



(19)

Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 014706

(13) В1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента: 2011.02.28  
(21) Номер заявки: 200801529  
(22) Дата подачи: 2006.12.13

(51) Int. Cl. C07F 9/09 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
A61K 31/437 (2006.01)  
A61P 31/18 (2006.01)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ 1-БЕНЗОИЛ-4-[2-[4-МЕТОКСИ-7-(3-МЕТИЛ-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)-1-[(ФОСФОНOKSI)МЕТИЛ]-1Н-ПИРРОЛО[2,3-с]ПИРИДИН-3-ИЛ]-1,2-ДИОКСОЭТИЛ]ПИПЕРАЗИНА

(31) 60/750,247  
(32) 2005.12.14  
(33) US  
(43) 2009.02.27  
(86) PCT/US2006/047571  
(87) WO 2007/070589 2007.06.21  
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ КОМПАНИ  
(US)

(56) US-A1-2005209246

(72) Изобретатель:  
Чен Чунг-Пин Х., Дигиугно Даун, Гао Ки,  
Гу Чонг-Хун, Левонс Жакуан Калани, Янг  
Бинг-Шиоу (US)  
(74) Представитель:  
Дементьев В.Н. (RU)

014706

В1

B1

(57) В настоящем изобретении предлагаются кристаллические формы 1-бензоил-4-[2-[4-метокси-7-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-1-[(фосфонокси)метил]-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]-1,2-диоксоэтил]пиперазина. Настоящее изобретение также относится главным образом к фармацевтическим композициям, включающим кристаллическую форму(ы), а также к способам применения кристаллической формы(м) для лечения ВИЧ и/или СПИДа и к способам получения такой кристаллической формы(м).

014706

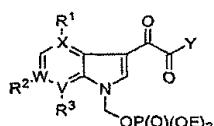
### Область техники

Настоящее изобретение в общем относится к кристаллическим формам 1-бензоил-4-[2-[4-метокси-7-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-1-[(фосфонокси)метил]-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]-1,2-диоксо-этил]пиперазина. Кроме того, изобретение в основном относится к фармацевтической композиции, включающей указанные кристаллические формы, а также к способам их применения для лечения ВИЧ и/или СПИДа и к способам получения таких кристаллических форм.

### Уровень техники

Инфекция ВИЧ-1 (человеческий вирус иммунного дефицита-1) остается главной медицинской проблемой, по оценке, 42 млн человек инфицированы во всем мире к концу 2002 г. Количество случаев ВИЧ и СПИДа (приобретенный синдром иммунного дефицита) быстро нарастает. В 2002 г. было сообщено о приблизительно 5,0 млн случаев новых инфекций и 3,1 млн человек умерли от СПИДа. В настоящее время доступные лекарства для лечения ВИЧ включают девять нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (RT) или одобренные единственные комбинации таблеток (зидовудин или AZT (или Retrovir®), диданозин (или Videx®), ставудин (или Zerit®), ламивудин (или 3TC или Epivir®), залцитабин (или DDC или Hivid®), абакавир сукинат (или Ziagen), тенофовир дизопроксим фумаратная соль (или Viread®), Combivir® (содержит 3TC плюс AZT), Trizivir® (содержит абакавир, ламивудин и зидовудин); три ненуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы: невирапин (или Viramune®), делавердин (или Rescriptor®) и эфавиренц (или Sustiva®) и восемь пептидомиметиков-ингибиторов протеазы или одобренных препаратов: саквинавир, индинавир, ритонавир, нелфинавир, ампренавир, лопинавир, Kaletra® (лопинавир и ритонавир) и атазанавир (Reyataz®). Каждое из этих лекарств только временно может ограничить вирусную репликацию, если используется как таковое. Однако когда они используются в комбинации, то эти лекарства имеют выраженный эффект на прогрессирование заболевания и виремию. Фактически, существенные сокращения показателей смертности среди пациентов, больных СПИДом, были недавно зарегистрированы как следствие широко распространенного применения комбинированной терапии. Однако, несмотря на эти внушительные результаты, 30-50% пациентов в конечном счете подводят комбинированная лекарственная терапия. Недостаточная активность препарата, несоблюдение режима, ограниченное проникновение в ткани и ограничение области применения препарата в пределах определенных типов клеток (например, большинство аналогов нуклеозида не может быть фосфорилировано в дремлющих клетках) могут объяснить неполное подавление чувствительных вирусов. Кроме того, высокая скорость репликации и быстрое превращение ВИЧ-1 комбинированного с частым включением мутаций приводит к появлению лекарственно-устойчивых модификаций и неудач в лечении, когда присутствуют недостаточно оптимальные концентрации препарата (Larder and Kemp; Gulick; Kuritzkes; Morris-Jones et al.; Schinazi et al.; Vacca and Condra; Flexner; Berkhout and Ren et al.; (Ref. 6-14)). Поэтому необходимы новые анти-ВИЧ агенты, проявляющие высокую резистентность и подходящую фармакокинетику, а также показатели безопасности для обеспечения большего количества вариантов лечения.

Заявка US 11/066745, поданная 25 февраля 2005 г., раскрывает класс соединений (или их фармацевтически приемлемых солей) формулы



в которой X представляет собой C или N при условии, что когда X представляет собой N, то R<sup>1</sup> отсутствует;

W представляет собой C или N при условии, что когда W представляет собой N, то R<sup>2</sup> отсутствует;

V представляет собой C;

R<sup>1</sup> представляет собой водород, метокси или галоген;

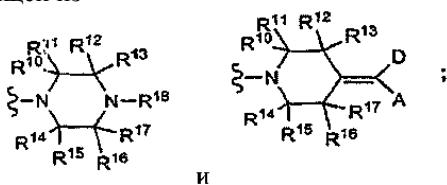
R<sup>2</sup> представляет собой водород;

R<sup>3</sup> представляет собой метокси или гетероарил, каждый из которых может независимо друг от друга быть необязательно замещен одним заместителем, выбранным из G; в которой гетероарил представляет собой триазолил, пиразолил или оксадиазолил;

E представляет собой водород

или их фармацевтически приемлемую моно- или бис-соль;

Y выбран из группы, состоящей из



R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, каждый независимо, представляют собой H или метил при усло-

вии, что не более чем два из  $R^{10}$ - $R^{17}$  являются метилом;

$R^{18}$  выбран из группы, состоящей из C(O)-фенила, C(O)-пиридинила, пиридинила, пиримидинила, хинолинила, изохинолинила, хиназолинила, хиноксалинила, нафтиридинила, фталазинила, азабензофурила и азанидолила, каждый из которых может быть независимо друг от друга необязательно замещен одной-двумя группами, выбранными из группы, состоящей из метила, -амино, -NMe<sub>2</sub>, метокси, гидроксиметила и галогена;

D выбран из группы, состоящей из циано, S(CO<sub>2</sub>)R<sup>24</sup>, галогена, C(O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, фенила и гетероарила, в которой указанный фенил или гетероарил независимо необязательно замещен 1-3 одними и теми же или различными атомами галогена или 1-3 одними и теми же или различными заместителями, выбранными из G; в которой гетероарил выбран из группы, состоящей из пиридинила и оксадиазолила;

A выбран из группы, состоящей из фенила, пиридинила, фурила, тиенила, изоксазолила и оксазолила, в которой указанные фенил, пиридинил, фурил, тиенил, изоксазолил и оксазолил независимо необязательно замещены 1-3 одними и теми же или различными атомами галогена и/или 1-3 одними и теми же или различными заместителями, выбранными из G;

G выбран из группы, состоящей из (C<sub>1-6</sub>)алкила, (C<sub>1-6</sub>)алкенила, фенила, гидрокси, метокси, галогена, -NR<sup>23</sup>C(O)-(C<sub>1-6</sub>)алкила, -NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>, -S(O)NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>, COOR<sup>26</sup> и -CONR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>; где указанный (C<sub>1-6</sub>)алкил необязательно замещен гидрокси, диметиламино или 1-3 одними и теми же или различными атомами галогена;

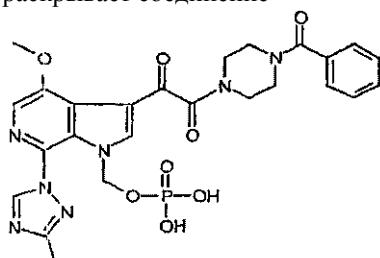
R<sup>26</sup> выбран из группы, состоящей из водорода и (C<sub>1-6</sub>)алкила;

R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, (C<sub>1-6</sub>)алкила и -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>,

п имеет значение 0-6 и

R<sup>27</sup> и R<sup>28</sup>, каждый независимо, представляют собой H или метил.

US 11/066745 также подробно раскрывает соединение

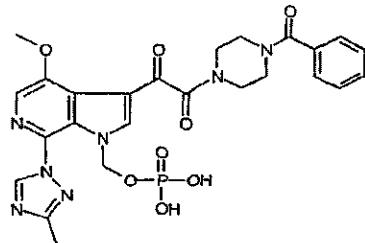


Существует потребность в различных формах соединения 1-бензоил-4-[2-[4-метокси-7-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-1-[(фосфонокси)метил]-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]-1,2-диоксоэтил]пиперазина (название по INPAC: 3-((4-бензоилпиперазин-1-ил)(оксо)ацетил)-4-метокси-7-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)метилдигидрофосфат), его солях и сольватах, так как различные формы могут иметь разные физические и/или химические свойства. Также есть потребность в получении стабильной формы 1-бензоил-4-[2-[4-метокси-7-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-1-[(фосфонокси)метил]-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]-1,2-диоксоэтил]пиперазина, его солей и сольватов для долгосрочного хранения и т.д. Есть также потребность в надежных и воспроизводимых способах получения, очистки и производства составов, которая могла позволить возможную коммерциализацию.

#### Сущность изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает кристаллические формы 1-бензоил-4-[2-[4-метокси-7-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-1-[(фосфонокси)метил]-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]-1,2-диоксоэтил]пиперазина. Воплощения этих кристаллических форм включают кристаллические формы, охарактеризованные в настоящем описании как формы -02-SA-1, -03-E.5-1 и т.д. Названия, используемые в настоящем описании для характеристики конкретной формы, нельзя рассматривать как ограничение относительно любого другого вещества, обладающего подобными или идентичными физическими и химическими свойствами, а скорее нужно понимать, что эти обозначения являются простыми идентификаторами, которые должны интерпретироваться согласно информации о характеристиках, представленной также в настоящем описании.

1-Бензоил-4-[2-[4-метокси-7-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-1-[(фосфонокси)метил]-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]-1,2-диоксоэтил]пиперазин определен в настоящем изобретении как соединение (I) и описан формулой (I)



(I)

В первом воплощении раскрытие настоящего изобретения относится к кристаллической форме соединения (I), включающей форму 02-SA-1 соединения (I).

В втором воплощении раскрытие настоящего изобретения относится к кристаллической форме соединения (I), включающей форму 03-E.5-1 соединения (I).

Эти и другие аспекты раскрытия изобретения станут более очевидными из следующего детального описания.

#### Краткое описание чертежей

Изобретение проиллюстрировано ссылками на сопровождающие фигуры, описанные ниже.

На фиг. 1 проиллюстрированы модельные порошковые рентгенограммы ( $\text{CuK}\alpha \lambda=1,5418 \text{ \AA}$  при  $T=173 \text{ K}$ ) формы 02-SA-1 соединения (I).

На фиг. 2 проиллюстрированы меченные атомы (кроме атомов H) в форме 02-SA-1 соединения (I).

На фиг. 3 проиллюстрированы экспериментальные и модельные порошковые рентгенограммы ( $\text{CuK}\alpha \lambda=1,5418 \text{ \AA}$  при  $T=293 \text{ K}$ ) формы 03-E.5-1 соединения (I).

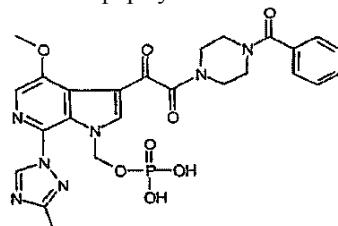
На фиг. 4 проиллюстрированы диаграмма дифференциальной сканирующей калориметрии и диаграмма термогравиметрического анализа формы 03-E.5-1 соединения (I).

На фиг. 5 проиллюстрировано мечение атомов (кроме атомов H) в форме 03-E.5-1 соединения (I).

#### Подробное описание изобретения

Раскрытие настоящего изобретения обеспечивает, по крайней мере в части, кристаллические формы соединения (I). Кроме того, раскрытие настоящего изобретения главным образом относится к фармацевтическим композициям, включающим кристаллическую(ие) форму(ы), а также к способам применения кристаллической(их) формы соединения (I) для лечения ВИЧ и/или СПИДа и способам получения такой(их) кристаллической(их) формы.

Соединение (I) представляет собой 1-бензоил-4-[2-[4-метокси-7-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-1-[(фосфонокси)метил]-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]-1,2-диоксоэтил]пиперазин. Соединение (I), представленное в настоящем изобретении, описано формулой



(I)

#### Определения

Термин "полиморф", как используется в настоящем описании, относится к кристаллическим формам, имеющим тот же самый химический состав, но различные пространственные расположения молекул, атомов и/или ионов, образующих кристалл.

Термин "сольват", как используется в настоящем описании, относится к кристаллической форме молекулы, атома и/или ионов, которая дополнительно включает молекулы растворителя или растворителей, включенные в структуру кристаллической решетки. Молекулы растворителя в сольвате могут присутствовать в виде упорядоченной структуры и/или в виде неупорядоченной структуры. Сольват может включать или стехиометрическое, или нестехиометрическое количество молекул растворителя. Например, сольват с нестехиометрическим количеством молекул растворителя может быть результатом частичной потери растворителя из сольвата. Сольваты могут находиться в виде димеров или олигомеров, включающих больше одной молекулы соединения (I) в структуре кристаллической решетки.

Термин "аморфный", как используется в настоящем описании, относится к твердой форме молекулы, атома и/или ионов, которая не является кристаллической. Аморфное твердое вещество не показывает характерную порошковую рентгенограмму.

Термин "в основном чистый", как используется в настоящем описании, когда используется по отношению к кристаллической форме, означает соединение, имеющее чистоту более чем 90 вес.%, включая более чем 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 и 99 вес.%, а также включая равную приблизительно 100 вес.% соединения (I), в расчете на вес соединения.

Оставшиеся вещества включают другую(ие) форму(ы) соединения и/или реакционные примеси, и/или технологические примеси, являющиеся результатом его получения. Например, кристаллическую форму соединения (I) можно считать в основном чистой тогда, когда она имеет чистоту более чем 90 вес.%, как измерено способами, являющимися в настоящее время известными и общепринятыми в уровне техники, где оставшиеся вещества менее чем 10 вес.% включают другую(ие) форму(ы) соединения (I) и/или реакционные примеси, и/или технологические примеси.

Термин "фармацевтически приемлемый", как используется в настоящем описании, относится к тем соединениям, веществам, композициям и/или дозированным формам, которые с медицинской точки зрения являются пригодными для контакта с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других осложнений, соразмерных с разумным соотношением польза/риск. В определенных предпочтительных воплощениях соединение (I) или каждые из его солей или сольватов находятся в основном в чистой форме.

Термин "по существу в соответствии", как используется в настоящем описании, означает, что средний специалист полагает то же самое, когда приняты во внимание возможные вариации, такие как ограничения применяемых технических средств и варианты применения технических средств и т.д.

Термин "по существу чистый кристалл", как используется в настоящем описании, относится к образцам кристаллических форм с существенно чистой фазовой однородностью, указывая на присутствие доминирующего количества единственного полиморфа и, необязательно, незначительных количеств одного или большего количества других полиморфов. Присутствие более чем одного полиморфа в образце может быть определено способами, такими как порошковая дифракция рентгеновских лучей (PXRD) или твердофазная ядерная магнитно-резонансная спектроскопия. Например, присутствие экстрапиков при сравнении экспериментально измеренной рентгенограммы PXRD с модельной рентгенограммой PXRD может указывать на более чем один полиморф в образце. Модельная рентгенограмма PXRD может быть вычислена на основе данных рентгеновского анализа монокристалла, см. Smith, D.K., "A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns", Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196 (April 1963).

Термин "сuspензия", как используется в настоящем описании, означает насыщенный раствор соединения, который может также содержать дополнительное количество соединения, для получения гетерогенной смеси соединения и растворителя при данной температуре.

Термин "терапевтически эффективное количество" предназначен для включения количества кристаллических форм соединения (I), которое является эффективным, когда вводится одно или в комбинации для лечения ВИЧ и СПИДа. Кристаллические формы соединения (I) и их фармацевтические композиции могут быть пригодными для лечения ВИЧ или СПИДа. Если соединение (I) используется в комбинации с другим медикаментом, то комбинация соединений, описанных в настоящем описании, может привести к синергической комбинации. Синергическое действие, как описано например, у Chou and Talalay, Adv Enzyme Regul. 1984, 22, 27-55, встречается, когда эффект соединений, вводимых в комбинации, является большим, чем совместный эффект соединений, вводимых в виде отдельных агентов.

Термины "лечение" или "проводить лечение", как используется в настоящем описании, охватывают лечение заболевания у млекопитающего, особенно у человека, и включают:

- (а) профилактику заболевания у млекопитающего, в частности когда такое млекопитающее предрасположено к такому заболеванию, но еще не было диагностировано его наличие;
- (б) угнетение заболевания, т.е. предотвращение его развития; и/или
- (с) облегчение заболевания, вызывая регрессию болезни.

Синтез соединения (I).

Соединение (I) может быть получено с использованием способов, известных среднему специальному в данной области органического синтеза, а также способов, раскрытых в заявке US 11/066745 (поданной 25 февраля 2005 г.).

Общая процедура получения кристаллических продуктов.

Способы получения кристаллических форм известны в уровне техники. Кристаллические формы могут быть получены разнообразными способами, включая, например, кристаллизацию или перекристаллизацию из подходящего растворителя, сублимацию, рост из расплава, переход в твердую фазу из другой фазы, кристаллизацию из суперкритической жидкости и реактивное распыление. Способы для кристаллизации или перекристаллизации кристаллических форм из растворяющей смеси включают, например, выпаривание растворителя, уменьшение температуры растворяющей смеси, использование кристаллической затравки в пересыщенной растворяющей смеси молекулы и/или соли, замораживание, высушивающее растворяющую смесь, и добавление антирастворителей (противорастворителей) к растворяющей смеси. Могут использоваться высокопроизводительные способы кристаллизации для получения кристаллических форм, включая полиморфы.

Кристаллы лекарственных препаратов, включая полиморфы, способы получения и характеристики кристаллов лекарства обсуждаются в Solid-State Chemistry of Drugs, S.R. Burt, R.R. Pfeiffer, and J.G. Stowell, 2<sup>nd</sup> Edition, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999). Для способов кристаллизации, которые используют растворитель, выбор растворителя или растворителей обычно зависит от одного или более факторов, таких как растворимость соединения, способы кристаллизации и давление пара растворителя. Могут использоваться комбинации растворителей, например соединение можно растворить в первом растворителе для получения раствора, с последующим добавлением антирастворителя для уменьшения растворимости соединения в растворе и образования кристаллов. Антирастворитель представляет собой растворитель, в котором соединение имеет низкую растворимость.

Подходящие растворители для получения кристаллов включают полярные и неполярные растворители. Примеры растворителей для кристаллизации включают, например, толуол, н-пентан, н-гексан, н-гептан, н-октан, н-декан, дизтиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, триэтиламин, дизопропиловый эфир, дибутиловый эфир, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, хлороформ, 1,1-дихлорэтан, этилацетат, 1,2-дихлорэтан, 1,2-дибромэтан, дихлорметан, бутилэтаноат, 1-бутанол, 2-метил-2-пропанол, 1-пропанол, 1-октанол, этанол, метилэтилкетон, ацетон, циклогексанон, 2-гексанон, циклопентанон, 2-гептанон, 4-метил-2-пентанон, ацетонитрил, бутанонитрил, этиленгликоль, метанол, диэтиламин, глицерин, вода, метилацетат, изопропилацетат, бутилацетат, трет-бутилацетат, гексахлорацетон, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, диэтиленгликоль, 1-, 2- или 3-пентанол, 2-метил-1-пропанол и 2-бутанол.

В одном из способов получения кристаллов соединение сусpendingируют и/или перемешивают в подходящем растворителе для получения взвеси, которая может быть нагрета для ускорения растворения.

Кристаллические затравки могут быть добавлены к любой смеси для кристаллизации для ускорения кристаллизации. Может использоваться применение затравки для управления ростом конкретного полиморфа или управления распределением размера частиц кристаллического продукта. Соответственно вычисление количества необходимых затравок зависит от размера доступной затравки и желательного размера средней частицы продукта, как описано, например, в "Programmed Cooling of Batch Crystallizers", J.W. Mullin and J. Nyvlt, Chemical Engineering Science, 1971, 26, 369-377. Вообще затравки небольшого размера необходимы для эффективного управления ростом кристаллов в партии. Затравка небольшого размера может быть получена просеиванием, помолом или тонким измельчением больших кристаллов или микрокристаллизацией раствора. Должна быть предпринята осторожность, чтобы размалывание или тонкое измельчение кристаллов не привели ни к какому изменению в кристалличности формы заданной кристаллической формы (т.е. изменения на аморфную форму или на другой полиморф).

Охлажденная кристаллизационная смесь может быть отфильтрована под вакуумом и выделенные твердые частицы могут быть промыты подходящим растворителем, таким как холодный перекристаллизационный растворитель, и высушены при продувке азотом для получения заданной кристаллической формы. Выделенные твердые частицы могут быть проанализированы подходящей спектроскопической или аналитической методикой, такой как твердофазный ядерный магнитный резонанс, дифференциальная сканирующая калориметрия, порошковая дифракция рентгеновских лучей или подобное, чтобы удостовериться в образовании предпочтительной кристаллической формы продукта. Получающуюся кристаллическую форму обычно производят в количестве более чем приблизительно 70 вес.% отдельного выхода, предпочтительно более чем 90 вес.% отдельного выхода в расчете на вес соединения, первоначально используемого в процедуре кристаллизации. Продукт может быть перемолот или пропущен через сито для измельчения продукта, в случае необходимости.

Кристаллические формы могут быть получены непосредственно из реакционной среды конечного процесса для получения соединения (I). Это может быть достигнуто, например, с использованием на заключительной стадии процесса растворителя или смеси растворителей, из которых может быть выкристаллизовано соединение (I). Альтернативно, кристаллические формы могут быть получены дистилляцией или способами добавления растворителя. Подходящие растворители с этой целью включают, например, вышеупомянутые неполярные растворители и полярные растворители, включая протонные полярные растворители, такие как спирты, и аprotонные полярные растворители, такие как кетоны.

#### Характеристика.

Кристаллические формы соединения (I) могут быть охарактеризованы множеством способов, включая, но не ограничиваясь, порошковую дифракцию рентгеновских лучей (PXRD), модельные порошковые рентгенограммы (Yin, S.; Scaringe, R.P.; DiMarco, J.; Galella, M. and Gougoutas, J.Z., American Pharmaceutical Review, 2003, 6, 2, 80), способами дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), измерениями твердофазной ЯМР <sup>13</sup>C (W.L. Earl and DX. VanderHart, J. Magn. Reson., 1982, 48, 35-54), рamanовской спектроскопией (Raman), инфракрасной спектроскопией, изотермами сорбции влажности (изотермами переменной температуры VTI) и методиками, включающими нагревание.

Формы могут быть охарактеризованы и идентифицированы с использованием рентгеноструктурного анализа, который основан на измерениях элементарной ячейки монокристалла конкретной формы при фиксированной аналитической температуре. Детальное описание элементарных ячеек раскрывается в Stout & Jensen, X-Ray Structure Determination: A Practical Guide, Macmillan Co., New York (1968), глава 3, которая включена в настоящем описании в качестве ссылки. Альтернативно, уникальное пространственное расположение атомов в кристаллической решетке может быть охарактеризовано согласно наблюдаемым фракционным атомным координатам. Другим средством характеристики кристаллической структуры является порошковый рентгеноструктурный анализ, в котором профиль дифракции сравнивают с модельным профилем, представляющим чистое вещество в виде порошка, оба измеряют при одной и той же аналитической температуре и измерения для тестируемой формы характеризуют в виде ряда значений 20.

Средний специалист в данной области оценит, что рентгенограммы могут быть получены с ошибкой измерения, которая зависит от используемых условий измерения. В частности, общеизвестно, что интенсивности на рентгенограмме могут колебаться в зависимости от используемых условий измерения. Должно быть понятно, что относительные интенсивности могут также изменяться в зависимости от экспериментальных условий и, соответственно, точный порядок интенсивностей не должен приниматься во внимание. Дополнительно, ошибка измерения угла дифракции для типичной рентгенограммы составляет обычно приблизительно 5% или менее, и такая степень ошибки измерения должна быть принята во внимание как имеющая отношение к вышеупомянутым углам дифракции. Следовательно, должно быть понятно, что кристаллические формы настоящего изобретения не ограничиваются кристаллическими формами, которые обеспечиваются рентгенограммами, по существу идентичными рентгенограммам, изображенным на приложенных фигурах, раскрытых в настоящем описании. Любые кристаллические формы, которые обеспечиваются рентгенограммами, по существу идентичными рентгенограммам, раскрытым на приложенных фигурах, находятся в пределах области охраны настоящего изобретения. Способность устанавливать существенные идентичности рентгенограмм находится в пределах области знаний среднего специалиста в данной области.

Аналогично, должно быть понятно, что любые кристаллические формы, которые обеспечиваются дифференциальной сканирующей калориметрией (DSC), термогравиметрическим анализом (TGA) и/или изотермами сорбции влажности, по существу идентичные кристаллическим формам, раскрытым на приложенных фигурах, находятся в рамках настоящего изобретения. Способность устанавливать существенные идентичности этих диаграмм находится в пределах области знаний среднего специалиста в данной области.

#### Применение.

Кристаллические формы соединения (I), одних или в комбинации с другими соединениями, могут использоваться для лечения СПИДа и/или ВИЧ-инфекции.

Кристаллические формы согласно изобретению могут быть составами с одним или большим числом наполнителей или других веществ для получения композиций, подходящих для лечения признаков заболеваний, указанных выше.

Кристаллические формы настоящего изобретения могут быть введены различными путями и могут быть растворены в различных растворителях до введения в организм.

В соответствии с настоящим изобретением далее обеспечиваются способ лечения и фармацевтическая композиция для лечения вирусных инфекций, таких как ВИЧ инфекции и СПИД. Лечение включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей фармацевтический носитель и терапевтически эффективное количество кристаллической формы настоящего изобретения.

Фармацевтическая композиция может находиться в форме суспензии или таблеток для орального введения; аэрозолей для назального введения, лекарства для стерильных инъекций, например, такие как водные или масляные суспензии для стерильных инъекций или свечи.

Когда введение осуществляют орально в виде суспензий, эти композиции получают согласно способам, известным в области составления фармацевтических композиций, и могут содержать микрокристаллическую целлюлозу для обеспечения набухания, альгиновую кислоту или альгинат натрия в качестве суспендирующего агента, метилцеллюлозу в качестве агента, увеличивающего вязкость, и подстланители/вкусовые агенты, известные в данной области. В качестве таблеток с быстрым высвобождением эти композиции могут содержать микрокристаллическую целлюлозу, фосфат дикальция, крахмал, стеарат магния и лактозу и/или другие наполнители, связующие, разбавители, дезинтегрирующие вещества, растворители и смазочные вещества, известные в данной области.

Растворы для введения или суспензии могут быть образованы согласно известным способам с использованием подходящих нетоксичных, разбавителей или растворителей, пригодных для парентерального введения, таких как маннит, 1,3-бутандиол, вода, раствор Рингера или изотонический раствор хлорида натрия, или подходящих растворяющих или увлажняющих и суспендирующих агентов, таких как стерильное, мягкое, нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды, и жирные кислоты, включая олеиновую кислоту.

Соединение (I) может присутствовать в виде новых кристаллических форм, таких как беспримесная форма, сольват и/или гидрат. Широкое разнообразие растворителей может использоваться при получении сольватов соединения (I). Предпочтительные растворители включают, например, полярные растворители, включая полярные протонные и полярные аprotонные растворители. В предпочтительной форме растворитель, используемый при получении, включает, например, ДМФ или ацетон, предпочтительно ацетон. Отношение соединения (I) к растворителю в сольватах может изменяться и зависит, например, от конкретного выбранного растворителя и способов получения сольватов. Предпочтительно сольваты представляют собой моносольваты, гемисольваты, нестехиометрические или дисольваты.

#### Сокращения.

Следующие сокращения, большинство которых являются обычными сокращениями, известными среднему специалисту в данной области, используются по всему описанию настоящего изобретения и примерам. Некоторые из используемых сокращений следующие:

h = час(ы);

rt = комнатная температура;

mol = моль(и);

mmol = миллимоль(и);

g = грамм(ы);

mg = миллиграмм(ы);

mL = миллилитр(ы);

TFA = трифтормукусная кислота;

DCE = 1,2-дихлорэтан;

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = дихлорметан;

TPAP = перрутенат тетрапропиламмония;

TГФ = тетрагидрофуран;

DEPBT = 3-(диэтоксифосфорилокси)-1,2,3-бензотриазин-4(3Н)-он;

DMAP = 4-диметиламинопиридин;

P-EDC = 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодииimid, нанесенный на полимерную подложку;

EDC = 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодииimid;

DNF = N,N'-диметилформамид;

Hunig's Base = основание Ханига = N,N-дизопропилэтиламин;

mCPBA = метахлорпербензойная кислота;

azaindole = 1Н-пирролопиридин;

4-azaindole = 1Н-пирроло[3,2-Ь]пиридин;

5-azaindole = 1Н-пирроло[3,2-с] пиридин;

6-azaindole = 1Н-пирроло[2,3-с]пиридин;

7-azaindole = 1Н-пирроло[2,3-Ь]пиридин;

PMB = 4-метоксибензил;

DDQ = 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон;

OTf = трифторметансульфонокси;

NMM = 4-метилморфолин;

PIP-COPh = 1-бензоилпиперазин;

NaHMDS = гексаметилдисилазид натрия;

EDAC = 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодииimid;

TMS = trimetilsiliil;

DCM = дихлорметан;

DCE = дихлорэтан;

MeOH = метанол;

TГФ = тетрагидрофуран;

EtOAc = этилацетат;

LDA = дизопропиламид лития;

TMP-Li = 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил лития;

DME = диметоксиэтан;

DIBALH = гидрид дизобутилалюминия;

HOBT = 1-гидроксибензотриазол;

CBZ = бензилоксикарбонил;

PCC = хлорхромат пиридина;

Me = метил;

Ph = фенил.

Из кристаллических продуктов соединения (I), описанных в настоящем изобретении, могут быть приготовлены фармацевтические композиции и/или они могут использоваться в терапевтических и/или профилактических способах. Эти способы включают, но не ограничиваясь, введение кристаллического соединения (I), одного или в комбинации с одним или несколькими другими фармацевтически активными агентами, включая агенты, которые могут быть пригодны для лечения расстройств, упомянутых в настоящем описании.

Способы предпочтительно включают введение пациенту фармацевтически эффективного количества новых кристаллов настоящего изобретения, предпочтительно в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями и/или наполнителями. Относительные пропорции активного компонента и носителя и/или наполнителя могут быть определены, например, растворимостью и химической природой продуктов, выбранного путем введения и стандартной фармацевтической практикой.

Кристаллические формы соединения (I) могут быть введены пациенту в таких оральных формах дозировки, как таблетки, капсулы (каждые из которых включают составы с замедленным высвобождением или рассчитанным по времени высвобождением), пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, оттенки, настойки, сиропы и эмульсии. Их можно также вводить внутривенно (болюс или инфузия), внутрибрюшинно, подкожно или внутримышечно, все используемые дозируемые формы получают традиционными способами, известными в фармацевтике. Их можно вводить по одному, но обычно вводят с фармацевтическим носителем, выбранным в зависимости от выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики.

Режим дозировки для кристаллических форм соединения (I), конечно, изменится в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики конкретного агента, способ и путь его введения; разновидности, возраст, пол, состояние здоровья, медицинские показания и вес пациента; характер и степень симптомов; вид сопутствующего лечения; частота лечения; путь введения, функции почек и функции печени пациента и желаемый эффект. Врач или ветеринар могут определить и предписать эффективное количество препарата, необходимого для профилактики, предотвращения или остановки прогрессирования тромбоэмбологического расстройства. Очевидно, что некоторые стандартные лекарственные формы можно вводить приблизительно в одно и то же время.

Дозировка кристаллической формы соединения (I), которая будет самой подходящей для профилактики или лечения, может изменяться в зависимости от формы введения, конкретной выбранной кристаллической формы соединения и физиологических особенностей конкретного пациента при лечении. Обычно маленькие дозировки могут использоваться первоначально и, в случае необходимости, увеличены маленькими приращениями, пока желательный эффект при этих обстоятельствах не будет достигнут.

Посредством общего руководства у взрослых подходящие дозы могут находиться в интервале от приблизительно 0,001 до приблизительно 1000 мг/кг массы тела и при всех комбинациях и подкомбинациях диапазона и определенных в них доз. Предпочтительные дозы могут быть от приблизительно 0,01 до приблизительно 100 мг/кг массы тела в день при ингаляции, предпочтительно от 0,1 до 70, более предпочтительно от 0,5 до 20 мг/кг массы тела в день при оральном приеме и от приблизительно 0,01 до приблизительно 50, предпочтительно от 0,01 до 10 мг/кг массы тела в день при внутривенном введении. В каждом конкретном случае дозы могут быть определены в соответствии с факторами, отличающими пациента, подвергающегося лечению, такими как возраст, вес, общее состояние здоровья и другие особенности, которые могут влиять на эффективность лекарственного продукта. Кристаллические формы соединения (I) можно вводить в одноразовой суточной дозе или полная суточная доза может быть введена в виде раздельных доз 2, 3 или 4 раза ежедневно.

Для орального введения в твердой форме, такой как таблетки или капсулы, кристаллические формы соединения (I) могут быть объединены с нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как лактоза, крахмал, сахароза, глюкоза, метилцеллулоза, стеарат магния, фосфат дикальция, сульфат кальция, маннит, сорбитол и т.п.

Предпочтительно в дополнение к активному компоненту дозированные твердые формы могут содержать множество дополнительных компонентов, упомянутых в настоящем описании в качестве "наполнителей". Эти наполнители включают, среди прочих других разбавители, связующие, смазочные вещества, вещества, способствующие скольжению, и дезинтегрирующие вещества. Могут также быть включены красящие агенты. "Разбавители", как используется в настоящем описании, являются агентами, которые придают композиции массу, чтобы придать таблетке размер, необходимый для сжатия. Примерами разбавителей являются лактоза и целлулоза. "Связующие", как используется в настоящем описании, являются агентами, используемыми, чтобы придать когезионные свойства включенному веществу для гарантии того, что таблетка останется неповрежденной после сжатия, а также для улучшения сыпучих свойств порошка. Примерами типичных связующих являются лактоза, крахмал и различный сахар. "Смазочные вещества", как используется в настоящем описании, имеют несколько функций, включая предотвращение прилипания таблеток к оборудованию для сжатия и повышение текучести гранулирования до сжатия или герметизации. Смазки - это в большинстве случаев гидрофобные материалы. Чрезмерное использование смазок является нежелательным, поскольку это может привести к композиции с пониженным распадом и/или отсроченному растворением лекарственному веществу. "Вещества, улуч-

шающие скольжение", как используется в настоящем описании, относятся к веществам, которые могут улучшить характеристики текучести вещества для гранулирования. Примеры продуктов, улучшающих скольжение, включают тальк и коллоидный диоксид кремния. "Дезинтегрирующие вещества", как используется в настоящем описании, являются веществами или смесью продуктов, добавленных к композиции, чтобы облегчить разрушение или распад твердой дозированной формы после введения. Материалы, которые могут служить дезинтегрирующими веществами, включают крахмалы, глины, целлюлозы, альгинаты, резину и поперечно-сшитые полимеры. Группа дезинтегрирующих продуктов, относящихся к так называемым "супердезинтегрирующим веществам", главным образом используется при низкой концентрации в твердой дозированной форме дозировки, обычно от 1 до 10 вес.% относительно общего веса отдельной дозы. Кроскармелоза, кросповидон и гликолят крахмал-натрия представляют примеры поперечно-сшитой целлюлозы, поперечно-сшитого полимера и поперечно-сшитого крахмала соответственно. Гликолят крахмал-натрия набухает 7-12-кратно менее чем через 30 с, эффективно дезинтегрируя гранулы, которые содержат его.

Дезинтегрирующее вещество предпочтительно, используемое в настоящем изобретении, выбрано из группы, включающей модифицированные крахмалы, кроскармелозу натрия, карбоксиметилцеллюлозу кальция и кросповидон. Более предпочтительное дезинтегрирующее вещество в настоящем изобретении - это модифицированный крахмал, такой как гликолят крахмал-натрия.

Предпочтительные носители включают капсулы или прессованные таблетки, которые содержат твердые фармацевтические дозированные формы, описанные в настоящем изобретении. Предпочтительная капсула или прессованные формы таблетки главным образом включают терапевтически эффективное количество кристаллических форм соединения (I) и одно или более дезинтегрирующих продуктов в количестве, большем чем приблизительно 10 вес.% относительно общего веса содержимого капсулы или общего веса таблетки.

Предпочтительные составы для капсул могут содержать кристаллические формы соединения (I) в количестве от приблизительно 5 до приблизительно 1000 мг на капсулу. Предпочтительные прессованные составы таблетки содержат кристаллические формы соединения (I) в количестве приблизительно от 5 до приблизительно 800 мг на таблетку. Более предпочтительные составы содержат приблизительно от 50 до приблизительно 200 мг на капсулу или прессованную таблетку. Предпочтительно капсула или прессованная фармацевтическая дозированная форма в виде таблетки включают терапевтически эффективное количество кристаллической формы соединения (I); поверхностно-активное вещество; дезинтегрирующее вещество; связующее; смазочное вещество и необязательно дополнительные фармацевтически приемлемые наполнители, такие как разбавители, вещества, улучшающие скольжение, и т.п.; где дезинтегрирующее вещество выбрано из модифицированных крахмалов; кроскармелозы натрия, карбоксиметилцеллюлозы кальция и кросповидона.

Для орального введения в жидкой форме кристаллические формы соединения (I) могут быть объединены с любым нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем для орального применения, таким как этанол, глицерин, вода и т.п. Жидкая композиция может содержать подсластитель, для получения более приемлемых композиций. Подсластитель может быть выбран из сахара, такого как сахароза, маннит, сорбит, ксилит, лактоза и т.д., или заменителя сахара, такого как цикламат, сахарин, аспартам и т.д. Если заместители сахара будут выбраны в качестве подсластителя, то количество, используемое в композициях по изобретению, будет существенно меньше, чем если будет использоваться сахар. Принимая это во внимание, количество подсластителя может находиться в интервале от приблизительно 0,1 до приблизительно 50 вес.%, и при все комбинации и подкомбинации диапазонов и определенных в нем количеств. Предпочтительные количества находятся в интервале от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 вес.%.

Более предпочтительные подсластители представляют собой сахара и особенно сахарозу. Размер частицы используемой порошковой сахарозы, как найдено, имеет существенное влияние на физический вид конечной композиции и ее окончательный вкус. Предпочтительный размер частиц компонента сахарозы, когда используется, находится в диапазоне от 200 до менее чем 325 меш (US Standard Screen) и имеет все комбинации и подкомбинации диапазонов и определенных в нем размеров частиц.

Стерильные растворы для инъекций могут быть приготовлены включением кристаллических форм соединения (I) в необходимых количествах, в соответствующем растворителе, с различными из других компонентов, перечисленных в настоящем описании, как требуется, с последующей фильтровальной стерилизацией. Вообще дисперсии могут быть приготовлены нанесением стерилизованного активного ингредиента на стерильный носитель, который содержит дисперсионную среду и любые другие необходимые компоненты. В случае стерильных порошков для получения стерильных растворов для инъекций предпочтительные способы получения могут включать вакуумную сушку и способ сухого вымораживания, что позволяет получить порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый компонент из предварительно стерильно-фильтрованного его раствора.

Как очевидно среднему специалисту в данной области, ознакомленному с раскрытием настоящего изобретения, соединение (I) при растворении теряет свою кристаллическую структуру и, как поэтому полагают, является раствором соединения (I). Все формы настоящего изобретения, однако, могут использоваться для получения жидких композиций, в которых соединение (I) может быть, например, растворено или суспендировано. Кроме того, кристаллические формы соединения (I) могут быть компонентами твердых композиций.

Жидкие композиции могут также содержать другие компоненты, обычно используемые в приготавливаемых фармацевтических композициях. Одним из примеров таких компонентов является лецитин. Его используют в композициях настоящего изобретения в качестве эмульгирующего агента в диапазоне от 0,05 до 1 вес.%, и при всех комбинациях и подкомбинациях диапазона и определенных в нем количеств. Более предпочтительно эмульгирующие агенты можно использовать в количестве от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,5 вес.%. Другие примеры компонентов, которые могут использоваться, представляют собой антибактериальные консерванты, такие как бензойная кислота или парабены; суспендирующие агенты, такие как коллоидный диоксид кремния; антиокислители; топические анастезирующие средства для орального применения; вкусовые добавки и красители.

Выбор таких дополнительных компонентов и их уровень использования в композициях по изобретению находятся в пределах уровня знаний среднего специалиста в данной области и будет еще лучше понятен из приведенных примеров, раскрытых далее.

Кристаллические формы соединения (I) могут также быть связанными с растворимыми полимерами в качестве целевых носителей лекарственных средств. Такие полимеры могут включать поливинилпироролидинпирановый сополимер, полигидроксипропилметакриламид-фенол, полигидроксистил-аспартам-амидфенол или полиэтиленоксид-полилизин, замещенный пальмитолильными остатками. Желатиновые капсулы кристаллических форм соединения (I) могут содержать кристаллическое соединение (I) и жидкие или твердые композиции, описанные в настоящем изобретении. Желатиновые капсулы могут также содержать порошковые носители, такие как лактоза, крахмал, производные целлюлозы, стеарат магния, стеариновая кислота и т.п.

Подобные разбавители могут использоваться для получения прессованных таблеток. И таблетки, и капсулы могут быть изготовлены как продукты с замедленным высвобождением, чтобы предусмотреть непрерывное высвобождение медикамента в течение периода времени. Таблетки могут быть покрытыми глазурью или пленкой для маскировки любого неприятного вкуса и защиты таблетки от атмосферы или энтеральной поверхности, для селективного расщепления в желудочно-кишечном тракте.

В основном вода, пригодное масло, солевой раствор, водная декстроза (глюкоза) и соответствующие растворы сахара и гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоли, являются подходящими носителями для растворов для парентерального применения. Растворы для парентеральных растворов готовят растворением кристаллического Эфавиренца на носителе и, в случае необходимости, добавлением буферного вещества. Антиокислительные агенты, такие как бисульфит натрия, сульфит натрия или аскорбиновая кислота или одна, или комбинированная, являются пригодными стабилизирующими агентами. Лимонная кислота и ее соли и EDTA натрия также могут использоваться. Растворы для парентерального применения могут также содержать консерванты, такие как хлорид бензалкония, метил- или пропилпарабен и хлорбутанол.

Подходящие фармацевтические носители описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, фирмы Mack Publishing Co.

Предпочтительная кристаллическая форма соединения (I) может служить компонентом (a) этого изобретения и может независимо быть в любой дозированной форме, такой как описана выше, и может также вводиться в различных комбинациях, как описано выше. Следующий раскрытый компонент (b) должен быть понятен для представления одного или нескольких агентов, описанных в настоящем изобретении, подходящих для комбинационной терапии.

Фармацевтические наборы, которые могут быть пригодны для лечения различных расстройств и которые включают терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции, содержащей новую форму соединения (I) в одном или более стерильных контейнерах, находятся также в пределах области охраны настоящего изобретения. Наборы могут дополнительно включать обычные фармацевтические компоненты набора, которые будут очевидны среднему специалисту в данной области, ознакомленному с раскрытием настоящего изобретения. Стерилизация контейнера может быть выполнена с использованием обычной методики стерилизации, известной среднему специалисту в данной области.

Форма 02-SA-1 соединения (I).

Форма 02-SA-1 соединения (I) представляет собой гемиэтанолят октагидрат динатриевой соли с эмпирической формулой  $C_{25}H_{24}N_7O_8P_1Na_2 \cdot 8H_2O \cdot 0,5C_2H_5OH$ .

Монокристалл формы 02-SA-1 охарактеризован в табл. 1.

Каждый из атомов (кроме H) в форме 02-SA-1 помечен согласно фиг. 2. Фракционные атомные координаты перечислены в табл. 2.

Форма 03-Е.5-1 соединения (I).

Форма 03-Е.5-1 соединения (I) представляет собой гемиэтанолят моно-трист соли с эмпирической формулой  $C_{25}H_{26}N_7O_8P_1 \cdot C_4H_{11}N_1O_3 \cdot 0,5C_2H_5OH$ .

Монокристалл формы ОЗ-Е.5-1 охарактеризован в табл. 3.

Каждый из атомов (кроме Н) в форме 03-Е.5-1 помечен согласно фиг. 5. Фракционные атомные координаты перечислены в табл. 4.

Таблица 1

Характеристика монокристалла формы 02-SA-1

Температура 173(2) К

Длина волны 1,54178 Å

Кристаллическая система, Триклиническая, Р-1

пространственная группа

Размеры элементарной ячейки  $a = 6,4392(12)\text{Å}$

$\alpha = 99,082(11)^{\circ}$

$b = 13,349(2)\text{Å}$

$\beta = 95,975(12)^{\circ}$

$c = 21,041(4)\text{Å}$

$\gamma = 90,207(12)^{\circ}$

Объем  $1775,9(6)\text{Å}^3$

$Z$ , расчетная плотность 2, 1,486 мг/м<sup>3</sup>

Коэффициент поглощения 1,661  $\text{мм}^{-1}$

F(OOO) 834

Размер кристалла 0,62 X 0,03 x 0,01 мм

θ диапазон для сбора данных от 2,14 до 65,49°

Ограничивающие индексы -7<=h<=7, -14<=k<=15,  
-22 <=l<=24

Собранные отражения/моно 9051/5226 [R(int)=0,0983]

Полнота до θ = 65,49 85,1 %

Поправка поглощения SADABS

Максимальная и мин. передача 1,000 и 0,749

Метод уточнения наименьших квадратов с полной  
матрицей на F<sup>2</sup>

Данные/ограничения/параметры 5226/0/481

Критерий согласия на F2 1,144

Конечные R индексы [ $I > 2\sigma(I)$ ] RI = 0,1086, wR2 = 0,2554

Индексы R (все данные) RI = 0,1373, wR2 = 0,2674

Коэффициент экстинкции 0,0007(3)

Наибольший отличительный пик и дыра 0,604 и -0,524 e.Å<sup>-3</sup>

Таблица 2

Атомные координаты ( $\times 10^4$ ) и эквивалентные изотропические параметры сдвига ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) для формы 02-SA-1.  $U(\text{eq})$  определен как одна треть проекции ортогонализованного  $U_{ij}$  тензора

	$x$	$y$	$z$	$U(\text{eq})$
P(1)	-4237(3)	7620(2)	623(1)	16(1)
O(1)	-4989(9)	8163(4)	1326(3)	25(1)
O(2)	-5171(8)	6554(4)	520(3)	22(1)
O(3)	-5197(8)	8294(4)	166(3)	22(1)
O(4)	-1871(8)	7657(4)	690(3)	25(1)
O(5)	2971(9)	6724(5)	3257(3)	37(2)
O(6)	-443(9)	4328(5)	1972(3)	34(2)
O(7)	-623(10)	5024(5)	3498(3)	34(2)
O(8)	8772(10)	2512(5)	2958(3)	40(2)
N(1)	-3283(10)	7198(5)	2088(3)	22(2)
N(2)	83(11)	9077(6)	3215(4)	33(2)
N(3)	-2903(11)	9486(5)	2603(4)	25(2)
N(4)	-4611(12)	9754(5)	2928(4)	31(2)
N(5)	-4533(12)	10601(5)	2080(4)	31(2)
N(6)	2561(12)	4517(6)	3211(4)	34(2)
N(7)	5741(12)	3115(6)	3293(4)	32(2)
C(1)	-2782(13)	6193(6)	1988(4)	25(2)
C(2)	-1727(12)	7723(6)	2524(4)	21(2)
C(3)	-1474(13)	8732(6)	2781(4)	25(2)
C(4)	1524(14)	8414(7)	3380(5)	33(2)
C(5)	1479(14)	7403(7)	3130(5)	29(2)
C(6)	-279(12)	7022(6)	2704(4)	24(2)
C(7)	-951(13)	6043(6)	2361(4)	24(2)
C(8)	-5253(12)	7582(6)	1812(4)	22(2)
C(9)	-2903(13)	10008(6)	2114(4)	25(2)
C(10)	-5520(14)	10418(7)	2588(4)	27(2)
C(11)	-7555(15)	10885(7)	2743(5)	39(3)
C(12)	4739(15)	7096(8)	3710(6)	44(3)
C(13)	-149(13)	5019(7)	2410(5)	27(2)
C(14)	656(14)	4851(7)	3085(5)	29(2)
C(15)	3338(15)	4299(7)	3846(5)	36(2)
C(16)	4190(14)	3229(8)	3772(5)	36(2)
C(17)	4981(14)	3376(7)	2664(5)	32(2)
C(18)	4121(14)	4434(7)	2745(5)	31(2)
C(19)	7652(14)	2726(7)	3400(5)	33(2)
C(20)	8481(14)	2595(7)	4058(5)	32(2)
C(21)	8767(16)	3406(8)	4583(5)	39(2)
C(22)	9755(17)	3241(10)	5166(6)	54(3)
C(23)	10388(18)	2291(11)	5258(6)	59(4)
C(24)	10121(18)	1497(10)	4760(6)	54(3)
C(25)	9200(16)	1651(8)	4168(6)	42(3)
Na(1)	-27(5)	4278(2)	751(2)	32(1)
Na(2)	584(5)	824(2)	799(2)	27(1)
O(1W)	-582(9)	2420(4)	342(3)	30(2)
O(2W)	702(10)	5950(5)	649(4)	41(2)
O(3W)	3223(10)	3816(5)	1156(3)	33(2)
O(4W)	-3536(9)	4645(4)	623(3)	27(1)
O(5W)	-2364(9)	19(4)	135(3)	26(1)
O(6W)	929(9)	-739(4)	1222(3)	30(2)
O(7W)	3859(9)	1718(4)	1081(3)	29(1)
O(8W)	-868(11)	1918(5)	1629(4)	40(2)
O(101)	-3944	9520	4308	48
C(101)	-4921	10189	4691	79
C(102)	-5079	9811	5309	79

Таблица 3

Характеристика монокристалла формы 03-E.5-1  
Температура 293(2) К

Длина волны 1,54178 Å

Кристаллическая система, Моноклинная, C2/c

пространственная группа

Размеры элементарной ячейки  $a = 35,594(2)$  Å

$\alpha = 90^\circ$

$b = 6,2790(4)$  Å

$\beta = 97,080(3)^\circ$

$c = 30,6961(19)$  Å

$\gamma = 90^\circ$

Объем  $6808,1(7)$  Å<sup>3</sup>

$Z$ , расчетная плотность 8, 1,420 мг/м<sup>3</sup>

Коэффициент поглощения 1,349 mm<sup>-1</sup>

F(OOO) 3064

Размер кристалла 0,62 X 0,02 x 0,01 мм

θ диапазон для сбора данных от 2,50 до 60,58°

Ограничивающие индексы -39≤h≤37, -6≤k≤6,  
-34≤l≤32

Собранные отражения/моно 16059/4932 [R(int)=0,0844]

Полнота до θ = 60,458 96,0 %

Поправка поглощения SADABS

Максимальная и мин. передача 1,000 и 0,796

Метод уточнения наименьших квадратов с полной  
матрицей на F<sup>2</sup>

Данные/ограничения/параметры 4932/0/472

Критерий согласия на F2 0,955

Конечные R индексы [ $I > 2\sigma(I)$ ] R1 = 0,0619, wR2 = 0,1236

Индексы R (все данные) R1 = 0,1245, wR2 = 0,1426

Наибольший отличительный пик и дыра 0,299 и -0,245 e.Å<sup>-3</sup>

Таблица 4

Атомные координаты ( $\times 10^4$ ) и эквивалентные изотропические параметры сдвига ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) для формы 03-E.5-1. U (eq) определен как одна треть проекции ортогонализованного  $U_{ij}$  тензора

	x	y	z	U (экв.)
P(1)	2596(1)	6394(2)	2987(1)	40(1)
O(1)	2976(1)	7325(4)	2829(1)	44(1)
O(2)	2545(1)	7326(4)	3424(1)	49(1)
O(3)	2295(1)	6805(4)	2618(1)	49(1)
O(4)	2670(1)	3962(4)	3055(1)	49(1)
O(5)	4192(1)	1209(5)	4004(1)	54(1)
O(6)	3534(1)	5503(5)	4738(1)	65(1)
O(7)	4409(1)	5226(5)	4729(1)	61(1)
O(8)	3768(1)	-3613(6)	5844(1)	96(1)
N(1)	3483(1)	6854(5)	3404(1)	38(1)
N(2)	3986(1)	2708(6)	2844(1)	52(1)
N(3)	3667(1)	5526(6)	2482(1)	43(1)
N(4)	3842(1)	7331(7)	2362(1)	59(1)
N(5)	3364(1)	6428(7)	1848(1)	56(1)
N(6)	4143(1)	2180(6)	4952(1)	45(1)
N(7)	4070(1)	-758(6)	5621(1)	46(1)
C(1)	3483(1)	6826(6)	3842(1)	38(1)
C(2)	3703(1)	5168(7)	3281(1)	36(1)
C(3)	3787(1)	4441(8)	2880(1)	41(1)
C(4)	4121(1)	1637(7)	3212(2)	51(1)
C(5)	4061(1)	2252(7)	3627(2)	41(1)
C(6)	3847(1)	4108(7)	3670(1)	36(1)
C(7)	3705(1)	5188(7)	4030(1)	37(1)
C(8)	3262(1)	8359(7)	3107(1)	46(1)
C(9)	3383(1)	5037(8)	2172(2)	52(1)
C(10)	3645(1)	7796(8)	1981(2)	58(1)
C(11)	3740(2)	9697(9)	1724(2)	115(2)
C(12)	4433(1)	-573(7)	3969(2)	63(2)
C(13)	3761(1)	4840(7)	4507(2)	43(1)
C(14)	4140(1)	4025(8)	4732(1)	45(1)
C(15)	4480(1)	1450(7)	5226(1)	49(1)
C(16)	4374(1)	812(7)	5670(1)	49(1)
C(17)	3733(1)	-2(7)	5348(2)	59(1)
C(18)	3834(1)	626(7)	4904(2)	55(1)
C(19)	4062(2)	-2603(9)	5839(2)	53(1)
C(20)	4418(1)	-3458(7)	6084(2)	44(1)
C(21)	4741(1)	-3755(7)	5886(2)	51(1)
C(22)	5054(2)	-4692(8)	6112(2)	65(2)
C(23)	5052(2)	-5317(8)	6535(2)	76(2)
C(24)	4730(2)	-5082(8)	6736(2)	83(2)
C(25)	4410(2)	-4182(8)	6508(2)	66(2)
N(101)	2345(1)	1293(6)	3682(1)	44(1)
C(100)	2381(1)	1642(7)	4167(1)	40(1)
C(101)	2762(1)	720(7)	4368(2)	55(1)
O(101)	3063(1)	1335(6)	4132(1)	65(1)
C(102)	2353(1)	4024(7)	4246(1)	57(1)
O(102)	2678(1)	5114(5)	4152(1)	67(1)
C(103)	2058(2)	516(8)	4341(2)	73(2)
O(10A)	1756(3)	1422(14)	4227(3)	75(3)
O(10B)	2000(3)	-1430(20)	4230(4)	92(4)
O(10C)	2038(3)	504(16)	4742(4)	59(3)
O(201)	4628(2)	8300(11)	2632(2)	79(2)
C(201)	4808(10)	10130(30)	2382(19)	125(11)
C(202)	5201(10)	10250(30)	2474(18)	125(11)

Настоящее изобретение далее описано в следующих примерах. Все примеры являются фактическими примерами и не должны быть рассмотрены как ограничение объема охраны формулы изобретения настоящего изобретения.

### Примеры

#### Пример 1.1. Форма 02-SA-1 соединения (I).

1. 100 мг соединения (I) свободной кислоты (0,171 ммоль) смешивают с ~0,4 мл 1N NaOH (0,4 ммоль), конечное значение pH было 6,5.
2. Изопропиловый спирт (3,5 мл) добавляют в чистый водный раствор при 30-35°C и медленно охлаждают при комнатной температуре в течение ~1 ч.
3. Твердые частицы медленно выкристаллизовывают из раствора.
4. Полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и твердые частицы собирают фильтрацией.
5. Отфильтрованную суспензию ополаскивают IPS (2×2,5 мл).
6. Образовавшиеся твердые частицы сушат при 55°C под вакуумом до получения 72 мг белого твердого вещества.
7. Под микроскопом наблюдают полукристаллическое твердое вещество.
8. Твердое вещество растворяют в 1,5 мл EtOH при 50-55°C и медленно охлаждают при комнатной температуре в течение ~1 ч.

9. Прозрачный раствор выдерживают при комнатной температуре в течение 7 дней, и волосо-подобные кристаллы обнаруживаются под микроскопом.

Пример 1.2. Форма 03-E.5-1 соединения (I).

50 мг моно-тристрифторуксной кислоты добавляют в 0,2 мл воды при комнатной температуре, затем добавляют 1,0 мл EtOH и получают прозрачный раствор. Два открытых капилляра помещают в сосуд для стимулирования образования зародышей кристаллизации и кристаллизации и сосуд покрывают алюминиевой фольгой. Две недели спустя образуются тонкие пластиначатые кристаллы в капиллярах.

Получение соединения (I) - моно-тристрифторуксной кислоты.

1. К 0,35 г ди-тристрифторуксной кислоты добавляют 50 мг (1 экв.) трифтормонокислоты до установления pH 3,3, реакционную смесь затравливают и нагревают до 37°C и медленно нагревают до 40°C в течение 2 ч. Ацетон (60 мл) добавляют к раствору и раствор медленно охлаждают до комнатной температуры в течение ~2 ч и медленно обнаруживается белое твердое вещество.

2. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч белую суспензию собирают фильтрацией в атмосфере N<sub>2</sub> и ополаскивают ацетоном (2×10 мл).

Твердое вещество сушат под вакуумом с получением 0,241 г продукта (80%-ная регенерация, 49% от сырой кислоты), ВЭЖХ показал >99% AP и ЯМР показал 529:тристрифторуксная кислота 1:10~1,01.

Пример 2. Измерения рентгенограмм монокристалла (PXRD).

Метод рентгеноструктурного анализа монокристалла используют для характеристики некоторых из образцов, полученных в примерах 1.1, 1.2, с использованием, по крайней мере, процедуры, описанной ниже. Также построена модельная PXRD.

Результаты показаны на фиг. 1, 3. Табл. 5 включает выбранные пики PXRD, которые характеризуют форму 02-SA-1, форму 03-E.5-1 соединения (I).

Таблица 5

Положения (градусы в 2θ) выбранных пиков PXRD

Форма 02-SA-1	Форма 03-E.5-1
4.3	5.0
6.7	5.8
7.4	7.2
8.5	8.1
10.0	10.0
11.8	11.0
12.9	11.6
13.5	12.0
14.1	13.2
14.8	16.1
15.5	17.0
16.0	17.5
16.5	19.0
17.1	20.4
18.5	21.1

Данные монокристалла (WFD).

Используют дифрактометр Bruker SMART 2K CCD с графито-монохроматическим излучением CuKα ( $\lambda=7,54056 \text{ \AA}$ ) для сбора данных дифракции при комнатной температуре. Полный набор данных был собран с использованием режима сканирования  $\omega$  в диапазоне  $2\theta$  с расстоянием кристалл-датчик 4,98 см. Эмпирическая поправка на поглощение использует режим SADABS, связанный с дифрактометром (Bruker AXS. 1998, SMART and SAINTPLUS. Area Detector Control and Integration Software, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA). Конечные параметры элементарной ячейки были определены с использованием всего набора данных.

Все структуры разрешают прямыми методами и улучшены с использованием метода наименьших квадратов с полной матрицей, с использованием пакета программ SHELXTL (Sheldrick, G.M. 1997, SHELXTL. Structure Determination Programs. Version 5.10, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA). Функция, минимизированная при уточнении, была  $\Sigma_w(|F_0| - |F_c|)^2$ . R определен как  $\Sigma ||F_0| - |F_c|| / \Sigma |F_0|$ , в то время как  $Rw = [\Sigma_w(|F_0| - |F_c|)^2 / \Sigma_w |F_0|^2]^{1/2}$ , где w - соответствующая весовая функция, основанная на погрешностях в наблюдаемых интенсивностях. Различные операторы Фурье были исследованы на всех стадиях улучшения. Все неводородные атомы были улучшены с анизотропными тепловыми параметрами смещения. Водородные атомы, связанные водородными связями, были расположены на конечных различных операторах Фурье, в то время как положения других водородных атомов были вычислены на основе идеализированной геометрии со стандартными длинами связи и углами. Им были присвоены изотропичные температурные коэффициенты и включены в вычисления структуры с постоянными

параметрами.

Модельные рентгенограммы PXRD.

Все модельные рентгенограммы PXRD были вычислены из уточненных атомных координат кристаллических структур при комнатной температуре, при использовании программного обеспечения JPOW (Materials Data Inc. 2001. JPOWD. Powder Diffraction Simulation and Structure Display. Materials Data Inc, Livermore, California, USA).

Пример 3. Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC).

DSC использовалась при характеристике некоторых из образцов, полученных в примерах 1.1, 1.2, с использованием, по крайней мере, процедуры, описанной ниже. Также были построены модельные PXRD. Результаты показаны на фиг. 4.

DSC (открытая ванна).

Эксперименты по дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) были выполнены на оборудовании TA Instruments™ модель Q1000 или 2920. Образец (приблизительно 2-6 мг) был взвешен в открытой алюминиевой ванне или закрытой ванне с микроотверстием, зарегистрирован точно до 0,01 мг и направлен на DSC. Инструмент был продут азотом при 50 мл/мин. Данные были собраны в интервале между комнатной температурой и 300°C при норме нагрева 10°C/мин. График был построен с эндотермическими пиками, указывающими вниз.

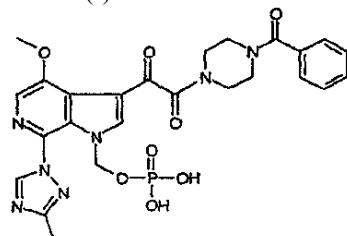
Пример 4. Термогравиметрический анализ (TGA).

TGA использовался для характеристики некоторых из образцов, полученных в примерах 1.1, 1.2, с использованием, по крайней мере, процедуры, описанной ниже. Также была построена модельная PXRD. Результаты показаны на фиг. 7. TGA (открытая ванна).

Эксперименты по термогравиметрическому анализу (TGA) были выполнены на оборудовании TA Instruments™ модель Q500 или 2950. Образец (приблизительно 10-30 мг) был помещен в платиновую ванну, предварительно взвешенную. Вес образца был измерен точно и зарегистрирован до 0,001 мг в соответствии с инструментом. Печь была продута азотом при 100 мл/мин. Данные были собраны в интервале между комнатной температурой и 300°C при режиме нагрева 10°C/мин.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Кристаллическая форма соединения (I)



в форме гемиэтанолия октагидрат динатриевой соли с эмпирической формулой  $C_{25}H_{24}N_7O_8P_1Na_2 \cdot 8H_2O \cdot 0,5C_2H_5OH$ , характеризующаяся порошковой рентгенограммой, включающей четыре или более значений  $2\theta$  ( $\text{CuK}\alpha \lambda=1,5418 \text{ \AA}$ ), выбранных из группы, состоящей из  $4,3 \pm 0,2$ ,  $6,7 \pm 0,2$ ,  $7,4 \pm 0,2$ ,  $8,5 \pm 0,2$ ,  $10,0 \pm 0,2$ ,  $11,8 \pm 0,2$ ,  $12,9 \pm 0,2$ ,  $13,5 \pm 0,2$ ,  $14,1 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$ ,  $15,5 \pm 0,2$ ,  $16,0 \pm 0,2$ ,  $16,5 \pm 0,2$ ,  $17,1 \pm 0,2$ ,  $18,5 \pm 0,2$ , при температуре от приблизительно 163 до приблизительно 183 К.

2. Кристаллическая форма по п.1, характеризующаяся следующими параметрами элементарной ячейки:

размеры ячейки:

$$a=6,4392(12) \text{ \AA},$$

$$\alpha=99,082(11)^\circ,$$

$$b=13,349(2) \text{ \AA},$$

$$\beta=95,975(12)^\circ,$$

$$c=21,041(4) \text{ \AA},$$

$$\gamma=90,207(12)^\circ;$$

пространственная группа: триклинная, P-1;

молекулы/элементарная ячейка 2,

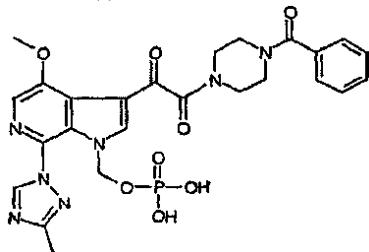
при температуре приблизительно от 163 до приблизительно 183 К.

3. Кристаллическая форма по п.1, характеризующаяся атомными координатами, такими, как указано в табл. 2.

4. Кристаллическая форма по п.1, дополнительно характеризующаяся порошковой рентгенограммой, включающей пять или более значений  $2\theta$  ( $\text{CuK}\alpha \lambda=1,5418 \text{ \AA}$ ), выбранных из группы, состоящей из  $4,3 \pm 0,2$ ,  $6,7 \pm 0,2$ ,  $7,4 \pm 0,2$ ,  $8,5 \pm 0,2$ ,  $10,0 \pm 0,2$ ,  $11,8 \pm 0,2$ ,  $12,9 \pm 0,2$ ,  $13,5 \pm 0,2$ ,  $14,1 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$ ,  $15,5 \pm 0,2$ ,  $16,0 \pm 0,2$ ,  $16,5 \pm 0,2$ ,  $17,1 \pm 0,2$ ,  $18,5 \pm 0,2$ , при температуре от приблизительно 163 до приблизительно 183 К.

5. Кристаллическая форма по п.1, характеризующаяся порошковой рентгенограммой при температуре от приблизительно 20 до приблизительно 25°C, показанной на фиг. 1.

6. Кристаллическая форма соединения (I)



в форме гемиэтанолята моно-трис соли с эмпирической формулой  $C_{25}H_{26}N_7O_8P_1C_4H_{11}N_1O_3 \cdot 0,5C_2H_5OH$ , характеризующаяся порошковой рентгенограммой, включающей четыре или более значений 2θ (CuKα  $\lambda=1,5418 \text{ \AA}$ ), выбранных из группы, состоящей из  $5,0 \pm 0,2$ ,  $5,8 \pm 0,2$ ,  $7,2 \pm 0,2$ ,  $8,1 \pm 0,2$ ,  $10,0 \pm 0,2$ ,  $11,0 \pm 0,2$ ,  $11,6 \pm 0,2$ ,  $12,0 \pm 0,2$ ,  $13,2 \pm 0,2$ ,  $16,1 \pm 0,2$ ,  $17,0 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$ ,  $19,0 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,1 \pm 0,2$ , при температуре приблизительно от 20 до приблизительно 25°C.

7. Кристаллическая форма по п.6, характеризующаяся следующими параметрами элементарной ячейки:

размеры ячейки:

$$a=35,594(2) \text{ \AA},$$

$$\alpha=90^\circ,$$

$$b=6,2790(4) \text{ \AA},$$

$$\beta=97,080(3)^\circ,$$

$$c=30,6961(19) \text{ \AA},$$

$$\gamma=90^\circ;$$

пространственная группа: моноклинная C2/c;

молекулы/элементарная ячейка 8,

при температуре от приблизительно 20 до приблизительно 25°C.

8. Кристаллическая форма по п.6, характеризующаяся атомными координатами, такими, как указано в табл. 4.

9. Кристаллическая форма по п.6, дополнительно характеризующаяся порошковой рентгенограммой, включающей пять или более значений 2θ (CuKα  $\lambda=1,5418 \text{ \AA}$ ), выбранных из группы, состоящей из  $5,0 \pm 0,2$ ,  $5,8 \pm 0,2$ ,  $7,2 \pm 0,2$ ,  $8,1 \pm 0,2$ ,  $10,0 \pm 0,2$ ,  $11,0 \pm 0,2$ ,  $11,6 \pm 0,2$ ,  $12,0 \pm 0,2$ ,  $13,2 \pm 0,2$ ,  $16,1 \pm 0,2$ ,  $17,0 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$ ,  $19,0 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,1 \pm 0,2$ , при температуре приблизительно от 20 до приблизительно 25°C.

10. Кристаллическая форма по п.6, характеризующаяся порошковой рентгенограммой при температуре приблизительно от 20 до приблизительно 25°C, показанной на фиг. 3.

11. Кристаллическая форма по п.6, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, показанной на фиг. 4.

12. Кристаллическая форма по п.6, характеризующаяся диаграммой термогравиметрического анализа, показанной на фиг.4.

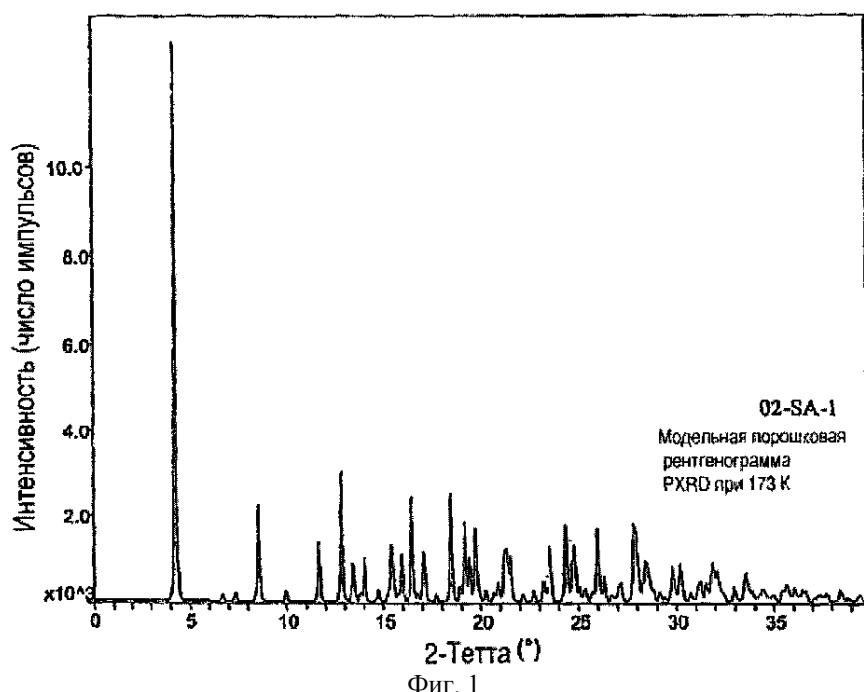
13. Способ лечения СПИДа или ВИЧ у млекопитающего, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества кристаллической формы по п.1.

14. Способ по п.13, где млекопитающее - это человек.

15. Композиция для лечения СПИДа или ВИЧ у млекопитающего, включающая по крайней мере 5 вес.% кристаллической формы по п.1 в расчете на вес композиции и фармацевтически приемлемый носитель.

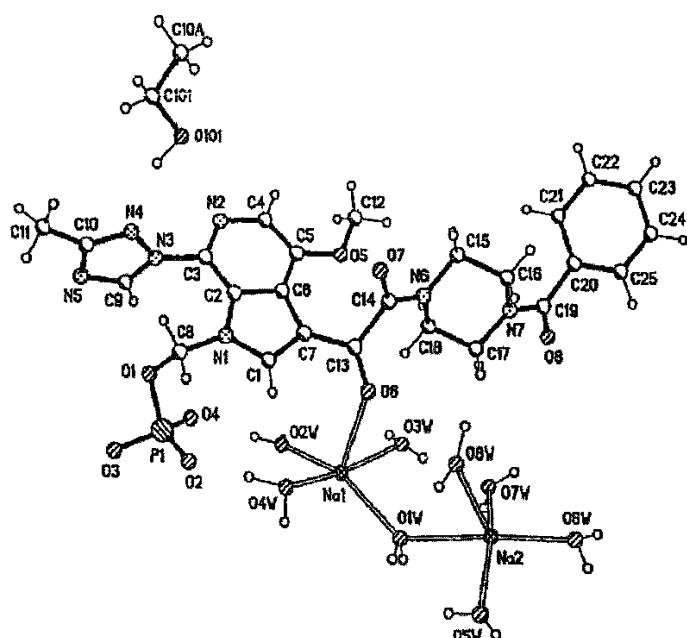
16. Кристаллическая форма по п.1, где соединение (I), по существу, в чистом виде.

Порошковая рентгенограмма PXRD формы 02-SA-1  
(гемиэтанолят октагидрат динатриевой соли)



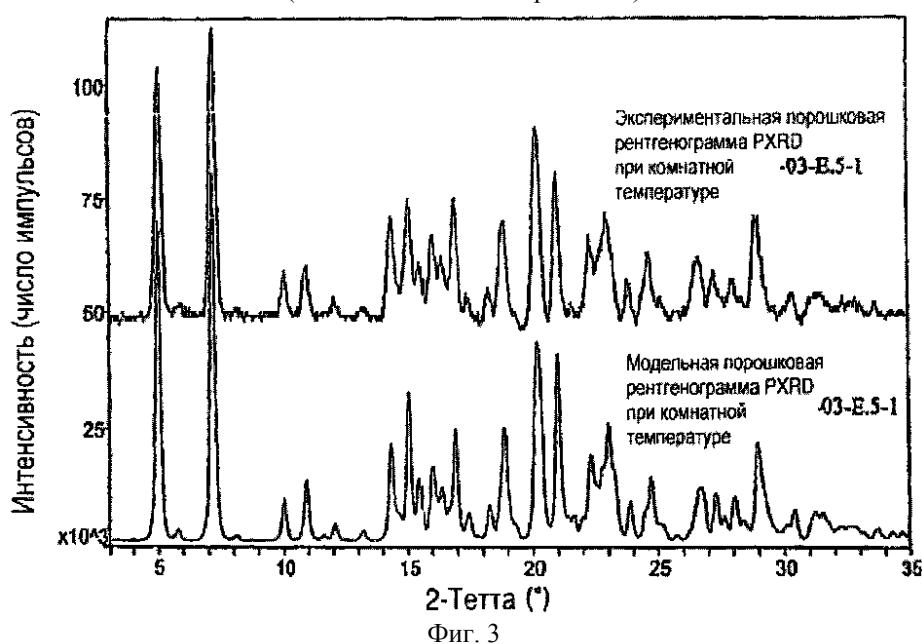
Фиг. 1

Атомные метки, форма 02-SA-1

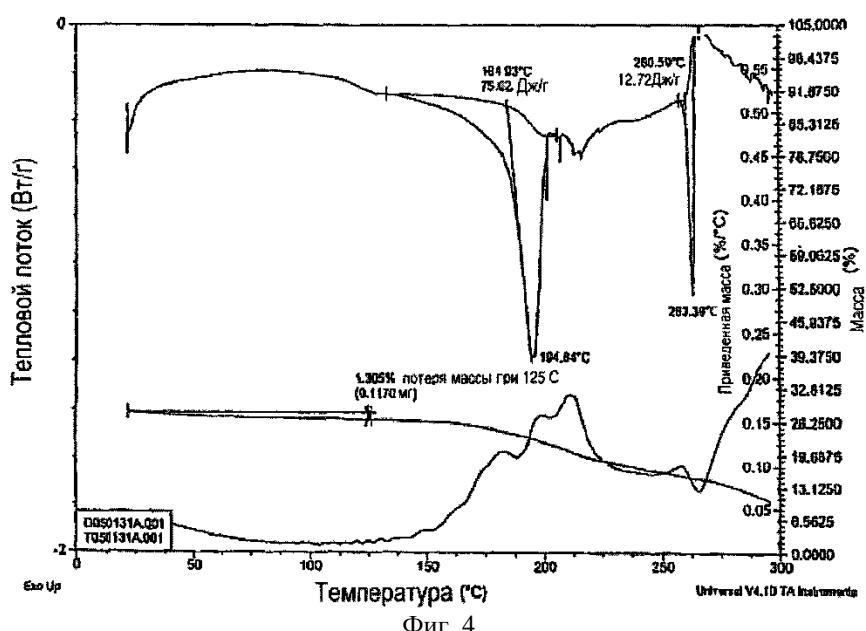


Фиг. 2

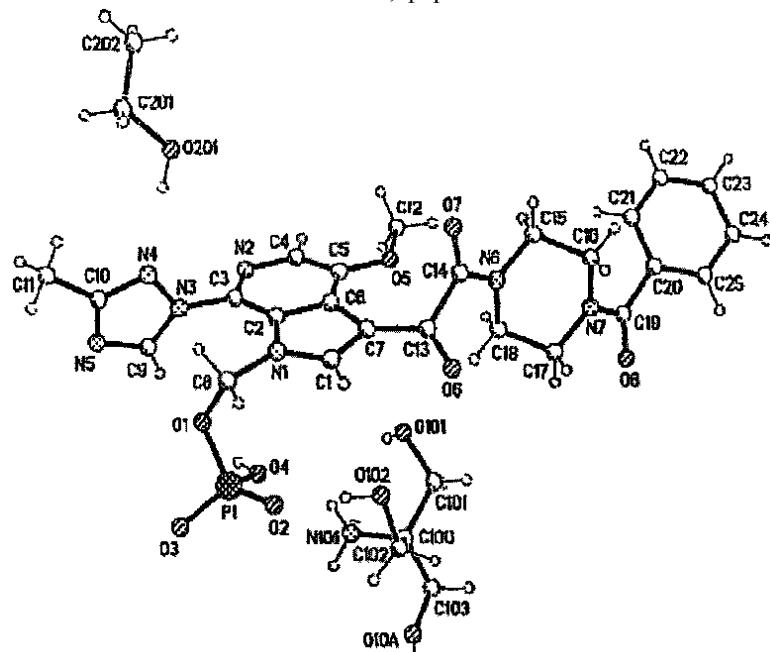
Порошковая рентгенограмма PXRD формы 03-E.5-1  
(гемиэтанолят моно-трис соли)



Дифференциальная сканирующая калориметрия/термогравиметрический анализ (DSC/TGA) формы 03-E.5-1 (гемиэтанолят моно-трис соли)



## Атомные метки, форма 03-Е.5-1



Фиг. 5