

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292447 (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) КАЛИЕВАЯ СОЛЬ 2-[(4S)-8-ФТОР-2-[4-(3-МЕТОКСИФЕНИЛ)ПИПЕРАЗИН-1-ИЛ]-3-[2-МЕТОКСИ-5-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]-4Н-ХИНАЗОЛИН-4-ИЛ]УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

(31) 20159742.4

(72) Изобретатель:

(32) 2020.02.27

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

(33) EP

(86) PCT/EP2021/055078

(87) WO 2021/170882 2021.09.02

(74) Представитель:

(71) Заявитель:

АИК246 АГ УНД КО. КГ (DE)

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) В изобретении описана калиевая соль 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусной кислоты и ее сольваты. В заявке также описаны способы получения указанной калиевой соли 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусной кислоты или ее сольватов, а также фармацевтические композиции, содержащие указанную соль.

202292447

A1

A1

202292447

КАЛИЕВАЯ СОЛЬ 2-[(4S)-8-ФТОР-2-[4-(3-МЕТОКСИФЕНИЛ)ПИПЕРАЗИН-1-ИЛ]-3-[2-МЕТОКСИ-5-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]-4Н-ХИНАЗОЛИН-4-ИЛ]УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

5

Настоящее изобретение относится к калиевой соли 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусной кислоты и ее сольватам. Настоящее изобретение также относится к способам получения указанной калиевой соли 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусной кислоты или ее сольватов, а также к фармацевтическим композициям, содержащим указанную соль. Указанная соль является особенно подходящей для лечения и/или предупреждения заболеваний, связанных с цитомегаловирусом (ЦМВ), в особенности, с цитомегаловирусом человека (ЦМВЧ).

10

15

Уровень техники

20

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

25

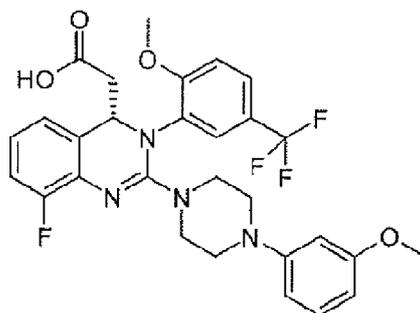
ЦМВЧ является родом вирусов, относящихся к семейству вирусов, известных, как *Herpesviridae* или вирусы герпеса. Обычно его обозначают, как ЦМВЧ, и альтернативно называют вирусом герпеса человека-5 (HHV-5). В семействе *Herpesviridae* ЦМВЧ относится к подсемейству *Betaherpesvirinae*, которое также включает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

30

Летермовир известен, как обладающее высокой активностью лекарственное средство, предназначенное для лечения инфекции ЦМВЧ, 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.

5 Точным химическим названием летермовира является 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусная кислота, представленная ниже:



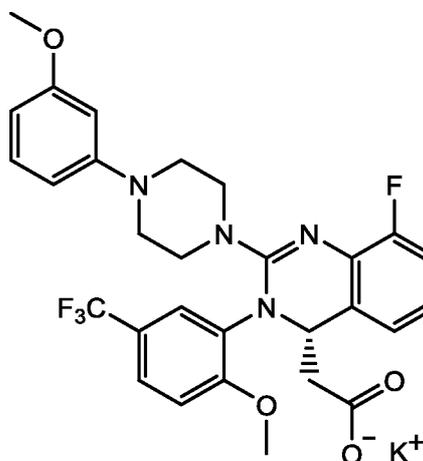
10 Авторы настоящего изобретения разработали летермовир, как противовирусное средство, в частности, предназначенное для борьбы с инфекциями, вызванными цитомегаловирусом человека (ЦМВЧ). Синтез летермовира раскрыт в WO 2006/133822 и WO 2004/096778.

15 Соли летермовира описаны в Международной публикации № WO 2013/127971. В частности, были получены некоторые сольваты натриевой и кальциевой солей летермовира, находящиеся в кристаллической и аморфной форме. В случае натриевой соли летермовира были получены смешанные сольваты, образованные со спиртом и водой, такие как гидраты с метанолом или этанолом (пример 1, приведенный в WO 2013127971 A1), которые можно превратить в кристаллический тригидрат натриевой соли летермовира (пример 2, приведенный в WO 2013127971 A1).

20 Однако сохраняется необходимость получения стабильной кристаллической формы летермовира, которую можно получить воспроизводимым и масштабируемым способом, и которая остается стабильной при хранении в течение длительного периода времени.

Описание изобретения

Первым объектом настоящего изобретения является кристаллическая калиевая соль летермовира, описываемая приведенной ниже формулой (I):



(I)

5

или ее сольват.

10

"Кристаллическая калиевая соль летермовира" в контексте настоящего изобретения означает монокалиевую соль в которой 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусная кислота и калиевый противоион содержатся при эквимольном отношении количеств (1:1).

15

Кристаллическую калиевую соль летермовира с высокими выходами можно легко получить из раствора летермовира в смеси диалкилового эфира и спирта с дополнительным добавлением гидроксида калия.

20

Согласно изобретению также было обнаружено, что указанную кристаллическую калиевую соль летермовира или ее сольваты являются легко растворимым, а также обладают хорошей стабильностью при хранении в водной среде, в особенности, при физиологических значениях pH. В частности, концентрации в водной среде, равные более 100 мг/мл, можно обеспечить путем растворения указанной кристаллической калиевой соли летермовира, при этом значения pH конечного раствора остаются находящимися в диапазоне 7-8, в частности, 7,4-7,8.

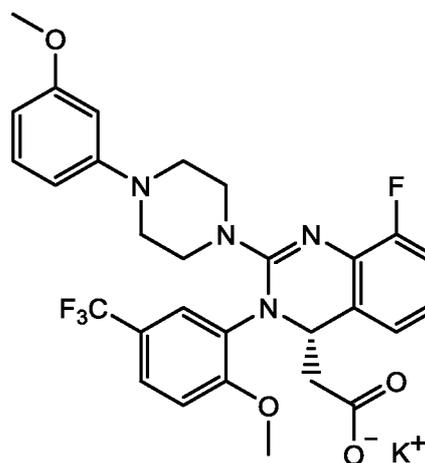
25

Кроме того, кристаллический 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетат калия или его сольваты не содержат никаких токсичных

остаточных растворителей, это делает указанное соединение особенно подходящим для получения фармацевтических композиций, предназначенных для применения в способах лечения и/или предупреждения заболеваний, связанных с цитомегаловирусом (ЦМВ), в особенности, с цитомегаловирусом человека (ЦМВЧ), и/или вызванных им.

Кроме того, кристаллический 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетат калия или его сольваты, которые представляют собой получаемые в соответствии с настоящим изобретением, обладают высокой чистотой.

Другим объектом настоящего изобретения является способ получения указанной калиевой соли летермовира формулы (I)



(I)

или ее сольвата, включающий следующие стадии:

- а) растворение 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусной кислоты или ее соли, или сольвата 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 по меньшей мере один C₁-C₆-спирт, необязательно при нагревании;
- б) добавление гидроксида калия к раствору, полученному на стадии а, с получением первой смеси;
- в) перемешивание указанной первой смеси, полученной на стадии б, при температуре, находящейся в диапазоне от 25 до 80°C, в течение не менее 5 мин;

d) охлаждение указанной первой смеси до температуры, находящейся в диапазоне от 0 до 30°C, и перемешивание указанной первой смеси при указанной температуре в течение не менее 10 мин;

5 e) удаление указанного первого растворителя с получением первого твердого вещества;

f) введение указанного первого твердого вещества 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 g) перемешивание указанной второй смеси при температуре, находящейся в диапазоне от 0 до 30°C, в течение не менее 1 ч;

h) удаление указанного второго растворителя с получением второго твердого вещества.

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

- калиевую соль летермовира можно получить непосредственно из летермовира в форме свободного основания;

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

20 - способ непосредственно обеспечивает получение кристаллической калиевой соли летермовира, не содержащей никаких токсичных остаточных растворителей;

- способ является воспроизводимым и подходящим для последующего масштабирования .

25 Одним объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая указанный кристаллический 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетат калия или его сольват.

30 Другим объектом настоящего изобретения является применение указанного кристаллического 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата калия или его сольвата, или фармацевтической композиции, содержащей указанный кристаллический 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-

метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетат калия или его сольват, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения заболеваний, в частности, вирусных инфекций, предпочтительно инфекций цитомегаловирусом человека (ЦМВЧ), или
5 инфекций другим представителем группы *Herpesviridae*.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения и/или предупреждения вирусных инфекций, предпочтительно инфекций цитомегаловирусом человека (ЦМВЧ), или инфекций другим представителем группы *Herpesviridae*, у нуждающегося в нем субъекта, проводимый путем
10 введения указанного кристаллического 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата калия или его сольвата, или фармацевтической композиции, содержащей указанный кристаллический 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-
15 хиназолин-4-ил]ацетат калия или его сольват.

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.

20 Термин "комнатная температура" при использовании в настоящем изобретении является синонимом термина "стандартная комнатная температура" и означает температуру, находящуюся в диапазоне от 19 до 26°C. Так, например, "перемешивание указанной смеси при комнатной температуре" означает "перемешивание указанной смеси при температуре, находящейся в диапазоне от
25 19 до 26°C".

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

30 При использовании в настоящем изобретении термин "элементарная ячейка" означает базовый обладающей формой параллелепипеда блок. Весь 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.

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

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

При использовании в настоящем изобретении термин "сольваты" означает такие формы соединения, в частности, 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата калия, которые образуют комплекс путем координации с молекулами растворителя. Гидраты являются особой формой сольватов, в которых координация происходит с молекулами воды.

В контексте настоящего изобретения термин "стабильный" или "стабильный при хранении" в случае калиевой соли летермовира или ее сольвата, предлагаемого в настоящем изобретении, означает что они содержат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусную кислоту, при минимальном количестве, составляющем >90%, предпочтительно >95% и наиболее предпочтительно 99%, при хранении при 25°C в течение периода времени, составляющего не менее 2, предпочтительно не менее 3, еще более предпочтительно не менее 6 недель, и наиболее предпочтительно 12 месяцев, где количества указанных солей определяют по методике ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография), определенной в разделе "Методики и оборудование".

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

В объеме настоящего изобретения 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.

5 При использовании в настоящем изобретении термин "введение во взаимодействие", используемый в отношении двух веществ, означает добавление первого вещества ко второму веществу или добавление второго вещества к первому веществу. В частности, термин "введение во взаимодействие" означает добавление твердого вещества к растворителю или
10 добавление растворителя к твердому веществу.

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

15 При использовании в настоящем изобретении термин "спирт" означает группу формулы R-OH, в которой R обозначает алкил.

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
20 включают n-пентан, изопентан, n-гексан, n-гептан, n-октан и n-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
25 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.

30 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.

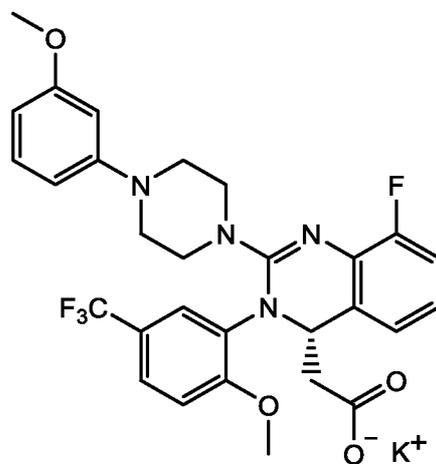
При использовании в настоящем изобретении термин "лечение" или "лечить" определен, как нанесение на субъекта терапевтического средства, т. е. калиевой соли летермовира или ее сольвата (по отдельности или в комбинации с другим фармацевтическим средством) или его введение субъекту, или нанесение на изолированную ткань или линию клеток субъекта или его введение, когда у субъекта наблюдается инфекция ЦМВЧ, симптом инфекции ЦМВЧ или существует вероятность развития инфекции ЦМВЧ, при котором задачей является лечение, излечивание, облегчение протекания, уменьшение, изменение, смягчение, улучшение состояния, улучшение показателей или воздействие на инфекцию ЦМВЧ, симптомы инфекции ЦМВЧ или вероятность развития инфекции ЦМВЧ. 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 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 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.

Настоящее изобретение относится к кристаллической калиевой соли летермовира, описываемой приведенной ниже формулой (I):



(I)

5 или к ее сольвату.

Авторы настоящего изобретения неожиданно получили новую калиевую соль летермовира, 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4*H*-хиназолин-4-ил]ацетат калия формулы (I), которую можно получить путем растворения летермовира в форме свободного основания в смеси C₁-C₆-диалкилового эфира и/или C₅-C₉-алкана, и/или C₅-C₉-циклоалкана и спирта, в частности, в смеси диизопропилового эфира и этанола, и последующего добавления гидроксида калия. Альтернативно, указанную калиевую соль можно получить путем растворения летермовира в форме свободного основания в смеси изопропилацетата и диизопропилового эфира, и последующего добавления гидроксида калия.

15 Указанный кристаллический 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4*H*-хиназолин-4-ил]ацетат калия или его сольват 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).

В частности, указанная кристаллическая калиевая соль летермовира или ее сольват представляет собой гидрат.

Указанную кристаллическую калиевую соль летермовира идентифицировали, как смешанный сольват с водой и этанолом (форма А).

5 Кристаллическую форму А можно получить, в частности, способом, описанным в настоящем изобретении, в котором на стадии а 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусную кислоту или ее соль, или сольват растворяют в C₁-C₆-диалкиловом эфире.

10 Кристаллическую форму А калиевой соли летермовира характеризовали с помощью ПРРГ, ¹Н-ЯМР, ДСП (динамическая сорбция паров), ТГА и ДСК (см. фиг. 1-4). Порошковая рентгенограмма указанной кристаллической полиморфной формы А калиевой соли летермовира содержит пики при значениях углов 2-тета, равных 6,1, 9,4, 10,6, 11,2, 12,3, 12,8, 15,5, 16,3, 16,7,
15 17,8, 18,9, 19,9, 20,8, 21,7, 22,3, 23,5, 25,1, 25,9, 26,6, 27,1, 28,1, 28,5, 29,4, 30,1, 30,8 31,2, 32,0, 32,6 и 33,3 градуса, и указанные значения углов 2-тета обладают стандартными отклонениями, равными ± 0,1°.

В дополнение к кристаллической форме А калиевой соли летермовира, идентифицирована другая форма калиевой соли летермовира, которая
20 представляет собой 2,5-гидрат (форма В). Кристаллическую форму В характеризовали с помощью ПРРГ, ¹Н-ЯМР, ДСП, ТГА и ДСК (см. фиг.5-8). Порошковая рентгенограмма указанной кристаллической формы В калиевой соли летермовира содержит пики при значениях углов 2-тета, равных 6,1, 9,5, 10,7, 11,3, 12,4, 12,9, 15,6, 16,4, 16,8, 17,9, 19,0, 20,0, 20,9, 21,7, 22,4, 23,6, 25,2,
25 26,0, 26,7, 27,3, 28,2, 28,7, 29,6, 30,2, 30,9, 31,4, 32,2, 32,8 и 33,4 градуса, и указанные значения углов 2-тета обладают стандартными отклонениями, равными ± 0,1°.

Кристаллическую форму В можно получить, в частности, способом, описанным в настоящем изобретении, который дополнительно включает последующую стадию i):
30

i) выдерживания второго твердого вещества при температуре, находящейся в диапазоне от 20 до 30°C, и при относительной влажности, равной не менее 60%, в течение не менее 1 ч.

Альтернативно, кристаллическую форму В можно получить, в частности, способом, описанным в настоящем изобретении, включающим следующие стадии:

- 5 а') растворение 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусной кислоты или ее соли, или сольвата в первом растворителе, где указанный первый растворитель включает по меньшей мере один C₁-C₆-диалкиловый эфир и по меньшей мере один C₁-C₆-спирт, необязательно при нагревании;
- 10 б') добавление гидроксида калия к раствору, полученному на стадии а', с получением первой смеси;
- с') перемешивание указанной первой смеси, полученной на стадии б', при температуре, находящейся в диапазоне от 25 до 80°C, в течение не менее 5 мин;
- 15 д') охлаждение указанной первой смеси до температуры, находящейся в диапазоне от 0 до 30°C, и перемешивание указанной первой смеси при указанной температуре в течение не менее 10 мин;
- е') удаление указанного первого растворителя с получением первого твердого вещества;
- 20 ф') введение указанного первого твердого вещества во взаимодействие со вторым растворителем, включающим по меньшей мере один C₁-C₆-диалкиловый эфир, с получением второй смеси;
- г') перемешивание указанной второй смеси при температуре, находящейся в диапазоне от 0 до 30°C, в течение не менее 1 ч;
- 25 h') удаление указанного второго растворителя с получением второго твердого вещества;
- и') растворение указанного второго твердого вещества в третьем растворителе, включающем изопропилацетат;
- 30 j') добавление по меньшей мере одного C₁-C₆-диалкилового эфира к раствору, полученному на стадии i');
- к') необязательно перемешивание указанной смеси;
- l') удаление указанного третьего растворителя с получением третьего твердого вещества.

В предпочтительном варианте осуществления способ получения кристаллической калиевой соли летермовира или ее сольвата включает следующие стадии:

- 5 а) растворение 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4*H*-хиназолин-4-ил]уксусной кислоты или ее соли, или сольвата в первом растворителе, где указанный первый растворитель включает по меньшей мере один C₁-C₆-диалкиловый эфир и по меньшей мере один C₁-C₆-спирт, необязательно при нагревании;
- 10 б) добавление гидроксида калия к раствору, полученному на стадии а, с получением первой смеси;
- с) перемешивание указанной первой смеси, полученной на стадии б, при температуре, находящейся в диапазоне от 25 до 80°C, в течение не менее 5 мин;
- д) охлаждение указанной первой смеси до температуры, находящейся в диапазоне от 0 до 30°C, и перемешивание указанной первой смеси при
- 15 указанной температуре в течение не менее 10 мин;
- е) удаление указанного первого растворителя с получением первого твердого вещества;
- ф) введение указанного первого твердого вещества во взаимодействие со вторым растворителем, включающим по меньшей мере один C₁-C₆-диалкиловый эфир, с
- 20 получением второй смеси;
- г) перемешивание указанной второй смеси при температуре, находящейся в диапазоне от 0 до 30°C, в течение не менее 1 ч;
- 25 х) удаление указанного второго растворителя с получением второго твердого вещества.

В одном варианте осуществления указанный способ может дополнительно включать последующую стадию выдерживания второго твердого вещества при температуре, находящейся в диапазоне от 20 до 30°C, и при относительной влажности, равной не менее 60%, в течение не менее 1 ч, более предпочтительно в течение не менее 2 ч, еще более предпочтительно в течение не менее 5 ч, еще

30 более предпочтительно в течение не менее 10 ч, еще более предпочтительно в течение не менее 1 дня, еще более предпочтительно в течение не менее 2 дней, наиболее предпочтительно в течение 3 дней.

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

5 В одном варианте осуществления на стадии а или а' отношение объема C₁-C₆-диалкилового эфира к объему C₁-C₆-спирта находится в диапазоне от 3:1 до 1:3. Предпочтительно, если на стадии а или а' отношение объема C₁-C₆-диалкилового эфира к объему C₁-C₆-спирта находится в диапазоне от 2:1 до 1:2. Более предпочтительно, если на стадии а отношение объема C₁-C₆-диалкилового эфира к объему C₁-C₆-спирта находится в диапазоне от 1,5:1 до 1:1,5. Наиболее предпочтительно, если на стадии а отношение объема C₁-C₆-диалкилового эфира к объему C₁-C₆-спирта составляет примерно 1:1.

10 В одном варианте осуществления на стадии а или а' 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусную кислоту или ее соль, или сольват растворяют при температуре, находящейся 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 примерно при 50°C.

15 В одном варианте осуществления на стадии b или b' гидроксид калия добавляют в количестве, равном от 1 до 5 экв. в пересчете на количество летермовира в форме свободного основания. В предпочтительном варианте осуществления на стадии b или b' гидроксид калия добавляют в количестве, равном от 1 до 3 экв. в пересчете на количество летермовира в форме свободного основания. В более предпочтительном варианте осуществления на стадии b или b' гидроксид калия добавляют в количестве, равном от 1 до 2 экв. в пересчете на количество летермовира в форме свободного основания. Наиболее предпочтительно, если на стадии b или b' гидроксид калия добавляют в количестве, равном примерно 1 экв. в пересчете на количество летермовира в форме свободного основания.

20 В одном варианте осуществления на стадии с или с' смесь перемешивают при температуре, находящейся 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

примерно при 50°C. В одном варианте осуществления на стадии с или с' смесь перемешивают при указанной температуре в течение не менее 5 мин, более предпочтительно в течение не менее 10 мин, еще более предпочтительно в течение не менее 30 мин, еще более предпочтительно в течение не менее 1 ч, наиболее предпочтительно в течение 2 ч. В одном варианте осуществления на стадии с или с' смесь перемешивают при температуре, находящейся в диапазоне от 45 до 55°C, в течение не менее 30 мин. В одном варианте осуществления на стадии с или с' смесь перемешивают при температуре, находящейся в диапазоне от 45 до 55°C, в течение не менее 1 ч. В одном варианте осуществления на стадии с или с' смесь перемешивают при температуре, равной примерно 50°C, в течение не менее 30 мин. В одном варианте осуществления на стадии с или с' смесь перемешивают при температуре, равной примерно 50°C, в течение не менее 1 ч.

В одном варианте осуществления на стадии d или d' смесь охлаждают до температуры, находящейся 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 или d' смесь перемешивают при указанной температуре в течение не менее 5 мин, более предпочтительно течение не менее 10 мин, еще более предпочтительно течение не менее 30 мин, еще более предпочтительно течение не менее 1 ч, наиболее предпочтительно в течение 2 ч. В одном варианте осуществления на стадии d или d' смесь охлаждают до температуры, находящейся в диапазоне от 20 до 30°C, и перемешивают при указанной температуре в течение не менее 30 мин. В одном варианте осуществления на стадии d или d' смесь охлаждают до температуры, находящейся в диапазоне от 20 до 30°C, и перемешивают при указанной температуре в течение не менее 1 ч.

В одном варианте осуществления на стадии e или e' указанный первый растворитель удаляют путем выпаривания.

В одном варианте осуществления на стадии h или h' указанный второй растворитель удаляют фильтрованием.

В одном варианте осуществления на стадии g или g' смесь перемешивают при температуре, находящейся 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 при комнатной температуре. В одном варианте осуществления на стадии g или g' смесь перемешивают при указанной температуре в течение не менее 1 ч, более предпочтительно в течение не менее 2 ч, еще более предпочтительно в течение не менее 5 ч, еще более предпочтительно в течение не менее 10 ч, наиболее предпочтительно в течение 1 дня.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, описанном в настоящем изобретении, способ может дополнительно включать стадию гранулирования или микронизации указанного 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата калия или его сольвата.

Одним объектом настоящего изобретения также является кристаллическая калиевая соль летермовира или ее сольват, который представляет собой получаемый способом, раскрытым в настоящем изобретении.

Благодаря свойствам и характеристикам калиевой соли летермовира или ее сольвата, предлагаемого в настоящем изобретении, его можно применять для получения фармацевтической композиции, которая является подходящей 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 ЦМВЧ у субъектов, страдающих 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 ЦМВЧ пневмонит или энцефалит, или желудочно-кишечные и системные инфекции ЦМВЧ.

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

4) Лечение острых инфекций ЦМВЧ у беременных женщин.

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

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

Предпочтительно, если калиевую соль летермовира или ее сольват применяют для получения фармацевтической композиции, которая является подходящей для применения для предупреждения и/или лечения инфекций представителем группы *Herpesviridae*, в частности, цитомегаловирусом, в особенности, цитомегаловирусом человека.

Благодаря фармакологическим свойствам и характеристикам кристаллической калиевой соли летермовира или ее сольвата, предлагаемого в настоящем изобретении, его можно использовать по отдельности и, при необходимости, в комбинации с другими активными веществами, в особенности, с противовирусными средствами.

Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая кристаллический 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетат калия формулы (I) или его сольват. Предпочтительно, если фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, инертный наполнитель и/или разбавитель.

В качестве фармацевтически приемлемого носителя, инертного 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 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

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 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 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 кроскармелозы, альгинаты, такие как альгиновая кислота и альгинат натрия, глины, такие как бентониты, и шипучие смеси; окрашивающие агенты, подсластители, вкусовые агенты, консерванты; 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 пшеницы, кукурузы, риса и картофеля, и целлюлозы, такие как микрокристаллическая целлюлоза.

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 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, интраназальное, интравагинальное, трансбуккальное, подкожное, ректальное, подкожное, сублингвальное, местное или чрескожное введение, эти препараты в дополнение к обычным растворителям и/или разбавителям содержат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетат калия или его сольват.

10 Фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного ингредиента 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетат калия или его сольват, предлагаемый в настоящем изобретении, обычно вводят вместе с подходящими материалами носителя, выбранными в соответствии с

15 предполагаемой вводимой формой, т. е. в случае перорального введения формами являются таблетки, капсулы (заполненные твердым веществом, заполненные полужидким веществом или заполненные жидкостью), порошки для восстановления, экстракты, препараты-депо, гели, эликсиры, диспергирующиеся гранулы, сиропы, суспензии и т. п., и в соответствии с

20 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 нетоксичным фармацевтически приемлемым носителем, предпочтительно с инертным носителем, таким как лактоза, крахмал, сахароза, целлюлоза, стеарат магния, дикальцийфосфат, сульфат кальция, тальк, маннит, этиловый спирт

25 (заполненные жидкостью капсулы) и т. п. Кроме того, в таблетку или капсулу также можно включить подходящие связующие, смазывающие вещества, разрыхляющие агенты и окрашивающие агенты. Порошки и таблетки могут содержать от примерно 5 до примерно 95 мас.% 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-

30 метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата калия формулы (I) или его сольвата, предлагаемого в настоящем изобретении, используемого в качестве активного ингредиента.

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 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 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 изготовления суппозиторий 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.

5 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.

10 2-[(4S)-8-Фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетат калия или его сольват 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,
15 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
20 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"
25 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
30 области техники.

Гели для перорального введения означают смеси, в которых активные ингредиенты диспергированы или солубилизированы 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.

5 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, 10 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 15 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 20 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.% 25 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 30 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, такие как альгиновая кислота, альгинат натрия и альгинат аммония-кальция, целлюлозные материалы, такие как метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлоза,

5 поливинилпирролидон, и неорганические соединения, такие как алюмосиликат магния. Количество связующего, содержащегося в композиции, может 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.%.

10 Смазывающие вещества относятся к классу веществ, которые, добавляют в дозированную форму для обеспечения того, что после проведения прессования 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 15 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 20 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 25 предпочтительно от примерно 0,3 до примерно 1,5 мас.% в пересчете на массу композиции.

Вещества, придающие скользкость, являются материалами, которые предотвращают слеживание компонентов фармацевтической композиции и 30 улучшают характеристики сыпучести гранулята, чтобы сыпучесть являлась равномерной и однородной. Подходящие вещества, придающие скользкость, 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, 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 1 мас.%.

Калиевая соль летермовира и ее сольваты, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают противовирусной активностью по отношению к представителям группы *Herpesviridae* (вирусы герпеса), главным образом по отношению к цитомегаловирусам (ЦМВ), в особенности, по отношению к цитомегаловирусу человека (ЦМВЧ). Таким образом, они являются подходящими 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 фармацевтическая композиция, содержащая кристаллический 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетат калия или его сольват, предназначенная для применения в способе лечения и/или предупреждения инфекционных заболеваний, вызванных цитомегаловирусом, в особенности, цитомегаловирусом человека, и/или связанных с ним.

Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая кристаллический 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетат калия или его сольват, предназначенная для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения заболеваний, в частности, вирусных инфекций, предпочтительно инфекций цитомегаловирусом человека (ЦМВЧ), или инфекций другим представителем группы *Herpesviridae*.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения и/или предупреждения заболевания, связанного с цитомегаловирусом (ЦМВ), в особенности, с цитомегаловирусом человека (ЦМВЧ), и/или вызванного им, или инфекций другим представителем группы *Herpesviridae*, который включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей кристаллический 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетат калия или его сольват, в терапевтически эффективном количестве.

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;
- (ii) смягчения, ослабления или устранения одного или большего количества симптомов конкретного заболевания, патологического состояния или нарушения; или
- (iii) предупреждения или задержки проявления одного или большего количества симптомов конкретного заболевания, патологического состояния или нарушения, описанного в настоящем изобретении.

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

Аббревиатуры

ч	час(ы)
ДСК	дифференциальная сканирующая калориметрия
30 ДСП	динамическая сорбция паров
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
мин	минута (минуты)
ЯМР	ядерный магнитный резонанс

ФРП	функция распределения пар
ТГА	термогравиметрический анализ
ПРРГ	порошковая рентгенография

Описание чертежей

5 На фиг. 1 представлена полученная с помощью ПРРГ рентгенограмма полученного смешанного сольвата калиевой соли летермовира.

На фиг. 2 представлен спектр ^1H ЯМР смешанного сольвата калиевой соли летермовира.

10 На фиг. 3 представлены полученные путем анализа с помощью ДСП результаты для смешанного сольвата калиевой соли летермовира. Приведенная сверху зависимость представляет собой зависимость массы образца от времени и приведенная снизу зависимость представляет собой зависимость относительной влажности от времени.

15 На фиг. 4 представлены полученные путем анализа с помощью ТГА и ДСК результаты для смешанного сольвата калиевой соли летермовира.

На фиг. 5 представлена полученная с помощью ПРРГ рентгенограмма полученного гидрата калиевой соли летермовира.

На фиг. 6 представлен спектр ^1H ЯМР гидрата калиевой соли летермовира.

20 На фиг. 7 представлены полученные путем анализа с помощью ДСП результаты для гидрата калиевой соли летермовира. Приведенная сверху зависимость представляет собой зависимость массы образца от времени и приведенная снизу зависимость представляет собой зависимость относительной влажности от времени.

25 На фиг. 8 представлены полученные путем анализа с помощью ТГА и ДСК результаты для гидрата калиевой соли летермовира.

На фиг. 9 представлена полученная с помощью рентгеноструктурного анализа монокристаллов структура гидрата калиевой соли летермовира.

30 Содержится одна молекула летермовира с одним атомом калия и 2,5 молекул воды. Некоторые молекулы воды, представленные на чертеже, являются общими для соседних ячеек.

На фиг. 10 представлена полученная с помощью рентгеноструктурного анализа монокристаллов структура гидрата калиевой соли летермовира.

Содержатся две молекулы летермовира с двумя атомами калия и 5 молекул воды.

На фиг. 11 представлена полученная с помощью ПРРГ рентгенограмма полученного смешанного сольвата натриевой соли летермовира.

5 На фиг. 12 представлен спектр ^1H ЯМР смешанного сольвата натриевой соли летермовира.

10 На фиг. 13 представлены полученные путем анализа с помощью ДСП результаты для смешанного сольвата натриевой соли летермовира. Приведенная сверху зависимость представляет собой зависимость массы образца от времени и приведенная снизу зависимость представляет собой зависимость относительной влажности от времени.

На фиг. 14 представлены полученные путем анализа с помощью ТГА и ДСК результаты для смешанного сольвата натриевой соли летермовира.

15 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 20 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 25 внести многочисленные изменения и все же получить аналогичные или сходные результаты.

ПРИМЕРЫ

Методики и оборудование

30 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
отдельные фотоны ПЗД (позиционночувствительный детектор) VANTEC-1,
германиевым монохроматором, автоматическим устройством для изменения
5 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
данных проводили с помощью DIFFRAC plus XRD Commander V.2.5.1 и оценку
10 данных проводили с помощью EVA V.14.0.0.0 (Bruker-AXS 1996-2007). Образцы
исследовали при комнатной температуре, при проведении измерений в течение
0,5 ч, в диапазоне углов, составляющем от 4 до $40^\circ 2\theta$, с использованием размера
шага изменения угла, равного $0,049^\circ$, и продолжительности шага, составляющей
2787 с.

15 Спектроскопия протонного ядерного магнитного резонанса (^1H -ЯМР):
Анализ с помощью протонного ядерного магнитного резонанса проводили в
дейтерированном ДМСО (ДМСО- d_6) с использованием спектрометра ЯМР
Bruker Avance 400 Ultrashield. Спектры снимали с использованием образцов
массой 8-10 мг, растворенных в 0,7 мл дейтерированного растворителя.

20 Анализ с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК):
Примерно 1-4 мг образца отвешивали (с помощью микровесов MX5 Mettler
Toledo) в алюминиевые тигли объемом 40 мкл с небольшим отверстием в
крышке. Анализ с помощью ДСК проводили с использованием калориметра
Mettler Toledo DSC822e. Используемое программное обеспечение: сбор и
25 оценку данных проводили с помощью программного обеспечения STARe.
Образцы нагревали в атмосфере азота (скорость потока: 50 мл/мин) при
скорости, равной $10^\circ\text{C}/\text{мин}$, от 30 до 300°C .

Термогравиметрический анализ (ТГА): Примерно 3-4 мг образца
отвешивали (с помощью микровесов MX5 Mettler Toledo) в алюминиевые тигли
30 объемом 40 мкл с небольшим отверстием в крышке. Термогравиметрический
анализ проводили с использованием Mettler Toledo ТГА/SDTA851, снабженного
весами типа МТ1. Используемое программное обеспечение: сбор и оценку
данных проводили с помощью программного обеспечения STARe. Образцы

нагревали в атмосфере азота (скорость потока: 10 мл/мин) при скорости, равной 10°C/мин, от 30 до 300°C.

Динамическая сорбция паров (ДСП): Примерно 10-20 мг образца
отвешивали в платиновые тигли без крышки объемом 150 мкл. Исследования
5 проводили с использованием прибора Mettler Toledo TGA/DSC 1 LF,
снабженного датчиком LF SDTA FRS2, соединенным с модульным генератором
влажного воздуха MHG 32. Сбор и оценку данных проводили с помощью
программного обеспечения STARe.

Рентгеноструктурный анализ монокристаллов (РСАМ): Кристаллы для
10 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. Определение
структуры кристаллов проводили с использованием дифрактометра Rigaku,
15 снабженного двумерным детектором Pilatus 200К, микрофокусным
вращающимся анодом Rigaku MicroMax-007HF, использующим излучение
MoK α , оптической системой Confocal Max Flux и устройством для обеспечения
низкой температуры Cryostream 700 plus (T = -173°C), выпускающимся фирмой
Oxford Cryosystems. Сбор данных по полной сфере: сканирование по осям ω и φ .
20 Используемое программное обеспечение: сбор и обработку данных
проводили с помощью CrysAlisPro (Rigaku OD, 2015), V1.60A, и поправку на
поглощение осуществляли с помощью алгоритма масштабирования Scale3
Abspack (CrysAlisPro 1.171.39.12b (Rigaku OD, 2015)). Структуру кристаллов
определяли с использованием программного обеспечения SHELXT (Sheldrick,
25 G.M. *Acta Cryst.* 2015 A71, 3-8.) и визуализацию проводили с использованием
программного обеспечения SHELXle (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
30 использованием всех измеренных интенсивностей проводили с использованием
программного обеспечения SHELXL 2015 (SHELXL; Sheldrick, G.M. *Acta Cryst.*,
2015 A71, 3-8.). Проводили уточнение параметров всех не являющихся атомами
водорода атомов, включая анизотропное смещение параметров.

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ):

Прибор: Thermo Scientific Ultimate 3000 UHPLC

Колонка: Agilent Zorbax Eclipse XDB C-18, 150×4,6 мм, 5 мкм

Скорость потока: 1,0 мл/мин

5 Растворитель А: 0,1% муравьиной кислоты в воде

Растворитель В: 0,1% муравьиной кислоты в 100% метанола

Время остановки: 27 мин

Инжектируемый объем: 10 мкл

Температура колонки: 35°C

10 Длина волны: 260 нм

Температура автоматического пробоотборника: 10°C

Таблица 1. Градиентный режим, использовавшийся при проведении ОФ-ВЭЖХ (ОФ = обращенная фаза)

Время [мин]	Элюент В [%]
0,00	5,0
1,00	5,0
20,00	95,0
23,00	95,0
23,10	5,0
26,00	5,0

15 Пример 1: Получение смешанного сольвата калиевой соли летермовира

Летермовир в форме свободного основания (10 г, 17 ммоль) растворяли в смеси этанола и диизопропилового эфира (1:1, 39 мл). Затем добавляли

гидроксид калия (0,922 г, 16 ммоль) и полученную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и

20 перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали (с помощью роторного испарителя) и полученное вспененное вещество перемешивали при комнатной

температуре в течение 2 ч с добавлением дополнительного количества диизопропилового эфира (25 мл). Полученное пастообразное вещество

25 кристаллизовалось в течение ночи и оно представляло собой смешанный сольват с водой и этанолом. Полученное твердое вещество характеризовали с помощью

ПРРГ, ¹H-ЯМР, ДСП, ТГА и ДСК (фиг. 1-4).

Пример 2: Получение гидрата калиевой соли летермовира

Смешанный сольват калиевой соли летермовира с водой и этанолом (2,75 г, полученный в примере 1) хранили в климатической камере при 25 °С и относительной влажности, равной 70%, в течение 3 дней. Получали гидратированную форму, не содержащую этанол. Полученное твердое вещество характеризовали с помощью ПРРГ, ¹Н-ЯМР, ДСП, ТГА и ДСК (фиг. 5-8).

Пример 3: Получение монокристалла гидрата калиевой соли летермовира

Смешанный сольват калиевой соли летермовира с водой и этанолом, который получали в примере 1, растворяли в метаноле (МОН), этаноле (ЕОН), изопропилацетате (ИПА), этилацетате (ЭАЦ), тетрагидрофуране (ТГФ), толуоле (ТОЛ), 2-бутаноне (метилэтилкетон, МЭК) и метилацетате (МАЦ). Добавляли антирастворитель, диизопропиловый эфир (ДИПЭ), и образец выдерживали при комнатной температуре в течение 48 ч.

Подходящие монокристаллы получали в эксперименте с использованием изопропилацетата (ИПА) и их структуру определяли при 100 К с помощью рентгеноструктурного анализа монокристаллов.

Полученная с помощью рентгеноструктурного анализа монокристаллов структура представлена на фиг. 9 и 10. Результаты для параметров элементарной ячейки приведены в таблице 2. Структура монокристалла указывает на то, что полученная калиевая соль является гидратом, содержащим 2,5 молекул воды. Асимметричная единица включает одну молекулу органического соединения и 2,5 молекул воды (фиг. 9), это также можно представить, как две молекулы органического соединения и 5 молекул воды (фиг 10).

Таблица 2. Значения параметров ячейки гидрата калиевой соли летермовира, полученные при 100 К.

Кристаллографическая система:	тригональная	
Пространственная группа:	R3	
Размеры элементарной ячейки:	$a = 28,2667(3) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 28,2667(3) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 10,02900(10) \text{ \AA}$	$\gamma = 120^\circ$
Объем:	$6939,66(16) \text{ \AA}^3$	
Плотность (рассчитанная):	$1,412 \text{ мг/м}^3$	
Конечные коэффициенты R [$I > 2(\text{сигма}(I))$]:	$R1 = 0,0276, wR2 = 0,0755$	

Сравнительный пример 4: Получение смешанного сольвата натриевой соли летермовира

50 г Летермовира в форме свободного основания растворяли в смеси этанола и диизопропилового эфира состава 1:1 (195 мл). Добавляли примерно 3 г NaOH и смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Объем полученной суспензии уменьшали до равного половине исходного (выпаривание в роторном испарителе) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли дополнительную порцию диизопропилового эфира (37,5 мл) и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в 2 ч. Закристаллизовавшееся твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме при 60°C в течение 2 ч и получали 39 г (72%) смешанного сольвата натриевой соли летермовира с водой и этанолом. Полученное твердое вещество характеризовали с помощью ПРРГ, ¹H-ЯМР, ДСП, ТГА и ДСК (фиг. 11-14).

Пример 5. Сопоставление растворимостей смешанного сольвата калиевой соли летермовира и смешанного сольвата натриевой соли летермовира

Избыточное количество смешанного сольвата калиевой соли летермовира (соль, полученная в примере 1) или смешанного сольвата натриевой соли летермовира (соль, полученная в примере 4) добавляли к 2 мл соответствующих буферов, обладающих разными значениями рН. Насыщенные суспензии перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. В случае, если твердое вещество не растворялось полностью и образовывалась суспензия, отбирали аликвоту и затем ее фильтровали через нейлоновый шприцевый фильтр и полученный раствор анализировали с помощью ВЭЖХ для определения количества растворившегося летермовира. Также определяли конечные значения рН смесей.

Результаты, полученные в исследованиях растворимости, приведены в таблице 3 и 4.

Таблица 3. Растворимость смешанного сольвата калиевой соли и значения рН конечной смеси

рН	Растворимость (мг/мл)			Конечное значение рН		
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 1	№ 2	№ 3
1	1,10	2,27		4,5	6,6	
2	14,37	10,63		7,2	7,3	
5	14,33	16,50		7,1	7,2	
6	1,27	1,17		6,3	6,3	
7	13,73	11,35	>100	7,1	7,0	7,4
8	>100	>100		7,7	7,6	
9	>100	>100		7,7	7,7	

Таблица 4. Растворимость смешанного сольвата натриевой соли и значения рН конечной смеси

5

рН	Растворимость (мг/мл)			Конечное значение рН	
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 1	№ 2
1	8,75	7,20		1,4	1,2
2	0,18	7,04		4	7,5
5	3,86	21,30		6,8	7,6
6	0,06	0,02		6,3	6,5
7	2,23	>100	>100	7,3	8
8	>100			8,6	-
9	>100			9,3	-

10

15

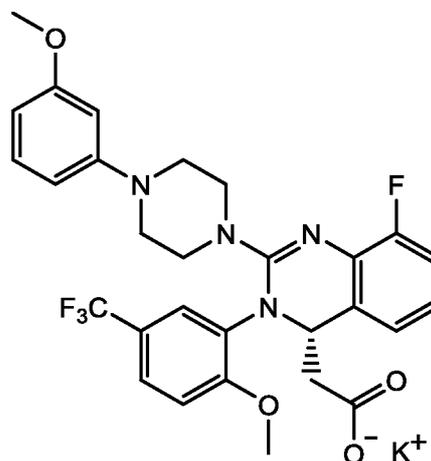
20

Как можно видеть из приведенных в таблице 3 результатов, концентрации, равные более 100 мг/мл в пересчете на количество летермовира в форме свободного основания, можно обеспечить путем растворения указанной кристаллической калиевой соли летермовира в водной среде, поддерживая значения рН в диапазоне, соответствующем физиологическим значениям, равным 7,4-7,8. Значение рН конечного раствора стабилизировано посредством ионов калия и находится в диапазоне 7,4-7,8, когда обеспечены концентрации летермовира, равные 100 мг/мл. Эффект сохраняется, даже если значение рН исходного буфера равно 8 или более. Эти результаты являются явным доказательством неожиданного буферного действия ионов калия, содержащихся в количестве, эквимолярном по отношению к количеству летермовира в форме свободного основания, это обеспечивает возможность получения растворов, обладающих высокими концентрациями активного вещества, и при этом поддержания стабильных значений рН, находящихся в диапазоне, соответствующем физиологическим значениям. Результаты сравнительных

экспериментов с использованием натриевой соли показали, что при концентрациях летермовира, равных более 100 мг/мл, значение рН раствора увеличивается от равного 7 до равного 8 и продолжает увеличиваться, если значение рН исходного буфера равно более 7 (таблица 4).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая калиевая соль летермовира (2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетат калия) формулы (I)



(I)

или ее сольват.

- 10 2. Кристаллическая калиевая соль летермовира или ее сольват по п. 1, где сольватом является гидрат.
3. Кристаллическая калиевая соль летермовира или ее сольват по п. 1 или 2, где сольватом является 2,5-гидрат.
- 15 4. Кристаллическая калиевая соль летермовира или ее сольват по п. 1, где сольватом является смешанный сольват с водой и спиртом.
- 20 5. Кристаллическая калиевая соль летермовира или ее сольват по п. 3, где указанный 2,5-гидрат отличается тем, что на его порошковой рентгенограмме содержатся характеристические пики примерно при 6,1, 9,5, 10,7, 11,3, 12,4, 12,9, 15,6, 16,4, 16,8, 17,9, 19,0, 20,0, 20,9, 21,7, 22,4, 23,6, 25,2, 26,0, 26,7, 27,3, 28,2, 28,7, 29,6, 30,2, 30,9, 31,4, 32,2, 32,8 и 33,4 градуса 2-тета.

6. Кристаллическая калиевая соль летермовира или ее сольват по п. 4, где указанный смешанный сольват с водой и спиртом отличается тем, что на его порошковой рентгенограмме содержатся характеристические пики примерно при
5 6,1, 9,4, 10,6, 11,2, 12,3, 12,8, 15,5, 16,3, 16,7, 17,8, 18,9, 19,9, 20,8, 21,7, 22,3,
23,5, 25,1, 25,9, 26,6, 27,1, 28,1, 28,5, 29,4, 30,1, 30,8, 31,2, 32,0, 32,6 и 33,3
градуса 2-тета.

7. Способ получения кристаллической калиевой соли летермовира или ее сольвата по п. 1, где способ включает следующие стадии:

- 10 а) растворение 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусной кислоты или ее соли, или сольвата в первом растворителе, где указанный первый растворитель включает по меньшей мере один C₁-C₆-диалкиловый эфир и по меньшей мере один C₁-C₆-спирт, необязательно при нагревании;
- 15 б) добавление гидроксида калия к раствору, полученному на стадии а, с получением первой смеси;
- с) перемешивание указанной первой смеси, полученной на стадии б, при температуре, находящейся в диапазоне от 25 до 80°C, в течение не менее 5 мин;
- д) охлаждение указанной первой смеси до температуры, находящейся в
20 диапазоне от 0 до 30°C, и перемешивание указанной первой смеси при указанной температуре в течение не менее 10 мин;
- е) удаление указанного первого растворителя с получением первого твердого вещества;
- ф) введение указанного первого твердого вещества во взаимодействие со вторым
25 растворителем, включающим по меньшей мере один C₁-C₆-диалкиловый эфир, с получением второй смеси;
- г) перемешивание указанной второй смеси при температуре, находящейся в диапазоне от 0 до 30°C, в течение не менее 1 ч;
- 30 х) удаление указанного второго растворителя с получением второго твердого вещества.

8. Способ по п. 7, дополнительно включающий дополнительную последующую стадию выдерживания второго твердого вещества при

температуре, находящейся в диапазоне от 20 до 30°C, и при относительной влажности, равной не менее 60%, в течение не менее 1 ч.

5 9. Способ по п. 7 или 8, в котором указанным C₁-C₆-диалкиловым эфиром является диизопропиловый эфир.

10 10. Способ по любому из п.п. 7-9, в котором указанным C₁-C₆-спиртом является этанол.

11. Способ по любому из п.п. 7-10, в котором на стадии а отношение объема C₁-C₆-диалкилового эфира к объему C₁-C₆-спирта находится в диапазоне от 3:1 до 1:3.

12. Способ по любому из п.п. 7-11, в котором на стадии с указанную первую смесь перемешивают при температуре, находящейся в диапазоне от 45 до 55°C, в течение не менее 30 мин.

13. Способ по любому из п.п. 7-12, в котором на стадии d указанную первую смесь охлаждают до температуры, находящейся в диапазоне от 20 до 30°C, и перемешивают при указанной температуре в течение не менее 30 мин.

14. Способ по любому из п.п. 7-13, в котором на стадии e указанный первый растворитель удаляют путем выпаривания.

25 15. Способ по любому из п.п. 7-14, в котором на стадии h указанный второй растворитель удаляют фильтрованием.

16. Кристаллическая калиевая соль летермовира или ее сольват, который представляет собой получаемый способом по любому из п.п. 7-15.

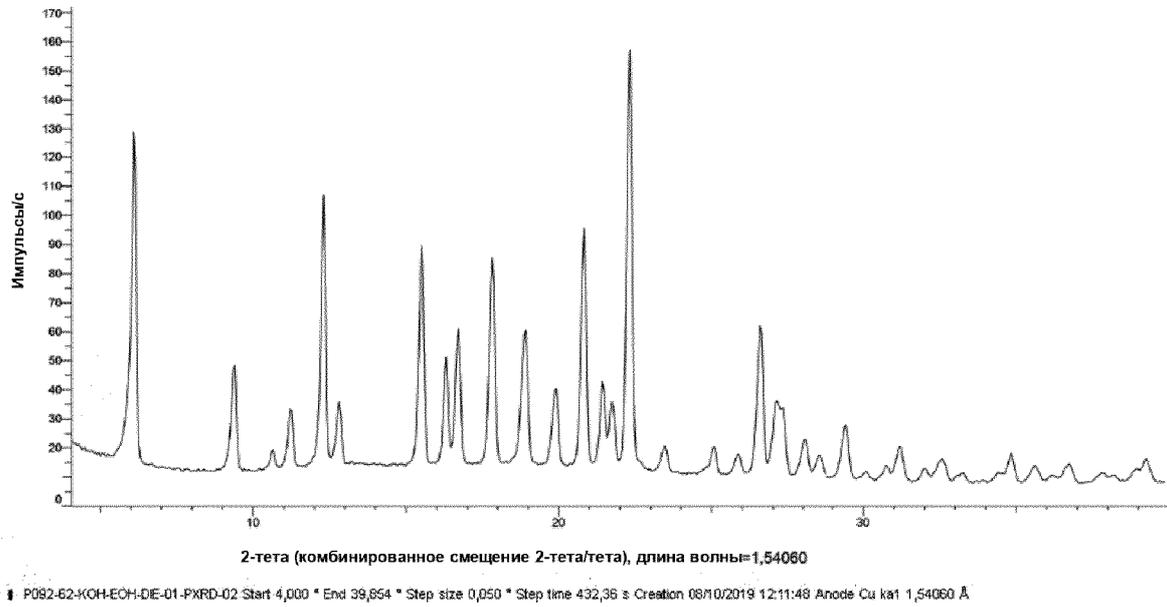
30 17. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую калиевую соль летермовира или ее сольват по любому из п.п. 1-6 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель и/или разбавитель.

18. Фармацевтическая композиция по п. 17, предназначенная для применения в способе лечения и/или предупреждения заболеваний, в частности, вирусных инфекций, предпочтительно инфекций цитомегаловирусом человека (ЦМВЧ), или инфекций другим представителем группы *Herpesviridae*.

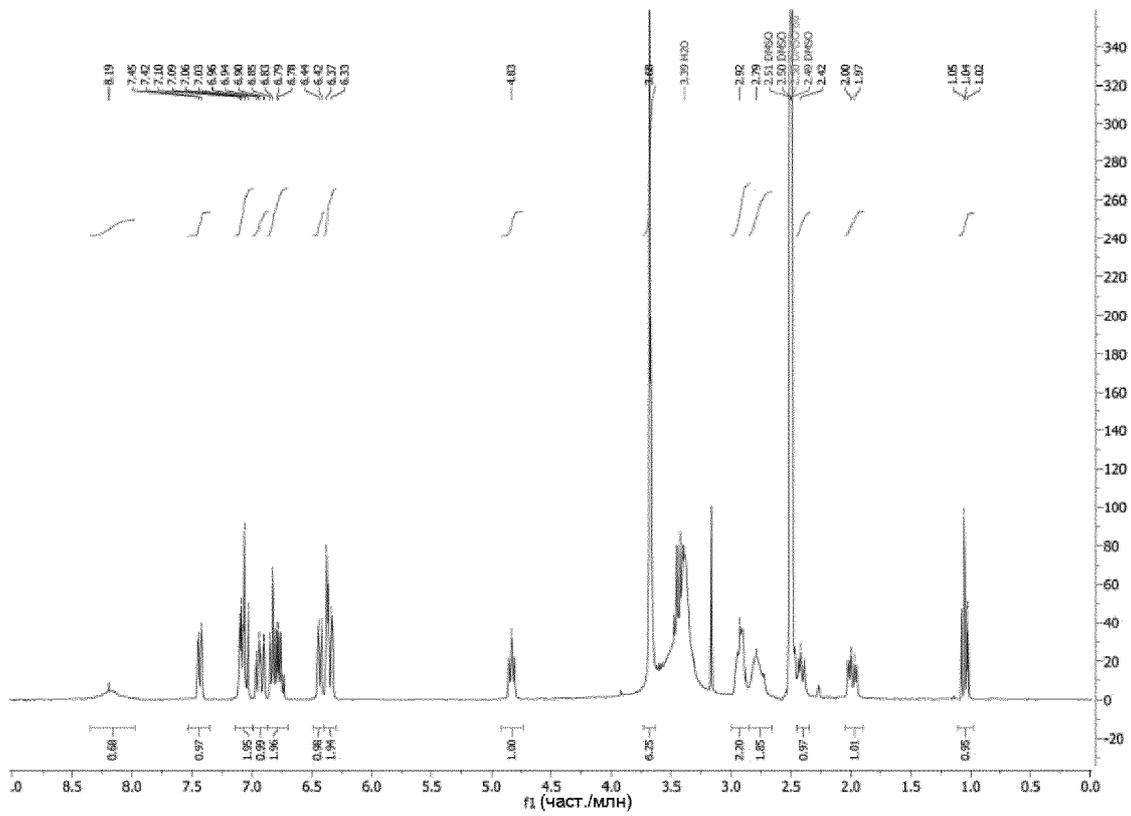
19. Применение фармацевтической композиции по п. 17 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения заболеваний, в частности, вирусных инфекций, предпочтительно инфекций цитомегаловирусом человека (ЦМВЧ), или инфекций другим представителем группы *Herpesviridae*.

20. Способ лечения и/или предупреждения вирусных инфекций, предпочтительно инфекций цитомегаловирусом человека (ЦМВЧ), или инфекций другим представителем группы *Herpesviridae*, у людей и животных, включающий стадию введения человеку или животному, который или которое нуждается в таком лечении, фармацевтической композиции по п. 17.

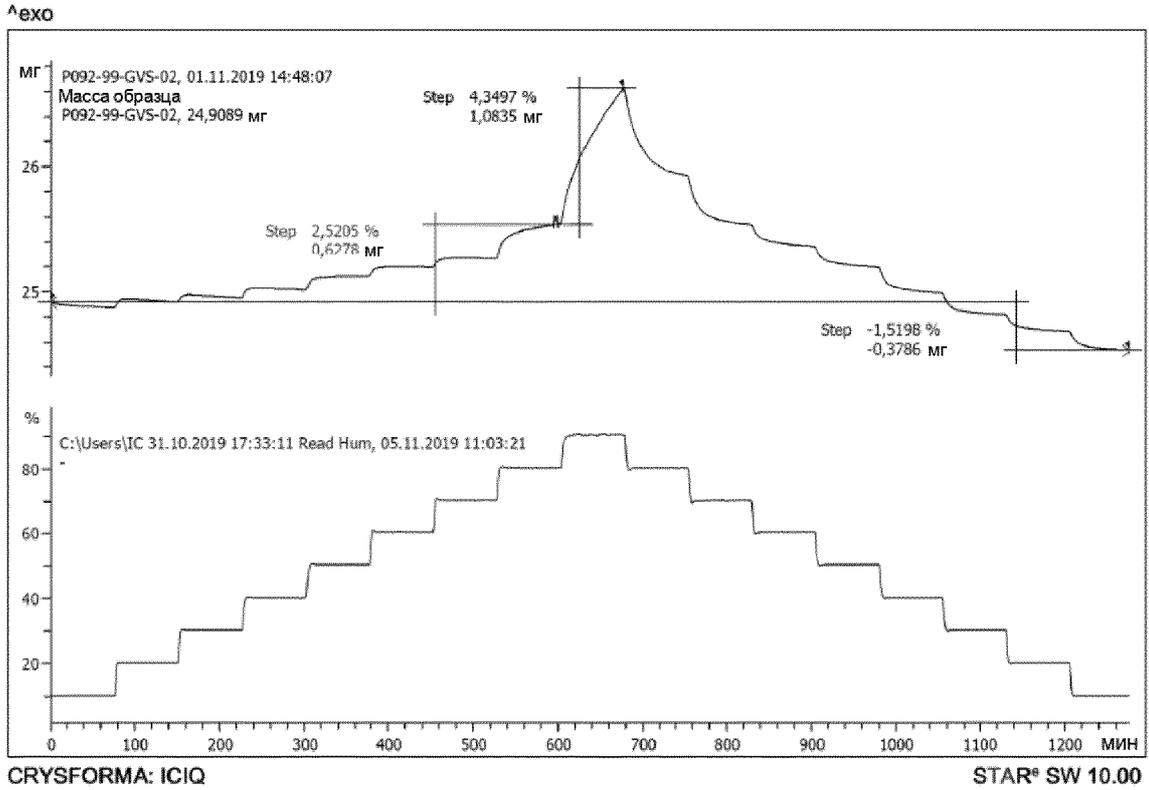
Фиг. 1



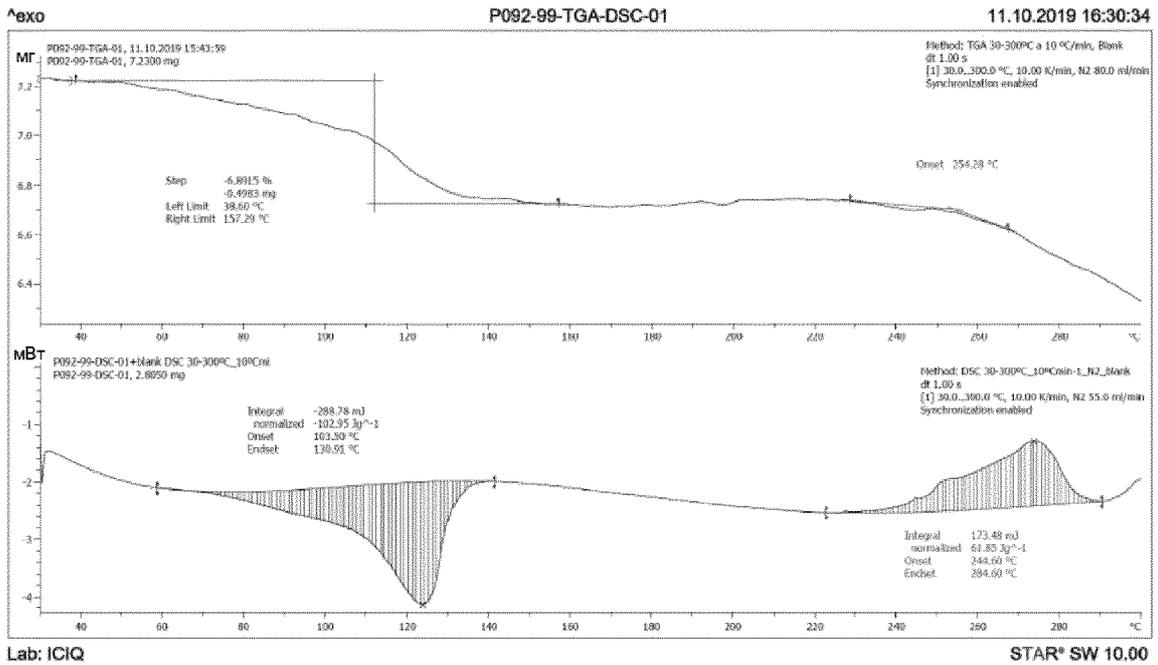
Фиг. 2



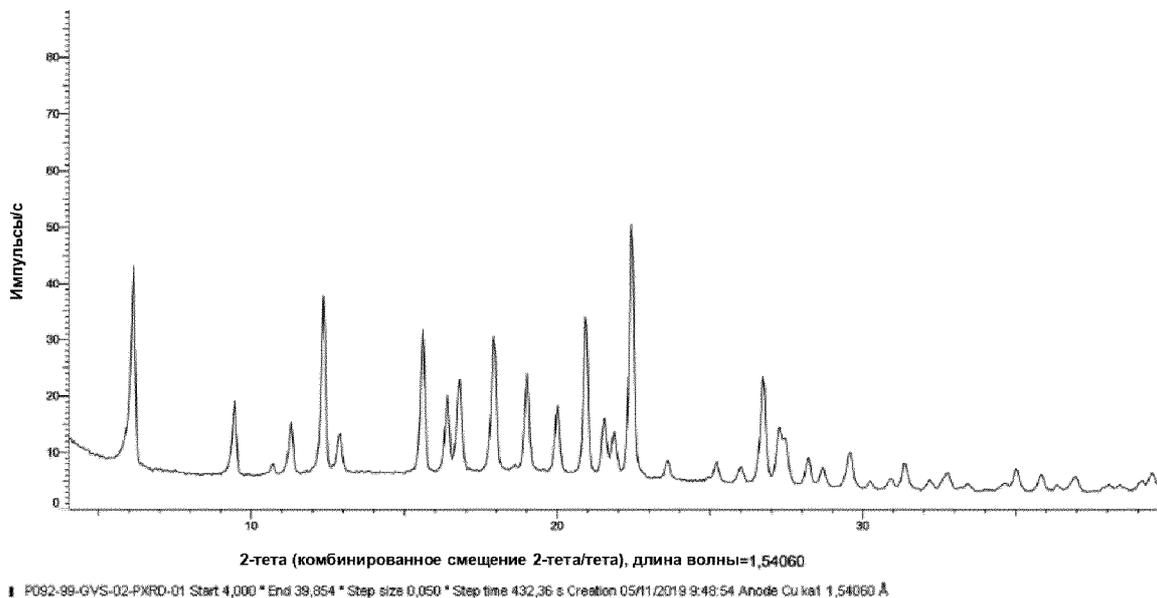
Фиг. 3



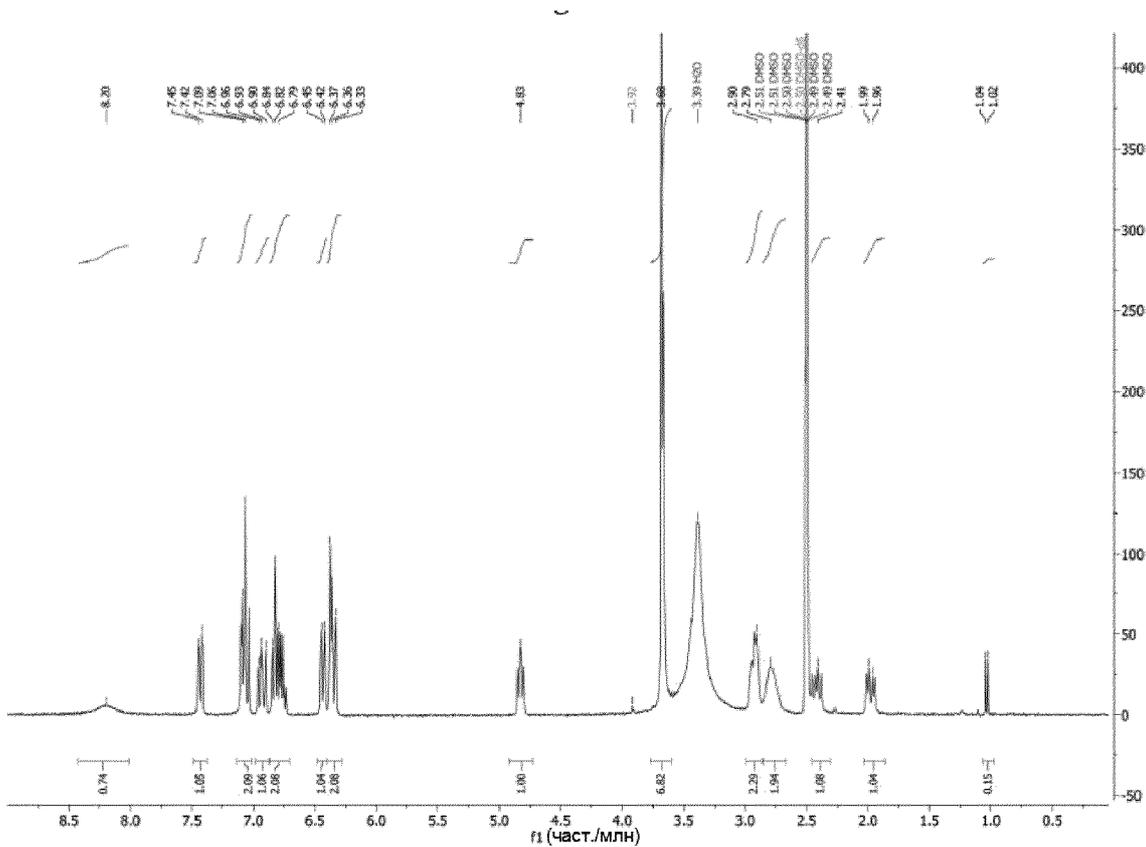
Фиг. 4



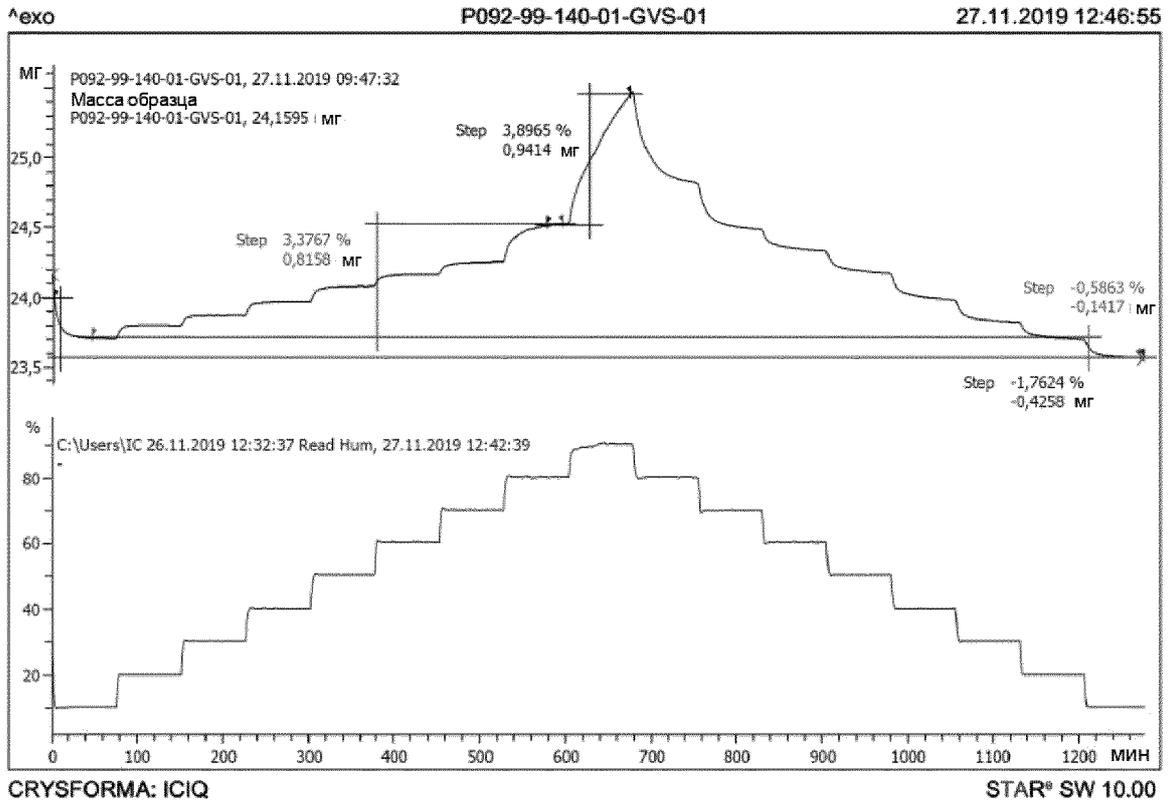
Фиг. 5



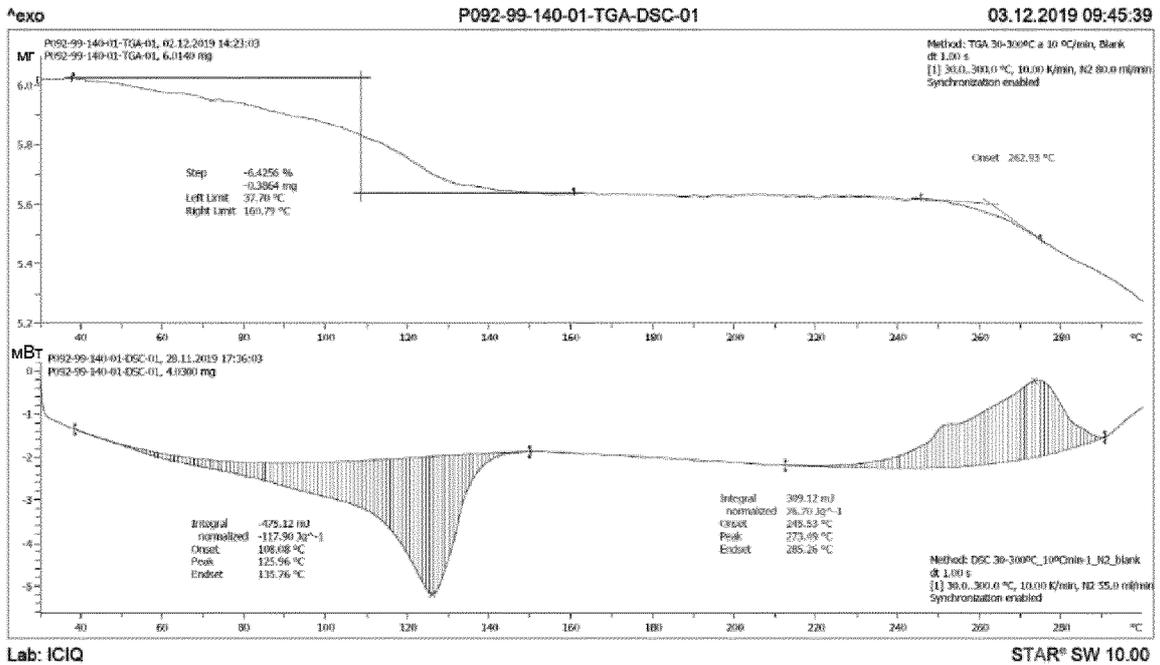
Фиг. 6



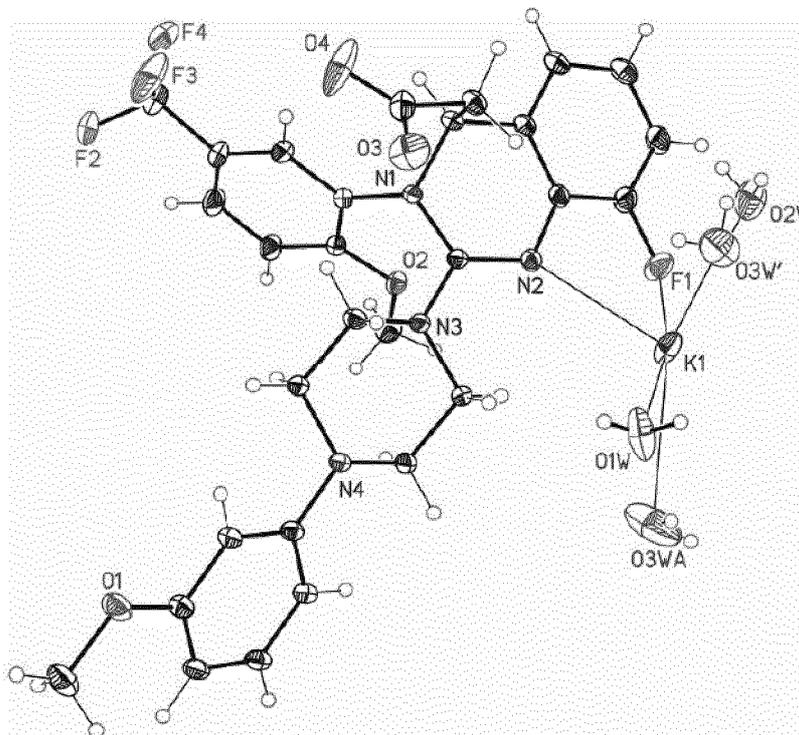
Фиг. 7



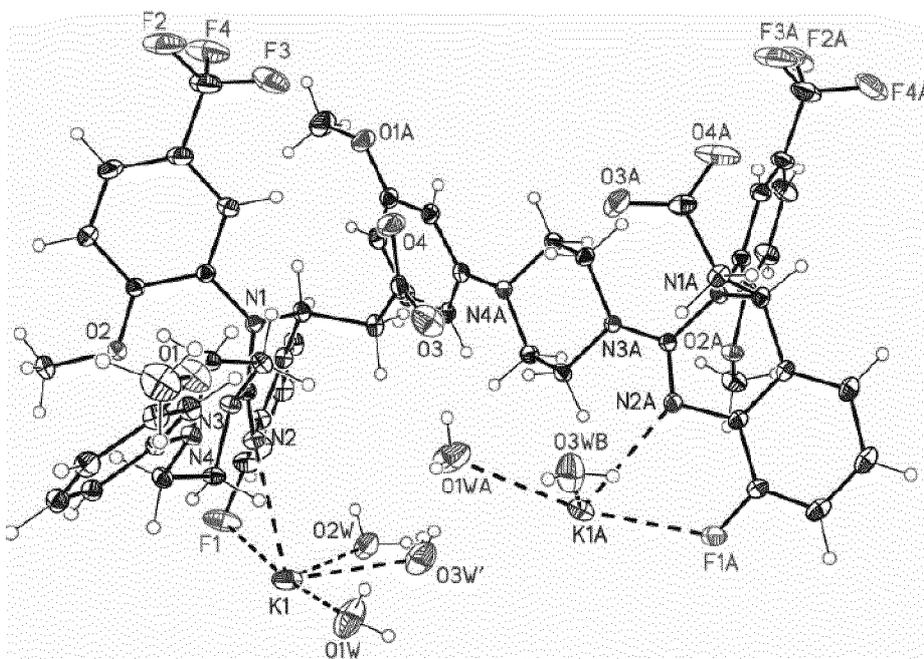
Фиг. 8



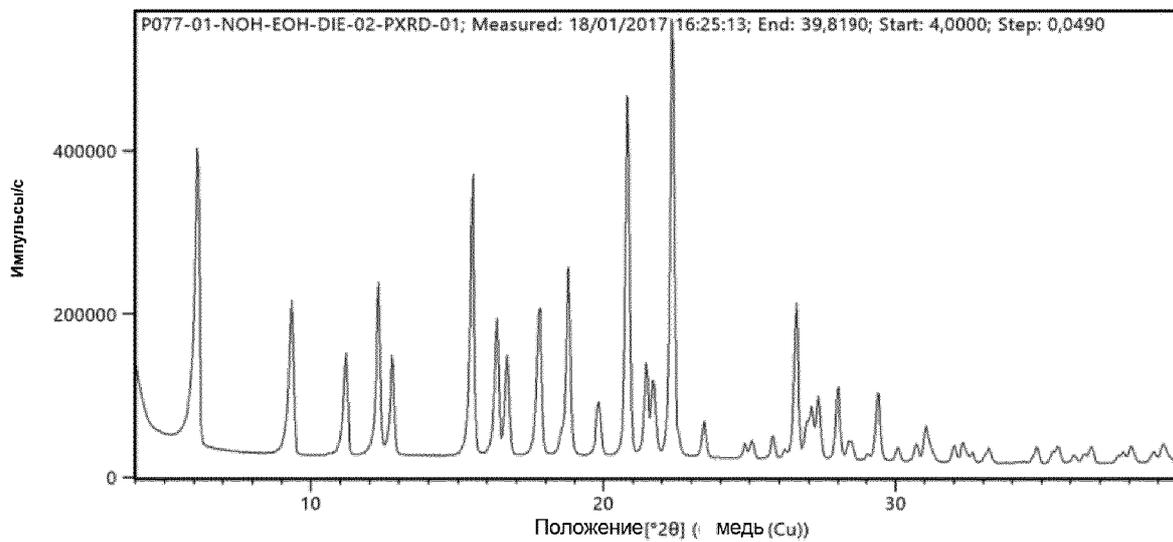
Фиг. 9



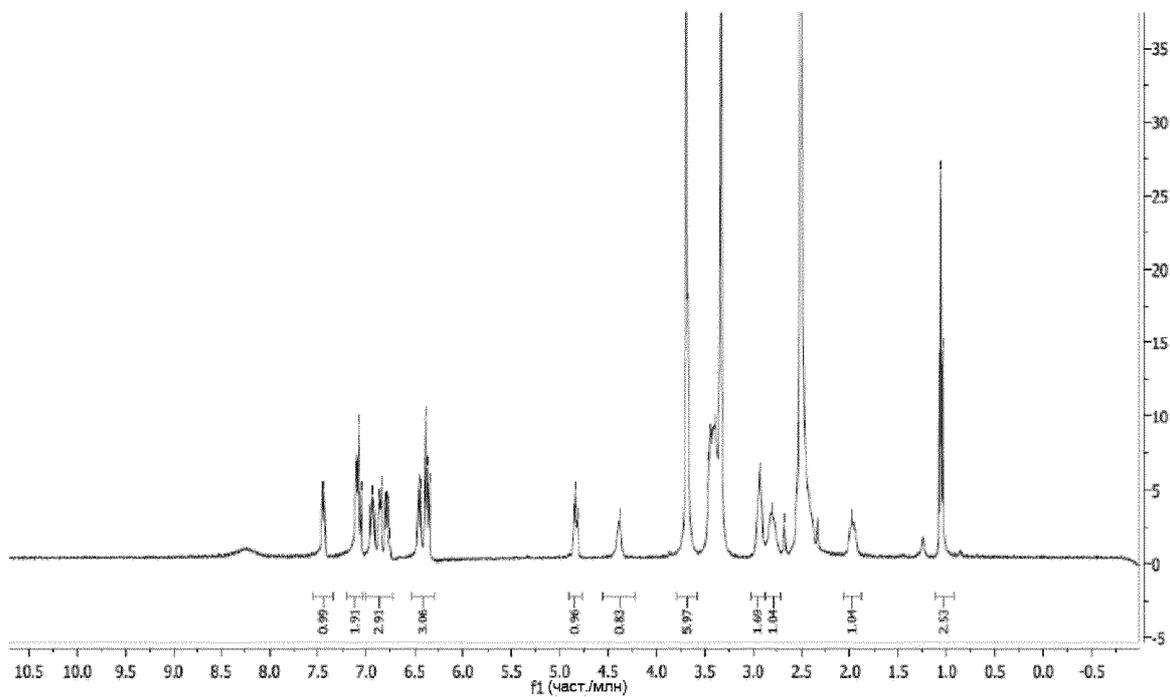
Фиг. 10



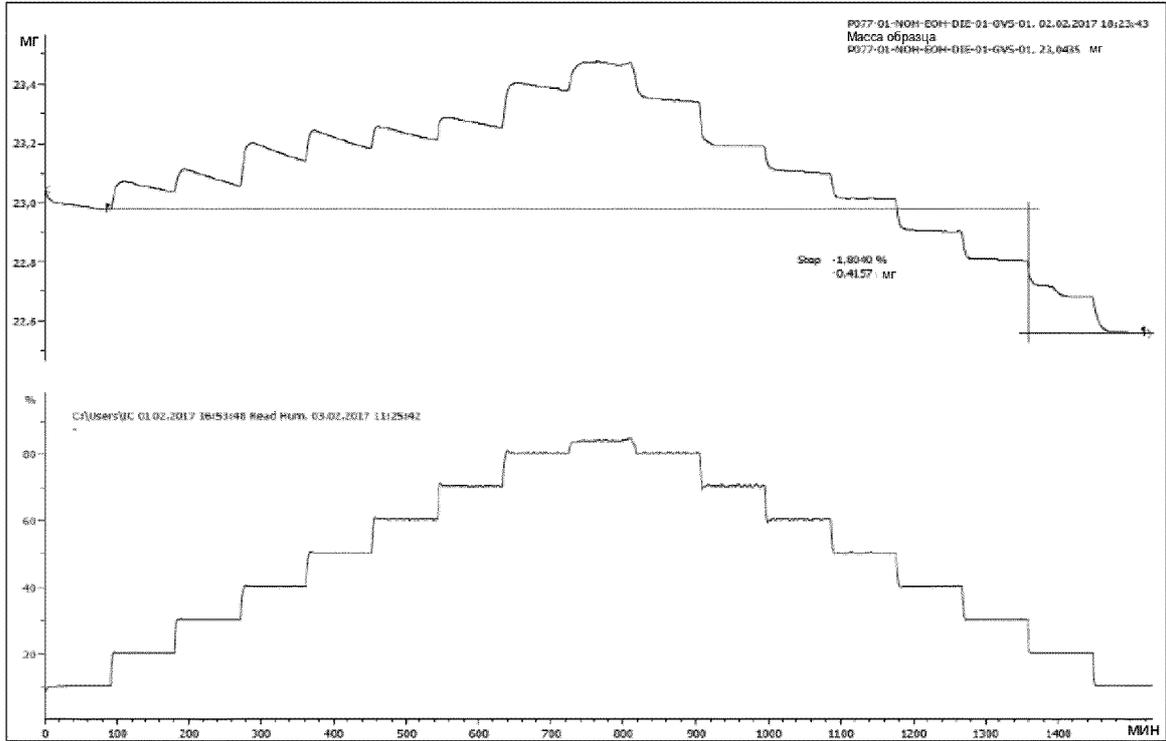
Фиг. 11



Фиг. 12



Фиг. 13



Фиг. 14

