

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

300 447

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07F 9/655 (2006.01)

A61K 31/665 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **2001-219**
 (22) Přihlášeno: **15.07.1999**
 (30) Právo přednosti: **18.07.1998 GB 1998/9815567**
 (40) Zveřejněno: **11.07.2001**
(Věstník č. 7/2001)
 (47) Uděleno: **10.04.2009**
 (24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **20.05.2009**
(Věstník č. 20/2009)
 (86) PCT číslo: **PCT/EP1999/004991**
 (87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2000/004033**

(56) Relevantní dokumenty:

CZ 2000-2363; CZ 2000-2364; US 5 723 490.

(73) Majitel patentu:

GLAXO GROUP LIMITED, Middlesex, GB

(72) Původce:

Armitage Ian Gordon, Arlesey, GB
 Searle Andrew David, Stevenage, GB
 Singh Hardev, Dartford, GB

(74) Zástupce:

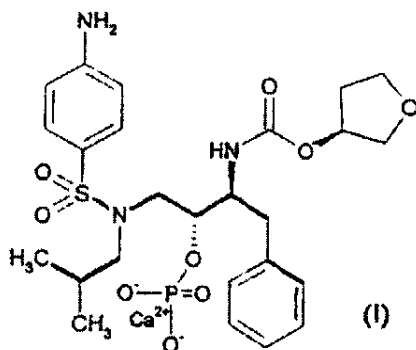
JUDr. Zdeňka Korejzová, Spálená 29, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

(3S) Tetrahydro-3-furanyl(1S,2R)-3-[[4-aminofenyl)sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooxy)propylkarbamát vápenatý

(57) Anotace:

(3S) Tetrahydro-3-furanyl(1S,2R)-3-[[4-aminofenyl)sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooxy)propylkarbamát vápenatý vzorce (I) je látka s protivirovým účinkem, kterou je možno ve formě farmaceutického prostředku, který rovněž tvoří součást řešení, použít pro léčení onemocnění, vyvolaných retroviry, zejména pro léčení infekce HIV, AIDS, hepatitidy B a C a příbuzných onemocnění.



CZ 300447 B6

(3S) Tetrahydro-3-furanyl(1S,2R)-3-[[[(4-aminofenyl)sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooxy)propylkarbamát vápenatý

5 Oblast techniky

Vynález se týká protivirové látky, kterou je (3S)-tetrahydro-3-furanyl(1S,2R)-3-[[[(4-aminofenyl)sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooxy)propylkarbamát vápenatý, farmaceutického prostředku s jeho obsahem pro použití při léčení retrovirových infekcí a způsobu výroby této látky.

Dosavadní stav techniky

15 Proteázy, kódované viry, které jsou podstatné pro replikaci virů, jsou nezbytné pro zpracování prekurzorů virových bílkovin. Interference zpracování prekurzoru bílkovin vyvolává inhibici tvorby infekčních virionů. Inhibitory virových proteáz je tedy možno využít k prevenci a léčení chronických a akutních virových infekcí.

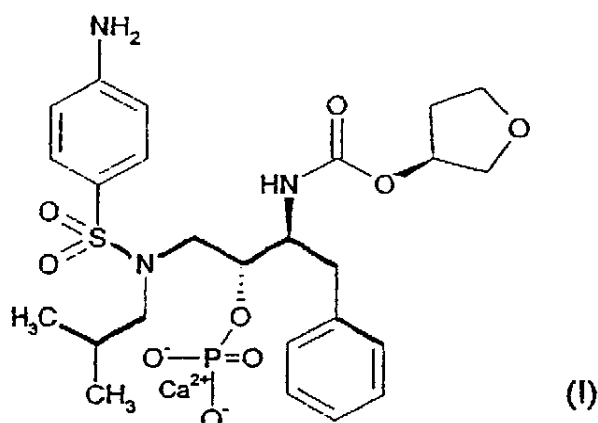
20 Nová proti virová látka, (3S) tetrahydro-3-furanyl(1S,2R)-3-[[[(4-aminofenyl)sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooxy)propylkarbamát, popsáný v WO 99/33815 má inhibiční účinnost proti aspartyl proteáze HIV a je tedy vhodný pro inhibici virů HIV-1 a HIV-2. Mimo to má (3S) tetrahydro-3-furanyl(1S,2R)-3-[[[(4-aminofenyl)sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooxy)propylkarbamát zvýšenou rozpustnost v oblasti pH zažívací soustavy ve srovnání s jiným inhibitorem HIV proteázy, [3S-[3R'(1R',2S')]]-[3-[[[(4-aminofenyl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-2-hydroxy-1-fenylmethyl)propyl]tetrahydro-3-furanylesteru (amprenavir, 141 W94). Amprenavir, který má nedostatečnou rozpustnost a podává se ve formě kapslí, je nutno podávat ve velkém objemu. Uvedený nový inhibitor s vyšší rozpustností je tedy možno používat v menším objemu a dokonce může být zpracován na tablety.

30 Avšak pokusy, nalézt stálou krystalickou formu (3S) tetrahydro-3-furanyl(1S,2R)-3-[[[(4-aminofenyl)sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooxy)propylkarbamátu, byly velmi obtížné. Byla připravena celá řada solí s fosforečnou kyselinou, například disodná sůl, didraselná sůl, hořečnatá sůl, zinečnatá sůl a také sůl ethylendiaminem a piperazinem. Sůl s piperazinem byla sice krystalická pevná látka, měla však nevýhodu vyšší toxicity.

40 Nyní bylo neočekávaně zjištěno, že vápenatá sůl, to znamená (3S) tetrahydro-3-furanyl(1S,2R)-3-[[[(4-aminofenyl)sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooxy)propylkarbamát vápenatý, má stálou krystalickou formu. Další výzkumy prokázaly, že tato sůl má vlastnosti, které umožňují její zpracování na tablety. Vzniká tedy poprvé možnost překonat svrchu uvedené nedostatky, spojené s podáváním inhibitorů HIV proteázy.

Podstata vynálezu

45 Podstatu vynálezu tvoří forma I (3S) tetrahydro-3-furanyl(1S,2R)-3-[[[(4-aminofenyl)sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooxy)propyl karbamátu vápenatého vzorce I



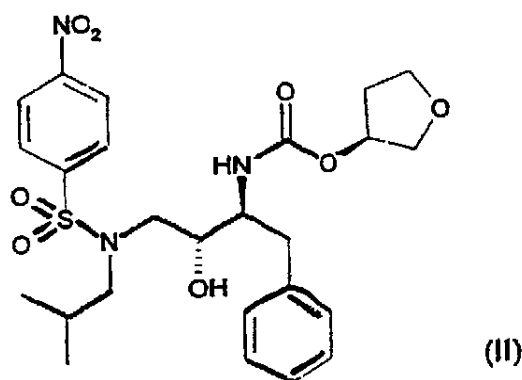
odpovídající obr. 1, přičemž difrakční spektrum bylo získáno při použití záření a z měděné anody.

- 5 Vynález se tedy týká formy I sloučeniny vzorce I v krystalické formě. Typicky obsahuje forma I přibližně 4 až 5 mol vody. Avšak v jakékoliv šarži, obsahující formu I sloučeniny vzorce I, se mohou nacházet i jiné solváty krystalických forem sloučeniny vzorce I.

- 10 Pevné formy I sloučeniny vzorce I je možno charakterizovat difrakčním spektrem v rtg-záření v práškové formě, tak jak je znázorněno na obr. 1. Spektrum bylo získáno při použití difraktometru Philips PW1800 (serial DY701) a záření alfa z měděné anody. Intenzita rtg-záření byla měřena v intervalech 4 sekundy po přírůstcích 0,02° při použití scintilačního počítače, v rozmezí hodnot 2 až 45° 2θ. Difrakční vrcholy, charakteristické pro formu I, se vyskytují při následujících hodnotách úhlu 2θ za svrchu uvedených podmínek: 5,735, 9,945, 11,500, 13,780, 14,930, 15,225, 15, 17,980, 19,745, 21,575, 22,170, 24,505 a 27,020. Další podrobnosti jsou uvedeny v tabulce 1.

Je zřejmé, že sloučenina vzorce I může existovat také ve formě solvátu, například hydrátu.

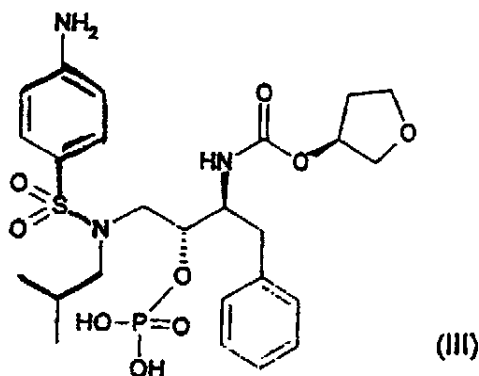
- 20 Součástí podstaty vynálezu tvoří také způsob výroby sloučeniny vzorce I v krystalické formě. Tento postup spočívá v tom, že se sloučenina vzorce II



- 25 nechá reagovat s fosforylačním činidlem, například s oxychloridem fosforečným, chloridem fosforečným nebo dibenzylchlorfosfátem v přítomnosti báze, například pyridinu, triethylaminu nebo diisopropylethylaminu a popřípadě v přítomnosti rozpouštědla, například methylisobutylketonu nebo dichlormethanu s následnou redukcí, typicky s redukcí sodné soli, vytvořené ve vodném roztoku přidáním hydrogenuhličitanu sodného, uhličitanu sodného nebo hydroxidu sodného, působením redukčního činidla, například kyseliny mravenčí nebo vodíku v přítomnosti katalyzátoru na bázi palladia nebo platiny na aktivním uhlí a v přítomnosti vhodného rozpouštědla, jako je voda, ethylacetát, isopropanol, aceton, methanol, průmyslový methylovaný ethanol 30 nebo směs dvou nebo většího počtu svrchu uvedených rozpouštědel, pak se přidá voda a zdroj

vápenatých iontů, například octan, chlorid nebo hydroxid vápenatý, popřípadě spolu s dalším rozpouštědlem, které se volí ze svrchu uvedených rozpouštědel.

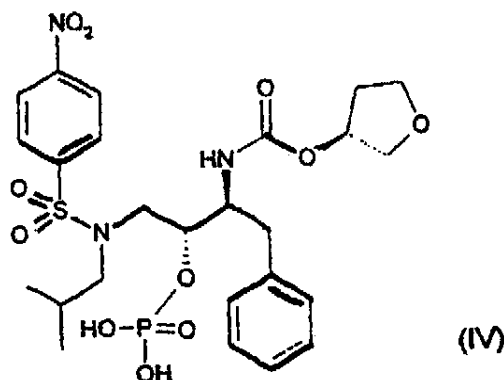
- 5 Součást podstaty vynálezu tvoří rovněž způsob výroby sloučeniny vzorce I, který spočívá v tom, že se rozpustí sloučenina vzorce III



ve vhodném rozpouštědle, například isopropanolu, methanolu nebo průmyslovém methylovaném ethanolu a k roztoku se přidá voda a zdroj vápenatých iontů, například octan, chlorid nebo hydroxid vápenatý.

10

Podle dalšího provedení se vynález týká způsobu výroby sloučeniny vzorce I, který spočívá v tom, že se redukuje sloučenina vzorce IV



- 15 typicky sodná sůl, vytvořená ve vodném roztoku přidáním hydrogenuhličitanu, uhličitanu nebo hydroxidu sodného v přítomnosti vhodného redukčního činidla, například kyseliny mravenčí nebo vodíku v přítomnosti katalyzátoru na bázi paladia nebo platiny na aktivním uhlí v přítomnosti vhodného rozpouštědla, jako je voda, ethylacetát, isopropanol, aceton, methanol, průmyslový methylovaný ethanol nebo směs dvou nebo většího počtu uvedených rozpouštědel, načež se přidá voda a zdroj vápenatých iontů, například octan, chlorid nebo hydroxid vápenatý, popřípadě
- 20 v přítomnosti dalšího rozpouštědla, které se volí ze svrchu uvedených rozpouštědel.

Je zřejmé, že každý z uvedených stupňů může být následován běžnou izolací a čištěním například tak, jak bude uvedeno v následujících příkladech.

- 25 Takto připravená sloučenina vzorce I je popřípadě dále čištěna překrystalováním z příslušného rozpouštědla, například z průmyslového methylovaného ethanolu, acetonu, methanolu nebo isopropanolu nebo ze směsi těchto rozpouštědel s vodou, s výhodou ze směsi průmyslového methylovaného ethanolu a vody.

- 30 Další případný čistící stupeň je možno uskutečnit tak, že se suspenze produktu zahřívá ve vodě na teplotu v rozmezí 70 až 99, s výhodou 85 až 97 a zvláště 90 až 95 °C celkem 2,5 až 6 hodin,

s výhodou 3 až 5 hodin a zvláště 4 hodiny, načež se směs zchladí na teplotu místnosti a pevný podíl se izoluje.

5 Sloučeninu vzorce II je možno připravit známými postupy, s výhodou postupy, uvedenými v mezinárodní patentové přihlášce WO 94/05639.

10 Sloučeninu vzorce III je možno připravit reakcí sloučeniny vzorce II s fosforylačním činidlem, například s oxychloridem fosforečným, chloridem fosforečným nebo dibenzylchlorfosfátem v přítomnosti báze, jako pyridinu, triethylaminu nebo diisopropylethylaminu a popřípadě v přítomnosti rozpouštědla, jako methylisobutylketonu nebo dichlormethanu s následnou redukcí, typicky se redukuje sodná sůl, vytvořená ve vodném roztoku přidáním hydrogenuhličitanu, uhličitane nebo hydroxidu sodného, působením redukčního činidla, například kyseliny mravenčí nebo vodíku v přítomnosti katalyzátoru na bázi palladia nebo platiny na aktivním uhlí a v přítomnosti vhodného rozpouštědla, jako je voda, ethylacetát, isopropanol, methanol, aceton, průmyslový methylovaný ethanol nebo směs dvou nebo většího počtu svrchu uvedených rozpouštědel.

20 Sloučeniny vzorce IV je možno připravit reakcí sloučeniny vzorce II s fosforylačním činidlem, například oxychloridem fosforečným nebo chloridem fosforečným v přítomnosti báze, například pyridinu, triethylaminu nebo diisopropylethylaminu a popřípadě v přítomnosti rozpouštědla, jako methylisobutylketonu nebo dichlormethanu.

25 Výhodným fosforylačním činidlem je oxychlorid fosforečný, výhodnou bází je pyridin a výhodným rozpouštědlem je methylisobutylketon.

Jako redukční činidlo se s výhodou užije vodík v přítomnosti 5 až 10% palladia na aktivním uhlí. Rozpouštědlem je v tomto případě s výhodou směs průmyslového methylovaného ethanolu a vody.

30 Součástí podstaty vynálezu tvoří sloučenina vzorce I pro použití k léčebným účelům, například k léčení virových onemocnění u živočichů včetně člověka. Uvedenou látku je zvláště možno využít pro léčení chorob, vyvolaných retroviry, jako je například infekce HIV, syndrom získané nedostatečnosti imunitního systému, AIDS a příbuzný komplex ARC, uvedenou látku je možno použít také k léčení dalších chorob, jako je hepatitis B a hepatitis C.

35 Kromě použití v lidském lékařství je možno sloučeninu vzorce I použít také ve veterinárním lékařství k léčení virových onemocnění, například u jiných savců.

40 Uvedená onemocnění se léčí tak, že se napadenému organismu podává účinné protivirové množství sloučeniny vzorce I.

45 Součástí podstaty vynálezu tvoří také použití sloučeniny vzorce I pro výrobu farmaceutického prostředku, určeného k léčení virových infekcí, zvláště infekcí, vyvolaných retroviry, jako je infekce HIV.

Sloučenina vzorce I, která je účinnou složkou farmaceutického prostředku, může být podávána jakýmkoliv způsobem s ohledem na léčené onemocnění, výhodné je zejména perorální podání. Je však zřejmé, že se výhodný způsob podání může měnit například v závislosti na celkovém stavu nemocného.

50 Pro svrchu uvedené použití bude množství účinné složky záviset na celé řadě faktorů, například na závažnosti léčeného onemocnění, na stavu nemocného, přičemž výslednou dávku musí vždy určit ošetřující lékař nebo veterinární lékař. Obecně je možno uvést, že se účinná dávka bude pohybovat v rozmezí 0,1 až 150 mg/kg hmotnosti denně, s výhodou 0,5 až 70 mg/kg hmotnosti denně a zvláště v rozmezí 0,5 až 50 mg/kg hmotnosti denně. Pokud není výslovně uvedeno jinak,

přepočítává se hmotnost účinné látky na volnou sloučeninu vzorce I. Požadovanou celkovou denní dávku je s výhodou možno podat v dílčích dávkách, například ve formě 2, 3 nebo 4 nebo většího počtu dílčích dávek, které se podávají v příslušných intervalech v průběhu dne. Tyto dílčí dávky mohou být podávány v lékových formách, které takové dávky obsahují a mohou tedy

5 obsahovat 25 až 2000 mg účinné látky, s výhodou 50, 100, 150, 200, 250, 300, 450, 500, 570, 750 nebo 1000 mg účinné látky na jednotlivou dílčí dávku v podávané lékové formě.

I když může být účinná látka podávána jako taková, je výhodné ji podat ve formě farmaceutického prostředku. Farmaceutický prostředek obsahuje svrchu definovanou účinnou látku spolu s jed-

10 ním nebo větším počtem farmaceuticky přijatelných nosičů nebo pomocných látek a popřípadě spolu s dalšími účinnými látkami. Nosiče nebo pomocné látky musí být „přijatelné“, to znamená, že musí být kompatibilní s ostatními složkami prostředku a nesmí být škodlivé pro příjemce.

Farmaceutické prostředky jsou určeny například pro perorální podání a mohou být zpracovány na

15 lékové formy, které budou obsahovat jednotlivou dávku nebo dílčí dávku a mohou být připraveny známými postupy. Obvykle se postupuje tak, že se smísí účinná látka s nosičem, který je tvořen jednou nebo větším počtem složek. Směs se promíchá s kapalným nosičem nebo jemně rozptýleným pevným nosičem, načež se popřípadě výsledný materiál zpracovává na požadovaný tvar.

20 Farmaceutický prostředek podle vynálezu, určený pro perorální podání může být zpracován na oddělené lékové formy, jako jsou kapsle, oplatky, granuláty nebo tablety, určené k polknutí, dispergování nebo žvýkání, každá z těchto lékových forem obsahuje předem určené množství účinné látky ve formě prášku nebo granulátu, ve formě roztoku nebo suspenze ve vodné nebo nevodné kapalině nebo ve formě emulze typu olej ve vodě nebo voda v oleji. Účinná látka může

25 být také zpracována na mazání nebo na pastu.

Tabletu je možno připravit slisováním nebo odléváním, popřípadě při použití dalších pomocných složek. Lisované tablety je možno připravit tak, že se ve vhodném zařízení slisuje účinná látka ve volně sypané formě, například ve formě prášku nebo granulátu, popřípadě ve směsi s pojivem,

30 kluznou látkou, inertním ředidlem, konzervačním prostředkem, povrchově aktivní látkou nebo dispergačním činidlem. Odlévané tablety je možno připravit tak, že se v příslušném zařízení odlije směs práškových složek, zvlhčených inertním kapalným ředidlem. Tablety je možno opatřit povlakem nebo dělicí rýhou nebo upravit tak, aby bylo zajištěno řízené uvolňování účinné látky.

35 Účinná látka může být zpracována také na lékovou formu, která obsahuje částice účinné látky řádu mikrometru nebo nanometru, tyto prostředky mohou rovněž obsahovat další farmaceuticky účinné látky a mohou být popřípadě upraveny na pevnou lékovou formu.

40 Výhodnými lékovými formami jsou ty formy, které obsahují denní dávku nebo dílčí dávku, tak, jak bylo svrchu uvedeno.

Je zřejmé, že kromě svrchu uvedených složek může farmaceutický prostředek podle vynálezu obsahovat další látky, běžně užívané pro dané lékové formy, například farmaceutický prostředek

45 pro perorální podání může obsahovat látky pro úpravu chuti.

Je dále zřejmé, že sloučeninu vzorce I je možno kombinovat s jednou nebo větším počtem dalších látek s účinností proti HIV, například s inhibitory reversní transkriptázy RTI, s nenukleosidovými inhibitory reversní transkriptázy NNRTI a s dalšími inhibitory HIV proteázy.

50 Jako příklady vhodných látek ze skupiny RTI je možno uvést zidovudin, didanosin ddi, zalcitabin ddC, stavudin d4T, abacavir, lamivudin 3TC a FTC.

Jako příklad NNRTI je možno uvést HEPT, deriváty TIBO, atevirdin, L-ofloxacin, L-697639, L-697-661, nevirapin BI-RG-587, liovirid alfa-APA, delavuridin BHAP, kyselinu fosformra-

55

venčí, benzodiazepinony, dipyridodiazepinony, 2-pyridony, bis(heteroaryl)piperaziny, 6-substituované pyrimidiny, imidazopyridaziny, 1,4-dihydro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-ony, jako (-)-6-chlor-4-cyklopropylethynyl-4-trifluormethyl-1,4-dihydro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-on, (L-743726 nebo DMP-266) a chinoxaliny, například isopropyl(2*S*)-7-fluor-3,4-dihydro-2-ethyl-3-oxo-1-(2*H*)-chinoxalinkarboxylát (HBY 1293) nebo HBY 097.

Příkladem vhodných inhibitorů HIV proteázy mohou být látky, které byly popsány v mezinárodních přihláškách WO 94/05639, WO 95/24385, WO 94/13629, WO 92/16501, WO 95/16688, WO 95/14016, WO 95/12583, US 93/59038, EP 541168, WO 94/14436, WO 95/09843, WO 95/32185, WO 94/15906, WO 94/15608, WO 94/04492, WO 92/08701, WO 95/32185 a US 5 256 783, zejména jde o látky ze skupiny (S)-*N*-((.alpha.S)-((1*R*)-2-((3*S*,4.alpha.S, 8.alpha.S)-3-(*terc*-butylkarbamoyl)oktahydro-2-(1*H*)-isochinolyl)-1-hydroxyethyl)-fenethyl)-2-chinaldaminosukcinamidmonomethansulfonát (saquinavir), *N*-(2(*R*)-hydroxy-1(*S*)-indanyl)-2(*R*)-(fenylmethyl)-4(*S*)-hydroxy-5-[1-[4-(3-pyridylmethyl)-2(*S*)-(*N*-*terc*-butylkarbamoyl)-piperazinyl]]pentanamid (indinavir), 10-hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-1-[2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis(fenylmethyl)-2,4,7,12-tetrózatridekan-13-karboxylová kyselina ve formě 5-thiazolylmethylesteru (ritonavir), (*N*-(1,1-dimethyl)deka-hydro-2-[2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-(fenylthio)butyl]-3-iso-chinolinkarboxamidmonomethansulfonát (nelfinavir) a příbuzné látky.

Sloučenina vzorce I a kombinace této látky s RTI, NNRTI a/nebo s inhibitory HIV proteázy jsou zvláště vhodné pro léčení AIDS a příbuzných klinických stavů, například komplexu, příbuzného AIDS, to znamená komplexu ARC a také k léčení progresivní generalizované lymfadenopatie, PGL, Kaposiho sarkomu, trombocytopenické purpury, neurologických stavů, spojených s AIDS, jako je AIDS dementia complex, roztroušená skleróza nebo tropická paraparéza, mimo to je možno tyto látky podávat také při nálezů protilátek proti HIV nebo lidem, pozitivním na HIV, i v případě, že ještě nejsou přítomny žádné příznaky.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

35

Příklad 1

Způsob výroby (3*S*) tetrahydro-3-furanyl(1*S*,2*R*)-3-[[4-aminofenyl)sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooxy)propylkarbamátu vápenatého vzorce I z (3*S*) tetrahydro-3-furanyl(1*S*,2*R*)-3-[[4-aminofenyl)sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooxy)propylkarbamátu vzorce III

10 g (3*S*) tetrahydro-3-furanyl(1*S*,2*R*)-3-[[4-aminofenyl)sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooxy)propylkarbamátu se rozpustí v 60 ml průmyslového methylovaného ethanolu a roztok se zahřeje na teplotu 50 °C. Pak se pomalu přidá roztok 2,43 g octanu vápenatého v 60 ml vody, přičemž se vytvoří bílá krystalická sraženina. Směs se nechá pomalu zchladnout na teplotu 20 °C. Pak se pevný podíl odfiltruje, promyje se 2 x 25 ml směsí průmyslového methylovaného ethanolu a vody v poměru 1:1 a pak ještě 25 ml vody, načež se suší ve vakuu při teplotě 20 °C, čímž se získá 7,52 g výsledného produktu ve formě bílých jehličkovitých mikrokrystallů.

50

NMR (rozpouštědlo 0,1 N DCl v D₂O) 0,8–0,9 ppm (m, 6H), 1,2–1,3 ppm (m, 0,5H), 1,85–2,2 ppm (m, 2,5H), 2,6–2,75 ppm (m, 1H, J=13,0Hz), 2,9–3,2 ppm (m, 3H), 3,34 (m 1H) 3,42 ppm (d, 1H, J=10,8Hz), 3,55–3,9 ppm (m, 4H), 4,2–4,3 ppm (m, 1H, J=10,3 Hz), 4,55 ppm (m 1H), 4,8–5,0 ppm (m, 1H maskováno signálem HOD), 7,3–7,4 ppm (m, 5H), 7,6–7,7 ppm

(m, 2H, $J=8,3$ Hz), 8,0–8,1 ppm (d, 2H, $J=8,8$ Hz). Obsah ethanolu podle NMR je 2,7 % hmotnostních.

Teplota tání je 282 až 284 °C za rozkladu.

5

Příklad 2

Způsob výroby (3*S*) tetrahydro-3-furanyl(1*S*,2*R*)-3-[[[4-aminofenyl)sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooxy)propylkarbamátu vápenatého vzorce I z (3*S*) tetrahydro-3-furanyl-(1*S*,2*R*)-3-[[[4-nitrofenyl)sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooxy)propylkarbamátu vzorce IV

Roztok 17,4 g (3*S*) tetrahydro-3-furanyl(1*S*,2*R*)-3-[[[4-nitrofenyl)sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooxy)propylkarbamátu v 68 ml průmyslového methylovaného ethanolu a 17 ml vody, se zpracovává působením 3,4 g katalyzátoru, kterým je 10% palladium na aktivním uhlí. Pak se směs míchá v atmosféře vodíku 3 h při teplotě místnosti. Pak se katalyzátor odfiltruje a promyje se 34 ml průmyslového methylovaného ethanolu. Filtrát se zahřeje na 50 °C a přidá se roztok 4,45 g octanu vápenatého v 85 ml vody, v průběhu pomalého přidávání tohoto roztoku se vytvoří bílá krystalická sraženina. Směs se nechá pomalu chladnou na 20 °C. Pak se pevný podíl odfiltruje, promyje se 2 x 25 ml směsi průmyslového methylovaného ethanolu a vody v poměru 1:2 a pak se suší ve vakuu při teplotě 20 °C, čímž se získá výsledná látka v množství 14,04 g ve formě bílých mikrokrytalických jehliček.

NMR (rozpuštědlo 0,1 N DCl v D₂O 0,65–0,76 ppm (m 6H), 1,1–1,2 ppm (m, 0,5H), 1,7–2,05 ppm (m, 2,5H), 2,45–2,55 ppm (m, 1H, $J=13,0$ Hz), 2,8–3,05 ppm (m, 3H), 3,15 (m, 1H) 3,3 ppm (d, 1H, $J=10,8$ Hz), 3,4–3,8 ppm (m, 4H), 4,05–4,15 ppm (m, 1H, $J=10,3$ Hz), 4,35 ppm (m 1H), 4,64,8 (m, 1H maskováno signálem HOD), 7,3–7,4 ppm (m, 5H), 7,6 ppm (m, 2H, $J=8,3$ Hz), 7,9 ppm (d, 2H, $J=8,3$ Hz). Signály jsou posunuty směrem vzhůru. Obsah ethanolu podle NMR je 3,4 % hmotnostních.

Obsah vody podle Karl Fisherovy analýzy je 11,1 % hmotnostních.

Příklad 3

Způsob výroby (3*S*) tetrahydro-3-furanyl(1*S*,2*R*)-3-[[[4-aminofenyl)sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooxy)propylkarbamátu vápenatého vzorce I z (3*S*) tetrahydro-3-furanyl-(1*S*,2*R*)-3-[[[4-nitrofenyl)sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(hydroxy)propylkarbamátu vzorce II

69 ml oxychloridu fosforečného se přidá k suspenzi 300 g (3*S*) tetrahydro-3-furanyl(1*S*,2*R*)-3-[[[4-nitrofenyl)sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(hydroxy)propylkarbamátu ve směsi 450 ml pyridinu a 1 500 ml methylisobutylketonu. Směs se míchá 2,5 h při teplotě 25 až 30 °C, načež se přidá 7 ml oxychloridu fosforečného. Po další hodině se výsledná suspenze přidá k 500 ml 6 M kyseliny chlorovodíkové. Pak se směs 2 hodiny zahřívá na teplotu 50 až 55 °C, načež se zchladí. Fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje 600 ml methylisobutylketonu. Organické roztoky se spojí a promyjí se 2 x 600 ml vody.

Roztok v methylisobutylketonu se odpaří ve vakuu na objem přibližně 600 ml a pak se přidá 1 500 ml vody a 94 g hydrogenuhlíčitanu sodného. Směs se ještě 20 minut míchá, načež se fáze oddělí a vodný roztok se promyje 3 x 200 ml ethylacetátu. Pak se k vodnému roztoku přidá 30 g 10% palladia na aktivní uhlí jako katalyzátor, roztok se ponechá 5 minut ve vakuu, přidá se 1 200 ml průmyslového methylovaného ethanolu a směs se míchá v atmosféře vodíku 2,5 hodiny

při teplotě 30 °C. Pak se katalyzátor odfiltruje a promyje se 600 ml průmyslového methylovaného ethanolu.

Filtrát se zahřeje na teplotu 40 až 50 °C a v průběhu 20 minut se přidá roztok 99,5 g monohydrátu octanu vápenatého ve 300 ml vody, načež se výsledná suspenze 30 minut míchá při teplotě v rozmezí 40 až 55 °C, načež se zchladí v průběhu 30 minut na teplotu místnosti. Produkt se odfiltruje a promyje se 2 x 600 ml průmyslového methylovaného ethanolu ve směsi s vodou v poměru 1:1, načež se suší ve vakuu při teplotě 35 až 40 °C, čímž se získá 293,28 g výsledné látky ve formě bílých jehličkovitých mikrokrystallů.

NMR (rozpuštědlo 0,1 N DCl v D₂O) 0,8–0,9 ppm (m, 6H), 1,2–1,3 ppm (m, 0,5H), 1,85–2,2 ppm (m, 2,5H), 2,6–2,75 ppm (m, 1H, J=13,0 Hz), 2,9–3,2 ppm (m, 3H), 3,34 (m, 1H) 3,42 ppm (d, 1H, J=10,8 Hz), 3,55–3,9 ppm (m, 4H), 4,24,3 ppm (ID, 1H, J=10,3 Hz), 4,55 ppm (m, 1H), 4,8–5,0 ppm (m, 1H maskováno signálem HOD), 7,3–7,4 ppm (m, 5H), 7,67,7 ppm (m, 2H, J=8,3 Hz), 8,0–8,1 ppm (d, 2H, J=8,8 Hz). Obsah ethanolu podle NMR je 1,7 % hmotnostních.

Příklad 4

Překrystalování (3*S*) tetrahydro-3-furanyl(1*S*,2*R*)-3-[[[4-aminofenyl)sulfonyl](isobutyl)-amino]-1-benzyl-2-(fosfonooxy)propylkarbamátu vápenatého

5 g (3*S*)tetrahydro-3-furanyl(1*S*,2*R*)-3-[[[4-aminofenyl)sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooxy)propylkarbamátu vápenatého, připraveného způsobem podle kteréhokoliv z příkladů 1, 2 nebo 3, se uvede do suspenze v 75 ml průmyslového methylovaného ethanolu a suspenze se zahřeje na 70 °C. Pak se směs nechá projít vrstvou pomocného prostředku pro filtraci a promyje se 25 ml průmyslového methylovaného ethanolu. Filtrát se znovu zahřeje na 70 °C a pak se přidá 15 ml vody. Výsledná suspenze se pomalu zchladí na 20 °C, načež se produkt odfiltruje, promyje se směsí průmyslového methylovaného ethanolu a vody v množství 2 x 10 ml v poměru 1:1, načež se suší ve vakuu při teplotě 20 °C, čímž se získá 4,58 g výsledné látky ve formě bílých jehličkovitých mikrokrystallů.

NMR (rozpuštědlo 0,1 N DCl v D₂O) 0,8–0,9 ppm (m, 6H), 1,2–1,3 ppm (m, 0,5H), 1,85–2,2 ppm (m, 2,5H), 2,6–2,75 ppm (m, 1H, J=13,0 Hz), 2,9–3,2 ppm (m, 3H), 3,34 (m, 1H) 3,42 ppm (d, 1H, J=10,8 Hz), 3,55–3,9 ppm (m, 4H), 4,24,3 ppm (m, 1H, J=10,3 Hz), 4,51 ppm (m, 1H), 4,8–5,0 ppm (m, 1H maskováno signálem HOD), 7,3–7,4 ppm (m, 5H), 7,67,7 ppm (m, 2H, J=8,3 Hz), 8,0–8,1 ppm (d, 2H, J=8,8 Hz). Obsah ethanolu podle NMR je 3,1 % hmotnostních.

Teplota tání 282 až 284 °C za rozkladu.

Příklad 5

Způsob výroby (3*S*) tetrahydro-3-furanyl(1*S*,2*R*)-3-[[[4-aminofenyl)sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooxy)propylkarbamátu vápenatého vzorce I z (3*S*) tetrahydro-3-furanyl(1*S*,2*R*)-3-[[[4-nitrofenyl)sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(hydroxy)propylkarbamátu vzorce II

K suspenzi 37 kg (3*S*) tetrahydro-3-furanyl(1*S*,2*R*)-3-[[[4-nitrofenyl)sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(hydroxy)propylkarbamátu ve směsi 48,5 kg pyridnu a 170 litrů methylisobutylketonu se přidá 24,1 kg oxychloridu fosforečného. Směs se míchá 2,5 hodiny při teplotě 25 až 30 °C, výsledná suspenze se přidá ke 120 litrům 2 M kyseliny chlorovodíkové. Pak se směs

zahřívá 3 hodiny na teplotu 65 až 70 °C, načež se zchladí. Fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje 70 litry methylisobutylketonu. Organické roztoky se spojí a promyje se 2 x 70 ml vody.

Methylisobutylketonový roztok se odpaří ve vakuu na objem přibližně 70 litrů, načež se přidá 150 litrů vody a 14,3 kg 32% hydroxidu sodného. Směs se 15 minut míchá, načež se fáze oddělí a vodný roztok se promyje 3 x 34 litry methylisobutylketonu. K vodnému roztoku se přidá 1,7 kg 5% palladia na aktivním uhlí jako katalyzátor, pak se přidá 136 litrů průmyslového methylovaného ethanolu a směs se míchá 8 hodin ve vodíkové atmosféře při teplotě nižší než 30 °C. Katalyzátor se odfiltruje a promyje se 170 litry průmyslového methylovaného ethanolu.

Filtrát se zahřeje na 40 až 50 °C a v průběhu 2 hodin se přidá roztok 9,5 kg hydrátu octanu vápenatého ve 136 litrech vody, načež se výsledná suspenze míchá 30 minut při teplotě 40 až 50 °C a pak se v průběhu 2 hodin zchladí na teplotu místnosti. Produkt se odfiltruje a promyje se 2 x 68 litry směsi průmyslového methylovaného ethanolu a vody v poměru 1:1 a pak 2 x 68 litry vody. Pak se produkt míchá a zahřívá se 340 litry vody celkem 4 hodiny na teplotu 90 až 95 °C, načež se zchladí na 20 až 25 °C. Pevný podíl se odfiltruje a promyje se 3 x 34 litry průmyslového methylovaného ethanolu, načež se suší ve vakuu při teplotě 35 až 40 °C, čímž se získá 25,8 kg výsledné látky ve formě bílých jehličkovitých mikrokrystallů.

NMR (rozpuštědlo 0,1 N DCl v D₂O) 0,8–0,9 ppm (m, 6H), 1,2–1,3 ppm (m, 0,5H), 1,85–2,2 ppm (m, 2,5H), 2,6–2,75 ppm (m, 1H, J=13,0 Hz), 2,9–3,2 ppm (m, 3H), 3,3–3,4 (m, 1H) 3,42 ppm (d, 1H, J=10,8 Hz), 3,55–3,9 ppm (m, 4H), 4,2–4,3 ppm (m, 1H, J=10,3 Hz), 4,5 ppm (m, 1H), 4,8–5,0 ppm (m, 1H maskováno signálem HOD), 7,3–7,4 ppm (m, 5H), 7,6–7,7 ppm (m, 2H, J=8,3 Hz), 8,0–8,1 ppm (d, 2H, J=8,8 Hz). Obsah ethanolu podle NMR je 1,0 % hmotnostních. Obsah vody podle Karl Fisherovy analýzy je 10,9 % hmotnostních.

Příklad 6

Výroba tablet

Složka	mg/tableta
Sloučenina vzorce I	576,1*
Mikrokrystallická celulóza, NF	102,2
Sodná sůl zesíťené karmelózy	38,0
Polyvinylpyrrolidon	34,2
Koloidní oxid křemičitý	1,9
Stearan hořečnatý	7,6
Celkem	760

* hmotnost vápenaté soli, ekvivalentní 465 mg volné látky (faktor 1,239)

Způsob výroby

Nejprve se jednotlivé složky naváží ze zásobníků a nechají se projít sítí Russell–SIV s průměrem otvorů 1,4 mm nebo ekvivalentní sítí a vloží se do mísicího zařízení z nerezové oceli.

Sloučenina vzorce I, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl zesíťené karmelózy, polyvinylpyrrolidon a koloidní oxid křemičitý se mísí 20 minut při použití mísicího zařízení typu Matcon-Buls, V-mísicího zařízení nebo ekvivalentního zařízení. Pak se přidá stearan hořečnatý a výsledná směs se mísí ještě přibližně 2 minuty.

Pak se směs lisuje při použití vhodného rotačního tabletovacího lisu, typicky jde o lis Courtoy R-190, R-200 nebo ekvivalentní zařízení. V příslušných intervalech se provádějí v průběhu výroby kontroly hmotnosti tablety a její tvrdosti tak, aby bylo možno v případě potřeby tyto hodnoty upravit.

Relativní biologická dostupnost sloučeniny vzorce I při perorálním podání ve srovnání s prostředkem amprenavir u malých stavěcích psů.

Relativní biologická dostupnost při perorálním podání byla pro sloučeninu vzorce I měřena na malých stavěcích psech a byla srovnávána s biologickou dostupností prostředku amprenavir (141W94) u těchto zvířat. Tento živočišný model byl již užíván ke zkouškám na biologickou dostupnost amprenaviru a jiných sloučenin při perorálním podání. Výsledky byly získány od tří zvířat.

Sloučenina vzorce I byla psům přímo podávána a byla zjištěna relativní biologická dostupnost $23,8 \pm 23,8$ % ve srovnání s amprenavirem.

Při perorálním podání sloučeniny vzorce I psům tak, že před podáním byla psům podána sondou 0,1 N kyselina chlorovodíková, bylo dosaženo relativní biologické dostupnosti $58,4 \pm 11,5$ % ve srovnání s dostupností amprenaviru.

Při perorálním podání sloučeniny vzorce I psům tak, že před podáním byla psům podána sondou 0,1 N kyselina chlorovodíková, bylo dosaženo relativní biologické dostupnosti $58,4 \pm 11,5$ % ve srovnání s dostupností amprenaviru.

Tyto výsledky by ukazovaly na skutečnost, že sloučenina vzorce I je méně biologicky dostupná než amprenavir. Rozdíl spočívá v tom, že pH žaludečního obsahu psů je typicky daleko vyšší než u člověka.

Rozpustnost ve vodě

Rozpustnost amprenaviru ve vodě je 0,095 mg/ml při pH 6,3 a jeho rozpustnost v 0,1 N HCl přibližně při pH 1 je 0,29 mg/ml.

Profil rozpustnosti sloučeniny vzorce I ve vodě je

pH 6,27	0,531 mg/ml
pH 5,02	3,20 mg/ml
pH 4,11	9,41 mg/ml
pH 3,27	61,1 mg/ml
pH 1,47q	3,20 mg/ml

Tyto údaje ukazují, že zcela překvapivě podstatně vzrůstá v závislosti na pH rozpustnost sloučeniny vzorce I ve vodě ve srovnání s rozpustností amprenaviru. Zvláště dobrá je rozpustnost této látky při pH 3 až 4.

Tabulka 1. Úhly 2θ a jejich relativní intenzity ve srovnání s nejsilnějším vrcholem pro difrakci sloučeniny vzorce I v rtg-záření ve formě prášku.

Úhel 2θ	rel. int.	Úhel 2θ	rel. int.
5.7350	100	35.2950	3
9.9450	38	35.8050	2
11.1150	7	36.4600	3
11.5000	10	36.8300	2
13.7800	18	37.8400	2
14.9300	10	38.6550	2
15.2250	16	39.5350	2
17.9800	35	39.6150	2
19.7450	14	40.5850	3
19.9600	5	41.3550	2
20.8050	8	41.8100	2
21.5750	12	42.2350	2
22.1700	15	42.6900	3
22.3550	7	43.2000	2
22.9100	6	43.9200	1
23.1350	5	44.4000	2
24.5050	14		
25.0350	2		
25.2550	2		
25.8600	7		
26.5050	2		
27.0200	10		
27.7850	3		
28.2150	4		
28.3650	6		
28.8250	2		
28.9450	2		
29.4150	4		
30.1950	2		
30.5750	3		
31.1200	2		
31.7950	2		
32.2450	4		
32.7750	3		
32.8900	3		
33.8150	2		
34.9050	2		

PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Forma I (3*S*) tetrahydro-3-furanyl(1*S*,2*R*)-3-[[[4-aminofenyl)sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooxy)propylkarbamátu vápenatého s difrakcí v rtg-záření, odpovídající obr. 1, přičemž difrakční spektrum bylo získáno při použití záření a z měděné anody.
- 10 2. Krystalická forma (3*S*) tetrahydro-3-furanyl(1*S*,2*R*)-3-[[[4-aminofenyl)sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooxy)propylkarbamátu vápenatého, charakterizovaná difrakčním spektrem v rtg-záření, vyjádřeným jako úhly 2 theta, získaným při použití difraktometru s měděnou anodou, přičemž difrakční spektrum má vrcholy, vyskytující se při následujících úhlech 2 theta: 5,735, 9,945, 11,500, 13,780, 14,930, 15,225, 17,980, 19,745, 21,575, 22,170, 24,505 a 27,020°.
- 15 3. Krystalická forma (3*S*) tetrahydro-3-furanyl(1*S*,2*R*)-3-[[[4-aminofenyl)sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooxy)propylkarbamátu vápenatého, charakterizovaná difrakčním spektrem v rtg-záření, vyjádřeným jako úhly 2 theta a relativní intenzity (I) při použití difraktometru s měděnou anodou:

Úhel 2θ	I	Úhel 2θ	I
5.7350	100	29.4150	4
9.9450	38	30.1950	2
11.1150	7	30.5750	3
11.5000	10	31.1200	2
13.7800	18	31.7950	2
14.9300	10	32.2450	4
15.2250	16	32.7750	3
17.9800	35	32.8900	3
19.7450	14	33.8150	2
19.9600	5	34.9050	2
20.8050	8	35.2950	3
21.5750	12	35.8050	2
22.1700	15	36.4600	3
22.3550	7	36.8300	2
22.9100	6	37.8400	2
23.1350	5	38.6550	2
24.5050	14	39.5350	2
25.0350	2	39.6150	2
25.2550	2	40.5850	3
25.8600	7	41.3550	2
26.5050	2	41.8100	2
27.0200	10	42.2350	2
27.7850	3	42.6900	3
28.2150	4	43.2000	2
28.3650	6	43.9200	1
28.8250	2	44.4000	2
28.9450	2		

4. Propylkarbamát podle nároků 1, 2 nebo 3 pro použití k léčebným účelům.

5. Použití propylkarbamátu podle nároků 1, 2 nebo 3 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení infekce retroviry.

5

6. Farmaceutický prostředek, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako svou účinnou složku obsahuje propylkarbamát podle nároků 1, 2 nebo 3 spolu s alespoň jedním farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

10

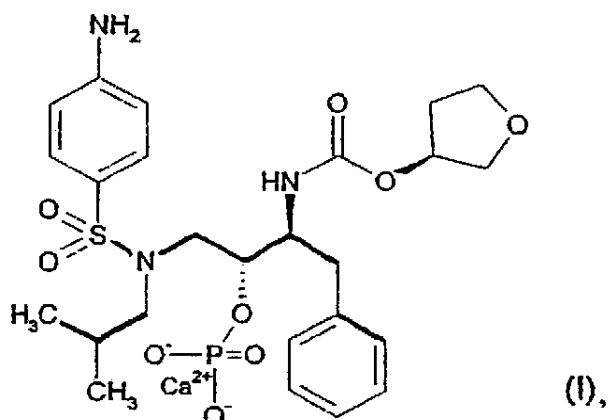
7. Farmaceutický prostředek podle nároku 6, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je ve formě prášku.

8. Farmaceutický prostředek podle nároku 6, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je ve formě suspenze.

15

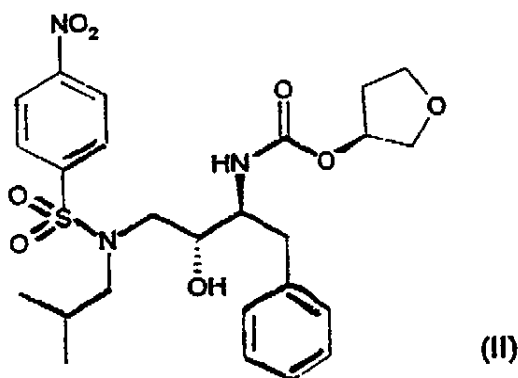
9. Farmaceutický prostředek podle nároku 6, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je ve formě tablety.

10. Způsob výroby propylkarbamátu vzorce I podle nároku 1 v krystalické formě



20

v y z n a ě u j í c í s e t í m, že se nechá reagovat i) sloučenina vzorce II

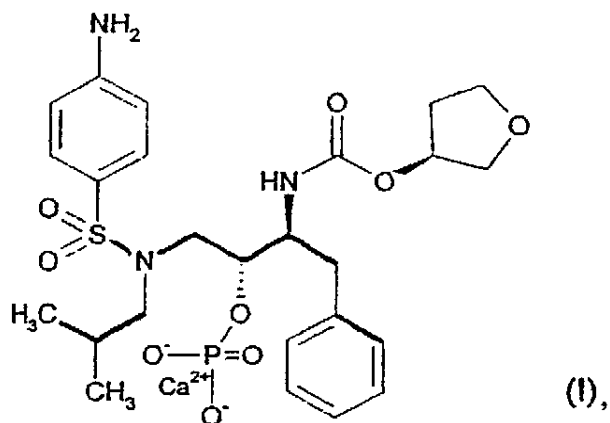


s fosforylačním činidlem,

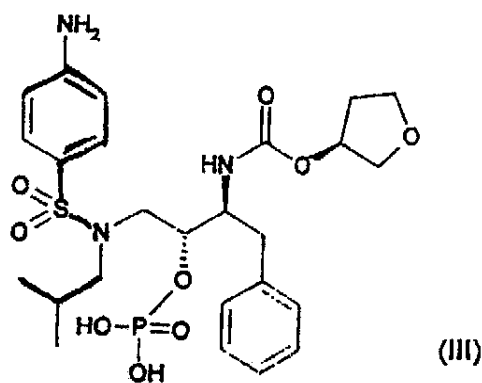
25

- ii) výsledná sloučenina se redukuje působením redukčního činidla ve vhodném rozpouštědle a
- iii) k výsledné látce se přidá zdroj vápenatých iontů v přítomnosti vhodného rozpouštědla.

11. Způsob výroby propylkarbamátu vzorce I podle nároku 1 v krystalické formě

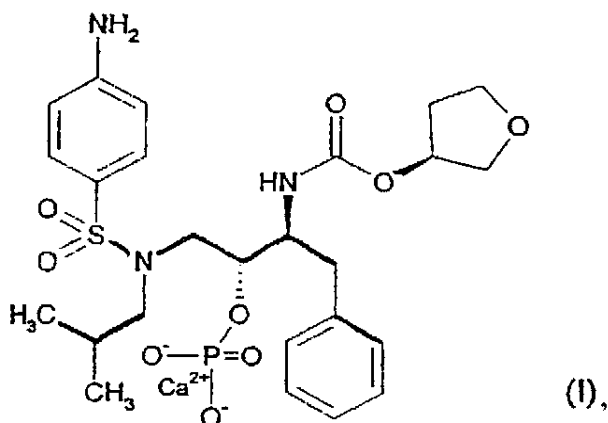


vyznačující se tím, že se rozpustí sloučenina vzorce III

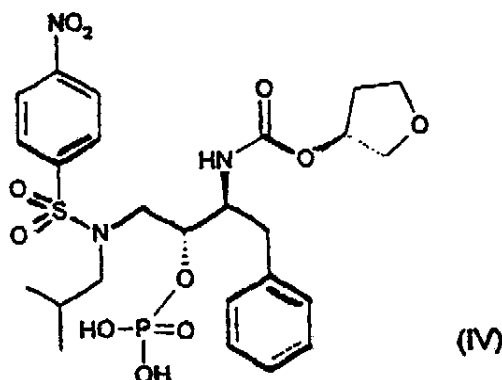


5 ve vhodném rozpouštědle a k roztoku se přidá voda a zdroj vápenatých iontů.

12. Způsob výroby propylkarbamátu vzorce I podle nároku 1 v krystalické formě



vyznačující se tím, že se redukuje sloučenina vzorce IV

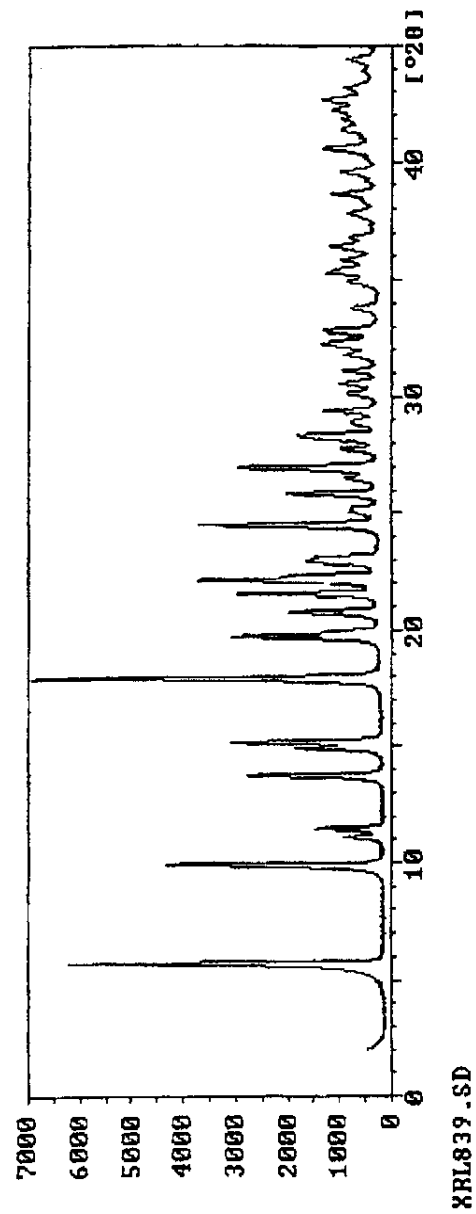


v přítomnosti vhodného redukčního činidla ve vhodném rozpouštědle, načež se přidá voda a zdroj vápenatých iontů.

- 5 13. Způsob podle nároku 10, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se jako fosforylační činidlo užije oxychlorid fosforečný.
14. Způsob podle nároku 10 nebo 13, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se fosforylační činidlo přidává v přítomnosti báze.
- 10 15. Způsob podle nároků 10, 13 nebo 14, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se produkt ze stupně (i) převede na svou sodnou sůl před uskutečněním stupně (ii).
16. Způsob podle nároku 10 nebo 12, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se jako redukční činidlo užije vodík v přítomnosti palladia na aktivním uhlí jako katalyzátoru.
- 15 17. Způsob podle nároků 10, 11 nebo 12, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se jako zdroj vápenatých iontů užije octan vápenatý
- 20 18. Způsob podle nároků 10, 11 nebo 12, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se výsledná látka nechá překrystalovat z vhodného rozpouštědla.
19. Způsob podle nároku 18, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se jako rozpouštědlo užije směs průmyslového methylovaného ethanolu a vody.
- 25 20. Způsob podle nároků 10, 11 a 12, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se výsledný produkt zahřívá ve vodě na teplotu v rozmezí 70 až 99 °C po dobu 2,5 až 6 hodin, načež se zchladí na teplotu místnosti a pevná látka se izoluje.

30

1 výkres



Konec dokumentu