

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292446 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.16

(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) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ТРИГИДРАТА 2-
[(4S)-8-ФТОР-2-[4-(3-МЕТОКСИФЕНИЛ)ПИПЕРАЗИН-1-ИЛ]-3-[2-МЕТОКСИ-5-
(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]-4Н-ХИНАЗОЛИН-4-ИЛ]АЦЕТАТА НАТРИЯ

(31) 20159727.5

(32) 2020.02.27

(33) EP

(86) PCT/EP2021/055045

(87) WO 2021/170874 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 эффективному способу получения кристаллической формы тригидрата 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.

A1

202292446

202292446

A1

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ТРИГИДРАТА 2-[(4S)-
8-ФТОР-2-[4-(3-МЕТОКСИФЕНИЛ)ПИПЕРАЗИН-1-ИЛ]-3-[2-МЕТОКСИ-5-
5 (ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]-4Н-ХИНАЗОЛИН-4-ИЛ]АЦЕТАТА НАТРИЯ

Настоящее изобретение относится к эффективному способу получения кристаллической формы тригидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)-
10 пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия.

Уровень техники

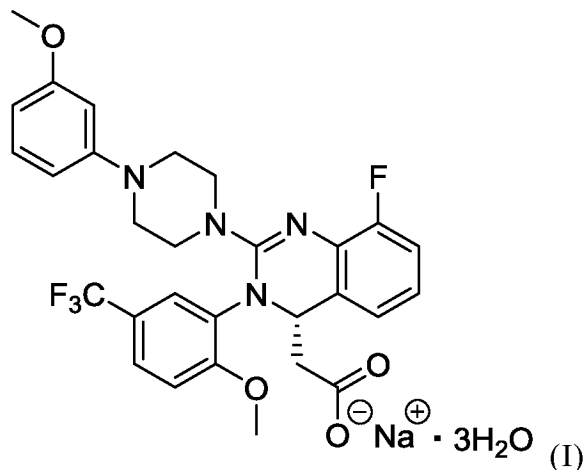
Инфекция цитомегаловируса (CMV) является обычной условно-патогенной инфекцией, которая приводит к значительной заболеваемости и смертности, которую можно предупредить, после трансплантации цельного органа и
15 аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

(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)-
20 фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусная кислота известна как летермовир. Он был разработан в WO2004/096778 как противовирусное средство, в частности, для борьбы с инфекциями, вызванными цитомегаловирусом человека (HCMV). Соли 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусной кислоты получены в кристаллической или аморфной форме (WO2013/127971A1). В частности,
25 некоторые натриевые или кальциевые соли летермовира были получены в основном в аморфной форме. В случае натриевой соли летермовира также получены некоторые кристаллические гидраты натриевой соли.

Однако сохраняется необходимость разработки эффективного способа получения кристаллической формы тригидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-
30 хиназолин-4-ил]ацетата натрия как следует из независимых пунктов формулы изобретения.

Описание изобретения

Одним объектом настоящего изобретения является кристаллический тригидрат 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),



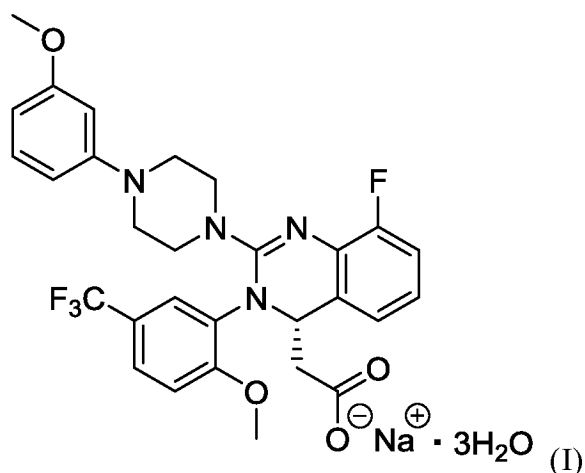
5

который в основном является свободным от спиртов, в частности метанола или этанола. Спирты, в частности метанол или этанол, не используют ни на какой из стадий получения указанного кристаллического тригидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)-

10 фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия. Это приводит к получению продукта, который не содержит указанные спирты.

Другим объектом настоящего изобретения является способ получения кристаллической формы тригидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)-пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-

15 ил]ацетата натрия формулы (I),



который включает стадии:

стадию 1) 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 смеси (C₁-C₆)-алкилацетата и простого (C₁-C₆)-

5 диалкилового эфира, где молярное отношение (C₁-C₆)-алкилацетат : простой (C₁-C₆)-диалкиловый эфир составляет от 1:1 до 1:3 при концентрации от 0,3 до 0,7 М, и где температура раствора предпочтительно находится в диапазоне от 30°C до 60°C;

10 стадию 2) добавления от 1,0 до 2,0 молярных эквивалентов водного раствора гидроксида натрия в пересчете на содержание 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусной кислоты к раствору, полученному на стадии 1, с получением смеси;

15 стадию 3) перемешивания смеси, полученной на стадии 2, при температуре в диапазоне от 30°C до 60°C по меньшей мере в течение 30 мин с получением суспензии, содержащей твердое соединение;

стадию 4) выделения твердого соединения из суспензии, полученной на стадии 3; и

20 стадию 5) сушки твердого соединения, полученного на стадии 4, при температуре в диапазоне от 30°C до 60°C по меньшей мере в течение одного часа с получением кристаллического тригидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия.

25 В способе предшествующего уровня техники необходимо отдельно получать натриевую соль летермовира и затем после обработки указанной натриевой соли в водном растворе спирта, такого как метанол или этанол, в течение одной недели получают и отфильтровывают кристаллическое твердое вещество. В настоящем изобретении показано, что указанное кристаллическое твердое вещество предшествующего уровня техники не является тригидратом

30 натриевой соли летермовира, а является смешанным сольватом летермовира со спиртом и водой.

В случае использования метанола в качестве растворителя получали кристаллическую форму моногидрата с метанолом 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-

метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия, как это показано на Фиг. 1. В Таблице 1 представлены полученные с помощью рентгеноструктурного анализа данные для указанного кристаллического моногидрата с метанолом летермовира натрия.

5 В случае использования этанола в качестве растворителя получали кристаллическую форму моногидрата с этанолом 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия, как это показано на Фиг. 2. В Таблице 2 представлены полученные с помощью рентгеноструктурного анализа данные для
10 указанного кристаллического моногидрата с этанолом летермовира натрия.

Указанные полученные кристаллы, т.е. моногидрат летермовира натрия с метанолом и моногидрат летермовира натрия с этанолом, необходимо сушить при комнатной температуре и при влажности окружающей среды в течение двух недель для обеспечения превращения в кристаллический тригидрат 2-[(4S)-8-
15 фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)-фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия, как это показано на Фиг. 4.

Кроме того, использование воды в качестве соразтворителя не приводит к образованию тригидрата натриевой соли летермовира. Поэтому в предшествующем уровне техники не существует успешного способа получения
20 тригидрата натриевой соли летермовира, в котором качестве соразтворителя используют воду.

В настоящем изобретении в ходе разработки и оптимизации исследовали приведенные ниже параметры:

- отношение количеств растворитель/антирастворитель
- 25 - добавление антирастворителя (скорость и момент добавления)
- концентрация API (активный фармацевтический ингредиент)
- добавление NaOH (непосредственно или растворенного в воде)
- объем воды
- продолжительность проведения реакции
- 30 - температура проведения реакции
- внесение затравочных кристаллов (необязательно).

С помощью описанного выше способа, предлагаемого в настоящем изобретении, с использованием воды в качестве соразтворителя

непосредственно получают кристаллический тригидрат 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).

Способ, предлагаемый в настоящем изобретении, обеспечивает следующие
5 технические преимущества:

- тригидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия можно
получить непосредственно из летермовира в форме свободного основания;

- для проведения всего способа необходимо сравнительно

10 непродолжительное время проведения реакции (4 часа + сушка в течение 15 часов);

- способ непосредственно обеспечивает получение тригидрата натриевой соли летермовира (отсутствие других переходных форм);

- способ является воспроизводимым и масштабируемым.

15 Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая указанный кристаллический тригидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия, и способы получения указанной фармацевтической композиции.

20 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.

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

30 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 объем кристалла может состоять из регулярной системы таких блоков.

Каждая элементарная ячейка представляет собой полное представление
5 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
10 использовать для получения полного повторения в кристалле.

Термин "полиморфная форма" означает определенную кристаллическую форму (т.е. структуру кристаллической решетки) моногидрата натриевой 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
15 такие формы соединения, в частности, тригидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия, которые образуют комплекс путем координации с молекулами растворителя. Гидраты являются особой формой сольватов, в
20 которых координация происходит с молекулами воды.

При использовании в настоящем изобретении термин "(C₁-C₆)-алкил" означает насыщенные, линейные или разветвленные углеводородные группы, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, т.е. термин "(C₁-C₆)-алкил" означает
25 линейную углеводородную группу -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -C₄H₉, -C₅H₁₁, -C₆H₁₃, или разветвленную углеводородную группу (CH(CH₃)₂, (CH₂(CH(CH₃)₂, (CH(CH₃)(C₂H₅, (C(CH₃)₃, (CH(CH₃)-C₃H₇, -CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)₃, -CH(C₂H₅)₂, -C₂H₄-CH(CH₃)₂, -C₃H₆-CH(CH₃)₂, -C₂H₄-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)-C₃H₇, -CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH₂-CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -CH₂-C(CH₃)₂-C₂H₅, -C(CH₃)₂-C₃H₇, -C(CH₃)₂-CH(CH₃)₂, -C₂H₄-C(CH₃)₃ или -CH(CH₃)-C(CH₃)₃ .
30

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

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

5 В объеме настоящего изобретения термин "эквиваленты" означает "молярные эквиваленты".

При использовании в настоящем изобретении термин "в основном является свободным от спиртов, в частности, метанола или этанола" означает содержание спирта в элементарной ячейке менее 1 мол.%, предпочтительно менее 0,5 мол.% и более предпочтительно менее 0,3 мол.%.

10 При использовании в настоящем изобретении термин "сухой порошок" означает твердую дозированную форму, которая включает находящуюся в сухом виде смесь тонкоизмельченных лекарственных средств или химических веществ, предназначенную для внутреннего или наружного применения.

Тонкоизмельченные лекарственные средства или химические вещества, 15 содержащиеся в гетерогенной смеси, не вступают в какие-либо физико-химические взаимодействия друг с другом, такие как объединение или агрегация.

При использовании в настоящем изобретении термин "лечение" или "лечить" определен, как нанесение на субъекта терапевтического средства, т.е. 20 тригидрата натриевой соли летермовира (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 HCMV, симптом инфекции HCMV или существует вероятность развития инфекции HCMV, где задачей является 25 лечение, излечение, 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 30 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.

5 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.

10 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
15 взаимодействиям с любыми компонентами композиции, в которой оно содержится.

Предпочтительно, если в способе, предлагаемом в настоящем изобретении, (C₁-C₆)-алкилацетат представляет собой метилацетат, пропилацетат, изопропилацетат или бутилацетат, или смесь указанных выше соединений, и
20 простой (C₁-C₆)-диалкиловый эфир представляет собой диизопропиловый эфир, метоксипентан или метил-трет-бутиловый эфир (MTBE), или смесь указанных выше соединений. Более предпочтительно, если (C₁-C₆)-алкилацетатом является изопропилацетат и простым (C₁-C₆)-диалкиловым эфиром является диизопропиловый эфир.

25 Предпочтительно, если на стадии 1 вышеописанных способов, концентрация раствора 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)-пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусной кислоты находится в диапазоне от 0,3 до 0,6 М.

Предпочтительно, если на стадии 2 вышеописанных способов,
30 концентрация гидроксида натрия в водном растворе гидроксида натрия находится в диапазоне от 5 до 30 М, более предпочтительно в диапазоне от 10 до 30 М, еще более предпочтительно в диапазоне от 10 до 27 М и наиболее предпочтительно в диапазоне от 15 до 25 М.

Предпочтительно, если на стадии 2 вышеописанных способов, добавляют от 1,1 до 1,5 молярных эквивалентов гидроксида натрия в пересчете на содержание 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 виде водного раствора при концентрации гидроксида натрия в диапазоне от 5 до 30 М, более предпочтительно в диапазоне от 10 до 30 М, еще более предпочтительно в диапазоне от 10 до 27 М и наиболее предпочтительно в диапазоне от 15 до 25 М.

Предпочтительно, если на стадии 3 вышеописанных способов, смесь перемешивают в течение от 1 до 6 часов при температуре в диапазоне от 40°C до 60°C. Более предпочтительно, если смесь перемешивают в течение от 1 до 6 часов при температуре в диапазоне от 45°C до 55°C. Более предпочтительно, если смесь перемешивают в течение от 1 до 6 часов при температуре 50°C.

Предпочтительно, если на стадии 3 смесь перемешивают в течение от 2 до 5 часов при температуре в диапазоне от 40°C до 60°C. Более предпочтительно, если смесь перемешивают в течение от 2 до 5 часов при температуре в диапазоне от 45°C до 55°C. Более предпочтительно, если смесь перемешивают в течение от 2 до 5 часов при температуре 50°C. Предпочтительно, если на стадии 3 смесь перемешивают в течение от 3 до 4 часов при температуре в диапазоне от 45°C до 55°C. Более предпочтительно, если смесь перемешивают в течение от 3 до 4 часов при температуре в диапазоне от 45°C до 55°C. Более предпочтительно, если смесь перемешивают в течение от 3 до 4 часов при температуре 50°C.

В одном варианте осуществления стадия 3 способа, предлагаемого в настоящем изобретении, дополнительно включает последующую стадию проводимого при перемешивании охлаждения суспензии до комнатной температуры при скорости охлаждения 60 К/ч или ниже, фильтрования охлажденной суспензии с получением твердого соединения и необязательно промывки твердого соединения простым (C₁-C₆)-диалкиловым эфиром,, который является таким же, как простой (C₁-C₆)-диалкиловый эфир, использующийся на стадии 1.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, (C₁-C₆)-алкилацетат представляет собой метилацетат, пропилацетат, изопропилацетат или бутилацетат, или их смесь, и простой (C₁-C₆)-диалкиловый эфир представляет собой диизопропиловый эфир, метоксипентан или метил-

трет-бутиловый эфир, или их смесь, где предпочтительно (C₁-C₆)-алкилацетат представляет собой изопропилацетат и простой (C₁-C₆)-диалкиловый эфир представляет собой диизопропиловый эфир, и где более предпочтительно (C₁-C₆)-алкилацетат представляет собой изопропилацетат и простой (C₁-C₆)-диалкиловый эфир представляет собой диизопропиловый эфир, и молярное отношение изопропилацетат : простой диалкиловый эфир составляет 1:2.

В одном варианте осуществления на стадии 5 описанного в настоящем изобретении способа твердое соединение сушат при пониженном давлении менее 10 гПа. В предпочтительном варианте осуществления на стадии 5 описанного в настоящем изобретении способа твердое соединение сушат при давлении от 2 до 3 гПа при 50°C в течение 15 ч.

Таким образом, в особенно предпочтительном варианте осуществления другим объектом настоящего изобретения является способ получения кристаллической формы тригидрата 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), включающий стадии:

стадию 1) 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 смеси изопропилацетата и диизопропилового эфира, где молярное отношение изопропилацетат : диизопропиловый эфир составляет от 1:1 до 1:3 при концентрации от 0,3 до 0,6 М, и где температура раствора находится в диапазоне от 30°C до 60°C;

стадию 2) добавления от 1,1 до 1,5 молярных эквивалентов водного раствора гидроксида натрия в пересчете на содержание 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусной кислоты к раствору, полученному на стадии 1, где концентрация гидроксида натрия в водном растворе гидроксида натрия равна от 15 до 25 М, с получением смеси;

стадию 3) перемешивания смеси, полученной на стадии 2, в течение от 3 до 4 часов при температуре 50°C с получением суспензии, содержащей твердое соединение;

стадию 4) проводимого при перемешивании охлаждения суспензии до комнатной температуры при скорости охлаждения 60 К/ч или ниже,

фильтрации охлажденной суспензии с получением твердого соединения и промывки твердого соединения диизопропиловым эфиром; и

стадию 5) сушки твердого соединения, полученного на стадии 4, при температуре в диапазоне от 30°C до 60 в течение по меньшей мере одного часа с получением кристаллического 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 другом варианте осуществления вышеописанных способов, стадия 2 дополнительно включает:

внесение в раствор затравочных кристаллов 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 количестве 0,5-1 мас.% в пересчете на полную массу 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусной кислоты, используемой на стадии 1.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения кристаллической формы тригидрата 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), также включающему дополнительную последующую стадию:

стадию 6) микронизации или наноразмола кристаллического тригидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия, полученного на стадии 5, с получением фармацевтической композиции, содержащей микронизированный кристаллический тригидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия.

В предпочтительном варианте осуществления микронизированный или подвергнутый наноразмолу кристаллический тригидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия имеет размер частиц в диапазоне от 0,3 до 1000 мкм, и распределение частиц по размерам предпочтительно определено с помощью $d(0,1)$ равного от 1 до 100 мкм, $d(0,5)$ равного от 30 до 250 мкм и $d(0,9)$

равного от 100 до 800 мкм, и более предпочтительно определено с помощью $d(0,1)$ равного от 2 до 50 мкм, $d(0,5)$ равного от 25 до 100 мкм, $d(0,9)$ равного от 200 до 600 мкм.

В способах, раскрытых в настоящем изобретении, указанный кристаллический тригидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия имеет гексагональную кристаллографическую систему, пространственную группу R3 и размеры элементарной ячейки равные $a = 28,22 \text{ \AA}$, $b = 28,22 \text{ \AA}$, $c = 9,97 \text{ \AA}$, $\alpha = 90 \pm 3^\circ$, $\beta = 90 \pm 3^\circ$ и $\gamma = 120 \pm 3^\circ$.

В способах, раскрытых в настоящем изобретении, рентгенограмма указанного кристаллического тригидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия содержит пики при значениях углов 2-тета, равных 6,2, 9,5, 12,4, 15,6, 18,0, 19,0, 21,0, 22,5 и 26,8 градуса, и указанные значения углов 2-тета обладают стандартными отклонениями, равными $\pm 0,1^\circ$.

В предпочтительном варианте осуществления рентгенограмма указанного кристаллического тригидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия содержит пики при значениях углов 2-тета, равных 6,2, 9,5, 11,3, 12,4, 12,9, 15,6, 16,5, 16,8, 18,0, 19,0, 20,0, 21,0, 21,6, 21,9, 22,5, 22,8, 23,6, 25,0, 25,2, 26,0, 26,8, 27,3, 27,5 и 26,8 градуса, и указанные значения углов 2-тета обладают стандартными отклонениями, равными $\pm 0,1^\circ$.

Чистота кристаллического тригидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия, полученного любым из описанных выше способов, определенная с помощью ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография), составляет по меньшей мере 98%, предпочтительно, 99%, более предпочтительно 99,5%, наиболее предпочтительно 99,9%.

Другим объектом настоящего изобретения является тригидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия, который получен способом, описанным в настоящем изобретении.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, тригидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия, который получен способом, описанным в настоящем изобретении, в основном является свободным от этанола.

Указанный кристаллический тригидрат 2-[(4S)-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).

Фармацевтическая композиция

Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, которая содержит тригидрат 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), описанный в настоящем изобретении.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, эта фармацевтическая композиция представляет собой сухой порошок.

В другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, в основном является свободной от этанола.

Другим объектом настоящего изобретения является способ получения фармацевтической композиции, содержащей тригидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия, также включающий дополнительную последующую стадию:

стадию б) микронизации или наноразмола кристаллического тригидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-

(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия, полученного на стадии 5, с получением фармацевтической композиции, содержащей микронизированный кристаллический тригидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, способ включает дополнительную последующую стадию добавления по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя, инертного наполнителя и/или разбавителя к кристаллическому тригидрату 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия, полученному на стадии 6).

В качестве фармацевтически приемлемых носителей, инертных наполнителей 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,

- 5 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
- 10 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
- 15 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.

- 20 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,
- 25 включая кожное, внутрикожное, внутривенное, внутримышечное, внутриназальное, внутриназальное, внутривагинальное, трансбуккальное, подкожное, ректальное, подкожное, сублингвальное, местное или чрескожное введение, эти препараты в дополнение к обычным растворителям и/или разбавителям содержат тригидрат
- 30 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, содержащие в качестве активного ингредиента тригидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-

метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия, обычно вводят вместе с подходящими материалами носителя, выбранными в соответствии с предполагающейся вводимой формой, т.е. в случае перорального введения формами являются

5 таблетки, капсулы (заполненные твердым веществом, заполненные полужидким веществом или заполненные жидкостью), порошки для 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

10 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 (заполненные жидкостью

15 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.% тригидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия

20 формулы (I), предлагаемого в настоящем изобретении, использующегося 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,

25 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,

30 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,

5 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
10 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
15 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
суппозиториев сначала расплавляют низкоплавкий жир или воск, такой как
20 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.

25 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.

30 Тригидрат 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 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.% 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 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, 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.%.

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 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 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 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, 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.%.

Тригидрат 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 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.

5 Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, которую можно получить способом, описанным в настоящем изобретении.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, указанную фармацевтическую композицию можно получить
10 указанным способом, также включающим дополнительную последующую стадию добавления по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя, инертного наполнителя и/или разбавителя к кристаллическому тригидрату 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия.

15 В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, указанная фармацевтическая композиция содержит кристаллический тригидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия, где размер частиц указанного кристаллического тригидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-
20 метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия находится в диапазоне от 0,3 до 1000 мкм, и распределение частиц по размерам предпочтительно определено с помощью $d(0,1)$ равного от 1 до 100 мкм, $d(0,5)$ равного от 30 до 250 мкм, и $d(0,9)$ равного от 100 до 800 мкм, и более предпочтительно определено с помощью $d(0,1)$
25 равного от 2 до 50 мкм, $d(0,5)$ равного от 25 до 100 мкм, $d(0,9)$ равного от 200 до 600 мкм.

Параметр $d(0,1)$ означает размер отверстий одного условного сита, через которое проходит всего 10% всех частиц образца. Таким образом, $d(0,1) = 2-100$ мкм означает, что верхнее предельное значение диапазона размера частиц, определяющего 10% обладающих наименьшим размером частиц образца, равно
30 от 2 до 100 мкм. Таким образом, 10% от всего количества частиц обладают размером, не превышающим $d(0,1)$, в этом случае это означает, что они обладают максимальным размером, равным от 2 до 100 мкм.

Соответственно, параметр $d(0,5)$ означает размер отверстий одного условного сита, через которое проходит всего 50% всех частиц образца. Таким образом, $d(0,5) = 30-250$ мкм означает, что верхнее предельное значение диапазона размера частиц, определяющего условную половину образца, содержащую более мелкие частицы, равно от 30 до 250 мкм. Таким образом, 50% от всего количества частиц обладают размером, не превышающим $d(0,5)$, в этом случае это означает, что они обладают максимальным размером, равным от 30 до 250 мкм.

Соответственно, параметр $d(0,9)$ означает размер отверстий одного условного сита, через которое проходит всего 90% всех частиц образца, т.е. на сите остается только 10% образца. Таким образом, $d(0,9) = 100-800$ мкм означает, что нижнее предельное значение диапазона размера частиц, определяющего 10% обладающих наибольшим размером частиц образца, равно от 100 до 800 мкм. Таким образом, 90% от всего количества частиц обладают размером, не превышающим $d(0,9)$, в этом случае это означает, что они обладают максимальным размером, равным от 100 до 800 мкм.

Предпочтительно, если противовирусные средства, использующиеся в фармацевтических композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, являются эффективными по отношению к вирусам *Herpesviridae*, в частности по отношению к цитомегаловирусу (CMV), и в особенности, по отношению к цитомегаловирусу человека (HCMV).

Предпочтительно, если указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемые носители, инертные наполнители и/или разбавители.

Предпочтительно, если указанную фармацевтическую композицию вводят перорально или внутривенно.

Тригидрат 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, 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 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

5 инфекцией вирусом.

Таким образом, другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая кристаллический тригидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)-фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия, для применения в способе лечения

10 и/или предупреждения инфекционных заболеваний, вызванных цитомегаловирусом, в особенности, цитомегаловируса человека и/или связанных с ним.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей кристаллический тригидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-

15 хиназолин-4-ил]ацетата натрия, для приготовления лекарственного средства для лечения и/или предупреждения заболеваний, в частности, вирусных инфекций, предпочтительно инфекций цитомегаловируса человека (HCMV), или инфекций другим представителем группы *Herpesviridae*.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения и/или предупреждения заболевания, связанного с цитомегаловирусом (CMV), в особенности, с цитомегаловируса человека (HCMV), и/или вызванного им, или инфекций другим представителем группы *Herpesviridae*, который включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей

25 кристаллический тригидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия.

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;

30

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

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

Количество тригидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия, которое соответствует такому количеству, меняется в зависимости от таких
10 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

15	ч	час(ы)
	ДСК	дифференциальная сканирующая калориметрия
	ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
	мин	минута (минуты)
	ЯМР	ядерный магнитный резонанс
20	ФРП	функция распределения пар
	ТГА	термогравиметрический анализ
	ПРРГ	порошковая рентгенография

Описание чертежей

На Фиг. 1 представлена кристаллическая структура моногидрата сольвата с
25 метанолом натриевой соли летермовира.

На Фиг. 2 представлена кристаллическая структура моногидрата сольвата с этанолом натриевой соли летермовира.

На Фиг. 3 представлено сопоставление полученных с помощью ПРРГ рентгенограмм для моногидрата (вода) сольвата с метанолом натриевой соли летермовира, получена путем моделирования с помощью РСМК
30 (рентгеноструктурный анализ монокристаллов) (снизу), моногидрата (вода) сольвата с этанолом натриевой соли летермовира, получена путем

моделирования с помощью РСАМК (в середине), и полученной с помощью ПРРГ рентгенограммы объемного материала (сверху).

На Фиг. 4 представлено сопоставление полученных с помощью ПРРГ рентгенограмм для тригидрата натриевой соли летермовира, предлагаемого в настоящем изобретении (сверху), моногидрата (вода) сольвата с этанолом натриевой соли летермовира после проводимой после фильтрования сушки на воздухе в течение 1 часа, (в середине) и тригидрата натриевой соли летермовира после проводимой после фильтрования сушки на воздухе в течение 2 недель (снизу).

На Фиг. 5 представлена кристаллическая структура тригидрата натриевой соли летермовира. Термические эллипсоиды представлены при плотности электронов, установленной при 50%-ной вероятности.

На Фиг. 6 представлен тримерный комплекс, образованный тремя анионами летермовира.

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/Theta при комнатной температуре с использованием излучения $\text{CuK}\alpha 1$ (1,54060 Å) в режиме пропускания. Система снабжена регистрирующим отдельными фотонами ПЗД (позиционно-чувствительный 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. Использовавшееся программное обеспечение: сбор 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, составляющем от 4 до $40^\circ 2\theta$ (размер шага: $0,049^\circ$).

Спектроскопия протонного ядерного магнитного резонанса (^1H -ЯМР): Анализ с помощью протонного ядерного магнитного резонанса проводили в дейтерированном ДМСО (DMSO-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.

Анализ с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК): 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, равной 10 и/или 20°C/мин, от 30 до 300°C. 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 Mettler Toledo) в алюминиевые тигли объемом 40 мкл с небольшим отверстием в крышке и нагревали в атмосфере азота (10 мл/мин) при скорости, равной 10°C/мин, от 30 до 300°C. Используемое программное обеспечение: сбор и оценку данных проводили с помощью программного обеспечения STARe.

Рентгеноструктурный анализ монокристаллов (РСАМК):

Кристаллы для проведения исследований 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 4-осного гониометра Apex DUO Карра, снабженного двумерным детектором APPEX 2 4K CCD, микрофокусным источником E025 IuS, использующим излучение MoK α (0,71073 Å), монохроматором Quazar MX Multilayer Optics 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 . Используемое программное обеспечение: сбор данных: APEX-2 (сбор данных проводили с помощью APEX II v2014.9-0. Bruker (2014). Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA), обработка данных: Bruker Saint (обработку данных проводили с помощью Bruker SAINT+ version V8.35A. Bruker (2013). Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA) V/.60A и поправку на поглощение осуществляли с помощью SADABS (SADABS: V2014/5 Bruker

(2001). Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA. Blessing, Acta Cryst. (1995) A51 33-38).

Определение структуры и уточнение: Структуру кристаллов определяли с использованием программного обеспечения SHELXT (SHELXT; Sheldrick, G.M. Acta Cryst. 2015 A71, 3-8). Визуализацию проводили с использованием программного обеспечения SHELXle (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^2 с использованием всех измеренных интенсивностей проводили с использованием программного обеспечения SHELXL 2015 (SHELXL; Sheldrick, G.M. Acta Cryst. 2015 C71, 3-8. SHELXT.). Проводили уточнение параметров всех не являющихся атомами водорода атомов, включая анизотропное смещение параметров.

Сравнительный пример 01: Мононатриевая соль 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусной кислоты (соответствует примеру 1, приведенному в US2015/0038514A1)

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) NaOH в виде твердого вещества. Смесь в течение 25 мин нагревали до обеспечения внутренней температуры, равной 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, равной 3°C/ч, до обеспечения внутренней температуры, равной 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) искомого кристаллической натриевой соли.

Сравнительный пример 02: Получение тригидрата моноватриевой соли 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусной кислоты (по модифицированной методике, описанной в примере 2, приведенном в US2015/0038514A1)

Примерно 300 мг 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, полученной в сравнительном примере 1, суспендировали в 1 мл метанола или этанола (содержащем 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 в течение 2 недель. Полученный остаток соответствовал искомому соединению, тригидрату.

После встряхивания при 20°C в соответствующем указанном растворителе полученное твердое вещество отфильтровывали и получали следующие кристаллы.

В случае использования метанола в качестве растворителя получали кристаллы моногидрата сольвата с метанолом 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия, как это показано на фиг. 1. В таблице 1 представлены полученные с помощью рентгеноструктурного анализа данные для указанного кристаллического моногидрата сольвата с метанолом летермовира.

В случае использования этанола в качестве растворителя получали кристаллы моногидрата сольвата с этанолом 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-

хиназолин-4-ил]ацетата натрия, как это показано на фиг. 2. В таблице 2 представлены полученные с помощью рентгеноструктурного анализа данные для указанного кристаллического моногидрата сольвата с этанолом летермовира.

Асимметричная единица включает одну молекулу в форме аниона, один катион натрия, одну молекулу воды и одну молекулу этанола. Молекулы воды и этанола, которые координированы с катионом натрия, разупорядочены и находятся в двух положениях (соотношение: 60:40). Это соединение кристаллизуется с образованием хиральной структуры пространственной группы R3, однако определение абсолютной структуры осуществить невозможно. Структура, полученная с использованием этанола является изоструктурной структуре, полученной с использованием метанола. Структура обладает высоким качеством, причем значение R_1 равно 4,75%.

На Фиг. 3 представлено сопоставление полученных с помощью ПРРГ рентгенограмм обоих сольватов (получены путем моделирования с помощью РСМК) и полученной с помощью ПРРГ рентгенограммы объемного материала. Три образца обладают чрезвычайно сходными рентгенограммами (изоморфные соединения).

Указанные полученные кристаллы, т.е. кристаллический моногидрат сольвата с метанолом 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия или кристаллический моногидрат сольвата с этанолом 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия, необходимо сушить при комнатной температуре и при влажности окружающей среды в течение 2 недель для обеспечения превращения в кристаллический тригидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия, как это показано на Фиг. 4.

Таблица 1. Кристаллографические данные и результаты уточнения структуры для кристаллического моногидрата сольвата с метанолом натриевой соли летермовира, представленной на Фиг. 1

Идентификационный код	mo_P07701NOHEOHLT_0m
Эмпирическая формула	$C_{30}H_{33}F_4N_4NaO_6$
Молекулярная масса по формуле	644,39
Температура	100(2) K

Длина волны	0,71073 Å
Кристаллографическая система	тригональная
Пространственная группа	R3
Размеры элементарной ячейки	$a = 28,0775(12) \text{ Å}, \alpha = 90^\circ$
	$b = 28,0775(12) \text{ Å}, \beta = 90^\circ$
	$c = 10,0570(4) \text{ Å}, \gamma = 120^\circ$
Объем	$6866,2(6) \text{ Å}^3$
Z	9
Плотность (рассчитанная)	$1,403 \text{ мг/м}^3$
Коэффициент поглощения	$0,126 \text{ мм}^{-1}$
F (000)	3024
Размер кристалла	$0,40 \times 0,40 \times 0,20 \text{ мм}^3$
Диапазон значений углов тета для сбора данных	от 1,450 до 30,511°
Диапазоны индексов	$-20 \leq h \leq 39, -38 \leq k \leq 37, -10 \leq l \leq 13$
Количество измеренных отражений	13982
Количество независимых отражений	6646 [R (интенсивность) = 0,0381]
Завершенность до угла тета = 30,511°	96,3%
Поправка на поглощение	многократное сканирование
Максимальное и минимальное пропускание	0,975 и 0,76
Методика уточнения	полноматричная методика наименьших квадратов по F^2
Данные/ограничения/параметры	6646/87/451
Критерий соответствия по F^2	1,051
Конечные коэффициенты R [$I > 2 \times \text{сигма} \times (I)$]	$R1 = 0,0430, wR2 = 0,1104$
Коэффициенты R (все данные)	$R1 = 0,0504, wR2 = 0,1181$
Параметр Флака	$x = -0,2(3)$
Наибольший дифракционный пик/провал	0,314 и -0,345E Å ⁻³

Таблица 2. Кристаллографические данные и результаты уточнения структуры для кристаллического моногидрата сольвата с этанолом натриевой соли летермовира, представленного на Фиг. 2

Идентификационный код	mo_P07701NOHEOH_0m
Эмпирическая формула	$C_{31}H_{35}F_4N_4NaO_6$
Молекулярная масса по формуле	658,62
Температура	100(2) K
Длина волны	0,71073 Å
Кристаллографическая система	тригональная
Пространственная группа	R3
Размеры элементарной ячейки	$a = 28,4046(16) \text{ Å}, \alpha = 90^\circ$
	$b = 28,4046(16) \text{ Å}, \beta = 90^\circ$
	$c = 10,0751(5) \text{ Å}, \gamma = 120^\circ$
Объем	$7039,7(9) \text{ Å}^3$
Z	9
Плотность (рассчитанная)	$1,398 \text{ мг/м}^3$

Коэффициент поглощения	0,124 мм ⁻¹
F (000)	3096
Размер кристалла	0,20×0,20×0,10 мм ³
Диапазон значений углов тета для сбора данных	от 2,184 до 30,652°
Диапазоны индексов	-40≤h≤20, -40≤k≤28, -12≤l≤10
Количество измеренных отражений	13091
Количество независимых отражений	7753 [R (интенсивность) = 0,0182]
Завершенность до угла тета = 30,652°	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×сигма×(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 -0,413Е Å ⁻³

Пример 01: Непосредственное получение кристаллического тригидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия и эксперименты по оптимизации

1. Разработка методики, масштаб: 2 г

Разработку методики, проводимой в масштабе 2 г, проводили в реакционных пробирках. С учетом предварительных результатов NaOH добавляли в виде концентрированного водного раствора и регулировали добавление антирастворителя.

В качестве антирастворителя был выбран диизопропиловый эфир и в проводимых реакциях его использовали в качестве основного антирастворителя.

Растворитель: как показано в сравнительном примере 02, проводимом по методике предшествующего уровня техники (WO2013/127971), натриевая соль летермовира образует существенное количество сольватов, в особенности, со спиртами, такими как метанол и этанол. Таким образом, в этой разработке исключали использование спиртов и других растворителей, наличие которых может способствовать образованию сольватов, отличающихся от тригидрата натриевой соли.

Другие параметры

В ходе разработки и оптимизации методики изменяли приведенные ниже параметры:

- отношение количеств растворитель/антирастворитель
- 5 - добавление антирастворителя (скорость и момент добавления)
- концентрация API
- добавление NaOH (непосредственно или растворенного в воде)
- объем воды
- продолжительность проведения реакции
- 10 - температура проведения реакции
- внесение затравочных кристаллов (необязательно)

Описание проведенных экспериментов приведено в Таблице 3. Результаты показывают, что уменьшение объема воды, по-видимому, благоприятно влияет на результат реакции. Скорость добавления антирастворителя не оказывает

15 существенное влияние на процедуру. Полученные выходы обычно являлись от средних до низких. Хотя установлено, что диизопропиловый эфир является наиболее надежным растворителем, использование всех растворителей обеспечивает сравнимые результаты.

На основании экспериментальных результатов, зависящих от параметров

20 методики, для проведения серии экспериментов по оптимизации были выбраны наиболее критически важные параметры проведения реакции.

Таблица 3: Реакции, проводимые при разработке методики кристаллизации тригидрата натриевой соли летермовира (масштаб: 2 г)

Растворитель	Объем растворителя	Объем антирастворителя	Концентрация (в растворителе), концентрация (общая)	NaOH (вода)	Температура, продолжительность	Затравочные кристаллы	Выход
ЭТА	2+2 мл	2+5 мл	0,5 г/мл, 0,18 г/мл	0,5 мл (280 мг/мл)	50°C (2 ч), КТ (15 ч)	внесение	52%
ЭТА	4 мл	4+8 мл	0,5 г/мл, 0,13 г/мл	0,2 мл (700 мг/мл)	50°C (2 ч), КТ(15 ч)	внесение	75%
МАЦ	3 мл	5+5+5 мл (шприцевый насос)	0,7 г/мл, 0,11 г/мл	0,2 мл (700 мг/мл)	50°C (1 ч), КТ (15 ч)	внесение	72%
МЭК	4 мл	4+8 мл	0,5 г/мл, 0,13 г/мл	0,2 мл (700 мг/мл)	50°C (2 ч), КТ (15 ч)	внесение	88%
МЭК	2+1 мл	8 мл (шприцевый насос)	0,7 г/мл, 0,18 г/мл	0,2 мл (700 мг/мл)	50°C (2 ч), КТ (15 ч)	внесение	37%

МЭК	3 мл	5+5+5 мл (шприцевый насос)	0,7 г/мл, 0,11 г/мл	0,2 мл (700 мг/мл)	50°C (1 ч), КТ (4 ч)	внесение	30%
-----	------	-------------------------------	---------------------	-----------------------	-------------------------	----------	-----

ЭТА = этилацетат, ИПА = изопропилацетат, МАЦ = метилацетат, МЭК = метилэтилкетон, антирастворитель = диизопропиловый эфир

5 2. Дополнительная оптимизация

Результаты экспериментов по разработке методики указывали на следующие критически важные факторы:

- концентрация API
- отношение количеств растворитель/антирастворитель
- добавление антирастворителя
- объем воды

Задачей оптимизации являлась разработка надежной методики, которую легко масштабировать. Таким образом, эксперименты проводили в масштабе от 10 до 20 г, с использованием EasyMax™. Результаты приведены в Таблице 4.

15 Результаты экспериментов, проводимых с использованием EasyMax™, выявили некоторые затруднения, которые не возникали при экспериментах, проводимых в меньших масштабах.

Таблица 4: Реакции, проводимые при разработке методики кристаллизации тригидрата натриевой соли летермовира в масштабе 10-20 г

Масштаб	Растворитель	Объем растворителя	Объем антирастворителя	Концентрация (в растворителе), концентрация (общая)	NaOH (вода)	Температура, продолжительность	Затравочные кристаллы	Выход
10 г	ЭТА	15 мл	25+25 мл (шприцевый насос)	0,7 г/мл, 0,15 г/мл	0,7 мл (1 г/мл)	50°C (1 ч), 50-20°C (2 ч), 20-5°C (1 ч)	внесение (<0,5%)	88%
10 г	ЭТА	15 мл	15+15 мл	0,7 г/мл, 0,22 г/мл	0,75 мл (1 г/мл)	50-35°C (1 ч), 35°C (1 ч), 50°C (1 ч), 50-5°C (1,5 ч)	внесение (<0,5%)	62%
20 г	ЭТА	20 мл	40 мл	1 г/мл, 0,33 г/мл	2 мл (1 г/мл)	50°C (4 ч), 50-20°C (1 ч)	внесение (0,5%)	98%
20 г	ИПА	20 мл	40 мл	1 г/мл, 0,33 г/мл	2 мл (1 г/мл)	50°C (4 ч), 50-20°C (1 ч)	внесение (0,5%)	99%
10 г	МАЦ	15 мл	15+15 мл	0,7 г/мл, 0,22 г/мл	0,75 мл (1 г/мл)	50°C (4 ч), 50-20°C (2 ч)	внесение (<0,5%)	70%
20 г	МАЦ	20 мл	20+20+20 мл	1 г/мл, 0,25 г/мл	1,5 мл (1 г/мл)	50°C (1 ч), 50-20°C (1 ч), 50°C (1 ч)	внесение (<0,5%)	93%
20 г	МАЦ	20 мл	40 мл	1 г/мл, 0,33 г/мл	2 мл (1 г/мл)	50°C (4 ч), 50-20°C (1 ч)	внесение (0,5%)	74%

Масштаб	Растворитель	Объем растворителя	Объем антирастворителя	Концентрация (в растворителе), концентрация (общая)	NaOH (вода)	Температура, продолжительность	Затравочные кристаллы	Выход
10 г	МЭК	15 мл	15+15 мл (шприцевый насос)	0,7 г/мл, 0,22 г/мл	0,75 мл (1 г/мл)	50°C (2 ч), 50-10°C (2 ч), КТ (15 ч)	внесение (<0,5%)	~99%
20 г	МЭК	20 мл	40+10 мл	1 г/мл, 0,29 г/мл	2 мл (1 г/мл)	50°C (1 ч), 50-20°C (2 ч), 20-5°C (1 ч)	внесение (<0,5%)	~99%
20 г	МЭК	20 мл	40 мл	1 г/мл, 0,33 г/мл	2 мл (1 г/мл)	50°C (4 ч), 50-20°C (1 ч)	внесение (0,5%)	59%

ЭТА = этилацетат, ИПА = изопропилацетат, МАЦ = метилацетат, МЭК = метилэтилкетон, антирастворитель = диизопропиловый эфир

5 Оптимизировали следующие параметры:

- использовали более концентрированный раствор NaOH (1 г/мл в воде).
NaOH добавляли в избытке (1,5 молярных эквивалентов)

- использовали более концентрированные растворы API (примерно 0,33 г/мл)

10 - перемешивание проводили при скорости от средней до высокой (недостаточное перемешивание может привести к образованию масел, смол и двухфазных систем)

- диизопропиловый эфир добавляли различные моменты времени и при различных скоростях, при этом не происходило заметного улучшения результата

15 - реакцию усовершенствовали путем растворения API в смеси растворитель/антирастворитель до добавления NaOH

- для улучшения индуцирования осаждения тригидрата натриевой соли летермовира в исходный раствор + основание необязательно вносили 0,5 мас.% затравочных кристаллов тригидрата натриевой соли летермовира

20 - установлено, что при оптимизированных условиях проведения реакции изопропилацетат является наиболее подходящим растворителем; его использование обеспечивает получение высококристаллического тригидрата натриевой соли летермовира с количественными выходами.

25 На основании оптимизированных параметров разработана общая методика получения тригидрата 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]уксусную кислоту (летермовир) при 50°C растворяли в смеси изопропилацетата и диизопропилового эфира состава 1:2 (конечная концентрация АРІ: 0,33 г/мл). Затем добавляли 1,5 молярных эквивалентов NaOH (1 г/мл, водный раствор) и в раствор вносили затравочные кристаллы тригидрата натриевой соли летермовира А (1-0,5 % мас./мас.) и перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Затем суспензию постепенно охлаждали (от 50°C до 20°C в течение 1 ч). Содержимое реактора фильтровали в вакууме, трижды промывали диизопропиловым эфиром и сушили при пониженном давлении (2-3 гПа), при 50°C в течение 15 ч. Получали белый плотный порошок (тригидрат натриевой соли летермовира).

Технические характеристики моногидрата (вода) сольвата с этанолом летермовира и тригидрата натриевой соли летермовира приведены ниже.

Таблица 5.

	Сольват с этанолом и водой	Тригидрат
Методика получения	реакция кристаллизации в смеси этанол/диизопропиловый простой эфир	реакция кристаллизации в смеси изопропилацетат/диизопропиловый простой эфир
Макроскопические характеристики твердого вещества	белое порошкообразное вещество	белое порошкообразное вещество
Оптическая микроскопия	кристаллическое твердое вещество	кристаллическое твердое вещество
ПРРГ	сходные кристаллические фазы, пики немного смещены, некоторые явные различия	
РСАМК	1 молекула летермовира 1 атом натрия 1 молекула этанола 1 молекула воды	1 молекула летермовира 1 атом натрия 3 молекулы воды
ТГА	потеря массы 1,6% при температуре от 30°C до 100°C потеря массы 6,3% при температуре от 100°C до 150°C разложение происходит примерно при 250°C	потеря массы 3,8% при температуре от 30°C до 100°C потеря массы 3,8% при температуре от 100°C до 150°C разложение происходит примерно при 250°C
ДСК	эндотермический пик небольшой интенсивности при температуре от 30°C до 80°C и интенсивный эндотермический пик при температуре от 100°C до 150°C	эндотермический пик небольшой интенсивности при температуре от 75°C до 105°C интенсивный эндотермический пик (или два перекрывающихся эндотермических пика) при температуре от 105°C до 140°C

Гигроскопичность (ДСП)	адсорбция воды 3,2% (ОВ = 10-90%) адсорбция воды 5,3% (ОВ = 10-80%) полученная с помощью ПРРГ рентгенограмма: тригидрат (ОВ - относительная влажность)	адсорбция воды 8,6% (ОВ = 10-90%) адсорбция воды 4,1% (ОВ = 10-80%) отсутствие изменений на полученной с помощью ПРРГ рентгенограмме после проведения эксперимента
Дополнительная информация	твердое вещество превращается в аморфную форму в ходе проведения сушки (>60°C), с помощью сушки невозможно получить форму тригидрата	твердое вещество превращается в аморфную форму в ходе проведения сушки (>60°C)

Пример 02. Получение 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 масштабе 500 г

5 499 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 смеси изопропилацетата и диизопропилового эфира состава 1:2 (0,75 л/1,5 л), затем добавляли примерно 1,5 эквивалентов NaOH (водный раствор, 1 г/мл, 50 мл) и в раствор вносили затравочные кристаллы тригидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия (0,5-1% мас./мас. в пересчете на основание).

10 Суспензию перемешивали при 50°C в течение 4 ч (скорость перемешивания: 150 об/мин, стеклянная якорная мешалка). В течение первого часа осаждалось большое количество белого твердого вещества. Реактор постепенно охлаждали (от 50°C до 20°C в течение 1 ч) и его содержимое фильтровали в вакууме и трижды промывали диизопропиловым эфиром. Полученное белое твердое вещество сушили при пониженном давлении (2-3 мбар), при 50°C в течение 15 ч.

15

Получали 510 г тригидрата 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.

20

Пример 03. Получение отдельного кристалла тригидрата натриевой соли летермовира

Кристалл получали путем частичного выпаривания концентрированного раствора натриевой соли летермовира в смеси изопропилацетат / диизопропиловый эфир.

25

- Асимметричная единица включает одну молекулу летермовира в форме аниона, катион натрия и три молекулы воды. Состав асимметричной единицы представлен на фиг. 5 (разупорядоченные атомы исключены). Все молекулы воды разупорядочены и находятся в двух положениях при соотношениях 77:23, 67:33 и 63:37. Группа CF_3 также разупорядочена и находится в двух ориентациях при соотношении 63:37. Тригидрат кристаллизуется с образованием высокосимметричной структуры тригональной пространственной группы R3, образуя тримерный комплекс, в котором три аниона летермовира образуют канал, в котором находятся катионы натрия и молекулы воды (Фиг. 6).
- 10 Карбоксилатные группы, обладающие отрицательным зарядом, находятся внутри канала, взаимодействуя с катионами натрия.

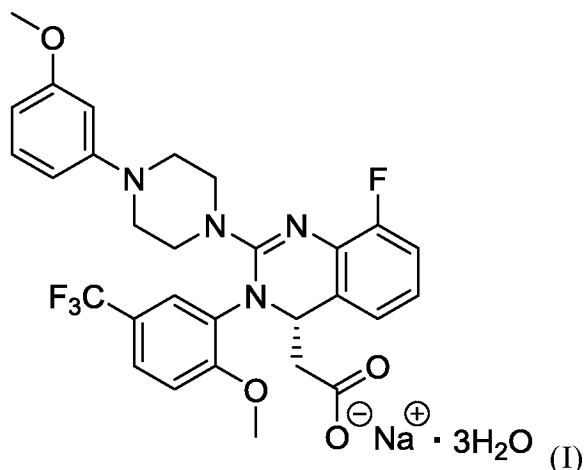
Таблица 6. Кристаллографические данные

Идентификационный код	mo_P0821002_0m
Эмпирическая формула	$\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_4\text{Na}_1\text{O}_4, 3 \times \text{H}_2\text{O}$
Молекулярная масса по формуле	648,58
Температура	100(2) K
Длина волны	0,71073 Å
Кристаллографическая система	тригональная
Пространственная группа	R3:H
Размеры элементарной ячейки	$a = 28,2198(15) \text{ Å}, \alpha = 90^\circ$ $b = 28,2198(15) \text{ Å}, \beta = 90^\circ$ $c = 9,9699(6) (4) \text{ Å}, \gamma = 120^\circ$
Объем	$6875,9(8) \text{ Å}^3$
Z	9
Плотность (рассчитанная)	$1,410 \text{ мг/м}^3$
Коэффициент поглощения	$0,115 \text{ мм}^{-1}$
F (000)	3042
Размер кристалла	$0,50 \times 0,40 \times 0,20 \text{ мм}^3$
Диапазон значений углов тета для сбора данных	от $2,206$ до $32,514^\circ$
Диапазоны индексов	$-42 \leq h \leq 40, -40 \leq k \leq 42, -9 \leq l \leq 14$
Количество измеренных отражений	44772
Количество независимых отражений	8331 [R (интенсивность) = 0,0255]
Завершенность до угла тета = $30,652^\circ$	95,50%
Поправка на поглощение	многократное сканирование
Максимальное и минимальное пропускание	0,74 и 0,69
Методика уточнения	полноматричная методика наименьших квадратов по F^2
Данные/ограничения/параметры	8331/231/511
Критерий соответствия по F^2	1,044
Конечные коэффициенты R [$I > 2 \times \text{сигма} \times (I)$]	$R1 = 0,0460, wR2 = 0,1083$

Коэффициенты R (все данные)	$R1 = 0,0483$, $wR2 = 0,1102$
Параметр Флака	$x = 0,05(7)$
Наибольший дифракционный пик/провал	$0,563$ и $-0,589 \text{ \AA}^{-3}$

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения кристаллической формы 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 формулы (I),



включающий стадии:

стадию 1) 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 смеси (C₁-C₆)-алкилацетата и простого (C₁-C₆)-диалкилового эфира, где молярное отношение (C₁-C₆)-алкилацетат : простой (C₁-C₆)-диалкиловый эфир составляет от 1:1 до 1:3 при концентрации от 0,3 до 0,7 М, и где температура раствора предпочтительно находится в диапазоне от 30°C до 60°C;

стадию 2) добавления от 1,0 до 2,0 молярных эквивалентов водного раствора гидроксида натрия в пересчете на содержание 2-[(4*S*)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусной кислоты к раствору, полученному на стадии 1, с получением смеси;

стадию 3) перемешивания смеси, полученной на стадии 2, по меньшей мере в течение 30 мин при температуре в диапазоне от 30°C до 60°C с получением суспензии, содержащей твердое соединение;

стадию 4) выделения твердого соединения из суспензии, полученной на стадии 3; и

стадию 5) сушки твердого соединения, полученного на стадии 4, при температуре в диапазоне от 30°C до 60°C по меньшей мере в течение одного часа с получением кристаллического тригидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия.

2. Способ по п. 1, в котором концентрация гидроксида натрия в водном растворе гидроксида натрия на стадии 2 находится в диапазоне от 5 до 30 М, и более предпочтительно в диапазоне от 10 до 30 М.

3. Способ по п. 1 или п. 2, в котором от 1,1 до 1,5 молярных эквивалентов гидроксида натрия в пересчете на содержание 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусной кислоты добавляют на стадии 2 в виде водного раствора при концентрации гидроксида натрия в диапазоне от 10 до 30 М.

4. Способ по любому из п.п. 1-3, в котором стадия 3 дополнительно включает:

проводимое при перемешивании охлаждение суспензии до комнатной температуры при скорости охлаждения 60 К/ч или ниже, фильтрование охлажденной суспензии с получением твердого соединения, и необязательно промывку твердого соединения простым (C₁-C₆)-диалкиловым эфиром, которым является простой (C₁-C₆)-диалкиловый эфир, использующийся на стадии 1.

5. Способ по любому из п.п. 1-4, в котором (C₁-C₆)-алкилацетат представляет собой метилацетат, пропилацетат, изопропилацетат или бутилацетат, или их смесь, и простой (C₁-C₆)-диалкиловый эфир представляет собой диизопропиловый эфир, метоксипентан или метил-трет-бутиловый эфир, или их смесь, где предпочтительно (C₁-C₆)-алкилацетат представляет собой изопропилацетат и простой (C₁-C₆)-диалкиловый эфир представляет собой диизопропиловый эфир, и где более предпочтительно (C₁-C₆)-алкилацетат представляет собой изопропилацетат и простой (C₁-C₆)-диалкиловый эфир

представляет собой диизопропиловый эфир, и молярное отношение
изопропилацетат : простой диалкиловый эфир составляет 1:2.

5 6. Способ по любому из п.п. 1-5, в котором на стадии 1 концентрация
раствора 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-
(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусной кислоты равна от 0,3 до 0,6 М.

10 7. Способ по любому из п.п. 1-6, в котором на стадии 5 сушку твердого
соединения проводят при пониженном давлении менее 10 гПа, предпочтительно
примерно от 2 до 3 гПа, при 50°C в течение 15 часов.

8. Способ по любому из п.п. 1-7, в котором стадия 2 дополнительно
включает:

15 внесение в раствор затравочных кристаллов 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 количестве от 0,5 до 1 мас.% в пересчете на
полную массу 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-
метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусной кислоты,
используемой на стадии 1.

20 9. Способ по любому из п.п. 1-8, также включающий дополнительную
последующую стадию:

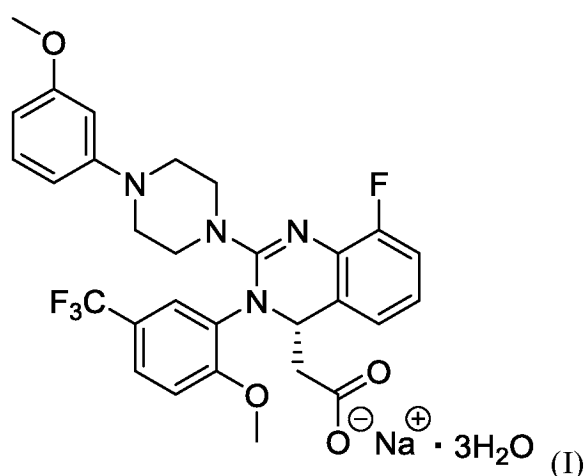
25 стадию 6) микронизации или наноразмола кристаллического тригидрата 2-
[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-
(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия, полученного на
стадии 5, с получением фармацевтической композиции, содержащей
микронизированный кристаллический тригидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-
метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-
хиназолин-4-ил]ацетата натрия,

30 где размер частиц находится в диапазоне от 0,3 до 1000 мкм и
распределение частиц по размерам определено с помощью $d(0,1)$ равного от 1 до
100 мкм, $d(0,5)$ равного от 30 до 250 мкм, и $d(0,9)$ равного от 100 до 800 мкм.

10. Способ по любому из п.п. 1-9, также включающий дополнительную последующую стадию:

стадию 7) добавления по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя, инертного наполнителя и/или разбавителя к кристаллическому тригидрату 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия.

11. Кристаллический тригидрат 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),



который получен способом по любому из п.п. 1-10.

12. Кристаллический тригидрат 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. 11, который в основном является свободным от этанола.

13. Кристаллический тригидрат 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. 11 или п. 12, имеющий гексагональную кристаллографическую систему, пространственную группу R3 и размеры элементарной ячейки равные $a = 28,22 \text{ \AA}$, $b = 28,22 \text{ \AA}$, $c = 9,97 \text{ \AA}$, $\alpha = 90 \pm 3^\circ$, $\beta = 90 \pm 3^\circ$ и $\gamma = 120 \pm 3^\circ$.

14. Кристаллический тригидрат 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)-
пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-
ил]ацетата натрия, имеющий гексагональную кристаллографическую систему,
пространственную группу R3 и размеры элементарной ячейки равные $a = 28,22$
5 $\text{\AA}$, $b = 28,22 \text{\AA}$, $c = 9,97 \text{\AA}$, $\alpha = 90 \pm 3^\circ$, $\beta = 90 \pm 3^\circ$ и $\gamma = 120 \pm 3^\circ$.

15. Кристаллический тригидрат 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. 11-14, где рентгенограмма указанного
10 кристаллического тригидрата 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-
ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетата натрия
включает значения углов 2-тета, равных 6,2, 9,5, 12,4, 15,6, 18,0, 19,0, 21,0, 22,5
и 26,8 градуса, и указанные значения углов 2-тета обладают стандартными
отклонениями, равными $\pm 0,1^\circ$.

15 16. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллический тригидрат
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. 11-
15.

20 17. Фармацевтическая композиция по п. 16, которая представляет собой
сухой порошок.

25 18. Фармацевтическая композиция по п. 16 или п. 17, которая в основном
является свободной от этанола.

19. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 16-18, которая
является подходящей для внутривенного введения.

30 20. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 16-18, которая
является подходящей для перорального введения.

21. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 16-20 для применения в способе лечения и/или предупреждения заболеваний, в частности вирусных инфекций, предпочтительно инфекций цитомегаловируса человека (HCMV), или инфекций другим представителем группы *Herpesviridae*.

5

22. Применение фармацевтической композиции по любому из п.п. 16-20 для приготовления лекарственного средства для лечения и/или предупреждения заболеваний, в частности вирусных инфекций, предпочтительно инфекций цитомегаловируса человека (HCMV), или инфекций другим представителем группы *Herpesviridae*.

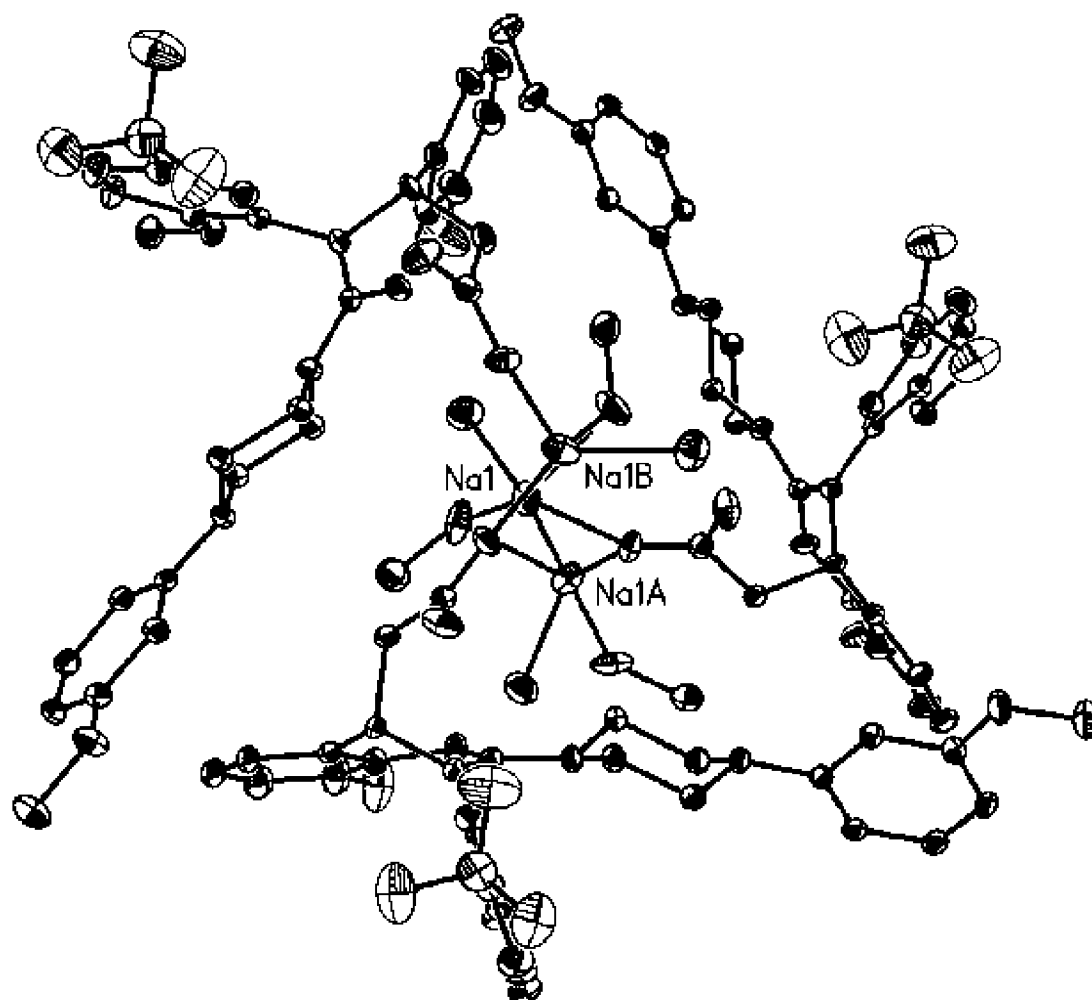
10

23. Способ лечения или предупреждения вирусных инфекций, предпочтительно инфекций цитомегаловируса человека (HCMV), или инфекций другим представителем группы *Herpesviridae*, у людей и животных, включающий стадию введения фармацевтической композиции по любому из п.п. 16-20 человеку или животному, нуждающихся в таком лечении.

15

Фиг. 1

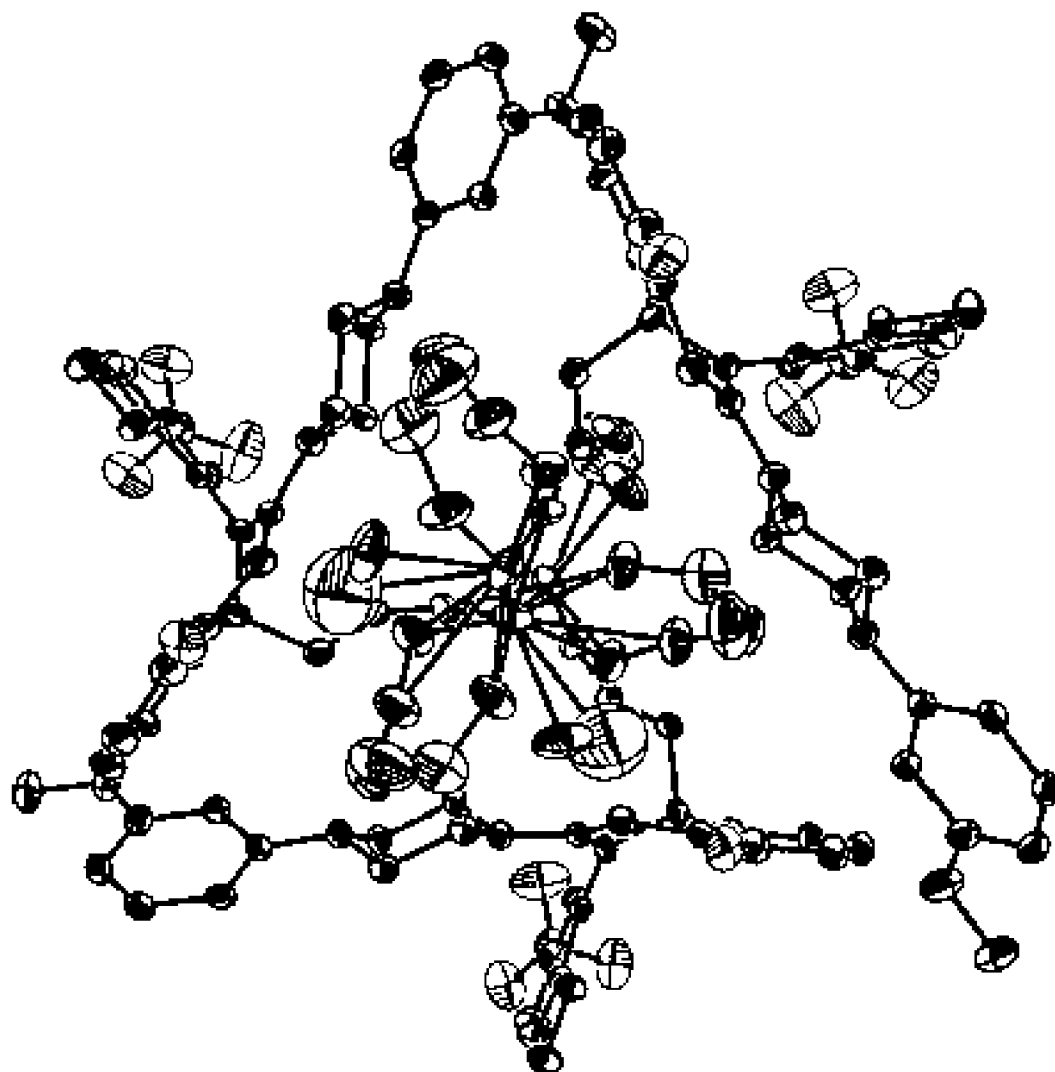
Моногидрат сольвата с метанолом натриевой соли летермовира



Пространственная группа: R3, тригональная	$a = 28,0775 \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
Объем: $6866,2 \text{ \AA}^3$	$b = 28,0775 \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$
Плотность: $1,403 \text{ г/см}^3$	$c = 10,0570 \text{ \AA}$	$\gamma = 120^\circ$

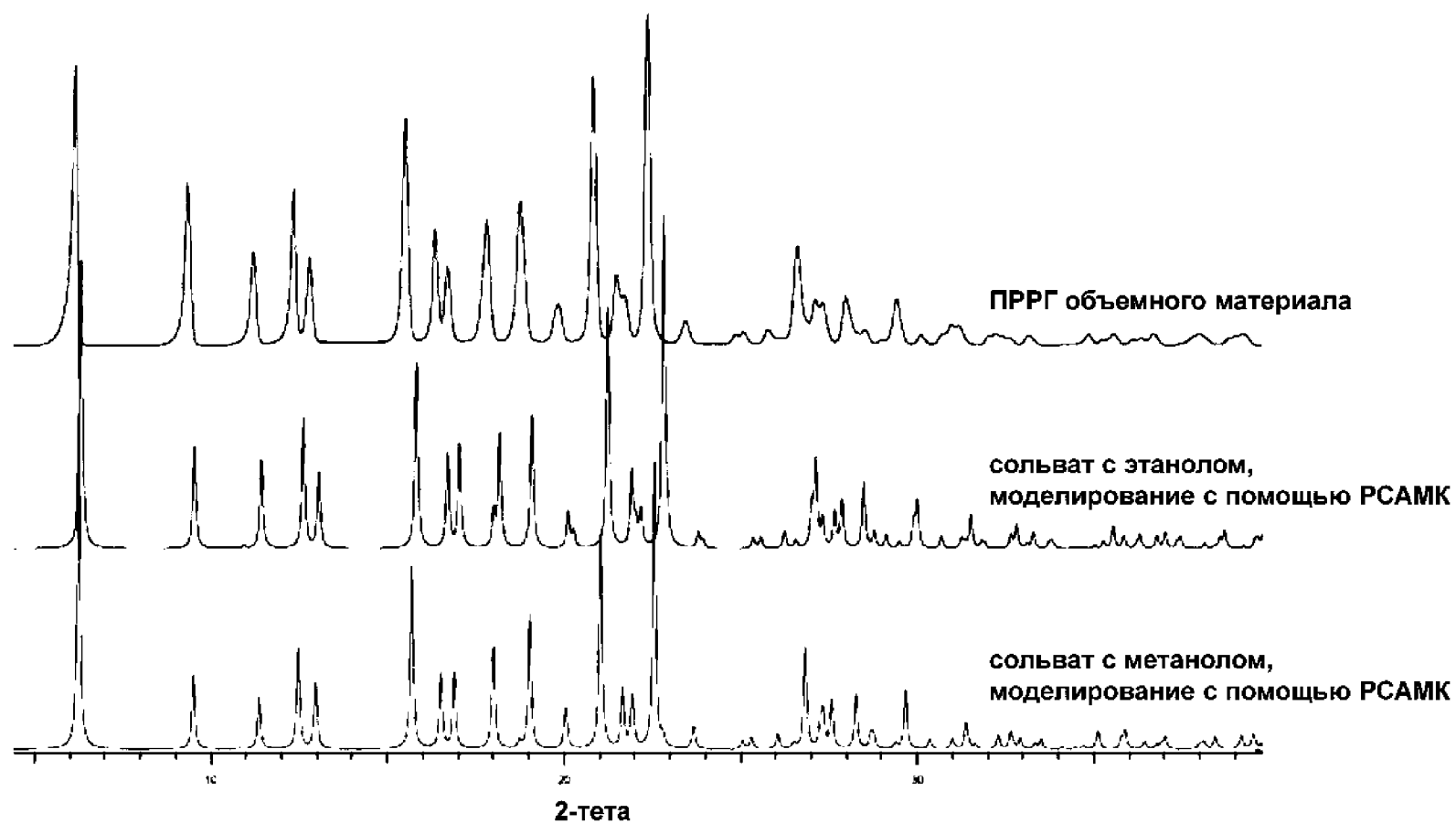
Фиг. 2

Моногидрат сольвата с этанолом натриевой соли летермовира

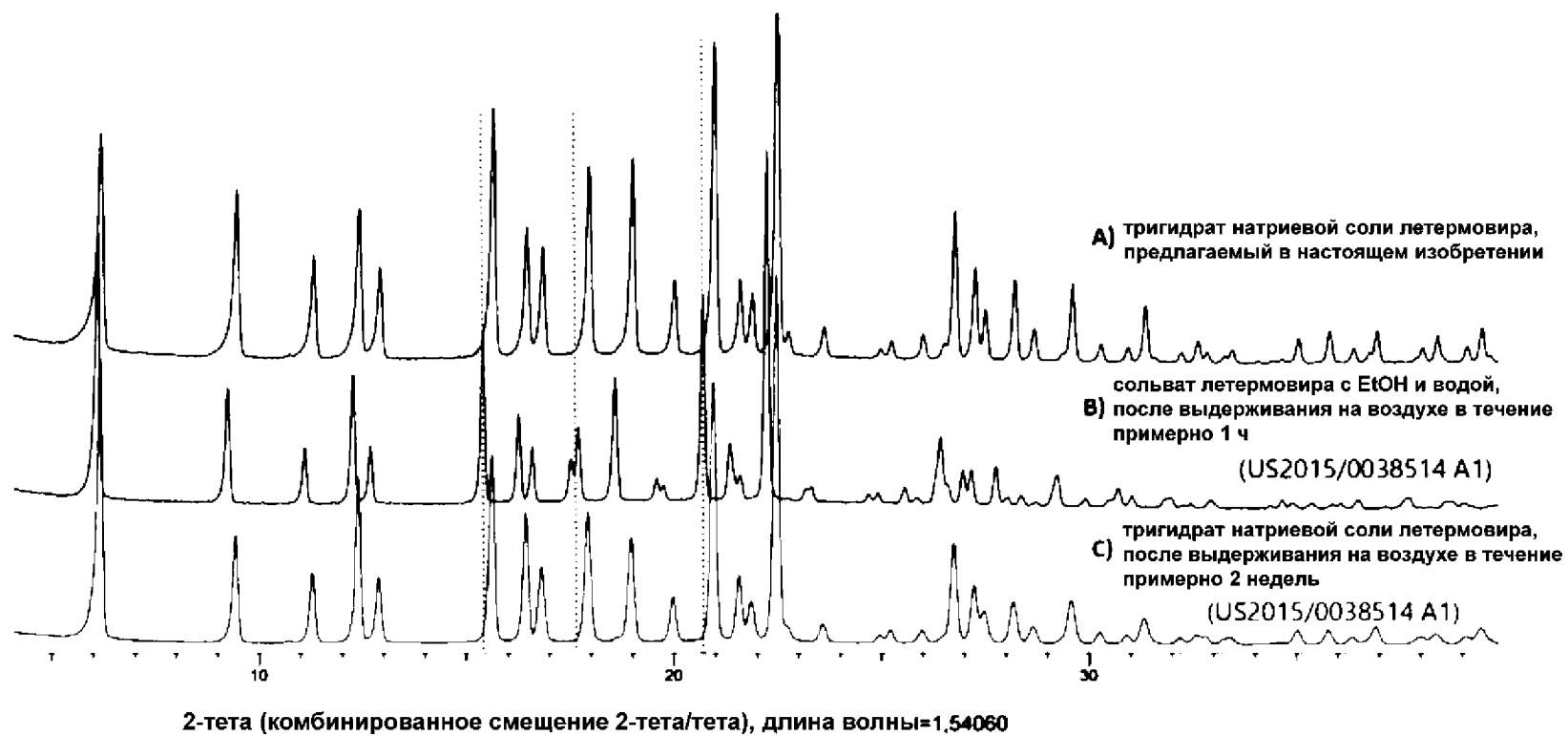


Кристаллографическая система	тригональная	
Пространственная группа	R3	
Размеры элементарной ячейки	$a = 28,4046(16) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 28,4046(16) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 10,0751(5) \text{ \AA}$	$\gamma = 120^\circ$
Объем	$7039,7(9) \text{ \AA}^3$	
Плотность	1,398	

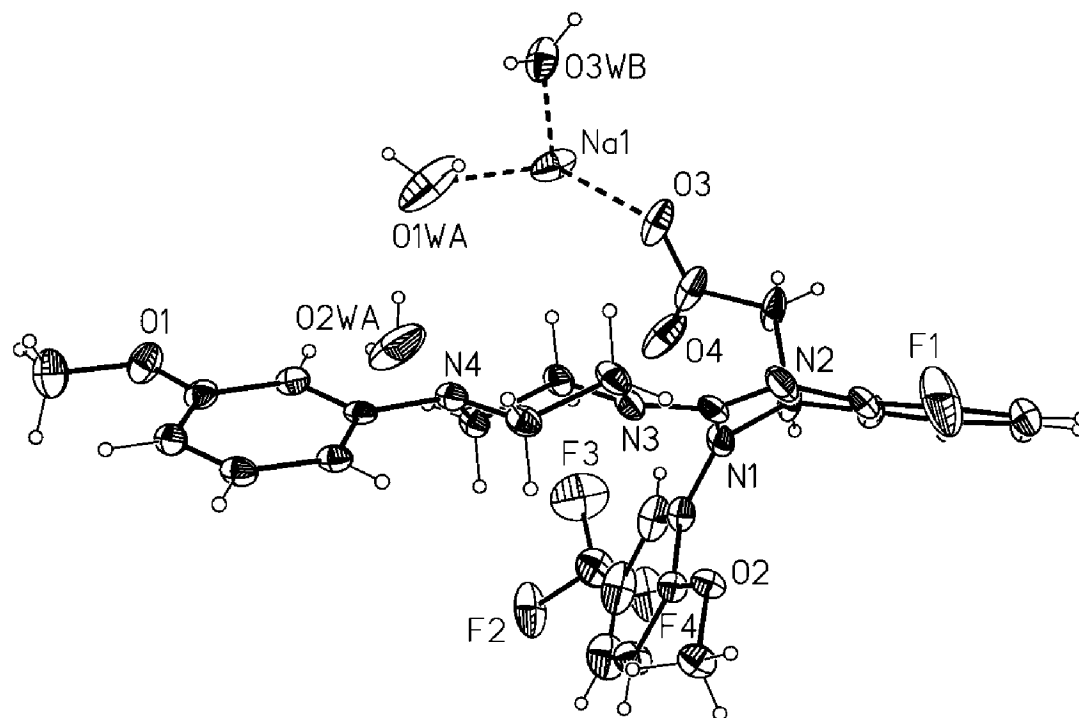
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

