



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2598501 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.08.04
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.03.12
(86)	Europeisk søknadsnr	12762300.7
(86)	Europeisk innleveringsdag	2012.09.26
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2013.06.05
(30)	Prioritet	2011.09.26, EP, 11007823
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	AiCuris GmbH & Co. KG, Friedrich-Ebert-Strasse 475, 42117 Wuppertal, DE-Tyskland
(72)	Oppfinner	SCHWAB, Wilfried, An den Hainbuchen 12, 14542 Werder, DE-Tyskland BIRKMANN, Alexander, Heinrich-Heine-Str. 13, 42327 Wuppertal, DE-Tyskland VÖGTLI, Kurt, Maiacher 32, CH-5273 Oberhofen AG, CH-Sveits HAAG, Dieter, Schlossstrasse 5, CH-4433 Ramllinsburg BL, CH-Sveits LENDER, Andreas, Niederradenberg 20, 42327 Wuppertal, DE-Tyskland GRUNENBERG, Alfons, Gneisenastr. 15, 41539 Dormagen, DE-Tyskland KEIL, Birgit, Sudetenstr. 36, 40231 Düsseldorf, DE-Tyskland REHSE, Joachim, Am Kloster 12, 42799 Leichlingen, DE-Tyskland
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	N-[5-(AMINOSULFONYL)-4-METYL-1,3-TIAZOL-2-YL]-N-METYL-2-[4-(2-PYRIDINYL)FENYL] ACETAMID-MESYLAT-MONOHYDRAT
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-01/47904 WO-A1-2006/103011 U. A. K. BETZ ET AL: "Potent In Vivo Antiviral Activity of the Herpes Simplex Virus Primase-Helicase Inhibitor BAY 57-1293", ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, vol. 46, no. 6, 1 June 2002 (2002-06-01), pages 1766-1772, XP055012766, ISSN: 0066-4804, DOI: 10.1128/AAC.46.6.1766-1772.2002

N-[5-(AMINOSULFONYL)-4-METYL-1,3-TIAZOL-2-YL]-N-METYL-2-[4-(2-PYRIDINYL)FENYL]ACETAMID-MESYLAT-MONOHYDRAT

Foreliggende oppfinnelse vedrører en forbedret syntese av N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]acetamid og mesylatmonohydratsaltet derav ved anvendelse av boronsyrederivater eller borolanreagenser mens giftige organiske tinnforbindelser unngås og mesylatmonohydratsaltet av N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]acetamid som har vist økt langtidsstabilitet og frisettingskinetikk fra farmasøytiske sammensetninger.

Oppfinnelsens bakgrunn

Syntese av N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]acetamid er kjent fra EP 1244641 B1, og anvendelsen av sure komponenter inkludert metansulfonsyre for dannelsen av tabletter som inneholder mikronisert N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]acetamid er beskrevet i WO 2006/103011 A1. Det er også beskrevet at N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]acetamid er aktivt i parenterale, orale og topiske formuleringer (U. A. K. Betz et al., Antimikrob. Agents Chemother. 2002, 46(6), 1766-1772).

Det er et formål med foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en forbedret syntese av forbindelsen N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl) fenyl]acetamid og et stabilt salt som fremviser økt langtidsstabilitet og forbedret frisettingskinetikk fra farmasøytiske formuleringer så vel som farmasøytiske formuleringer omfattende det saltet med forbedret frisettingskinetikk.

Formålet til foreliggende oppfinnelse er løst ved læren i de uavhengige kravene. Ytterligere fordelaktige trekk, aspekter og detaljer ved oppfinnelsen kommer frem av de avhengige kravene, beskrivelsen, figurene og eksemplene i den foreliggende søknaden.

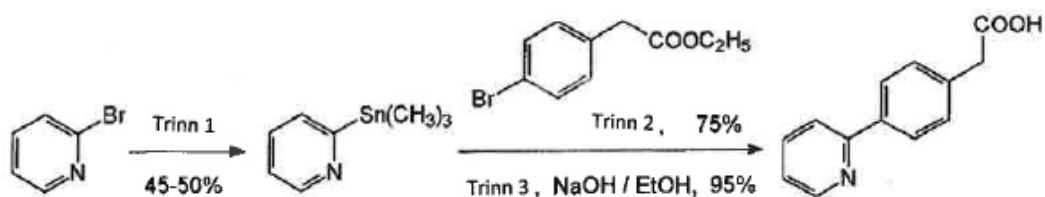
Beskrivelse av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse vedrører en forbedret og ny syntese av den farmasøytisk aktive forbindelsen N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]acetamid så vel som dens mesylatsalt. Denne

forbedrede syntesen starter fra de samme forbindelser som den eldre kjente syntesen i teknikkens stand, men kombinerer tre reaksjonstrinn ved anvendelse av et boronsyrederivat eller borolanreagens. Denne modifiseringen gjør hele syntesen enklere ved å unngå to separerings- og rensetrinn og det er også mulig å øke utbyttet.

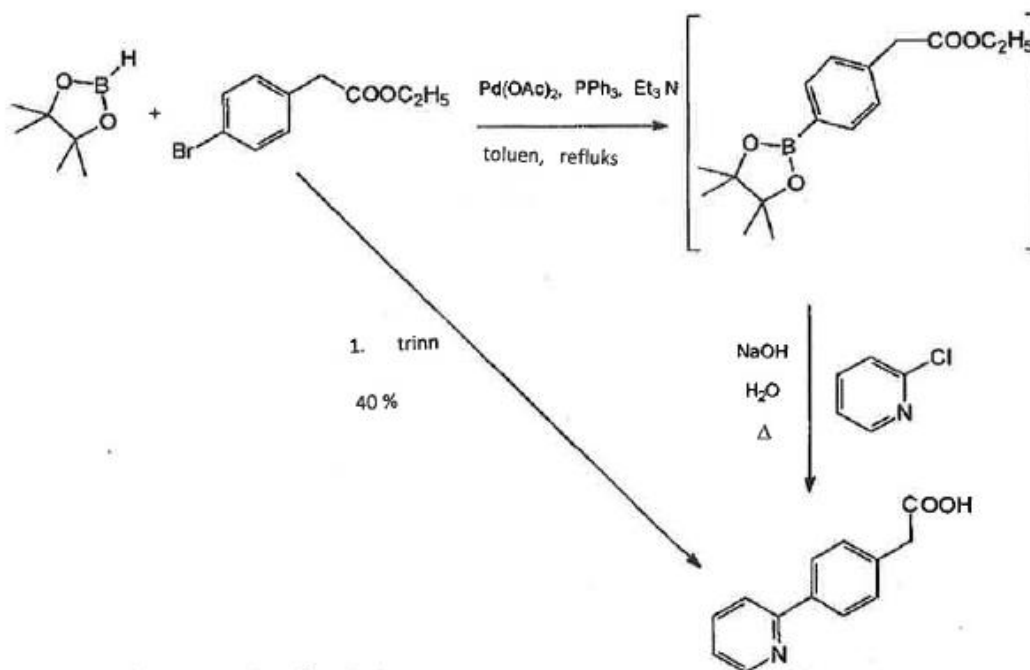
Den eldre, kjente syntesen som beskrevet i EP 1244641 B1 på side 21 begynner fra 2-bromopyridin. I trinn 1 fremstilles 2-trimetylstannanylpyridin med 45 til 50 % utbytte (i forhold til teorien). 2-trimetylstannanylpyridinet omsettes deretter med etyl(4-bromfenyl)acetat for å oppnå etyl(4-pyridin-2-ylfenyl)acetat med 75 % utbytte. I det tredje trinnet forsåpes etyl(4-pyridin-2-ylfenyl)acetat til (4-pyridin-2-ylfenyl)eddiksyre med omtrent 95 % utbytte i forhold til teorien.

Følgelig omfatter syntesen ifølge kjent teknikk som vist under



3 trinn med et totalt utbytte på omtrent 34 % inkludert to separerings- og rensetrinn som tar tid og involverer anvendelse av løsningsmidler for å ekstrahere og vaske de ønskede forbindelsene så vel som ordninger for å rense dem.

Syntesen ifølge foreliggende oppfinnelse som vist under



kombinerer de tre adskilte trinnene ved å anvende boronsyrederivater eller borolan- eller en borinanreagens som muliggjør syntese av nøkkelmellomproduktet (4-pyridin-2-ylfenyl)eddiksyre i et enkelt trinn med et

5

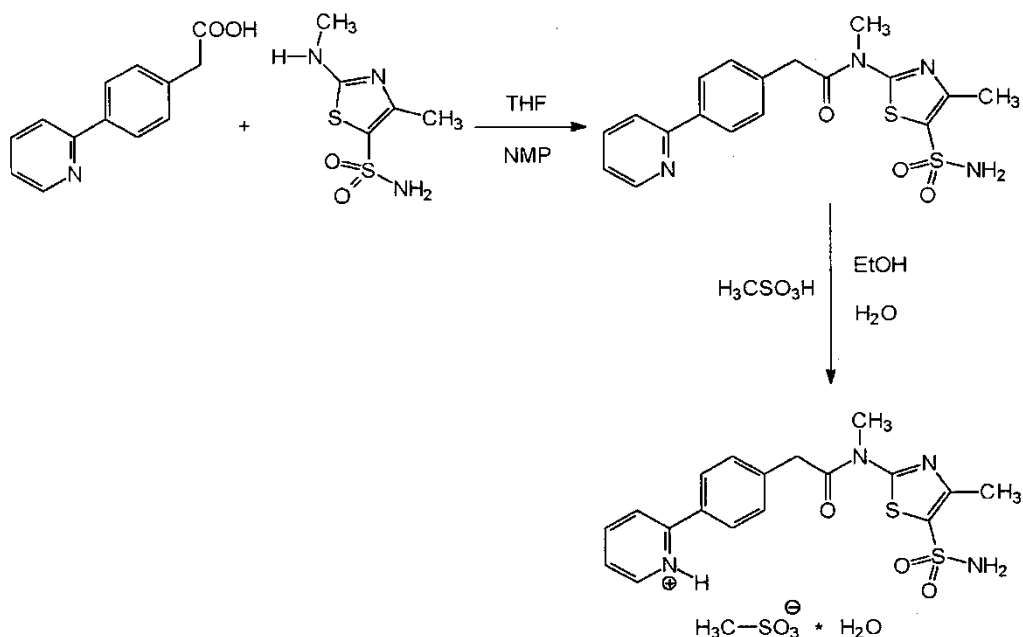
totalt utbytte på omtrent 40 % i forhold til teorien og unngår de to separerings- og rensetrinnene i syntesen ifølge kjent teknikk.

Som en ytterligere fordel er anvendelsen av borholdige reagenser fordelaktig i stedet for anvendelsen av de giftige organiske tinnforbindelsene fordi det resulterende borsyrebiproduktet enkelt kan fjernes ved en vandig vask. I motsetning er ikke organiske tinnforbindelsene bare et kjent problem i prosess-avløpsvann, men er også kjent for å forurenske de resulterende produktene i nedstrømssyntesen. (4-pyridin-2-ylfenyl)eddiksyre omsettes med 4-metyl-2-(metylamino)-1,3-tiazol-5-sulfonamid til sluttproduktet som deretter omdannes til det endelige mesylatmonohydratsaltet som vist under.

10

15

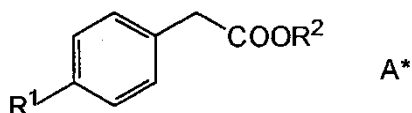
4



Foreliggende oppfinnelse er således rettet mot en fremgangsmåte for å syntetisere N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]acetamid og mesylatsaltet derav i henhold til følgende trinn:

5

Trinn A: Omsette forbindelse A med følgende generelle formel A*



10

hvor

R^1 representerer en utgående gruppe og

R^2 representerer en alkylrest med 1 til 6 karbonatomer eller en sykloalkylrest med 3 to 6 karbonatomer,

15

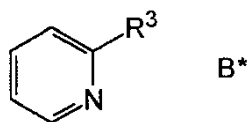
med et boronsyrederivat, borolan, borinan eller diboronsyrereagens under eliminering av R^1 -H eller R^1 -B(OR)₂ og dannelsen av et mellomprodukt boronsyrederivat av forbindelse A,

hvorfortrukne katalysatorer for reaksjonen er reagenssystemene palladium-acetat med trietylamin og trifenyfosfin eller PdCl₂(PPh₃)₂ med trietylamin,

20

hvorfor mellomprodukt-boronsyrederivatet deretter omsettes med pyridinforbindelsen B med følgende generelle formel B*

5



hvor

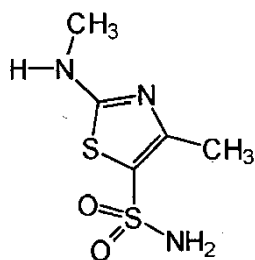
R^3 representerer en utgående gruppe

- 5 under basiske betingelser for direkte å oppnå (4-pyridin-2-ylfenyl)eddiksyre som en alkalisk løsning av det korresponderende karboksylatsaltet.

Den resulterende (4-pyridin-2-ylfenyl)eddiksyre ble rensset ved enkle vaskinger ved forskjellig pH og klare filtrasjonstrinn fulgt av utfelling eller krystallisering, foretrukket ved å justere pH riktig i en vandig sur løsning av (4-pyridin-2-ylfenyl)eddiksyre med en passende mengde base til 3,5 – 5,0, foretrukket 3,8 – 4,7. Bortsett fra det enkle vaske- og filtreringstrinnet er ingen ytterligere rensing av (4-pyridin-2-ylfenyl)eddiksyren eller noen av mellomproduktene ved, for eksempel, rekrystallisering eller kromatografi påkrevd.

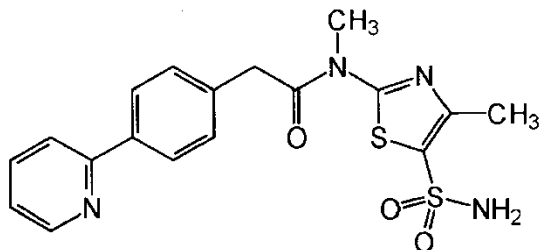
15

Trinn B: omsette (4-pyridin-2-ylfenyl)eddiksyre oppnådd i trinn A med 4-metyl-2-(metylamin)-1,3-tiazol-5-sulfonamid



20

for å oppnå N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]acetamid med formelen



25

N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamidet er deretter mest foretrukket omdannet (som trinn C) til det hittil ukjente monohydratet av mesylatsaltet av N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]acetamid. Det skal nevnes at et mesylatsalt er beskrevet i WO 2006/103011 A1, men ikke det spesifikke monomesylat-monohydratsaltet som fremviser de forbedrede egenskaper.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen for å syntetisere N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]-acetamid-metansulfonsyre-monohydratet kan ytterligere omfatte trinn D rettet mot fremstillingen av en farmasøytisk sammensetning av nevnte metansulfonsyre-monohydratsalt:

Trinn D: Fremstille en farmasøytisk sammensetning av det krystallinske N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]-acetamid-metansulfonsyre-monohydratet med minst én farmasøytisk akseptabel bærer, eksipiens, løsningsmiddel og/eller fortynningsmiddel.

En slik farmasøytisk sammensetning kan fremstilles ved å mikse eller blande det krystallinske N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]-acetamid-metansulfonsyre-monohydratet med minst én farmasøytisk akseptabel bærer, eksipiens eller fortynningsmiddel.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan ytterligere omfatte trinn E etterfulgt trinn D:

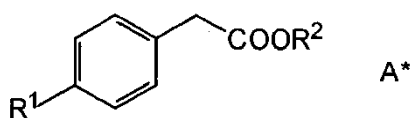
Trinn E: Tilsette acetylsalisylsyre, trifluridin, idoksuridin, foscarnet, cidofovir, ganciklovir, aciklovir, penciklovir, valaciklovir og/eller famciklovir til den farmasøytiske sammensetningen av det krystallinske N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]-acetamid-metansulfonsyre-monohydratet og minst én farmasøytisk akseptabel bærer, eksipiens, løsningsmiddel og/eller fortynningsmiddel.

Etter trinn E oppnås således en farmasøytisk sammensetning inneholdende acetylsalisylsyre, trifluridin, idoksuridin, foscarnet, cidofovir, ganciklovir, aciklovir, penciklovir, valaciklovir eller famciklovir eller en farmasøytisk sammensetning inneholdende acetylsalisylsyre og trifluridin eller

acetylsalisylsyre og idoksuridin eller acetylsalisylsyre og foskarnet eller acetylsalisylsyre og cidofovir eller acetylsalisylsyre og ganciklovir eller acetylsalisylsyre og aciklovir eller acetylsalisylsyre og penciklovir eller acetylsalisylsyre og valaciklovir eller acetylsalisylsyre og famciklovir i kombinasjon med krystallinsk N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]-acetamid-metansulfonsyre-monohydrat sammen med minst én farmasøytisk akseptabel bærer, eksipiens, løsningsmiddel og/eller fortynningsmiddel. Følgelig vedrører også foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning inneholdende acetylsalisylsyre eller aciklovir eller penciklovir eller acetylsalisylsyre og aciklovir eller acetylsalisylsyre og penciklovir og krystallinsk N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]-acetamid-metansulfonsyre-monohydrat sammen med minst én farmasøytisk akseptabel bærer, eksipiens, løsningsmiddel og/eller fortynningsmiddel. Noen leverandører anvender navnet acyklovir i stedet for aciklovir.

Uttrykket "utgående gruppe" som anvendt heri er et molekylfragment som går ut med et elektronpar i heterolytisk bindingsspaltning. Utgående grupper kan være anioner eller nøytrale molekyler. Vanlige anioniske utgående grupper er halider slik som Cl^- , Br^- , og I^- , og sulfonatestere, slik som para-toluensulfonat ("tosylat", TsO^-), trifluormetansulfonat ("triflat", TfO^- , $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}^-$), benzensulfonat ("besylat", $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{O}^-$) eller metansulfonat ("mesylat", MsO^-).

Generell formel A* som vist under



dekker alle fenyleddiksyreestere med en utgående gruppe på fenylresten i posisjon 4.

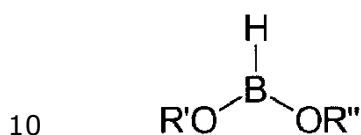
R^1 representerer således foretrukket -F, -Cl, -Br, -I, -OMs, -OTf og -OTs. Gruppen "-OMs" viser til -OMesylat, gruppen "-OTf" viser til -OTriflat og gruppen "-OTs" viser til -OTosylat.

Gruppen R^2 representerer en alkylrest med 1 til 6 karbonatomer eller en sykloalkylrest med 3 til 6 karbonatomer, og foretrukket $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, -

$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}_5\text{H}_{11}$, $-\text{C}_6\text{H}_{13}$, syklo- C_3H_5 , syklo- C_4H_7 , syklo- C_5H_9 , syklo- C_6H_{11} . Mer foretrukket er $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, og $-\text{C}_5\text{H}_{11}$. Spesielt foretrukket er $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, og $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

5

Forskjellige borolaner og borinaner så vel som de korresponderende diboronsyrederivater kan anvendes i trinn A i syntesen ifølge oppfinnelsen beskrevet heri. Foretrukket er borolaner med følgende generelle formel:



hvor

15 R' og R'' uavhengige av hverandre er en hvilken som helst substituert eller usubstituert, lineær eller forgrenet alkylgruppe med 1 til 10 karbonatomer eller sykloalkylgruppe med 3 til 10 karbonatomer, eller R' og R'' kan også sammen med boratomet danne en heterosyklisk ring hvori R' og R'' sammen danner en substituert eller usubstituert, lineær eller forgrenet alkylengruppe med 2 til 10 karbonatomer. R' og R'' representerer foretrukket uavhengig av hverandre $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, og $-\text{C}_5\text{H}_{11}$. De sykliske borolaner are foretrukket.

20

De følgende borolaner, borinaner og diboronsyrederivater er foretrukket:

borolan	katekolboran	borinan
diborolan		diborinan

hvor R^a , R^b , R^c , R^d , R^e og R^f uavhengig av hverandre representerer en substituert eller usubstituert, lineær eller forgrenet alkylgruppe med 1 til 10 karbonatomer eller sykloalkylgruppe med 3 til 10 karbonatomer. Foretrukket er de lineære alkylrestene med 1 til 6 karbonatomer, og mest foretrukket er $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$ og $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

Spesielt foretrukne eksempler for de ovennevnte borholdige forbindelser er 4,4,5,5-tetrametyl[1,3,2]dioksaborolan (pinakolboran), [1,3,2]dioksaborolan, [1,3,2]dioksaborinan, 5,5-dimetyl[1,3,2]dioksaborinan, 4,6,6-trimetyl[1,3,2]-dioksaborinan, 4,4,6,6-tetrametyl[1,3,2]-dioksaborinan, 4,4,5,5,6,6-heksametyl[1,3,2]-dioksaborinan, diisopropoksyboran, heksahydrobenzo-[1,3,2]di-oksaborol, 9,9-dimetyl-3,5-dioksa-4-bora-trisyklo-[6.1.1.6^{2,6}]dekan, 6,9,9-trimetyl-3,5-dioksa-4-bora-trisyklo[6.1.1.6^{2,6}]dekan, B_2Pin_2 (bis(pinakolato)diboran), bis(neopentylglykolato)diboron og katekolboran.

I trinn A omsettes dette boronsyrederivatet, borolan-, borinan- eller diboronsyrereagens med en forbindelse A med den generelle formel A^* for å oppnå en mellomprodukt-borolan- eller borinanreagens som ikke isoleres og renses. Denne reaksjonen kan støttes av anvendelsen av enten katalysatorer fremstilt in situ ved kombinasjon av palladiumsalter slik som $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ og PdCl_2 med trifenylfosfin (PPh_3), tri-orto-tolylfosfin ($\text{P}(\text{o-Tol})_3$), trisykloheksylfosfin (PCy_3), tri-tert.-butylfosfin, 1,4-Bis-(difenylfosfin)-butan (dppb), og 1,1'-bis-(difenylfosfin)-ferrocen dppf eller preformede katalysatorer slik som $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Fibrecat 1032, og $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ i nærvær av et mangfold av organiske og uorganiske baser slik som trietylamin (Et_3N), NaOAc , KOAc og K_3PO_4 . For denne reaksjonen er oppvarming til temperatur mellom 70 °C og 150 °C, foretrukket mellom 80 °C og 130 °C, mer foretrukket mellom 90 °C og 110 °C foretrukket. Videre anvendes aprotiske og foretrukket apolare løsningsmidler og foretrukket aromatiske løsningsmidler slik som benzen eller toluen eller xylen.

Dette trinn A forbedrer syntesen ifølge kjent teknikk ved å unngå anvendelsen av toksiske organiske tinnforbindelser som er et stort problem i rensingen av avløpsstrømmer så vel som det/de aktuelle produktet/-ene av reaksjonen som til slutt er legemidler for anvendelse i mennesker.

Mellomprodukt-boronsyrereagensen omsettes deretter med en pyridinylforbindelse med den generelle formelen B*, hvori R³ representerer en utgående gruppe. R³ representerer således -F, -Cl, -Br, -I, -OMs, -OTf og -OTs og foretrukket -Cl eller -Br.

5

Den korresponderende (4-pyridin-2-ylfenyl)eddiksyreesteren behandles in situ med en vandig base for å spalte esterbindingen. Det kan være fordelaktig å varme reaksjonsblandingen under koblings-/forsåpningstrinnet til moderat temperatur og foretrukket til temperatur mellom 40 °C og 90 °C, mer foretrukket mellom 45 °C og 80 °C, enda mer foretrukket mellom 50 °C og 70 °C og mest foretrukket mellom 55 °C og 65 °C.

10

Etter rensing og isolering av nøkkelmellomproduktet (4-pyridin-2-ylfenyl)eddiksyre ble (4-pyridin-2-ylfenyl)eddiksyren oppnådd med et utbytte på minst 40 % av teorien som inkluderer bare ett isolerings- og rensetrinn.

15

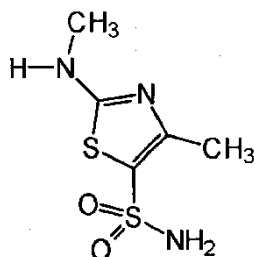
Ytterligere fordeler med foreliggende fremgangsmåte er:

- Rensing og fjerning av Pd ved etterfølgende vasker av vandige alkaliske og sure produktløsninger med organiske løsningsmidler (toluen, MIBK, EtOAc, MeTHF etc.).
- Ytterligere Pd-fjerning ved kull / "Celite"-behandling.
- Krystallisering er mulig fra enten alkaliske eller vandige løsninger ved nøytralisering (ved foretrukket 50-70 °C)

20

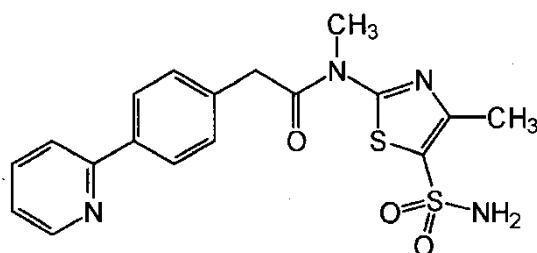
Deretter ble (4-pyridin-2-ylfenyl)eddiksyren omsatt med 4-metyl-2-(metylamin)-1,3-tiazol-5-sulfonamid med formelen

25



30

som ble fremstilt ifølge syntesen beskrevet i EP 1244641 B1 for å oppnå N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]acetamid med formelen



I WO 01/47904 A beskrives amidkoblingsreaksjonen ved anvendelse av HOBT (1-hydroksy-1H-benzotriazolhydrat) i DMF som – på grunn av dets eksplosive karakter – generelt forårsaker problemer under oppskalering. I tillegg har løsningsmidlet DMF under optimaliseringsprosessen blitt påvist som en årsak til flere biprodukter (fra Vilsmaier-type formuleringer).

Forsøk på forbedrede koblingsreaksjoner resulterte overraskende i den suksessfulle anvendelsen av EDC x HCl (1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydroklorid) uten HOBT i NMP/THF løsningsmiddelkombinasjoner. Trinn B i den ovennevnte fremgangsmåten utføres således foretrukket med EDC x HCl som koblingsmiddel (uten HOBT) i THF / NMP løsningsmiddelblandinger med et forhold på 10:1 til 1:1. Den følgende rekrystalliseringen fra THF / vann resulterte i en fjerning av Pd til < 5 ppm. Et totalt utbytte på > 80 % for kobling og rekrystallisering kunne oppnås.

Foreliggende oppfinnelse vedrører således også forbindelsen N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]-acetamid oppnådd ifølge syntesen beskrevet heri.

Dette N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamidet ble deretter omdannet til det krystallinske mesylat-monohydratsaltet som ikke hittil var beskrevet i kjent teknikk. Et ikke-støkiometrisk mesylatsalt var allerede kjent innen teknikken, men ikke det bestemte og støkiometriske monomesylat-monohydratsaltet med eksakt én molekvivalent vann og én molekvivalent mesylat pr. molekvoivalent N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]-acetamid.

Foreliggende oppfinnelse vedrører således forbindelsen N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid metansulfonsyre-monohydrat og spesielt krystallinsk N-[5-(aminosulfonyl)-4-

metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid-
 metansulfonsyre-monohydrat så vel som krystallinsk N-[5-(aminosulfonyl)-4-
 metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid
 metansulfonsyre-monohydrat oppnåelig og oppnådd ifølge syntesen som
 5 beskrevet heri. N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-
 pyridinyl)-fenyl]acetamid-metansulfonsyre-monohydratet er hovedsakelig rent
 (renhet over 96 vekt-%, foretrukket > 98 vekt-% og mer foretrukket > 99 vekt-
 %) og er det bestemte monohydratet, dvs. 1 mol N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-
 1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid-metansulfonsyre-
 10 monohydrat inneholder 1 mol vann og 1 mol mesylatanion i en vanlig
 krystallinsk struktur som vist i figurene 2 og 3.

Det krystallinske mesylatmonohydratsaltet av N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-
 tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid dannes fra en overmettet
 15 løsning av N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-
 pyridinyl)-fenyl]acetamid og metansulfonsyre ved krystallisering under
 kontrollerte betingelser. Foretrukne betingelser for krystalliseringen er
 tilsetningen av metansulfonsyre ved høye temperaturer, og foretrukket mellom
 30 °C og 90 °C, mer foretrukket mellom 35 °C og 80 °C, enda mer foretrukket
 20 mellom 40 °C og 70 °C, enda mer foretrukket mellom 45 °C og 60 °C og mest
 foretrukket ved 50 °C – 55 °C til blandingen av et organisk løsningsmiddel og
 vann inneholdende N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-
 (2-pyridinyl)fenyl]acetamid som gir en overmettet løsning av mesylatet av N-[5-
 (aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]-
 25 acetamid. Organiske løsningsmidler som er blandbare eller fullstendig blandbare
 med vann er foretrukket slik som MeOH, EtOH, n-PrOH, I-PrOH, acetonitril, THF,
 aceton. Dessuten er det foretrukket å tilsette krystallkimer av N-[5-
 (aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]-
 acetamid-metansulfonsyre-monohydrat til denne overmettede blandingen også
 30 ved høye temperaturer som 30 °C til 90 °C, foretrukket 35 °C til 80 °C, mer
 foretrukket 40 °C til 70 °C, enda mer foretrukket 45 °C til 60 °C og mest
 foretrukket ved 50 °C – 55 °C. Moderat til sakte omrøring av denne blandingen
 og en sakte avkjøling av denne blandingen til romtemperatur er også
 foretrukket. Videre er det foretrukket å tilsette metansulfonsyren i 5 til
 35 15 minutter ved den høye temperaturen og å holde den resulterende blandingen
 ved denne høye temperaturen i 0,5 til 5 timer og mer foretrukket 1 til 2 timer
 etter fullførelse av metansulfonsyretilsetningen. Avkjølingen til romtemperatur

utføres innen 1 til 5 timer og foretrukket 2 til 3 timer og blandingen omrøres deretter sakte i foretrukket nok en time ved romtemperatur. Deretter filtreres krystallene av, vaskes med alkohol/vann og tørkes foretrukket under vakuum ved en temperatur mellom 20 °C og 60 °C, det er foretrukket å starte ved 20 °C og ende ved 60 °C.

Det krystallinske mesylatmonohydratsaltet av N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]acetamid fremviser langtidsstabilitetsegenskaper og en ønsket eller forbedret frisettingskinetikk særlig fra farmasøytiske sammensetninger og tillater således fremstillingen av langtidsstabile farmasøytiske sammensetninger. Langtidsstabiliteten til det krystallinske monomesylatmonohydratsaltet av N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]acetamid er overlegen sammenlignet med den fri base formen av N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl].

Dessuten fremviser det krystallinske monomesylatmonohydratsaltet av N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]-acetamid også polymorf stabilitet sammenlignet med den fri base formen eller andre salter som fremgår av Tabell 1. Polymorfisme viser til evnen et fast materiale har til å eksistere i mer enn én krystallstruktur eller fast form.

Tabell 1: Termisk analyse og polymorf stabilitet (Fremgangsmåter anvendt: DSC, TGA)

Form	TGA	Termisk stabilitet av hydrat	DSC
1xHCl	2,1 %	ustabil	tap av vann før smelting
1xMsOH	4,3 %	stabil	tap av vann før smelting
1xTsOH	5,9 %	ustabil	tap av vann før smelting
Fri base	8,8 %	ustabil	tap av vann før smelting
TGA: Termogravimetrisk Analyse eller Termisk Gravimetrisk Analyse DSC: Differensial Skanning Kalorimetri Form: Viser til monokloridsaltet, monomesylatsaltet, monotosylatsaltet og den fri basen av N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]acetamid			

5 Den fri baseformen så vel som hydroklorid- og tosylatsaltene danner hydrater med lav termisk og lav polymorf stabilitet. Ved mild oppvarming (omtrent 50 °C til 60 °C) reduseres vanninnholdet, som vil gjøre disse saltene og den fri baseformen ekstremt vanskelige å håndtere og å viderebehandle under fremstilling og formulering. I motsetning er hydratet av monomesylatsaltet termisk stabilt og polymorft stabilt ved mye høyere temperaturer på betydelig over 100 °C som bedømt av TGA.

10 Den fri basen av N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid eksisterer i fire polymorfe former og en amorf form ved romtemperatur. I tillegg kan flere solvater påvises for den fri basen avhengig av løsningsmidlet. Nåværende tilgjengelige data tillater ikke identifisering av den termodynamisk mest stabile formen fordi alle batchene som er syntetisert i henhold til kjent teknikk viser mer enn én smeltetopp ved 15 differensial skanning kalorimetri. De fysiokjemiske egenskapene til forskjellige salter (hydroklorid HCl, mesylat MsOH, tosylat TsOH) så vel som av den fri basen har blitt undersøkt og sammenlignet (se Tabell 2).

Tabell 2. Saltundersøkelse for N-[5-aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid. i.a. ikke anvendelig, i.b. ikke bestemt, HPLC høytrykks væskechromatografi, ++ meget god/høy, + god/høy, - dårlig/lav, - - meget dårlig/lav.

5

Egenskap	1× HCl	2× HC I	1× MsO H	2× MsO H	1× TsO H	2× TsO H	1× PhCOO H	Fri base	Bestemt ved
slutt- prosessering	+	+	+	+	+	+	+	+	fremstilling og krystalli- sering
stabilitet til dissosiasjon	++	--	++	--	++	-	--	i.a.	omrøring i én uke ved rom- temperatur
renhet	+	--	+	--	+	--	--	+	HPLC: ≥98 %, korrekt støkiometri
krystallinitet	-	i.b.	+	i.b.	+	i.b.	i.b.	+	røntgen- diffraksjon, mikroskopi
vann- oppløselighet (mg/100 mL)	39, 4	i.b.	138,3	i.b.	50	i.b.	i.b.	0,2	løselighets- under- søkelse
stabilitet mot dekom- ponering	++	i.b.	++	i.b.	--	i.b.	i.b.	++	Lagring ved 90 °C i én uke

Dihydroklorid- (2xHCl), dimesylat- (2xMsOH), ditosylat- (2xTsOH) og benzoat- (1xPhCOOH) salter av den fri basen av N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid oppfyller ikke støkiometri-

10

kriteriet. I tillegg viser hydratat av monohydrokloridsaltet en nedgang i krystallinitet under lagring. Videre danner den fri basen og monotosylatet hydrater med lav termisk stabilitet som gjør dem uegnet for tabletering. Disse resultatene er vist i Tabell 1 over, hvor den polymorfe ustabiliteten til hydrokloridsaltet, tosylatsaltet og den fri baseformen diskuteres. Således var det bare monomesylatsaltet ifølge oppfinnelsen som overraskende fremviste den nødvendige polymorfe og termiske stabiliteten for å muliggjøre fremstilling, prosessering og formulering, særlig i en farmasøytisk skala.

En mulighet for å fremstille det krystallinske N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid metansulfonsyre-monohydratat var ved å oppløse basen i 10 vol etanol / vann (1:1), tilsette 1,15 ekvivalenter av metansulfonsyre ved 50 – 55 °C i løpet av 5 – 15 min, krystallisere med 0,5 mol % av sluttproduktet, aldre i 1 – 1,5 t ved 50 °C og avkjøle til 20 – 25 °C i 2,5 t.

Etter ytterligere omrøring i 1 t ble det krystallinske mesylatmonohydratat isolert ved filtrering og tørket i vakuum, som resulterte i et utbytte på > 95 %. Ved å anvende denne fremgangsmåten kunne N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid-metansulfonsyre-monohydratat med en renhet på > 99% inneholdende < 2 ppm rest Pd reproducerbart fremstilles med tanke på utbytte og renhet.

Videre kan det krystallinske N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid-metansulfonsyre-monohydratat fremstilles i en bestemt og stabil polymorf form og i tillegg unngås samtidig utfelling av den mindre løselige fri base formen ved å anvende denne fremgangsmåten. Følgelig er det krystallinske mesylatmonohydratat ifølge foreliggende oppfinnelse fritt for eller i det vesentlige fritt for fri base. Dette krystallinske mesylatmonohydratsaltet viser videre stabilitet (som rent API og i farmasøytiske formuleringer) i langtidsstabilitetsstudier, fremviser økt frisettingskinetikk fra farmasøytiske sammensetninger og fører til forbedret biotilgjengelighet.

Som det fremgår av figur 2, som viser enkeltkrystall røntgenstrukturanalysen av N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]-acetamid-metansulfonsyre-monohydratat, dannes saltet mellom mesylatet og

den protonerte pyridinyllringen. Dessuten innlemmes eksakt én molekvivalent vann i krystallstrukturen hvori hydrogenatomene til vannmolekylet danner hydrogenbroer med oksygenatomer av to forskjellige mesylatmolekyler. Denne veldefinerte posisjonen i krystallgitteret (se figur 3) verifiseres av det faktum at

5 vann frigjøres fra krystallen bare ved høy temperatur, begynnende ved 160 °C. Forbindelsen ifølge oppfinnelsen er således et bestemt monomesylat og monohydrat av N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-(4-(2-pyridinyl)-fenyl)-acetamid.

10 Det krystallinske N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid-metansulfonsyre-monohydratet ifølge oppfinnelsen er en anvendelig forbindelse for fremstillingen av en farmasøytisk sammensetning for behandling og/eller profylakse av herpesvirusinfeksjoner og/eller forebygging av spredning av et herpesvirus eller herpesvirus. Farmakokinetikkdata avledet

15 fra enkelt- eller flerdose-applikasjoner i friske frivillige fremviste gunstig plasmakonsentrasjon over tidsprofiler med langtids halveringstider typiske for et doseringsregime på en gang daglig eller mindre frekvent slik som en gang ukentlig. Plasmakonsentrasjonene i mennesker overstiger de som nås i *in vivo* og *in vitro* eksperimenter tilstrekkelig til å effektivt behandle herpes simplex virusinfeksjoner i forskjellige dyremodeller og å forebygge virusreplikasjoner i

20 cellekultur.

Det ble overraskende funnet at krystallinsk N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid-metansulfonsyre-

25 monohydrat i høy grad er aktivt mot herpesvirus og infeksjoner forårsaket av herpesvirus, i hovedsak herpes simplex virus. Dette krystallinske N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid-metansulfonsyre-monohydratet er derfor spesielt anvendelig for behandling og/eller profylakse av sykdommer, som er forårsaket av herpes

30 simplex virus, og/eller forebygging av spredning av et herpesvirus eller herpes virus.

Infeksjoner med herpes simplex virus (HSV, undertype 1 og 2) er kategorisert i én av flere forskjellige forstyrrelser basert på infeksjonens plassering. Orofacial herpes virus infeksjon, der de synlige symptomene samlet kalles forkjølelssår eller feberblomme infiserer ansikt og munn. Orofacial herpes er den mest vanlige

35 formen for infeksjon. Genital herpes er den andre vanligste formen for en herpes

simplex virus infeksjon. Selv om det i stor utstrekning er antatt at genital herpes kun forårsakes av HSV-2, er genitale HSV-1 infeksjoner økende. Andre forstyrrelser slik som herpes whitlow, herpes gladiatorum, okular herpes (keratitt), cerebral herpesinfeksjon encefalitt, Mollarets meningitt, neonatal herpes, og muligens Bells paralyse er også forårsaket av herpes simplex viruser.

Videre vedrører foreliggende beskrivelse krystallinsk N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid-metansulfonsyre-monohydrat i kombinasjon med et betennelsesdempende middel. Spesielt foretrukket er en kombinasjon av krystallinsk N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid-metansulfonsyre-monohydrat og acetylsalisylsyre.

Foreliggende beskrivelse vedrører også krystallinsk N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid-metansulfonsyre-monohydrat i kombinasjon med et antivirumiddel. Det ytterligere antivirumidlet er foretrukket en antimetabolitt og mest foretrukket en nukleobase analog, nukleotid analog eller nukleosid analog medikament. Det er ytterligere foretrukket hvis det ytterligere antivirumidlet er anvendelig mot herpesvirus og/eller mot spredning av et herpesvirus eller herpesvirus og er valgt fra gruppen av medikamenter som omfatter, men ikke begrenset til, eller bestående av: trifluridin, idoksuridin, foscarnet, cidofovir, ganciklovir, aciklovir eller penciklovir eller de respektive prodrug valaciklovir eller famciklovir. Mest foretrukket er en kombinasjon av krystallinsk N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]-acetamid metansulfonsyre-monohydrat og aciklovir eller penciklovir eller de respektive prodrug valaciklovir og famciklovir.

Kombinasjonen av krystallinsk N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid-metansulfonsyre-monohydrat og et ytterligere aktivt middel (som betennelsesdempende, immunmodulerende eller antivirumidler, f.eks. terapeutiske vaksiner, siRNAer, antisense oligonukleotider, nanopartikler eller virusopptaksinhibitorer slik som n-dokosanol) kan administreres samtidig i én enkelt farmasøytisk sammensetning eller i mer enn én farmasøytisk sammensetning, hvori hver sammensetning omfatter minst ett aktivt middel.

Denne forbindelsen er foretrukket anvendt for fremstillingen av en farmasøytisk sammensetning inneholdende krystallinsk N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]acetamid-metansulfonsyre-monohydrat sammen med minst én farmasøytisk akseptabel bærer, eksipiens, løsningsmiddel og/eller fortynningsmiddel. Det krystallinske N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]-acetamid-metansulfonsyre-monohydratet anvendt er fritt eller hovedsakelig fritt for den fri baseformen av N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]acetamid.

De farmasøytiske sammensetningene ifølge foreliggende beskrivelse kan fremstilles i en konvensjonell fast eller flytende bærer eller fortynningsmidler og en konvensjonell farmasøytisk-fremstilt adjuvans i et egnet doseringsnivå på kjent måte. Foretrukne preparater kan tilpasses til oral applikasjon. Disse administreringsformene inkluderer for eksempel piller, tabletter, filmtabletter, belagte tabletter, kapsler, liposomale formuleringer, mikro- og nano-formuleringer, pulvere og depotpreparater.

De ovenfor beskrevne farmasøytiske sammensetningene omfatter foretrukket 5 til 70 vekt-% mer foretrukket 10 til 30 vekt-% krystallinsk N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid metansulfonsyre-monohydrat (alle prosentdata er vektprosent basert på vekten av de farmasøytiske preparatene). Den farmasøytiske sammensetningen omfatter vanligvis 2 til 600 mg av krystallinsk N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid-metansulfonsyre-monohydrat, foretrukket 5 til 500 mg, mer foretrukket 10 til 300 mg og særlig foretrukket 20 til 200 mg basert på en enkelt dosering. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen omfatter eventuelt ett eller flere fyllstoff som for eksempel er valgt fra gruppen bestående av: mikrokrySTALLinsk cellulose, fiberCELLULOSE, kalsiumfosfater og mannitol. Foretrukket anvendes mikrokrySTALLinsk cellulose og mannitol. Den farmasøytiske sammensetningen omfatter hensiktsmessig 20 til 80 %, foretrukket 40 til 80 %, særlig foretrukket 45 til 70 % mikrokrySTALLinsk cellulose og 1 til 40 %, foretrukket 5 til 30 %, særlig foretrukket 10 til 20 % mannitol. Det farmasøytiske preparatet ifølge beskrivelsen kan omfatte minst ett oppløsningshjelpemiddel som for eksempel er valgt fra gruppen bestående av stivelse, pregelatinisert stivelse, stivelsesglykolater, tverrbundet polyvinylpyrrolidon, natriumkarboksymetylcellulose (= kroskarmellose-natrium)

- og andre salter av karboksymetylcellulose. En blanding av to oppløsningsmidler kan også anvendes. Ifølge beskrivelsen er anvendelsen av kroskarmellose-natrium foretrukket. Den farmasøytiske sammensetningen omfatter hensiktsmessig 3 til 35 %, foretrukket 5 til 30 % og særlig foretrukket 5 til 10 % av oppløsningshjelpemidlet (midlene). Det farmasøytiske preparatet ifølge beskrivelsen kan omfatte minst ett smøremiddel valgt fra gruppen bestående av fettsyrer og deres salter. Anvendelsen av magnesiumstearat er særlig foretrukket.
- 10 Den farmasøytiske sammensetningen ifølge beskrivelsen kan omfatte et flytmiddel som kan være kolloidalt vannfritt silika eller talkumpulver. Ifølge oppfinnelsen er anvendelsen av kolloidalt vannfritt silika særlig foretrukket. Flytmidlet anvendes hensiktsmessig i en mengde fra 0,3 til 2,0 %, særlig foretrukket fra 0,4 til 1,5 % og mest foretrukket fra 0,5 til 1 %.
- 15 En særlig foretrukket farmasøytisk sammensetning ifølge beskrivelsen omfatter: 5 % - 30 % krystallinsk N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]acetamid-metansulfonsyre-monohydrat, 5 % - 10 % kroskarmellose-natrium, 0,5 - 0,7 % magnesiumstearat, 40 % - 70 % mikrokrySTALLinsk cellulose, 10 % - 20 % mannitol og 0,5 % - 1 % kolloidalt vannfritt silika.
- 20 De beskrevne farmasøytiske sammensetningene kan administreres til en pasient som behøver det i en dose én gang daglig på omtrent 20 til 750 mg av krystallinsk N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid-metansulfonsyre-monohydrat. Disse farmasøytiske sammensetningene kan også administreres til en pasient som behøver det tre ganger daglig, to ganger daglig, en gang daglig, tre ganger i uken, to ganger i uken eller en gang i uken. Administreringen på en tre ganger i uken, to ganger i uken eller en gang i uken basis er foretrukket og spesielt foretrukket er administrering en gang i uken, dvs. en administrering én gang i uken av en farmasøytisk sammensetning inneholdende mellom 400 mg til 600 mg av N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]-acetamid-metansulfonsyre-monohydrat ifølge oppfinnelsen. Dessuten er det foretrukket å begynne administreringen av mesylatmonohydrat ifølge foreliggende oppfinnelse med en høyinnholdsdose, for eksempel med en innledende enkeltdose på 400 mg til 800 mg og å fortsette administreringen
- 25
- 30
- 35

med en lavere dose på 100 mg til 150 mg pr. dag eller pr. uke i behandlingsperioden.

5 Videre inkluderer også foreliggende beskrivelse farmasøytiske sammensetninger for den foretrukne parenterale applikasjonen. Ytterligere administreringsmåter er dermal, intradermal, intragastral, intrakutan, intravasal, intravenøs, intramuskulær, intraperitoneal, intranasal, intravaginal, intrabukkal, perkutan, rektal, subkutan, sublingual, topisk, eller transdermal applikasjon. De administrerte farmasøytiske sammensetningene inneholder i tillegg til typiske 10 vehikler og/eller fortynningsmidler krystallinsk N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid-metansulfonsyre-monohydrat som aktiv ingrediens.

15 Ytterligere foretrukket er topiske formuleringer av krystallinsk N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]-acetamidmetansulfonsyre-monohydrat for dermal eller transdermal applikasjon. Foretrukne topiske formuleringer er hudkremer, hudlotioner, emulsjoner, geler, suspensjoner, salver, oljer, leppestifter og balsamer.

20 Formuleringen kan være tilsatt hvilke som helst konvensjonelle bærere, adjuvanter og eventuelt andre ingredienser. Foretrukne hjelpestoffer har opprinnelse i gruppen omfattende eller bestående av: konserveringsmidler, antioksidanter, stabilisatorer, oppløsningsmidler og lukter.

25 Salver, pastaer, kremer og geler kan inkludere minst én konvensjonell bærer, for eksempel animalske og vegetabiliske fett, vokser, parafiner, stivelse, tragant, cellulosederivater, polyetylglykoler, silikoner, bentonitter, kiselsyre, talk og sinkoksid eller blandinger av disse substansene. Løsninger og emulsjoner kan inkludere konvensjonelle bærere slik som løsningsmidler, oppløsningsmidler og 30 emulgatorer, f.eks. vann, etanol, isopropanol, etylkarbonat, etylacetat, benzylalkohol, benzylbenzoat, propylenglykol, 1,3-butyglykol, oljer, særlig bomullsfrøolje, peanøttolje, maisolje, olivenolje, castorolje og sesamolje, glyserol fettsyreestere, polyetylglykoler og fettsyreestere av sorbitan eller blandinger av disse substansene.

35 Suspensjoner kan inkludere konvensjonelle bærere slik som flytende fortynningsmidler, for eksempel vann, etanol eller propylenglykol,

suspensjonsmidler, f.eks. etoksylerede isostearylalkoholer, polyoksyetylen og polyoksyetylenorbitanestere, mikrokrySTALLinsk cellulose, bentonitt, agar-agar og tragant eller blandinger av disse substansene.

5

En ovennevnt sammensetning kan inneholde lipidpartikler hvori krystallinsk N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]-acetamid-metansulfonsyre-monohydrat transporteres. Formuleringen av den farmasøytiske sammensetningen kan også inneholde adjuvanser, som er vanlig anvendt i denne typen sammensetning, slik som fortykningsmidler, bløtgjøringsmidler, fuktighetsbevarere, surfaktanter, emulgatorer, konserveringsmidler, anti-skumming, parfymer, vokser, lanolin, drivstoff og farger.

10

15

Den ovennevnte farmasøytiske sammensetningen kan også være til stede som en alkoholisk gel som krystallinsk N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid-metansulfonsyre-monohydrat og én eller flere alkoholer eller lavere polyoler, slik som etanol, propylenglykol eller glyserol, og et fortykningsmiddel, slik som diatomitt. De oljeaktige-alkoholiske gelene kan også omfatte naturlig eller syntetisk olje eller voks. Geler kan også inneholde organiske fortykningsmidler, slik som gummi arabicum, xantangummi, natriumalginat, cellulosederivater, foretrukket metylcellulose, hydroksymetylcellulose, hydroksyetylcellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose eller uorganiske fortykningsmidler, slik som aluminiumsilikater slik som bentonitt eller en blanding av polyetylen glykol og polyetylen glykolstearat eller -distearat.

20

25

En farmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelsen kan inneholde de følgende konserveringsmidler: fenoksyetanol, formaldehydløsning, parabener, pentandiol eller sorbinsyre.

30

Som farmasøytisk akseptabel bærer, eksipiens og/eller fortynningsmidler kan det anvendes bærere slik som foretrukket en inert bærer som laktose, stivelse, sukrose, cellulose, magnesiumstearat, dikalsiumfosfat, kalsiumsulfat, talk, mannitol, etylalkohol (væskefylte kapsler); egnede bindemidler inkluderer stivelse, gelatin, naturlige sukkere, maissøtningsstoffer, naturlige og syntetiske gummier slik som akasia, natriumalginat, karboksymetylcellulose, polyetylen-

35

glykol og vokser, sukkere slik som sukrose, stivelser avledet fra hvete, mais, ris og potet, naturlige gummier slik som akasia, gelatin og tragant, derivater av sjøgress slik som alginsyre, natriumalginat og ammoniumkalsiumalginat, cellulosematerialer slik som metylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose og hydroksypropylmetylcellulose, polyvinylpyrrolidon og uorganiske forbindelser slik som magnesiumaluminiumsilikat; smøremidler slik som borsyre, natriumbenzoat, natriumacetat, natriumklorid, magnesiumstearat, kalsiumstearat eller kaliumstearat, stearinsyre, vokser med høyt smeltepunkt og andre vannløselige smøremidler slik som natriumklorid, natriumbenzoat, natriumacetat, natriumoleat, polyetylenglykoler og D,L-leucin; oppløsningsmidler (desintegrerere) slik som stivelse, metylcellulose, guar gummi, modifiserte stivelser slik som natriumkarboksymetylstivelse, naturlige og syntetiske gummier slik som locustbean, karaya, guar, tragant og agar, cellulosederivater slik som metylcellulose og natriumkarboksymetylcellulose, mikrokrySTALLINSKE celluloser, og tverrbundne mikrokrySTALLINSKE celluloser slik som natriumkroskarmellose, alginater slik som alginsyre og natriumalginat, leirer slik som bentonitter og skummende blandinger, fargemidler, søtningsstoffer, smaksstoffer, konserveringsmidler, glidemidler er for eksempel silisiumdioksid og talk; egnet adsorbent er leire, aluminiumoksid, egnede fortynningsmidler er vann eller vann/propylenglykolløsninger for parenterale injeksjoner, juice, sukkere slik som laktose, sukrose, mannitol og sorbitol, stivelser avledet fra hvete, mais, ris og potet og celluloser slik som mikrokrySTALLINSK cellulose.

De følgende eksempler er inkludert for å demonstrere foretrukne utførelser av oppfinnelsen. Det vil forstås av fagmannen innen området at teknikkene som er beskrevet i eksemplene som følger representerer teknikker oppdaget av oppfinneren til å fungere godt i praktisering av oppfinnelsen, og kan således anses å utgjøre fortrukne måter å utføre den på. Fagmannen innen området vil imidlertid, i lys av foreliggende beskrivelse, forstå at mange endringer kan gjøres i de spesifikke utførelsene som er beskrevet og fremdeles oppnå et likt eller lignende resultat uten å avvike fra foreliggende oppfinnelse.

Ytterligere modifikasjoner og alternative utførelser av forskjellige aspekter ved oppfinnelsen vil være tydelige for fagmannen i lys av denne beskrivelsen. Følgelig skal denne beskrivelsen bare ses på som illustrerende og er for det formål å lære fagmannen på en generell måte å utføre oppfinnelsen. Det skal forstås at formene ifølge oppfinnelsen som er vist og beskrevet heri bare skal tas

som utførelseseksempler. Elementer og materialer kan byttes ut med de som er illustrert og beskrevet heri, deler og prosesser kan reverseres, og visse trekk ifølge oppfinnelsen kan anvendes uavhengig, alt dette vil være tydelig for en fagmann innen området etter å ha fordelen av denne beskrivelsen av oppfinnelsen. Endringer kan gjøres i elementene beskrevet heri uten å avvike fra foreliggende oppfinnelse som beskrevet i de følgende kravene.

EKSEMPLER

Definisjon: Som anvendt heri viser uttrykket "1 vol." til 1 L pr. kg av det respektive utgangsmaterialet (1 vol. = 1 L pr. kg av det respektive materialet eller utgangsmaterialet).

Eksempel 1:

Syntese of N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid-metansulfonat-monohydrat

Trinn 1 (Suzuki-Miyaura kobling og forsåpning)

Den inertiserte reaktoren fylles med bis(trifenylfosfin)palladium(II) klorid (0,010 ekv.) og reinertiseres. Deretter tilsettes toluen (1,65 vol.). Etter oppvarming til 40 °C tilsettes trietylamin (3,00 ekv.). En løsning av etyl-4-bromfenylacetat (1,00 ekv.) i toluen (0,82 vol.) tilsettes. Den resulterende suspensjonen oppvarmes til 90-95 °C før dosering av pinakolboran (1,30 ekv.) i en periode på 60-90 min. Omrøring ved 90-95 °C fortsettes i minst 2 timer til, før omdanning sjekkes med HPLC. Etter avkjøling til 10 °C fylles 2-klorpyridin (1,00 ekv.) i reaksjonsblandingen. Deretter tilsettes 30 % NaOH (6,00 ekv.) fulgt av oppvarming til 55-60 °C. Omrøring ved denne temperaturen fortsettes i minst 4 timer før omdanning sjekkes med HPLC. Når omdanning anses for å være fullstendig konsentreres reaksjonsblandingen ved omtrent 300 mbar inntil 0,8 vol. av destillat har blitt samlet opp. Reaksjonsblandingen fortynnes med vann (2,72 vol.), avkjøles til 20 °C og fasene separeres. Det organiske sjiktet kastes, mens pH til det vandige sjiktet justeres til pH 1 ved tilsetning av 33 % HCl ved 20 °C. MIBK (2,30 vol.) og Celite (165 g/kg) tilsettes og den resulterende blandingen omrøres i minst 15 min ved 20 °C før faststoffene fjernes ved filtrering. Reaktoren og filterkaken renses suksessivt med vann og det kombinerte filtratet overføres tilbake inn i reaktoren. Fasene separeres og det vandige laget vaskes to ganger til med MIBK. Etter fortynning med vann ble den vandige sure produktløsningen oppvarmet til 55 °C og filtrert gjennom en

plugg pakket med Celite i bunnen og aktivt trekull på toppen. Celite/trekull-pluggen ble vasket en gang til med for-oppvarmet vann (0,5 vol., 55 °C) og det kombinerte filtratet ble fylt tilbake i reaktoren. Ved 20 °C ble pHen justert til ~3,0 ved tilsetning av 30 % NaOH før produktløsningen ble oppvarmet til 60 °C. Mer NaOH ble dosert for å justere pHen til 4,1-4,3. Den resulterende suspensjonen ble omrørt i 1-1,5 t ved 60 °C før den ble avkjølt til 20 °C. Etter ytterligere omrøring i minst 1 t ved denne temperaturen ble produktet filtrert, vasket to ganger med vann, for-tørket i en strøm av N₂ og slutt-tørket i vakuum ved 50-65 °C. Typisk utbytte: 38-42 %.

Trinn 2 (amidkobling)

Reaktoren fylles med produkt fra trinn 1 (1,00 ekv.) og 4-metyl-2-(metylamino)-1,3-tiazol-5-sulfonamid (1,02 ekv.). THF (7,08 vol.) og NMP (1,11 vol.) tilsettes. Den resulterende suspensjonen avkjøles til 0 °C før tilsetning av 1-etyl-3-(3-dimetyllaminopropyl)karbodiimid-hydroklorid (1,23 ekv.) i 4 like porsjoner i en periode på > 90 min. Etter minst 2 timer til ved 0 °C oppvarmes reaksjonsblandingen til 20 °C. Ved denne temperaturen fortsettes omrøring i ytterligere 2 t før omdanning sjekkes med HPLC. Deretter tilsettes omtrent 2 % (0,2 vol.) av reaksjonsblandingen ved 10-15 °C til vann (12,3 vol) i minst 5 min. Den resulterende tynne suspensjonen omrøres ved 10-15 °C i minst 1 t før dosering av den gjenværende bulken av reaksjonsblandingen over > 4 t. Omrøring ved 10-15 °C fortsettes i minst 0,5 t før faststoffene filtreres av, vaskes med vann og tørkes på et nutsj-filter i en jevn strøm av N₂ inntil ansett tilstrekkelig tørr (LOD < 45 % vekt/vekt; LOD: tap ved tørking).

Tilførselsreaktoren fylles med råproduktet, THF (8,15 vol.) og vann (opp til 1,17 vol. avhengig av LOD til råprodukt). Den resulterende suspensjonen oppvarmes til 60-65 °C og omrøres i 1 t ved denne temperaturen. En nesten klar løsning oppnås som utsettes for poleringsfiltrering ved anvendelse av et oppvarmbart linsefilter oppvarmet til 60 °C. Tilførselsreaktoren, overføringsrørene og filteret renses suksessivt med en blanding av THF (0,44 vol.) og rensed vann (0,06 vol.) ved 60-65 °C. Det kombinerte filtratet samles opp i en separat reaktor og oppvarmes til 50-55 °C. Til reaktorinnholdet doseres vann (3,23 vol.) i minst 30 min. Omrøring ved 50-55 °C fortsettes i 1-1,5 t før en annen porsjon med vann (8,93 vol.) sakte tilsettes i løpet av 2 timer. Etter omrøring i 1-15 t ved 50 °C, avkjøles den resulterende suspensjonen til 5 °C i 2,5 t og omrøres i ytterligere 0,5 t. Deretter filtreres faststoffene av,

vaskes med vann (3 x 2,96 vol.) og for-tørkes på nutsj-filteret i en jevn strøm av N₂. Slutt-tørking utføres i vakuum ved 50-65 °C ved anvendelse av en konisk tørker. Typisk utbytte: 78-83 %.

5 **Trinn 3 (Saltdannelse)**

Reaktoren fylles med produkt fra trinn 2 (1,00 ekv.), etanol (4,96 vol.) og vann (4,96 vol.). Etter oppvarming av den resulterende suspensjonen til 50-55 °C, tilsettes metansulfonsyre (1,15 ekv.) i løpet av < 15 min. Fullstendig oppløsning av utgangsmaterialene er typisk observert helt på slutten av tilsetningen.

10 Umiddelbart i løpet av de neste 5 min reduseres omrøring til den minimumsakseptable hastigheten og reaksjonsblandingen krystalliseres med N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid-metansulfonat-monohydrat (0,005 ekv.) som ble fremstilt i den ønskede polymorfe form i et tidligere eksperiment. Sakte omrøring ved 50-55 °C

15 fortsettes i 60-90 min før avkjøling til 20-25 °C i løpet av > 2,5 t. Etter omrøring i 1 time til filtreres faststoffene av, vaskes med etanol/vann 5:2 V/V (3,10 vol.), for-tørkes i en nitrogenstrøm og overføres til en konisk tørker for slutt-tørking i vakuum ved 20-60 °C. Typisk utbytte: >95 %.

20 **Eksempel 2:**

Tablett omfattende 60 mg av N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid (beregnet som fri base form) ifølge oppfinnelsen som mikronisert aktiv forbindelse, innhold av aktiv forbindelse omtrent 59 % (basert på en ubelagt tablett):

25

krystallinsk N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid-metansulfonsyre-monohydrat,	77,0 mg
Avicel PH 101	118,0 mg
Laktose, fin	40,0 mg
Ac-Di-Sol	20,0 mg
Polyinylpyrrolidon 25	10,0 mg
Magnesiumstearat	2,0 mg

Eksempel 3:

Salve omfattende 30 mg av N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid (beregnet som fri base form) ifølge oppfinnelsen som mikronisert aktiv forbindelse

5

krystallinsk N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid-metansulfonsyre-monohydrat, mikronisert	38,4 mg
sinkoksid	60,0 mg
talkum	60,0 mg
glyserol	120,0 mg
propylenglykol	40,0 mg
sterilt vann	80,0 mg

Eksempel 4:

Gel omfattende 40 mg av N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid (beregnet som fri base form) ifølge oppfinnelsen som mikronisert aktiv forbindelse.

10

krystallinsk N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid-metansulfonsyre-monohydrat, mikronisert	51,2 mg
løsning av natriumhydroksid	30,0 mg
1,2-propandiol	80,0 mg
glyserol	20,0 mg
polyakrylsyre	60,0 mg
sterilt vann	280,0 mg

15

Eksempel 5:

Gel omfattende 40 mg av N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid (beregnet som fri base form) ifølge oppfinnelsen som mikronisert aktiv forbindelse.

5

krystallinsk N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid-metansulfonsyre-monohydrat, mikronisert	51,2 mg
1,2-propandiol	80,0 mg
glyserol	20,0 mg
polyacrylsyre	60,0 mg
sterilt vann	280,0 mg

Eksempel 6:

Tablett omfattende 50 mg av N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid (beregnet som fri base form) ifølge oppfinnelsen som mikronisert aktiv forbindelse, innhold av aktiv forbindelse omtrent 59 % (basert på en ubelagt tablett):

10

krystallinsk N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-fenyl]acetamid-metansulfonsyre-monohydrat, mikronisert	64,00 mg
Polyinylpyrrolidon 25	3,50 mg
Mikrokrystallinsk cellulose	20,00 mg
Kroskarmellose-natrium	10,00 mg
Magnesiumstearat	0,85 mg
eventuelt HPMC filmbelegg	3,00 mg

15

Eksempel 7:

Krystallstruktur av N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]acetamid-metansulfonsyre-monohydrat

5 Formel $C_{19}H_{24}N_4O_7S_3$, $M = 516.62$, $F(000) = 540$, fargeløs plate, størrelse $0,02 \cdot 0,13 \cdot 0,15 \text{ mm}^3$, triklinisk, romgruppe $P \bar{1}$, $Z = 2$, $a = 9,4908(7) \text{ \AA}$, $b = 9,5545(7) \text{ \AA}$, $c = 14,4137(9) \text{ \AA}$, $\alpha = 86,130(3)^\circ$, $\beta = 72,104(3)^\circ$, $\gamma = 68,253(4)^\circ$, $V = 1153,68(15) \text{ \AA}^3$, $D_{\text{calc.}} = 1,487 \text{ Mg m}^{-3}$.

10 Krystallen ble målt på et Nonius KappaCCD diffraktometer ved 293 K ved anvendelse av grafitt-monokromert Mo K_α stråling med $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$, $\Theta_{\text{max}} = 30,065^\circ$. Minimal/maksimal transmisjon 0,95/0,99, $\mu = 0,370 \text{ mm}^{-1}$. COLLECT-serien har blitt anvendt til datainnsamling og integrasjon. Fra totalt 43492 refleksjoner var 6761 uavhengige (sammenslåings (merging) - $r =$

15 0,026). Fra disse ble 4955 ansett som observerte ($I > 3,0\sigma(I)$) og ble anvendt til å bearbeide 298 parametre. Strukturen ble løst ved direkte metoder ved anvendelse av programmet SIR92. Minste kvadraters forbedring mot F ble utført på alle ikke-hydrogen atomer ved anvendelse av programmet CRYSTALS. $R = 0,0313$ (observerte data), $wR = 0,0432$ (alle data), $GOF = 1,0736$.

20 Minimal/maksimal residual elektrontetthet = $-0,28/0,33 \text{ e \AA}^{-3}$. Chebychev polynomiale vektorer ble anvendt til å fullføre bearbeidingen.

25 Enkelt-krystall struktur parametre for N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]acetamid-metansulfonsyre-monohydrat er vist i Figur 1.

Karakteristiske topper for batch BXR3NC1 oppnådd ved røntgenpulver-diffraksjonsanalyse er vist i tabell 3.

Tabell 3: Karakteristiske topper av batch BXR3NC1 oppnådd ved røntgenpulverdiffraksjonsanalyse (Cu K_{alpha} stråling).

Vinkel	d-verdi
(2-Theta °)	(Ångstrom)
6,5	13,7
12,9	6,8
16,8	5,29
18,9	4,70
19,3	4,61
19,5	4,56
20,0	4,44
22,4	3,97
22,6	3,94
23,2	3,84
23,8	3,74
25,5	3,49
25,9	3,43
28,8	3,10
30,5	2,93
32,7	2,74
35,7	2,51

5

2-Theta-verdiene er avrundet til 1 desimalplass på grunn av et normalt avvik på +/- 0,1°

Eksempel 8:

10

Eksposering av rotter for N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]acetamid i en gjentatt dose 13-ukers toksisitetsstudie utført med den *fri basen* N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-

2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]acetamid (fri base) ble sammenlignet med eksponeringer observert i en 26-ukers gjentatt dose toksisitetsstudie utført med mesylat-monohydratet. I begge studiene ble testmidlene administrert som 0,5 % (vekt/volum) tylosesuspensjoner, og konsentrasjonene ble justert til ekvivalentene til *fri base* N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]acetamid.

Eksponeringene var sammenlignbare etter administrering av 10, 50 og 250 mg/kg/dag både etter administrering av den første dosen (dager 1, 2; tabell 4), så vel som etter gjentatt dose administrering i 13 uker (tabell 5). Det var en indikasjon på en mulig høyere eksponering etter en dose på 10 mg/kg/dag. Av bemerkning var observasjonen at eksponeringer etter administrering av N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]acetamid-mesylat-monohydrat var høyere, etter doser på 50 og 250 mg/kg/dag (justert til ekvivalentene av *fri base*), sammenlignet med eksponeringer etter administrering av den fri basen. Graden av eksponering økte med opp til 2,7-ganger for C_{max} og 4-ganger for AUC. Det konkluderes at N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]-acetamid-mesylat-monohydrat ga opphav til høyere eksponering sammenlignet med de observert etter administrering av ekvimolekylære doser (50 og 250 mg/kg/dag) av *fri base* ekvivalenter av N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]acetamid. En slik stor økning i graden av eksponering tyder således på at de forbedrede egenskapene til mesylatsaltene gir opphav til en mer gunstig oppløsningsprofil med medfølgende økning i systemisk eksponering i forhold til det observert etter administrering av den fri basen.

Denne økningen i eksponering, etterfulgt administrering av mesylatsaltet betyr derfor at en høyere eksponering for en aktiv ingrediens oppnås som gir opphav til en større effektivitet og høyere virusresistensbarriere, begge ansett som et essensielt trekk for behandlingen av virusinfeksjoner. Forbedringen i både effektivitet og resistensbarriere bedømmes som hovedtrekk forbundet med mesylatsaltformuleringen.

Tabell 4:

Sammenligninger av eksponeringer i de 13-ukers toksisitets- (fri base) og 26-ukers toksisitets- (mesylatsalt) studiene i rotter etter én administrering. M hann, F hunn. $C_{\max}$ er den maksimale observerte analyttkonsentrasjonen; $AUC_{(0-24)}$ er definert som området under analytten vs. tid konsentrasjon opp til 24 timer etter dosering; beregnet med lineær opp/ln ned summering

		Fri base 13-ukers toksisitetsstudie (13-uts) dag 1		Mesylat-monohydrat 26-ukerstoksisitetsstudie (26-uts) dag 1		Eksponeringsforhold 26-uts/13-uts	
Dose [mg/kg/dag]	Kjønn	$C_{\max}$ [ng/ml]	$AUC_{(0-24)}$ [ng×h/ml]	$C_{\max}$ [ng/ml]	$AU \times C_{(0-24)}$ [ng×h/ml]	$C_{\max}$	$AUC_{(0-24)}$
10	M	13300	87900	16935	118752	1,3	1,4
50	M	30600	248000	70324	633522	2,3	2,6
250	M	53900	567000	133776	1982721	2,5	3,5
10	F	15300	159000	17237	175125	1,1	1,1
50	F	35300	409000	77824	912978	2,2	2,2
250	F	68900	966000	146142	2473155	2,1	2,6

Tabell 5:

Sammenligninger av eksponeringer i de 13-ukers toksisitets- (fri base) og 26-ukers toksisitets- (mesylatmonohydratsalt) studiene i rotter i uke 13. M hann, F hunn. $C_{\max}$ er den maksimale observerte analyttkonsentrasjonen; $AUC_{(0-24)}$ er definert som området under analytten vs. tid konsentrasjon opp til 24 timer etter dosering; beregnet med lineær opp/ln ned summering

Dose [mg/kg/dag]	Gender	Fri base 13-ukers toksisitetsstudie (13-uts) uke 13		Mesylat- monohydrat 26- ukerstoksisitets- studie (26-uts) uke 13		Eksponerings- forhold 26-uts/13-uts	
		$C_{\max}$ [ng/ml]	$AUC_{(0-24)}$ [ng×h/ml]	$C_{\max}$ [ng/ml]	$AUC_{(0-24)}$ [ng×h/ml]	$C_{\max}$	$AUC_{(0-24)}$
10	M	15000	133000	21840	227165	1,5	1,7
50	M	30000	332000	74719	959252	2,5	2,9
250	M	62800	661000	168968	2782092	2,7	4,2
10	F	25800	211000	25953	321135	1,0	1,5
50	F	40500	455000	106147	1205651	2,6	2,6
250	F	83000	1172000	217283	3584983	2,6	3,1

Figurbeskrivelse

Figur 1 viser enkelt-krystallstruktur-parametrene for N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]acetamid-metansulfonsyre-monohydrat (batch BXR3NC1),

Figur 2 viser røntgenpulverdiffraksjonsspektret for N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]acetamid-metansulfonsyre-monohydrat (batch BXR3NC1) som beregnet fra enkelt-krystalldata, og

Figur 3 viser en oversikt over røntgenpulverdiffraksjonsspektrene til N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]-acetamid-metansulfonsyre-monohydrat av batch BXR3NC1 som målt (blå linje) og som beregnet (rød linje).

Figur 4 viser målt røntgenpulvermønster for batch BXR3N C1

Figur 5 viser røntgenstrukturen til N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]acetamid-metansulfonsyre-monohydrat med indikerte hydrogenbroer. Det er vist at nitrogenatomet i pyridinylringen (høyre side bunn) er protonert og at en hydrogenbro er dannet mellom hydrogenet, som protonerer pyridinylring-nitrogenet, og ett oksygen av mesylatanionet, og at en annen hydrogenbro dannes mellom et annet oksygen av mesylatanionet og hydrogenet av vannmolekylet mens det andre hydrogenet av vannmolekylet danner en hydrogenbro med oksygenet av et annet mesylatanion.

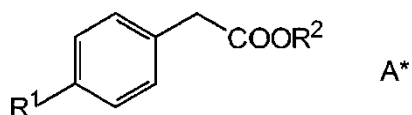
Figur 6 viser enkelt-krystall røntgenstrukturanalysen av N-[5-(amino-sulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]acetamid-metansulfonsyre-monohydratet når det pakkes inne i krystallen. Det vises at fenylpyridinylringsystemene oppnås i plan, som er parallelle i forhold til hverandre.

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for å syntetisere N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]acetamid ifølge de følgende trinn:

trinn A:

5 omsette forbindelse A med følgende generelle formel A*



hvor

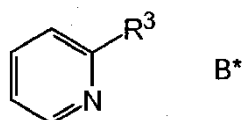
10 R¹ representerer en utgående gruppe og

R² representerer en alkylrest med 1 til 6 karbonatomer eller en sykloalkylrest med 3 to 6 karbonatomer

med et boronsyrederivat, borolan, borinan eller diboronsyreareagens under eliminering av R¹-H eller R¹-B(OR)₂ og dannelse av et mellomprodukt boronsyrederivat av forbindelse A,

15

hvor mellomprodukt-boronsyrederivatet deretter omsettes med pyridinforbindelsen B med følgende generelle formel B*



20

hvor

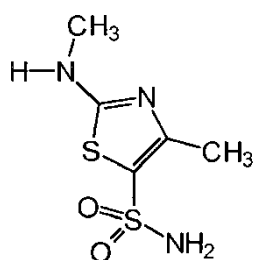
R³ representerer en utgående gruppe

under basiske betingelser for direkte å oppnå (4-pyridin-2-ylfenyl)eddiksyre som deretter renses;

25

trinn B:

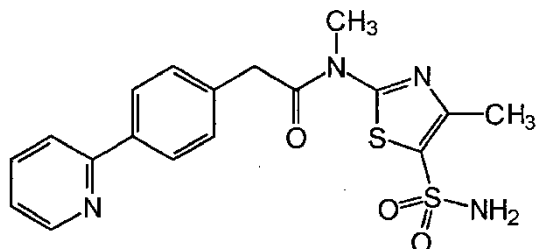
omsette (4-pyridin-2-ylfenyl)eddiksyre oppnådd fra trinn A med 4-metyl-2-(metylamin)-1,3-tiazol-5-sulfonamid



30

for å oppnå N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]acetamid med formelen

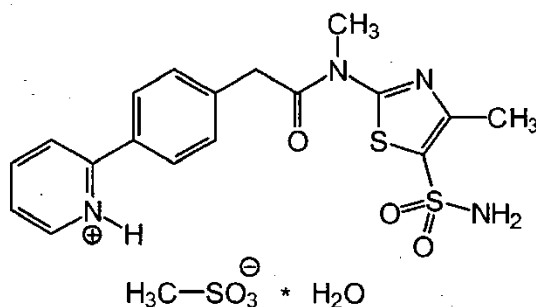
5



2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 ytterligere omfattende trinn C:

omdanne N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]acetamid med metansulfonsyre i en blanding av et organisk løsningsmiddel og vann for å krystallisere N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]acetamid metansulfonsyre-monohydrat med formelen

10

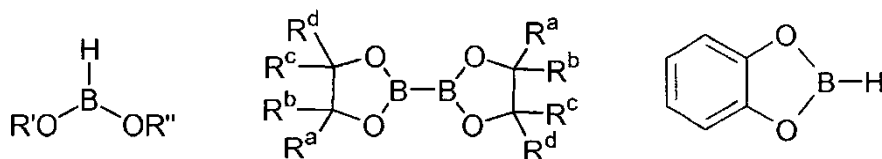


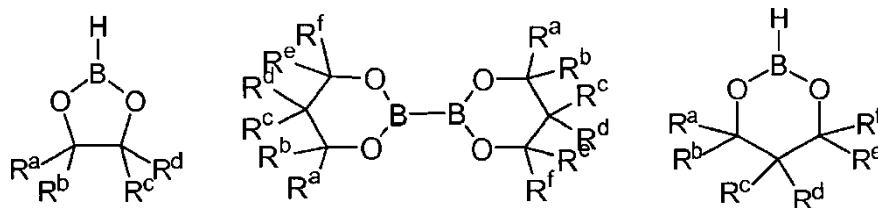
15

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori R^1 og R^3 uavhengig av hverandre er valgt fra -F, -Cl, -Br, -I, -OMs, -OTf og -OTs.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori boronsyrederivatet, borolan, borinan eller diboronsyrereagens er valgt fra:

20





hvor

R' , R'' , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e og R^f uavhengig av hverandre representerer en substituert eller usubstituert, lineær eller forgrenet alkylgruppe med 1 til 10 karbonatomer eller sykloalkylgruppe med 3 til 10 karbonatomer.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori reagensene palladiumacetat, trietylamin og trifenyfosfin eller $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ og trietylamin anvendes for fremstillingen av mellomprodukt-boronsyrederivatet eller borolanreagensen.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori trinn B utføres med EDC x HCl som koblingsmiddel i en THF / NMP løsningsmiddelblanding.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvori blandingen av N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]acetamid i et organisk løsningsmiddel og vann gir en overmettet løsning ved tilsetning av metansulfonsyre ved høye temperaturr fra hvilken N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]-acetamid-metansulfonsyre-monohydratet krystalliserer etter enten omfattende røring, kiming eller avkjøling.

8. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 7 omfattende trinn D: fremstille en farmasøytisk sammensetning av det krystallinske N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)fenyl]-acetamid-metansulfonsyre-monohydratet med minst én farmasøytisk akseptabel bærer, eksipiens, løsningsmiddel og/eller fortynningsmiddel.

Figur 1

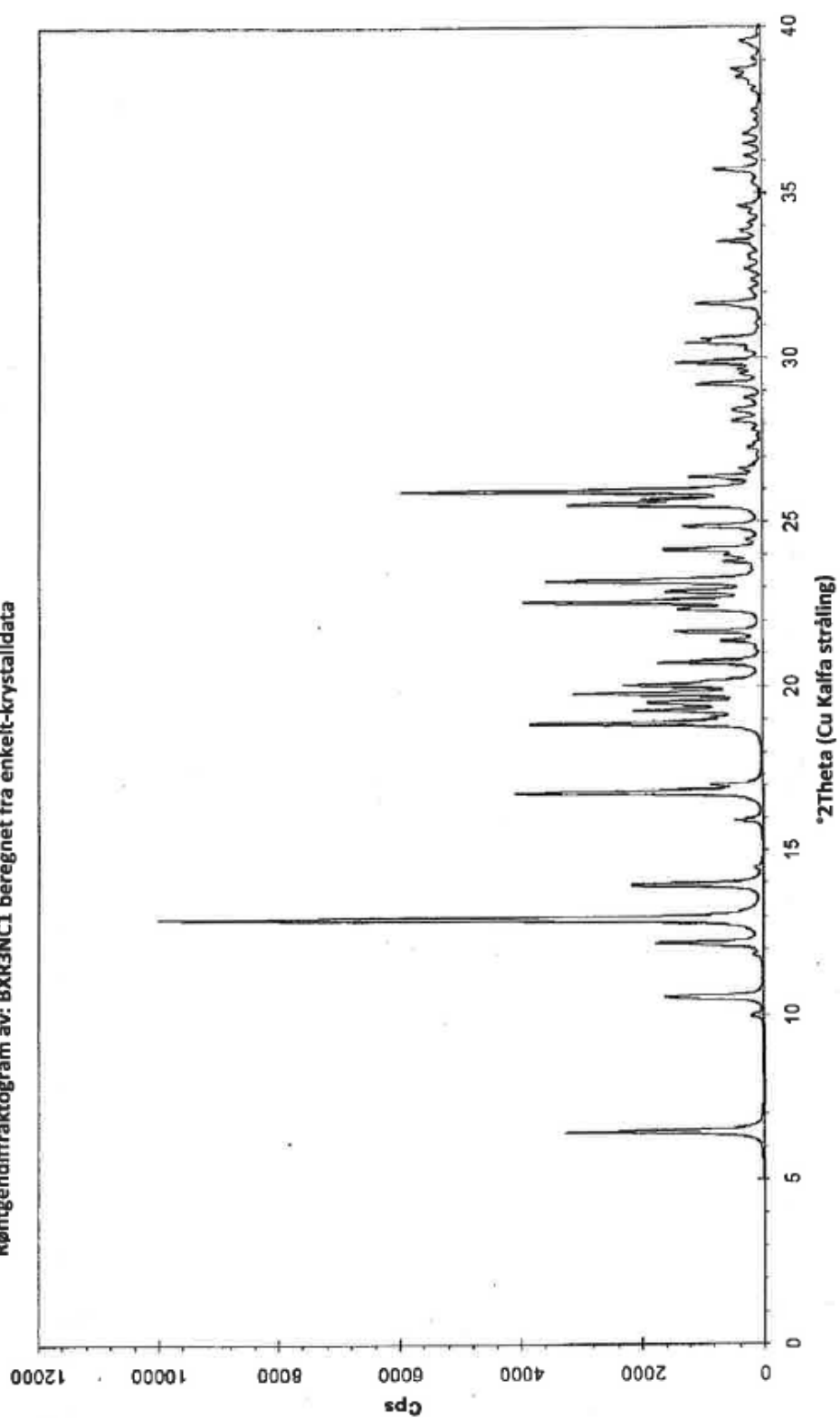
	formel	$C_{19}H_{24}N_4O_7S_3$
	formelvekt	516,62
5	Z, beregnet tetthet	2, 1,487 Mg·m ⁻³
	F(000)	540
	beskrivelse og størrelse av krystall	fargeløs plate, 0,02·0,13·0,15 mm ³
	absorpsjonskoeffisient	0,370 mm ⁻¹
	min/maks transmisjon	0,95/0,99
10	temperatur	293 K
	stråling (bølgelengde)	Mo K α (λ = 0.71073 Å)
	krystallsystem, romgruppe	triklinisk, P – 1
	a	9,4908(7) Å
	b	9,5545(7) Å
15	c	14,4137(9) Å
	α	86,130(3)°
	β	72,104(3)°
	γ	68,253(4)°
	V	1153,68(15) Å ³
20	min/maks θ	2,426°/30,065°
	antall oppsamlede refleksjoner	43492
	antall uavhengige refleksjoner	6761 (oppsamlings-r = 0,026)
	antall observerte refleksjoner	4955 ($I > 3,0\sigma(I)$)
	antall bearbeidede parametre	298
25	r	0,0313 (observerte data med)
	rW	0,0432 (alle data)
	egnethet av tilpasning	1,0736
	residual elektrontetthet	-0,28/0,33 e Å ³

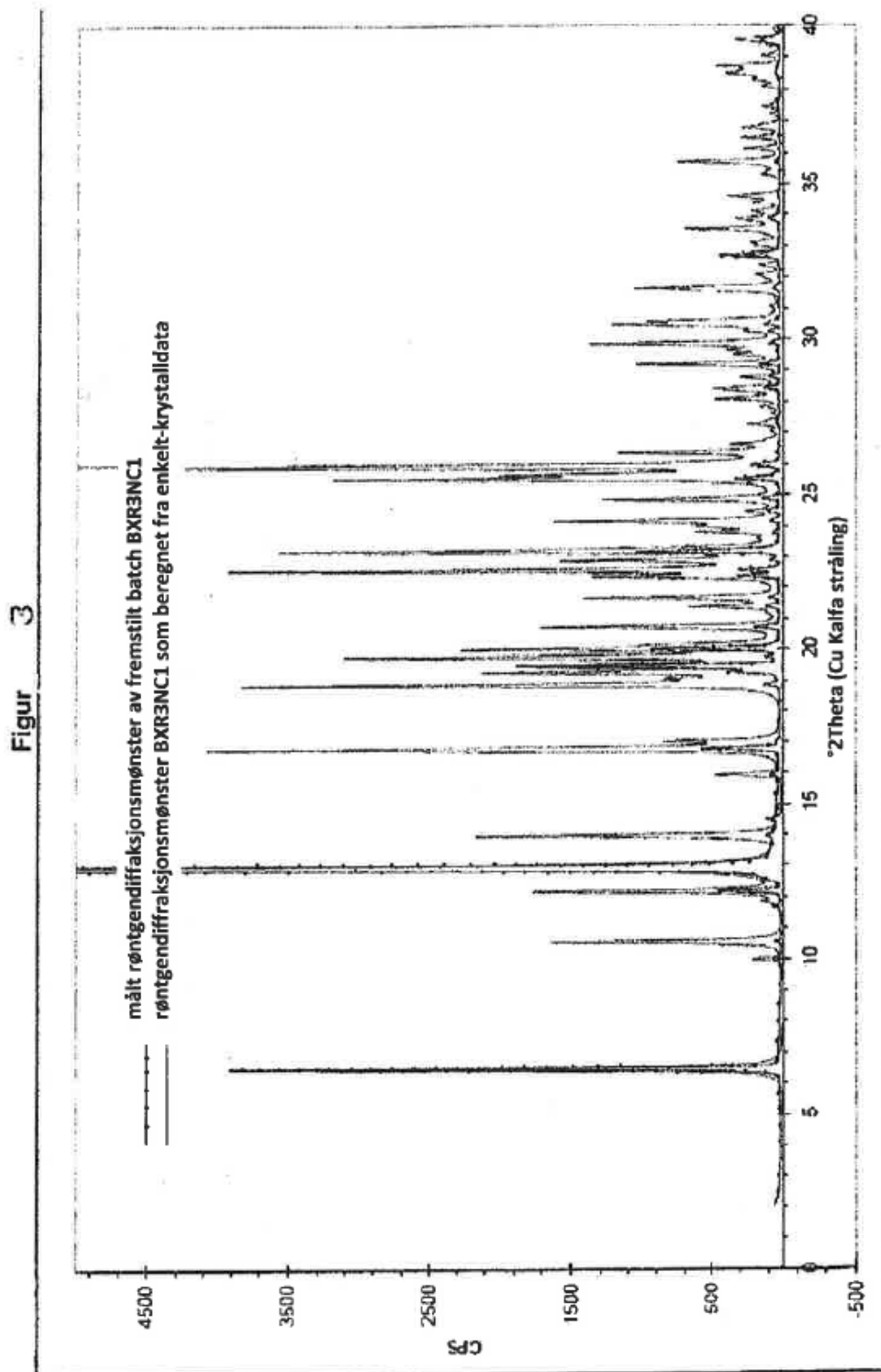
30

35

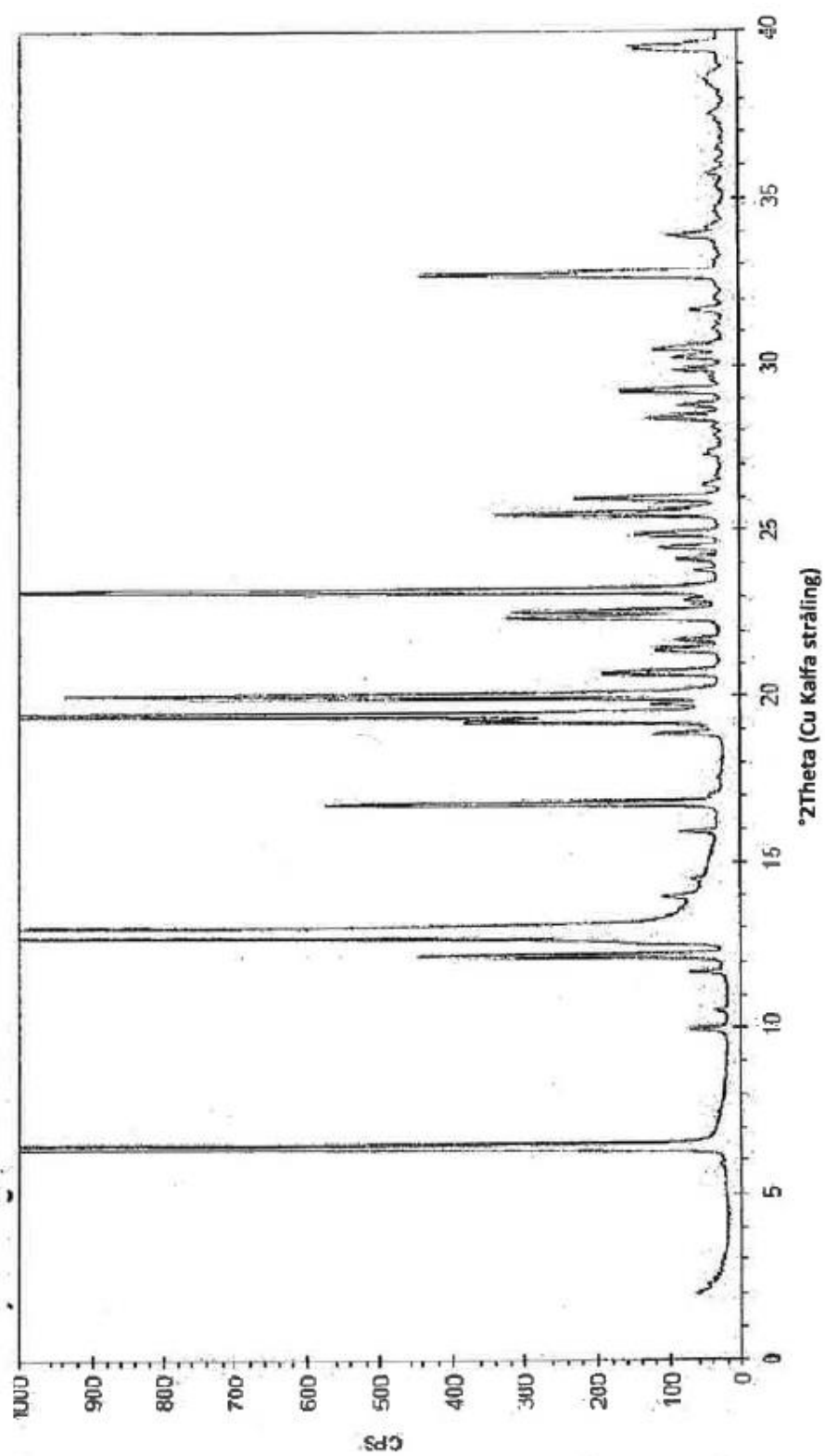
Figur 2

Røntgendiffraktogram av: BXR3NC1 beregnet fra enkelt-krystalldata





Figur 4



Figur 5

