

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-501857

(P2005-501857A)

(43) 公表日 平成17年1月20日(2005.1.20)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 471/04
A61K 31/4375
A61P 31/18
A61P 43/00

F I

C O 7 D 471/04 1 1 3
 A 6 1 K 31/4375
 A 6 1 P 31/18
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

テーマコード (参考)

4 C O 6 5
 4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 72 頁)

(21) 出願番号 特願2003-521237 (P2003-521237)
 (86) (22) 出願日 平成14年8月13日 (2002.8.13)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年2月16日 (2004.2.16)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/025675
 (87) 国際公開番号 W02003/016315
 (87) 国際公開日 平成15年2月27日 (2003.2.27)
 (31) 優先権主張番号 60/313, 373
 (32) 優先日 平成13年8月17日 (2001.8.17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

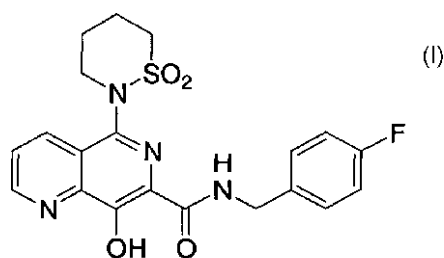
(71) 出願人 390023526
 メルク エンド カムパニー インコーポ
 レーテッド
 MERCK & COMPANY INC
 O P O R A T E D
 アメリカ合衆国、ニュージャージー、ロー
 ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ
 ュー 126
 (74) 代理人 100062007
 弁理士 川口 義雄
 (74) 代理人 100113332
 弁理士 一入 章夫
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 H I V インテグラーゼ阻害剤のナトリウム塩

(57) 【要約】

化合物Aが式(I)の化合物Aである、化合物Aのナトリウム塩を開示する。化合物AはH I V 感染を予防または治療し、A I D S の発症を遅延させ、A I D S を治療するのに有用なH I V インテグラーゼ阻害剤である。



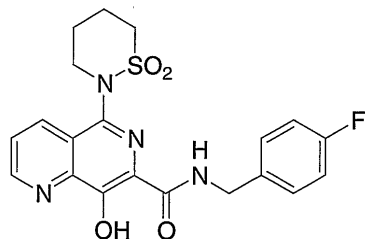
Compound A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化合物 A が次式で表される化合物 A のナトリウム塩。

【化 1】



10

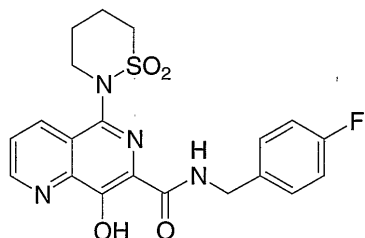
【請求項 2】

化合物 A の結晶性ナトリウム塩である請求項 1 に記載のナトリウム塩。

【請求項 3】

化合物 A が次式で表され、結晶の格子面間隔 d が 12.6、5.0 および 4.6 オングストロームであることを特徴とする化合物 A の結晶性ナトリウム塩。

【化 2】



20

【請求項 4】

窒素気流下、開放型カップにおいて、10 / 分の昇温速度での示差走査熱量測定曲線で、吸熱ピーク温度約 348、随伴する融解熱が約 45 J / g m の吸熱を、次いで、発熱ピーク温度約 352、随伴する融解熱が約 45 J / g m の発熱を示すことをさらに特徴とする請求項 3 に記載の化合物 A の結晶性ナトリウム塩。

30

【請求項 5】

結晶の格子面間隔 d が 12.6、5.0、4.8、4.6、3.9 および 3.5 オングストロームであることを特徴とする請求項 3 に記載の化合物 A の結晶性ナトリウム塩。

【請求項 6】

窒素気流下、開放型カップにおいて、10 / 分の昇温速度での示差走査熱量測定曲線で、吸熱ピーク温度約 348、随伴する融解熱が約 45 J / g m の吸熱を、次いで、発熱ピーク温度約 352、随伴する融解熱が約 45 J / g m の発熱を示すことをさらに特徴とする請求項 5 に記載の化合物 A の結晶性ナトリウム塩。

【請求項 7】

結晶の格子面間隔 d が 12.6、5.9、5.0、4.9、4.8、4.6、4.5、4.3、3.9、3.7、3.5、3.2、3.1 および 2.9 オングストロームであることを特徴とする請求項 3 に記載の化合物 A の結晶性ナトリウム塩。

40

【請求項 8】

窒素気流下、開放型カップにおいて、10 / 分の昇温速度での示差走査熱量測定曲線で、吸熱ピーク温度約 348、随伴する融解熱が約 45 J / g m の吸熱を、次いで、発熱ピーク温度約 352、随伴する融解熱が約 45 J / g m の発熱を示すことをさらに特徴とする請求項 7 に記載の化合物 A の結晶性ナトリウム塩。

【請求項 9】

結晶の格子面間隔 d が 12.63、5.94、5.05、4.94、4.81、4.61

50

、 4 . 5 4、 4 . 3 4、 3 . 8 8、 3 . 7 3、 3 . 4 9、 3 . 4 5、 3 . 2 2、 3 . 1 5、 3 . 1 2 および 2 . 8 6 オングストロームであることを特徴とする請求項 3 に記載の化合物 A の結晶性ナトリウム塩。

【請求項 1 0】

窒素気流下、開放型カップにおいて、 1 0 / 分の昇温速度での示差走査熱量測定曲線で、吸熱ピーク温度約 3 4 8 、随伴する融解熱が約 4 5 J / g m の吸熱を、次いで、発熱ピーク温度約 3 5 2 、随伴する融解熱が約 4 5 J / g m の発熱を示すことをさらに特徴とする請求項 9 に記載の化合物 A の結晶性ナトリウム塩。

【請求項 1 1】

治療上有効量の請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の化合物 A のナトリウム塩と製薬上許容される担体とを含む薬剤組成物。 10

【請求項 1 2】

治療上有効量の請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の化合物 A のナトリウム塩と製薬上許容される担体とを混合することによって製造される製剤を含む薬剤組成物。

【請求項 1 3】

被験者に治療上有効量の請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の化合物 A の塩を投与することを含む、その必要がある被験者において H I V 感染を予防または治療し、A I D S の発症を遅延させ、または A I D S を治療する方法。

【請求項 1 4】

被験者に治療上有効量の請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の化合物 A の塩を投与することを含む、その必要がある被験者において H I V インテグラーゼを阻害する方法。 20

【請求項 1 5】

被験者に請求項 1 1 に記載の薬剤組成物を投与することを含む、その必要がある被験者において H I V 感染を予防または治療し、A I D S の発症を遅延させ、または A I D S を治療する方法。

【請求項 1 6】

被験者に請求項 1 2 に記載の薬剤組成物を投与することを含む、その必要がある被験者において H I V 感染を予防または治療し、A I D S の発症を遅延させ、または A I D S を治療する方法。

【請求項 1 7】

被験者に請求項 1 1 に記載の薬剤組成物を投与することを含む、その必要がある被験者において H I V インテグラーゼを阻害する方法。 30

【請求項 1 8】

被験者に請求項 1 2 に記載の薬剤組成物を投与することを含む、その必要がある被験者において H I V インテグラーゼを阻害する方法。

【請求項 1 9】

(A) 化合物 A を溶媒に溶解して溶液を形成するステップと、
(B) ステップ A で形成された溶液を N a O H で処理して、化合物 A の結晶性ナトリウム塩を形成するステップとを含む、化合物 A の結晶性ナトリウム塩の調製方法。

【請求項 2 0】

溶媒がアセトンである請求項 1 9 に記載の方法。 40

【請求項 2 1】

溶媒が N M P であり、かつ、N a O H での処理が化合物 A の N M P 溶液を N a O H のエタノール水溶液と混合することを含む請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 2】

(A) 化合物 A の一エタノール付加物を溶媒に溶解して溶液を形成させるステップと、
(B) ステップ A で形成された溶液を N a O H で処理して、化合物 A の結晶性ナトリウム塩を形成させるステップとを含む、化合物 A の結晶性ナトリウム塩の調製方法。

【請求項 2 3】

溶媒がエタノールである請求項 2 2 に記載の方法。 50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は以下に定義されるHIVインテグラーゼ阻害剤、化合物Aの医薬上許容されるナトリウム塩を対象とする。本発明はまた化合物Aのナトリウム塩、その塩を含有する薬剤組成物の調製方法およびその塩の使用方法をも対象とする。

【背景技術】

【0002】

HIVレトロウイルスはAIDSの原因病原体である。HIV-1レトロウイルスは、ウイルス外被糖タンパク質(gp120)と、Tリンパ球およびCD4(+)Tヘルパー細胞に認められるCD4分子の特定の領域間との高親和性相互作用によって主にCD4受容体(58kDaの膜貫通タンパク質)を用いて細胞に侵入する(Lasky L. A. ら, Cell 1987, 50:975-985)。HIV感染は感染直後の、患者に臨床症状がない無症候性期間を特徴とする。次いで、進行性のHIV誘導性免疫系破壊が日和見感染に対する感受性の増大をもたらし、最終的に、持続的で全身性のリンパ節腫脹、発熱や体重減少などの症状、次いで、末期のAIDS自体を特徴とするARC(AIDS関連症候群)と呼ばれる症候群をもたらす。

【0003】

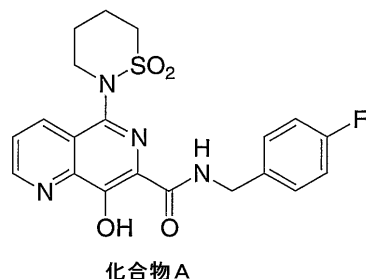
レトロウイルスが細胞に侵入した後、ウイルスRNAがDNAに変換され、次いで、これが宿主細胞DNAに組み込まれる。ウイルスDNAの組込みはウイルスのライフサイクルにおいて必須のステップである。組込みは32kDaの酵素インテグラーゼによって3つのステップ：ウイルスDNA配列との安定な核タンパク質複合体の構築；直鎖状のプロウイルスDNAの3'末端からの2つのヌクレオチドの切断；および宿主標的部位でなされたねじれた切断でのプロウイルスDNAの奥まった3'OH末端の共有結合で媒介されると考えられている。このプロセスの第4のステップ、得られたギャップの修復合成は、細胞の酵素によって達成され得る。

【0004】

化合物5-(1,1-ジオキシド-1,2-チアジナン-2-イル)-N-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボキサミド(以下、本明細書では「化合物A」と呼ぶ)は強力なHIVインテグラーゼ阻害剤である。化合物Aの構造は以下の通りである：

【0005】

【化1】



【0006】

化合物Aおよび構造的に関連するHIVインテグラーゼ阻害剤はWO02/30930に記載されている。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は、HIVインテグラーゼ阻害剤の製薬上許容されるアルカリ金属塩を対象とする。より詳しくは、本発明は化合物Aのナトリウム塩を含む。本発明の一実施形態は化合物Aの結晶性ナトリウム塩である。化合物Aのナトリウム塩は、動物モデルにおいて結晶性

化合物 A 自体と比較して優れた経口吸収を示し、かつ、薬物動態が改善される。

【0008】

本発明はまた、化合物 A のナトリウム塩の調製方法、および HIV インテグラーゼを阻害し、HIV 感染を予防または治療し、AIDS の発症を治療または遅延させるために化合物 A の塩を使用する方法を含む。

【0009】

本発明の前記の実施形態およびその他の実施形態、態様および特徴は、以下の説明、実施例および添付の特許請求の範囲にさらに記載されるか、またはそれらから明らかとなる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

本発明は、化合物 A の医薬上許容されるナトリウム塩、その塩を含有する薬剤組成物、およびその塩の製造および使用方法を提供する。本発明の化合物 A のナトリウム塩および薬剤組成物は成人、子供または小児において、HIV インテグラーゼを阻害し、HIV による感染を予防し、HIV による感染を治療し、AIDS の発症を遅延させ、また AIDS を治療するのに有用である。AIDS の発症を遅延させ、AIDS を治療し、または HIV による感染を予防もしくは治療することは、それだけには限らないが、広範な状態の HIV 感染：症候性および無症候性双方の AIDS、ARC、および HIV に対する実際のまたは潜在的に可能な曝露を治療することを含むと定義される。例えば、本発明のナトリウム塩およびその薬剤組成物は、例えば、輸血、体液交換、刺傷、偶発的な針刺し、または手術の際の患者の血液に対する曝露により、過去に HIV に曝露した疑いがあった後の HIV 感染の治療において有用である。本発明の塩はまた「サルベージ」治療にも使用できる。化合物 A のナトリウム塩を、そのウイルス量が従来の治療（例えば、既知のプロテアーゼ阻害剤を 1 つまたは複数の既知の逆転写酵素阻害剤と併用する治療）によって検出不能レベルに達したが、次いで既知の阻害剤に対して耐性のある HIV 変異体の出現によって反跳した HIV 陽性被験者における HIV 感染、AIDS または ARC を治療するために使用することができる。

【0011】

化合物 A は、HIV インテグラーゼの阻害剤である。化合物 A は、ストランド転移が組換えインテグラーゼによって触媒されるインテグラーゼ阻害アッセイで調べられており、強力な阻害剤であると分かっている。ストランド転移アッセイは、WO 02 / 30930 の実施例 193 に記載されている。化合物 A はまた Vaccara, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91, 4096 ~ 4100 頁に従って実施された T リンパ球の急性 HIV 感染を阻害するアッセイにおいて活性であると認められている。

【0012】

化合物 A の結晶性ナトリウム塩は、ラットおよびイヌにおいて非晶質および結晶性化合物 A と比べて優れた経口的生体利用能を示し、また薬物動態が改善されている（例えば、C_{max} および AUC の改善）。

【0013】

本発明の一実施形態は、化合物 A の結晶性ナトリウムナトリウム塩である。さらに別の実施形態は、結晶の格子面間隔 d が 12.6、5.0 および 4.6 オングストロームであることを特徴とする結晶性ナトリウム塩である。本発明のもう 1 つの実施形態は、結晶の格子面間隔 d が 12.6、5.0、4.8、4.6、3.9 および 3.5 オングストロームであることを特徴とする化合物 A の結晶性ナトリウム塩である。本発明のさらに別の実施形態は、結晶の格子面間隔 d が 12.6、5.9、5.0、4.9、4.8、4.6、4.5、4.3、3.9、3.7、3.5、3.2、3.1 および 2.9 オングストロームであることを特徴とする化合物 A の結晶性ナトリウム塩である。本発明のさらに別の実施形態は、結晶の格子面間隔 d が 12.63、5.94、5.05、4.94、4.81、4.61、4.54、4.34、3.88、3.73、3.49、3.45、3.22、3.15、3.12 および 2.86 オングストロームであることを特徴とする化合

10

20

30

40

50

物 A の結晶性ナトリウム塩である。前記 4 つの実施形態各々の一態様では、窒素気流下、開放型カップにおける、10 / 分の昇温速度での示差走査熱量測定曲線で、化合物 A の結晶性 Na 塩は、吸熱ピーク温度約 348 、随伴する融解熱が約 45 J / g m の吸熱を、次いで、発熱ピーク温度約 352 、随伴する融解熱が約 45 J / g m の発熱を示すことをさらに特徴とする。

【0014】

前記の実施形態において示された結晶の格子面間隔 d は結晶性化合物 A のナトリウム塩の XRPD パターンから求めることができる。

【0015】

本発明は、最初に前記で定義した、または前記の実施形態もしくは態様のいずれかに述べた化合物 A のナトリウム塩と製薬上許容される担体とを含む薬剤組成物を含む。 10

【0016】

本発明はまた、最初に前記で定義した、または前記の実施形態もしくは態様のいずれかに述べた化合物 A のナトリウム塩と製薬上許容される担体とを混合することによって製造される薬剤を含む薬剤組成物を含む。

【0017】

本発明のその他の実施形態には以下の物が含まれる。

【0018】

- (a) 被験者に治療上有効量の化合物 A のナトリウム塩を投与することを含む、それを必要とする被験者において HIV 感染を予防または治療する方法、 20
- (b) 被験者に治療上有効量の化合物 A のナトリウム塩を投与することを含む、それを必要とする被験者において AIDS の発症を遅延させる方法、
- (c) 被験者に治療上有効量の化合物 A のナトリウム塩を投与することを含む、それを必要とする被験者において AIDS を治療する方法、
- (d) 被験者に治療上有効量の化合物 A のナトリウム塩を投与することを含む、それを必要とする被験者において HIV インテグラーゼを阻害する方法、
- (e) 被験者に治療上有効量の化合物 A のナトリウム塩と製薬上許容される担体とを含む薬剤組成物を投与することを含む、それを必要とする被験者において HIV 感染を予防または治療する方法、
- (f) 被験者に治療上有効量の化合物 A のナトリウム塩と製薬上許容される担体とを含む 30 薬剤組成物を投与することを含む、それを必要とする被験者において AIDS の発症を遅延させる方法、
- (g) 被験者に治療上有効量の化合物 A のナトリウム塩と製薬上許容される担体とを含む薬剤組成物を投与することを含む、それを必要とする被験者において AIDS を治療する方法、
- (h) 被験者に治療上有効量の化合物 A のナトリウム塩と製薬上許容される担体とを含む薬剤組成物を投与することを含む、それを必要とする被験者において HIV インテグラーゼを阻害する方法、
- (i) 化合物 A のナトリウム塩を、治療上有効量の、AIDS 抗ウイルス薬、免疫調節薬 および抗感染薬からなる群から選択される少なくとも 1 種の AIDS 治療薬と組み合わせて 40 て投与する、(a) または (b) または (c) または (d) の方法、
- (j) 化合物 A のナトリウム塩を、治療上有効量の、HIV プロテアーゼ阻害剤、非ヌクレオシド HIV 逆転写酵素阻害剤およびヌクレオシド HIV 逆転写酵素阻害剤からなる群から選択される少なくとも 1 種の抗ウイルス薬と組み合わせて投与する、(a) または (b) または (c) または (d) の方法。

【0019】

本発明のさらなる実施形態は、使用する化合物 A のナトリウム塩が前記の実施形態または態様のいずれか 1 つに示された化合物 A ナトリウム塩である、前記の (a) ~ (j) に示された方法を含む。

【0020】

本発明はまた、化合物 A を溶媒に溶解して得られた溶液を NaOH で処理してナトリウム塩を形成させることを含む、化合物 A のナトリウム塩の調製方法を含む。化合物 A の溶解に適した溶媒としてはジ(C₁ - ₃ アルキル) ケトンなどのケトンがある。一実施形態では、溶媒はアセトンである。化合物 A の溶液は化合物 A を溶媒に添加し、次いでこの混合物を加熱して溶解を達成することによって形成することができる。

【0021】

NaOH での処理には、一般に化合物 A を含有する溶液への NaOH 水溶液の添加が含まれる。NaOH は、化合物 A 溶液に、化合物 A に対して、所望のナトリウム塩の少なくとも一部の形成をもたらすどんな割合で添加してもよい。しかし、通常、NaOH は、用いる処理条件（例えば、温度、攪拌度）下で化合物 A の少なくとも大部分（しばしば、ほぼすべてないしすべて）が所望の塩に変換できる割合で添加する。したがって、一般に NaOH は化合物 A 1 当量当たり約 0.9 から約 5 当量の量で添加し、より一般には、化合物 A 1 当量当たり約 1 から約 2 当量の量で添加する。一実施形態では、化合物 A を溶媒に溶解し、化合物 A 1 当量当たり約 1.0 から約 1.3 当量の NaOH で処理する。

10

【0022】

化合物 A 溶液の NaOH での処理は、化合物 A が選択した溶媒に可溶性であるどんな温度で実施してもよい。通常、この処理ステップは約 10 から約 80 の範囲の温度で、より一般には約 20 から約 80 の範囲の温度で実施する。

【0023】

NaOH を添加した後、溶液を NaOH と化合物 A の均質混合が可能となる時間、熟成 (age) させてもよい。本明細書において、「熟成」およびその変形（例えば、「熟成させた」とは、反応物（すなわち、NaOH と化合物 A）を反応の完了に有効な時間、それに有効な条件下で接触させておくことを意味する。化合物 A 溶液は NaOH 添加中および場合によってはその後の熟成中も場合によっては攪拌する（例えば、かき混ぜる）。処理工程が完了すると、所望のナトリウム塩を、処理溶液を場合によっては冷却または濃縮（例えば、加熱および/または真空の適用による溶媒の蒸発除去によって）後に、濾過することによって回収することができる。

20

【0024】

本発明はまた、化合物 A の一エタノール付加物を溶媒に溶解させること、および得られた溶液を NaOH で処理してナトリウム塩を形成させることを含む、化合物 A のナトリウム塩の調製方法を含む。化合物 A - エタノール付加物の溶解に適した溶媒としては、場合によっては補助溶媒としての水と混合した、C₁ - ₃ アルキルアルコールなどのアルコールがある。一実施形態では、溶媒はメタノールまたはエタノールである。この実施形態の一態様では、溶媒はエタノールである。もう 1 つの態様では、溶媒は補助溶媒として少量の水を含むエタノールである。化合物 A - エタノール付加物の溶液は一エタノール付加物を溶媒に添加し、次いで、この混合物を加熱して溶解させることにより形成することができる。溶液の NaOH 処理は前記のように実施することができる。

30

【0025】

本発明はまた、化合物 A を N - メチルピロリジノン (NMP)、N, N - ジメチルアセトアミド、N - エチルピロリジノンおよび N, N - ジメチルホルムアミドからなる群から選択される非プロトン性溶媒に溶解させること、および得られた溶液を NaOH で処理してナトリウム塩を形成させることを含む、化合物 A のナトリウム塩の調製方法を含む。NaOH での処理は、NaOH の水溶液を化合物 A を含有する溶液と混合するものでもよいが、好ましい実施形態では、NaOH での処理は、NaOH のエタノール水溶液を化合物 A の溶液と混合することを含む。このプロセスに用いる NaOH および化合物 A の相対量は、以前に記載のとおりである。溶液の熟成および化合物 A の Na 塩の回収は、以前に記載の通り実施することができる。好ましい実施形態では、化合物 A を NMP に溶解して化合物 A 溶液を NaOH のエタノール水溶液で処理する。NMP - EtOH 系の使用は、前段に記載した EtOH - 水系と比べて得られる結晶性 Na 塩の濾過性が改善されることを特徴とする。

40

【0026】

結晶性である、化合物Aのナトリウム塩の調製方法の実施形態は、前記の調製方法のいずれかを含む。これらの実施形態の各々では、化合物A溶液に、場合によっては、結晶形成を促進するためにNaOHの添加前、その間またはその後に化合物Aの結晶性Na塩を種として入れることもできる。これらの実施形態各々の一態様は、結晶の格子面間隔dが12.6、5.0および4.6オングストロームであることを特徴とする化合物Aの結晶性ナトリウム塩の調製である。これらの実施形態各々のもう1つの態様は結晶の格子面間隔dが12.6、5.0、4.8、4.6、3.9および3.5オングストロームであることを特徴とする化合物Aの結晶性ナトリウム塩の調製である。これらの実施形態各々のさらに別の態様は、結晶の格子面間隔dが12.6、5.9、5.0、4.9、4.8、4.6、4.5、4.3、3.9、3.7、3.5、3.2、3.1および2.9オングストロームであることを特徴とする化合物Aの結晶性ナトリウム塩の調製である。これらの実施形態各々のさらに別の態様は、結晶の格子面間隔dが12.63、5.94、5.05、4.94、4.81、4.61、4.54、4.34、3.88、3.73、3.49、3.45、3.22、3.15、3.12および2.86オングストロームであることを特徴とする化合物Aの結晶性ナトリウム塩の調製である。これらの実施形態各々のさらなる態様は、窒素気流下、開放型カップにおいて、10 / 分の昇温速度での示差走査熱量測定曲線で、吸熱ピーク温度約348、随伴する融解熱が約45 J / gmの吸熱を、次いで、発熱ピーク温度約352、随伴する融解熱が約45 J / gmの発熱を示すことをさらに特徴とする、前記3つの態様のいずれかにおけるような結晶性ナトリウム塩の調製を含む。

10

20

【0027】

前記のように、本発明は、有効量の化合物Aのナトリウム塩と製薬上許容される担体とを含む、HIVインテグラーゼを阻害するのに有用な薬剤組成物を含む。HIVによる感染を予防または治療し、AIDSの発症を遅延させ、あるいはAIDSを治療するのに有用な薬剤組成物、ならびにHIVインテグラーゼを阻害する方法、およびHIVによる感染を予防または治療し、またはAIDSの発症を遅延させ、またはAIDSを治療する方法も本発明に包含される。本発明の一態様は、治療上有効量の化合物Aのナトリウム塩を、治療上有効量の、

30

(1) HIV / AIDS 抗ウイルス薬

(2) 抗感染薬、および

(3) 免疫調節薬

から選択されるHIV感染および/またはAIDSの治療に有用な薬剤(HIV / AIDS治療薬とも呼ばれる)と組み合わせて含む薬剤組成物である。

【0028】

本発明はまた、前記の化合物Aのナトリウム塩を、(a) HIVインテグラーゼを阻害する、(b) HIVによる感染を予防または治療する、(c) AIDSの発症を遅延させる、または(d) AIDSを治療するための医薬として使用することを含む。本発明はさらに、前記の化合物Aのナトリウム塩を、(a) HIVインテグラーゼを阻害する、(b) HIVによる感染を予防または治療する、(c) AIDSの発症を遅延させる、または(d) AIDSを治療するための医薬の調製において使用することを含む。

40

【0029】

本発明はまた、前記の本発明の化合物Aのナトリウム塩を、(a) HIVインテグラーゼを阻害する、(b) HIVによる感染を予防または治療する、(c) AIDSの発症を遅延させる、または(d) AIDSを治療する医薬として使用するために、HIV / AIDS抗ウイルス薬、抗感染薬および免疫調節薬から選択される1種または複数のHIV / AIDS治療薬と併用することを含み、前記医薬は有効量の化合物Aのナトリウム塩と有効量の1種または複数の治療薬とを含む。

【0030】

本発明はさらに、前記の本発明の化合物Aのナトリウム塩を、(a) HIVインテグラー

50

ぜを阻害する、(b) HIVによる感染を予防または治療する、(c) AIDSの発症を遅延させる、または(d) AIDSを治療する医薬を調製するために、HIV/AIDS抗ウイルス薬、抗感染薬および免疫調節薬から選択される1種または複数のHIV/AIDS治療薬と併用することを含み、前記医薬は有効量の化合物Aのナトリウム塩と有効量の1種または複数の治療薬とを含む。

【0031】

前記の使用において、本発明の化合物Aのナトリウム塩を、従来の非毒性の製薬上許容される担体、アジュバントおよびビヒクルを含む単位製剤として経口、非経口（皮下注射、静脈内、筋内、胸骨内注射または注入技術を含む）、吸入スプレーによって、または直腸投与することができる。

10

【0032】

化合物Aのナトリウム塩に関して用語「投与」およびその変形（例えば、化合物を「投与する」）は、治療を必要とする個体に塩を提供することを意味する。本発明の塩を1種または複数のその他の活性な薬剤（例えば、AIDS抗ウイルス薬）と組み合わせて提供する場合には、「投与」およびその変形は各々、塩と他の薬剤の同時提供および連続提供を含むと理解される。

【0033】

本明細書において用語「組成物」は、指定成分を指定量含む製剤、ならびに指定量の指定成分の組合せから直接または間接的に生じる何らかの製剤を包含するものとする。

【0034】

「製薬上許容される」との表現は、担体、希釈剤または賦形剤が製剤のその他の成分と適合しなければならず、かつ、その受容者に対して有害であってはならないことを意味する。

20

【0035】

本明細書において用語「被験者」（本明細書においては「患者」とも呼ぶ）は、治療、観察または実験の対象とした、動物、好ましくは哺乳類、最も好ましくはヒトを指す。

【0036】

本明細書において用語「治療上有効量」は、研究者、獣医、医師またはその他の臨床家によって調べられている組織、系、動物またはヒトにおいて、治療されている疾病の症状の軽減を含めて生物学的または医薬的応答を誘発する活性な化合物または製剤の量を意味する。所与の疾病または症状の予防の目的では、治療上有効量の代わりに活性な化合物または薬剤の予防量と呼ばれることもある。

30

【0037】

本発明の薬剤組成物は、経口投与可能なカプセル剤、懸濁液または錠剤の形、あるいは点鼻薬、滅菌注射用製剤、例えば、滅菌注射用の水性または油性懸濁液または座剤とすることができる。

【0038】

懸濁液として経口投与する場合には、これらの組成物は医薬処方分野でよく知られている技術に従って調製し、当技術分野で知られている、嵩を出すための微晶質セルロース、沈殿防止剤としてのアルギン酸またはアルギン酸ナトリウム、増粘剤としてのメチルセルロース、および甘味料/矯味剤を含んでもよい。即放性錠剤としては、これらの組成物は当技術分野で知られている、微晶質セルロース、リン酸二カルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウムおよびラクトースおよび/またはその他の賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、希釈剤および滑沢剤を含んでもよい。

40

【0039】

鼻用エアロゾルまたは吸入によって投与する場合には、これらの組成物は薬剤処方の技術分野でよく知られている技術に従って調製し、当技術分野で知られている、ベンジルアルコールまたはその他の適切な保存剤、生体利用能を増強するための吸収促進剤、フルオロカーボン、および/またはその他の可溶化剤または分散剤を用い、生理食塩水中の溶液として調製することができる。

50

【 0 0 4 0 】

注射用溶液または懸濁液は、知られている技術に従って、マンニトール、1,3-ブタンジオール、水、リンガー溶液、塩化ナトリウム等張液などの適切な非毒性の非経口的に許容される希釈剤もしくは溶媒、または合成モノもしくはジグリセリドおよびオレイン酸をはじめとする脂肪酸を含めて滅菌された無刺激性の不揮発性油などの適切な分散剤または湿潤剤および沈殿防止剤を用いて処方することができる。

【 0 0 4 1 】

座剤の形態で直腸投与する場合には、これらの組成物は、薬物を、常温で固体であるが直腸腔において液化および／または溶解して薬剤を放出する、ココアバター、ポリエチレングリコールの合成グリセリドエステルなどの適切な非刺激性賦形剤と混合することにより調製することができる。

10

【 0 0 4 2 】

本発明の化合物 A ナトリウム塩は、有効成分ベースで 1 日当たり 0.01 から 1000 mg / 体重 1 kg の用量範囲で、単回用量でまたは分割用量でヒトに経口投与することができる。ある好ましい用量範囲は、単回用量でまたは分割用量で、経口で 1 日当たり 0.1 から 200 mg / 体重 1 kg である。もう 1 つの好ましい用量範囲は、単回または分割用量で、経口で 1 日当たり 0.5 から 100 mg / 体重 1 kg である。経口投与には、治療される患者に対する用量の対症調節のために、本組成物は、1 から 1000 ミリグラムの有効成分、特に、1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900 および 1000 ミリグラムの有効成分を含有する錠剤の形態で提供することが好ましい。しかし、個々の患者に対する特定の用量レベルおよび投与頻度は変わることがあり、使用する特定の化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用の長さ、年齢、体重、全身の健康、性別、食事療法、投与様式および投与時間、排出速度、薬物の併用、個々の症状の重篤度、および治療を受けている宿主を含めて様々な因子に応じて変わることが理解されよう。

20

【 0 0 4 3 】

本発明はまた、本発明の化合物 A のナトリウム塩と HIV 感染および／または AIDS の治療に有用な 1 種または複数の薬剤との組合せを対象とする。例えば、本発明の化合物 A 塩は、曝露前および／または曝露後の期間にかかわらず、以下の表 1 の示すような有効量の HIV / AIDS 抗ウイルス薬、免疫調節薬、抗感染薬またはワクチンと組み合わせて有効に投与することができる。

30

【 0 0 4 4 】

【 表 1 】

表1-HIV/AIDS抗ウイルス薬、免疫調節薬、
抗感染薬およびその他の治療

<u>抗ウイルス薬</u>		
<u>薬剤名</u>	<u>製造業者</u> (登録商標および/または 所在地)	<u>適応症</u>
アンプレビル 141W94GW141	グラクソエルカム (GENERASE (登録商標))	HIV感染、AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤)
アバガビル GW15921592U89	グラクソエルカム(ZIAGEN (登録商標))	HIV感染、AIDS、ARC (逆転写酵素阻害剤)
アゼマンナ	カーリントラホ・ラトリズ (アビング、テキサス州)	ARC
アジドビル	バロウズ・エルカム	AZTと併用してHIV感 染、AIDS、ARC
AD-439	タノックス・バイオシステムズ	HIV感染、AIDS、ARC
AD-519	タノックス・バイオシステムズ	HIV感染、AIDS、ARC
アデフォビルジボキシル AL-721	ギレアデサイエンス エチゲン(Ethigen) (ロサンゼルス、カリフォルニア州)	HIV感染 ARC、PGL、HIV陽性、 AIDS
α インターフェロン	グラクソエルカム	トリドビルと併用して肝臓 肉腫、HIV
アサマイシンLM427	アドリアホ・ラトリズ (ダブリン、オハイオ州) エルバモント (Erbamont) (スタンフォード、コネチカット州)	ARC
pH不安定性 α 異常インターフェ ロンを中和する抗体	アドバンスド・バイオセラピー・コン セプツ (Advanced Biotherapy Concepts) (ロックビル、メリーランド州)	AIDS、ARC
AR177	アロネックスファーマシューティカルズ	HIV感染、AIDS、ARC

β-フルロ-ddA	国立がん研究所	AIDS関連病	
BMS-232623 (CGP-73547)	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ//パル テイス	HIV感染、AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤)	
BMS-234475 (CGP-61755)	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ//パル テイス	HIV感染、AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤)	
CI-1012	ワナー・ランバート	HIV-1感染	
シトフビール	ギリアデサイエンス	CMV網膜炎、ヘルペス、パピ ローウイルス	10
硫酸カドラン	AJIファーマ USA	HIV感染	
サイトメガロウイルス免疫グロブリン	メット・イミュン	CMV網膜炎	
サイトベンガンシクロピル	シントックス	視力をあやうくする CMV末梢CMV網膜炎	
デラビルジン	ファルマシア・アップ・ジョン (RESCRIPTOR (登録商標))	HIV感染、AIDS、ARC (非ヌクレオチド逆転写酵素阻 害剤)	
硫酸デキストラン	上野化学工業株式会社 (大阪)	AIDS、ARC、HIV陽性無 症候性	20
ddCジデオキシチジン	ホフマン・ラロッシュ (HIVID (登録商標))	HIV感染、AIDS、ARC	
ddlジデオキシイノシン	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ (VIDEX (登録商標))	AZT/d4Tと併用してHIV 感染、AIDS、ARC	
モゼナビル (mozenavir) (DMP-450)	アビッド (AVID) (カムデン、ニュージャージー州)	HIV感染、AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤)	
EL10	エラン社、PLC (ゲインズビル、ジョージア州)	HIV感染	30
エファビレンツ(DMP266)	デューポン (SUSTIVA (登録商標)) メルク (STOCRIN (登録商標))	HIV感染、AIDS、ARC (非ヌクレオチドRT阻害剤)	
ファムシクロビル	スミスクライン	带状疱疹、単純ヘルペス	
FTC	エリール大学	HIV感染、AIDS、ARC (逆転写酵素阻害剤)	
GS840	ギリアデ	HIV感染、AIDS、ARC (逆転写酵素阻害剤)	40

HBV097	ヘキストマリオンセル	HIV感染、AIDS、ARC (非ヌクレオチド 逆転写酵素阻 害剤)	
ヒペ リン	ヴァイムルックスファーマシューティカルズ (VIMRx Pharm.)	HIV感染、AIDS、ARC	
組換えヒトインターフェロンβ	トリトンバイオサイエンス (Triton Biosciences) (アルメダ、カリフォルニア州)	AIDS、淋 瘻 肉腫、ARC	
インターフェロンα-n3	インターフェロンサイエンス (Interferon Sciences)	ARC、AIDS	10
インジナビル	メルク (CRIVIAN (登録商標))	AZT/ddI/ddCと併用する 場合も含め、HIV感染、 AIDS、ARC、無症候性 HIV陽性	
ISIS2922	ISISファーマシューティカルズ	CMV網膜炎	
KNI-272	国立がん研究所	HIV関連病	
ラミブジン、3TC	グラクソウェルカム (EPIVIR (登録商標))	AZTと併用する場合も含 め、HIV感染、AIDS、ARC (逆転写酵素阻害剤)	20
ロブカビル(Lobucavir)	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ	CMV感染	
リファピビル	アグロン (VIRACEPT (登録商標))	HIV感染、AIDS、ARC (プロテアーゼ 阻害剤)	
リラピドン	ベリンガー・インゲルハイム (VIRAMUNE (登録商標))	HIV感染、AIDS、ARC (非ヌクレオチド 逆転写酵素阻 害剤)	
ノバプレン(Novapren)	ノバフェロンラボラトリーズ 社 (Novaferon Labs, Inc.) (アクロン、オハイオ州)	HIV感染	30
ペンシララボラトリーズ 配 列	ペンシララボラトリーズ (Peninsula Labs) (ベルモント、カリフォルニア州)	AIDS	
フォスホノメート	アストラファーマシューティカルズ プロダ クツ社 (Astra Pharm. Products, Inc)	CMV網膜炎、HIV感染、そ の他のCMV感染	
PNU-140690	ファルマシアアップ ジョン	HIV感染、AIDS、ARC (プロテアーゼ 阻害剤)	40
プロドコール	ヴァイレックス(Vyrex)	HIV感染、AIDS	

RBC-CD4	シェフィールド・メディカルテクノロジー・社 (Sheffield Med. Tech) (ヒューストン、テキサス州)	HIV感染、AIDS、ARC	
リトナビル (ABT-538)	アボット (RITONAVIR (登録商標))	HIV感染、AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤)	
フォトナビル	フォマンロッシュ (FORTOVASE (登録商標))	HIV感染、AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤)	10
スタブジン; d4Tジデヒド・ロデオ キシミジン	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ (ZERIT (登録商標))	HIV感染、AIDS、ARC	
バラシクロビル	ゲラクソエム	生殖HSV&CMV感染	
ビラザール・バビリン	ヴァイラテック (Viratek)/ICN (コスタマ、カリフォルニア州)	無症候性HIV陽性、LAS、 ARC	
VX-478	ヴァーテックス (Vertex)	HIV感染、AIDS、ARC	
ザルナビン	フォマン・ロッシュ	AZTと併用してHIV感 染、AIDS、ARC	20
ジドブジン; AZT	ゲラクソエム (RETROVIR (登録商標))	その他の治療と併用して HIV感染、AIDS、ARC、カ ホジ肉腫 (逆転写酵素阻害剤)	
ロビナビル (ABT-378)	アボット	HIV感染、AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤)	
ロビナビル+リトナビル (ABT-378/r); カレラ JE2147/AG1776	アボット (KALETRA (登録商標)) アグロン	HIV感染、AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤) HIV感染、AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤)	30
T-20	トリメス	HIV感染、AIDS、ARC (融合阻害剤)	
T-1249	トリメス	HIV感染、AIDS、ARC (融合阻害剤)	
アザナビル (BMS232632); ズリバダ (Zrivada)	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ (ZRIVADA (登録商標))	HIV感染、AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤)	
PRO542	プロン・エニックス	HIV感染、AIDS、ARC (付着阻害剤)	40
PRO140	プロン・エニックス	HIV感染、AIDS、ARC (CCR5補助受容体阻害 剤)	

TAK-779	武田	HIV感染、AIDS、ARC (注射用CCR5受容体アンタゴニスト)	
DPC681&DPC684	デューポン	HIV感染、AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤)	
DPC961&DPC083	デューポン	HIV感染、AIDS、ARC (非ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤)	10
アバカビル+ラミブジン+ジドフ ビジン	グラクソミスクライン (TRIZIVIR (登録商標))	HIV感染、AIDS、ARC (逆転写酵素阻害剤)	
チゾラビル (PNU-140690)	ペーリンガー・インゲルハイム	HIV感染、AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤)	
テノホビル	ギリアド (VIREAD (登録商標))	HIV感染、AIDS、ARC (ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤)	
TMC-120&TMC-125	ティボテック	HIV感染、AIDS、ARC (非ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤)	20
TMC-126	ティボテック	HIV感染、AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤)	

免疫調節剤

薬剤名	製造業者	適応症	
AS-101	ワイス・アイエルスト	AIDS	30
プロピリシン	ファルマシアアップジョン	進行AIDS	
アゼマンナ	カーリントンラボラトリーズ社 (アービング、テキサス州)	AIDS、ARC	
CL246、738	アメリカンサイティド・レタリーラボラトリー ス (American Cyanamid Lederle Labs)	AIDS、淋病、肉腫	
EL10	エラン社、PLC (ゲインズビル、ジョージア州)	HIV感染	
FP-21399	フキ免疫ファルマシューティカルズ (Fuki ImmunoPharm)	CD4+細胞とのHIV融合 をブロックする	40
γインターフェロン	ジエネテック	TNF(腫瘍壊死因子)と併 用してARC	

顆粒球マクロファージコロニー刺激因子	遺伝学研究所サント	AIDS	
顆粒球マクロファージコロニー刺激因子	ヘキストルセルイミューネックス (Hoeschst Roussel Immunex)	AIDS	
顆粒球マクロファージコロニー刺激因子	シリング・フ・ラウ	AZTとの併用でAIDS	
HIVコア粒子免疫賦活薬	ローラー	血清陽性HIV	10
IL-2インターロイキン2	シータス (Cetus)	AZTとの併用でAIDS	
IL-2インターロイキン2	ホフマン・ラロッシュイミューネックス	AZTとの併用でAIDS、ARC、HIV	
IL-2インターロイキン-2(アルデスルキン (aldeslukin))	チロン (Chiron)	AIDS、CD4細胞数の増加	
静脈免疫グロブリン(ヒト)	カッター・バ・イロジ・カル (パーカー、カリフォルニア州)	AZTと併用して小児AIDS	
イムレグ (IMREG)-1	イムレグ (Imreg) (ニューオーリンズ、ルイジアナ州)	AIDS、肺の肉腫、ARC、PGL	20
イムレグ (IMREG)-2	イムレグ (Imreg) (ニューオーリンズ、ルイジアナ州)	AIDS、肺の肉腫、ARC、PGL	
イムチオール (Imuthiol) ジ・エチルジチオカルバメート	メリューンステイチュート (Merieux Institute)	AIDS、ARC	
α -2インターフェロン	シリング・フ・ラウ	AZTを併用して肺の肉腫、AIDS	
メチオニン-エンケファリン	TNIファーマシューティカル (シカゴ、イリノイ州)	AIDS、ARC	30
MTP-PEムルトリヘプチド	チバ・ガイ・社	肺の肉腫	
顆粒球コロニー刺激因子	アムケン	AZTと併用してAIDS	
レムン (Remune)	イミュンシステム社	免疫療法用	
rCD4組換え可溶性ヒトCD4	ジ・エネテック	AIDS、ARC	
rCD4-IgGハイブリッド		AIDS、ARC	
組換え可溶性ヒトCD4	バイオケン	AIDS、ARC	
インターフェロン α 2a	ホフマン・ラロッシュ	AZTと併用して肺の肉腫、AIDS、ARC	40
SK&F106528可溶性T4	ミスクリン	HIV感染	

ヒペニチン	免疫バイオロジーリサーチインスティテュート (Immunobiology Research Institute)	HIV感染
腫瘍壊死因子;TNF	ジエネテック	γインターフェロンと併用して ARC
エンブレプト	イムネックス社 (ENBREL (登録商標))	関節リウマチ
インフリキシマブ	セントコール (REMICADE (登録商標))	関節リウマチおよびクローン病

10

抗感染薬

<u>薬剤名</u>	<u>製造業者</u>	<u>適応症</u>
プリマキンと併用するクリンダマイシン	ファルマシアアップジョン	PCP
フルコナゾール	ファイザー	クリプトкокカス髄膜炎、カンジダ症
パースチルニスタチンパースチル	スクイブ社	口腔カンジダ症の予防
オルニジールエフロニチン	メルダウ	PCP
イセチオン酸ペンタミジン	リホメッド (LyphoMed) (ロースモント、イリノイ州)	PCP治療
トリメトプリム		抗菌薬
トリメトプリム/スルファ		抗菌薬
ピリトレキシム	バロウズウェルカム	PCP治療
吸入用イセチオン酸ペンタミジン	ファイソンス社	PCP予防
スイラマイシン	ローヌ-ブーラン	クリプトコッカス下痢
イントラコナゾール-R51211	ジヤンセンファーマシューティカ	ヒストプラズマ症;クリプトコッカス髄膜炎
トリメレキセート	ワーナー-ランバート	PCP

20

30

その他

<u>薬剤名</u>	<u>製造業者</u>	<u>適応症</u>
ダウリビジン	ネクスター (NeXstar)、 セクス (Sequus)	棘状肉腫

40

組換えヒトエリスロポエチン	オルトファーマシューティカルズ	AZT治療に伴われる重症貧血
組換えヒト成長ホルモン	セロノ	AIDS関連萎縮、悪液質
ロイコトリエンB4受容体アンタゴニスト	-	HIV感染
酢酸メグステロール	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ	AIDSに関連する摂食障害の治療
可溶性CD4タンパク質および誘導體	-	HIV感染
テストステロン	アルザ、スミスクライン	AIDS関連萎縮
完全経腸栄養剤	リッヅ・イトンファーマシューティカルズ	AIDSに関連した、下痢および吸収不良

10

【0045】

本発明の化合物A塩とHIV/AIDS抗ウイルス薬、免疫調節薬、抗感染薬またはワクチンとの組合せの範囲は、前記の表1のリストに限定されるものではなく、原則として、HIV感染および/またはAIDSの治療に有用ないずれの薬剤組成物とのいずれの組合せも含むことが理解されよう。本発明の塩と併用する場合には、HIV/AIDS抗ウイルス薬およびその他の薬剤は、「医師用卓上参考書(Physician's Desk Reference)」、第54版、Medical Economics Company、2000に記載されている用量を含めて、一般に当技術分野で報告されているその通常の用量範囲および投与計画で使用する。これらの組合せにおける本発明の化合物の用量範囲は前記で表1の直前に示したものと同一である。

20

【0046】

ある好適な組合せは本発明の化合物Aのナトリウム塩とAZT、3TC、ddC、ddIなどHIV逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤である。もう1つの好適な組合せは、本発明の化合物A塩とエファビレンツなどHIV逆転写酵素の非ヌクレオシド阻害剤、および場合によってはAZT、3TC、ddC、ddIなどHIV逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤である。

30

【0047】

さらに別の好適な組合せは、インジナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、アンブレナビル、アパカビルなどのHIVプロテアーゼ阻害剤をさらに含む、前段の組合せのいずれか1つである。この組合せの一態様は、HIVプロテアーゼがインジナビルの硫酸塩である組合せである。この組合せのもう1つの態様は、プロテアーゼ阻害剤がネルフィナビルおよびリトナビルから選択される組合せである。この組合せのさらに別の態様はHIVプロテアーゼの阻害剤がサキナビルである組合せであり、これは一般に1日3回600または1200mgの用量で投与される。

40

【0048】

その他の好適な組合せとしては、本発明の化合物と以下の(1)エファビレンツ、および場合によってはAZTおよび/または3TCおよび/またはddIおよび/またはddC、また場合によってはインジナビル；(2)AZTおよび/またはddIおよび/またはddCおよび/または3TCのいずれか、および場合によってはインジナビル；(3)dd4Tおよび3TCおよび/またはAZT；(4)AZTおよび3TC；ならびに(5)AZTおよびdd4Tとの組合せが挙げられる。

【0049】

前記の組合せにおいて、本発明の化合物Aナトリウム塩およびその他の活性な薬剤はともに投与してもよいし個別に投与してもよい。さらに、一方の薬剤の投与がもう一方の薬剤

50

(類)の投与の前でもよく、同時でもよく、後でもよい。これらの組合せは、H I Vの感染の蔓延および感染度の制限に対して予期しないまたは相乗的な作用を有し得る。

【 0 0 5 0 】

本明細書において用いられる略語としては以下のものがある。

【 0 0 5 1 】

A I D S = 後天性免疫不全症候群

A R C = A I D S 関連症候群

B n = ベンジル

D M F = N , N - ジメチルホルムアミド

D S C = 示差走査熱量測定

D I P A = ジイソプロピルアミン

E D T A = エチレンジアミン四酢酸

E t O H = エタノール

g = グラム

h = 時間

H I V = ヒト免疫不全ウイルス

H P L C = 高性能液体クロマトグラフィー

I P A c = 酢酸イソプロピル

M e = メチル

M e C N = アセトニトリル

M e O H = メタノール

m i n = 分

M s = メシル (メタンスルホニル)

M T B E = メチル t - ブチルエーテル

N M P = N - メチルピロリジノン

N M R = 核磁気共鳴

T E A = トリエチルアミン

T H F = テトラヒドロフラン

X R P D = x 線粉末回折

以下の実施例は、本発明およびその実施を例示するためのものにすぎない。これらの実施例を本発明の範囲または精神に対する制限と解釈すべきではない。

【 実施例 1 】

【 0 0 5 2 】

1 , 4 - ブタンスルタムの調製

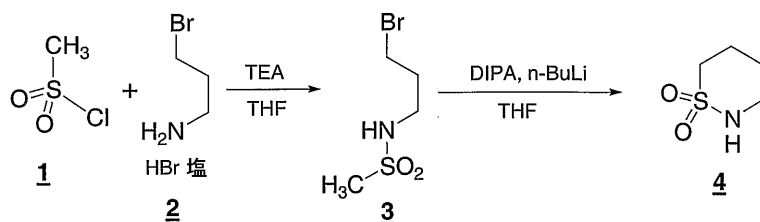
【 0 0 5 3 】

【 表 2 】

10

20

30



	重量	式量	モル	当量	密度	容積
MsCl (1)	2.36 Kg	114.55	20.6	1.03	1.480	1.59 L
3-ブ'ロ'プロ'ピ'ル'ア'ミン (2) HBr 塩	4.40 Kg	220	20.0	1.00		
TEA	4.07 Kg	101.19	40.2	2.01	0.726	5.60 L
THF					43 + 4 + 8 = 55 L	
DIPA	481 g	101.19	4.75	0.25	0.722	666 mL
1,10-フェナントリン	4.11 g	180.21				
ヘキサン中 n-BuLi, 1.6 M						

10

【 0 0 5 4 】

20

N_2 下、72 L の丸底フラスコに 3 - ブロモプロピルアミン - HBr 塩 (2) および THF (43 L) を入れ、得られたスラリーを 0 に冷却した。フラスコに 2 つの滴下漏斗を取り付けた。一方に TEA を入れ、もう一方には MsCl (1) および THF (4 L) の溶液を入れた。内部の反応温度を 10 より低く維持しながら、添加漏斗の内容物をほぼ同じ速度で添加した (TEA を MsCl よりもわずかに速く添加した)。添加には 2 時間を要した。得られた白色の懸濁液を 23 まで加温して 1 時間熟成させた。乾燥フリットを通して濾過することにより懸濁していた固体 (TEA - HBr と TEA - HCl の混合物) を回収した。このケーキを THF (8 L) で洗浄した。 N_2 下、100 L の丸底フラスコに、合わせた濾液とケーキすすぎ液、すなわち 3 の THF 溶液を集めた。3 の溶液に 1, 10 - フェナントリンおよび DIPA を添加し、得られた溶液を - 30 に冷却した。内部温度を - 20 より低く維持しながら、約 4 時間にわたって n - BuLi を添加した。1.25 当量の n - BuLi を添加すると反応混合物は濃褐色となり、その色は添加が完了した時点でもそのままであった。反応混合物を 3 時間にわたって 0 まで加温した。少量のアリコートを取り出し、飽和 NH_4Cl と EtOAc の間に分配させた。EtOAc を蒸発させ、残渣を $^1\text{H NMR}$ で調べて 3 の消費および 4 への変換を確認した。0

30

にて、反応混合物に NH_4Cl 飽和水溶液 (12 L、最初の 1 L はゆっくりと、6 への熱上昇が認められた) を、次いでブライン (12 L) を添加した。相を分液し水相を EtOAc (20 L) で抽出した。有機相を合わせ、ブライン (4 L) で洗浄し、次いで真空下で約 12 L に濃縮した。12 L の容積を維持しながら溶媒を EtOAc (20 L 使用) に交換した。溶媒を交換すると、黄色のスラリーが得られた。n - ヘプタン (20 L) を攪拌しながら添加し、スラリーを 5 に冷却した。1 時間熟成させた後、フリット上に固体を回収し、冷 (5) 3 : 5 EtOAc / n - ヘプタンですすいだ。乾燥 N_2 気流下で湿潤ケーキを 24 時間乾燥させると、1.44 Kg (2 から 53 %) のスルタム 4 が結晶性黄色固体として得られた。

40

【 0 0 5 5 】

【 化 2 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.36 (br s, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.64 (m, 2H).

【 実施例 2 】

50

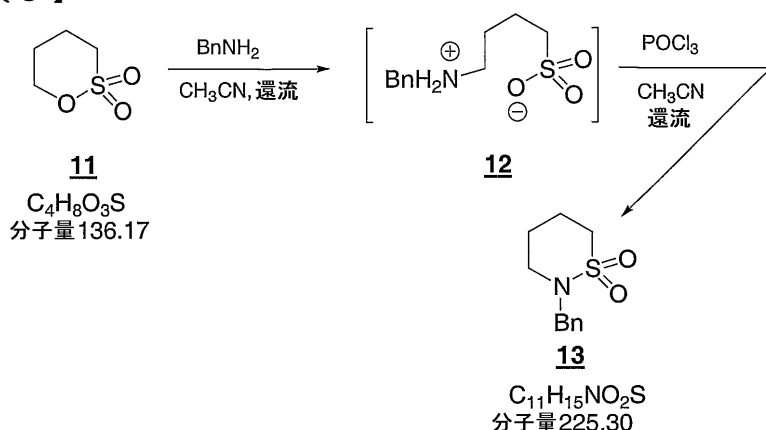
【 0 0 5 6 】

1,4-ブタンスルタムの代替調製

ステップ 1 :

【 0 0 5 7 】

【 表 3 】



10

物質	分子量	量	モル	当量
1,4-ブタンスルタム	136.17	68.10 g	0.5000	1
ベンジルアミン	107.16	69.70 g	0.6500	1.3
アセトニトリル		625 mL		
オキシ塩化リン	153.33	153.33 g	1.000	2

20

【 0 0 5 8 】

1,4-ブタンスルタム 11 (68.10 g、0.5000 モル) とベンジルアミン (69.70 g、0.6500 モル) のアセトニトリル (625 mL) 溶液を、反応を 1H NMR でモニターしながら、11 の 12 への変換が > 98 % となるまで 82 で 24 時間還流した。得られたスラリーを 50 まで冷却しながら、オキシ塩化リン (153.33 g、1.000 モル) を滴下漏斗でゆっくりと添加した。完全に添加した後、混合物を、反応を HPLC でモニターしながら、変換が > 98 % となるまで 82 で 8 時間還流した。この反応混合物を濃縮してアセトニトリルを除去し、残渣を 0 ~ 5 に冷却し、20 % の水酸化ナトリウムで中和して pH = 7 とした。得られた混合物を IPAC (3 x 350 mL) で抽出し、合わせた抽出物を 10 % 重炭酸ナトリウム (2 x 100 mL) および 25 % のブライン (100 mL) で洗浄した。得られた透明な溶液を濃縮し、溶媒をメタノール (総容積 1000 mL) に交換し、これを反応の次のステップに使用した。化合物 13 について :

30

【 0 0 5 9 】

【 化 3 】

 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.38-7.32 (m,

5 H), 4.32 (s, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.62 (m, 2H).

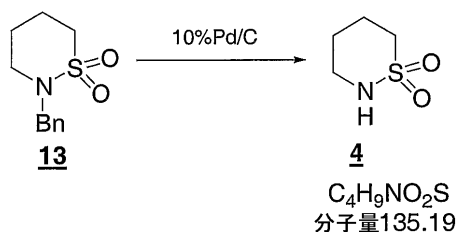
40

【 0 0 6 0 】

ステップ 2 :

【 0 0 6 1 】

【 表 4 】



物質	分子量	量	モル	当量
N-ベンジル-1,4-ブタンスルタム	225.30		0.5000	1
10% Pd/C		12.0 g		10%wt
1 N HCl(水溶液)		80 mL		
ソルカフロック(Solka Flock)		20 g		

10

【0062】

N-ベンジル-1,4-ブタンスルタム 13 (0.5000モル)のメタノール(総容積1000mL)および1N HCl水溶液(80mL)溶液に10%Pd/C(12.0g)を添加した。得られたスラリーを、反応をHPLCでモニターしながら、13の4への変換が>99%となるまで40、45psiで24時間水素付加に付した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、ソルカフロック(Solka Flock)(20g)のパッドを通して濾過し、メタノール(3×100mL)で洗浄した。合わせた濾液を濃縮してメタノールを除去し、濃縮の間に結晶性固体が沈殿した。このスラリー溶液にヘプタン/MTBE(3:2、100mL)を添加した。得られた混合物を0℃まで冷却し、0.5時間熟成させた。結晶性固体を濾別し、冷ヘプタン/MTBE(3:2、50mL)で洗浄し、真空下で窒素掃引して乾燥させると、1,4-ブタンスルタム 4 (49.8g、11から全74%)が得られた。

20

【実施例3】

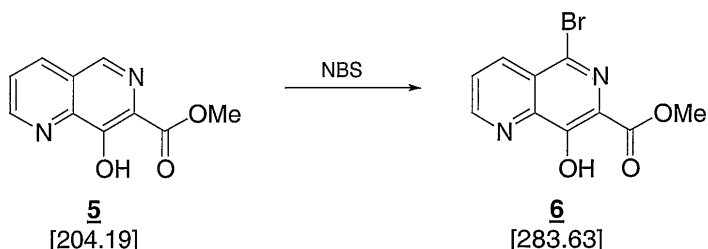
【0063】

メチル5-プロモ-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボキシレートからの5-(1,1-ジオキシド-1,2-チアジナン-2-イル)-N-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボキサミドの調製
 ステップ1: 5-プロモ-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル

30

【0064】

【化4】



40

【0065】

8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル(5、8.17g、40.0mmol)のクロロホルム(32mL)溶液にN-プロモスクシンイミド(7.83g、44.0mmol)を、温度を20~50℃に維持しながら20分にわたって添加し、この混合物を50℃で30分熟成させた。混合物は濃い攪拌可能なスラリーとなり、HPLC分析によって<2%の出発物質が残存していることが示された。この混合物を15分かけて30℃まで冷却した。MeOH(64mL)を30分かけて添加し、次

50

いで、MeOH - 水の 1 : 1 混合物 (64 mL) を 30 分かけて添加した。この混合物を 30 分かけて - 40 ° まで冷却し、- 40 ° で 30 分間熟成させた。この冷混合物を濾過し、固体を 10 ~ 20 ° の 1 : 1 MeOH : 水 (100 mL) で洗浄した。窒素気流下で灰白色の結晶性固体を乾燥させると、10.48 g (収率 93 %) の 5 - ブロモ - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボン酸メチルエステル (6) が得られた。

【 0066 】

HPLC 保持時間 : 5 = 2.2 分、6 = 6.0 分、HPLC 条件 : 150 × 4.6 mm ACE3C18 カラム、1 mL / 分、25 ° で 0.025 % H₃PO₄ 水溶液中 30 % MeCN でイソクラティック溶出、254 nm で検出 ;

HPLC 保持時間 : 5 = 1.8 分、6 = 3.1 分、HPLC 条件 : 150 × 4.6 mm ACE3C18 カラム、1 mL / 分、25 ° で 0.025 % H₃PO₄ 水溶液中 46 % MeCN でイソクラティック溶出、254 nm で検出。

【 0067 】

【 化 5 】

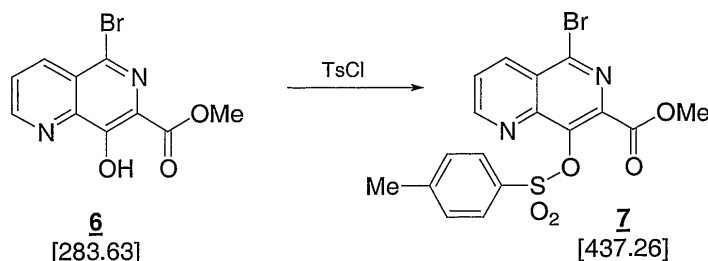
6 の ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): 169.7, 156.3, 154.5, 143.9, 137.1, 132.4, 128.0, 126.1, 124.2, 53.4.

【 0068 】

ステップ 2 : 5 - ブロモ - 8 - (4 - トルエンシルホニルオキシ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボン酸メチルエステル

【 0069 】

【 化 6 】



30

【 0070 】

5 - ブロモ - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボン酸メチルエステル (6、1.415 g、5.000 mmol) のクロロホルム (5 mL) 懸濁液にトリエチルアミン (0.759 g、7.50 mmol) を、温度を 20 ~ 50 ° に維持しながら 5 分かけて添加すると黄色の懸濁液が得られた。塩化 p - トルエンシルホニル (1.15 g、6.00 mmol) を、温度を 20 ~ 40 ° に維持しながら 5 分かけて添加すると黄色の溶液が得られた。この混合物を 40 ° で 2 時間熟成させると、その間に混合物から結晶性固体が沈殿し色が薄くなった (HPLC 分析によって < 0.5 % の出発物質が残存していることが示された)。この混合物を 15 分かけて 20 ° まで冷却した、MeOH (10 mL) を 30 分かけて添加し、次いで、MeOH : 水の 1 : 1 混合物 (10 mL) を 30 分かけて添加した。この混合物を 30 分かけて - 40 ° まで冷却し、- 40 ° で 30 分間熟成させた。この冷混合物を濾過して固体を、すべて 10 ~ 20 ° で 1 : 1 MeOH : 水 (10 mL)、MeOH (5 mL)、MTBE (10 mL) およびヘキサン (10 mL) で洗浄した。窒素気流下で灰白色の結晶性固体を乾燥させると、2.112 g (収率 97 %) の 5 - ブロモ - 8 - (p - トルエンシルホニルオキシ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボン酸メチルエステル (7) が得られた。

40

【 0071 】

HPLC 保持時間 : 6 = 3.1 分、7 = 12.4 分、HPLC 条件 : 150 × 4.6 mm ACE3C18 カラム、1 mL / 分、25 ° で 0.025 % H₃PO₄ 水溶液中 46 % MeCN でイソクラティック溶出、254 nm で検出。

50

【 0 0 7 2 】

【 化 7 】

7の¹³C NMR(d₆-DMSO, 100 MHz): 163.2, 157.0, 146.5, 145.8, 141.9, 141.3, 139.2, 137.2, 132.3, 130.4, 129.0, 127.6, 127.1, 53.3, 21.7.

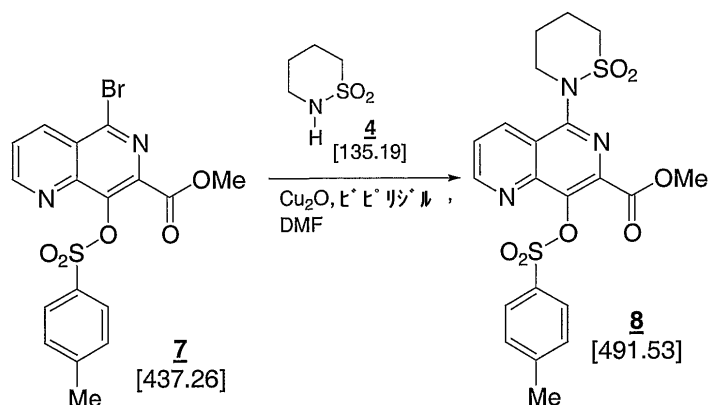
【 0 0 7 3 】

ステップ 3 : 5 - (1 , 1 - ジオキシド - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル) - 8 - (4 - トルエンシルホニルオキシ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボン酸メチルエステル

【 0 0 7 4 】

【 化 8 】

10



20

【 0 0 7 5 】

5 - ブロモ - 8 - (p - トルエンシルホニルオキシ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボン酸メチルエステル (7、2.186 g、5.000 mmol)、1,4 - ブタンスルタム (4、811 mg、6.000 mmol)、酸化銅 (I) (858 mg、6.00 mmol、< 5 ミクロン)、2,2' - ビピリジル (937 mg、6.00 mmol) および DMF (10 mL) の混合物を窒素気流下で 1 分間攪拌することで脱気して 120 °C まで 4 時間加熱した。褐色の懸濁液が、少量の溶けていない酸化銅 (I) が残存する濃赤色の溶液となった (HPLC 分析によって < 0.5 % の出発物質が残存していることが示された)。この混合物をクロロホルム (10 mL) で希釈し、ソルカフロック (S o l k a f l o k) (200 mg) を添加して得られた混合物をソルカフロック (S o l k a f l o k) のプラグを通して濾過した。このプラグをクロロホルム (10 mL) で洗浄し、合わせた濾液を、空気をゆっくりとバブリングさせながら、EDTA 二ナトリウム塩二水和物 (3.8 g、10.2 mmol) の水 (40 mL) 溶液とともに 40 分間激しく攪拌した。上側の水相は青緑色となり、下側の有機相は黄色となった。有機相を EDTA 二ナトリウム塩 (1.9 g、5.1 mmol) の水 (30 mL) 溶液および重硫酸ナトリウム一水和物 (0.87 g、6.3 mmol) の水 (30 mL) 溶液で洗浄した。前記の 3 種の水相の各々を、クロロホルム (15 mL) の一部で逐次逆抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。乾燥した有機抽出物を濃縮し、溶媒を大気圧で合計 30 mL の交換用 MeOH を用いて最終容積 15 mL の MeOH に交換した。溶媒交換の間に生成物が晶出した。得られたスラリーを 30 分かけて 0 °C まで冷却し、0 °C にて 30 分間熟成させた。スラリーを冷濾過し、固体を MeOH (15 mL) で洗浄した。灰白色の固体を窒素気流下で乾燥させると、1.910 g (78 %) の 5 - (N - 1,4 - ブタンスルタム) - 8 - (p - トルエンシルホニルオキシ) - 1,6 - ナフチリジン - 7 - カルボン酸メチルエステル (8) が得られた。

30

40

【 0 0 7 6 】

HPLC 保持時間 : 7 = 12.4 分、8 = 10.3 分、DMF = 1.3 分、Bipy = 1.5 分、HPLC 条件 : 150 × 4.6 mm ACE3 C18 カラム、1 mL / 分、25 °C で 0.025 % H₃PO₄ 水溶液中 46 % MeCN でイソクラティック溶出、254 nm

50

で検出。

【 0 0 7 7 】

【 化 9 】

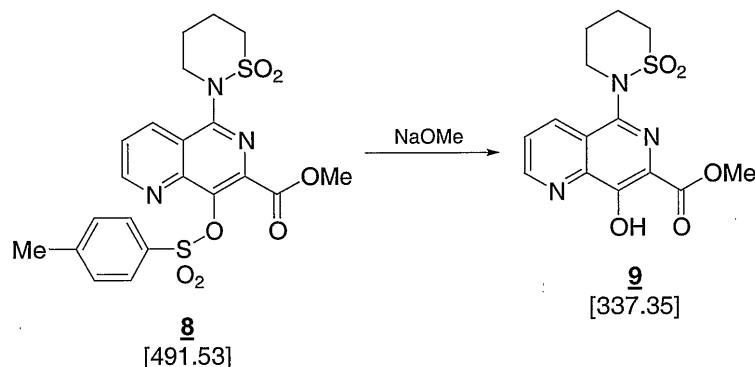
8の¹³C NMR(CDCl₃, 100 MHz): 164.2, 155.3, 151.9, 146.7, 145.4, 141.2, 137.8, 135.3, 133.6, 129.6, 128.9, 125.4, 124.3, 53.4, 52.9, 48.7, 24.2, 22.0, 21.7.

【 0 0 7 8 】

ステップ 4 : 5 - (1 , 1 - ジオキシド - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル) - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボン酸メチルエステル

【 0 0 7 9 】

【 化 1 0 】



10

20

【 0 0 8 0 】

5 - (N - 1 , 4 - ブタンスルタム) - 8 - (p - トルエンシルホニルオキシ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボン酸メチルエステル (8、1 . 5 9 7 g、3 . 2 5 0 m m o l) を D M F (3 . 2 5 m L) に 4 0 で溶解し、2 0 ~ 2 5 で約 1 ~ 2 分かけて 0 . 5 M の N a O M e の M e O H (1 6 . 2 5 m L、8 . 1 2 5 m m o l) 溶液に移した。得られた黄色の均質な混合物を 5 0 に加熱し、5 分間熟成させた (H P L C 分析によって < 0 . 5 % の出発物質が残存していることが示された)。混合物を 1 5 分かけて 2 5 に冷却し、2 5 で 1 5 分間熟成させると、その間に黄色の結晶性の沈殿が析出した。2 5

30

で酢酸 (3 9 0 m g、6 . 5 0 m m o l) を 1 分かけて添加し (黄色が薄くなった)、次いで水 (3 2 . 5 m L) を 1 5 分かけて添加した。このスラリーを 2 5 で 3 0 分間熟成させ、濾過した。フィルターケーキを 1 : 1 M e O H : 水 (3 2 . 5 m L) で、次いで、1 : 1 M T B E : ヘキサン (8 m L) で洗浄した。このフィルターケーキを窒素気流下で乾燥させると、1 . 0 6 4 g (9 7 %) の 5 - (N - 1 , 4 - ブタンスルタム) - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボン酸メチルエステル (9) が灰白色の結晶性固体として得られた。

【 0 0 8 1 】

H P L C 保持時間 : 8 = 1 0 . 3 分、9 = 2 . 9 分、H P L C 条件 : 1 5 0 × 4 . 6 m m A C E 3 C 1 8 カラム、1 m L / 分、2 5 にて 0 . 0 2 5 % H ₃ P O ₄ 水溶液中の 4 6

40

【 0 0 8 2 】

【 化 1 1 】

2の¹³C NMR(d₆-DMSO, 100 MHz): 167.8, 154.4, 153.5, 143.9, 143.7, 135.2, 125.9, 125.2, 124.4, 53.2, 53.1, 49.1, 24.4, 21.9.

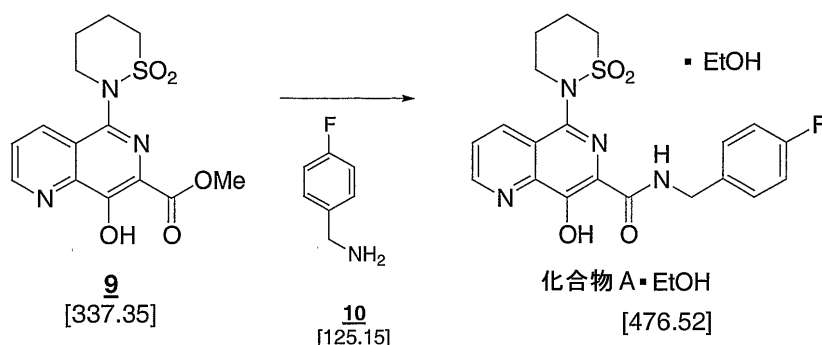
【 0 0 8 3 】

ステップ 5 : 5 - (1 , 1 - ジオキシド - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル) - N - (4 - フルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボキサミド、一エタノール付加物

50

【 0 0 8 4 】

【 化 1 2 】



10

【 0 0 8 5 】

5 - (N - 1 , 4 - ブタンスルタム) - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボン酸メチルエステル (9、1 . 0 1 2 g、3 . 0 0 m m o l) および 4 - フルオロベンジルアミン (10、1 . 3 1 4 g、1 0 . 5 m m o l) の E t O H (9 . 0 m L) 懸濁液を 7 5 ~ 7 7 で 2 時間加熱すると、その間に混合物は黄色の均質な溶液となった (H P L C 分析によって < 0 . 5 % の出発物質が残存していることが示された)。酢酸 (0 . 6 3 0 m g、1 0 . 5 m m o l) を 1 分かけて添加し (黄色が薄くなった)、次いで、水 (9 . 0 m L) を 7 5 で 1 0 分かけて添加した。水の添加の終了近くでは灰白色の結晶性固体が沈殿しはじめた。このスラリーを 3 0 分かけて 0 に冷却し、次いで 0 で 3 0 分間熟成させ、濾過した。フィルターケーキを 1 : 1 E t O H : 水中の 5 % H O A c (5 m L) で、次いで、1 : 1 E t O H : 水 (1 0 m L)、次いで、E t O H (5 m L) で洗浄した。このフィルターケーキを窒素気流下で乾燥させると、1 . 3 4 3 g (9 4 %) の 5 - (N - 1 , 4 - ブタンスルタム) - N - (4 - フルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボキサミドの一エタノール付加物 (化合物 A) が灰白色の結晶性固体として得られた。

20

【 0 0 8 6 】

H P L C 保持時間 : 9 = 2 . 9 分、化合物 A = 6 . 7 分、10 = 1 . 4 分、10 中に存在する不純物 = 4 . 3 分、H P L C 条件 : 1 5 0 × 4 . 6 m m A C E 3 C 1 8 カラム、1 m L / 分、2 5 で 0 . 0 2 5 % H ₃ P O ₄ 水溶液中 4 6 % M e C N でイソクラティック溶出、2 5 4 n m で検出。

30

【 0 0 8 7 】

H P L C 保持時間 : 9 = 1 0 . 9 分、H P L C 条件 : 1 5 0 × 4 . 6 m m A C E 3 C 1 8 カラム、1 m L / 分、2 5 で 0 . 0 2 5 % H ₃ P O ₄ 水溶液中 2 4 % M e C N でイソクラティック溶出、2 5 4 n m で検出。

【 0 0 8 8 】

【 化 1 3 】

¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): 9.25 (t, J=6.4, 1H), 9.16 (d, J=8.4, 1H), 8.56 (d, J=8.4, 1H), 7.86 (dd, J=8.4, 4.1, 1H), 7.41 (dd, J=8.4, 5.7, 2H), 7.16 (t, J=8.8, 2H), 4.60 (d, 6.3, 2H), 4.00-3.70 (m, 2H), 3.65-3.45 (m, 2H), 2.35-2.10 (m, 3H), 1.7 (m, 1H).

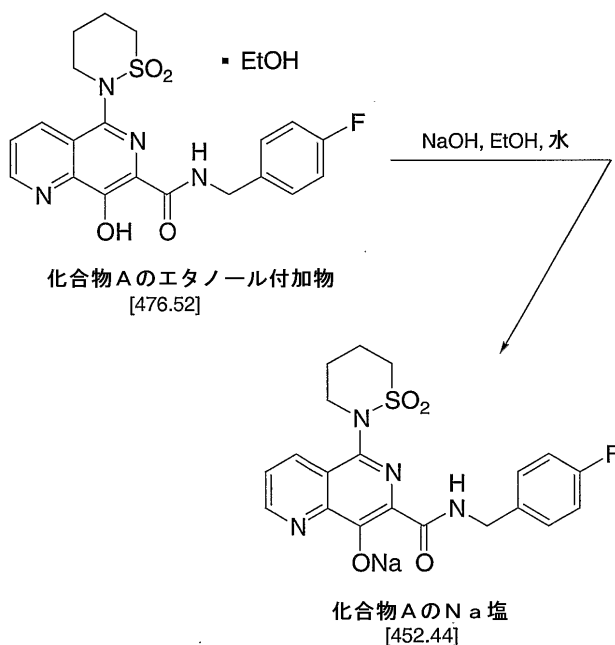
40

【 0 0 8 9 】

ステップ 6 : 5 - (1 , 1 - ジオキシド - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル) - N - (4 - フルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボキサミドのナトリウム塩

【 0 0 9 0 】

【 化 1 4 】



10

【0091】

EtOH (24 mL) および水 (11 mL) の混合物中、5 - (N - 1, 4 - ブタンスルタム) - N - (4 - フルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - カルボキサミド (化合物A) - エタノール付加物 (1.207 g、2.533 mmol) を78 に1時間加熱することによって溶解した。5 MのNaOH水溶液 (0.608 mL、3.04 mmol) を78 で15分かけて添加した。黄色の結晶性沈殿が析出した。この混合物を78 で20分間熟成させ、次いで、30分かけて20 に冷却し、20 で30分間熟成させた。このスラリーを濾過し、フィルターケーキを2 : 1のEtOH : 水 (5 mL) およびEtOH (15 mL) で洗浄した。このフィルターケーキを窒素気流下で乾燥させると、1.088 g (95%) の5 - (N - 1, 4 - ブタンスルタム) - N - (4 - フルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - カルボキサミドナトリウム塩 (化合物Aナトリウム塩) が黄色の結晶性固体として得られた。

20

30

【0092】

このNa塩を窒素気流下、開放型カップにおいて、10 /分の昇温速度での示差走査熱量測定によって分析したところ、吸熱ピーク温度約348 、随伴する融解熱が約45 J / gmの吸熱、次いで、発熱ピーク温度約352 、随伴する融解熱が約45 J / gmの発熱を示すDSC曲線を有することが判明した。

【0093】

このNa塩のXRPDパターンをXRG3100発生装置を備えたフィリップス分析用X線粉末回折装置で約126分にわたる2から40度2θの連続スキャンを用いて生成した。得られたXRPDパターンをフィリップスのXのパートグラフィックス (X'Pert Graphics) および同定ソフトウェアを用いて解析した。放射源として銅K - 1放射を用いた。実験は周囲条件で実施した。XRPDパターンから12.63、5.94、5.05、4.94、4.81、4.61、4.54、4.34、3.88、3.73、3.49、3.45、3.22、3.15、3.12および2.86オングストロームの格子面間隔dに相当する特徴的な回折ピークを有することが判明した。

40

【実施例4】

【0094】

NMP - EtOH溶媒系からの化合物ANa塩の結晶化
攪拌器を備えた9 LタンクにNMP (6.69 kg、6.67 L) および化合物A (1.00 kg、2.32 mol) を入れて室温で150 mg / mLの濃度の透明な黄色の溶液を形成した。別個の容器で、室温で1.1当量の5 MのNaOH (0.56 kg、0.5

50

1 L) をエタノール (2.45 kg、3.10 L) で 0.71 M に希釈して透明な溶液を形成した。下部に攪拌羽根を備えた 16 L のジャケット付き結晶化装置に 15 % フェノールの NMP 溶液 (1.17 kg、1.13 L) を入れて 68 ~ 70 に加熱した。この NaOH / EtOH 溶液の 15 % (0.45 kg、0.54 L) を結晶化装置中のバッチと合わせ、バッチを 68 ~ 70 で 30 から 45 分間熟成させた。最初、バッチは透明な黄色の溶液のままであったが、約 5 から 15 分後には濁り、約 30 分後には濃い黄色のスラリー、すなわち小さな均一に分布する針からなる種床が形成された。(注記：あるいは、バッチに固体の種結晶を入れてもよい)

次いで、バッチスラリーに残りの化合物 A および NaOH 溶液を、バッチ温度を 65 ~ 70 に維持しながら 2 時間かけて同時に入れた。得られたスラリーを 68 ~ 70 で 1 時間熟成させた。さらなる EtOH (3.29 kg、4.13 L) を逆溶媒として、バッチを 68 ~ 70 に依然として維持しながら 2 時間かけて添加し、より薄い黄色のスラリーを 68 ~ 70 の温度でさらに 1 時間熟成させ、次いで、約 60 から 90 分のうちに 0 ~ 2 に冷却した。0 ~ 5 で黄色の結晶性固体をフィルターポットで濾別した。0 ~ 2 でフィルターケーキを EtOH (各洗浄につき 8.40 kg、5.00 L) で 2 回洗浄し、50 で固体を 24 ~ 48 時間真空乾燥させると、化合物 A の結晶性 Na 塩 1 kg が得られた。

10

【0095】

化合物 A のナトリウム塩結晶は実施例 3 で得られたもの (針または粒子) とは異なる形状 (プレート) であったが、それらは同一型であることが XRPD および DSC によって確認された。本実施例に記載したプロセスは実施例 3 に例示された EtOH - 水プロセスよりも改善された濾過性および高い生産性を示す。

20

【実施例 5】

【0096】

経口投与用製剤

経口組成物の具体的実施形態として、実施例 3、ステップ 6 の Na 塩 100 mg を十分に細かく粉碎したラクトースと配合して総量 580 から 590 mg とし O サイズのハードゲルカプセルに詰める。

【0097】

前記の明細書は本発明の原理を教示するものであり、実施例を例示の目的で示したが、本発明の実施は、特許請求の範囲に含まれる通常の変形、適応および / または改変のすべてを包含する。

30

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
27 February 2003 (27.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/016315 A1

(51) International Patent Classification: C07D 487/06, A61K 31/4375, A61P 31/18 (74) Common Representative: PARR, Richard, S.; Merck & Co., Inc., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/25675

(22) International Filing Date: 13 August 2002 (13.08.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/313,373 17 August 2001 (17.08.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(81) Designated States (national): AF, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

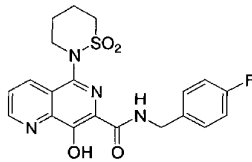
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IL, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SODIUM SALT OF AN HIV INTEGRASE INHIBITOR

WO 03/016315 A1



Compound A

(I)

(57) Abstract: A sodium salt of Compound A is disclosed, wherein Compound A is of formula: (I) Compound A. Compound A is an HIV integrase inhibitor useful for preventing or treating HIV infection, for delaying the onset of AIDS, and for treating AIDS.

WO 03/016315

PCT/US02/25675

SODIUM SALT OF AN HIV INTEGRASE INHIBITOR

FIELD OF THE INVENTION

The present invention is directed to a pharmaceutically acceptable sodium salt of an HIV integrase inhibitor, Compound A as defined below. The present invention is also directed processes for preparing a sodium salt of Compound A, pharmaceutical compositions containing the salt, and methods for using the salt.

BACKGROUND OF THE INVENTION

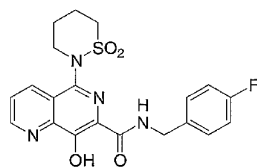
The HIV retrovirus is the causative agent for AIDS. The HIV-1 retrovirus primarily uses the CD4 receptor (a 58 kDa transmembrane protein) to gain entry into cells, through high-affinity interactions between the viral envelope glycoprotein (gp 120) and a specific region of the CD4 molecule found in T-lymphocytes and CD4 (+) T-helper cells (Lasky L.A. et al., *Cell* 1987, 50: 975-985). HIV infection is characterized by an asymptomatic period immediately following infection that is devoid of clinical manifestations in the patient. Progressive HIV-induced destruction of the immune system then leads to increased susceptibility to opportunistic infections, which eventually produces a syndrome called ARC (AIDS-related complex) characterized by symptoms such as persistent generalized lymphadenopathy, fever, and weight loss, followed itself by full blown AIDS.

After entry of the retrovirus into a cell, viral RNA is converted into DNA, which is then integrated into the host cell DNA. Integration of viral DNA is an essential step in the viral life cycle. Integration is believed to be mediated by integrase, a 32 kDa enzyme, in three steps: assembly of a stable nucleoprotein complex with viral DNA sequences; cleavage of two nucleotides from the 3' termini of the linear proviral DNA; and covalent joining of the recessed 3' OH termini of the proviral DNA at a staggered cut made at the host target site. The fourth step in the process, repair synthesis of the resultant gap, may be accomplished by cellular enzymes.

The compound 5-(1,1-dioxido-1,2-thiazinan-2-yl)-N-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamide (hereinafter designated herein as "Compound A") is a potent HIV integrase inhibitor. The structure of Compound A is as follows:

WO 03/016315

PCT/US02/25675



Compound A

Compound A and structurally related HIV integrase inhibitors are
 5 described in WO 02/30930.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to a pharmaceutically acceptable
 alkali metal salt of an HIV integrase inhibitor. More particularly, the present
 10 invention includes a sodium salt of Compound A. An embodiment of the present
 invention is a crystalline sodium salt of Compound A. The sodium salt of Compound
 A exhibits superior oral absorption and improved pharmacokinetics in animal models
 compared to crystalline Compound A per se.

The present invention also includes processes for preparing the sodium
 15 salt of Compound A and methods of using the Compound A salt for inhibiting HIV
 integrase, for preventing or treating HIV infection, and for treating or delaying the
 onset of AIDS.

The foregoing embodiments and other embodiments, aspects and
 features of the present invention are either further described in or will be apparent
 20 from the ensuing description, examples, and appended claims.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention provides a pharmaceutically acceptable
 sodium salt of Compound A, pharmaceutical compositions containing the salt, and
 25 methods of making and using the salt. The Compound A sodium salt and
 pharmaceutical compositions of the present invention are useful for inhibiting
 HIV integrase, preventing infection by HIV, treating infection by HIV, delaying
 the onset of AIDS, and treating AIDS, in adults, children or infants. Delaying the

WO 03/016315

PCT/US02/25675

onset of AIDS, treating AIDS, or preventing or treating infection by HIV is defined as including, but not limited to, treating a wide range of states of HIV infection: AIDS, ARC, both symptomatic and asymptomatic, and actual or potential exposure to HIV. For example, the sodium salt and pharmaceutical compositions thereof of this invention are useful in treating infection by HIV after suspected past exposure to HIV by, e.g., blood transfusion, exchange of body fluids, bites, accidental needle stick, or exposure to patient blood during surgery. The salts of the invention can also be used in "salvage" therapy; i.e., the sodium salt of Compound A can be used to treat HIV infection, AIDS, or ARC in HIV-positive subjects whose viral load achieved undetectable levels via conventional therapies (e.g., therapies employing known protease inhibitors in combination with one or more known reverse transcriptase inhibitors), and then rebounded due to the emergence of HIV mutants resistant to the known inhibitors.

Compound A is an inhibitor of HIV integrase. Compound A has been tested in an integrase inhibition assay in which strand transfer is catalyzed by recombinant integrase, and has been found to be a potent inhibitor. The strand transfer assay is described in Example 193 of WO 02/30930. Compound A has also been found to be active in an assay for the inhibition of acute HIV infection of T-lymphoid cells conducted in accordance with Vacca et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994, 91: 4096-4100.

The crystalline sodium salt of Compound A has exhibited superior oral bioavailability and improved pharmacokinetics (e.g., improved C_{max} and AUC) in rats and dogs relative to amorphous and crystalline Compound A.

An embodiment of the present invention is a crystalline monosodium sodium salt of Compound A. Still another embodiment is the crystalline monosodium salt, characterized by crystallographic d-spacings of 12.6, 5.0, and 4.6 angstroms. Another embodiment of the present invention is a crystalline monosodium salt of Compound A characterized by crystallographic d-spacings of 12.6, 5.0, 4.8, 4.6, 3.9, and 3.5 angstroms. Still another embodiment of the present invention is a crystalline monosodium salt of Compound A characterized by crystallographic d-spacings of 12.6, 5.9, 5.0, 4.9, 4.8, 4.6, 4.5, 4.3, 3.9, 3.7, 3.5, 3.2, 3.1, and 2.9 angstroms. Yet another embodiment of the present invention is a crystalline monosodium salt of Compound A characterized by crystallographic d-spacings of 12.63, 5.94, 5.05, 4.94, 4.81, 4.61, 4.54, 4.34, 3.88, 3.73, 3.49, 3.45, 3.22, 3.15, 3.12, and 2.86 angstroms. In an aspect of each of the four preceding embodiments, the Na

WO 03/016315

PCT/US02/25675

crystalline salt of Compound A is further characterized by a differential scanning calorimetry curve, at a heating rate of 10°C/min in an open cup under flowing nitrogen, exhibiting an endotherm with a peak temperature of about 348°C and an associated heat of fusion of about 45 J/gm followed by an exotherm with a peak temperature of about 352°C and an associated heat of fusion of about 45 J/gm.

The crystallographic d-spacings set forth in the foregoing embodiments can be determined from the XRPD pattern of the crystalline Compound A monosodium salt.

The present invention includes pharmaceutical compositions comprising a sodium salt of Compound A as originally defined above or as set forth in any of the foregoing embodiments or aspects and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention also includes pharmaceutical compositions which comprise the product made by combining a sodium salt of Compound A as originally defined above or as set forth in any of the foregoing embodiments or aspects and a pharmaceutically acceptable carrier.

Other embodiments of the present invention include the following:

(a) A method of preventing or treating HIV infection in a subject in need thereof, which comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of a sodium salt of Compound A.

(b) A method of delaying the onset of AIDS in a subject in need thereof, which comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of a sodium salt of Compound A.

(c) A method of treating AIDS in a subject in need thereof, which comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of a sodium salt of Compound A.

(d) A method of inhibiting HIV integrase in a subject in need thereof, which comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of a sodium salt of Compound A.

(e) A method of preventing or treating HIV infection in a subject in need thereof, which comprises administering to the subject a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a sodium salt of Compound A and a pharmaceutically acceptable carrier.

(f) A method of delaying the onset of AIDS in a subject in need thereof, which comprises administering to the subject a pharmaceutical composition

WO 03/016315

PCT/US02/25675

comprising a therapeutically effective amount of a sodium salt of Compound A and a pharmaceutically acceptable carrier.

5 (g) A method of treating AIDS in a subject in need thereof, which comprises administering to the subject a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a sodium salt of Compound A and a pharmaceutically acceptable carrier.

(h) A method of inhibiting HIV integrase in a subject in need thereof, which comprises administering to the subject a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a sodium salt of Compound A and a
10 pharmaceutically acceptable carrier.

(i) The method of (a) or (b) or (c) or (d), wherein the sodium salt of Compound A is administered in combination with a therapeutically effective amount of at least one AIDS treatment agent selected from the group consisting of AIDS antiviral agents, immunomodulators, and anti-infective agents.

15 (j) The method of (a) or (b) or (c) or (d), wherein the sodium salt of Compound A is administered in combination with a therapeutically effective amount of at least one antiviral agent selected from the group consisting of HIV protease inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors and nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors.

20 Additional embodiments of the invention include the methods set forth in (a)-(j) above, wherein the sodium salt of Compound A employed therein is a Compound A sodium salt as set forth in any one of the embodiments or aspects described above.

The present invention also includes a process for preparing a sodium
25 salt of Compound A, which comprises dissolving Compound A in a solvent and treating the resulting solution with NaOH to form the sodium salt. A suitable solvent for dissolution of Compound A is a ketone such as a di(C₁-3 alkyl) ketone. In one embodiment, the solvent is acetone. The solution of Compound A can be formed by adding Compound A to the solvent and then heating the mixture to effect dissolution.

30 Treatment with NaOH typically involves addition of an aqueous solution of NaOH to the solution containing Compound A. NaOH can be added to the Compound A solution in any proportion with respect to Compound A which results in the formation of at least some of the desired sodium salt. However, NaOH is typically added in a proportion which, under the treatment conditions employed
35 (e.g., temperature, degree of agitation), will permit conversion of at least a major

WO 03/016315

PCT/US02/25675

portion (and more often substantially all to all) of Compound A to the desired salt. Accordingly, NaOH is typically added in an amount of from about 0.9 to about 5 equivalents per equivalent of Compound A, and is more typically added in an amount of from about 1 to about 2 equivalents per equivalent of Compound A. In one embodiment, Compound A is dissolved in a solvent and treated with from about 1.0 to about 1.3 equivalents of NaOH per equivalent of Compound A.

The treatment of the Compound A solution with NaOH can be conducted at any temperature at which Compound A is soluble in the chosen solvent. Typically, the treatment step is conducted at a temperature in the range of from about 10 to about 80 °C, and more typically at a temperature in the range of from about 20 to about 80 °C.

Following the addition of NaOH, the solution can be aged for a period of time to permit intimate mixing of NaOH and Compound A. As used herein, the term "aging" and variants thereof (e.g., "aged") mean allowing the reactants (i.e., NaOH and Compound A) to stay in contact for a time and under conditions effective for completion of the reaction. The Compound A solution is optionally agitated (e.g., stirred) during NaOH addition and optionally also during any subsequent aging. At the completion of the treatment step, the desired sodium salt can be recovered by filtration, optionally after cooling or concentrating (e.g., by evaporative removal of solvent by the application of heat and/or vacuum) the treated solution.

The present invention also includes a process for preparing a sodium salt of Compound A, which comprises dissolving a monoethanolate of Compound A in a solvent and treating the resulting solution with NaOH to form the sodium salt. A suitable solvent for dissolution of the Compound A monoethanolate is an alcohol such as a C₁-3 alkyl alcohol, optionally in admixture with water as a co-solvent. In one embodiment, the solvent is methanol or ethanol. In an aspect of this embodiment the solvent is ethanol. In another aspect, the solvent is ethanol with a minor amount of water as co-solvent. The solution of the Compound A monoethanolate can be formed by adding the monoethanolate to the solvent and then heating the mixture to effect dissolution. The treatment of the solution with NaOH can be conducted as described above.

The present invention also includes a process for preparing a sodium salt of Compound A, which comprises dissolving Compound A in an aprotic solvent selected from the group consisting of N-methyl pyrrolidinone (NMP), N,N-dimethylacetamide, N-ethyl pyrrolidinone, and N,N-dimethylformamide, and

WO 03/016315

PCT/US02/25675

treating the resulting solution with NaOH to form the sodium salt. Treatment with NaOH can involve mixing an aqueous solution of NaOH with the solution containing Compound A, but in a preferred embodiment, treatment with NaOH comprises mixing a solution of NaOH in ethanol and water with the solution of Compound A.

5 The relative amounts of NaOH and Compound A employed in this process are as described earlier. Aging of the solution and recovery of the Na salt of Compound A can be conducted as described earlier as well. In a preferred embodiment, Compound A is dissolved in NMP and the Compound A solution is treated with an ethanol-water solution of NaOH. The use of the NMP-EtOH system is characterized by improved

10 filterability of the resulting crystalline Na salt, relative to the EtOH-water system described in the preceding paragraph.

Embodiments of the processes for preparing a sodium salt of Compound A include any of the preparative processes described above, wherein the sodium salt is crystalline. In each of these embodiments, the Compound A solution

15 can optionally also be seeded with a crystalline Na salt of Compound A before, during or subsequent to the addition of NaOH to promote crystal formation. An aspect of each of these embodiments is the preparation of a crystalline monosodium salt of Compound A which is characterized by crystallographic d-spacings of 12.6, 5.0, and 4.6 angstroms. Another aspect of each of these embodiments is the preparation of a

20 crystalline monosodium salt of Compound A which is characterized by crystallographic d-spacings of 12.6, 5.0, 4.8, 4.6, 3.9, and 3.5 angstroms. Still another aspect of each of these embodiments is the preparation of a crystalline monosodium salt of Compound A characterized by crystallographic d-spacings of 12.6, 5.9, 5.0, 4.9, 4.8, 4.6, 4.5, 4.3, 3.9, 3.7, 3.5, 3.2, 3.1, and 2.9 angstroms. Yet another aspect of

25 each of these embodiments is the preparation of a crystalline monosodium salt of Compound A which is characterized by crystallographic d-spacings of 12.63, 5.94, 5.05, 4.94, 4.81, 4.61, 4.54, 4.34, 3.88, 3.73, 3.49, 3.45, 3.22, 3.15, 3.12, and 2.86 angstroms. Further aspects of each of these embodiments include the preparation of a crystalline sodium salt as in any of the three preceding aspects, wherein the Na salt is

30 further characterized by a differential scanning calorimetry curve, at a heating rate of 10°C/min in an open cup under flowing nitrogen, exhibiting an endotherm with a peak temperature of about 348°C and an associated heat of fusion of about 45 J/gm followed by an exotherm with a peak temperature of about 352°C and an associated heat of fusion of about 45 J/gm.

WO 03/016315

PCT/US02/25675

As noted above, the present invention includes pharmaceutical compositions useful for inhibiting HIV integrase, comprising an effective amount of a sodium salt of Compound A and a pharmaceutically acceptable carrier.

5 Pharmaceutical compositions useful for preventing or treating infection by HIV, for delaying the onset of AIDS, or for treating AIDS, are also encompassed by the present invention, as well as a method of inhibiting HIV integrase, and a method of preventing or treating infection by HIV, or delaying the onset of AIDS, or treating AIDS. An aspect of the present invention is a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a sodium salt of Compound A in
10 combination with a therapeutically effective amount of an agent useful for treating HIV infection and/or AIDS (alternatively referred to as an HIV/AIDS treatment agent) selected from:

- (1) an HIV/AIDS antiviral agent,
- (2) an anti-infective agent, and
- 15 (3) an immunomodulator.

The present invention also includes the use of a sodium salt of Compound A as described above as a medicament for (a) inhibiting HIV integrase, (b) preventing or treating infection by HIV, (c) delaying the onset of AIDS, or (d) treating AIDS. The present invention further includes the use of a sodium salt of Compound
20 A as described above in the preparation of a medicament for (a) inhibiting HIV integrase, (b) preventing or treating infection by HIV, (c) delaying the onset of AIDS, or (d) treating AIDS.

The present invention also includes the use of a sodium salt of Compound A of the present invention as described above in combination with one or
25 more HIV/AIDS treatment agents selected from an HIV/AIDS antiviral agent, an anti-infective agent, and an immunomodulator for use as a medicament for (a) inhibiting HIV integrase, (b) preventing or treating infection by HIV, (c) delaying the onset of AIDS, or (d) treating AIDS, said medicament comprising an effective amount of the sodium salt of Compound A and an effective amount of the one or more treatment
30 agents.

The present invention further includes the use of a sodium salt of Compound A of the present invention as described above in combination with one or more HIV/AIDS treatment agents selected from an HIV/AIDS antiviral agent, an anti-infective agent, and an immunomodulator for the manufacture of a medicament for (a)
35 inhibiting HIV integrase, (b) preventing or treating infection by HIV, (c) delaying the

WO 03/016315

PCT/US02/25675

onset of AIDS, or (d) treating AIDS, said medicament comprising an effective amount of the sodium salt of Compound A and an effective amount of the one or more treatment agents.

5 For the uses described above, a sodium salt of Compound A of the present invention may be administered orally, parenterally (including subcutaneous injections, intravenous, intramuscular, intrasternal injection or infusion techniques), by inhalation spray, or rectally, in dosage unit formulations containing conventional non-toxic pharmaceutically-acceptable carriers, adjuvants and vehicles.

10 The term "administration" and variants thereof (e.g., "administering" a compound) in reference to a sodium salt of Compound A mean providing the salt to the individual in need of treatment. When a salt of the invention is provided in combination with one or more other active agents (e.g., AIDS antivirals), "administration" and its variants are each understood to include concurrent and sequential provision of the salt and other agents.

15 As used herein, the term "composition" is intended to encompass a product comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the specified amounts.

20 The expression "pharmaceutically acceptable" means that the carrier, diluent or excipient must be compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

The term "subject," (alternatively referred to herein as "patient") as used herein refers to an animal, preferably a mammal, most preferably a human, who has been the object of treatment, observation or experiment.

25 The term "therapeutically effective amount" as used herein means that amount of active compound or pharmaceutical agent that elicits the biological or medicinal response in a tissue, system, animal or human that is being sought by a researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician, which includes alleviation of the symptoms of the disease being treated. For the purpose of prevention of a given disease or condition, a therapeutically effective amount can
30 alternatively be referred to as a prophylactic amount of the active compound or agent.

The pharmaceutical compositions of the present invention may be in the form of orally-administrable capsules, suspensions or tablets, or as nasal sprays,

WO 03/016315

PCT/US02/25675

sterile injectible preparations, for example, as sterile injectible aqueous or oleagenous suspensions or suppositories.

When administered orally as a suspension, these compositions are prepared according to techniques well-known in the art of pharmaceutical formulation and may contain microcrystalline cellulose for imparting bulk, alginic acid or sodium alginate as a suspending agent, methylcellulose as a viscosity enhancer, and sweeteners/flavoring agents known in the art. As immediate release tablets, these compositions may contain microcrystalline cellulose, dicalcium phosphate, starch, magnesium stearate and lactose and/or other excipients, binders, extenders, disintegrants, diluents and lubricants known in the art.

When administered by nasal aerosol or inhalation, these compositions are prepared according to techniques well-known in the art of pharmaceutical formulation and may be prepared as solutions in saline, employing benzyl alcohol or other suitable preservatives, absorption promoters to enhance bioavailability, fluorocarbons, and/or other solubilizing or dispersing agents known in the art.

The injectible solutions or suspensions may be formulated according to known art, using suitable non-toxic, parenterally-acceptable diluents or solvents, such as mannitol, 1,3-butanediol, water, Ringer's solution or isotonic sodium chloride solution, or suitable dispersing or wetting and suspending agents, such as sterile, bland, fixed oils, including synthetic mono- or diglycerides, and fatty acids, including oleic acid.

When rectally administered in the form of suppositories, these compositions may be prepared by mixing the drug with a suitable non-irritating excipient, such as cocoa butter, synthetic glyceride esters of polyethylene glycols, which are solid at ordinary temperatures, but liquefy and/or dissolve in the rectal cavity to release the drug.

A Compound A sodium salt of this invention can be administered orally to humans on an active ingredient basis in a dosage range of 0.01 to 1000 mg/kg body weight per day in a single dose or in divided doses. One preferred dosage range is 0.1 to 200 mg/kg body weight per day orally in a single dose or in divided doses. Another preferred dosage range is 0.5 to 100 mg/kg body weight per day orally in single or divided doses. For oral administration, the compositions are preferably provided in the form of tablets containing 1 to 1000 milligrams of the active ingredient, particularly 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900, and 1000 milligrams of the active ingredient for the symptomatic

WO 03/016315

PCT/US02/25675

adjustment of the dosage to the patient to be treated. It will be understood, however, that the specific dose level and frequency of dosage for any particular patient may be varied and will depend upon a variety of factors including the activity of the specific compound employed, the metabolic stability and length of action of that compound, the age, body weight, general health, sex, diet, mode and time of administration, rate of excretion, drug combination, the severity of the particular condition, and the host undergoing therapy.

The present invention is also directed to combinations of a sodium salt of Compound A of the present invention with one or more agents useful in the treatment of HIV infection and/or AIDS. For example, a Compound A salt of this invention may be effectively administered, whether at periods of pre-exposure and/or post-exposure, in combination with effective amounts of the HIV/AIDS antivirals, immunomodulators, antineoplastic, or vaccines, such as those in Table 1 as follows:

TABLE 1 - HIV/AIDS ANTIVIRALS, IMMUNOMODULATORS, ANTIINFECTIVES, AND OTHER TREATMENTS

<u>ANTIVIRALS</u>		
<u>Drug Name</u>	<u>Manufacturer</u> (Tradename and/or Location)	<u>Indication</u>
Amprenavir 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome (AGENERASE®)	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)
Abacavir GW 1592 1592U89	Glaxo Wellcome (ZLAGEN®)	HIV infection, AIDS, ARC (reverse transcriptase inhibitor)
Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
Acyclovir	Burroughs Wellcome	HIV infection, AIDS, ARC, in combination with AZT
AD-439	Tanox Biosystems	HIV infection, AIDS, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	HIV infection, AIDS, ARC
Adefovir dipivoxil	Gilead Sciences	HIV infection

WO 03/016315

PCT/US02/25675

AL-721	Ethigen (Los Angeles, CA)	ARC, PGL, HIV positive, AIDS
Alpha Interferon	Glaxo Wellcome	Kaposi's sarcoma, HIV, in combination w/Retrovir
Ansamycin LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
Antibody which neutralizes pH labile alpha aberrant Interferon	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	AIDS, ARC
ARI77	Aronex Pharm	HIV infection, AIDS, ARC
beta-fluoro-ddA	Nat'l Cancer Institute	AIDS-associated diseases
BMS-232623 (CGP-73547)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)
CI-1012	Warner-Lambert	HIV-1 infection
Cidofovir	Gilead Science	CMV retinitis, herpes, papillomavirus
Curdlan sulfate	AJI Pharma USA	HIV infection
Cytomegalovirus immune globin	MedImmune	CMV retinitis
Cytovene Ganciclovir	Syntex	sight threatening CMV peripheral CMV retinitis
Delavirdine	Pharmacia-Upjohn (RESCRIPTOR®)	HIV infection, AIDS, ARC (nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
Dextran Sulfate	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan)	AIDS, ARC, HIV positive asymptomatic
ddC	Hoffman-La Roche	HIV infection, AIDS, ARC
Dideoxycytidine	(HIVID®)	

WO 03/016315

PCT/US02/25675

ddl Dideoxyinosine	Bristol-Myers Squibb (VIDEX®)	HIV infection, AIDS, ARC; combination with AZT/d4T
mozenavir (DMP-450)	AVID (Camden, NJ)	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	HIV infection
Efavirenz (DMP 266)	DuPont (SUSTIVA®) Merck (STOCRIN®)	HIV infection, AIDS, ARC (non-nucleoside RT inhibitor)
Famciclovir	Smith Kline	herpes zoster, herpes simplex
FTC	Emory University	HIV infection, AIDS, ARC (reverse transcriptase inhibitor)
GS 840	Gilead	HIV infection, AIDS, ARC (reverse transcriptase inhibitor)
HBV097	Hoechst Marion Roussel	HIV infection, AIDS, ARC (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
Hypericin	VIMRx Pharm.	HIV infection, AIDS, ARC
Recombinant Human Interferon Beta	Triton Biosciences (Alameda, CA)	AIDS, Kaposi's sarcoma, ARC
Interferon alfa-n3	Interferon Sciences	ARC, AIDS
Indinavir	Merck (CRIVAN®)	HIV infection, AIDS, ARC, asymptomatic HIV positive, also in combination with AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	CMV retinitis
KN1-272	Nat'l Cancer Institute	HIV-assoc. diseases
Lamivudine, 3TC	Glaxo Wellcome (EPIVIR®)	HIV infection, AIDS, ARC (reverse transcriptase inhibitor); also with AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	CMV infection

WO 03/016315

PCT/US02/25675

Nelfinavir	Agouron (VIRACEPT®)	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)
Nevirapine	Boehringer Ingelheim (VIRAMUNE®)	HIV infection, AIDS, ARC (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	HIV inhibitor
Peptide T Octapeptide Sequence	Peninsula Labs (Belmont, CA)	AIDS
Trisodium Phosphonoformate	Astra Pharm. Products, Inc	CMV retinitis, HIV infection, other CMV infections
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)
Probucol	Vyrex	HIV infection, AIDS
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston TX)	HIV infection, AIDS, ARC
Ritonavir (ABT-538)	Abbott (RITONAVIR®)	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)
Saquinavir	Hoffmann-LaRoche (FORTOVASE®)	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)
Stavudine; d4T Didehydrodeoxy- thymidine	Bristol-Myers Squibb (ZERIT®)	HIV infection, AIDS, ARC
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	genital HSV & CMV infections

WO 03/016315

PCT/US02/25675

Virazole	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	asymptomatic HIV positive, LAS, ARC
Ribavirin		
VX-478	Vertex	HIV infection, AIDS, ARC
Zalcitabine	Hoffmann-La Roche	HIV infection, AIDS, ARC, with AZT
Zidovudine; AZT	Glaxo Wellcome (RETROVIR®)	HIV infection, AIDS, ARC, Kaposi's sarcoma in combination with other therapies (reverse transcriptase inhibitor)
Lopinavir (ABT-378)	Abbott	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)
Lopinavir + ritonavir (ABT-378/r); Kaletra	Abbott (KALETRA®)	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)
JE2147/AG1776	Agouron	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)
T-20	Trimeris	HIV infection, AIDS, ARC (fusion inhibitor)
T-1249	Trimeris	HIV infection, AIDS, ARC (fusion inhibitor)
atazanavir (BMS 232632); Zrivada	Bristol-Myers-Squibb (ZRIVADA®)	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)
PRO 542	Progenics	HIV infection, AIDS, ARC (attachment inhibitor)
PRO 140	Progenics	HIV infection, AIDS, ARC (CCR5 co-receptor inhibitor)
TAK-779	Takeda	HIV infection, AIDS, ARC (injectable CCR5 receptor antagonist)
DPC 681 & DPC 684	DuPont	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitors)
DPC 961 & DPC 083	DuPont	HIV infection AIDS, ARC (nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors)
abacavir + lamivudine + zidovudine	GlaxoSmithKline (TRIZIVIR®)	HIV infection, AIDS, ARC (reverse transcriptase inhibitors)

WO 03/016315

PCT/US02/25675

tipranavir (PNU-140690)	Boehringer Ingelheim	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)
tenofovir	Gilead (VIREAD®)	HIV infection, AIDS, ARC (nucleotide reverse transcriptase inhibitor)
TMC-120 & TMC-125	Tibotec	HIV infections, AIDS, ARC (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors)
TMC-126	Tibotec	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)

IMMUNO-MODULATORS

<u>Drug Name</u>	<u>Manufacturer</u>	<u>Indication</u>
AS-101	Wyeth-Ayerst	AIDS
Bropirimine	Pharmacia Upjohn	advanced AIDS
Acemannan	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	AIDS, ARC
CL246,738	American Cyanamid Lederle Labs	AIDS, Kaposi's sarcoma
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	HIV infection
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	blocks HIV fusion with CD4+ cells
Gamma Interferon	Genentech	ARC, in combination w/TNF (tumor necrosis factor)
Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor	Genetics Institute Sandoz	AIDS
Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor	Hoeschst-Roussel Immunex	AIDS
Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor	Schering-Plough	AIDS, combination w/AZT
HIV Core Particle Immunostimulant	Rorer	seropositive HIV
IL-2 Interleukin-2	Cetus	AIDS, in combination w/AZT

WO 03/016315

PCT/US02/25675

IL-2	Hoffman-La Roche	AIDS, ARC, HIV, in
Interleukin-2	Immunex	combination w/AZT
IL-2	Chiron	AIDS, increase in CD4 cell
Interleukin-2 (aldeslakin)		counts
Immune Globulin	Cutter Biological	pediatric AIDS, in
intravenous (human)	(Berkeley, CA)	combination w/AZT
IMREG-1	Imreg (New Orleans,	AIDS, Kaposi's sarcoma,
	LA)	ARC, PGL
IMREG-2	Imreg (New Orleans,	AIDS, Kaposi's sarcoma,
	LA)	ARC, PGL
Imuthiol Diethyl Dithio	Merieux Institute	AIDS, ARC
Carbamate		
Alpha-2 Interferon	Schering Plough	Kaposi's sarcoma w/AZT,
		AIDS
Methionine- Enkephalin	TNI Pharmaceutical	AIDS, ARC
	(Chicago, IL)	
MTP-PE	Ciba-Geigy Corp.	Kaposi's sarcoma
Muramyl-Tripeptide		
Granulocyte Colony	Amgen	AIDS, in combination
Stimulating Factor		w/AZT
Remune	Immune Response Corp.	immunotherapeutic
rCD4 Recombinant	Genentech	AIDS, ARC
Soluble Human CD4		
rCD4-IgG hybrids		AIDS, ARC
Recombinant Soluble	Biogen	AIDS, ARC
Human CD4		
Interferon Alfa 2a	Hoffman-La Roche	Kaposi's sarcoma, AIDS,
		ARC, in combination w/AZT
SK&F106528	Smith Kline	HIV infection
Soluble T4		
Thymopentin	Immunobiology	HIV infection
	Research Institute	
Tumor Necrosis Factor;	Genentech	ARC, in combination
TNF		w/gamma Interferon
etanercept	Immunex Corp	rheumatoid arthritis
	(ENBREL®)	

WO 03/016315

PCT/US02/25675

infliximab	Centocor (REMICADE®)	rheumatoid arthritis and Crohn's disease
------------	-------------------------	---

ANTI-INFECTIVES

<u>Drug Name</u>	<u>Manufacturer</u>	<u>Indication</u>
Clindamycin with Primaquine	Pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazole	Pfizer	cryptococcal meningitis, candidiasis
Pastille Nystatin Pastille	Squibb Corp.	prevention of oral candidiasis
Omidyl Eflornithine	Merrell Dow	PCP
Pentamidine Isethionate (IM & IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	PCP treatment
Trimethoprim		antibacterial
Trimethoprim/sulfa		antibacterial
Pinitrexim	Burroughs Wellcome	PCP treatment
Pentamidine isethionate for inhalation	Fisons Corporation	PCP prophylaxis
Spiramycin	Rhone-Poulenc	cryptosporidia diarrhea
Intraconazole-R51211	Janssen Pharm.	histoplasmosis; cryptococcal meningitis
Trimetrexate	Warner-Lambert	PCP

5

OTHER

<u>Drug Name</u>	<u>Manufacturer</u>	<u>Indication</u>
Daunorubicin	NeXstar, Sequus	Karposi's sarcoma
Recombinant Human Erythropoietin	Ortho Pharm. Corp.	severe anemia assoc. with AZT therapy
Recombinant Human Growth Hormone	Serono	AIDS-related wasting, cachexia
Leukotriene B4 Receptor Antagonist	-	HIV infection

WO 03/016315

PCT/US02/25675

Megestrol Acetate	Bristol-Myers Squibb	treatment of anorexia assoc. w/AIDS
Soluble CD4 Protein and Derivatives	-	HIV infection
Testosterone	Alza, Smith Kline	AIDS-related wasting
Total Enteral Nutrition	Norwich Eaton Pharmaceuticals	diarrhea and malabsorption, related to AIDS

- It will be understood that the scope of combinations of a Compound A salt of this invention with HIV/AIDS antivirals, immunomodulators, anti-infectives or vaccines is not limited to the list in Table 1 above, but includes in principle any combination with any pharmaceutical composition useful for the treatment of HIV infection and/or AIDS. When employed in combination with a salt of the invention, the HIV/AIDS antivirals and other agents are typically employed in their conventional dosage ranges and regimens as reported in the art, including the dosages described in the *Physicians' Desk Reference*, 54th edition, Medical Economics Company, 2000.
- The dosage ranges for a compound of the invention in these combinations are the same as those set forth above just before Table 1.

- One suitable combination is a sodium salt of Compound A of the present invention and a nucleoside inhibitor of HIV reverse transcriptase such as AZT, 3TC, ddC, or ddI. Another suitable combination is a Compound A salt of the present invention and a non-nucleoside inhibitor of HIV reverse transcriptase, such as efavirenz, and optionally a nucleoside inhibitor of HIV reverse transcriptase, such as AZT, 3TC, ddC or ddI.

- Still another suitable combination is any one of the combinations in the preceding paragraph, further comprising an HIV protease inhibitor such as indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, amprenavir, or abacavir. An aspect of this combination is the combination wherein the HIV protease is the sulfate salt of indinavir. Another aspect of this combination is the combination in which the protease inhibitor is selected from nelfinavir and ritonavir. Still another aspect of this combination is the combination in which the inhibitor of HIV protease is saquinavir, which is typically administered in a dosage of 600 or 1200 mg tid.

Other suitable combinations include a compound of the present invention with the following (1) efavirenz, optionally with AZT and/or 3TC and/or ddI and/or ddC, and optionally with indinavir; (2) any of AZT and/or ddI and/or ddC

WO 03/016315

PCT/US02/25675

and/or 3TC, and optionally with indinavir; (3) d4T and 3TC and/or AZT; (4) AZT and 3TC; and (5) AZT and d4T.

In the above-described combinations, a Compound A sodium salt of the present invention and other active agents may be administered together or separately. In addition, the administration of one agent may be prior to, concurrent with, or subsequent to the administration of other agent(s). These combinations may have unexpected or synergistic effects on limiting the spread and degree of infection of HIV.

Abbreviations used herein include the following:

AIDS = acquired immunodeficiency syndrome

ARC = AIDS related complex

Bn = benzyl

DMF = N,N-dimethylformamide

DSC = differential scanning calorimetry

DIPA = diisopropylamine

EDTA = ethylenediamine tetraacetic acid

EtOH = ethanol

g = gram(s)

h = hour(s)

HIV = human immunodeficiency virus

HPLC = high-performance liquid chromatography

IPAc = isopropyl acetate

Me = methyl

MeCN = acetonitrile

MeOH = methanol

min = minute(s)

Ms = mesyl (methanesulfonyl)

MTBE = methyl t-butyl ether

NMP = N-methyl pyrrolidinone

NMR = nuclear magnetic resonance

TEA = triethylamine

THF = tetrahydrofuran

XRPD = x-ray powder diffraction

35

WO 03/016315

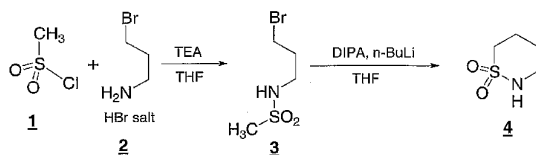
PCT/US02/25675

The following examples serve only to illustrate the invention and its practice. The examples are not to be construed as limitations on the scope or spirit of the invention.

5

EXAMPLE 1

Preparation of 1,4-Butanesultam



	Weight	FW	Moles	Equiv.	Density	Volume
MsCl (1)	2.36 Kg	114.55	20.6	1.03	1.480	1.59 L
3-bromopropylamine (2) HBr salt	4.40 Kg	220	20.0	1.00		
TEA	4.07 Kg	101.19	40.2	2.01	0.726	5.60 L
THF					43 + 4 + 8 = 55 L	
DIPA	481 g	101.19	4.75	0.25	0.722	666 mL
1,10-Phenanthroline	4.11 g	180.21				
n-BuLi, 1.6 M in hexane						

10

The 3-bromopropylamine-HBr salt (2) and THF (43 L) were placed in a 72 L round-bottomed-flask under N₂ and the resulting slurry was cooled to 0 °C.

Two dropping funnels were fitted to the flask. One was charged with the TEA and the other with a solution of the MsCl (1) and THF (4L). The contents of the addition funnels were added at roughly the same rate (the TEA was added slightly faster than the MsCl) while maintaining an internal reaction temperature below 10 °C.

15

The addition required 2 h. The resulting white suspension was warmed to 23 °C and aged for 1 h. The suspended solids (a mixture of TEA-HBr and TEA-HCl) were removed

WO 03/016315

PCT/US02/25675

by filtration through a dry frit. The cake was washed with THF (8L). The combined filtrate and cake-rinse, a THF solution of **3**, was collected in a 100 L round-bottomed-flask under N₂. To the solution of **3** was added the 1,10-phenanthroline and the DIPA and the resulting solution was cooled to -30 °C. The *n*-BuLi was added over about 4 h maintaining the internal temperature below -20 °C. After 1.25 eq of the *n*-BuLi was added the reaction mixture became deep brown and the color remained as the addition was completed. The reaction mixture was warmed to 0 °C over 3 h. A small aliquot was removed, and partitioned between saturated NH₄Cl and EtOAc. The EtOAc was evaporated and the residue examined by ¹H NMR to confirm consumption of **3** and conversion to **4**. To the reaction mixture at 0 °C was added saturated aqueous NH₄Cl (12 L, the first 1 L slowly, a heat kick to 6 °C was observed) and then brine (12 L). The phases were partitioned and the aqueous phase was extracted with EtOAc (20 L). The organic phases were combined, washed with brine (4 L) and then concentrated under vacuum to about 12 L. The solvent was switched to EtOAc (20 L used) maintaining a volume of 12 L. After the solvent switch, a yellow slurry resulted. *n*-Heptane (20 L) was added with stirring and the slurry was cooled to 5 °C. After a 1 h age the solids were collected on a frit and rinsed with cold (5 °C) 3:5 EtOAc/*n*-heptane. The wet cake was dried for 24 h under a stream of dry N₂ to provide 1.44 Kg (53% from **2**) of sultam **4** as a crystalline yellow solid.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.36 (br s, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.64 (m, 2H).

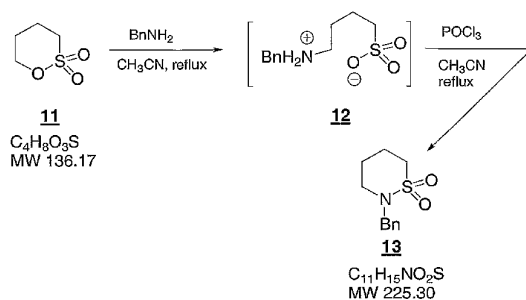
EXAMPLE 2

Alternative Preparation of 1,4-Butanesultam

Step 1:

WO 03/016315

PCT/US02/25675



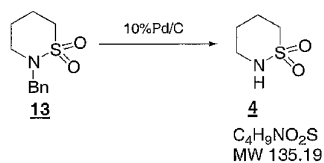
	Materials	MW	Amount	Moles	Equivalent
	1,4-Butane sultone	136.17	68.10 g	0.5000	1
5	Benzylamine	107.16	69.70 g	0.6500	1.3
	Acetonitrile		625 mL		
	Phosphorus oxychloride	153.33	153.33 g	1.000	2

- A solution of 1,4-butane sultone **11** (68.10 g, 0.5000 moles) and benzylamine (69.70 g, 0.6500 moles) in acetonitrile (625 mL) was refluxed at 82°C for 24 hours, with the reaction monitored by ¹H NMR until conversion of **11** to **12** was >98%. While the resulting slurry was cooled to 50°C, phosphorus oxychloride (153.33 g, 1.000 moles) was slowly added via a dropping funnel. After complete addition, the mixture was refluxed at 82 °C for 8 hours, with the reaction monitored by HPLC until conversion was > 98%. The reaction mixture was concentrated to remove acetonitrile, and the residue was cooled to 0-5°C and neutralized with 20% sodium hydroxide to pH = 7. The resulting mixture was extracted with IPAc (3 x 350 mL), and the combined extracts were washed with 10% sodium bicarbonate (2 x 100 mL) and 25% of brine (100 mL). The resulting clear solution was concentrated and solvent switched to methanol (total volume 1000 mL), which was used in the next step of the reaction. For compound **13**: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.38-7.32 (m, 5 H), 4.32 (s, 2H), 3.23 (m, 2 H), 3.11 (m, 2 H), 2.22 (m, 2 H), 1.62 (m, 2 H).

WO 03/016315

PCT/US02/25675

Step 2:



	Materials	MW	Amount	Moles	Equivalent
5	<i>N</i> -Benzyl-1,4-butanedisulfonamide	225.30		0.5000	1
	10% Pd/C		12.0 g		10%wt
	1 N HCl (aqueous)		80 mL		
	Solka Flock		20 g		

- 10 To a solution of *N*-Benzyl-1,4-butanedisulfonamide **13** (0.5000 moles) in methanol (total volume 1000 mL) and 1 N HCl aqueous (80 mL) was added 10% Pd/C (12.0 g). The resulting slurry was submitted to hydrogenation at 40°C, 45 psi for 24 hours, with the reaction monitored by HPLC until conversion of **13** to **4** was >99%. The reaction mixture was cooled to ambient temperature and filtered by
- 15 passing through a pad of Solka Flock (20 g) and washed with methanol (3 x 100 mL). The combined filtrates were concentrated to remove the methanol, and a crystalline solid was precipitated out during the concentration. To the slurry solution was added heptane/MTBE (3:2, 100 mL). The resulting mixture was cooled to 0 °C, and aged for
- 20 (3:2, 50 mL), and dried under vacuum with a nitrogen sweep to give 1,4-butanedisulfonamide **4** (49.8 g, 74% overall from **11**).

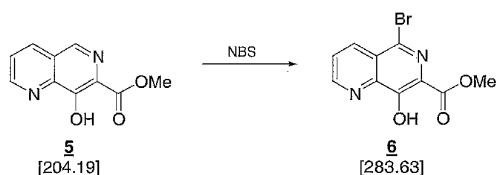
EXAMPLE 3

- 25 Preparation of 5-(1,1-dioxido-1,2-thiazinan-2-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamide from methyl 5-bromo-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxylate

Step 1: 5-Bromo-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxylic acid methyl ester

WO 03/016315

PCT/US02/25675



5 *N*-bromosuccinimide (7.83 g, 44.0 mmol) was added to a solution of 8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxylic acid methyl ester (**5**, 8.17 g, 40.0 mmol) in chloroform (32 mL) over 20 min maintaining the temperature at 20-50 °C and the mixture was aged for 30 min at 50 °C. The mixture became a thick, stirrable slurry and HPLC analysis indicated <2% starting material remaining. The mixture was cooled to 30 °C over 15 min. MeOH (64 mL) was added over 30 min then a 1:1 mixture of MeOH-water (64 mL) was added over 30 min. The mixture was cooled to -40 °C over 30 min and aged at -40 °C for 30 min. The cold mixture was filtered and the solid was washed with 1:1 MeOH:water (100 mL) at 10-20 °C. The off white crystalline solid was dried under a stream of nitrogen to provide 10.48 g (93% yield) of 5-bromo-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxylic acid methyl ester (**6**).

10 HPLC retention times: **5** = 2.2 min, **6** = 6.0 min, HPLC conditions: 150 × 4.6 mm ACE 3 C18 column, isocratic elution with 30% MeCN in 0.025% aq H₃PO₄ at 1 mL/min, 25 °C with detection at 254 nm;

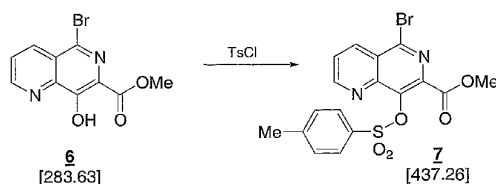
15 HPLC retention times: **5** = 1.8 min, **6** = 3.1 min, HPLC conditions: 150 × 4.6 mm ACE 3 C18 column, isocratic elution with 46% MeCN in 0.025% aq H₃PO₄ at 1 mL/min, 25 °C with detection at 254 nm.

20 ¹³C NMR of **6** (CDCl₃, 100 MHz): 169.7, 156.3, 154.5, 143.9, 137.1, 132.4, 128.0, 126.1, 124.2, 53.4.

Step 2: 5-Bromo-8-(4-toluenesulfonyloxy)-1,6-naphthyridien-7-carboxylic acid methyl ester

WO 03/016315

PCT/US02/25675



Triethylamine (0.759 g, 7.50 mmol) was added to a suspension of 5-bromo-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxylic acid methyl ester (**6**, 1.415 g, 5.000 mmol) in chloroform (5 mL) over 5 min maintaining the temperature at 20-50 °C to give a yellow suspension. *p*-Toluenesulfonyl chloride (1.15 g, 6.00 mmol) was added over 5 min maintaining the temperature at 20-40 °C to give a yellow solution. The mixture was aged at 40 °C for 2 h during which a crystalline solid precipitated out of the mixture and the color faded (HPLC analysis indicated <0.5% starting material remaining). The mixture was cooled to 20 °C over 15 min. MeOH (10 mL) was added over 30 min then a 1:1 mixture of MeOH:water (10 mL) was added over 30 min. The mixture was cooled to -40 °C over 30 min and aged at -40 °C for 30 min. The cold mixture was filtered and the solid was washed with 1:1 MeOH:water (10 mL), MeOH (5 mL), MTBE (10 mL) and hexanes (10 mL) all at 10-20 °C. The off-white crystalline solid was dried under a stream of nitrogen to provide 2.112 g (97% yield) of 5-bromo-8-(*p*-toluenesulfonyloxy)-1,6-naphthyridine-7-carboxylic acid methyl ester (**7**).

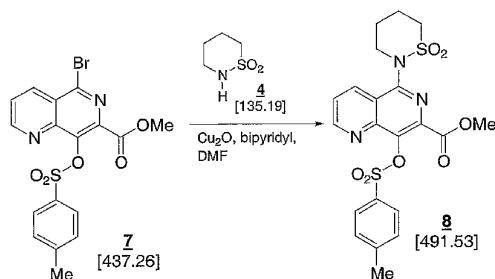
HPLC retention times: **6** = 3.1 min, **7** = 12.4 min, HPLC conditions: 150 × 4.6 mm ACE 3 C18 column, isocratic elution with 46% MeCN in 0.025% aq H₃PO₄ at 1 mL/min, 25 °C with detection at 254 nm.

¹³C NMR of **7** (d₆-DMSO, 100 MHz): 163.2, 157.0, 146.5, 145.8, 141.9, 141.3, 139.2, 137.2, 132.3, 130.4, 129.0, 127.6, 127.1, 53.3, 21.7.

Step 3: 5-(1,1-Dioxido-1,2-thiazinan-2-yl)-8-(4-toluenesulfonyloxy)-1,6-naphthyridine-7-carboxylic acid methyl ester.

WO 03/016315

PCT/US02/25675



- A mixture of 5-bromo-8-(p-toluenesulfonyloxy)-1,6-naphthyridine-7-carboxylic acid methyl ester (**7**, 2.186 g, 5.000 mmol), 1,4-butane sultam (**4**, 811 mg, 6.00 mmol), copper (I) oxide (858 mg, 6.00 mmol, <5 micron), 2,2'-bipyridyl (937 mg, 6.00 mmol) and DMF (10 mL) was degassed by stirring under a stream of nitrogen for 1 min and heated to 120 °C for 4 h. The brown suspension became a dark red solution with a small amount of undissolved copper (I) oxide remaining (HPLC analysis indicated <0.5% starting material remaining). The mixture was diluted with chloroform (10 mL), Solkaflok (200 mg) was added and the resulting mixture was filtered through a plug of Solkaflok. The plug was washed with chloroform (10 mL) and the combined filtrates were stirred vigorously with a solution of EDTA disodium salt dihydrate (3.8 g, 10.2 mmol) in water (40 mL) while air was slowly bubbled in for 40 min. The upper aqueous phase became turquoise while the lower organic phase became yellow. The organic phase was washed with a solution of EDTA disodium salt (1.9 g, 5.1 mmol) in water (30 mL) and a solution of sodium bisulfate monohydrate (0.87 g, 6.3 mmol) in water (30 mL). Each of the above three aqueous phases was back extracted sequentially with one portion of chloroform (15 mL). The organic phases were dried over sodium sulfate and filtered. The dried organic extracts were concentrated and solvent switched to a final volume of 15 mL MeOH using a total of 30 mL MeOH for the switch at atmospheric pressure. Product crystallized during the solvent switch. The resulting slurry was cooled to 0 °C over 30 min and aged at 0 °C for 30 min. The slurry was filtered cold and the solid was washed with MeOH (15 mL). The off white solid was dried under a stream of

WO 03/016315

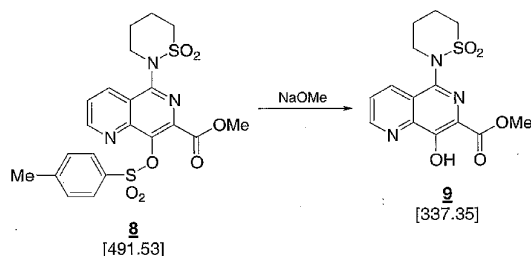
PCT/US02/25675

nitrogen to provide 1.910 g (78%) of 5-(*N*-1,4-butanesultam)-8-(*p*-toluenesulfonyloxy)-1,6-naphthyridine-7-carboxylic acid methyl ester (**8**).

HPLC retention times: **7** = 12.4 min, **8** = 10.3 min, DMF = 1.3 min, Bipy = 1.5 min, HPLC conditions: 150 × 4.6 mm ACE 3 C18 column, isocratic elution with 46% MeCN in 0.025% aq H₃PO₄ at 1 mL/min, 25 °C with detection at 254 nm.

¹³C NMR of **8** (CDCl₃, 100 MHz): 164.2, 155.3, 151.9, 146.7, 145.4, 141.2, 137.8, 135.3, 133.6, 129.6, 128.9, 125.4, 124.3, 53.4, 52.9, 48.7, 24.2, 22.0, 21.7.

Step 4: 5-(1,1-Dioxido-1,2-thiazinan-2-yl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxylic acid methyl ester.



5-(*N*-1,4-butanesultam)-8-(*p*-toluenesulfonyloxy)-1,6-naphthyridine-7-carboxylic acid methyl ester (**8**, 1.597 g, 3.250 mmol) was dissolved in DMF (3.25 mL) at 40 °C and transferred to a solution of 0.5M NaOMe in MeOH (16.25 mL, 8.125 mmol) over ca 1-2 min at 20-25 °C. The resulting yellow homogenous mixture was heated to 50 °C and aged for 5 min (HPLC analysis indicated <0.5% starting material remaining). Mixture was cooled to 25 °C over 15 min and aged at 25 °C for 15 min during which a yellow crystalline precipitate was deposited. Acetic acid (390 mg, 6.50 mmol) was added over 1 min (yellow color faded) then water (32.5 mL) was added over 15 min at 25 °C. The slurry was aged for 30 min 25 °C and filtered. The filter cake was washed with 1:1 MeOH:water (32.5 mL) and then with 1:1 MTBE:hexanes (8 mL). The filter cake was dried under a stream of nitrogen to provide 1.064 g (97%) of 5-(*N*-1,4-butanesultam)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxylic acid methyl ester (**9**) as an off white crystalline solid.

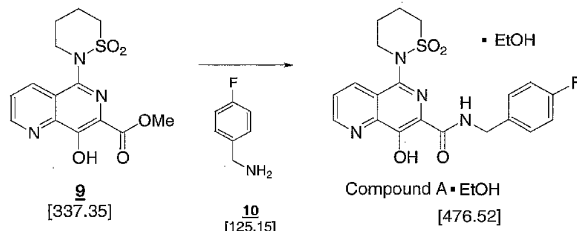
WO 03/016315

PCT/US02/25675

HPLC retention times: **8** = 10.3 min, **9** = 2.9 min, HPLC conditions: 150 × 4.6 mm ACE 3 C18 column, isocratic elution with 46% MeCN in 0.025% aq H₃PO₄ at 1 mL/min, 25 °C with detection at 254 nm.

¹³C NMR of **9** (d₆-DMSO, 100 MHz): 167.8, 154.4, 153.5, 143.9, 143.7, 135.2, 125.9, 125.2, 124.4, 53.2, 53.1, 49.1, 24.4, 21.9.

Step 5: 5-(1,1-Dioxido-1,2-thiazinan-2-yl)-N-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamide, monoethanolate.



10 A suspension of 5-(N-1,4-butanedisultam)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxylic acid methyl ester (**9**, 1.012 g, 3.00 mmol) and 4-fluorobenzylamine (**10**, 1.314 g, 10.5 mmol) in EtOH (9.0 mL) was heated to 75–77 °C for 2 h during which the mixture became a yellow homogeneous solution (HPLC analysis indicated <0.5% starting material remaining). Acetic acid (0.630 mg, 10.5 mmol) was added over 1 min (yellow color faded) then water (9.0 mL) was added over 10 min at 75 °C. An off white crystalline solid began to precipitate near the end of addition of the water. The slurry was cooled to 0 °C over 30 min then aged for 30 min at 0 °C and filtered. The filter cake was washed with 5% HOAc in 1:1 EtOH:water (5 mL) then with 1:1 EtOH:water (10 mL) and then with EtOH (5 mL). The filter cake was dried under a stream of nitrogen to provide 1.343 g (94%) of the monoethanolate of 5-(N-1,4-butanedisultam)-N-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamide (Compound A) as an off white crystalline solid.

HPLC retention times: **9** = 2.9 min, Compound A = 6.7 min, **10** = 1.4 min, impurity present in **10** = 4.3 min, HPLC conditions: 150 × 4.6 mm ACE 3 C18

WO 03/016315

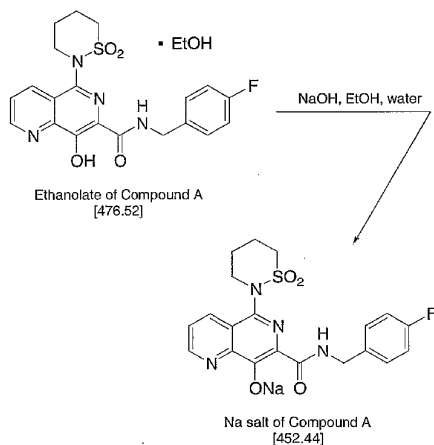
PCT/US02/25675

column, isocratic elution with 46% MeCN in 0.025% aq H₃PO₄ at 1 mL/min, 25 °C with detection at 254 nm;

HPLC retention time: **2** = 10.9 min, HPLC conditions: 150 × 4.6 mm ACE 3 C18 column, isocratic elution with 24% MeCN in 0.025% aq H₃PO₄ at 1 mL/min, 25 °C with detection at 254 nm.

¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): 9.25 (t, J=6.4, 1H), 9.16 (d, J=8.4, 1H), 8.56 (d, J=8.4, 1H), 7.86 (dd, J=8.4, 4.1, 1H), 7.41 (dd, J=8.4, 5.7, 2H), 7.16 (t, J=8.8, 2H), 4.60 (d, 6.3, 2H), 4.00-3.70 (m, 2H), 3.65-3.45 (m, 2H), 2.35-2.10 (m, 3H), 1.7 (m, 1H).

Step 6: Sodium salt of 5-(1,1-Dioxido-1,2-thiazinan-2-yl)-N-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamide



5-(N-1,4-Butanesultam)-N-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamide (Compound A) monoethanolate (1.207 g, 2.533 mmol) was dissolved in a mixture of EtOH (24 mL) and water (11 mL) by heating to 78 °C

WO 03/016315

PCT/US02/25675

for 1 h. A solution of 5M aq NaOH (0.608 mL, 3.04 mmol) was added over 15 min at 78 °C. A yellow crystalline precipitate was deposited. The mixture was aged at 78 °C for 20 min, then cooled to 20 °C over 30 min and aged for 30 min at 20 °C. The slurry was filtered and the filter cake was washed with 2:1 EtOH:water (5 mL) and EtOH (15 mL). The filter cake was dried under a stream of nitrogen to provide 1.088 g (95%) of 5-(*N*-1,4-butanediyl)-*N*-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamide sodium salt (Compound A sodium salt) as a yellow crystalline solid.

The Na salt was analyzed by differential scanning calorimetry at a heating rate of 10°C/min in an open cup under flowing nitrogen and was found to have a DSC curve exhibiting an endotherm with a peak temperature of about 348°C and an associated heat of fusion of about 45 J/gm followed by an exotherm with a peak temperature of about 352°C and an associated heat of fusion of about 45 J/gm.

The XRPD pattern of the Na salt was generated on a Philips Analytical X-ray powder diffraction instrument with XRG 3100 generator using a continuous scan from 2 to 40 degrees 2 theta over about 126 minutes. The resulting XRPD pattern was analyzed using Philips X'Pert Graphics and Identify software. Copper K-Alpha 1 radiation was used as the source. The experiment was run under ambient conditions. The XRPD pattern was found to have characteristic diffraction peaks corresponding to d-spacings of 12.63, 5.94, 5.05, 4.94, 4.81, 4.61, 4.54, 4.34, 3.88, 3.73, 3.49, 3.45, 3.22, 3.15, 3.12, and 2.86 angstroms.

EXAMPLE 4

Crystallization of Compound A Na Salt from NMP-EtOH Solvent System

A 9 L tank equipped with an agitator was charged with NMP (6.69 kg, 6.67 L) and Compound A (1.00 kg, 2.32 mol) to form a clear yellow solution at room temperature at a concentration of 150 mg/mL. In a separate vessel, 1.1 equivalents of 5M NaOH (0.56 kg, 0.51 L) was diluted to 0.71 M in ethanol (2.45 kg, 3.10 L) at room temperature to form a clear solution. 15% of the phenol in NMP solution (1.17 kg, 1.13 L) was charged to a 16 L jacketed crystallizer equipped with a low blade agitator and heated to 68-70°C. 15% of this NaOH/EtOH solution (0.45 kg, 0.54 L) was combined with the batch in the crystallizer, and the batch aged for 30 to 45 minutes at 68-70°C. Initially, the batch remained a clear yellow solution, but became cloudy after about 5 to 15 minutes, forming a thick yellow slurry, or seed bed consisting of small, evenly distributed needles after about 30 minutes. (Note: As an alternative, the batch may also be seeded with solid seed.)

WO 03/016315

PCT/US02/25675

5 The remaining Compound A and NaOH solutions were then charged to the batch slurry simultaneously over two hours, maintaining the batch temperature at 65-70°C. The resulting slurry was aged for 1 hour at 68-70°C. Additional EtOH (3.29 kg, 4.13 L) was added as an antisolvent over two hours while still maintaining the batch at 68-70°C, and the thinner yellow slurry aged another hour at 68-70°C temperature, then cooled to 0-2°C in about 60 to 90 minutes. The yellow crystalline solid was filtered off on a filter pot at 0-5°C. The filter cake was washed twice with EtOH (8.40 kg, 5.00 L for each wash) at 0-2 °C, and the solid vacuum dried for 24-48 hours at 50°C to provide 1 kg of crystalline Na salt of Compound A.

10 The sodium salt crystals of Compound A were of a different shape (plates) than those obtained in Example 3 (needles or grains), but they were of the same form as confirmed by XRPD and DSC. The process described in this example exhibits improved filterability and higher productivity than the EtOH-water process exemplified in Example 3.

15

EXAMPLE 5

Formulation for Oral Administration

20 As a specific embodiment of an oral composition, 100 mg of the Na salt of Example 3, Step 6 is formulated with sufficient finely divided lactose to provide a total amount of 580 to 590 mg to fill a size O hard gel capsule.

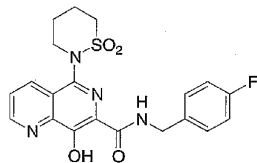
25 While the foregoing specification teaches the principles of the present invention, with examples provided for the purpose of illustration, the practice of the invention encompasses all of the usual variations, adaptations and/or modifications that come within the scope of the following claims.

WO 03/016315

PCT/US02/25675

WHAT IS CLAIMED IS:

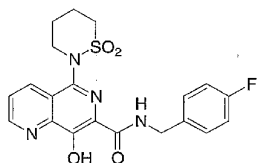
1. A sodium salt of Compound A, wherein Compound A is of formula:



5

2. The sodium salt according to claim 1, which is a crystalline sodium salt of Compound A.

3. A crystalline monosodium salt of Compound A, characterized by crystallographic d-spacings of 12.6, 5.0, and 4.6 angstroms; wherein Compound A is of formula:



15

4. The crystalline Na salt of Compound A according to claim 3, which is further characterized by a differential scanning calorimetry curve, at a heating rate of 10°C/min in an open cup under flowing nitrogen, exhibiting an endotherm with a peak temperature of about 348°C and an associated heat of fusion of about 45 J/gm followed by an exotherm with a peak temperature of about 352°C and an associated heat of fusion of about 45 J/gm.

20

WO 03/016315

PCT/US02/25675

- 5 5. The crystalline Na salt of Compound A according to claim 3,
which is characterized by crystallographic d-spacings of 12.6, 5.0, 4.8, 4.6, 3.9, and 3.5
angstroms.
- 10 6. The crystalline Na salt of Compound A according to claim 5,
which is further characterized by a differential scanning calorimetry curve, at a
heating rate of 10°C/min in an open cup under flowing nitrogen, exhibiting an
endotherm with a peak temperature of about 348°C and an associated heat of fusion of
15 about 45 J/gm followed by an exotherm with a peak temperature of about 352°C and
an associated heat of fusion of about 45 J/gm.
- 15 7. The crystalline Na salt of Compound A according to claim 3,
which is characterized by crystallographic d-spacings of 12.6, 5.9, 5.0, 4.9, 4.8, 4.6,
4.5, 4.3, 3.9, 3.7, 3.5, 3.2, 3.1, and 2.9 angstroms.
- 20 8. The crystalline Na salt of Compound A according to claim 7,
which is further characterized by a differential scanning calorimetry curve, at a
heating rate of 10°C/min in an open cup under flowing nitrogen, exhibiting an
endotherm with a peak temperature of about 348°C and an associated heat of fusion of
25 about 45 J/gm followed by an exotherm with a peak temperature of about 352°C and
an associated heat of fusion of about 45 J/gm.
- 25 9. The crystalline Na salt of Compound A according to claim 3,
which is characterized by crystallographic d-spacings of 12.63, 5.94, 5.05, 4.94, 4.81,
4.61, 4.54, 4.34, 3.88, 3.73, 3.49, 3.45, 3.22, 3.15, 3.12, and 2.86 angstroms.
- 30 10. The crystalline Na salt of Compound A according to claim 9,
which is further characterized by a differential scanning calorimetry curve, at a
heating rate of 10°C/min in an open cup under flowing nitrogen, exhibiting an
endotherm with a peak temperature of about 348°C and an associated heat of fusion of
about 45 J/gm followed by an exotherm with a peak temperature of about 352°C and
an associated heat of fusion of about 45 J/gm.

WO 03/016315

PCT/US02/25675

11. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a sodium salt of Compound A as recited in any one of claims 1 to 10 and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 5 12. A pharmaceutical composition which comprises the product made by combining a therapeutically effective amount of a sodium salt of Compound A as recited in any one of claims 1 to 10 and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 10 13. A method of preventing or treating HIV infection, delaying the onset of AIDS, or treating AIDS in a subject in need thereof, which comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of a salt of Compound A as recited in any one of claims 1 to 10.
- 15 14. A method of inhibiting HIV integrase in a subject in need thereof, which comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of a salt of Compound A as recited in any one of claims 1 to 10.
- 20 15. A method of preventing or treating HIV infection, delaying the onset of AIDS, or of treating AIDS in a subject in need thereof, which comprises administering to the subject a pharmaceutical composition according to claim 11.
- 25 16. A method of preventing or treating HIV infection, delaying the onset of AIDS, or of treating AIDS in a subject in need thereof, which comprises administering to the subject a pharmaceutical composition according to claim 12.
- 30 17. A method of inhibiting HIV integrase in a subject in need thereof, which comprises administering to the subject a pharmaceutical composition according to claim 11.
18. A method of inhibiting HIV integrase in a subject in need thereof, which comprises administering to the subject a pharmaceutical composition according to claim 12.
- 35 19. A process for preparing a crystalline sodium salt of Compound A, which comprises:

WO 03/016315

PCT/US02/25675

- (A) dissolving Compound A in a solvent to form a solution; and
(B) treating the solution formed in Step A with NaOH to form the crystalline sodium salt of Compound A.
- 5 20. The process according to claim 19, wherein the solvent is acetone.
21. The process according to claim 19, wherein the solvent is NMP and treatment with NaOH comprises mixing the NMP solution of Compound A with
10 an ethanol-water solution of NaOH.
22. A process for preparing a crystalline sodium salt of Compound A, which comprises:
(A) dissolving Compound A monoethanolate in a solvent to form a
15 solution; and
(B) treating the solution formed in Step A with NaOH to form the crystalline sodium salt of Compound A.
23. The process according to claim 22, wherein the solvent is
20 ethanol.

【手続補正書】

【提出日】平成15年6月24日(2003.6.24)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

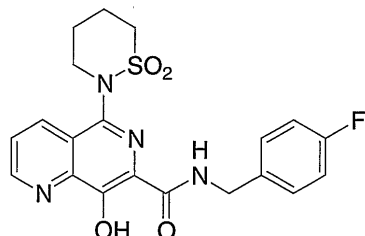
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

化合物Aが次式で表される化合物Aのナトリウム塩。

【化1】



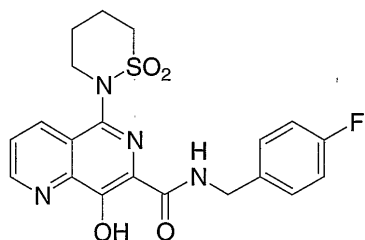
【請求項2】

化合物Aの結晶性ナトリウム塩である請求項1に記載のナトリウム塩。

【請求項3】

化合物Aが次式で表され、結晶の格子面間隔dが12.6、5.0および4.6オングストロームであることを特徴とする化合物Aの結晶性ナトリウム塩。

【化2】



【請求項4】

窒素気流下、開放型カップにおいて、10 /分の昇温速度での示差走査熱量測定曲線で、吸熱ピーク温度約348、随伴する融解熱が約45 J / g mの吸熱を、次いで、発熱ピーク温度約352、随伴する融解熱が約45 J / g mの発熱を示すことをさらに特徴とする請求項3に記載の化合物Aの結晶性ナトリウム塩。

【請求項5】

結晶の格子面間隔dが12.6、5.0、4.8、4.6、3.9および3.5オングストロームであることを特徴とする請求項3に記載の化合物Aの結晶性ナトリウム塩。

【請求項6】

窒素気流下、開放型カップにおいて、10 /分の昇温速度での示差走査熱量測定曲線で、吸熱ピーク温度約348、随伴する融解熱が約45 J / g mの吸熱を、次いで、発熱ピーク温度約352、随伴する融解熱が約45 J / g mの発熱を示すことをさらに特徴とする請求項5に記載の化合物Aの結晶性ナトリウム塩。

【請求項7】

結晶の格子面間隔dが12.6、5.9、5.0、4.9、4.8、4.6、4.5、4.3、3.9、3.7、3.5、3.2、3.1および2.9オングストロームであることを特徴とする請求項3に記載の化合物Aの結晶性ナトリウム塩。

【請求項 8】

窒素気流下、開放型カップにおいて、10 / 分の昇温速度での示差走査熱量測定曲線で、吸熱ピーク温度約348、随伴する融解熱が約45 J / g mの吸熱を、次いで、発熱ピーク温度約352、随伴する融解熱が約45 J / g mの発熱を示すことをさらに特徴とする請求項7に記載の化合物Aの結晶性ナトリウム塩。

【請求項 9】

結晶の格子面間隔dが12.63、5.94、5.05、4.94、4.81、4.61、4.54、4.34、3.88、3.73、3.49、3.45、3.22、3.15、3.12および2.86オングストロームであることを特徴とする請求項3に記載の化合物Aの結晶性ナトリウム塩。

【請求項 10】

窒素気流下、開放型カップにおいて、10 / 分の昇温速度での示差走査熱量測定曲線で、吸熱ピーク温度約348、随伴する融解熱が約45 J / g mの吸熱を、次いで、発熱ピーク温度約352、随伴する融解熱が約45 J / g mの発熱を示すことをさらに特徴とする請求項9に記載の化合物Aの結晶性ナトリウム塩。

【請求項 11】

治療上有効量の請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物Aのナトリウム塩と製薬上許容される担体とを含む薬剤組成物。

【請求項 12】

治療上有効量の請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物Aのナトリウム塩と製薬上許容される担体とを混合することによって製造される製剤を含む薬剤組成物。

【請求項 13】

HIV感染を予防または治療し、AIDSの発症を遅延させ、またはAIDSを治療するための医薬としての、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物Aのナトリウム塩の使用。

【請求項 14】

HIVインテグラーゼを阻害するための医薬としての、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物Aのナトリウム塩の使用。

【請求項 15】

HIV感染を予防または治療し、AIDSの発症を遅延させ、またはAIDSを治療するための、請求項11または12に記載の薬剤組成物の使用。

【請求項 16】

HIVインテグラーゼを阻害するための、請求項11または12に記載の薬剤組成物の使用。

【請求項 17】

HIV感染を予防または治療し、AIDSの発症を遅延させ、またはAIDSを治療するための医薬の製造における、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物Aのナトリウム塩の使用。

【請求項 18】

HIVインテグラーゼを阻害するための医薬の製造における、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物Aのナトリウム塩の使用。

【請求項 19】

(A) 化合物Aを溶媒に溶解して溶液を形成するステップと、
(B) ステップAで形成された溶液をNaOHで処理して、化合物Aの結晶性ナトリウム塩を形成するステップとを含む、化合物Aの結晶性ナトリウム塩の調製方法。

【請求項 20】

溶媒がアセトンである請求項19に記載の方法。

【請求項 21】

溶媒がNMPであり、かつ、NaOHでの処理が化合物AのNMP溶液をNaOHのエタノール水溶液と混合することを含む請求項19に記載の方法。

【請求項 22】

(A) 化合物 A の一エタノール付加物を溶媒に溶解して溶液を形成させるステップと、
(B) ステップ A で形成された溶液を NaOH で処理して、化合物 A の結晶性ナトリウム塩を形成させるステップとを含む、化合物 A の結晶性ナトリウム塩の調製方法。

【請求項 23】

溶媒がエタノールである請求項 22 に記載の方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/25675
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D487/06 A61K31/4375 A61P31/18		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 11073 A (PHARMACIA AND UPJOHN) 19 March 1998 (1998-03-19) claims; examples	1-23
A	L. CHAN ET. AL.: "Discovery of 1,6-Naphthyridines as a Novel Class of Potent and Selective Human Cytomegalovirus Inhibitors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 42, no. 16, 1999, pages 3023-5, XP001117859 whole article	1-23
P, A	WO 02 30930 A (MERCK & CO.) 18 April 2002 (2002-04-18) cited in the application page 139, line 21 -page 140, line 11; claims; example 152	1-23
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document not published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 October 2002		Date of mailing of the international search report 13/11/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016		Authorized officer Heijls, I

Form PCT/ISA210 (provisional sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	
	International application No. PCT/US 02/25675
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)	
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claims 14-18 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.	
2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:	
3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:	
1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest	
<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.	
<input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family membersInternational Application No.
PCT/US 02/25675

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9811073	A	19-03-1998	AU 4172197 A	02-04-1998
			EP 0927164 A1	07-07-1999
			JP 2002505660 T	19-02-2002
			WO 9811073 A1	19-03-1998
			US 6252080 B1	26-06-2001
			US 6211376 B1	03-04-2001
			US 6310211 B1	30-10-2001
WO 0230930	A	18-04-2002	AU 1152702 A	22-04-2002
			AU 1187402 A	22-04-2002
			WO 0230930 A2	18-04-2002
			WO 0230931 A2	18-04-2002

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,N Z,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 アンソニー・ネビル・ジェイ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126

(72)発明者 シュー、ウェイ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126

(72)発明者 レポー、ジョン・ブイ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126

(72)発明者 マハジャン、アマル・ジェイ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126

F ターム(参考) 4C065 AA04 BB09 CC01 DD02 EE02 HH08 JJ03 JJ08 KK01 LL01
PP03

4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 MA01 MA04 NA14 ZB33 ZC02 ZC20
ZC55