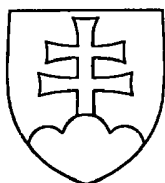


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania prihlášky: 10. 6. 1999
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/089 981
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 11. 6. 1998
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: US
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 6. 8. 2001
Vestník ÚPV SR č.: 08/2001
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: PCT/US99/13199
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: WO99/64405

(11), (21) Číslo dokumentu:

1818-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

C07D265/18
A61K 31/535

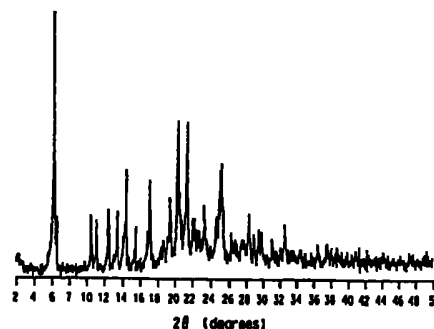
(71) Prihlasovateľ: **DUPONT PHARMACEUTICALS COMPANY, Wilmington, DE, US;**

(72) Pôvodca: **Radesca Lilian A., Newark, DE, US;**
Maurin Michael B., Wilmington, DE, US;
Rabel Shelley R., Landenberg, PA, US;
Moore James R., Newark, DE, US;

(74) Zástupca: **JUDr. Eva Bušová, Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Kryštalický Efavirenz**

(57) Anotácia:
Účinný inhibítor reverznej transkriptázy Efavirenz je produkovaný v kryštalickej forme. Kryštalická zlúčenina Efavirenz existuje v niekoľkých fyzikálnych formách, ktoré sú označené ako formy 1, 2, 3, 4 a 5 a sú charakterizované röntgenovou difrakciou a diferenciálnou skenovacou kalorimetriou. Farmaceutické preparáty a spôsoby sú užitočné pri liečbe infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV).



TV 1818-2000

Kryštalický Efavirenz

Oblasť techniky

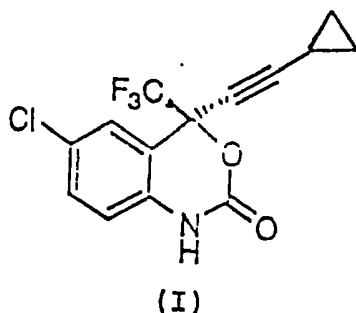
Účinný inhibítor reverznej transkriptázy Efavirenz je produkovaný v kryštalickej forme. Kryštalická zlúčenina Efavirenz existuje v niekoľkých fyzikálnych formách, ktoré sú označené ako Formy 1, 2, 3, 4 a 5 a sú charakterizované röntgenovou práškovou difrakciou a diferenciálnou skenovacou kalorimetriou. Farmaceutické preparáty a spôsoby sú užitočné pri liečbe infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV).

Doterajší stav techniky

Reverzná transkripcia je spoločným rysom retrovírusovej replikácie. Replikácia vírusov vyžaduje vírusom kódovanú reverznú transkriptázu pre vznik kópií DNA vírusových sekvencií reverznej transkripcie vírusového RNA genómu. Reverzná transkriptáza je preto klinicky relevantným cieľom pre chemoterapiu retrovírusových infekcií, pretože inhibícia vírusom kódovanej reverznej transkriptázy prerušuje vírusovú replikáciu.

Efavirenz je zlúčenina, ktorá je účinná pri liečbe infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV). HIV je retrovirus spôsobujúci progresívnu deštrukciu ľudského imunitného systému s následným rozvojom syndrómu AIDS. Účinná liečba prostredníctvom inhibície HIV reverznej transkriptázy bola preukázaná tak pri nukleosidových inhibítoroch, ako je napríklad azidotymidín, tak tiež pri nenukleosidových inhibítoroch. U benzoxazinónov, ako je napríklad zlúčenina Efavirenz, bolo preukázané, že účinkujú

ako nenukleosidové inhibítory HIV reverznej transkriptázy. Zlúčenina Efavirenz je známa pod svojím chemickým názvom (S)-6-chloro-4-cyklopropyletynyl-4-trifluorometyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-ón, ktorý je reprezentovaný vzorcom (I):



Zlúčenina Efavirenz nie je iba vysoko účinným inhibítorom reverznej transkriptázy, ale je tiež účinná proti rezistencii HIV reverznej transkriptázy. V dôsledku dôležitosti (S)-6-chloro-4-cyklopropyletynyl-4-trifluorometyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-ónu ako inhibítora reverznej transkriptázy sú nevyhnutné pre výrobu, purifikáciu a prípravu preparátu kryštalickej formy, ktoré vykazujú chemické a fyzikálne výhody.

Liečba alebo prevencia vyššie uvedených ochorení je uskutočňovaná podávaním terapeuticky účinného množstva zlúčeniny Efavirenz človekovi alebo živočíchovi, ktorí potrebujú takúto liečbu alebo prevenciu. Liečba zlúčeninou Efavirenz môže byť uskutočňovaná použitím samotného preparátu ako zložky farmaceutického preparátu, alebo v kombinácii s ostatnými antivírusovými a imunomodulačnými látkami, antibiotikami a vakcínami. Zlúčenina môže byť podaná enterálne alebo parenterálne v pevných alebo tekutých dávkových formách.

O zlúčenine Efavirenz nebolo doteraz známe, že by existoval v kryštalickej polymorfnej forme. Z tohto dôvodu existuje nutnosť stabilných kryštalickej foriem lieku a spoľahlivých a reprodukovateľných postupov ich prípravy.

Popis vynálezu

V jednom aspekte sa predkladaný vynález týka kryštalickej zlúčeniny Efavirenz. Príbuzné aspekty sa týkajú nových kryštalickej foriem zlúčeniny označených ako Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4 a Forma 4 a Forma 5. Tieto formy boli charakterizované a odlišené od seba diferenciálnou skenovacou kalorimetriou (DSC) a röntgenovou práškovou difrakčnou analýzou.

Ďalšie aspekty vynálezu zahrňujú farmaceutické preparáty kryštalickej zlúčeniny Efavirenz a jej piatich foriem. Kryštalickej produkty tohto vynálezu môžu byť pripravené do konvenčných pevných farmaceutických dávkových foriem alebo použité na prípravu tekutých dávkových foriem kombináciou terapeuticky účinného množstva kryštalickej lieku s farmaceuticky prijateľným nosičom. Kryštalickej produkty môžu byť podávané v farmaceutických preparátoch, ktoré môžu byť skombinované s inými antivírusovými a imuno-modulačnými látkami, antibiotikami alebo vakcínami.

Ďalší spôsob predkladaného vynálezu zahrňuje spôsob inhibície reverznej transkriptázy, ktorý spočíva v podaní množstva kryštalickej zlúčeniny Efavirenz dostatočného na dosiahnutie kontaktu reverznej transkriptázy s účinným inhibičným množstvom aktívnej liekovej substancie.

V zvláštnych aspektoch vynález zahrňuje spôsoby liečby retrovirusových infekcií, ako sú infekcie spôsobené vírusom Iudskej imunodeficiencie a poruchy zahrňujúcej vírusovú replikáciu, ktoré spočívajú v podaní farmaceutického preparátu obsahujúceho nové kryštalické formy zlúčeniny Efavirenz, ktoré sú predmetom tohto vynálezu.

Ďalším cieľom predkladaného vynálezu je poskytnúť nový spôsob liečenia HIV infekcie, ktorý spočíva v podaní terapeuticky účinnej kombinácie Foriem 1, 2, 3, 4 alebo 5 zlúčeniny Efavirenz s jednou alebo viacerými zlúčeninami vybranými zo skupiny tvorenej inhibítormi HIV reverznej transkriptázy a HIV proteázy jedincovi, ktorý potrebuje toto liečenie.

Stručný popis obrázkov

Vynález je ilustrovaný odkazom na doprevádzajúce obrázky popísané nižšie.

Na Obrázku 1 je uvedený práškový röntgenový difraktogram Formy 1 kryštalickej formy (S)-6-chloro-4-cyklopropyletynyl-4-trifluorometyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benz-oxazín-2-ónu.

Na Obrázku 2 je uvedený práškový röntgenový difraktogram Formy 2 kryštalickej formy (S)-6-chloro-4-cyklopropyletynyl-4-trifluorometyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benz-oxazín-2-ónu.

Na Obrázku 3 je uvedený práškový röntgenový difraktogram Formy 3 kryštalickej formy (S)-6-chloro-4-cyklo-

propyletynyl-4-trifluorometyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benz-oxazín-2-ónu.

Na Obrázku 4 je uvedený práškový röntgenový difraktogram Formy 4 kryštalickej formy (S)-6-chloro-4-cyklo-propyletynyl-4-trifluorometyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benz-oxazín-2-ónu.

Na Obrázku 5 je uvedený diferenciálny kalorimetrický termogram Formy 1 kryštalickej formy (S)-6-chloro-4-cyklo-propyletynyl-4-trifluorometyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benz-oxazín-2-ónu.

Na Obrázku 6 je uvedený diferenciálny kalorimetrický termogram Formy 2 kryštalickej formy (S)-6-chloro-4-cyklo-propyletynyl-4-trifluorometyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benz-oxazín-2-ónu.

Na Obrázku 7 je uvedený diferenciálny kalorimetrický termogram Formy 3 kryštalickej formy (S)-6-chloro-4-cyklo-propyletynyl-4-trifluorometyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benz-oxazín-2-ónu.

Na Obrázku 8 je uvedený diferenciálny kalorimetrický termogram Formy 4 kryštalickej formy (S)-6-chloro-4-cyklo-propyletynyl-4-trifluorometyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benz-oxazín-2-ónu.

Na Obrázku 9 je uvedený práškový röntgenový difraktogram Formy 5 kryštalickej formy (S)-6-chloro-4-cyklo-propyletynyl-4-trifluorometyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benz-oxazín-2-ónu.

Na Obrázku 10 je uvedený diferenciálny kalorimetrický termogram Formy 5 kryštalickej formy (S)-6-chloro-4-cyklopropyletynyl-4-trifluorometyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-ónu.

Detailný popis vynálezu

V prvej forme vynálezu poskytuje predkladaný vynález Formu 1 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz.

V prednostnej forme vynálezu je Forma 1 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz vo významne čistej forme.

V ďalšej prednostnej forme vynálezu je Forma 1 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz charakterizovaná nálezom na röntgenovej práškovej difrakcii, ktorý obsahuje 4 alebo viacero 2 θ hodnôt vybraných zo skupiny obsahujúcej 6,0 $\pm$ 0,2, 6,3 $\pm$ 0,2, 10,3 $\pm$ 0,2, 10,8 $\pm$ 0,2, 14,1 $\pm$ 0,2, 16,8 $\pm$ 0,2, 20,0 $\pm$ 0,2, 20,5 $\pm$ 0,2, 21,1 $\pm$ 0,2 a 24,8 $\pm$ 0,2.

V ďalšej prednostnej forme vynálezu je Forma 1 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz charakterizovaná nálezom na röntgenovej práškovej difrakcii, ktorý je významne v zhode s nálezom uvedeným na Obrázku 1.

V ďalšej prednostnej forme vynálezu je Forma 1 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz charakterizovaná diferenciálnym skenovacím kalorimetrickým termogramom, ktorý má vrchol od približne 138°C až do približne 140°C.

V ďalšej prednostnej forme vynálezu je Forma 1 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz charakterizovaná diferenciálnym skenovacím kalorimetrickým termogramom, ktorý je významne v zhode s nálezom uvedeným na Obrázku 5.

V ďalšej prednostnejšej forme vynálezu je Forma 1 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz charakterizovaná nálezom na röntgenovej práškovej difrakcii, ktorý obsahuje 4 alebo viacero 2 θ hodnôt vybraných zo skupiny, ktorá obsahuje 6,0 $\pm$ 0,2, 6,3 $\pm$ 0,2, 10,3 $\pm$ 0,2, 10,8 $\pm$ 0,2, 14,1 $\pm$ 0,2, 16,8 $\pm$ 0,2, 20,0 $\pm$ 0,2, 20,5 $\pm$ 0,2, 21,1 $\pm$ 0,2 a 24,8 $\pm$ 0,2 a ďalej charakterizovaná diferenciálnym skenovacím kalorimetrickým termogramom, ktorý má vrchol od približne 138°C až do približne 140°C.

V ďalšej prednostnejšej forme vynálezu je Forma 1 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz charakterizovaná nálezom na röntgenovej práškovej difrakcii, ktorý je významne v zhode s nálezom uvedeným na Obrázku 1, a je ďalej charakterizovaná diferenciálnym skenovacím kalorimetrickým termogramom, ktorý je významne v zhode s nálezom uvedeným na Obrázku 5.

Druhá forma predkladaného vynálezu popisuje farmaceutický preparát tvorený terapeuticky účinným množstvom Formy 1 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz a farmaceuticky prijateľným nosičom.

V prednostnej forme vynálezu je farmaceutický preparát obsiahnutý v kapsli alebo komprimovaný do tabletovej dávkovej formy, kde terapeuticky účinné množstvo je od približne 1 mg do približne 1000 mg Formy 1 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz.

V prednostnejšej forme vynálezu je farmaceutický preparát obsiahnutý v kapsli alebo komprimovaný do tabletovej dávkovej formy, kde terapeuticky účinné množstvo je

od približne 50 mg do približne 200 mg Formy 1 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz.

V ďalšej prednostnejšej forme vynálezu je farmaceutický preparát obsiahnutý v kapsli alebo komprimovaný do tablety, ktorá obsahuje hmotnostne viac ako 10 % dezintegračnej látky k celkovej suchej hmotnosti dávkovej formy.

V ďalšej prednostnej forme vynálezu je farmaceutický preparát v tekutej forme.

V prednostnejšej forme vynálezu obsahuje tekutá forma hmotnostne približne 0,1 % až približne 15 % Formy 1 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz, a tekuté vehikulum, ktoré obsahuje hmotnostne približne 50 % až približne 99 % polyol esterov mastných kyselín so stredným reťazcom.

V dokonca ešte prednostnejšej forme vynálezu je preparát obsiahnutý v mäkkej želatínovej kapsli hmotnostne približne 0,1 % až približne 15 % Formy 1 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz, a tekuté vehikulum, ktoré obsahuje hmotnostne približne 50 % až približne 99 % polyol esterov mastných kyselín so stredným reťazcom obsahuje navyš sladiacu látku v rozmedzí od približne 0,1 % do približne 50 % hmotnostne.

V ďalšej prednostnejšej forme vynálezu obsahuje farmaceutický preparát, ktorý je v tekutej forme, od približne 0,1 % až približne 10 % Formy 1 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz, a tekuté vehikulum, ktoré obsahuje hmotnostne približne 50 % až približne 99 % rastlinného oleja.

V dokonca ešte prednostnejšej forme vynálezu je preparát obsiahnutý v mäkkej želatínovej kapsli, kde rastlinným olejom je sójový olej alebo olej z arašidov.

V ďalšej prednostnejšej forme vynálezu farmaceutický preparát v tekutej forme, ktorý obsahuje od približne 0,1 % až približne 10 % Formy 1 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz, a tekuté vehikulum, tvorené hmotnostne približne 50 % až približne 99 % rastlinným olejom obsahuje sladiacu látku v rozmedzí od 1,0 % do približne 50 % hmotnostne.

V tretej forme vynálezu obsahuje farmaceutická dávková forma v kapsli alebo v komprimovanej tablete:

- a) terapeuticky účinné množstvo Formy 1 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz;
- a) surfaktant;
- a) dezintegračnú látku;
- a) viažucu látku; a
- g) lubrikačnú látku.

V prednostnej forme vynálezu je terapeuticky účinné množstvo od približne 50 mg do približne 200 mg Formy 1 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz, surfaktant je lauryl sulfát sodný, dezintegračná látka je glykolátový sodný škrob, viažucou látkou je laktóza a lubrikačnou látkou je magnézium stearát.

V štvrtej forme vynálezu popisuje predkladaný vynález spôsob inhibície vírusovej replikácie pomocou vírusom kódovanej reverznej transkriptázy, ktorý zahrňuje použitie Formy 1 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz v množstve dostatočnom na dosiahnutie kontaktu HIV reverznej trans-

kriptázy s účinným inhibičným množstvom aktívnej liekovej substancie.

V prednostnej forme vynálezu je zlúčenina poskytnutá ľudskému jedincovi alebo živočíchovi za účelom inhibície HIV reverznej transkriptázy *in vivo*.

V piatej forme vynálezu popisuje predkladaný vynález spôsob liečby infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie, ktorý zahŕňa podanie terapeuticky účinného množstva Formy 1 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz jedincovi, ktorý potrebuje túto liečbu.

V prednostnej forme vynálezu je Forma 1 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz podávaná v dávke od približne 1 do približne 1000 mg na dávku.

V prednostnejšej forme vynálezu je Forma 1 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz podávaná v dávke od približne 50 do približne 200 mg na dávku.

V šiestej forme vynálezu je Forma 1 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz pripravená rekryštalizáciou zlúčeniny Efavirenz z hydrokarbónového rozpúšťadla.

V siedmej forme vynálezu je Forma 1 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz pripravená spôsobom zahrňujúcim:

- 1) rekryštalizáciou zlúčeniny Efavirenz z vhodného rozpúšťadla;
- 2) izoláciou kryštálov; a
- 3) vysušením kryštálov na príslušnú teplotu, aby bolo dosiahnuté Formy 1 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz vo významne čistej forme.

V prednostnejšej forme vynálezu je vhodným rozpúšťadlom heptán alebo zmes tetrahydrofuránu a heptánu, kryštály sú izolované filtráciou, príslušná teplota je od približne 70°C do približne 95°C a významne čistý znamená viac ako 90% čistotu.

V ôsmej forme vynálezu je Forma 1 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz pripravená zahrievaním Formy 2, Formy 3, Formy 4, alebo Formy 5 zlúčeniny Efavirenz alebo ich zmesí.

V deviatej forme vynálezu je Forma 1 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz pripravená premiešavaním hrubého materiálu Formy 2 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz a Formy 3 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz, alebo ich zmesí v uhľovodíkovom rozpúšťadle.

V desiatej forme popisuje predkladaný vynález Formu 2 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz.

V prednostnej forme vynálezu je Forma 2 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz vo významne čistej forme.

V ďalšej prednostnej forme vynálezu je Forma 2 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz charakterizovaná nálezom na röntgenovej práškovej difrakcii, ktorý obsahuje 4 alebo viac 2 θ hodnôt vybraných zo skupiny obsahujúcej 6,8 $\pm$ 0,2, 9,2 $\pm$ 0,2, 12,3 $\pm$ 0,2, 16,2 $\pm$ 0,2, 21,4 $\pm$ 0,2, 22,7 $\pm$ 0,2, 24,1 $\pm$ 0,2 a 28,0 $\pm$ 0,2.

V ďalšej prednostnej forme vynálezu je Forma 2 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz charakterizovaná nálezom na röntgenovej práškovej difrakcii, ktorý je významne v zhode s nálezom uvedeným na Obrázku 2.

V ďalšej prednostnej forme vynálezu je Forma 2 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz charakterizovaná diferenciálnym skenovacím kalorimetrickým termogramom, ktorý má vrchol od približne 116°C až do približne 119°C.

V ďalšej prednostnej forme vynálezu je Forma 2 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz charakterizovaná diferenciálnym skenovacím kalorimetrickým termogramom, ktorý je významne v zhode s nálezom uvedeným na Obrázku 6.

V ďalšej prednostnej forme vynálezu je Forma 2 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz charakterizovaná nálezom na röntgenovej práškovej difrakcii, ktorý obsahuje 4 alebo viac 2 θ hodnôt vybraných zo skupiny obsahujúcej 6,8 $\pm$ 0,2, 9,2 $\pm$ 0,2, 12,3 $\pm$ 0,2, 16,2 $\pm$ 0,2, 21,4 $\pm$ 0,2, 22,7 $\pm$ 0,2, 24,1 $\pm$ 0,2 a 28,0 $\pm$ 0,2 a ďalej charakterizovaná diferenciálnym skenovacím kalorimetrickým termogramom, ktorý má vrchol od približne 116°C až do približne 119°C.

V ďalšej prednostnej forme vynálezu je Forma 2 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz charakterizovaná nálezom na röntgenovej práškovej difrakcii, ktorý je významne v zhode s nálezom uvedeným na Obrázku 2, a je ďalej charakterizovaná diferenciálnym skenovacím kalorimetrickým termogramom, ktorý má vrchol od približne 116°C až do približne 119°C.

V jedenástej forme popisuje predkladaný vynález farmaceutický preparát, ktorý obsahuje terapeuticky účinné množstvo Formy 2 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz a farmaceuticky prijateľný nosič.

V prednostnej forme vynálezu je farmaceutický preparát obsiahnutý v kapsli alebo komprimovaný do tabletovej dávkovej formy, kde terapeuticky účinné množstvo je od približne 1 mg do približne 1000 mg Formy 2 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz.

V ďalšej prednostnej forme vynálezu je farmaceutický preparát v tekutej forme, kde terapeuticky účinné množstvo je od približne 0,1 % do približne 15 % Formy 2 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz.

V dvanástej forme vynálezu popisuje predkladaný vynález spôsob inhibície vírusovej replikácie pomocou vírusom kódovanej reverznej transkriptázy, ktorý zahrňuje použitie Formy 2 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz v množstve dostatočnom na dosiahnutie kontaktu HIV reverznej transkriptázy s účinným inhibičným množstvom aktívnej liekovej substancie.

V trinástej forme vynálezu popisuje predkladaný vynález spôsob liečby vírusových ochorení, ako je napríklad infekcia vírusom ľudskej imunodeficiencie, a ďalej použitie v ďalších indikáciách, ktoré zahrňujú podanie terapeuticky účinného množstva Formy 2 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz jedincovi, ktorý potrebuje túto liečbu alebo prevenciu.

V prednostnej forme vynálezu je Forma 2 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz podaná v dávke od približne 1 do približne 1000 mg na dávku.

V štrnástej forme vynálezu je Forma 2 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz pripravená postupom rýchlej kryšta-

lizácie z nasýteného alkánového roztoku zlúčeniny Efavirenz.

V prednostnej forme vynálezu zahrňuje rýchla kryštalizácia:

- 1) rozpustenie zlúčeniny Efavirenz vo vhodnom rozpúšťadle pri vhodnej teplote za vzniku nasýteného roztoku;
- 1) filtráciou nasýteného roztoku; a
- 3) rýchle ochladenie nasýteného roztoku za vzniku Formy 2 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz.

V prednostnejšej forme vynálezu je vhodným rozpúšťadlom heptán, vhodná teplota je od približne 70°C do približne 80°C a rýchle ochladenie nasýteného roztoku zahrňuje kontakt nasýteného roztoku so studeným povrchom.

V pätnástej forme vynálezu predkladaný vynález popisuje Formu 3 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz vo významne čistej forme.

V ďalšej prednostnej forme vynálezu je Forma 3 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz charakterizovaná nálezom na röntgenovej práškovej difrakcii, ktorý obsahuje 4 alebo viac 2 θ hodnôt vybraných zo skupiny obsahujúcej 7,1 $\pm$ 0,2, 7,3 $\pm$ 0,2, 11,0 $\pm$ 0,2, 13,8 $\pm$ 0,2, 20,9 $\pm$ 0,2, 23,3 $\pm$ 0,2, 27,9 $\pm$ 0,2 a 33,5 $\pm$ 0,2.

V ďalšej prednostnej forme vynálezu je Forma 3 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz charakterizovaná nálezom na röntgenovej práškovej difrakcii, ktorý je významne v zhode s nálezom uvedeným na Obrázku 3.

V ďalšej prednostnej forme vynálezu je Forma 3 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz charakterizovaná diferen-

ciálnym skenovacím kalorimetrickým termogramom, ktorý má vrchol od približne 108°C až do približne 110°C.

V ďalšej prednostnej forme vynálezu je Forma 3 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz charakterizovaná diferenciálnym skenovacím kalorimetrickým termogramom, ktorý je významne v zhode s nálezom uvedeným na Obrázku 7.

V ďalšej prednostnej forme vynálezu je Forma 3 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz charakterizovaná nálezom na röntgenovej práškovej difrakcii, ktorý obsahuje 4 alebo viac 2 θ hodnôt vybraných zo skupiny obsahujúcej 7,1 $\pm$ 0,2, 7,3 $\pm$ 0,2, 11,0 $\pm$ 0,2, 13,8 $\pm$ 0,2, 20,9 $\pm$ 0,2, 23,3 $\pm$ 0,2, 27,9 $\pm$ 0,2 a 33,5 $\pm$ 0,2 a ďalej charakterizovaná diferenciálnym skenovacím kalorimetrickým termogramom, ktorý má vrchol od približne 108°C až do približne 110°C.

V ďalšej prednostnej forme vynálezu je Forma 3 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz charakterizovaná nálezom na röntgenovej práškovej difrakcii, ktorý je významne v zhode s nálezom uvedeným na Obrázku 3, a je ďalej charakterizovaná diferenciálnym skenovacím kalorimetrickým termogramom, ktorý má vrchol od približne 108°C až do približne 110°C.

V šestnástej forme popisuje predkladaný vynález farmaceutický preparát, ktorý obsahuje terapeuticky účinné množstvo Formy 3 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz a farmaceuticky prijateľný nosič.

V prednostnej forme vynálezu je farmaceutický preparát obsiahnutý v kapsli alebo komprimovaný do tabletovej dávkovej formy, kde terapeuticky účinné množstvo je od

približne 1 mg do približne 1000 mg Formy 3 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz.

V ďalšej prednostnej forme vynálezu je farmaceutický preparát v tekutej forme, kde terapeuticky účinné množstvo je od približne 0,1 % do približne 15 % Formy 3 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz.

V sedemnásťtej forme vynálezu popisuje predkladaný vynález spôsob inhibície vírusovej replikácie pomocou vírusom kódovanej reverznej transkriptázy, ktorý zahŕňa použitie Formy 3 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz v množstve dostatočnom na dosiahnutie kontaktu HIV reverznej transkriptázy s účinným inhibičným množstvom aktívnej liekovej substancie.

V osemnásťtej forme vynálezu popisuje predkladaný vynález spôsob liečby infekcie vírusom ľudskej imuno-deficiencie, ktorý zahŕňa podanie terapeuticky účinného množstva Formy 3 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz jedincovi, ktorý potrebuje túto liečbu alebo prevenciu.

V prednostnej forme vynálezu je Forma 3 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz podávaná v dávke od približne 1 do približne 1000 mg na dávku.

V deväťnásťtej forme vynálezu je Forma 3 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz pripravená premiešavaním hrubého materiálu Formy 1 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz, Formy 2 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz, alebo ich zmesí v uhľovodíkovom rozpúšťadle a izoláciou kryštálov.

V prednostnej forme vynálezu je uhľovodíkom heptán a kryštály sú izolované filtráciou.

V dvadsiatej forme popisuje predkladaný vynález Formu 4 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz.

V prednostnej forme vynálezu je Forma 4 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz vo významne čistej forme.

V ďalšej prednostnej forme vynálezu je Forma 4 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz charakterizovaná nálezom na röntgenovej práškovej difrakcii, ktorý obsahuje 4 alebo viac 2 θ hodnôt vybraných zo skupiny obsahujúcej $3,6 \pm 0,2$, $6,3 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$, $12,7 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $16,1 \pm 0,2$ a $19,2 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $20,6 \pm 0,2$ a $24,3 \pm 0,2$.

V ďalšej prednostnej forme vynálezu je Forma 4 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz charakterizovaná nálezom na röntgenovej práškovej difrakcii, ktorý je významne v zhode s nálezom uvedeným na Obrázku 4.

V ďalšej prednostnej forme vynálezu je Forma 4 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz charakterizovaná diferenciálnym skenovacím kalorimetrickým termogramom, ktorý má vrchol od približne 95°C až do približne 100°C.

V ďalšej prednostnej forme vynálezu je Forma 4 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz charakterizovaná diferenciálnym skenovacím kalorimetrickým termogramom, ktorý je významne v zhode s nálezom uvedeným na Obrázku 8.

V ďalšej prednostnej forme vynálezu je Forma 4 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz charakterizovaná nálezom na röntgenovej práškovej difrakcii, ktorý obsahuje 4 alebo viac 2 θ hodnôt vybraných zo skupiny obsahujúcej $3,6 \pm 0,2$, $6,3 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$, $12,7 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$,

16,1 ± 0,2 a 19,2 ± 0,2, 19,5 ± 0,2, 20,6 ± 0,2 a 24,3 ± 0,2 a ďalej charakterizovaná diferenciálnym skenovacím kalorimetrickým termogramom, ktorý má vrchol od približne 95°C až do približne 100°C.

V ďalšej prednostnej forme vynálezu je Forma 4 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz charakterizovaná nálezom na röntgenovej práškovej difrakcii, ktorý je významne v zhode s nálezom uvedeným na Obrázku 4, a je ďalej charakterizovaná diferenciálnym skenovacím kalorimetrickým termogramom, ktorý má vrchol od približne 95°C až do približne 100°C.

V dvadsiatej prvej forme popisuje predkladaný vynález farmaceutický preparát, ktorý obsahuje terapeuticky účinné množstvo Formy 4 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz a farmaceuticky prijateľný nosič.

V prednostnej forme vynálezu je farmaceutický preparát obsiahnutý v kapsli alebo komprimovaný do tabletovej dávkovej formy, kde terapeuticky účinné množstvo je od približne 1 mg do približne 1000 mg Formy 4 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz.

V ďalšej prednostnej forme vynálezu je farmaceutický preparát v tekutej forme, kde terapeuticky účinné množstvo je od približne 0,1 % do približne 15 % Formy 4 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz.

V dvadsiatej druhej forme vynálezu popisuje predkladaný vynález spôsob inhibície vírusovej replikácie pomocou vírusom kódovanej reverznej transkriptázy, ktorý zahrňuje použitie Formy 4 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz

v množstve dostatočnom na dosiahnutie kontaktu HIV reverznej transkriptázy s účinným inhibičným množstvom aktívnej liekovej substancie.

V dvadsiatej tretej forme vynálezu popisuje predkladaný vynález spôsob liečby infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie, ktorý zahrňuje podanie terapeuticky účinného množstva Formy 4 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz jedincovi, ktorý potrebuje túto liečbu alebo prevenciu.

V prednostnej forme vynálezu je Forma 4 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz podávaná v dávke od približne 1 do približne 1000 mg na dávku.

V dvadsiatej štvrtej forme vynálezu je Forma 4 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz pripravená rekryštalizáciou zo zmesového systému rozpúšťadiel.

V dvadsiatej piatej forme vynálezu je Forma 4 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz pripravená spôsobom zahrňujúcim:

- 1) pridanie vhodného rozpúšťadla k roztoku zlúčeniny Efavirenz za vzniku finálneho roztoku;
- 1) destiláciu finálneho roztoku za vzniku preparátu v rozpúšťadle, z ktorého zlúčenina Efavirenz kryštalizuje vo forme kryštálov Formy 4; a
- 3) izoláciu kryštálov.

V prednostnej forme vynálezu je vhodným rozpúšťadlom heptán, roztok obsahuje tetrahydrofurán a Efavirenz, rozpúšťadlo obsahuje od približne 1% do približne 10% tetrahydrofuránu v heptáne, a izolácia zahrňuje filtráciu.

V dvadsiatej šiestej forme popisuje predkladaný vynález Formu 5 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz.

V prednostnej forme vynálezu je Forma 5 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz vo významne čistej forme.

V ďalšej prednostnej forme vynálezu je Forma 5 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz charakterizovaná nálezom na röntgenovej práškovej difrakcii, ktorý obsahuje 4 alebo viac 2 θ hodnôt vybraných zo skupiny obsahujúcej $10,2 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $11,6 \pm 0,2$, $12,6 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $20,6 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$, $22,8 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$, $27,4 \pm 0,2$, $28,2 \pm 0,2$ a $31,6 \pm 0,2$.

V ďalšej prednostnej forme vynálezu je Forma 5 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz charakterizovaná nálezom na röntgenovej práškovej difrakcii, ktorý je významne v zhode s nálezom uvedeným na Obrázku 9.

V ďalšej prednostnej forme vynálezu je Forma 5 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz charakterizovaná diferenciálnym skenovacím kalorimetrickým termogramom, ktorý má vrchol od približne 108°C až do približne 110°C.

V ďalšej prednostnej forme vynálezu je Forma 5 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz charakterizovaná diferenciálnym skenovacím kalorimetrickým termogramom, ktorý je významne v zhode s nálezom uvedeným na Obrázku 10.

V ďalšej prednostnej forme vynálezu je Forma 5 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz charakterizovaná nálezom na röntgenovej práškovej difrakcii, ktorý obsahuje 4 alebo viac 2 θ hodnôt vybraných zo skupiny obsahujúcej $10,2 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $11,6 \pm 0,2$, $12,6 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $20,6 \pm 0,2$,

21,3 ± 0,2, 22,8 ± 0,2, 24,8 ± 0,2, 27,4 ± 0,2, 28,2 ± 0,2 a 31,6 ± 0,2 a ďalej charakterizovaná diferenciálnym skenovacím kalorimetrickým termogramom, ktorý má vrchol od približne 108°C až do približne 110°C.

V ďalšej prednostnej forme vynálezu je Forma 5 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz charakterizovaná nálezom na röntgenovej práškovej difrakcii, ktorý je významne v zhode s nálezom uvedeným na Obrázku 9, a je ďalej charakterizovaná diferenciálnym skenovacím kalorimetrickým termogramom, ktorý má vrchol od približne 108°C až do približne 110°C.

V dvadsiatej siedmej forme popisuje predkladaný vynález farmaceutický preparát, ktorý obsahuje terapeuticky účinné množstvo Formy 5 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz a farmaceuticky prijateľný nosič.

V prednostnej forme vynálezu je farmaceutický preparát obsiahnutý v kapsli alebo komprimovaný do tabletovej dávkovej formy, kde terapeuticky účinné množstvo je od približne 1 mg do približne 1000 mg Formy 5 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz.

V ďalšej prednostnej forme vynálezu je farmaceutický preparát v tekutej forme, kde terapeuticky účinné množstvo je od približne 0,1 % do približne 15 % Formy 5 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz.

V dvadsiatej ôsmej forme vynálezu popisuje predkladaný vynález spôsob inhibície vírusovej replikácie pomocou vírusom kódovanej reverznej transkriptázy, ktorý zahŕňa použitie Formy 5 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz v množ-

stve dostatočnom na dosiahnutie kontaktu HIV reverznej transkriptázy s účinným inhibičným množstvom aktívnej liekovej substancie.

V dvadsiatej deviatej forme vynálezu popisuje predkladaný vynález spôsob liečby infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie, ktorý zahrňuje podanie terapeuticky účinného množstva Formy 5 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz jedincovi, ktorý potrebuje túto liečbu alebo prevenciu.

V prednostnej forme vynálezu je Forma 5 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz podaná v dávke od približne 1 do približne 1000 mg na dávku.

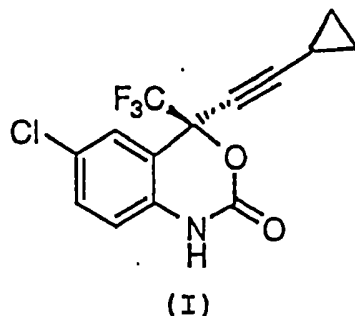
V tridsiatej forme vynálezu je Forma 5 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz pripravená rekryštalizáciou zo zmesového systému rozpúšťadiel.

V tridsiatej prvej forme vynálezu popisuje predkladaný vynález spôsob liečby HIV infekcie, ktorý zahrňuje kombinčné podanie terapeuticky účinného množstva jedincovi, ktorý potrebuje túto liečbu:

- a) Foriem 1, 2, 3, 4 alebo 5 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz; a
- a) Aspoň jednej zlúčeniny vybranej zo skupiny tvorenej inhibítormi HIV reverznej transkriptázy a HIV proteázy.

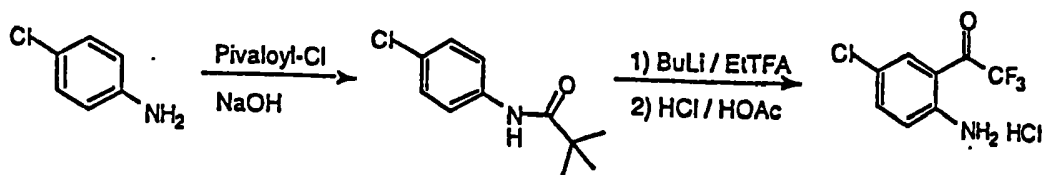
V tridsiatej druhej forme vynálezu popisuje predkladaný vynález farmaceutický preparát, ktorý obsahuje terapeuticky účinné množstvo Formy 1, Formy 2, Formy 3, Formy 4, Formy 5 alebo ich zmesí a farmaceuticky prijateľný nosič.

Zlúčenina Efavirenz je známa pod svojím chemickým názvom (S)-6-chloro-4-cyklopropyletynyl-4-trifluorometyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-ón, ktorý je reprezentovaný vzorcom (I):



Syntéza (S)-6-chloro-4-cyklopropyletynyl-4-trifluorometyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-ónu, môže byť uskutočnená za použitia komerčne dostupného 4-chloroanilínu. Po reakcii s pivaloyl chloridom v prítomnosti hydroxidu za účelom dosiahnutia odpovedajúceho amidu je pomocou acidifikácie s minerálnou kyselinou uskutočnená reakcia s alkyl lítium a etyl trifluoroacetátom pri vzniku soli trifluoroketónu (Schéma 1).

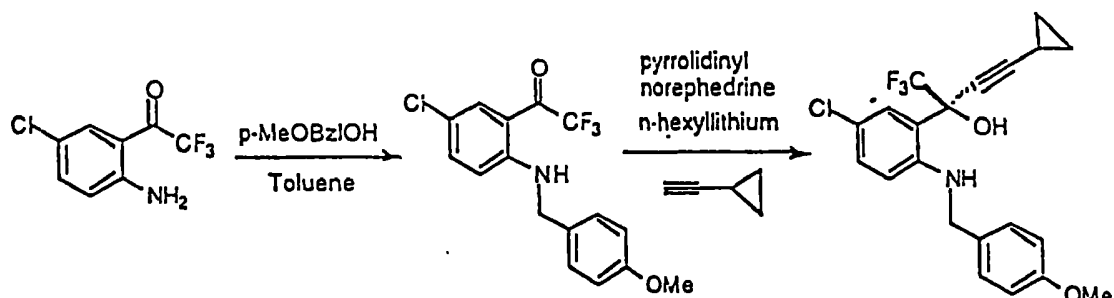
Schéma 1



Voľná báza je následne podrobená reakcii s benzyl alkoholom za prítomnosti kyseliny pri vzniku benzylamínu,

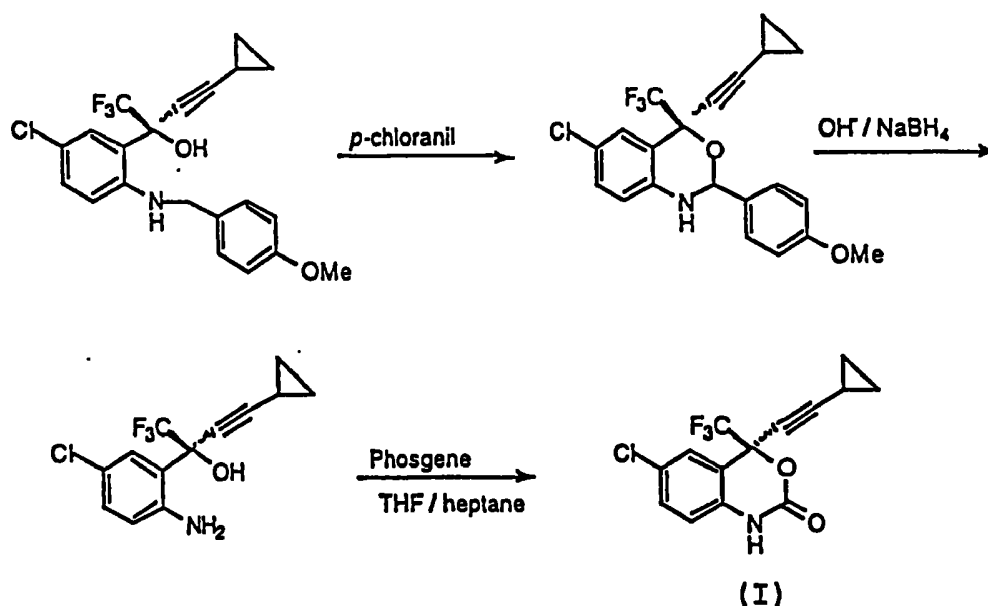
ktorý je alkylovaný za prítomnosti chirálnej indikujúcej látky cyklopropyletynyl lítium pri vzniku chirálneho alkoholu (Schéma 2).

Schéma 2



Karbinol je oxidovaný na benzyl imín, ktorý podlieha intramolekulárnej cyklizácii. Benzylová skupina je odstránená a voľný amín je cyklizovaný pri vzniku aktívnej liekovej substance reprezentovanej vzorcom (I) (Schéma 3).

Schéma 3



Spôsoby syntetickej prípravy zlúčeniny Efavirenz sú ďalej popísané v patente U.S. Patent číslo prihlášky 60/032980, ktorý je týmto zahrnutý ako referencia.

Bolo identifikované päť foriem označených ako Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4 a Forma 5. Každá Forma je odlišiteľná od ostatných foriem röntgenovou práškovou difrakčnou analýzou (XRD) a diferenciálnou skenovacou kalorimetriou (DSC). Každá forma môže byť za popísaných podmienok izolovaná vo významne čistej forme. Ďalej môžu byť formy vzájomne premenené pomocou postupov tu popísaných.

Forma 1 je termodynamicky najstabilnejšou formou. Má bod topenia od približne 138°C do približne 140°C, čo je najviac zo všetkých 4 foriem. Vplyvom zvýšenej stability je bežne používaná na prípravu lieku. Všetky ostatné formy môžu byť premenené na Formu 1 v priebehu vysušenia pri teplote od približne 60°C do približne 110°C. Premena a vysušenie sú prednostne uskutočnené v sušiackej peci pri teplote od približne 70°C do približne 110°C pri zníženom tlaku. Prednostnejšie je použitie teploty od približne 75°C do približne 85°C. Forma 5 je premenená na Formu 1 zahrievaním na teplotu 95°C pri zníženom tlaku. Formy 2 a 3 môžu byť tiež premenené na Formu 1 pri použití uhľovodíkového hrubého materiálu pri teplote od približne 65°C do približne 75°C. Heptán je najprednostnejším uhľovodíkom pre túto premenu. Forma 4 však nemôže byť za týchto podmienok premenená na Formu 1, pretože je rozpustná pri teplote približne 70°C. Forma 1 môže byť priamo kryštalizovaná z heptánu, keď je nasýtený roztok nastavený

na teplotu od približne 60°C do približne 75°C a udržiavaný pri tejto teplote až do zahájenia kryštalizácie Formy 1.

Forma 2 môže byť získaná rýchlou kryštalizáciou. Rýchla kryštalizácia môže byť dosiahnutá filtráciou nasýteného heptánového roztoku zlúčeniny Efavirenz pri teplote od približne 60°C do približne 75°C, a ku kryštalizácii prednostne dochádza pri kontakte roztoku s chladnejším povrchom. Forma 2 má bod topenia od približne 116°C do približne 119°C podľa diferenciálnej skenovacej kalorimetrie a má preto výnimočnú stabilitu. Ihličky sú všeobecne väčšie ako u ostatných foriem. Forma 2 je bez celého radu nečistôt bežných pri postupoch, pri ktorých vzniká zlúčenina Efavirenz. Forma 2 je preto dôležitým nástrojom pre komerčnú výrobu zlúčeniny Efavirenz, ktorá sa týka purifikácie druhého výťažku a regenerácie sérií, v ktorých zlyhala lieková špecifikácia. Väčšia veľkosť kryštálov ďalej udeľuje tomuto postupu početné výhody, ako je napríklad skrátenie filtrácie a vysušenia a zlepšenie tekutosti hrubého roztoku. Forma 2 môže byť premenená na Formu 1 zahrievaním v sušiarňi pri teplote od približne 95°C do 100°C po dobu približne 15 hodín. Forma 1 môže byť alternatívne pripravená z Formy 2 rozmiešaním hrubého materiálu Formy 2 v heptáne zahrievanom na približne 70°C a udržiavaním týchto podmienok po dobu 2 hodín. Prednostná koncentrácia tohto hrubého materiálu je približne 12 ml rozpúšťadla na gram Formy 2 zlúčeniny Efavirenz. Forma 2 môže byť tiež premenená na Formu 3 rozmiešaním hrubého produktu v heptáne pri izbovej teplote po dobu približne 8 až približne 24 hodín. Forma 2 môže byť premenená na Formu 4 rozmiešaním hrubého produktu Formy 2 v heptáne pri koncentrácii približne 10 ml rozpúšťadla na gram zlúčeniny

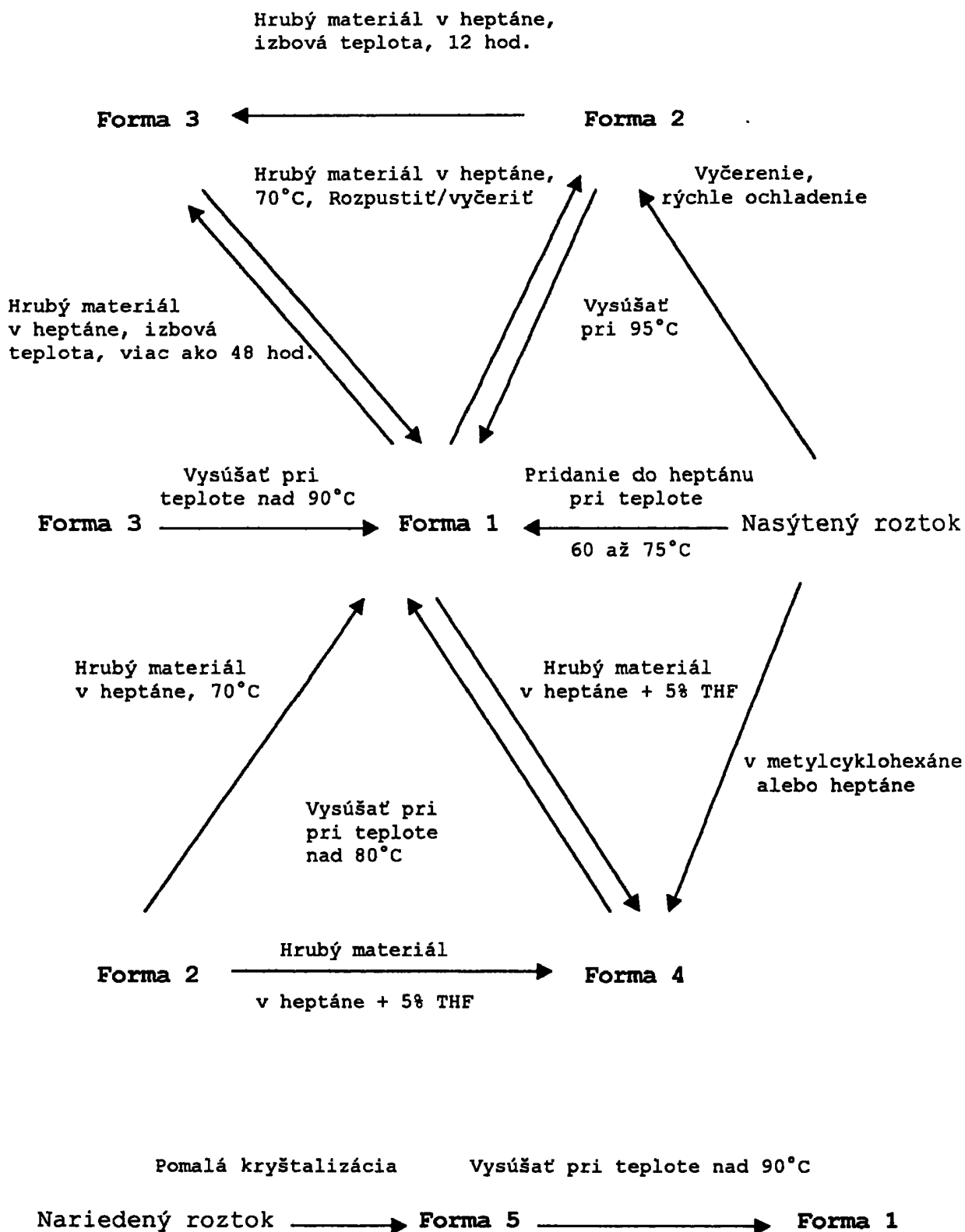
Efavirenz a pridaním THF za účelom dosiahnutia koncentrácie od približne 4 do približne 6 ml THF v približne 100 ml roztoku heptánu/THF.

Forma 3 môže byť získaná premiešaním uhľovodíkového hrubého materiálu Formy 1 alebo Formy 2 pri teplote približne 25°C. Heptán je najprednostnejším uhľovodíkom. Forma 2 sa všeobecne premieňa rýchlejšie na Formu 3 ako Forma 1. Táto premena trvá približne 8 až 24 hodín. Premena Formy 1 na Formu 3 trvá minimálne približne 48 hodín. Forma 3 má bod topenia približne 108°C až 110°C podľa diferenciálnej skenovacej kalorimetrie a je najstabilnejšou formou v roztoku hrubých produktov zlúčeniny Efavirenz pri izbovej teplote. Forma 3 môže byť premenená na Formu 1 vysušením pri teplote od približne 85°C do 90°C po dobu 12 až 24 hodín. Premena Formy 3 na Formu 1 môže byť tiež dosiahnutá zahrievaním heptánového hrubého produktu s koncentráciou približne 10 ml až 14 ml rozpúšťadla na gram Formy 3 zlúčeniny Efavirenz pri teplote približne 65°C až 75°C a udržovaním tohto materiálu pri tejto teplote po dobu 2 hodín.

Forma 4 má podľa diferenciálnej skenovacej kalorimetrie bod topenia od približne 95°C do 100°C. Forma 4 má po vysušení najvhodnejšiu morfológiu, ktorá je výhodná pre spracovanie kryštalického materiálu. Forma 4 má ďalej prednostný kryštalický tvar a môže byť preto zvlášť vhodná na prípravu preparátu. Kryštály môžu byť získané z uhľovodíkového hrubého materiálu Formy 1 alebo Formy 2, kedy je pridaný cyklický éter, ako je napríklad tetrahydrofurán (THF), aby bola získaná koncentrácia 4 až 6% THF v uhľovodíkovom (hmotn./hmotn.) rozpúšťadle. Heptán je

najprednostnejším uhľovodíkom. Môže byť priamo kryštalizovaný z približne 5% THF v roztoku heptánu. Rozpustnosť zlúčeniny Efavirenz v zmesiach THF/heptán je všeobecne vysoká, preto za účelom maximalizácie výťažku sú prednostne používané určité postupy. Akonáhle dôjde ku kryštalizácii Formy 4, je koncentrácia THF prednostne znížená na menej ako 1%, čoho je dosiahnuté výmenou rozpúšťadla heptánom. Forma 4 môže byť tiež získaná kryštalizáciou z nasýteného roztoku metylcyklohexánu. Rekryštalizácia z heptánu vedie všeobecne k vzniku Formy 4, 1, 2 alebo ich zmesí. Pretože Forma 4 je najbežnejšou formou, ktorá vzniká po kryštalizácii zo zmesí uhľovodík/THF, jedná sa o formu, ktorá je izolovaná v komerčnej príprave lieku ako vlhký materiál. Forma 4 môže byť premenená na Formu 1 vysušením kryštálov pri teplote od približne 80°C do približne 100°C po dobu približne 12 až 24 hodín, prednostne vo vákuovom vysušovacom zariadení. Pre prípravu Formy 1 z Formy 4 vo veľkom meradle je pri spracovaní preferované zahrievať vlhký materiál Formy 4 na približne 30°C až 50°C za účelom odstránenia väčšiny rozpúšťadla. Potom môže byť teplota zvýšená na približne 80°C až 100°C na dokončenie premeny.

Forma 5 má podľa diferenciálnej skenovacej kalori-metrie bod topenia od približne 108°C do 110°C. Forma 5 bola určená ako termodynamicky najstabilnejšia kryštalická forma pri teplote pod 40°C. Forma 5 je vysoko kryštalická a má navyše vlastnosť, ktorá umožňuje prednostné vylúčenie nečistôt, čo je výhodou postupu. Kryštály môžu byť získané z roztokov, v ktorých už bola izolovaná buď Forma 1 alebo Forma 4. Možná vzájomná premena foriem predkladaného vynálezu môže byť ďalej pochopená zo Schémy 4.



Definície

Sú používané nasledujúce skratky: "THF" znamená tetrahydrofurán, "GC" znamená plynová chromatografia, "DMSO" znamená dimetylsulfoxid, "TMEDA" znamená N,N,N',N'-tetrametyletylendiamín.

Termín "uhľovodík", ako je tu používaný, sa týka alkánových rozpúšťadiel. Príklady zahrňujú, ale nie sú obmedzené na rozpúšťadlá, ako sú napríklad pentán, hexán, heptán, oktán, nonán, dekán a podobne. Prednostné zmesové systémy rozpúšťadiel sú v prednostnom vynáleze zmesové systémy rozpúšťadiel, ktoré obsahujú tetrahydrofurán a uhľovodíky.

Tu používaný termín "hrubý materiál" znamená nasýtený roztok zlúčeniny Efavirenz a ďalšieho množstva zlúčeniny Efavirenz za vzniku heterogénneho roztoku zlúčeniny Efavirenz a rozpúšťadla.

Predkladaný vynález popisuje Formu 1 zlúčeniny Efavirenz, Formu 2 zlúčeniny Efavirenz, Formu 3 zlúčeniny Efavirenz, Formu 4 zlúčeniny Efavirenz a Formu 5 zlúčeniny Efavirenz vo významne čistej forme. Tu používaný termín "významne čistý" znamená zlúčeninu s čistotou vyššou ako 90% zahrňujúcu 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 a 100 percent.

Po rozpustení stráca zlúčenina Efavirenz svoju kryštalickú štruktúru a je preto označovaná ako roztok zlúčeniny Efavirenz. Všetky formy predkladaného vynálezu však môžu byť použité na prípravu tekutých preparátov, v ktorých je liek rozpustený alebo suspendovaný. Kryštalická

zlúčenina Efavirenz môže byť navyiac inkorporovaná do pevných preparátov.

Terapeuticky účinné množstvo kryštalickej zlúčeniny Efavirenz je skombinované s farmaceuticky prijateľným nosičom za vzniku farmaceutických preparátov tohto vynálezu. Termínom "terapeuticky účinné množstvo" je mienené množstvo, ktoré pokiaľ je podané samotné alebo s ďalšou terapeutickou látkou je účinné k zabráneniu, potlačeniu, alebo zmierneniu ochorenia alebo stavu, alebo progresie ochorenia alebo stavu. Kombinácia zlúčenín tu popísaných je prednostne synergistická kombinácia. Synergia, ako je popísaná napríklad autormi Chou a Talalay, Adv Enzyme Regul 22:27-55 (1984), sa vyskytuje, pokiaľ účinok (v tomto prípade inhibícia replikácie HIV) zlúčenín podaných v kombinácii je vyššia ako aditívny účinok zlúčenín podaných jednotlivo. Synergistický účinok je možno najlepšie demonštrovať pri suboptimálnych koncentráciách zlúčenín. Synergia sa môže týkať nižšej cytotoxicity, zvýšeného antivírusového účinku, alebo niektorých ďalších prospešných účinkov kombinačnej liečby v porovnaní s liečbou jednotlivými komponentmi.

Zlúčeniny predkladaného vynálezu sú užitočné v inhibícii infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV) a v liečbe následných patologických stavov, ako je napríklad syndróm získanej imunodeficiencie (AIDS). Liečba AIDS, alebo liečba infekcie HIV je definovaná ako zahrňujúca, ale neobmedzujúca sa na široké spektrum stavov spôsobených infekciou HIV: AIDS, ARC (komplex majúci vzťah k AIDS), ako symptomatické, tak aj asymptomatické, a skutočná alebo potenciálna expozícia HIV krvnej transfúzie výmenou

telových tekutín, bodnutím, náhodným pichnutím ihlou, alebo expozícia krvi v priebehu chirurgického výkonu.

Z týchto dôvodov môžu byť zlúčeniny predkladaného vynálezu podané perorálne, parenterálne (včítanie subkutánných injekcií, intravenózných, intramuskulárnych a intrasternálnych injekcií, alebo pomocou infúzií), inhalačným sprejom, rektálne, v dávkových jednotkových preparátových formách dobre známych osobám znalým farmaceutický odbor.

Tu popísané kryštalické formy zlúčeniny Efavirenz môžu byť pripravené do farmaceutických preparátov a použité v terapeutických a profilaktických spôsoboch, ako je popísané v patente US Patent 5519021, ktorý je týmto začlenený ako referencia. Tieto spôsoby zahrňujú požitie foriem predkladaného vynálezu v kombináciách s jednou alebo viacerými látkami, ktoré sú užitočné pri liečbe AIDS. Medzi tieto užitočné látky patria ďalšie inhibítory reverznej transkriptázy, inhibítory HIV proteázy, antivírusové liečivá, imunomodulačné látky, antibiotiká, antiinfekčné látky alebo vakcíny.

Tu používaný termín "inhibítor HIV reverznej transkriptázy" sa týka ako nukleosidových, tak tiež nenukleosidových inhibítorov HIV reverznej transkriptázy (RT). Príklady nukleosidových inhibítorov RT zahrňujú, ale nie sú obmedzené na AZT, ddC, ddI, d4T a 3TC. Príklady nenukleosidových inhibítorov RT zahrňujú, ale nie sú obmedzené na delavirdin (Pharmacia aad Upjohn U90152S), nevirapin (Boehringer Ingelheim), Ro 18,893 (Roche), trovirdin (Lilly), MKC-442 (Triangle), HBY 097 (Hoechst), ACT (Korean Research

Institute), UC-782 (Rega Institute), RD4-2025 (Tosoh Co. Ltd.) a MEN 10979 (Menarini Farmaceutici).

Tu používaný termín "inhibitor HIV proteázy" sa týka zlúčenín, ktoré inhibujú HIV proteázu. Príklady týchto zlúčenín zahrňujú, ale nie sú obmedzené na saquinavir (Roche, Ro 31-8959), ritonavir (Abbott, ABT-538), indinavir (Merck, MK-639), amprenavir (Vertex/Glaxo Wellcome), neflinavir (Agouron, AG-1343), palinavir (Boehringer Ingelheim), BMS-232623 (Bristol-Myers Squibb), GS3333 (Gilead Sciences), KNI-413 (Japan Energy), KNI-272 (Japan Energy), LG-71350 (LG Chemical), CGP-61755 (Ciba-Geigy), PD 173606 (Parke Davis), PD 177298 (Parke Davis), PD 178390 (Parke Davis), PD 178392 (Parke Davis), U-140690 (Pharmacia and Upjohn) a ABT-378. Ďalšie príklady zahrňujú inhibítory cyklickej proteázy uvedené v patentoch WO 93/07128, WO 94/19329, WO 94/22840 a v prihláške PCT číslo US 96/03426.

Kryštalické formy zlúčeniny Efavirenz, ktoré sú predmetom tohto vynálezu, môžu byť podávané v perorálnych dávkových formách, ako sú tablety, kapsle (obidve formy zahrňujú tiež preparáty s trvalým alebo časovaným uvoľňovaním aktívnej látky), pilulky, prášky, granule, elixíry, tinktúry, suspenzie, sirupy a emulzie.

Pevné dávkové formy (farmaceutické preparáty) vhodné na podanie môžu všeobecne obsahovať od približne 1 mg do 1000 mg kryštalickej zlúčeniny Efavirenz na dávkovú jednotku.

Pre perorálne podanie v pevnej forme, ako sú napríklad tablety alebo kapsle, môže byť kryštalická zlúčenina

Efavirenz skombinovaná s netoxickým, farmaceuticky prijateľným nosičom, ako je napríklad laktóza, škrob, sacharóza, glukóza, metylcelulóza, magnézium stearát, dikalcium fosfát, kalcium sulfát, manitol, sorbitol a podobne.

Pevné dávkové formy môžu navyše k aktívnej zložke prednostne obsahovať celý rad ďalších látok nazývaných tu "excipientné látky". Tieto excipientné látky zahŕňujú mimo iné látky riediace, viažuce, lubrikačné, kĺzavé a dezintegračné. Môžu byť začlenené tiež farbivá. "Riediace látky", ako je tento termín tu používaný, sú látky, ktoré dodávajú preparátu objem, aby mala tableta praktickú veľkosť pre komprimáciu. Príklady riediacich látok sú laktóza a celulóza. "Viažuce látky", ako je tento termín tu používaný, sú látky, ktoré dodávajú komprimovanému preparátu kohezívne vlastnosti a zabezpečujú, že tableta zostáva po kompresii intaktná. Zlepšujú tiež kvapalnú vlastnosť prášku. Príklady typických viažucich látok sú laktóza, škrob a rozličné cukry.

Lubrikačné látky, ako je tento termín tu používaný, majú niekoľko funkcií, ktoré zahŕňujú prevenciu adhézie tabliet ku kompresnému zariadeniu a zlepšujú prietok granulácie pred komprimáciou alebo enkapsuláciou. Lubrikačné látky sú vo väčšine prípadov hydrofóbne materiály. Nadmerné použitie lubrikačných látok môže viesť k vzniku preparátu so zníženou dezintegráciou a/alebo opoždzeným rozpustením liekovej substancie. "Kĺzavé látky", ako je tento termín tu používaný, sú látky, ktoré zlepšujú prietokové charakteristiky granulačného materiálu. Príklady týchto látok zahŕňujú mastenec a koloidný silikón dioxid.

"Dezintegračné látky", tak ako je tento termín tu používaný, sú látky alebo zmesi látok pridávaných do preparátu na uľahčenie odbúrania alebo dezintegráciu pevnej dávkovej formy po podaní. Materiály, ktoré slúžia ako dezintegračné látky zahŕňujú škroby, íly, celulózu, algíny, gummy a zosieťované polyméry. Skupina dezintegračných látok označovaných ako "superdezintegračné látky" je všeobecne používaná v nízkej koncentrácii v pevnej dávkovej forme, typicky od 1% do 10% hmotnostne relatívne k celkovej hmotnosti dávkovej jednotky. Kroskarmelóza, krosopovidón a sodný škrobový glykolát predstavujú príklady zosieťovanej celulózy, respektíve zosieťovaného polyméru a respektíve zosieťovaného škrobu. Sodný škrobový glykolát napúča 7 až 12 násobne za kratší čas ako 30 sekúnd pri efektívnej dezintegrácii granulácií, ktoré obsahuje.

Dezintegračná látka prednostne použitá v predkladanom vynáleze je vybraná zo skupiny, ktorá obsahuje modifikované škroby, sodnú kroskarmelózu, vápenatú karboxymetylcelulózu a krosopovidón. Prednostnejšou dezintegračnou látkou je v predkladanom vynáleze modifikovaný škrob, ako je napríklad sodný škrobový glykolát.

Prednostné nosiče zahŕňujú kapsle alebo komprimované tablety, ktoré obsahujú pevné farmaceutické dávkové formy tu popísané. Preferované kapsle alebo komprimované tabletové formy obsahujú všeobecne terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny Efavirenz a jednu alebo viac dezintegračných látok v množstve väčšom ako približne 10% hmotnostne relatívne k celkovej hmotnosti obsahu kapsle alebo k celkovej hmotnosti tablety.

Prednostné kapsľové preparáty môžu obsahovať zlúčeninu Efavirenz v množstve od približne 5 do približne 1000 mg na kapsľu. Prednostné komprimované tabletové preparáty obsahujú zlúčeninu Efavirenz v množstve od približne 5 mg do približne 800 mg na tabletu. Najprednostnejšie preparáty obsahujú približne 50 mg až do približne 200 mg na kapsľu alebo komprimovanú tabletu. Kapsľová alebo komprimovaná tabletová farmaceutická dávková forma obsahuje terapeuticky účinné množstvo Formy 1, 2, 3 alebo 4 zlúčeniny Efavirenz; surfaktant; dezintegračnú látku; viažucu látku; lubrikačnú látku; voliteľne ďalšie farmaceuticky prijateľné excipientné látky, ako sú látky riediace, kĺzavé a podobne; kde dezintegračná látka je vybraná z modifikovaných škrobov, sodnej kroskarmelózy, vápenatej karboxymetylcelulózy a krosopovidónu.

Tekuté farmaceutické preparáty na perorálne podanie majú všeobecne obsah inhibítora HIV reverznej transkriptázy, ktorý sa pohybuje od približne 0,1% do približne 15% hmotnostne. Prednostnejšie sa obsah liekovej substancie pohybuje v preparáte od približne 1 do približne 10% hmotnostne.

Pri perorálnom podaní v tekutej forme môže byť kryštalická zlúčenina Efavirenz kombinovaná s akýmkoľvek perorálnym, netoxickým, farmaceuticky prijateľným inertným nosičom, ako je napríklad etanol, glycerol, voda a podobne. V prednostnom tekutom preparáte sa tekuté vehikulum skladá z výlučne polyol esterov mastných kyselín so stredne dlhým reťazcom. Termín polyol estery mastných kyselín so stredne dlhým reťazcom sa týka esterov a zmiešaných esterov glycerolu, propylén glykolu a ďalších polyolov s otvoreným

reťazcom, ako je polyetylén glykol, ktoré sú podrobené reakcii s mastnými kyselinami so stredne dlhým reťazcom, kde menovaná kyselina má reťazec s dĺžkou 6 až 12 uhlíkových atómov. Zvlášť preferované pre preparáty sú triglyceridy alebo diglyceridy C_8 - C_{10} mastných kyselín komerčne dostupných frakcionáciou kokosového oleja. Komerčne dostupné produkty tohto popisu sú predávané pod obchodným názvom "Miglyol" a "Captex 300", ktoré sú popisované, že majú typické zloženie okolo 68% triglyceridov z C_8 mastných kyselín (kaprylová) a 28% triglyceridov z C_{10} mastných kyselín (kaprová) s menším množstvom triglyceridov z C_6 a C_{12} mastných kyselín.

Pokiaľ je prítomná zložka esteru mastných kyselín so stredne dlhým reťazcom, slúži ako rozpúšťacie vehikulum pre aktívnu látku pri príprave preparátu vynálezu a jej obsah sa pohybuje v preparáte v rozmedzí od približne 50% do približne 99% hmotnostne, ale prednostnejšie od 70% do 99% hmotnostne.

Tekutý preparát, ktorý obsahuje polyol estery obsahuje prednostne sladidlo, ktoré je užitočné na zmenšenie olejovej chuti esteru mastných kyselín so stredne dlhým reťazcom a ktoré sa tak významne podieľa na zlepšenie chuti preparátu.

Sladidlo môže byť vybrané z cukrov, ako sú napríklad sacharóza, manitol, sorbitol, xylitol, laktóza atď., alebo z náhrad cukru, ako je napríklad cyklamát, sacharín, aspartam atď. Pokiaľ sú ako sladidlo vybrané náhrady cukru, je ich množstvo v preparáte významne nižšie ako pri použití cukrov. Z tohto dôvodu môže byť sladidlo použité v

preparáte v rozmedzí od 0,1 do 50% hmotnostne a prednostnejšie v rozmedzí od 0,5 do 30% hmotnostne.

Prednostnejšími sladidlami sú cukry a predovšetkým sacharóza. Bolo zistené, že veľkosť častíc použitej práškovej sacharózy má významný vplyv na fyzikálny vzhľad konečného preparátu a jeho konečnú chuť. Pokiaľ je použitá sacharózová komponenta, je prednostná veľkosť ich častíc v rozmedzí od 200 do menej ako 325 podľa štandardov US Standard Screen.

V ďalšom prednostnom tekutom farmaceutickom preparáte je zlúčenina Efavirenz skombinovaná s tekutým vehikulom, ktorým je rastlinný olej vybraný zo skupiny, ktorá obsahuje olivový olej, olej s arašidov, sójový olej, kukuričný olej, olej svetlice farbiarskej, slnečnicový olej, kanolový olej alebo gaštanový olej. Tieto rastlinné oleje sú komerčne dostupné z celého radu zdrojov dobre známym osobám znalým odbor.

Zložka rastlinného oleja slúži ako rozpúšťacie vehikulum pre aktívnu látku pri príprave preparátu, ktorý je predmetom vynálezu a je prítomný v preparáte v rozmedzí od 50% do 99% hmotnostne, prednostnejšie od 70% do 99% hmotnostne.

Farmaceutické preparáty, ktoré obsahujú polyol estery, prednostne obsahujú sladidlo, ktoré je užitočné na zmenšenie olejovej chuti esteru mastných kyselín so stredne dlhým reťazcom, a ktoré sa tak významne podieľa na zlepšení chuti preparátu.

Tekuté preparáty môžu obsahovať tiež ďalšie zložky používané rutinne pri príprave farmaceutických preparátov. Jedným z príkladov týchto zložiek je lecitín. Jeho použitie ako emulzifikačnej látky v rozmedzí od 0,05% do 1%, prednostnejšie od 0,1% do 0,5% hmotnostne v preparátoch, ktoré sú predmetom predkladaného vynálezu, môže zlepšovať absorpciu aktívnej liekovej látky. Ďalšími príkladmi zložiek, ktoré môžu byť použité, sú antimikrobiálne ochranné látky, ako sú napríklad kyselina benzoová alebo parabény, látky suspenďačné, ako je napríklad koloidný sílikón dioxid, antioxidanty, topické perorálne anestetiká, dochucujúce látky a farbivá.

Výber týchto voliteľných zložiek a ich koncentrácie v preparátoch, ktoré sú predmetom vynálezu záleží na skúsenostiach v odbore a toto bude lepšie ocenené v pracovných príkladoch uvedených ďalej.

Kryštalická zlúčenina Efavirenz môže byť tiež spojená s rozpustnými polymérmi, ako sú liekové nosiče so schopnosťou zacielenia. Tieto polyméry zahrňujú kopolymér polyvinylpyrolidón pyranu, polyhydroxypropylmetakrylamid-fenol, polyhydroxyetyl aspartámidefenol, alebo polyetylén oxid polylyzín substituovaný palmitolyl rezidui. Kryštalická zlúčenina Efavirenz môže byť navyše spojená s triedou biodegradabilných polymérov užitočných na dosiahnutie kontrolovaného uvoľňovania lieku, napríklad sa jedná o kyselinu polymliečnu, polyglykolovú, kopolyméry kyseliny polymliečnej a polyglykolovej, polyepsilon kaprolakton, polyhydroxymaslovú kyselinu, polyortoestery, polyacetály, polydihydropyrany, polykvanoakryláty a zosieťované alebo nezosieťované blokové kopolyméry hydrogéllov.

Želatínové kapsle kryštalickej zlúčeniny Efavirenz obsahujú zlúčeninu Efavirenz a tekutý alebo pevný preparát tu popísaný. Želatínové kapsle môžu tiež obsahovať práškové nosiče, ako sú napríklad laktóza, škrob, deriváty celulózy, magnézium stearát, kyselina steárová a podobne. Podobné riediace látky môžu byť použité na prípravu komprimovaných tabliet. Ako tablety, tak tiež kapsle môžu byť pripravené ako prípravky s trvalým uvoľňovaním na zaistenie kontinuálneho uvoľňovania lieku v priebehu niekoľkých hodín. Tablety môžu byť potiahnuté cukrom alebo filmom na zamaskovanie nepríjemnej chuti a ochrane tablety pred atmosferickými vplyvmi, alebo môžu byť potiahnuté entericky na selektívnu dezintegráciu v gastrointestinálnom trakte.

Vhodnými nosičmi pre parenterálne roztoky sú všeobecne voda, vhodný olej, fyziologický roztok, vodná dextróza (glukóza), roztoky príbuzných cukrov a glykoly, ako sú napríklad propylén glykol alebo polyetylén glykoly. Roztoky na parenterálne podanie sú pripravené rozpustením kryštalickej zlúčeniny Efavirenz v nosičovi a pokiaľ je to nevyhnutné, sú pridané pufrujúce látky. Antioxidačné látky, ako sú napríklad bisulfit sodný, sulfit sodný, alebo kyselina askorbová samotná alebo v kombinácii, sú vhodnými stabilizačnými látkami. Môžu byť tiež použité kyselina citrónová a jej soli a tiež sodná EDTA. Parenterálne roztoky môžu obsahovať ochranné látky, ako sú napríklad benzalkónium chlorid, metyl alebo propyl parabén a chlorobutanol.

Vhodné farmaceutické nosiče sú popísané v publikácii Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., čo je štandardná referenčná publikácia v tomto odbore.

Užitočné farmaceutické dávkové formy pre podanie zlúčenín, ktoré sú predmetom tohto vynálezu, môžu byť ilustrované nasledujúcim spôsobom:

Kapsľa

Veľké množstvo jednotkových kapslí môže byť pripravené naplnením štandardných dvojdielných tvrdých želatínových kapslí 100 mg práškovej aktívnej zložky, 150 mg laktózy, 50 mg celulózy a 6 mg stearátu horečnatého.

Kapsľa z mäkkej želatíny

Zmes aktívnej zložky v stráviteľnom oleji, ako je napríklad sójový olej, bavlnený olej, alebo olej olivový, môže byť pripravená a injektovaná prostredníctvom pozitívnej premiestňovacej pumpy do želatíny za vzniku kapslí z mäkkej želatíny, ktoré obsahujú 100 mg aktívnej zložky. Kapsle by mali byť potom premyté a vysušené.

Tablety

Veľké množstvo tabliet môže byť pripravené konvenčnými postupmi tak, že dávková jednotka obsahuje 100 mg aktívnej zložky, 0,2 mg koloidného silikón dioxidu, 5 mg stearátu horečnatého, 275 mg mikrokryštalickej celulózy, 11 mg škrobu a 98,8 mg laktózy. Na zlepšenie chuti a k spomaleniu absorpcie môžu byť aplikované príslušné potahy.

Suspenzie

Pre perorálne podanie môže byť pripravená vodná suspenzia tak, že každých 5 ml obsahuje 25 mg dobre rozdelenej aktívnej zložky, 200 mg sodnej karboxymetylcelu-

lôzy, 5 mg benzoátu sodného, 1,0 g roztoku sorbitolu, U.S.P. a 0,025 mg vanilínu.

Injekčné preparáty

Parenterálny preparát vhodný na injekčné podanie môže byť pripravený premiešaním 1,5% hmotnostne aktívnej zložky v 10% objemovo propylén glykole a vody. Roztok je sterilizovaný bežne používanými technikami.

Nosný sprej

Vodný roztok je pripravený tak, že každý 1 mililiter obsahuje 10 mg aktívnej zložky, 1,8 mg metylparabénu, 0,2 mg propylparabénu a 10 mg metylcelulózy. Roztok je rozdelený do 1 mililitrových fľaštičiek.

Plúcny inhalačný preparát

Homogénna zmes aktívnej zložky v polysorbáte 80 je pripravená tak, že finálna koncentrácia aktívnej zložky je 10 miligramov na nádobku a finálna koncentrácia polysorbátu 80 je 1% hmotnostne. Zmes je rozdelená do fľaštičiek, záklopky sú splisované na fľaštičky a požadované množstvo dichlorotetrafluoroetánu je pridané pod tlakom.

Kombinácia zložiek (a) a (b)

Terapeutická zložka (a) Formy 1, Formy 2, Formy 3, Formy 4 a Formy 5, ktoré sú predmetom tohto vynálezu, môže byť nezávisle v akejkoľvek dávkovej forme, ako sú napríklad formy popísané vyššie. V nasledujúcom popise je mienené, že zložka (b) reprezentuje jednu alebo viac látok popísaných vyššie. Z tohto dôvodu pokiaľ zložky (a) a (b) sú použité rovnako alebo nezávisle, každá látka zložky (b) môže byť použitá rovnakým spôsobom alebo nezávisle.

Zložky (a) a (b), ktoré sú predmetom predkladaného vynálezu, môžu byť pripravené dohromady v jednej dávkovej jednotke (teda kombinované dohromady v jednej kapsli, tablete, prášku alebo tekutine atď.) ako kombinačný produkt. Pokiaľ zložky (a) a (b) nie sú pripravené dohromady v jednej dávkovej jednotke, môže byť zložka (a) podaná v rovnakej dobe ako zložka (b), alebo v akomkoľvek inom poradí; napríklad zložka (a) tohto vynálezu môže byť podaná prvá nasledovaná zložkou (b), alebo môžu byť podané v obrátenom poradí. Pokiaľ zložka (b) obsahuje viac ako jednu látku, napr. jeden inhibítor RT a jeden inhibítor proteázy, môžu byť tieto látky podané spoločne alebo v akomkoľvek poradí. Pokiaľ nie sú podané v rovnakom čase, je prednostne podaná zložka (a) a zložka (b) za kratšie ako jednu hodinu. Spôsob podania zložky (a) a (b) je prednostne perorálny. Termíny perorálna látka, perorálny inhibítor, perorálna zlúčenina, alebo podobné látky, ako sú tu používané, sa týkajú zlúčenín, ktoré môžu byť perorálne podané. Aj keď je preferované podanie zložiek (a) a (b) rovnakým spôsobom (to znamená napríklad perorálne), dávková forma, pokiaľ je to požadované, môže byť podaná rôznym spôsobom (to znamená napríklad jedna zložka kombinačného produktu môže byť podaná perorálne a iná zložka môže byť podaná intravenózne).

Ako je cenené zdravotným pracovníkom poznajúcim odbor, dávkovanie kombinačnej terapie, ktorá je predmetom vynálezu sa môže líšiť v závislosti na rôznych faktoroch, ako sú napríklad farmakodynamické charakteristiky konkrétnej látky a spôsob jej podania, vek, zdravie a hmotnosť príjemcu, typ a rozsah symptómov, druh súbežnej liečby, častosť podávania liečby a požadovaný efekt, ako je popísané vyššie.

Vlastné dávkovanie zložiek (a) a (b), ktoré sú predmetom predkladaného vynálezu, bude ľahko zistiteľné zdravotným pracovníkom znalým odbor v závislosti na predkladanom vynáleze. Všeobecne povedané môže byť denné dávkovanie približne 100 miligramov až približne 1,5 gramov každého komponentu. Pokiaľ komponent (b) reprezentuje viac ako jednu zlúčeninu, potom môže byť typické denné dávkovanie od približne 100 miligramov do približne 1,5 gramu každej látky zo zložky (b). Všeobecne povedané, pokiaľ sú podané zlúčeniny zložky (a) a zložky (b) v kombinácii, môže byť dávka každej zo zložiek znížená o 70 až 80% relatívne k obvyklej dávke zložky, pokiaľ je podaná samotná ako jediná látka pre liečbu HIV infekcie, z pohľadu synergického efektu kombinácie.

Kombinačné produkty tohto vynálezu môžu byť pripravené tak, že aj keď aktívne zložky sú skombinované v jednej dávkovej jednotke, je fyzikálny kontakt medzi aktívnymi zložkami minimalizovaný. Aby sa tento kontakt minimalizoval, napríklad ak je produkt podaný perorálne, môže byť jedna zo zložiek entericky potiahnutá. Enterickým potiahnutím jednej z aktívnych zložiek je možné nielen minimalizovať kontakt medzi skombinovanými aktívnymi zložkami, ale tiež je možné kontrolovať uvoľňovanie jednej z týchto zložiek v gastrointestinálnom trakte, takže jedna z týchto zložiek nie je uvoľňovaná v žalúdku, ale skôr v čreve. Ďalšia forma tohto vynálezu, kde je vyžadované perorálne podanie, poskytuje kombinačný produkt, kde jedna z aktívnych zložiek je potiahnutá materiálom na trvalé uvoľňovanie aktívnych látok, ktoré umožňuje trvalé uvoľňovanie v gastrointestinálnom trakte a tiež slúži k minimalizácii fyzikálneho kontaktu skombinovaných aktívnych

zložiek. Zložka s trvalým uvoľňovaním aktívnej látky môže byť navyše entericky potiahnutá, takže uvoľňovanie tejto zložky sa vyskytuje len v čreve. Ďalší prístup zahŕňa prípravu kombinácie produktu, v ktorej je jedna zložka potiahnutá polymérom s trvalým a/alebo enterickým uvoľňovaním, a ďalšia zložka je tiež potiahnutá polymérom, ako je napríklad hydroxypropyl metylcelulóza s nízkou viskozitou, alebo iné materiály známe v odbore za účelom separácie aktívnych zlúčenín. Polymér slúži ako dostatočná bariéra interakcie s inou zložkou. V každom preparáte, v ktorom je zabránené kontaktu medzi zložkami (a) a (b) prostredníctvom potahu alebo použitím nejakého iného materiálu, môže byť zabránené kontaktu tiež medzi jednotlivými látkami zložky (b).

Dávkové formy kombinačných produktov predkladaného vynálezu, kde je jedna aktívna zložka entericky potiahnutá, môžu byť vo forme tabliet, takže entericky potiahnutý komponent a ďalšia aktívna zložka sú zmiešané dohromady a potom komprimované do tablety, alebo je entericky potiahnutá zložka komprimovaná do jednej tabletovej vrstvy a ďalšia aktívna zložka je komprimovaná do vrstvy inej. Za účelom ďalšej separácie dvoch vrstiev môžu byť prítomné voliteľne jedna alebo viac placebo vrstiev, takže placebo vrstva je medzi vrstvami aktívnych zložiek. Navyše dávkové formy, ktoré sú predmetom predkladaného vynálezu, môžu byť vo forme kapslí, kde jedna aktívna zložka je komprimovaná do tablety, alebo môžu byť vo forme celého radu mikrotabliet, častíc alebo granúl, ktoré sú potom entericky potiahnuté. Tieto entericky potiahnuté mikrotablety, častice alebo granule sú potom umiestnené do kapsli alebo komprimované do kapsli spolu s granulátom ďalšej aktívnej zložky.

Tieto, rovnako ako ostatné spôsoby minimalizácie kontaktu medzi zložkami kombinačných produktov, ktoré sú predmetom predkladaného vynálezu, či už použité v jednotlivej dávkovej forme, alebo v separátnych formách, ale v rovnakom čase, alebo podané rovnakým spôsobom, budú na podklade predkladaného vynálezu ľahko pochopiteľné osobám znalým odbor.

Farmaceutické kity užitočné na liečbu HIV infekcie, ktoré obsahujú terapeuticky užitočné množstvo farmaceutického preparátu, ktorý obsahuje zlúčeninu zložky (a) a jednu alebo viacero zlúčenín zložky (b) v jednej alebo viacerých sterilných nádobkách, sú tiež v rozsahu predkladaného vynálezu. Sterilizácia nádobky môže byť uskutočnená pomocou konvenčných sterilizačných spôsobov dobre známych osobám znalých odbor. Zložka (a) a zložka (b) môžu byť v rovnakej sterilnej nádobke, alebo v separátnych sterilných nádobkách. Ak je to vyžadované môžu sterilné nádobky s materiálmi obsahovať separátne nádobky, alebo jednu či viacero nádobiek s viacero časťami. Zložka (a) a zložka (b) môžu byť oddelené, alebo fyzikálne skombinované do individuálnej dávkovej formy alebo jednotky, ako je popísané vyššie. Takéto kity môžu ďalej obsahovať, pokiaľ je to vyžadované, jednu alebo viac rôznych zložiek konvenčného farmaceutického kitu, ako je napríklad jeden alebo viacero farmaceuticky prijateľných nosičov, dodatočné fľaštičky pre zmiešanie zložiek atď., ako bude zrejmé osobám znalým v odbore. V kite môžu byť umiestnené tiež inštrukcie, buď to vložené, alebo vo forme nálepky, ktoré poukazujú na množstvo zložiek, ktoré majú byť podané, smernice týkajúce sa spôsobu podania, a/alebo smernice pre zmiešanie zložiek.

Samozrejme v svetle vyššie uvedeného, sú možné rôzne modifikácie a úpravy predkladaného vynálezu. Preto by malo byť jasné, že v rozsahu priložených patentových nárokov je použitie vynálezu aj iné ako je špecificky tu popísané.

Analytické metódy

Röntgenová prášková difrakcia

Údaje z röntgenovej práškovej difrakcie zlúčeniny Efavirenz boli získané na automatizovanom práškovom difraktometre Philips Model 3720. Vzorky boli analyzované v sériovom móde s pomocou multipozičného výmenníka vzoriek Model PW 1775. Difraktometer bol vybavený variabilnou štrbinou (θ-kompenzačná štrbina), scintilačným počítačom a grafitovým monochromátorom. Žiarenie bolo $\text{CuK}\alpha$ (40 kV, 30 mA). Údaje boli zbierané pri izbovej teplote od 2 do 60 stupňov 2θ; veľkosť krokov bola 0,02 stupňa; počítací čas bol 0,5 sekundy na krok. Vzorky boli pripravené na sklenenom držiaku vzoriek vo forme tenkej vrstvy práškového materiálu bez rozpúšťadla.

Diferenciálna skenovacia kalorimetria

Termálne vlastnosti zlúčeniny Efavirenz boli charakterizované diferenciálnou skenovacou kalorimetriou za použitia zariadenia TA Instruments DSC 910, s analýzou údajov pomocou analyzátora TA Instruments Thermal Analyzer 2100. Vzorky boli umiestnené do zapečatených hliníkových misiek pre analýzu s prázdnu hliníkovou miskou, ktorá slúžila ako referencia. Použilo sa zahrievanie 5°C za minútu alebo 10°C

za minútu v teplotnom rozmedzí 25°C až 200°C. Zariadenie bolo kalibrované indiovou štandardou.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Nasledujúce príklady ukazujú prípravu (S)-6-chloro-4-cyklopropyletynyl-4-trifluorometyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-ónu.

Príklad 1

Príprava N-(4-chlorofenyl)-2,2-dimetyl propánamidu.

4-chloroanilín (52,7 kg, 413 molov) bol rozpustený v zmesi t-butyl metyl éteri (180 kg), 30% vodnom hydroxide sodnom (61,6 kg, 463 molov) a vody (24,2 kg) a zmes bola potom ochladená na 15°C. K výslednému hrubému materiálu bol pridaný trimetylacetylchlorid (52,2 kg, 448 molov) na dobu 1 hodiny pri udržiavaní teploty pod 40°C. Po 30 minútovom premiešavaní pri teplote 30°C bol hrubý materiál ochladený na -10°C a udržiavaný pri tejto teplote po dobu 2 hodín. Produkt bol potom pozbieraný filtráciou, premytý roztokom 90/10 vody/metanolu (175 kg), potom vysušený vo vákuu za vzniku 85 kg (97% výťažok) zlúčeniny uvedenej v titulku vo forme kryštalickej pevnej látky: bod topenia 152-153°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 7,28 (d, $J = 9$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 176,7, 136,6, 129,1, 128,9, 121,4, 39,6, 27,6.

Príklad 2

Príprava 4-chloro-2-trifluoroacetylanilín hydrochlorid hydrátu.

N-(4-chlorofenyl)-2,2-dimetyl propánamid (36,7 kg, 173 molov) bol pridaný k roztoku TMEDA (20,2 kg, 174 molov) v

bezvodom t-butyl metyl éteri (271,5 kg) a zmes bola ochladená na -20°C . K studenému hrubému materiálu bolo pridané 2,7 N n-butyllítium (101,9 kg, 393 molov) pri udržovaní teploty pod 5°C . Po 2 hodinách pri teplote 0 až 5°C bol roztok ochladený na -15°C a potom rýchle podrobený reakcii s etyl trifluoroacetátom (34,5 kg, 243 molov). Po 30 minútach bol výsledný roztok naliaty do 3N HCl (196 l, 589 molov) pri udržaní teploty pod 25°C . Po odstránení vodnej fázy bol organický roztok koncentrovaný destiláciou približne 200 l rozpúšťadla. Kyselina octová (352 kg) bola pridaná po destilácii 325 kg rozpúšťadla pod 100 mm vákua. Po ochladení na 30°C bola pridaná 12 N HCl (43,4 kg, 434 molov) a zmes bola zahrievaná na 65 až 70°C a udržovaná pri týchto podmienkach po dobu 4 hodín. Výsledný hrubý materiál bol ochladený na 5°C a produkt bol pozbieraný filtráciou, premytý etylacetátom (50,5 kg) a vysušený vo vákuu za vzniku 42,1 kg (87%) zlúčeniny uvedenej v titulku vo forme kryštalickej pevnej látky: bod topenia $159-162^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,65-7,5 (komplex, 2 H), 7,1 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,0 (brs, 3 H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -69,5.

Príklad 3

Príprava N-((4'-metoxy)benzyl)-4-chloro-2-trifluoroacetyl anilínu.

K hrubému materiálu 4-chloro-2-trifluoroacetylanilín hydrochlorid hydrátu (40,0 kg, 144 molov) v toluéne (140 kg) a vode (50 l) bol pridaný 30% NaOH (18 kg) do pH 7,0. Po odstránení vodnej fázy boli pridané 4-metoxybenzyl alkohol (20 kg, 144 molov) a TsOH (1,0 kg, 5,3 molu). Roztok bol zahrievaný pod spätným chladením a azeotrop voda/toluén (30 l) bol destilovaný. Roztok bol ochladený na

izbovú teplotu a premytý nasýteným soľným roztokom (80 kg). Organický roztok bol skoncentrovaný vo vákuu na objem 35-40 l, a potom nariedený pomocou THF (52 kg). Hmotnostné percento zlúčeniny uvedenej v titulku v toluéne/THF bolo vypočítané pomocou HPLC ako 43%. Výťažok na podklade hmotnostných percent z HPLC analýzy bol 47,7 kg (96%). Analytická vzorka bola získaná odstránením rozpúšťadla vo vákuu a rekryštalizáciou z heptánu: bod topenia 82-84°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,04 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J = 2, 9 Hz), 7,24 (d, J = 8 Hz, 2 H), 6,91 (d, J = 8 Hz, 2 H), 6,75 (d, J = 9 Hz, 1 H), 4,43 (d, J = 6 Hz, 2 H), 3,79 (s, 3 H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 180,5, 159,2, 151,9, 137,4, 130,8, 128,9, 128,4, 119,9, 117,0, 114,5, 114,4, 111,3, 55,3, 46,6.

Príklad 3a

Syntéza (1R, 2S)-pyrolidinylnorefedrinu.

K zmesi n-butanolu (227 kg), vody (144 kg) a karbonátu draselného (144 kg, 1043 molov) bol pridaný (1R, 2S)-norefedrin (68,6 kg, 454 molov). Zmes bola zahriata na 90°C a bol pridaný na dobu 2 hodín 1,4-dibromobután (113,4 kg, 525 molov). Reakcia bola chladená spätným chladičom po dobu 5 hodín a potom ochladená na 40°C. Bola pridaná voda (181 kg) a fázy boli separované pri teplote 30°C. K organickej fáze bola pridaná 12 N HCl (54,3 kg, 543 molov). Roztok bol zahrievaný pod spätným chladením a 150 l destilátu bolo odstránené pri 200 až 300 mm. Pri teplote 70°C bol pridaný toluén (39,5 kg) a výsledný hrubý materiál bol ochladený na teplotu 0-5°C pre kryštalizáciu. Produkt bol pozbieraný, dvakrát premytý toluénom (za každým 39 kg) a vysušený pod dusíkom za vzniku zlúčeniny uvedenej v titulku vo forme jej hydrochloridovej soli. Hydrochloridová soľ bola pridaná k

toluénu (392 kg) a vode (42 kg) a podrobená reakcii s 30% NaOH (približne 55 kg, 414 molov) až do pH nad 12. Po odstránení nižšej vodnej fázy bol organický roztok čiastočne skoncentrovaný destiláciou 140 l rozpúšťadla za vzniku roztoku o 20 hmotnostných percentách zlúčeniny uvedenej v titulku v toluéne. Vypočítaný výťažok bol 50 kg (75%). Analytická vzorka bola získaná skoncentrovaním toluénového roztoku zlúčeniny uvedenej v titulku vo vákuu s následnou rekryštalizáciou z heptánu: bod topenia 46-48°C.

Príklad 3b

Príprava cyklopropylacetylénu.

Zmes 5-chloro-1-pentýnu (23,0 kg, 224 molov) a bezvodého THF (150 kg) je ochladená na -20°C. Do zmesi je pridané n-hexyllítium (2,3 eq.; 158 kg 30% hmotnostne) v hexáne takou rýchlosťou, aby teplota nepresiahla 5°C (približne 2 hodiny). V priebehu druhej poloviny pridávania n-hexyllítia musí teplota zostať nad -5°C na zabránenie akumulácie organolítia a indukciu nebezpečnej exotermnej reakcie. Reakcia prebieha pri teplote 5 až 0°C po dobu 2 hodín, až analýza plynovou chromatografiou ukazuje aspoň 99% premenu. Potom je pridaný toluén (35-40 kg) a produkt je skoncentrovaný vo vákuu až do zníženia objemu na približne 1/3 pôvodného objemu. Zmes je zahrievaná (na približne 40°C) po dobu koncentrácie za účelom udržania dobrého stupňa destilácie. Zmes je potom ochladená na 15 až -20°C a potom je pridaný roztok chloridu amónneho (11 až 12 kg) v 50 až 60 l vody takou rýchlosťou, ktorá neumožňuje zvýšenie teploty nad 10°C. Pri oddelení vodnej fázy (približne 70 kg) je reakčná zmes cirkulovaná cez kolónu, ktorá obsahuje 15 kg 3A molekulového sita až do dosiahnutia obsahu vody približne 300 ppm alebo menej, určené analýzou

Karla Fishera. Vysušený organický roztok je potom pri atmosférickom tlaku destilovaný cez kolónu naplnenú oceľovou vlnou a zbiera sa cyklopropylacetylén ako roztok v THF/toluénu/hexánu. Vypočítaný výťažok je 14,0 kg.

Príklad 4

Príprava (S)-5-chloro- α -(cyklopropyletynyl)-2-[(4-metoxifenyl)metyl]-amino α -(trifluorometyl) benzénmetanolu.

K toluénovému roztoku (1R, 2S)-pyrolidinylnorefedrínu (80 kg, ktorý obsahuje 60,7 molov (1R, 2S)-pyrolidinylnorefedrínu) bol pridaný trifenylmetán (100 g). Roztok bol skoncentrovaný vo vákuu na približne polovinu pôvodného objemu. Bol pridaný bezvodý THF (35 kg) a roztok bol ochladený pomocou chladiaceho plášťa na teplotu -50°C . Po dosiahnutí teploty -20°C bolo pridané n-hexyllítium (33% hmotnostne v hexáne, 33,4 kg, 119,5 molov) pri udržiavaní teploty pod 0°C . K výslednému červenému roztoku bol pridaný roztok cyklopropylacetylénu (30% hmotnostne v THF/hexáne/toluéne; ktorý obsahuje okolo 4 kg, 65 molov cyklopropylacetylénu) pri udržiavaní vnútornej teploty pod -20°C . Výsledný roztok bol udržiavaný pri teplote -45 až -50°C po dobu 1 hodiny. K studenému roztoku bol pridaný roztok N-((4'-metoxy)benzyl)-4-chloro-2-trifluoroecetylanilínu (43% hmotnostne v THF/toluéne; ktorý obsahuje približne 10 kg, 28,8 molov N-((4'-metoxy)benzyl)-4-chloro-2-trifluoroecetylanilínu) pri udržiavaní reakčnej teploty pod -40°C . Po inkubácii zmesi pri teplote $-43^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ po dobu 1 hodiny bola reakcia ukončená naliatím do 140 kg 1N HCl, vopred vychladenej na 0°C . Organická vrstva bola separovaná a dvakrát extrahovaná 40 kg vody, potom skoncentrovaná vo vákuu na objem približne 29 l. Bol pridaný toluén (47 kg) a roztok bol skoncentrovaný na objem 28 až

30 l. Bol pridaný heptán (23 kg) a zmes bola ochladená a udržiavaná pri teplote 5°C po dobu 4 hodín. Produkt bol od-filtrovaný, dvakrát premytý 10 kg porciami heptánu a vysušený vo vákuu za vzniku 10 kg (85%) zlúčeniny uvedenej v titulku vo forme do biela sfarbenej pevnej látky: bod topenia 163-165°C; (a)²⁵D +8,15° (c 1,006, MeOH); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (brs, 1 H), 7,23 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7,13 (dd, J = 3, 9 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 8 Hz, 2 H), 6,59 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4,95 (bs, 1 H), 4,23 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 2,39 (m, 1 H), 1,34 (m, 1 H), 0,84 (m, 2 H), 0,76 (m, 2 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158,9, 145,5, 130,6, 130,3, 130,2, 128,6, 125,9, 122,0, 121,6, 119,5, 114,8, 114,1, 94,0, 75,2, 74,7, 70,6, 55,3, 48,0, 8,6, 8,5, -0,6; ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -80,19.

Príklad 5

Príprava (S)-6-chloro-4-(cyklopropyletynyl)-1,4-dihydro-4-trifluorometyl-2-(4'-metoxyfenyl)-3,1-benzoxazínu.

K roztoku heptánu (295,5 kg) a etylacetátu (32,5 kg) bol pridaný p-chlóranilín (57 kg, 232 molov) a (S)-5-chloro-α-(cyklopropyletynyl)-2-[(4-metoxyfenyl)metyl]-amino α-(trifluorometyl) benzénmetanol (89 kg, 217 molov). Zmes bola zahrievaná pod spätným chladením pri dobrom premiešavaní po dobu 5,5 hodiny, potom bola nariedená etylacetátom (64,1 kg) a ochladená na 30°C. Tetrachloro p-hydrochinón bol odstránený filtráciou a premytý zmesou heptánu (104,7 kg) a etylacetátu (31 kg). Filtrát bol čiastočne skoncentrovaný destiláciou 260 l rozpúšťadla, potom nariedený heptánom (177 kg) a ochladený na teplotu -10 až -15°C. Výsledný hrubý materiál bol sfiltrovaný a produkt bol premytý heptánom (41 kg) a vysušený na filtri na menej

ako 20 hmotnostných percent heptánu (stratou pri vysušení). Výťažok vypočítaný podľa HPLC bol 71 kg (80%). Analytická vzorka bola získaná tritúráciou vzorky pomocou 1N NaOH s následnou rekryštalizáciou z hexánu/etylacetátu: bod topenia 130-131,7°C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,46 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7,28-7,21 (m, 3 H), 7,0 (d, J = 9 Hz, 2 H), 6,85 (d, J = 9 Hz, 1 H), 5,52 (s, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 1,52-1,47 (m, 1 H), 0,90-0,84 (m, 2 H), 0,72-0,68 (m, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 160,3, 143,8, 129,6, 129,3, 128,9, 125,8, 123,1, 121,7, 118,1, 117,8, 113,8, 93,6, 80,9, 74,1, 70,3, 55,2, 8,5, 8,4, -1,07; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -157,5.

Príklad 6

(S)-5-chloro- α -(cyklopropyletynyl)-2-amino- α -trifluorometyl benzénmetanol.

Hrubý (S)-6-chloro-4-(cyklopropyletynyl)-1,4-dihydro-4-trifluorometyl-2-(4'-metoxyfenyl)-3,1-benzoxazín (71 kg vypočítanej suchej hmotnosti) bol pridaný k zmesi metanolu (301 kg), 30% NaOH (121 kg) a vody (61 l). Zmes bola zahriata na 60°C za vzniku čistého roztoku a potom ochladená na 30°C. K metanolickému roztoku bol pridaný roztok borohydridu sodného (3,2 kg, 84,2 molov) v 0,2 N NaOH (29 l) na dobu 20 minút pri udržaní teploty pod 35°C. Po 30 minútach bol prebytok borohydridu utlmený acetónom (5,8 kg) a roztok bol nariedený vodou (175 l), potom neutralizovaný na pH 8 až 9 pomocou kyseliny octovej. Výsledný hrubý materiál bol vychladený na teplotu okolo 0°C, odfiltrovaný a produkt bol premytý vodou a potom vysušený vo vákuu pri teplote 40°C. Hrubý produkt bol premytý zmesou toluénu (133 kg) a heptánu (106 kg),

iniciálne pri teplote 25°C s následným ochladením na teplotu -10°C. Produkt bol odfiltrovaný, premytý heptánom (41 kg) a vysušený vo vákuu pri teplote 40°C za vzniku 44,5 kg (88%) do biela sfarbenej/slabo žltej kryštalickej pevnej látky. Analytická vzorka bola rekryštalizovaná z t-butyl metyl éteru/heptánu: bod topenia 141-143°C; (a)²⁵D -28,3° (c 0,106, MeOH); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,13 (dd, J = 9, 2 Hz, 1 H), 6,61 (d, J = 9 Hz, 1 H), 4,61 (brs, 1 H), 4,40 (brs, 1 H), 1,44-1,35 (m, 1 H), 0,94-0,78 (m, 2 H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 146,7, 129,4, 129,0, 124,3, 118,4, 118,07, 118,05, 92,3, 72,6, 71,0, 8,2, 8,1, -1,1; ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -80,5.

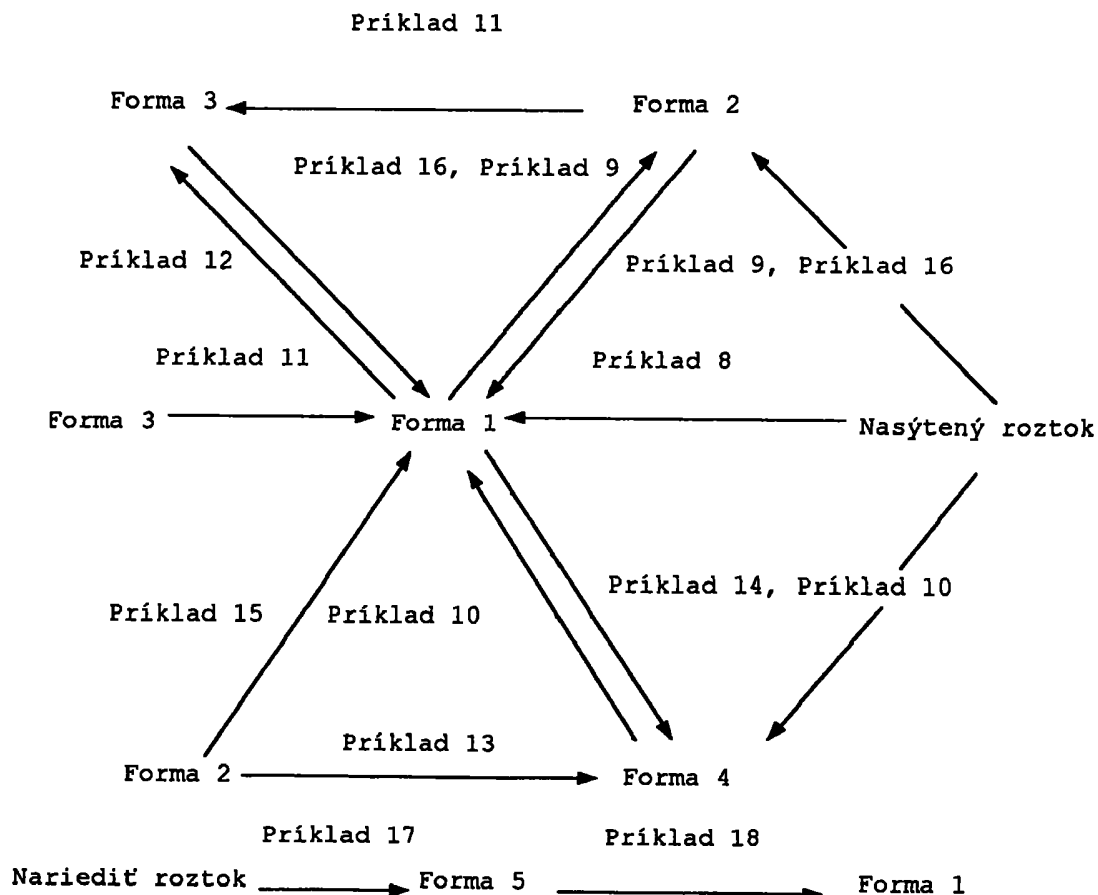
Príklad 7

Príprava (S)-6-chloro-4-(cyklopropyletynyl)-1,4-dihydro-4-trifluorometyl-2H-3,1-benzoxazín-2-ónu.

(S)-5-chloro-α-(cyklopropyletynyl)-2-amino-α-trifluorometyl benzénmetanol (15,7 kg, 54,3 molov) bol rozpustený v zmesi heptánu (32 kg) a THF (52 kg) pri teplote pod -10°C. Pod povrch bol pridávaný fosgén (približne 8 kg, 80 molov) po dobu približne 1 hodiny pri udržovaní teploty pod 0°C. Výsledný hrubý materiál bol zahriaty na teplotu 20-25°C a udržovaný pri tejto teplote po dobu 1 hodiny. Bol pridaný metanol (6,5 kg, 203 molov) a roztok bol premiešavaný po dobu približne 30 minút. Bol pridaný heptán (97 kg) a približne 140 litrov rozpúšťadla bolo destilované pri zníženom tlaku. Boli pridané heptán (97 kg) a THF (22 kg) a roztok bol premytý 5% vodným bikarbonátom sodným (15 l) a následne vodou (15 l). Roztok bol zahriaty na 50°C a odfiltrovaný do čistého reaktora s následným premytím 40 kg heptánu. Roztok bol skoncentrovaný pri zníženom tlaku,

nariedený heptánom (22 kg) a ochladený na teplotu -10°C . Produkt bol odfiltrovaný, premytý heptánom (37 kg) a vysušený vo vákuu pri teplote $90-100^{\circ}\text{C}$ za vzniku 16,0 kg (95%) látky sfarbenej do biela až slabo fialova. HPLC: 99,8 plochy %: bod topenia $139-141^{\circ}\text{C}$; $(\alpha)^{25}_{\text{D}} -94,1^{\circ}$ (c 0,300, MeOH); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,05 (s, 1 H), 7,54 (dd, $J = 2,5, 7$ Hz, 1 H), 7,43 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,99 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 1,58 (m, 1 H), 0,92 (m, 2 H), 0,77 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 146,23, 134,71, 132,04, 126,93, 126,57, 122,24, 116,83, 114,08, 95,63, 77,62, 65,85, 8,48, 8,44, -1,32; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -81,1.

Schéma 5



Príklady 8-16 sa týkajú špecificky prípravy každej z foriem predkladaného vynálezu rovnako tak ako spôsobov pre uskutočnenie vzájomnej premeny týchto foriem (Schéma 5). Nasledujúce príklady sú mienené ako ilustrujúce predkladaný vynález a nemali by byť brané ako obmedzujúce rozsah vynálezu.

Príklad 8

Priama kryštalizácia Formy I.

Zlúčenina Efavirenz (800 g, 2,5 molu) bola rozpustená v THF (1,2 l) a v heptáne (6,8 l). Roztok bol vyčerený filtráciou cez filtračný papier Whatman č. 1. THF bol potom odstránený pri atmosférickom tlaku, objem bol udržiavaný konštantnou náhradou čerstvým heptánom. Keď bola hladina THF pod 1%, bol roztok ochladený na 70°C a usadený. Roztok bol ďalej ochladený a pri 64°C bola začatá kryštalizácia. Pomocou röntgenovej difraktometrie bolo zistené, že sa vo vzorke jedná o formu I. Hrubý produkt bol ďalej ochladený na 30°C a odfiltrovaný. Vlhký materiál bol vysušený pri teplote 65°C vo vákuovej peci pod prúdom dusíka až do straty vysušením 0,36%, čo viedlo ku vzniku 640 g produktu (80% výťažok).

Príklad 9

Kryštalizácia Formy 2, premena na Formu 1.

Zlúčenina Efavirenz (450 g, 1,4 molu) bola pridaná do heptánu (3,5 l) a zahrievaná pod spätným chladením až do kompletného rozpustenia. Roztok bol ochladený na 73°C a pri tejto teplote bol odfiltrovaný cez filtračný papier Whatman č. 1 a ďalej ochladený na 6°C. Hrubý produkt bol odfiltrovaný a vlhký materiál bol premytý 300 ml heptánu. Vlhký materiál (389 g) bol vysušený vo vákuovej peci pri

teplote 100°C po dobu 15 hodín, čo viedlo k vzniku 388 g Formy 1 (86% výťažok).

Príklad 10

Kryštalizácia Formy 4, premena na Formu 1.

Zlúčenina Efavirenz (32 g, 0,1 molu) bola rozpustená v 390 ml heptánu a 20 ml THF pri teplote 60°C. Roztok bol ochladený a pri teplote 45°C bolo pridané 50 mg DMP 266. Po prebehnutí kryštalizácie bolo rozpúšťadlo odstránené vo vákuu a nahradené čerstvým heptánom. Hrubý produkt bol ochladený na 0°C a odfiltrovaný. Pomocou röntgenovej difraktometrie bolo zistené, že sa jedná o formu IV. Produkt bol vysušený vo vákuovej peci pri teplote 80°C po dobu 16 hodín, čo viedlo k vzniku 26 g Formy 1 (82% výťažok).

Príklad 11

Kryštalizácia Formy 2, premena na Formu 3, premena na Formu 1.

Zlúčenina Efavirenz (105 g, 0,33 molu) bola pridaná do 1,2 l heptánu a zahrievaná pod spätným chladením až do rozpustenia. Roztok bol ochladený na 75°C a odfiltrovaný cez filtračný papier Whatman č. 1 a ochladený. Hrubý produkt bol kryštalizovaný a odfiltrovaný. Pomocou röntgenovej difraktometrie bolo zistené, že sa jedná o formu 2. Hrubý produkt bol premiešavaný pri izbovej teplote po dobu 24 hodín a výsledný zahustený hrubý produkt bol nariadený 200 ml heptánu, odfiltrovaný a vysušený pod vákuom pri izbovej teplote za vzniku 82,5 g (79%). Pomocou röntgenovej difraktometrie bola pevná látka identifikovaná ako Forma 3. Päť gramov vzorky bolo vysušené pri teplote 90°C po dobu 24 hodín a výsledná pevná látka bola identifikovaná pomocou röntgenovej difraktometrie ako forma I.

Príklad 12

Premena Formy 1 na Formu 3.

Forma I zlúčeniny Efavirenz (105 g, 0,33 molu) bola pri izbovej teplote pridaná do 1,0 l heptánu na dobu 7 dní. Pomocou röntgenovej difraktometrie bolo zistené, že nie je prítomná Forma 1. Získané maximá boli rovnaké ako pri reakcii s Formou 2, aj keď relatívne intenzity sa mierne líšili.

Príklad 13

Premena Formy 2 na Formu 4.

Forma 2 zlúčeniny Efavirenz (50 g, 0,16 molu) bola pridaná do 580 ml heptánu. Bol pridaný THF (7 ml, čo viedlo k 1% koncentrácii THF v heptáne), roztok bol zahriaty na teplotu 40°C a po 50 minútach bola vzorka hrubého produktu odfiltrovaná a röntgenová difrakcia stále preukazovala Formu 2. V štyroch porciách bol pridaný THF (28 ml, celkový objem 32 ml, čo viedlo k 5% koncentrácii THF v heptáne). Po pridaní poslednej porcie bola zmes ochladená na 28°C, pri tejto teplote došlo k vytvoreniu veľmi koncentrovaného hrubého produktu, ktorý bol Formou 4 podľa röntgenovej difraktometrie.

Príklad 14

Premena Formy 1 na Formu 4.

Forma 1 zlúčeniny Efavirenz (10 g, 0,03 molu) bola pridaná do 90 ml heptánu. Hrubý materiál bol zahriaty na teplotu 35°C. Po 2 ml porciách bol pridaný THF. Po pridaní celkového množstva 6 ml (výsledný roztok bol približne 6% THF) došlo k vytvoreniu veľmi koncentrovaného hrubého produktu, ktorý bol Formou 4 podľa röntgenovej difraktometrie.

Príklad 15

Premena Formy 2 na Formu 1 zahrievaním hrubého produktu na 70°C.

Forma 2 zlúčeniny Efavirenz (3 g, 0,01 molu) bola pridaná do heptánu (42 ml), zahriata na teplotu 70°C a udržiavaná po dobu 2 hodín. Hrubý produkt bol ochladený na izbovú teplotu a vzorka bola filtrovaná pre röntgenovú difraktometriu, ktorá preukázala iba Formu 1.

Príklad 16

Premena Formy 3 na Formu 1 zahrievaním hrubého produktu na 70°C.

Forma 1 zlúčeniny Efavirenz (3 g, 0,01 molu) bola pridaná do heptánu (42 ml) na dobu 48 hodín. Röntgenová difraktometria preukázala Formu 3. Hrubý produkt bol zahriaty na teplotu 70°C, udržiavaný pri tejto teplote po dobu 2 hodín, ochladený na izbovú teplotu a vzorka bola filtrovaná pre röntgenovú difraktometriu, ktorá preukázala Formu 1.

Príklad 17

Priama kryštalizácia Formy 5.

Forma 1 zlúčeniny Efavirenz (približne 70 g) bola pridaná pri izbovej teplote do 1 l 1% hmotn./hmotn. THF/heptánu. Nerozpustený pevný materiál bol odstránený filtráciou a materská kvapalina bola inkubovaná pri izbovej teplote s Formou 5. Došlo k pomalej tvorbe kryštálov, ktoré boli izolované filtráciou, čo viedlo k vzniku 0,92 g Formy 5. Pevná látka bola pomocou röntgenovej difrakcie identifikovaná ako Forma 5.

Alternatívne bola Forma 1 zlúčeniny Efavirenz (približne 70 g) pridaná do 1,5 l 1% hmotn./hmotn. THF/heptánu a zahriata na 40°C. Roztok bol za tepla prefiltrovaný

(40°C) za účelom odstránenia všetkých nerozpustených pevných látok a materská kvapalina bola pri teplote 40°C inkubovaná s Formou 5. Akonáhle sa roztok ochladil na izbovú teplotu, došlo ku kryštalizácii Formy 5. Pevná látka bola izolovaná filtráciou pri izbovej teplote (9,43 g).

Alternatívne bola Forma 1 zlúčeniny Efavirenz (približne 70 g) pridaná do 1 l teplého heptánu a 10 ml THF bolo pridané k úprave pomeru rozpúšťadiel na 1% hmotn./hmotn. THF/heptán. Hrubý produkt bol potom zahriaty na 85°C až do úplného rozpustenia. Akonáhle sa roztok ochladil, bol periodicky pridávaný k Forme až do zastavenia rozpúšťania (63°C), potom bol ochladený na teplotu 45°C a odfiltrovaný. Izolovaná pevná látka bola Formou 1. Roztok bol potom ochladený na izbovú teplotu a inkubovaný cez noc a kryštály Formy 5 potom pozbierané filtráciou (15,41 g).

Príklad 18

Premena Formy 5 na Formu 1.

Forma 5 bola vysušená pri teplote 95°C po dobu 3 dní vo vákuovej peci pod prúdom dusíka, čo viedlo k vzniku Formy 1, ktorá bola identifikovaná röntgenovou práškovou difrakciou.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Forma 1 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz.
2. Zlúčenina podľa patentového nároku 1, ktorá je charakterizovaná nálezom na röntgenovej práškovej difrakcii, ktorý obsahuje 4 alebo viacero 2 θ hodnôt vybraných zo skupiny, ktorá obsahuje $6,0 \pm 0,2$, $6,3 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$, $14,1 \pm 0,2$, $16,8 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$ a $24,8 \pm 0,2$.
3. Zlúčenina podľa patentového nároku 1 alebo 2, ktorá je charakterizovaná diferenciálnym skenovacím kalorimetrickým termogramom, ktorý má vrchol od približne 138°C až do približne 140°C.
4. Forma 2 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz.
5. Zlúčenina podľa patentového nároku 4, ktorá je charakterizovaná nálezom na röntgenovej práškovej difrakcii, ktorý obsahuje 4 alebo viacero 2 θ hodnôt vybraných zo skupiny, ktorá obsahuje $6,8 \pm 0,2$, $9,2 \pm 0,2$, $12,3 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $21,4 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $24,1 \pm 0,2$ a $28,0 \pm 0,2$.
6. Zlúčenina podľa patentového nároku 4 alebo 5, ktorá je charakterizovaná diferenciálnym skenovacím kalorimetrickým termogramom, ktorý má vrchol od približne 116°C až do približne 119°C.
7. Forma 3 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz.
8. Zlúčenina podľa patentového nároku 7, ktorá je charakterizovaná nálezom na röntgenovej práškovej difrakcii, ktorý obsahuje 4 alebo viacero 2 θ hodnôt vybraných zo skupiny, ktorá obsahuje $7,1 \pm 0,2$, $7,3 \pm 0,2$, $11,0 \pm$

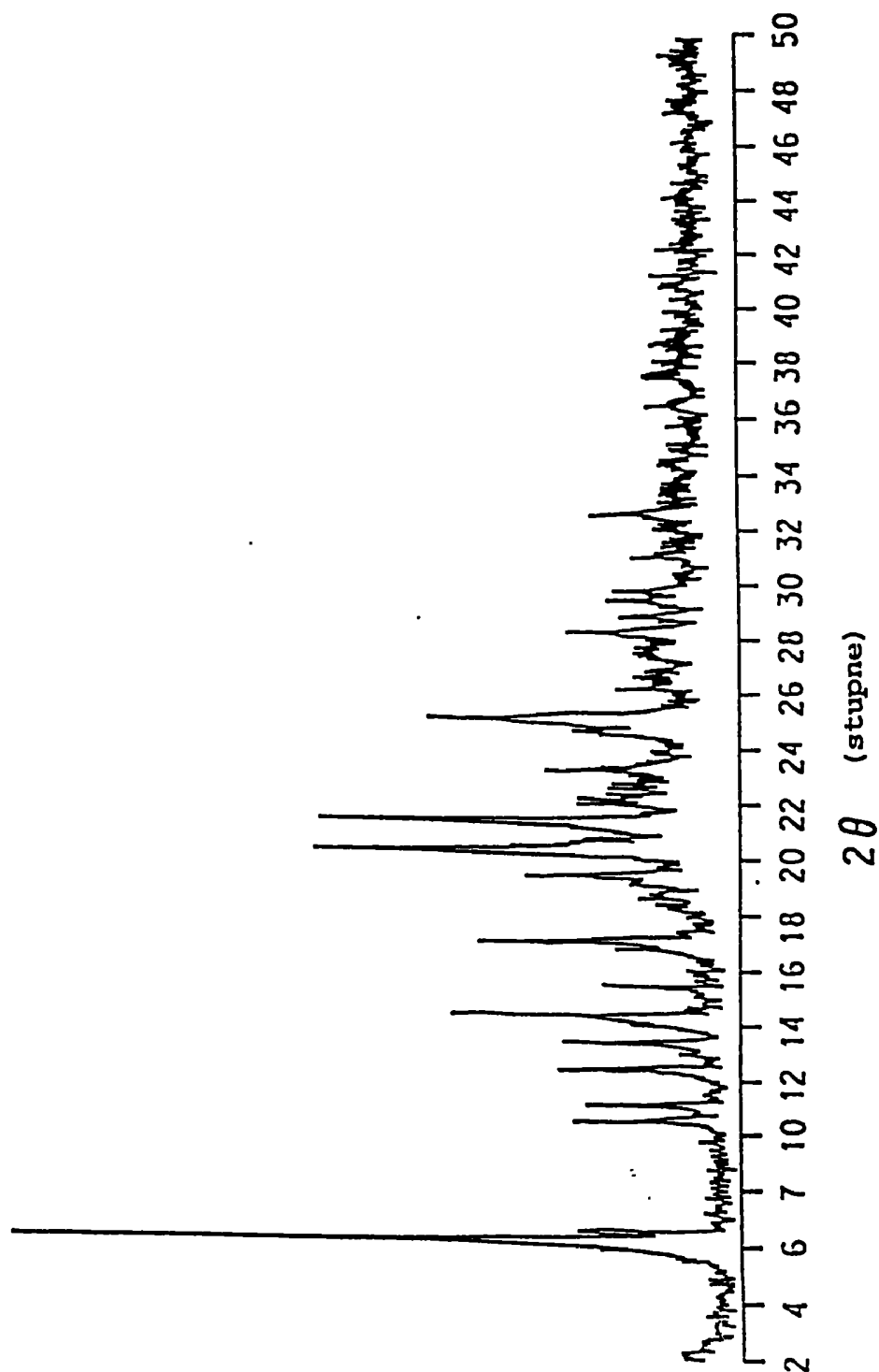
- 0,2, $13,8 \pm 0,2$, $20,9 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $27,9 \pm 0,2$ a $33,5 \pm 0,2$.
6. Zlúčenina podľa patentového nároku 7 alebo 8, ktorá je charakterizovaná diferenciálnym skenovacím kalorimetrickým termogramom, ktorý má vrchol od približne 108°C až do približne 110°C .
10. Forma 4 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz.
11. Zlúčenina podľa patentového nároku 10, ktorá je charakterizovaná nálezom na röntgenovej práškovej difrakcii, ktorý obsahuje 4 alebo viacero 2 θ hodnôt vybraných zo skupiny, ktorá obsahuje $3,6 \pm 0,2$, $6,3 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$, $12,7 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $16,1 \pm 0,2$ a $19,2 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $20,6 \pm 0,2$ a $24,3 \pm 0,2$.
12. Zlúčenina podľa patentového nároku 7 alebo 8, ktorá je charakterizovaná diferenciálnym skenovacím kalorimetrickým termogramom, ktorý má vrchol od približne 95°C až do približne 100°C .
13. Forma 5 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz.
14. Zlúčenina podľa patentového nároku 13, ktorá je charakterizovaná nálezom na röntgenovej práškovej difrakcii, ktorý obsahuje 4 alebo viacero 2 θ hodnôt vybraných zo skupiny, ktorá obsahuje $10,2 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $11,6 \pm 0,2$, $12,6 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $20,6 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$, $22,8 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$, $27,4 \pm 0,2$, $28,2 \pm 0,2$ a $31,6 \pm 0,2$.
15. Zlúčenina podľa patentového nároku 13 alebo 14, ktorá je charakterizovaná diferenciálnym skenovacím kalorimetrickým termogramom, ktorý má vrchol od približne 108°C až do približne 110°C .
16. Farmaceutický preparát, ktorý obsahuje terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny, ktorá je predmetom patento-

vých nárokov 1, 4, 7, 10, alebo 13, a farmaceuticky prijateľný nosič.

17. Farmaceutický preparát podľa patentového nároku 16 obsahujúci v kapsli alebo v komprimovanej tabletovej dávkovej forme, kde terapeuticky účinné množstvo je od približne 1 mg do približne 1000 mg Foriem 1, 2, 3, 4 alebo 5 kryštalickej zlúčeniny Efavirenz.
18. Spôsob inhibície vírusovej replikácie pomocou vírusom kódovanej reverznej transkriptázy, ktorý zahŕňa poskytnutie zlúčeniny, ktorá je predmetom patentových nárokov 1, 4, 7, 10 alebo 13 v množstve dostatočnom, aby došlo ku kontaktu HIV reverznej transkriptázy s účinným inhibičným množstvom aktívnej liekovej substancie.
19. Spôsob podľa patentového nároku 18, kde je zlúčenina podaná človeku alebo živočíchovi za účelom inhibície HIV reverznej transkriptázy in vivo.
20. Spôsob liečby HIV infekcie, ktorý zahŕňa kombinované podanie jedincovi, ktorý potrebuje túto liečbu terapeuticky účinného množstva:
 - a) zlúčeniny, ktorá je predmetom patentových nárokov 1, 4, 7, 10 alebo 13
 - b) aspoň jednej zlúčeniny vybranej zo skupiny, ktorá obsahuje inhibítory HIV reverznej transkriptázy a HIV proteázy.

25.03.01

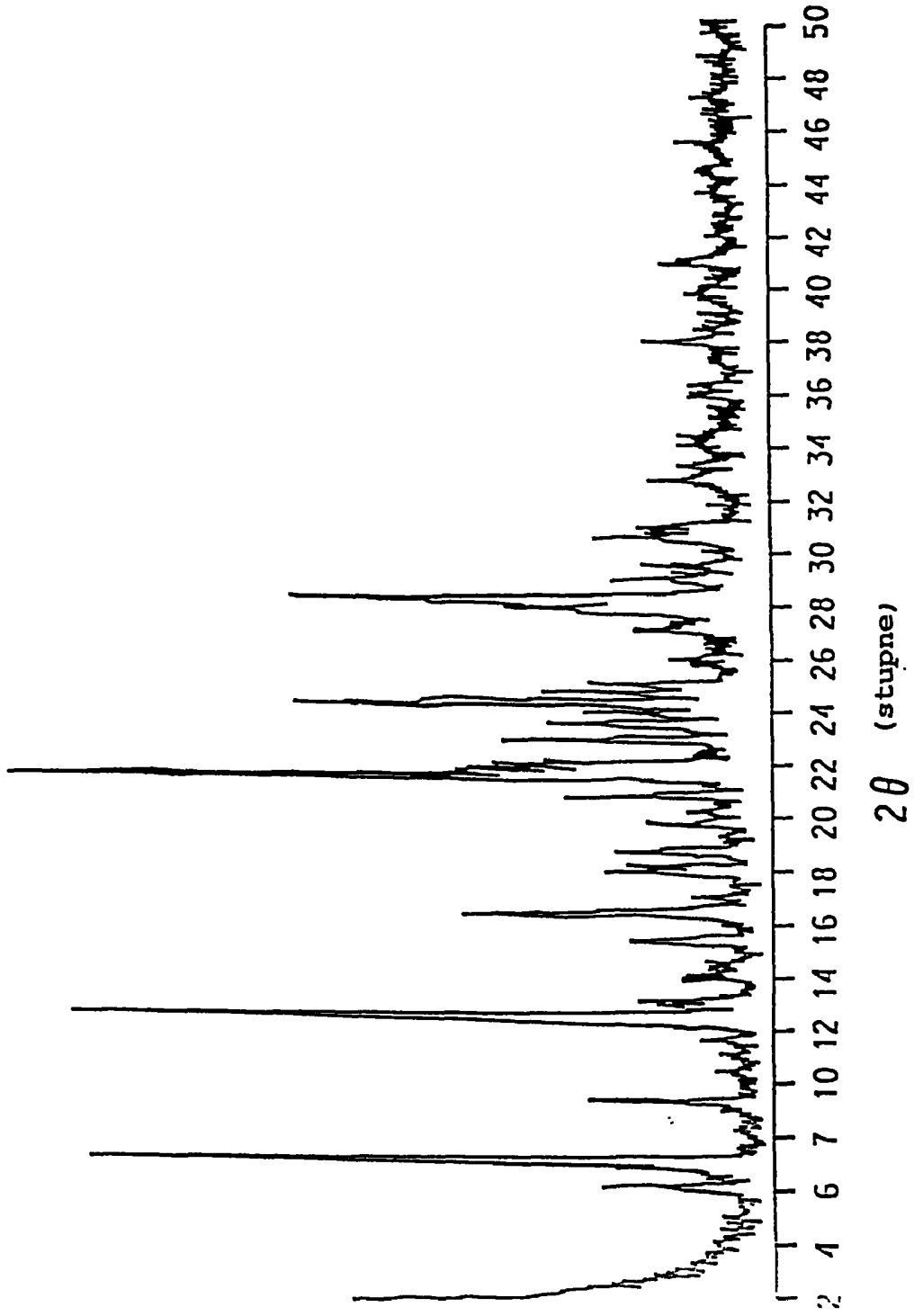
PV 1818-2000



Obrázok 1

28.03.01

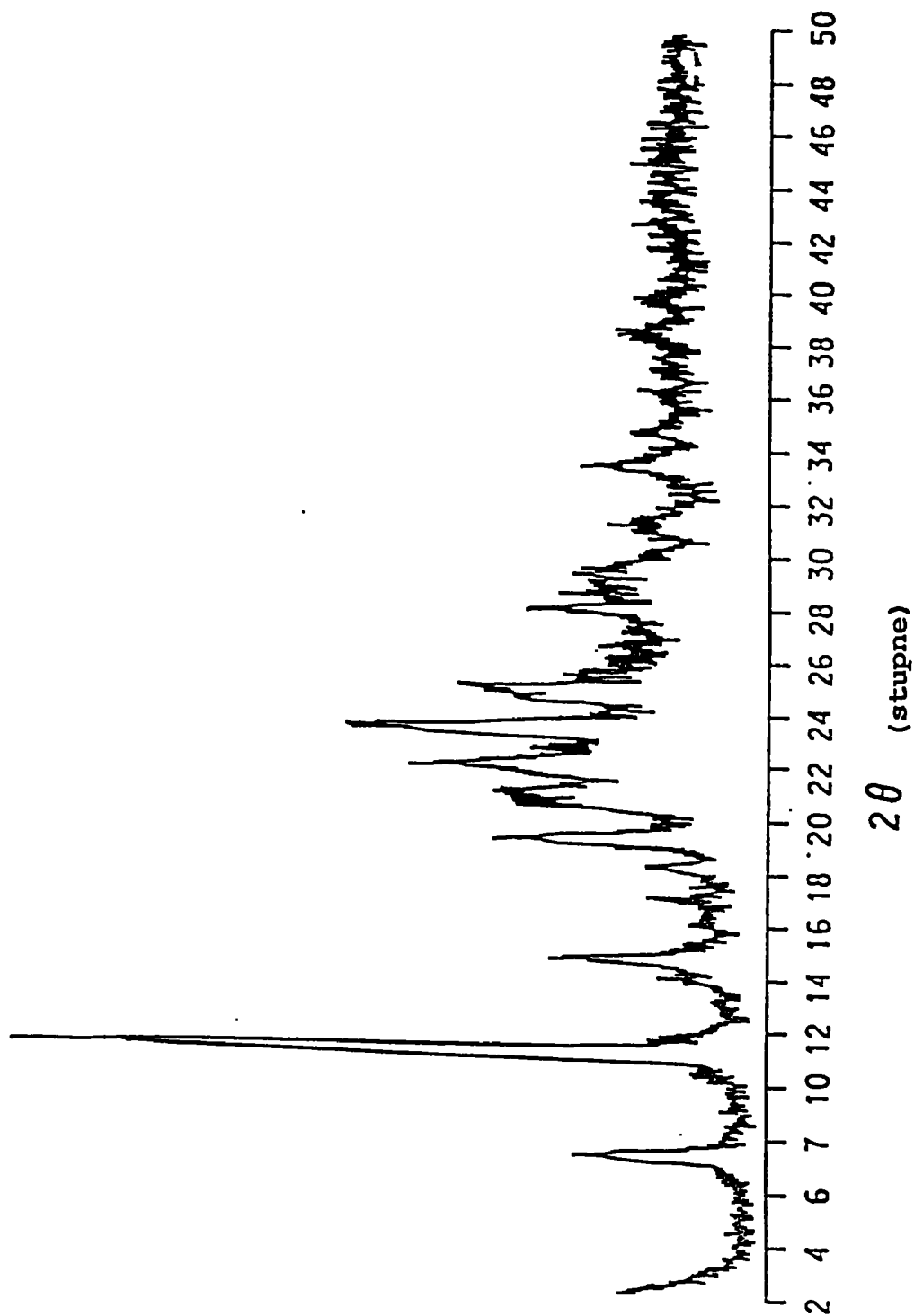
PV 1818-2000



Obrázok 2

28.03.01

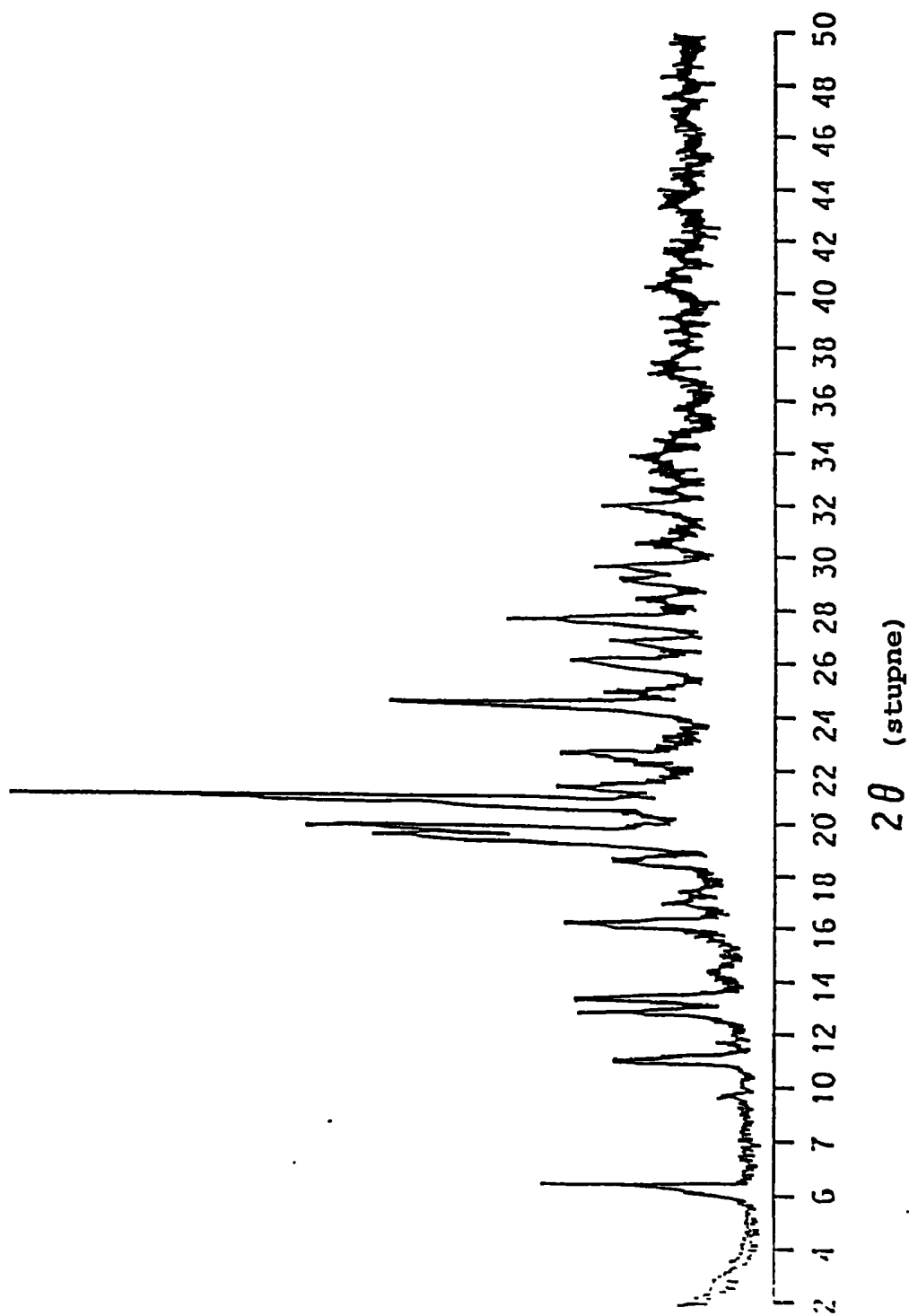
PV 1818-2000



Obrázok 3

28.03.01

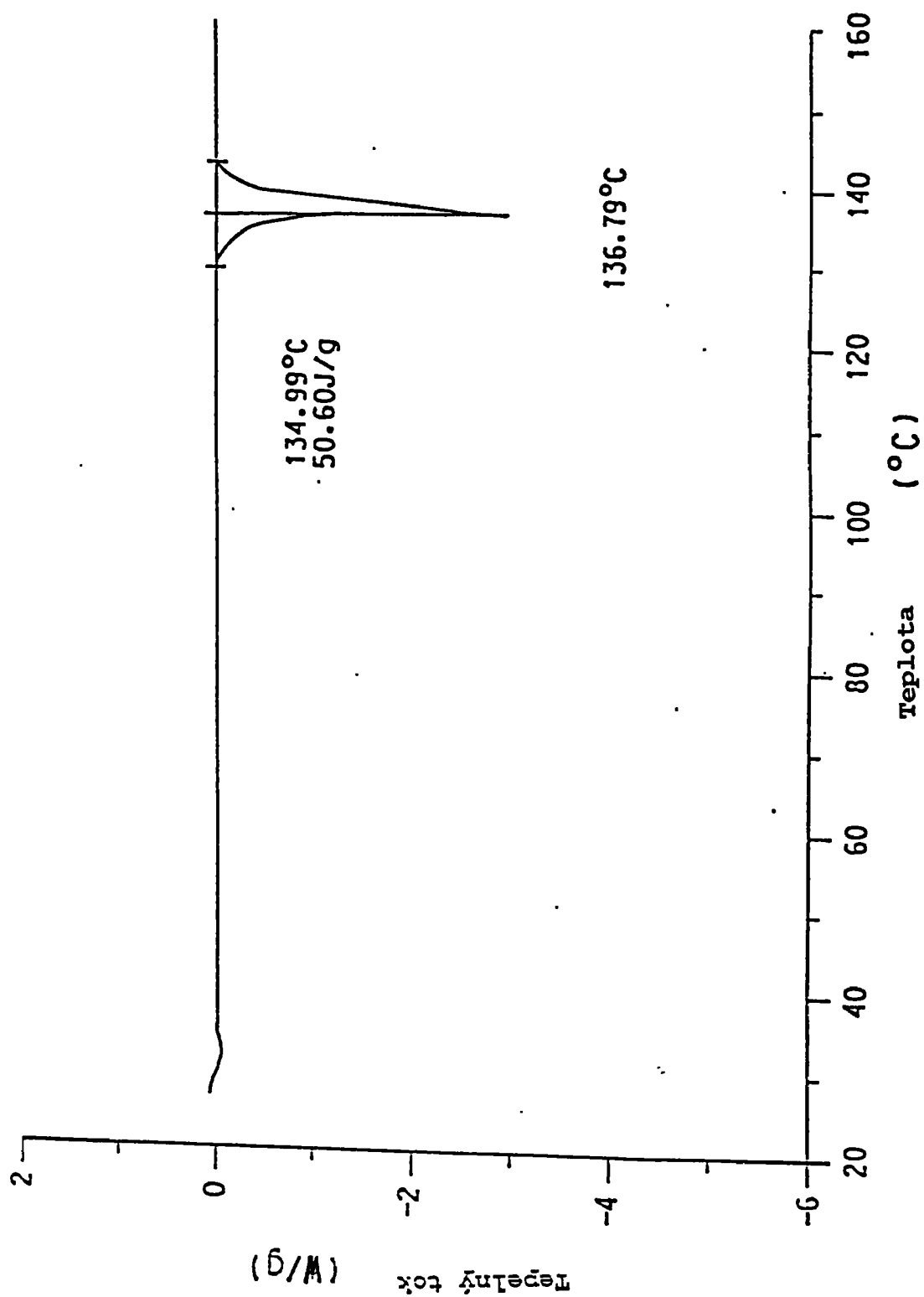
PV 1818-2000



Obrázok 4

28.03.01

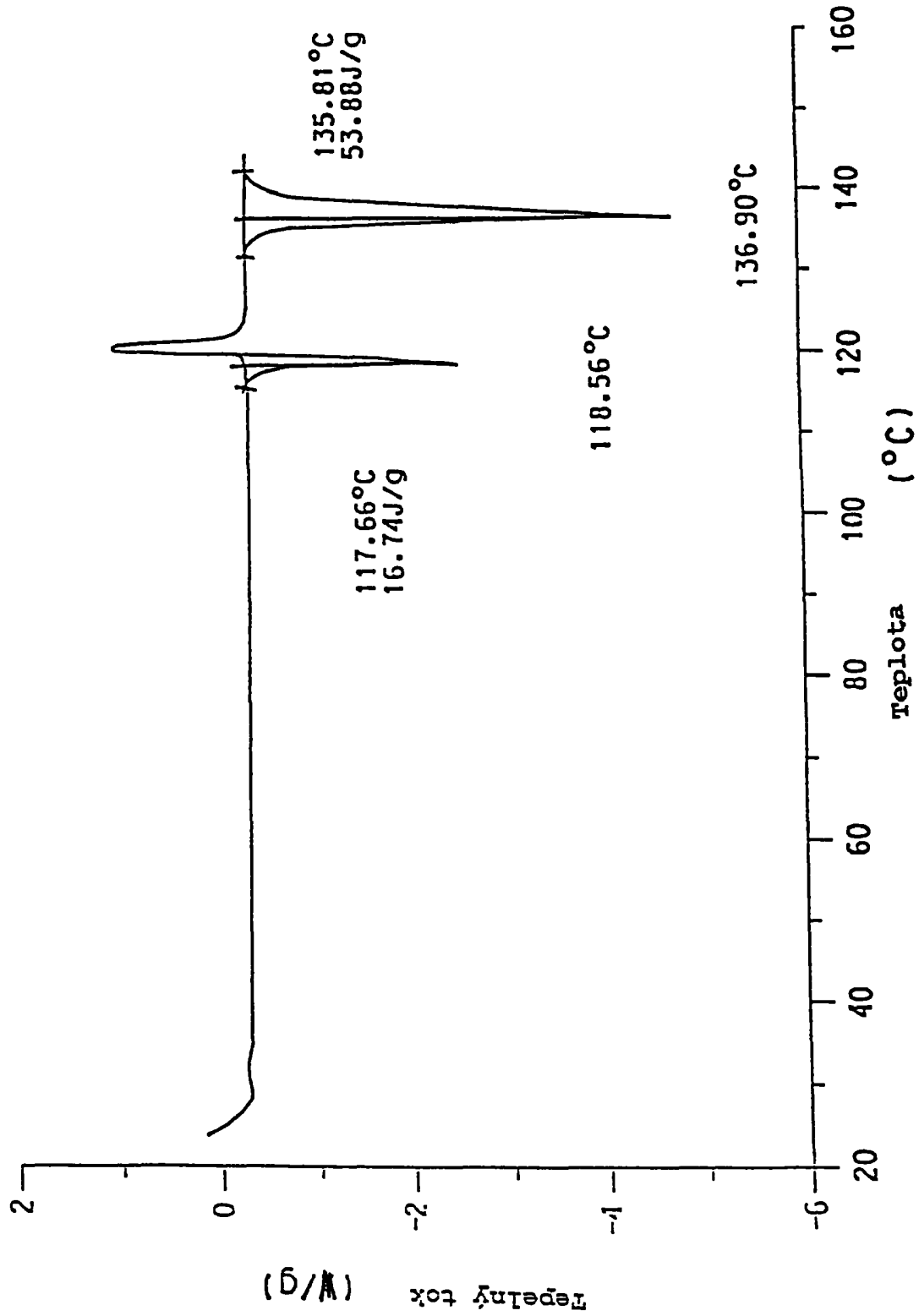
PV 1818-2000



Obrázok 5

28.03.01

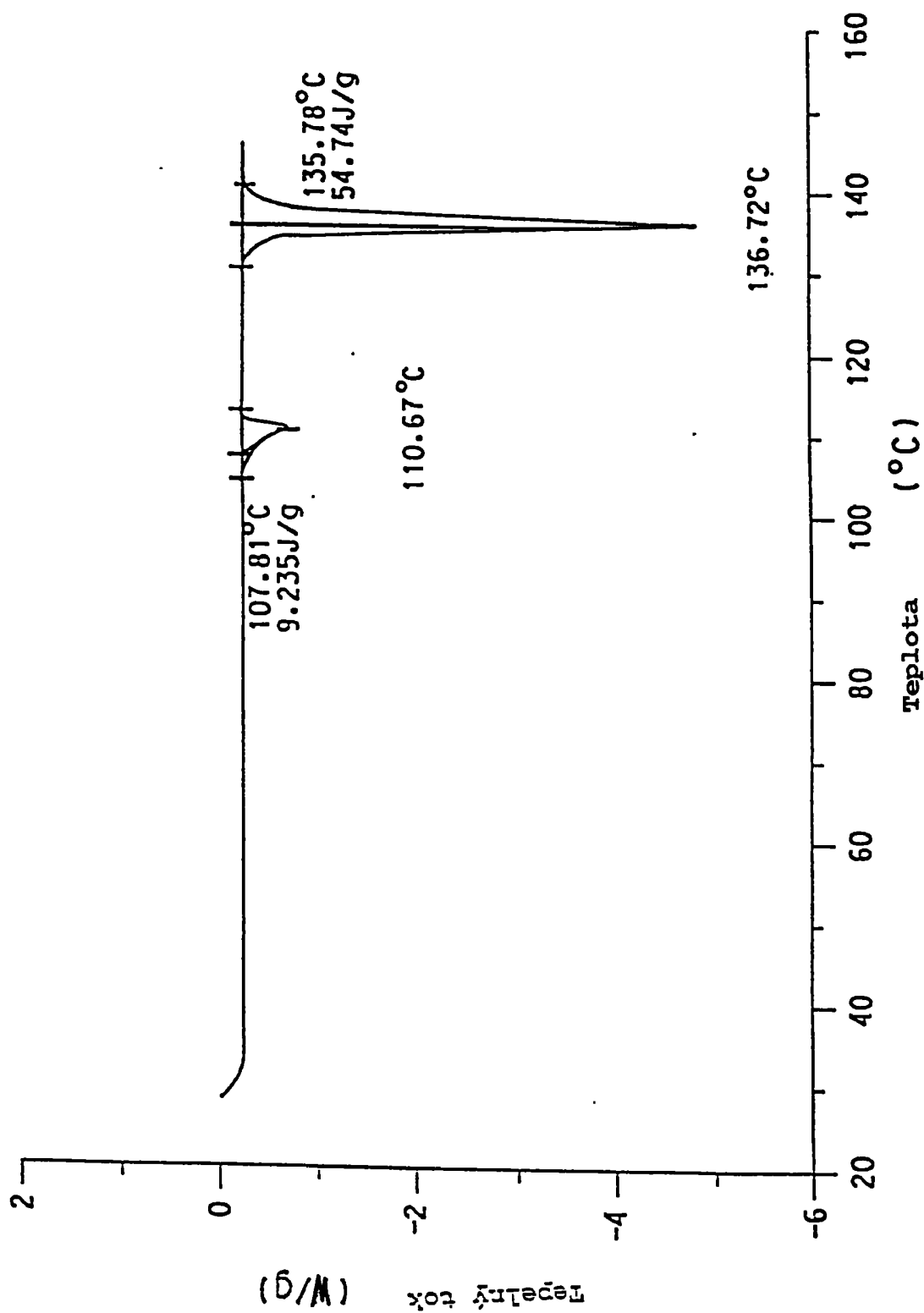
PV 1818-2000



Obrázok 6

28.03.01

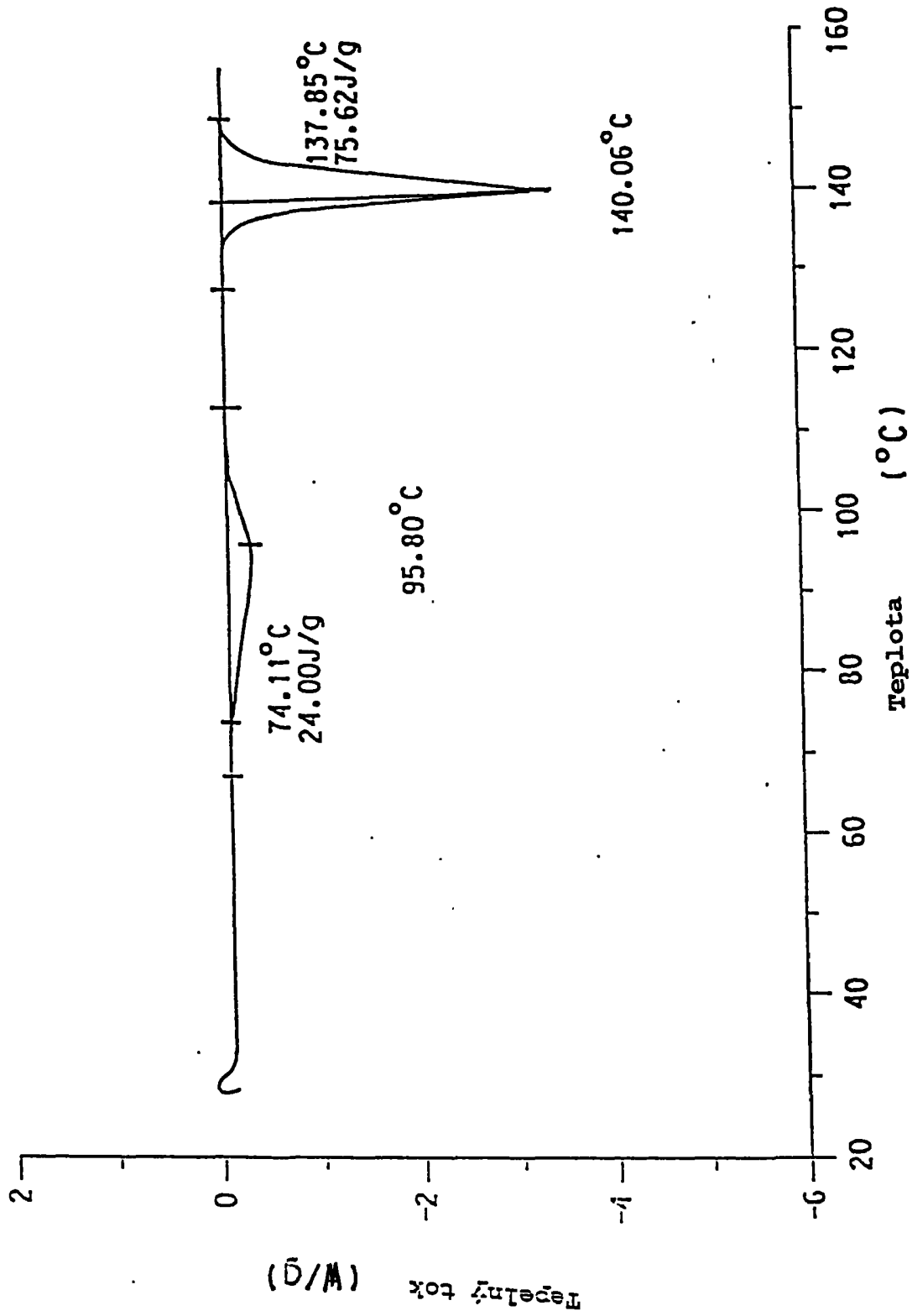
PV 1818-2000



Obrázok 7

28.03.01

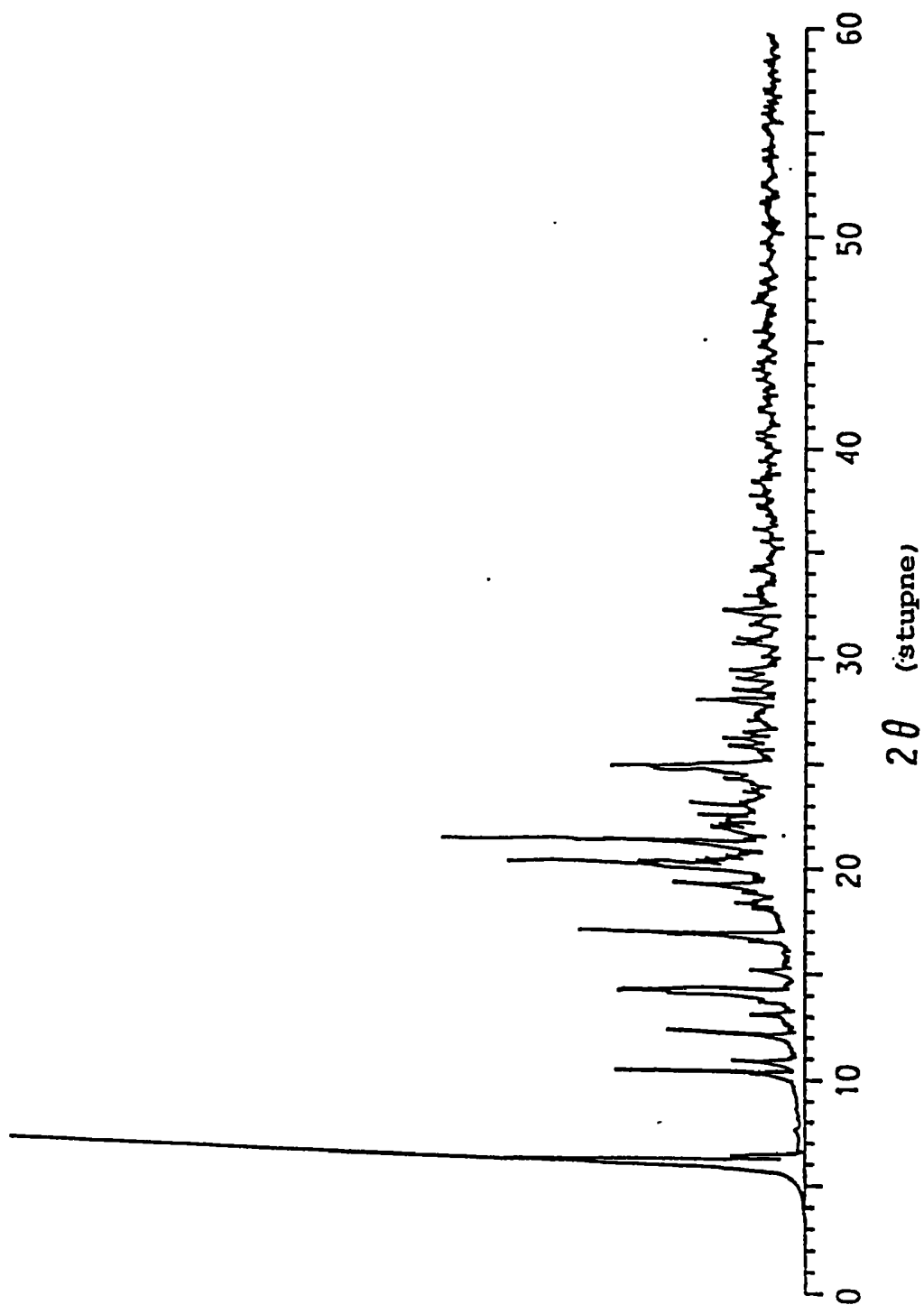
PV 1818-2000



Obrázok 8

28.03.01

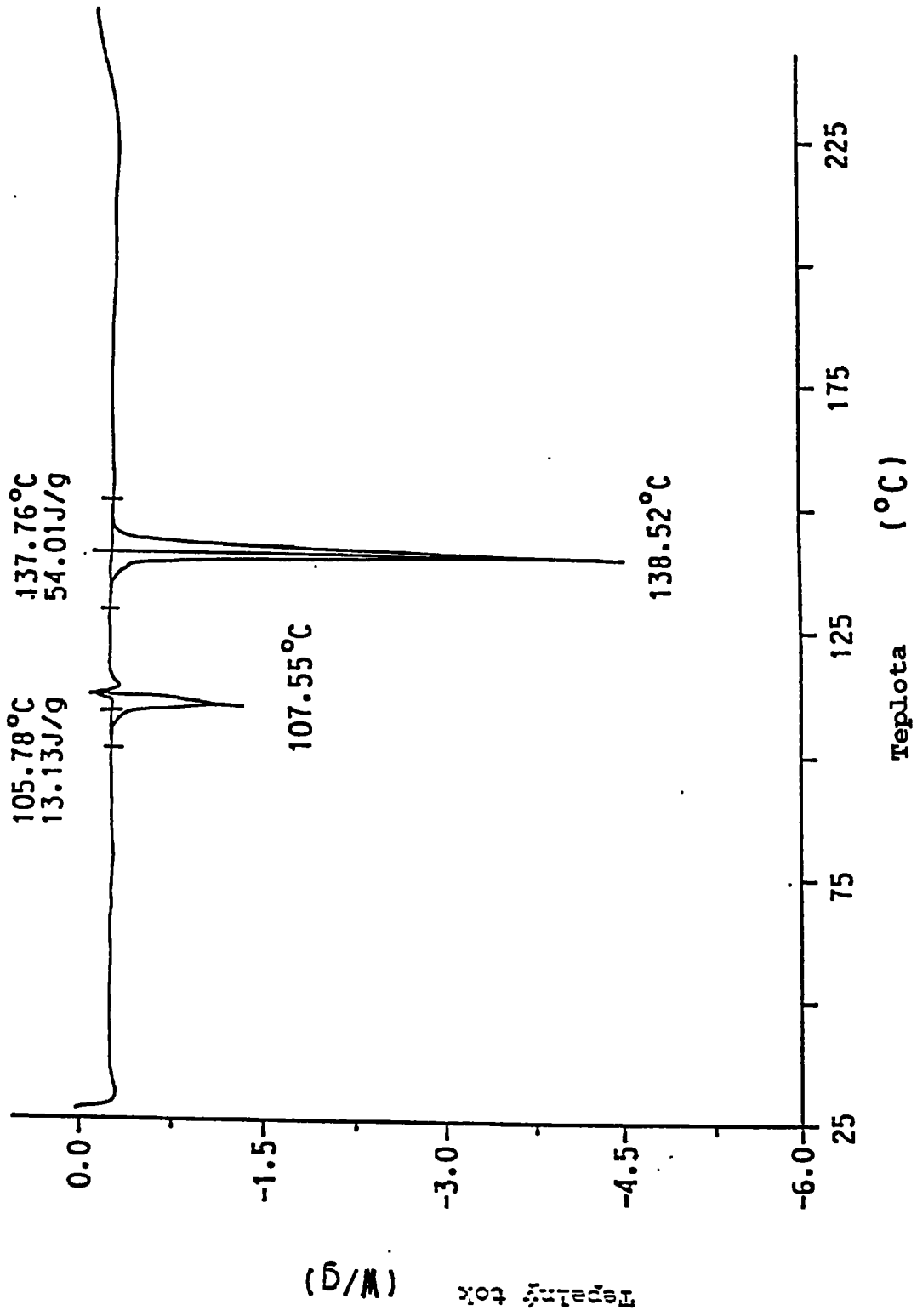
PV 1818-2000



Obrázok 9

28.03.01

PV 1818-2000



Obrázok 10