



(12) PATENT

(19) NO

(11) 329676

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07F 9/655 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

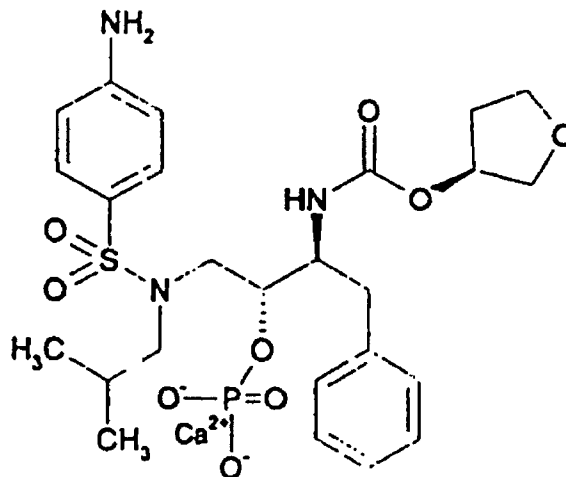
A61K 31/665 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20010282	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1999.07.15 PCT/EP1999/04991
(22)	Inng.dag	2001.01.17	(85)	Videreføringsdag	2001.01.17
(24)	Løpedag	1999.07.15	(30)	Prioritet	1998.07.18, GB, 9815567
(41)	Alm.tilgj	2001.03.07			
(45)	Meddelt	2010.11.29			
(73)	Innehaver	Glaxo Group Limited, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, GB-UB60NN GREENFORD, MIDDLESEX, Storbritannia			
(72)	Oppfinner	Andrew David Searle, Stevenage, Hertfordshire, England, GB-, Storbritannia Hardev Singh, c/o GlaxoSmithKline, Temple Hill, GB-DA15AH KENT, Storbritannia Ian Gordon Armitage, Arlesey, Bedfordshire, England, GB-, Storbritannia			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Kalsium(3S)tetrahydro-3-furanyl(1S,2R)-3-(((4-aminofenyl)sulfonyl)(isobutyl)amino)-1-benzyl-2-(fosfonoksy)propylkarbamat samt anvendelse og fremstilling derav og farmasøytisk preparat		
(56)	Anførte publikasjoner	326265, WO 99/33815 A1		
(57)	Sammendrag			

Det er beskrevet kalsium(3S)tetrahydro-3-furanyl(1S,2R)-3-[[[(4-aminofenyl)sulfonyl(isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonoksy)propylkarbamat, fremgangsmåter for fremstilling derav og anvendelse for behandling av sykdommer forårsaket av retrovirus.



Foreliggende oppfinnelse omfatter kalsium(3S)tetrahydro-3-furanyl(1S,2R)-3-(((4-aminofenyl)sulfonyl)(isobutyl)amino)-1-benzyl-2-(fosonoksy)propylkarbammat samt anvendelse og fremstilling derav og farmasøytisk preparat.

Foreliggende oppfinnelse vedrører følgende den antivirale forbindelsen

5 kalsium(3S)tetrahydro-3-furanyl(1S,2R)-3-[[4-aminofenyl)sulfonyl(isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooksy)propylkarbammat, farmasøytiske sammensetninger som inneholder dem. De kan anvendes for behandling av retrovirale infeksjoner.

10 Virus-kodede proteaser som er vesentlige for viral replikasjon er nødvendig for prosessering av virale proteinforløpere. Interferens med prosessering av proteinforløpere inhiberer dannelsen av infeksiose virus. Inhibitorer av virale proteaser kan dermed bli anvendt for å forhindre eller behandle kroniske og akutte virale infeksjoner.

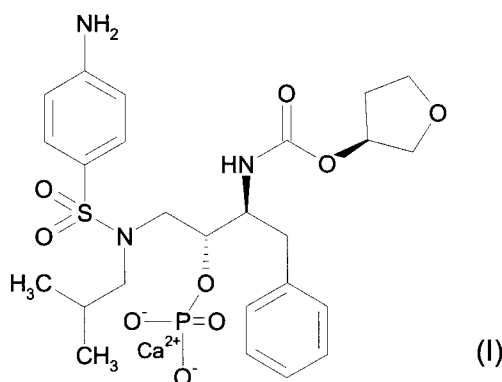
15 En ny antiviral forbindelse, (3S)tetrahydro-3-furanyl(1S,2R)-3-[[4-aminofenyl)sulfonyl(isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooksy)propylkarbammat, beskrevet i WO 99/33815, har HIV-aspartylprotease inhibitorisk aktivitet og er velegnet for inhibering av HIV-1 og HIV-2 viruser. (3S)tetrahydro-3-furanyl(1S,2R)-3-[[4-aminofenyl)sulfonyl(isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooksy)propylkarbammat har øket oppløselighet i pH-området til mage-tarm kanalen sammenlignet med HIV-protease inhibitoren [3S-[3R*(1R*,2S*)]]-[3-[[4-aminofenyl)sulfonyl](2-metyl-propyl)amino]-2-hydroksy-1-fenylmetyl)propyl]-tetrahydro-3-furanylester (amprenavir 141W94). Amprenavir, som har dårlig
20 oppløselighet og som dermed er tilgjengelig som en løsning i gelkapsler har en høy pillebelastning. Denne HIV-proteaseinhibitoren med dets økte oppløselighet har dermed et potensiale for å redusere den oppnådde pillebelastningen og kan bli formulert som en tablett.

30 Forsøk på å finne en stabil krystallinsk form av (3S)tetrahydro-3-furanyl(1S,2R)-3-[[4-aminofenyl)sulfonyl(isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooksy)propylkarbammat egnet for formulering har vist seg å være problematisk. En rekke salter av fosforsyre ble dannet (for eksempel dinatrium, dikalium, magnesium, sink, etylendiamin, piperazin). Av disse var

piperazinsaltet et krystallinsk fast stoff, men hadde den praktiske ulempen med sannsynlig toksisitet ved antipert dose. Det er overraskende blitt oppdaget at kalsiumsaltet, kalsium(3S)tetrahydro-3-furanyl(1S,2R)-3-[[4-aminofenyl)sulfonyl(isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooksy)propylkarbammat, har en stabil krystallinsk form. Detaljert ytterligere eksaminering viste at dette saltet hadde fordelaktige egenskaper og dette gjorde at det var egnet for formulering i tabletter. Forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse tilveiebringer følgelig en mulighet for å redusere pillebelastningen assosiert med noen HIV protease inhibitorer.

10

Strukturen til kalsium (3S)tetrahydro-3-furanyl(1S,2R)-3-[[4-aminofenyl)sulfonyl(isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooksy)propylkarbammat, forbindelsen med formel (I), er vist nedenfor:



15

Vi har nå oppdaget at forbindelsen med formel (I) kan bli fremstilt i krystallinsk form og utviser spesielt gode farmasøytiske egenskaper.

20 Ifølge et første aspekt av oppfinnelsen er det tilveiebrakt forbindelsen med formel (I) i krystallinsk form, nedenfor referert til som form (I).

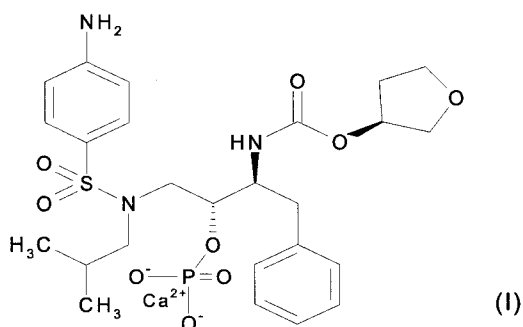
Foreliggende oppfinnelse omfatter følgelig Form 1 kalsium (3S) tetrahydro-3-furanyl(1S,2R)-3-[[4-aminofenyl) sulfonyl]-(isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooksy)propylkarbammat med et røntgenpulver diffraksjonsmønster uttrykt i form av 2 theta vinkler og oppnådd med et diffraktometer ved anvendelse av kobber K α røntgenbestråling, hvor nevnte røntgenpulver diffraksjonsmønster

25

har topper som kan oppstå ved følgende omtrentlige theta vinkler: 5,735, 9,945, 11,500, 13,780, 14,930, 15,225, 17,980, 19,745, 21,575, 22,170, 24,505 og 27,020 grader.

- 5 Oppfinnelsen vedrører form (I) av forbindelsen med formel (I) i krystallinsk form. Det er typisk at form (I) inneholder omtrent 4 til 5 mol vann. I en hvilken som helst batch inneholdende form (I) av forbindelsen med formel (I) er det derimot også andre solvaterte krystallinske former av forbindelsen med formel (I).
- 10 Fast fase form (I) av forbindelsen med formel (I) kan bli karakterisert ved dets røntgenpulver diffraksjonsmønster, vist i figur 1. Diffraksjonspor ble oppnådd ved anvendelse av et Phillips PW1800 diffraktometer (serial DY701) og Cu K α bestråling. Røntgenintensitetene ble målt hver 0,02° i 4 sekund intervaller ved anvendelse av en scintillasjonsteller, mellom verdiene 2 og 45° 2 θ . Intense diffraksjonstopper karakteristiske for form (I) kan oppstå med følgende
- 15 omtrentlige 2 theta vinkler (ved anvendelse av kopper K α røntgenbestråling): 5,735, 9,945, 11,500, 13,780, 14,930, 15,225, 17,980, 19,745, 21,575, 22,170, 24,505 og 27,020. Ytterligere detaljer er presentert i tabell 1.
- 20 Det er bemerket av fagfolk innenfor dette området at forbindelsen med formel (I) kan være i form av et solvat, for eksempel et hydrat.

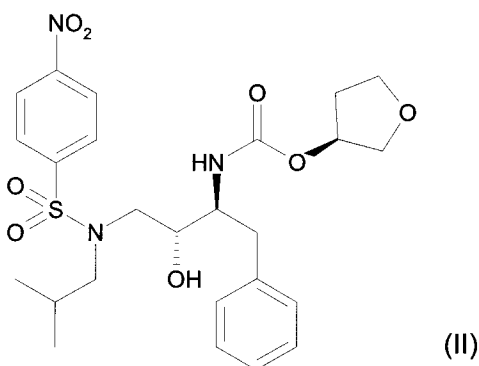
Ifølge et ytterligere aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) ifølge krav 1,



25

kjennetegnet ved at den omfatter

- i) omsetning av en forbindelse med formel (II)



med et fosforyleringsmiddel;

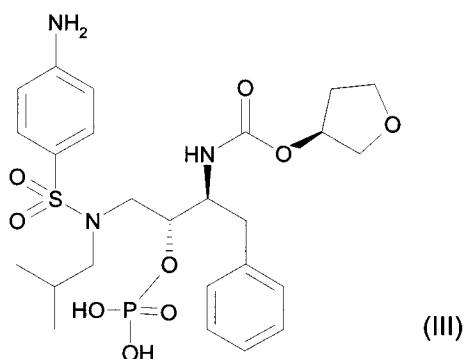
- ii) redusering av den resulterende forbindelsen med et reduksjonsmiddel i et egnet løsningsmiddel; og
- iii) tilsetning til den resulterende forbindelsen en kilde av kalsiumioner i nærvær av et egnet løsningsmiddel, idet fremgangsmåten også omfatter omkrystallisering av forbindelsen fra det hensiktsmessige løsningsmiddelet, hvor løsningsmiddelet er en blanding av industrielt metylert sprit og vann, og oppvarming av produktet i vann til en temperatur i området 70 til 99°C i 2,5 til 6 timer, og deretter avkjøling til omgivelsestemperatur og høsting til faststoff.

Fosforyleringsmiddelet er for eksempel fosforoksyklorid, fosforpentaklorid eller dibenzylklorfosfat og basen er for eksempel pyridin, trietylamin eller diisopropyletylamin. Løsningsmiddelet er for eksempel metylisobutylketon eller diklormetan. Reduksjon, typisk av natriumsaltet dannet i den vandige løsningen ved tilsetning av natriumbikarbonat, natriumkarbonat eller natriumhydroksid, med et reduksjonsmiddel, for eksempel maursyre eller hydrogen med palladium/ eller platina/karbon katalysator, i nærvær av et egnet løsningsmiddel, for eksempel vann, etylacetat, isopropanol, aceton, metanol, industrielt metylert sprit eller en blanding av to eller flere av ovennevnte løsningsmidler. Reduksjonen blir etterfulgt av tilsetning av vann og en kilde av kalsiumioner, for eksempel kalsiumacetat, kalsiumklorid eller kalsiumhydroksid, eventuelt i nærvær av et ytterligere løsningsmiddel valgt fra ovennevnte liste.

25

I et ytterligere aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse også en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel (I),

kjennetegnet ved at den omfatter oppløsning av en forbindelse med formel (III)

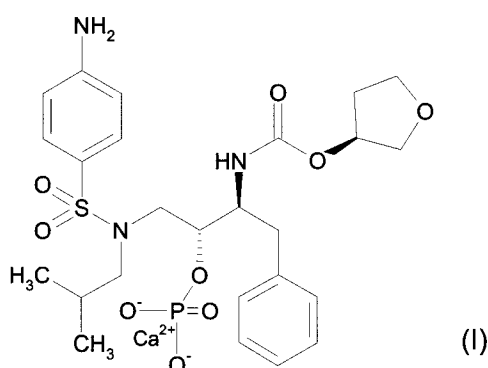


i et egnet løsningsmiddel, hvor løsningsmiddelet er en blanding av industrielt metylert sprit og vann og omkrystallisering av forbindelsen fra det
 5 hensiktsmessige løsningsmiddelet og tilsetning til løsningen vann og en kalsiumionkilde, og oppvarming av produktet i vann til en temperatur i området 70 til 99°C i 2,5 til 6 timer, og deretter avkjøling til omgivelsestemperatur og høsting til faststoff.

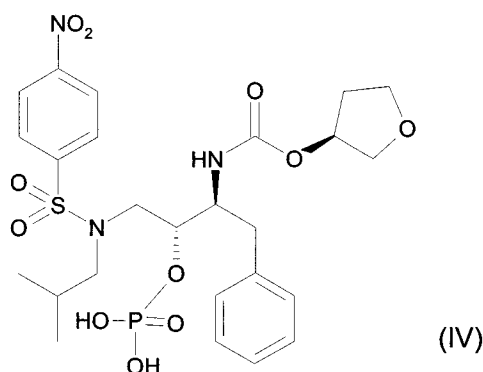
10

Løsningsmiddelet er for eksempel isopropanol, metanol eller industrielt metylert sprit, og kalsiumionekilden er for eksempel kalsiumacetat, kalsiumklorid eller kalsiumhydroksid.

15 I et ytterligere aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse også en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel (I),



20 kjennetegnet ved at den omfatter reduksjon av en forbindelse med formel (IV)



i nærvær av et egnet reduksjonsmiddel i et egnet løsningsmiddel, hvor løsningsmiddelet er en blanding av industrielt metylert sprit og vann og
 5 omkrystallisering av forbindelsen fra det hensiktsmessige løsningsmiddelet og tilsetning til løsningen vann og en kalsiumionkilde og oppvarming av produktet i vann til en temperatur i området 70 til 99°C i 2,5 til 6 timer, og deretter avkjøling til omgivelsestemperatur og høsting til faststoff.

10 I et ytterligere aspekt tilveiebringer følgende foreliggende oppfinnelse også en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel (I), omfattende reduksjon av en forbindelse med formel (IV), typisk av natriumsaltet dannet i den vandige løsningen ved tilsetning av natriumbikarbonat, natriumkarbonat eller natriumhydroksid i nærvær av et egnet reduksjonsmiddel, for eksempel
 15 maursyre eller hydrogen med palladium/ eller platina/karbonkatalysator, i nærvær av et egnet løsningsmiddel, for eksempel vann, etylacetat, isopropanol, aceton, metanol industrielt metylert sprit eller en blanding av to eller flere av ovennevnte løsningsmidler; etterfulgt av tilsetning av vann og en kilde for kalsiumioner, for eksempel kalsiumacetat, kalsiumklorid eller kalsiumhydroksid,
 20 eventuelt i nærvær av et ytterligere løsningsmiddel valgt fra ovennevnte liste.

Det er å bemerke for fagfolk innenfor dette området at hvert trinn kan bli fulgt ved standardiserings- og rensningsprosedyrer som beskrevet i detalj nedenfor.

25 Forbindelsen med formel (I) som dermed blir oppnådd kan eventuelt bli ytterligere rensset ved omkrystallisasjon fra et hensiktsmessig løsningsmiddel,

for eksempel industrielt metylert sprit, aceton, metanol eller isopropanol og blandiner derav med vann, fortrinnsvis en blanding av industrielt metylert sprit og vann.

- 5 Et ytterligere eventuelt rensningstrinn kan bli utført ved oppvarming av en oppslemming av produktet i vann til en temperatur i området 70-99°C, fortrinnsvis 85-97°C, mest foretrukket 90-95°C, i omtrent 2,5-6 timer, fortrinnsvis 3-5 timer, mest foretrukket er 4 timer, etterfulgt av avkjøling til omgivelsestemperatur og høsting av fast stoff.

10

Forbindelsen med formel (II) kan bli fremstilt ifølge en hvilke som helst fremgangsmåte som er kjent innenfor fagområdet, men fortrinnsvis ifølge fremgangsmåtene beskrevet i WO94/05639.

- 15 Forbindelsen med formel (III) kan bli fremstilt ved omsetning av en forbindelse med formel (II) med et fosforyleringsmiddel, for eksempel fosforoksyklorid, fosforpentaklorid eller dibenzylklorfosfat, i nærvær av en base, for eksempel pyridin, trietylamin eller diisopropyletylamin, og eventuelt i nærvær av et løsningsmiddel, for eksempel metylisobutylketon eller diklormetan; etterfulgt av
- 20 reduksjon, typisk av natriumsaltet dannet i den vandige løsningen ved tilsetning av natriumbikarbonat, natriumkarbonat eller natriumhydroksid, med et reduksjonsmiddel, for eksempel maursyre eller hydrogen med en palladium/ eller platina/karbon katalysator; i nærvær av et egnet løsningsmiddel, for eksempel vann, etylacetat, isopropanol, metanol, aceton, industrielt metylert
- 25 sprit eller en blanding av to eller flere av ovennevnte løsningsmidler.

- Forbindelsen med formel (IV) kan bli fremstilt ved omsetning av en forbindelse med formel (II) med et fosforyleringsmiddel, for eksempel fosforoksyklorid eller fosforpentaklorid, i nærvær av en base, for eksempel pyridin, trietylamin eller
- 30 diisopropyletylamin og eventuelt i nærvær av et løsningsmiddel, for eksempel metylisobutylketon eller diklormetan.

Det er foretrukket at fosforyleringsmiddelet er fosforoksyklorid. Basen er fortrinnsvis pyridin. Det er foretrukket at løsningsmiddelet er metylisobutylketon.

Det er foretrukket at reduksjonsmiddelet er hydrogen med en palladium-på-karbon katalysator med en 5-10% belastning av palladium. Det er foretrukket at løsningsmiddelet er en blanding av industrielt metylert sprit og vann.

- 5 Foreliggende oppfinnelse vedrører videre anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for behandling av en retrovirus infeksjon. Retrovirus infeksjonen kan være en HIV-infeksjon, i et dyr, for eksempel, et pattedyr så som et menneske.
- 10 Foreliggende oppfinnelse vedrører også farmasøytisk sammensetning, kjennetegnet ved at den omfatter en forbindelse ifølge krav 1 sammen med minst et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller en bærer.

Forbindelsen med formel (I) også referert til heri som det aktive ingredienset
15 kan bli administrert på en hvilke som helst måte i forhold til hva som er hensiktsmessig for tilstanden, men foretrukket administreringsvei er oral. Det er derimot å bemerke at foretrukket vei kan for eksempel variere med tilstanden til mottakeren.

- 20 For hver av ovennevnte anvendelser og indikasjoner vil mengder som er nødvendige av det aktive ingredienset (som definert ovenfor) avhengig av et antall faktorer som innbefatter hvor alvorlig tilstand som skal bli behandlet er og identiteten til mottakeren og vil være avhengig av behandlende lege eller veterinær. For hver av disse anvendelsene og indikasjonene utgjør en egnet
25 effektiv dose et område på 0,1 til 150 mg kg kroppsvekt til mottakeren pr dag, fortrinnsvis i området 0,5 til 70 mg pr kg kroppsvekt pr dag, fortrinnsvis i området 0,5 til 50 mg pr kg kroppsvekt pr dag (dersom ikke annet er angitt, er alle vektdeler av det aktive ingredienset beregnet med hensyn på den frie basen til forbindelsen med formel (I). Ønsket dose blir fortrinnsvis presentert
30 som 1, 2, 3 eller 4 eller flere doser administrert ved hensiktsmessige intervaller i løpet av dagen. Disse subdosene kan bli administrert i enhetsdoseringsform, for eksempel, inneholdende omtrent 25 til 2000 mg, fortrinnsvis omtrent 50, 100, 150, 200, 250, 300, 450, 500, 570, 750 eller 1000 mg av aktivt ingrediens pr enhetsdoseform.

Det er mulig at det aktive ingredienset blir administrert alene, men det er foretrukket at det presenteres som en farmasøytisk formulering. Formuleringen omfatter det aktive ingredienset som definert ovenfor, sammen med en eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter derav og eventuelt andre terapeutisk ingredienser. Eksipienten (ene) må være "akseptable" i det at de er kompatible med andre ingredienser av formuleringen og ikke skadelige for mottakeren derav.

Formuleringene innbefatter de som er egnede for oral administrering og kan hensiktsmessig bli presentert i enhetsdoseringsform dannet ifølge hvilke som helst av metodene som er velkjente innenfor området farmasi. Slike metoder innbefatter trinnet av å bringe i assosiasjon det aktive ingredienset med bæreren som utgjør en eller flere tilleggsingredienser. Generelt blir formuleringene preparert ved jevn og intim sammenbringning av det aktive ingredienset med de flytende bærerene eller finfordelte faste bærerene eller begge, og deretter, om nødvendig, forming av produktet.

Formuleringer ifølge foreliggende oppfinnelse egnede for oral administrering kan bli presentert som diskrete enheter så som kapsler, puter, piller av granuler eller tabletter (så som svelgbare, dispergerbare eller tyggbare tabletter) som hver inneholder en forutbestemt mengde av det aktive ingredienset; som et pulver eller granulert "som en løsning" eller en suspensjon i en vandig væske eller en ikke-vandig væske; eller som en olje-i-vann flytende emulsjon eller en vann-i-olje flytende emulsjon. Det aktive ingredienset kan også bli presentert som en bolus, avføringsmiddel eller pasta.

En tablett kan bli dannet ved kompresjon eller forming eventuelt med en eller flere tilleggsingredienser. Komprimerte tabletter kan bli dannet ved komprimering i en egnet maskin det aktive ingredienset i en frittstrømmende form så som et pulver eller granuler, eventuelt blandet med et bindemiddel, smøremiddel, inert fortynningsmiddel, konserveringsmiddel, overflateaktivt middel eller dispergeringsmiddel. Støpte tabletter kan bli dannet ved støping i en egnet maskin av en blanding av pulverformig forbindelse fuktet med et inert flytende fortynningsmiddel. Tablettene kan eventuelt bli belagt eller merket og

formulert for å tilveiebringe sakte eller kontrollert frigjøring av det aktive ingredienset deri.

Det aktive ingredienset kan også bli presentert i en formulering omfattende
5 mikrometer- eller nanometer-størrelsepartikler av det aktive ingredienset, i det formuleringen kan inneholde andre farmasøytiske midler og kan eventuelt bli omdannet til fastform.

Foretrukkede enhetsdoseringsformuleringer er de som inneholder den daglige
10 dose eller enhetsdaglige sub-dose (som angitt ovenfor) eller en hensiktsmessig fraksjon derav, av det aktive ingredienset.

Det er å bemerke at i tillegg til ingrediensene spesielt nevnt ovenfor kan formuleringen innbefatte andre midler som er konvensjonelle innenfor
15 fagområdet med hensyn på type formulering, for eksempel de som er egnede for oral administrering kan innbefatte smaksmidler eller smaksmaskerende midler.

Det er videre å bemerke at forbindelsen med formel (I) kan bli kombinert med
20 en eller flere andre HIV-antivirale midler, for eksempel revers transkriptase inhibitorer (RTI), ikke nukleosid revers transkriptase inhibitor (NNRTI) og andre HIV-proteaseinhibitorer.

Eksempler på egnede RTI innbefatter zidovudin, didanosin (ddI), zalcitabin
25 (ddC), stavudin (d4T), abacavir, lamivudin (3TC) og FTC.

Eksempler på egnede NNRTI innbefatter HEPT, TIBO derivater, ateviridin, L-ofloksacin, L-697,639, L-697-661, nevirapin (BI-RG-587), lovirid (α -APA), delavuridin (BHAP), fosfonmaursyre, benzodiazepinoner, dipyridodiazepinoner,
30 2-pyridoner, bis(heteroaryl)piperaziner, 6-substituerte pyrimidiner, imidazopyridaziner, 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksasin-2-oner, så som(-)-6-klor-4-syklopropyletynyl-4-trifluormetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one (L-743,726 eller DMP-266), og quinoksaliner så som isopropyl (2S)-7-fluor-3,4-dihydro-2-etyl-3-okso-1-(2H)-quinoksalinkarboksylat (HBY 1293) eller HBY 097.

Eksempler på egnede HIV-protease inhibitorer innbefatter de som er beskrevet i WO 94/05639, WO 95/24385, WO 94/13629, WO 92/16501, WO 95/16688, WO/US94/13085, WO/US94/12562, US 93/59038, EP 541168, WO 94/14436, WO 95/09843, WO 95/32185, WO 94/15906, WO 94/15608, WO 94/04492, WO 5 92/08701, WO 95/32185, og US-PS 5.256.783, spesielt (S)-N-((.alfa.S)-((1R)-2-((3S, 4 α S,8 α S)-3-(tert-butylkarbamoyl)oktahydro-2-(1H)-isoquinolyl)-1-hydroksyetyl)fenetyl)-2-quinaldaminosuksinamid monometansulfonat (saquinavir), N-(2R-hydroksy-1(S)indanyl)-2(R)-(fenylmetyl)-4(S)-hydroksy-5-[1-[4-(3-pyridylmetyl)-2(S)-(N-tert-butylkarbamoyl)piperazinyl]]pentanamid 10 (indinavir), 10-hydroksy-2-metyl-5-(1-metyletyl)-1-[2-(1-metyletyl)-4-tiazolyl]-3,6-diokso-8,11-bis(fenylmetyl)-2,4,7,12-tetraazatridekan-13-oic syre, 5-tiazolylmetylester (ritonavir), (N-(1,1-dimetyl)dekahydro-2-[2-hydroksy-3-[(3-hydroksy-2-metylbenzoyl)amino]-4-(fenyltio)butyl]-3-isoquinolinkarboksamid monometansulfonat (nelfinavir) og beslektede forbindelser.

15

Forbindelse med formel (I) og kombinasjoner derav med RTI, NNRTI og/eller HIV-proteaseinhibitorer er spesielt nyttige for behandling av AIDS og beslektede kliniske tilstander så som AIDS-realtet kompleks (ARC), progressiv generalisert lymfadenopati (PGL), Kaposis sarkom, trombocytopeni purpura, AIDS-relaterte 20 neurologiske tilstander så som AIDS demens kompleks, multippel sklerose eller topisk paraperese og også anti-HIV antistoff-positive og HIV-positive tilstander, inkludert slike tilstander i asymptomatiske pasienter.

Følgende eksempler skal illustrere oppfinnelsen.

25

Eksempel 1

Fremstilling av kalsium (3S)tetrahydro-3-furanyl (1S,2R)-3-[[4-aminofenyl)-sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooksy)propylkarbamat (I) fra (3S)tetrahydro-3-furanyl (1S,2R)-3-[[4-aminofenyl)-sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooksy)propylkarbamat (III) 30

(3S)tetrahydro-3-furanyl (1S,2R)-3-[[4-aminofenyl)-sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooksy)propylkarbamat (10g) ble løst opp i industrielt metylert sprit (60 ml) og oppvarmet til 50°C. En løsning av kalsiumacetat (2,43 g) i vann

(60 ml) ble sakte tilsatt og forårsaket at et hvitt krystallinsk presipitat ble dannet. Blandingen ble sakte avkjølt til 20°C. Faststoffet ble filtrert ut, vasket med industrielt metylert sprit/vann (1:1, 2 x 25 ml) og vann (25 ml), og deretter tørket i vakuum ved 20°C for å tilveiebringe tittelforbindelsen som hvite

5 mikrokrySTALLINSKE nåler (7,52 g).

NMR (løsningsmiddel 0,1N DCl i D₂O) 0,8-0,9ppm (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-
10 4,3 ppm (m, 1H, J = 10,3Hz), 4,55ppm (m 1H), 4,8-5,0 ppm (m, 1H maskert med HOD signal), 7,3-7,4 ppm (m, 5H), 7,6-7,7 ppm (m, 2H, J = 8,3Hz), 8,0-8,1 ppm (d, 2H, J = 8,8Hz). Etanol innhold ifølge NMR 2,7% v/v.

Smeltepunkt 282-284°C (dek.)

15

Eksempel 2

Fremstilling av kalsium (3S)tetrahydro-3-furanyl (1S,2R)-3-[[(4-aminofenyl)-sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooksy)propylkarbammat (I) fra (3S)tetrahydro-3-furanyl (1S,2R)-3-[[(4-nitrofenyl)-sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooksy)propylkarbammat (IV)

20

En løsning av (3S)tetrahydro-3-furanyl (1S,2R)-3-[[(4-nitrofenyl)-sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooksy)propylkarbammat (17,43g) i industrielt metylert sprit (68 ml) og vann (17 ml) ble behandlet med 10%
25 palladium-på-karbon katalysator (3,4 g). Blandingen ble omrørt under hydrogen ved omgivelsestemperatur i 3 timer. Katalysatoren ble filtrert ut, vasket med industrielt metylert sprit, (34 ml). Filtratet ble varmet til 50°C og en løsning av kalsiumacetat (4,45 g) i vann (85 ml) ble sakte tilsatt og forårsaket at et hvitt krystallinsk presipitat ble dannet. Blandingen ble sakte avkjølt til 20°C.
30 Faststoffet ble filtrert ut, vasket med industrielt metylert sprit/vann (1:2, 2 x 25 ml), og deretter tørket i vakuum ved 20°C for å tilveiebringe tittelforbindelsen som hvite mikrokrySTALLINSKE nåler (14,04 g).

NMR (løsningsmiddel 0,1N DCI i D₂O) 0,65-0,75 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 = 13,0Hz), 2,8-3,05 ppm (m, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,3 ppm (d, 1H, J = 10,8Hz), 3,4-3,8 ppm (m, 4H), 4,05-4,15 ppm (m, 1H, J=10,3Hz), 4,35 ppm (m 1H), 4,6-4,8 ppm (m, 1H) maskert av HOD signal), 7,3-7,4 ppm (m, 5H), 7,6 ppm (m, 2H, J = 8,3 Hz), 7,9 ppm (d, 2H, J = 8,3Hz), signaler ble skiftet opp i feltet på grunn av tapt "lokk". Etanolinnhold ifølge NMR 3,4% v/v.

Vanninnhold ved Karl Fisher analyse er 11,1% v/v.

10

Eksempel 3

Fremstilling av kalsium (3S)tetrahydro-3-furanyl (1S,2R)-3-[[4-aminofenyl)-sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooksy)propylkarbamat (I) fra (3S)tetrahydro-3-furanyl (1S,2R)-3-[[4-nitrofenyl)-sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(hydroksy) propylkarbamat (III)

15

Fosforoksyklorid (69 ml) ble tilsatt til en suspensjon av (3S)tetrahydro-3-furanyl (1S,2R)-3-[[4-nitrofenyl)-sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(hydroksy) propylkarbamat (300 g) i pyridin (450 ml) og metylisobutylketon (1500 ml). Etter omrøring ved 25-30°C i 2,5 timer ble fosforoksyklorid (7 ml) tilsatt. Etter ytterligere 1 time ble den resulterende suspensjonen tilsatt til 6M saltsyre (500 ml). Blandingen ble deretter oppvarmet ved 50-55°C i 2 timer og deretter avkjølt. Fasene ble separert og den vandige fasen ble ekstrahert med metylisobutylketon (600 ml). Kombinerte organiske løsninger ble vasket med vann (2 x 600 ml).

20

25

Metyl-isobutylketon løsning ble konsentrert til ca 600 ml i vakuum og deretter ble vann (1500 ml) og natriumbikarbonat (94 g) tilsatt. Etter omrøring i 20 minutter ble fasene separerte og den vandige løsningen ble vasket med etylacetat (3 x 200 ml). Den vandige løsningen ble behandlet med 10% palladium-på-karbon katalysator (30 g), latt stå under vakuum i 5 minutter og deretter behandlet med industrielt metylert sprit (1200 ml) og deretter omrørt

30

under hydrogen under 30°C i 2,5 timer. Katalysatoren ble filtrert ut og vasket med industrielt metylert sprit (600 ml).

Filtratet ble varmet til 40-50°C og en løsning av kalsiumacetat monohydrat (99,5 g) i vann (300 ml) ble tilsatt over 20 minutter og deretter ble den resulterende suspensjonen omrørt ved 40-50°C i 30 minutter, deretter avkjølt til omgivelsestemperatur over 30 minutter. Produktet ble filtrert og vasket med industrielt metylert sprit/vann (1:1, 2 x 600 ml), og deretter tørket i vakuum ved 35-40°C for å tilveiebringe tittelforbindelsen som hvite mikrokrySTALLINSKE nåler (293,28 g).

NMR (løsningsmiddel 0,1N DCI i D₂O) 0,8-0,9ppm (m 6H), 1,2-1,3 ppm (m, 0,5H), 1,85-2,2 ppm (m, 2,5H), 2,6-2,75ppm (m, 1H, J = 13,0Hz), 2,9-3,2ppm (m, 3H), 3,34 (m 1H), 3,42ppm (d, 1H, J = 10,8Hz), 3,55-3,9ppm (m, 4H), 4,2-4,3ppm (m, 1H, J = 10,3Hz), 4,55ppm (m, 1H), 4,8-5,0ppm (m, 1H maskert av HOD signal), 7,3-7,4ppm (m, 5H), 7,6-7,7ppm (m, 2H, J = 8,3Hz), 8,0-8,1ppm (d, 2H, J = 8,8Hz). Etanol innhold ifølge NMR 1,7% v/v.

Eksempel 4

OmkrySTALLISERING AV KALSIMUM (3S)TETRAHYDRO-3-FURANYL (1S,2R)-3-[[(4-aminofenyl)-sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooksy)propyl-karbamat (I)

Kalsium (3S)tetrahydro-3-furanyl (1S,2R)-3-[[(4-aminofenyl)-sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooksy)propyl-karbamat (5 g; fremstilt på en lignende måte som den som er beskrevet i hvilke som helst av eksemplene 1, 2 eller 3) ble suspendert i industrielt metylert sprit (75 ml) og oppvarmet til 70°C. Blandingen ble klarert gjennom et sjikt av filter-hjelpemiddel og vasket gjennom med industrielt metylert sprit (25 ml). Filtratet ble på ny oppvarmet til 70°C og deretter ble vann (15 ml) tilsatt. Den resulterende suspensjonen ble sakte avkjølt til 20°C og deretter ble produktet filtrert ut, vasket med industrielt metylert sprit/vann og deretter tørket i vakuum ved 20°C for å tilveiebringe tittelforbindelsen som hvite mikrokrySTALLINSKE nåler (4,58 g).

NMR (løsningsmiddel 0,1N DCI i D₂O) 0,8-0,9 ppm (m 6H), 1,2-1,3ppm (m, 0,5H), 1,85-2,2ppm (m, 2,5H), 2,6-2,75ppm (m, 1H, J= 13,0Hz), 2,9-3,2ppm (m, 3H), 3,34 (m 1H), 3,42 ppm (d, 1H, J = 10,8Hz), 3,55-3,9ppm (m, 4H), 4,2-4,3ppm (m, 1H, J = 10,3Hz), 4,51 ppm (m 1H), 4,8-5,0ppm (m, 1H maskert av
 5 HOD signal), 7,3-7,4ppm (m, 5H), 7,6-7,7 ppm (m, 2H, J = 8,3Hz), 8,0-8,1ppm (d, 2H, J = 8,8Hz). Etanolinnhold i følge NMR 3,1% (v/v).

Smeltepunkt 282-284°C (dek.).

10 **Eksempel 5**

Fremstilling av kalsium (3S)tetrahydro-3-furanyl (1S,2R)-3-[[4-aminofenyl)-sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(fosfonooksy)propylkarbamat (I) fra (3S)tetrahydro-3-furanyl (1S,2R)-3-[[4-nitrofenyl)-sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(hydroksy)propylkarbamat (II)

15

Fosforoksyklorid (24,1 kg) ble tilsatt til en suspensjon av (3S) tetrahydro-3-furanyl (1S,2R)-3-[[4-nitrofenyl)sulfonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(hydroksy)propylkarbamat (37 kg) i pyridin (48,5 kg) og metyl-isobutylketon (170 l). Etter omrøring ved 25-30°C i 2,5 timer ble den resulterende suspensjonen
 20 tilsatt til 2N saltsyre (120 l). Blandingen ble deretter oppvarmet ved 65-70°C i 3 timer og deretter avkjølt. Fasene ble separert og den vandige fasen ble ekstrahert med metyl-isobutylketon (70 l). Kombinerte organiske løsninger ble vasket med vann (2 x 70 l).

25 Metyl-isobutylketonløsningen ble konsentrert til ca 70 l i vakuum og deretter ble vann (150 ml) og 32% natriumhydroksid (14,3 kg) tilsatt. Etter omrøring i 15 minutter ble fasene separert og den vandige løsningen ble vasket med metyl-isobutylketon (3 x 34 l). Den vandige løsningen ble behandlet med 5% palladium-på-karbon katalysator (1,7 kg), behandlet med industrielt metylert
 30 sprit (136 l) og deretter omrørt under hydrogen ved under 30°C i 8 timer. Katalysatoren ble filtrert ut, vasket med industrielt metylert sprit (170 l).

Filtratet ble varmet til 40-50°C og en løsning av kalsiumacetathydrat (9,5 kg) i vann (136 l) ble tilsatt over 2 timer og deretter ble den resulterende suspensjonen omrørt ved 40-50°C i 30 minutter og deretter avkjølt til omgivelsestemperatur over 2 timer. Produktet ble filtrert og vasket med 5 industrielt metylert sprit/vann (1:1, 2 x 68 ml), deretter vann (2 x 68 l). Produktet ble deretter omrørt og oppvarmet med vann (340 l) i 4 timer ved 90-95°C og deretter avkjølt til 20-25°C. Faststoffet ble filtrert og vasket med industrielt metylert sprit (3 x 34 l) og deretter tørket i vakuum ved 35-40°C for å tilveiebringe tittelforbindelsen som hvite mikrokrySTALLINSKE nåler (25,8 kg).

10

NMR (løsningsmiddel 0,1N DCl i D₂O) 0,8-0,9ppm (m 6H), 1,2-1,3ppm (m, 0, 5H), 1,85-2,2ppm (m, 2,5H), 2,6-2,7ppm (m, 1H, J = 13,0Hz), 2,9-3,2ppm (m, 3H), 3,3-3,4ppm (m 1H) 3,42ppm (d, 1H, J = 10,8Hz), 3,55-3,9ppm (m, 4H), 4,2-4,3ppm (m, 1H, J = 10,3Hz), 4,5ppm (m 1H), 4,8-5,0ppm (m 1H) maskert av 15 HOD signal). 7,3-7,4ppm (m, 5H), 7,6-7,7ppm (m, 2H, J = 8,3Hz), 8,0-8,1 ppm (d, 2H, J = 8,8Hz). Etanol innhold ifølge NMR 1,0% v/v.

Vanninnhold ifølge Karl Fisher analyse er 10,9% v/v.

20

Eksempel 6
Tablettformulering

Ingrediens	Aktuell mg/tablett
Forbindelse med formel (I)	576,1*
Mikrokrystallinsk cellulose, NF	102,2
Croscarmellose natrium	38,0
Povidon, USP	34,2
Colloidal silisiumdioksid, NF	1,9
Magnesiumstearat, NF	7,6
Totalt	760

5 * vekt av kalsiumsalt, ekvivalent med 465 mg fri syre basert på en 1,239 faktor.

Metode for fremstilling

10 Først blir komponentene innveid fra bulkbeholdere og deretter siktet ved anvendelse av en Russel-SIV utstyrt med 14 mesh (1,4 mm åpning) eller en tilsvarende sikt og mesh, og deponert i en rustfri blandebeholder.

15 Forbindelse med formel (I), mikrokrystallinsk cellulose NF, croscarmellose natrium, povidon USP og kolloidal silisium dioksid NF blir blandet i 20 minutter ved anvendelse av en egnet blander, så som en Matcon-Buls bin-type blander, en V-blander eller tilsvarende. Magnesiumstearat blir deretter tilsatt til blandingen og blandingen blir fortsatt i omtrent 2 minutter.

20 Blandingen blir deretter komprimert ved anvendelse av en egnet roterende tablettpresse, typisk en Courtoy R-190, R-200 eller tilsvarende. I-prosesskontroller for tablettvekt og hardhet blir anvendt ved hensiktsmessige intervaller i løpet av kompresjonskjøringen og justeringer på tablettpressen blir utført etter behov.

Relativ oral biotilgjengelighet av forbindelsen med formel (I) sammenlignet med amprenavir i beagle hunder

5 Relativ oral biotilgjengelighet av forbindelsen med formel (I) ble målt i beagle hunder, sammenlignet med biotilgjengeligheten av amprenavir (141W94) i de samme dyrene. Denne eksisterende modellen var tidligere blitt anvendt for testing av oral biotilgjengelighet av aprenavir og andre forbindelser. Resultater ble oppnådd fra dosering i tre dyr.

10 Oral dosering av forbindelsen med formel (I) direkte til hundene resulterte i en relativ biotilgjengelighet på $23,8 \pm 23,8\%$ sammenlignet med aprenavir.

Oral dosering av forbindelsen med formel (I) til hunder med en oral føring med 0,1N HCl før administrering av medikamentet resulterte i en relativ
15 biotilgjengelighet på $58,4 \pm 11,5\%$ sammenlignet med aprenavir.

Disse resultatene tydet på at forbindelsen med formel (I) var mindre biotilgjengelig enn amprenavir. pH i magen til hundene er typisk mye høyere enn i mennesker.

20

Vandig oppløselighet.

Den vandige oppløseligheten av amprenavir er 0,095 mg/ml ved pH 6,3 og oppløseligheten 0,1N HCl (~pH 1) er 0,29 mg/ml.

25

Den vandige oppløselighetsprofilen til forbindelsen med formel (I) er

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

Disse data illustrerer den overraskende økte og pH avhengige vandige oppløseligheten av forbindelsen med formel (I) sammenlignet med amprenavir. Oppløseligheten er spesielt god mellom omtrent pH 3 og 4.

5 **Tabell 1**

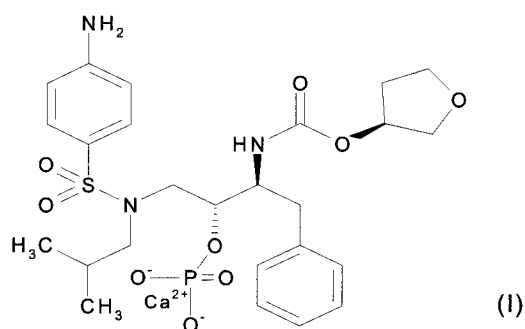
Vinkler 2 θ og deres relative intensiteter sammenlignet med sterkest topp for røntgenpulver diffraksjonsmønstre til forbindelsen med formel (I)

Vinkel 2 θ	Rel.int.	Vinkel 2 θ	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

P A T E N T K R A V

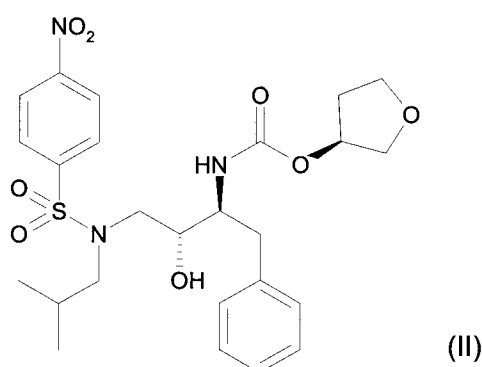
1. Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den er Form 1 kalsium (3S) tetrahydro-3-furanyl(1S,2R)-3-[[(4-aminofenyl) sulfonyl]-(isobutyl)amino]-1-
5 benzyl-2-(fosfonooksy)propylkarbamat med et røntgenpulver
diffraksjonsmønster uttrykt i form av 2 theta vinkler og oppnådd med et
diffraktometer ved anvendelse av kobber K α røntgenbestråling, hvor nevnte
røntgenpulver diffraksjonsmønster har topper som kan oppstå ved følgende
omtrentlige theta vinkler: 5,735, 9,945, 11,500, 13,780, 14,930, 15,225, 17,980,
10 19,745, 21,575, 22,170, 24,505 og 27,020 grader.
2. Farmasøytisk sammensetning, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den
omfatter en forbindelse ifølge krav 1 sammen med minst et farmasøytisk
akseptabelt fortynningsmiddel eller en bærer.
- 15 3. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 2,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t den er i form av et pulver.
4. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 2,
20 k a r a k t e r i s e r t v e d a t den er i form av en suspensjon.
5. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 2,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t den er i form av en tablett.
- 25 6. Forbindelse ifølge krav 1, for anvendelse innen medisinsk terapi.
7. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 for fremstilling av en
farmasøytisk sammensetning for behandling av en retrovirus infeksjon.
- 30 8. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) ifølge
krav 1,



karakterisert ved at den omfatter

i) omsetning av en forbindelse med formel (II)

5

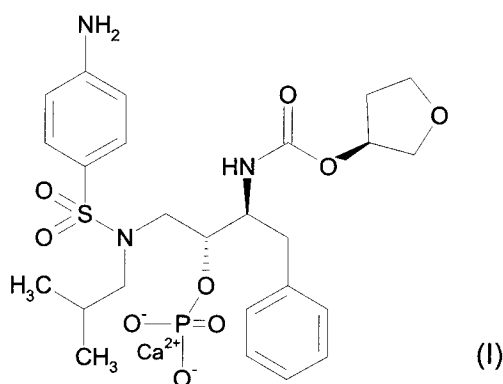


med et fosforyleringsmiddel;

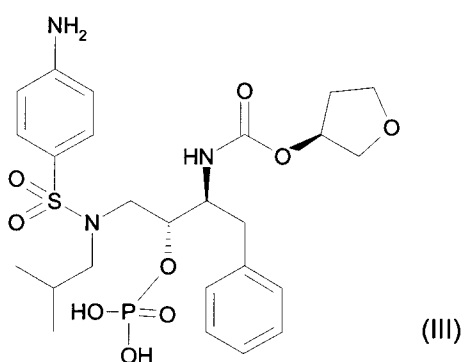
ii) redusering av den resulterende forbindelsen med et reduksjonsmiddel i et egnet løsningsmiddel; og

10 iii) tilsetning til den resulterende forbindelsen en kilde av kalsiumioner i nærvær av et egnet løsningsmiddel, idet fremgangsmåten også omfatter omkrystallisering av forbindelsen fra det hensiktsmessige løsningsmiddelet, hvor løsningsmiddelet er en blanding av industrielt metylert sprit og vann, og oppvarming av produktet i vann til en temperatur i området 70 til 99°C i 2,5 til 6
15 timer, og deretter avkjøling til omgivelsestemperatur og høsting til faststoff.

9. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) ifølge krav 1



karakterisert ved at den omfatter oppløsning av en forbindelse med formel (III)

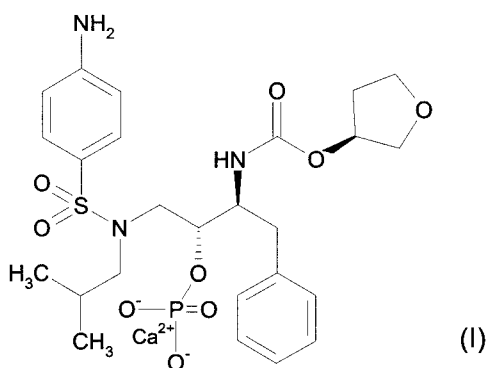


5

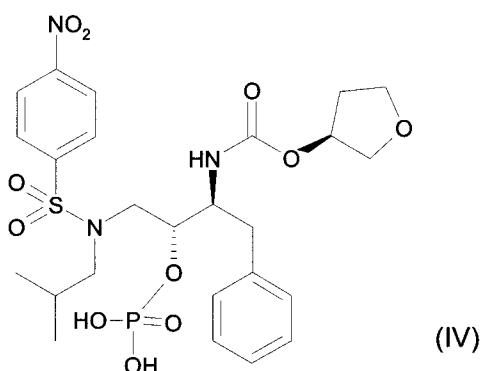
i et egnet løsningsmiddel, hvor løsningsmiddelet er en blanding av industrielt metylert sprit og vann og omkrystallisering av forbindelsen fra det hensiktsmessige løsningsmiddelet og tilsetning til løsningen vann og en kalsiumionkilde, og oppvarming av produktet i vann til en temperatur i området
 10 70 til 99°C i 2,5 til 6 timer, og deretter avkjøling til omgivelsestemperatur og høsting til faststoff.

10. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) ifølge krav 1

15



karakterisert ved at den omfatter reduksjon av en forbindelse med formel (IV)



5

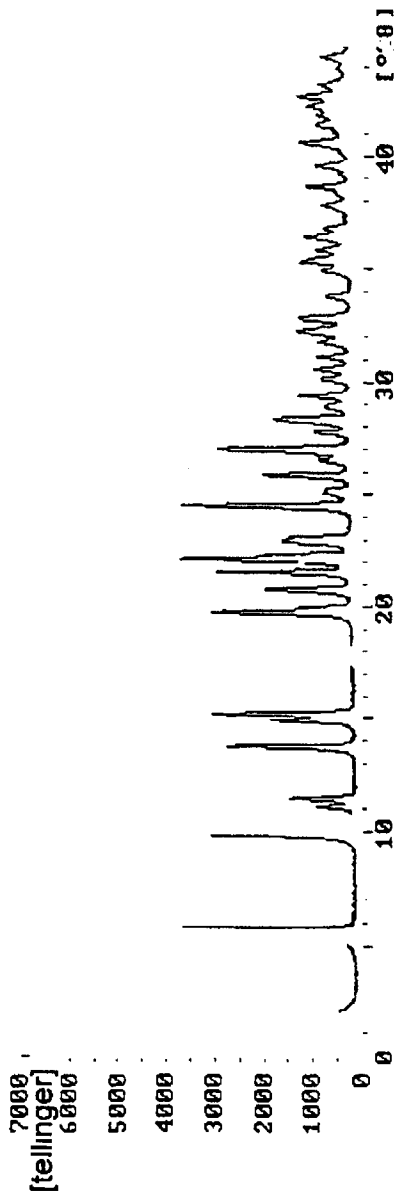
i nærvær av et egnet reduksjonsmiddel i et egnet løsningsmiddel, hvor løsningsmiddelet er en blanding av industrielt metylert sprit og vann og omkrystallisering av forbindelsen fra det hensiktsmessige løsningsmiddelet og tilsetning til løsningen vann og en kalsiumionkilde og oppvarming av produktet i vann til en temperatur i området 70 til 99°C i 2,5 til 6 timer, og deretter avkjøling til omgivelsestemperatur og høsting til faststoff.

11. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) ifølge krav 8, karakterisert ved at fosforyleringsmiddelet er fosforoksyklorid.

12. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) ifølge krav 8 eller 11, karakterisert ved at fosforyleringsmiddelet blir tilsatt i nærvær av en base.

20

13. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) ifølge krav 8, 11 eller 12, k a r a k t e r i s e r t v e d a t produktet i trinn i) blir omdannet til dets natriumsalt før trinn ii).
- 5 14. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) ifølge krav 8 eller 10, k a r a k t e r i s e r t v e d a t reduksjonsmiddelet er hydrogen med en palladium-på-karbon katalysator.
- 10 15. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 8, 9 og 10, k a r a k t e r i s e r t v e d a t kalsiumionekilden er kalsiumacetat.
- 15 16. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 8, 9 og 10, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den i tillegg omfatter omkrystallisering av forbindelsen fra et hensiktsmessig løsningsmiddel.
- 20 17. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) ifølge krav 1 eller 16, k a r a k t e r i s e r t v e d a t løsningsmiddelet er en blanding av industrielt metylert sprit og vann.
- 25 18. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 8, 9 og 10, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den i tillegg omfatter oppvarming av produktet i vann til en temperatur i området 70 til 99°C i 2,5 til 6 timer, og deretter avkjøling til omgivelsestemperatur og høsting til faststoff.



XRL839.SD

FIG. 1