



HU000227540B1

(19) **HU****MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **227 540**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 01 03823**(22) A bejelentés napja: **1999. 07. 19.**(40) A közzététel napja: **2002. 02. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2011. 08. 29.**(51) Int. Cl.: **C07D 277/24** (2006.01)**A61K 314/25** (2006.01)**C07D 277/28** (2006.01)**C07D 277/30** (2006.01)**C07D 277/36** (2006.01)**C07D 277/40** (2006.01)**C07D 277/42** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/US 99/16334

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 0004016

(30) Elsőbbségi adatok:

09/119,345 **1998. 07. 20.** **US****09/326,093** **1999. 06. 04.** **US**

(73) Jogosult(ak):

Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois (US)

(72) Feltaláló(k):

Bauer, John F., Lake Bluff, Illinois (US)**Bauer, Philip E., Grayslake, Illinois (US)****Saleki-Gerhardt, Azita, Libertyville, Illinois (US)****Spiwek, Harry O., Kenosha, Wisconsin (US)****Allen, Kimberly A., Trevor, Wisconsin (US)****Narayanan, Bikshandarkoil A., Mundelein, Illinois (US)****Chemburkar, Sanjay R., Gurnee, Illinois (US)****Patel, Ketan, Arlington Heights, Illinois (US)**

(74) Képviselő:

**dr. Török Ferenc, DANUBIA Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft., Budapest**

(54)

Ritonavir polimorf alakja, valamint eljárás ennek előállítására

(57) Kivonat

A találmány tárgyát kristályos ritonavir polimorf képezi

[(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-izopropil-4-tiazolil)-metil)-amino)-karbonil)-L-valil)-amino)-2-(N-((5-tiazolil)-metoxi-karbonil)-amino)-1,6-difenil-3-hidroxi-hexán), amely polimorf röntgensugár por diffrakciós képében a jellegzetes csúcsok 2 Θ értékei a következők: $8,67^\circ \pm 0,1^\circ$, $9,88^\circ \pm 0,1^\circ$; $16,11^\circ \pm 0,1^\circ$, $16,70^\circ \pm 0,1^\circ$, $17,36^\circ \pm 0,1^\circ$, $17,78^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,40^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,93^\circ \pm 0,1^\circ$, $20,07^\circ \pm 0,1^\circ$, $20,65^\circ \pm 0,1^\circ$, $21,71^\circ \pm 0,1^\circ$ és $25,38^\circ \pm 0,1^\circ$.

Ritonavir polimorf alakja, valamint eljárás ennek előállítására

B

NYOMDAPÉLDÁNY

A találmány tárgyát a ritonavir [(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-izopropil-4-tiazolil)-metil)-amino)-karbonil)-L-valil)-amino)-2-(N-((5-tiazolil)-metoxi-karbonil)-amino)-1,6-difenil-3-hidroxi-hexán] új kristályos polimorf alakja képezi, továbbá eljárás ennek előállítására és hatóanyagként való alkalmazása, valamint az új kristályos polimorfot tartalmazó gyógyászati készítmények. ~~A találmány tárgyát képezi ezen kívül a ritonavir [(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-izopropil-4-tiazolil)-metil)-amino)-karbonil)-L-valil)-amino)-2-(N-((5-tiazolil)-metoxi-karbonil)-amino)-1,6-difenil-3-hidroxi-hexán] amorf alakja, valamint eljárás e vegyület előállítására.~~

Az elmúlt években a HIV kezelésére jóváhagyták a humán immunhiányt okozó vírus (HIV) proteáz inhibitorainak alkalmazását. HIV proteáz inhibitoraként különösen eredményesnek mutatkozott a (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-izopropil-4-tiazolil)-metil)-amino)-karbonil)-L-valil)-amino)-2-(N-((5-tiazolil)-metoxi-karbonil)-amino)-1,6-difenil-3-hidroxi-hexán (ritonavir), ami NORVIR® néven kerül forgalomba. A ritonavírról ismeretes, hogy képes a HIV proteázt gátolni, alkalmazható HIV fertőzések inhibitoraként, a citokróm P450 monooxygenáz inhibitoraként, valamint a citokróm P450 monooxygenáz által metabolizált vegyületek farmakokinetikájának javítására. A ritonavir különösen hatásos a HIV fertőzés gátlására, amennyiben önmagában egyedül vagy egy vagy több reverz transzkriptáz inhibitorral és/vagy egy vagy több egyéb HIV proteáz inhibitorral együtt kombinálva alkalmazzák.

A ritonavirt, valamint az előállítására szolgáló módszereket az 5 541 206 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetik (a megadás időpontja: 1996. július 30.). A leírásban ismertetett művelettel ritonavirt állítanak elő, az eljárás eredményeként ritonavir kristályos polimorfhoz jutnak, amit 1-es formájú kristálynak neveznek. A lényegében tiszta 1-es formájú kristályok röntgensugár por diffrakciós képe, a szilárd állapotban felvett ^{13}C mágneses magrezonancia spektruma, a közeli FT infravörös spektruma és a közép FT infravörös spektruma ismert, ezeket az 1., 4., 6. és 8. ábrák szemléltetik. A lényegében tiszta 1-es formájú termék röntgensugár por diffrakciós képében a jellemző csúcsokhoz tartozó szög pozíciókat (2θ) az 1. ábra mutatja be, ezek értéke: $3,33^\circ \pm 0,1^\circ$, $6,76^\circ \pm 0,1^\circ$, $8,33^\circ \pm 0,1^\circ$, $14,61^\circ \pm 0,1^\circ$, $16,33^\circ \pm 0,1^\circ$, $16,76^\circ \pm 0,1^\circ$, $17,03^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,02^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,62^\circ \pm 0,1^\circ$, $19,47^\circ \pm 0,1^\circ$, $19,86^\circ \pm 0,1^\circ$, $20,25^\circ \pm 0,1^\circ$, $21,46^\circ \pm 0,1^\circ$, $23,46^\circ \pm 0,1^\circ$ és $24,36^\circ \pm 0,1^\circ$.

Az 5 567 823 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (megadás időpontja: 1996. október 22.) a ritonavir további előállítási eljárását ismertetik. A bemutatott eljárással szintén a ritonavir 1-es formájú kristályos alakja állítható elő.

Ritonavirt vagy e vegyület gyógyászatiilag megfelelő sóját tartalmazó gyógyászati készítményeket mutatnak be az alábbi közlemények: 5 541 206 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás (megadás időpontja: 1996. július 30.); 5 484 801 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás (megadás időpontja: 1996. január 16.); 5 725 878 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás (megadás időpontja: 1998. március 10.); valamint az 5 559 158 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi le-

írás (megadás időpontja: 1996. szeptember 24.), továbbá a WO 98/22106 számú nemzetközi közrebocsátási irat (közrebocsátás időpontja: 1998. május 28.) (amely közrebocsátási irat tartalma meg egyezik a 08/966 495 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés anyagával (bejelentés napja: 1997. november 7.).

A ritonavir alkalmazása HIV fertőzések gátlására az 5 541 206 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban került ismertetésre (megadás időpontja: 1996. július 30.). A ritonavir és egy vagy több reverz transzkriptáz inhibitor kombinációs alkalmazását HIV fertőzések gátlására az 5 635 523 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti (megadás időpontja: 1997. június 3.). A ritonavir és egy vagy több HIV proteáz inhibitor kombinációs alkalmazását a HIV fertőzések gátlására az 5 674 882 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás írja le (megadás időpontja: 1997. október 7.). A ritonavir alkalmazása citokróm P450 monooxygenáz gátlására és a citokróm P450 monooxygenáz által metabolizált vegyületek farmakokinetikájának fokozására a WO 97/01349 számú nemzetközi közrebocsátási iratban van bemutatva (közrebocsátás időpontja: 1997. január 16.), (amely megfelel a 08/687 774 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban foglaltaknak (bejelentés napja: 1996. június 26.).

Meglepő módon azt találtuk, hogy a ritonavir előállítható új kristályos polimorf alakban, amit II-es formájú kristályként nevezünk.

A leírásban említett közleményeket, megadott szabadalmakat és szabadalmi bejelentéseket találmányunknál mind referenciaként tekintjük.

A rajzok rövid ismertetése

Az 1. ábra mutatja be a lényegében tiszta I-es formájú kristályos ritonavir polimorf röntgensugár por diffrakciós képét. *(összehasonlítás eljött)*

A 2. ábra szemlélteti a lényegében tiszta II-es formájú kristályos ritonavir polimorf röntgensugár por diffrakciós képét.

~~A 3. ábra mutatja be a lényegében tiszta amorf ritonavir röntgensugár por diffrakciós képét.~~

A ³4. ábra mutatja be a lényegében tiszta I-es formájú kristályos ritonavir polimorf ¹³C mágneses magrezonancia spektrumát 400 MHz-vel szilárd állapotban vizsgálva. *(összehasonlítás eljött)*

A ⁴5. ábra szemlélteti a lényegében tiszta II-es formájú kristályos ritonavir polimorf ¹³C mágneses magrezonancia spektrumát 400 MHz-vel szilárd állapotban vizsgálva.

A ⁵6. ábra mutatja be a lényegében tiszta I-es formájú kristályos polimorf közeli infravörös FT spektrumát. *(összehasonlítás eljött)*

A ⁶7. ábra mutatja be a lényegében tiszta II-es formájú kristályos polimorf közeli infravörös FT spektrumát.

A ⁷8. ábra mutatja be a lényegében tiszta I-es formájú kristályos ritonavir polimorf alak közép infravörös FT spektrumát. *(összehasonlítás eljött)*

A ⁸9. ábra szemlélteti a lényegében tiszta II-es formájú kristályos ritonavir polimorf alak közép infravörös FT spektrumát.

~~A 10. ábra mutatja be a lényegében tiszta amorf ritonavir differenciális kalorimetriás termogramját.~~

A találmány ismertetése

A találmány tárgyát új, lényegében tiszta kristályos polimorf ritonavir képezi, a (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-izopropil-4-tiazolil)-metil)-amino)-karbonil)-L-valil)-amino)-2-(N-((5-tiazolil)-

-metoxi-karbonil)-amino)-1,6-difenil-3-hidroxi-hexán. Az azonosítás érdekében ezen kristályos polimorfot II formájú kristályos ritonavir polimorfnak nevezzük.

A lényegében tiszta II formájú alak röntgensugár por diffrakciós képét, szilárd állapotban felvett ^{13}C mágneses magrezonancia spektrumát, az FT közeli infravörös spektrumot és az FT közép infravörös spektrumot a 2., 5., 7. és 9. ábrák mutatják be. A röntgensugár por diffrakciós kép jellemző csúcsainak 2θ szög pozíció értékeit a 2. ábra szemlélteti, ezek: $8,67^\circ \pm 0,1^\circ$, $9,88^\circ \pm 0,1^\circ$, $16,11^\circ \pm 0,1^\circ$, $16,70^\circ \pm 0,1^\circ$, $17,36^\circ \pm 0,1^\circ$, $17,78^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,40^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,93^\circ \pm 0,1^\circ$, $20,07^\circ \pm 0,1^\circ$, $20,65^\circ \pm 0,1^\circ$, $21,71^\circ \pm 0,1^\circ$ és $25,38^\circ \pm 0,1^\circ$.

Még előnyösebben a lényegében tiszta II formájú termék röntgensugár por diffrakciós képén a jellemző csúcsok 2θ szög pozíció értékei a 2. ábra szerint az alábbiak:

$8,67^\circ \pm 0,1^\circ$, $9,51^\circ \pm 0,1^\circ$, $9,88^\circ \pm 0,1^\circ$, $10,97^\circ \pm 0,1^\circ$, $13,74^\circ \pm 0,1^\circ$, $16,11^\circ \pm 0,1^\circ$, $16,70^\circ \pm 0,1^\circ$, $17,36^\circ \pm 0,1^\circ$, $17,78^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,40^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,93^\circ \pm 0,1^\circ$, $19,52^\circ \pm 0,1^\circ$, $19,80^\circ \pm 0,1^\circ$, $20,07^\circ \pm 0,1^\circ$, $20,65^\circ \pm 0,1^\circ$, $21,49^\circ \pm 0,1^\circ$, $21,71^\circ \pm 0,1^\circ$, $22,23^\circ \pm 0,1^\circ$, $25,38^\circ \pm 0,1^\circ$, $26,15^\circ \pm 0,1^\circ$ és $28,62^\circ \pm 0,1^\circ$.

^{található szerinti}
A (II formájú lényegében tiszta kristályos ritonavir polimorf az amorf ritonavirból állítható elő oly módon, hogy az amorf ritonavirt 1-3 szénatomos alkohollal érintkeztetjük. Az érintkeztetés történhet oly módon, hogy az amorf vegyületet szobahőmérsékleten az oldószerben telítjük, majd hagyjuk az elegyet hosszabb időn keresztül (így például egy éjszakán át) állni, vagy az amorf vegyületet magasabb hőmérsékleten, előnyösen a forrás hőmérsékletén az oldószerben feloldjuk, majd hagyjuk az oldatot szobahőmérsékletre lehűlni, és ezután a II-es formát elkülönítjük.

Az eljárás egyik megoldása szerint a lényegében tiszta II formájú ritonavir kristályos polimorfot oly módon állíthatjuk elő amorf ritonavirból, hogy az amorf ritonavirból 1-3 szénatomos alkoholban szobahőmérsékleten telített oldatot készítünk, majd a képződött II formát elkülönítjük. A gyakorlatban úgy járunk el, hogy kellő mennyiségű amorf ritonavirt magasabb hőmérsékleten (egészen a forráspontig melegítve) 1-3 szénatomos alkoholban feloldjuk, majd az oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, ekkor telített oldathoz jutunk, amelyből a II formájú termék csapadék formájában válik le, és elkülöníthető. A II formájú termék előállításához előnyös oldószerként vízmentes etanolt használunk. A keletkezett szilárd anyag elkülönítésével II formájú termékhez jutunk.

A lényegében tiszta amorf ritonavir előállításánál I formájú kristályos polimorf ritonavirból is kiindulhatunk, az I formájú ritonavirt megolvasztjuk, majd az olvadékot gyorsan lehűtjük. Az így kapott szilárd anyagot elkülönítve amorf ritonavirhoz jutunk.

A lényegében tiszta amorf ritonavir előállításánál úgy is eljárhathatunk, hogy az I formájú ritonavir megfelelő oldószerrel (metilén-kloriddal vagy hasonlóval, előnyösen metilén-kloriddal) készült, előnyösen mintegy 1 g ritonavir/mintegy 1,5 - 2,0 ml oldószer koncentrációjú oldatát (előnyösen mintegy 1 g ritonavir/mintegy 1,5 ml metilén-klorid) antioldószerhez (amelyben a ritonavir nem oldódik) adjuk (így például hexánhoz vagy heptánhoz és hasonlókhöz, előnyösen hexánhoz), ahol az anti oldószert mintegy 60 - 110 ml/g ritonavir, előnyösen mintegy 85 - 90 ml hexán/g ritonavir arányban alkalmazzuk, ezután a keletkezett szilárd anyagot elkülönítjük (például szűréssel).

Hasonlóképpen lényegében tiszta amorf ritonavirt állíthatunk elő oly módon is, hogy I-es formájú ritonavir megfelelő oldószerrel, így metanollal vagy hasonló oldószerrel készült oldatát lassan antioldószerhez adagoljuk, ahol a ritonavir koncentrációja célszerűen mintegy 1 g/mintegy 1,5 - 2,0 ml oldószer (előnyösen mintegy 1 g ritonavir/mintegy 1,5 ml metanol), ahol antioldószerként metil-terc-butil-éter (MTBE) vagy hasonló oldószer szerepel mintegy 60 - 150 ml antioldószer/g ritonavir koncentrációban, előnyösen ez az arány mintegy 90 - 110 ml MTBE/g ritonavir, legelőnyösebben mintegy 100 ml MTBE/g ritonavir, majd a keletkezett szilárd anyagot elkülönítjük (például szűréssel).

Lényegében tiszta amorf ritonavirt állíthatunk elő oly módon is, hogy I-es formájú ritonavir megfelelő oldószerrel, így például metanollal vagy hasonló oldószerrel, előnyösen metanollal készült oldatát, ahol a komponensek koncentrációja: mintegy 1 g ritonavir/mintegy 1,5 - 2,0 ml oldószer (előnyösen mintegy 1 g ritonavir/mintegy 1,6 ml metanol) 0 °C hőmérsékleten lassan vízhez adagoljuk mintegy 400 - 500 ml víz/g ritonavir (előnyösen mintegy 400 ml víz/g ritonavir) koncentrációban, majd a keletkezett szilárd anyagot elkülönítjük (például szűréssel), és az elkülönített szilárd anyagot szárítjuk.

Lényegében tiszta amorf ritonavirt állíthatunk elő az I-es formájú ritonavir oldatának liofilizálásával is. Oldószerként előnyösen 1-6 szénatomos alkoholok használhatók. Még előnyösebben oldószerként izobutanolt alkalmazunk.

Másik lehetőségként egy előnyös ^{oldószerrel} eljárással lényegében tiszta II formájú ritonavirt úgy állíthatunk elő, hogy I formájú ritonavir megfelelő oldószerrel készült oldatát (előnyösen 1-3 szénatomos alko-

~~hóval, még előnyösebben etanollal készült oldattal) fel nem oldott~~
~~hóval, még előnyösebben etanollal készült oldattal) fel nem oldott~~

(2S)-N-((1S)-1-benzil-2-((4S,5S)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)-etil)-2-(((2-izopropil-1,3-tiazol-4-il)-metil)-amino)-karbonil)-amino)-3-metil-bután-amiddal beoltunk. Egy előnyös megoldás szerint I-es formájú ritonavirt etanolban (előnyösen 200-as tisztaságú etanolban) feloldunk, ahol a komponensek aránya: mintegy 150 g/l és mintegy 200 g/l közötti, előnyösen mintegy 160 g/l. Az oldathoz (2S)-N-((1S)-1-benzil-2-((4S,5S)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)-etil)-2-(((2-izopropil-1,3-tiazol-4-il)-metil)-amino)-karbonil)-amino)-3-metil-butánamid kristályokat adunk mintegy 0,02 g - 0,10 g oltókristályt véve 1 g ritonavirra számítva. A beoltáshoz használt kristályok mennyiségét úgy választjuk meg, hogy az az alkalmazott oldószerre vonatkoztatott telítési mennyiségnél több legyen, és fel nem oldott oltókristályok legyenek jelen a ritonavir oldatban. Az elegyet hagyjuk mintegy 0 °C - 15 °C hőmérsékleten, előnyösen mintegy 5 °C-on állni mintegy 12 - 48 óra hosszat, előnyösen mintegy 24 óráig. A keletkezett II-es formájú ritonavir kristályokat ezután szűrővel elkülönítjük.

Egy másik előnyös megoldás szerint lényegében tiszta II formájú terméket állíthatunk elő oly módon, hogy I-es formájú terméket vagy az I-es és II-es formájú termékek elegyét oldatból, megfelelő oldószerrel átkristályosítjuk (oldószerként használható például etil-acetát vagy izopropil-acetát vagy kloroform vagy hasonló dielektromos állandóval rendelkező egyéb oldószer, előnyösen etil-acetát), amikor is az oldatot II formájú kristályokkal beoltjuk, majd antioldószerrel adunk az elegyhez (így például heptánt, hexánt, toluolt, petrolétert vagy hasonló dielektromos állandóval rendelkező antioldószerrel; előnyösen heptánt használunk. Az oltókristályok mennyi-

~~Ezen kívül azt találtuk, hogy a II formájú termék vagy a II és I formájú termékek elegye lényegében tiszta I formájú termékke alakítható át oly módon, hogy a II formájú terméket vagy a II és I formájú termékek elegyét megfelelő oldószerben (így például etil-acetátban vagy izopropil-acetátban vagy hasonlóban; előnyösen etil-acetátban) feloldjuk mintegy 1 kg ritonavir/4 liter oldat koncentrációban (előnyösen etil-acetátban) hőkezelés közben. A ritonavir forró oldatát lassan (előnyösen szűrőn keresztül) az I formájú ritonavir oltókristályok szuszpenziójához (mintegy 0,5 - 10 tömeg%-os a II formájú ritonavirra vagy a II és I formájú ritonavir elegyre számítva; előnyösen mintegy 0,5 - 5 tömeg%-os, még előnyösebben mintegy 0,5 - 1 tömeg%-os) adjuk, ahol az oltókristályok szuszpenziójának elkészítéséhez antioldószerrel használunk (például heptánt vagy hexánt vagy hasonlót, előnyösen heptánt), ahol a komponensek koncentrációja: 1 kg ritonavir (II-es forma vagy II és I forma elegye)/mintegy 4-8 liter antioldószer, előnyösen mintegy 1 kg ritonavir (II forma vagy II és I forma elegye)/mintegy 4 liter heptán. Az elegyet ezután mintegy 20 °C hőmérsékletre lehűtjük és legalább 3 óra hosszat keverjük. Az így kapott szilárd terméket elkülönítve (például szűréssel) és szárítva I formájú ritonavirhoz jutunk.~~

oldalmány szerinti
Az alábbi példákban részletesen szemléltetjük a ritonavir új *II-es formájúak* alakjának találmány szerinti eljárással történő előállítását, valamint a II formájú terméknek I formájú termékke való átalakítását.

1. példa

Amorf ritonavir előállítása

100 g I formájú kristályos ritonavir polimorfot 125 °C hőmérsékleten hőkezeléssel megolvasztunk. Az olvadékot 3 óra hosszat 125 °C-on tartjuk. Az olvadékot ezután gyorsan lehűtjük oly módon,

hogy az olvadékokat tartalmazó edényt folyékony nitrogéntartalmú Dewar lombikba helyezzük. Üvegszerű terméket kapunk, amit mozsártörővel elporítunk, így 100 g amorf ritonavirhoz jutunk. A röntgensugár por diffrakciós vizsgálatok adatai igazolják, hogy amorf terméket kaptunk. A differenciális kalorimetriás vizsgálat adatai szerint az üvegesedési hőmérséklet mintegy 45 °C és mintegy 49 °C között van (az átmenet indulópontja 45,4 °C-nál volt, 49,08 °C-nál befejeződött, középpont: 48,99 °C).

2. példa

II-es formájú kristályos ritonavir előállítása

40,0 g amorf ritonavirt 100 ml forrásban lévő vízmentes etanolban feloldunk. Az oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, így telített oldathoz jutunk. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékleten egy éjszakán át állni, majd a keletkezett szilárd anyagot az elegyből szűréssel elkülönítjük, levegőn szárítjuk, így mintegy 24,0 g II-es formájú termékhez jutunk.

3. példa

(2S)-N-((1S)-1-Benzil-2-((4S,5S)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)-etil)-2-(((2-izopropil-1,3-tiazol-4-il)-metil)-amino)-karbonil)-amino)-3-metil-bután-amid előállítása

3a. példa

(4S,5S)-5-((2S)-2-terc-butil-oxi-karbonil-amino-3-fenil-propil)-4-benzil-1,3-oxazolidin-2-on előállítása

30 g (63 mmol) (2S,3S,5S)-2-amino-3-hidroxi-5-terc-butil-oxi-karbonil-amino-1,6-difenil-hexán-szukcinát só (5 654 466 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás), 22,2 g ((5-tiazolil)-metil)-(4-nitro-fenil)-karbonát-hidrokloridot (5 597 926

számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás) és 16,2 g nátrium-hidrogén-karbonátot 300 ml vízzel és 300 ml etil-acetáttal elegyítünk, majd az elegyet szobahőmérsékleten mintegy 30 percig keverjük. A szerves fázist ezután elkülönítjük, majd 12 óra hosszat 60 °C hőmérsékleten végzett hőkezelés után 20-25 °C-on 6 óra hosszát keverjük. 3 ml ammónium-hidroxidot (vízzel készült 29 %-os ammónia oldat) adunk az elegyhez, majd ezt 1,5 óra hosszát keverjük. Az így kapott elegyet ezután 4 x 200 ml 10 %-os vizes kálium-karbonát-oldattal mossuk; a szerves fázist elkülönítve és vákuumban bepárolva olajhoz jutunk. Az így nyert olajat mintegy 250 ml heptánban szuszpendáljuk. A heptánt vákuumban elpárologtatva sárga színű szilárd termékhez jutunk. A sárga színű szilárd terméket 300 ml THF-ben feloldjuk, majd 25 ml 10 %-os vizes nátrium-hidroxidot adunk hozzá. Az elegyet 3 óra hosszát keverjük, majd 4 n sósavoldat hozzáadásával (mintegy 16 ml) az elegy pH-ját 7-es értékre állítjuk. A THF-t vákuumban eltávolítva vizes maradékot kapunk, ehhez 300 ml desztillált vizet adunk. Keverés után finom szuszpenziót kapunk. A szilárd anyagot szűrőssel elkülönítjük, több adag vízzel mossuk (1400 ml), így az előállítani kívánt termékhez jutunk.

3b. példa

(4S,5S)-5-((2S-2-amino-3-fenil-propil)-4-benzil-1,3-oxazolidin-2-on előállítása

A 3a. példa szerint előállított nyers nedves terméket 192 ml 1 n HCl oldatban szuszpendáljuk, majd a szuszpenziót keverés közben 70 °C hőmérsékleten hőkezeljük. 1 óra eltelte után 100 ml THF-et adunk az elegyhez, majd a keverést 65 °C hőmérsékleten 4 óra hosszát folytatjuk. Az elegyet ezután hagyjuk 20-25 °C hőmérsékletre

lehűlni, majd egy éjszakán át 20-25 °C hőmérsékleten keverjük. A THF-et vákuumban elpárologtatjuk, a visszamaradó vizes oldatot mintegy 5 °C hőmérsékletre lehűtjük, ekkor némi csapadék válik le. 50 %-os vizes nátrium-hidroxid-oldat (mintegy 18,3 g) hozzáadása után a vizes elegy pH-ját 7-es értékre állítjuk. Az így kapott elegyet mintegy 15 °C hőmérsékleten 2 x 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, a szerves fázist elkülönítjük majd 5 g nátrium-szulfát és 3 g Darco G-60 hozzáadása után keverjük. Az elegyet fűtött lemezen 1 óra hosszat 45 °C hőmérsékleten tartjuk. A meleg elegyet diatómafölddel töltött szűrőn átszűrjük, majd a szűrőn maradt anyagot 100 ml etil-acetáttal átmoszuk. A szűrletet vákuumban betöményítve olajhoz jutunk. Az olajat 300 ml metilén-kloridban újra feloldjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Az így nyert olajat vákuumban szobahőmérsékleten szárítva 18,4 g előállítani kívánt vegyülethez jutunk üveges szirup formájában.

3c. példa

(2S)-N-((1S)-1-Benzil-2-((4S,5S)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)-etil)-2-(((2-izopropil-1,3-tiazol-4-il)-metil)-amino)-karbonil)-amino)-3-metil-bután-amid előállítása

10,6 g (33,9 mmol) N-((N-metil-N-((2-izopropil-4-tiazolil)-metil)-amino)-karbonil)-L-valint (5 539 122 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, valamint a WO 98/00410 számú nemzetközi közrebocsátási irat), 10,0 g (32,2 mmol) 3. példa szerinti terméket és 5,2 g (34 mmol) 1-hidroxí-benzotriazolt 200 ml THF-ben feloldunk. 7,0 g (34 mmol) 1,3-diciklohexil-karbodiimid (DCC) hozzáadása után a tetrahidrofurános elegyet 22 °C hőmérsékleten 4 óra hosszat keverjük. 25 ml 10 %-os vizes citromsav oldatot adunk az

elegyhez, majd a keverést 30 percig folytatjuk. A tetrahidrofuránt vákuumban lepároljuk. A maradékot 250 ml etil-acetátban feloldjuk, az oldatot 175 ml 10 %-os citromsav oldattal mossuk. 5 g NaCl hozzáadásával a fázisok szétválását meggyorsítjuk. A szerves fázist ezután egymást követően 2x200 ml 10 %-os vizes nátrium-karbonát-oldattal és 200 ml vízzel mossuk. A szerves fázist ezután 20 g nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. Az így nyert terméket (20,7 g hab) 150 ml forró etil-acetátban feloldjuk, majd 75 ml heptánt adunk hozzá. Lehűtés után további adag 75 ml heptánt adunk az oldathoz, majd az elegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával forrásig melegítjük. Az elegyet szobahőmérsékletre lehűtve csapadék képződés nem lép fel. Az oldószeri vákuumban lepárolva a maradékot 200 ml etil-acetát/100 ml heptán elegyében újra feloldjuk. A kis mennyiségű oldhatatlan szilárd anyagot szűrővel eltávolítjuk. A szűrletet vákuumban betöményítjük, a maradékot 100 ml etil-acetát/50 ml heptán elegyében feloldjuk, így tiszta oldathoz jutunk. Az oldatot -10 °C hőmérsékletre lehűtjük, ekkor fehér csapadék válik le. Az elegyet -15 °C hőmérsékleten 24 óra hosszat keverjük. A keletkezett szilárd anyagot szűrővel elkülönítjük, 2 x 24 ml etil-acetát/heptán 1:1 arányú eleggyel mossuk, majd vákuum szárítószekrényben 55 °C hőmérsékleten szárítjuk; így 16,4 g beige színű szilárd termékhez jutunk.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7,84 (1H, dublett J = 8,6), 7,71 (1H, szinglett), 7,32-7,11 (11H, multipllett), 6,09 (1H, dublett J = 8,5), 4,51 (1H AB J = 16,2), 4,43 (1H AB J = 16,2), 4,22 (1H, multipllett), 4,07 (1H, multipllett), 3,96 (1H, dublett dublettje J = 7,3, 7,4), 3,65 (1H, multipllett), 3,23 (1H, szeptuplett J = 6,9), 2,89 (3H, szinglett), 2,84-2,60 (4H, multipllett), 1,94 (1H, multipllett), 1,76-1,49 (2H,

multiplett), 1,30 (6H, dublett $J = 6,9$), 0,80 (3H, dublett $J = 5,8$), 0,77 (3H, dublett $J = 5,8$).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ 177,2, 171,5, 157,6, 157,5, 152,8, 138,3, 136,5, 129,5, 129,2, 128,2, 128,0, 126,4, 126,0, 114,0, 77,2, 59,9, 57,6, 48,2, 46,2, 40,4, 40,1, 39,1, 34,5, 32,4, 30,3, 22,8, 19,4, 18,3.

4. példa

II-es formájú kristályos ritonavir előállítás

1,595 g I-es formájú ritonavir 10 ml etanollal készült (200-as minőség) oldatához mintegy 50 μg 3c. példa szerinti terméket adunk, a mennyiséget úgy választjuk meg, hogy a 3c. példa szerinti termék csak részben oldódjon fel. Az elegyet 5 °C hőmérsékleten 24 óra hosszat állni hagyjuk. A keletkezett kristályokat 0,45 mikron nyílású nylon szűrőn szűrve szűrővel elkülönítjük, majd levegőn szárítjuk, így II-es formájú ritonavirhoz jutunk.

5. példa

II-es formájú kristályos ritonavir előállításának másik módzata

I-es formájú ritonavirhoz vagy I-es és II-es formájú ritonavir elegyhez lombikban etil-acetátot adunk (6,0 l/kg ritonavir). Az elegyet keverjük és 70 °C hőmérsékleten a szilárd anyag teljes feloldódásáig hőkezeljük. Az oldatot szűrjük (centrifuga szivattyút és 11x45 cm méretű, 1,2 mikron porozitású szűrőt használva), majd a szűrletet 52 °C hőmérsékletre lehűtjük 2-10 °C/óra hűtési sebességgel. Az oldathoz II-es formájú ritonavir oltókristályokat adunk (mintegy 1,25 g 2-es formájú oltókristály/kg ritonavir arányban), az oltókristályok mennyiségét úgy választjuk meg, hogy ezek egy része ne oldódjon fel, majd az elegyet 52 °C hőmérsékleten legalább 1 óra

hosszat keverjük 15 fordulat/perc sebességgel. Az elegyet 40 °C hőmérsékletre hagyjuk lehűlni 10 °C/óra hűtési sebességgel. Keverés közben 7 liter/perc sebességgel heptánt adunk az elegyhez (2,8 liter/kg ritonavir arányban). Az elegyet 25 °C hőmérsékletre hagyjuk lehűlni 10 °C/óra hűtési sebességgel keverés közben. Ezután az elegyet 25 °C hőmérsékleten legalább 12 óra hosszat keverjük. A terméket ezután szűrőssel elkülönítjük, ehhez Heinkel típusú centrifugát használunk (a műveletet ideje mintegy 16 óra). A terméket 55 °C hőmérsékleten vákuumban ($6,6 \times 10^3$ Pa) 16-25 óra hosszat szárítva II-es formájú kristályos ritonavir termékhez jutunk.

6. példa (összehasonlítás aljából)

Amorf ritonavir előállítása

40 g I-es formájú ritonavirt 60 ml metilén-kloridban feloldunk. Az oldatot lassan 15 perc alatt 3,5 liter hexán tartalmú, felülről működtetett keverővel felszerelt gömblombikhoz adagoljuk. Az így keletkezett szuszpenziót 10 percig keverjük. A csapadékot szűrőssel elkülönítve és szobahőmérsékleten vákuum szárítószekrényben szárítva 40 g amorf ritonavirhoz jutunk.

7. példa (összehasonlítás aljából)

Amorf ritonavir előállítása ~~(összehasonlítás aljából)~~

5 g I-es formájú ritonavirt 8 ml metanolban feloldunk. Az oldatot lassan 2 liter desztillált vizet tartalmazó és felülről meghajtott keverővel ellátott gömblombikba töltjük, miközben a belső hőmérsékletet 0 °C körül tartjuk. A keletkezett szilárd anyagot leszűrve ragadós termékhez jutunk, ezt vákuum szárítószekrényben 12-18 óra hosszat 20-25 °C hőmérsékleten tartjuk, amikor is 2,5 g amorf ritonavirt kapunk.

8. példa *(összehasonlítás előbb)*

I-es formájú ritonavir előállítás

1 kg II-es formájú ritonavirt töltünk A reaktorba, majd ehhez 4 liter etil-acetátot adunk. Az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával a szilárd anyag teljes feloldódásáig forraljuk.

Egy különálló B reaktorba 5 g I-es formájú ritonavir oltókristályt töltünk, majd ehhez 4 liter heptánt adunk, az oltókristály mennyisége úgy van megválasztva, hogy csak részben oldódjon fel. Az így kapott szuszpenziót 23 ± 5 °C hőmérsékleten keverjük.

Az A reaktorban lévő forró oldatot 0,2 mikron nyílású szűrőbetét alkalmazásával lassan a B reaktorban lévő elegyhez szűrjük, a műveletet legalább 2 óra hosszat végezzük. A B reaktorban keletkezett szuszpenziót 20 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd legalább 3 óra hosszat keverjük. A szuszpenziót ezután leszűrjük, a szűrőssel elkülönített szilárd anyagot heptánnal mossuk, majd vákuum szárítószekrényben 65 °C hőmérsékleten szárítjuk, így I-es formájú ritonavirt kapunk.

Ritonavir, különösen II-es formájú ritonavir tartalmú előnyös gyógyászati készítmények állíthatók elő például az alábbi összetétel szerint, aholis a hatóanyagot tartalmazó elegyet lágy elasztikus zselatin kapszulákba töltjük.

II-es formájú ritonavir	100,0 mg
Etanol, vízmentes	120,0 mg
Oleinsav	709,75 mg
Butilezett hidroxí-toluol	0,25 mg
Polioxí 35 ricinusolaj	60,0 mg
(Cremophor EL®)	
Víz	10,0 mg

Előnyös készítményt állíthatunk elő az alábbi módszerrel.

Az alábbi összetétel szerint 1000 db lágy zselatin kapszulát állíthatunk elő:

mg/kapszula	Komponens megnevezése	Mennyiség (g)
q.s.	Nitrogén, N.F.	q.s.
118,0	Etanol, vízmentesített (USP, 200-as minőség)	118,0
2,0	Etanol, vízmentesített (USP, 200-as minőség)	2,0
0,25	Butilezett hidroxí-toluol, NF	0,25
704,75	Oleinsav, NF	704,75
100,0	II-es formájú ritonavir	100,0
10,0	Víz, tisztított (desztillált, USP)	10,0
60,0	Poli-oxil 35 ricinusolaj, NF	60,0
5,000	Oleinsav, NF	5,000

Keverőtartályt és megfelelő tartóedényt nitrogénnel átáramoltatunk. 118,0 g etanolt kimérünk, egy nitrogéngázt rétegezünk, majd későbbi felhasználásra félretesszük. Egy második etanol alikvotot (2 g) kimérünk, ezt 0,25 g butilezett hidroxí-toluollal elkeverjük, amíg az elegy fel nem tisztul. Az elegyre nitrogéngázt rétegzünk, majd félretesszük. A keverőedényt 28 °C hőmérsékletre felmelegítjük (30 °C-t nem átlépve). A keverőedénybe ezután 704,75 g oleinsavat töltünk. Keverés közben az oleinsavhoz 100,0 g II-es formájú ritonavirt adagolunk. Az etanol/butilezett hidroxí-toluol elegyet ezután a keverőedényhez töltjük, ezután az előzőleg kimért 118,0 g etanolt hozzáadva az elegyhez ezt legalább 10 percig keverjük. 10 g

vízet töltve a tartályba az elegyet tovább keverjük, amíg az oldat fel nem tisztul (legalább 30 percig végezzük a keverést). 60,0 g polioxil-(35)-ricinusolajat töltünk a tartályba, majd homogénre keverjük. Az oldatot 2-8 °C hőmérsékleten tároljuk, majd kapszulákba töltjük. A WO 98/22106 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett eljárás szerint 1,0 g oldatot töltünk minden egyes lágy zselatin kapszulába, a lágy zselatin kapszulákat ezután szárítjuk, majd 2-8 °C hőmérsékleten tároljuk.

A leírásban szereplő "lényegében tiszta" kifejezés egy ritonavir polimorffal kapcsolatosan mintegy 90 %-nál nagyobb tisztaságú I vagy II-s formájú ritonavir polimorfot jelent. Ez azt jelenti, hogy a ritonavir polimorf legfeljebb mintegy 10 % egyéb vegyületet, különösen legfeljebb mintegy 10 % másik ritonavir formát tartalmaz. Még előnyösebben a "lényegében tiszta" kifejezés legalább mintegy 95 % tisztaságú I-es vagy II-es formájú ritonavir polimorfra vonatkozik. Ez azt jelenti, hogy a ritonavir polimorf legfeljebb mintegy 5 % egyéb vegyületet, különösen legfeljebb mintegy 5 % másik ritonavir formát tartalmaz. Még előnyösebben a "lényegében tiszta" kifejezés mintegy 97 %-nál nagyobb tisztaságú I vagy II formájú ritonavir polimorfra vonatkozik. Ez azt jelenti hogy a ritonavir polimorf legfeljebb mintegy 3 % egyéb vegyületet, különösen legfeljebb mintegy 3 % másik ritonavir formát tartalmaz.

A leírásban szereplő "lényegében tiszta" kifejezés az amorf ritonavirral kapcsolatosan legalább mintegy 90 %-os tisztaságú amorf ritonavirra vonatkozik. Ez azt jelenti, hogy az amorf ritonavir legfeljebb mintegy 10 % egyéb vegyületet, különösen legfeljebb mintegy 10 % másik ritonavir formát tartalmaz. Még előnyösebben a "lényegében tiszta" kifejezés az amorf ritonavirral kapcsolatosan

mintegy 95 %-nál nagyobb tisztaságú amorf ritonavirra vonatkozik. Ez azt jelenti, hogy az amorf ritonavir legfeljebb mintegy 5 % egyéb vegyületet, különösen legfeljebb mintegy 5 % másik ritonavir formát tartalmaz. Még előnyösebben a "lényegében tiszta" kifejezés az amorf ritonavirral kapcsolatosan azt jelenti, hogy az amorf ritonavir tisztasága mintegy 97 %-nál nagyobb. Ez azt jelenti hogy az amorf ritonavir legfeljebb mintegy 3 % egyéb vegyületet, különösen legfeljebb mintegy 3 % másik ritonavir formát tartalmaz.

A minták röntgensugár por diffrakciós vizsgálatát az alábbi módon végeztük. A röntgensugár por diffrakciós vizsgálatához a minták előkészítésénél úgy járunk el, hogy a mintaként használt port (előzetes elporítás szükségtelen) vékony rétegben a mintatartó lapra helyezzük, és egy mikroszkóp lemezzel a mintát óvatosan elsímítjük. Nicolet 12/V röntgensugár diffrakciós rendszert használunk az alábbi paraméterekkel: röntgensugár forrás: CU-K α 1; tartomány: 2,00-40,00° 2 θ ; vizsgálat sebessége: 1,00 fok/perc; lépések mérete: 0,02 fok; hullámhosszúság: 1,540562 Angström.

A polimorfokra jellemző röntgensugár por diffrakciós képeken a csúcsok helyzetét szög pozíciókban fejezzük ki (2 θ); megengedett eltérés: $\pm 0,1^\circ$. Ezen megengedett eltérést a U.S. Pharmacopeia határozza meg [1843-1844. oldal (1995)]. A $\pm 0,1^\circ$ eltérést alkalmazzuk az esetben, ha két különböző por minta röntgensugár diffrakciós képét hasonlítjuk össze. A gyakorlatban úgy járunk el, amennyiben az egyik képnél a diffrakciós csúcshoz rendelt szög helyzetek (2 θ) (amí a mért csúcs helyzet $\pm 0,1^\circ$) és egy másik képnél a diffrakciós csúcshoz rendelt szög helyzetek (2 θ) (amí a mért csúcs pozíció $\pm 0,1^\circ$) egymást átfedik, úgy a két csúcs azonos szög pozícióját (2 θ) igazoltnak látjuk. Így például az egyik képen a diffrakciós csúcs 5,20° csúcs pozíciójú, úgy az összehasonlításnál a megengedett elté-

rés $5,10^\circ$ - $5,30^\circ$ lehet. Amennyiben a másik diffrakciós képnél a mért csúcs érték $5,35^\circ$, az összehasonlításnál a megengedett eltérés a csúcs értékben $5,25^\circ$ - $5,45^\circ$ lehet. Minthogy a két csúcs pozíció tartományában átfedés van (azaz $5,10^\circ$ - $5,30^\circ$ és $5,25^\circ$ - $5,45^\circ$ között), ezért a két összehasonlított csúcst azonos szöghelyzetűnek (2θ) tekintjük.

A minták mágneses mag rezonancia vizsgálatát szilárd állapotban az alábbi módon végezzük. Bruker AMX-400 MHz típusú készüléket használunk az alábbi paraméterekkel: CP-MAS (keresztirányú polarizációjú mágneses szög spin); spektrométer frekvencia ^{13}C mérésére 100,627952576 MHz; impulzus szekvencia: cp2lev; kapcsolási idő: 2,5 milliszekundum; hőmérséklet: $27,0^\circ\text{C}$; spin teljesítmény: 7000 Hz; relaxációs idő: 6,000 sec; az első impulzus időtartama $3,8\ \mu\text{sec}$; a második impulzus időtartama $8,6\ \mu\text{sec}$; adatgyűjtés időtartama: 0,034 sec; pásztázás szélessége: 30303,0 Hz; 2000 scan.

A minták közeli infravörös FT vizsgálatát az alábbi módon végezzük. A mintákat tisztán oldószer nélkül vizsgáljuk, a hígítás nélkül vett port mintegy 3,5 ml térfogatú tiszta üveg edénybe helyezük. Nicolet Magna System 750 FT-IR típusú spektrométert használunk Nicolet SabIR közeli infravörös optikával az alábbi paraméterek beállításával: a fényforrás fehér fény; detektor: PbS; a fénytöréshez CaF_2 -t használunk; a minta távolsága 1,0000; digitális bitek: 20; a tükröződés sebessége 0,3165; rés: 50,00; minta erősítés: 1,0; nagy áteresztőképességű szűrő: 200.0000; alacsony áteresztőképességű szűrő: 11000.0000; a felvételek száma (scan): 64; az adatgyűjtés időtartama: 75,9 mp; feloldás: 8,000; a mérési (scan) pontok száma: 8480; az FFT pontok száma: 8192; lézer frekvencia:

15798,0 cm^{-1} ; az interferogram csúcs pozíció 4096; apodizáció: Happ-Genzel; háttér scan száma: 64; háttér erősödés: 1,0.

A minták közép infravörös FT vizsgálatát az alábbiak szerint végezzük. A minták vizsgálata tisztán, hígítás nélküli porokon történik. Nicolet Magna System 750 FT-IR típusú spektrométert használunk Spectra-Tech InspectIR video mikroanalízis felszereléssel, germániummal gyengített totálisan reflektáló (Ge ATR) kristályokat alkalmazunk az alábbi paraméterekkel: a forrás infravörös; a detektor MCT/a típusú; a fénytöréshez KBr-t használunk; a minta távolsága: 2,000; digitális bitek száma: 20; tükröződés sebessége: 1,8988; rés: 100,00; minta erősítés: 1,0; nagy áteresztőképességű szűrő: 200,0000; az alacsony áteresztőképességű szűrő: 20000,0000; a felvételek (scan) száma: 128; adatgyűjtés időtartama: 79,9 másodperc; feloldás: 4,000; a mérési (scan) pontok száma: 8480; az FFT pontok száma: 8192; lézer frekvencia: 15798,0 cm^{-1} ; az interferogram csúcs pozíció: 4096; az apodizáció háromszögű; a háttér scan-ek száma: 128; és a háttér erősödés: 1,0.

A minták differenciális kalorimetriás vizsgálata az alábbiak szerint történik. T.A. Instruments Thermal Analyzer 3100-as típusú Differenciális Kaloriméter 2910-es változatot használunk 1,1A jelzésű modulált DSC szoftver verzióval. A vizsgálat paraméterei: minta tömege: 2,28 mg, ezt perem nélküli alumínium edénybe helyezzük; felfűtés sebessége: szobahőmérséklettől 150 °C-ig, 5 °C/perc, nitrogén-gáz átáramoltatása közben.

A fentiekben ismertetett megoldások a találmány szemléltetésére szolgálnak, a korlátozás szándéka nélkül. A szakember számára nyilvánvaló változtatások és módosítások végezhetők a találmány oltalmi körén belül; a találmány oltalmi körét az igénypontok körvonalazzák.

Szabadalmi igénypontok

1. (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-izopropil-4-tiazolil)-metil)-amino)-karbonil)-L-valil)-amino)-2-(N-((5-tiazolil)-metoxi-karbonil)-amino)-1,6-difenil-3-hidroxi-hexán kristályos polimorfja, amely polimorf röntgensugár por diffrakciós képében a jellemző csúcsok 2θ értékei a következők: $8,67^\circ \pm 0,1^\circ$, $9,88^\circ \pm 0,1^\circ$, $16,11^\circ \pm 0,1^\circ$, $16,70^\circ \pm 0,1^\circ$, $17,36^\circ \pm 0,1^\circ$, $17,78^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,40^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,93^\circ \pm 0,1^\circ$, $20,07^\circ \pm 0,1^\circ$, $20,65^\circ \pm 0,1^\circ$, $21,71^\circ \pm 0,1^\circ$ és $25,38^\circ \pm 0,1^\circ$.

2. Az 1. igénypont szerinti kristályos polimorf, amely polimorf röntgensugár por diffrakciós képében a jellemző csúcsok 2θ értékei a következők: $8,67^\circ \pm 0,1^\circ$, $9,51^\circ \pm 0,1^\circ$, $9,88^\circ \pm 0,1^\circ$, $10,97^\circ \pm 0,1^\circ$, $13,74^\circ \pm 0,1^\circ$, $16,11^\circ \pm 0,1^\circ$, $16,70^\circ \pm 0,1^\circ$, $17,36^\circ \pm 0,1^\circ$, $17,78^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,40^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,93^\circ \pm 0,1^\circ$, $19,52^\circ \pm 0,1^\circ$, $19,80^\circ \pm 0,1^\circ$, $20,07^\circ \pm 0,1^\circ$, $20,65^\circ \pm 0,1^\circ$, $21,49^\circ \pm 0,1^\circ$, $21,71^\circ \pm 0,1^\circ$, $22,23^\circ \pm 0,1^\circ$, $25,38^\circ \pm 0,1^\circ$, $26,15^\circ \pm 0,1^\circ$ és $28,62^\circ \pm 0,1^\circ$.

3. ^{90%-osude anyagot tartalmaz} ~~Lényegében tiszta~~ (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-izopropil-4-tiazolil)-metil)-amino)-karbonil)-L-valil)-amino)-2-(N-((5-tiazolil)-metoxi-karbonil)-amino)-1,6-difenil-3-hidroxi-hexán kristályos polimorf, amely polimorf röntgensugár por diffrakciós képében a jellemző csúcsok 2θ értékei a következők: $8,67^\circ \pm 0,1^\circ$, $9,88^\circ \pm 0,1^\circ$, $16,11^\circ \pm 0,1^\circ$, $16,70^\circ \pm 0,1^\circ$, $17,36^\circ \pm 0,1^\circ$, $17,78^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,40^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,93^\circ \pm 0,1^\circ$, $20,07^\circ \pm 0,1^\circ$, $20,65^\circ \pm 0,1^\circ$, $21,71^\circ \pm 0,1^\circ$ és $25,38^\circ \pm 0,1^\circ$.

4. A 3. igénypont szerinti ^{90%-osude anyagot tartalmaz} ~~lényegében tiszta~~ kristályos polimorf, amely polimorf röntgensugár por diffrakciós képében a jellemző csúcsok 2θ értékei a következők: $8,67^\circ \pm 0,1^\circ$, $9,51^\circ \pm 0,1^\circ$, $9,88^\circ \pm 0,1^\circ$, $10,97^\circ \pm 0,1^\circ$, $13,74^\circ \pm 0,1^\circ$, $16,11^\circ \pm 0,1^\circ$, $16,70^\circ \pm 0,1^\circ$,

$17,36^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $17,78^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $18,40^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $18,93^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$,
 $19,52^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $19,80^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $20,07^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $20,65^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$,
 $21,49^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $21,71^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $22,23^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $25,38^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$,
 $26,15^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ és $28,62^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$.

5. Lényegében tiszta amorf ritonavir

6. Az 5. igénypont szerinti lényegében tiszta amorf ritonavir, amelynek üvegesedési hőmérséklete mintegy 45°C és mintegy 49°C között van.

7. Eljárás az 5. igénypont szerinti vegyület előállítására, azzal jellemezve, hogy ritonavir oldatát antioldószerhez adjuk.

8. Eljárás az 5. igénypont szerinti vegyület előállítására, azzal jellemezve, hogy ritonavir metilén-kloriddal készült oldatát hexánhoz adjuk.

9. Eljárás az 5. igénypont szerinti vegyület előállítására, azzal jellemezve, hogy I formájú ritonavir metilén-kloriddal készült mintegy 1 g ritonavir/mintegy 1,5-2,0 ml metilén-klorid koncentrációjú oldatát hexánhoz adjuk, ahol 1 g ritonavirra számítva mintegy 60-110 ml hexánt alkalmazunk.

10. Eljárás az 5. igénypont szerinti vegyület előállítására, azzal jellemezve, hogy I formájú ritonavir metilén-kloriddal készült mintegy 1 g ritonavir/mintegy 1,5 ml metilén-klorid koncentrációjú oldatát hexánhoz adjuk, ahol 1 g ritonavirra számítva mintegy 85-90 ml hexánt alkalmazunk.

11. Eljárás az 5. igénypont szerinti vegyület előállítására, azzal jellemezve, hogy ritonavir metanolos oldatát metil-terc-butil-éterhez adjuk.

12. Eljárás az 5. igénypont szerinti vegyület előállítására, azzal jellemezve, hogy I formájú ritonavir metanollal készült mintegy 1 g ritonavir/mintegy 1,5-2,0 ml metanol koncentrációjú ol-

~~datát hexánhoz adjuk, ahol 1 g ritonavirra mintegy 60-150 ml hexánt alkalmazunk.~~

13. Eljárás az 5. igénypont szerinti vegyület előállítására, az-
zal jellemezve, hogy I formájú ritonavir metanollal készült
mintegy 1 g ritonavir/mintegy 1,5 ml metanol koncentrációjú oldatát
hexánhoz adjuk, ahol 1 g ritonavirra mintegy 90-110 ml hexánt al-
kalmazunk.

14. Eljárás az 5. igénypont szerinti vegyület előállítására, az-
zal jellemezve, hogy ritonavir metanos oldatát vízhez adjuk.

15. Eljárás az 5. igénypont szerinti vegyület előállítására, az-
zal jellemezve, hogy I formájú ritonavir metanollal készült
mintegy 1 g ritonavir/mintegy 1,5-2,0 ml metanol koncentrációjú ol-
datát vízhez adjuk, ahol 1 g ritonavirra számítva mintegy 400-550 ml
vizet alkalmazunk.

16. Eljárás az 5. igénypont szerinti vegyület előállítására, az-
zal jellemezve, hogy I formájú ritonavir metanollal készült
mintegy 1 g ritonavir/mintegy 1,6 ml metanol koncentrációjú oldatát
vízhez adjuk, ahol 1 g ritonavirra mintegy 400 ml vizet alkalmazunk.

17. Eljárás az 5. igénypont szerinti vegyület előállítására, az-
zal jellemezve, hogy a ritonavir oldatot liofilizáljuk.

18. Eljárás az 5. igénypont szerinti vegyület előállítására, az-
zal jellemezve, hogy ritonavir izobutanollal készült oldatát lio-
filizáljuk.

^{3070-osnál szereplő kétszámú}
19. Eljárás ~~lényegében tiszta~~ 3. igénypont szerinti kristályos
polimorf előállítására, azzal jellemezve, hogy ritonavir oldatát
olyan mennyiségű (2S)-N-((1S)-1-benzil-2-((4S,5S)-4-benzil-2-oxo-
-1,3-oxazolidin-5-il)-etil)-2-(((2-izopropil-1,3-tiazol-4-il)-metil)-
-amino)-karbonil)-amino)-3-metil-bután-amid oltókristállyal oltjuk

be, amely mennyiség esetében a ritonavir oldatban fel nem oldódott oltókristályok vannak jelen.

⁶¹ 20. Eljárás ^{90%-os oldat alapján} lényegében ~~tiszta~~ 3. igénypont szerinti kristályos polimorf előállítására, azzal jellemezve, hogy ritonavir 1-3 szénatomos alkohollal készült oldatát (2S)-N-((1S)-1-benzil-2-((4S,5S)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)-etil)-2-(((2-izopropil-1,3-tiazol-4-il)-metil)-amino)-karbonil)-amino)-3-metil-butánamid oltókristályokkal oltjuk be olyan mennyiségben, amely mennyiség esetében a ritonavir oldatban fel nem oldódott oltókristályok vannak jelen.

⁷ 21. A ⁶ 20. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a ritonavir oldat készítéséhez 1-3 szénatomos alkoholként etanolt alkalmazunk.

⁸ 22. Eljárás ^{90%-os oldat alapján} lényegében ~~tiszta~~ 3. igénypont szerinti kristályos polimorf előállítására, azzal jellemezve, hogy ritonavir oldatot II formájú ritonavir oltókristályokkal oltunk be, majd az oldathoz antioldószert adunk.

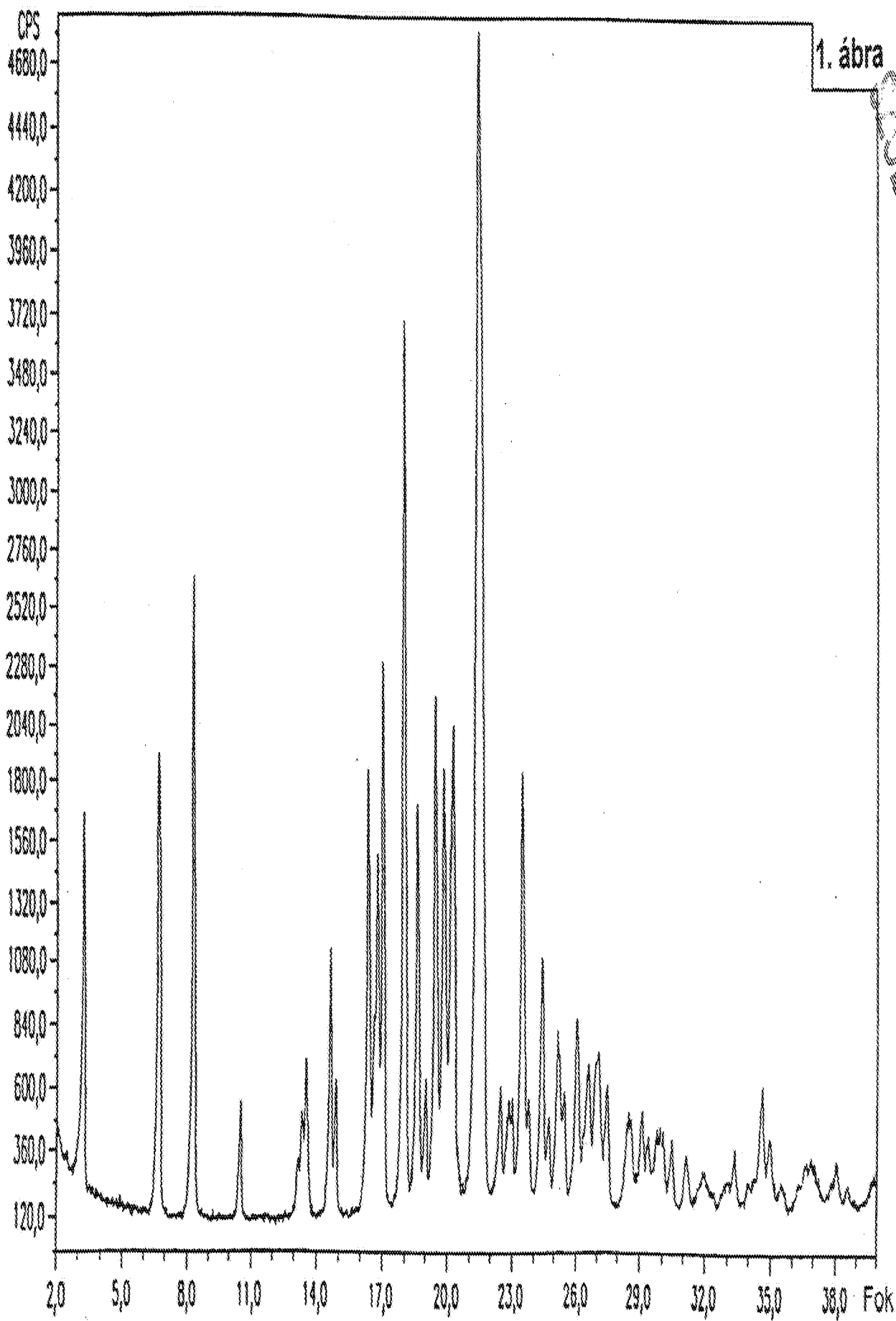
⁹ 23. Eljárás ^{90%-os oldat alapján} 3. igénypont szerinti ~~lényegében tiszta~~ kristályos polimorf előállítására, azzal jellemezve, hogy ritonavir etil-acetáttal készült oldatát II formájú ritonavir oltókristályokkal oltjuk be, majd az oldathoz heptánt adunk.

¹⁰ 24. Eljárás ^{90%-os oldat alapján} 3. igénypont szerinti ~~lényegében tiszta~~ kristályos polimorf előállítására, azzal jellemezve, hogy ritonavir etil-acetáttal készült oldatát mintegy 50 °C - 55 °C hőmérsékleten II formájú ritonavir oltókristályokkal oltjuk be, majd az oldathoz heptánt adunk, és az elegyet mintegy 25 °C hőmérsékletre lehűtjük.

~~25. Eljárás lényegében tiszta I-es formájú ritonavir kristályos polimorf előállítására, azzal jellemezve, hogy I formájú~~

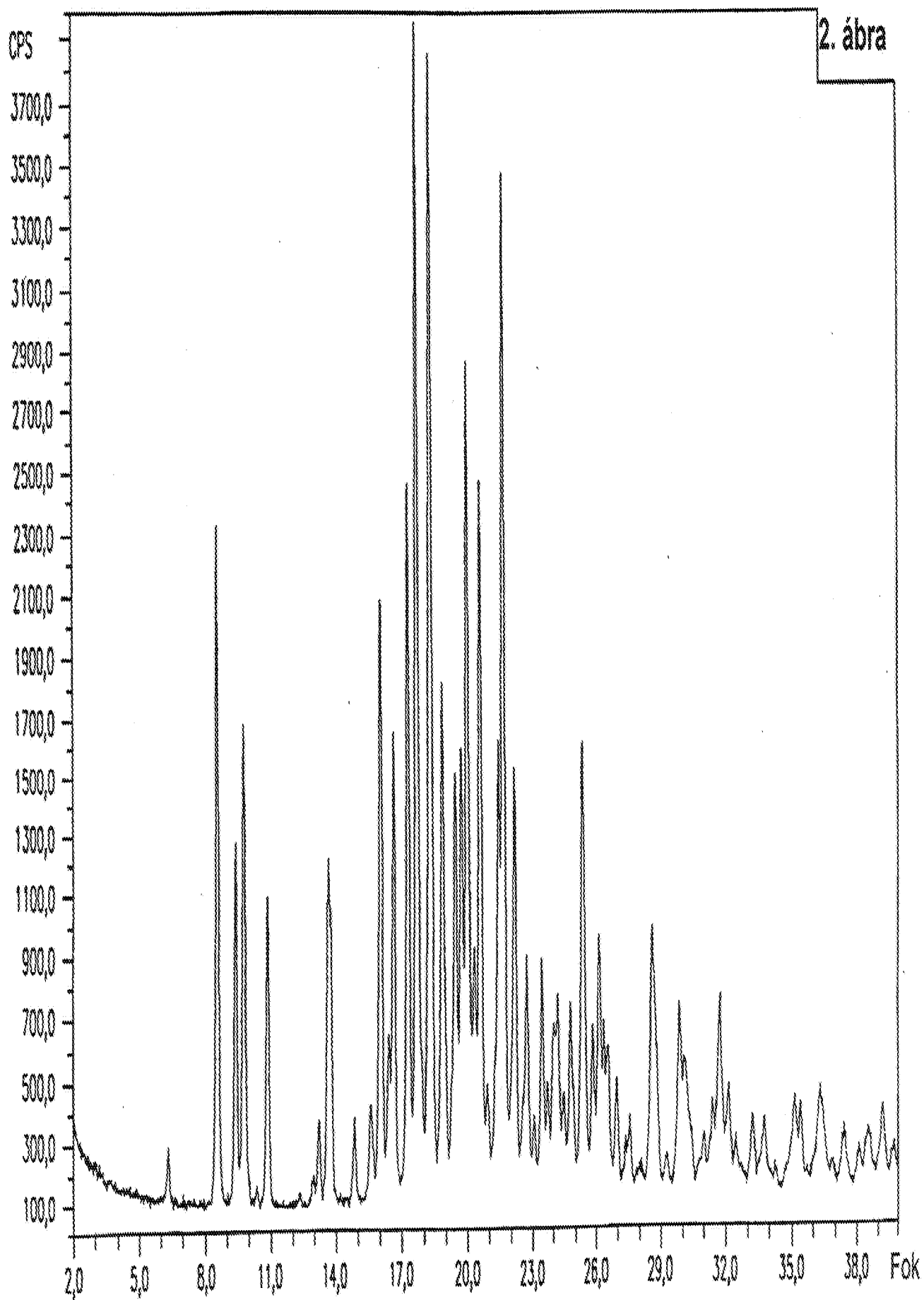
+ 82 mg

X



NYOMDAPÉLDANY

NYOMDAPÉLDANY
1. ábra

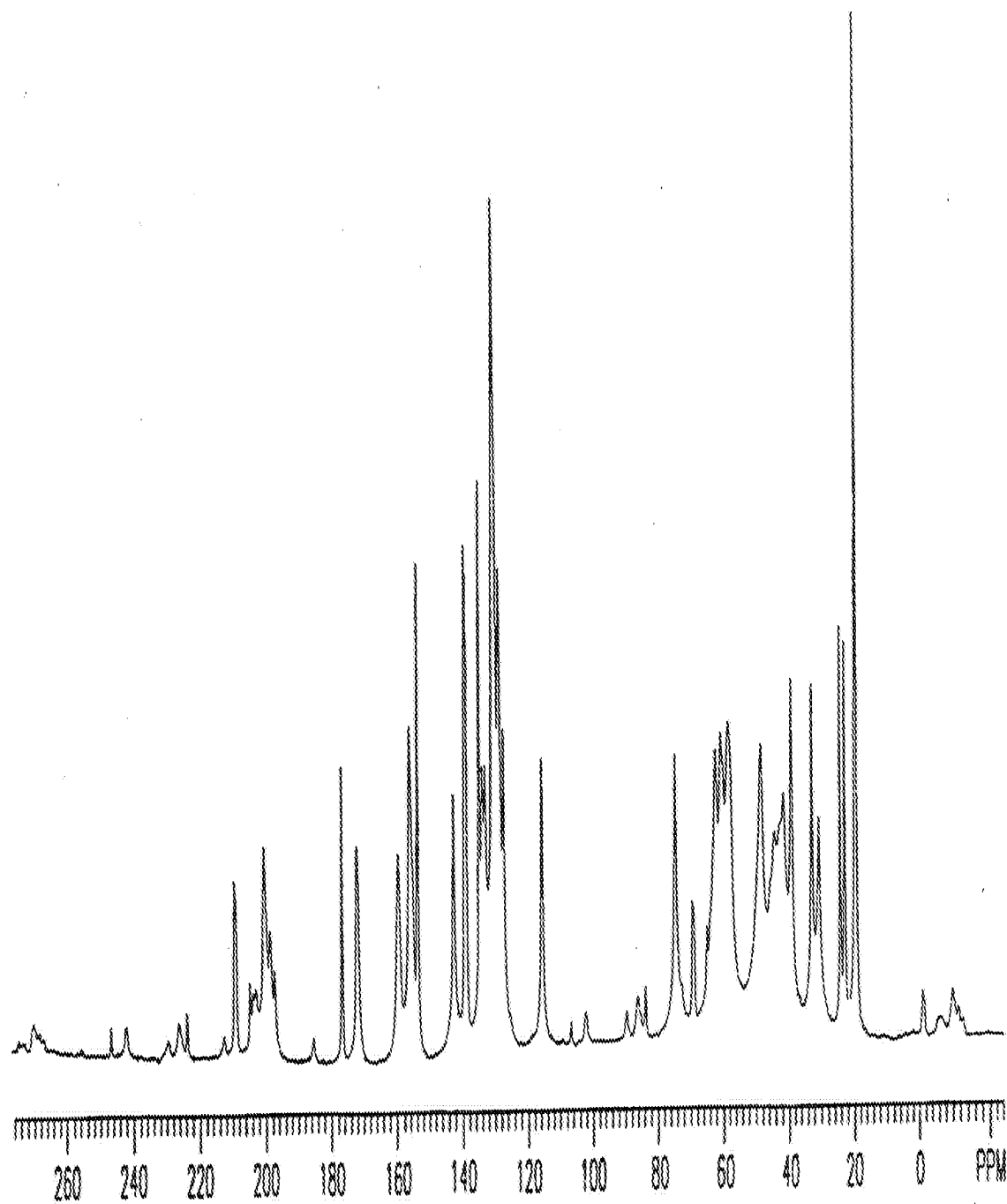


NYOMDAPÉLDÁNY

3000
2/28

DOI 3823

POI 3823

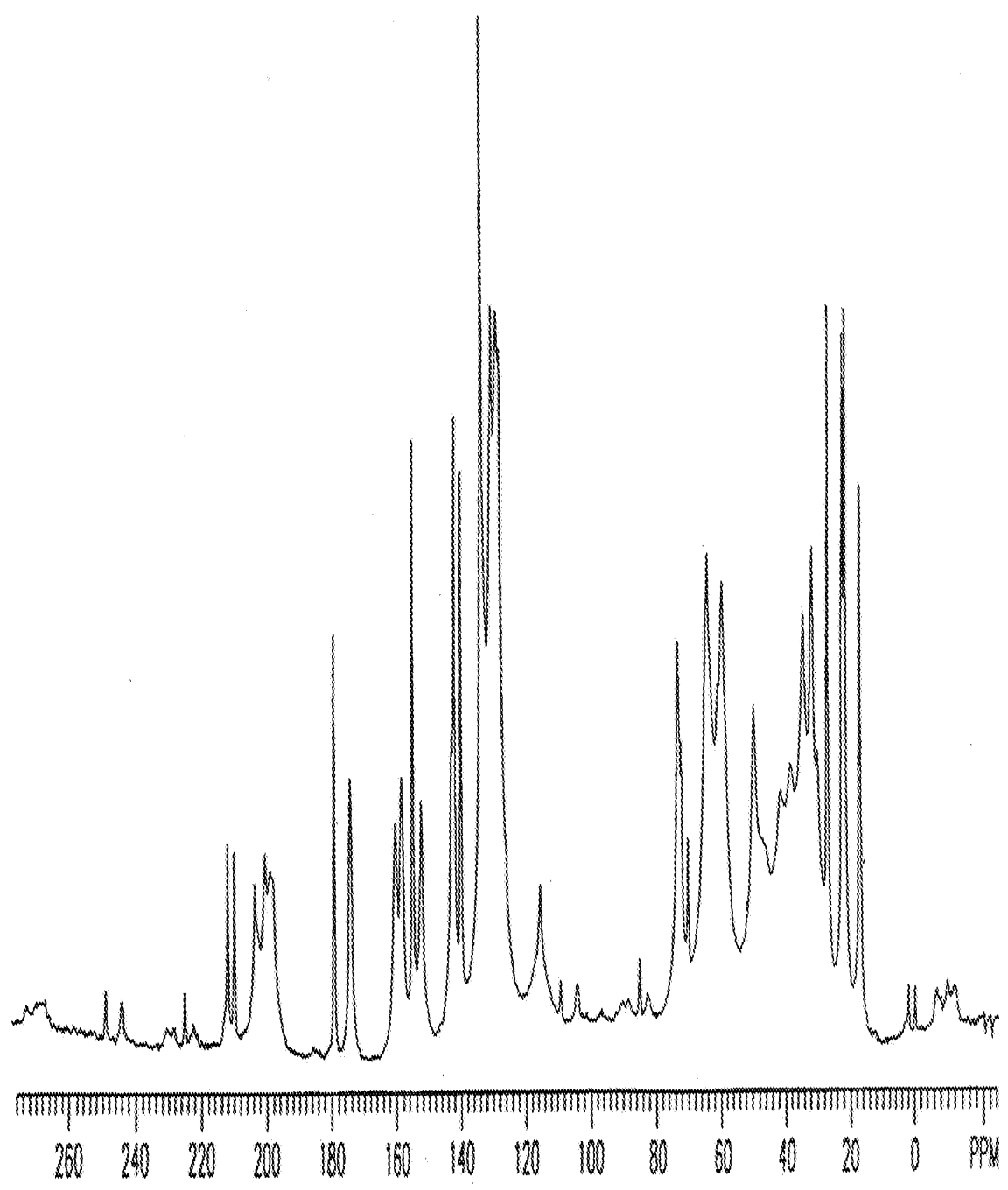


4. ábra

NYOMDAPÉLDANY

8000000

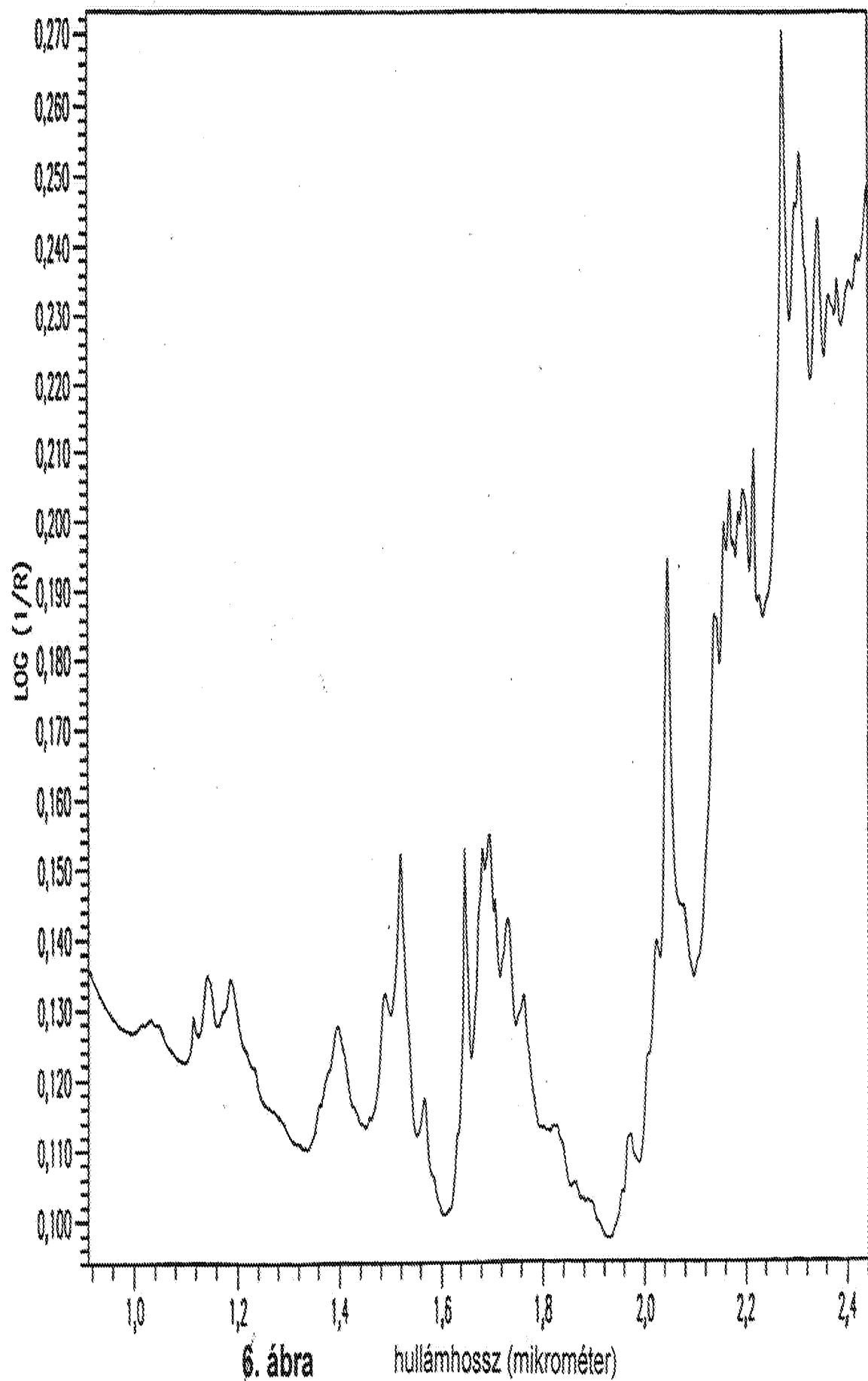
PC1 3823



NYOMDARJELDÁNY

5. ábra

3808.3
8/8



6. ábra

NYOMDAPÉLDANY

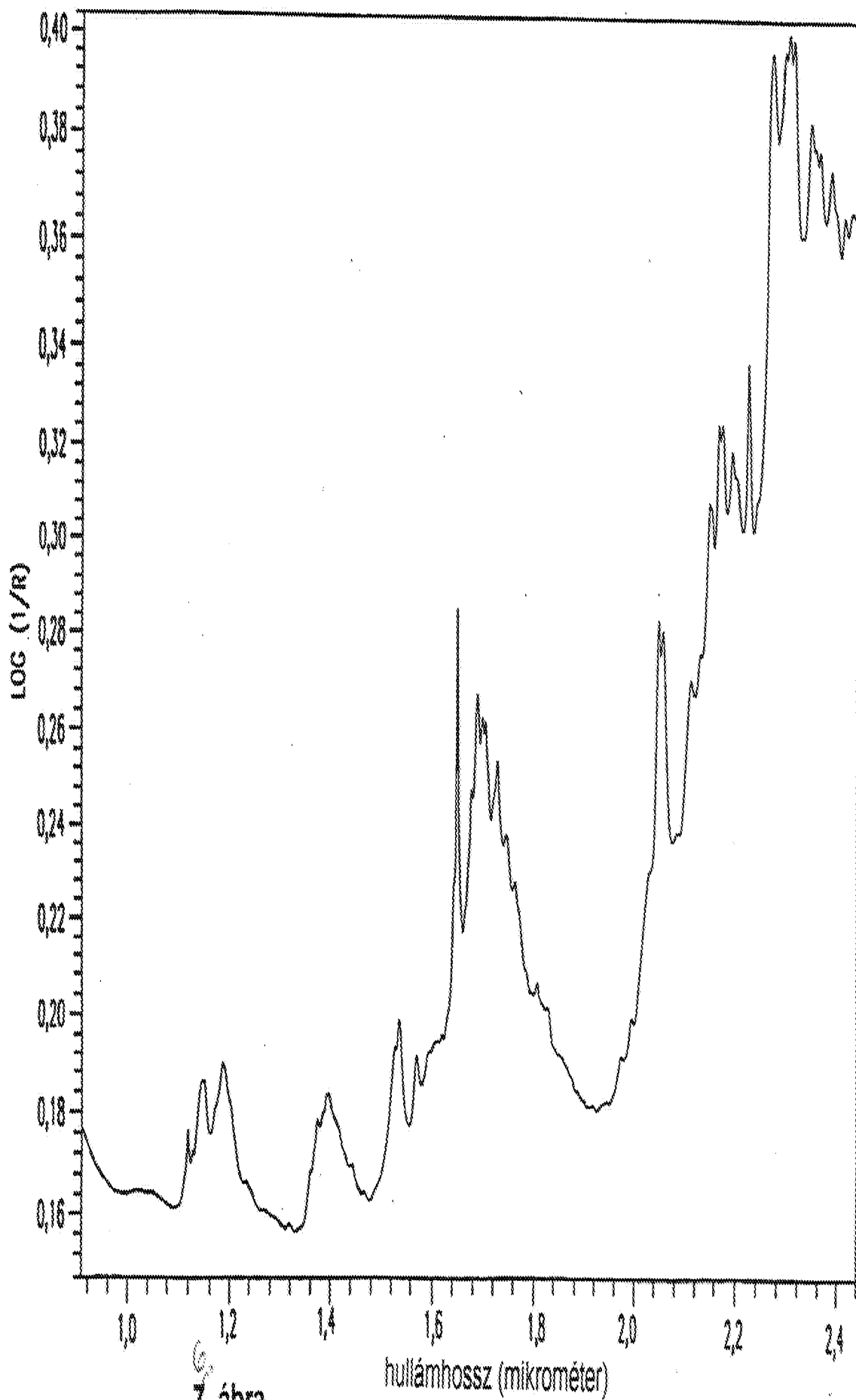
3825

801

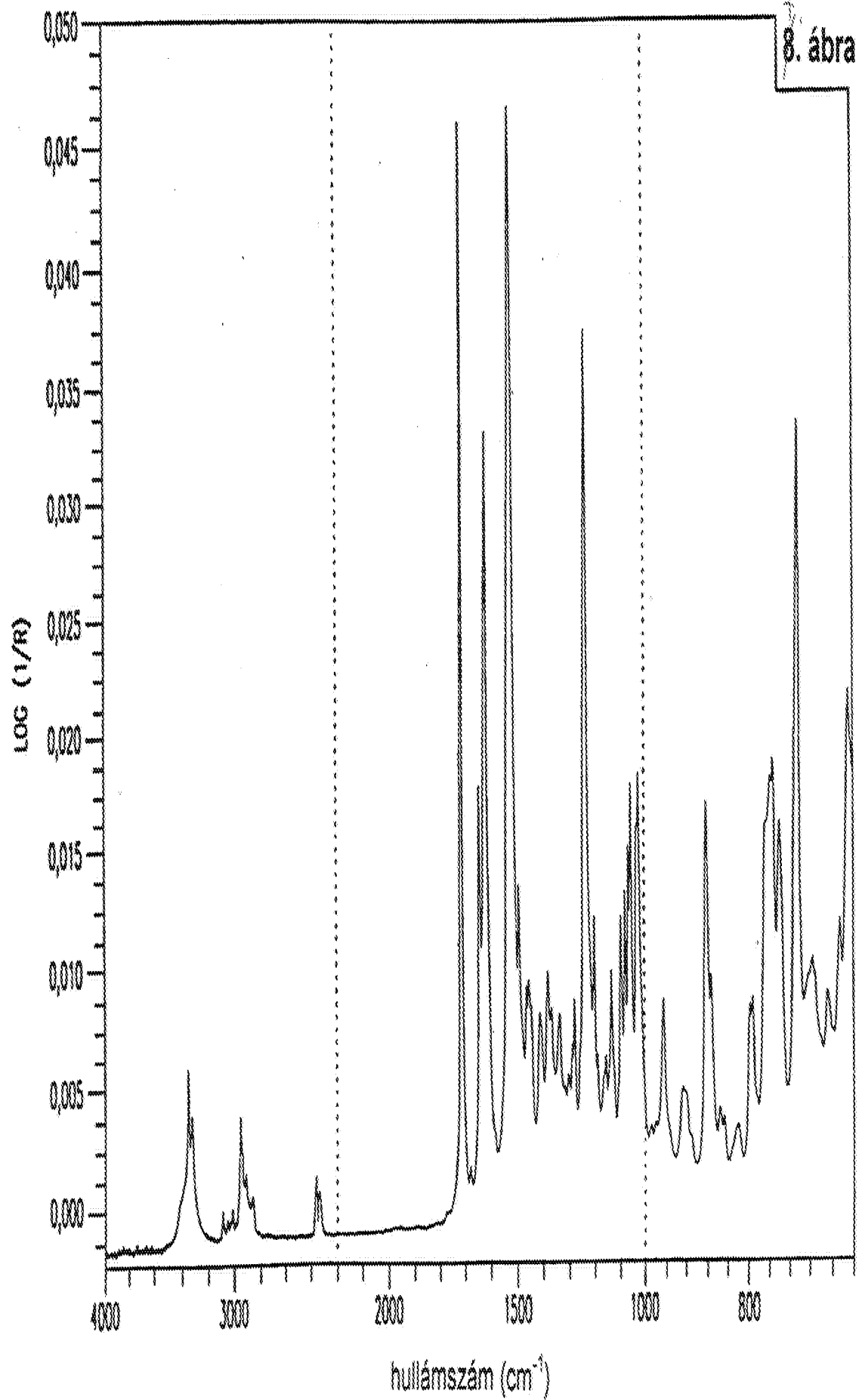
PO1 3823

38083.018

NYOMDAPÉLDANY



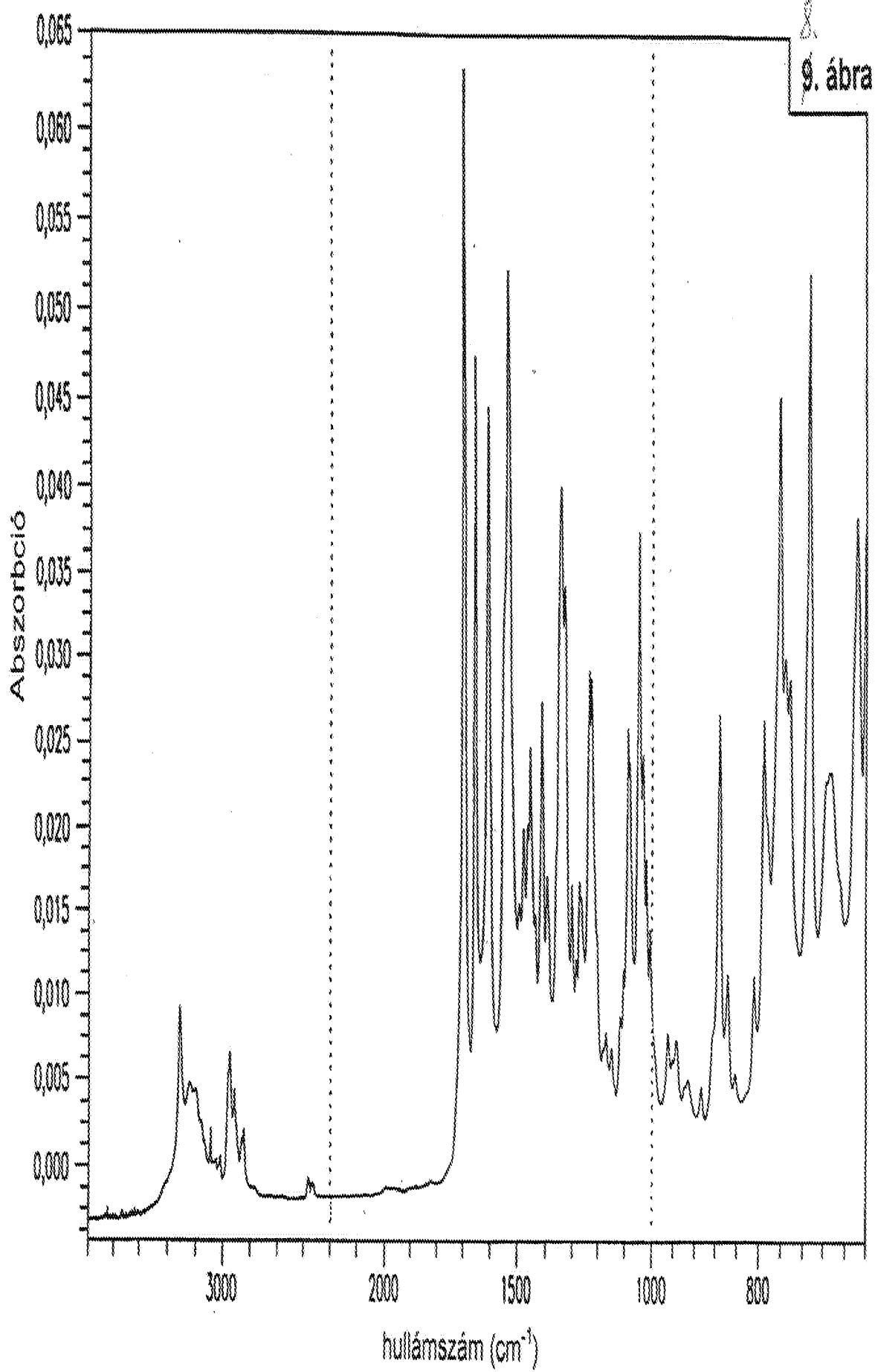
7. ábra



NYOMDAPÉLDÁNY

8. ábra

P01 3823



NYOMDAPÉLDANY

8/85 3823

8/85 3823