

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292443** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.12

(51) Int. Cl. *A61P 31/22* (2006.01)
C07D 239/84 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.03.01

(54) МОНОГИДРАТ 2-[(4S)-8-ФТОР-2-[4-(3-МЕТОКСИФЕНИЛ)ПИПЕРАЗИН-1-ИЛ]-3-[2-МЕТОКСИ-5-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]-4Н-ХИНАЗОЛИН-4-ИЛ]АЦЕТАТА НАТРИЯ, ЕГО ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ

(31) **20159709.3**

(32) **2020.02.27**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2021/055065**

(87) **WO 2021/170879 2021.09.02**

(71) Заявитель:
АИК246 АГ УНД КО. КГ (DE)

(72) Изобретатель:

**Бушман Хельмут, Гольднер Томас
(DE), Серон Бертран Жорди Карлес
(ES)**

(74) Представитель:

**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к новому 3,4-дигидрохиназолину, а именно моногидрату 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия, к способам его получения, а также к фармацевтическим композициям, содержащим указанный 3,4-дигидрохиназолин. Указанное соединение является особенно подходящим для лечения и/или предупреждения заболеваний, связанных с цитомегаловирусом (CMV), в особенности с цитомегаловирусом человека (HCMV).

A1

202292443

202292443

A1

МОНОГИДРАТ 2-[(4S)-8-ФТОР-2-[4-(3-МЕТОКСИФЕНИЛ)ПИПЕРАЗИН-1-ИЛ]-
3-[2-МЕТОКСИ-5-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]-4Н-ХИНАЗОЛИН-4-
ИЛ]АЦЕТАТА НАТРИЯ, ЕГО ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к новому 3,4-дигидрохиназолину, а именно моногидрату 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия, а также к фармацевтическим композициям, содержащим указанный 3,4-дигидрохиназолин. Указанное соединение является особенно подходящим для лечения и/или предупреждения заболеваний, связанных с цитомегаловирусом (CMV), в особенности с цитомегаловирусом человека (HCMV).

Уровень техники

Инфекция цитомегаловируса (CMV) является обычной условно-патогенной инфекцией, которая приводит к значительной заболеваемости и смертности, которую можно предупредить, после трансплантации цельного органа и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

(S)-(+)-{8-Фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил}уксусная кислота или 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)-фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусная кислота является известной и ниже в настоящем изобретении называется летермовиром.

Летермовир известен как обладающее высокой активностью лекарственное средство, предназначенное для лечения инфекции HCMV, и он подробно описан в публикации *Lischka et al., In Vitro and In Vivo Activities of the Novel Anticytomegalovirus Compound Letermovir. Antimicrob. Agents Chemother.* 2010, 54: p.1290-1297, и в публикации *Kaul et al., First report of successful treatment of multidrug-resistant cytomegalovirus disease with the novel anti-CMV compound Letermovir. Am. J. Transplant.* 2011, 11:1079-1084; а также в публикации *Marschall et al, In Vitro Evaluation of the Activities of the Novel Anticytomegalovirus Compound Letermovir against Herpesviruses and Other Human Pathogenic Viruses. Antimicrob. Agents Chemother.* 2012, 56:1135-1137. HCMV является родом

вирусов, относящихся к семейству вирусов, известных как *Herpesviridae* или вирусы герпеса. Обычно его обозначают как HCMV, и альтернативно называют вирусом герпеса человека-5 (HHV-5). В семействе *Herpesviridae* HCMV относится к подсемейству *Betaherpesvirinae*, которое также включает

5 цитомегаловирусы других млекопитающих.

Синтез летермовира раскрыт в US2007/0191387 A1, а также в WO2006/133822 и WO2004/096778.

Соли летермовира описаны в WO2013/127971. В частности, были получены некоторые сольваты натриевой и кальциевой солей летермовира, находящиеся в

10 кристаллической и аморфной форме. В случае натриевой соли летермовира получали смешанные сольваты, образованные со спиртом и водой, такие как гидраты с метанолом или этанолом (пример 1 в WO2013127971 A1), которые можно превратить в кристаллический тригидрат натриевой соли летермовира (пример 2 в WO2013127971 A1).

Однако сохраняется необходимость получения стабильной

15 кристаллической формы 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия, которая не содержит никаких остаточных органических растворителей, и которую можно получить с высокими выходами воспроизводимым и

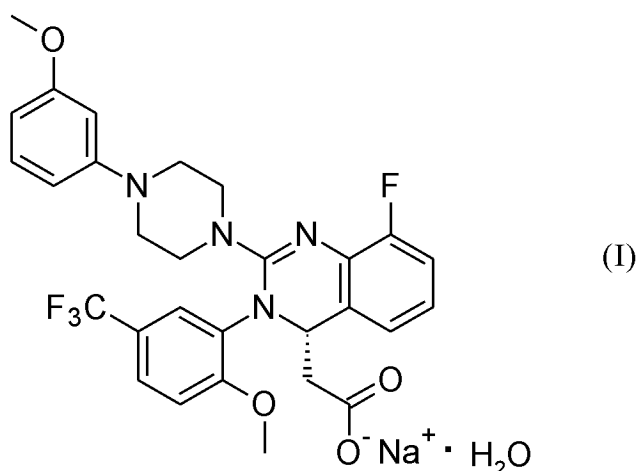
20 масштабируемым способом, и которая остается стабильной при хранении в течение длительного периода времени.

Для обеспечения достаточной возможности использования солей для разработки лекарственных средств необходимо, чтобы кристаллическая форма 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-

25 (трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия также оставалась стабильной при хранении в течение длительного периода времени. В заключение, необходимо, чтобы кристаллическое соединение являлось легко растворимым в водной среде и, в особенности, при физиологических значениях pH.

Описание изобретения

Первым объектом настоящего изобретения является кристаллический моногидрат натриевой соли летермовира следующей формулы (I):



Кристаллический моногидрат натриевой соли летермовира с высокими выходами можно легко получить из суспензии 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в диизопропиловом эфире и из раствора известной натриевой соли летермовира или ее сольвата в метиленхлориде.

Альтернативно, кристаллический моногидрат натриевой соли летермовира можно получить из раствора летермовира в форме свободного основания в смеси C₁-C₆-диалкилового эфира и/или C₅-C₉-алкана, и/или C₅-C₉-циклоалкана и ацетона, в частности в смеси диизопропилового эфира и ацетона.

Согласно изобретению было обнаружено, что моногидрат 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия является легко растворимым, а также обладает хорошей стабильностью при хранении в водной среде, в особенности при физиологических значениях pH.

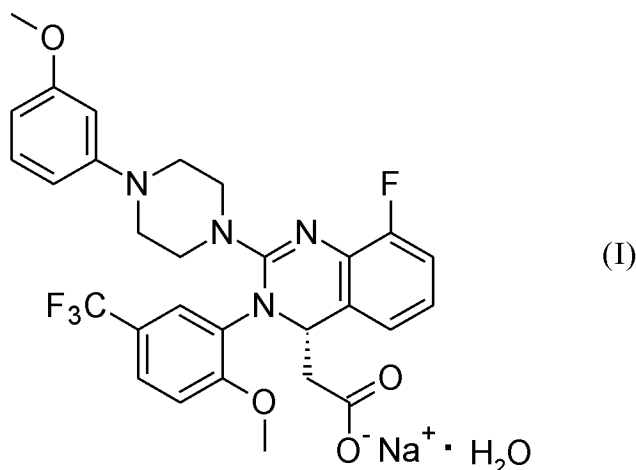
Кроме того, кристаллический моногидрат 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия не содержит никаких токсичных остаточных растворителей, что делает указанное соединение особенно подходящим для получения фармацевтических композиций, предназначенных для применения в способах лечения и/или предупреждения заболеваний, связанных с

цитомегаловирусом (CMV), в особенности с цитомегаловирусом человека (HCMV) и/или вызванных им.

Кроме того, кристаллический моногидрат 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия, который получают в соответствии с настоящим изобретением, обладает высокой чистотой.

Моногидрат 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия можно получить из любой моновалентной соли летермовира, или альтернативно, из летермовира в форме свободного основания.

Поэтому, другим объектом настоящего изобретения является способ получения моногидрата 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия формулы (I),



включающий стадии:

А-1) получения суспензии 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в диизопропиловом эфире,

В-1) перемешивания суспензии, полученной на стадии А-1, при температуре в диапазоне от 40 до 60°C в течение не менее 10 часов, и

С-1) фильтрования суспензии с получением моногидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в виде твердого вещества,

или альтернативно стадиям А-1, В-1 и С-1:

5 А-2) получения раствора 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в метиленхлориде,

В-2) перемешивания раствора, полученного на стадии А-2, при температуре от 40 до 60°C, в течение не менее 30 мин, и

10 С-2) удаления метиленхлорида с получением моногидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в виде твердого вещества.

Альтернативно, способ получения моногидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия формулы (I), предлагаемый в настоящем изобретении, включает стадии:

А-3) получения раствора 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусной кислоты в первом растворителе, где указанный первый растворитель включает по меньшей мере один C₁-C₆-диалкиловый эфир и/или по меньшей мере один C₅-C₉-алкан, и/или по меньшей мере один C₅-C₉-циклоалкан и ацетон;

В-3) добавления гидроксида натрия к раствору, полученному на стадии А-3, с получением первой смеси;

С-3) перемешивания указанной первой смеси, полученной на стадии В-3, при температуре в диапазоне от 25 до 80°C в течение не менее 30 мин;

Д-3) охлаждения указанной первой смеси до температуры в диапазоне от 0 до 30°C и перемешивания указанной первой смеси при указанной температуре в течение не менее 30 мин;

Е-3) необязательно концентрирования указанной первой смеси путем выпаривания указанного первого растворителя;

30 F-3) необязательно перемешивания указанной первой смеси при температуре в диапазоне от 0 до 30°C в течение не менее 10 мин;

G-3) введения указанной первой смеси во взаимодействие со вторым растворителем, включающим по меньшей мере один C₁-C₆-диалкиловый эфир и/или по меньшей мере один C₅-C₉-алкан, и/или по меньшей мере один C₅-C₉-циклоалкан, с получением второй смеси;

5 H-3) перемешивания указанной второй смеси при температуре в диапазоне от 0 до 30°C в течение не менее 1 часа;

I-3) удаления указанного второго растворителя с получением твердого вещества.

10 Способ, предлагаемый в настоящем изобретении, обладает следующими техническими преимуществами:

- моногидрат моносодиевой соли летермовира можно получить из любой моносодиевой соли летермовира;

- способ отличается сравнительно непродолжительным временем проведения реакции (примерно 15 часов);

15 - способ непосредственно обеспечивает получение моногидрата натриевой соли летермовира (без других переходных форм), не содержащего никаких токсичных остаточных растворителей;

- способ является воспроизводимым и масштабируемым.

20 Другим объектом настоящего изобретения является получение фармацевтической композиции, содержащей указанный кристаллический моногидрат 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение указанного кристаллического моногидрата 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия или фармацевтических композиций, содержащих указанный кристаллический моногидрат 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)-пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия, для приготовления лекарственного средства,
30 предназначенного для лечения и/или предупреждения заболеваний, в частности вирусных инфекций, предпочтительно инфекций цитомегаловируса человека (HCMV) или инфекций с другим представителем группы *Herpesviridae*.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ лечения и/или предупреждения вирусных инфекций, предпочтительно инфекций цитомегаловируса человека (HCMV) или инфекций с другим представителем группы *Herpesviridae*, у нуждающегося в этом субъекта путем введения

5 указанного кристаллического моногидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия или фармацевтических композиций, содержащих
10 указанный кристаллический моногидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия.

Подробное описание

Следует отметить, что термин "содержащий" также включает значение "состоящий из", например, группа элементов, содержащая указанные элементы, также включает группу, состоящую только из этих элементов.

15 Термин "комнатная температура" при использовании в настоящем изобретении является синонимом термина "стандартная комнатная температура" и означает температуру в диапазоне от 19 до 26°C. Так, например, "охлаждение суспензии до комнатной температуры" означает "охлаждение суспензии до температуры в диапазоне от 19 до 26°C".

20 При использовании в настоящем изобретении, термин "кристалл" означает любую группу молекул, образующую трехмерную упорядоченную структуру, которая рассеивает рентгеновские лучи.

При использовании в настоящем изобретении, термин "элементарная ячейка" означает базовый блок, обладающий формой параллелепипеда. Весь
25 объем кристалла может состоять из регулярной системы таких блоков. Каждая элементарная ячейка представляет собой полное представление элемента структуры, повторяющиеся ячейки образуют кристалл.

При использовании в настоящем изобретении, термин "пространственная группа" означает расположение элементов симметрии кристалла.

30 При использовании в настоящем изобретении, термин "асимметричная единица" означает минимальный набор координат атомов, который можно использовать для получения полного повторения в кристалле.

При использовании в настоящем изобретении, термин "моногидрат натриевой соли летермовира" означает моногидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия.

5 Термин "полиморфная форма" означает определенную кристаллическую форму (т.е. структуру кристаллической решетки) моногидрата натриевой соли летермовира, который в твердом состоянии может находиться в более, чем одной кристаллической форме.

10 При использовании в настоящем изобретении, термин "эквиваленты" означает "молярные эквиваленты".

При использовании в настоящем изобретении, термин "растворитель" означает жидкость или смесь жидкостей, которая является подходящей для растворения или сольватации компонента или вещества, описанного в настоящем изобретении.

15 При использовании в настоящем изобретении, термин "введение во взаимодействие", использующийся в отношении двух веществ, означает добавление первого вещества ко второму веществу или добавление второго вещества к первому веществу.

20 При использовании в настоящем изобретении, термин "концентрирование" означает процедуру уменьшения объема раствора без существенного изменения качества растворенного или суспендированного в нем вещества. Объем раствора уменьшают, например, путем удаления жидкого компонента раствора, в частности, путем выпаривания существенного количества указанного жидкого компонента.

25 При использовании в настоящем изобретении, термин "диалкиловый эфир" означает соединение формулы R-O-R, в которой каждая из групп R представляет собой алкил.

30 При использовании в настоящем изобретении, термин "алкан" означает насыщенный углеводород, обладающий линейной или разветвленной цепью, содержащий указанное количество атомов углерода (т.е. C₅-C₉-алкил означает, что количество атомов углерода равно от 5 до 9). Неограничивающие примеры включают н-пентан, изопентан, н-гексан, н-гептан, н-октан и н-нонан.

При использовании в настоящем изобретении, термин "алкил" сам по себе или в качестве фрагмента другого заместителя означает радикал алкана, содержащий указанное количество атомов углерода (т.е. C₁-C₆-алкил означает, что количество атомов углерода равно от 1 до 6), и включает линейные и разветвленные цепи. Неограничивающие примеры включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, неопентил и гексил. Для исключения сомнений следует отметить, что, если в группе содержатся два алкильных фрагмента, то алкильные фрагменты могут являться одинаковыми или разными.

При использовании в настоящем изобретении, термин "циклоалкан" означает циклические алифатические углеводороды, включающие от 1 до 3 колец, и содержащие от 3 до 12 кольцевых атомов углерода.

В объеме настоящего изобретения термины "полученный путем" и "получаемый путем" обладают одним и тем же значением и их используют взаимозаменяемым образом.

При использовании в настоящем изобретении, термин "лечение" или "лечить" определен как применение субъектом терапевтического средства, т.е. моногидрата натриевой соли летермовира (по отдельности или в комбинации с другим фармацевтическим средством) или его введение субъекту, или применение на изолированную ткань или линию клеток субъекта или его введение, когда у субъекта наблюдается инфекция HCMV, симптом инфекции HCMV или существует вероятность развития инфекции HCMV, при котором задачей является лечение, излечивание, облегчение протекания, уменьшение, изменение, смягчение, улучшение состояния, улучшение показателей или воздействие на инфекцию HCMV, симптомы инфекции HCMV или вероятность развития инфекции HCMV. Такие типы лечения могут быть специально приспособлены или модифицированы на основании информации, полученной в области фармакогеномики.

При использовании в настоящем изобретении, термин "предупреждение", или "предупреждать" означает отсутствие развития нарушения или заболевания, если оно не наблюдалось, или отсутствие дальнейшего развития нарушения или заболевания, если уже происходило развитие нарушения или заболевания.

Термин также означает возможность предупреждения проявления некоторых или

всех симптомов, связанных с нарушением или заболеванием. Предупреждение заболеваний включает профилактику заболеваний.

При использовании в настоящем изобретении, термин "субъект" означает человека и не являющегося человеком млекопитающего. Не являющиеся
5 человеком млекопитающие включают, например, домашний скот и домашних животных, таких как овцы, коровы, свиньи, кошки, собаки и мыши. Предпочтительно, если субъектом является человек.

При использовании в настоящем изобретении, термин "фармацевтически приемлемое" означает вещество, такое как носитель или разбавитель, которое не
10 нарушает биологическую активность или характеристики соединения, и является сравнительно нетоксичным, т.е. вещество можно вводить субъекту и оно не приводит к нежелательным биологическим эффектам или вредным взаимодействиям с любыми компонентами композиции, в которой оно содержится.

15 Моногидрат натриевой соли летермовира

В ходе проведения экспериментов по кристаллизации натриевых солей летермовира из различных растворителей авторы настоящего изобретения неожиданно смогли получить новую натриевую соль летермовира, моногидрат 2-
20 [(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия формулы (I). Помимо использования различных исследованных растворителей моногидрат получали в основном с использованием следующих методик:

- суспендирование в диизопропиловом эфире, в настоящем изобретении обозначено как стадии A-1 - D-1
- 25 - кристаллизация из дихлорметана, в настоящем изобретении обозначена как стадии A-2 - C-2
- кристаллизация из смеси ацетон/диизопропиловый эфир, в настоящем изобретении обозначена как стадии A-3 - I-3
- сушка/термическая обработка формы А (полученной с использованием
30 дихлорметана), в настоящем изобретении обозначена как стадии X-1 - X-4
- кристаллизация путем добавления антирастворителя (THF (тетрагидрофуран)/диизопропиловый эфир).

Указанный кристаллический моногидрат 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия может находиться в разных полиморфных формах. Полиморфные формы представляют собой разные кристаллические формы одного и того же соединения, которые могут обладать совершенно разными физико-химическими характеристиками, такими как растворимость, стабильность и биологическая доступность. Исследование полиморфизма лекарственного вещества играет критически важную роль при исследовании композиций, поскольку полиморфизм может оказывать влияние на характеристики лекарственного средства. Так, например, скорость растворения лекарственного вещества влияет на биологическую доступность готовых продуктов. Растворимость, в свою очередь, зависит от полиморфной формы лекарственного вещества. Разные полиморфные формы могут обладать разной растворимостью и поэтому соответствующие лекарственные продукты могут обладать разной биологической доступностью.

Для исследования полиморфных форм можно использовать различные методики. Такие методики включают микроскопию, ИК-спектроскопию, спектроскопию комбинационного рассеяния света, твердофазный ЯМР (ядерный магнитный резонанс), ТГА (термогравиметрический анализ), ДСК (дифференциальная сканирующая калориметрия), ПРРГ (порошковая рентгенография), ФРП (функция распределения пар) и другие методики. Можно использовать комбинацию различных методик. В частности, ПРРГ является эффективной методикой исследования полиморфных форм. Отражение рентгеновских лучей от кристаллов происходит только в том случае, когда угол, образованный между пучком лучей и плоскостями кристаллов, соответствует условию Брэгга. В кристалле содержится бесконечное количество возможных плоскостей. Каждая последовательность молекул дает особый набор отражений и поэтому образуется особая картина, которую можно записать в виде спектра.

Однако обычный анализ с помощью ПРРГ обеспечивает получение усредненной структуры материалов, например, усредненные положения, смещения параметров и занятости, и не обеспечивает сведения о локальных нарушениях порядка в материале. Для этой цели можно использовать функцию распределения пар (ФРП), с помощью которой устанавливают вероятность

расположения атома на определенном расстоянии от заданного атома. ФРП представляет собой синус-преобразование Фурье для всей рентгенограммы рассеяния, это дает информацию о средних межатомных расстояниях, неупорядоченности или искаженности структуры и средних координационных параметрах. Поэтому с помощью ФРП можно установить различие между разными твердыми формами одного и того же соединения, различие между которыми нельзя установить с помощью обычного анализа с помощью ПРРГ. В частности, путем анализа с помощью ФРП можно идентифицировать разные аморфные формы, которые характеризуются разными степенями неупорядоченности (Boetker et al. *Pharmaceutics* 2012, 4, 93-103).

Помимо моногидрата искомого соединения идентифицирована другая кристаллическая форма натриевой соли летермовира, которая в настоящем изобретении обозначена, как форма А.

Кристаллическую форму А получали путем

Х-1) получения раствора 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в метиленхлориде,

Х-2) перемешивания раствора при температуре в диапазоне от комнатной температуры до 40°C в течение не менее 1 часа; и

Х-3) удаления метиленхлорида с получением моногидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в виде твердого вещества.

Кристаллическую форму А характеризовали с помощью рентгенографии (РРГ), термического гравиметрического анализа (ТГА) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) (см. Фиг. 5, 6А и 6Б). Из порошковой рентгенограммы видно, что кристаллическая форма А обладает степенью кристалличности от средней до высокой.

Рентгенограмма указанной кристаллической формы А моногидрата натриевой соли летермовира содержит пики при значениях углов 2-тета, равных 7,4, 10,2, 13,7, 19,6, 23,8 и 25,5 градуса, а указанные значения углов 2-тета имеют стандартные отклонения $\pm 0,1^\circ$.

В экспериментах по исследованию стабильности, а также при исследовании с помощью ТГА установлено, что кристаллическая форма не является

стабильной при условиях окружающей среды и в течение нескольких часов превращается в более стабильную форму В моногидрата.

Превращение полиморфной формы А в форму В можно обеспечить и ускорить путем нагревания полиморфной формы А в вакууме при температуре в диапазоне от 40 до 60°C. Поэтому форму В моногидрата можно получить способом, включающим следующие стадии:

Х-1) получение раствора 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в метиленхлориде,

Х-2) перемешивание раствора при температуре в диапазоне от комнатной температуры до 40°C в течение не менее 1 часа;

Х-3) удаление метиленхлорида с получением моногидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в виде твердого вещества; и

Х-4) нагревание моногидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в вакууме при температуре в диапазоне от 40 до 60°C.

В отличие от кристаллической формы А натриевой соли летермовира, форма В моногидрата является термически стабильной при высоких температурах, существенно превышающих 80°C, как это показано с помощью ТГА (разложение моногидрата натриевой соли летермовира происходит при 250°C). Кроме того, форма В моногидрата натриевой соли летермовира является стабильной при условиях окружающей среды в течение более 6 месяцев и не происходит ее старение при более высоких температурах и более высокой влажности (см. Пример 09), что делает форму В моногидрата натриевой соли летермовира особенно подходящей для получения стабильных фармацевтических композиций.

По данным анализа с помощью спектроскопии ¹Н ЯМР (см. Фиг. 4) полученная форма В моногидрата натриевой соли летермовира не содержит никаких токсичных остаточных растворителей.

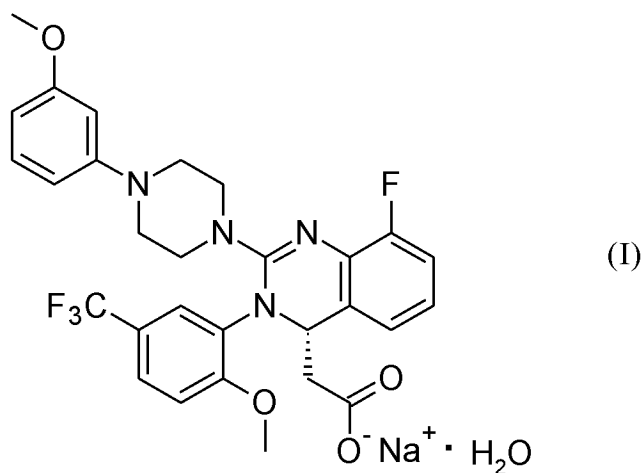
Еще более предпочтительно, если рентгенограмма указанной полиморфной формы В моногидрата натриевой соли летермовира содержит пики при значениях углов 2-тета, равных 7,0, 9,1, 10,9, 13,3, 14,0, 15,2, 17,4, 18,4 и 24,3

градуса, и указанные значения углов 2-тета имеют стандартные отклонения $\pm 0,1^\circ$.

Наиболее предпочтительно, если рентгенограмма указанной полиморфной формы В моногидрата натриевой соли летермовира содержит пики при значениях углов 2-тета, равных 7,0, 9,1, 10,9, 12,5, 13,3, 14,0, 15,2, 15,8, 17,4, 18,4, 20,2, 21,1, 22,7, 24,3, 24,9, 26,5, 27,0, 28,4, 29,8 и 30,7 градуса, и указанные значения углов 2-тета имеют стандартные отклонения $\pm 0,1^\circ$.

Получение моногидрата натриевой соли летермовира

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения моногидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия формулы (I),



включающему стадии:

А-1) получения суспензии 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в диизопропиловом эфире,

В-1) перемешивания суспензии, полученной на стадии А-1, при температуре в диапазоне от 40 до 60°C в течение не менее 10 часов, и

С-1) удаления диизопропилового эфира с получением моногидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в виде твердого вещества,

или альтернативно стадиям А1, В-1 и С-1:

А-2) получения раствора 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в метиленхлориде,

5 В-2) перемешивания раствора, полученного на стадии А-2, при температуре от 40 до 60°C в течение не менее 30 мин, и

С-2) удаления метиленхлорида с получением моногидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в виде твердого вещества.

10 В одном варианте осуществления способ относится к получению моногидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия формулы (I), где способ включает стадии:

А-1) получения суспензии 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в диизопропиловом эфире,

В-1) перемешивания суспензии, полученной на стадии А-1, при температуре в диапазоне от 40 до 60°C в течение не менее 10 часов, и

20 С-1) удаления диизопропилового эфира с получением моногидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в виде твердого вещества.

В одном варианте осуществления способ относится к получению моногидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия формулы (I), где
25 способ включает стадии:

А-2) получения раствора 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в метиленхлориде,

30 В-2) перемешивания раствора, полученного на стадии А-2, при температуре от 40 до 60°C в течение не менее 30 мин, и

С-2) удаления метиленхлорида с получением моногидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в виде твердого вещества.

В одном варианте осуществления способ получения моногидрата 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)-фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия формулы (I) дополнительно включает последующую стадию нагревания моногидрата 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в вакууме при температуре в диапазоне от 40 до 60°C.

В одном варианте осуществления способ относится к получению моногидрата 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия формулы (I), где способ включает стадии:

А-1) получения суспензии 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в диизопропиловом эфире,

В-1) перемешивания суспензии, полученной на стадии А-1, при температуре в диапазоне от 40 до 60°C в течение не менее 10 часов,

С-1) фильтрования суспензии с получением моногидрата 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в виде твердого вещества,

Д-1) необязательно нагревания моногидрата 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в вакууме при температуре в диапазоне от 40 до 60°C.

На стадии А-1 раскрытых в настоящем изобретении способов получения моногидрата натриевой соли летермовира 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетат натрия суспендируют в диизопропиловом эфире при температуре в диапазоне от 40 до 60°C. Предпочтительно, если суспензия имеет температуру в диапазоне от 42 до 58°C, еще более предпочтительно в диапазоне от 45 до 55°C, еще более предпочтительно в диапазоне от 48 до 52°C и наиболее предпочтительно равной 50°C.

Предпочтительно, если на стадии А-1 суспензию получают путем суспендирования аморфного 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-

ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия или смешанного сольвата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия со спиртом и водой или тригидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)-
5 пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в диизопропиловом эфире. Более предпочтительно, если на стадии А-1 суспензию получают путем суспендирования аморфного 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия или моногидрата сольвата с этанолом
10 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия, или тригидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в диизопропиловом эфире. Наиболее предпочтительно, если на стадии А-1 суспензию получают
15 путем суспендирования аморфного 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)-пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в диизопропиловом эфире.

В одном варианте осуществления способа, предлагаемого в настоящем изобретении, 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-
20 метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетат натрия можно получить путем растворения летермовира в смеси этанола и диизопропилового эфира состава 1:1, добавления 1,0 мол. экв. гидроксида натрия, нагревания раствора при температуре не ниже 50°C в течение не менее 3 часов и выделения из реакционной смеси твердого 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-
25 1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия.

Предпочтительно, если на стадии А-1 описанных в настоящем изобретении способов получения моногидрата натриевой соли летермовира соотношение твердое вещество/растворитель в смеси 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-
метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-
30 хиназолин-4-ил]ацетата натрия и диизопропилового эфира находится в диапазоне от 10 до 50 г/л, более предпочтительно в диапазоне от 20 до 40 г/л и еще более предпочтительно в диапазоне от 25 до 30 г/л. Предпочтительно, если соотношение твердое вещество/растворитель в суспензии равно 28 г/л.

На стадии В-1 раскрытого в настоящем изобретении способа получения моногидрата натриевой соли летермовира суспензию, полученную на стадии А-1, перемешивают при температуре в диапазоне от 50 до 55°C, предпочтительно равной 50°C в течение не менее 10 часов, предпочтительно в течение от 12 до 18 часов. Предпочтительно, если суспензию, полученную на стадии А-1, перемешивают при 50°C в течение от 10 до 24 часов, более предпочтительно в течение от 10 до 20 часов, более предпочтительно в течение от 12 до 18 часов и наиболее предпочтительно в течение 15 часов. Предпочтительно, если суспензию, полученную на стадии А-1, перемешивают при 50°C в течение 15 часов и затем охлаждают до комнатной температуры.

Предпочтительно, если на стадии В-1 суспензию, полученную на стадии А-1, перемешивают при 50°C в течение от 12 до 18 часов. Более предпочтительно, если на стадии В-1 суспензию, полученную на стадии А-1, перемешивают при 50°C в течение 15 часов.

На стадии С-1 раскрытых в настоящем изобретении способов получения моногидрата натриевой соли летермовира, растворитель удаляют фильтрованием, предпочтительно фильтрованием в вакууме.

В одном варианте осуществления способ, предлагаемый в настоящем изобретении, дополнительно включает проводимую после стадии С-1 стадию D-1:

D-1) сушки моногидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в вакууме при температуре в диапазоне от 20 до 60°C предпочтительно в течение 4 часов или более.

Предпочтительно, если на стадии D-1 описанного в настоящем изобретении способа получения моногидрата натриевой соли летермовира, моногидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия нагревают в вакууме при 30°C. Более предпочтительно, если моногидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия нагревают в вакууме при 40°C. Еще более предпочтительно, если моногидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия нагревают в вакууме при 40°C в течение не менее 1 часа. Еще

более предпочтительно, если моногидрат 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)-пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия нагревают в вакууме при 40°C в течение не менее 2 часов.

Еще более предпочтительно, если моногидрат 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия нагревают в вакууме при 40°C в течение не менее 3 часов. Предпочтительно, если моногидрат 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия нагревают в вакууме при 40°C в течение не менее 4 часов.

В одном варианте осуществления способ относится к получению моногидрата 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия формулы (I), где способ включает стадии:

А-2) получения раствора 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в метиленхлориде,

В-2) перемешивания раствора при температуре в диапазоне от 40 до 60°C в течение не менее 30 мин, и

С-2) удаления метиленхлорида с получением моногидрата 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в виде твердого вещества.

В другом варианте осуществления способ относится к получению моногидрата 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия формулы (I), где способ включает стадии:

А-2) получения раствора 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в метиленхлориде;

В-2) перемешивания раствора, полученного на стадии А-2, при температуре в диапазоне от 40 до 60°C в течение не менее 30 мин;

С-2) удаления метиленхлорида с получением моногидрата 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в виде твердого вещества; и

5 D-2) необязательно нагревания моногидрата 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в вакууме при температуре в диапазоне от 40 до 60°C.

10 На стадии А-2 раскрытого в настоящем изобретении способа получения моногидрата натриевой соли летермовира раствор 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в метиленхлориде можно получить путем растворения 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия или его сольвата в метиленхлориде. 2-[(4*S*)-8-Фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетат натрия или его сольват можно растворить в метиленхлориде при температуре, равной от комнатной температуры до 50°C. Предпочтительно, если метиленхлорид имеет температуру, находящуюся в диапазоне от 20 до 50°C, более предпочтительно в диапазоне от 25 до 50°C, еще более предпочтительно в диапазоне от 30 до 50°C, 15 еще более предпочтительно в диапазоне от 30 до 45°C, еще более предпочтительно в диапазоне от 35 до 45°C и наиболее предпочтительно равной 40°C.

Предпочтительно, если на стадии А-2 раствор получают путем растворения аморфного 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия или смешанного сольвата 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия со спиртом и водой, или тригидрата 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в метиленхлориде. Более предпочтительно, если на стадии А-2 раствор получают путем растворения аморфного 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия или моногидрата сольвата с этанолом 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)- 25 30

пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия, или тригидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)-пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в метиленхлориде. Наиболее предпочтительно, если на стадии

5 А-2 раствор получают путем растворения тригидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в метиленхлориде.

Предпочтительно, если на стадии А-2 описанного в настоящем изобретении способа получения моногидрата натриевой соли летермовира концентрация 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-

10 (трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия равна от 0,5 до 2 М, более предпочтительно от 0,6 до 1,9 М и еще более предпочтительно от 0,7 до 1,8 М. Предпочтительно, если раствор, полученный на стадии А-2, представляет собой концентрированный раствор 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)-

15 пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в метиленхлориде.

На стадии В-2 раскрытого в настоящем изобретении способа получения моногидрата натриевой соли летермовира, раствор полученный на стадии А-2, перемешивают при температуре в диапазоне от 40 до 60°C в течение не менее 30

20 мин. Предпочтительно, если раствор полученный на стадии А-2, перемешивают при температуре в диапазоне от 40 до 60°C в течение от 1 до 4 часа, более предпочтительно в течение от 1 до 3 часов, более предпочтительно в течение от 1 до 2 часов и наиболее предпочтительно в течение примерно 1 часа.

Предпочтительно, если раствор полученный на стадии А-2, перемешивают при

25 температуре в диапазоне от 40 до 60°C, предпочтительно при температуре в диапазоне от 45 до 55°C в течение не менее 1 часа и затем охлаждают до комнатной температуры.

Таким образом, в одном варианте осуществления способ, предлагаемый в настоящем изобретении, включает стадии:

30 А-2) получения раствора 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в метиленхлориде,

В-2) перемешивания раствора, полученного на стадии А-2, при температуре в диапазоне от 40 до 60°C, более предпочтительно при температуре в диапазоне от 45 до 55°C в течение не менее 1 часа; и затем охлаждения до комнатной температуры,

5 С-2) удаления метиленхлорида с получением моногидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в виде твердого вещества.

На стадии С-2 раскрытого в настоящем изобретении способа получения моногидрата натриевой соли летермовира, метиленхлорид можно удалить из
10 раствора, полученного на стадии В-2, по любой обычной методике, подходящей для удаления летучих органических соединений. Предпочтительно, если метиленхлорид удаляют путем выпаривания. Предпочтительно, если метиленхлорид удаляют путем выпаривания при температуре, равной от комнатной температуры до 40°C. В одном варианте осуществления
15 метиленхлорид удаляют путем выпаривания при комнатной температуре. В другом варианте осуществления метиленхлорид удаляют путем выпаривания при 40°C. В другом варианте осуществления метиленхлорид удаляют путем выпаривания в вакууме при температуре, равной от комнатной температуры до 40°C. В другом варианте осуществления метиленхлорид удаляют путем
20 выпаривания в вакууме при комнатной температуре. В другом варианте осуществления метиленхлорид удаляют путем выпаривания в вакууме при 40°C.

В одном варианте осуществления на стадии С-2 метиленхлорид удаляют путем лиофилизации.

В одном варианте осуществления способ, предлагаемый в настоящем
25 изобретении, дополнительно включает проводимую после стадии С-2 стадию D-2:

D-2) сушки моногидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в вакууме при температуре в диапазоне от 30 до 60°C, предпочтительно в течение 4 часов или более.

30 Предпочтительно, если на стадии D-2 описанного в настоящем изобретении способа получения моногидрата натриевой соли летермовира, моногидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия нагревают в вакууме

при 40°C. Более предпочтительно, если моногидрат 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия нагревают в вакууме при 60°C. Еще более предпочтительно, если моногидрат 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)-

5 пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия нагревают в вакууме при 60°C в течение не менее 1 часа. Еще более предпочтительно, если моногидрат 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)-пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия нагревают в вакууме при 60°C в течение не менее 2 часов.

10 Еще более предпочтительно, если моногидрат 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия нагревают в вакууме при 60°C в течение не менее 3 часов.

Наиболее предпочтительно, если моногидрат 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия нагревают в вакууме при 60°C в течение 4 часов.

В одном варианте осуществления способ относится к получению моногидрата 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия формулы (I), где

20 способ включает стадии:

А-3) получения раствора 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусной кислоты в первом растворителе, где указанный первый растворитель включает по меньшей мере один C₁-C₆-диалкиловый эфир и/или по меньшей мере один C₅-C₉-алкан, и/или по меньшей мере один C₅-C₉-циклоалкан и ацетон;

25

В-3) добавления гидроксида натрия к раствору, полученному на стадии А-3, с получением первой смеси;

С-3) перемешивания указанной первой смеси, полученной на стадии В-3, при температуре в диапазоне от 25 до 80°C в течение не менее 30 мин;

30 D-3) охлаждения указанной первой смеси до температуры в диапазоне от 0 до 30°C и перемешивания указанной первой смеси при указанной температуре в течение не менее 30 мин;

Е-3) необязательно концентрирования указанной первой смеси путем выпаривания указанного первого растворителя;

Е-3) необязательно перемешивания указанной первой смеси при температуре в диапазоне от 0 до 30°C в течение не менее 10 мин;

5 Г-3) введения указанной первой смеси во взаимодействие со вторым растворителем, включающим по меньшей мере один C1-C6-диалкиловый эфир и/или по меньшей мере один C5-C9-алкан, и/или по меньшей мере один C5-C9-циклоалкан, с получением второй смеси;

10 Н-3) перемешивания указанной второй смеси при температуре в диапазоне от 0 до 30°C в течение не менее 1 часа;

И-3) удаления указанного второго растворителя с получением твердого вещества.

15 В одном варианте осуществления способ получения моногидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)-фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия формулы (I) дополнительно включает последующую стадию сушки моногидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)-пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в вакууме при температуре в диапазоне от 40 до 70°C.

20 В одном варианте осуществления указанным C₁-C₆-диалкиловым эфиром является C₁-C₄-диалкиловый эфир, предпочтительно диизопропиловый эфир.

В одном варианте осуществления на стадии А-3 отношение объема C₁-C₆-диалкилового эфира к объему ацетона находится в диапазоне от 3:1 до 1:3. Предпочтительно, если на стадии А-3 отношение объема C₁-C₆-диалкилового эфира к объему ацетона находится в диапазоне от 2:1 до 1:2. Более
25 предпочтительно, если на стадии А-3 отношение объема C₁-C₆-диалкилового эфира к объему ацетона находится в диапазоне от 1,5:1 до 1:1,5. Наиболее предпочтительно, если на стадии А-3 отношение объема C₁-C₆-диалкилового эфира к объему ацетона равно примерно 1:1.

30 В одном варианте осуществления на стадии А-3 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусную кислоту растворяют при температуре в диапазоне от 20 до 60°C, предпочтительно в диапазоне от 40 до 60°C, более предпочтительно в диапазоне от 45 до 55°C, наиболее предпочтительно равной 50°C.

Предпочтительно, если на стадии А-3 описанного в настоящем изобретении способа, концентрация 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусной кислоты в указанном первом растворителе равна от 0,2 до 0,8 М, более предпочтительно от 0,25 до 0,6 М, более предпочтительно от 0,3 до 0,5 М и наиболее предпочтительно от 0,35 до 0,45 М.

В одном варианте осуществления на стадии В-3 гидроксид натрия добавляют в количестве от 0,8 до 5 экв. в пересчете на количество летермовира в форме свободного основания. В предпочтительном варианте осуществления на стадии В-3 гидроксид натрия добавляют в количестве от 0,8 до 3 экв. в пересчете на количество летермовира в форме свободного основания. В более предпочтительном варианте осуществления на стадии В-3 гидроксид натрия добавляют в количестве от 0,9 до 2 экв. в пересчете на количество летермовира в форме свободного основания. Наиболее предпочтительно, если на стадии В-3 гидроксид натрия добавляют в количестве от 0,9 до 1 экв. в пересчете на количество летермовира в форме свободного основания.

В одном варианте осуществления на стадии С-3 смесь перемешивают при температуре в диапазоне от 25 до 80°C, предпочтительно в диапазоне от 30 до 70°C, более предпочтительно в диапазоне от 40 до 60°C, еще более предпочтительно в диапазоне от 45 до 55°C, наиболее предпочтительно равной 50°C. В одном варианте осуществления на стадии С-3 смесь перемешивают при указанной температуре в течение не менее 30 мин, более предпочтительно в течение не менее 40 мин, еще более предпочтительно в течение не менее 50 мин, еще более предпочтительно в течение не менее 1 часа, еще более предпочтительно в течение не менее 2 часов, особенно предпочтительно в течение 3 часов. В одном варианте осуществления на стадии С-3 смесь перемешивают при температуре в диапазоне от 45 до 55°C в течение не менее 30 мин. В одном варианте осуществления на стадии С-3 смесь перемешивают при температуре в диапазоне от 45 до 55°C в течение не менее 1 ч. В одном варианте осуществления на стадии С-3 смесь перемешивают при температуре примерно 50°C в течение не менее 2 часов. В одном варианте осуществления на стадии С-3 смесь перемешивают при температуре 50°C в течение 3 часов.

В одном варианте осуществления на стадии D-3 смесь охлаждают до температуры в диапазоне от 0 до 30°C, более предпочтительно в диапазоне от 10 до 30°C, еще более предпочтительно в диапазоне от 20 до 30°C, наиболее предпочтительно до комнатной температуры. В одном варианте осуществления на стадии D-3 смесь перемешивают при указанной температуре в течение не менее 30 мин, более предпочтительно в течение не менее 40 мин, еще более предпочтительно в течение не менее 50 мин, еще более предпочтительно в течение не менее 1 часа, еще более предпочтительно в течение не менее 8 часов, еще более предпочтительно в течение не менее 12 часов, особенно предпочтительно в течение 16 часов. В одном варианте осуществления на стадии D-3 смесь охлаждают до температуры в диапазоне от 20 до 30°C и перемешивают при указанной температуре в течение не менее 12 часов. В одном варианте осуществления на стадии D-3 смесь охлаждают до температуры в диапазоне от 20 до 30°C и перемешивают при указанной температуре в течение 16 часов.

На стадии E-3 раскрытого в настоящем изобретении способа получения моногидрата натриевой соли летермовира первый растворитель можно удалить по любой обычной методике, подходящей для удаления летучих органических соединений. В одном варианте осуществления указанную смесь, полученную на стадии D-3, концентрируют путем выпаривания указанного первого растворителя. Предпочтительно, если указанный первый растворитель удаляют путем выпаривания при температуре, равной от комнатной температуры до 40°C. В одном варианте осуществления указанный первый растворитель удаляют путем выпаривания при комнатной температуре. В другом варианте осуществления указанный первый растворитель удаляют путем выпаривания при 40°C. В другом варианте осуществления указанный первый растворитель удаляют путем выпаривания в вакууме при температуре, равной от комнатной температуры до 40°C. В другом варианте осуществления указанный первый растворитель удаляют путем выпаривания в вакууме при комнатной температуре. В другом варианте осуществления указанный первый растворитель удаляют путем выпаривания в вакууме при 40°C.

В одном варианте осуществления на стадии E-3 смесь концентрируют таким образом, что объем смеси полученной на стадии D-3, уменьшается по

меньшей мере на 10%, более предпочтительно по меньшей мере на 20%, еще более предпочтительно по меньшей мере на 30%, еще более предпочтительно по меньшей мере на 40%, наиболее предпочтительно примерно на 50%.

В одном варианте осуществления на стадии F-3 смесь перемешивают при температуре в диапазоне от 0 до 30°C, предпочтительно в диапазоне от 10 до 30°C, более предпочтительно в диапазоне от 20 до 30°C, наиболее предпочтительно при комнатной температуре. В одном варианте осуществления на стадии F-3 смесь перемешивают при указанной температуре в течение не менее 10 мин, более предпочтительно в течение не менее 30 мин, еще более предпочтительно в течение не менее 1 часа, особенно предпочтительно в течение 2 часов.

В одном варианте осуществления на стадии G-3 указанную первую смесь вводят во взаимодействие со вторым растворителем, включающим по меньшей мере один C₁-C₆-диалкиловый эфир и/или по меньшей мере один C₅-C₉-алкан, и/или по меньшей мере один C₅-C₉-циклоалкан. В одном варианте осуществления на стадии G-3 указанный второй растворитель, включающий по меньшей мере один C₁-C₆-диалкиловый эфир и/или по меньшей мере один C₅-C₉-алкан, и/или по меньшей мере один C₅-C₉-циклоалкан, добавляют к указанной первой смеси. В одном варианте осуществления указанным C₁-C₆-диалкиловым эфиром является C₁-C₄-диалкиловый эфир, предпочтительно, диизопропиловый эфир. Предпочтительно, если на стадии G-3 указанный второй растворитель добавляют таким образом, что полный объем смеси увеличивается в 1,5-5 раз, более предпочтительно в 2-4 раза, еще более предпочтительно в 2,5-3,5 раза, наиболее предпочтительно примерно в 3 раза.

В одном варианте осуществления на стадии H-3 смесь перемешивают при температуре в диапазоне от 0 до 30°C, предпочтительно в диапазоне от 10 до 30°C, более предпочтительно в диапазоне от 20 до 30°C, наиболее предпочтительно при комнатной температуре. В одном варианте осуществления на стадии H-3 смесь перемешивают при указанной температуре в течение не менее 1 часа, более предпочтительно в течение не менее 2 часов, еще более предпочтительно в течение не менее 5 часов, еще более предпочтительно в течение не менее 12 часов, особенно предпочтительно в течение 1 дня.

В одном варианте осуществления на стадии I-3 указанный второй растворитель удаляют фильтрованием, предпочтительно фильтрованием в вакууме.

В одном варианте осуществления способ, предлагаемый в настоящем изобретении, дополнительно включает проводимую после стадии I-3 стадию J-3:

J-3) сушки моногидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в вакууме при температуре в диапазоне от 40 до 70°C, предпочтительно в течение 2 часов или более.

Предпочтительно, если на стадии J-3 описанного в настоящем изобретении способа получения моногидрата натриевой соли летермовира моногидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия нагревают в вакууме при 60°C. Более предпочтительно, если моногидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия нагревают в вакууме при 60°C в течение не менее 1 часа. Еще более предпочтительно, если моногидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия нагревают в вакууме при 60°C в течение не менее 2 часов.

Объектом настоящего изобретения также является кристаллический моногидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия, получаемый с помощью любого варианта осуществления способа, раскрытого в настоящем изобретении.

Фармацевтическая композиция

Благодаря свойствам и характеристикам моногидрата натриевой соли летермовира, предлагаемого в настоящем изобретении, его можно применять для получения фармацевтических композиций, которые являются подходящими для применения в способах предупреждения и/или лечения заболеваний, в частности, вирусных инфекций.

Областями показаний, которые можно отметить в качестве примера, являются:

1) Лечение и предупреждение инфекций HCMV у субъектов, страдающих AIDS (СПИД - синдром приобретенного иммунодефицита) (ретинита, пневмонита, желудочно-кишечных инфекций).

2) Лечение и предупреждение инфекций цитомегаловирусом у субъектов, которым трансплантирован костный мозг или цельный орган, и у которых часто развивается опасный для жизни вызванный HCMV пневмонит или энцефалит, или желудочно-кишечные и системные инфекции HCMV.

3) Лечение и предупреждение инфекций HCMV у новорожденных и младенцев.

4) Лечение острых инфекций HCMV у беременных женщин.

5) Лечение инфекций HCMV у субъектов с ослабленным иммунитетом, страдающих раком и подвергающихся противораковой терапии.

6) Лечение субъектов инфицированных HCMV, страдающих раком с целью ослабления опосредуемого HCMV прогрессирования опухоли (см. *J. Cinatl, et al., FEMC Microbiology Reviews 2004, 28, 59-77*).

Предпочтительно, если моногидрат натриевой соли летермовира, предлагаемый в настоящем изобретении, применяют для получения фармацевтических композиций, которые являются подходящими для применения для предупреждения и/или лечения инфекций представителя группы *Herpesviridae*, в частности, цитомегаловируса, в особенности цитомегаловируса человека. Предпочтительно, если полиморфную форму В моногидрата натриевой соли летермовира применяют для получения фармацевтических композиций, которые являются подходящими для применения для предупреждения и/или лечения инфекций представителя группы *Herpesviridae*, в частности цитомегаловируса, в особенности цитомегаловируса человека.

Поэтому другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая кристаллический моногидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия формулы (I).

Предпочтительно, если фармацевтическая композиция дополнительно содержит

по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, инертный наполнитель и/или разбавитель.

Благодаря фармакологическим свойствам и характеристикам кристаллического моногидрата натриевой соли летермовира, предлагаемого в
5 настоящем изобретении, и предпочтительно полиморфной формы В моногидрата натриевой соли летермовира, его можно использовать по отдельности, и при необходимости, в комбинации с другими активными веществами, в особенности с противовирусными средствами.

В качестве фармацевтически приемлемого носителя, инертного
10 наполнителя и/или разбавителей можно использовать носители, такие как предпочтительно инертный носитель, такой как лактоза, крахмал, сахароза, целлюлоза, стеарат магния, дикальцийфосфат, сульфат кальция, тальк, маннит, этиловый спирт (заполненные жидкостью капсулы); подходящие связующие включают крахмал, желатин, природные сахара, подсластители, полученные из
15 кукурузы, природные и синтетические камеди, такие как камедь акации, альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль и воска, сахара, такие как сахароза, крахмалы, полученные из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля, природные камеди, такие как камедь акации, желатин и трагакантовая камедь, вещества, выделенные из морских водорослей, такие как
20 альгиновая кислота, альгинат натрия и альгинат аммония-кальция, целлюлозные материалы, такие как метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлоза, поливинилпирролидон, и неорганические соединения, такие как алюмосиликат магния; смазывающие вещества, такие как борная кислота, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, стеарат магния, стеарат кальция или стеарат калия, стеариновая кислота, обладающие высокой
25 температурой плавления воска и другие растворимые в воде смазывающие вещества, такие как хлорид натрия, бензоат натрия, ацетат натрия, олеат натрия, полиэтиленгликоли и D,L-лейцин; разрыхляющие агенты (разрыхлители), такие как крахмал, метилцеллюлоза, гуаровая камедь, модифицированные крахмалы, такие как натриевая соль карбоксиметилкрахмала, природные и синтетические
30 камеди, такие как камедь рожкового дерева, камедь карайи, гуаровая камедь, трагакантовая камедь и агар, производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза и натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы,

микрокристаллические целлюлозы и сшитые микрокристаллические целлюлозы, такие как натриевая соль кроскармеллозы, альгинаты, такие как альгиновая кислота и альгинат натрия, глины, такие как бентониты, и шипучие смеси; окрашивающие агенты, подсластители, вкусовые агенты, консерванты;

5 веществами, придающими скользкость, являются, например, диоксид кремния и тальк; подходящими адсорбентами являются глина, оксид алюминия, подходящими разбавителями являются вода или растворы вода/пропиленгликоль, подходящие для парентеральных инъекций, сок, сахара, такие как лактоза, сахароза, маннит и сорбит, крахмалы, полученные из
10 пшеницы, кукурузы, риса и картофеля, и целлюлозы, такие как микрокристаллическая целлюлоза.

Предпочтительно, если фармацевтическая композиция содержит полиморфную форму В моногидрата натриевой соли летермовира.

15 Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить по известной методике с использованием обычного твердого или жидкого носителя или разбавителя и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества с обеспечением подходящей дозы.

Предпочтительные препараты предназначены для перорального введения. Эти вводимые формы включают, например, пилюли, таблетки, таблетки с пленочным
20 покрытием, таблетки с покрытием, капсулы, порошки и препараты-депо.

Кроме того, в объем настоящего изобретения также входят фармацевтические препараты, предназначенные для парентерального введения, включая кожное, внутрикожное, внутримышечное, внутривенное, внутриназальное, внутримышечное, внутрибрюшинное,
25 внутриназальное, внутривагинальное, трансбуккальное, подкожное, ректальное, подкожное, сублингвальное, местное или чрескожное введение, эти препараты в дополнение к обычным растворителям и/или разбавителям содержат моногидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия.

30 Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, содержащие в качестве активного ингредиента моногидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия, предлагаемый в настоящем изобретении, обычно

вводят вместе с подходящими материалами носителя, выбранными в соответствии с предполагаемой вводимой формой, т.е. в случае перорального введения формами являются таблетки, капсулы (заполненные твердым веществом, полужидким веществом или жидкостью), порошки для

5 восстановления, экструдаты, препараты-депо, гели, эликсиры, диспергирующиеся гранулы, сиропы, суспензии и т.п., и в соответствии с обычной фармацевтической практикой. Так, например, в случае перорального введения в форме таблеток или капсул активный лекарственный компонент можно объединить с любым подходящим для перорального введения

10 нетоксичным фармацевтически приемлемым носителем, предпочтительно с инертным носителем, таким как лактоза, крахмал, сахароза, целлюлоза, стеарат магния, дикальцийфосфат, сульфат кальция, тальк, маннит, этиловый спирт (заполненные жидкостью капсулы) и т.п. Кроме того, в таблетку или капсулу также можно включить подходящие связующие, смазывающие вещества,

15 разрыхляющие агенты и окрашивающие агенты. Порошки и таблетки могут содержать от примерно 5 до примерно 95 мас.% моногидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия формулы (I), предлагаемого в настоящем изобретении, использующегося в качестве активного ингредиента.

20 Подходящие связующие включают крахмал, желатин, природные сахара, подсластители, полученные из кукурузы, природные и синтетические камеди, такие как камедь акации, альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль и воска. В качестве подходящих смазывающих веществ можно отметить борную кислоту, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия

25 и т.п. Подходящие разрыхлители включают крахмал, метилцеллюлозу, гуаровую камедь и т.п. Также можно включить подсластители и вкусовые агенты, а также консерванты, где это является подходящим. Разрыхлители, разбавители, смазывающие вещества, связующие и т.п. более подробно описаны ниже.

Кроме того, фармацевтические композиции, композиции, предлагаемые в

30 настоящем изобретении, можно приготовить в виде формы замедленного высвобождения и обеспечить высвобождение любого одного или большего количества компонентов или активных ингредиентов с регулируемой скоростью, чтобы оптимизировать терапевтическое воздействие (воздействия), например,

антигистаминное воздействие и т.п. Дозированные формы, подходящие для замедленного высвобождения, включают таблетки, содержащие слои, обладающие разными скоростями распада, или обеспечивающие регулируемое высвобождение полимерные матрицы, пропитанные активными компонентами и сформованные с получением таблеток или капсул, содержащих такие пропитанные или заполненные пористые полимерные матрицы.

Находящиеся в жидкой форме препараты включают растворы, суспензии и эмульсии. В качестве примера можно отметить растворы в воде или в смеси вода/пропиленгликоль, подходящие для парентеральных инъекций, или добавление подсластителей и замутнителей в предназначенные для перорального введения растворы, суспензии и эмульсии. Находящиеся в жидкой форме препараты также могут включать растворы, предназначенные для внутриназального введения. Аэрозоли, подходящие для ингаляции, могут включать растворы и находящиеся в форме порошка твердые вещества, которые могут содержаться в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, таким как сжатый инертный газ, например азот. Для приготовления суппозиториев сначала расплавляют низкоплавкий жир или воск, такой как смесь глицеридов жирных кислот, например, масло какао, и затем в него однородно диспергируют активный ингредиент, например, путем перемешивания. Затем расплавленную однородную смесь выливают в обладающие подходящим размером формы, ей дают охладиться и, таким образом, затвердеть.

В объем настоящего изобретения также входят находящиеся в твердой форме препараты, которые предназначены для проводимого незадолго для применения превращения в находящиеся в жидкой форме препараты, предназначенные для перорального или парентерального введения. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии.

Моногидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия также можно вводить чрескожно. Композиции для чрескожного введения могут находиться в форме крема, лосьона, аэрозоля и/или эмульсии и они могут быть включены в чрескожный пластырь матричного или резервуарного типа, известный в данной области техники, как использующийся для этой цели.

Термин "капсула" при использовании в настоящем изобретении означает особую емкость или оболочку, изготовленную, например, из метилцеллюлозы, поливиниловых спиртов или денатурированных желатинов, или крахмала, предназначенную для хранения или удерживания композиций, содержащих активный ингредиент (ингредиенты). Капсулы, обладающие твердыми оболочками, обычно изготавливают из смешанных обладающих сравнительно высокой прочностью геля желатинов, полученных из костей или свиной кожи. Сама капсула может содержать небольшие количества красителей, агентов, придающих непрозрачность, пластификаторов и/или консервантов. "Таблетка" означает спрессованную или сформованную твердую дозированную форму, которая содержит активные ингредиенты вместе с подходящими разбавителями. Таблетку можно изготовить путем прессования смесей или гранулятов, полученных путем мокрого гранулирования, сухого гранулирования, или путем уплотнения, хорошо известного специалисту с общей подготовкой в данной области техники.

Гели для перорального введения означают смеси, в которых активные ингредиенты диспергированы или солюбилизированы в полужидкой гидрофильной матрице. Порошки для восстановления означают порошкообразные смеси, содержащие активные ингредиенты и подходящие разбавители, которые можно суспендировать, например, в воде или в соке.

Подходящие разбавители являются веществами, которые обычно представляют собой значительную часть композиции или дозированной формы. Подходящие разбавители включают сахара, такие как лактоза, сахароза, маннит и сорбит, крахмалы, полученные из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля, и целлюлозы, такие как микрокристаллическая целлюлоза. Количество разбавителя, содержащегося в композиции, может находиться в диапазоне от примерно 5 до примерно 95 мас.% в пересчете на полную массу композиции, предпочтительно от примерно 25 до примерно 75 мас.% и более предпочтительно от примерно 30 до примерно 60 мас.%.

Термин "разрыхлители" означает материалы, добавляемые к композиции для обеспечения разрушения (распада) и высвобождения фармацевтически активных ингредиентов, содержащихся в лекарственном средстве. Подходящие разрыхлители включают крахмалы, "растворимые в холодной воде"

модифицированные крахмалы, такие как натриевая соль карбоксиметилкрахмала, природные и синтетические камеди, такие как камедь рожкового дерева, камедь карайи, гуаровая камедь, трагакантовая камедь и агар, производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза и натриевая соль

5 карбоксиметилцеллюлозы, микрокристаллические целлюлозы и сшитые микрокристаллические целлюлозы, такие как натриевая соль кроскармелозы, альгинаты, такие как альгиновая кислота и альгинат натрия, глины, такие как бентониты, и шипучие смеси. Количество разрыхлителя, содержащегося в композиции, может находиться в диапазоне от примерно 2 до примерно 20 мас.%
10 в пересчете на массу композиции, более предпочтительно от примерно 5 до примерно 10 мас.%.

Связующие являются веществами, которые связывают или "склеивают" вместе частицы порошкообразного вещества и обеспечивают их слипание с образованием гранул, таким образом, они действуют в композиции, как "клеякое
15 вещество". Связующие усиливают когезионную прочность, уже обеспеченную разбавителем или агентом, увеличивающим объем. Подходящие связующие включают сахара, такие как сахароза, крахмалы, полученные из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля, природные камеди, такие как камедь акации, желатин и трагакантовая камедь, вещества, выделенные из морских водорослей,
20 такие как альгиновая кислота, альгинат натрия и альгинат аммония-кальция, целлюлозные материалы, такие как метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлоза, поливинилпирролидон, и неорганические соединения, такие как алюмосиликат магния. Количество связующего, содержащегося в композиции, может
25 находиться в диапазоне от примерно 2 до примерно 20 мас.% в пересчете на массу композиции, предпочтительно от примерно 3 до примерно 10 мас.% и более предпочтительно от примерно 3 до примерно 6 мас.%.

Смазывающие вещества относятся к классу веществ, которые, добавляют в дозированную форму для обеспечения того, что после проведения прессования
30 таблетки из гранул и т.п. ее можно было извлечь из формы или штампа благодаря уменьшению трения или сцепления. Подходящие смазывающие вещества включают стеараты металлов, такие как стеарат магния, стеарат кальция или стеарат калия, стеариновую кислоту, обладающие высокой

температурой плавления воска и другие растворимые в воде смазывающие вещества, такие как хлорид натрия, бензоат натрия, ацетат натрия, олеат натрия, полиэтиленгликоли и D,L-лейцин. Смазывающие вещества обычно добавляют на самой последней стадии перед проведением прессования, поскольку

5 необходимо, чтобы они находились на поверхности гранул. Количество смазывающего вещества, содержащегося в композиции может находиться в диапазоне от примерно 0,2 до примерно 5 мас.% в пересчете на массу композиции, предпочтительно от примерно 0,5 до примерно 2 мас.% и более предпочтительно от примерно 0,3 до примерно 1,5 мас.% в пересчете на массу
10 композиции.

Вещества, придающие скользкость, являются материалами, которые предотвращают слеживание компонентов фармацевтической композиции и улучшают характеристики сыпучести гранулята, чтобы сыпучесть являлась равномерной и однородной. Подходящие вещества, придающие скользкость,
15 включают диоксид кремния и тальк. Количество вещества, придающего скользкость, содержащегося в композиции, может находиться в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 5 мас.% в пересчете на массу готовой композиции, предпочтительно от примерно 0,5 до примерно 2 мас.%.

Окрашивающие агенты представляют собой инертные наполнители,
20 которые придают цвет композиции или дозированной форме. Такие инертные наполнители могут включать пищевые красители, адсорбированные на подходящем адсорбенте, таком как глина или оксид алюминия. Количество окрашивающего агента может составлять от примерно 0,1 до примерно 5 мас.% в пересчете на массу композиции, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно
25 1 мас.%.

Моногидрат натриевой соли летермовира, предлагаемый в настоящем изобретении, обладает противовирусной активностью по отношению к представителям группы *Herpesviridae* (вирусы герпеса), главным образом по отношению к цитомегаловирусам (CMV), в особенности по отношению к цитомегаловирусу человека (HCMV). Таким образом, он является подходящим
30 для применения в способах лечения и предупреждения заболеваний, в особенности инфекций вирусами, в частности вирусами, описанными в настоящем изобретении, и вызванных ими инфекционных заболеваний. В

настоящем изобретении термин "вирусная инфекция" означает не только инфекцию вирусом, но и заболевание, вызванное инфекцией вирусом.

Таким образом, другим объектом настоящего изобретения является кристаллический моногидрат 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия или фармацевтическая композиция, содержащая кристаллический моногидрат 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия, предназначенная для применения в способе лечения и/или предупреждения инфекционных заболеваний, вызванных цитомегаловирусом, в особенности, цитомегаловирусом человека, и/или связанных с ним.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению кристаллического моногидрата 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия или фармацевтической композиции, содержащей кристаллический моногидрат 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения заболеваний, в частности, вирусных инфекций, предпочтительно инфекций цитомегаловируса человека (HCMV), или инфекций с другим представителем группы *Herpesviridae*.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения и/или предупреждения заболевания, связанного с цитомегаловирусом (CMV), в особенности с цитомегаловирусом человека (HCMV), и/или вызванного им, или инфекций с другим представителем группы *Herpesviridae*, который включает введение указанному субъекту кристаллического моногидрата 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия или фармацевтической композиции, содержащей кристаллический моногидрат 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия, в терапевтически эффективном количестве. Предпочтительно, если способ лечения и/или предупреждения заболевания, связанного с цитомегаловирусом (CMV), в особенности с цитомегаловирусом человека (HCMV), и/или

вызванного им, включает введение указанному полиморфной формы В кристаллического моногидрата 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия формулы (I) в терапевтически эффективном количестве.

5 Термин "эффективное количество" означает количество соединения, которое вводят субъекту, нуждающемуся в таком лечении, являющееся достаточным для

(i) лечения или предупреждения конкретного заболевания, патологического состояния или нарушения;

10 (ii) смягчения, ослабления или устранения одного или большего количества симптомов конкретного заболевания, патологического состояния или нарушения; или

(iii) предупреждения задержки проявления одного или большего количества симптомов конкретного заболевания, патологического состояния или
15 нарушения, описанного в настоящем изобретении.

Количество моногидрата 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия формулы (I) соответствует такому количеству, которое меняется в зависимости от таких факторов как конкретное соединение, заболевание и его тяжесть,
20 индивидуальность субъекта (например, масса тела), нуждающегося в лечении, однако специалист в данной области техники может его определить стандартным образом.

Аббревиатуры

ч	час(ы)
25 ДСК	дифференциальная сканирующая калориметрия
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
мин	мина (мины)
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
ФРП	функция распределения пар
30 ТГА	термогравиметрический анализ
ПРРГ	порошковая рентгенография

Описание чертежей

На Фиг. 1 представлены результаты термогравиметрического анализа для формы В моногидрата натриевой соли летермовира.

5 На Фиг. 2 представлены полученные путем исследования с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии результаты для формы В моногидрата натриевой соли летермовира.

На Фиг. 3 представлена порошковая рентгенограмма (ПРРГ) формы В моногидрата натриевой соли летермовира.

10 На Фиг. 4 представлен спектр ^1H ЯМР натриевой соли летермовира в ДМСО- d_6 (ДМСО = диметилсульфоксид).

На Фиг. 5 представлена порошковая рентгенограмма (ПРРГ) кристаллической формы А натриевой соли летермовира.

15 На Фиг. 6 представлены А) результаты термогравиметрического анализа и Б) полученные путем исследования с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии результаты для кристаллической формы А натриевой соли летермовира.

На Фиг. 7 представлено сопоставление ПРРГ моногидрата натриевой соли летермовира (сверху) и смешанного сольвата натриевой соли летермовира (снизу).

20 На Фиг. 8 представлено сопоставление полученных с помощью ДСК пиков для моногидрата натриевой соли летермовира и смешанного сольвата натриевой соли летермовира.

25 На Фиг. 9 представлено сопоставление ПРРГ соединения ошибочно обозначенного в WO2013127971 как "тригидрат натриевой соли летермовира" (снизу) (см. Фиг. 1 в WO2013127971), и смешанного сольвата натриевой соли летермовира (сверху).

30 Приведенные ниже примеры приведены для того, чтобы продемонстрировать предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения. Для специалистов в данной области техники должно быть очевидно, что методики, раскрытые в приведенных ниже примерах, представляют собой методики, для которых авторами настоящего изобретения установлено, что они хорошо работают при практическом осуществлении настоящего изобретения, и, таким образом, их следует считать образующими

предпочтительные режимы его практического осуществления. Однако для специалистов в данной области техники с учетом настоящего раскрытия должно быть очевидно, что без отклонения от объема и сущности настоящего изобретения в конкретные варианты осуществления, которые раскрыты, можно внести многочисленные изменения и все же получить аналогичные или сходные результаты.

Для специалистов в данной области техники с учетом настоящего описания должны быть очевидны дополнительные модификации и альтернативные варианты осуществления различных объектов. Соответственно, настоящее описание является лишь иллюстративным и предназначено для предоставления специалистам в данной области техники общей методики для осуществления настоящего изобретения. Следует понимать, что варианты осуществления настоящего изобретения, представленные и описанные в настоящем изобретении, являются примерами вариантов осуществления. Элементы и материалы можно заменить на проиллюстрированные и описанные в настоящем изобретении, стадии и методики можно обратить и некоторые характеристики настоящего изобретения можно применять независимо, все это должно быть очевидно для специалиста в данной области техники после понимания преимуществ этого описания настоящего изобретения. Без отклонения от объема и сущности настоящего изобретения, описанных в приведенной ниже формуле изобретения, в элементы, описанные в настоящем изобретении, можно внести изменения.

ПРИМЕРЫ

Использовавшееся оборудование

Анализ с помощью порошковой рентгенографии (ПРРГ): Примерно 20 мг образца помещали в стандартный держатель для образца с использованием двух пленок из полиацетата. Образцы анализировали в том виде, в котором их получали, без дополнительной обработки. Порошковые рентгенограммы снимали с помощью системы для порошковой рентгенографии D8 Advance Series 2Theta/Тета при комнатной температуре с использованием излучения $\text{CuK}\alpha 1$ (1,54060 Å) в режиме пропускания. Система снабжена регистрирующим отдельными фотоны ПЗД (позиционночувствительный детектор) VANTEC-1, германиевым монохроматором, автоматическим устройством для изменения

положения стойки с образцом (90 положений), фиксированными щелями расхождения и радиальной щелью Соллера. Интенсивность генератора, предназначенного для генерирования пучка рентгеновских лучей, устанавливали равной 40 мА и 40 кВ. Используемое программное обеспечение: сбор
5 данных проводили с помощью DIFFRAC plus XRD Commander V.2.5.1 и оценку данных проводили с помощью EVA V.14.0.0.0 (Bruker-AXS 1996-2007). Рентгенограммы снимали при проведении измерений в течение 30 мин в диапазоне углов от 4 до 40°2 θ (размер шага 0,049°).

Спектроскопия протонного ядерного магнитного резонанса (¹H-ЯМР):

10 Анализ с помощью протонного ядерного магнитного резонанса проводили в дейтерированном ДМСО (ДМСО-d₆) с использованием спектрометра ЯМР Bruker Avance 400 Ultrashield. Спектры снимали с использованием образцов массой 8-10 мг, растворенных в 0,7 мл дейтерированного растворителя.

Анализ с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК):

15 Анализ с помощью ДСК проводили с использованием Mettler Toledo DSC822, снабженного включающим 56 термопар термоэлектрическим датчиком Au-AuPd FRS5. Примерно 2-3 мг образца отвешивали (с помощью микровесов MX5 Mettler Toledo) в алюминиевые тигли объемом 40 мкл с небольшим отверстием в крышке и нагревали в атмосфере азота (50 мл/мин) при скорости 10 и/или
20 20°С/мин, от 30 до 300°С. Используемое программное обеспечение: сбор и оценку данных проводили с помощью программного обеспечения STARe.

Термогравиметрический анализ (ТГА): Термогравиметрический анализ проводили с использованием Mettler Toledo TGA/SDTA851, снабженного весами типа MT1. Примерно 3-4 мг образца отвешивали (с помощью микровесов MX5
25 Mettler Toledo) в алюминиевые тигли объемом 40 мкл с небольшим отверстием в крышке и нагревали в атмосфере азота (10 мл/мин) при скорости 10°С/мин, от 30 до 300°С. Используемое программное обеспечение: сбор и оценку данных проводили с помощью программного обеспечения STARe.

Рентгеноструктурный анализ монокристаллов (РСАМ): Кристаллы для
30 проведения исследований отбирали с помощью стереомикроскопа Zeiss с использованием поляризованного света и их готовили при условиях инертной среды и в ходе приготовления они оставались погруженными в перфторполиэфир, использующийся в качестве защитного масла. Все

отобранные образцы соответствовали многокомпонентным кристаллам.

Определение структуры кристаллов при 100 К проводили с использованием 4-осного гониометра Apex DUO Карра, снабженного двумерным детектором

APPEX 2 4K CCD, микрофокусным источником E025 IuS, использующим

излучение $\text{MoK}\alpha$, монохроматором Quazar MX Multilayer Optics и устройством для обеспечения низкой температуры Cryostream 700 plus ($T = 100 \text{ K}$),

выпускающимся фирмой Oxford Cryosystems. Сбор данных по полной сфере:

сканирование по осям ω и ϕ . Используемое программное обеспечение:

сбор данных проводили с помощью APEX II (APEX II version v2009.1-02. Bruker

(2007). Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA), обработку данных проводили

с помощью SAINT (Bruker SAINT version V7,60A. Bruker (2007). Bruker AXS

Inc., Madison, Wisconsin, USA) и поправку на поглощение осуществляли с

помощью SADABS (SADABS: V2012/1 Bruker (2001). Bruker AXS Inc., Madison,

Wisconsin, USA. Blessing, *Acta Cryst.* (1995) A51 33-38). Структуру кристаллов

определяли с использованием программного обеспечения SHELXT (SHELXT

Crystal Structure Solution Version 2014/4, George M. Sheldrick 2010-2014;

Sheldrick, G.M. *Acta Cryst.* 2015 A71, 3-8.) и визуализацию проводили с

использованием программного обеспечения SHELXL (C.B. Huebschle, G.M.

Sheldrick & B. Dittrich; *J. Appl. Cryst.* (2011) 44, 1281-1284.). Затем с помощью

разностного синтеза Фурье определяли параметры отсутствующих атомов и их включали в перечень атомов. Уточнение по методике наименьших квадратов по F_0^2 с использованием всех измеренных интенсивностей проводили с

использованием программного обеспечения SHELXL 2015 (SHELXL Crystal Structure Refinement Version 2014/7, George M. Sheldrick 1993-2014; Sheldrick,

G.M. *Acta Cryst.* 2015 C71, 3-8.). Проводили уточнение параметров всех не

являющихся атомами водорода атомов, включая анизотропное смещение параметров.

Пример 01: Получение (S)-{8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил}ацетата натрия

Искомое соединение получали из (S)-{8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)-пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил}уксусной кислоты (летермовир) по методике, описанной в WO2013127971 A1.

В трехгорлой колбе объемом 2000 мл 333,1 г (*S*)-{8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил}уксусной кислоты растворяли в 1300 мл смеси этанола и диизопропилового эфира (1:1). К раствору добавляли 21,9 г (546,84 ммоль)

- 5 NaOH в виде твердого вещества. Смесь в течение 25 мин нагревали до обеспечения внутренней температуры 50°C и это приводило к получению прозрачного оранжевого раствора. Полученный таким образом раствор перемешивали при этой температуре в течение 3 ч и уже через 1 ч образовывалась жидкая суспензия. Затем реакционную смесь в течение 10 ч
- 10 охлаждали при скорости охлаждения 3°C/ч до обеспечения внутренней температуры 20°C, и затем перемешивали при этой температуре в течение еще 5 ч. Полный объем реакционной смеси уменьшали в вакууме до равного примерно 750 мл и полученную таким образом суспензию перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Затем к полученной реакционной смеси в течение 10 мин добавляли
- 15 250 мл диизопропилового эфира и смесь перемешивали в течение еще 2 ч. Полученный кристаллический продукт вакуумировали с помощью отсасывающего устройства, 2 раза промывали, в каждом случае с помощью 250 мл диизопропилового эфира, и сушили в вакуумном сушильном шкафу при 20°C и при 160 мбар в течение 20 ч. Затем полученное таким образом
- 20 кристаллическое твердое вещество сушили с использованием инфракрасной сушилки при 90°C в течение 10 мин и затем повторно в вакуумном сушильном шкафу при 60°C в течение еще 16 ч. Таким образом, получали всего 274,4 г (выход 86% от теоретического) искомого кристаллического моногидрата сольвата с этанолом натриевой соли летермовира.

- 25 Таблица 1. Кристаллографические данные и результаты уточнения структуры для кристаллического моногидрата сольвата с этанолом натриевой соли летермовира.

Идентификационный код	mo_P07701NOHEOH_0m
Эмпирическая формула	C ₃₁ H ₃₅ F ₄ N ₄ NaO ₆
Молекулярная масса по формуле	658,62
Температура	100(2) K
Длина волны	0,71073 Å
Кристаллографическая система	тригональная
Пространственная группа	R3
Размеры элементарной ячейки	a = 28,4046(16) Å, α = 90°
	b = 28,4046(16) Å, β = 90°

	$c = 10,0751(5) \text{ \AA}, \gamma = 120^\circ$
Объем	$7039,7(9) \text{ \AA}^3$
Z	9
Плотность (рассчитанная)	$1,398 \text{ мг/м}^3$
Коэффициент поглощения	$0,124 \text{ мм}^{-1}$
F (000)	3096
Размер кристалла	$0,20 \times 0,20 \times 0,10 \text{ мм}^3$
Диапазон значений углов тета для сбора данных	от $2,184$ до $30,652^\circ$
Диапазоны индексов	$-40 \leq h \leq 20, -40 \leq k \leq 28, -12 \leq l \leq 10$
Количество измеренных отражений	13091
Количество независимых отражений	7753 [R (интенсивность) = 0,018]
Завершенность до угла тета = $30,652^\circ$	95,3%
Поправка на поглощение	многократное сканирование
Максимальное и минимальное пропускание	0,988 и 0,947
Методика уточнения	полноматричная методика наименьших квадратов по F^2
Данные/ограничения/параметры	7753/133/462
Критерий соответствия по F^2	1,029
Конечные коэффициенты R [$I > 2 \times \text{сигма} \times (I)$]	$R1 = 0,0475, wR2 = 0,1192$
Коэффициенты R (все данные)	$R1 = 0,0531, wR2 = 0,1239$
Параметр Флака	$x = 0,13(15)$
Наибольший дифракционный пик/провал	$0,794$ и $-0,413 \text{ E \AA}^{-3}$

Пример 02: Альтернативная методика получения (S)-{8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил}ацетата натрия

- 5 50 г (S)-{8-Фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил}уксусной кислоты (летермовир) растворяли в 200 мл смеси этанол/диизопропиловый эфир состава 1:1. Добавляли 3,3 г гидроксида натрия и раствор нагревали до 50°C . Смесь перемешивали при этой температуре в течение 6 ч и затем охлаждали и
- 10 перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч. Полученную суспензию фильтровали и получали 24 г кристаллического моногидрата сольвата с этанолом натриевой соли летермовира (80% выход).

- 15 Пример 03: Получение аморфного (S)-{8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)-пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил}ацетата натрия

Кристаллический (S)-{8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил}ацетат натрия,

полученный из (S)-{8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил}уксусной кислоты (летермовир) по методике, описанной в примере 01 или 02, сушили в вакууме при 120°C в течение 15 ч. Искомое аморфное соединение получали с почти количественным выходом.

Пример 04: Альтернативная методика получения аморфного (S)-{8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил}ацетата натрия

1 г Кристаллического (S)-{8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил}ацетата натрия, полученного из (S)-{8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил}уксусной кислоты (летермовир) по методике, описанной в примере 01 или 02, растворяли в 5 мл воды. Раствор замораживали с использованием жидкого азота и лиофилизировали в течение 15 ч (-80°C, 0,03 мбар). Искомое аморфное соединение получали с почти количественным выходом.

Пример 05: Получение моногидрата (S)-{8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил}ацетата натрия

3,5 г Аморфного (S)-{8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил}ацетата натрия (полученного по методике, описанной в примере 03 или 04) при осторожном перемешивании (якорная мешалка, 180 об/мин) суспендировали в диизопропиловом эфире (125 мл) при 50°C в течение 15 ч. Затем раствор фильтровали и получали плотное белое твердое вещество. Полученное твердое вещество сушили в вакууме при 40°C в течение 4 ч. Искомое соединение получали в виде белого твердого вещества (3,2 г, выход 89%).

Пример 06: Альтернативная методика получения моногидрата (S)-{8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил}ацетата натрия

2 г Аморфного (S)-{8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил}ацетата натрия (полученного по методике, описанной в примере 03 или 04) при 52°C растворяли

в тетрагидрофуране (5 мл). Затем с помощью капельной воронки (1-1,5 мл/мин) добавляли 50 мл диизопропилового эфира (антирастворитель) и после добавления почти всего количества диизопропилового эфира образовывался осадок. Сразу после завершения добавления антирастворителя суспензию
5 фильтровали и получали плотное белое твердое вещество. Полученное твердое вещество сушили в вакууме при 40°C в течение 4 ч. Искомое соединение получали в виде белого твердого вещества (0,465 г, выход 22%).

Пример 07: Альтернативная методика получения моногидрата (*S*)-{8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-
10 3,4-дигидрохиназолин-4-ил}ацетата натрия

1 г Аморфного (*S*)-{8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил}ацетата натрия (полученного по методике, описанной в примере 03 или 04) при 40°C растворяли в 2,5 мл метиленхлорида и перемешивали при этой температуре в течение 1 ч.
15 Затем раствор охлаждали и растворитель выпаривали при комнатной температуре. Оставшееся твердое вещество сушили в вакууме при 60°C в течение 4 ч. Искомое соединение получали в виде белого твердого вещества с почти количественным выходом. На Фиг. 4 представлен ¹H ЯМР спектр искомого соединения.

Пример 08: Альтернативная методика получения моногидрата (*S*)-{8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-
20 3,4-дигидрохиназолин-4-ил}ацетата натрия

5 г Кристаллического (*S*)-{8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил}ацетата натрия (полученного по методике, описанной в примере 01 или 02) при 45-50°C
25 растворяли в 5 мл метиленхлорида и перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Затем раствор охлаждали и растворитель выпаривали при комнатной температуре. Оставшееся твердое вещество сушили в вакууме при 60°C в течение 4 ч. Искомое соединение получали в виде белого твердого
30 вещества с почти количественным выходом. На Фиг. 4 представлен ¹H ЯМР спектр искомого соединения.

Пример 09: Альтернативная методика получения моногидрата (S)-{8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил}ацетата натрия

5 г Летермовир в форме свободного основания растворяли в смеси ацетона и диизопропилового эфира (1:1, 19,5 мл). Затем добавляли гидроксид натрия (0,3285 г, 8,2 ммоль) и полученную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Объем полученной смеси уменьшали до равного половине исходного (выпаривание в ротормном испарителе) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли дополнительную порцию диизопропилового эфира (20 мл), и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Закристаллизовавшееся твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме при 60°C в течение 2 ч и получали 5,05 г (97%) моногидрата натриевой соли летермовира. На Фиг. 4 представлен ¹H ЯМР спектр искомого соединения.

Сравнительный пример 10: Получение смешанного сольвата (S)-{8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил}ацетата натрия (соответствует методикам, описанным в примерах 1 и 2 в WO2013127971)

В трехгорлой колбе объемом 2000 мл 333,1 г 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусной кислоты растворяли в 1300 мл смеси этанола и диизопропилового эфира (1:1). К раствору добавляли 21,9 г (546,84 ммоль) NaOH в виде твердого вещества. Смесь в течение 25 мин нагревали до обеспечения внутренней температуры 50°C, и это приводило к получению прозрачного оранжевого раствора. Полученный таким образом раствор перемешивали при этой температуре в течение 3 ч и уже через 1 ч образовывалась жидкая суспензия. Затем реакционную смесь в течение 10 ч охлаждали при скорости охлаждения 3°C/ч, до обеспечения внутренней температуры 20°C, и затем перемешивали при этой температуре в течение еще 5 ч. Полный объем реакционной смеси уменьшали в вакууме до равного примерно 750 мл и полученную таким образом суспензию перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Затем к полученной реакционной смеси в течение 10 мин добавляли

250 мл диизопропилового эфира и смесь перемешивали в течение еще 2 ч. Полученный кристаллический продукт вакуумировали с помощью отсасывающего устройства, 2 раза промывали, в каждом случае с помощью 250 мл диизопропилового эфира, и сушили в вакуумном сушильном шкафу при 20°C и при 160 мбар в течение 20 ч. Затем полученное таким образом кристаллическое твердое вещество сушили с использованием инфракрасной сушилки при 90°C в течение 10 мин и затем повторно в вакуумном сушильном шкафу при 60°C в течение еще 16 ч. Таким образом получали всего 274,4 г (выход 86% от теоретического) искомой кристаллической натриевой соли.

Примерно 300 мг полученной натриевой соли 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусной кислоты суспендировали в 1 мл этанола (содержащего 4% воды) и встряхивали при 25°C в течение 1 недели. Полученное кристаллическое вещество отфильтровывали и остаток сушили при комнатной температуре и при влажности окружающей среды и получали смешанный сольват с этанолом натриевой соли летермовира.

Структура полученного смешанного сольвата с этанолом натриевой соли летермовира соответствовала структуре соединения, полученного в примере 2 в WO2013127971 (соединение, ошибочно обозначенное в WO2013127971 как "тригидрат натриевой соли летермовира"). Сопоставление ПРРГ представлено на Фиг. 9.

Пример 11: Характеристика моногидрата (S)-{8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил}ацетата натрия

Моногидрат (S)-{8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил}ацетата натрия, полученный в примерах 07 и 08, анализировали с помощью рентгенографии, спектроскопии ЯМР, термогравиметрического анализа, дифференциальной сканирующей калориметрии и динамической сорбция паров. Результаты представлены в приведенной ниже таблице.

Методика анализа	Результаты
Порошковая рентгенография	кристаллическая фаза, средняя степень кристалличности, Фиг. 3
Спектроскопия ¹ H-	пик растворителя: вода, Фиг. 4

Методика анализа	Результаты
ЯМР	
Термический анализ	ДСК, Фиг. 2: - эндотермический пик, начало при 33,6°C (-40,8 Дж/г) - эндотермический пик, начало при 120,8°C (-52,0 Дж/г) - экзотермический пик, начало при 194,6°C (-54,9 Дж/г) ТГА, Фиг. 1: - потеря массы, составляющая 2,5%, при температуре, равной от 40 до 100°C - потеря массы, составляющая 2,5%, при температуре, равной от 100 до 160°C - потеря массы вследствие разложения начинает наблюдаться примерно при 240°C
Эксперименты по исследованию стабильности	нагревание (вакуумный сушильный шкаф): 40°C, 2-3 мбар, 15 ч: отсутствие изменений, возможное увеличение степени кристалличности 50°C, 2-3 мбар, 60 ч: отсутствие изменений состаривание (камера с изменяемой влажностью воздуха): 25°C/ОВ = 60%, 72 ч: незначительные изменения 30°C/ОВ = 75%, 48 ч: аморфное состояние состаривание (условия окружающей среды, закрытый сосуд): отсутствие существенных изменений в течение 4 недель
Динамическая сорбция паров	увеличение массы, составляющее >9,5%, при изменении ОВ от равной 10 до равной 80% увеличение массы, составляющее >8%, при изменении ОВ от равной 80 до равной 90%

ОВ: относительная влажность

ПРРГ и полученная с помощью ДСК зависимость для моногидрата натриевой соли летермовира явно отличается от полученных для смешанного сольвата натриевой соли летермовира (Фиг. 7-8).

Содержание воды в моногидрате (S)-{8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)-пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил}ацетата натрия, определенное путем анализа по Карлу Фишеру, составляло 3,1%, что находится в соответствии с теоретическим значением содержания воды в моногидрате (1 молекула воды соответствует 2,9 мас.%).

На спектре ЯМР не обнаружено пиков другого остаточного растворителя.

В экспериментах по исследованию стабильности показано, что кристаллическое твердое вещество является стабильным при условиях окружающей среды в течение более 4 недель.

Пример 12: Получение кристаллической формы А (S)-{8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил}ацетата натрия

1 г Аморфного (S)-{8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил}ацетата натрия (полученного по методике, описанной в примере 03 или 04) при 40°C растворяли в 2,5 мл метиленхлорида и перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Затем раствор охлаждали и растворитель выпаривали при комнатной температуре. Искомое соединение получали в виде белого твердого вещества с почти количественным выходом.

Пример 13: Альтернативная методика получения кристаллической формы А (S)-{8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил}ацетата натрия

1 г Кристаллического (S)-{8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил}ацетата натрия (полученного по методике, описанной в примере 01 или 02) при 35-40°C растворяли в 2 мл метиленхлорида и перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Затем раствор охлаждали и растворитель выпаривали при комнатной температуре. Искомое соединение получали в виде белого твердого вещества с почти количественным выходом.

Пример 14: Характеристика кристаллической формы А (S)-{8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил}ацетата натрия

Полиморфную форму А моногидрата (S)-{8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил}ацетата натрия, полученную в примерах 10 и 11, анализировали с помощью рентгенографии, спектроскопии ЯМР, термогравиметрического анализа и дифференциальной сканирующей калориметрии. Результаты представлены в приведенной ниже таблице.

Методика анализа	Результаты
Порошковая рентгенография	кристаллическая фаза, высокая степень кристалличности, Фиг. 5
Термический анализ	ДСК: - два широких эндотермических пика при 40-95°C и при 95-180°C, Фиг. 6Б ТГА: - потеря массы, составляющая 1,6 мас.%, при температуре, равной от 40 до 95°C (остаточный растворитель), Фиг. 6А - потеря массы, составляющая 2,6 мас.%, при температуре, равной от 95 до 180°C - разложение примерно при 250°C
Эксперименты по исследованию стабильности	состаривание (условия окружающей среды): 25°C/ОВ = 30-40%, 24 ч: превращение в форму В состаривание (камера с изменяемой влажностью воздуха): 25°C/ОВ = 60%, 24-72 ч: превращение в форму В состаривание (условия окружающей среды): полное превращение в форму В в течение 24 ч

В экспериментах по исследованию стабильности показано, что полиморфная форма не является стабильной при условиях окружающей среды и в течение нескольких часов превращается в более стабильную форму, описанную в примере 09.

Пример 15: Превращение кристаллической формы А (S)-{8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил}ацетата натрия в более стабильную форму моногидрата (форма В).

1 г Кристаллической формы А (S)-{8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил}ацетата натрия (полученной в примере 10 или 11) нагревали в вакуумном сушильном шкафу при 60°C при 2-3 мбар в течение 4 ч. По данным ПРРГ, ТГА, ДСК и ЯМР полученное твердое вещество являлось идентичным твердым веществам, полученным в примерах 07 и 08.

Пример 16: Получение фармацевтической композиции в форме раствора для внутривенного введения

Для получения первого исходного раствора 1,0 г соли, полученной в примере 07, растворяли в 10 мл воды для инъекций и соль перемешивали до получения прозрачного раствора. Этот раствор медленно добавляли к 20 мМ

раствору фосфатного буфера для получения растворов, предназначенных для внутривенного введения, обладающих концентрациями, равными 5 мг/мл или 10 мг/мл. Значения pH соответствующих растворов составляли примерно 7,6 (5 мг/мл) и примерно 7,7 (10 мг/мл). В заключение полученные растворы ,
5 стерильно фильтровали и помещали в подходящие стерилизованные контейнеры. Контейнеры герметично закрывали пробками для вливания и фланцевыми колпачками.

При необходимости до герметизации контейнеров полученные таким образом растворы можно лиофилизировать для хранения и их можно позднее
10 восстановить для использования.

Пример 17: Получение фармацевтической композиции в форме таблетки

Для получения твердого препарата, предназначенного для перорального введения, соль (50%), полученную в примере 07, просеивали и смешивали с дигидратом гидрофосфата кальция (48%), натриевой солью кроскармеллозы
15 (5%), поливинилпирролидоном (5%) и коллоидным силикагелем (1%). Затем добавляли просеянный стеарат магния (1%). Затем эту предназначенную для прессования смесь непосредственно использовали для изготовления таблеток.

Пример 18: Оценка физиологической эффективности

Воздействие композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, *in vitro*
20 на репликацию HCMV (цитомегаловирус человека) может быть продемонстрировано с помощью приведенного ниже исследования противовирусной активности:

Исследование уменьшения интенсивности флуоресценции (УИФ) HCMV

Исследуемые композиции использовали в виде 50 mM растворов в диметилсульфоксиде (ДМСО). В качестве сравнительных композиций можно
25 использовать ганцикловир®, фоскарнет® или цидофовир®. За 1 день до начала проведения исследования $1,5 \times 10^4$ фибробластных клеток крайней плоти полового члена мужчины (НФКЧ (нормальные фибробласты кожи человека))/лунка в 200 мкл культуральной среды для клеток высевали в лунки
30 B2 - G11 96-луночных планшетов (черные с прозрачным дном). Для устранения краевых эффектов в лунки, расположенные по краям, помещали только 200 мкл среды. В день проведения исследования из лунок B2 - G11 каждого 96-луночного планшета отсасывали культуральную среду для клеток и ее заменяли

на 100 мкл суспензии вируса (множественность заражения (МНЗ): 0,1-0,2).

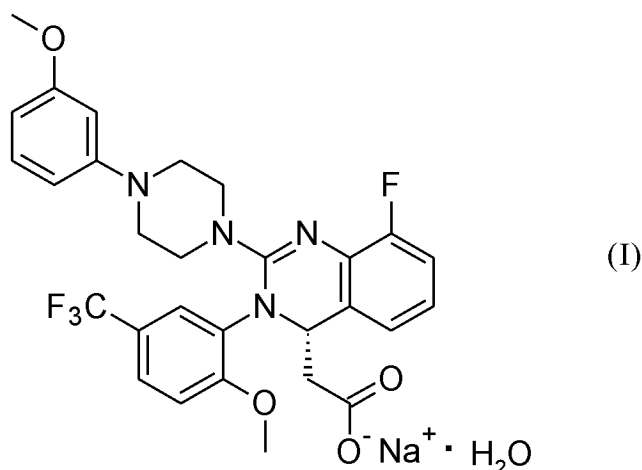
Используемым вирусом являлся рекомбинантный HCMV, который содержит в геноме вируса кассету экспрессии зеленого флуоресцентного белка (ЗФБ) (HCMV AD 169 RV-HG [E. M. Borst, K. Wagner, A. Binz, B. Sodeik, and M.

5 Messerle, 2008, J. Virol. 82:2065-2078.]). После инкубирования при 37°C и 5% CO₂ в течение 2 ч инокулированный вирус отсасывали с помощью отсасывающего устройства и во все лунки, за исключением лунок столбца 3, помещали 200 мкл культуральной среды для клеток. Лунки столбца 2 больше не обрабатывали и использовали в качестве вирусного контроля. Во все лунки
10 столбца 3 помещали 300 мкл исследуемого соединения (разведенного в культуральной среде для клеток), в каждом случае исследование проводили дважды. Концентрация соответствующего противовирусного соединения в лунках столбца 3 примерно в 27 раз превышала соответствующее
15 предполагаемое значение концентрации ЕС₅₀. Исследуемое соединение, находящееся в лунках столбца 3 96-луночного планшета, разводили 8 раз в соотношении 1:3 путем переноса в каждом случае по 100 мкл из лунок этого столбца в лунки находящегося справа столбца, где их смешивали с уже
20 находящимися в них 200 мкл культуральной среды для клеток. Таким образом, три противовирусных соединения исследовали дважды. Планшеты инкубировали при 37°C и 5% CO₂ в течение 7 дней. Затем все лунки планшета 3 раза промывали с помощью ЗФФ (забуференный фосфатом физиологический раствор) и в них помещали по 50 мкл ЗФФ. Затем определяли интенсивность флуоресценции ЗФБ в каждой лунке 96-луночного планшета с помощью
25 устройства для считывания флуоресценции (FluoBox; Bayer Technology Services GmbH; параметры фильтра: ЗФБ, длина волны возбуждения: 480 нм, длина волны испускания: 520 нм). Полученные таким образом значения можно использовать для определения значений ЕС₅₀ для соединения, обладающего активностью по отношению к HCMV:

ЕС₅₀ (УИФ-ЗФБ) = концентрация соединения в мкМ, которая приводит к
30 уменьшению интенсивности флуоресценции ЗФБ на 50% по сравнению со значением, полученным для необработанного вирусного контроля.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения моногидрата 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)-
пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]-
ацетата натрия формулы (I),



включающий стадии:

А-1) получения суспензии 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-
1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в
диизопропиловом эфире,

В-1) перемешивания суспензии, полученной на стадии А-1, при
температуре в диапазоне от 40 до 60°C в течение не менее 10 часов, и

С-1) удаления диизопропилового эфира с получением моногидрата 2-[(4*S*)-
8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)-
фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в виде твердого вещества,

или альтернативно стадиям А-1, В-1 и С-1:

А-2) получения раствора 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-
ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в
метиленхлориде,

В-2) перемешивания раствора, полученного на стадии А-2, при температуре
в диапазоне от 40 до 60°C в течение не менее 30 мин, и

С-2) удаления метиленхлорида с получением моногидрата 2-[(4*S*)-8-фтор-2-
[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-
хиназолин-4-ил]ацетата натрия в виде твердого вещества.

2. Способ по п. 1, дополнительно включающий последующую стадию
нагревания моногидрата 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-
3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в
5 вакууме при температуре в диапазоне от 40 до 60°C.

3. Способ по п. 1, включающий стадии А-1, В-1 и С-1.

4. Способ по п. 1, включающий стадии А-2, В-2 и С-2.

10 5. Способ по п. 3, в котором на стадии А-1 соотношение твердое
вещество/растворитель в смеси 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-
1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия
и диизопропилового эфира составляет от 10 до 50 г/л.

15 6. Способ по п. 3 или п. 5, в котором на стадии В-1 суспензию 2-[(4*S*)-8-
фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)-
фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в диизопропиловом эфире
перемешивают при температуре в диапазоне от 50 до 55°C, предпочтительно при
20 температуре 50°C, в течение не менее 10 часов, предпочтительно в течение от 12
до 18 часов.

7. Способ по любому из п.п. 3, 5 или 6, в котором на стадии С-1
диизопропиловый эфир удаляют фильтрованием.

25 8. Способ по любому из п.п. 3 или 5-7, дополнительно включающий
последующую стадию сушки моногидрата 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-
метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-
хиназолин-4-ил]ацетата натрия в вакууме при температуре в диапазоне от 20 до
30 60°C, предпочтительно в течение 4 часов или более.

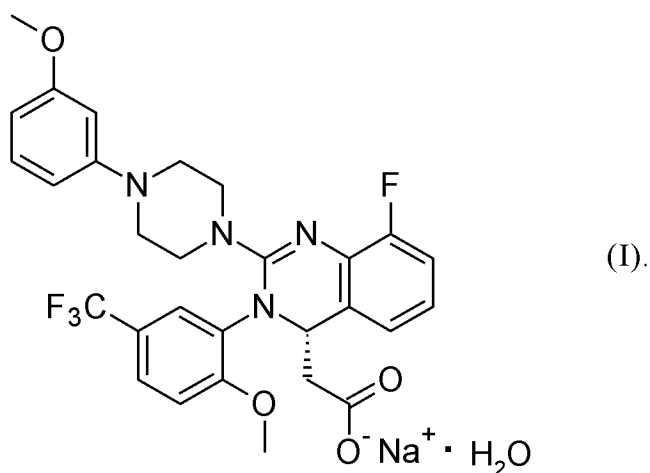
9. Способ по п. 4, в котором на стадии А-2 концентрация 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия составляет от 0,5 до 2 М.

5 10. Способ по п. 4 или п. 9, в котором на стадии В-2 раствор 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в метиленхлориде перемешивают при температуре в диапазоне от 40 до 60°C, предпочтительно при температуре в диапазоне от 45 до 55°C, в течение не менее 1 часа и затем охлаждают до
10 комнатной температуры.

11. Способ по любому из п.п. 4, 9 или 10, в котором на стадии С-2 метиленхлорид удаляют путем выпаривания.

15 12. Способ по любому из п.п. 4 или 9-11, дополнительно включающий последующую стадию сушки моногидрата 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)-пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия в вакууме при температуре в диапазоне от 30 до 60°C, предпочтительно в течение 4 часов или более.

20 13. Кристаллический моногидрат 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)-пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия формулы (I):



14. Кристаллический моногидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия по п. 13, характеризующийся рентгенограммой, содержащей пики при значениях углов 2-тета, равных: 7,0, 9,1, 10,9, 13,3, 14,0, 15,2, 17,4, 18,4, 24,3 градуса, и указанные значения углов 2-тета имеют стандартные отклонения $\pm 0,1^\circ$.

15. Кристаллический моногидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия по п. 13 или п. 14, получаемый способом по любому из п.п. 1-12.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллический моногидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия по любому из п.п. 13-15 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, инертный наполнитель и/или разбавитель.

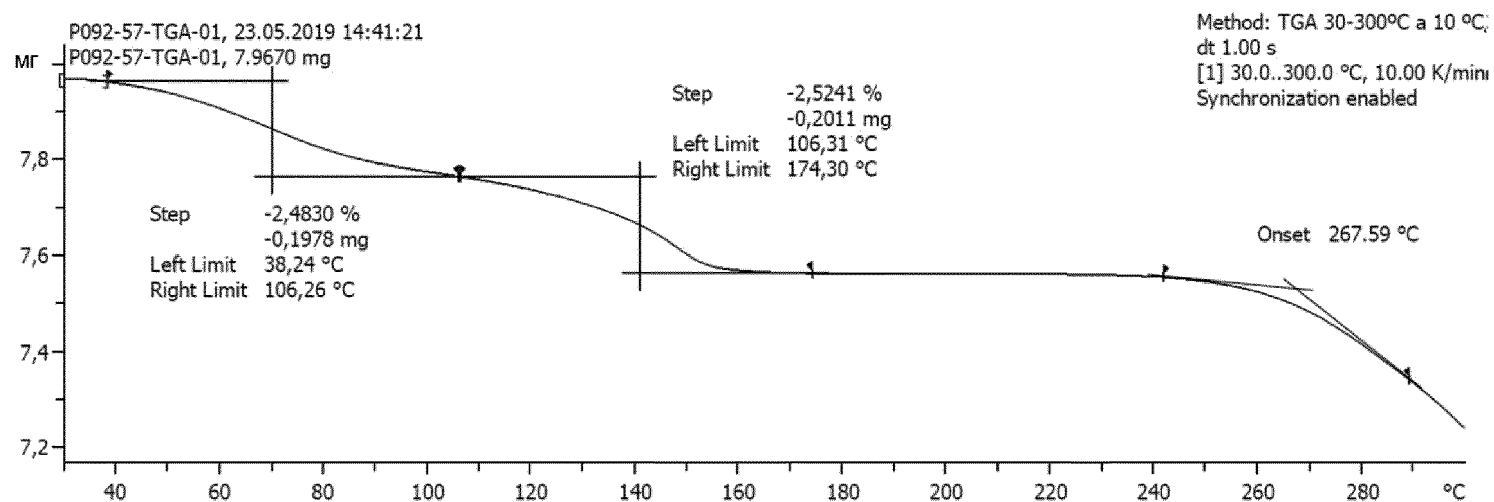
17. Кристаллический моногидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)-пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия по любому из п.п. 13-15 или фармацевтическая композиция по п. 16, предназначенная для применения в способе лечения и/или предупреждения заболеваний, в частности вирусных инфекций, предпочтительно инфекций цитомегаловируса человека (HCMV) или инфекций с другим представителем группы *Herpesviridae*.

18. Применение кристаллического моногидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия по любому из п.п. 13-15 или фармацевтической композиции по п. 16 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения заболеваний, в частности вирусных инфекций, предпочтительно инфекций цитомегаловируса человека (HCMV) или инфекций с другим представителем группы *Herpesviridae*.

19. Способ лечения и/или предупреждения вирусных инфекций, предпочтительно инфекций цитомегаловируса человека (HCMV) или инфекций с другим представителем группы *Herpesviridae*, у нуждающегося в этом субъекта,
- 5 включающий стадию введения указанному субъекту кристаллического моногидрата 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия по любому из п.п. 13-15 или фармацевтической композиции по п. 16.

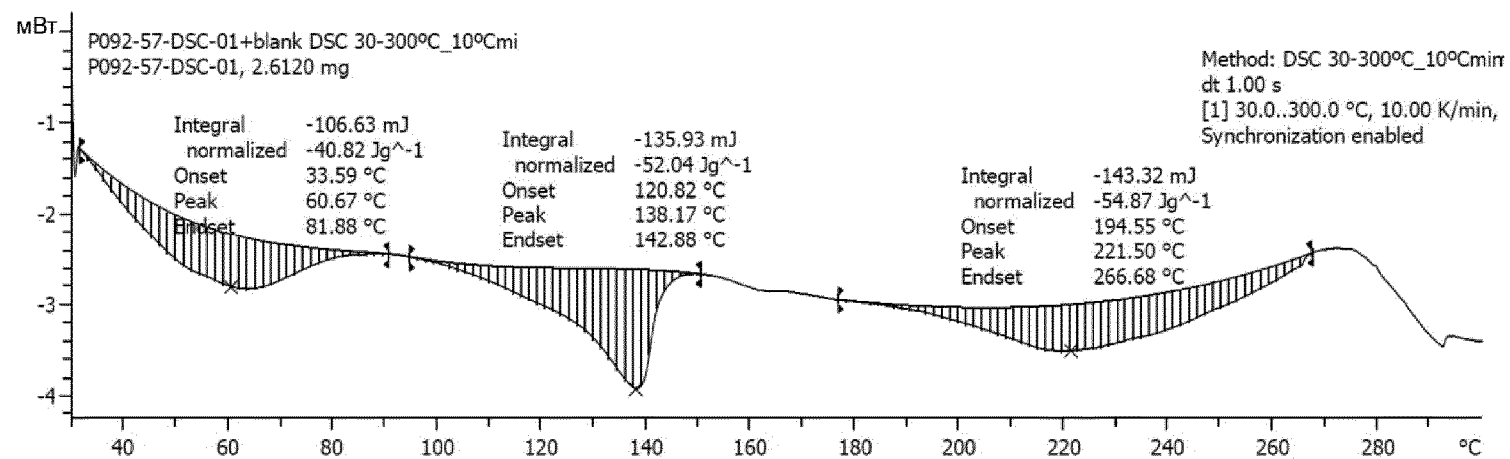
Фиг. 1

Термогравиметрический анализ

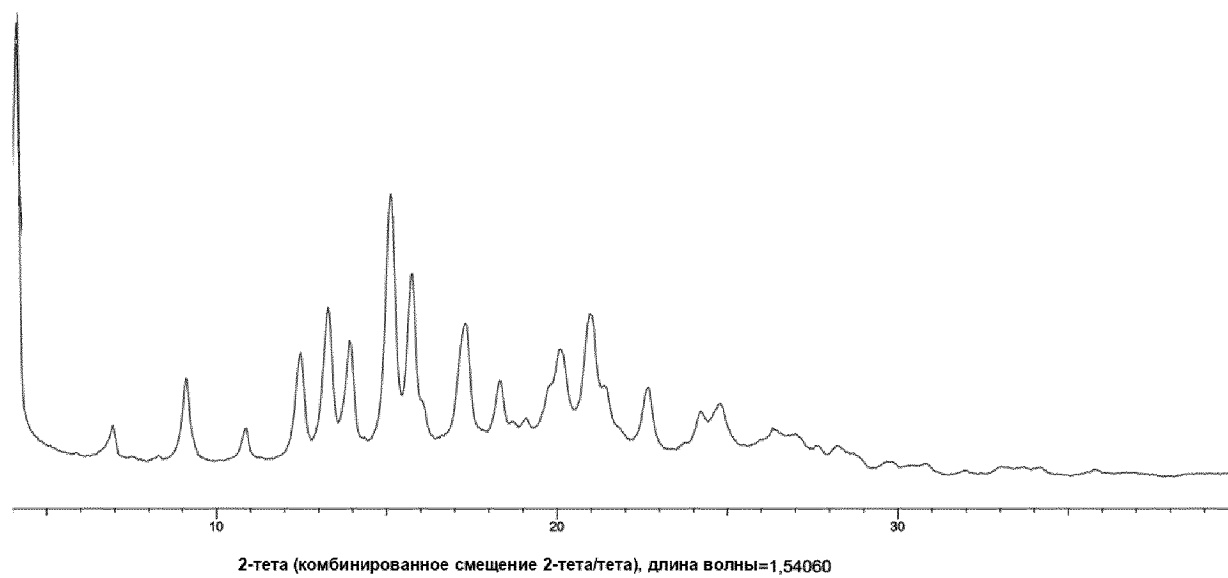


Фиг. 2

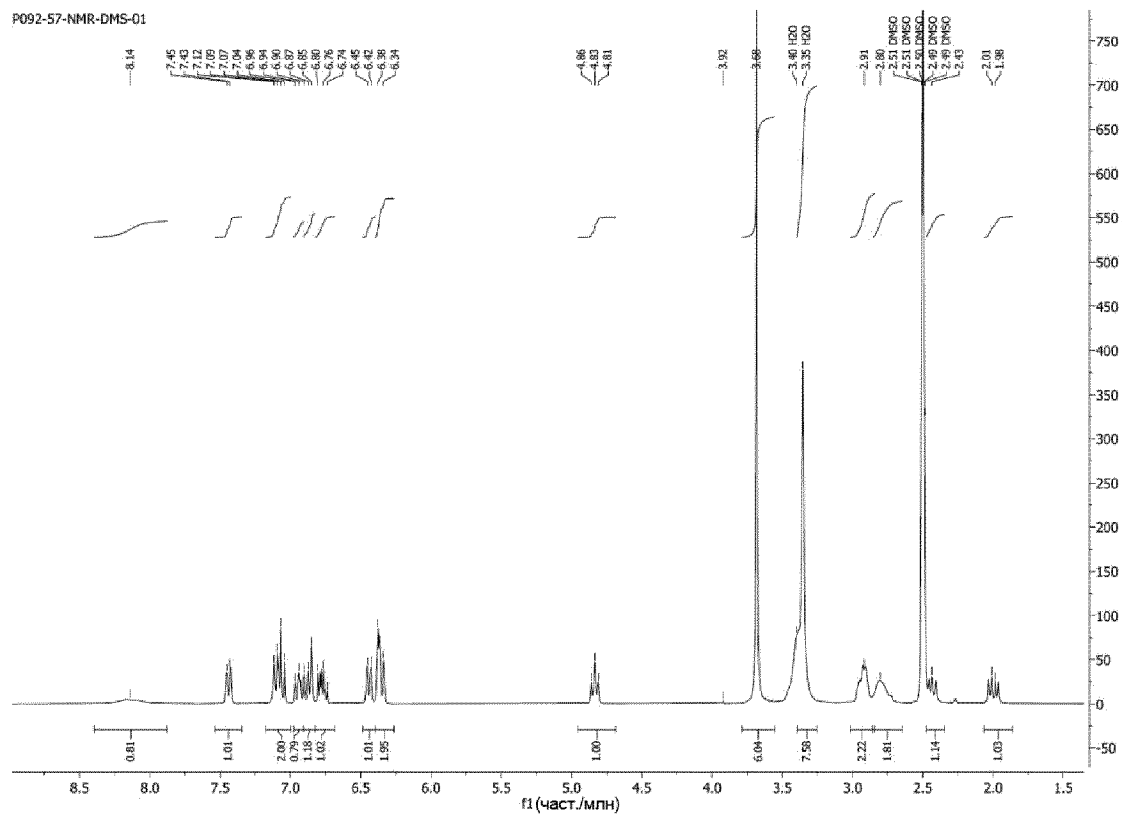
Исследование с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии



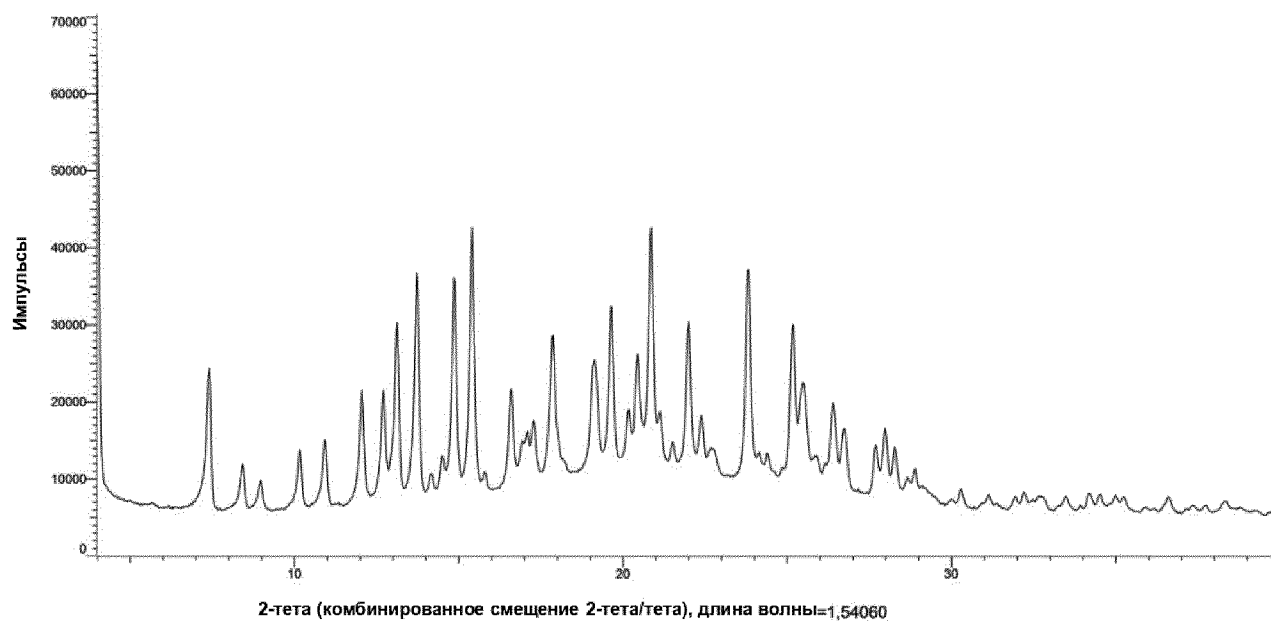
Фиг. 3



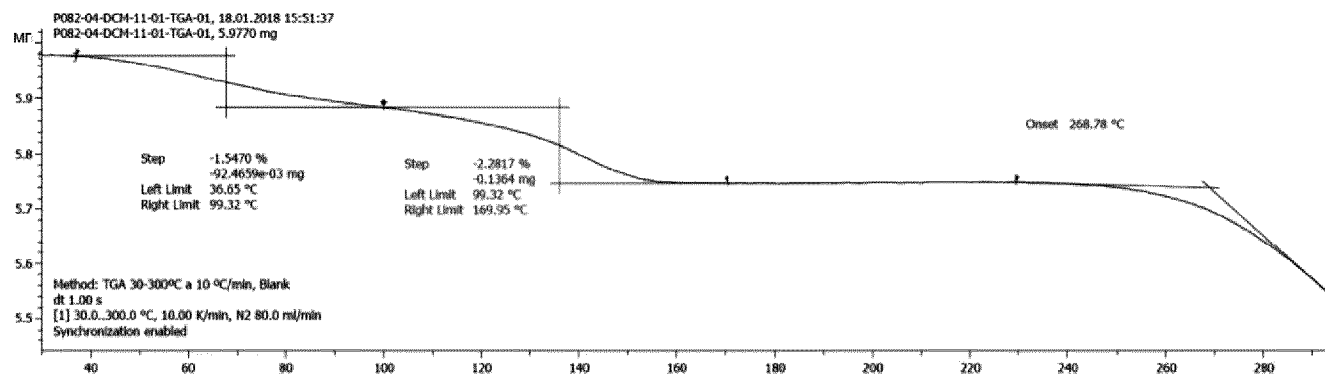
Фиг. 4



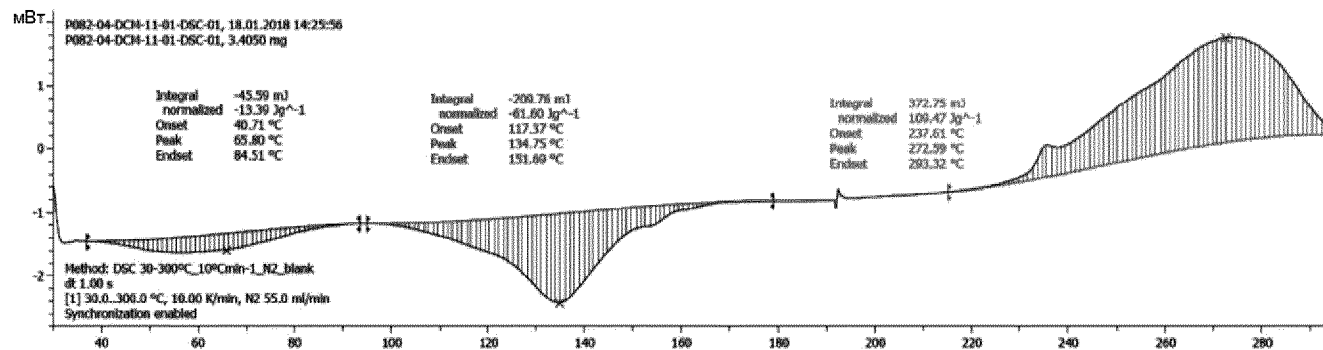
Фиг. 5



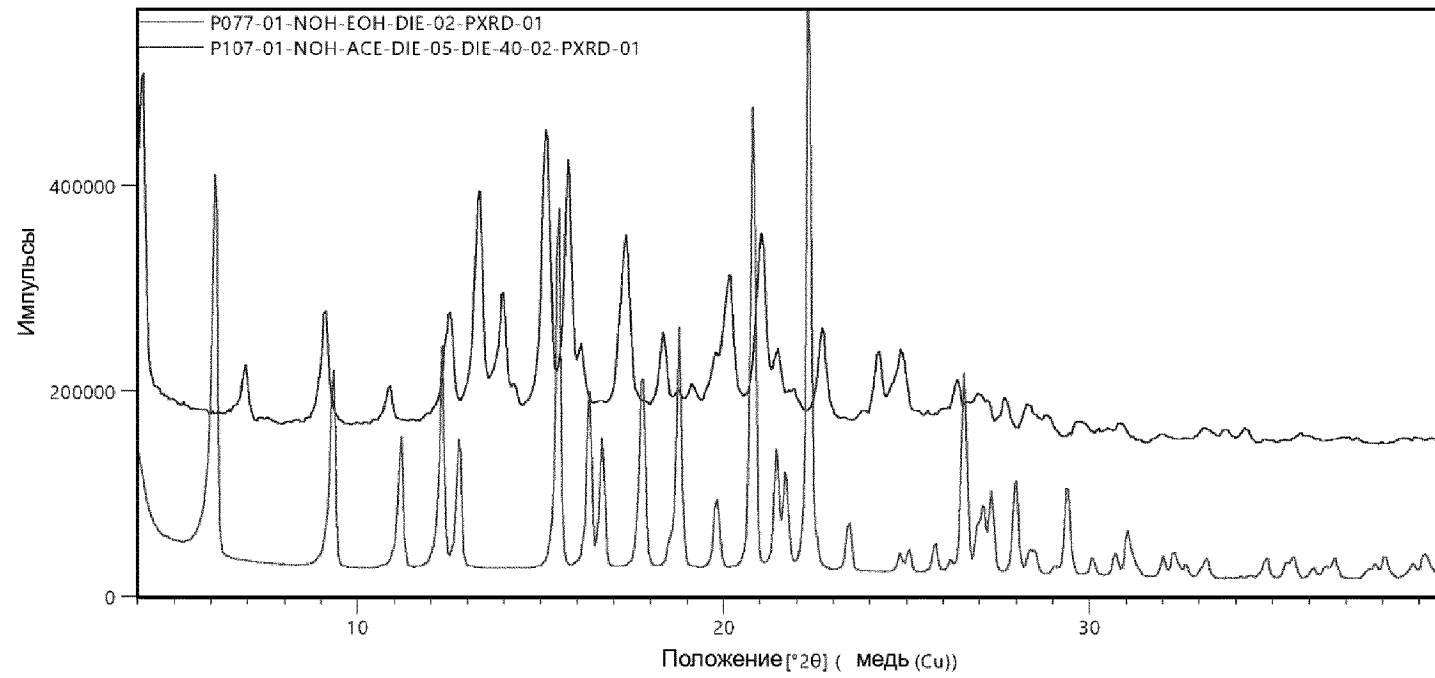
Фиг. 6А



Фиг. 6Б

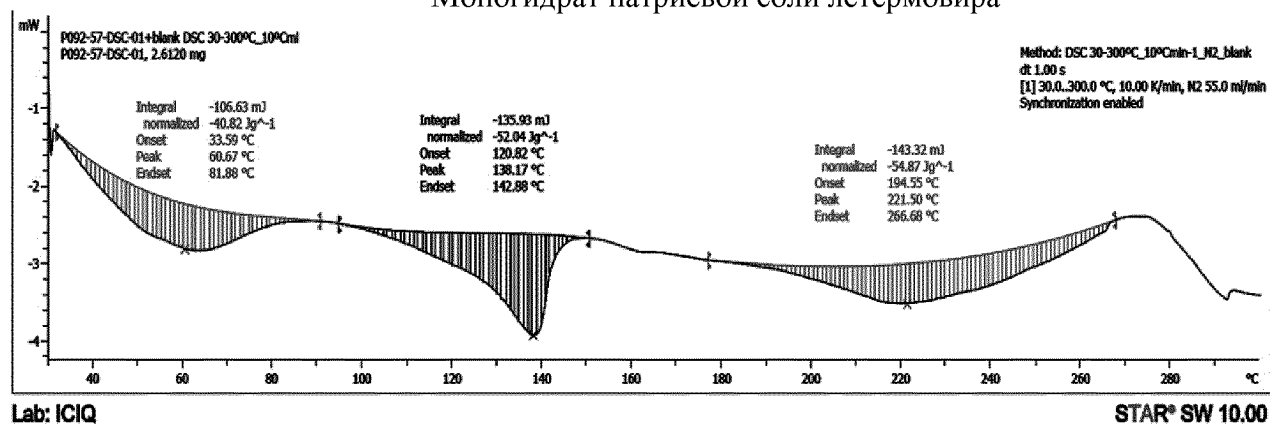


Фиг. 7

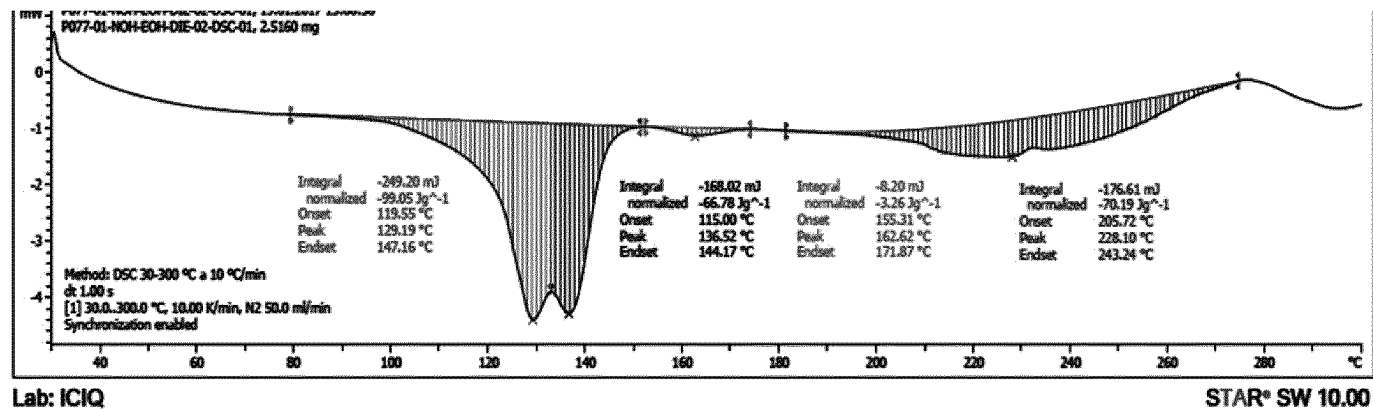


Фиг. 8

Моногидрат натриевой соли летермовира



Смешанный сольват натриевой соли летермовира



Фиг. 9

