

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 031861

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.03.29

(21) Номер заявки
201691006

(22) Дата подачи заявки
2014.10.10

(51) Int. Cl. *A61K 31/675* (2006.01)
C07F 9/09 (2006.01)

(54) МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ГЕКСАДЕЦИЛОКСИПРОПИЛОВЫХ СЛОЖНЫХ
ЭФИРОВ ФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ И СПОСОБЫ ИХ СИНТЕЗА

(31) 61/904,857

(32) 2013.11.15

(33) US

(43) 2017.02.28

(86) PCT/US2014/060185

(87) WO 2015/073148 2015.05.21

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЧИМЕРИКС ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Уэр Рой Уэнделл, Дауни Аарон Ли
(US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A1-20120058976
US-A1-20090156545
US-A1-20100292470
US-A1-20110009368
US-A1-20060172974
US-B2-7612072
US-A1-20080167477
US-A1-20070021430
US-A1-20020022659
US-A1-20090137613
US-A1-20090286981
US-A1-20110319422

(57) Изобретение описывает способы синтеза фосфонатных сложных эфиров. Способы в соответствии с изобретением обеспечивают возможность крупномасштабного получения фосфонатных сложных эфиров, имеющих высокую чистоту и высокую стабильность. Также описаны морфологические формы фосфонатных сложных эфиров.

031861

B1

031861

B1

Родственные заявки

Данная заявка испрашивает приоритет и преимущество предварительной заявки США № 61/904857, поданной на рассмотрение 15 ноября 2013 г., полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

Область техники

Изобретение относится к твердым кристаллическим формам сложного $[(S)-2-(4-амино-2-оксо-1(2H)-пиримидинил)-1-(гидроксиметил)этокси]метил]моно[3-(гексадецилокси)пропилового]эфира$ фосфоновой кислоты и к относящимся к ним композициям и способам. Способы, представленные в настоящем описании, обеспечивают синтез морфологических форм соединения 1 с высокой степенью чистоты, высоким выходом и высокой стабильностью, а также его кристаллов.

Уровень техники

При разработке фармацевтического лекарства существует потребность в воспроизводимых способах производства для получения фармацевтически активных ингредиентов в химически и морфологически чистой форме. Получение фармацевтически активного ингредиента в гомогенном твердом состоянии является неременным условием для соблюдения требований промышленного производства готовых дозированных лекарственных форм. Твердые формы одного и того же активного ингредиента, имеющие разную морфологию, могут проявлять существенные различия в скорости растворения, биологической доступности и химической стабильности. С точки зрения промышленной химической и фармацевтической технологии, таким образом, имеет значение то, что различные твердые формы активного ингредиента могут обладать существенно различными свойствами относительно технологических операций, например, относительно скорости фильтрации или сушки, растворимости, поведения во время таблетирования. Свойства, упомянутые в данном случае, оказывают непосредственное влияние на эффективность, экономичность, воспроизводимость и сложность производственного процесса и могут привести к морфологически гомогенному продукту.

Принято считать, что кристаллические формы фармацевтически активных ингредиентов обладают улучшенной химической стабильностью по сравнению с аморфной формой. Из-за различных процессов разложения во время производства и срока годности готовой дозированной лекарственной формы эта разница в стабильности имеет общее значение. Таким образом, производители лекарственных средств предпочитают использовать кристаллические формы активных ингредиентов во время фармацевтической разработки.

Полиморфизм фармацевтически активного ингредиента может быть использован несколькими способами. Например, использование кристаллической формы, имеющей подходящую стабильность и подходящий состав примесей (чистоту) для производства готовой дозированной лекарственной формы, имеет первостепенное значение. Важно также, чтобы кристаллический активный ингредиент имел соответствующие свойства для манипуляций при крупномасштабном производстве и для фармацевтической технологии в промышленном масштабе. Тем не менее, различные свойства полиморфов, например, скорость растворения, размер частиц и т.д., также могут быть использованы при разработке различных готовых дозированных лекарственных форм. Полиморф, имеющий более низкую скорость растворения, может внести свой вклад в свойства лекарственной формы с замедленным высвобождением, в то время как специалист в данной области техники может оценить форму, имеющую более высокую растворимость или более высокую скорость растворения при составлении дозированной лекарственной формы с мгновенным высвобождением. Более того, в данной области техники не является обычным получение конкретного полиморфа. Настоящее изобретение направлено на создание уникальных полиморфов соединения 1 с желаемыми признаками.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение, в частности, предлагает способ производства в промышленных масштабах твердых форм (например, кристаллических форм) сложного $[(S)-2-(4-амино-2-оксо-1(2H)-пиримидинил)-1-(гидроксиметил)этокси]метил]моно[3-(гексадецилокси)пропилового]эфира$ фосфоновой кислоты (соединение 1). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предлагает способы синтеза соединения для получения его с высокой чистотой и с высоким выходом. В некоторых вариантах осуществления кристаллические формы соединения 1, синтезированные способом по настоящему изобретению, являются стабильными по сравнению с аморфной формой.

Цель настоящего изобретения состоит в разработке нового способа получения твердых форм (например, кристаллических форм) сложного $[(S)-2-(4-амино-2-оксо-1(2H)-пиримидинил)-1-(гидроксиметил)этокси]метил]моно[3-(гексадецилокси)пропилового]эфира$ фосфоновой кислоты ("соединение 1") с хорошим выходом, в больших количествах и с желаемой чистотой. В настоящем изобретении предложены новые твердые формы (например, кристаллические формы) сложного $[(S)-2-(4-амино-2-оксо-1(2H)-пиримидинил)-1-(гидроксиметил)этокси]метил]моно[3-(гексадецилокси)пропилового]эфира$ фосфоновой кислоты ("соединение 1").

Один вариант осуществления относится к полиморфу или морфологической форме II (в данном описании понятия "полиморф" или "морфологическая форма" используют взаимозаменяемо). В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая морфологическую форму II по настоящему изобретению,

бретению, по существу, не содержит примесей, то есть, в образце формы II отсутствует значительное количество примесей. В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая морфологическую форму II, по существу, не содержит аморфное соединение I. Варианты осуществления настоящего изобретения также гарантируют, что форма II, по существу, не содержит гидратной формы. В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая форму II, является безводной.

В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая морфологическую форму II по настоящему изобретению, имеет растворимость меньше чем приблизительно 3 мг/мл в смеси метанол:вода при соотношении 1:1 при комнатной температуре и имеет растворимость меньше чем приблизительно 14 мг/мл при температуре приблизительно 63°C. Композиция, содержащая морфологическую форму II по настоящему изобретению, может иметь рентгеновскую дифрактограмму, включающую четко выраженные пики приблизительно при 2,81 и 5,63 в градусах 2 θ .

В одном варианте осуществления композиция, содержащая морфологическую форму II соединения в соответствии с настоящим вариантом осуществления, характеризуется рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограммам, представленным на фиг. 1, 7, 13, 14, 20, 21 или 25, индексированием, по существу, аналогичным индексированию, представленному на фиг. 2, и/или имеет термограмму ДСК, по существу, аналогичную термограммам, представленным на фиг. 4, 15, 16 или 22-24.

Один вариант осуществления настоящего изобретения предлагает морфологическую форму II соединения, имеющего формулу II или III, характеризующуюся рентгеновской дифрактограммой с двумя или более (например, тремя или более, четырьмя или более, пятью или более, шестью или более, семью или более, восемью или более, девятью или более, или десятью или более) пиками, выраженными в градусах 2 θ ($\pm 0,2$), выбранными из 2,81, 5,63, 11,30, 12,05, 13,22, 13,45, 13,81, 14,32, 14,92, 15,64, 16,25, 16,41, 17,00, 17,67, 17,87, 18,15, 18,35, 18,50, 19,00, 19,57, 19,85, 20,22, 20,96, 21,06, 21,89, 22,76, 23,70, 23,95, 24,32, 24,70, 25,54, 26,12, 26,52, 26,81, 27,07, 27,48, 27,71, 29,11, 29,36 и 29,61, или имеющую рентгеновскую дифрактограмму, по существу, аналогичную дифрактограммам, представленным на фиг. 1, 7, 13, 14, 20, 21 или 25. В одном варианте осуществления композиция, содержащая морфологическую форму II, имеет индексирование, по существу, аналогичное индексированию, представленному на фиг. 2, и/или имеет термограмму ДСК, по существу, аналогичную термограммам, представленным на фиг. 4, 15, 16 или 22-24. В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая морфологическую форму II, характеризуется спектром ^1H ЯМР, по существу, аналогичным спектру, представленному на фиг. 6.

Настоящее изобретение предлагает морфологическую форму II соединения формулы II или III (или его фармацевтически приемлемой соли), характеризующуюся рентгеновской дифрактограммой с двумя или более (например, тремя или более, четырьмя или более, пятью или более, шестью или более, семью или более, восемью или более, девятью или более, или десятью или более) пиками, выраженными в градусах 2 θ ($\pm 0,2$), выбранными из 2,81, 5,63, 11,30, 12,05, 13,22, 13,45, 13,81, 14,32, 14,92, 15,64, 16,25, 16,41, 17,00, 17,67, 17,87, 18,15, 18,35, 18,50, 19,00, 19,57, 19,85, 20,22, 20,96, 21,06, 21,89, 22,76, 23,70, 23,95, 24,32, 24,70, 25,54, 26,12, 26,52, 26,81, 27,07, 27,48, 27,71, 29,11, 29,36 и 29,61, или имеющую рентгеновскую дифрактограмму, по существу, аналогичную дифрактограммам, представленным на фиг. 1, 7, 13, 14, 20, 21 или 25, и/или характеризующуюся спектром ^1H ЯМР, по существу, аналогичным спектру, представленному на фиг. 6, вводимую в дозе приблизительно 100 мг два раза в неделю или в дозе приблизительно 200 мг один раз в неделю. В одном варианте осуществления композицию, содержащую морфологическую форму II, имеющую индексирование, по существу, аналогичное индексированию, представленному на фиг. 2, и/или термограмму ДСК, по существу, аналогичную термограммам, представленным на фиг. 4, 15, 16 или 22-24, вводят в дозе приблизительно 100 мг два раза в неделю или в дозе приблизительно 200 мг один раз в неделю.

Настоящее изобретение предлагает морфологическую форму II соединения формулы II или III (или его фармацевтически приемлемой соли), характеризующуюся рентгеновской дифрактограммой с двумя или более (например, тремя или более, четырьмя или более, пятью или более, шестью или более, семью или более, восемью или более, девятью или более или десятью или более) пиками, выраженными в градусах 2 θ ($\pm 0,2$), выбранными из 2,81, 5,63, 11,30, 12,05, 13,22, 13,45, 13,81, 14,32, 14,92, 15,64, 16,25, 16,41, 17,00, 17,67, 17,87, 18,15, 18,35, 18,50, 19,00, 19,57, 19,85, 20,22, 20,96, 21,06, 21,89, 22,76, 23,70, 23,95, 24,32, 24,70, 25,54, 26,12, 26,52, 26,81, 27,07, 27,48, 27,71, 29,11, 29,36 и 29,61, или имеющую рентгеновскую дифрактограмму, по существу, аналогичную дифрактограммам, представленным на фиг. 1, фиг. 7, 13, 14, 20, 21 или 25, и/или характеризующуюся спектром ^1H ЯМР, по существу, аналогичным спектру, представленному на фиг. 6, вводимую в дозе приблизительно 1-4 мг/кг (например, приблизительно 1,0-1,1 мг/кг, приблизительно 1,1-1,2 мг/кг, приблизительно 1,2-1,3 мг/кг, приблизительно 1,3-1,4 мг/кг, приблизительно 1,4-1,5 мг/кг, приблизительно 1,5-1,6 мг/кг, приблизительно 1,6-1,7 мг/кг, приблизительно 1,7-1,8 мг/кг, приблизительно 1,8-1,9 мг/кг, приблизительно 1,9-2,0 мг/кг, приблизительно 2,0-2,1 мг/кг, приблизительно 2,1-2,2 мг/кг, приблизительно 2,2-2,3 мг/кг, приблизительно 2,3-2,4 мг/кг, приблизительно 2,4-2,5 мг/кг, приблизительно 2,5-2,6 мг/кг, приблизительно 2,6-2,7 мг/кг, приблизительно 2,7-2,8 мг/кг, приблизительно 2,8-2,9 мг/кг, приблизительно 2,9-3,0 мг/кг, приблизительно 3,0-3,1 мг/кг, приблизительно 3,1-3,2 мг/кг, приблизительно 3,2-3,3 мг/кг, приблизительно 3,3-3,4 мг/кг, приблизительно

но 3,4-3,5 мг/кг, приблизительно 3,5-3,6 мг/кг, приблизительно 3,6-3,7 мг/кг, приблизительно 3,7-3,8 мг/кг, приблизительно 3,8-3,9 мг/кг или приблизительно 3,9-4,0 мг/кг).

В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую морфологическую форму II, имеющую индексирование, по существу, аналогичное индексированию, представленному на фиг. 2, и/или термограмму ДСК, по существу, аналогичную термограммам, представленным на фиг. 4, фиг. 15, фиг. 16 или фиг. 22-24, вводят в дозе приблизительно 1-4 мг/кг (например, приблизительно 1,0-1,1 мг/кг, приблизительно 1,1-1,2 мг/кг, приблизительно 1,2-1,3 мг/кг, приблизительно 1,3-1,4 мг/кг, приблизительно 1,4-1,5 мг/кг, приблизительно 1,5-1,6 мг/кг, приблизительно 1,6-1,7 мг/кг, приблизительно 1,7-1,8 мг/кг, приблизительно 1,8-1,9 мг/кг, приблизительно 1,9-2,0 мг/кг, приблизительно 2,0-2,1 мг/кг, приблизительно 2,1-2,2 мг/кг, приблизительно 2,2-2,3 мг/кг, приблизительно 2,3-2,4 мг/кг, приблизительно 2,4-2,5 мг/кг, приблизительно 2,5-2,6 мг/кг, приблизительно 2,6-2,7 мг/кг, приблизительно 2,7-2,8 мг/кг, приблизительно 2,8-2,9 мг/кг, приблизительно 2,9-3,0 мг/кг, приблизительно 3,0-3,1 мг/кг, приблизительно 3,1-3,2 мг/кг, приблизительно 3,2-3,3 мг/кг, приблизительно 3,3-3,4 мг/кг, приблизительно 3,4-3,5 мг/кг, приблизительно 3,5-3,6 мг/кг, приблизительно 3,6-3,7 мг/кг, приблизительно 3,7-3,8 мг/кг, приблизительно 3,8-3,9 мг/кг или приблизительно 3,9-4,0 мг/кг).

Настоящее изобретение предлагает морфологическую форму H соединения формулы II или III (или его фармацевтически приемлемой соли), характеризующуюся рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, представленной на фиг. 18, вводимую в дозе приблизительно 100 мг два раза в неделю или в дозе приблизительно 200 мг один раз в неделю. В одном варианте осуществления композицию, содержащую морфологическую форму H, имеющую индексирование, по существу аналогичное индексированию, представленному на фиг. 3, и/или термограмму ДСК, по существу, аналогичную термограмме, представленной на фиг. 17, вводят в дозе приблизительно 100 мг два раза в неделю или в дозе приблизительно 200 мг один раз в неделю.

В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую морфологическую форму H, характеризующуюся рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, представленной на фиг. 18, имеющий индексирование, по существу аналогичное индексированию, представленному на фиг. 3, и/или термограмму ДСК, по существу, аналогичную термограмме, представленной на фиг. 17, вводят в дозе приблизительно 1-4 мг/кг (например, приблизительно 1,0-1,1 мг/кг, приблизительно 1,1-1,2 мг/кг, приблизительно 1,2-1,3 мг/кг, приблизительно 1,3-1,4 мг/кг, приблизительно 1,4-1,5 мг/кг, приблизительно 1,5-1,6 мг/кг, приблизительно 1,6-1,7 мг/кг, приблизительно 1,7-1,8 мг/кг, приблизительно 1,8-1,9 мг/кг, приблизительно 1,9-2,0 мг/кг, приблизительно 2,0-2,1 мг/кг, приблизительно 2,1-2,2 мг/кг, приблизительно 2,2-2,3 мг/кг, приблизительно 2,3-2,4 мг/кг, приблизительно 2,4-2,5 мг/кг, приблизительно 2,5-2,6 мг/кг, приблизительно 2,6-2,7 мг/кг, приблизительно 2,7 мкм 2,8 мг/кг, приблизительно 2,8-2,9 мг/кг, приблизительно 2,9-3,0 мг/кг, приблизительно 3,0-3,1 мг/кг, приблизительно 3,1-3,2 мг/кг, приблизительно 3,2-3,3 мг/кг, приблизительно 3,3-3,4 мг/кг, приблизительно 3,4-3,5 мг/кг, приблизительно 3,5-3,6 мг/кг, приблизительно 3,6-3,7 мг/кг, приблизительно 3,7-3,8 мг/кг, приблизительно 3,8-3,9 мг/кг или приблизительно 3,9-4,0 мг/кг).

В некоторых вариантах осуществления форма II отличается от формы H. Например, на фиг. 25 приведено сравнение спектров порошковой дифракции рентгеновских лучей для двух образцов формы II (два верхних спектра) и одного образца формы H (нижний образец). Как видно из сравнения, форма II отличается от формы H тем, что она имеет значительные пики, например, приблизительно при $24,8^\circ 2\theta$ и $22,9^\circ 2\theta$. Напротив, в некоторых вариантах осуществления форма II не имеет существенных пиков, которые наблюдаются в форме H, например, приблизительно при $24,1^\circ 2\theta$, $21,5^\circ 2\theta$, $20,9^\circ 2\theta$ и $12,6^\circ 2\theta$.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предлагает соединение 1 формы II (или его фармацевтически приемлемую соль), полученное в виде фармацевтической композиции (см. табл. 11 и 12). В одном варианте осуществления соединение 1 формы II (или его фармацевтически приемлемую соль) составляют в виде таблетки состава 1 (см. табл. 11). В другом варианте осуществления соединение 1 формы II (или его фармацевтически приемлемую соль) составляют в виде таблетки состава 2 (см. табл. 11). В еще одном варианте осуществления соединение 1 формы II (или его фармацевтически приемлемую соль) составляют в виде суспензии состава 3 (см. табл. 12). В другом варианте осуществления соединения 1 формы II (или его фармацевтически приемлемую соль) составляют в виде суспензии состава 4 (см. табл. 12).

Композиция, содержащая морфологическую форму II соединения в соответствии с настоящим изобретением, может быть получена с помощью способа очистки, включающего перекристаллизацию препарата сложного $[(S)-2-(4\text{-амино-2-оксо-1(2H)-пиримидинил})-1\text{-(гидроксиметил)этокси}]\text{метил}]\text{моно [3-(гексадецилокси)пропилового]эфира фосфоновой кислоты (соединение 1) из метанола}$.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления соединение 1, полученное способом, представленным в данном документе, очищают серией из пяти отдельных перекристаллизаций. Например, соединение 1 сначала может быть очищено с помощью трех отдельных, последовательных перекристаллизаций из метанола. Затем соединение 1 может быть перекристаллизовано из смеси н-гептана и метанола. В некоторых предпочтительных вариантах перекристаллизацией из метанола удаляют другой набор примесей, чем перекристаллизацией из н-гептана/метанола. И наконец, соединение 1 может быть

снова очищено из метанола. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления конечную перекристаллизацию из метанола осуществляют с затравкой некоторым количеством морфологической формы II и проводят с помощью медленного, контролируемого охлаждения, что гарантирует образование морфологической формы II.

Настоящее изобретение также предлагает способ синтеза композиции, содержащей морфологическую форму II соединения 1. Способ синтеза композиции, содержащей морфологическую форму II в соответствии с настоящим изобретением, включает следующие стадии:

- а) нагревание смеси (S)-N¹-[(2-гидрокси-3-трифенилметокси)-пропил]цитозина (соединение 2), натриевой соли сложного моно[3-(гексадецилокси)пропилового]эфира Р-[[[4-метилфенил]сульфонил]окси]метил]фосфоновой кислоты, (соединение 4), трет-бутоксид магния и диметилформамида (ДМФА);
 - б) охлаждение и добавление изопропилацетата;
 - с) промывка последовательно раствором HCl и раствором NaCl;
 - д) разбавление концентрата метанолом и получение смеси, содержащей сложный [[(S)-2-(4-амино-2-оксо-1(2H)-пиримидинил)-1-(гидроксиметил)-2-(трифенилметокси)этил]метил]моно[3-(гексадецилокси)пропиловый]эфир фосфоновой кислоты (соединение 3);
 - е) разбавление концентрата, содержащего соединение 3 метанолом;
 - ф) добавление HCl-газа и поддержание температуры ниже приблизительно 20°C;
 - г) фильтрование для удаления примесей и приготовление суспензии в ацетоне;
 - п) фильтрование суспензии и промывка ацетоном;
 - и) перекристаллизация из метанола;
 - ж) перекристаллизация второй раз из метанола;
 - к) перекристаллизация третий раз из метанола;
 - л) перекристаллизация из смеси н-гептана и метанола;
 - м) растворение сырого продукта в метаноле;
 - н) добавление в раствор затравочного материала сложного [[(S)-2-(4-амино-2-оксо-1(2H)-пиримидинил)-1-(гидроксиметил)этокси]метил]моно[3-(гексадецилокси)пропилового] эфира фосфоновой кислоты (соединение 1) и перемешивание;
 - о) охлаждение, фильтрование и промывка раствора метанолом и сушка;
- в результате чего синтезируют морфологическую форму II сложного [[(S)-2-(4-амино-2-оксо-1(2H)-пиримидинил)-1-(гидроксиметил)этокси]метил]моно[3-(гексадецилокси)пропилового] эфира фосфоновой кислоты (соединение 1).

Настоящее изобретение предлагает форму II, синтезированную с чистотой больше или равной приблизительно 91% мас./мас., больше или равной приблизительно 95% мас./мас., или больше или равной приблизительно 99% мас./мас..

Настоящее изобретение также предлагает способ синтеза композиции, содержащей морфологическую форму II соединения 1.

Способ синтеза композиции, содержащей морфологическую форму II по настоящему изобретению, включает следующие стадии:

- нагревание смеси (S)-N¹-[(2-гидрокси-3-трифенилметокси)пропил]цитозина (соединение 2), натриевой соли сложного моно[3-(гексадецилокси)пропилового]эфира Р-[[[4-метилфенил]сульфонил]окси]метил]фосфоновой кислоты (соединение 4), трет-бутоксид магния и диметилформамида (ДМФА) при температуре приблизительно от 75 до 85°C в течение приблизительно 3 ч;
- а) охлаждение смеси приблизительно до 25-35°C и добавление изопропилацетата;
- б) дальнейшее охлаждение раствора приблизительно до 15-25°C и промывка последовательно раствором HCl и раствором NaCl;
- с) удаление изопропилацетата вакуумной отгонкой органической фазы с получением концентрата;
- д) разбавление концентрата метанолом и дополнительное удаление изопропилацетата, в результате чего повторно концентрируют и получают смесь, содержащую сложный [[(S)-2-(4-амино-2-оксо-1(2H)-пиримидинил)-1-(гидроксиметил)-2-(трифенилметокси)этил]метил]моно[3-(гексадецилокси)пропиловый]эфир фосфоновой кислоты (соединение 3);
- е) разбавление концентрата, содержащего соединение 3, в метаноле;
- ф) добавление HCl-газа со скоростью, которая поддерживает температуру приблизительно от -5 до 15°C;
- г) поддержание реакции приблизительно при 10-20°C в течение 2 ч, затем фильтрование для удаления твердых примесей;
- х) разбавление фильтрата водой и доведение pH приблизительно до 2,3-2,7 с помощью NaOH;
- и) фильтрование твердых веществ и промывка твердых веществ водой, затем приготовление суспензии в ацетоне при температуре приблизительно 35-45°C в течение приблизительно 1 ч;
- ж) фильтрование суспензии и промывка ацетоном;
- к) сушка промытого ацетоном сырого продукта при температуре равной или меньше чем приблизительно 40°C в течение приблизительно 12 ч;
- л) нагревание сырого продукта при температуре приблизительно 60-70°C в метаноле;

m) полировочное фильтрование, охлаждение приблизительно до 58-62°C, перемешивание в течение одного часа, охлаждение приблизительно до 48-52°C в течение приблизительно шести часов, затем приблизительно до 17-23°C в течение двух часов, фильтрование и затем промывка метанолом;

n) повторение стадий l-m два раза или больше;

o) нагревание продукта в метаноле при температуре приблизительно 64°C и медленное добавление н-гептана в течение 40 мин при поддержании температуры выше 50°C;

p) выдерживание при температуре приблизительно 55°C в течение 30 мин и охлаждение до 40°C в течение 6 ч;

q) перемешивание при 40°C в течение 2 ч, затем охлаждение до 20°C в течение шести часов;

r) перемешивание в течение 2 ч при 20°C;

s) фильтрование и промывка с помощью н-гептана и метанола и сушка в вакууме;

t) растворение твердых веществ в метаноле с последующим охлаждением приблизительно до 59-61°C и затем перемешивание в течение приблизительно 20 мин;

u) добавление в раствор затравочного материала сложного [[(S)-2-(4-амино-2-оксо-1(2H)-пиримидинил)-1-(гидроксиметил)этокси]метил]моно[3-(гексадецилокси)пропилового]эфира фосфоновой кислоты (соединение 1) и перемешивание в течение 2 ч;

v) охлаждение раствора приблизительно до 47-53°C путем перемешивания в течение приблизительно 8 ч, а затем перемешивание в течение приблизительно 2 ч;

w) охлаждение перемешиваемого раствора дополнительно приблизительно до 17-23°C в течение приблизительно 6 ч и дополнительное перемешивание в течение приблизительно 2 ч;

x) фильтрование и промывка раствора метанолом;

y) сушка при температуре равной или меньше чем приблизительно 40°C в течение приблизительно 24 ч; и в результате чего синтезируют морфологическую форму II сложного [[(S)-2-(4-амино-2-оксо-1(2H)-пиримидинил)-1-(гидроксиметил)этокси]метил]моно[3-(гексадецилокси)пропилового]эфира фосфоновой кислоты (соединение 1).

Настоящее изобретение предлагает способ получения формы II соединения 1, включающий стадию объединения (S)-N¹-[(2-гидрокси-3-трифенилметокси)пропил]цитозина (соединение 2), натриевой соли сложного моно[3-(гексадецилокси)пропилового] эфира P-[[[4-метилфенил]сульфонил]окси]метил]фосфоновой кислоты (соединение 4) с трет-бутоксидом магния и диметилформамидом (ДМФА).

Настоящее изобретение предлагает способ синтеза кристаллической морфологической формы II соединения 1 путем проведения стадии кристаллизации. Например, раствор (например, раствор в метаноле), содержащий соединение 1, может быть затравлен приблизительно 0,5%, приблизительно 3% или приблизительно 7% затравки фосфоновой кислоты (например, затравка может представлять собой форму I или форму II соединения 1). Раствору затем может быть дана возможность кристаллизоваться. В некоторых вариантах осуществления кристаллическую морфологическую форму II соединения 1 кристаллизуют при медленном перемешивании или взбалтывании в процессе кристаллизации. В одном варианте осуществления скорость перемешивания оказывает влияние на тип производимой морфологической формы. В другом варианте осуществления скорость перемешивания не влияет на тип производимой морфологической формы. Варианты осуществления предлагают кристаллизацию морфологической формы II с помощью способа, включающего метанол. Варианты осуществления дополнительно предлагают способ кристаллизации для получения морфологической формы II путем внесения затравки формы II или формы I фосфоновой кислоты. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления морфологическую форму II получают путем медленного охлаждения метанола. Например, в некоторых предпочтительных вариантах осуществления соединение 1 может быть растворено в метаноле при температуре приблизительно 65°C (например, приблизительно при температуре кипения с обратным холодильником) и может быть выдержано при температуре приблизительно 65°C в течение 1 ч, затем перед затравкой морфологической формой II охлаждено до 61°C. Содержимое можно перемешивать при температуре 60°C в течение 1 ч и можно охлаждать до 50°C в течение 8 ч. Содержимое может быть выдержано при температуре 50°C в течение 2 ч, а затем дополнительно охлаждено с 50°C до 20°C в течение по меньшей мере 6 ч (например, в течение ночи), и его перемешивают при 20°C в течение по меньшей мере 2 ч, а затем фильтруют. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления протокол медленного охлаждения может способствовать образованию формы II.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предлагает получение формы II с исходным материалом приблизительно 100 кг без затравки. Способ производства формы II без затравки включает быстрое охлаждение метанольной перекристаллизации, что приводит к меньшему размеру частиц по сравнению с размером частиц формы II, когда способ включает затравку и медленное охлаждение.

В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая морфологическую форму II, синтезированную в соответствии со способом по настоящему изобретению, по существу, не содержит примесей. В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая морфологическую форму II, синтезированную в соответствии со способом по настоящему варианту осуществления, имеет чистоту больше чем или равную приблизительно 99% мас./мас. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления высокая чистота (например, чистота приблизительно 100%) является результатом серии пе-

рекристаллизации, которые могут удалить целый ряд примесей. В некоторых вариантах осуществления, хотя любая конкретная методика перекристаллизации может удалять примеси, некоторые перекристаллизации могут быть более эффективны при удалении определенных специфических примесей по сравнению с другими перекристаллизациями. Например, в некоторых вариантах осуществления три начальных перекристаллизации из метанола удаляют определенные примеси. Затем в некоторых вариантах осуществления перекристаллизация из н-гептана и метанола может удалить дополнительные (например, другие) примеси, остающиеся в соединении 1, которые не были полностью удалены с помощью перекристаллизации только из метанола. Окончательная перекристаллизация из метанола с затравкой и при медленном остывании может удалять дополнительные следовые примеси и давать морфологическую форму II соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая морфологическую форму II, синтезированную способом по настоящему изобретению, может представлять собой гидрат. В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая морфологическую форму II соединения по настоящему изобретению, не является гидратом. В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая морфологическую форму II, синтезированную способом по настоящему изобретению, по существу не содержит гидратной формы. В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая морфологическую форму II, частично гидратирована или представляет собой неполный гидрат.

В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая морфологическую форму II по настоящему изобретению, частично превращается в гидратную форму после воздействия на нее относительной влажности (ОВ, RH) приблизительно 43% в течение приблизительно 12 дней. В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая морфологическую форму II по настоящему варианту осуществления, в термограмме ДСК проявляет второстепенную эндотерму приблизительно при 41-43°C (максимальный пик), за которой следуют перекрывающиеся основные эндотермы приблизительно при 90 и 95°C (максимальный пик). Конечная эндотерма композиции, содержащей морфологическую форму II по настоящему варианту осуществления, имеет начало эндотермического перехода приблизительно при 196°C.

Настоящее изобретение предлагает способ синтеза морфологической формы II соединения, имеющего формулу II или III, характеризующуюся рентгеновской дифрактограммой с двумя или более (например, тремя или более, четырьмя или более, пятью или более, шестью или более, семью или более, восемью или более, девятью или более, или десятью или более) пиками, выраженными в градусах 2θ ($\pm 0,2$), выбранными из 2,81, 5,63, 11,30, 12,05, 13,22, 13,45, 13,81, 14,32, 14,92, 15,64, 16,25, 16,41, 17,00, 17,67, 17,87, 18,15, 18,35, 18,50, 19,00, 19,57, 19,85, 20,22, 20,96, 21,06, 21,89, 22,76, 23,70, 23,95, 24,32, 24,70, 25,54, 26,12, 26,52, 26,81, 27,07, 27,48, 27,71, 29,11, 29,36 и 29,61.

Настоящее изобретение также предлагает способ синтеза морфологической формы II соединения, имеющего формулу II или III, характеризующуюся рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограммам, представленным на фиг. 1, 7, 13, 14, 20, 21 или 25.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения предлагают способ синтеза морфологической формы II соединения, имеющего формулу II или III, характеризующуюся термограммой ДСК, по существу аналогичной термограммам, представленным на фиг. 4, 15 или 16.

Настоящее изобретение предлагает форму II соединения формулы II или III в стабильной кристаллической форме.

Настоящее изобретение предлагает способ синтеза (S)-N¹-[(2-гидрокси-3-трифенилметокси)пропил]цитозина (соединение 2), включающий следующие стадии:

- a) нагревание смеси (S)-тринилглицидилового эфира, цитозина, карбоната калия и N,N-диметилформамида (ДМФА);
- b) охлаждение реакционной смеси и гашение толуолом;
- c) охлаждение полученной суспензии со стадии b, фильтрование, промывка толуолом;
- d) суспендирование твердых веществ в толуоле, фильтрование и затем промывка в ацетоне;
- e) растирание твердых веществ в смеси вода/ацетон, фильтрование и промывка и суспендирование в ацетоне;
- f) необязательно повторение стадий d-e для удаления остатков цитозина и связанных со способом примесей; и
- g) сушка осадка с фильтра в вакууме в результате чего получают (S)-N¹-[(2-гидрокси-3-трифенилметокси)пропил]цитозин (соединение 2).

В одном варианте осуществления чистота по данным ВЭЖХ (AUC) синтезированного соединения равна или больше чем 91% мас./мас., равна или больше чем 91% мас./мас., или равна или больше чем 99% мас./мас..

Настоящее изобретение также предлагает способ синтеза (S)-N¹-[(2-гидрокси-3-трифенилметокси)пропил]цитозина (соединение 2), включающий следующие стадии:

- a) нагревание смеси (S)-тринилглицидилового эфира, цитозина, карбоната калия и N,N-диметилформамида (ДМФА) приблизительно при 85-95°C в течение приблизительно 9 ч;
- b) охлаждение реакционной смеси со стадии a. приблизительно до 66-70°C и гашение толуолом;

с) охлаждение полученной суспензии со стадии b приблизительно до температуры от -10 до 5°C, фильтрование, промывка толуолом;

d) суспендирование твердых веществ в толуоле (168,8 кг) приблизительно при 15-25°C, фильтрование и затем промывка ацетоном;

e) растирание твердых веществ в смеси вода/ацетон (90,0 кг/54,0 кг) приблизительно при 17-22°C, фильтрование и промывка ацетоном (36,0 кг);

f) суспендирование осадка с фильтра в ацетоне (178,9 кг) и нагревание приблизительно при 35-45°C в течение приблизительно 3 ч, фильтрование и промывка ацетоном (36,0 кг);

g) промывки и растирания необязательно повторяют по мере необходимости для удаления остатков цитозина и связанных с процессом примесей. Осадок сушат в вакууме при температуре, равной или меньше чем приблизительно 40°C в течение приблизительно 12 ч с получением приблизительно 45,0 кг (приблизительно 65,0%) соединения 2. По данным ВЭЖХ (AUC) чистота полученного соединения равна или больше чем 99%.

Ряд уникальных признаков и преимуществ, представленных в настоящем описании, будут очевидны для специалиста в данной области техники и детально рассмотрены в подробном описании, приведенном ниже. Первым преимуществом настоящего изобретения является повышенная чистота исходного соединения, соединения 1. Нетрудно понять, что в химической и фармацевтической области чистота имеет первостепенное значение при характеристике соединений и их дозировании в случае применения в качестве фармацевтических средств. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления современная технология предлагает пять разных перекристаллизаций соединения 1. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления первые три перекристаллизации проводят из метанола и используют для удаления определенных примесей (например, соединений А и В, показанных ниже) из соединения 1. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления четвертую перекристаллизацию (например, соединения 1) из n-гептана и метанола используют для удаления других примесей (например, соединений С и D, показанных ниже), которые остаются после трех начальных перекристаллизаций из метанола. Соответственно, настоящая технология предлагает систему использования отдельных и независимых способов очистки для эффективного удаления примесей в соединении 1 и для достижения композиции соединения 1, которая, по существу, является чистой (например, чистота >99% или >99,9%).

Вторым преимуществом настоящего изобретения является возможность получать конкретный полиморф соединения 1 для применения в фармацевтической промышленности (например, при промышленном фармацевтическом производстве). В некоторых предпочтительных вариантах осуществления пятая перекристаллизация (например, из метанола с медленным охлаждением и с затравкой формой II) может давать форму II надежно и устойчиво. Специалист в данной области легко поймет, что данное соединение (например, соединение 1) может существовать в виде ряда различных полиморфов. Такие полиморфы могут иметь существенно отличающиеся физические свойства, такие как плотность, растворимость и даже химическая реакционная способность. Гетерогенность между различными полиморфами одного и того же соединения могут осложнить усилия по надежному обеспечению достоверной и точной дозировки данного фармацевтического средства (например, соединения 1). Например, если два разных полиморфа одного и того же соединения имеют разные плотности, может быть трудно выполнить составление фармацевтической композиции, содержащей такое соединение, которая надежно имеет то же самое молярное количество самого соединения. Аналогично, если разные полиморфы имеют разные профили растворимости, они могут действовать по-разному в организме (например, разные полиморфы могут растворяться в крови быстрее или медленнее). Это может осложнить усилия по надежному получению, например, дозированной лекарственной формы с немедленным высвобождением или длительным высвобождением. Другими словами, полиморфизм может нести ответственность за противоречия, встречающиеся в характеристиках различных фармацевтических средств. См., например, Caira M.R., *Crystalline Polymorphism in Organic Compounds*. Соответственно, полиморф данного соединения (например, соединения 1) может иметь уникальные свойства, которые не присущи самому соединению (например, соединению 1).

Кроме того, получение конкретного полиморфа не является обычной практикой. Действительно, в некоторых случаях может быть непредсказуемо и/или ненадежно достижение конкретного полиморфа, а способ его получения может быть не в состоянии давать его стабильно или надежно. См. *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, 2nd Ed., *Drugs and the Pharmaceutical Sciences* (2009), Informa Healthcare USA, Inc., New York, NY, глава 3, стр. 52, введение и глава 4, стр. 77, весь первый абзац, и стр. 87, весь первый абзац.

Настоящее изобретение предлагает путь достижения конкретного полиморфа (то есть, формы II соединения 1) стабильно и надежно. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления форму II получают путем затравки конечной перекристаллизации из метанола соответствующим количеством затравочного кристалла формы II. Кроме того, в некоторых предпочтительных вариантах осуществления перекристаллизация протекает с медленным изменением охлаждения, чтобы гарантировать образование морфологической формы II соединения 1. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления сочетание затравки морфологической формой II и методики медленного остывания может надежно и пред-

сказуемо обеспечить образование морфологической формы II из конечной перекристаллизации в метаноле.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы II или III (например, соединение I) может находиться в аморфной форме.

В одном или в нескольких аспектах настоящее изобретение предлагает морфологическую форму II сложного $[(S)-2-(4\text{-амино-2-оксо-1(2H)\text{-пиримидинил}})-1\text{-(гидроксиметил)этокси}]\text{метил}]\text{моно}[3\text{-(гексадецилокси)пропилового}]\text{эфира фосфоновой кислоты}$ (соединение I).

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает композицию, содержащую морфологическую форму II сложного $[(S)-2-(4\text{-амино-2-оксо-1(2H)\text{-пиримидинил}})-1\text{-(гидроксиметил)этокси}]\text{метил}]\text{моно}[3\text{-(гексадецилокси)пропилового}]\text{эфира фосфоновой кислоты}$ (соединение I), для применения при лечении вирусной инфекции. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предлагает композицию, содержащую любое из соединений (например, соединение I) или морфологических форм, раскрытых в данном описании (например, форму I, II или N), для применения при лечении вирусной инфекции.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает применение композиции, содержащей морфологическую форму II сложного $[(S)-2-(4\text{-амино-2-оксо-1(2H)\text{-пиримидинил}})-1\text{-(гидроксиметил)этокси}]\text{метил}]\text{моно}[3\text{-(гексадецилокси)пропилового}]\text{эфира фосфоновой кислоты}$ (соединение I), при производстве лекарственного средства для лечения вирусной инфекции. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предлагает композицию, содержащую любое из соединений (например, соединение I) или морфологических форм, раскрытых в документе (например, форму I, II или N), для применения при производстве лекарственного средства для лечения вирусной инфекции.

Дополнительные признаки и преимущества рассматриваемой технологии, такие как улучшенный выход в процессе и сокращение времени синтеза соединения I, также будут очевидны для специалиста в данной области техники.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в документе, имеют то же самое значение, которое в общем случае подразумевает обычный специалист в области техники, к которой принадлежит данное изобретение. В случае конфликта настоящее описание, включая определения, будет иметь определяющее значение. В настоящем описании формы единственного числа включают также множественное число, если из контекста явно не следует иное. Хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе, могут быть использованы при реализации или при проверке настоящего изобретения, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, упоминаемые в документе, включены посредством ссылки. Ссылки, цитируемые в документе, не считаются предшествующим уровнем техники для заявленного изобретения. Кроме того, материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения изобретения.

Краткое описание чертежей

Другие признаки и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из приведенного ниже подробного описания и формулы изобретения.

Фиг. 1 показывает рассеяние ПРД (XRPD, порошковая рентгеновская дифракция) для образца соединения I формы II (образец 1).

Фиг. 2 показывает результаты индексирования соединения I формы II для ПРД, зарегистрированной с помощью Cu-K α излучения (образец 1).

Фиг. 3 показывает результаты индексирования соединения I формы N для ПРД, зарегистрированной с помощью Cu-K α излучения.

Фиг. 4 показывает термограмму ДСК соединения I формы II (образец 1).

Фиг. 5 показывает распределение частиц по размерам соединения I формы II со средневзвешенным по объему значением 25,663.

Фиг. 6 показывает спектр ^1H ЯМР соединения I формы II (образец 1).

Фиг. 7 показывает рассеяние ПРД (XRPD) для образца соединения I формы II (образец 2).

Фиг. 8 показывает термограмму ДСК соединения I формы II (образец 2).

Фиг. 9 показывает дифрактограмму ПРД соединения I формы I, II (образец 1) и N.

Фиг. 10 показывает наложение ПРД образцов лекарственных продуктов соединения I (таблетка 1, (верхний график) и таблетка 2 (нижний график)).

Фиг. 11 показывает наложение ПРД образцов лекарственных продуктов соединения I с формой II, формой I (таблетка 1) и с формой N.

Фиг. 12 показывает кривую растворимости и MCЗ (MSZ) соединения I формы II (образец 1) в метаноле.

Фиг. 13 показывает ПРД формы II, таблетка 1.

Фиг. 14 показывает ПРД формы II, таблетка 2.

Фиг. 15 показывает термограмму ДСК формы II, таблетка 1. Эндотермы показаны приблизительно при 90, 93 и 165°C.

Фиг. 16 показывает термограмму ДСК формы II, таблетка 2. Эндотермы показаны приблизительно

при 89, 94 и 165°C.

Фиг. 17 показывает термический анализ формы Н (термограмма ДСК).

Фиг. 18 показывает наложение ПРД (~15-30 2-тета) двух образцов формы Н соединения 1 со смещением пиков.

Фиг. 19 показывает сравнение наложения распределения частиц по размерам образцов соединения 1 формы II, полученных путем перекристаллизации из метанола и с быстрым охлаждением (крест), с образцами 3 (круг) и 4 (треугольник), полученных с затравкой и с медленным охлаждением.

Фиг. 20 показывает рассеяние ПРД для образца соединения 1 формы II (образец 3).

Фиг. 21 показывает рассеяние второй ПРД для образца соединения 1 формы II (образец 3).

Фиг. 22 показывает термограмму ДСК соединения 1 формы II (образец 3).

Фиг. 23 показывает крупным планом термограмму ДСК соединения 1 формы II (образец 3).

Фиг. 24 показывает другую термограмму ДСК соединения 1 формы II (образец 3).

Фиг. 25 показывает сравнение наложения ПРД соединения 1 формы II (образец 3), соединения 1 формы II (образец 1) и соединения 1 формы Н.

Фиг. 26 показывает сравнение наложения термограммы ДСК соединения 1 формы II (образец 3), соединения 1 формы II и соединения 1 формы Н.

Фиг. 27 показывает хроматограмму соединения 1 после двух перекристаллизаций в метаноле с быстрым остыванием. Хроматограмма показывает, что соединение 1 имеет чистоту 98,5%.

Фиг. 28 показывает хроматограмму соединения 1 формы II после трех перекристаллизаций в метаноле с медленным остыванием с контролем формы. Хроматограмма показывает, что соединение 1 имеет чистоту 99,5%.

Фиг. 29 показывает хроматограмму соединения 1 формы II после одной перекристаллизации из смеси гептан/метанол с последующей перекристаллизацией из метанола с медленным остыванием для контроля формы. Хроматограмма показывает, что соединение 1 имеет чистоту 100%.

Фиг. 30 показывает хроматограмму соединения 1 формы II после перекристаллизации из смеси гептан/метанол, после которой следуют три перекристаллизации из метанола. Хроматограмма показывает, что соединение 1 имеет чистоту 100%.

Подробное описание изобретения

Твердая форма (например, кристаллическое состояние) соединения может иметь значение, когда соединение используют в фармацевтических целях. По сравнению с аморфным твердым веществом физические свойства в твердом состоянии кристаллического соединения могут меняться от одной твердой формы к другой, что может повлиять на его пригодность для применения в фармацевтических целях. Кроме того, различные твердые формы кристаллического соединения могут включать различные типы и/или различные количества примесей. Различные твердые формы соединения также могут иметь разную химическую стабильность при воздействии тепла, света и/или влаги (например, атмосферной влаги) в течение некоторого периода времени, или различные скорости растворения. Остается потребность в твердых кристаллических формах сложного $[(S)-2-(4-амино-2-оксо-1(2H)-пиримидинил)-1-(гидроксиметил)этокси]метил[3-(гексадецилокси)пропилового]эфира фосфоновой кислоты$ ("соединение 1"), которые не являются гигроскопичными и которые проявляют улучшенную химическую стабильность, для применения в лекарственном веществе и при разработке лекарственного продукта.

Способность вещества существовать в более чем одной кристаллической форме определяют, как полиморфизм; различные кристаллические формы конкретного вещества называют "полиморфами" друг друга. В общем случае на полиморфизм влияет способность молекулы вещества (или его соли или гидрата) менять свою конформацию или формировать различные межмолекулярные или внутримолекулярные взаимодействия (например, различные конфигурации водородных связей), что отражают различные атомные расположения в кристаллических решетках разных полиморфов. Напротив, общая внешняя форма вещества известна как "морфология", которая относится к внешней форме кристалла и присутствующих плоскостей без ссылки на внутреннюю структуру. Конкретный кристаллический полиморф может проявлять различную морфологию, исходя из разных условий, таких как, например, скорость роста, перемешивание и наличие примесей.

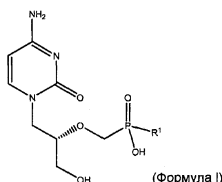
Различные полиморфы вещества могут обладать разными энергиями кристаллической решетки, и, следовательно, в твердом состоянии они могут проявлять разные физические свойства, такие как форма, плотность, температура плавления, цвет, стабильность, растворимость, скорость растворения и т.д., что, в свою очередь, может оказывать влияние на стабильность, скорость растворения и/или биологическую доступность данного полиморфа и его пригодность для применения в качестве фармацевтического препарата и в фармацевтических композициях. См., например, *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, 2nd Ed., Drugs and the Pharmaceutical Sciences (2009), Informa Healthcare USA, Inc., New York, NY, глава 3, стр. 52, введение и глава 4, стр. 77, весь первый абзац и стр. 87, весь первый абзац; и Caira M. R., *Crystalline Polymorphism of Organic Compounds*.

Патент США № 8569321 раскрывает кристаллическую физическую форму соединения 1, которую обозначают как форма А. Настоящее изобретение включает новую полиморфную форму соединения 1, которая представляет собой стабильный полиморф, а также способ ее получения.

Соединение 1 производят в масштабе приблизительно 100 кг с использованием процесса кристаллизации из метанола с быстрым охлаждением. Способ производства формы II без затравки включает быстрое остывание метанольной перекристаллизации, что приводит к меньшему размеру частиц по сравнению с размером частиц формы II, когда способ включает стадии затравки и медленного остывания.

Настоящее изобретение относится к (i) описанию морфологических форм выбранного соединения 1 для оценки различий твердой формы и частиц между морфологическими формами, (ii) скринингу твердой формы, направленному на технологические растворители для оценки склонности соединения 1 к образованию различных кристаллических форм, и (iii) усовершенствованному способу кристаллизации, который является более контролируемым и более воспроизводимым.

Настоящее изобретение предлагает способы синтеза замещенных сложных эфиров фосфоновой кислоты. В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает способы получения соединений, имеющих структуру формулы I



в которой

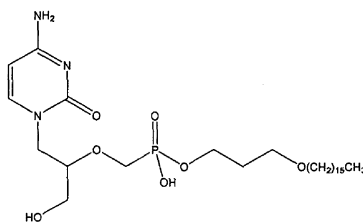
R¹ представляет собой незамещенную или замещенную C₁-C₆-алкокси-, или незамещенную или замещенную C₁-C₃₀-алкокси-C₁-C₆-алкоксигруппу или их энантиомера, диастереомера, рацемата или их смеси.

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой C₁₀-C₃₀-алкокси-C₂-C₄-алкоксигруппу.

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой гексадецилоксипропилоксигруппу.

В данном изобретении предложены новые кристаллические формы соединения 1.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предлагает способы получения соединений, имеющих структуру формулы II



или их энантиомера, диастереоизомера, рацемата или смеси, или их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предлагает способы получения соединений, имеющих структуру формулы III



или их фармацевтически приемлемых солей.

Морфологические формы I, II и N

В изобретении описаны полиморфные формы I, II и N соединения 1 (также называемые в данном случае, соответственно, как "полиморф I", "полиморф II" и "полиморф N").

Форма II соединения 1 может быть произведена в высоко кристаллической форме, которая полезна при получении фармацевтических составов и которая будет улучшать общую работу, манипулирование и хранение лекарственного соединения. В варианте осуществления кристаллическая форма формы II соединения, имеющего формулу II или III, находится в форме, называемой "полиморфом II", "[морфологической формой II]" или "формой II". (В настоящем описании понятия "полиморф", "морфологическая форма" или "форма" используют взаимозаменяемо). Как описано в настоящем документе, полиморф II или форма II проявляет физические свойства, которые могут быть использованы для получения новых фармакологических характеристик и которые могут быть использованы в лекарственном веществе и при разработке лекарственного продукта.

Полиморф II (или "морфологическая форма II" или "форма II") имеет ряд полезных физических свойств, связанных с его свободной кислотной формой и связанных с другими полиморфами. Форма II

имеет низкую гигроскопичность по сравнению с другими полиморфами (например, по сравнению с формой I и/или формой H) соединения формулы II или III. Форма II имеет низкую гигроскопичность по сравнению с другой полиморфной формой соединения I (например, формой I и/или формой H). Для совместимости с лекарственным составом (например, для таблетирования), как правило, требуется, чтобы полиморфная форма активного фармацевтического ингредиента (АФИ(API)) имела минимальную гигроскопичность. Лекарственные формы, которые являются высоко гигроскопичными, также могут быть нестабильными, так как скорость растворения лекарственной формы (и другие физико-химические свойства) могут меняться, когда их хранят в окружении с меняющейся влажностью. Кроме того, гигроскопичность может влиять на крупномасштабную работу и производство соединения, так как может быть трудно определить истинный вес гигроскопичного активного средства при приготовлении фармацевтической композиции, содержащей такое средство. Например, при таблетировании или при составлении других медицинских препаратов в больших масштабах соединения с высокой гигроскопичностью могут привести к несогласованности серийного производства, что создает клинические трудности и/или затруднения при назначении. Форма II может иметь низкую гигроскопичность по сравнению с другими полиморфами (например, формой I и/или формой H) соединения формулы II или III. Саму по себе морфологическую форму II хранят в течение значительных периодов или условий (например, в условиях низкой относительной влажности) при отсутствии существенных или каких-либо вредных рецептурных изменений.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предлагает морфологическую форму II соединения I. Настоящее изобретение предлагает морфологическую форму II, которая является безводной.

В некоторых вариантах осуществления соединение I, по существу, не содержит примесей. В некоторых вариантах осуществления чистота соединения I или его фармацевтически приемлемой соли равна или больше чем 92% (например, $\geq 92\%$, $\geq 93\%$, $\geq 94\%$, $\geq 95\%$, $\geq 96\%$, $\geq 97\%$, $\geq 98\%$, $\geq 99\%$ или $\geq 99,5\%$). В еще одних вариантах осуществления соединение I или его фармацевтически приемлемая соль имеет чистоту, равную или больше чем 91% (например, $\geq 91\%$, $\geq 92\%$, $\geq 93\%$, $\geq 94\%$, $\geq 95\%$, $\geq 96\%$, $\geq 97\%$, $\geq 98\%$, $\geq 99\%$ или $\geq 99,5\%$). В одном варианте осуществления чистота соединения I или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 99%. В одном варианте осуществления полиморф соединения I представляет собой гидрат. В другом варианте осуществления полиморф соединения I не является гидратом. В еще одном варианте осуществления соединение представляет собой сольват, например, сольват метанола, сольват этанола или сольват изопропилового спирта.

В некоторых вариантах осуществления чистота соединения формулы I, II и/или III (или его фармацевтически приемлемой соли) равна или больше чем 92% (например, $\geq 92\%$, $\geq 93\%$, $\geq 94\%$, $\geq 95\%$, $\geq 96\%$, $\geq 97\%$, $\geq 98\%$, $\geq 99\%$ или $\geq 99,5\%$). В других вариантах осуществления соединение находится в форме II или его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах осуществления соединение I находится в форме II и имеет чистоту, равную или больше чем 91% (например, $\geq 91\%$, $\geq 92\%$, $\geq 93\%$, $\geq 94\%$, $\geq 95\%$, $\geq 96\%$, $\geq 97\%$, $\geq 98\%$, $\geq 99\%$ или $\geq 99,5\%$). В одном варианте осуществления чистота соединения формулы I, II и/или III (или его фармацевтически приемлемой соли) составляет приблизительно 99%. В одном варианте осуществления соединения формулы I, II или III (или его фармацевтически приемлемой соли) получают при перекристаллизации сырого соединения из подходящего для перекристаллизации растворителя, описанного в данном описании.

Настоящее изобретение предлагает синтез соединения I или его фармацевтически приемлемой соли путем изменения температуры и соотношения метанол:вода. Настоящее изобретение предлагает синтез формы II соединения формулы II или III (или его фармацевтически приемлемой соли) путем изменения температуры и соотношения метанол:вода. При переменной температуре и переменном соотношении метанол:вода получают гидратную форму (например, форму H) или смесь гидратной формы (например, формы H) и безводной формы (например, формы II).

В некоторых вариантах осуществления безводную форму (например, форму II) соединения формулы II и/или III (или его фармацевтически приемлемой соли) получают во время процесса кристаллизации путем приготовления суспензий при различных концентрациях метанол:вода. В одном варианте осуществления из суспензий при пониженной температуре (то есть, суспензий, полученных при температуре окружающей среды), соотношение метанол:вода приблизительно 98:2 или 99:1 дает безводную морфологическую форму (например, форму II). Напротив, в другом варианте осуществления соотношение метанол:вода приблизительно 97:3 или выше дает гидрат морфологической формы (например, форму H) либо в смеси с формой II или в виде чистой формы H. Настоящее изобретение показывает, что требуется концентрация воды, равная или не больше чем приблизительно от 1 до 3%, чтобы синтезировать безводную форму (например, форму II) соединения формулы II или III (или его фармацевтически приемлемой соли). Содержание воды в таких вариантах осуществления меняется в зависимости от содержания воды в метаноле и составляет больше чем приблизительно от 1 до 3%, чтобы синтезировать безводную форму (например, форма II) соединения формулы II или III (или его фармацевтически приемлемой соли).

В другом варианте осуществления из суспензий при комнатной температуре безводную морфологическую форму (например, форму II) соединения формулы II или III (или его фармацевтически приемлемой соли) получают в присутствии количества воды в суспензии, равного или меньше чем 5% (напри-

мер, $\leq 5-4,9\%$, $\leq 4,9-4,8\%$, $\leq 4,8-4,7\%$, $\leq 4,7-4,6\%$, $\leq 4,6-4,5\%$, $\leq 4,5-4,4\%$, $\leq 4,4-4,3\%$, $\leq 4,3-4,2\%$, $\leq 4,2-4,1\%$, $4,1-4,0\%$, $\leq 4,0-3,0\%$ или $\leq 3,0-2,0\%$). В одном варианте осуществления для суспензий при комнатной температуре критическая концентрация воды для получения безводной морфологической формы (например, формы II) соединения формулы II или III (или его фармацевтически приемлемой соли) равна или меньше чем 5%.

В еще одном варианте осуществления из суспензий при температуре выше, чем комнатная температура (например, равной или больше чем 30°C), безводную морфологическую форму (например, форму II) соединения формулы II или III получают в присутствии количества воды в суспензии, равного или меньше чем 10% (например, $\leq 10-9\%$, $\leq 9-8\%$, $\leq 8-7\%$, $\leq 7-6\%$, $\leq 6-5\%$, $\leq 5-4\%$, $\leq 4-3\%$ или $\leq 3-2\%$). В одном варианте осуществления для суспензий при температуре приблизительно 45°C критическая концентрация воды для получения безводной морфологической формы (например, формы II) соединения формулы II или III (или его фармацевтически приемлемой соли) равна или меньше чем 10%.

В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая морфологическую форму II соединения формулы II или III (или его фармацевтически приемлемой соли), по существу не содержит форму I и/или форму N. Например, композиция, содержащая морфологическую форму II по настоящему изобретению, содержит форму I и/или форму N в количестве равном или меньше чем 10%. В некоторых вариантах осуществления композиция формы II содержит форму I или форму N в количестве, равном или меньше чем 9%, равном или меньше чем 8%, равном или меньше чем 7%, равном или меньше чем 6%, равном или меньше чем 5%, равном или меньше чем 4%, равном или меньше чем 3%, равном или меньше чем 2%, равном или меньше чем 1%, равном или меньше чем 0,9%, равном или меньше чем 0,8%, равном или меньше чем 0,7%, равном или меньше чем 0,6%, равном или меньше чем 0,5%, равном или меньше чем 0,4%, равном или меньше чем 0,3%, равном или меньше чем 0,2%, равном или меньше чем 0,1%, равном или меньше чем 0,05%, равном или меньше чем 0,01% или равном или меньше чем 0,001%.

В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая морфологическую форму II по настоящему изобретению, превращается в гидратную форму (например, в форму N) при хранении при относительной влажности (ОВ(RH)) 40% или более. В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая морфологическую форму II по настоящему изобретению, частично превращается в морфологическую форму N при хранении в течение нескольких дней при относительной влажности, равной или больше чем 40%. В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая морфологическую форму II, частично превращается в гидратную форму (например, в форму N) после воздействия относительной влажности приблизительно 43% (ОВ) в течение приблизительно 12 дней. Полное превращение композиции, содержащей морфологическую форму II по настоящему изобретению, происходит при относительной влажности, равной или больше 80%, приблизительно равной или больше 81%, приблизительно равной или больше 82%, приблизительно равной или больше 83%, приблизительно равной или больше 84%, приблизительно равной или больше чем 85%, приблизительно равной или больше чем 86%, приблизительно равной или больше чем 87%, приблизительно равной или больше чем 88%, приблизительно равной или больше чем 89%, в течение периода от 5 до 20 дней (например, в течение 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней).

Настоящее изобретение показывает, что воздействие на форму II стрессовых условий с разной относительной влажностью приблизительно от 43 до 85% в течение приблизительно 12 дней приводит к незначительной конверсии из формы II в форму N. В одном варианте осуществления при ОВ приблизительно 85% имеет место полное превращение формы II в форму N. (см. табл. 1). Настоящее изобретение показывает, что воздействие на форму II более высокой влажности является достаточным для превращения в гидратную форму.

Таблица 1. Превращение формы II в форму N

Растворитель ^a	Тем-ра, °C	Наблюдения	Результаты
Метанол:вода (99:1)	~2-8	Матовые агрегаты и мелкие частицы без отчетливой морфологии	Форма II
Метанол:вода (97:3)	~2-8	Матовые агрегаты и мелкие частицы без отчетливой морфологии	Форма N
Метанол:вода (95:5)	~2-8	Матовые агрегаты и мелкие частицы без отчетливой морфологии	Форма N
Метанол:вода (93:7)	~2-8	Матовые агрегаты и мелкие частицы без отчетливой морфологии	Форма N

Метанол:вода (97:3)	Комн.т-ра	Матовые агрегаты и мелкие частицы без отчетливой морфологии	Форма II + немного формы Н
Метанол:вода (95:5)	Комн.т-ра	Матовые агрегаты и мелкие частицы без отчетливой морфологии	Форма Н
Метанол:вода (93:7)	Комн.т-ра	Матовые агрегаты и мелкие частицы без отчетливой морфологии	Форма Н
Метанол:вода (90:10)	Комн.т-ра	Матовые агрегаты и мелкие частицы без отчетливой морфологии	Форма Н
Метанол:вода (95:5)	~44-45	Матовые агрегаты и мелкие частицы без отчетливой морфологии	Форма II + немного формы Н
Метанол:вода (90:10)	~44-45	Матовые агрегаты и мелкие частицы без отчетливой морфологии	Форма Н
Метанол:вода (85:15)	~44-45	Матовые агрегаты и мелкие частицы без отчетливой морфологии	Форма Н
Метанол:вода (80:20)	~44-45	Матовые агрегаты и мелкие частицы без отчетливой морфологии	Форма Н

^a Суспензии для опытов готовят с формой II (соединение 1 (соединение 1)) и проводят затравку небольшим количеством формы Н. Образцы перемешивают 7-9 дней.

Растворимость

Настоящее изобретение предлагает морфологическую форму II с низкой растворимостью в метаноле. Растворимость может быть оценена, исходя из общего объема растворителя, необходимого для обеспечения полного растворения. Фактическая растворимость может быть больше, чем рассчитанное значение, вследствие постепенно увеличиваемого добавления растворителя и кинетики растворения материала. Растворимость выражают как "меньше чем", если растворение не происходит во время опыта, или "больше чем", если растворение происходит после добавления первой аликвоты.

Таблица 2. Определение растворимости

Способ выражения	Определение
Низкая растворимость	<1 мг/мл
Ограниченная растворимость	1-10 мг/мл
Промежуточная растворимость	20-100 мг/мл
Хорошая растворимость	100-200 мг/мл
Высокая растворимость	>200 мг/мл

В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая морфологическую форму II по настоящему изобретению, имеет растворимость, равную или меньше чем приблизительно 5 мг/мл (например, ≤ 5 -4 мг/мл, ≤ 4 -3 мг/мл, ≤ 3 -2 мг/мл, ≤ 2 -1 мг/мл или ≤ 1 -0,01 мг/мл) при соотношении метанол:вода 1:1 при комнатной температуре. В одном варианте осуществления композиция, содержащая морфологическую форму II по настоящему изобретению, имеет растворимость меньше чем приблизительно 3 мг/мл при соотношении метанол:вода 1:1 при комнатной температуре. В некоторых вариантах композиция, содержащая морфологическую форму II по настоящему изобретению, имеет растворимость, равную или меньше чем приблизительно 15 мг/мл (например, ≤ 15 -14 мг/мл, ≤ 14 -13 мг/мл, ≤ 13 -12 мг/мл, ≤ 12 -11 мг/мл, ≤ 11 -10 мг/мл, ≤ 10 -9 мг/мл, ≤ 9 -8 мг/мл, ≤ 8 -7 мг/мл, 7-6 мг/мл или 6-5 мг/мл) при соотношении метанол:вода 1:1 при температуре выше комнатной температуры (например, равной или больше чем 30°C). В одном варианте осуществления композиция, содержащая морфологическую форму II по настоящему изобретению, имеет растворимость меньше чем приблизительно 14 мг/мл при температуре приблизительно 63°C.

Таблица 3. Расчетная растворимость формы II

Растворитель	Температура (°C)	Растворимость (мг/мл) ^a
Метанол:вода (1:1)	Комн. т-ра	<3
	~63	<14

^a Растворимость оценивают, исходя из общего количества растворителя, используемого для получения раствора; фактическая растворимость может быть больше из-за объема применяемых порций растворителя или медленной скорости растворения. Растворимость округляют до наиболее близкого значения в мг/мл.

Таблица 4. Растворимость в метаноле и данные для метастабильной зоны (MC3(MSZ))* формы II

Концентрация ^a (мг/мл)	Температура прозрачности (°C)	Температура помутнения 1 ^b (°C)	Температура помутнения 2 ^c (°C)
20,3	53,6	37,6	38,2
29,4	56,2	45,1	44,6
38,9	58,1	45,1	51,1
50,5	60,2	51,0	56,6
64,3	60,5	48,5	58,8
80,4	61,2	49,7	57,9
95,6	61,9	58,1	59,9
166,6	63,1	58,1	61,1

a. В качестве исходного материала используют не соответствующий GMP (Good Manufactured Practice) экспериментальную партию в Crystal16™.

b. Определена по скорости охлаждения 0,5°C/мин.

c. Определена по скорости охлаждения 0,03°C/мин.

* Если упомянутый ранее раствор охлаждают дополнительно, новую твердую фазу получают путем зародышеобразования в определенной точке, которая определяет метастабильную зону.

Размер частиц полиморфного соединения I

В другом варианте осуществления анализ размера частиц и изображения сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) дают характеристики частиц и изменения характеристик кристаллов, образованных при различных условиях кристаллизации.

Настоящее изобретение предлагает внутреннюю структуру формы II соединения, имеющего формулу II или III (или его фармацевтически приемлемой соли), так что размер и упаковка кристаллической элементарной ячейки отличаются от внутренних структур формы I и формы H. Настоящее изобретение также предлагает одну кристаллическую форму (например, форму II) соединения формулы II или III (или его фармацевтически приемлемой соли). Форма II в соответствии с настоящим изобретением характеризуется индексированием ПРД (XRPD), уникальными характеристиками ДСК, отчетливым размером и формой частиц, а также более низкой растворимостью в метаноле.

В одном варианте осуществления форма II образует большие агрегаты наряду с более мелкими частицами в форме пластин. СЭМ показывает, что форма I по настоящему изобретению имеет самые большие агрегаты (>500 мкм) и поверхности, кажущимися значительно более гладкими, по сравнению с двумя другими партиями. В одном варианте осуществления частицы не содержат каких-либо цементированных агрегатов и состоят из более крупных, тонких частиц пластинчатой формы. Полученные кристаллические частицы имеют бимодальное распределение с модой небольших частиц приблизительно при 6-10 мкм и большей модой приблизительно при 60-160 мкм. В одном варианте осуществления образец имеет единственную моду приблизительно при 90 мкм с хвостом более мелких частиц. В другом варианте осуществления образец имеет большой d90 (диаметр частиц, при котором 90% образца меньше, чем), что согласуется с наблюдениями из изображений СЭМ.

Настоящее изобретение дает размеры частиц исходного материала для кристаллизации; перекристаллизованного из метанола материала; и совместно измельченного материала приблизительно из партии перекристаллизации в 45 кг. Исходный материал имеет агрегаты (около 100 мкм), состоящие из более мелких пластин. Перекристаллизованные из метанола формы по настоящему изобретению имеют более крупные первичные частицы, некоторую агрегацию без цементации и моду размера одиночных частиц. Совместно измельченный образец аналогичен перекристаллизованной из метанола партии, но показывает несколько меньшее распределение частиц, подтверждающее, что на стадии измельчения имеет место лишь незначительное истирание частиц.

Таблица 5. Распределение частиц по размерам образца 1, 3 и 4 соединения I формы II

Образец, №	d10 (мкм) ^a	D50 (мкм) ^b	D90 (мкм) ^c	Массив	Протокол	Страница
Образец 1	19,297	81,603	168,698	613675	1	10, 13
Образец 4	17,410	85,440	199,029	613739	2	10, 14
Образец 3	19,896	101,748	274,113	613674	1	10, 15

^a 10% от общего объема частиц состоит из частиц не больше указанного размера в мкм.

^b 50% от общего объема частиц состоит из частиц не больше указанного размера в мкм.

^c 90% от общего объема частиц состоит из частиц не больше указанного размера в мкм.

Некоторые варианты осуществления предлагают частицы и агломераты различных размеров и форм. Размеры и формы частицы и агломерата меняются в зависимости от процентного содержания затравки. В одном варианте осуществления частицы и агломераты, синтезированные с помощью способа кристаллизации с затравкой 0,5% соединения 1, отличаются от частиц и агломератов, синтезированных с помощью способа кристаллизации с затравкой 3% соединения 1. (Сравни фиг. 22 и 23). Анализ размера частиц этих вариантов осуществления показывает, что из-за большего индекса частицы/(площадь поверхности), доступного для роста кристаллов, образец с затравкой 3% имеет меньшие значения d_{10} (диаметр частиц, при котором 10% образца меньше чем), d_{50} (диаметр частиц, при котором 50% образца меньше чем) и d_{90} (диаметр частиц, при котором 90% образца меньше чем) по сравнению с образцом с затравкой 0,5%. Образцы, кристаллизованные с использованием гидрата, например, формы Н, в качестве исходного вещества, или которые содержат избыток воды во время кристаллизации, как оказывается, дают образцы с более низкой степенью агломерации. Более высокое содержание воды меняет растворимость или время индукции и исключает вторичное зародышеобразование и агломерацию.

Дифракция рентгеновских лучей

В некоторых вариантах осуществления формы I, II и Н соединения, имеющего формулу II или III, могут быть идентифицированы на основе их соответствующих характеристических пиков при анализе порошковой рентгеновской дифракции. Порошковая рентгеновская дифрактограмма, также называемая дифрактограммой ПРД, представляет собой научную методику, использующую рассеяние рентгеновских лучей атомами кристалла с получением дифрактограммы, которая дает возможность получать информацию о структуре кристалла. Метод анализа рентгеновской дифракции делает доступной внутреннюю структуру кристаллов. Полиморфы имеют разные формы кристаллов, исходя из их разных структур, а также физические и химические свойства.

Ширина метастабильной зоны (ШМСЗ (MSZW)) является критическим параметром в процессе кристаллизации, так как она раскрывает поведение системы при зародышеобразовании. ШМСЗ представляет собой параметр лимитированного кинетикой зародышеобразования, который сильно зависит от условий процесса. Многие факторы могут повлиять на значение ШМСЗ, например, скорость охлаждения, перемешивание, наличие посторонних частиц и примесей. ШМСЗ уменьшается по мере увеличения скорости перемешивания; ШМСЗ расширяется при $N > 400$ об/мин; и ШМСЗ расширяется по мере повышения скорости охлаждения. В одном варианте осуществления большие различия в метастабильной зоне наблюдаются как для формы II, так и для формы I между скоростью быстрого охлаждения 0,5°C/мин и скоростью очень медленного охлаждения приблизительно 0,03°C/мин. В другом варианте осуществления узкие метастабильные скорости охлаждения наблюдаются при более высоких концентрациях (например, приблизительно 100 мг/мл).

Настоящее изобретение предлагает морфологическую форму II соединения, имеющего формулу II или III (или его фармацевтически приемлемой соли) с ШМСЗ, которая приводит к более низкой растворимости в метаноле по сравнению с полиформами формы I и/или формы Н. Более низкая растворимость формы II в метаноле по сравнению с формой I по настоящему изобретению согласуется с формой II, являющейся более стабильной формой, чем форма I.

Кристаллизация в соответствии с настоящим изобретением может включать "затравку" для того, чтобы достичь требуемого конечного размера продукта. Затравка также дает возможность получать предпочтительную полиморфную форму, получать желаемую морфологию кристалла и получать полиморфы или псевдополиморфы. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ кристаллизации включает затравку формой I, II или Н соединения, имеющего формулу II или III (или его фармацевтически приемлемой соли). Настоящее изобретение предлагает во время процесса кристаллизации затравку формой II.

Вариант осуществления настоящего изобретения предлагает морфологическую кристаллическую форму (например, форму II) с рентгеновской дифрактограммой, включающей четко выраженные пики приблизительно при 2,81 и 5,63 градусах 2θ . В одном варианте осуществления композиция, содержащая морфологическую форму II соединения, имеющего формулу II или III, характеризуется рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограммам, представленным на фиг. 1 или фиг. 20, индексированием, по существу, аналогичным индексированию, представленному на фиг. 2, и термограммой ДСК, по существу, аналогичной термограмме, представленной на фиг. 4.

Настоящее изобретение предлагает перекристаллизацию кристаллической формы (например, формы II) соединения, имеющего формулу II или III (табл. 5). В одном варианте осуществления настоящего изобретения преимущественно получают одну фазу кристаллической формы II, как это видно из дифрактограммы ПРД. В одном варианте осуществления спектроскопия ^1H ЯМР образца подтверждает формулу II или III в качестве химической структуры выделенной кристаллической формы II (фиг. 6).

В некоторых вариантах осуществления форма II проявляет рентгеновскую дифрактограмму, имеющую от двух (2) до семи (7) характеристических пиков, выраженных в градусах 2θ при 2,81, 5,63, 19,00,

19,57, 22,76 и 24,70±0,2, или имеющую рентгеновскую дифрактограмму, по существу, аналогичную дифрактограммам, представленным на фиг. 1 или фиг. 20, индексирование, по существу, аналогичное индексированию, представленному на фиг. 2, и термограмму ДСК, по существу аналогичную термограмме, представленной на фиг. 4. В одном варианте осуществления пики ПРД формы II по существу, аналогичны пикам, представленным в табл. 6.

Таблица 6. Наблюдаемые и четко выраженные пики для формы II

Наблюдаемые пики, °2θ	Межатомное расстояние d (Å)	Интенсивность (%)
2,81±0,20	31,451±2,140	100
5,63±0,20	15,688±0,577	16
11,30±0,20	7,832±0,141	3
12,05±0,20	7,345±0,124	2
13,22±0,20	6,697±0,102	2
13,45±0,20	6,581±0,099	5
13,81±0,20	6,415±0,094	4
14,32±0,20	6,184±0,087	5
14,92±0,20	5,936±0,080	1
15,64±0,20	5,665±0,073	1
16,25±0,20	5,456±0,068	3
16,41±0,20	5,401±0,066	3
17,00±0,20	5,217±0,062	1
17,67±0,20	5,021±0,057	6
17,87±0,20	4,965±0,056	5
18,15±0,20	4,888±0,054	6
18,35±0,20	4,835±0,053	4
18,50±0,20	4,796±0,052	3
19,00±0,20	4,670±0,049	10
Наблюдаемые пики, °2θ	Межатомное расстояние d (Å)	Интенсивность (%)
19,57±0,20	4,536±0,046	13
19,85±0,20	4,472±0,045	4
20,22±0,20	4,391±0,043	5
20,96±0,20	4,239±0,040	4
21,06±0,20	4,219±0,040	4
21,89±0,20	4,060±0,037	4
22,76±0,20	3,907±0,034	10
23,70±0,20	3,755±0,032	8
23,95±0,20	3,716±0,031	4
24,32±0,20	3,660±0,030	3
24,70±0,20	3,604±0,029	14
25,54±0,20	3,488±0,027	3
26,12±0,20	3,411±0,026	1
26,52±0,20	3,361±0,025	1
26,81±0,20	3,326±0,025	1
27,07±0,20	3,294±0,024	1
27,48±0,20	3,246±0,023	1
27,71±0,20	3,220±0,023	1
29,11±0,20	3,067±0,021	2
29,36±0,20	3,042±0,020	2
29,61±0,20	3,017±0,020	2
Четко выраженные пики, °2θ	Межатомное расстояние d (Å)	Интенсивность (%)
2,81±0,20	31,451±2,140	100
5,63±0,20	15,688±0,577	16

Специалисту понятно, что некоторый разброс связан с измерениями 2-тета (2θ). Как правило, значения 2θ могут меняться от $\pm 0,1$ до $\pm 0,2$. Специалисту понятно, что такой разброс значений является самым большим с низкими значениями 2θ и наименьшим с высокими значениями 2θ . Специалисту понятно, что разные приборы могут давать, по существу, одну и ту же дифрактограмму ПРД, даже если значения 2θ несколько различаются. Более того, специалисту понятно, что тот же самый инструмент может давать по существу такую же дифрактограмму ПРД для одних и тех же или для разных образцов, даже если ПРД соответственно записанных дифрактограмм ПРД меняются незначительно в значениях 2θ . Такой небольшой разброс может быть обусловлен, например, методиками подготовки образцов, разными используемыми приборами, дрейфом показаний прибора и других экспериментальных факторов.

Перечень дифракционных пиков также может быть представлен с использованием d_{hkl} (положения наблюдаемых пиков в 2θ могут быть преобразованы в значения d_{hkl} при использовании закона Брэгга: $d_{hkl} = \lambda / 2 \sin \theta$; кристаллографические индексы Миллера (hkl) дифракционных пиков определяют из опубликованной справочной дифрактограммы, и когда идентификация справочной дифрактограммы (hkl) недоступна, то необходимо "индексирование" дифрактограммы, чтобы определить (hkl) и относительную интенсивность, а не 2θ и абсолютную интенсивность. Положение пика как 2θ зависит от характеристик прибора, таких как длина волны. Положение пика как d_{hkl} представляет собой собственное, не зависящее от прибора свойство материала. Абсолютная интенсивность, то есть, число рентгеновских лучей, наблюдаемых в данном пике, может меняться в зависимости от инструментальных и экспериментальных параметров. Для расчета относительной интенсивности абсолютную интенсивность каждого пика делят на абсолютную интенсивность наиболее интенсивного пика, а затем преобразуют в проценты. Наиболее интенсивный пик фазы, таким образом, называют "100%-ым пиком". Площади пиков представляют собой надежную меру интенсивности.

Специалисту также понятно, что дифрактограммы ПРД одного и того же образца (полученные на одном и том же или на разных приборах) могут показывать разбросы в интенсивности пика при различных значениях 2θ . Специалисту также понятно, что дифрактограммы ПРД различных образцов одного и того же полиморфа (полученные на одном и том же или на разных приборах) также могут показывать разбросы в интенсивности пика при различных значениях 2θ . Дифрактограммы ПРД могут представлять собой, по существу, одну и ту же дифрактограмму, даже если они имеют соответствующие сигналы 2θ , которые отличаются по интенсивности их пиков.

В одном варианте осуществления форма II показывает дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции, имеющую два или более (например, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более, или десять или более) характеристических пиков, выраженных в градусах 2θ ($\pm 0,2$) при 2,81, 5,63, 11,30, 12,05, 13,22, 13,45, 13,81, 14,32, 14,92, 15,64, 16,25, 16,41, 17,00, 17,67, 17,87, 18,15, 18,35, 18,50, 19,00, 19,57, 19,85, 20,22, 20,96, 21,06, 21,89, 22,76, 23,70, 23,95, 24,32, 24,70, 25,54, 26,12, 26,52, 26,81, 27,07, 27,48, 27,71, 29,11, 29,36 и 29,61, или имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу аналогичную дифрактограммам, представленным на фиг. 1, фиг. 7, фиг. 13, фиг. 14, фиг. 20, фиг. 21 или фиг. 25, индексирование, по существу аналогичное индексированию, представленному на фиг. 2, и термограмму ДСК, по существу аналогичную термограмме, представленной на фиг. 4.

В другом варианте осуществления форма II показывает дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции, имеющую три или более характеристических пиков, выраженных в градусах 2θ ($\pm 0,2$) при 2,81, 5,63, 11,30, 12,05, 13,22, 13,45, 13,81, 14,32, 14,92, 15,64, 16,25, 16,41, 17,00, 17,67, 17,87, 18,15, 18,35, 18,50, 19,00, 19,57, 19,85, 20,22, 20,96, 21,06, 21,89, 22,76, 23,70, 23,95, 24,32, 24,70, 25,54, 26,12, 26,52, 26,81, 27,07, 27,48, 27,71, 29,11, 29,36, и 29,61, или имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу аналогичную дифрактограммам, представленным на фиг. 1, 7, 13, 14, 20, 21 или 25, индексирование, по существу аналогичное индексированию, представленному на фиг. 2, и термограмму ДСК, по существу аналогичную термограмме, представленной на фиг. 4.

В другом варианте осуществления форма II показывает дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции, имеющую четыре или более характеристических пиков, выраженных в градусах 2θ ($\pm 0,2$) при 2,81, 5,63, 11,30, 12,05, 13,22, 13,45, 13,81, 14,32, 14,92, 15,64, 16,25, 16,41, 17,00, 17,67, 17,87, 18,15, 18,35, 18,50, 19,00, 19,57, 19,85, 20,22, 20,96, 21,06, 21,89, 22,76, 23,70, 23,95, 24,32, 24,70, 25,54, 26,12, 26,52, 26,81, 27,07, 27,48, 27,71, 29,11, 29,36, и 29,61, или имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу аналогичную дифрактограммам, представленным на фиг. 1, фиг. 7, фиг. 13, фиг. 14, фиг. 20, фиг. 21 или фиг. 25, индексирование, по существу аналогичное индексированию, представленному на фиг. 2, и термограмму ДСК, по существу аналогичную термограмме, представленной на фиг. 4. В другом варианте осуществления форма II показывает дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции, которая имеет характеристические пики, выраженные в градусах 2θ ($\pm 0,2$) при 2,81, 5,63, 19,00, 19,57, 22,76 и 24,70, или имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу аналогичную дифрактограммам, представленным на фиг. 1, 7, 13, 14, 20, 21 или 25, индексирование, по существу аналогичное индексированию, представленному на фиг. 2, и термограмму ДСК, по существу аналогичную термограммам, представленным на фиг. 4, 15, 16 или 22-24.

В конкретном варианте осуществления форма II показывает дифрактограмму порошковой рентге-

новской дифракции, имеющую по меньшей мере восемь характеристических пиков, выраженных в градусах 2θ ($\pm 0,2$), выбранных из группы, состоящей из значений при 2,81, 5,63, 11,30, 12,05, 13,22, 13,45, 13,81, 14,32, 14,92, 15,64, 16,25, 16,41, 17,00, 17,67, 17,87, 18,15, 18,35, 18,50, 19,00, 19,57, 19,85, 20,22, 20,96, 21,06, 21,89, 22,76, 23,70, 23,95, 24,32, 24,70, 25,54, 26,12, 26,52, 26,81, 27,07, 27,48, 27,71, 29,11, 29,36 и 29,61, или имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу, аналогичную дифрактограммам, представленным на фиг. 1, 7, 13, 14, 20, 21 или 25, индексирование, по существу, аналогичное индексированию, представленному на фиг. 2, и термограмму ДСК, по существу, аналогичную термограммам, представленным на фиг. 4, 15 или 16.

В другом конкретном варианте осуществления форма II показывает дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции, имеющую по меньшей мере девять характеристических пиков, выраженных в градусах 2θ ($\pm 0,2$), выбранных из группы, состоящей из значений при 2,81, 5,63, 11,30, 12,05, 13,22, 13,45, 13,81, 14,32, 14,92, 15,64, 16,25, 16,41, 17,00, 17,67, 17,87, 18,15, 18,35, 18,50, 19,00, 19,57, 19,85, 20,22, 20,96, 21,06, 21,89, 22,76, 23,70, 23,95, 24,32, 24,70, 25,54, 26,12, 26,52, 26,81, 27,07, 27,48, 27,71, 29,11, 29,36 и 29,61, или имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу аналогичную дифрактограммам, представленным на фиг. 1, 7, 13, 14, 20, 21 или 25, индексирование, по существу, аналогичное индексированию, представленному на фиг. 2, и термограмму ДСК, по существу, аналогичную термограммам, представленным на фиг. 4, фиг. 15, фиг. 16 или фиг. 22-24.

В одном или в нескольких вариантах осуществления композиция, содержащая соединение формы II, не имеет характеристических пиков ПРД формы H (например, приблизительно при $12,6^\circ 2\theta$) и/или формы I (например, приблизительно при $15,6^\circ 2\theta$).

Индексирование ПРД

Дифрактограммы ПРД индексируют с использованием X-PERT High Score Plus (v.2.2.1). Проводят индексирование и структурные уточняющие расчетные исследования. Соответствие между положениями разрешенных пиков и наблюдаемыми пиками указывает на достоверное определение элементарной ячейки.

Успешное индексирование указывает на то, что образец состоит преимущественно из одной кристаллической фазы. Пространственные группы, согласующиеся с присвоенным символом затухания, параметры элементарной ячейки и полученные величины приведены в таблице на соответствующих фигурах, давая решение по индексированию для каждой формы. Для подтверждения предварительного решения по индексированию определяют мотивы молекулярной упаковки в пределах кристаллографических элементарных ячеек.

Идентификация пиков ПРД

В большинстве случаев выбирают пики в пределах интервала приблизительно до $30^\circ 2\theta$. Используют алгоритмы округления для округления значения для каждого пика с точностью до $0,1^\circ$ или $0,01^\circ 2\theta$ в зависимости от прибора, используемого для регистрации данных и/или разрешения характерных пиков. В случае перечня межatomного расстояния d используют длину волны для вычисления межatomного расстояния d , которое равно $1,541874 \text{ \AA}$, средневзвешенные длины волны $\text{Cu-K}_{\alpha 1}$ и $\text{Cu-K}_{\alpha 2}$.

Изменчивость, связанную с межatomным расстоянием d , оценивают по рекомендации USP при каждом межatomном расстоянии d и представляют в таблицах соответствующих данных. Согласно указаниям USP, непостоянные гидраты и сольваты могут проявлять расхождение пиков больше чем $0,2^\circ 2\theta$, и, следовательно, расхождения пиков $0,2^\circ 2\theta$ не применимы к этим материалам. Для образцов только с одной дифрактограммой ПРД и без каких-либо других средств оценки, дает ли образец хорошее приближение порошка к среднему значению, таблицы пиков содержат данные, идентифицированные только как "четко выраженные пики". Такие пики представляют собой подмножество всего перечня наблюдаемых пиков. Четко выраженные пики выбирают из наблюдаемых пиков путем идентификации предпочтительно неперекрывающихся, малоугловых пиков с сильной интенсивностью.

Термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК)

Форма II также может быть идентифицирована на основании ДСК, индексирования, СЭМ (SEM) и/или распределения частиц по размерам. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения форму II идентифицируют на основе характеристического пика, наблюдаемого в термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии. Дифференциальная сканирующая калориметрия или ДСК представляет собой термоаналитический метод, в котором измеряют разницу в количестве тепла, необходимого для повышения температуры образца и стандарта, в зависимости от температуры. В одном варианте осуществления форма II имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, показывающую второстепенную эндотерму приблизительно при 43°C (максимальный пик), после которой следуют перекрывающиеся основные эндотермы приблизительно при 90 и 95°C (максимальный пик). Конечную эндотерму с началом эндотермического перехода наблюдают приблизительно при 196°C . В другом варианте осуществления форма II имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии по существу в соответствии с фиг. 4.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предложена форма II, характеризующаяся как твердая форма соединения I, так что твердая форма претерпевает увеличение массы меньше чем на 1,5% при повышении относительной влажности от 5,0 до 95,0%.

В одном варианте осуществления кристаллическую форму формы II соединения формулы II или III получают кристаллизацией из метанола с использованием более медленного профиля охлаждения и без перемешивания. Термограмма ДСК формы II, полученной с использованием более медленного профиля охлаждения и без перемешивания, имеет второстепенную эндотерму приблизительно при 41°C, перекрывающиеся эндотермы приблизительно при 90 и 95°C (максимальный пик) и конечную эндотерму с началом перехода приблизительно при 200°C.

Настоящее изобретение также предлагает гидратную морфологическую форму H, полученную способом, включающим воду в процессе кристаллизации. Гидратная морфологическая форма H имеет характеристики ДСК, включающие второстепенную эндотерму приблизительно при 41°C (максимальный пик), основную эндотерму приблизительно при 70 и 103°C (максимальный пик) и конечную эндотерму приблизительно при 193°C. ТГА (TGA) гидратной морфологической формы H дает приблизительно 0,93% потери веса при температуре приблизительно от 25 до 100°C. Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ)

В настоящем изобретении представлен анализ кристаллов, синтезированных раскрытым способом, с помощью СЭМ. Образцы для СЭМ готовят путем размещения небольшого количества на углеродной клеевой полоске, нанесенной на алюминиевую подставку. Затем каждый образец покрывают напылением Au/Pd с использованием устройства для напыления Cressington 108auto Sputter Coater приблизительно при 20 мА и 0,13 мбар (Ar). Каждый образец изучают при высоком вакууме с использованием напряжения электронного луча 5,0 кВ.

В некоторых вариантах осуществления СЭМ проводят с использованием сканирующего электронного микроскопа FEI Quanta 200, оборудованного детектором Эферхарта-Торнли (ЕТ).

Изображения записывают и анализируют с использованием программного обеспечения xTm (v. 2.01) и XT Docu (v. 3.2), соответственно. Увеличение верифицируют с использованием контролепригодного в соответствии NIST стандарта. Образец для анализа готовят путем размещения небольшого количества на углеродной клеевой полоске, нанесенной на алюминиевую подставку. Образец затем дважды покрывают напылением Au/Pd с использованием устройства для напыления Cressington 108auto Sputter Coater приблизительно при 20 мА и 0,13 мбар (Ar) в течение 75 с (фиг. 26-32).

Таблица 7. Характеристики морфологической формы II

Способ	Анализ/результат
ПРД	Кристаллическая; определена как форма II
Индексирование	Простой моноклинный $a=7,537\text{\AA}$, $b=6,729\text{\AA}$, $c=62,555\text{\AA}$, $\alpha=90^\circ$, $\beta=90,54^\circ$, $\gamma=90^\circ$
ДСК	Второстепенная эндотерма, макс. при ~43°C; Перекрывающиеся эндотерма при ~90 и ~95°C (макс.). Начало эндотермы при ~196°C
СЭМ	Большие агломераты (Агломераты пластин и лепешки (ФИГ. 26-29))
АРЧ (PSA) (Образец 3)	$d_{10}=19,896$ мкм; $d_{50}=101,745$ мкм; $d_{90}=274,113$ мкм; бимодальное распределение
^1H ЯМР	Согласуется со структурой соединения 1; вероятно содержит остаточные количества ацетона (промывочный растворитель) (ФИГ. 6-9)

Чистота

В некоторых вариантах осуществления образец формы II содержит примеси. Не ограничивающие примеры примесей включают аморфные формы, другие полиморфные формы (например, H, I и III), или остаточные количества органических и неорганических молекул, таких как родственные примеси (например, промежуточные соединения, используемые для получения формы II, или их фрагменты), растворители, вода или соли. В одном варианте осуществления образец формы II по существу не содержит примесей, что означает, что никакого значительного количества примесей не присутствует. В другом варианте осуществления образец формы II содержит меньше 10 мас.%, общего количества примесей. В другом варианте осуществления образец формы II содержит меньше чем 5 мас.% общего количества примесей. В другом варианте осуществления образец формы II содержит меньше чем 1 мас.%, общего количества примесей. В еще одном варианте осуществления образец формы II содержит меньше чем 0,1 мас.% общего количества примесей.

Настоящее изобретение показывает, что безводную форму (например, форму II) получают без образования гидратной формы (например, формы H) в процессе кристаллизации путем определения критической концентрации воды, ниже которой безводная форма является устойчивой формой. Критическую концентрацию воды определяют путем изменения в суспензиях концентрации метанола-воды.

В одном варианте осуществления суспензии при пониженной температуре при соотношении метанол:вода 99:1 дают форму II. В другом варианте осуществления при концентрациях метанол:вода 97:3 и выше из суспензий выделяют форму H. Эти варианты осуществления изобретения показывают, что критическая концентрация воды для образования формы II составляет от 1 до 3% воды. В некоторых вариантах осуществления содержание воды в исходном метаноле-растворителе не учитывают, что приводит к несколько более высокой конечной концентрации воды, чем 1 и 3%. В дополнительных вариантах осуществления опыты с изменением концентрации воды в суспензиях метанол:вода проводят при комнатной температуре или приблизительно при 45°C. В одном варианте осуществления критическая концентрация воды составляет меньше чем 5% при комнатной температуре и меньше чем 10% приблизительно при 45°C. Смеси формы II и формы H оценивают на превращение или в форму II или в форму H в метаноле в зависимости от точного содержания воды. Настоящее изобретение показывает, что в процессе кристаллизации формы II критическая активность воды остается очень низкой приблизительно до 45°C и что содержание воды в конечной метанольной перекристаллизации является критическим параметром процесса, чтобы контролировать исключение работы в условиях, которые способствуют образованию формы H.

В некоторых вариантах осуществления образец формы II представляет собой твердое кристаллическое вещество, по существу, не содержащее аморфное соединение формулы II или III. Используемое в настоящем описании выражение "по существу не содержит аморфное соединение формулы II или III" означает, что соединение не содержит значительного количества аморфного соединения формулы II или III. В другом варианте осуществления образец кристаллического соединения формулы II или III содержит форму II, по существу не содержащую форму I и/или H.

Используемое в данном описании выражение "по существу не содержит форму I и/или H" означает, что образец кристаллического соединения формулы II или III не содержит значительного количества формы I и/или формы H. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, приблизительно 90 мас.% образца составляет форма II, при этом только 10% составляют формы I и/или H и/или аморфное соединение формулы II или III. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, приблизительно 95 мас.% образца представляет собой форму II и только 5% составляют формы I и/или H и/или аморфное соединение формулы II или III. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, приблизительно 99 мас.% образца составляет форма II и только 1 мас.% является формами I и/или H и/или аморфным соединением формулы II или III. В еще одних вариантах осуществления изобретения, по меньшей мере, приблизительно 99,5 мас.% образца составляет форма II и только 0,5 мас.% соответствует формам I и/или H и/или аморфному соединению формулы II или III. В других вариантах осуществления изобретения, по меньшей мере, приблизительно 99,9 мас.% образца составляет форма II и только 0,1 мас.% соответствует форме I и/или H и/или аморфному соединению формулы II или III.

Форма II может существовать в любом допустимом таутомере или в смеси допустимых таутомеров. Используемый в данном описании термин "таутомер" относится к одному из двух или более структурных изомеров, которые существуют в равновесии и легко превращаются из одной изомерной формы в другую.

В некоторых вариантах осуществления способ перекристаллизации соединения 1 (например, формулы II или формулы III) приводит к соединению 1, которое практически свободно от примесей. В некоторых вариантах соединения 1 имеет чистоту >95%, >96%, >97%, >98%, >99%, >99,5%, >99,9% или >99,99%. Чистоту соединения можно измерить с помощью ряда различных методик, известных в данной области техники, например, с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Например, в некоторых предпочтительных вариантах осуществления соединения 1 перекристаллизуют один раз из метанола и гептана, а затем следуют три последовательных перекристаллизации из метанола; форму II затравливают только во время третьей и конечной перекристаллизации из метанола.

Протокол перекристаллизации для соединения 1 (например, соединения 1 формы II) может влиять на относительную чистоту соединения 1. Например, фиг. 27 показывает хроматограмму CAD (детектирование заряженного аэрозоля) соединения 1 после двух перекристаллизаций из метанола с быстрым остыванием. Например, соединение 1 имеет чистоту 98,5%, как показано на фиг. 27.

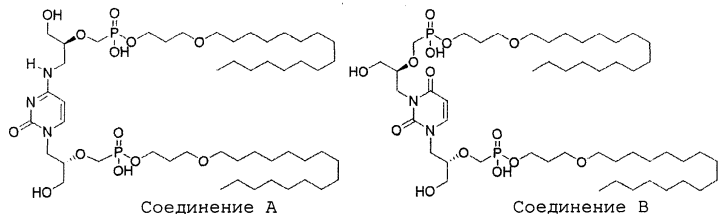
Фиг. 28 показывает хроматограмму CAD соединения 1 после трех перекристаллизаций из метанола с медленным остыванием. Как показано на фиг. 28, соединение 1 имеет чистоту 99,5%.

На фиг. 29 показана хроматограмма CAD соединения 1 после одной перекристаллизации из смеси гептан/метанол с последующей одной перекристаллизацией в метаноле с медленным остыванием. Соединение имеет чистоту 100%, как показано на фиг. 29.

На фиг. 30 показана хроматограмма CAD соединения 1 после предпочтительного варианта осуществления, включающего одну перекристаллизацию из смеси гептан/метанол и трех последующих перекристаллизаций из метанола. Как показано на фиг. 30, чистота соединения 1 составляет 100%. Этот про-

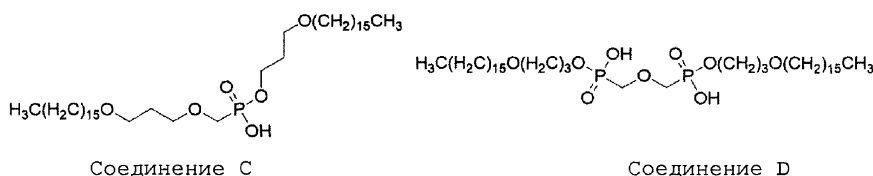
цесс перекристаллизации рассмотрен более подробно в примере 3 и является протоколом предпочтительной очистки.

Таким образом, в некоторых предпочтительных вариантах осуществления способ очистки соединения 1 включает пять отдельных методик перекристаллизации: три перекристаллизации в метаноле без затравки, одну перекристаллизацию в смеси н-гептан/метанол и одну перекристаллизацию из метанола с затравкой. В некоторых вариантах осуществления первые три перекристаллизации в метаноле удаляют такие примеси, как остаточные количества показанных ниже соединений (т.е., соединений А и В):



В некоторых вариантах осуществления вышеуказанные соединения может быть очень трудно удалить из композиций, содержащих соединение 1, другими способами (например, с помощью хроматографии). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления предпочтительно проводить, по меньшей мере, одну перекристаллизацию из метанола в качестве первого этапа перекристаллизации для удаления вышеуказанных примесей.

Перекристаллизация с использованием н-гептана и метанола удаляет примеси, обнаруживаемые с помощью САД и показанные на фиг. 27 и 28. В некоторых вариантах осуществления примеси, обнаруживаемые с помощью САД, могут представлять собой, например, следующие соединения (т.е., соединения С и D):



Соответственно, в некоторых вариантах осуществления в отсутствие проведения указанных выше перекристаллизаций, показанные выше соединения будут присутствовать в композиции, содержащей соединение 1. Вышеуказанные соединения в любой комбинации могут присутствовать в небольших количествах (например, <2 мас.% или <1 мас.%).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает композицию, содержащую форму II и различные другие морфологические формы. Другие морфологические формы могут включать форму I и форму H. В некоторых вариантах осуществления композиция включает 90% формы II. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит >95% формы II. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит >99% формы II. С другой стороны, в некоторых вариантах осуществления композиция содержит <10% формы I и/или формы H. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит <5% формы I и/или формы H. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит <1% формы I и/или формы H.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает композицию, содержащую соединение 1 и другие примеси. В некоторых вариантах осуществления примеси выбирают из соединений А-D. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает композицию, содержащую >90% соединения 1. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает композицию, содержащую >95% соединения 1. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает композицию, содержащую >99% соединения 1. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает композицию, содержащую <10% примесей, выбранных из соединений А-D. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает композицию, содержащую <5% примесей, выбранных из соединений А-D. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает композицию, содержащую <1% примесей, выбранных из соединений А-D.

Сокристаллы

Настоящее изобретение предлагает сокристаллы формы II соединения формулы II или III. Сокристаллы по настоящему изобретению могут представлять собой фармацевтически приемлемую соль формулы II или III, сольват (кристаллическая структура, включающая либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя), гидрат (кристаллическая структура, включающая либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества воды), клатрат (молекулы одного вещества, полностью охваченные кристаллической структурой другого) и/или молекулярный комплекс (уникальная кристаллическая структура, включающая стехиометрические количества больше чем одной молекулы).

Сокристалл может быть образован с лимонной кислотой, фумаровой кислотой, гентизиновой кислотой, гиппуровой кислотой, малеиновой кислотой, L-миндальной кислотой, оротовой кислотой, щавеле-

левой кислотой, сахарином, янтарной кислотой, L-винной кислотой, толуолсульфоновой кислотой, аммиаком, L-аргинином, гидроксидом кальция, диэтиламином, диэтиламиноэтанолом, этилендиамином, 1Н-имидазолом, L-лизином, 2-гидроксиэтилморфолином, N-метилглюкамином, метанолятом калия, трет-бутоксидом цинка. Скрининг соль/сокристалл включает упаривание из четырех растворителей с последующим фазовым уравниванием в четырех других растворителях.

Способ синтеза морфологической формы II

Настоящее изобретение предлагает способы синтеза соединений формул I, II и/или III. Настоящее изобретение также предлагает подробные способы синтеза различных раскрытых соединений по настоящему изобретению в соответствии с приведенными ниже схемами и как показано в примерах.

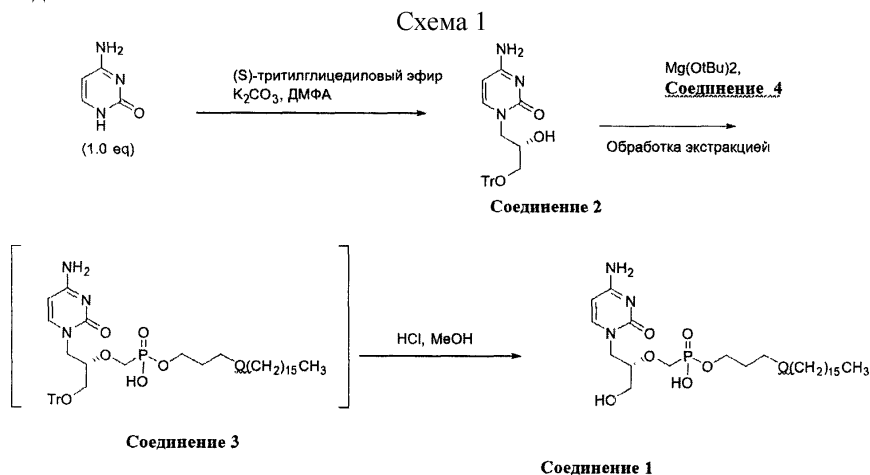
По всему описанию, где композиции описаны как имеющие, включающие или содержащие конкретные компоненты, подразумевается, что композиции также состоят, по существу, из или состоят из перечисленных компонентов. Аналогично, когда методы или способы описывают как имеющие, включающие или содержащие конкретные технологические стадии, способы также состоят, по существу, из или состоят из перечисленных технологических стадий. Кроме того, следует понимать, что порядок стадий или порядок выполнения определенных действий несущественен до тех пор, пока изобретение остается работающим. Более того, две или несколько стадий, или два или несколько действий могут быть проведены одновременно.

Способы синтеза по настоящему изобретению могут допускать большое разнообразие функциональных групп; поэтому могут быть использованы разнообразно замещенные исходные материалы. Способы обычно дают желаемое конечное соединение в конце или ближе к концу всего процесса, хотя может быть желательно в некоторых случаях дополнительно превращать соединение в его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или производное.

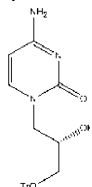
Схема 1 (стадии 1, 2A и 2B). Синтез сложного [[(S)-2-(4-амино-2-оксо-1(2H)-пиримидинил)-1-(гидроксиметил)этокси]метил]моно[3-(гексадецилокси)пропилового] эфира фосфоновой кислоты (соединение 1).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предлагает способ получения морфологической формы II соединения формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли. Способ предлагает способ очистки, включающий перекристаллизацию сложного [[(S)-2-(4-амино-2-оксо-1(2H)-пиримидинил)-1-(гидроксиметил)этокси]метил]моно[3-(гексадецилокси)пропилового] эфира фосфоновой кислоты (соединение 1) из метанола.

В настоящем изобретении предложен способ синтеза морфологической формы II соединения 1, включающий стадии 1 и 2.



Стадия 1. Синтез (S)-N¹-[(2-гидрокси-3-трифенилметокси)пропил]цитозина (соединение 2).



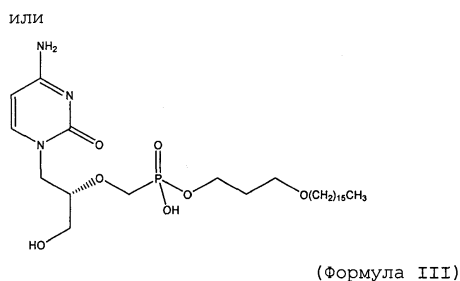
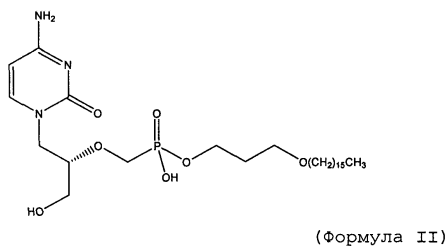
(S)-N¹-[(2-Гидрокси-3-трифенилметокси)пропил]цитозин (соединение 2) синтезируют путем введения в контакт цитозина с (S)-трифенилглицидиловым эфиром (синонимы: (S)-глицидилтрифениловый эфир; (S)-трифенилглицидиловый эфир; (S)-(-)-трифенилглицидиловый эфир; (S)-(-)-глицидилтрифениловый эфир; трифенилметилглицидиловый эфир; (S)-2-((трифенилокси)метил)оксиран; (S)-(-)-глицидил трифениловый эфир; (S)-глицидилтрифенилметиловый эфир; (S)-глицидилтриформетиловый эфир; (S)-2-(трифенилметилоксиметил)оксиран) в присутствии подходящего основания, такого как карбонат металла (например, карбоната калия) в подходящем органическом растворителе (например, в N,N-диметилформамиде).

(ДМФА) или трет-амиловом спирте) при подходящей реакционной температуре (например, приблизительно от 85 до 95°C или приблизительно от 60 до 120°C) до завершения реакции в течение приблизительно от 4 до 14 ч, например, приблизительно от 8 до 10 ч. В одном варианте осуществления реакцию смесь можно нагревать при температуре в интервале приблизительно от 85 до 95°C в течение приблизительно 9 ч.

Затем нагретую реакционную смесь охлаждают. В одном варианте осуществления нагретую реакционную смесь охлаждают, например, приблизительно до 50-75°C или приблизительно до 66-70°C, и гасят замещенным производным бензола, например, производным монозамещенного бензола, таким как толуол. Полученную суспензию дополнительно охлаждают до температуры, например, между температурой ниже 0°C или близкой к 0°C, например, приблизительно до температуры от -10 до 5°C. Охлажденную суспензию затем фильтруют, промывают с производным замещенного бензола, например, монозамещенным производным бензола, таким как толуол. Твердые вещества, полученные после промывки в производном замещенного бензола, например, в производном монозамещенного бензола, таком как толуол, затем превращают в суспензию при подходящей температуре, например, приблизительно при 15-25°C, после чего фильтруют. Охлажденную суспензию затем промывают органическим растворителем, таким как кетон, например, ацетон (пропанон).

Твердый продукт затем очищают растиранием в смеси вода/ацетон при подходящем соотношении (например, 90,0 кг/54,0 кг) при подходящей температуре, например, приблизительно при 17-22°C, фильтруют и промывают органическим растворителем, таким как кетон, например, ацетон (пропанон) (например, приблизительно 36,0 кг). Варианты осуществления подразумевают, что отжатый на фильтре осадок, полученный после стадии фильтрации, затем суспендируют в органическом растворителе, таком как кетон, например, ацетон (пропанон) (например, приблизительно 178,9 кг), и нагревают, например, до температуры приблизительно 35-45°C в течение более 1 ч, например, в течение времени, равном или больше чем приблизительно 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9 или 3,0 ч, а затем фильтруют и промывают органическим растворителем, таким как кетон, например, ацетон (пропанон) (например, приблизительно 36,0 кг). Промывки и растирания повторяют по мере необходимости для удаления остаточных количеств и/или примесей, например, остатков цитозина и/или примесей, связанных с процессом. Осадок сушат в вакууме при температуре, равной или меньше чем приблизительно 40°C в течение нескольких часов, например, 12 ч, с получением приблизительно 45,0 кг (приблизительно 65,0%) соединения 2. В некоторых вариантах осуществления чистота продукта составляет больше чем приблизительно 99% (при определении с помощью ВЭЖХ (AUC)). В одном варианте осуществления спектр ¹H ЯМР продукта соответствует стандартной структуре соединения 2.

Стадии 2A и 2B: Синтез сложного [[(S)-2-(4-амино-2-оксо-1(2H)-пиримидинил)-1-(гидроксиметил)этокси]метил]моно[3-(гексадецилокси)пропилового]эфира фосфоновой кислоты (соединение 1), имеющего формулу:



Соединение формулы II или III получают путем введения в контакт соединения 2 с соединением 4 в присутствии подходящего основания, такого как алкоксид металла (например, ди-трет-бутоксид магния, трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид лития, трет-амиловый алкоксид, трет-бутоксид калия, метоксид натрия), гидрид металла (например, гидрид натрия, гидрид калия) или амид металла (например, бис(триметилсилил)амид лития) в подходящем органическом растворителе (например, в N,N-диметилформамиде, N,N-диметилацетамиде, диметилсульфоксиде, 1-метил-2-пирролидоне) при подходящей температуре реакции (например, от 50 до 110°C) до завершения реакции, что составляет приблизительно от 0,25 до 5 ч, например, приблизительно от двух до четырех часов. Сырую реакционную смесь подвергают водной обработке. Сырой продукт экстрагируют подходящим органическим растворителем

(например, этилацетатом, изопропилацетатом, дихлорметаном и т.д.), и органический растворитель концентрируют, получая сырое соединение 3. Концентрат, содержащий соединение 3, разбавляют в метаноле и концентрируют для удаления остаточного органического растворителя (например, этилацетата, изопропилацетата, дихлорметана и т.д.). Сырое соединение 3 вводят в контакт с подходящим агентом для удаления защиты (например, с хлористым водородом, ацетилхлоридом) в органическом растворителе (например, в метаноле) до завершения реакции в течение одного или нескольких часов, например, от одного до шести часов. В одном варианте осуществления соединение 3 вводят в контакт с подходящим агентом для удаления защиты (например, с хлористым водородом, ацетилхлоридом) в органическом растворителе (например, в метаноле) до завершения реакции в течение двух-трех часов. Сырое соединение 1 перекристаллизовывают с использованием подходящей системы растворителей (например, метанол/ацетон/вода, этанол, метанол).

В одном варианте осуществления смесь (S)-N¹-[(2-гидроксипропан-3-илметокси)пропил]цитозина (соединение 2), натриевой соли сложного моно[3-(гексадецилокси)пропилового] эфира P-[[[4-метилфенил]сульфонил]окси]метил]фосфоновой кислоты (соединение 4), трет-бутоксид магния и полярного (гидрофильного) апротонного растворителя, например, диметилформамида (ДМФА) нагревают при подходящей температуре, например, приблизительно при 75-85°C в течение более 1 ч, например, в течение времени, равном или больше, чем приблизительно 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9 или 3,0 ч. Другой полярный апротонный растворитель, такой как тетрагидрофуран, этилацетат, ацетон, ацетонитрил или диметилсульфоксид, также используют в смеси.

Раствор смеси затем охлаждают до соответствующей температуры, например, приблизительно до 25-35°C, затем добавляют органический растворитель, например, сложный эфир, такой как изопропилацетат (1-метилэтилацетат). Раствор затем дополнительно охлаждают до подходящей температуры, например, приблизительно до 15-25°C, затем промывают последовательно раствором кислоты, например, раствором, HCl, и раствором соли, например, раствором NaCl.

Органический растворитель, например, сложный эфир, такой как изопропилацетат (1-метилэтилацетат), удаляют с помощью вакуумной отгонки органической фазы с получением концентрата. Затем концентрат разбавляют спиртом (например, метанолом) для дополнительного удаления изопропилацетата, повторно концентрируют и получают смесь, содержащую сложный [[(S)-2-(4-амино-2-оксо-1(2H)-пиримидинил)-1-(гидроксиметил)-2-(трифенилметокси)-этил]метил]моно[3-(гексадецилокси)пропиловый] эфир фосфоновой кислоты (соединение 3). Температуру поддерживают в интервале приблизительно от -5 до 15°C путем добавления газообразного HCl с желаемой скоростью. Реакционную смесь поддерживают при температуре ниже приблизительно 10-20°C в течение более 1 ч, например, в течение приблизительно 2 ч, затем фильтруют с целью удаления твердых примесей. Фильтрат затем разбавляют водой и доводят pH до 2,3-2,7 с помощью NaOH. Твердые вещества отфильтровывают и промывают водой, затем готовят суспензию в органическом растворителе, таком как кетон, например, ацетон (пропанон), приблизительно при 35-45°C в течение приблизительно 1 ч. Затем суспензию фильтруют и промывают органическим растворителем, таким как кетон, например, ацетон (пропанон). Промытый органическим растворителем, таким как кетон, например, ацетон (пропанон), сырой продукт затем сушат при температуре, равной или меньше чем приблизительно 40°C в течение нескольких часов, например, приблизительно в течение 12 ч, и нагревают приблизительно при 60-70°C в спирте (например, в метаноле). Высушенный сырой продукт затем подвергают полировочной фильтрации, охлаждают приблизительно до 58-62°C, перемешивают один час, охлаждают вначале приблизительно до 48-52°C в течение приблизительно 6 ч, а затем приблизительно до 17-23°C в течение 2 ч, фильтруют, а затем промывают спиртом (например, метанолом).

Стадии промывки, сушки, полировочной фильтрации, охлаждения, и окончательных фильтрования и промывки могут быть повторены один или несколько раз, чтобы растворить твердые вещества в спирте (например, в метаноле) перед охлаждением образца, например, приблизительно до 59-61°C. Охлажденный продукт затем перемешивают в течение нескольких минут, например, приблизительно 20 мин. К этому раствору добавляют затравочный материал сложного [[(S)-2-(4-амино-2-оксо-1(2H)-пиримидинил)-1-(гидроксиметил)этокси]метил]моно[3-(гексадецилокси)пропилового] эфира фосфоновой кислоты (например, затравочный материал в количестве приблизительно 0,1%, приблизительно 0,2%, приблизительно 0,3%, приблизительно 0,4%, приблизительно 0,5%, приблизительно 0,6%, приблизительно 0,7%, приблизительно 0,8%, приблизительно 0,9%, приблизительно 1,0%, приблизительно 1,1%, приблизительно 1,2%, приблизительно 1,3%, приблизительно 1,4%, приблизительно 1,5%, приблизительно 1,6%, приблизительно 1,7%, приблизительно 1,8%, приблизительно 1,9%, приблизительно 2,0%, приблизительно 2,1%, приблизительно 2,2%, приблизительно 2,3%, приблизительно 2,4%, приблизительно 2,5%, приблизительно 2,6%, приблизительно 2,7%, приблизительно 2,8%, приблизительно 2,9%, приблизительно 3,0%), приблизительно 3,1%, приблизительно 3,2%, приблизительно 3,3%, приблизительно 3,4%, приблизительно 3,5%, приблизительно 3,6%, приблизительно 3,7%, приблизительно 3,8%, приблизительно 3,9%, приблизительно 4,0%, приблизительно 4,1%, приблизительно 4,2%, приблизительно 4,3%, приблизительно 4,4%, приблизительно 4,5%, приблизительно 4,6%, приблизительно 4,7%, приблизительно 4,8%, приблизительно 4,9%, приблизительно 5,0%, приблизительно 5,1%, приблизительно 5,2%,

приблизительно 5,3%, приблизительно 5,4%, приблизительно 5,5%, приблизительно 5,6%, приблизительно 5,7%, приблизительно 5,8%, приблизительно 5,9%, приблизительно 6,0%, приблизительно 6,1%, приблизительно 6,2%, приблизительно 6,3%, приблизительно 6,4%, приблизительно 6,5%, приблизительно 6,6%, приблизительно 6,7%, приблизительно 6,8%, приблизительно 6,9%, приблизительно 7,0%, приблизительно 8,0%, приблизительно 9,0%, приблизительно 10,0%, приблизительно 0,1-0,2%, приблизительно 0,2-0,3%, приблизительно 0,3-0,4%, приблизительно 0,4-0,5%, приблизительно 0,5-0,6%, приблизительно 0,6-0,7%, приблизительно 0,7-0,8%, приблизительно 0,8-0,9%, приблизительно 0,9-1,0%, приблизительно 1,0-2,0%, приблизительно 2,0-3,0%, приблизительно 3,0-4,0%, приблизительно 4,0-5,0%, приблизительно 5,0-6,0%, приблизительно 6,0-7,0%, приблизительно 7,0-8,0%, приблизительно 8,0-9,0%, приблизительно 9,0-10,0%, приблизительно 7,0-8,0%, приблизительно 8,0-9,0% или приблизительно 9,0-10,0% формы I, формы II или формы H), и затем перемешивают в течение более 1 ч, например, приблизительно 2 ч, а затем раствор охлаждают до температуры приблизительно 47-53°C при перемешивании в течение приблизительно нескольких часов, например, 8 ч, а затем перемешивают в течение приблизительно более одного часа, например, приблизительно 2 ч. Затравку добавляют при температуре в интервале приблизительно 50-65°C (например, 56-61°C). Перемешиваемый раствор затем дополнительно охлаждают приблизительно до 17-23°C в течение, по меньшей мере, приблизительно 1 ч, например, приблизительно 6 часов или больше, и дополнительно перемешивают приблизительно 2 ч; фильтруют и промывают метанолом; сушат при температуре, равной или меньше чем приблизительно 40°C, приблизительно 24 ч. Способ в соответствии с изобретением, таким образом, предлагает синтез морфологической формы II сложного $[(S)-2-(4\text{-амино-2-оксо-1(2H)\text{-пиримидинил)}-1\text{-(гидроксиметил)этокси}]\text{метил}]\text{моно[3-(гексациклокси)пропилового]эфира фосфоновой кислоты}$ (соединение 1).

В некоторых вариантах осуществления композиция морфологической формы II может включать соответствующий гидрат (т.е., форму H). В некоторых вариантах осуществления композиция формы II имеет следовые количества (например, <1,5%, <1%, <0,5%, <0,4%, <0,3%, <0,2%, <0,1% или 0,01%) формы H (например, композиция по существу не содержит форму H). Например, дифрактограмма ПРД образца соединения 1, показанная на фиг. 20, демонстрирует острые пики, указывающие на то, что образец состоит из кристаллического материала. Дифрактограмма аналогична образцу 1 формы II в значениях положения пиков (см., например, фиг. 1), подтверждая, что образец состоит из формы II. Однако пик при $\sim 12,6^\circ 2\theta$ может быть обусловлен наличием небольшого количества соединения 1 формы H (см., например, фиг. 3).

В некоторых вариантах осуществления (например, образец 3) термограмма ДСК формы II может проявлять небольшую эндотерму с максимумом при $\sim 42^\circ\text{C}$ (начало $\sim 42^\circ\text{C}$), перекрывающиеся эндотермы с максимумами при ~ 90 и $\sim 97^\circ\text{C}$ (начало при ~ 89 и 96°C , соответственно) и эндотерму при $\sim 202^\circ\text{C}$ (начало при $\sim 201^\circ\text{C}$) (см., например, фиг. 22-24). Термограмма аналогична образцу 1 соединения 1 формы II (фиг. 4). Однако второстепенная эндотерма наблюдается при 105°C при сканировании образца 3 формы II (фиг. 22-24). Это может быть обусловлено наличием небольшого количества формы H.

Например, образец 3 соединения 1 формы II имеет следующий профиль ДСК: небольшая, острая эндотерма: максимум $\sim 42^\circ\text{C}$ (начало $\sim 42^\circ\text{C}$); перекрывающиеся острые эндотермы: максимум $\sim 90^\circ\text{C}$ (начало $\sim 89^\circ\text{C}$); максимум $\sim 97^\circ\text{C}$ (начало $\sim 96^\circ\text{C}$); второстепенная эндотерма: $\sim 105^\circ\text{C}$; острая эндотерма: максимум $\sim 202^\circ\text{C}$ (начало $\sim 201^\circ\text{C}$). Этот профиль соответствует форме II плюс дополнительные следовые количества второстепенной эндотермы $\sim 105^\circ\text{C}$, которая может быть обусловлена присутствием следовых количеств формы H.

Настоящее изобретение предлагает морфологическую форму II соединения, имеющего формулу II или III, или его фармацевтически приемлемой соли с чистотой больше чем приблизительно 99% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая морфологическую форму II соединения, имеющего формулу II или III, или его фармацевтически приемлемой соли, имеет чистоту, равную или больше чем приблизительно 99% мас./мас., приблизительно 98% мас./мас., приблизительно 97% мас./мас., приблизительно 96% мас./мас., приблизительно 95% мас./мас., приблизительно 94% мас./мас., приблизительно 93% мас./мас., приблизительно 92% мас./мас. или приблизительно 91% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предлагает негидратную морфологическую форму II соединения, имеющего формулу II или III, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая морфологическую форму II по настоящему изобретению, растворима в количестве, равном или меньше чем приблизительно 5 мг/мл, приблизительно 4 мг/мл, приблизительно 3 мг/мл, приблизительно 2 мг/мл или приблизительно 1 мг/мл в смеси метанол:вода при соотношении 1:1 при комнатной температуре; или растворима в количестве меньше чем приблизительно 20 мг/мл, приблизительно 19 мг/мл, приблизительно 18 мг/мл, приблизительно 17 мг/мл, приблизительно 16 мг/мл, приблизительно 15 мг/мл, приблизительно 14 мг/мл, приблизительно 13 мг/мл, приблизительно 12 мг/мл, приблизительно 11 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл при температуре выше комнатной температуры, например, при температуре приблизительно 63°C . В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая морфологическую форму II по настоящему изобретению, характеризуется рентгеновской дифрактограммой, включающей четко выраженные пики приблизительно при $2,81$ и $5,63$ градусах 2θ . В одном варианте осуществления композиция, содержащая

морфологическую форму II, синтезированную и/или кристаллизованную раскрытым способом, характеризуется рентгеновской дифрактограммой, по существу, аналогичной дифрактограмме, представленной на фиг. 1. В еще одном варианте осуществления композиция, содержащая морфологическую форму II, синтезированную и/или кристаллизованную раскрытым способом, характеризуется рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограммам, представленным на фиг. 13 или 17. Настоящее изобретение также предполагает, что морфологическая форма II, синтезированная и/или кристаллизованная раскрытым способом, показывает второстепенную эндотерму приблизительно при 41-43°C (максимальный пик), за которой идут перекрывающиеся главные эндотермы приблизительно при 90 и 95°C (максимальный пик) в термограмме ДСК. В одном варианте осуществления конечная эндотерма морфологической формы II, синтезированной и/или кристаллизованной описанным способом, в термограмме ДСК имеет начало перехода приблизительно при 196°C.

Настоящее изобретение предлагает способ синтеза кристаллической морфологической формы II сложного $[(S)-2-(4\text{-амино-2-оксо-1(2H)\text{-пиримидинил}})-1\text{-(гидроксиметил)этокси[метил]моно[3-(гексадецилокси)пропилового]эфира фосфоновой кислоты}$ путем затравки с помощью приблизительно 0,1-10% (например, приблизительно 0,1-0,2%, приблизительно 0,2-0,3%, приблизительно 0,3-0,4%, приблизительно 0,4-0,5%, приблизительно 0,5-0,6%, приблизительно 0,6-0,7%, приблизительно 0,7-0,8%, приблизительно 0,8-0,9%, приблизительно 0,9-1,0%, приблизительно 1,0-2,0%, приблизительно 2,0-3,0%, приблизительно 3,0-4,0%, приблизительно 4,0-5,0%, приблизительно 5,0-6,0%, приблизительно 6,0-7,0%, приблизительно 7,0-8,0%, приблизительно 8,0-9,0% или приблизительно 9,0-10,0%) затравочного кристалла фосфоновой кислоты. Некоторые варианты осуществления предлагают затравку процесса кристаллизации с помощью приблизительно 0,1%, приблизительно 0,2%, приблизительно 0,3%, приблизительно 0,4%, приблизительно 0,5%, приблизительно 0,6%, приблизительно 0,7%, приблизительно 0,8%, приблизительно 0,9%, приблизительно 1,0%, приблизительно 1,1%, приблизительно 1,2%, приблизительно 1,3%, приблизительно 1,4%, приблизительно 1,5%, приблизительно 1,6%, приблизительно 1,7%, приблизительно 1,8%, приблизительно 1,9%, приблизительно 2,0%, приблизительно 2,1%, приблизительно 2,2%, приблизительно 2,3%, приблизительно 2,4%, приблизительно 2,5%, приблизительно 2,6%, приблизительно 2,7%, приблизительно 2,8%, приблизительно 2,9%, приблизительно 3,0%, приблизительно 3,1%, приблизительно 3,2%, приблизительно 3,3%, приблизительно 3,4%, приблизительно 3,5%, приблизительно 3,6%, приблизительно 3,7%, приблизительно 3,8%, приблизительно 3,9%, приблизительно 4,0%, приблизительно 4,1%, приблизительно 4,2%, приблизительно 4,3%, приблизительно 4,4%, приблизительно 4,5%, приблизительно 4,6%, приблизительно 4,7%, приблизительно 4,8%, приблизительно 4,9%, приблизительно 5,0%, приблизительно 5,1%, приблизительно 5,2%, приблизительно 5,3%, приблизительно 5,4%, приблизительно 5,5%, приблизительно 5,6%, приблизительно 5,7%, приблизительно 5,8%, приблизительно 5,9%, приблизительно 6,0%, приблизительно 6,1%, приблизительно 6,2%, приблизительно 6,3%, приблизительно 6,4%, приблизительно 6,5%, приблизительно 6,6%, приблизительно 6,7%, приблизительно 6,8%, приблизительно 6,9%, приблизительно 7,0%, приблизительно 7,0-8,0%, приблизительно 8,0-9,0% или приблизительно 9,0-10% затравочного кристалла фосфоновой кислоты. В других вариантах осуществления кристаллическую морфологическую форму получают за счет медленного или умеренного перемешивания или взбалтывания в процессе кристаллизации. В одном варианте осуществления скорость перемешивания оказывает влияние на тип производимой морфологической формы. В другом варианте осуществления скорость перемешивания не влияет на тип производимой морфологической формы. Варианты осуществления предлагают кристаллизацию морфологической формы II с помощью способа, включающего метанол. Варианты осуществления также предлагают способ кристаллизации для образования морфологической формы II путем затравки с помощью формы II или формы I фосфоновой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления форма II соединения I по существу свободна от примесей. Настоящее изобретение предлагает морфологическую форму II соединения, имеющего формулу II или III, имеющую чистоту, равную или больше чем 91%, для применения при лечении вирусной инфекции (например, вирусной инфекции с двухцепочечной ДНК) у субъекта, где указанная инфекция устойчива к гидрохлориду валганцикловира (или ганцикловира) или при которой указанный субъект проявляет побочные эффекты гидрохлорида валганцикловира (или ганцикловира). Альтернативно или дополнительно соединение формулы II или III, имеющее чистоту, равную или больше чем 91% мас./мас., или находящееся в форме II, например, имеющей количество меньше чем или равное 9% мас./мас. других морфологических форм или аморфной формы, применяют для лечения цитомегаловируса (ЦМВ (CMV)) после обработки ганцикловиrom, например, когда инфекция ЦМВ возникает во время лечения.

Пациентом может быть пациент с трансплантацией стволовых клеток костного мозга, особенно там, где у пациента есть риск (реальный или предполагаемый) для костного мозга из-за токсичности ганцикловира.

В другом варианте осуществления субъектом является млекопитающее. В другом варианте осуществления субъектом является человек.

В другом варианте осуществления соединение формулы II или III, имеющее чистоту, равную или больше чем 91%, или находящееся в форме II, вводят перорально, например, в дозе приблизительно от

0,01 до 10 мг/кг или больше, например, вплоть до приблизительно 100 мг/кг. В другом варианте осуществления указанное соединение формулы II или III, имеющее чистоту, равную или больше чем 91% мас./мас., или находящееся в форме II, например, имеющее количество меньше чем или равное 9% мас./мас. других морфологических форм или аморфной формы, вводят указанному субъекту в дозе приблизительно 0,01 мг/кг, приблизительно 0,05 мг/кг, приблизительно 0,1 мг/кг, приблизительно 0,5 мг/кг, приблизительно 1,0 мг/кг, приблизительно 1,5 мг/кг, приблизительно 2,0 мг/кг, приблизительно 2,5 мг/кг, приблизительно 3,0 мг/кг, приблизительно 3,5 мг/кг, приблизительно 4,0 мг/кг, приблизительно 4,5 мг/кг, приблизительно 5,0 мг/кг, приблизительно 5,5 мг/кг, приблизительно 6,0 мг/кг, приблизительно 6,5 мг/кг, приблизительно 7,0 мг/кг, приблизительно 7,5 мг/кг, приблизительно 8,0 мг/кг, приблизительно 8,5 мг/кг, приблизительно 9,0 мг/кг, приблизительно 9,5 мг/кг или приблизительно 10 мг/кг или больше, или в дозе из любого такого интервала.

Настоящее изобретение предлагает морфологическую форму II соединения формулы II или III (или его фармацевтически приемлемой соли), характеризующуюся рентгеновской дифрактограммой с двумя или более (например, тремя или более, четырьмя или более, пятью или более, шестью или более, семью или более, восемью или более, девятью или более, или десятью или более) пиками, выраженными в градусах 2θ ($\pm 0,2$), выбираемых из 2,81, 5,63, 11,30, 12,05, 13,22, 13,45, 13,81, 14,32, 14,92, 15,64, 16,25, 16,41, 17,00, 17,67, 17,87, 18,15, 18,35, 18,50, 19,00, 19,57, 19,85, 20,22, 20,96, 21,06, 21,89, 22,76, 23,70, 23,95, 24,32, 24,70, 25,54, 26,12, 26,52, 26,81, 27,07, 27,48, 27,71, 29,11, 29,36 и 29,61, или имеющую рентгеновскую дифрактограмму, по существу аналогичную дифрактограммам, представленным на фиг. 1, фиг. 7, фиг. 13, фиг. 14, фиг. 20, фиг. 21 или фиг. 25, вводимую в дозе приблизительно 100 мг два раза в неделю или в дозе 200 мг один раз в неделю. В одном варианте осуществления композицию, содержащую морфологическую форму II, имеющую индексирование, по существу аналогичное индексированию, представленному на фиг. 2, и/или термограмму ДСК, по существу аналогичную термограммам, представленным на фиг. 4, фиг. 15, фиг. 16 или фиг. 22-24, вводят в дозе приблизительно 100 мг два раза в неделю или в дозе 200 мг один раз в неделю.

Настоящее изобретение предлагает морфологическую форму II соединения формулы II или III (или его фармацевтически приемлемой соли), характеризующуюся рентгеновской дифрактограммой с двумя или более (например, тремя или более, четырьмя или более, пятью или более, шестью или более, семью или более, восемью или более, девятью или более, или десятью или более) пиками, выраженными в градусах 2θ ($\pm 0,2$), выбираемых из 2,81, 5,63, 11,30, 12,05, 13,22, 13,45, 13,81, 14,32, 14,92, 15,64, 16,25, 16,41, 17,00, 17,67, 17,87, 18,15, 18,35, 18,50, 19,00, 19,57, 19,85, 20,22, 20,96, 21,06, 21,89, 22,76, 23,70, 23,95, 24,32, 24,70, 25,54, 26,12, 26,52, 26,81, 27,07, 27,48, 27,71, 29,11, 29,36 и 29,61, или имеющую рентгеновскую дифрактограмму, по существу аналогичную дифрактограммам, представленным на фиг. 1, фиг. 7, фиг. 13, фиг. 14, фиг. 20, фиг. 21 или фиг. 25, вводимую в дозе приблизительно 1-4 мг/кг (например, приблизительно 1-1,1 мг/кг, приблизительно 1,1-1,2 мг/кг, приблизительно 1,2-1,3 мг/кг, приблизительно 1,3-1,4 мг/кг, приблизительно 1,4-1,5 мг/кг, приблизительно 1,5-1,6 мг/кг, приблизительно 1,6-1,7 мг/кг, приблизительно 1,7-1,8 мг/кг, приблизительно 1,8-1,9 мг/кг, приблизительно 1,9-2,0 мг/кг, приблизительно 2,0-2,1 мг/кг, приблизительно 2,1-2,2 мг/кг, приблизительно 2,2-2,3 мг/кг, приблизительно 2,3-2,4 мг/кг, приблизительно 2,4-2,5 мг/кг, приблизительно 2,5-2,6 мг/кг, приблизительно 2,6-2,7 мг/кг, приблизительно 2,7-2,8 мг/кг, приблизительно 2,8-2,9 мг/кг, приблизительно 2,9-3,0 мг/кг, приблизительно 3,0-3,1 мг/кг, приблизительно 3,1-3,2 мг/кг, приблизительно 3,2-3,3 мг/кг, приблизительно 3,3-3,4 мг/кг, приблизительно 3,4-3,5 мг/кг, приблизительно 3,5-3,6 мг/кг, приблизительно 3,6-3,7 мг/кг, приблизительно 3,7-3,8 мг/кг, приблизительно 3,8-3,9 мг/кг или приблизительно 3,9-4,0 мг/кг).

В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую морфологическую форму II, имеющую индексирование, по существу аналогичное индексированию, представленному на фиг. 2, и/или термограмма ДСК, по существу аналогичную термограммам, представленным на фиг. 4, фиг. 15, фиг. 16 или фиг. 22-24, вводят в дозе приблизительно 1-4 мг/кг (например, приблизительно 1,0-1,1 мг/кг, приблизительно 1,1-1,2 мг/кг, приблизительно 1,2-1,3 мг/кг, приблизительно 1,3-1,4 мг/кг, приблизительно 1,4-1,5 мг/кг, приблизительно 1,5-1,6 мг/кг, приблизительно 1,6-1,7 мг/кг, приблизительно 1,7-1,8 мг/кг, приблизительно 1,8-1,9 мг/кг, приблизительно 1,9-2,0 мг/кг, приблизительно 2,0-2,1 мг/кг, приблизительно 2,1-2,2 мг/кг, приблизительно 2,2-2,3 мг/кг, приблизительно 2,3-2,4 мг/кг, приблизительно 2,4-2,5 мг/кг, приблизительно 2,5-2,6 мг/кг, приблизительно 2,6-2,7 мг/кг, приблизительно 2,7-2,8 мг/кг, приблизительно 2,8-2,9 мг/кг, приблизительно 2,9-3,0 мг/кг, приблизительно 3,0-3,1 мг/кг, приблизительно 3,1-3,2 мг/кг, приблизительно 3,2-3,3 мг/кг, приблизительно 3,3-3,4 мг/кг, приблизительно 3,4-3,5 мг/кг, приблизительно 3,5-3,6 мг/кг, приблизительно 3,6-3,7 мг/кг, приблизительно 3,7-3,8 мг/кг, приблизительно 3,8-3,9 мг/кг или приблизительно 3,9-4,0 мг/кг).

Настоящее изобретение также предлагает применение соединения I или соединения I в форме II, имеющей чистоту, равную или больше чем 91% мас./мас., например, имеющей количество меньше чем или равное 9% мас./мас. других морфологических форм или аморфной формы, при производстве лекарственного средства для терапевтического и/или профилактического лечения вирусной инфекции у субъекта, например, у субъекта с иммунодефицитом.

В другом варианте осуществления изобретение предлагает способ терапевтического и/или профи-

лактоического лечения вирусной инфекции у субъекта, например, у субъекта с иммунодефицитом, причем указанный способ включает введение субъекту соединения формулы II или III, имеющего чистоту, равную или больше чем 91% мас./мас., или находящегося в форме II, например, имеющей количество меньше чем или равное 9% мас./мас., других морфологических форм или аморфной формы.

В другом варианте осуществления изобретение также предлагает пероральную дозированную лекарственную форму, содержащую соединение формулы II или III, имеющее чистоту, равную или больше чем приблизительно 91% мас./мас., или находящееся в форме II, например, имеющей количество меньше чем или равное приблизительно 9% мас./мас., других морфологических форм или аморфной формы, для терапевтического и/или профилактического лечения вирусной инфекции у субъекта, где указанная пероральная дозированная лекарственная форма при введении человеку при дозировке приблизительно 2 мг/кг указанного соединения, обеспечивает концентрацию AUC_{0-inf} указанного соединения приблизительно от 2000 до 4000 ч $\times$ нг/мл, например, приблизительно от 2500 до 3000 ч $\times$ нг/мл.

В другом варианте осуществления изобретение также предлагает пероральную дозированную лекарственную форму, содержащую соединение формулы II или III, имеющее чистоту, равную или больше чем приблизительно 91% мас./мас., или находящееся в форме II, например, имеющей количество меньше чем или равное приблизительно 9% мас./мас., других морфологических форм или аморфной формы, для терапевтического и/или профилактического лечения вирусной инфекции у субъекта, где указанная пероральная дозированная лекарственная форма при введении человеку в дозе приблизительно 1-2 мг/кг, приблизительно 2-3 мг/кг, приблизительно 3-4 мг/кг указанного соединения обеспечивает C_{max} указанного соединения приблизительно от 100 до 500 нг/мл, например, приблизительно от 200 до 400 ч $\times$ нг/мл.

В другом варианте осуществления изобретение также предлагает пероральную дозированную лекарственную форму, содержащую соединение формулы II или III, имеющее чистоту, равную или больше чем приблизительно 91% мас./мас., или находящееся в форме II, например, имеющей количество меньше чем или равное приблизительно 9% мас./мас., других морфологических форм или аморфной формы, для терапевтического и/или профилактического лечения вирусной инфекции у субъекта, где указанная пероральная дозированная лекарственная форма при введении человеку в дозе приблизительно от 1-2 мг/кг, приблизительно 2-3 мг/кг, приблизительно 3-4 мг/кг указанного соединения формулы II или III и метаболите указанного соединения формулы II или III до цидофовира, обеспечивает C_{max} указанного цидофовира, которая составляет меньше чем приблизительно 30% от C_{max} указанного соединения формулы II или III, например, меньше чем приблизительно 20% от C_{max} указанного соединения формулы II или III.

Протоколы перекристаллизации

В одном или нескольких вариантах осуществления рассматриваемая технология включает пять отдельных стадий перекристаллизации для очистки соединения 1. Например, в некоторых предпочтительных вариантах осуществления используют приведенный ниже регламент последовательной перекристаллизации:

1-ая перекристаллизация	Растворить в метаноле, 60–70°C, перемешивать 5 минут Охладить до 60°C и перемешивать 1 час Охладить до 50°C в течение 6 часов Охладить до 20°C в течение 2 часов и перемешивать 2 часа Фильтровать
2-ая перекристаллизация	Растворить в метаноле, 60–70°C, перемешивать 5 минут Охладить до 60°C и перемешивать 1 час Охладить до 50°C в течение 6 часов Охладить до 20°C в течение 2 часов и перемешивать 2 часа Фильтровать
3-я перекристаллизация	Растворить в метаноле при 60–70°C, перемешивать 20 минут Охладить до 60°C, перемешивать 20 минут, добавить источник затравочного материала, перемешивать 2 часа Охладить до 50°C в течение 8 часов и перемешивать 2 часа Охладить до 20°C в течение 6 часов и перемешивать 2 часа Фильтровать, сушить при $\leq 40^\circ\text{C}$, измельчить
4-ая Перекристаллизация	Растворить в метаноле, 60–70°C, перемешивать 20 минут Добавить н-гептан, поддерживая температуру выше 50°C, перемешивать 20 минут Охладить до 40°C в течение 6 часов, перемешивать 1 час Охладить до 20°C в течение 6 часов, перемешивать 2 часа Фильтровать
5-ая перекристаллизация	Растворить в метаноле, 60–70°C, перемешивать 20 минут Охладить до 61°C, добавить затравочный материал, перемешивать 2 часа Охладить до 60°C в течение 8 часов, перемешивать 2 часа Охладить до 20°C в течение 6 часов, перемешивать 2 часа Фильтровать, сушить при $\leq 40^\circ\text{C}$, измельчить

В некоторых вариантах осуществления могут быть использованы другие регламенты перекристаллизации. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение 1 может быть подвергнуто одной перекристаллизации из метанола перед перекристаллизацией с н-гептаном и метанолом. После этого может последовать конечная перекристаллизация метанолом, включающая затравку формой II. Альтер-

нативные регламенты перекристаллизации и очистки могут быть предположены специалистом в данной области техники, и приведенные ниже иллюстративные варианты осуществления изобретения не должны быть истолкованы как ограничивающие.

Вариант перекристаллизации А:

- | | |
|-------------------------|--|
| 1-ая перекристаллизация | <p>Растворить в метаноле, 60–70°C, перемешивать 5 минут</p> <p>Охладить до 60°C и перемешивать 1 час</p> <p>Охладить до 50°C в течение 6 часов</p> <p>Охладить до 20°C в течение 2 часов и перемешивать 2 часа</p> <p>Фильтровать</p> |
| 2-ая Перекристаллизация | <p>Растворить в метаноле, 60–70°C, перемешивать 20 минут</p> <p>Добавить н-гептан, поддерживая температуру около 50°C, перемешивать 20 минут</p> <p>Охладить до 35°C в течение 4 часов, перемешивать 1 час</p> <p>Охладить до 20°C в течение 6 часов, перемешивать 2 часа</p> <p>Фильтровать</p> |
| 3-ая перекристаллизация | <p>Растворить в метаноле при 60–70°C, перемешивать 20 минут</p> <p>Охладить до 61°C, добавить затравочный материал, перемешивать 2 часа</p> <p>Охладить до 50°C в течение 8 часов и перемешивать 2 часа</p> <p>Охладить до 20°C в течение 6 часов, перемешивать 2 часа</p> <p>Фильтровать, сушить при $\leq 40^\circ\text{C}$, измельчить</p> |

[00189] Вариант перекристаллизации В:

- | | |
|-------------------------|--|
| 1-ая перекристаллизация | <p>Растворить в метаноле, 60–70°C, перемешивать 20 минут</p> <p>Добавить н-гептан, поддерживая температуру выше 50°C, перемешивать 20 минут</p> <p>Охладить до 4°C в течение 6 часов, перемешивать 1 час</p> <p>Охладить до 20°C в течение 6 часов, перемешивать 2 часа</p> <p>Фильтровать</p> |
| 2-ая перекристаллизация | <p>Растворить в метаноле при 60–70°C, перемешивать 20 минут</p> <p>Охладить до 60°C, перемешивать 20 минут, добавить затравочный материал, перемешивать 2 часа</p> |

Охладить до 50°C в течение 8 часов и
перемешивать 2 часа

Охладить до 20°C в течение 6 часов и
перемешивать 2 часа

Фильтровать, сушить при $\leq 40^\circ\text{C}$,
измельчить

3-ая перекристаллизация Растворить в метаноле при 60-70°C,
перемешивать 20 минут

Охладить до 61°C, добавить
затравочный материал, перемешивать
2 часа

Охладить до 50°C в течение 8 часов и
перемешивать 2 часа

Охладить до 20°C в течение 6 часов,
перемешивать 2 часа

Фильтровать, сушить при $\leq 40^\circ\text{C}$,
измельчить

В некоторых вариантах осуществления могут быть использованы альтернативные протоколы перекристаллизации, которые будут очевидны для специалиста в данной области техники. Специалисту в данной области техники будет понятно, что различные варианты кристаллизации могут быть более или менее эффективны для удаления разных типов примесей.

Таблица 8. Эксперименты по кристаллизации соединения, имеющего формулу II или III, в метаноле

Условия ^a	Наблюдения	Метод	Результаты
~9 объемов, без затравки, выход ~91%	Кристаллизация протекает при ~54-56°C; агрегаты, пластины неправильной формы, В/Е	ПРД	Форма II
~8,5 объема; Затравка ~2% измельченного вручную соединения 1 формы II при ~61°C. Растворяется. Затравка ~2% измельченного соединения 1 формы II при ~59°C.	Матовые агломераты и небольшие пластины, В/Е	ПРД	Форма II
		СЭМ	Очень большие агломераты (диаметр >500 мкм); пластины (до ~50 мкм) ^b
~10 объемов. Затравка ~0,5% измельченного вручную соединения 1 формы II при ~58°C. Выдержать ~1 час. Выход ~94%.	Агломераты и пластины, В/Е	ПРД	Форма II
		СЭМ	Агломераты (диаметр ~500 мкм); пластины (до ~50 мкм) ^b
		АРЧ	d10=17,8 мкм; d50=69,6 мкм; d90=160,9 мкм
~10 объемов. Затравка ~3% измельченного вручную соединения 1 формы II. Выдержать ~1 час. Выход ~91%.	Агломераты и пластины, В/Е	ПРД	Форма II
		СЭМ	Агломераты (диаметр ~200 мкм); пластины (до ~50 мкм) ^b
		АРЧ	d10=9,8 мкм; d50=34,4 мкм; d90=101,7 мкм.

~8,5 объема. Без затравки. Выдержать ~4 часа при ~58°C (ppt). Выход ~90%	Агломераты и пластины, В/Е	ПРД	Форма II
~10 объемов. Без затравки. Выдержать ~4 часа при ~56°C. Выход ~90%	Агломераты и пластины, В/Е	ПРД	Форма II
~10 объемов. Использовать соединение 1 формы Н в качестве исходного материала. Затравка ~0,5% измельченного вручную соединения 1. Выдержать ~4 часа. Выход ~85%	Агломераты и пластины, В/Е	ПРД	Форма II
~10 объемов. Использовать соединение 1 формы Н в качестве исходного материала. Без затравки. Выдержать ~4 часа при ~56°C. Выход ~86%	Агломераты и пластины, В/Е	ПРД	Форма II
		СЭМ	Большие пластины (до ~100 мкм) ^b
~10 объемов в смеси метанол:вода (97:3). Без затравки. Выдержать ~4 часа при ~56°C. Выход ~92%	Агломераты и пластины, В/Е	ПРД	Форма II
~10 объемов в смеси метанол:вода (97:3). Без затравки. Выдержать ~4 часа при ~56°C. Выход ~94%	Агломераты и небольшие пластины, В/Е	ПРД	Форма II
		СЭМ	Пластины (до ~100 мкм) ^b
~10 объемов. Медленное	Агломераты и небольшие	ПРД	Форма II
перемешивание (~25 об/мин). Без затравки. Выдержать ~4 часа при ~57°C. Выход ~94%	пластины, В/Е	СЭМ	Агломераты (диаметр ~200 мкм) и пластины (до ~50 мкм) ^b
~10 объемов. Медленное перемешивание (~25 об/мин). Без затравки. Выдержать при ~57°C 3 часа при медленном перемешивании, 1 час при высоком перемешивании (~350 об/мин). Медленное перемешивание при остальном охлаждении. Перед выделением перемешивать при ~15°C при высоком перемешивании. Выход ~95%	Агломераты и пластины, В/Е	ПРД	Форма II
		СЭМ	Большие агломераты (диаметр ~500 мкм) и пластины (до ~50 мкм) ^b

^a Кристаллизации проводят в несоответствующих GMP (Good Manufactured Practice) условиях с использованием EasyMax™. Температуры, время и скорости являются приблизительными. Кристаллизации проводят в метаноле, если не указано иное. Приведенные соотношения являются объемными. Во всех опытах используют образец соединения 1 формы II в качестве исходного вещества, если не указано иное. Медленное охлаждение (9-10 часов) используют при каждой кристаллизации. Образцы сушат в вакуумной печи при температуре от ~40 до ~48°C в течение от 7 ч до 1 дня, если не указано иное. Масштаб соответствует ~5 г. ^b Наблюдения на основе изображений в СЭМ. ^c Значительные потери растворителя наблюдают в реакторе, вероятно из-за испарения.

Фармацевтические композиции

В другом аспекте в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая полиморфы по настоящему изобретению (например, полиморфную форму II) и необязательно фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая полиморфы по настоящему изобретению (например, полиморф или форму II) и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Определение "фармацевтическая композиция" включает препараты, пригодные для введения млекопитающим, например, людям. Когда соединения по настоящему изобретению вводят в качестве лекарственных средств млекопитающим, например, людям, они могут быть предоставлены как они есть или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, приблизительно от 0,1 до 99,9%, приблизительно от 0,2 до 98%, приблизительно от 0,3 до 97%, приблизительно от 0,4 до 96% или приблизительно от 0,5 до 95% активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая приблизительно от 0,5 до 90% активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, является приемлемой для введения млекопитающим, например, людям. Некоторые варианты осуществления предлагают получение фармацевтической композиции, содержащей приблизительно от 0,1 до 99,9%, приблизительно от 0,2 до 98%, приблизительно от 0,3 до 97%, приблизительно от 0,4 до 96% или приблизительно от 0,5 до 95% соединения формулы II или III по настоящему изобретению, для применения при лечении, предупреждении или профилактике вирусных инфекций или ассоциированных с вирусной инфекцией расстройств. Настоящее изобретение предлагает применение приблизительно от 0,1 до 99,9%, прибли-

тельно от 0,2 до 98%, приблизительно от 0,3 до 97%, приблизительно от 0,4 до 96% или приблизительно от 0,5 до 95% соединения формулы II или III для производства лекарственного средства, содержащего эффективное количество соединения, для применения при лечении, предупреждении или профилактике вирусных инфекций и связанных с вирусной инфекцией заболеваний.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит безводную морфологическую форму (например, форму II) соединения формулы II или III (или его фармацевтически приемлемой соли), которая по существу не содержит форму I и/или форму H. фармацевтическая композиция, содержащая морфологическую форму II по настоящему изобретению, в качестве примесей имеет количество, равное или меньше чем приблизительно 10% формы I и/или формы H. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая форму II, в качестве примесей имеет количество, равное или меньше чем приблизительно 9%, приблизительно 8%, приблизительно 7%, приблизительно 6%, приблизительно 5%, приблизительно 4%, приблизительно 3%, приблизительно 2%, приблизительно 1%, приблизительно 0,9%, приблизительно 0,8%, приблизительно 0,7%, приблизительно 0,6%, приблизительно 0,5%, приблизительно 0,4%, приблизительно 0,3%, приблизительно 0,2%, приблизительно 0,1%, приблизительно 0,05%, приблизительно 0,01% или приблизительно 0,001% формы I и/или формы H.

Полиморфы, описанные в изобретении, (например, полиморф II), может быть объединен с фармацевтически приемлемым носителем в соответствии с общепринятыми методиками получения фармацевтических композиций. Используемое в данном описании определение "фармацевтически приемлемый носитель" может включать любые и все растворители, разбавители или другие жидкие носители, диспергирующие или суспендирующие вспомогательные средства, поверхностно-активные агенты, изотонические агенты, загустители или эмульгаторы, консерванты, твердые связующие вещества, смазывающие вещества и т.п., которые подходят для требуемой конкретной дозированной лекарственной формы. В публикации Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) раскрыты различные носители, используемые при составлении фармацевтических композиций, и известные способы их получения. За исключением тех случаев, когда обычная несущая среда несовместима с соединениями, например, из-за продуцирования какого-либо нежелательного биологического эффекта или иного вредного взаимодействия с любым(и) другим(и) компонентом(ами) фармацевтической композиции, ее использование подразумевается в рамках объема настоящего изобретения. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают, но не ограничиваются ими, сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; наполнители, такие как масло какао и воски для суппозитория; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы, а также другие нетоксичные совместимые смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красящие агенты, антиадгезивные средства, покрывающие средства, подсластители, вкусовые и ароматизирующие агенты, консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в композиции по желанию составителя.

Кроме того, носитель может принимать широкий ряд форм в зависимости от формы препарата, требуемого для введения, например, пероральный, назальный, ректальный, вагинальный, парентеральный (включая внутривенные инъекции или вливания). При приготовлении композиций для пероральной дозированной лекарственной формы может быть использована любая из обычных фармацевтических сред. Обычные фармацевтические носители включают, например, воду, гликоли, масла, спирты, ароматизирующие средства, консерванты, красители и т.п., в случае жидких пероральных препаратов (таких как, например, суспензии, растворы, эмульсии и эликсиры); аэрозоли; или носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т.п., в случае твердых пероральных препаратов (таких как, например, порошки, капсулы и таблетки).

Фармацевтические композиции, содержащие полиморфы по настоящему изобретению (например, форму II), могут быть составлены так, чтобы они имели любую желаемую концентрацию. В некоторых вариантах осуществления композицию готовят так, что она содержит, по меньшей мере, терапевтически эффективное количество. Используемое в данном случае выражение "терапевтически эффективное количество" означает количество, необходимое, чтобы получить клинически наблюдаемое улучшение у пациента. В некоторых вариантах осуществления композицию готовят так, что она включает количество, которое не будет провоцировать один или несколько нежелательных побочных эффектов.

Фармацевтические композиции включают композиции, которые пригодны для перорального, сублингвального, назального ректального, вагинального, местного, трансбуккального и парентерального (включая подкожное, внутримышечное и внутривенное) введения, хотя наиболее подходящий путь будет

зависеть от природы и тяжести состояния, подвергаемого лечению. Композиции могут быть удобно представлены в виде стандартной дозированной лекарственной формы и могут быть получены любым из способов, хорошо известных в фармацевтической области. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию готовят для перорального введения в виде пилюли, капсулы, пастилки или таблетки. В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в виде суспензии.

Схема введения может влиять на то, что представляет собой фармацевтически эффективное количество. Полиморф по настоящему изобретению (например, форму II) и композиции на его основе можно вводить субъекту либо до, либо после наступления заболевания. Кроме того, несколько поделенных дозировок, а также отсроченные во времени дозировки можно вводить ежедневно или в порядке следования, или дозу можно вливать непрерывно, или она может представлять собой болюсную инъекцию. Кроме того, дозировки могут быть пропорционально увеличены или уменьшены по показаниям потребности терапевтической или профилактической ситуации. Кроме того, дозы могут быть введены совместно в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами, известными специалисту.

"Фармацевтическая композиция" представляет собой состав, содержащую соединение по настоящему изобретению, в форме, пригодной для введения субъекту. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция находится в объеме или в виде стандартной дозированной лекарственной формы. Стандартная дозированная лекарственная форма представляет собой любую из ряда форм, например, капсулу, пакетик IV, таблетку, один насос на аэрозольном ингаляторе или пузырьке. Количество активного ингредиента (например, составы раскрытого соединения или его соли, гидрата, сольвата или изомера) в единичной дозе композиции представляет собой эффективное количество и варьируется в зависимости от конкретного лечения. Специалисту в данной области техники будет понятно, что иногда бывает необходимо делать обычные изменения дозы в зависимости от возраста и состояния пациента. Дозировка будет также зависеть от способа введения. Подразумевается ряд путей, в том числе пероральный, легочный, ректальный, парентеральный, трансдермальный, подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрибрюшинный, ингаляционный, трансбуккальный, сублингвальный, внутривенный, интратекальный, интраназальный и т.д. Дозированные лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения по настоящему изобретению включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. В одном варианте осуществления активное соединение смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллантами, которые необходимы.

Используемое в данном описании выражение "фармацевтически приемлемый" относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или дозированным лекарственным формам, которые в пределах медицинских показаний пригодны для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, или другой проблемы или осложнения, соизмеримых с приемлемым соотношением польза/риск.

Определение "фармацевтически приемлемый наполнитель или носитель" означает наполнитель или носитель, который полезен при получении фармацевтической композиции, который является в целом безопасным, нетоксичным и не является ни биологически, ни иным образом нежелательным, и включает наполнитель, который приемлем для применения в ветеринарии, а также для фармацевтического применения человеком. Определение "фармацевтически приемлемый наполнитель", используемое в описании и формуле изобретения, включает один или больше чем один такой инертный наполнитель.

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению составляют так, чтобы она была совместима с предполагаемым способом введения. Примеры путей введения включают парентеральное, например, внутривенное, внутрикожное, подкожное, пероральное (например, путем ингаляции), трансдермальное (местное), а также способ введения через слизистые. Растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутрикожного или подкожного применения, могут включать следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, физиологический раствор, нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и агенты для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Значение pH может быть скорректировано с помощью кислот или оснований, таких как соляная кислота или гидроксид натрия. Парентеральный препарат может быть заключен в ампулы, одноразовые шприцы или пузырьки, содержащие множество доз, изготовленные из стекла или пластика.

Определение "терапевтически эффективное количество", используемое в данном случае, относится к количеству фармацевтического агента для лечения, облегчения или предупреждения идентифицированного заболевания или состояния, или для достижения обнаруживаемого терапевтического или ингибирующего эффекта. Эффект может быть обнаружен с помощью любого способа анализа, известного в данной области техники. Точное эффективное количество для субъекта будет зависеть от массы тела, размера и здоровья субъекта; природы и степени состояния; и терапевтических или комбинированных

терапевтических средств, выбранных для введения. Терапевтически эффективные количества для данной ситуации могут быть определены с помощью обычных экспериментов, которые находятся в пределах квалификации и заключений лечащего врача. В предпочтительном аспекте, заболеванием или состоянием, подлежащим лечению, является вирусная инфекция.

Для любого соединения терапевтически эффективное количество может быть оценено первоначально либо при оценках клеточных культур, например, опухолевых клеток, либо на животных моделях, как правило, на крысах, мышах, кроликах, собаках или свиньях. Животная модель также может быть использована для определения соответствующего интервала концентраций и способа введения. Такая информация может быть затем использована для определения подходящих доз и способов их введения человеку. Терапевтическая/профилактическая эффективность и токсичность могут быть определены по стандартным фармацевтическим процедурам в культурах клеток или на экспериментальных животных, например, ED₅₀ (доза, терапевтически эффективная в 50% популяции) и LD₅₀ (доза, летальная для 50% популяции). Отношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами представляет собой терапевтический индекс, и он может быть выражен в виде отношения LD₅₀/ED₅₀. Фармацевтические композиции, которые проявляют высокие терапевтические индексы, являются предпочтительными. Дозировка может варьироваться в пределах этого интервала в зависимости от используемой дозированной лекарственной формы, восприимчивости пациента, а также от способа введения.

Дозы и введение корректируют, чтобы обеспечить достаточные уровни активного(ых) агента(ов) или чтобы поддержать желаемый эффект. Факторы, которые могут быть приняты во внимание, включают тяжесть болезненного состояния, общее состояние здоровья субъекта, возраст, вес и пол субъекта, режим питания, время и частоту введения, лекарственную(ые) комбинацию(и), реакции чувствительности и толерантность/реакция на лечение. Пролонгированные фармацевтические композиции можно вводить каждые 3-4 дня, каждую неделю или один раз в две недели в зависимости от периода полувыведения и скорости клиренса конкретной композиции.

Фармацевтические композиции, содержащие активные соединения по настоящему изобретению, могут быть произведены способом, который в целом известен, например, путем обычных способов смешения, растворения, гранулирования, изготовления драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, включения или лиофилизации. Фармацевтические композиции могут быть приготовлены обычным способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей, включая наполнители и/или вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые могут быть использованы фармацевтически. Конечно, подходящий состав зависит от выбранного способа введения.

Фармацевтические композиции, приемлемые для применения в виде инъекций, включают стерильные водные растворы (когда соединение растворимо в воде) или дисперсии и стерильные порошки для немедленного приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Для внутривенного введения подходящие носители включают физиологический раствор, бактериостатическую воду, Cremon-phor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) или фосфатно-солевой буферный раствор (ФБС(PBS)). Во всех случаях композиция должна быть стерильной и должна быть жидкой до такой степени, чтобы была возможность легкого введения через шприц. Она должна быть стабильной в условиях производства и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, за счет использования покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и за счет использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть достигнуто с помощью различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и т.п. Во многих случаях будет предпочтительно включать в композицию изотонические агенты, например, сахара, многоатомные спирты, такие как маннит, сорбит, хлорид натрия. Пролонгированная абсорбция инъекционной композиции может быть достигнута за счет включения в композицию агента, который задерживает абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные инъекционные растворы могут быть получены путем введения активного соединения в требуемом количестве в подходящий растворитель с одним ингредиентом или с комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, в случае необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Как правило, дисперсии получают путем введения активного соединения в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и требуемые другие ингредиенты из числа тех, которые приведены выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных инъекционных растворов способы получения представляют собой вакуумную сушку и сушку вымораживанием, которые дают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желательный ингредиент, из его предварительно стерилизованного фильтрацией раствора.

Пероральные композиции обычно включают инертный разбавитель или пищевой фармацевтически приемлемый носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы или спрессованы в таблетки.

В целях перорального терапевтического введения активное соединение может быть объединено с наполнителями и может быть использовано в виде таблеток, пастилок или капсул. Пероральные композиции также могут быть получены с использованием жидкого носителя для применения в качестве жидкости для полоскания рта, когда соединение в жидком носителе принимают перорально, полощут рот и сплевывают или проглатывают. Фармацевтически совместимые связующие агенты и/или адъювантные материалы могут быть включены в качестве части композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т.п. могут содержать любые из приведенных ниже ингредиентов или соединений подобной природы: связующее вещество, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; наполнитель, такой как крахмал или лактоза; дезинтегрирующий агент, такой как альгиновая кислота, Pritogel или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния или Sterotes; скользящее вещество, такое как коллоидальный диоксид кремния; подслащивающий агент, такой как сахароза или сахарин; или вкусовой агент, такой как мята перечная, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор.

Для введения путем ингаляции соединения доставляют в форме аэрозольного спрея из находящегося под давлением контейнера или распылителя, которые содержат подходящий пропеллент, например, газ, такой как диоксид углерода, или из ингалятора.

Системное введение также может быть осуществлено через слизистые или через кожу. Для трансмукозального или трансдермального введения в составе используют пенетранты, соответствующие барьеру, через который необходимо проникнуть. Такие пенетранты, как правило, известны в данной области техники, и представляют собой, например, в случае трансмукозального введения детергенты, соли желчных кислот и производные фусидовой кислоты. Трансмукозальное введение может быть достигнуто за счет использования назальных спреев или суппозиторий. В случае трансдермального введения активные соединения готовят в виде мазей, бальзамов, гелей или кремов, как правило, известных в данной области техники.

Активные соединения могут быть получены с фармацевтически приемлемыми носителями, которые будут защищать соединение от быстрого выведения из организма, например, в виде составы с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и микрокапсулированные системы доставки. Могут быть использованы биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэфир и полимолочная кислота. Способы получения таких составов будут очевидны специалисту в данной области техники. Материалы также могут быть получены коммерческим путем от Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. Липосомальные суспензии (включая липосомы, нацеленные на инфицированные клетки с моноклональными антителами к вирусным антигенам) также могут быть использованы в качестве фармацевтически приемлемых носителей.

Особенно предпочтительно составлять пероральные или парентеральные композиции в стандартной дозированной форме для легкого введения и равномерности дозирования. Стандартная дозированная форма, как используется в данном описании, относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве стандартных дозировок для субъекта, принимающего лечение; причем каждая единица содержит заданное количество активного соединения, рассчитанное на получение желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Спецификация для стандартных дозированных лекарственных форм по настоящему изобретению продиктована и напрямую зависит от уникальных характеристик активного соединения и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут.

Фармацевтические композиции, содержащие форму II соединения, имеющего формулу II или III (или его фармацевтически приемлемой соли), могут быть идентифицированы путем сравнения дифрактограмм порошковой рентгеновской дифракции композиций с дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции формы II. Следует отметить, что фармацевтические композиции, содержащие форму II соединения, имеющего формулу II или III (или его фармацевтически приемлемой соли), проявляют неидентичные дифрактограммы порошковой рентгеновской дифракции, которые представляют собой по существу такую же дифрактограмму при сравнении с фиг. 1. Наблюдаемые небольшие различия в дифрактограмме ПРД могут быть отнесены к вышеупомянутым факторам, включая наличие других примесей в образце.

Таблетки перед анализом немного измельчают с помощью ступки и пестика. Таблетки показывают очень похожие дифрактограммы ПРД, аналогичные фиг. 13 и/или фиг. 14, что свидетельствует о кристаллическом материале с диффузным рассеянием потенциально от одного или нескольких наполнителей.

В одном варианте осуществления форма II соединения, имеющего формулу II или III (или его фармацевтически приемлемой соли), проявляет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции, имеющую характеристические пики, выраженные в градусах 2θ ($\pm 0,2$) при 2,81, 5,63, 19,00, 19,57, 22,76 и 24,70, или имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу аналогичную дифрактограммам, представленным на фиг. 13 или фиг. 17, индексирование, по существу аналогичное индексированию, представленному на фиг. 2, и термограмму ДСК, по существу аналогичную термограммам, представленным на фиг. 15 или фиг. 16.

В некоторых вариантах осуществления термограммы ДСК для двух образцов таблеток формы II показывают перекрывающиеся второстепенные эндотермы приблизительно при 90 и 95°C (максимальный пик) и основную эндотерму с началом перехода приблизительно при 165°C. Образцы таблеток имеют большую эндотерму кристаллической формы II приблизительно при 196°C.

В одном варианте осуществления высокотемпературная микроскопия не показывает каких-либо существенных результатов до начала текучести приблизительно при 189°C, за исключением некоторой потенциальной сублимации, наблюдаемой приблизительно при 98°C. В некоторых вариантах форма II данных вариантов осуществления имеет потенциальную термотропную мезофазу.

Таблица 9. Описание формы II, таблетка 1

Образец	Метод	Анализ/Результат	ФИГ.
Форма II Таблетка 1	ДСК	Второстепенные перекрывающиеся эндотермы при ~90°C и ~95°C; основная эндотерма с началом при ~165°C	18
	ПРД	Кристаллическая с диффузным рассеянием; пики соответствуют наблюдаемой форме II	16

^a Образец представлен в виде белой таблетки, но для анализа был немного измельчен вручную пес-тиком в ступке.

Таблица 10. Описание формы II, таблетка 1

Образец	Метод	Анализ/Результат	ФИГ.
Форма II Таблетка 2	ДСК	Второстепенные перекрывающиеся эндотермы при ~91°C и ~95°C; основная эндотерма с началом при ~165°C	19
	ПРД	Кристаллическая с диффузным рассеянием; пики соответствуют наблюдаемой форме II	17

^a Образец представлен в виде белой таблетки, но для анализа был немного измельчен вручную пес-тиком в ступке.

При терапевтическом применении дозировки фармацевтических композиций, используемых в соответствии с изобретением, варьируют в зависимости от агента, возраста, веса и клинического состояния принимающего препарат пациента, а также от опыта и заключения врача-клинициста или практикующе-го врача, проводящего лечение, наряду с другими факторами, влияющими на выбранную дозу. Дозы мо-гут находиться в интервале приблизительно от 0,01 до 100 мг/кг. В предпочтительных аспектах дозы мо-гут находиться в интервале приблизительно от 0,1 до 10 мг/кг. В одном аспекте доза будет находиться в интервале приблизительно от 1 мг до 1 г; приблизительно от 10 до 500 мг; приблизительно от 20 до 400 мг; приблизительно от 40 до 400 мг; или приблизительно от 50 до 400 мг, в разовых, поделенных или непрерывных дозах (и эта доза может быть скорректирована с поправкой на вес пациента в кг, площадь поверхности тела в м² и возраст в годах). В некоторых вариантах осуществления количество в дозиро-ванной лекарственной форме может составлять приблизительно от 0,1 до 1000 мг, например, приблизи-тельно 0,1 мг, приблизительно 0,5 мг, приблизительно 1,0 мг, приблизительно 2,0 мг, приблизительно 3,0 мг, приблизительно 4,0 мг, приблизительно 5,0 мг, приблизительно 6,0 мг, приблизительно 7,0 мг, при-близительно 8,0 мг, приблизительно 9,0 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 15 мг, приблизи-тельно 20 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 35 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 45 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 55 мг, приблизительно 60 мг, приблизи-тельно 65 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 85 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 95 мг или приблизительно 100 мг или больше. В одном вари-анте осуществления это количество может составлять приблизительно 20 мг. В еще одном варианте осу-ществления это количество может составлять приблизительно 50 мг.

Форму II или форму H соединения 1 или его фармацевтически приемлемых солей готовят в виде фармацевтической композиции или используют при производстве лекарственного средства для лечения вирусной инфекции и/или ассоциированного с вирусной инфекцией заболевания и/или расстройства. Композиция и/или лекарственное средство формы II или формы H соединения 1 или его фармацевтиче-ски приемлемых солей готовят в виде таблетки или суспензии. Готовят таблетки соединения 1 формы II, содержащие фармакологически приемлемые буферы, наполнители, носители, включая эмульгаторы, усилители (например, усилители абсорбции), разрыхлители (например, поливинилпирролидон (по-

ливинилполипирролидон, ПВПП (PVPP), кросповидон, кросполивидон или E1202), который представляет собой высокосшитую модификацию поливинилпирролидона (ПВП (PVP)), и/или полимеры, раскрытые в настоящем описании и хорошо известные в данной области техники.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предлагает состав таблетки 1 соединения 1 для применения при профилактическом лечении или предупреждении вирусной инфекции и/или ассоциированного с вирусной инфекцией заболевания и/или расстройства. Настоящее изобретение предлагает состав таблетки 1 соединения 1 для применения при лечении субъектов с иммунодефицитом или субъектов перед трансплантацией или после трансплантации органа и/или ткани.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предлагает состав таблетки 2 соединения 1 для применения при профилактическом лечении или предупреждении вирусной инфекции и/или ассоциированного с вирусной инфекцией заболевания и/или расстройства. Настоящее изобретение предлагает состав таблетки 2 соединения 1 для применения при лечении субъектов с иммунодефицитом или субъектов перед трансплантацией или после трансплантации органа и/или ткани.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предлагает состав таблетки 1 соединения 1 формы II для применения при профилактическом лечении или предупреждении вирусной инфекции и/или ассоциированного с вирусной инфекцией заболевания и/или расстройства. Настоящее изобретение предлагает состав таблетки 1 соединения 1 формы II для применения при лечении субъектов с иммунодефицитом или субъектов перед трансплантацией или после трансплантации органа и/или ткани.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предлагает состав таблетки 2 соединения 1 формы II для применения при профилактическом лечении или предупреждении вирусной инфекции и/или ассоциированного с вирусной инфекцией заболевания и/или расстройства. Настоящее изобретение предлагает состав таблетки 2 соединения 1 формы II для применения при лечении субъектов с иммунодефицитом или субъектов перед трансплантацией или после трансплантации органа и/или ткани.

Композиции двух составов соединения 1 в форме таблетки по данному описанию приведены в табл. 11.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предлагает состав суспензии 3 соединения 1 для применения при профилактическом лечении или предупреждении вирусной инфекции и/или ассоциированного с вирусной инфекцией заболевания и/или расстройства. Настоящее изобретение предлагает состав суспензии 3 соединения 1 для применения при лечении субъектов с иммунодефицитом или субъектов перед трансплантацией или после трансплантации органа и/или ткани.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предлагает состав суспензии 4 соединения 1 для применения при профилактическом лечении или предупреждении вирусной инфекции и/или ассоциированного с вирусной инфекцией заболевания и/или расстройства. Настоящее изобретение предлагает состав суспензии 4 соединения 1 для применения при лечении субъектов с иммунодефицитом или субъектов перед трансплантацией или после трансплантации органа и/или ткани.

Таблица 11. Составы таблеток по 100 мг соединения 1

Составы таблеток	Состав 1		Состав 2	
	мг/таблетка	% масс. в таблетке	мг/таблетка	% масс. в таблетке
Ингредиент				
Соединение 1	100,00	27,78	100,00	27,8
Силиконизированная микрокристаллическая целлюлоза (Prosolv 90)	79,86	22,18	80,0	22,2
Кросповидон (Polyplasdone XL-10)	13,37	3,714	13,4	3,7
Микрокристаллическая целлюлоза и маннит (Avice1 HFE 102)	40,93	11,37	-/-	-/-
Микрокристаллическая целлюлоза (Avice1 PHE102)	-/-	-/-	41,0	11,4
Маннит (Pearlitol 100 SD)	124,10	34,46	122,0	33,9
Коллоидальный диоксид кремния (Cab-O-Sil)	-/-	-/-	1,8	0,5
Стеарат магния	1,8	0,5000	1,8	0,5
Всего	360	100%	360	100%

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предлагает состав суспензии 3 или 4 соединения 1 формы II для применения при профилактическом лечении или предупреждении вирусной инфекции и/или ассоциированного с вирусной инфекцией заболевания и/или расстройства. Настоящее изобретение предлагает состав суспензии 3 или 4 соединения 1 формы II для применения при лечении субъектов с иммунодефицитом или субъектов перед трансплантацией или после трансплантации органа

и/или ткани.

Композиции двух составов соединения 1 в суспензионной форме по данному изобретению приведены в табл. 12.

Таблица 12. Составы суспензий соединения 1

Состав суспензии	Состав 3 (получение in situ)		Состав 4 (прямое взвешивание)	
	г/л	% масс.	г/л	% масс.
Соединение 1	10,00	0,907	100,00	1,00
Фосфат натрия, двухосновный	0,650	0,059	-/-	-/-
Лимонная кислота, моногидрат	1,500	0,136	0,585	0,06
Цитрат натрия	-/-	-/-	0,985	0,10
Ксантановая камедь	1,250	0,113	0,375	0,04
Метилпарабен, натриевая соль	0,850	0,077	1,690	0,17
Пропилпарабен, натриевая соль	0,085	0,0077	0,190	0,02
Сукролаза	0,200	0,018	0,500	0,05
Микрокристаллическая целлюлоза и натрий-карбоксиметилцеллюлоза (VivaPur MCG 591)	15,00	1,360	15,625	1,56
Высокофруктозный	426,6	38,68	276,720	27,67
кукурузный сироп (55%)				
Вкусовое вещество лимона и лайма (WONF220J15)	1,500	0,136	4,000	0,40
Гидроксид натрия, pellets	0,700	0,0635		
Очищенная вода	644,5	58,43	689,335	68,93
Гидроксид натрия/Соляная кислота	По потребности	По потребности	По потребности	По потребности
Всего	360	100%	360	100%

Составы по настоящему изобретению используют при лечении поражения органов-мишеней, связанного с вирусной инфекцией, например, при лечении, профилактике и/или ослаблении ВК-вирусной инфекции, связанной с поражением органа-мишени у субъекта.

Составы по настоящему изобретению используют при производстве лекарственного средства для применения при профилактическом лечении и/или при предупреждении вирусной инфекции и/или заболевания и/или расстройства, ассоциированного с вирусом.

В одном варианте осуществления форму II соединения формулы II или III (или его фармацевтически приемлемой соли) вводят в дозе приблизительно 100 мг (состав таблетки 1 или 2, описанной в табл. 11, или состав суспензии 3 или 4, описанной в табл. 12) два раза в неделю. В другом варианте осуществления форму II соединения формулы II или III (или его фармацевтически приемлемой соли) вводят в дозе приблизительно 200 мг (состав таблетки 1 или 2, описанной в табл. 11, или состав суспензии 3 или 4,

описанной в табл. 12) один раз в неделю.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предлагает композиции (например, фармацевтические композиции) с желаемыми фармакокинетическими характеристиками. Например, композиции изобретения могут обеспечивать уровень в крови формы II соединения формулы II или III (или его фармацевтически приемлемой соли), который после метаболизма до терапевтически активной формы (то есть, до цидофовира), приводит к уровню в крови метаболита, который не вызывает токсичности (например, нефротоксичности).

Эффективное количество фармацевтического агента представляет собой количество, которое обеспечивает объективно определяемое улучшение, отмечаемое врачом-клиницистом или другим квалифицированным наблюдателем. Используемое в данном описании определение "дозирование эффективным образом" относится к количеству активного соединения для получения желаемого биологического эффекта у субъекта или в клетке.

В другом варианте осуществления соединение формулы II, III или другую композицию по настоящему изобретению можно вводить субъекту в виде разовой дозы. В другом варианте осуществления соединения формулы II, III или другую композицию по настоящему изобретению можно вводить субъекту в виде кратных доз. Кратные дозы можно вводить регулярно, например, один раз каждые 12 часов, один раз в день, через каждые 2 дня, каждые 3 дня, каждые 4 дня, каждые 5 дней, каждые 6 дней, каждые 7 дней, каждые 8 дней, каждые 9 дней, каждые 10 дней, каждые 11 дней, каждые 12 дней, каждые 13 дней, каждые 14 дней или каждые 15 дней. Например, дозы можно вводить два раза в неделю. Кроме того, каждая индивидуальная доза может быть введена с помощью одной и той же дозы и разными дозами.

Например, субъекту может быть введена первая доза приблизительно 1-4 мг/кг (например, приблизительно 1-1,1 мг/кг, приблизительно 1,1-1,2 мг/кг, приблизительно 1,2-1,3 мг/кг, приблизительно 1,3-1,4 мг/кг, приблизительно 1,4-1,5 мг/кг, приблизительно 1,5-1,6 мг/кг, приблизительно 1,6-1,7 мг/кг, приблизительно 1,7-1,8 мг/кг, приблизительно 1,8-1,9 мг/кг, приблизительно 1,9-2,0 мг/кг, приблизительно 2,0-2,1 мг/кг, приблизительно 2,1-2,2 мг/кг, приблизительно 2,2-2,3 мг/кг, приблизительно 2,3-2,4 мг/кг, приблизительно 2,4-2,5 мг/кг, приблизительно 2,5-2,6 мг/кг, приблизительно 2,6-2,7 мг/кг, приблизительно 2,7-2,8 мг/кг, приблизительно 2,8-2,9 мг/кг, приблизительно 2,9-3,0 мг/кг, приблизительно 3,0-3,1 мг/кг, приблизительно 3,1-3,2 мг/кг, приблизительно 3,2-3,3 мг/кг, приблизительно 3,3-3,4 мг/кг, приблизительно 3,4-3,5 мг/кг, приблизительно 3,5-3,6 мг/кг, приблизительно 3,6-3,7 мг/кг, приблизительно 3,7-3,8 мг/кг, приблизительно 3,8-3,9 мг/кг или приблизительно 3,9-4,0 мг/кг) формы II соединения, имеющего формулу II или III (или его фармацевтически приемлемой соли), после которой следуют одна или несколько дополнительных доз в 1-4 мг/кг (например, приблизительно 1-1,1 мг/кг, приблизительно 1,1-1,2 мг/кг, приблизительно 1,2-1,3 мг/кг, приблизительно 1,3-1,4 мг/кг, приблизительно 1,4-1,5 мг/кг, приблизительно 1,5-1,6 мг/кг, приблизительно 1,6-1,7 мг/кг, приблизительно 1,7-1,8 мг/кг, приблизительно 1,8-1,9 мг/кг, приблизительно 1,9-2,0 мг/кг, приблизительно 2,0-2,1 мг/кг, приблизительно 2,1-2,2 мг/кг, приблизительно 2,2-2,3 мг/кг, приблизительно 2,3-2,4 мг/кг, приблизительно 2,4-2,5 мг/кг, приблизительно 2,5-2,6 мг/кг, приблизительно 2,6-2,7 мг/кг, приблизительно 2,7-2,8 мг/кг, приблизительно 2,8-2,9 мг/кг, приблизительно 2,9-3,0 мг/кг, приблизительно 3,0-3,1 мг/кг, приблизительно 3,1-3,2 мг/кг, приблизительно 3,2-3,3 мг/кг, приблизительно 3,3-3,4 мг/кг, приблизительно 3,4-3,5 мг/кг, приблизительно 3,5-3,6 мг/кг, приблизительно 3,6-3,7 мг/кг, приблизительно 3,7-3,8 мг/кг, приблизительно 3,8-3,9 мг/кг, или приблизительно 3,9-4,0 мг/кг) формы II соединения формулы II или III (или его фармацевтически приемлемой соли) в ту же самую неделю или на следующей неделе. Например, субъекту может быть введена первая доза приблизительно 3 мг/кг, после чего следуют одна или несколько дополнительных доз приблизительно 1 мг/кг. Например, субъекту может быть введена первая доза приблизительно 2 мг/кг, после которой следует она или несколько дополнительных доз приблизительно 3 мг/кг. Например, субъекту может быть введена первая доза приблизительно 4 мг/кг, после которой следует одна или несколько дополнительных доз приблизительно 4 мг/кг.

Кратные дозы также могут быть введены при различных временных интервалах. Например, первые 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8, или больше доз могут быть введены с интервалом 6 дней, после чего дополнительные дозы вводят с интервалом 7 дней. Например, первые 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 или больше доз могут быть введены с интервалом 7 дней, после чего следуют дополнительные дозы, вводимые с интервалом 3 дня.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предлагает пероральную дозированную лекарственную форму, содержащую форму II соединения, имеющего формулу II или III (или его фармацевтически приемлемой соли), имеющую чистоту выше, чем 91%, или находящуюся в форме II, для терапевтического и/или профилактического лечения вирусной инфекции у субъекта, где указанная пероральная дозированная лекарственная форма при введении человеку указанного соединения в дозе приблизительно 1-4 мг/кг (например, приблизительно 1-1,1 мг/кг, приблизительно 1,1-1,2 мг/кг, примерно 1,2-1,3 мг/кг, примерно 1,3-1,4 мг/кг, приблизительно 1,4-1,5 мг/кг, приблизительно 1,5-1,6 мг/кг, приблизительно 1,6-1,7 мг/кг, приблизительно 1,7-1,8 мг/кг, приблизительно 1,8-1,9 мг/кг, приблизительно 1,9-2,0 мг/кг, приблизительно 2,0-2,1 мг/кг, приблизительно 2,1-2,2 мг/кг, приблизительно 2,2-2,3 мг/кг, приблизительно 2,3-2,4 мг/кг, приблизительно 2,4-2,5 мг/кг, приблизительно 2,5-2,6 мг/кг, примерно 2,6-2,7 мг/кг, приблизительно 2,7-2,8 мг/кг, приблизительно 2,8-2,9 мг/кг, приблизительно 2,9-3,0 мг/кг, при-

мерно 3,0-3,1 мг/кг, приблизительно 3,1-3,2 мг/кг, примерно 3,2-3,3 мг/кг, приблизительно 3,3-3,4 мг/кг, приблизительно 3,4-3,5 мг/кг, приблизительно 3,5-3,6 мг/кг, приблизительно 3,6-3,7 мг/кг, приблизительно 3,7-3,8 мг/кг, приблизительно 3,8-3,9 мг/кг, или приблизительно 3,9-4,0 мг/кг) обеспечивает AUC_{0-inf} указанного соединения приблизительно от 2000 до 4000 ч×нг/мл, например, приблизительно от 2500 до 3000 час×нг/мл. В некоторых вариантах осуществления AUC_{0-inf} указанного соединения составляет приблизительно 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900 или 4000 ч×нг/мл или находится в любом интервале. AUC_{0-inf} может быть определена с помощью любого из хорошо известных в данной области способов и как описано в примерах.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предлагает пероральную дозированную лекарственную форму, содержащую форму II соединения формулы II или III (или его фармацевтически приемлемой соли), имеющую чистоту, равную или больше чем 91%, или находящуюся в форме II, для терапевтического и/или профилактического лечения вирусной инфекции у субъекта, где указанная пероральная дозированная лекарственная форма при введении человеку указанного соединения в дозе приблизительно 1-4 мг/кг (например, приблизительно 1-1,1 мг/кг, приблизительно 1,1-1,2 мг/кг, приблизительно 1,2-1,3 мг/кг, приблизительно 1,3-1,4 мг/кг, приблизительно 1,4-1,5 мг/кг, приблизительно 1,5-1,6 мг/кг, приблизительно 1,6-1,7 мг/кг, приблизительно 1,7-1,8 мг/кг, приблизительно 1,8-1,9 мг/кг, приблизительно 1,9-2,0 мг/кг, приблизительно 2,0-2,1 мг/кг, приблизительно 2,1-2,2 мг/кг, приблизительно 2,2-2,3 мг/кг, приблизительно 2,3-2,4 мг/кг, приблизительно 2,4-2,5 мг/кг, приблизительно 2,5-2,6 мг/кг, приблизительно 2,6-2,7 мг/кг, приблизительно 2,7-2,8 мг/кг, приблизительно 2,8-2,9 мг/кг, приблизительно 2,9-3,0 мг/кг, приблизительно 3,0-3,1 мг/кг, приблизительно 3,1-3,2 мг/кг, приблизительно 3,2-3,3 мг/кг, приблизительно 3,3-3,4 мг/кг, приблизительно 3,4-3,5 мг/кг, приблизительно 3,5-3,6 мг/кг, приблизительно 3,6-3,7 мг/кг, приблизительно 3,7-3,8 мг/кг, приблизительно 3,8-3,9 мг/кг или приблизительно 3,9-4,0 мг/кг) обеспечивает C_{max} указанного соединения приблизительно от 100 до 500 нг/мл, например, приблизительно от 200 до 400 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления C_{max} соединения составляет приблизительно 100, приблизительно 110, приблизительно 120, приблизительно 130, приблизительно 140, приблизительно 150, приблизительно 160, приблизительно 170, приблизительно 180, приблизительно 190, приблизительно 200, приблизительно 210, приблизительно 220, приблизительно 230, приблизительно 240, приблизительно 250, приблизительно 260, приблизительно 270, приблизительно 280, приблизительно 290, приблизительно 300, приблизительно 310, приблизительно 320, приблизительно 330, приблизительно 340, приблизительно 350, приблизительно 360, приблизительно 370, приблизительно 380, приблизительно 390, приблизительно 400, приблизительно 410, приблизительно 420, приблизительно 430, приблизительно 440, приблизительно 450, приблизительно 460, приблизительно 470, приблизительно 480, приблизительно 490 или приблизительно 500 нг/мл или находится в любом интервале. Концентрация C_{max} может быть определена с помощью любого из хорошо известных в данной области способов и как описано в изобретении в примерах.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предлагает пероральную дозированную лекарственную форму, содержащую форму II соединения, имеющего формулу II или III (или его фармацевтически приемлемой соль), имеющую чистоту больше чем приблизительно 91%, или находящуюся в форме II, для терапевтического и/или профилактического лечения вирусной инфекции у субъекта, где указанная пероральная дозированная лекарственная форма при введении в организм человека в дозе приблизительно 1-4 мг/кг (например, приблизительно 1-1,1 мг/кг, приблизительно 1,1-1,2 мг/кг, приблизительно 1,2-1,3 мг/кг, примерно 1,3-1,4 мг/кг, приблизительно 1,4-1,5 мг/кг, приблизительно 1,5-1,6 мг/кг, приблизительно 1,6-1,7 мг/кг, приблизительно 1,7-1,8 мг/кг, приблизительно 1,8-1,9 мг/кг, приблизительно 1,9-2,0 мг/кг, приблизительно 2,0-2,1 мг/кг, приблизительно 2,1-2,2 мг/кг, приблизительно 2,2-2,3 мг/кг, приблизительно 2,3-2,4 мг/кг, приблизительно 2,4-2,5 мг/кг, приблизительно 2,5-2,6 мг/кг, приблизительно 2,6-2,7 мг/кг, приблизительно 2,7-2,8 мг/кг, приблизительно 2,8-2,9 мг/кг, приблизительно 2,9-3,0 мг/кг, приблизительно 3,0-3,1 мг/кг, приблизительно 3,1-3,2 мг/кг, приблизительно 3,2-3,3 мг/кг, приблизительно 3,3-3,4 мг/кг, приблизительно 3,4-3,5 мг/кг, приблизительно 3,5-3,6 мг/кг, приблизительно 3,6-3,7 мг/кг, приблизительно 3,7-3,8 мг/кг, приблизительно 3,8-3,9 мг/кг или приблизительно 3,9-4,0 мг/кг) указанного соединения, имеющего формулу II или III (или его фармацевтически приемлемой соли), и при метаболизме указанного соединения формулы II или III (или его фармацевтически приемлемой соли) до цидофовира обеспечивает C_{max} указанного цидофовира, которая составляет меньше чем приблизительно 30% от C_{max} указанного соединения, имеющего формулу II или III (или его фармацевтически приемлемой соли), например, меньше чем приблизительно 20% от C_{max} указанного соединения, имеющего формулу II или III (или его фармацевтически приемлемой соли). В некоторых вариантах осуществления C_{max} метаболита (т.е., цидофовира) составляет меньше чем приблизительно 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15 или 10% от C_{max} формы II соединения, имеющего формулу II или III (или его фармацевтически приемлемой соли).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предлагает пероральную дозированную лекарственную форму, содержащую форму II соединения, имеющего формулу II или III (или его фармацевтически приемлемой соли), имеющую чистоту, равную или больше чем 91%, или находящуюся в форме II, где при введении человеку в дозе приблизительно 2 мг/кг указанной формы II соединения,

имеющего формулу II или III (или его фармацевтически приемлемой соли), обеспечивает AUC_{0-inf} цидофовира приблизительно от 1000 до 5000 час $\times$ нг/мл, например, приблизительно от 1500 до 4000 час $\times$ нг/мл. В некоторых вариантах осуществления AUC_{0-inf} цидофовира составляет приблизительно 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900, 4000, 4100, 4200, 4300, 4400, 4500, 4600, 4700, 4800, 4900 или 5000 ч $\times$ нг/мл или находится в любом интервале.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предлагает пероральную дозированную лекарственную форму, содержащую форму II соединения, имеющего формулу II или III (или его фармацевтически приемлемой соли), имеющую чистоту, равную или больше чем 91%, или находящуюся в форме II, где при введении человеку в дозе приблизительно 2 мг/кг указанной формы II соединения, имеющего формулу II или III (или его фармацевтически приемлемой соли), обеспечивает C_{max} цидофовира приблизительно от 10 до 100 нг/мл, например, приблизительно от 20 до 70 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления C_{max} формы II соединения, имеющего формулу II или III (или его фармацевтически приемлемой соли), составляет приблизительно 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 нг/мл или находится в любом интервале.

В некоторых вариантах осуществления пероральная дозированная лекарственная форма обеспечивает больше чем одну из фармакокинетических характеристик, описанных выше, например, AUC_{0-inf} или C_{max} формы II соединения, имеющего формулу II или III (или его фармацевтически приемлемой соли), или метаболита (т.е., цидофовира), или отношение C_{max} метаболита (т.е., цидофовира) к C_{max} соединения формулы (I), например, 2, 3, 4 или больше фармакокинетических характеристик в любой комбинации.

Фармакокинетическое поведение композиции будет несколько отличаться в зависимости от субъекта к субъекту в пределах популяции. Числа, описанные выше для композиций по настоящему изобретению, основаны на среднем поведении в популяции. Настоящее изобретение, как подразумевается, охватывает композиции, которые в среднем попадают в раскрытые интервалы, хотя следует понимать, что некоторые субъекты могут выпадать за пределы этих интервалов.

Фармацевтические композиции могут быть включены в контейнер, упаковку или дозирующее устройство вместе с инструкциями по применению.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением также способны к солеобразованию. Все такие формы также входят в объем заявленного изобретения.

Определения

Используемое в данном изобретении определение "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным соединений по настоящему изобретению, в которых исходное соединение модифицируют путем получения их кислых или основных солей. Примерами фармацевтически приемлемых солей являются, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины, щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты, и т.п. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или четвертичные аммонийные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают, но не ограничиваются ими, соли, полученные из неорганических и органических кислот, выбранных из 2-ацетоксибензойной, 2-гидроксиэтансульфоновой, уксусной, аскорбиновой, бензолсульфоновой, бензойной, бикарбонатной, угольной, лимонной, эдетовой, этандисульфоновой, 1,2-этансульфоновой, фумаровой, глюконовой, глютаминовой, гликолевой, гликолиларсаниловой, гексилрезорциновой, гидрабамина, бромистоводородной, хлористоводородной, иодистоводородной, гидроксималеиновой, гидроксинафтойной, изэтионовой, молочной, лактобионовой, лаурилсульфоновой, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфоновой, 2-нафталинсульфоновой (napsylic), азотной, щавелевой, памовой, пантотеновой, фенилуксусной, фосфорной, полигалактуроновой, пропионовой, салициловой, стеариновой, субуксусной, янтарной, сульфаминовой, сульфаниловой, серной, дубильной, винной, толуолсульфоновой и часто встречающихся аминокислот, например, глицина, аланина, фенилаланина, аргинин и т.д.

Другие примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли капроновой кислоты, циклопентанпропионовой кислоты, пировиноградной кислоты, малоновой кислоты, 3-(4-гидроксibenzoil) бензойной кислоты, коричной кислоты, 4-хлорбензолсульфоновой кислоты, 2-нафталинсульфоновой кислоты, 4-толуолсульфоновой кислоты, 4-камфорсульфоновой кислоты, 4-метилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбонной кислоты, 3-фенилпропионовой кислоты, триметилуксусной кислоты, трет-бутилуксусной кислоты, муконовой кислоты и т.п. Настоящее изобретение также охватывает соли, образованные, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, либо замещают ионом металла, например ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или координируют с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтиламин, триэтиламин, триметамин, N-метилглюкамин, диэтиламин, диэтиламиноэтанол, этилендиамин, имидазол, лизин, аргинин, морфолин, 2-гидроксиэтилморфолин, дибензилэтилендиамин, триметиламин, пиперидин, пирролидин, бензиламин, гидроксид тетраметиламмония и т.п.

Следует понимать, что все ссылки на фармацевтически приемлемые соли включают аддитивные формы с растворителем (сольваты) или кристаллические формы (полиморфы), определенные в настоя-

шем документе, той же самой соли.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть получены в виде сложных эфиров, например, их фармацевтически приемлемых сложных эфиров. Например, функциональная группа карбоновой кислоты в соединении может быть превращена в соответствующий сложный эфир, например, метиловый, этиловый или другой сложный эфир. Кроме того, спиртовая группа в соединении может быть превращена в соответствующий сложный эфир, например, ацетат, пропионат или другой сложный эфир.

Соединения или их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры или их производные вводят перорально, интраназально, трансдермально, через легкие, ингаляционно, трансбуккально, сублингвально, внутривенно, подкожно, внутримышечно, внутривенно, ректально, интраплеврально, интратекально и парентерально. В одном варианте осуществления соединения вводят перорально. Специалисту в данной области техники будут понятны преимущества отдельных способов введения.

Схему приема лекарственного средства, используемую для соединений, выбирают в соответствии с различными факторами, включающими тип, вид, возраст, вес, пол и состояние здоровья пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; путь введения; функционирование почек и печени пациента; и конкретное соединение или его соль. Обычный квалифицированный врач или ветеринар может легко определить и прописать эффективное количество лекарственного средства, необходимое для предупреждения, реверсии или купирования развития состояния.

Способы составления рецептур и способы введения раскрытых соединений по настоящему изобретению могут быть найдены в публикации: Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). В одном из вариантов осуществления соединения, описанные в изобретении, и их фармацевтически приемлемые соли используют в фармацевтических препаратах в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают инертные твердые наполнители или разбавители и стерильные водные или органические растворы. Соединения будут присутствовать в таких фармацевтических композициях в количествах, достаточных для обеспечения желаемого дозированного количества в интервале, описанном в настоящем документе.

Следует понимать, что способы, описанные в изобретении, пригодны как для крупномасштабного, так и для маломасштабного получения желаемых соединений. В предпочтительных вариантах осуществления способов, описанных в настоящем документе, сложные эфиры фосфоновой кислоты могут быть получены в большом масштабе, например, при промышленных масштабах производства, а не на экспериментальном/лабораторном уровне. Например, процесс периодического типа в соответствии со способами изобретения позволяет получать партии, по меньшей мере, 1 г, или, по меньшей мере, 5 г, или, по меньшей мере, 10 г, или, по меньшей мере, 100 г, или, по меньшей мере, 1 кг, или, по меньшей мере, 100 кг сложного эфира фосфоновой кислоты. Кроме того, способы позволяют получить сложный эфир фосфоновой кислоты, имеющий чистоту по меньшей мере 98% или по меньшей мере 98,5% при определении методом ВЭЖХ. В предпочтительных вариантах осуществления в соответствии с изобретением эти продукты получают в последовательности реакций, которая не включает очистку с помощью какой-либо формы хроматографии (например, с помощью газовой хроматографии, ВЭЖХ, препаративной ЖХ, выселительной хроматографии и т.п.).

Все патенты, заявки на патенты и публикации, упоминаемые в документе, включены посредством ссылки во всей их полноте. Однако, если патент, патентная заявка или публикация, содержащие ясно выраженные определения, включены посредством ссылки, эти ясно выраженные определения следует понимать, как применимые к включенным патенту, патентной заявке или публикации, в которых они присутствуют, а не к остальной части текста данной заявки, в частности, к формуле изобретения этой заявки.

Используемое в описании понятие "субъект" является взаимозаменяемым с понятием "субъект, нуждающийся...", оба из которых относятся к субъекту, имеющему расстройство, в котором участвует вирусная инфекция, или к субъекту, имеющему повышенный риск развития заболевания или расстройства, ассоциированного с вирусной инфекцией, относительно всей популяции. "Субъект" включает млекопитающих. Млекопитающее может представлять собой, например, человека или не являющееся человеком млекопитающее, такое как примат, мышь, крыса, собака, кошка, корова, лошадь, коза, верблюд, овца или свинья. Субъектом также может быть птица или домашняя птица. В одном варианте осуществления млекопитающим является человек.

Используемое в данном описании понятие "лечение", "способ лечения" или "лечить" описывает контроль течения заболевания и уход за пациентом с целью борьбы с заболеванием, состоянием или расстройством, и включает введение полиморфа по настоящему изобретению (например, полиморфа II) для облегчения симптомов или осложнений заболевания, состояния или расстройства, или для устранения заболевания, состояния или расстройства. Понятие "лечить" также может включать способ лечения клеток *in vitro* или животной модели.

Полиморф по настоящему изобретению также может быть использован для предотвращения соответствующего заболевания, состояния или расстройства, или может быть использован для обнаружения подходящих кандидатов для таких целей. Используемое в данном описании понятие "предупреждение",

"предупреждать" или "защита от" описывает уменьшение, ослабление или устранение появления симптомов или осложнений такого заболевания, состояния или расстройства.

Следует понимать, что, хотя изобретение описано в совокупности с предпочтительными конкретными вариантами осуществления, приведенное выше описание, а также приведенные ниже примеры предназначены для иллюстрации и не ограничивают объем настоящего изобретения. Специалисту в данной области техники будет понятно, что различные изменения могут быть выполнены и эквиваленты могут быть заменены без отступления от сути и объема настоящего изобретения, а также, что другие аспекты, преимущества и модификации будут очевидны специалисту в данной области техники, к которой относится изобретение.

Используемое в описании определение "кристаллический" означает, что соединение кристаллизовано при определенном расположении кристаллической упаковки в трех пространственных измерениях или в соединении, имеющее внешние торцовые плоскости. Соединения в кристаллическом состоянии проявляют отдельные острые пики в их рентгеновских дифрактограммах и, как правило, демонстрируют четко выраженные точки плавления. Разные кристаллические формы обычно имеют разные рентгеновские дифрактограммы, инфракрасные спектры, точки плавления, плотность, твердость, кристаллическую форму, оптические и электрические свойства, стабильность и растворимость. Растворитель для перекристаллизации, скорость кристаллизации, температура хранения и другие факторы могут приводить к тому, что будет преобладать одна кристаллическая форма.

Используемое в описании определение "аморфное" или "некристаллическое" означает, что соединение не обнаруживает каких-либо существенных пиков в его рентгеновской дифрактограмме. Как правило, некристаллические материалы не обладают четко выраженными точками плавления.

Понятие "сольваты" означает аддитивные формы с растворителем, которые содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения имеют тенденцию удерживать фиксированное молярное отношение молекул растворителя в твердом кристаллическом состоянии, образуя таким образом сольват. Если растворителем является вода, образованный сольват представляет собой гидрат; когда растворителем является спирт, образованный сольват представляет собой алкоголят. Гидраты образуются за счет объединения одной или нескольких молекул воды с молекулой веществ, в которых вода сохраняет свое молекулярное состояние как H_2O , причем такая комбинация способна образовывать один или несколько гидратов.

Используемое в данном описании выражение "фармацевтически приемлемый" относится к тем соединениям, материалам, композициям, носителям и/или дозированным лекарственным формам, которые в пределах медицинских показаний пригодны для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, или другой проблемы или осложнения, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

Для целей содействия пониманию вариантов осуществления, описанных в данном документе, ссылку, даваемую на предпочтительные варианты осуществления и конкретную формулировку, используют для описания одного и того же. Терминология, используемая в настоящем документе, предназначена для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения объема настоящего изобретения. Используемые по всему описанию формы единственного числа "a", "an" и "the" включают ссылку на множественное число, если из контекста явно не следует иное. Таким образом, например, ссылка на "композицию" включает в себя множество таких композиций, а также одну композицию, а также ссылка на "терапевтическое средство" означает ссылку на один или несколько терапевтических и/или фармацевтических средств и их эквивалентов, известных специалисту в данной области техники, и так далее. Все проценты и соотношения, используемые в настоящем описании, если не указано иное, являются массовыми.

Понятие "приблизительно" используют в описании для обозначения "по примерным подсчетам", "порядка", "округленно" или "около". Когда понятие "приблизительно" используют в комбинации с числовым интервалом, оно модифицирует этот интервал путем расширения границ выше и ниже представленных числовых значений. В общем случае понятие "приблизительно" используют в описании для модификации числового значения выше и ниже указанного значения с помощью дисперсии 20%.

Как используется в настоящем описании, либо в переходной фразе, либо в основной части пункта формулы изобретения, определения "содержит" и "содержащий" следует понимать, как имеющие неограниченное значение. То есть, определения следует интерпретировать как синоним выражения "имеющие, по меньшей мере" или "включающие, по меньшей мере". При использовании в контексте способа понятие "содержащий" означает, что способ включает, по меньшей мере, перечисленные стадии, но может включать дополнительные стадии. При использовании в контексте молекулы, соединения или композиции, понятие "содержащий" означает, что соединение или композиция включают, по меньшей мере, перечисленные признаки или компоненты, но могут также включать дополнительные признаки или компоненты.

Все проценты и соотношения, используемые в настоящем описании, если не указано иное, являются массовыми. Другие признаки и преимущества настоящего изобретения очевидны из разных примеров. Приведенные примеры иллюстрируют различные компоненты и методологию, полезные при практиче-

ской реализации настоящего изобретения. Эти примеры не ограничивают заявленное изобретение. На основании настоящего описания специалист в данной области техники может идентифицировать и использовать другие компоненты и другую методологию, полезные для практической реализации настоящего изобретения.

Примеры

Пример 1. Общее получение сложного $[[(\text{S})\text{-}2\text{-(4-амино-2-оксо-1(2H)-пиримидинил)-1-(гидроксиметил)этоксипропил]моно[3-(гексадецилокси)пропилового]эфира фосфоновой кислоты (соединение 1)]$

Стадия 1. Получение (S)-N¹-[(2-гидрокси-3-трифенилметокси)пропил]цитозина (соединение 2).

Суспензию (S)-третилглицидилового эфира (56,4 кг, 178,22 моль), цитозина (18,0 кг, 162,02 моль) и карбоната калия (2,20 кг, 16,20 моль) в диметилформамиде (73,2 кг) нагревали до 85-95°C. Через 9 ч реакционную смесь охлаждали до 66-70°C и гасили толуолом (216,0 кг). Полученную суспензию дополнительно охлаждали до температуры от -10 до +5°C и фильтровали, собирали твердое вещество. Это вещество промывали толуолом (38,9 кг), повторно суспендировали в толуоле (168,8 кг) при 15-25°C и снова фильтровали.

Для дополнительного удаления остаточного цитозина и связанных с процессом примесей проводили цикл очистки, где соединение промывали ацетоном (36,0 кг), а затем растирали твердое вещество в смеси вода/ацетон (90,0 кг/54,0 кг) при 17-22°C и завершали еще одной промывкой ацетоном (36,0 кг). Этот цикл повторяли несколько раз, чтобы повысить чистоту продукта, но его необходимо проводить по меньшей мере один раз.

Готовили суспензию осадка с фильтра в ацетоне (178,9 кг) при 35-45°C. Через 3 ч реакционную смесь фильтровали и полученное твердое вещество промывали ацетоном (36,0 кг), получали соединение 2 (45,0 кг, выход 65%) и сушили в вакууме при температуре $\leq 40^\circ\text{C}$ в течение 12 ч. Чистоту соединения определяли с помощью ВЭЖХ (>99,0%). Соединение анализировали с помощью ЯМР. Описание ЯМР согласовалось со структурой соединения 2.

Стадия 2. Получение сложного $[[(\text{S})\text{-}2\text{-(4-амино-2-оксо-1(2H)-пиримидинил)-1-(гидроксиметил)-2-(трифенилметокси)этил]метил]-моно[3-(гексадецилокси)пропилового]эфира фосфоновой кислоты (соединение 3)]$

Раствор соединения 2 (45,0 кг, 105,26 моль), натриевой соли сложного моно[3-(гексадецилокси)пропилового]эфира P-[[[(4-метилфенил)сульфонил]оксиметил]фосфоновой кислоты (соединение 4) (66,1 кг, 115,79 моль), трет-бутоксид магния (18,9 кг, 110,53 моль) и диметилформамида (135,0 кг) нагревали при 75-85°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до 25-35°C и добавляли изопропилацетат (387 кг). После завершения добавления реакционную смесь дополнительно охлаждали до 15-25°C и экстрагировали HCl (водн.; 22,8 кг конц. HCl, разбавленной 290,8 кг воды) и NaCl (водн.; 161,10 хлорида натрия, растворенного в 606,3 кг воды). Полученный органический слой перегоняли в вакууме, и концентрат разгоняли два раза с метанолом, чтобы удалить остатки изопропилацетата, получали соединение 3, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. Синтез сложного $[[(\text{S})\text{-}2\text{-(4-амино-2-оксо-1(2H)-пиримидинил)-1-(гидроксиметил)этоксипропил]моно[3-(гексадецилокси)пропилового] эфира фосфоновой кислоты (соединение 1)]$

Газообразный хлористый водород (11,7 кг, 320,9 моль) загружали в реактор, содержащий охлажденный (-5-5°C) раствор концентрата сырого соединения 3 в метаноле (276,3 кг). Газообразный хлористый водород вводили ниже линии растворителя в реакционном сосуде со скоростью, при которой общая реакционная температура оставалась в интервале между -5 и 15°C. После завершения добавления реакционную смесь выдерживали при $\leq 15 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 2 ч, а затем снова фильтровали. Фильтрат разбавляли водой (408,4 кг) и pH реакционной смеси доводили до pH 2,3-2,7 с помощью NaOH (водн.; 29,4 кг 50%-ного раствора NaOH (водн.) раствора разбавляют 337,6 кг воды). Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (137,6 кг) и повторно суспендировали в ацетоне (177,1 кг) при 35-45°C в течение 1 ч. Твердое вещество после конечного фильтрования и промывки ацетоном (2×91,7 кг) сушили при 40°C в течение 12 ч.

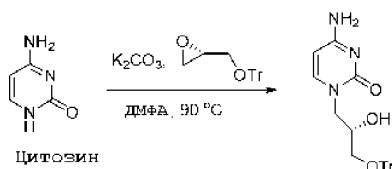
Конечная стадия включает нагревание сырого продукта до 60-70°C в метаноле (320,8 кг), а затем проведение нескольких циклов медленного охлаждения и фильтрования, как описано ниже.

Раствор подвергали полировочной фильтрации и затем охлаждали до $60 \pm 2^\circ\text{C}$. Реакционную смесь выдерживали при $60 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение приблизительно 2 ч. Затем раствор охлаждали до $50 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение приблизительно 6 ч, а затем до $20 \pm 3^\circ\text{C}$ в течение приблизительно 2 ч.

Охлажденный раствор фильтровали, чтобы собрать твердые вещества из раствора, и затем промывали метанолом (91,7 кг).

Твердый материал растворяли в метаноле (320,8 кг) при 60-70°C. После растворения реакционную смесь перемешивали при $60 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение еще 20 мин после чего добавляли затравочный материал соединения 1 (390,0 г). После добавления затравочного материала реакционную смесь перемешивали еще 2 ч при 60°C.

Реакционную смесь медленно охлаждали до $50 \pm 3^\circ\text{C}$ в течение следующих 8 ч с перемешиванием. После достижения 50°C температуру реакции поддерживали еще 2 ч. Конечный цикл охлаждения в течение



Типичные соотношения материалов

4-Аминопиримидин-2(1H)-он (Цитозин)	50,4 кг (453,7 моль)	18,0 кг (162,0 моль)
(S)-Тритилглицидиловый эфир	158,9 кг (502,2 моль)	56,4 кг (178,2 моль)
Карбонат калия	6,6 кг (47,8 моль)	2,2 кг (16,2 моль)
N,N-Диметилформамид	203,3 кг	73,2 кг
Толуол	706,4 кг	423,7 кг
Ацетон	958,7 кг	340,9 кг
Вода	40,1 галлон	90,0 кг
Выход	От 126,1 до 145,5 кг	От 45,0 до 52,0 кг

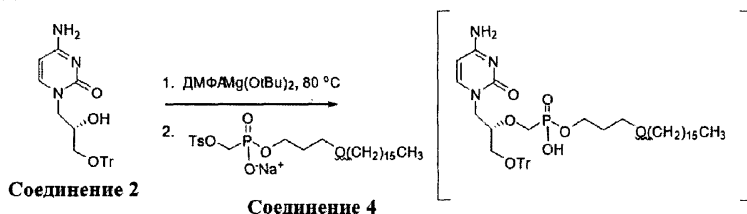
В атмосфере азота при температуре окружающей среды в реактор загружали цитозин, карбонат калия, (S)-тримил-глицидиловый эфир и безводный N,N-диметилформамид. Реакционную смесь нагревали и выдерживали при температуре от 85 до 95°C до окончания реакции, а затем охлаждали до температуры от 60 до 70°C. Реакционную смесь гасили толуолом, затем охлаждали до 0°C и фильтровали. Влажные твердые вещества промывали толуолом, ацетоном, смесью ацетон/вода, а затем ацетоном. Твердые вещества суспендировали в ацетоне приблизительно при 40°C, затем фильтровали, промывали ацетоном и сушили в вакууме приблизительно при 40°C до тех, пока продукт не стал содержать меньше чем 0,5% растворителя. Типичный выход составлял приблизительно от 65 до 75% от теоретического выхода из расчета на цитозин.

Способ получения соединения 2 включал пять проверок по ходу процесса, чтобы гарантировать стабильное качество промежуточного соединения:

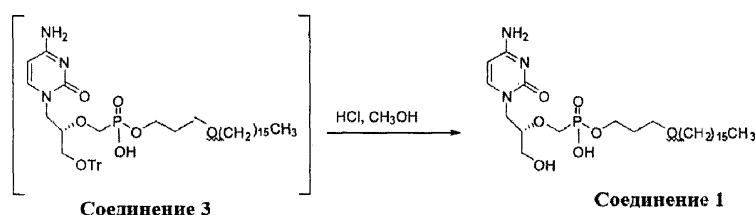
1. Подтвердить, что реакция завершена путем измерения количества цитозина ($\leq 5\%$; AUC, ВЭЖХ);
2. Измерить оставшийся цитозин в выделенном и очищенном соединении 2 (уровень цитозина $\leq 1\%$; ВЭЖХ, AUC);
3. Измерить остаточный растворитель в соединении 2, чтобы гарантировать, что его количество составляет $\leq 0,5\%$; потери при сушке;
4. Подтвердить, что присутствует $\leq 0,10\%$ алкилированной примеси бис-тримилглицидилового эфира, находящегося в соединении 2 (AUC, ВЭЖХ).

Стадии 2A и 2B. Получение сложного [(S)-2-(4-амино-2-оксо-1(2H)-пиримидинил)-1-(гидроксиметил)этокс]метил]моно[3-(гексадецил-окси)пропилового] эфира фосфоновой кислоты (соединение 1)

Стадия 2A



Стадия 2B



Типичные соотношения веществ

(S) -4-амино-1-(2-гидрокси-3-(третилокси)пропил) пиримидин-2-(1H)-он (соединение 2)	120 кг (238,6 моль)	45,0 кг (105,3 моль)
Натриевая соль сложного моно[3-(гексадецилокси)пропилово-го] эфира Р-[[[(4-метил-фенил)сульфонил]окси]-метил]фосфоновой кислоты (соединение 4)	151,4 кг (265,3 моль)	66,1 кг (115,8 моль)
ди-трет-Бутоксид магния	43,3 кг (253,9 моль)	18,9 кг (110,5 моль)
N,N-Диметилформамид	309 кг	273,0 кг
Изопропилацетат	824,0 кг	387,0 кг
Соляная кислота	51,5 кг	22,8 кг
Вода (для раствора соляной кислоты)	177,2 галлона	290,8 кг
Хлорид натрия (рассол)	370,8 кг	161,3 кг
Вода (для раствора рассола)	207,7 галлона	606,3 кг
Метанол	1095 кг	852 кг
Хлористый водород (газ)	26,8 кг	11,7 кг
Вода	199 кг	546,0 кг
Ацетон	3121 кг	537,6 кг
Метанол (для кристаллизации)	3254 кг	1250 кг
Гидроксид натрия	103,0 кг	29,4 кг
Вода (для раствора гидроксида натрия)		337,6 кг
Затравочный материал CMX001		390,0 г
Выход	От 87,0 до 100,5 кг	От 38,4 до 44,3 кг (68,4-79,0 моль)

В атмосфере азота при температуре окружающей среды в промытый безводным N,N-диметилформамидом (2 раза) реактор загружали безводный N,N-диметилформамид, соединение 2, ди-трет-бутоксид магния и соединение 4. Реакционную смесь нагревали и выдерживали при температуре от 75 до 85°C до окончания реакции. Реакционную смесь затем охлаждали до температуры от 25 до 35°C, разбавляли изопропилацетатом и промывали водным раствором соляной кислоты. Водный слой удаляли, и органический слой промывали дважды раствором хлорида натрия. Органическую фазу концентрировали, и растворитель меняли с изопропилацетата на метанол с помощью вакуумной дистилляции. Полученный раствор промежуточного соединения (соединение 3) в метаноле охлаждали до температуры от -5 до 5°C. Газообразный хлористый водород загружали в реактор и реакционную смесь перемешивали приблизительно при 15°C до окончания реакции. Реакционную смесь затем фильтровали, чтобы удалить любые нерастворимые вещества. Смесь гасили водой и pH доводили приблизительно до 2,5 с помощью раствора гидроксида натрия. Полученные твердые вещества отфильтровывали и промывали водой. Твердые вещества растирали в ацетоне приблизительно при 40°C, фильтровали, промывали ацетоном и сушили. Твердые вещества перекристаллизовывали из метанола, фильтровали и промывали метанолом. Твердые вещества перекристаллизовывали второй раз из метанола, фильтровали и промывали метанолом. Твердые вещества растворяли в метаноле и вносили затравку морфологической формы II. Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали метанолом, сушили в вакууме приблизительно при 40°C до тех пор, пока не оставалось количество, меньше чем или равное 0,5% остаточных растворителей. Типичный выход соединения 1 морфологической формы II составлял от 65 до 75% из расчета на теоретический выход соединения 2.

Стадия 3. Методика перекристаллизации образца.

Типичные соотношения материалов

(3-(Гексадецилокси)пропил) гидро- ((S) -1-(4-амино-2-оксопиримидин- 1(2H)-ил)-3-гидроксипропан-2-ил- окси)метилфосфонат (соединение 1)	40,0 кг (71,2 моль)	60 г
н-Гептан	253,0 кг	400 мл
Метанол	487,9 кг	400 мл + 500 мл
Затравочный материал соединения 1 (морфологическая форма II)	360,0 г	

Часть 1. Повторная обработка из метанола.

Твердое вещество (соединение 1), полученное на стадии 2В, растворяли при кипении с обратным холодильником в MeOH (450 мл, приблизительно 65°C) в круглодонной колбе объемом 1 л, полученный прозрачный раствор выдерживали приблизительно при 65°C в течение 1 ч и охлаждали приблизительно до 61°C.

Содержимое перемешивали при 60°C в течение 1 ч, а затем постепенно охлаждали до 50°C в течение периода 8 ч. После выдерживания при 50°C в течение 2 ч содержимое дополнительно охлаждали с 50 до 20°C в течение по меньшей мере 6 ч (в течение ночи), перемешивали при 20°C по меньшей мере 2 ч и фильтровали.

Полученное твердое вещество промывали MeOH (2×25 мл) и сушили при 45°C в вакууме. Этот процесс повторяли два раза.

Часть-2А. Повторная обработка из смеси метанол-гептан.

К горячему раствору соединения 1 (60г), растворенного при кипячении с обратным холодильником в MeOH (360 мл, приблизительно 64°C) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 1 л, медленно добавляли н-гептан (360 мл), поддерживая внутреннюю температуру выше 50°C (в течение 40 мин). Содержимое выдерживали при температуре около 55°C в течение 30 мин, а затем постепенно охлаждали до 40°C в течение 6 ч.

После перемешивания при 40°C в течение 2 ч содержимое постепенно охлаждали до температуры от 40 до 20°C в течение по меньшей мере 6 ч и перемешивали при 20°C по меньшей мере 2 ч.

Полученное твердое вещество отфильтровывали и последовательно промывали н-гептаном (2×20 мл) и MeOH (2×20 мл) и сушили в вакууме при температуре ≤45°C в течение 12 ч, получали твердое белое вещество. Фильтрат концентрировали досуха и получали почти белое твердое вещество (2,6 г).

Часть-2В. Преобразование формы в MeOH (процесс проводят три раза и затравку формой II вносили только в случае последней перекристаллизации)

Твердое вещество, полученное в части 2А, растворяли при кипячении с обратным холодильником в MeOH (450 мл, приблизительно 65°C) в круглодонной колбе объемом 1 л и полученный прозрачный раствор выдерживали приблизительно при 65°C в течение 1 ч, охлаждали приблизительно до 61°C и вносили затравку соединения 1 (1 г).

Содержимое перемешивали при 60°C в течение 1 ч, затем постепенно охлаждали до 50°C в течение 8 ч. После выдерживания при 50°C в течение 2 ч содержимое дополнительно охлаждали с 50 до 20°C в течение по крайней мере 6 ч (в течение ночи), перемешивали при 20°C по меньшей мере 2 ч и фильтровали.

Полученное твердое вещество промывали MeOH (2×25 мл) и сушили при 45°C в вакууме, получали блестящее белое кристаллическое твердое вещество (57 г).

Примерный выход: от 85 до 95% из расчета на соединение 1.

Способ получения соединения 1 включал четыре проверки в ходе процесса, чтобы гарантировать стабильное качество промежуточного соединения: 1. Подтвердить, что реакция окончена путем измерения уровня оставшегося соединения 2 (должно быть ≤10,0% (AUC, ВЭЖХ));

2. Определить содержание изопропилацетата (количество оставшегося изопропилацетата должно быть ≤5,0% (AUC, ГХ);

3. Подтвердить, что реакция окончена путем измерения количества оставшегося соединения 3 (должно быть ≤5,0% (AUC, ВЭЖХ));

4. Определить количество оставшегося ацетона (количество оставшегося ацетона составляет (предел обнаружения) LOD ≤0,4% (газовая хроматография);

5. Гарантировать, что конечный продукт является сухим путем контроля остаточного растворителя (LOD ≤0,4%>).

Пример 4. Вторая методика очистки соединения 1.

Используемые материалы

(3-(гексадецилокси)пропил) гидро-((S)-1-(4-амино-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-3-гидроксипропан-2-илокси) метилфосфонат (СМХ001)	40,0 кг (71,2 моль)
н-Гептан	219,0 кг
Метанол	521,9 кг
Затравочный материал СМХ001 (морфологическая форма II)	360,0 кг

Методика

В атмосфере азота в реактор загружали CVX001 и метанол. Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником ($\sim 65^{\circ}\text{C}$) и перемешивали до образования прозрачного раствора. В реактор медленно добавляли н-гептан в течение приблизительно 40 мин, поддерживая температуру выше 50°C . Температуру поддерживали приблизительно при 55°C в течение 30 мин, затем охлаждали приблизительно до 40°C в течение 6 ч. Смесь перемешивали приблизительно при 40°C в течение 2 ч, затем охлаждали до 20°C в течение 6 ч. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Затем смесь фильтровали, промывали н-гептаном и метанолом и сушили в вакууме при $\leq 45^{\circ}\text{C}$.

Полученные твердые вещества и метанол загружали в реактор в атмосфере азота. Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником и перемешивали по меньшей мере 1 ч. Температуру доводили до $60 \pm 2^{\circ}\text{C}$ и в реактор добавляли затравочный материал СМХ001 (морфологическая форма II). Смесь перемешивали, по меньшей мере, 1 ч при $60 \pm 2^{\circ}\text{C}$, затем охлаждали до $50 \pm 2^{\circ}\text{C}$ в течение по меньшей мере 8 ч. Смесь перемешивали при $50 \pm 2^{\circ}\text{C}$ по меньшей мере 2 ч, затем охлаждали до $20 \pm 3^{\circ}\text{C}$ в течение по меньшей мере 6 ч. Затем полученную смесь перемешивали при $20 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 2 ч, фильтровали, промывали метанолом и сушили при $\leq 45^{\circ}\text{C}$ досуха (когда остаточное количество н-гептана составляет ≤ 5000 ч/млн).

Приведенные выше стадии повторяли несколько раз (например, один, два, три или более раз), пока не была достигнута желаемая чистота вещества. Затем вещество измельчали и упаковывали.

Полученные таким образом 5 г образца обозначали как образец 3 и подвергали анализу с помощью ДСК и ПРД. Результаты приведены на фиг. 20-26.

Выход составляет примерно от 36,0 до 39,2 кг (от 64,1 до 69,8 моль) соединения 1 (90-98% от теоретического).

Способ получения очищенного соединения 1 включал две проверки в ходе процесса, чтобы гарантировать качество промежуточного соединения:

1. Подтвердить, что остаточное количество н-гептана составляет ≤ 5000 ч/млн;
2. Подтвердить, что конечный продукт является сухим ($\text{LOD} \leq 0,4\%$). Остаточные количества метанола (≤ 300 ч/млн), ацетона (≤ 200 ч/млн), изопропилацетата (≤ 200 ч/млн), ДМФА (≤ 200 ч/млн), толуола (≤ 200 ч/млн), гептанов (≤ 5000 ч/млн) и других летучих соединений, отличных от воды (≤ 6200), определяли с помощью парофазной ГХ.

Пример 5. Описание соединения 1 формы II.

Общая часть

Соединение 1 формы II, выделенное способами, описанными в примере 2, характеризовали с помощью ПРД. Дифрактограмма ПРД соответствовала кристаллическому веществу. Кристаллическое вещество индексировали, чтобы определить, состоит ли кристалл преимущественно из одной фазы. Спектроскопия ^1H ЯМР кристаллической формы соответствовала химической структуре соединения 1. Получали термограмму ДСК, которая показывали второстепенную эндотерму при $\sim 43^{\circ}\text{C}$ (максимальный пик), за которой следуют перекрывающиеся основные эндотермы при ~ 90 и $\sim 95^{\circ}\text{C}$ (максимальный пик). Наблюдали конечную эндотерму с началом при $\sim 196^{\circ}\text{C}$. Высокотемпературная микроскопия не показывала никаких существенных результатов до начала текучести при $\sim 189^{\circ}\text{C}$, за исключением некоторой потенциальной сублимации, наблюдаемой при $\sim 98^{\circ}\text{C}$. Кристаллизация из метанола при профиле более медленного охлаждения, но без всякого перемешивания, также давала форму II. Термограмма ДСК формы II, полученной без перемешивания, имела второстепенную эндотерму при $\sim 41^{\circ}\text{C}$, перекрывающиеся эндотермы при ~ 90 и $\sim 95^{\circ}\text{C}$ (максимальный пик) и конечную эндотерму с началом при $\sim 200^{\circ}\text{C}$.

Кристаллизация

Опыты по кристаллизации проводили с использованием Mettler Toledo EasyMax™ 102 с охладителем/(перемешивающим устройством) Julabo F26. Кристаллизации проводили в стеклянных реакторах объемом 100 мл с датчиком мутности, датчиком температуры и верхней мешалкой. Опыты, осуществляемые на EasyMax™, проводили в условиях ненадлежащей производственной практики (non-GMP).

Опыты по кристаллизации с использованием EasyMax проводили при уровне ~ 5 г. В каждом из опытов исходное вещество нагревали до $\sim 65^{\circ}\text{C}$, чтобы обеспечить полное растворение. Несколько параметров процесса варьировали в каждом опыте, однако профиль медленного охлаждения (>9 ч) использовали в каждой из кристаллизаций. В опытах с затравкой использовали измельченные вручную затравочные кристаллы формы II. Твердые вещества выделяли вакуумной фильтрацией и сушили в вакуумной печи при температуре в интервале от ~ 40 до $\sim 48^{\circ}\text{C}$.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) ДСК проводили с использованием дифференциального сканирующего калориметра TA Instruments Q2000. Калибровку температуры проводили с использованием контролепригодного в соответствии с NIST металлического индия. Образец помещали в алюминиевый поддон ДСК, закрывали крышкой и записывали точный вес. Взвешенный алюминиевый поддон, выполненный в виде кюветы для образца, помещали на справочную сторону ячейки. Кодирование метода на термограмме представляет собой аббревиатуру для начальной и конечной температуры, а также для скорости нагревания; например, -30-250-10 означает "от -30°C до 250°C при 10°C/мин". (см., например, фиг. 4.)

Высокотемпературная микроскопия (HSM)

Высокотемпературную микроскопию проводили с использованием термостолка Linkam (FTIR 600), оборудованного на микроскопе Leica DM LP, снабженного цветной цифровой камерой SPOT Insight™. Калибровки температуры проводили с использованием стандартов температуры плавления по USP. Образцы помещали на покровное стекло, а второе покровное стекло помещали поверх образца. По мере разогрева столика каждый образец визуально наблюдали с использованием объектива 10 или 20 со скрещенными поляризаторами и компенсатором красного первого порядка. Изображения записывали с помощью программного обеспечения SPOT (v.4.5.9).

Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ)

СЭМ проводили с использованием сканирующего электронного микроскопа FEI Quanta 200, оборудованного детектором Эверхарта-Торнли (ЕТ). Изображения записывали и анализировали с помощью программного обеспечения xTm (ст. 2.01) и XT Docu (v.3.2), соответственно. Увеличение верифицировали с использованием контролепригодного в соответствии с NIST стандарта. Каждый образец готовили для анализа путем размещения небольшого количества на углеродной клеевой полоске, нанесенной на алюминиевую подставку. На каждый образец затем напыляли Au/Pd с использованием устройства для напыления Cressington 108auto Sputter Coater приблизительно при 20 мА и 0,13 мбар (Ar) в течение 75 секунд. Каждый образец изучали при высоком вакууме с использованием напряжения электронного луча 5,0 кВ. Увеличение, записанное на каждом изображении, рассчитывали при первоначальной регистрации данных. Шкала, показанная в нижней части каждого изображения, является выверенной по изменению размеров и должна быть использована при проведении определения размеров.

Порошковая рентгеновская дифракция (ПРД (XRPD))

Дифрактограммы ПРД, показанные на фиг. 1, 2, 10, 12-14 и 16-17, получали с использованием дифрактограмм Pattern Match 2.3.6. Дифрактограммы ПРД записывали с помощью дифрактометра PANalytical X'Pert PRO MPD при геометрии либо отражения, либо пропускания. В случае геометрии отражения дифрактометр конфигурировали с использованием симметричной геометрии Брэгга-Брентано, и падающий пучок Cu K α излучения генерировали с использованием длиннофокусного источника с тонкой фокусировкой и никелевого фильтра. Образец для испытаний готовили в виде тонкого круглого слоя, центрированного на кремниевой подложке с нулевым фоном. Использовали антирассеивающие щели (AP(SS)) для минимизации фона, создаваемого воздухом. При геометрии пропускания дифрактометр использовал падающий пучок Cu излучения, генерируемый с использованием длиннофокусного источника Optix с тонкой фокусировкой. Многослойное зеркало с эллиптическим профилем использовали для фокусировки рентгеновских Cu K α лучей через образец и на детектор. Образец для испытания помещали между пленками толщиной 3 мкм и анализировали при геометрии пропускания. Поглотитель пучка, короткий антирассеивающий удлинитель и антирассеивающую ножевую опору использовали для минимизации фона, создаваемого воздухом. Конфигурацию пропускания использовали наиболее часто на протяжении всего исследования. Для любой конфигурации перед анализом кремниевый образец (NIST SRM 640d) анализировали для верификации положения пика Si 111. Щели Соллера для падающего и дифрагированного пучков использовали для минимизации уширения от осевой дивергенции. Дифрактограммы регистрировали с использованием сканирующего позиционно-чувствительного детектора (X'Celerator), расположенного на расстоянии 240 мм от образца, и программного обеспечения Date Collector v.2.2b.

Приставку Anton Paar TTK 450 использовали для регистрации дифрактограмм ПРД in situ в виде функции температуры. Образец нагревали с помощью резистивного нагревателя, расположенного непосредственно под держателем образца, а температуру контролировали с помощью датчика платинового термометра сопротивления, расположенного в держателе образца. Нагреватель запускали и регулировали с помощью регулятора температуры Anton Paar TCU 100, находящегося во взаимодействии с Date Collector.

Дифрактограммы ПРД, показанные на фиг. 20, 21 и 25, получали на дифрактометре PANalytical X'Pert PRO MPD с помощью падающего пучка Cu излучения, генерируемого с использованием длиннофокусного источника Optix с тонкой фокусировкой. Многослойное зеркало с эллиптическим профилем использовали для фокусировки рентгеновских Cu K α лучей через образец и на детектор. Перед проведением анализа кремниевый образец (NIST SRM 640d) анализировали для верификации, что наблюдаемое положение пика Si 111 соответствует контролепригодному положению в соответствии с NIST. Образец для испытания помещали между пленками толщиной 3 мкм и анализировали при геометрии пропускания. Поглотитель пучка, короткий антирассеивающий удлинитель и антирассеивающую ножевую опору

использовали для минимизации фона, создаваемого воздухом. Щели Соллера для падающего и дифрагированного пучков использовали для минимизации уширения от осевой дивергенции. Дифрактограммы регистрировали с использованием сканирующего позиционно-чувствительного детектора (X'Celerator), расположенного на расстоянии 240 мм от образца, и программного обеспечения Date Collector v.2.2b. Использовали PatternMatch v2.3.6 для создания фиг. 25.

Вычислительные методы

Индексирование ПРД

Дифрактограммы ПРД индексировали с помощью X-Pert High Score Plus (v.2.2.1). Индексирование и структурные уточнения представляют собой компьютерные исследования, которые проводили в соответствии с "Procedures for SSCI Non-cGMP Activities". Совпадение между разрешенными положениями пиков и наблюдаемыми пиками указывало на соответствие определению элементарной ячейки. Успешное индексирование дифрактограммы показало, что образец преимущественно состоял из одной кристаллической фазы. Пространственные группы, согласующиеся с присвоенным символом затухания, параметры элементарной ячейки и полученные величины, сводили в таблицу на соответствующих чертежах, давая решение по индексированию для каждой формы. Чтобы подтвердить предварительное решение индексирования, определяют мотивы молекулярной упаковки в пределах кристаллографических элементарных ячеек.

Идентификация пика ПРД

В большинстве случаев выбирали пики в пределах интервала приблизительно до $30^\circ 2\theta$. Использовали алгоритмы округления для округления каждого пика с точностью до $0,1^\circ$ или $0,01^\circ 2\theta$ в зависимости от прибора, используемого для регистрации данных и/или для разрешения характерного пика. Расположение пиков вдоль оси x ($^\circ 2\theta$), как на фигурах, так и в таблицах, определяли с использованием патентованного программного обеспечения, и значения округляли до одной или двух значащих цифр после запятой. Для перечисления межatomных d-расстояний длина волны, используемая для вычисления d-расстояния, составляла 1,541874 Å, средневзвешенные длины волны Cu-K_{α1} и Cu-K_{α2}.

Изменчивость, связанную с оценками d-расстояния, рассчитывали в соответствии с рекомендациями USP при каждом d-расстоянии, и приводили в данных соответствующих таблиц. Согласно требованиям USP, непостоянные гидраты и сольваты могут проявлять отклонения пиков больше чем $0,2^\circ 2\theta$, и, следовательно, отклонения пиков $0,2^\circ 2\theta$ не были применимы к этим материалам. В случае образцов только с одной дифрактограммой ПРД и без каких-либо других средств оценки, дает ли образец хорошее приближение к среднему порошку, таблицы пиков содержат данные, идентифицированные только как "четко выраженные пики". Эти пики представляли собой подгруппу всего наблюдаемого списка пиков. Четко выраженные пики выбирали из всего перечня наблюдаемых пиков. Четко выраженные пики выбирали из наблюдаемых пиков путем идентификации предпочтительно неперекрывающихся, малоугловых пиков с высокой интенсивностью.

Анализ размера частиц (APЧ (PSA))

Данные по размеру частиц получали с использованием прибора Malvern Instruments Mastersizer 2000, оборудованного камерой дисперсности Hydro2000μP. Данные записывали и анализировали с помощью программного обеспечения Mastersizer 2000 (v.5.60) с использованием объемных измерений.

Контролепригодные в соответствии с NIST стеклянные бусинки использовали для подготовки прибора к работе.

Анализ размера частиц и сканирующую электронную микроскопию (СЭМ) проводили на выделенной кристаллической форме II. Изображения СЭМ показывали большие агломераты наряду с более мелкими пластинчатыми частицами в случае соединения 1 формы II (фиг. 22-25). Большинство образцов имело бимодальное распределение с модой мелких частиц при ~6-10 мкм и большой модой при ~60-160 мкм. Размеры частиц отличались в зависимости от типа образца. С помощью СЭМ и анализа размера частиц охарактеризовывали три образца. Они включали: исходный материал; перекристаллизованный из метанола материал; и совместно измельченный материал из партии перекристаллизации ~45 кг.

Исходный материал содержал агломераты (~100 мкм), состоящие из небольших пластин. Распределение частиц по размерам для исходного материала было бимодальное. Перекристаллизованный из метанола образец имел более крупные первичные частицы, некоторую агломерацию без цементации и моду одного размера частиц. Совместно измельченный образец был похож на перекристаллизованный из метанола образец, но показывал несколько меньшее распределение частиц, подтверждая, что имело место только незначительное истирание частиц во время стадии измельчения. Изображения SEM также подтверждали незначительное истирание, исходя из морфологии частиц.

Пример 6. Характеристика образцов лекарственного продукта.

Проводили анализ ПРД и ДСК на двух образцах таблеток соединения 1. Перед проведением анализа таблетки осторожно растирали с помощью ступки и пестика. Два образца таблеток показывали очень похожие дифрактограммы ПРД (см. фиг. 16 и фиг. 17), свидетельствующие о кристаллическом материале с диффузным рассеянием потенциально от одного или нескольких наполнителей. Сравнение с формой I, формой II и формой Н показало несколько пиков, совпадающих с формой II, в обоих образцах таблеток (фиг. 14). Термограммы ДСК (фиг. 18 и 19) для обоих образцов таблеток показали перекрывающиеся

второстепенные эндотермы при $\sim 90^{\circ}\text{C}$ и $\sim 95^{\circ}\text{C}$ (максимальный пик) и основную эндотерму с началом перехода при $\sim 165^{\circ}\text{C}$. Две второстепенные эндотермы соответствовали эндотермам, наблюдаемым для формы II; однако форма II также показала большую эндотерму приблизительно при 196°C , которую не наблюдали ни в одном образце. (ср. фиг. 18 и 19 с фиг. 4).

Пример 7. Скрининг стабильной формы соединения I формы II.

Для содействия планированию опытов по скринингу твердой формы провели оценки растворимости в различных системах растворителей с использованием формы II при комнатной и повышенной температуре. Как правило, плохая растворимость наблюдалась в каждом из проверенных растворителей. Растворимость больше чем 5 мг/мл наблюдалась в трифторэтаноле. Готовили суспензии в различных системах растворителей, чтобы определить стабильную форму и возможность соединения I образовывать стабильные сольваты. Суспензии получали с использованием формы II, и каждую затравливали формой I. Каждую из суспензий перемешивали в течение примерно двух недель, и большинство суспензий испытывали при комнатной температуре, хотя некоторые из них испытывали при температуре ниже температуры окружающей среды и при повышенной температуре ($\sim 45^{\circ}\text{C}$). Форму II обнаруживали в каждой из безводных систем растворителей. Несколько образцов действительно показали наличие незначительного количества формы I в форме II, вероятно, из-за плохой кинетики конверсии вследствие ограниченной растворимости. Каждая из суспензий в водных системах растворителей, как установлено, превращалась в гидратную форму, форму H. Никакого доказательства новых форм, в том числе потенциального сольвата с метанолом, не наблюдали. Изучение взаимного превращения, начиная со смеси формы I и формы II, также проводили в метаноле при комнатной температуре и $\sim 45^{\circ}\text{C}$. Твердые вещества, выделенные в этих опытах, как установили, соответствуют форме II, подтверждая, что форма II является наиболее стабильной безводной формой при температуре от комнатной до $\sim 45^{\circ}\text{C}$.

Пример 8. Растворимость в метаноле и метастабильная зона.

Определение растворимости: аликвоты проверяемых растворителей или смесей растворителей добавляли к взвешенным образцам соединения I. При необходимости между добавлениями растворителя образцы обрабатывали ультразвуком для ускорения растворения. Полное растворение испытываемого материала в каждом растворителе определяли визуально. Растворимость оценивали из расчета на общий объем растворителя, необходимого для обеспечения полного растворения. Фактическая растворимость может быть больше, чем рассчитанное значение из-за прирастающего добавления растворителя и кинетики растворения вещества. Растворимость выражают в виде "меньше чем", если растворение не происходило во время эксперимента, или "больше чем", если растворение происходило после добавления первой аликвоты. (см. табл. 2 и обсуждение в части "Растворимость" в разделе "Подробное описание" настоящего изобретения).

Эквиваленты

Настоящее изобретение может быть осуществлено в других конкретных формах без отступления от его сути или существенных характеристик. Вышеописанные варианты осуществления, следовательно, должны рассматриваться во всех отношениях иллюстративными, а не ограничивающими изобретение, описанное в настоящем документе. Объем изобретения, таким образом, определяет прилагаемая формула изобретения, а не предшествующее описание, и все изменения, которые находятся в пределах значения и интервала эквивалентности формулы изобретения, как подразумевают, входят в объем изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Морфологическая форма II сложного $[[(\text{S})\text{-}2\text{-(4-амино-2-оксо-1(2H)-пиримидинил)-1-(гидроксиметил)этокси}]\text{метил}]\text{моно}[3\text{-(гексациклокси)пропилового}]\text{эфира фосфоновой кислоты (соединение I)}$, характеризующаяся рентгеновской дифрактограммой, включающей пики приблизительно при 2,81, 5,63, 19,57 и 24,70 градусах 2θ .

2. Морфологическая форма II по п.1, характеризующаяся рентгеновской дифрактограммой с пятью или более пиками, выраженными в градусах 2θ ($\pm 0,2$), выбранными из 2,81, 5,63, 11,30, 12,05, 13,22, 13,45, 13,81, 14,32, 14,92, 15,64, 16,25, 16,41, 17,00, 17,67, 17,87, 18,15, 18,35, 18,50, 19,00, 19,57, 19,85, 20,22, 20,96, 21,06, 21,89, 22,76, 23,70, 23,95, 24,32, 24,70, 25,54, 26,12, 26,52, 26,81, 27,07, 27,48, 27,71, 29,11, 29,36 и 29,61.

3. Морфологическая форма II по п.1, характеризующаяся рентгеновской дифрактограммой, по существу, аналогичной дифрактограммам, представленным на фиг. 1, 7, 13, 14, 20, 21 или 25.

4. Морфологическая форма II по п.1, характеризующаяся термограммой ДСК, по существу, аналогичной термограммам, представленным на фиг. 4, 15 или 16.

5. Морфологическая форма II по п.1, характеризующаяся термограммой ДСК, по существу, аналогичной термограмме, представленной на фиг. 4.

6. Морфологическая форма II по п.1, характеризующаяся термограммой ДСК, показывающей эндотерму приблизительно при $41\text{--}43^{\circ}\text{C}$, перекрывающиеся эндотермы приблизительно при 90 и 95°C и эндотерму приблизительно при 196°C .

7. Морфологическая форма II по п.1, где морфологическая форма имеет чистоту больше 99%.

8. Способ получения морфологической формы II по п.1, включающий перекристаллизацию сложного [[(S)-2-(4-амино-2-оксо-1(2H)-пиримидинил)-1-(гидроксиметил)этокси]метил]моно[3-(гексадецилокси)пропилового]эфира фосфоновой кислоты (соединение 1) из метанола, содержащего менее 3% воды (мас./мас.).

9. Способ получения морфологической формы II сложного [[(S)-2-(4-амино-2-оксо-1(2H)-пиримидинил)-1-(гидроксиметил)этокси]метил]моно[3-(гексадецилокси)пропилового]эфира фосфоновой кислоты по п.1, включающий стадию смешения (S)-N¹-[(2-гидрокси-3-трифенилметокси)пропил]цитозина (соединение 2), натриевой соли сложного моно[3-(гексадецилокси)пропилового]эфира P-[[[4-метилфенил]сульфонил]окси]метил]фосфоновой кислоты (соединение 4) с трет-бутоксидом магния и подходящим органическим растворителем, и кристаллизации из метанола, содержащего менее 3% воды (мас./мас.).

10. Способ по п.9, в котором форма II имеет чистоту больше чем или равную приблизительно 99% мас./мас.

11. Способ по п.9, в котором морфологическая форма II характеризуется рентгеновской дифрактограммой с пятью или более пиками, выраженными в градусах 2 θ ($\pm 0,2$), выбранными из 2,81, 5,63, 11,30, 12,05, 13,22, 13,45, 13,81, 14,32, 14,92, 15,64, 16,25, 16,41, 17,00, 17,67, 17,87, 18,15, 18,35, 18,50, 19,00, 19,57, 19,85, 20,22, 20,96, 21,06, 21,89, 22,76, 23,70, 23,95, 24,32, 24,70, 25,54, 26,12, 26,52, 26,81, 27,07, 27,48, 27,71, 29,11, 29,36 и 29,61.

12. Способ по п.9, в котором морфологическая форма II характеризуется рентгеновской дифрактограммой, по существу, аналогичной дифрактограммам, представленным на фиг. 1, 7, 13, 14, 20, 21 или 25.

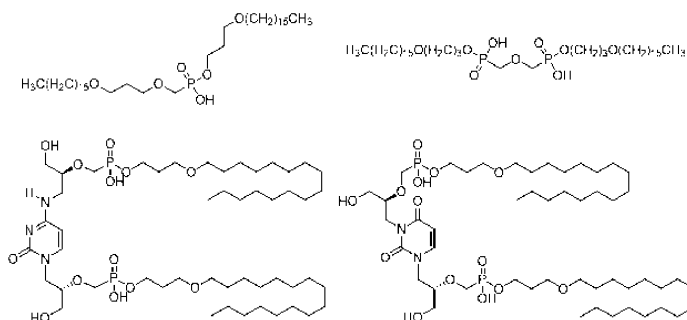
13. Способ по п.9, в котором морфологическая форма II характеризуется термограммой ДСК, по существу, аналогичной термограммам, представленным на фиг. 4, 15 или 16.

14. Способ по п.9, дополнительно включающий внесение затравки с помощью приблизительно 0,5% мас./мас., приблизительно 3% мас./мас. или приблизительно 7% мас./мас. затравочного кристалла фосфоновой кислоты.

15. Способ по п.14, в котором затравочный кристалл представляет собой форму II или форму I фосфоновой кислоты.

16. Композиция для лечения вирусной инфекции, содержащая морфологическую форму II по п.1, отличающаяся тем, что она содержит меньше чем приблизительно 1,5% мас./мас. формы Н, формы I и/или аморфных форм соединения 1, где морфологическая форма Н имеет пик рентгеновской дифрактограммы приблизительно при 12,6 градусах 2 θ и морфологическая форма I имеет пик рентгеновской дифрактограммы приблизительно при 15,6 градусах 2 θ .

17. Композиция для лечения вирусной инфекции, содержащая морфологическую форму II по п.1, отличающийся тем, что она содержит меньше чем приблизительно 2% мас./мас. любого из следующих соединений:



и их комбинаций.

18. Композиция для лечения вирусной инфекции, содержащая морфологическую форму II по п.1, отличающаяся тем, что она содержит меньше чем приблизительно 2% всех примесей.

19. Композиция для лечения вирусной инфекции, содержащая форму II по п.1, форму I и форму Н соединения 1, где морфологическая форма Н имеет пик рентгеновской дифрактограммы приблизительно при 12,6 градусах 2 θ и морфологическая форма I имеет пик рентгеновской дифрактограммы приблизительно при 15,6 градусах 2 θ .

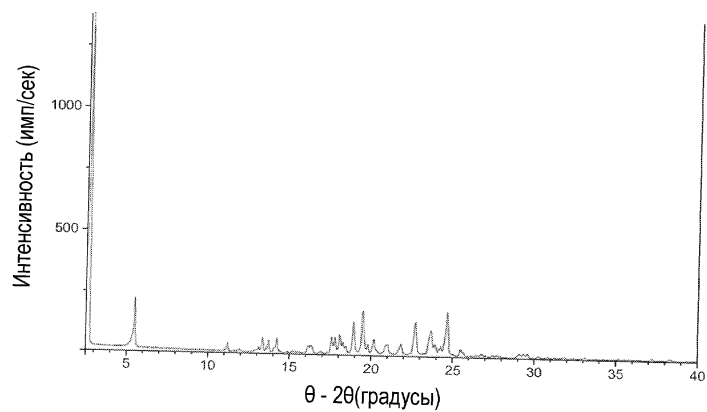
20. Композиция по п.19, содержащая больше чем 90% формы II.

21. Композиция по п.19, содержащая меньше чем 10% формы I и формы Н.

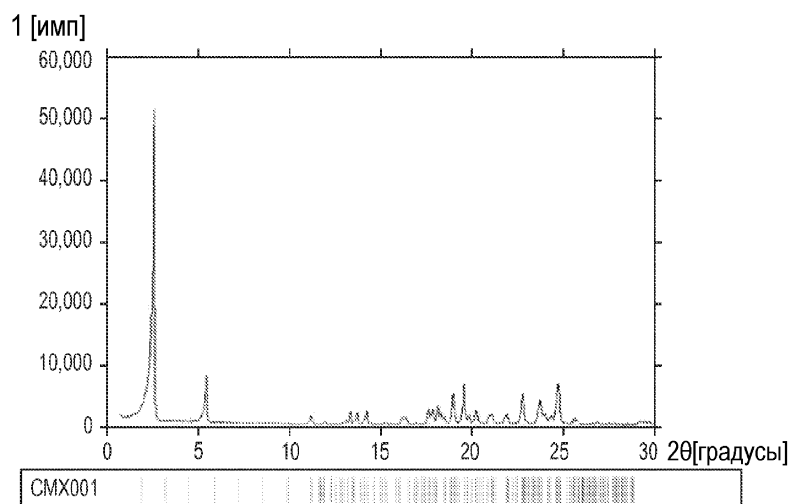
22. Композиция по любому из пп.16-21, где вирусная инфекция представляет собой цитомегаловирус.

23. Композиция по любому из пп.16-21, где вирусная инфекция представляет собой ВК-вирусную инфекцию.

24. Композиция по любому из пп.16-21, где вирусная инфекция представляет собой вирусную инфекцию с двухцепочечной ДНК.



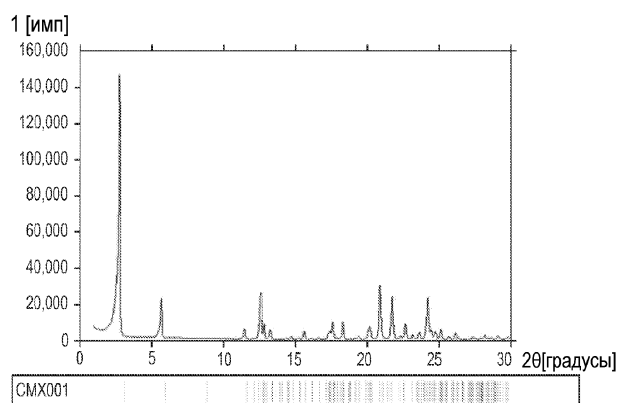
Фиг. 1



	CMX001
Тип решетки Бравэ	Простой моноклинный
a [Å]	7.537
b [Å]	6.729
c [Å]	62.555
α [deg]	90
β [deg]	90.54
γ [deg]	90
Объем [Å³/ячейка]	3.172.4
Хиральное содержание?	Хиральный
Коэффициент затухания	P 1 21 1
Пространственная(ые) группа(ы)	P2, (4)
Источник	Ручной ввод данных

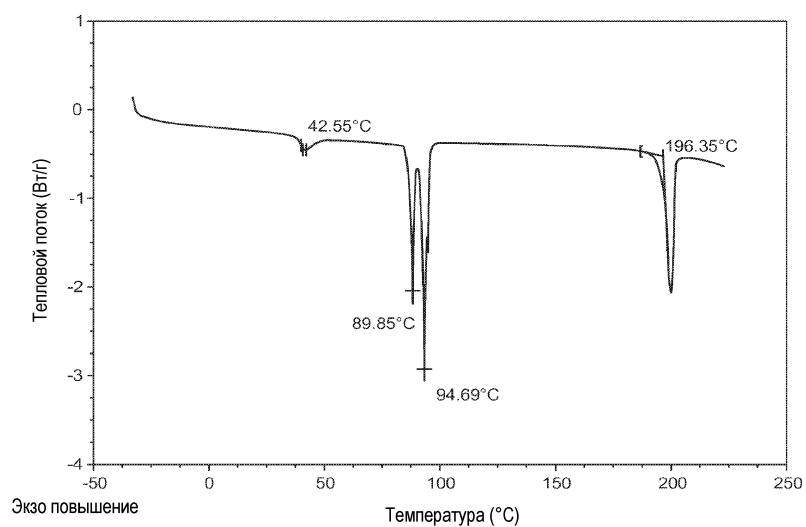
Фиг. 2

031861

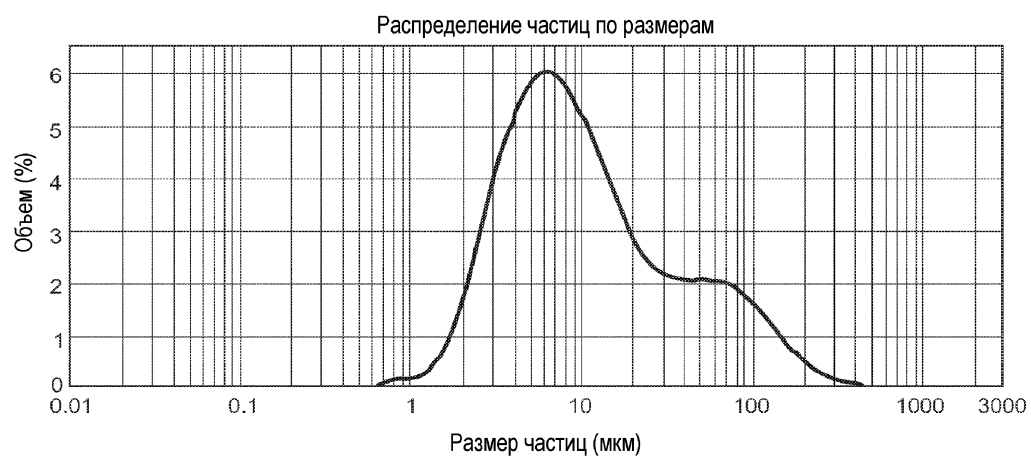


СМХ001	
Тип решетки Бравэ	Простой орторомбический
a [Å]	7.409
b [Å]	61.491
c [Å]	7.052
α [deg]	90
β [deg]	90
γ [deg]	90
Объем [Å ³ /ячейка]	3,212.8
Хиральное содержание?	Хиральный
Коэффициент затухания	P 21 21 -
Пространственная(ые) группа(ы)	P2 ₁ 2 ₁ 2 (18)
Источник Ручной ввод данных	

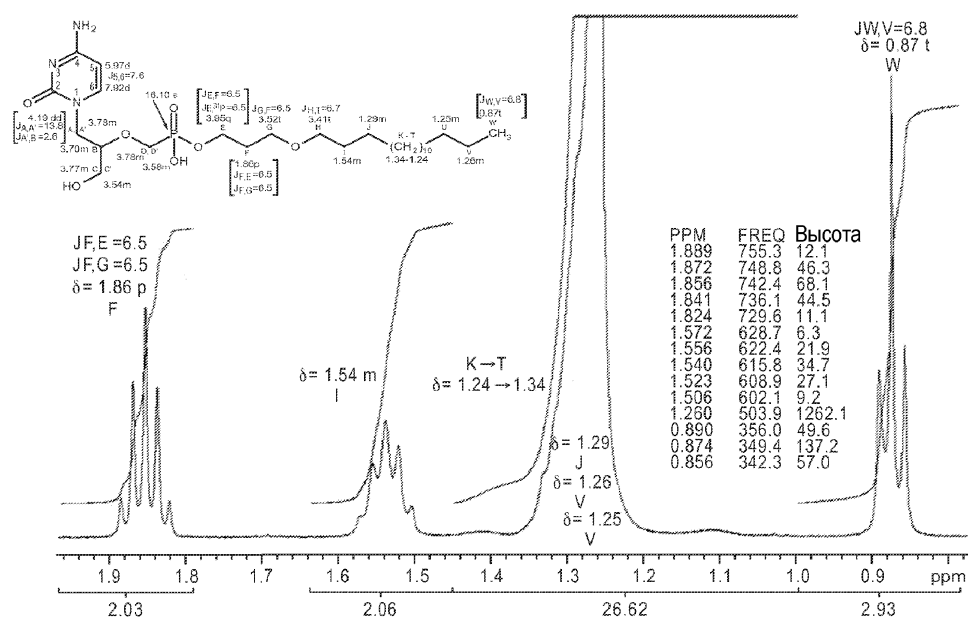
Фиг. 3



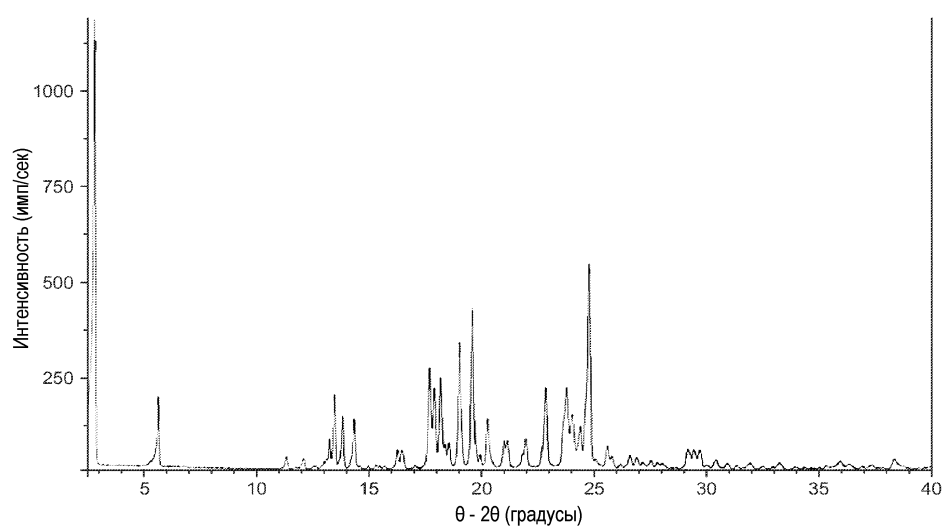
Фиг. 4



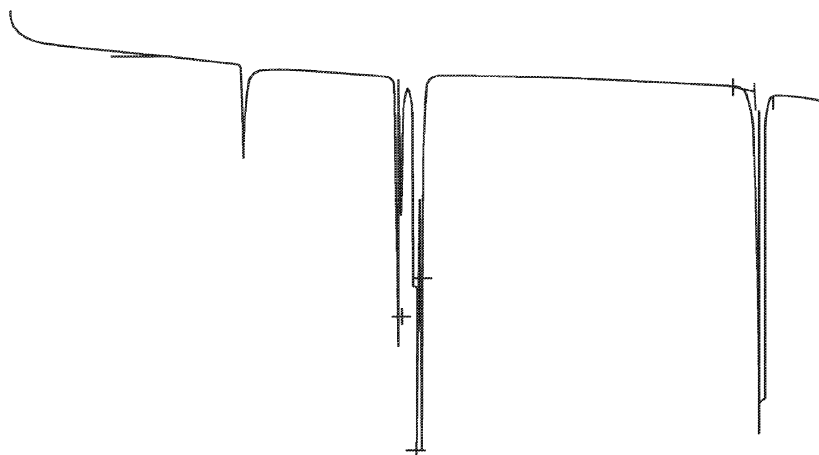
Фиг. 5



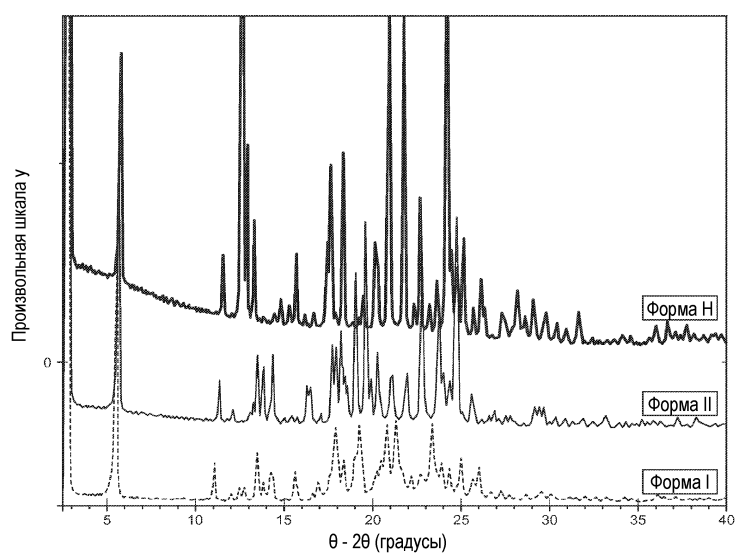
Фиг. 6



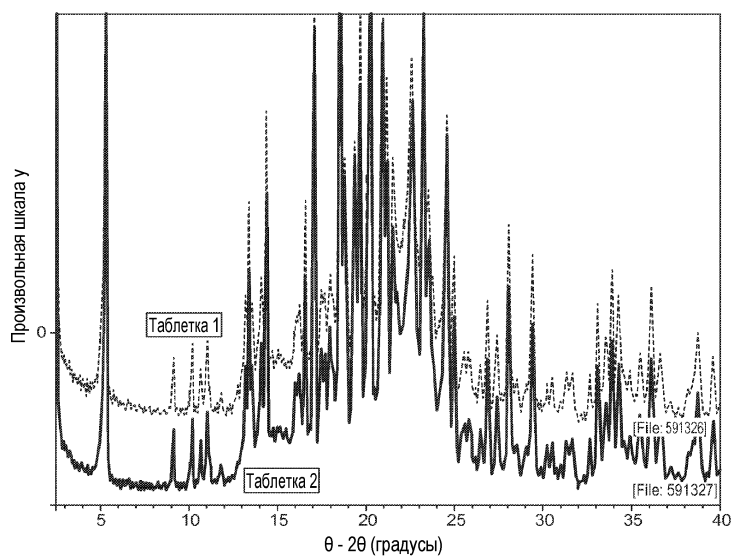
Фиг. 7



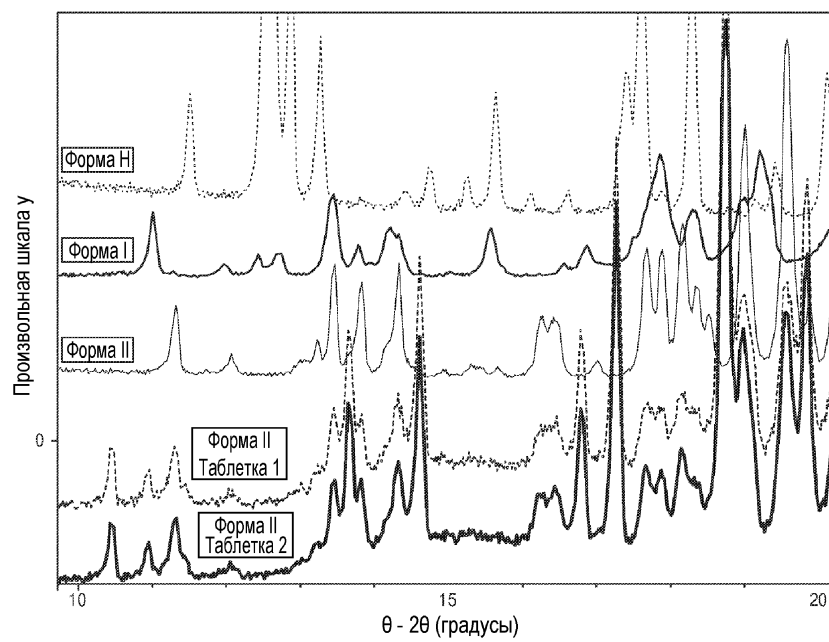
Фиг. 8



Фиг. 9

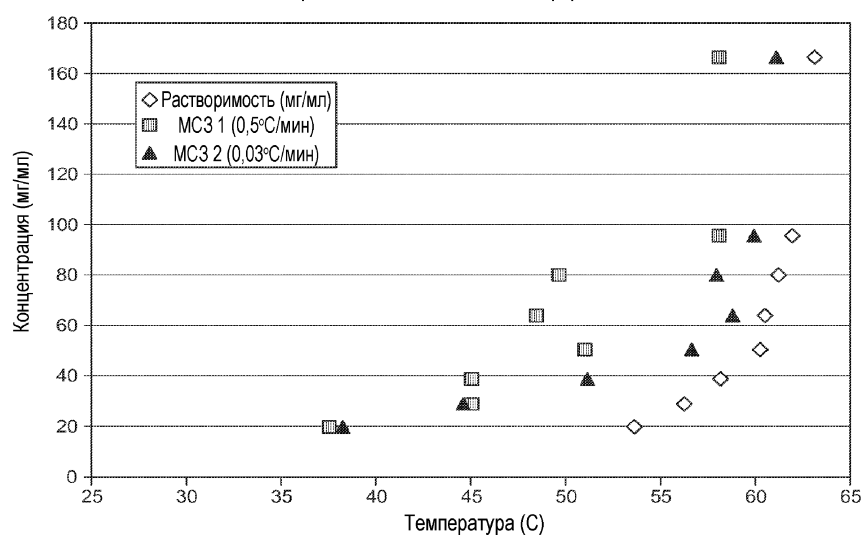


Фиг. 10

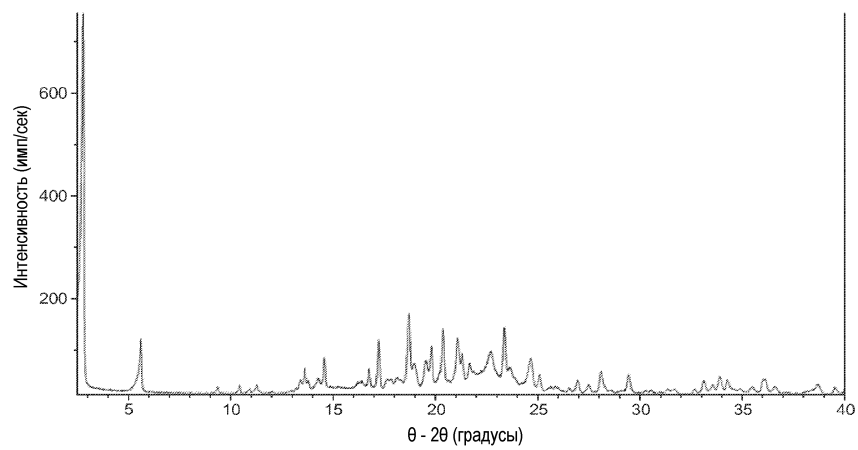


Фиг. 11

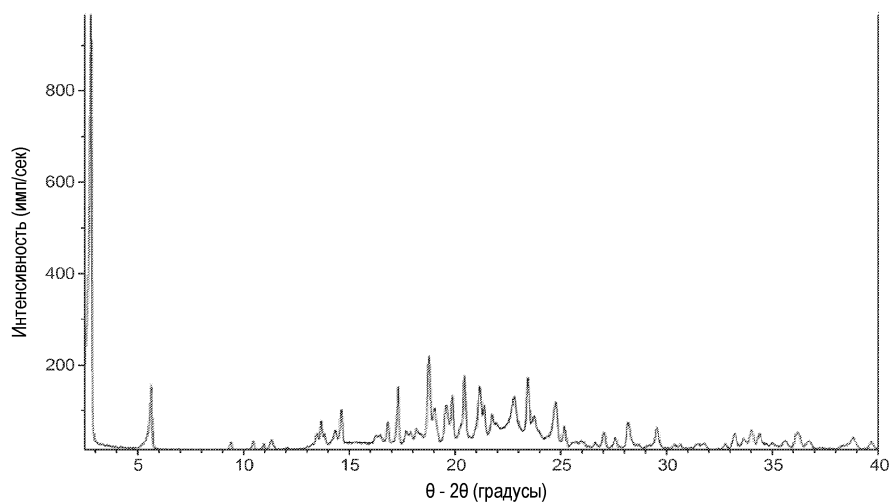
Растворимость и МСЗ для СМХ001 формы II



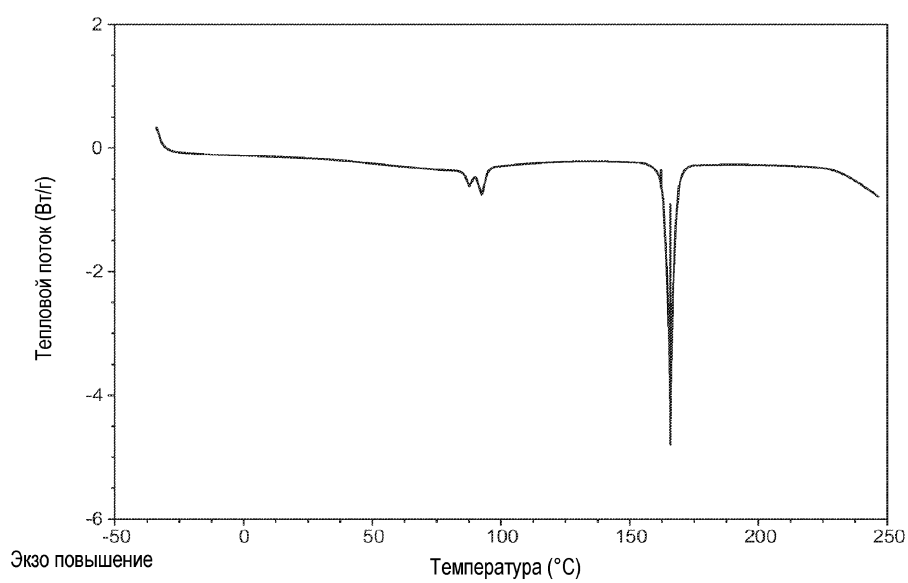
Фиг. 12



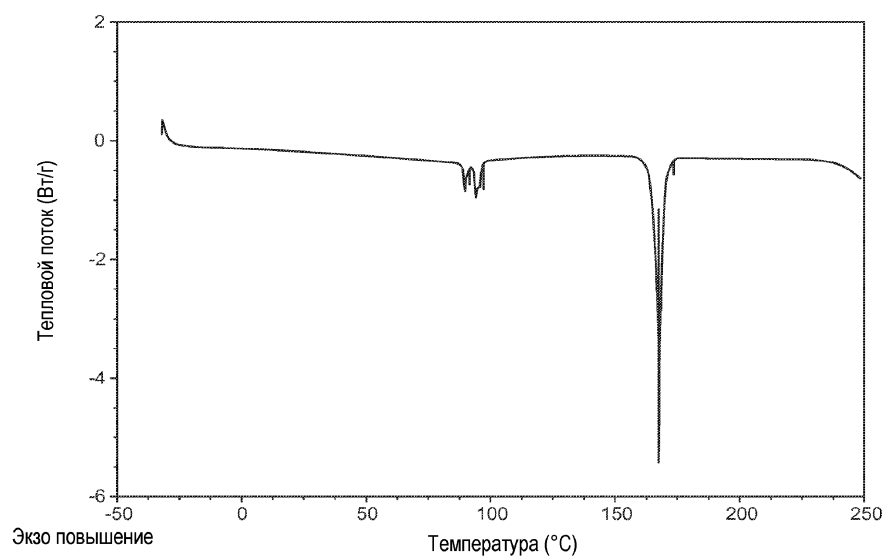
Фиг. 13



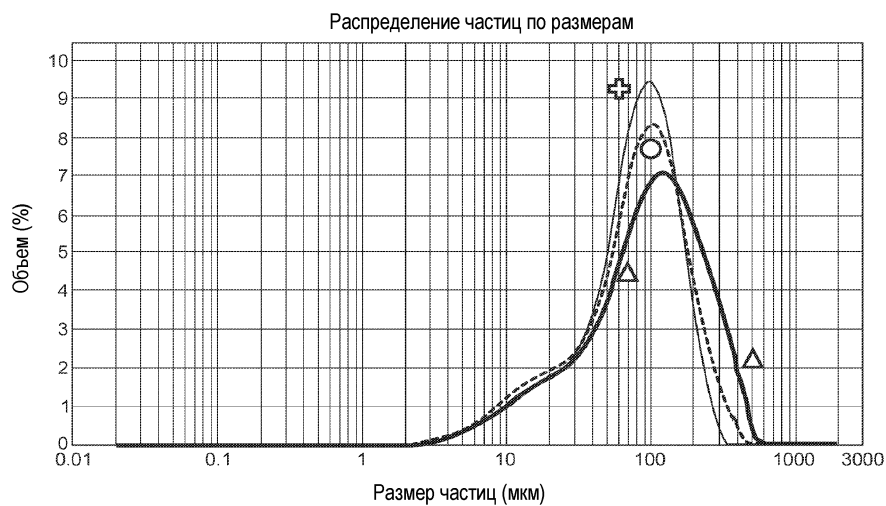
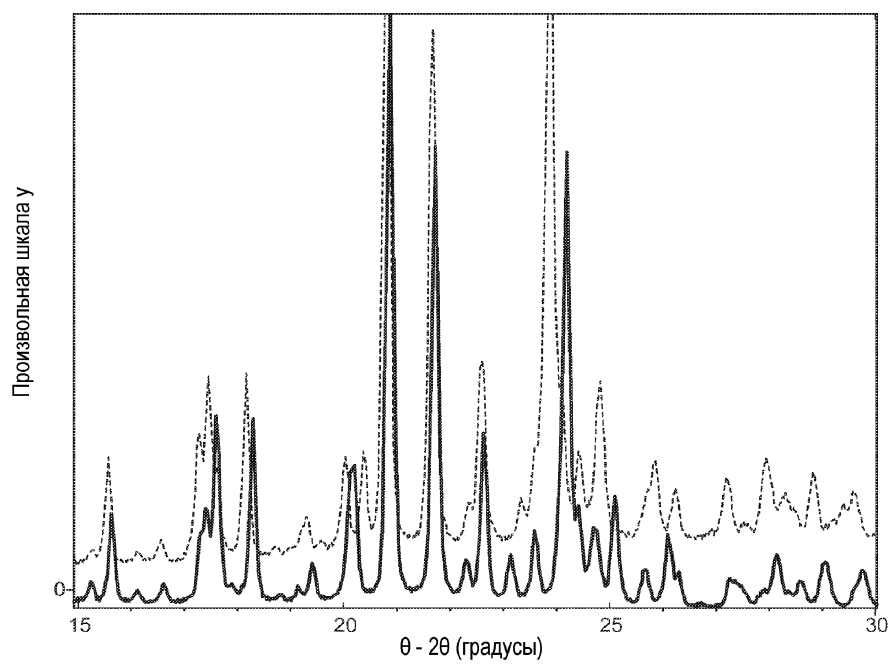
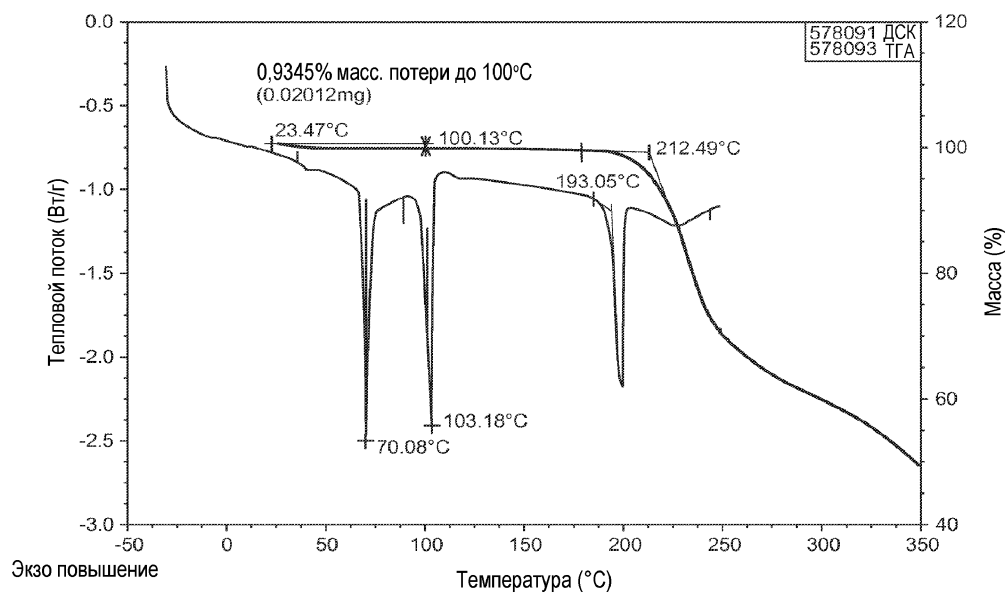
Фиг. 14

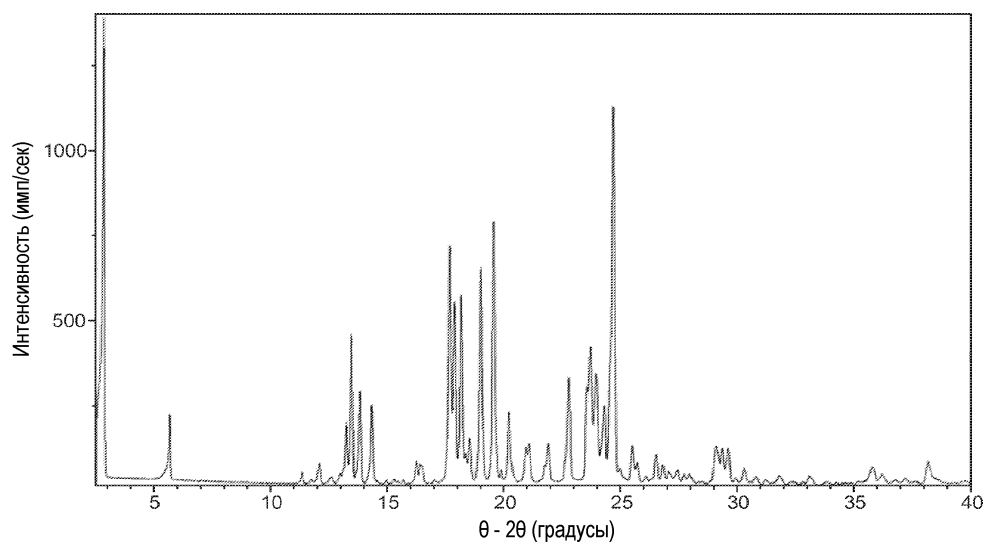


Фиг. 15

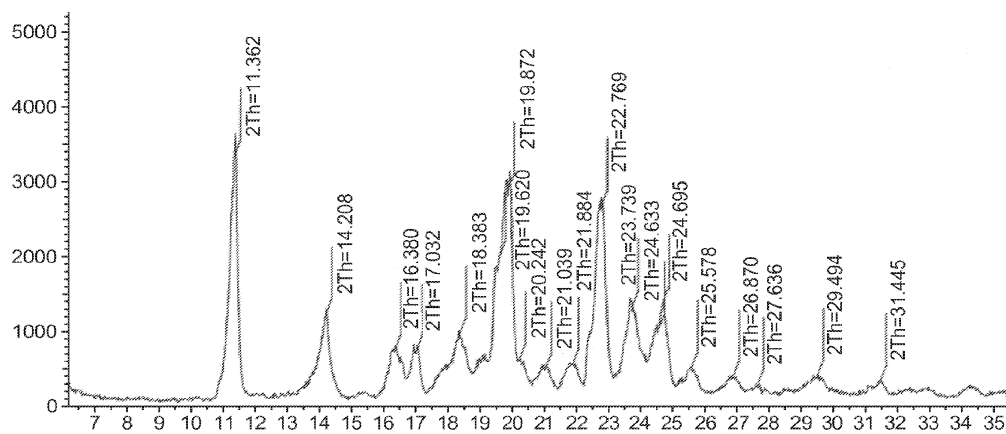


Фиг. 16

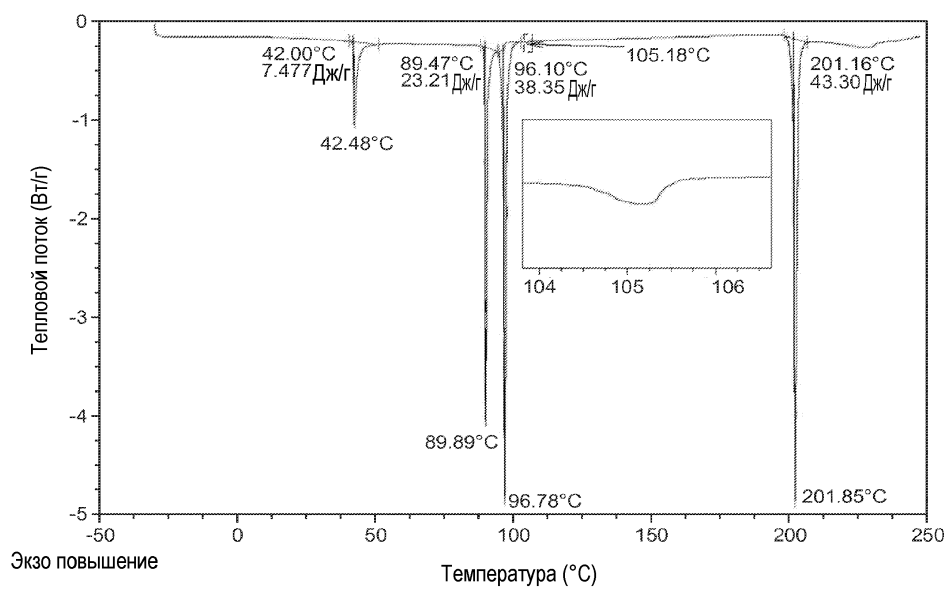




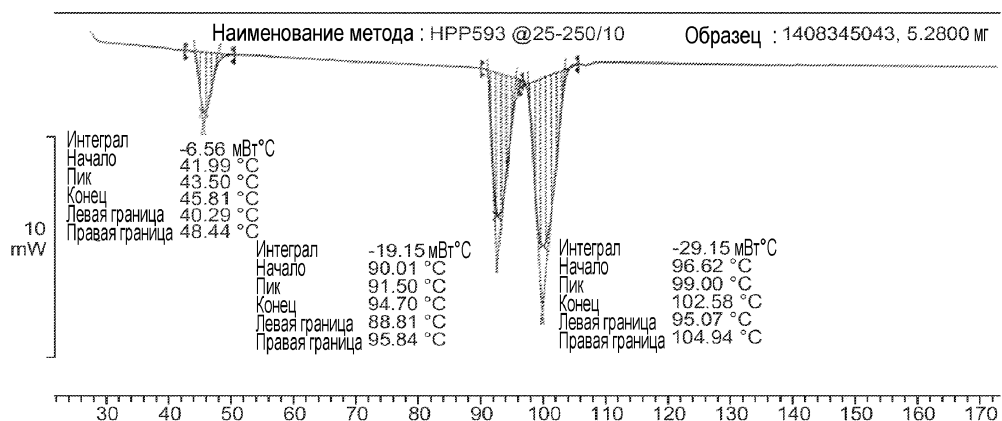
Фиг. 20



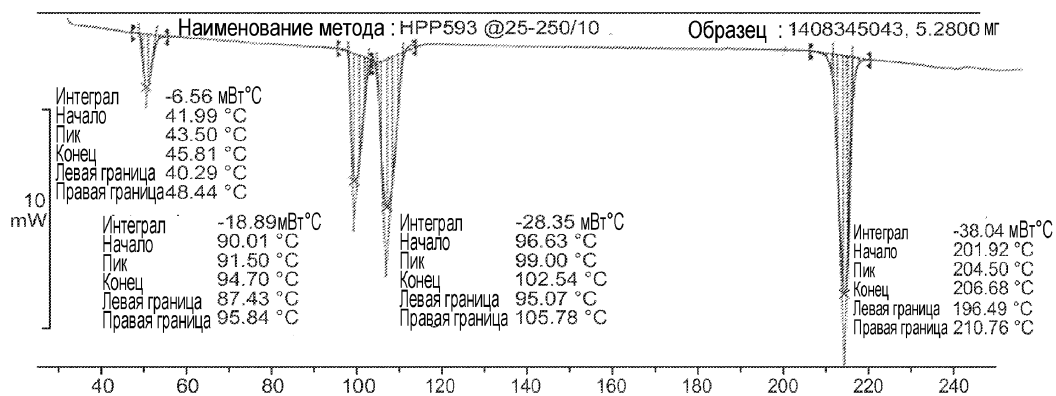
Фиг. 21



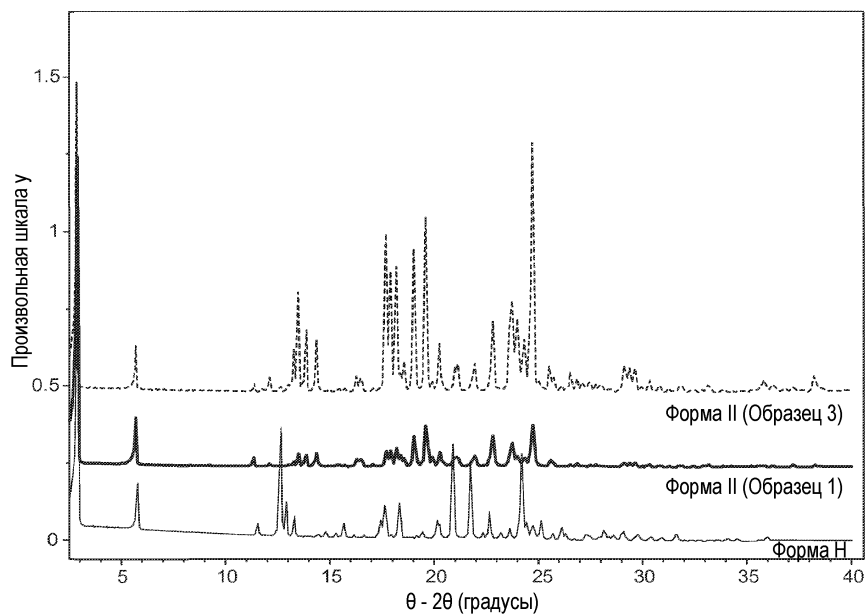
Фиг. 22



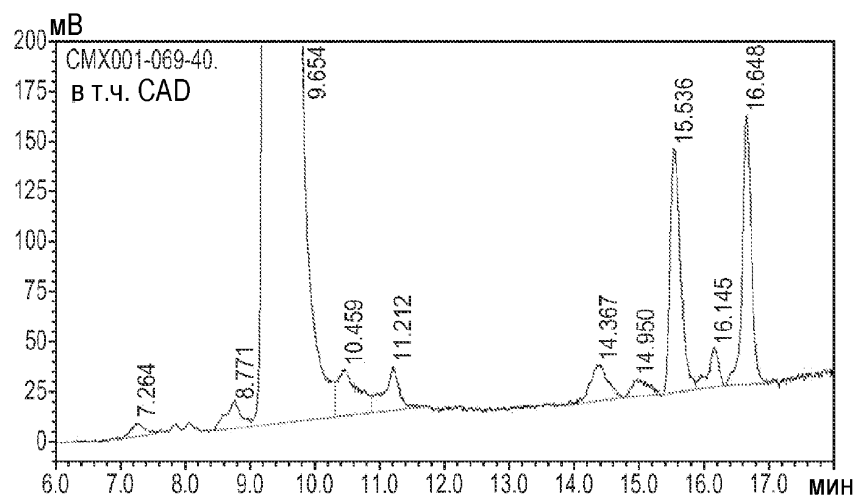
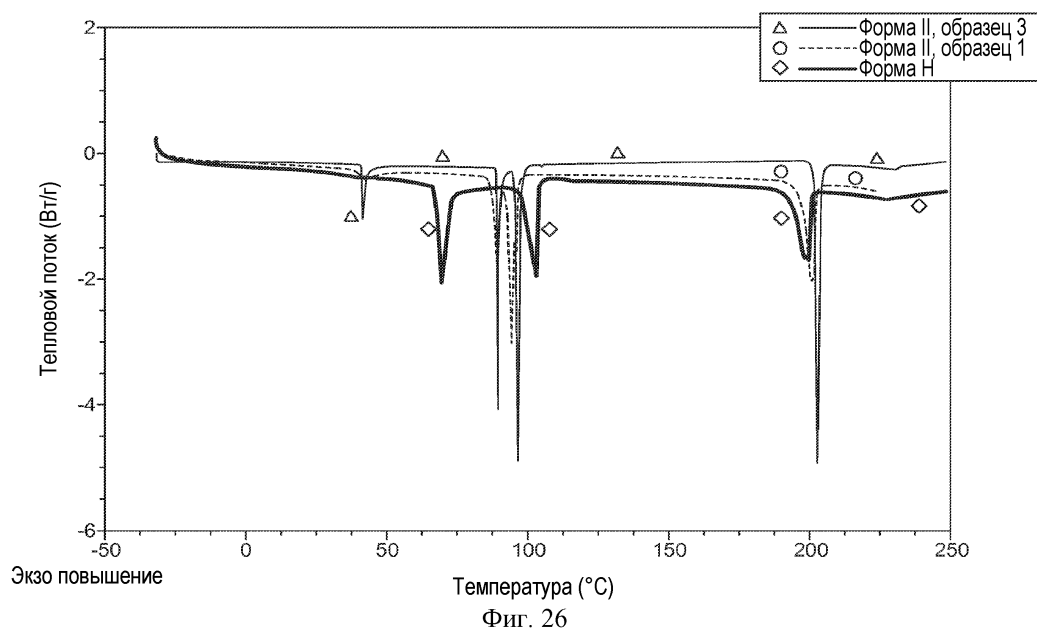
Фиг. 23



Фиг. 24

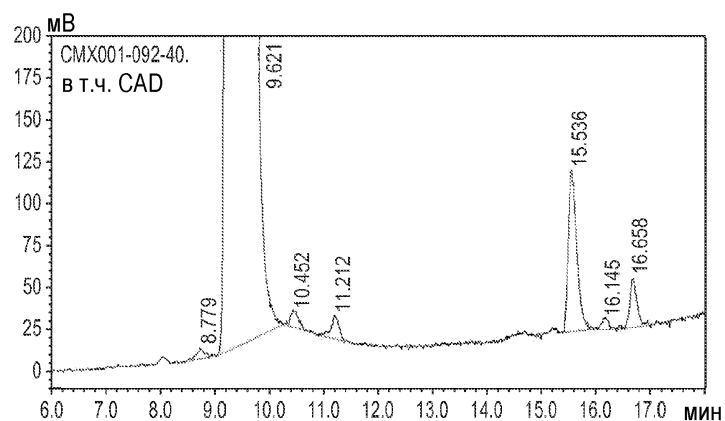


Фиг. 25



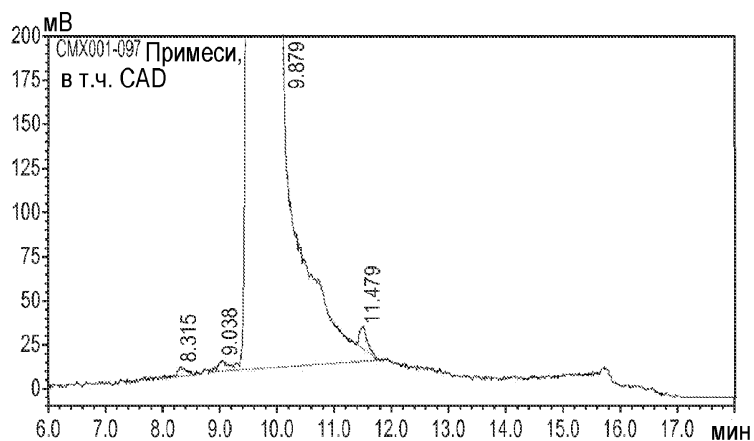
Пик#	Время удерживания	ОВУ	Вычислено	Представлено %
1	7.264	0.75	-0.017	0
2	8.771	0.91	0.041	0.04
3	9.654	1		
4	10.459	1.08	0.168	0.17
5	11.212	1.16	0.097	0.10
6	14.367	1.49	0.094	0.09
7	14.95	1.55	0.007	0.01
8	15.536	1.61	0.544	0.54
9	16.145	1.67	0.038	0.04
10	16.648	1.72	0.514	0.51
Примеси				1.5
Чистота				98.5

Фиг. 27



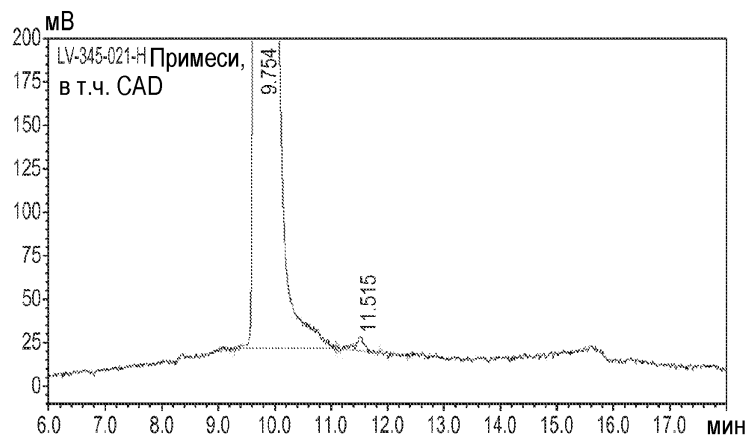
Пик#	Время удерживания	ОВУ	Вычислено	Представлено %
1	8.779	0.91248311	-0.031	0
2	9.621	1		
3	10.452	1.086373558	-0.06	0
4	11.212	1.165367425	0.000	0
5	15.536	1.614800956	0.399	0.40
6	16.145	1.67809999	-0.034	0
7	16.658	1.73142085	0.060	0.06
Примеси				0.5
Чистота				99.5

Фиг. 28



Пик#	ВУ	ОВУ	Вычислено	Подтвержденный % примесей
1	8.315	0.84	-0.10	0
2	9.038	0.91	-0.09	0
3	9.879	1		
4	11.479	1.16	-0.07	0
Примеси				0.0
Чистота				100.0

Фиг. 29



LV-345-21-H				
Пик#	ВУ	ОВУ	Вычислено	Подтвержденный % примесей
1	9.754			
2	11.515	1.18	0.0492	0.0
			Примеси	0.0
			Чистота	100.0

Фиг. 30



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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