метанол, етанол, ізопропанол, ацетон або інші розчинники, відомі фахівцям в даній галузі техніки. У деяких варіантах здійснення винаходу розчинник є безводним. У деяких варіантах здійснення винаходу безводний етанол містить менше 0,5% води. У конкретному варіанті здійснення винаходу дегідратація проводиться контактуванням гідрату SNS-595 з безводним етанолом при температурі приблизно 25-80 °C, приблизно 40-80 °C, приблизно 60-80 °C або приблизно 80 °C. У деяких випадках дегідратація проводиться за допомогою термічних засобів за відсутності розчинника.

35 Кількість води в гідраті може аналізуватися з використанням ряду методик, відомих в даній галузі техніки. Наприклад, кількість води може визначатися на основі втрати маси, що спостерігається згідно із термограмою термогравіметричного аналізу (thermogravimetric analysis - TGA). Крім того, вихлопи з TGA печі можуть зв'язуватися з інструментом хімічного аналізу, таким як інструмент мас-спектрометричного аналізу або інструмент інфрачервоної спектроскопії, для підтвердження хімічної чистоти водної пари, що виділилася в процесі нагрівання. Втрата води може кількісно визначатися гравіметричними засобами, таким як «Loss on Drying <731>», як описано в Фармакопеї США, вміст якої у всій повноті введений в даний опис у вигляді посилання. Аналіз Карла Фішера (Karl Fischer - KF) може застосовуватися для аналізу вмісту води в зразку гідрату. Кулонометричний KF аналіз для визначення вмісту води може проводитися з використанням титратора Mettler Toledo DL39 Karl Fischer або іншого обладнання. В одному методі зразок масою приблизно 14-32 мг поміщають в ємність KF титратора, що містить реагент HYDRANAL® - Coulomat AD, для кулонометричного KF титрування і отримана суміш перемішується протягом 60 секунд для гарантованого розчинення. Після цього зразок піддається титруванню з використанням генераторного електрода, за допомогою якого в результаті електрохімічного окиснення утворюється йод. Аналіз проводиться повторно для гарантування відновлюваності вимірювань.

50 Термін «нейтралізація», як використовується в даному описі, стосується способу доведення значення pH розчину до нейтрального або приблизно нейтрального, наприклад, до значень pH від 6,0 до 8,0, від 7,0 до 8,0 або від 7,3 до 7,7.

55 Термін «тверді частинки», як використовується в даному описі, означає будь-яку речовину SNS-595, одержану як побічна речовина процесу синтезу SNS-595, яка є нерозчинною або частково розчинною у воді або водній суміші. У деяких варіантах здійснення винаходу термін «тверді частинки» включає видимі частинки. Інші домішки, що включають частинки, такі як паперовий пил, скло, метал і т. п., можуть бути присутніми в композиціях SNS-595 в кількостях, що дорівнюють кількостям, дозволеним для введення суб'єктам, якими є люди, або в менших кількостях при лікуванні захворювання.



Термін «видимі частинки», як використовується в даному описі, стосується нерозчинних або частково розчинних твердих речовин в рідкому розчині, наприклад водному розчині, які візуально помітні людським оком. У деяких варіантах здійснення винаходу видимі частинки візуально помітні в природному сонячному світлі, білому світлі, при люмінесцентному освітленні або при освітленні лампами розжарювання. У деяких варіантах здійснення винаходу видимі частинки візуально помітні при інтенсивності освітлення 600-7000 люкс, 900-4000 люкс, 860-4650 люкс або 2000-3750 люкс. У деяких варіантах здійснення винаходу видимі частинки візуально помітні при пильному огляді протягом приблизно 1-60, 1-30, 1-15, 1-10, 1-5 або 5 секунд.

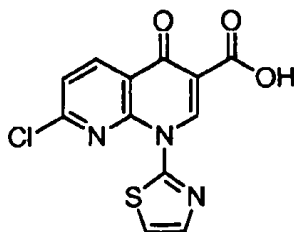
У конкретному варіанті здійснення винаходу видимі частинки візуально помітні, коли аналізуються відповідно до способу, описаного в Європейській Фармакопеї 5.0, Розділі 2.9.20, вміст якого у всій повноті введений в даний опис у вигляді посилання. У цьому методі використовується апарат, що має відеосистему, яка включає (1) матову чорну панель прийнятної розміру, закріплену у вертикальному положенні; (2) білу панель прийнятної розміру, яка не дає відблисків, закріплену у вертикальному положенні поруч з чорною панеллю; і (3) регульований патрон, оснащений прийнятним затіненим джерелом білого світла і прийнятним розсіювачем світла (наприклад, освітлювальний прилад, що містить дві флуоресцентні трубки потужністю 13 ват, кожна довжиною 525 мм). Інтенсивність освітлення в точці спостереження підтримується в інтервалі від 2000 люкс до 3750 люкс. Вищі величини освітленості можуть використовуватися для скляних і пластмасових контейнерів. Липкі лейбли видаляють з контейнера, що містить зразок, призначений для випробування. Зовні контейнер вимитий і висушений. Контейнер м'яко обертається або інвертується, що гарантує запобігання потраплянню в зразок повітряних пухирців, і вміст контейнера уважно розглядається протягом приблизно 5 секунд перед білою панеллю для виявлення присутності видимих частинок. Після цього вміст контейнера уважно розглядається протягом приблизно 5 секунд перед чорною панеллю для виявлення присутності видимих частинок. У деяких варіантах здійснення винаходу видимі частинки можна побачити перед білою панеллю. В інших варіантах здійснення винаходу видимі частинки можна побачити перед чорною панеллю.

У деяких варіантах здійснення винаходу середній діаметр видимих частинок складає щонайменше 50 мкм, щонайменше 75 мкм, щонайменше 100 мкм, щонайменше 150 мкм або щонайменше 200 мкм. У деяких варіантах здійснення винаходу середній діаметр видимих частинок становить приблизно 50-500 мкм, приблизно 50-300 мкм, приблизно 100-500 мкм або приблизно 100-300 мкм.

Термін «суб-видимі частинки», як використовується в даному описі, стосується твердих частинок, які можуть бути виявлені за допомогою тесту підрахунку частинок по загасанню світла (Light Obscuration Particle Count Test) або тесту підрахунку частинок за допомогою мікроскопа (Microscopic Particle Count Test), описаних в Фармакопеї США (<788> Particulate Matter in Injections), вміст якої у всій повноті введений в даний опис у вигляді посилання.

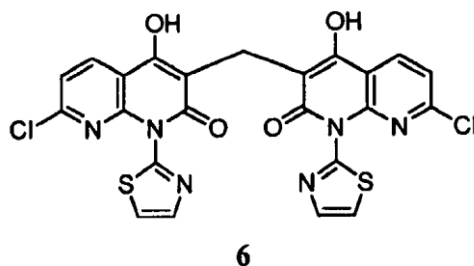
У деяких варіантах здійснення винаходу видимі і/або суб-видимі частинки включають речовину з способу одержання композиції лікарської речовини, включаючи, але без обмеження ними, синтез або одержання препарату лікарської речовини або розфасування композиції. У деяких варіантах здійснення винаходу видимі частинки включають метал, скло, паперовий пил або т. п.

У деяких варіантах здійснення винаходу видимі і/або суб-видимі частинки включають одну або декілька сполук із сполуки 5

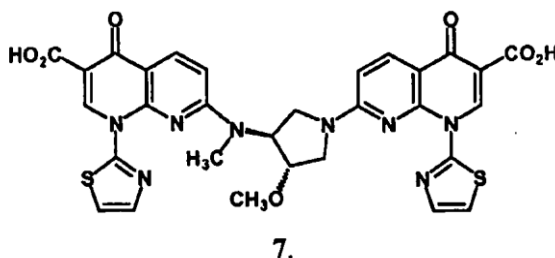


5,

і/або сполуки 6



i/або сполуки 7



Термін «по суті вільно від видимих частинок», як використовується в даному винаході, стосується рідкої, наприклад, водної композиції, що включає SNS-595, яка не містить видимих частинок. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція не містить видимих частинок, коли досліджується способами, описаними в Європейській Фармакопеї 5.0 (Розділ 2.9.20), які обговорені вище.

Термін «по суті вільно від суб-видимих частинок», як використовується в даному описі, стосується рідкої, наприклад, водної композиції, що включає SNS-595, яка не містить суб-видимих частинок.

Термін «стабільна», як використовується в даному винаході, стосується композиції, що включає SNS-595, яка при зберіганні в контейнері або ємності може залишатися по суті вільною від видимих або суб-видимих частинок або може зберігати конкретну кількість видимих i/або суб-видимих частинок протягом конкретного періоду часу, наприклад, протягом 1, 3, 6 або 9 місяців. Наприклад, термін «водна композиція, яка по суті вільна від видимих частинок і стабільна протягом 6 місяців за вмістом видимих частинок» стосується водної композиції, яка, як визначено, по суті вільна від видимих частинок в будь-який момент часу протягом періоду, починаючи з вихідного моменту часу, наприклад, з моменту, коли композиція була вироблена i/або поміщена в контейнер, до закінчення 6 місяців після моменту одержання композиції. Крім того, якщо стабільна композиція являє собою об'ємну композицію, тоді дана композиція може розподілятися у велику кількість контейнерів, наприклад, ємностей, де будь-який контейнер, що містить розподілену композицію, яка по суті вільна від видимих частинок під час одержання партії, здатна залишатися по суті вільною від видимих частинок протягом конкретного періоду часу, наприклад, 1, 3, 6 або 9 місяців. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція стабільна протягом щонайменше 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 20 або 25 днів. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція стабільна протягом щонайменше 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 42 або 48 місяців. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція стабільна, починаючи з часу її одержання.

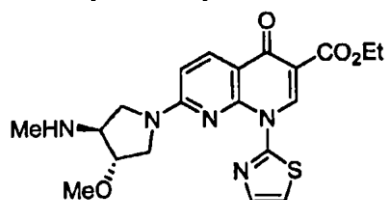
Термін «час одержання», як використовується в даному описі, стосується моменту часу, коли отримана композиція SNS-595 або отриманий контейнер, що включає SNS-595. У деяких варіантах здійснення винаходу термін «час одержання» являє собою момент часу, коли змішуються потрібні кількості по суті чистої речовини SNS-595, сорбіту, води і метансульфонової кислоти. В інших варіантах здійснення винаходу термін «час одержання» означає час, коли потрібні кількості по суті чистої речовини SNS-595, сорбіту, води і метансульфонової кислоти змішуються і вміщуються в контейнер, наприклад, в пляшечку. У деяких варіантах здійснення винаходу час одержання композиції або контейнера, що містять SNS-595, складає менше 7 днів, 6 днів, 5 днів, 4 днів, 3 днів, 2 днів або 1 дня. У деяких варіантах здійснення винаходу час одержання композиції або контейнера, що містять SNS-595, складає менше 20, 16, 12, 8, 4 або 2 годин.

Термін «фармацевтично прийнятна сіль», як використовується в даному описі і якщо не вказано іншого значення, включає, але без обмеження, сіль кислотної або основної групи, яка

може бути присутньою в сполуках згідно з винаходом. У деяких кислотних умовах сполуки може утворювати широкі спектр солей з різними неорганічними і органічними кислотами. Кислоти, які можуть використовуватися для одержання фармацевтично прийнятних солей таких основних сполук, являють собою кислоти, які утворюють солі, що включають фармацевтично прийнятну аніони, в тому числі, але без обмеження, ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бікарбонат, бітартрат, бромід, кальцій-едетат, камсилат, карбонат, хлорид, бромід, йодид, цитрат, дигідрохлорид, едетат, едисилат, естолат, езилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гліколіларсанілат, гексилрезорцинат, гідрабамін, гідроксинафтоат, ізетіонат, лактат, лактобіонат, малат, манделат, метансульфонат (мезилат), метилсульфат, мускат, малеат, напсилат, нітрат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полігалактуронат, саліцилат, стеарат, сукцинат, сульфат, танат, тартрат, теоклат, триетіодид і памоат. У деяких основних умовах сполуки може утворювати основні солі з різними фармацевтично прийнятними катіонами. Приклади таких солей включають, але без обмеження ними, солі лужних або лужноземельних металів, зокрема, солі кальцію, магнію, натрію, літію, цинку, калію і заліза.

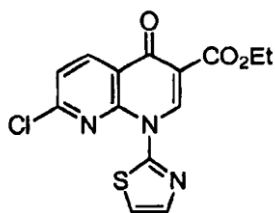
Термін «повторна обробка» стосується обробки SNS-595 (звичайно отриманого в результаті омилання сполуки 3) в умовах омилання другий або більше число разів. У деяких варіантах здійснення винаходу SNS-595 піддається повторній обробці більше ніж один раз. У деяких варіантах здійснення винаходу умови омилання включають застосування водного гідроксиду натрію, водного етанолу і водної оцтової кислоти. У деяких варіантах здійснення винаходу умови омилання включають взаємодію сполуки 3 з водною основою з подальшою нейтралізацією для одержання гідрату SNS-595 і дегідратацію гідрату SNS-595.

Термін «по суті чиста сполука 3», як використовується в даному описі, стосується композиції, що складається, в основному, із сполуки 3



3,

У деяких варіантах здійснення винаходу композиції по суті чистої сполуки 3 можуть включати від 0 до 0,3%, від 0 до 0,25%, від 0 до 0,2%, від 0 до 0,1%, від 0 до 0,05% або від 0 до 0,01% сполуки 1 з розрахунку на загальну масу композиції.



1

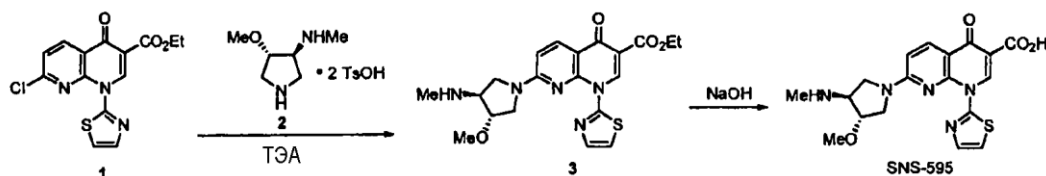
У деяких варіантах здійснення винаходу композиції по суті чистої сполуки 3 можуть включати, в основному, від 0 до 0,3%, від 0 до 0,25%, від 0 до 0,2%, від 0 до 0,1%, від 0 до 0,05% або від 0 до 0,01% сполуки 1 з розрахунку на загальну масу композиції. У деяких варіантах здійснення винаходу композиції по суті чистої сполуки 3 можуть містити від 0 до 0,3%, від 0 до 0,25%, від 0 до 0,2%, від 0 до 0,1%, від 0 до 0,05% або від 0 до 0,01% сполуки 1 з розрахунку на загальну масу композиції. У деяких варіантах здійснення винаходу такі композиції включають від 0 до 0,1% або від 0 до 0,05% сполуки 1 з розрахунку на загальну масу композиції.

Чистота по суті чистої речовини SNS-595 або по суті чистої сполуки 3 згідно з даним винаходом, а також кількості інших сполук, вказаних в описі, можуть визначатися стандартними методами аналізу, що використовуються фахівцем в даній галузі техніки, такими як вискоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ). У даній заявці посилання на вміст в композиції будь-якого компонента, що дорівнює 0, означає, що виміряна кількість даного компонента складає щонайменше кількість, меншу межі виявлення методу, що використовується в такому аналізі, або становить 0,001% мас./мас. або менше.

#### 4.2. СПОСОБИ ОДЕРЖАННЯ

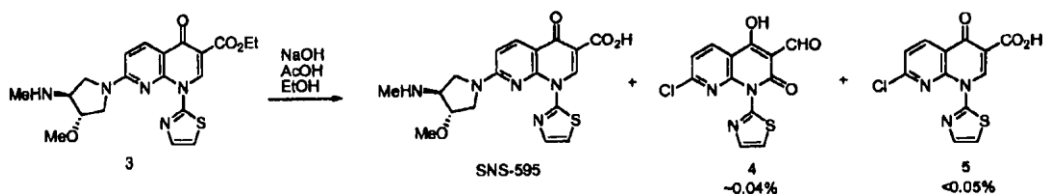
У міжнародній заявці на патент № WO 2007/146335 і попередній заявці США № 61/141856 описуються типові способи синтезу речовини SNS-595, відома в даній галузі техніки. Як показано на схемі 2, даний синтез здійснюється через проміжний продукт 1, який піддається взаємодії зі сполукою 2 в присутності триетиламіну або N, N-діізопропілетиламіну для одержання сполуки 3. Після цього складноефірна група сполуки 3 піддається гідролізу для одержання SNS-595.

Схема 2



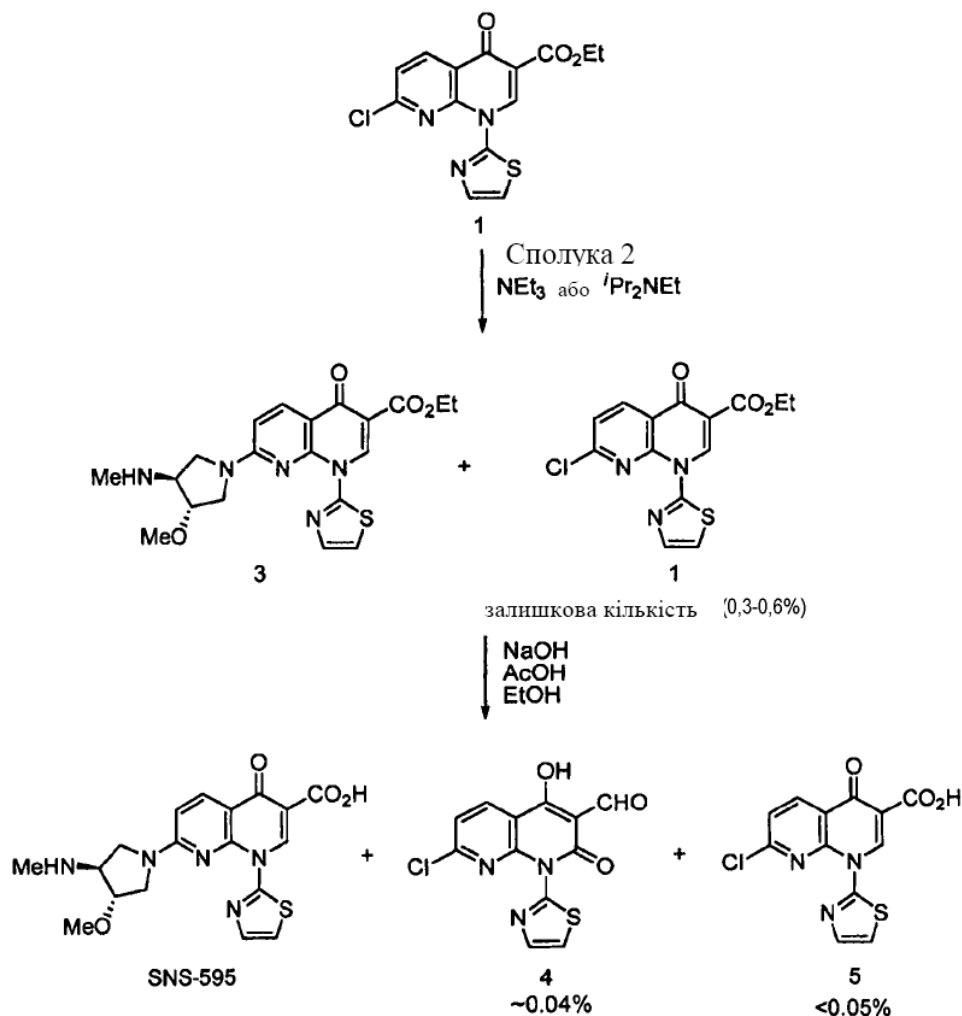
Однак в даному способі можуть утворюватися деякі домішки. Зокрема, як показано на схемі 3, після омилення сполуки 3 в основних умовах в продукті реакції крім SNS-595 можуть бути виявлені приблизно 0,04% сполуки 4 і <0,05% сполуки 5.

Схема 3



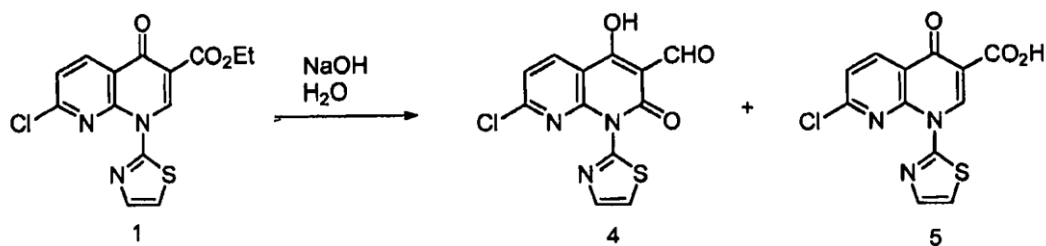
Без теоретичного обґрунтування вважається, що наявність сполуки 5 може бути викликана присутністю сполуки 1 при здійсненні стадії омилення. Дійсно, як показано на схемі 4, продукт, виділений в результаті взаємодії сполук 1 і 2 в присутності триетиламіну або N, N-діізопропілетиламіну, може містити приблизно 0,3-0,6% по масі залишкової сполуки 1.

Схема 4



Без теоретичного обґрунтування вважається, що сполука 4 може бути результатом взаємодії сполуки 1 і гідроксиду, можливо через 1,4-приєднання води. Дійсно, коли сполука 1 піддається обробці водним гідроксидом натрію, крім сполуки 5 може бути отримана сполука 4, як показано на схемі 5.

Схема 5



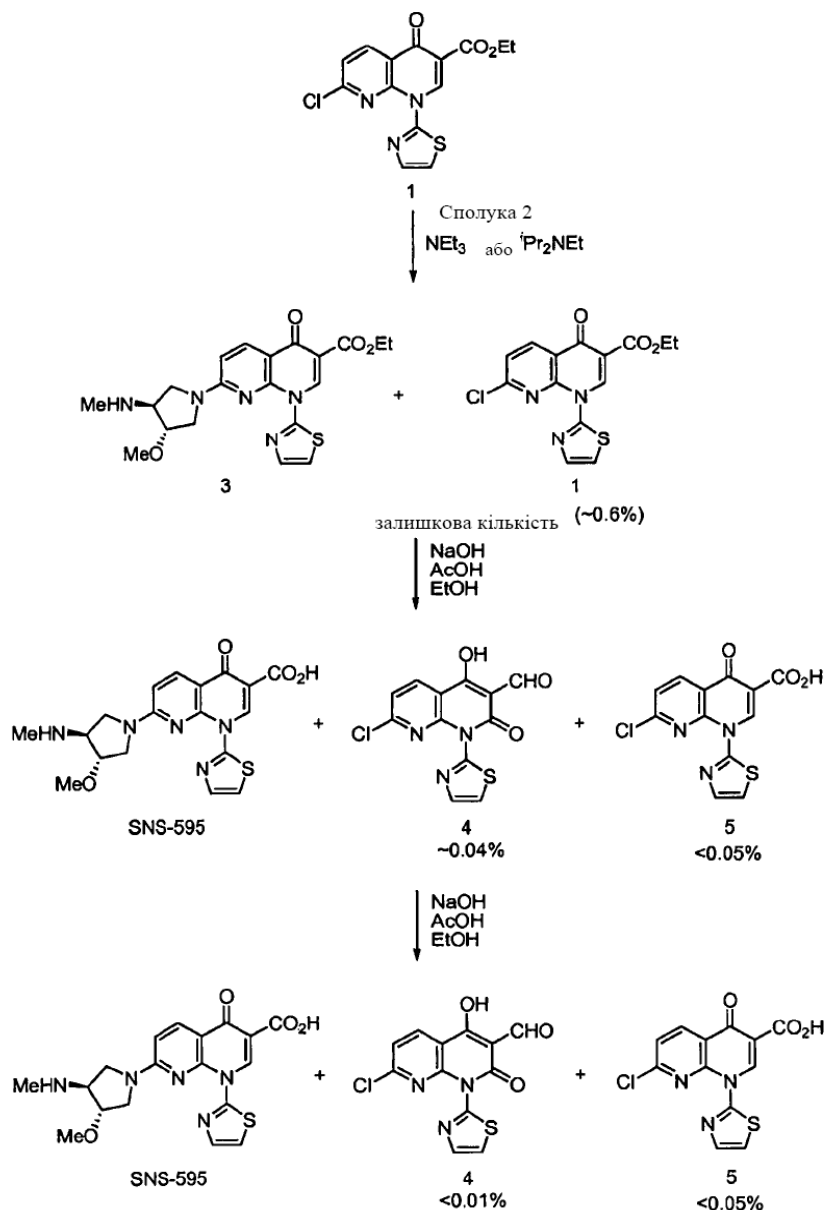
#### 4.2(а). Спосіб повторної обробки

У деяких варіантах здійснення винаходу надані способи одержання по суті чистої речовини SNS-595 за допомогою повторної обробки речовини SNS-595.

Як відмічалось, взаємодія сполуки 1 зі сполукою 2 може приводити до одержання суміші сполуки 3 і залишкової кількості сполуки 1. Наступна обробка отриманої суміші водною основою, наприклад, в умовах омилення, може приводити до утворення суміші SNS-595, сполуки 4 і сполуки 5. Однак коли дана суміш знову піддається обробки в умовах омилення,

тобто повторній обробці, отриманий продукт може містити SNS-595 з меншими кількостями сполуки 4, як показано на схемі 6.

Схема 6

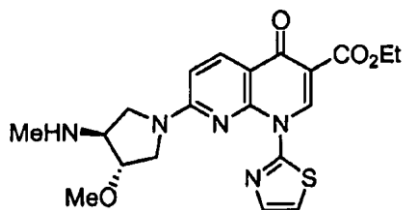


Додаткові експерименти показують, що декілька циклів такої повторної обробки можуть використовуватися для послідовного додаткового зниження залишкової кількості сполуки 4 в композиції. У деяких варіантах здійснення винаходу повторна обробка проводиться стільки разів, скільки досить для зниження вмісту сполуки 4 до рівня, який нижчий ніж межа виявлення стандартними методами, розкритими в даному описі або відомими в даній галузі техніки.

У деяких варіантах здійснення винаходу повторна обробка проводиться розчиненням гідрату SNS-595 з водною основою з подальшою нейтралізацією кислотою і подальшою дегідратацією.

У деяких варіантах здійснення винаходу надані способи одержання по суті чистої речовини SNS-595, що включають наступні стадії:

(a) взаємодія сполуки 3



3

з першою водною основою з подальшою нейтралізацією для одержання первинного гідрату SNS-595;

(b) дегідратація первинного гідрату SNS-595, одержаного на стадії (a), і взаємодія дегідратованого продукту з другою водною основою з подальшою нейтралізацією для одержання вторинного гідрату SNS-595; і

(c) дегідратація вторинного гідрату SNS-595, одержаного на стадії (b), для одержання по суті чистої речовини SNS-595.

Перша і друга водні основи можуть бути однаковими або різними. У деяких варіантах здійснення винаходу перша і друга водні основи стадій (a) і (b), кожне незалежно, являють собою гідроксид калію, гідроксид натрію або гідроксид літію. У деяких варіантах здійснення винаходу перша і друга водні основи стадій (a) і (b), кожна незалежно, являють собою гідроксид натрію або гідроксид літію. У деяких варіантах здійснення винаходу перша і друга водні основи являють собою гідроксид натрію. У деяких варіантах здійснення винаходу молярна концентрація першої або другої водної основи, кожної незалежно, становить приблизно 0,6-1,1 М. У деяких варіантах здійснення винаходу перша або друга водна основа являє собою водний розчин гідроксиду, де молярна концентрація першої або другої водної основи, кожної незалежно, становить приблизно 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0 або приблизно 1,1 М.

Стадії дегідратації можуть незалежно здійснюватися обробкою розчинниками дегідратації, відомими фахівцями в даній галузі техніки. Наприклад, дегідратація може здійснюватися обробкою матеріалу, що підлягає дегідратації, гігроскопічним і/або протонним розчинником. Типові приклади розчинників включають, але без обмеження ними, етанол, метанол, ізопропанол і ацетону. У деяких варіантах здійснення винаходу розчинник дегідратації є безводним.

У деяких варіантах здійснення винаходу гідрат SNS-595 стадії (b) або (c) дегідратується етанолом. У деяких варіантах здійснення винаходу етанол є безводним. У окремих варіантах здійснення винаходу безводний етанол включає менше 0,5% води. У деяких варіантах здійснення винаходу повторний гідрат SNS-595 стадії (c) дегідратується за допомогою безводного етанолу при температурі приблизно 25-80 °C, приблизно 40-80 °C, приблизно 60-80 °C або приблизно 80 °C.

Стадії нейтралізації можуть незалежно здійснюватися за допомогою будь-якої кислоти, відомої фахівцями в даній галузі техніки. Для цього можуть використовуватися неорганічні кислоти, органічні кислоти або їх комбінації. Кислоти також можуть бути водними. Типові приклади кислот включають, але без обмеження ними, оцтову кислоту, соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, сірчану кислоту, лимонну кислоту, вугільну кислоту, фосфорну кислоту, щавлеву кислоту або азотну кислоту. У деяких варіантах здійснення винаходу нейтралізація проводиться за допомогою оцтової кислоти. У деяких варіантах здійснення винаходу pH доводиться до значення в інтервалі від 6,0 до 8,0. У деяких варіантах здійснення винаходу pH доводиться до значення в інтервалі від 7,0 до 8,0. У деяких варіантах здійснення винаходу pH доводиться до значення в інтервалі приблизно від 7,3 до 7,7.

У деяких варіантах здійснення винаходу перша і друга водні основи стадій (a) і (b) являють собою, кожна, гідроксид натрію; pH доводиться до значення в інтервалі приблизно від 7,3 до 7,7 за допомогою оцтової кислоти в процесі нейтралізації; стадії (a) і (b) проводяться в присутності етанолу; і стадії дегідратація проводяться з використанням безводного етанолу при температурі в інтервалі приблизно 25-80 °C.

Взаємодія водної основи і нейтралізація можуть здійснюватися в присутності органічних розчинників, відомих фахівцями в даній галузі техніки. У деяких варіантах здійснення винаходу розчинник здатний розчиняти гідрат SNS-595 при обробці водною основою і в також самий час здатний осаджувати гідрат SNS-595 після подальшої нейтралізації. У деяких варіантах здійснення винаходу стадія (a) або стадія (b) здійснюється в присутності етанолу або метанолу. У деяких варіантах здійснення винаходу стадія (a) або стадія (b) здійснюється в присутності етанолу. У деяких варіантах здійснення винаходу стадія (a) і стадія (b), кожна, здійснюються в

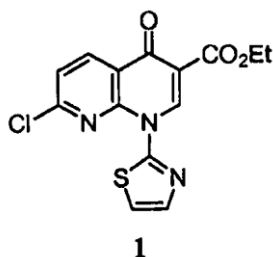
присутності етанолу. Об'єм етанолу або метанолу, прийнятний для виконання стадії (а) або (b), може легко визначатися фахівцем в даній галузі техніки. У деяких варіантах здійснення винаходу стадія (а) або стадія (b) здійснюється в присутності етанолу або метанолу, де водна основа являє собою від приблизно 1 до приблизно 20% (об.) етанол або метанол. У окремих

5 варіантах здійснення винаходу водна основа являє собою приблизно 3, 5, 10 або 15% (об.) етанол.

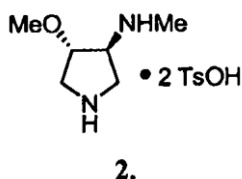
У деяких варіантах здійснення винаходу по суті чиста речовина SNS-595, отримана на стадії (с), включає приблизно від 0 до 0,03% сполуки 4 з розрахунку на загальну масу по суті чистої речовини SNS-595. У деяких варіантах здійснення винаходу по суті чиста речовина SNS-595,

10 отримана на стадії (с), включає приблизно від 0 до 0,02% сполуки 4 з розрахунку на загальну масу по суті чистої речовини SNS-595. У деяких варіантах здійснення винаходу по суті чиста речовина SNS-595, отримана на стадії (с), включає приблизно від 0 до 0,01% сполуки 4 з розрахунку на загальну масу по суті чистої речовини SNS-595. У деяких варіантах здійснення винаходу по суті чиста речовина SNS-595, отримана на стадії (с), включає приблизно від 0 до 0,03%, від 0 до 0,02% або від 0 до 0,01% сполуки 4 з розрахунку на загальну масу по суті чистої речовини SNS-595.

Сполука 3 може бути отримана взаємодією сполуки 1



зі сполукою 2



20 Сполука 1 може бути отримана за допомогою будь-якого джерела або способу, які вважаються прийнятними фахівцем в даній галузі техніки. Типові способи описані в WO 2007/146335, вміст якого у всій повноті введений в даний опис у вигляді посилання.

У деяких варіантах здійснення винаходу сполука 3 присутня у вигляді суміші, яка включає

25 приблизно від 0 до 0,7% сполуки 1 з розрахунку на загальну масу суміші. У деяких варіантах здійснення винаходу сполука 3 присутня у вигляді суміші, яка включає приблизно від 0 до 0,6% сполуки 1 з розрахунку на загальну масу суміші. У деяких варіантах здійснення винаходу сполука 3 присутня у вигляді суміші, яка включає приблизно від 0 до 0,3% сполуки 1 з розрахунку на загальну масу суміші. У деяких варіантах здійснення винаходу сполука 3 присутня у вигляді суміші, яка містить від 0 до 0,7%, від 0 до 0,6% або від 0 до 0,3% сполуки 1 з розрахунку на загальну масу суміші. У деяких варіантах здійснення винаходу сполука 3 присутня у вигляді суміші, яка включає 0 до 0,7%, від 0 до 0,6% або від 0 до 0,3% сполуки 1 з розрахунку на загальну масу суміші. У деяких варіантах здійснення винаходу сполука 3 присутня у вигляді суміші, яка включає по суті від 0 до 0,7%, від 0 до 0,6% або від 0 до 0,3% сполуки 1 з розрахунку на загальну масу суміші.

#### 4.2(b) Вологий N,N-діізопропілетиламіновий спосіб

У деяких варіантах здійснення винаходу сполука 1 може піддаватися взаємодії зі сполукою 2 в присутності N,N-діізопропілетиламіну (DIPEA) і води в ацетонітрилі для одержання по суті чистої сполуки 3, яка послідовно може піддаватися взаємодії з водною основою для одержання

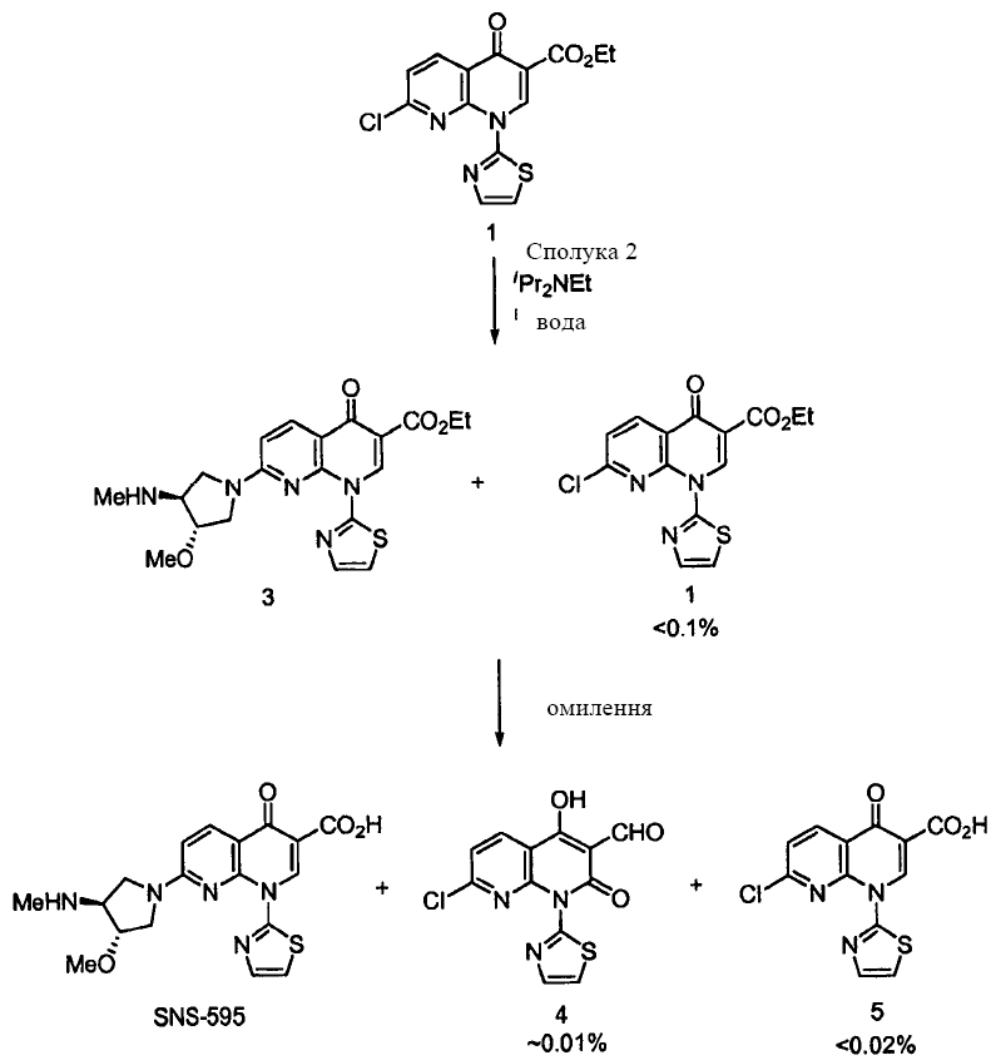
40 по суті чистої речовини SNS-595.

Коли сполука 1 піддається взаємодії зі сполукою 2 в присутності DIPEA і води в ацетонітрилі, можна бачити, що сполука 3 може бути отримана з більш низькими рівнями вмісту домішки сполуки 1 в порівнянні з проведенням реакції за відсутності води. Як показано на схемі 7, подальше омилання водною основою може приводити до одержання SNS-595, що містить

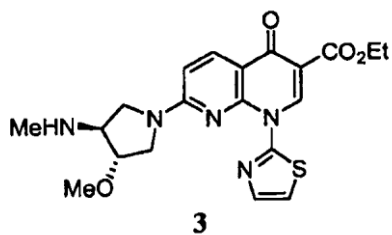
45 менші кількості сполуки 4 і сполуки 5 в порівнянні з взаємодією сполуки 1 зі сполукою 2 в DIPEA за відсутності води.



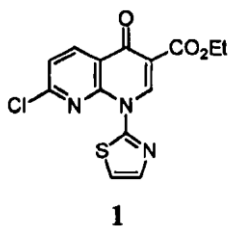
Схема 7



У деяких варіантах здійснення винаходу сполуки 3

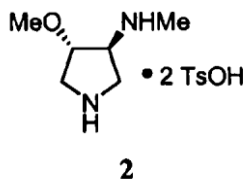


отримана взаємодією сполуки 1



5

зі сполукою 2



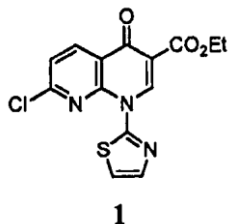
в DIPEA і воді для одержання сполуки 3.

У деяких варіантах здійснення винаходу використовується суміш, що містить від 0,5% до 10% води в ацетонітрилі. У деяких варіантах здійснення винаходу використовується суміш, що містить від 2% до 8% води в ацетонітрилі. У деяких варіантах здійснення винаходу використовується від 4% до 6% води в ацетонітрилі.

У деяких варіантах здійснення винаходу вода може додаватися на початку, в продовженні або в кінці реакції.

У деяких варіантах здійснення винаходу процес проводиться при температурі приблизно 25 °С. У деяких варіантах здійснення винаходу реакційна суміш може піддаватися нагріванню для впливу на витрату сполуки 1. В деяких варіантах здійснення винаходу процес проводиться спочатку при температурі приблизно 25 °С, а потім при вищій температурі. У деяких варіантах здійснення винаходу вища температура нижча ніж температура кипіння (температура утворення флегми). У окремому варіанті здійснення винаходу температура на початку реакції становить 25 °С; дана температура підтримується протягом заданого періоду часу, після чого температура підвищується приблизно до 40-50 °С і підтримується приблизно на рівні 40-50 °С протягом другого заданого періоду часу. У інших варіантах здійснення винаходу процес проводиться спочатку при температурі приблизно 25 °С протягом приблизно 12 годин (год.) і потім при температурі приблизно 40-45 °С протягом приблизно 3-5 годин.

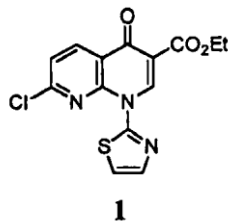
У деяких варіантах здійснення винаходу отримана по суті чиста сполука 3 включає приблизно від 0 до 0,1%, приблизно від 0 до 0,05% або приблизно від 0 до 0,03% сполуки 1



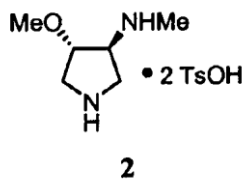
з розрахунку на загальну масу по суті чистої сполуки 3. В деяких варіантах здійснення винаходу отримана по суті чиста сполука 3 включає від 0 до 0,1%, від 0 до 0,05% або від 0 до 0,03% сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення винаходу надані способи одержання по суті чистої речовини SNS-595, що включають наступні стадії:

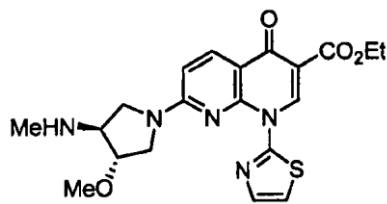
(а) взаємодія сполуки 1



зі сполукою 2



в DIPEA і воді для одержання по суті чистої сполуки 3



3;

(b) взаємодія по суті чистої сполуки 3 з водною основою з подальшою нейтралізацією для одержання первинного гідрату SNS-595; і

5 (c) дегідратація первинного гідрату SNS-595, одержаного на стадії (a), для одержання по суті чистої речовини SNS-595.

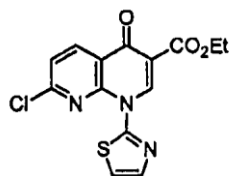
У деяких варіантах здійснення винаходу стадія (a) проводиться в присутності ацетонітрилу.

У деяких варіантах здійснення винаходу використовується від 0,5% до 10% води в ацетонітрилі. У деяких варіантах здійснення винаходу використовується від 2% до 8% води в ацетонітрилі. У деяких варіантах здійснення винаходу використовується від 4% до 6% води в ацетонітрилі.

У деяких варіантах здійснення винаходу вода може додаватися на початку, в продовженні або в кінці реакції.

У деяких варіантах здійснення винаходу процес проводиться при температурі приблизно 25 °C. У деяких варіантах здійснення винаходу реакційна суміш може піддаватися нагріванню для впливу на витрату сполуки 1. В деяких варіантах здійснення винаходу процес проводиться спочатку при температурі приблизно 25 °C і потім при вищій температурі. У деяких варіантах здійснення винаходу вища температура нижча ніж температура кипіння (температура утворення флегми). У окремому варіанті здійснення винаходу температура на початку реакції становить 25 °C; дана температура підтримується протягом заданого періоду часу, після чого температура підвищується до приблизно 40-50 °C і підтримується приблизно на рівні 40-50 °C протягом другого заданого періоду. У деяких варіантах здійснення винаходу стадія (a) проводиться спочатку при температурі приблизно 25 °C, а потім при температурі приблизно 40-45 °C. У окремому варіанті здійснення винаходу стадія (a) проводиться спочатку при температурі приблизно 25 °C протягом приблизно 12 годин і потім при температурі приблизно 40-45 °C протягом приблизно 3-5 годин. У деяких варіантах здійснення винаходу стадія (a) проводиться при температурі приблизно 25 °C.

У деяких варіантах здійснення винаходу по суті чиста сполука 3 включає приблизно від 0 до 0,1%, приблизно від 0 до 0,05% або приблизно від 0 до 0,03% сполуки 1



1

30 з розрахунку на загальну масу по суті чистої сполуки 3. В деяких варіантах здійснення винаходу отримана по суті чиста сполука 3 включає від 0 до 0,1%, від 0 до 0,05% або від 0 до 0,03% сполуки 1.

У деяких варіантах здійснення винаходу водна основа являє собою гідроксид калію, гідроксид натрію або гідроксид літію. У деяких варіантах здійснення винаходу водна основа являє собою гідроксид натрію або гідроксид літію. У деяких варіантах здійснення винаходу водна основа являє собою гідроксид натрію. У деяких варіантах здійснення винаходу молярна концентрація водної основи становить приблизно 0,6-1,1 М. У деяких варіантах здійснення молярна концентрація водного розчину гідроксиду становить приблизно 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0 або приблизно 1,1 М.

40 У деяких варіантах здійснення винаходу стадія (b) проводиться в присутності етанолу або метанолу. У деяких варіантах здійснення винаходу стадія (b) проводиться в присутності етанолу. Об'єм етанолу або метанолу, прийнятний для виконання стадії (b), може легко визначатися фахівцем в даній галузі техніки. У деяких варіантах здійснення винаходу стадія (b) проводиться в присутності етанолу або метанолу, де водна основа являє собою від приблизно

1 до приблизно 20% (про.) етанол або метанол. У окремих варіантах здійснення винаходу водна основа являє собою приблизно 3, 5, 10 або 15% (об.) етанол.

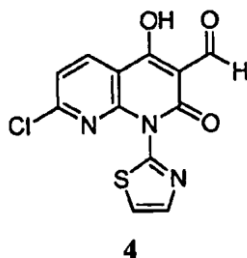
У деяких варіантах здійснення винаходу кислота додається на стадії (b) після взаємодії сполуки 3 з водною основою для доведення рН до значення в інтервалі від 6,0, до 8,0.

5 Прийнятні кислоти включають, але без обмеження ними, оцтову кислоту, соляну кислоту, сірчану кислоту і т. п. В деяких варіантах здійснення винаходу кислота являє собою оцтову кислоту. У деяких варіантах здійснення винаходу рН доводиться до значення приблизно від 7,3 до 7,7.

У деяких варіантах здійснення винаходу водне основи на стадії (b) являє собою гідроксид натрію; рН доводиться до значення приблизно від 7,3 до 7,7 за допомогою оцтової кислоти після взаємодії сполуки 3 з гідроксидом натрію на стадії (b); і стадія (b) проводиться в присутності етанолу.

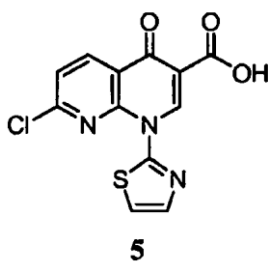
У деяких варіантах здійснення винаходу первинний гідрат SNS-595 стадії (c) дегідратується етанолом. У деяких варіантах здійснення винаходу етанол є безводним. У окремих варіантах здійснення винаходу безводний етанол включає менше ніж 0,5% води. У деяких варіантах здійснення винаходу первинний гідрат SNS-595 на стадії (c) дегідратується безводним етанолом при температурі приблизно 25-80 °C, приблизно 40-80 °C, приблизно 60-80 °C або приблизно 80 °C.

У деяких варіантах здійснення винаходу по суті чиста речовина SNS-595, отримана на стадії (b), включає приблизно від 0 до 0,02% або приблизно від 0 до 0,01% сполуки 4



з розрахунку на загальну масу по суті чистої речовини SNS-595. У деяких варіантах здійснення винаходу по суті чиста речовина SNS-595, отримана на стадії (b), містить від 0 до 0,02% або від 0 до 0,01% сполуки 4. В деяких варіантах здійснення винаходу по суті чиста речовина SNS-595, отримана на стадії (b), включає в основному від 0 до 0,02% або від 0 до 0,01% сполуки 4. В деяких варіантах здійснення винаходу по суті чиста речовина SNS-595, отримана на стадії (b) включає від 0 до 0,02% або від 0 до 0,01% сполуки 4.

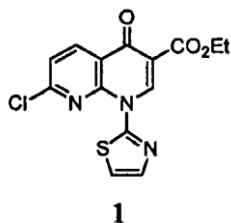
У деяких варіантах здійснення винаходу по суті чиста речовина SNS-595, отримана на стадії (b), включає приблизно від 0 до 0,02% сполуки 5



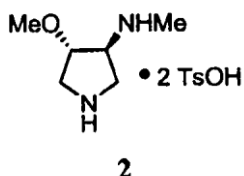
з розрахунку на загальну масу по суті чистої речовини SNS-595. У деяких варіантах здійснення винаходу по суті чиста речовина SNS-595, отримана на стадії (b), містить від 0 до 0,02% сполуки 5. В деяких варіантах здійснення винаходу по суті чиста речовина SNS-595, отримана на стадії (b), включає в основному від 0 до 0,02% сполуки 5. В деяких варіантах здійснення винаходу по суті чиста речовина SNS-595, отримана на стадії (b), включає від 0 до 0,02% сполуки 5.

У деяких варіантах здійснення винаходу по суті чиста речовина SNS-595, отримана на стадії (b), піддається повторній обробці. У деяких варіантах здійснення винаходу надані способи одержання по суті чистої речовини SNS-595, що включають наступні стадії:

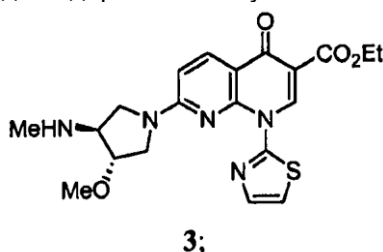
(a) взаємодія сполуки 1



зі сполукою 2



в присутності DIPEA і води для одержання по суті чистої сполуки 3



5

(b) взаємодія по суті чистої сполуки 3 з першою водною основою з подальшою нейтралізацією для одержання первинного гідрату SNS-595;

(c) дегідратація первинного гідрату SNS-595, одержаного на стадії (b), для одержання речовини SNS-595;

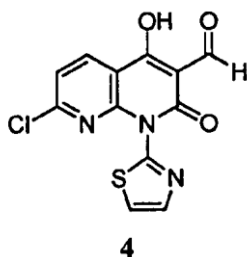
10 (d) взаємодія речовини SNS-595, отриманої на стадії (c), з другою водною основою з подальшою нейтралізацією для одержання вторинного гідрату SNS-595; і

(e) дегідратація вторинного гідрату SNS-595, одержаного на стадії (d), для одержання по суті чистої речовини SNS-595.

#### 4.3. КОМПОЗИЦІЇ

15 Надані композиції, які включають по суті чисту речовину SNS-595. Надані також композиції, які складаються, головним чином, з по суті чистої речовини SNS-595. Надані також композиції, які складаються з по суті чистої речовини SNS-595.

У деяких варіантах здійснення надані композиції, де по суті чиста речовина SNS-595 включає приблизно від 0 до 0,03% сполуки 4



20

з розрахунку на загальну масу по суті чистої речовини SNS-595. У деяких варіантах здійснення винаходу по суті чиста речовина SNS-595 включає приблизно від 0 до 0,02% або приблизно від 0 до 0,01% сполуки 4. В деяких варіантах здійснення винаходу по суті чиста речовина SNS-595 включає від 0 до 0,03%, від 0 до 0,02% або від 0 до 0,01% сполуки 4.

25

У деяких варіантах здійснення винаходи надані по суті чисті речовини SNS-595, які складаються, головним чином, з SNS-595 і приблизно 0,03% мас. або менше, приблизно 0,02% мас. або менше або приблизно 0,01% мас. або менше сполуки 4. В деяких варіантах здійснення винаходу композиція складається, головним чином, з SNS-595 і 0,03% мас. або менше, 0,02% мас. або менше або 0,01% мас. або менше сполуки 4. В деяких варіантах здійснення винаходу



У деяких варіантах здійснення винаходу по суті чиста речовина SNS-595 включає приблизно від 0 до 0,07%, приблизно від 0 до 0,05% або приблизно від 0 до 0,03% в сумі сполуки 4 і сполуки 5 під час одержання. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція включає від 0 до 0,07%, від 0 до 0,05% або 0 до 0,03% в сумі сполуки 4 і сполуки 5 під час одержання.

У деяких варіантах здійснення винаходи надані по суті чисті речовини SNS-595, які складаються, головним чином, з SNS-595 і приблизно 0,07% мас. або менше, приблизно 0,05% мас. або менше або приблизно 0,03% мас. або менше в сумі сполуки 4 і сполуки 5 під час одержання. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція складається, головним чином, з SNS-595 і 0,07% мас. або менше, 0,05% мас. або менше або 0,03% мас. або менше в сумі сполуки 4 і сполуки 5 під час одержання. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція складається з SNS-595 і 0,07% мас. або менше, 0,05% мас. або менше або 0,03% мас. або менше в сумі сполуки 4 і сполуки 5 під час одержання.

Присутність сполуки 5 в розчині, що включає SNS-595 і воду, може приводити до утворення суб-видимих мікрочастинок. Присутність мікрочастинок або суб-видимих частинок може визначитися будь-яким методом, який фахівцем в даній галузі техніки вважається прийнятним. Наприклад, кількість частинок може визначитися методом підрахунку частинок по загасанню (ослабленню) світла, визначеним в Фармакопеї США NF (General Chapter 788), вміст якої у всій повноті введено в даний опис у вигляді посилання і описано нижче. Альтернативно, методи томографії потоку (наприклад, доступні від Brightwell Technologies, 4Inc.) можуть застосовуватися для визначення вмісту твердих частинок в композиції.

У деяких варіантах здійснення винаходу надані композиції, в яких приблизно 100 мг по суті чистої речовини SNS-595 присутні на кожні 10 мл композиції; де композиція містить не більше 80, не більше 70, не більше 60, не більше 50, не більше 40, не більше 30, не більше 20, не більше 15, не більше 10 або не більше 5 частинок діаметром  $\geq 25$  мікрон на 10 мл композиції.

У деяких варіантах здійснення винаходу надані композиції, в яких приблизно 100 мг SNS-595 присутні на кожні 10 мл композиції; де композиція включає не більше 3000, не більше 2500, не більше 2000, не більше 1500, не більше 1000, не більше 800, не більше 645, не більше 600, не більше 300 або не більше 100 частинок діаметром  $\geq 10$  мікрон на 10 мл композиції.

У деяких варіантах здійснення винаходу надані композиції, які включають SNS-595 і 0,3 мг або менше, 0,2 мг або менше або 0,1 мг або менше сполуки 4 на грам SNS-595. У деяких варіантах здійснення винаходу композиції являють собою водні розчини по суті чистої речовини SNS-595, наприклад 3 мг або менше сполуки 4 на 10 г по суті чистої речовини SNS-595 на 100 мл розчину. У деяких варіантах здійснення винаходу композиції додатково включають сорбіт. У деяких варіантах здійснення винаходу сорбіт присутній в кількості, що забезпечує 4,5% водний розчин сорбіту. У деяких варіантах здійснення винаходу композиції додатково включають метансульфонову кислоту. У деяких варіантах здійснення винаходу метансульфонова кислота присутня в кількості, що забезпечує розчин з рН 2,5.

У деяких варіантах здійснення винаходу композиція являє собою водний розчин, що містить, головним чином:

(a) 10 г по суті чистої речовини SNS-595, що включає SNS-595 і сполуки 4, де по суті чиста речовина SNS-595 містить 0,3 мг або менше сполуки 4 на грам;

(b) 4,5 г сорбіту; і

(c) кількості метансульфонової кислоти, достатнього для забезпечення значення рН розчину, що дорівнює 2,5;

на 100 мл розчину. Надані також продукти, які включають контейнер, що містить аліквоту такого розчину, наприклад, 10 мл такого розчину.

Композиція, що включає SNS-595 і 0,4 мг або менше, 0,3 мг або менше або 0,2 мг або менше сполуки 5 на грам SNS-595. У деяких варіантах здійснення винаходу композиції являють собою водні розчини по суті чистої речовини SNS-595, наприклад, 0,4 мг або менше сполуки 5 на 10 г по суті чистої речовини SNS-595 на 100 мл розчину. У деяких варіантах здійснення винаходу композиції додатково включають сорбіт. У деяких варіантах здійснення винаходу сорбіт присутній в кількості, що забезпечує 4,5% водний розчин сорбіту. У деяких варіантах здійснення винаходу композиції додатково включають метансульфонову кислоту. У деяких варіантах здійснення винаходу метансульфонова кислота присутня в кількості, яка забезпечує значення рН розчину, що дорівнює 2,5.

У деяких варіантах здійснення винаходу композиція являє собою водний розчин, що містить, головним чином:

(a) 10 г по суті чистої речовини SNS-595, що включає SNS-595 і сполуки 5, де по суті чиста речовина SNS-595 містить 0,4 мг або менше сполуки 5 на грам;

(b) 4,5 г сорбіту; і

(с) кількість метансульфонової кислоти, достатня для забезпечення значення рН, що дорівнює 2,5;

на 100 мл розчину. Надані також вироби, які включають контейнер, що містить аліквоту такого розчину, наприклад, 10 мл такого розчину.

5 Композиція, що включає SNS-595 і 0,7 мг або менше в сумі сполуки 4 і сполуки 5 на грам SNS-595. Композиція, що включає SNS-595 і 0,4 мг або менше, 0,3 мг або менше або 0,2 мг або менше сполуки 5 на грам SNS-595. У деяких варіантах здійснення винаходу композиції являють собою водні розчини по суті чистої речовини SNS-595, наприклад, 4 мг або менше сполуки 5 на 10 г по суті чистої речовини SNS-595 на 100 мл розчину. У деяких варіантах здійснення винаходу композиції додатково включають сорбіт. У деяких варіантах здійснення винаходу сорбіт присутній в кількості, що забезпечує 4,5% водний розчин сорбіту. У деяких варіантах здійснення винаходу композиції додатково включають метансульфонову кислоту. У деяких варіантах здійснення винаходу метансульфонова кислота присутня в кількості, що забезпечує розчин зі значенням рН, що дорівнює 2,5.

15 У деяких варіантах здійснення винаходу композиція являє собою водний розчин, що включає, головним чином:

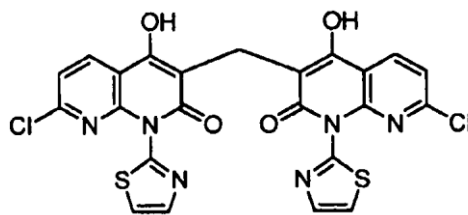
(а) 10 г по суті чистої речовини SNS-595, що складається з SNS-595, сполуки 4 і сполуки 5, де по суті чиста речовина SNS-595 містить 0,7 мг або менше в сумі сполуки 4 і сполуки 5 на грам;

20 (b) 4,5 г сорбіту; і

(с) кількість метансульфонової кислоти, достатня для забезпечення значення рН розчину, що дорівнює 2,5;

на 100 мл розчину. Надані також вироби, які включають контейнер, що містить аліквоту такого розчину, наприклад, 10 мл такого розчину.

25 Крім того, присутність сполуки 4 в розчині, що включає SNS-595 і воду, може приводити до утворення видимих частинок. Без якого б то не було теоретичного обґрунтування, видимі частинки можуть включати сполуку 6

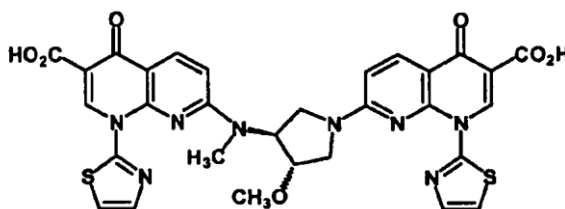


6,

30 яка може бути отримана із сполуки 4. Без якого б то не було теоретичного обґрунтування, сполуки 4 під дією формальдегіду може взаємодіяти з утворенням сполуки 6. Насправді, коли сполуки 4 піддається обробці формальдегідом, може спостерігатися утворення сполуки 6.

У деяких варіантах здійснення винаходу надані способи, які приводять до одержання по суті чистої речовини SNS-595, що включає менші кількості сполук 4 і 5 в порівнянні зі способами, відомими в даній галузі техніки, і, отже, менші кількості частинок, наприклад, сполуки 6, коли така по суті чиста речовина SNS-595 надана у водному розчині.

35 У деяких варіантах здійснення винаходу надані способи, які в порівнянні зі способами, відомими в даній галузі техніки, приводять до одержання по суті чистої речовини SNS-595, що включає менші кількості сполуки 7

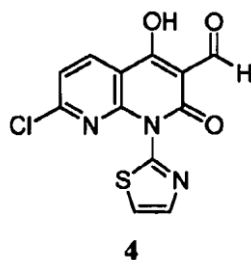


7.

40 У деяких варіантах здійснення винаходу надані композиції, що включають по суті чисту речовину SNS-595, де композиції є по суті вільними від видимих частинок і стабільними у часі. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція стабільна протягом 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 20 або 25 днів. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція стабільна протягом 1, 3, 6, 9,

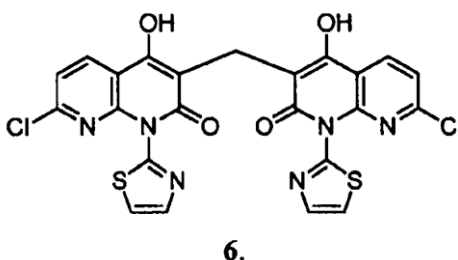


12, 18, 24, 36 або 42 місяців. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція стабільна, починаючи з часу її одержання. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція стабільна при контактуванні з формальдегідом. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція стабільна при контактуванні зі сполукою, здатною перетворювати сполуку 4



5

в сполуку 6



Як обговорено, в деяких варіантах здійснення винаходу середній діаметр видимих частинок може складати щонайменше 50 мкм, щонайменше 75 мкм, щонайменше 100 мкм, щонайменше 150 мкм або щонайменше 200 мкм. У деяких варіантах здійснення винаходу середній діаметр видимих частинок складає щонайменше приблизно 50-500 мкм, приблизно 50-300 мкм, приблизно 100-500 мкм або приблизно 100-300 мкм.

Кристалічність і форма кристала може визначатися з використанням методів, відомих фахівцям в даній галузі техніки. Наприклад, кристалічність і форма кристала може оцінюватися за допомогою мікроскопії в поляризованому світлі. У деяких варіантах здійснення винаходу видимі частинки являють собою кристалічну порошки. У деяких варіантах здійснення винаходу форма кристала видимих частинок являє собою пластини розміром від приблизно 45 мкм до приблизно 150 мкм або від приблизно 50 мкм до приблизно 100 мкм.

Виявлення видимих частинок в композиції може проводитися за допомогою будь-яких методик, які розглядаються фахівцями в даній галузі техніки як прийнятні. Наприклад, видимі частинки можуть виявлятися методом, детально описаним в Європейській Фармакопеї 5.0 (Розділ 2.9.20), вміст якої у всій повноті введений в даний опис у вигляді посилання. Деякі типові приклади таких методик описані нижче більш детально.

У деяких варіантах здійснення винаходу присутність видимих частинок визначена при інтенсивності освітлення в інтервалі приблизно від 2000 до 3750 люкс.

У деяких варіантах здійснення винаходу видимі частинки включають сполуку 6.

У деяких варіантах здійснення винаходу видимі частинки включають сполуку 7.

У деяких варіантах здійснення винаходу надані способи, які в порівнянні зі способами, відомими в даній галузі техніки, приводять до одержання по суті чистої речовини SNS-595, що включає менші кількості суб-видимих частинок, які визначені за допомогою тесту підрахунку частинок по загасанню світла (Light Obscuration Particle Count Test), описаного в Фармакопеї США (<788> Particulate Matter in Injections), вміст якої у всій повноті введений в даний опис у вигляді посилання. У деяких варіантах здійснення винаходу суб-видимі частинки включають одну або декілька із сполук 5, 6 і/або 7.

У деяких варіантах здійснення винаходу надані композиції, що включають по суті чисту речовину SNS-595, де композиції містять не більше 6000 суб-видимих частинок розміром  $\geq 10$  мкм на пляшечка, не більше 3000 суб-видимих частинок розміром  $\geq 10$  мкм на пляшечка або не більше 1000 суб-видимих частинок розміром  $\geq 10$  мкм на пляшечка, як визначено методом підрахунку частинок по загасанню світла. У деяких варіантах здійснення винаходу надані композиції, що включають по суті чисту речовину SNS-595, де композиції містять не більше 600 суб-видимих частинок розміром  $\geq 25$  мкм на пляшечка, не більше 300 суб-видимих частинок розміром  $\geq 25$  мкм на пляшечка або не більше 100 суб-видимих частинок розміром  $\geq 25$  мкм на пляшечка, як визначено методом підрахунку частинок по загасанню світла. У деяких варіантах здійснення винаходу надані композиції, що включають по суті чисту речовину SNS-595, де

композиції містять не більше 3000 суб-видимих частинок розміром  $\geq 10$  мкм на пляшечка, не більше 1500 суб-видимих частинок розміром  $\geq 10$  мкм на пляшечка або не більше 300 суб-видимих частинок розміром  $\geq 10$  мкм на пляшечка, як визначено за допомогою методу мікроскопії. У деяких варіантах здійснення винаходу надані композиції, що включають по суті

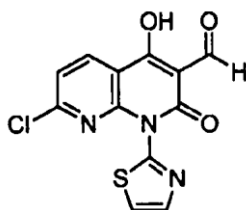
5 чисту речовину SNS-595, де композиції містять не більше 300 суб-видимих частинок розміром  $\geq 25$  мкм на пляшечка, не більше 150 суб-видимих частинок розміром  $\geq 25$  мкм на пляшечка або не більше 30 суб-видимих частинок розміром  $\geq 25$  мкм на пляшечка, як визначено за допомогою методу мікроскопії.

10 У деяких варіантах здійснення винаходу композиція включає сорбіт. У додаткових варіантах здійснення винаходу композиція включає метансульфонову кислоту. У додаткових варіантах здійснення винаходу сорбіт присутній в кількості, що забезпечує 4,5% водний розчин сорбіту. У деяких варіантах здійснення винаходу метансульфонова кислота присутня в кількості, що забезпечує значення pH, що дорівнює 2,5. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція є стабільною.

15 У деяких варіантах здійснення винаходу композиція складається, головним чином, з 100 мг по суті чистої речовини SNS-595, 450 мг D-сорбіту, води і метансульфонової кислоти, де метансульфонова кислота присутня в кількості, що забезпечує значення pH, що дорівнює 2,5, і де вода присутня в кількості, що забезпечує загальний об'єм композиції, що дорівнює 10 мл. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція є стабільною.

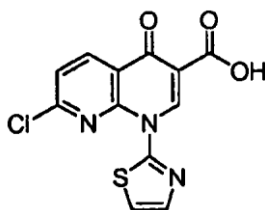
20 У деяких варіантах здійснення винаходу композиція складається, головним чином, з води, по суті чистої речовини SNS-595, сорбіту і метансульфонової кислоти. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція є стабільною.

У деяких варіантах здійснення винаходу надані композиції, що складаються, головним чином, з SNS-595 і 0,03% мас. або менше сполуки 4.



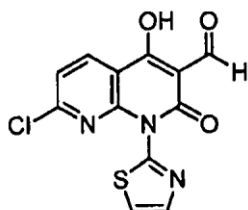
4

25 У деяких варіантах здійснення винаходу надані композиції, які складаються, головним чином, з SNS-595 і 0,04% мас. або менше сполуки 5.

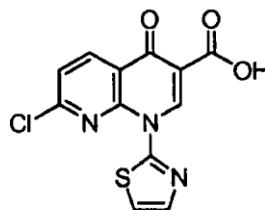


5

30 У деяких варіантах здійснення винаходу надані композиції, які складаються, головним чином, з SNS-595 і 0,07% мас. або менше в сумі сполуки 4 і сполуки 5.

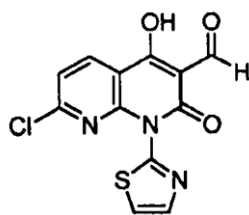


4



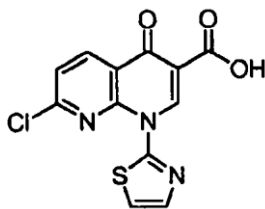
5.

У деяких варіантах здійснення винаходу надані композиції, що включають SNS-595 і 0,3 мг або менше сполуки 4 на грам SNS-595.



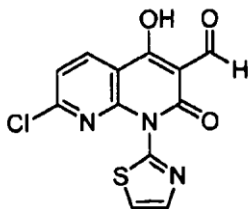
4

У деяких варіантах здійснення винаходу надані композиції, що включають SNS-595 і 0,4 мг або менше сполуки 5 на грам SNS-595.

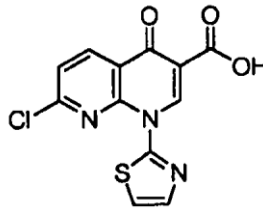


5

- 5 У деяких варіантах здійснення винаходу надані композиції, що включають SNS-595 і 0,7 мг або менше в сумі сполуки 4 і сполуки 5 на грам SNS-595.



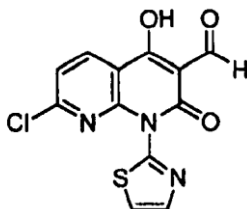
4



5

У деяких варіантах здійснення винаходу надані композиції, що включають, головним чином:

- 10 (а) 10 г по суті чистої речовини SNS-595, що складається з SNS-595 і сполуки 4, де по суті чиста речовина SNS-595 містить 3 мг або менше сполуки 4 на грам



4

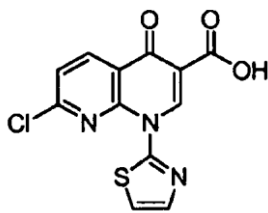
(b) 4,5 г сорбіту; і

(с) кількість метансульфонової кислоти, достатня для забезпечення значення рН, що дорівнює 2,5;

- 15 на 100 мл розчину. У деяких варіантах здійснення винаходу наданий продукт, який включає контейнер, що містить 10 мл такого розчину.

У деяких варіантах здійснення винаходу наданий водний розчин, що включає, головним чином:

(а) 10 г по суті чистої речовини SNS-595, що включає SNS-595 і сполуку 5



5

де по суті чиста речовина SNS-595 містить 4 мг або менше сполуки 5 на грам;

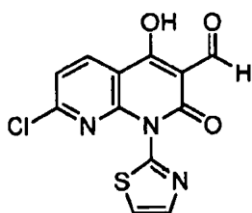
(b) 4,5 г сорбіту; і

5 (c) кількість метансульфонової кислоти, достатня для забезпечення значення pH, що дорівнює 2,5;

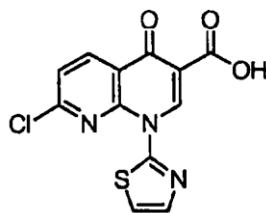
на 100 мл розчину. У деяких варіантах здійснення винаходу наданий продукт, який включає контейнер, що містить 10 мл такого розчину.

У деяких варіантах здійснення винаходу наданий водний розчин, що включає, головним чином:

10 (a) 10 г по суті чистої речовини SNS-595, що включає SNS-595, сполуку 4 і сполуку 5



4



5

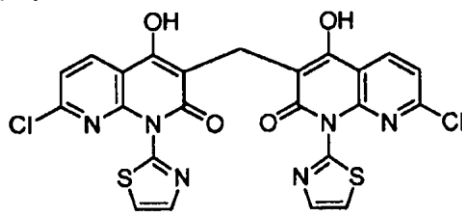
де по суті чиста речовина SNS-595 містить 7 мг або менше в сумі сполуки 4 і сполуки 5 на грам;

(b) 4,5 г сорбіту; і

15 (c) кількість метансульфонової кислоти, достатня для забезпечення значення pH, що дорівнює 2,5;

на 100 мл розчину. У деяких варіантах здійснення винаходу наданий продукт, що включає контейнер, що містить 10 мл такого розчину.

Надана також сполука формули 6

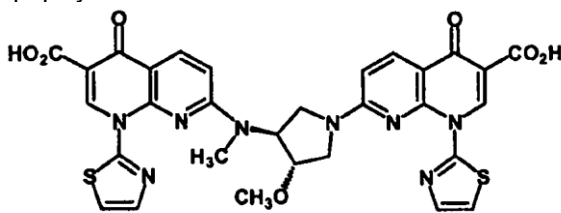


6

20

або її фармацевтично прийнятна сіль.

Надана також сполука формули 7



7

25 або її фармацевтично прийнятна сіль.

## 6. ПРИКЛАДИ

Деякі варіанти здійснення заявленого об'єкта винаходу ілюструються далі прикладами, які, проте, не є такими, що обмежують галузь даного винаходу.

Приклад 1: Зниження кількості сполуки 4 за допомогою повторної обробки

Як було відмічено, взаємодія сполуки 1 зі сполукою 2 може приводити до утворення суміші сполуки 3 і залишкової кількості сполуки 1. Наступна обробка даної суміші водною основою, тобто обробка в умовах омилення, наприклад, водним гідроксидом натрію, може приводити до утворення суміші SNS-595, сполуки 4 і сполуки 5. Однак коли дана суміш знову піддається обробці в умовах омилення, тобто повторній технологічній обробці, отриманий продукт може містити SNS-595 з меншими кількостями сполуки 4, як видно на схемі 6, представленій вищим.

Для оцінки впливу такої повторної обробки речовини SNS-595 на залишкові рівні вмісту сполуки 4 проводять експерименти. Результати проведених експериментів представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Зниження кількості сполуки 4 повторною обробкою

Експеримент	Введення	Шкала	Сполука 4 (діюча)	Сполука 4 після обробки NaOH	Сполука 4 після повторної обробки
			% мас.	% площ.	% площ. (% мас.)
1	1	1 г	1	0,70	0,06
	2		Немає	0,06	<0,01
	3			<0,01	<0,01
2	4	1 г	1	0,89	0,06
	5		Немає	0,06	ND
3	6	25 г	0,3	NA	0,01 (0,033)
4	7	25 г	0,2	NA	0,005 (0,015)
5	8	25 г	0,1	NA	0,002 (0,003)
6	9	40 г	0,02 <sup>1</sup>	NA	(0,004)
7	10	200 г	0,02 <sup>1</sup>	NA	(0,005)
8	11	1,49 кг	0,02 <sup>1</sup>	NA	(<0,005)
9	12	1,2 кг	0,02 <sup>1</sup>	NA	(<0,015)

<sup>1</sup>Використовують SNS-595 з 0,02% сполуки 4

NA = не доступно; ND = не визначено

Експеримент 1:

До розчину гідроксиду натрію (0,15 г) у воді (5 мл) додають SNS-595 (0,98 г), сполуки 4 (0,010 г) і етанол (EtOH) (1 мл). Суміш фільтрують, і ВЕРХ аналіз фільтрату показує наявність сполуки 4 в кількості приблизно 0,7% (по площі). Значення pH фільтрату доводять до 6 повільним додаванням оцтової кислоти, і отриманий розчин нагрівають до випадання в осад гідрату SNS-595. Завись охолоджують і фільтрують, отримуючи гідрат SNS-595. ВЕРХ аналіз твердої речовини показує вміст 0,06% (по площі) сполуки 4, що означає ~10-кратне зниження вмісту сполуки 4. Твердий продукт піддають повторній обробці, використовуючи водний розчин гідроксиду натрію (0,18 г в 6 мл води) і EtOH (1 мл), з подальшим коректуванням значення pH оцтовою кислотою. Після нагрівання твердий продукт збирають фільтрацією, отримуючи гідрат SNS-595 із вмістом сполуки 4 меншим ніж 0,01%, що означає додаткове щонайменше шестикратне зниження кількості даної забруднюючої речовини.

Експеримент 2: У SNS-595 (~1 г) вводять 1% сполуки 4. ВЕРХ аналіз даного зразка після повторної обробки, тобто обробки NaOH, показує наявність 0,89% сполуки 4 по площі. У отриманому продукті далі коректують значення pH, і твердий продукт виділяють, як описано вище. ВЕРХ аналіз показує вміст 0,06% сполуки 4 по площі, тобто 4~10-кратне зниження вмісту сполуки 4, що узгоджується з результатами першого експерименту, описаного вище. Отриманий продукт потім знову піддають повторній обробці, отримуючи речовину SNS-595 із вмістом такої кількості сполуки 4, яка не може бути виявлена, що означає щонайменше шестикратне зниження кількості даної забруднюючої речовини.

Експерименти по визначенню можливості зміни масштабу даного способу одержання:

Експерименти 3-9 проводять для оцінки можливості зміни масштабу даного способу одержання. Методика для експерименту 8 представлена як типова методика. Результати експериментів 3-9 представлені нижчими і в таблиці 1.

Типова методика повторної обробки в способі одержання великого масштабу (експеримент 8):

До розчину NaOH (0,2 кг) у воді (4,8 кг) додають речовину SNS-595 (1,49 кг), що містить сполуку 4 (~10,24% по масі). До суміші додають EtOH (0,13 кг). Розчин фільтрують, і значення рН фільтрату доводять до 7,3-7,7 повільним додаванням водної оцтової кислоти. Суміш нагрівають до 55-65 °С, охолоджують і фільтрують. Осад на фільтрі промивають водою, EtOH і сушать у вакуумі, отримуючи гідрат SNS-595 (1,36 кг), що містить 0,013% (по масі) сполуки 4. Гідрат (1,36 кг) дегідратують диспергуванням в EtOH (23 кг) при 67-78 °С. Після охолодження суміш фільтрують, осад на фільтрі промивають EtOH і сушать при 65-75 °С у вакуумі, отримуючи речовину SNS-595 (1,0 кг), що містить менше за 0,005% сполуки 4.

Короткі результати експериментів по визначенню можливості збільшення масштабу даного способу одержання:

У експерименті 3: 25 г SNS-595, що містить 0,3% сполуки 4, піддають повторній обробці в умовах омилення, тобто гідроксидом натрію, з подальшим коректуванням значення рН і дегідратацією. ВЕРХ аналіз одержаного SNS-595 показує наявність 0,01% сполуки 4 по площі, що означає ~30-кратне зниження вмісту сполуки 4.

У експерименті 4: 25 г SNS-595, що містить 0,2% сполуки 4, піддають повторній обробці в умовах омилення, тобто гідроксидом натрію, з подальшим коректуванням рН і дегідратацією. ВЕРХ аналіз одержаного SNS-595 показує наявність 0,005% сполуки 4 по площі, що означає ~40-кратне зниження вмісту сполуки 4.

У експерименті 5: 25 г SNS-595, що містить 0,1% сполуки 4, піддають повторній обробці в умовах омилення, тобто гідроксидом натрію, з подальшим коректуванням рН і дегідратацією. ВЕРХ аналіз одержаного SNS-595 показує наявність 0,002% сполуки 4 по площі, що означає ~50-кратне зниження вмісту сполуки 4.

У експерименті 6: 40 г SNS-595, що містить 0,02% сполуки 4, піддають повторній обробці в умовах омилення, тобто гідроксидом натрію, з подальшим коректуванням рН і дегідратацією. ВЕРХ аналіз одержаного SNS-595 показує наявність 0,004% сполуки 4 по площі, що означає ~5-кратне зниження вмісту сполуки 4.

У експерименті 7: 200 г SNS-595, що містить 0,02% сполуки 4, піддають повторній обробці в умовах омилення, тобто гідроксидом натрію, з подальшим коректуванням рН і дегідратацією. ВЕРХ аналіз одержаного SNS-595 показує наявність 0,005% сполуки 4 по площі, що означає ~4-кратне зниження вмісту сполуки 4.

У експерименті 8: 1,49 кг SNS-595, що містить 0,02% сполуки 4, піддають повторній обробці в умовах омилення, тобто гідроксидом натрію, з подальшим коректуванням рН. ВЕРХ аналіз одержаного SNS-595 показує наявність <0,005% сполуки 4 по площі, що означає ~4-кратне зниження вмісту сполуки 4.

У експерименті 9: 1,2 кг SNS-595, що містить 0,02% сполуки 4, піддають повторній обробці в умовах омилення, тобто гідроксидом натрію, з подальшим коректуванням рН і дегідратацією. ВЕРХ аналіз одержаного SNS-595 показує наявність <0,015% сполуки 4 по площі, що означає ~2-кратне зниження вмісту сполуки 4.

Приклад 2: Зниження кількості сполуки 6

Як обговорено вище, присутність сполуки 4 в розчині SNS-595 може супроводжуватися утворенням видимих частинок, які, без теоретичного обґрунтування, включають сполуку 6. Для оцінки впливу зниження вмісту сполуки 4 на утворення сполуки 6 у часі проводять ряд експериментів.

Приготовляють чотири різних зразки розчинів готових лікарських форм з різними рівнями вмісту сполуки 4, як показано в таблиці 2, нижче. У зразку 1 використовують продукт повторної обробки, отриманий в експерименті 6 (описаному в прикладі 1), із вмістом сполуки 4 <0,005%. Коли б не додавалася сполука 4, сполуку 4 спочатку розбавляють в 5 мМ водному розчині NaOH. У кожний із зразків готової лікарської форми додають в сумі 2% водний розчин NaOH для постійності.

Різні зразки готової лікарської форми двічі фільтрують через 0,22-мкм PVDF SteriCup фільтри. Отримані попередньо автоклавовані і відфільтровані зразки аналізують на вміст сполуки 4 через шість днів після одержання і при зберіганні при кімнатній температурі (КТ) із захистом від світла. Результати, представлені на фігурі 1 і в таблиці 2, показують, що кількість сполуки 6 в готовій лікарській формі безпосередньо корелює з рівнем вмісту сполуки 4 в лікарській SNS-595 речовині.

Відфільтровані зразки готової лікарської форми вміщують в скляні пляшечки (Schott glass vials) об'ємом 30 мл і герметично закривають. Заповнення пляшечок і їх герметичне закривання проводять в ламінарному боксі. Пляшечки і герметичні кришки, що використовуються в даному

- дослідженні, промивають відфільтрованою водою і залишають сохнути в ламінарному боксі перед застосуванням. Пляшечки не є апірогенними, і кришки не стерилізують перед застосуванням. Заповнені і герметично закриті пляшечки укупорюють шляхом обтиску кришки, автоклавують і зберігають у вертикальному положенні, захищаючи від світла, при 40 °C/75% відносній вологості (RH). Після зберігання у вказаних умовах протягом 65 днів пляшечки обстежують для визначення наявності видимих частинок і аналізують ВЕРХ на вміст сполуки 6. Аналіз зразків із вмістом сполуки 4 меншим ніж 0,01% (введення 1) показує, що після зберігання протягом 65 днів отримана готова лікарська форма не містить видимих частинок і не містить кількості сполуки 6, що визначається. Експерименти із зразками, що містять  $\geq 0,02\%$  сполуки 4, показують значне утворення сполуки 6 і видимих частинок протягом такого ж періоду часу (зразки 2-4). Кількість сполуки 6 після зберігання протягом 65 днів безпосередньо корелює з вихідною кількістю сполуки 4 в речовині SNS-595.

Таблиця 2

Вплив вмісту сполуки 4 на рівні вмісту сполуки 6

Зразок	Номінальна кількість сполуки 4 в лікарській речовині (% мас./мас.)	Сполука 6 (мкг/пляшечка), через ~6 днів	Сполука 6 (мкг/пляшечка), через 65 днів
1	<0,01	0,0	0,0
2	0,02	0,6	7-9
3	0,04	~2	14-19
4	0,20	~9	16-24

- Приклад 3: Зниження кількості сполук 4 і 5 за допомогою вологого DIPEA
- Експерименти проводять для оцінки впливу води на взаємодію між сполукою 1 і сполукою 2 в присутності DIPEA. Експерименти також проводять для порівняння впливу додавання води на початку і в кінці взаємодії.
- Коли сполуки 1 і сполуки 2 піддають взаємодії при 40-45 °C за відсутності води, аналіз одержаного продукту показує залишковий вміст сполуки 1 в інтервалі від 0,26 % до 0,31 % по площі.
- У другій серії експериментів сполуки 1 і сполуки 2 піддають взаємодії при КТ протягом 12 годин, потім нагрівають до 40-45 °C і витримують при вказаній температурі протягом 3-5 годин. У цих експериментах воду додають на початку взаємодії. Аналіз продукту показує залишковий вміст сполуки 1 в інтервалі від 0,01 % до 0,08 % по площі.
- У третій серії експериментів сполуку 1 і сполуку 2 піддають взаємодії при КТ протягом 12 годин, потім нагрівають до 45 °C і витримують при вказаній температурі протягом 3 годин. У даних експериментах воду додають в кінці взаємодії. Аналіз продукту показує залишкову кількість сполуки 1 в інтервалі від 0,03 % до 0,09 % по площі.
- Результати описаних вище експериментів представлені в таблиці нижче.

Таблиця 3

Вплив води на синтез SNS-595

Rxn умови	Вода (об'єм)	Шкала	Залишкова кількість сполуки 1 (% площ.)*	Пояснення
DIPEA, 40-45 °C	0	50 г	0,26 0,31	Без води
DIPEA, КТ, 12 год., потім нагрівання до 40-45 °C, 3-5 год.	0,5	1 г	0,05	Воду додають на початку
		10 г	0,08	
		50 г	0,08	
		100 г	0,05	
		1 кг	0,01	
DIPEA, КТ протягом 12 годин, потім нагрівання до 40-45 °C і витримування протягом 3 годин	0,5	10 г	0,03	Воду додають після 12 годин при КТ
		10 г	0,05	
		50 г	0,09	
		100 г	0,07	

\*Аналіз при 275 нм

Далі приведена типова методика проведення експериментів, описаних в таблиці 3 вище.

До зависі сполуки 2 (1,55 кг) в ацетонітрилі (ACN; 10 л) додають DIPEA (4 л) і воду (0,5 л). До одержаного розчину додають сполуку 1 (1 кг) і ACN (1 л) і реакційну суміш перемішують протягом приблизно 12 годин при КТ. Після цього реакційну суміш нагрівають до приблизно 45 °С і витримують при вказаній температурі протягом приблизно 2-6 годин. Після охолодження продукт збирають фільтрацією, промивають ACN (4 л) і сушать у вакуумі, отримуючи сполуку 3 (1,1 кг). ВЕРХ аналіз показує, що продукт містить <0,1 % сполуки 1.

Експерименти проводять для визначення впливу залишкового вмісту сполуки 1 на вміст сполуки 4, одержаної в процесі виробництва SNS-595. Дані експерименти показують кореляцію між вмістом сполуки 1 в сполуці 3 і вмістом сполуки 4 в отриманій речовині SNS-595. Експерименти в лабораторному масштабі також показують, що застосування сполуки 3 із вмістом сполуки 1 <0,1 % забезпечує одержання речовини SNS-595 із вмістом сполуки 4 <0,01 %. Результати одержаних експериментів представлені в таблиці 4 і на фігурі 2.

Таблиця 4

Вплив залишкового вмісту сполуки 1 в сполуці 3 на вміст сполуки 4 в SNS-595

Завантаження	Шкала	Сполука 1, % площ.	Сполука 4 (% мас.)
1	0,15 кг	0,50	0,04
2	0,75 кг	0,60	0,05
3	2,1 кг	0,64	0,04
4	5 кг	0,24	0,02
5	10 г	0,08	0,007
6	50 г	0,09	0,008
7	1 кг	0,01	<0,005

Далі приведена типова методика проведення експериментів, описаних в таблиці 4, представлений вищим.

Сполуки 3 (0,9 кг) (із вмістом сполуки 1 <0,1 %) додають до розчину гідроксиду натрію (0,14 кг) у воді (3,3 кг) і EtOH (0,16 л). Суміш перемішують протягом приблизно 12 годин і потім фільтрують для видалення нерозчинних речовин. Значення pH фільтрату доводять до 7,3-7,7 за допомогою водної оцтової кислоти. Одержану суміш нагрівають приблизно до 60 °С і витримують при вказаній температурі протягом 2-4 годин, потім охолоджують і фільтрують. Осад на фільтрі промивають водою, EtOH і сушать у вакуумі. Отриманий гідрат SNS-595 додають до EtOH (20 л) при приблизно 70 °С для одержання зависі і витримують одержану завись при вказаній температурі протягом приблизно 4 годин, потім охолоджують і фільтрують. Осад на фільтрі промивають EtOH і сушать при 55-75 °С у вакуумі, отримуючи речовину SNS-595 (0,66 кг) із вмістом сполуки 4 меншим 0,005 % (таблиця 4, введення 7).

Аналогічним чином проводять експерименти для визначення впливу вмісту залишкової кількості сполуки 1 на вміст сполуки 5 в SNS-595. Дані експерименти показують кореляцію між вмістом сполуки 1 в сполуці 3 і вмістом сполуки 5 в SNS-595. Результати даних експериментів представлені нижче в таблиці 5 і на фігурі 3.

Таблиця 5

Вплив залишкової кількості сполуки 1 на вміст сполуки 5 в SNS-595

Завантаження	Кількість	Сполука 1, % площ.	Сполука 4 (% мас.)
1	0,75 кг	0,60	0,106
2	2,1 кг	0,64	0,077
3	5 кг	0,24	0,028
4	50 г	0,3	0,019
5	50 г	0,2	0,016
6	50 г	0,1	0,011
7	50 г	0,1	0,011
8	1 кг	0,01	<0,01



Приклад 4: Фармацевтична композиція, прийнятна для ін'єкції або внутрішньовенного вливання, і визначення кількості частинок забруднюючих домішок

Ілюстративний приклад прийнятної фармацевтичної композиції SNS-595 включає: 10 мг по суті чистої SNS-595 лікарської речовини на мл водного 4,5 % розчину сорбіту, значення рН якого доводять до 2,5 додаванням метансульфонової кислоти. Один протокол одержання такого розчину включає представлену далі методику одержання 100 мг/10 мл презентації: 100 мг по суті чистої речовини SNS-595 (одержаного відповідно до способів згідно з винаходом) і 450 мг D-сорбіту додають в дистильовану воду; об'єм суміші доводять до 10 мл; і значення рН одержаного розчину доводять до 2,5 за допомогою метансульфонової кислоти.

Отримана композиція SNS-595 буде по суті вільною від видимих частинок і стабільною.

Як вказувалося вище, присутність твердих частинок може визначатися з використанням будь-якого зручного методу. Наприклад, присутність видимих частинок може бути визначена відповідно до методу, описаному в Європейській Фармакопеї 5,0 (Розділ 2.9.20), зміст якої у всій повноті введений в даний опис у вигляді посилання. Зокрема, в даному методі використовується апарат, що має відеосистему, яка включає (1) матову чорну панель прийнятної розміру, закріплену у вертикальному положенні; (2) білу панель прийнятної розміру, що не дає відблисків, закріплену у вертикальному положенні поруч з чорною панеллю; і (3) регульований патрон, оснащений прийнятним затіненим джерелом білого світла і прийнятним розсіювачем світла (наприклад, освітлювальним приладом, що містить дві флуоресцентні трубки потужністю 13 ват, кожна довжиною 525 мм). Інтенсивність освітлення в точці спостереження підтримується в інтервалі від 2000 люкс до 3750 люкс. Липкі лейбли видаляють з контейнера. Зовні контейнер миють і висушують. Контейнер м'яко обертається або інвертується, що гарантує запобігання потрапляння в зразок повітряних пухирців, і вміст контейнера уважно розглядається протягом приблизно 5 секунд перед білою панеллю для виявлення присутності видимих частинок. Після цього вміст контейнера уважно розглядається протягом приблизно 5 секунд перед чорною панеллю для виявлення присутності видимих частинок. Якщо виявляються видимі частинки при розгляді перед будь-якою панеллю, відповідний контейнер відбраковують.

Крім того, може використовуватися тест підрахунку частинок по загасанню світла, описаний в Фармакопеї США (USP-NF, General Chapter 788), вміст якої у всій повноті введений в даний опис у вигляді посилання. Зокрема, в даному методі використовують відповідну апаратуру, в основі якої лежить принцип затінення світла, що дозволяє автоматично визначати розмір частинок і розподіл частинок по розміру. Апарат калібрують з використанням дисперсій сферичних частинок відомих розмірів в інтервалі від 10 мкм до 25 мкм (USP Particle Count Reference Standard). Вказані стандартні частинки диспергують у воді, що не містить частинок. При цьому вживаються заходів для запобігання агрегації частинкам в дисперсії.

Тест проводять в умовах, що обмежують внесення твердих частинок, наприклад, в ламінарній шафі. Скляний посуд і фільтраційне обладнання, що використовуються в даному тесті, ретельно промивають, за винятком мембранних фільтрів, теплим розчином мийного засобу і споліскують водою, взятою в великій кількості, для видалення слідів мийного засобу. Безпосередньо перед застосуванням обладнання промивають водою, вільною від частинок, з вершини до дна із зовнішньої сторони, потім з внутрішньої сторони.

Дотримують обережність для запобігання введенню пухирців повітря в препарат, призначений для тестування, особливо, коли фракції препарату переносять в контейнер, в якому проводиться дослідження. Для перевірки того, що навколишнє середовище підходить для тесту, посуд відповідним чином помитий і вода, яка повинна застосовуватися, не містить твердих частинок, проводять наступний дослід: визначають кількість твердих частинок в 5 зразках що не містять твердих частинок води, кожний об'ємом 5 мл, відповідно до методу, описаного нижче. Якщо кількість частинок розміром 10 мкм або більше перевищує 25 для об'єднаних 25 мл, заходи безпеки, що використовуються для тесту, є недостатніми. Стадії підготовки повторюють доти, доки навколишнє середовище, скляний посуд і вода не будуть прийнятними для тесту.

Вміст зразка змішують, повільно перевертаючи контейнер 20 разів. Якщо треба, герметичну кришку обережно видаляють. Зовнішні поверхні кришки контейнера очищають з використанням струменя води, що не містить твердих частинок, і кришку видаляють, уникаючи будь-якого забруднення вмісту контейнера. Пляшечки газу видаляють, залишаючи зразок в спокійному стані протягом 2 хвилин або обробкою ультразвуком.

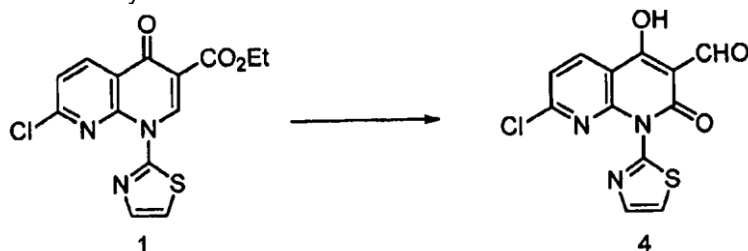
Для композицій для парентерального введення невеликого об'єму, тобто об'ємом меншим ніж 25 мл, вміст 10 або більшої кількості зразків об'єднують для одержання об'єму не меншого

ніж 25 мл; досліджуваний розчин може бути отриманий змішуванням відповідного числа пляшечок, що містяться, і розбавленням до об'єму 25 мл водою, що не містить твердих частинок, або прийнятним розчинником, що не містить твердих частинок, коли вода, що не містить твердих частинок, не підходить для застосування. Композиції об'ємом 25 мл або більше

можуть випробовуватися окремо. Число досліджуваних екземплярів є таким, що дає статистично значущу оцінку. Для композицій для парентерального введення великого об'єму або для композицій для парентерального введення невеликого об'єму, що дорівнює 25 мл або більше, можуть випробовуватися менше ніж 10 зразків виходячи з плану вибіркового контролю.

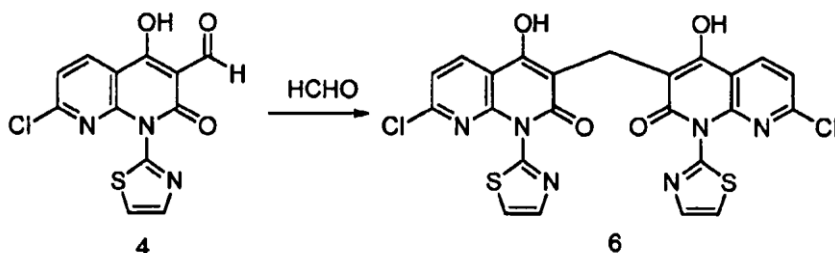
Чотири зразки виділяють з препарату, кожний об'ємом не менше 5 мл, і підраховують кількість частинок діаметром в інтервалі від 10 мкм до 25 мкм. Результат, отриманий для першого зразка, опускають, і обчислюють середню кількість частинок в зразку.

Приклад 5: Синтез сполуки 4



Сполуку 1 (100 г; 1,0 екв.) додають до розчину 25 г LiOH-H<sub>2</sub>O (0,25 екв.) в 625 мл води і 125 мл EtOH. Одержану завесь перемішують при 25-30 °С протягом ночі. Реакційну суміш фільтрують, і осад на фільтрі промивають 500 мл води і 500 мл EtOH. Тверді продукти сушать при 50 °С протягом ночі у вакуумі, отримуючи сполуку 4. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,95 (с, 1H), 8,5 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,95 (д, J=4 Гц, 1H), 7,88 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 1H); <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 193,0, 171,2, 162,0, 155,6, 153,7, 152,0, 140,9, 137,9, 124,4, 119,9, 110,9, 106,4; МС: m/z 310, 308 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 6: Синтез сполуки 6



Сполуку 4 (10 г) додають до 500 мл оцтової кислоти. Одержану завесь перемішують протягом 15 хвилин (мін) при КТ в атмосфері азоту. Одержану дисперсію переносять в тригорлу колбу об'ємом 10 л, що містить 4,5 л 37 % водного розчину формальдегіду. Одержану завесь перемішують при 60-62 °С протягом ночі і охолоджують до 25-30 °С. Після цього реакційну суміш фільтрують, і отриманий білий порошок сушать у вакуумі при 25-30 °С протягом ночі. Твердий продукт знову суспендують в 150 мл оцтової кислоти і перемішують протягом 3 днів при КТ. Одержану завесь потім фільтрують, і твердий продукт сушать у вакуумі протягом ночі, отримуючи сполуку 6. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,38 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,97 (д, J=3,6 Гц, 2H), 7,89 (д, J=3,6 Гц, 2H), 7,46 (д, J=8 Гц, 2H), 3,89 (с, 2H); МС: m/z 571, 573, 575 (M+H)<sup>+</sup>.

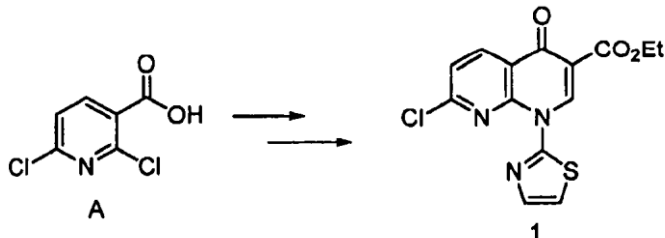
Сполуку 6 аналізують мікроскопією в поляризованому світлі для оцінки її кристалічності і габітусу кристала. Мікроскопія в поляризованому світлі показує, що сполука 6 являє собою кристалічний порошок, оскільки показує сильне подвійне променезаломлення. Коли кристали виділяють з оцтової кислоти, вони за формою являють собою пластини розміром 50-100 мкм.

Приклад 7: Одержання по суті чистої речовини SNS-595 з 2,6-дихлорнікотинової кислоти і N-Вос-3-піроліну

Одержання сполуки 1 з 2,6-дихлорнікотинової кислоти

Розчин карбонілдіімідазолу (CDI) (16,4 кг) в тетрагідрофурані (ТГФ) додають до завесі 2,6-дихлорнікотинової кислоти (сполука А) (16 кг) в ТГФ. Через приблизно 2 години додають етилмалонат кальцію (EtO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>K) (19,4 кг), триетиламін (25,9 кг) і хлорид магнію (11,9 кг) і одержану реакційну суміш перемішують протягом приблизно 24 годин. Реакційну суміш гасять розбавленою HCl і екстрагують етилацетатом. Органічний шар концентрують, промивають сумішшю водних розчинів NaCl і NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар розбавляють метилциклогексаном і

- сушать вакуумною відгонкою. Розчин обробляють триетилортоформіатом (17,1 кг) і оцтовим ангідридом (59 кг) при температурі в інтервалі приблизно від 90 до 110 °С. Після завершення реакції надлишок оцтового ангідриду видаляють відгонкою з метилциклогексаном. Сирий продукт обробляють розчином 2-амінотиазолу (8,2 кг) в ТГФ. Через приблизно 2 години реакційну суміш обробляють карбонатом калію (13,6 кг) і реакційну суміш перемішують протягом приблизно 6 годин. Продукт осаджують додаванням води, збирають фільтрацією, промивають сумішшю ACN-вода, ACN і сушать, отримуючи сполуку 1 (13,1 кг).



- Одержання сполуки 2 з використанням N-Вос-3-піроліну  
трет-Бутиловий ефір (±)-3-бром-4-гідрокси-піролідін-1-карбонової кислоти (2). (Tetrahedron Asymmetry, 412 (2002) 2989-2997)
- N-Вос-3-піролін В (296 г, 1,75 моль) додають до зависі 1,3-дибром-5,5-диметилгідратоїну (270 г, 0,94 моль) в ацетонітрилі (ACN, 1800 мл) і води (296 мл), підтримуючи температуру в реакторі в інтервалі від 0 до 10 °С. Після додавання реакційну суміш нагрівають до КТ і перемішують до завершення реакції (ТШХ або ВЕРХ). Реакцію гасять додаванням 5 % водного розчину тіосульфату натрію (600 мл) і продукт екстрагують дихлорметаном (2×750 мл). Об'єднаний органічний шар промивають водою (300 мл) і насиченим розчином солі (200 мл). Органічний шар сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (75 г) і концентрують при зниженому тиску, отримуючи сполуку В (450 г), яку використовують в наступній стадії без додаткового очищення.
- трет-Бутиловий ефір 6-окса-3-азабікло[3.1.0]гексан-3-карбонової кислоти (сполука D). Водний розчин гідроксиду натрію (NaOH, 1,55 л, 2н.) додають до сполуки С (450 г, 1,69 моль) і реакційну суміш перемішують протягом приблизно 2 годин при приблизно КТ. Продукт екстрагують дихлорметаном (2×1,25 л), об'єднаний органічний шар промивають водою (2×750 мл) до нейтральної рН і потім сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Упарювання при зниженому тиску приводить до одержання епоксиду D (291,0 г).
- трет-Бутиловий ефір (±)-3-гідрокси-4-метиламіно-піролідін-1-карбонової кислоти (сполука E). Водний розчин метиламіну (40 % розчин, 812 мл, 3,8 моль) додають до епоксиду D (140 г, 0,65 моль) при КТ і реакційну суміш перемішують до завершення реакції. Надлишок метиламіну видаляють відгонкою при зниженому тиску. До одержаного залишку додають діізопропіловий ефір (800 мл) і суміш перемішують протягом приблизно 30 хвилин. Твердий продукт збирають фільтрацією, промивають діізопропіловим ефіром (200 мл) і потім сушать, отримуючи сполуку E (135 г).
- трет-Бутиловий ефір (±)-3-гідрокси-4-метиламіно-піролідін-1-карбонової кислоти (сполука E) із сполуки С.
- Бромгідрин (сполука С, 10 г) обробляють 40 % водним метиламіном (50 мл) і бікарбонатом натрію (3,1 г) при КТ, отримуючи сполуку E (8,5 г).
- Розділення трет-бутилового ефіру (±)-3-гідрокси-4-метиламіно-піролідін-1-карбонової кислоти з використанням L-(-)-яблучної кислоти. Амінспирт (сполука E) (100 г, 0,46 моль) розчиняють в суміші ацетону (600 мл) і води (13 мл) при КТ. Реакційну суміш нагрівають до приблизно 40 °С і до суміші додають L-(-)-яблучну кислоту (62 г, 0,48 моль). Суміш нагрівають до температури приблизно від 50 до 55 °С для одержання прозорого розчину, потім обережно охолоджують до КТ і далі до температури в інтервалі від 5 до 10 °С. Кристали, що утворюються, збирають фільтрацією, промивають ацетоном (2×70 мл) і сушать при зниженому тиску, отримуючи малатну сіль F (60 г, 37 %) з співвідношенням S і R енантіомерів, згідно з хіральною ВЕРХ, що дорівнює S:R=100:0.
- Невеликий зразок аналізують на енантіомерну чистоту за допомогою перетворення в сполуку G з аналізом одержаної сполуки G хіральною ВЕРХ (Chiracel OD-H SC\522; рухома фаза: гексан:IPA 95:5; 1 мл/хв). Час втримання для S-енантіомера становить 7,725 хв.
- Розділення трет-бутилового ефіру (±)-3-гідрокси-4-метиламіно-піролідін-1-карбонової кислоти з використанням (L)-(-)-піроглютамінової кислоти. Розділення сполуки E (10 г) за допомогою (L)-(-)-піроглютамінової кислоти (3,58 г) в ацетоні (120 мл) і воді (4 мл) приводить до одержання піроглютаматної солі (5,7 г). Кристалізація з суміші ацетон-вода приводить до одержання 4,2 г піроглютаматної солі з співвідношенням діастереомерів, що дорівнює 94:6.

Додаткова перекристалізація з суміші ацетон-вода приводить до одержання діастереомерно чистої піроглутаматної солі (2,3 г, >99 % de).

Одержання трет-бутилового ефіру 3-(трет-бутоксикарбонилметиламіно)-4-гідрокси-піролідин-1-карбонової кислоти (сполука G) з солі L-(-)-яблучної кислоти (сполука F).

5 До суміші сполуки F (57 г, 0,16 моль) в метанолі (MeOH, 220 мл) при КТ додають  $K_2CO_3$  (68,0 г, 0,49 моль). До реакційної суміші по краплях протягом приблизно 1 години додають Вос-ангідрид (40 г, 0,18 моль) і реакційну суміш перемішують до завершення реакції (приблизно протягом 2 годин). Метанол відганяють при зниженому тиску при температурі приблизно від 55 до 60 °C, до залишку додають воду (150 мл) і продукт екстрагують метил-трет-бутиловим ефіром (MTBE, 2×150 мл). Об'єднаний органічний шар промивають водою (200 мл) і насиченим розчином солі (100 мл) і потім сушать над безводним  $Na_2SO_4$ . Суміш концентрують при зниженому тиску, отримуючи сполуку G у вигляді твердої білої речовини (52 г).

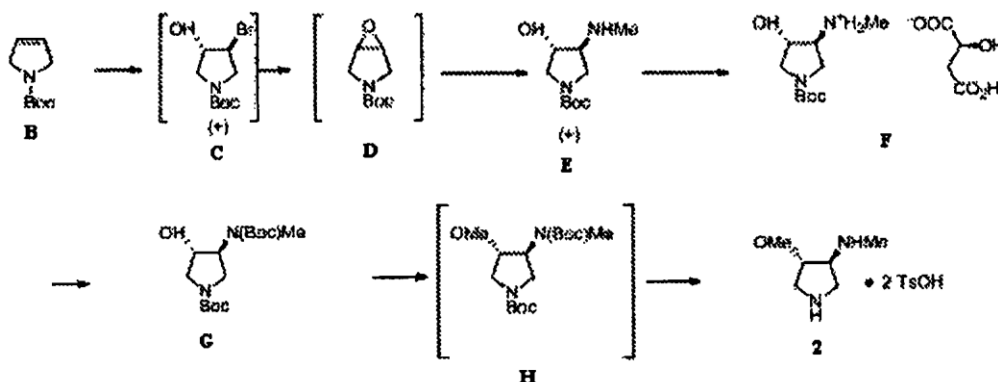
трет-Бутиловий ефір 3-(трет-бутоксикарбонилметиламіно)-4-метокси-піролідин-1-карбонової кислоти (сполука H).

15 Суспензію сполуки G (52 г, 0,16 моль) в ТГФ (150 мл) перемішують при КТ протягом приблизно 30 хвилин і охолоджують до температури в інтервалі від -10 до -15 °C. К реакційної суміші повільно додають розчин гексаметилдисиліламіду калію (KHMDS, 40 % розчин в ТГФ, 144 мл, 0,256 моль), підтримуючи температуру в інтервалі від -5 до -15 °C. Через 15 хвилин до реакційної суміші по краплях додають диметилсульфат (18,7 мл, 1,20 моль), підтримуючи температуру в інтервалі від -10 до 0 °C, і одержану реакційну суміш перемішують при вказаній температурі протягом приблизно 30 хвилин. Реакційну суміш гасять додаванням води (100 мл) з подальшим додаванням оцтової кислоти (50 мл). Продукт екстрагують метил-трет-бутиловим ефіром (2×150 мл). Об'єднаний органічний шар промивають водою (100 мл), насиченим розчином солі (50 мл) і сушать над безводним  $Na_2SO_4$ . Упарювання при зниженому тиску приводить до одержання сполуки H у вигляді масла (54 г).

20 (+)-(4 Метокси-піролідин-3-мул)метиламінамін (сполука 2), отриманий з використанням толуол-4-сульфонової кислоти (2:1). До розчину сполуки H (54,0 г, 0,163 моль) в ТГФ (180 мл) і MeOH (90 мл) додають моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (84 г, 0,442 моль), реакційну суміш нагрівають до 55-60 °C і витримують при вказаній температурі протягом приблизно 5 годин, після чого видалення захисту проходить повністю. Суміш охолоджують до приблизно 40-45 °C і до суміші додають 0,2 г затравкових кристалів сполуки 2, що відразу приводить до кристалізації реакційної суміші. Температуру зависі підтримують на рівні 40-45 °C протягом приблизно 30 хвилин і потім поступово охолоджують до 0-5 °C. Суміш перемішують протягом 2 годин при 0-5 °C, твердий продукт збирають фільтрацією, промивають ТГФ (2×50 мл) і сушать, отримуючи тозилатну сіль сполуки 2 у вигляді твердої білої речовини (66 г) з ВЕРХ чистотою = 98,9 %.

Умови ВЕРХ: колонка: Chiralcel AD - H, SCV523; рухома фаза: гептан:IPA (0,5 % ТФУК)=85:15; швидкість закінчення: 1,0 мл/хв. і час прогону: 20 хвилин.

40 Час втримання сполуки 2 становить 12,66 хвилин. Надлишок енантіомера даного продукту складає більше 99 % ee.



Одержання по суті чистої речовини SNS-595 за допомогою повторної обробки.

До зависі сполуки 2 (8,0 кг) в ACN при приблизно 5 °C додають DIPEA (8,7 кг). Через приблизно 15 хвилин в реакційну суміш додають сполуки 1 (5,0 кг). Реакційну суміш нагрівають до приблизно 45 °C і витримують при вказаній температурі протягом приблизно 3 годин, потім

охолоджують і продукт збирають фільтрацією. Осад на фільтрі промивають ACN і сушать, отримуючи сполуку 3.

До розчину NaOH (0,8 кг) у воді (19,5 кг) додають сполуку 3 (5,5 кг) і EtOH (0,5 кг). Реакційну суміш фільтрують і фільтрат підкисляють до pH 7,3-7,7 додаванням оцтової кислоти. Після цього суміш нагрівають до приблизно 55-65 °C і витримують при вказаній температурі протягом приблизно 2 годин. Суміш охолоджують до температури навколишнього середовища, фільтрують, промивають водою і потім EtOH. Осад на фільтрі сушать у вакуумі. Сирий продукт суспендують в EtOH при температурі приблизно 80 °C. Після охолодження суспензії продукт збирають фільтрацією, промивають EtOH і сушать, отримуючи суміш SNS-595.

Далі, до розчину NaOH (0,2 кг) у воді (4,8 кг) додають суміш SNS-595, одержану вище (1,49 кг), і EtOH (0,13 кг). Реакційну суміш фільтрують, і фільтрат підкисляють до pH 7,3-7,7 додаванням водної оцтової кислоти (отриманої з 0,9 кг оцтової кислоти і 2,9 кг води). Суміш нагрівають до температури приблизно 55-65 °C і витримують при вказаній температурі протягом приблизно 2 годин. Реакційну суміш охолоджують до температури навколишнього середовища, фільтрують, осад на фільтрі промивають водою і потім EtOH. Осад на фільтрі сушать у вакуумі. Сирий продукт диспергують в EtOH при температурі приблизно 80 °C. Після охолодження суміші продукт збирають фільтрацією, промивають EtOH і сушать, отримуючи по суті чисту речовину SNS-595.

Одержання по суті чистої речовини SNS-595 з використанням вологого N, N-діізопропілетиламіну.

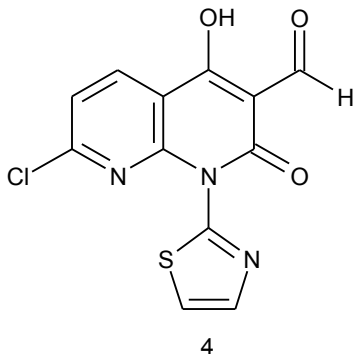
До зависі сполуки 2 (1,55 кг) в ацетонітрилі (ACN; 10 л) додають діізопропілетиламін (DIPEA; 4 л) і воду (0,5 л). До розчину додають сполуку 1 (1 кг) і ацетонітрил (1 л) і реакційну суміш перемішують протягом приблизно 12 годин при КТ. Реакційну суміш нагрівають до приблизно 45 °C і витримують при вказаній температурі протягом приблизно 2-6 годин. Після цього суміш охолоджують, продукт збирають фільтрацією, промивають ACN (4 л) і сушать у вакуумі, отримуючи сполуку 3 (1,1 кг). ВЕРХ аналіз показує, що продукт містить <0,1 % сполуки 1.

До розчину NaOH (0,135 кг) у воді (3,3 л) додають по суті чисту сполуку 3 (0,9 кг) і EtOH. Після завершення гідролізу реакційну суміш фільтрують, і фільтрат підкислюють до pH 7,3-7,7 додаванням водної оцтової кислоти. Суміш після цього нагрівають до приблизно 55-65 °C і витримують при вказаній температурі протягом приблизно 2 годин. Реакційну суміш охолоджують до температури навколишнього середовища, потім фільтрують і осад на фільтрі промивають послідовно водою і EtOH, потім сушать у вакуумі. Сирий продукт диспергують в EtOH при приблизно 80 °C. Суміш охолоджують, продукт збирають фільтрацією, промивають EtOH і сушать, отримуючи по суті чисту речовину SNS-595 (0,66 кг).

Мається на увазі, що варіанти здійснення заявленого об'єкта винаходу, описані вище, є просто типовими прикладами, і фахівець в даній галузі техніки зрозуміє або буде здатний встановити із застосуванням не більше ніж простого експериментування ряд еквівалентів специфічних сполук, матеріалів і методик. Вважається, що всі такі еквіваленти охоплені галуззю заявленого предмета винаходу і прикладеною формулою винаходу.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Субстанція (+)-1,4-дигідро-7-[(3S,4S)-3-метокси-4-(метиламіно)-1-піролідиніл]-4-оксо-1-(2-тіазоліл)-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти, що включає (+)-1,4-дигідро-7-[(3S,4S)-3-метокси-4-(метиламіно)-1-піролідиніл]-4-оксо-1-(2-тіазоліл)-1,8-нафтиридин-3-карбонову кислоту або її сіль, або її сольват і до 0,02 % сполуки 4



в розрахунку на загальну масу субстанції (+)-1,4-дигідро-7-[(3S,4S)-3-метокси-4-(метиламіно)-1-піролідиніл]-4-оксо-1-(2-тіазоліл)-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти,

де субстанція (+)-1,4-дигідро-7-[(3S,4S)-3-метокси-4-(метиламіно)-1-піролідиніл]-4-оксо-1-(2-тіазоліл)-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти включає менше 1,0 % будь-якого іншого індивідуального компонента в розрахунку на загальну масу субстанції (+)-1,4-дигідро-7-[(3S,4S)-3-метокси-4-(метиламіно)-1-піролідиніл]-4-оксо-1-(2-тіазоліл)-1,8-нафтиридин-3-карбонової

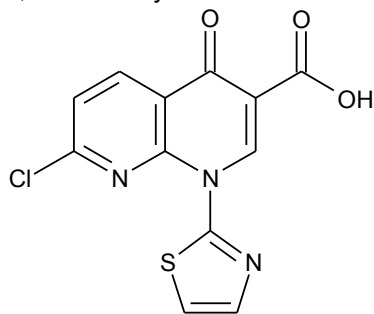
5

кислоти.  
2. Композиція, яка містить ефективну кількість субстанції (+)-1,4-дигідро-7-[(3S,4S)-3-метокси-4-(метиламіно)-1-піролідиніл]-4-оксо-1-(2-тіазоліл)-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти за п. 1.

3. Композиція за п. 2, де субстанція (+)-1,4-дигідро-7-[(3S,4S)-3-метокси-4-(метиламіно)-1-піролідиніл]-4-оксо-1-(2-тіазоліл)-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти додатково містить до

10

0,02 % сполуки 5



5

в розрахунку на загальну масу субстанції (+)-1,4-дигідро-7-[(3S,4S)-3-метокси-4-(метиламіно)-1-піролідиніл]-4-оксо-1-(2-тіазоліл)-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти.

15

4. Композиція за п. 3, де субстанція (+)-1,4-дигідро-7-[(3S,4S)-3-метокси-4-(метиламіно)-1-піролідиніл]-4-оксо-1-(2-тіазоліл)-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти містить до 0,03 % сполуки 4 і сполуки 5, взятих разом, в розрахунку на загальну масу субстанції (+)-1,4-дигідро-7-[(3S,4S)-3-метокси-4-(метиламіно)-1-піролідиніл]-4-оксо-1-(2-тіазоліл)-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти.

20

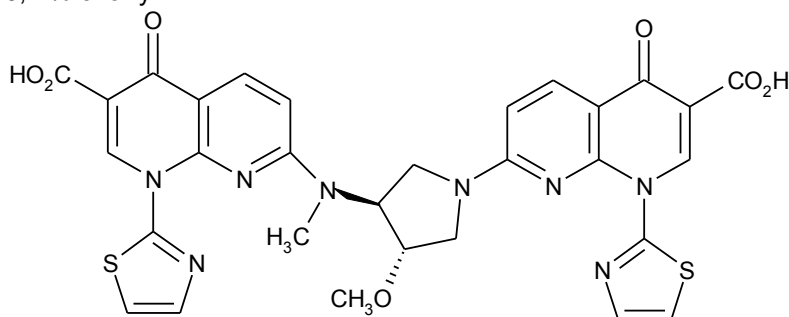
5. Композиція за п. 2, де субстанція (+)-1,4-дигідро-7-[(3S,4S)-3-метокси-4-(метиламіно)-1-піролідиніл]-4-оксо-1-(2-тіазоліл)-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти містить до 0,01 % сполуки 4 в розрахунку на загальну масу субстанції (+)-1,4-дигідро-7-[(3S,4S)-3-метокси-4-(метиламіно)-1-піролідиніл]-4-оксо-1-(2-тіазоліл)-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти.

6. Композиція за п. 2, яка знаходиться у водному розчині.

25

7. Композиція за п. 6, яка додатково містить метансульфонову кислоту в кількості, необхідній для створення в розчині pH 2,5.

8. Композиція за п. 2, де субстанція (+)-1,4-дигідро-7-[(3S,4S)-3-метокси-4-(метиламіно)-1-піролідиніл]-4-оксо-1-(2-тіазоліл)-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти додатково містить до 0,1 % сполуки 7

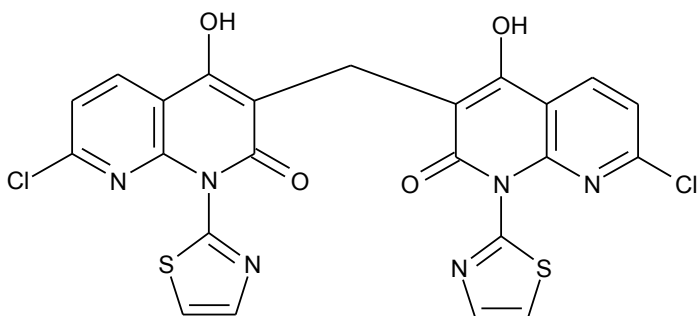


7

30

в розрахунку на загальну масу субстанції (+)-1,4-дигідро-7-[(3S,4S)-3-метокси-4-(метиламіно)-1-піролідиніл]-4-оксо-1-(2-тіазоліл)-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти.

9. Композиція за п. 2, яка являє собою водний розчин, де субстанція (+)-1,4-дигідро-7-[(3S,4S)-3-метокси-4-(метиламіно)-1-піролідиніл]-4-оксо-1-(2-тіазоліл)-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти додатково містить до 0,02 % сполуки 6



6

в розрахунку на загальну масу субстанції (+)-1,4-дигідро-7-[(3S,4S)-3-метокси-4-(метиламіно)-1-піролідиніл]-4-оксо-1-(2-тіазоліл)-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти.

10. Композиція за п. 9, де субстанція (+)-1,4-дигідро-7-[(3S,4S)-3-метокси-4-(метиламіно)-1-піролідиніл]-4-оксо-1-(2-тіазоліл)-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти додатково містить до 0,01 % сполуки 6 в розрахунку на загальну масу субстанції (+)-1,4-дигідро-7-[(3S,4S)-3-метокси-4-(метиламіно)-1-піролідиніл]-4-оксо-1-(2-тіазоліл)-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти.

11. Композиція за п. 9, вільна від субвидимих і видимих частинок щонайменше протягом місяця з моменту одержання.

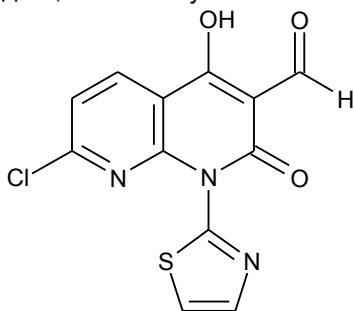
12. Композиція за п. 2, яка містить (+)-1,4-дигідро-7-[(3S,4S)-3-метокси-4-(метиламіно)-1-піролідиніл]-4-оксо-1-(2-тіазоліл)-1,8-нафтиридин-3-карбонову кислоту у вигляді гідрату.

13. Композиція за п. 2, яка являє собою водний розчин, де близько 100 мг субстанції (+)-1,4-дигідро-7-[(3S,4S)-3-метокси-4-(метиламіно)-1-піролідиніл]-4-оксо-1-(2-тіазоліл)-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти або її солі, або її сольвату присутньо на кожні 10 мл композиції, і де композиція стабільна протягом 3 місяців після одержання, переважно де композиція містить не більше 1000 частинок розміром, який більше або дорівнює 10 мкм на кожні 10 мл композиції.

14. Композиція за п. 2, яка являє собою водний розчин, де водний розчин містить 100 мг субстанції (+)-1,4-дигідро-7-[(3S,4S)-3-метокси-4-(метиламіно)-1-піролідиніл]-4-оксо-1-(2-тіазоліл)-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти або її солі, або її сольвату, 450 мг D-сорбіту,

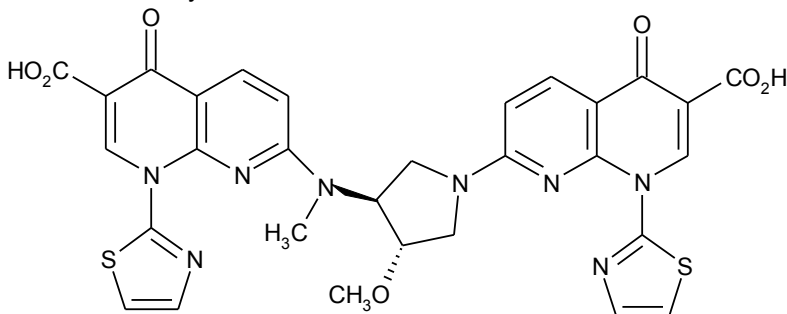
води і метансульфонової кислоти в кількості, достатній для досягнення pH водного розчину 2,5.

15. Композиція за п. 2, яка містить (+)-1,4-дигідро-7-[(3S,4S)-3-метокси-4-(метиламіно)-1-піролідиніл]-4-оксо-1-(2-тіазоліл)-1,8-нафтиридин-3-карбонову кислоту або її сіль, або її сольват, до 0,02 % сполуки 4



4

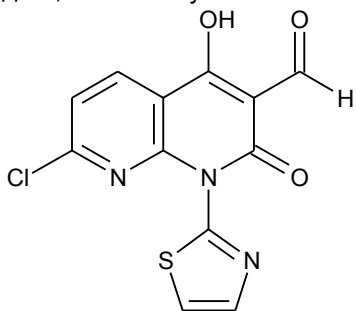
- і до 0,1 % сполуки 7



7

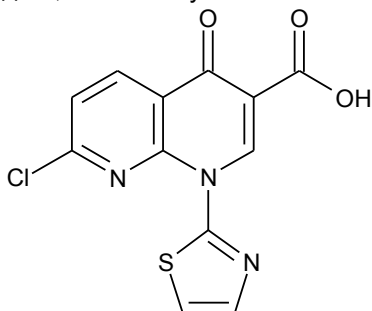
в розрахунку на загальну масу композиції.

16. Композиція за п. 2, яка містить (+)-1,4-дигідро-7-[(3S,4S)-3-метокси-4-(метиламіно)-1-піролідиніл]-4-оксо-1-(2-тіазоліл)-1,8-нафтиридин-3-карбонову кислоту або її сіль, або її сольват, до 0,02 % сполуки 4



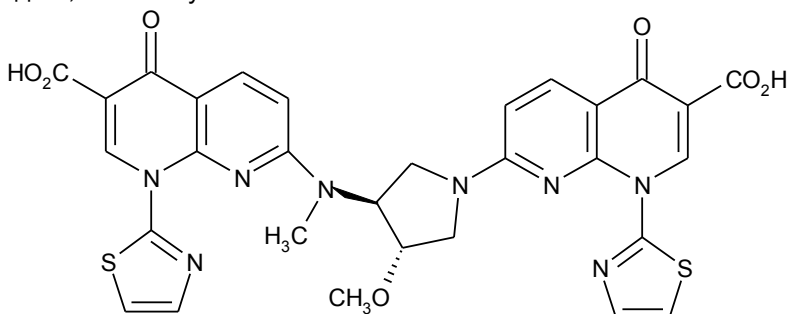
4

5 до 0,02 % сполуки 5



5

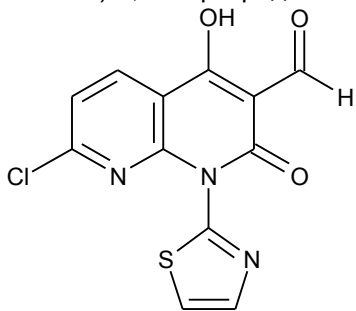
і до 0,1 % сполуки 7



7

10 в розрахунку на загальну масу композиції.

17. Композиція за п. 2, яка являє собою водний розчин, де субстанція (+)-1,4-дигідро-7-[(3S,4S)-3-метокси-4-(метиламіно)-1-піролідиніл]-4-оксо-1-(2-тіазоліл)-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти містить (+)-1,4-дигідро-7-[(3S,4S)-3-метокси-4-(метиламіно)-1-піролідиніл]-4-оксо-1-(2-тіазоліл)-1,8-нафтиридин-3-карбонову кислоту або її сіль, або її сольват, до 0,02 % сполуки 4

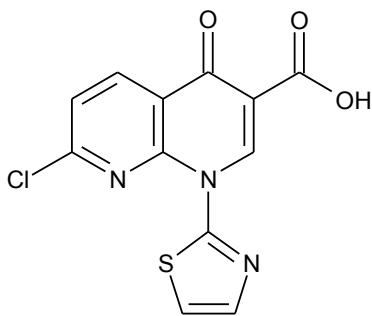


4

15

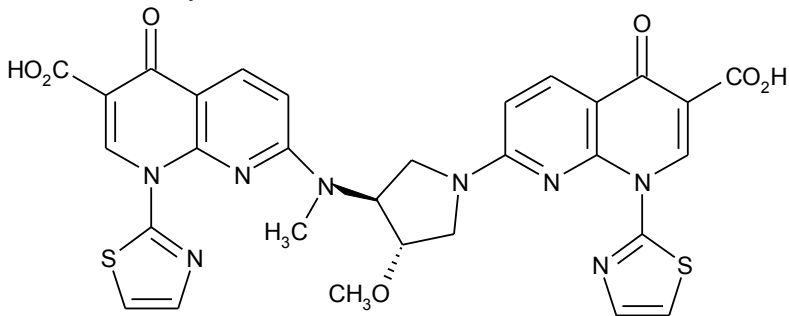
до 0,02 % сполуки 5





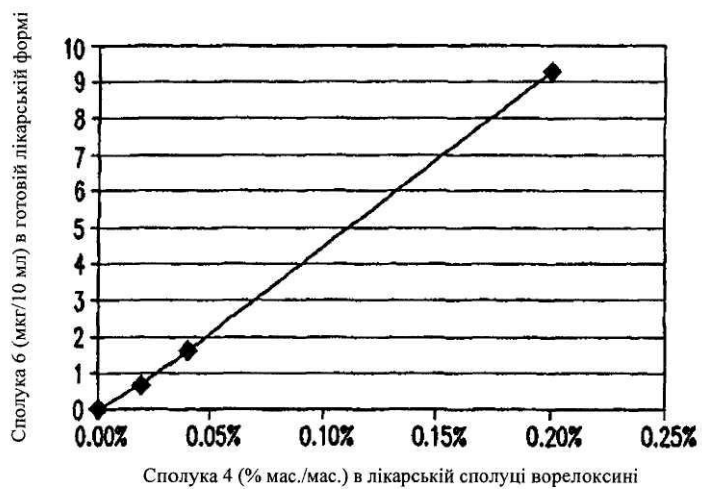
5

і до 0,1 % сполуки 7

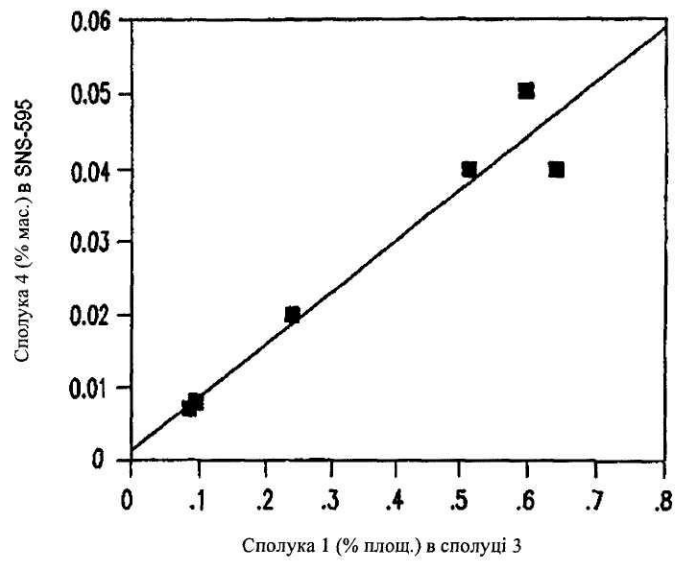


7

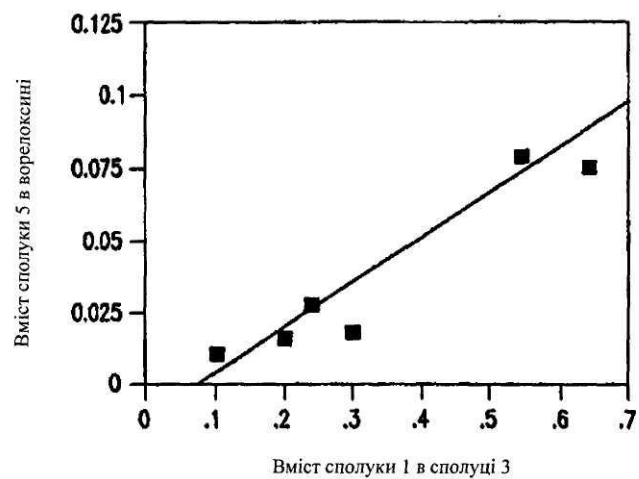
5 в розрахунку на загальну масу субстанції (+)-1,4-дигідро-7-[(3S,4S)-3-метокси-4-(метиламіно)-1-піролідиніл]-4-оксо-1-(2-тіазоліл)-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти.



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3

---

Комп'ютерна верстка М. Мацело

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601