



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 84678

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 9/22

A61K 31/397

A61K 47/30

A61P 9/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ СОЛІ ПОХІДНОГО МАНДЕЛОВОЇ КИСЛОТИ МОДИФІКОВАНОГО ВИВІЛЬНЕННЯ І ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ РОЗЛАДІВ

1

2

(21) 20041109442

(22) 27.05.2003

(24) 25.11.2008

(86) PCT/SE03/00858, 27.05.2003

(31) 0201659-0

(32) 31.05.2002

(33) SE

(46) 25.11.2008, Бюл.№ 22, 2008 р.

(72) МАГНУССОН АНДЕРС, ТУНЕ МІКАЕЛЬ

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ

(56) WO A 0244145 06.06.2002

WO 0219990 A1, 14.03.2002

WO 9816252 A1, 23.04.1998

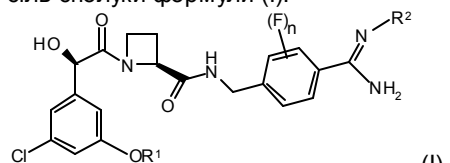
WO 9739770 A1, 30.10.1997

BONFERONI M.C. ET AL.: 'On the employment of lambda-carrageenan in a matrix system. II. Lambda-carrageenan and hydroxypropylmethylcellulose mixtures' JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE vol. 30, 1994, pages 175 - 182

HAM-YONG PARK ET AL.: 'Effect of pH on drug release from polysaccharide tablets' DRUG DELIVERY vol. 5, 1998, pages 13 - 18

TALUKDAR M.M. ET AL.: 'In vivo evaluation of xanthan gum as a potential excipient for oral controlled-release matrix tablet formulation' INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS vol. 169, 1998, pages 105 - 113

(57) 1. Фармацевтична композиція модифікованого вивільнення для орального прийому, яка містить як активний інгредієнт фармацевтично прийнятну сіль сполуки формули (I):



(I),

де

R¹ означає CHF₂ або CH₂CH₂F;R² представляє гідроксил, метоксил або етоксил; і n дорівнює 0 або 2;

та щонайменше один желатинізаційний полімер, вибраний з групи, яку складають:

полісахариди (як-то мальтодекстрин, ксантан, склеротюкан декстрин, крохмаль, альгінати, пулюлан, гіалуронова кислота, хітин, хітозан);

інші природні полімери (як-то білки (альбумін, желатин тощо), полілізін, натрій полі(акрилова кислота));

полі(гідроксіалкілметакрилати);

карбоксиполіметилен;

карбомер;

полівінілпіролідон;

камеді (як-то гуарова камедь, гуміарабік, камедь карай, камедь гхатті, камедь робінії, тамариндова камедь, желанова камедь, трагакантова камедь, агар, пектин, глютен);

полівініловий спирт;

етилєнвініловий спирт;

поліетиленоксид (ПЕО) та

етери целюлози (як-то гідроксиметилцелюлоза (ГМЦ), гідроксіетилцелюлоза (ГЕЦ), гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ), метилцелюлоза (МЦ), етилцелюлоза (ЕЦ), карбоксіетилцелюлоза (КЕЦ), етилгідроксіетилцелюлоза (ЕГЕ),

карбоксиметилгідроксіетилцелюлоза (КМГЕЦ), гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), гідроксипропілетилцелюлоза (ГПЕЦ) та натрійкарбоксиметилцелюлоза (NaКМЦ), а також співполімери та/або прості суміші будь-яких з наведених вище полімерів.

2. Композиція за п.1, де активний інгредієнт є фармацевтично прийнятною сіллю:

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-Pab(OMe);Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-Pab(2,6-диф)(OMe) абоPh(3-Cl)(5-OCH₂CH₂F)-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-Pab(OMe).

3. Композиція за п.1 або 2, де активний інгредієнт є кристалічною сіллю:

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-Pab(OMe);Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-Pab(2,6-диф)(OMe) або

(13) C2

(11) 84678

(19) UA

Ph(3-Cl)(5-OCH₂CH₂F)-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-Pab(OMe).

4. Композиція за п.1 або 2, де активним інгредієнтом є кислотно-адитивна сіль етансульфонової кислоти, н-пропансульфонової кислоти, бензолсульфонової кислоти, 1,5-нафталіндисульфонової кислоти або н-бутансульфонової кислоти, Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-Pab(OMe) або Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-Pab(2,6-диF)(OMe).

5. Композиція за п.1 або 2, де активним інгредієнтом є бензолсульфонат Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-Pab(OMe), який характе-

ризується рентгенодифрактограмою порошку, що характеризується піками з d-параметрами при 5,9, 4,73, 4,09 та 4,08Å.

6. Композиція за п.1 або 2, де активним інгредієнтом є гемі-1,5-нафталіндисульфонат Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-Pab(2,6-диF)(OMe), який характеризується рентгенодифрактограмою порошку, що характеризується піками з d-параметрами при 18,3, 9,1, 5,6, 5,5, 4,13, 4,02, 3,86, 3,69 та 3,63Å.

7. Композиція за п.1, яка містить ГПМЦ.

8. Застосування композиції за п.1 у виробництві медикаменту для лікування серцево-судинного розладу.

Цей винахід стосується нових фармацевтичних композицій для модифікованого вивільнення, що забезпечують модифіковане постачання певних фармацевтичних засобів, виробництва таких композицій, та застосування такої композиції у лікуванні та попередженні тромбозу.

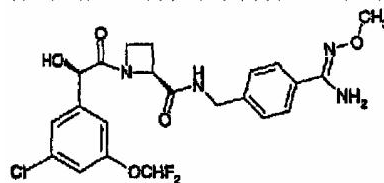
Часто буває необхідно застосовувати фармацевтично активні сполуки часто протягом доби для підтримання потрібного терапевтичного рівня активної складової у плазмі, тканинах тіла та/або шлунково-кишковому тракті. Є особливі випадки, коли при пероральному постачанні ліків потрібно забезпечувати рівномірну реакцію протягом подовженого часу.

Останні приблизно 30 років форми дозування для модифікованого вивільнення стали більшою мірою кращим способом постачання деяких ліків пацієнтам, особливо пероральним шляхом. Такі форми можуть, наприклад, забезпечувати вивільнення ліків протягом подовженого часу, таким чином зменшуючи число потрібних добових доз, протягом цього часу, швидкість вивільнення може бути по суті рівномірною та/або постійною, у певній частині шлунково-кишкового тракту, або пульсуючою.

Існує ряд форм дозування для модифікованого вивільнення, відомих у рівні техніки і наведених серед іншого [De Haan та Lerk у Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition, 6, 57 (1984); Banker у "Medical Applications of Controlled Release", Vol II, eds. Langer та Wise (1984) Boca Raton, Florida, на стор.1-34; Graffner у Industrial Aspects Pharmaceuticals, ed. Sandel, Swedish Pharmaceutical Press (1993) на стор.93-104; та Proudfoot "Dosage " Regimens: Their Influence on the Concentration-Time Profile of the Drug in the Body" на стор.191-211 "Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design", ed. M. E. Aulton (1988) (Churchill Livingstone)].

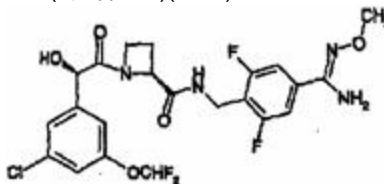
[Міжнародна Патентна заявка №PCT/SE01/02657 (WO 02/44145, з датою пріоритету 01 грудня 2000, зареєстрована 30 листопада 2001, опублікована 06 червня 2002)] розкриває ряд сполук, що є сполуками, або метаболізують до сполук, які є конкурентними інгібіторами трипсिनоподібних протеаз, як-то тромбін. Наступні три сполуки є серед тих, що розкрито конкретно:

(a) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-Pab(OMe):



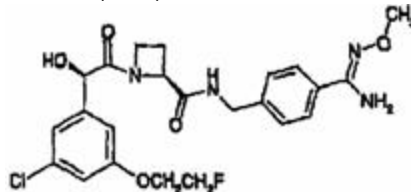
цю сполуку позначено тут далі як Сполука А;

(b) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-Pab(2,6-диF)(OMe):



цю сполуку позначено тут далі як Сполука В; та

(c) Ph(3-Cl)(5-OCH₂CH₂F)-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-Pab(OMe):



цю сполуку позначено тут далі як Сполука С.

Метоксіамідинові Сполуки А, В та С метаболізують після перорального та/або парентерального застосування до ссавця та утворюють вільні амідинові сполуки, які мають виявлені як потужні інгібітори тромбіну. Таким чином:

Сполука А метаболізується до Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-Pab (цю сполуку позначено тут далі як Сполука D) через проміжні проліки Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-Pab(OH) (цю сполуку позначено тут далі як Сполука G);

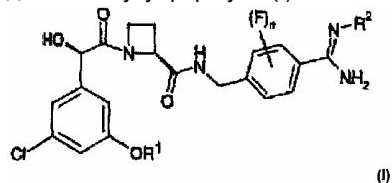
Сполука В метаболізується до Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-Pab(2,6-диF) (цю сполуку позначено тут далі як Сполука E) через проміжні проліки Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-Pab(2,6-диF)(OH) (цю сполуку позначено тут далі як Сполука H); а

Сполука С метаболізується до $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{F})\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-Pab}$ (цю сполуку позначено тут далі як Сполука F) через проміжні проліки $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{F})\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-Pab(OH)}$ (цю сполуку позначено тут далі як Сполука J).

Способи синтезу сполук A, B, C, D, E, F, G та J описано у прикладах 12, 40, 22, 3, 39, 21, 2 та 31 (відповідно) [міжнародної патентної заявки №PCT/SE01/02657]. Композиція для модифікованого вивільнення цих сполук, або їх метаболітів описана у літературі.

Нами виявлено, що Сполуки A та C можна формувати у деяких композиціях для модифікованого вивільнення йота-карагінану, та виявлено, що сполуки формули (I) та їх солі можна формувати у інші фармацевтичні композиції для модифікованого вивільнення, які є зручними для застосування, наприклад перорального застосування.

Згідно з першим аспектом винаходу, запропоновано фармацевтичну композицію для модифікованого вивільнення, що містить, як активний інгредієнт сполуку формули (I):



(I)

де

R_1 представляє C_{1-2} алкіл, заміщений одним чи більше флуор-замісниками;

R_2 представляє гідроген, гідроксил, метоксил або етоксил; а

n дорівнює 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль; та фармацевтично прийнятний розріджувач або носій; за умови, що композиція може містити тільки йота-карагінан та нейтральний желатинізаційний полімер, коли сполук формули (I) є у формі солі; ці композиції позначено тут далі як "композиції винаходу".

Сполука формули (I) її або фармацевтично прийнятна сіль може бути у формі сольвату, гідрату, змішаного сольвату/гідрату або, переважно, ансольвату, як-то ангідрат. Сольвати можуть бути від одного чи більше органічних розчинників, як-то нижчі (наприклад C_{1-4}) алкіл-спирти (наприклад метанол, етанол або ізопропанол), кетони (як-то ацетон), естери (як-то етилацетат) або їх суміші.

Згідно з одним особливим аспектом винаходу R_1 представляє CHF_2 або $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$.

Змінна n дорівнює переважно 0 або 2.

Більш кращі сполуки формули (I) залучають сполуки, в яких n дорівнює 0, або сполуки, в яких n дорівнює 2, забезпечуючи тим два атоми фтору, розташовані у 2- та 6-позиціях (тобто двох орто-позиціях, стосовно точки приєднання бензольного кільця до групи $-\text{NH}-\text{CH}_2-$).

Сполукою формули (I) є особливо Сполука A, Сполука B або Сполука C.

Нейтральним желатинізаційним полімером є один, або суміш більше, ніж одного нейтральних здатних до ерозії полімерів, що мають желатиніза-

ційні властивості та по суті незалежну від pH розчинність.

Кращими солями сполук формули (I) є кислотно-адитивні солі. Кислотно-адитивні солі залучають неорганічні кислотно-адитивні солі, як-то солі сульфатної кислоти, нітратної кислоти, фосфатної кислоти та гідрогалогенідних кислот, як-то гідробромідної кислоти та гідрохлоридної кислоти. Більш кращі кислотно-адитивні солі залучають солі органічних кислот, як-то солі диметилфосфатної кислоти; сахаринової кислоти; циклогексилсульфамової кислоти; солі карбонової кислоти (як-то малеїнової кислоти, фумарової кислоти, аспарагінової кислоти, бурштинової кислоти, маленової кислоти, оцтової кислоти, бензойної кислоти, терефталевої кислоти, пірувової кислоти, 1-гідрокси-2-нафтоїнової кислоти, 1,1'-метилбен-біс-(2-гідрокси-3-нафтоїнової кислоти, гідроксибензойної кислоти та подібне); солі гідроксикислот (як-то саліцилової кислоти, винної кислоти, лимонної кислоти, яблучної кислоти (залучаючи L-(-)-яблучну кислоту та, D,L-яблучну кислоту), глюконової кислоти (залучаючи D-глюконову кислоту), гліколевої кислоти, аскорбінової кислоти, молочної кислоти та подібне); солі амінокислот (як-то глютамінової кислоти (залучаючи D-глютамінову, L-глютамінову, та O,L-глютамінову кислоти), аргінін (залучаючи L-аргінін), лізин (залучаючи L-лізин та L-лізин гідрохлорид), гліцин та подібне); та, особливо, солі сульфонових кислот, (як-то 1,2-етандисульфонової кислоти, камфорсульфонової кислоти (залучаючи 1S-(+)-10-камфорсульфонову кислоту та (+/-)-камфорсульфонову кислоту), етансульфонової кислоти, пропансульфонової кислоти (залучаючи n-пропансульфонову кислоту), бутансульфонової кислоти, пентансульфонової кислоти, толуолсульфонової кислоти, метансульфонової кислоти, п-кіслолсульфонової кислоти, 2-мезитиленсульфонової кислоти, нафталінсульфонової кислот (залучаючи 1,5-нафталінсульфонову кислоту та нафталінсульфонову кислоту), бензолсульфонової кислоти, гідроксibenзолсульфонової кислоти, 2-гідроксietансульфонової кислоти, 3-гідроксietансульфонової кислоти та подібне).

Особливо кращі солі залучають солі C_{1-6} (наприклад C_{1-4})-алкансульфонової кислот, як-то етансульфонової кислоти (езилат) та пропансульфонової кислоти (наприклад n-пропансульфонової кислоти), та як варіант, заміщених (наприклад одним чи більше C_{1-2} алкілами), арилсульфонової кислот, як-то бензолсульфонової кислоти (безилат) та наф-таліндисульфонової кислоти.

Придатні стехіометричні співвідношення кислоти до вільної основи знаходяться у межах 0,25:1,5-3,0:1, як-то 0,45:1,25-1,25:1, залучаючи 0,50:1-1:1.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано композицію, що містить сполуку формули (I) по суті у кристалічній формі.

Хоча нами виявлено, що можливо отримувати сполуки винаходу у формі, яка є більше, ніж на 80% кристалічною, "по суті кристалічною" ми вважаємо більше, ніж на 20%, переважно більше, ніж на 30%, та більш переважно більше, ніж на 40%

(наприклад, більше, ніж на 50, 60, 70, 80 або 90%) кристалічною.

Згідно з наступним аспектом винаходу також запропоновано сполуку винаходу у частково кристалічній формі. "Частково кристалічною" ми вважаємо 5% або між 5% та 20% кристалічності.

Ступінь (%) кристалічності може визначати фахівець, застосовуючи рентгенодифракцію порошку (РДП). Інші способи, як-то ЯМР твердого стану, FT-IR, спектроскопія Рамана, диференційна сканувальна калориметрія (ДСК) та мікрокалориметрія, застосовувати можна також.

Кращі сполуки формули (I), що можна отримувати у кристалічній формі, залучають солі C₁₋₆ (наприклад C₂₋₆, як-то C₂₋₄) алкансульфонових кислот, як-то етансульфонові кислоти, пропансульфонові кислоти (наприклад н-пропансульфонові кислоти) та як варіант, заміщених арилсульфонових кислот, як-то бензолсульфонові кислоти та нафталін-дисульфонові кислоти.

Термін "модифіковане вивільнення" стосовно фармацевтичної композиції, як добре зрозуміло фахівцям, залучає будь-які композиції/рецептури, в яких початок та/або швидкість вивільнення ліків змінюють медичними маніпуляціями, і таким чином залучає визначення, запропоноване у United States Pharmacopeia (USP XXII) на стор. xliii та xlii введень, доречне розкриття цього документа введене тут як посилання.

У представленому випадку модифіковане вивільнення можна забезпечити за допомогою підходящого фармацевтично прийняттого носія, та/або інших засобів, ці носії або засіби (за обставинами) змінюють початок та/або швидкість вивільнення активного інгредієнту. Таким чином, термін, як зрозуміло фахівцям, залучає композиції, які адаптовані (наприклад як описано тут) для забезпечення для "підтримуваного", "продовженого" або "подовженого" вивільнення ліків (коли ліки вивільняються з достатньо уповільненою швидкістю для отримання терапевтичної реакції протягом потрібного часу, як варіант, забезпечуючи ініціальну кількість ліків в межах попередньо визначеного часу після застосування для отримання початкової потрібної терапевтичної реакції); композиції, які забезпечують "затримане" вивільнення ліків (коли вивільнення ліків є затриманим до досягнення певного регіону шлунково-кишкового тракту, після чого вивільнення ліків може бути пульсуючим або модифікованим, як визначено вище); а також так звані композиції "повторної дії" (в яких одна доза ліків вивільняється негайно або через деякий час після застосування, а наступні дози вивільняються в пізніший час).

Ми заявляємо, що композиції винаходу забезпечують затримане вивільнення або, краще, підтримуване (тобто пролонговане або подовжене) вивільнення ліків протягом часу. Більш кращі композиції винаходу можуть бути адаптованими (наприклад як описано тут) для забезпечення достатньої дози ліків протягом інтервалу дозування (незалежно від числа доз на одиницю часу) для отримання потрібної терапевтичної дії сполуки. Вивільнення може бути рівномірним та/або постійним протягом подовженого часу, або інакше. Ком-

позиції винаходу можуть, наприклад, бути у нижченаведених формах, усі які добре відомі фахівцям:

(a) Покриті таблетки, таблетки або капсули, які можуть бути призначеними для вивільнення принаймні деяких ліків, коли потрібна композиція досягає певного регіону шлунково-кишкового тракту. Такі таблетки можна, наприклад забезпечити з деякою формою гастро-резистентного покриття, як-то шар ентросолюбільного покриття, забезпечуючи вивільнення принаймні частини ліків композиції у певній частині шлунково-кишкового тракту, як-то кишкові регіони.

(b) Складна одиниця або багаточастинкові системи, як можуть бути у формі мікрочастинок, мікросфер або гранул, що містять ліки (ці складні одиниці/багаточастинкові системи можуть забезпечувати поступове входження композиції з ліками зі шлунку у дванадцятипалу кишку, а потім через тонкий та товстий кишечник з вивільненням ліків при цьому з попередньо визначеною швидкістю).

(c) Композиції, що містять дисперсії або тверді розчини активної сполуки у матриці, яка може бути у формі воску, смоли або жиру, або, особливо, у формі полімеру, в якому вивільнення ліків відбувається шляхом поступової ерозії поверхні таблетки та/або дифузії.

(d) Системи, які містять біоадгезійний шар, цей шар може забезпечувати пролонговане утримування композиції винаходу у конкретному регіоні шлунково-кишкового тракту (наприклад шлунку). Це залучає текучі або осадкові системи (які є системами низької та високої густини, відповідно), а також так звані "збільшуючі об'єм" системи.

(e) Так звані "навішені" пристрої, в яких ліки приєднано до іонообмінної смоли, яка забезпечує поступове вивільнення ліків шляхом впливу інших іонів у шлунково-кишковому тракті, наприклад, кислотному середовищі шлунка.

(f) Пристрої, в яких швидкість вивільнення ліків регулюється їх хімічним потенціалом (наприклад, осмотичний насос).

(g) Системи, в яких ліки вивільняються шляхом дифузії через мембрани, із залученням багаточастинкових систем.

(h) Пристрої, що діють за зовнішнім сигналом для вивільнення невеликої кількості ліків,

(i) Активні самопрограмувальні системи, які можуть містити елемент, чутливий до певного біологічного середовища для модуляції постачання ліків,

(j) Регульовані силастиком депо вивільнення, які вивільняють ліки в результаті дифузії води та/або шлунково-кишкових рідин у пристрій шляхом переносу вхід/вихід, що призводить до розчинення та наступного вивільнення ліків.

Вищенаведені складові детально обговорено у рівні техніки, залучаючи посилання. Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition, 6,57 (1984); Medical Applications of Controlled Release, Vol II, eds. Langer та Wise (1984) Boca Raton, Florida, на стор.1-34; Industrial Aspects of Pharmaceutical Agents, ed. Sandel, Swedish Pharmaceutical Press (1993) на стор.93-104; та стор.191-211 of "Pharmaceutics: The Science of Dosage Form

Design", ed. M. E. Aulton (1988) (Churchill Livingstone); а також посилання у вищезгаданих документах, розкриття цих документів уведено тут як довідки.

Згідно з іншим аспектом представлений винахід стосується пероральної композиції для модифікованого вивільнення, де R_2 представляє гідроксил або метоксил, (як-то сполука A, B, C, G, H або J; R_2 особливо представляє метоксил, наприклад, сполука A, B або C), або її фармацевтично прийнятної солі; (особливо її кристалічної солі, як-то C_{1-6} (наприклад C_{2-6} , як-то C_{2-4})-алкансульфонату, або як варіант, заміщеного арилсульфонату). Винахід залучає парентеральні композиції для модифікованого вивільнення, застосовуючи сполуки формули (I). Згідно з наступним аспектом представлений винахід стосується парентеральної композиції для модифікованого вивільнення, де R_2 представляє гідроген (як-то сполука D, E або F).

Згідно з ще одним аспектом винахід стосується композиції для модифікованого вивільнення, яка залучає желатинізаційну матрицю. Матриця переважно містить гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ), йота-карагінан, натрій додецилсульфат (НДС) та/або ксантанову смолу.

Більш переважно матриця містить гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ), йота-карагінан та/або ПЕО. ГПМЦ може бути одною або сумішшю двох чи більше ГПМЦ різної в'язкості або молекулярної маси (як описано нижче).

Винахід також стосується композиції модифікованого вивільнення, що містить одну чи більше ГПМЦ та один чи більше інших компонентів, вибраних з групи, що містить: йота-карагінан, мікрокристалічну целюлозу, змашував (як-то натрій стеарилфумарат) або маніт.

Винахід згідно з наступним аспектом також стосується композиції для модифікованого вивільнення, що містить ксантанову смолу; або йота-карагінан та ПЕО (як описано нижче). Придатні композиції для модифікованого вивільнення можна отримувати стандартними фармацевтичними способами, як описано тут, у вищезгаданих документах, та/або добре відомими.

Нами у композиції винаходу активний інгредієнт запропоновано разом з фармацевтично прийнятним носієм. Зокрема, нами запропоновано, щоб композиції винаходу були у формі активного інгредієнту у полімерній матриці.

З огляду на це нами запропоновано композиції винаходу для перорального застосування у формі так званої "набрякаючої" системи модифікованого вивільнення, або "желатинізаційної матриці" системи модифікованого вивільнення, в якій активний інгредієнт поєднано з полімером, що набрякає у водному середовищі (є "гідрофільним желатинізаційним компонентом"). Термін "водне середовище", як зрозуміло у цьому контексті, залучає воду, та рідини, які є у шлунково-кишковому тракті ссавця. Такі полімерні системи звичайно містять гідрофільні макромолекулярні структури, які у сухій формі можуть бути у склоподібному, або принаймні частково кристалічному, стані, і які набрякають при контакті з водними середовищами. Модифіковане вивільнення ліків таким чином здійснюють

одним чи більше з таких способів: переніс розчиннику у полімерну матрицю, набрякання полімеру, дифузія ліків через набряклий полімер та/або ерозія полімеру, кожний з яких може допомагати повільному вивільненню ліків з полімерної матриці у водне середовище.

Таким чином, придатні полімерні матеріали (діючі як носії), які можна застосовувати як гідрофільні желатинізаційні компоненти желатинізаційної матриці композиції з модифікованим вивільненням, залучають компоненти з молярною масою вище 5000 г/моль, і які: (а) принаймні недостатньо розчинні; або (b) набрякають при розміщенні у контакті з водними середовищами (як вищезазначено), призводячи тим до вивільнення ліків з носія.

Придатні желатинізаційні матричні полімери, які можуть бути синтетичними або природними, таким чином залучають полісахариди, як-то мальтодекстрин, ксантан, склероглюкан декстран, крохмаль, алгінати, пулюлан, гіалуронову кислоту, хітин, хітозан та подібне; інші природні полімери, як-то білки (альбумін, желатин тощо.), полі-L-лізин; натрій полі(акрилову кислоту); полі(гідроксіалкілметакрилати) (наприклад полі(гідроксіетилметакрилат)); карбоксиполіметилен (наприклад Carborol™); карбомер; полівінілпіролідон; камеді, як-то гуарова камедь, гуміарабик, камедь карайї, камедь гхатті, камедь робінії, тамариндова камедь, желанова камедь, трагакантова камедь, агар, пектин та глютен і подібне; полівініловий спирт; етиленвініловий спирт; поліетиленоксид (ПЕО); та етери целюлози, як-то гідроксиметилцелюлоза (ГМЦ), гідроксіетилцелюлоза (ГЕЦ), гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ), метилцелюлоза (МЦ), етилцелюлоза (ЕЦ), карбоксіетилцелюлоза (КЕЦ), етилгідроксіетилцелюлоза (ЕГЕЦ), карбоксиметилгідроксіетилцелюлоза (КМГЕЦ), гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), гідроксипропілетилцелюлоза (ГПЕЦ) та натрій карбоксиметилцелюлоза (NaКМЦ); а також кополімери та/або суміші будь-яких з вищезазначених полімерів. Деякі з вищезгаданих полімерів можуть крім того бути перехресно зв'язаними стандартними способами.

Стосовно композиції винаходу нами запропоновано, щоб головним набрякаючим полімером, застосовуваним у желатинізаційній матриці, були ГПЦ, мальтодекстрин, склероглюкан або карбоксиполіметилен, більш переважно, ПЕО або ксантан, а особливо, ГПМЦ, а також кополімери та/або суміші будь-яких з цих полімерів. Йота-карагінан є також кращим.

Коли застосовують ПЕО, ксантан та ГПМЦ у гідрофільному желатинізаційному компоненті, кращі молекулярні маси (що є середніми молекулярними масами, які визначено стандартними способами, як-то осмометрія, хроматографія з ексклюзією за розміром з рефракційним детектором (в якій молекулярну масу визначають за стандартними калібрувальними кривими), розсіювання світла та/або ультрацентрифугування), для цих полімерів знаходяться у межах від 5000 г/моль до 200000000 г/моль, як-то до 100000000 г/моль, переважно до 25000000 г/моль та більш переважно до 20000000 г/моль. Можна застосовувати суміші по-

лімерів ПЕО, ксантану та ГПМЦ з різними молекулярними масами у цих межах.

Придатні полімери ГПМЦ також залучають полімери, що дають 2мас.% розчини полімеру у воді із в'язкостями, які виміряно звичайними стандартними способами, як-то описаними у [United State Pharmacopeia XXIV (USP XXIV/NF19) на стор.2002 і далі, а також, конкретно, на стор.843 та 844] (доречні розкриття цього документу уведено тут як посилання), між 3 та 15000сП (при 20°C), як-то між 10 та 12000сП, переважно між 30 та 5000сП та більш переважно між 50 та 1500сП.Суміші полімерів ГПМЦ з різними в'язкостями у цих межах можна застосовувати, наприклад, для отримання ГПМЦ-сумішей, які дають згадані вище розчини з "середньою" в'язкістю (тобто в'язкістю суміші) у вищезгаданих кращих межах. Подібним чином, можна застосовувати суміші полімерів ГПМЦ (із в'язкостями та/або "середніми" в'язкостями у цих межах) з іншими вищезгаданими полімерами. Придатні полімери ГПМЦ залучають полімери, що відповідають стандартним замінам United State Pharmacopeia типів 2208, 2906, 2910 та 1828 (дивись USP XXIV/NF19, а крім того Деталі). Придатні полімери ГПМЦ таким чином залучають полімери під товарним знаком METOCEL™ (Dow Chemical Corporation) або товарним знаком METOLOSE™ (Shin-Etsu).

Придатні ксантанові полімери залучають полімери, що дають 1мас.% розчини полімеру у воді із в'язкостями, як виміряно звичайними стандартними способами, як-то описаними у [United State Pharmacopeia XXIV (USP XXIV/NF19) на стор. 2002 і далі, а також, конкретно, на стор.2537 та 2538] (доречне розкриття документу уведено тут як посилання), між 60 та 2000сП (при 24°C), наприклад між 600 та 1800сП та переважно між 1200 та 1600сП.Суміші ксантанових полімерів з різними в'язкостями у цих межах можна застосовувати, наприклад, для отримання ксантанових сумішей, які дають згадані вище розчини з "середніми" в'язкостями (тобто в'язкостями суміші) у вищезгаданих кращих межах. Подібним чином, можна застосовувати суміші ксантанових полімерів (із в'язкостями та/або "середніми" в'язкостями у цих межах) з іншими вищезгаданими полімерами. Придатні ксантанові полімери залучають полімери під товарними знаками XANTURAL™ та KELTROL™ (CPKetto), та SATIAXANE™ (Degussa, Texturant Systems).

Вибір полімеру визначатиметься природою активного інгредієнту/лікві, що застосовують у композиції винаходу, а також потрібною швидкістю вивільнення. Зокрема, як зрозуміло фахівцю, наприклад у випадку ГПМЦ, що вища молекулярна маса, загалом, забезпечує повільнішу швидкість вивільнення ліків з композиції. Крім того, у випадку ГПМЦ, різні ступені заміщення метоксигруп та гідроксипроксигруп змінюватимуть швидкість вивільнення ліків з композиції. З огляду на це та як встановлено вище, може бути бажаним забезпечення композиції винаходу у желатинізаційній матриці, в якій полімерний носій забезпечено змішуванням двох чи більше полімерів, наприклад, різної молекулярної маси, наприклад як нижчена-

ведено, для отримання певного потрібного або бажаного профілю вивільнення.

Як нами також виявлено, у желатинізаційній матриці швидкість вивільнення ліків з композицій винаходу можна крім того регулювати шляхом регулювання співвідношення ліки:полімер, та співвідношення площа поверхні:об'єм, індивідуальної композиції (наприклад таблетки), що містить ліки та полімерний носій, Композиції винаходу у желатинізаційній матриці або інакше можуть містити крім того один чи більше наповнювачі (на додаток до полімерного носія) для подальшої модифікації вивільнення ліків, для поліпшення фізичних та/або хімічних властивостей кінцевої композиції, та/або для полегшення процесу виробництва. Такі наповнювачі є звичайними у композиції рецептури для модифікованого вивільнення.

Наприклад, композиції винаходу можуть містити один чи більше таких розріджувачів: кальцій фосфат (монокальцій фосфат, дикальцій фосфат та трикальцій фосфат), лактоза, мікрокристалічна целюлоза, маніт, сорбіт, титан діоксид, алюміній силікат та подібне. Кращі розріджувачі залучають мікрокристалічну целюлозу, а також маніт.

Композиції винаходу можуть містити один чи більше таких змащувачів: магній стеарат, натрій стеарилфумарат та подібне. Композиції винаходу можуть містити ковзний засіб, як-то колоїдний оксид силіцію.

Композиції винаходу можуть містити один чи більше таких зв'язуючих: полівінілпіролідон, лактоза, маніт, мікрокристалічна целюлоза, поліетиленгліколь (ПЕГ), ГПМЦ низької молекулярної маси, МС низької молекулярної маси, ГПЦ низької молекулярної маси та подібне. Кращі зв'язуючі залучають мікрокристалічну целюлозу. Композиції винаходу можуть містити один чи більше таких рН-регулювальних засобів: органічні кислоти (наприклад, лимонна кислота та подібне) або їх солі лужного металу (наприклад натрію), фармацевтично прийнятні солі (наприклад, солі натрію, магнію або кальцію) неорганічних кислот (як-то карбонатна кислота або фосфатна кислота), оксиди магнію, а також лужних, та лужноземельних металів (наприклад натрію, кальцію, калію та подібного) сульфати, метабісульфати, пропіонати та сорбати.

Інші наповнювачі можуть залучати барвники, ароматизатори, солубілізатори (як-то NaDC), покривальні засоби, консерванти, тощо.

Можна застосовувати комбінації вищевстановлених наповнювачів.

Зрозуміло, що деякі з вищезгаданих наповнювачів, як можуть бути у кінцевій композиції винаходу, можуть мати більше, ніж одну з вищевстановлених функцій. Більш того, згадані вище наповнювачі можуть також функціонувати як частина гідрофільного желатинізаційного компоненту у желатинізаційній матриці.

Загальна кількість наповнювачів (не залучаючи у випадку желатинізаційної матриці, головного полімерного носія), що може бути у композиції винаходу, залежатиме від природи композиції, а також природи, та кількості інших складових композиції, і може бути у кількості до 85%, наприклад від 0,1 до 75%, як-то 0,2-65%, переважно 0,3-55%,

більш переважно 0,5-45% та особливо 1-40%, як-то 2-35мас.%. У будь-якому випадку вибір та кількість наповнювачу може легко визначити фахівець.

У желатинізаційній матриці кількість полімеру у системі повинна бути достатньою для гарантії, що протягом інтервалу дозування забезпечено достатню дозу ліків для отримання потрібної терапевтичної дії. Таким чином, стосовно желатинізаційної матриці, ми вважаємо за краще, щоб протягом принаймні 2 годин (переважно принаймні 4 годин, особливо принаймні 6 годин) 80% (особливо 60%) вихідного вмісту ліки композиції вивільнялося у пацієнта після застосування в умовах нижченаведеного тесту, а особливо протягом 8-24 годин. Найкраще, коли принаймні 80% вихідного вмісту ліків у композиції вивільняється під час приблизно між 8 та 24 годин. Придатні кількості полімеру, що можуть бути залученими, залежатимуть серед іншого від активного інгредієнту, який застосовують у композиції, будь-якого з наявних наповнювачів та природи полімеру, що застосовують, і знаходяться у межах до 99,5%, наприклад 10-95%, переважно 30-80мас.%. У будь-якому випадку вибір та кількість полімеру може легко визначити фахівець.

В іншій кращій композиції нами запропоновано, щоб сполуки винаходу було сформовано разом у композицію желатинізаційної матриці, що містить йота-карагінан та один чи більше нейтральних желатинізаційних полімерів.

Йота-карагінан переважно представлено у такому кращому препараті у рівні більше 15мас.%. Кращі гатунки йота-карагінану залучають фармацевтичний йота-карагінан (наприклад, від FMC Biopolimer), який має в'язкість не менше 5 сантипуазів (сП), переважно у межах 5-10сП (для 1,5% розчину, що нагріто до 82°C, після чого в'язкість вимірюють при 75°C віскозиметром Brookfield LV із шпинделем №1 при його швидкості 30об/хвил.), та йота-карагінан технічного гатунку (наприклад, від Fluka Biochemica), який переважно має в'язкість не менше, ніж 14мПА, для 0,3% водного розчину, що нагріто до 20°C, після чого в'язкість вимірюють, застосовуючи віскозиметр з падаючою кулькою, типу Naake, застосований разом з термостатом Lauda C3 та Hakke Mess-System III, та застосовуючи покриті золотом кульки з нержавіючої сталі густиною 7,8г/см³.

Нейтральний желатинізаційний полімер може бути одним, або сумішшю більше, ніж одного нейтральних полімерів, що мають желатинізаційні властивості та мають по суті рН-незалежну розчинність.

Нейтральний желатинізаційний полімер переважно представлено у композиції на рівні більше 10%, але переважно більше 20мас.%.

Придатні нейтральні желатинізаційні полімери залучають поліетиленоксид (ПЕО), похідні та члени родини ПЕО (наприклад, поліетиленгліколь (ПЕГ)), переважно існуючі звичайно у твердому стані, придатної молекулярної маси або в'язкості. Якщо застосовують один нейтральний желатинізаційний полімер, ПЕО переважно має молекулярну масу більше 4 мільйонів (4М), що відповідає

межам в'язкості водного розчину 1650-5500мПА (або 1650-5500сП; що виміряно для 1% водного розчину при 25°C, застосовуючи віскозиметр Brookfield RVF, з шпинделем №2, при 20б/хвил.). Інші приклади придатних ПЕО залучають ПЕО молекулярної маси приблизно 5 мільйонів (5М), що відповідає межам в'язкості водного розчину 5500-7500мПА, або ПЕО молекулярної маси приблизно 8 мільйонів (8М), що відповідає межам в'язкості водного розчину 10000-15000мПА. Ці межі перекривають значення для типової в'язкості розчину (усП), виміряної при 25°C, стосовно цього полімеру, у [USP 24/NF 19, 2000 вид., стор.2285-2286]. Якщо ПЕГ застосовують як одиничний нейтральний желатинізаційний полімер, він переважно має високу молекулярну масу, наприклад, молекулярну масу приблизно 20000, що відповідає межам в'язкості водного розчину 2700-3500мПА (або 2700-3500сП), виміряну, застосовуючи 50мас.% водний розчин при 20°C, застосовуючи капілярний віскозиметр (Ubbelohde або еквівалент). [Ref: European Pharmacopoeia 3td Ed., 2000, Supplement, стор. 908-909.]

Інші придатні нейтральні желатинізаційні полімери залучають похідні целюлози, як-то гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ) або гідроксіетилцелюлозу (ГЕЦ) з відповідно високими в'язкостями (наприклад ТПМЦ 50сП", ТПМЦ 10000 сП", ТПМЦ 15000сП", ТЕЦ типу НН" або "ГЕЦ типу Н"). При застосуванні як одиничний нейтральний полімер, полімери гідроксипропілметилцелюлози типу "ГПМЦ 10000сП" та "ГПМЦ 15000сП" мають, відповідно, непереведені в'язкості 7500-14000мПА (або 7500-14000сП), та 11250-21000мПА (або 11250-21000сП), при 20°C з 2мас.% водним розчином, з перерахунком на суху речовину, застосовуючи капілярний віскозиметр (Ubbelohde або еквівалентний), одного типу полімеру гідроксидетилцелюлози, наприклад, "Natrosol 250 Phama, тип НН", від Hercules Incorporated (Aqualon), показують звичайно в'язкості за Brookfield приблизно 20000мПА, застосовуючи прилад Brookfield Synchro-Lectric Модель LVF, за умов: 1% концентрація розчину, шпиндель №4, швидкість шпинделя 30об/хвил., фактор 200, 25°C [Дивись буклет Natrosol Physical та Chemical Properties, 33,007-E6 (1993), p.21].

Певні композиції, що можна згадати, залучають композиції, в яких сполуку винаходу сформовано разом з йота-карагінаном та ГПМЦ (10000сП) у співвідношенні 50:50 (мас.%), або разом з йота-карагінаном та ГПМЦ (50сП) та ГПМЦ (10000сП) у співвідношенні 35:60:5(мас.%), або разом з йота-карагінаном та ПЕО 4М у співвідношенні 50:50(мас.%), Кращі додаткові наповнювачі у таких композиціях залучають змащувачі, як-то натрій стеарилфумарат.

Згідно з одним аспектом винахід стосується композиції винаходу не для ін'єкцій, що містить сполуку А, В чи С, або її сіль; ГПМЦ та змащувач (як-то натрій стеарилфумарат). Згідно з наступним аспектом композиція може містити суміш 2 чи більше ГПМЦ різної в'язкості (як-то 10000сП та 50сП). Крім того, композиція може додатково містити солубілізатор [як-то натрій додецилсульфат

(НаДС), натрій лаурилсульфат або поліокси-40 гідровану рицинову олію].

Придатні кількості активного інгредієнту у композиції винаходу, у желатинізаційній матриці або інакше, залежать від багатьох факторів, як-то природа інгредієнту (вільна основа/сіль тощо), потрібна доза та природа і кількості інших складових композиції. Однак, вони можуть бути у межах 0,5-80%, наприклад 1-75%, як-то 3-70%, переважно 65%, більш переважно 20-60% та особливо - 55мас.%. У будь-якому випадку кількість активного інгредієнту може легко визначити фахівець.

Типова добова доза сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі знаходиться у межах 0,001-100мг/кг маси тіла вільної основи (у випадку солі, виключаючи будь-яку масу протиіона), незалежно від числа індивідуальних доз, що застосовують протягом курсу щодоби. Краща добова доза знаходиться у межах 20-500мг.

Композиції винаходу, як-то вищезазначені, можна виробити добре відомими способами, як-то описаними у вищезазначених посиланнях. Композиції винаходу у формі желатинізаційної матриці можна отримувати стандартними способами, застосовуючи стандартне оснащення, що відоме фахівцям, залучаючи вологу або суху грануляцію, пряме пресування, сушку, розмелення, змішування, таблетування та покривання, а також комбінації цих способів, наприклад, як нижченаведено.

Хоча композиції винаходу переважно адаптовані для перорального застосування, їх застосування не обмежено цим режимом. Парентеральні композиції винаходу для модифікованого вивільнення можуть залучати системи, що добре відомі фахівцям, як-то на основі полосомерів, біорозпадних мікросфер, ліпосом, суспензій та/або емульсій у маслах, їх можна отримувати стандартними способами, наприклад як описано [Leung et al у "Controlled Drug Delivery: Fundamentals та Applications" (Drugs and Pharmaceutical Sciences; vol.29), 2nd edition, eds. Robinson та Lee, Dekker (1987) при гл. 10, стор.433ї, розкриття цього документу уведено тут як посилання.

Композиції винаходу можна приймати раз чи більше на добу (переважно раз, але не більше, ніж двічі на добу), незалежно від числа індивідуальних одиниць (композиції/рецептури), що застосовують як частини одної "дозы".

Композиції винаходу застосовують до ссавців (залучаючи людей), а сполуки формули (I), де R₂ не є гідрогеном, далі метаболізують у тілі з утворенням сполук формули (I) де R₂ представляє гідроген, які є фармакологічно активними.

Згідно з наступним аспектом винаходу тому запропоновано композицію винаходу для застосування як фармацевтичну.

Зокрема, сполуки формули (I) є потужними інгібіторами тромбіну, або метаболізують після застосування з утворенням цих інгібіторів, що наприклад можна продемонструвати у тестах, описаних [у міжнародній патентній заявці №PCT/SEO 1/02657, а також міжнародних патентних заявках WO 02/14270, WO 01/87879 та WO 00/42059], доречне розкриття цих документів уведено тут як посилання.

Під "проліками інгібітору тромбіну", розуміють сполуки, що метаболізують після застосування та утворюють інгібітор тромбіну у експериментально визначуваній кількості, після застосування.

Під "активним інгредієнтом" та "активною речовиною" розуміють фармацевтичний засіб (що охоплює інгібітор тромбіну та його проліки) представлено у композиції.

Композиції винаходу є таким чином очікуваною як корисна у станах, де потрібне інгібування тромбіну, та/або станах, де показана антикоагулянтна терапія, залучаючи наступне:

Лікування та/або профілактика тромбозу та здатність до гіперкоагуляції у крові та/або тканинах тварин, залучаючи людину. Відомо, що здатність до гіперкоагуляції може призводити до тромбоемболічних захворювань. Стани, асоційовані зі здатністю до гіперкоагуляції та тромбоемболічних захворювань, які можна згадати, залучають резистентність до успадкованого або набутого активованого білку C, як-то фактор V-мутації (фактор V Лейдена), та успадкованого або набутого дефіциту антитромбіну III, білку C, білку S, кофактору гепарину II. Інші стани, відомі як асоційовані зі здатністю до гіперкоагуляції та тромбоемболічних захворювань залучають циркулюючі антифосфоліпідні антитіла (антикоагулянт при вовчаку), гомоцистеїнемію, індуковану гепарином тромбоцитопенію та дефекти фібринолізу, а також коагуляційні синдроми (наприклад розсіяну внутрішньосудинну коагуляцію (РВСК)) та судинне поранення взагалі (наприклад внаслідок хірургії).

Лікування станів, де існує небажаний надлишок тромбіну без ознак здатності до гіперкоагуляції, наприклад у нейродегенеративних захворюваннях, як-то хвороба Альцгей-мера.

Певні захворювання, які можна згадати, залучають терапевтичне та/або профілактичне лікування венозного тромбозу (наприклад DVT) та легеневої емболії, артеріального тромбозу (наприклад, при інфаркті міокарду, залучаючи нестабільну стенокардію, напад внаслідок тромбозу та периферійний артеріальний тромбоз), та системну емболію, звичайно від передсердя при передсерцевій фібриляції (наприклад неклапанній передсерцевій фібриляції) або від лівого шлуночка після трансмурального інфаркту міокарду, або викликаній застійною серцевою недостатністю; профілактику реоклюзії (тромбозу) після тромболізу, підшкірну транслюмінальну ангіопластику (ПТА) та операції коронарного шунтування; попередження ретро-тромбозу після мікрохірургії та судинної хірургії взагалі.

Крім того показання залучають терапевтичне та/або профілактичне лікування розсіяної внутрішньосудинної коагуляції, викликані бактеріями, складною травмою, інтоксикацією або будь-яким іншим механізмом; антикоагулянтну обробку, коли кров є у контакті з чужинними поверхнями у тілі, як-то судинними трансплантатами, судинними стентами, судинними катетерами, механічними та біологічними простетичними клапанами або будь-яким іншим медичним пристроєм; та антикоагулянтну обробку, коли кров є у контакті з медичними пристроями зовні тіла, як-то при серцево-судинній

хірургії, застосовуючи апарат серце-легені або при гемодіалізі; терапевтичне та/або профілактичне лікування ідіопатичного респіраторного дистрес-синдрому та респіраторного дистрес-синдрому дорослих, фіброзу легенів після лікування радіацією або хемотерапією, септичного шоку, септицемії, запальних реакцій, які залучають, але без обмеження, набряк, гострий або хронічний атеросклероз, як-то коронарне артеріальне захворювання та утворення атеросклеротичних бляшок, церебральне артеріальне захворювання, церебральний інфаркт, церебральний тромбоз, церебральна емболія, периферійні артеріальні захворювання, ішемія, стенокардія (залучаючи нестабільну стенокардію), реперфузійні пошкодження, рестеноз після підшкірної транслюмінальної ангіопластики (ПТА) та хірургії шунтування коронарної артерії.

Композиція представленого винаходу може також містити будь-які антитромботичні засоби з відмінним від сполук формули (I) механізмом дії, як-то одне чи більше з наступного: антитромботичні засоби ацетилсаліцилова кислота, тиклопідин та клопідогрел; тромбосановий рецептор та/або інгібітори синтетики; антагоністи рецептору фібриногену; простагліцинові міметики; інгібітори фосфодіестерази; антагоністи ADP-рецептору (P2T); та інгібітори карбоксипептидази U (КПУ).

Сполуки формули (I), що інгібують трипсин та/або тромбін, можуть також бути корисними у лікуванні панкреатиту.

Композиції винаходу, таким чином, показані у терапевтичному та/або профілактичному лікуванні цих станів.

Композиції винаходу є корисними у постачанні сполуки формули (I) або її солі пацієнту. Оскільки сполуки формули (I) та їх солі корисні у профілактиці та лікуванні тромбозу, композиції винаходу є також корисними у лікуванні такого розладу.

Згідно з наступним аспектом винаходу, запропоновано спосіб лікування тромбозу, спосіб залучає застосування композиції винаходу до особи, яка потерпає від такого стану чи схильна до нього.

Згідно з ще одним аспектом представлений винахід стосується композиції винаходу у виробництві медикаменту для застосування у лікуванні тромбозу.

Для попередження невизначеності "лікування" залучає терапевтичне лікування, а також профілактику станів.

Композиції винаходу мають перевагу в тому, що вони можуть забезпечувати модифіковане вивільнення сполуки формули (1) або фармацевтично прийнятної солі будь-якої з цих сполук для отримання більш рівномірної та/або пролонгованої дії проти тромбозу, та можуть забезпечувати таким чином ефективне дозування активного інгредієнту переважно не більше, ніж раз або двічі на добу.

Композиції винаходу можуть також мати перевагу в тому, що їх можна отримувати, застосовуючи загальні способи фармацевтичної обробки та застосовувати матеріали, що є прийнятими для застосування у продуктах харчування чи фарма-

цевтичних засобах або подібних регуляторних статусів.

Сполуки формули (I) можна отримувати, застосовуючи нижченаведені способи.

Загальні способи

ТШХ проводять на силікагелі. Хіральний ВЕРХ-аналіз проводять, застосовуючи колонку Chiraicel OD 46мм X 250 мм із запобіжною колонкою 5 см. Колонку тримають при температурі 35°C. Швидкість потоку 1,0мл/хвилини. Застосовують детектор Gilson 115 УФ при 228нм. Рухома фаза складається з гексану, етанолу та трифлуороцтової кислоти, а прийнятне співвідношення наведено для кожної сполуки. Звичайно, продукт розчиняють у мінімальній кількості етанолу та це розбавляють рухомою фазою.

В отриманнях А - I нижче, РХ-МС/МС проводять, застосовуючи прилад HP-1100, оснащений інжектором CTC-PAL та колонкою Hypersil BDS-C18 Tm, 4x100мм ThermoQuest. Застосовують детектор API-3000 (Sciex) МС. Швидкість потоку 1,2мл/хвилини, а рухома фаза (градієнт) складається з 10-90% ацетонітрилу з 90-10% 4мМ водного амоній ацетату, з вмістом 0,2% мурашиної кислоти. Інакше, реєструють мас-спектри низького розділення (LR)-(S), застосовуючи спектрометр Micromass ZQ у IEP перемикальний режим позитивної/негативної іонізації (межі мас m/z 100-800); а мас-спектри високого розділення (HR)-(S) реєструють, застосовуючи спектрометр Micromass LCT у режимі негативної іонізації електророзпиленням (EP) (межі мас m/z 100-1000) з Лейцином Енкефаліном (C₂₈H₃₇N₅O₇) як внутрішнім стандартом маси. Спектри ¹H ЯМР реєструють, застосовуючи тетраметилсилан як внутрішній стандарт.

Способи синтезу сполук формули (I) представлені [у Міжнародній Патентній заявці №PCT/SEO1/02657 (WO 02/44145, дата пріоритету 01 грудня 2000, зареєстровано 30 листопада 2001, опубліковано 06 червня 2002)], доречну інформацію з якої уведено тут.

Отримання А: Отримання сполуки А

(i) 3-хлор-5-метоксибензальдегід

3,5-Дихлоранізол (74,0г, 419ммоль) у ТГФ (200мл) додають краплями до металевого магнію (14,2г, 585ммоль, попередньо промитий 0,5Н HCl) у ТГФ (100мл) при 25°C. Після додавання додають краплями 1,2-діброметан (3,9г, 20,8ммоль). Утворену темно-коричневу суміш гріють при кипінні під зворотним холодильником протягом 3 годин. Суміш охолоджують до 0°C, та додають одною порцією N,N-диметилформамід (60мл). Суміш розподіляють між діетиловим етером (3x400мл) та 6Н HCl (500мл). Комбіновані органічні екстракти промивають розсолем (300мл), сушать сульфатом натрію, фільтрують та концентрують у вакуумі, отримуючи масло. Флеш-хроматографують (2x) на силікагелі, елюючи сумішшю гексан: EtOAc (4:1), отримуючи названу сполуку (38,9г, 54%) як жовте масло.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 9,90 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 3,87 (s, 3H).

(ii) 3-хлор-5-гідроксибензальдегід

Розчин 3-хлор-5-метоксибензальдегіду (22,8г, 134ммоль; дивись етап (i) вище) у CH₂Cl₂ (250мл)

охолоджують до 0°C. Трибромід бору (15,8мл, 167ммоль) додають краплями протягом 15 хвилин. Після перемішування реакційної суміші протягом 2 годин, повільно додають воду (50мл). Розчин тоді екстрагують ефіром (2×100мл). Органічний шар поєднують, сушать сульфатом натрію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю гексан:EtOAc (4:1), отримуючи названу сполуку (5,2г, 25%).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 9,85 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,68 (s, 1H)

(iii) 3-Хлор-5-дифлуорметоксибензальдегід

Розчин 3-хлор-5-гідроксибензальдегіду (7,5г, 48ммоль; дивись етап (ii) вище) у 2-пропанолі (250мл) та 30% КОН (100мл) гріють до кипіння під зворотним холодильником. При перемішуванні продувають у реакційну суміш протягом 2 годин CHClF₂. Реакційну суміш охолоджують, підкислюють 1Н НСІ та екстрагують EtOAc (2×100мл). Органічні продукти промивають розсолем (100мл), сушать сульфатом натрію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю гексан:EtOAc (4:1), отримуючи названу сполуку (4,6г, 46%).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 9,95 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (s, 20 1H), 6,60 (t, J_{H-F}=71,1Гц, 1H)

(iv) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R,S)CH(OTMS)CN

Розчин 3-хлор-5-дифлуорметоксибензальдегіду (4,6г, 22,3ммоль; дивись етап (iii) вище) у CH₂Cl₂ (200мл) охолоджують до 0°C. ZnI₂ (1,8г, 5,6ммоль) та триметилсилілціанід (2,8г, 27,9ммоль) додають і реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури та перемішують протягом години. Суміш частково концентрують у вакуумі, отримуючи названу сполуку як рідину, яку застосовують безпосередньо на етапі (v) нижче без очистки або ідентифікації.

(v) Ph(3-Cl)-(5-OCHF₂)-(R,S)CH(OH)C(NH)OEt
Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R,S)CH(OTMS)CN (6,82г,

22,3ммоль; дивись етап (iv) вище) додають краплями до HCl/EtOH (500мл). Реакційну суміш перемішують годин, тоді частково концентрують у вакуумі, отримуючи названу сполуку як рідину, яку застосовують на етапі (vi) без очистки або ідентифікації.

(vi) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R,S)CH(OH)C(O)OEt
Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R,S)CH(OH)C(NH)OEt

(6,24г, 22,3ммоль; дивись етап (v) вище) розчиняють у ТГФ (250мл), додають 0,5М Н₂SO₄ (400мл) та реакційну суміш перемішують при 40°C протягом 65 годин, охолоджують, а тоді частково концентрують у вакуумі для видалення більшості ТГФ. Реакційну суміш тоді екстрагують ефіром (3×100мл), сушать сульфатом натрію, фільтрують та концентрують у вакуумі, отримуючи названу сполуку як твердий продукт, який застосовують на етапі (vii) без очистки або ідентифікації.

(vii) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R,S)CH(OH)C(O)OH

Розчин Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R,S)CH(OH)C(O)OEt (6,25г, 22,3ммоль; дивись етап (vi) вище) у 2-пропанолі (175мл) та 20% КОН (350мл) перемішують при кімнатній температурі годин. Реакційну суміш тоді частково концентру-

ють у вакуумі для видалення більшості 2-пропанолу. Залишок суміші підкислюють 1М Н₂SO₄, екстрагують ефіром (3×100мл), сушать сульфатом натрію та концентрують у вакуумі, отримуючи твердий продукт. Флеш-хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю CHCl₃:MeOH:концентрований амоній гідроксид (6:3:1), отримуючи сіль амонію названої сполуки. Сіль амонію тоді розчиняють у суміші EtOAc (75мл) та води (75мл) та підкислюють 2Н НСІ. Органічний шар відокремлюють та промивають розсолем (50мл), сушать сульфатом натрію та концентрують у вакуумі, отримуючи названу сполуку (3,2г, 57% з етапів (iv)-(vii)).

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 7,38 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,89 (t, J_{H-F}=71,1Гц, 1H), 5,16 (s, 1H) 24

(viii) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)OH (a) та Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(S)CH(OH)C(O)OH

Суміш Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R,S)CH(OH)C(O)OH (3,2 г, 12,7ммоль; дивись етап (vii) вище) та Lipase PS "Amano" (-2,0г) у вінілацетаті (125мл) та МТВЕ (125мл) гріють при кипінні під зворотним холодильником протягом 48 годин. Реакційну суміш охолоджують, фільтрують через Celite® та шар на фільтрі промивають EtOAc. Фільтрат концентрують у вакуумі та флеш-хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю CHCl₃:MeOH:концентрований амоній гідроксид (6:3:1), отримуючи солі амонію названих сполук (a) та (b). Сполуку (a) як сіль розчиняють у воді підкислюють 2Н НСІ та екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають розсолем, сушать сульфатом натрію, фільтрують та концентрують у вакуумі, отримуючи названу сполуку (a) (1,2г, 37%).

Для названої сполуки (a) ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) 67,38 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,89 (t, J_{H-F}=71,1Гц, 1H), 5,17 (s, 1H)

(ix) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)

До розчину Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)OH (1,1г, 4,4ммоль; дивись етап (viii) вище) та H-Aze-Pab(Teoc) [дивись міжнародну патентну заявку WO 00/42059], (2,6г, 5,7ммоль) у ДМФ (50мл) при 0°C додають PyBOP (2,8г, 5,3ммоль) та колідин (1,3г, 10,6ммоль). Реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 2 годин, а тоді при кімнатній температурі протягом ще години. Реакційну суміш концентрують у вакуумі та флеш-хроматографують на силікагелі (3×), елюючи спершу CHCl₃:EtOH (9: 1), тоді EtOAc:EtOH (20:1) та під кінець, елюючи CH₂Cl₂:CH₃OH (95:5), отримуючи названу сполуку (1,0г, 37%) як білий твердий продукт.

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD, суміш ротамерів) 7,79-7,85 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,15-7,48 (m, 5H), 6,89 та 6,91 (t, J_{H-F}=71,1Гц, 1H), 5,12 та 5,20 (s, 1H), 4,75-4,85 (m, 1H), 3,97-4,55 (m, 6H), 2,10-2,75 (m, 2H), 1,05-1,15 (m, 2H), 0,09 (s, 9H)

МС (m/z) 611 (M+1)⁺

(x) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe,Teoc)

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc) (0,40г, 0,65ммоль; дивись етап (ix) вище), розчиняють у 20мл ацетонітрилу та додають

0,50г (6,0ммоль) О-метилгідроксиламіну гідрохлориду. Суміш гріють при 70°C протягом 2 годин. Розчинник випарюють та залишок розподіляють між водою та етилацетатом. Водну фазу екстрагують удвічі більше етилацетатом та комбіновану органічну фазу промивають водою, розсоллом, сушать сульфатом натрію, фільтрують та випарюють. Вихід: 0,41г (91%).

¹H ЯМР (400МГц; CDCl₃): δ 7,83 (bt, 1H), 7,57 (bs, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,53 (t, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,4-4,2 (b, 1H), 4,17-4,1 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 0,97 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

(xi) Сполука А

Ph(3-Cl)(5-OCNHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-
Rab(OMe,Teos) (0,40г, 0,62ммоль; дивись етап (x) вище), розчиняють у 5мл ТФОК та дають реагувати протягом 30 хвилин. ТФОК випарюють та залишок розподіляють між етилацетатом та водним розчином натрій гідрокарбонату. Водну фазу екстрагують двічі більше етилацетатом та комбіновану органічну фазу промивають водою, розсоллом, сушать сульфатом натрію, фільтрують та випарюють. Продукт сушать сублімацією з води/ацетонітрилу. Очистка не потрібна. Вихід: 0,28г (85%).

¹H ЯМР (600МГц; CDCl₃): 7,89 (bt, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,51 (t, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,80 (bs, 2H), 4,48 (dd, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,40 (m, 1H).

¹³C-ЯМР (125МГц; CDCl₃): (карбонільний та/або амідинний атоми карбону, ротамери) δ 172,9, 170,8, 152,7, 152,6 MCBP розраховано для C₂₂H₂₃ClF₂N₄O₅ (M-H)⁺ 495,1242, виявлено 495,1247

Отримання В: Отримання сполуки В

(i) 2,6-Дифлуор-4-[(метилсульфініл)(метилтіо)метил]бензонітрил
(Метилсульфініл)(метилтіо)метан (7,26г, 0,0584ммоль) розчиняють у 100мл сухого ТГФ під аргоном та охолоджують до -78°C. Бутиллітій у гексані (16мл, 1,6М, 0,0256ммоль) додають краплями з перемішуванням. Суміш перемішують протягом хвилин. Між тим, розчин 3,4,5-трифлуорбензонітрилу (4,0г, 0,025ммоль) у 100мл сухого ТГФ охолоджують до -78°C під аргоном та попередній розчин додають через канюлю в останній розчин протягом 35 хвилин. Через 30 хвилин, баню охолодження видаляють, а коли реакційна суміш досягла кімнатної температури, це виливають у 400мл води. ТГФ випарюють та залишок водного шару екстрагують тричі діетиловим етером. Комбіновану етерну фазу промивають водою, сушать сульфатом натрію та випарюють. Вихід: 2,0г (30%).

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃) 7,4-7,25 (m, 2H), 5,01 (s, 1H, діастереомер), 4,91 (s, 1H, діастереомер), 2,88 (s, 3H, діастереомер), 2,52 (s, 3H, діастереомер), 2,49 (s, 3H, діастереомер), 2,34 (s, 3H, діастереомер), 1,72 (широкий, 1H)

(ii) 2,6-Дифлуор-4-формілбензонітрил

2,6-Дифлуор-

4-[(метилсульфініл)(метилтіо)метил]бензонітрил

(2,17г, 8,32ммоль; дивись етап (i) вище) розчиняють у 90мл ТГФ та додають 3,5мл концентрованої сульфатної кислоти. Суміш залишають при кімнатній температурі на 3 доби, а тоді виливають у 450мл води. Екстрагують тричі EtOAc та комбіновану ефірну фазу промивають двічі водним натрій гідрокарбонатом та розсоллом, сушать сульфатом натрію та випарюють. Вихід: 1,36г (98%). Позицію форміл-групи встановлюють за допомогою ¹³C ЯМР. Сигнал від флуорованих атомів карбону при 162,7млн⁻¹ виявляє очікувану картину сполучення з двома константами сполучення порядку 260Гц та 6,3Гц відповідно до іпсо та мета сполучення від атомів флуору, ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 10,35 (s, 1M)₁ 7,33 (m, 2H)

(iii) 2,6-Дифлуор-4-гідроксиметилбензонітрил

Дифлуор-4-формілбензонітрил (1,36г, 8,13ммоль; дивись етап (ii) вище) розчиняють у 25мл метанолу та охолоджують на бані з льодом. Натрій борогідрид (0,307г, 8,12ммоль) додають порціями з перемішуванням та реакційну суміш залишають на 65 хвилин. Розчинник випарюють та залишок розподіляють між діетиловим етером та водним натрій гідрокарбонатом. Ефірний шар ще промивають водним натрій гідрокарбонатом та розсоллом, сушать сульфатом натрію та випарюють. Сирий продукт кристалізують та застосовують без очистки.

Вихід: 1,24г (90%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 7,24 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 2,10 (широкий, 1H)

(iv) 4-ціано-2,6-дифлуорбензил метансульфонат

До охолодженого льодом розчину 2,6-дифлуор-4-гідроксиметилбензонітрилу (1,24г, 7,32ммоль; дивись етап (iii) вище) та метансульфонілхлориду (0,93г, 8,1ммоль) у 60мл метиленхлориду додають триетиламін (0,81г, 8,1ммоль) з перемішуванням. Через 3 годин при 0°C, суміш промивають двічі 1М HCl та раз водою, сушать сульфатом натрію та випарюють. Продукт застосовують без наступної очистки. Вихід: 1,61г (89%).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) 7,29 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 3,07 (s, 3H)

(v) 4-Азидометил-2,6-дифлуорбензонітрил

Суміш 4-ціано-2,6-дифлуорбензил метансульфонату (1,61г, 6,51ммоль; дивись етап (iv) вище) та натрій азиду (0,72г, 0,0111ммоль) у 10мл води та 20мл ДМФ перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і виливають у 200мл води та екстрагують тричі діетиловим етером. Комбіновану ефірну фазу промивають 5 разів водою, сушать сульфатом натрію та випарюють. Невеликий зразок випарюють для ЯМР та продукт кристалізують. Решту випарюють обережно, але не зовсім досуха. Вихід (теоретично 1,26г) є майже кількісним на основі ЯМР та аналітичної ВЕРХ.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 7,29 (m, 2H), 4,46 (s, 2H)

(vi) 4-Амінометил-2,6-дифлуорбензонітрил

Цю реакцію проводять способом, описаним у [J. Chem. Res. (M) (1992) 3128]. До суспензії 520мг 10% Pd/C (50% вологості) у 20мл води додають розчин натрій борогідриду (0,834г, 0,0221ммоль) у 20мл води. Відбувається виділення газу. 4-

Азидометил-2,6-дифлуорбензонітрил (1,26г, 6,49ммоль; дивись етап (v) вище) розчиняють у 50мл ТГФ та додають до водної суміші на бані з льодом протягом 15 хвилин. Суміш перемішують протягом 4 годин, додають 20мл 2М HCl та суміш фільтрують через броунмілерит. Броунмілерит промивають ще водою та комбіновану водну фазу промивають EtOAc, а тоді підлужують 2М NaOH. Екстрагують тричі метиленхлоридом та комбіновану органічну фазу промивають водою, сушать сульфатом натрію та випарюють. Вихід: 0,87г (80%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,20 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 1,51 (широкий, 2H)

(vi) 2,6-Дифлуор-4-трет-бутоксикарбоніламінометилбензонітрил

Розчин 4-амінометил-2,6-дифлуорбензонітрилу (0,876г, 5,21ммоль; дивись етап (vi) вище) розчиняють у 50мл ТГФ та додають ди-трет-бутил дикарбонат (1,14г, 5,22ммоль) у 10мл ТГФ. Суміш перемішують протягом 3,5 годин. ТГФ випарюють та залишок розподіляють між водою та етилацетатом. Органічний шар промивають тричі 0,5М HCl та водою, сушать сульфатом натрію та випарюють. Продукт застосовують без очистки. Вихід: 1,38г (99%).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) 7,21 (m, 2H), 4,95 (широкий, 1H), 4,43 (широкий, 2H), 1,52(8, 9H)

(vii) Вос-Pab(2,6-диф)(ОН) Суміш 2,6-дифлуор-4-трет-бутоксикарбоніламінометилбензонітрилу (1,38г, 5,16ммоль; дивись етап (vi) вище), гідроксиламіну гідрохлориду (1,08г, 0,0155ммоль) та триетиламіну (1,57г, 0,0155ммоль) у 20мл етанолу перемішують при кімнатній температурі протягом 36 годин. Розчинник випарюють та залишок є розподіляють між водою та метиленхлоридом. Органічний шар промивають водою, сушать сульфатом натрію та випарюють. Продукт застосовують без очистки. Вихід: 1,43г (92%).

¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD) δ 7,14 (m, 2H), 4,97 (широкий, 1H), 4,84 (широкий, 2H), 4,40 (широкий, 2H), 1,43 (s, 9H)

(ix) Вос-Pab(2,6-диф)×HOAc

Цю реакцію проводять способом, описаним [Judkins et al, Synth. Comm. (1998) 4351]. Вос-Pab(2,6-диф)(ОН) (1,32г, 4,37ммоль; дивись етап (vii) вище), оцтовий ангідрид (0,477г, 4,68ммоль) та 442мг 10% Pd/C (50% вологості) у 100мл оцтової кислоти підрують при атмосферному тиску протягом 3,5 годин. Суміш фільтрують через броунмілерит, промивають етанолом та випарюють. Залишок сушать сублімацією з ацетонітрилу та води і кількома краплями етанолу. Названий продукт застосовують без очистки. Вихід: 1,49г (99%).

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 7,45 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,40 (s, 9H)

(x) Вос-Pab(2,6-диф)(Теос)

До розчину Вос-Pab(2,6-диф)×HOAc (1,56г, 5,49ммоль; дивись етап (ix) вище) у 100мл ТГФ та 1мл води додають 2-(триметилсиліл)етил пінітрофенілкарбонат (1,67г, 5,89ммоль). Розчин калій карбонату (1,57г, 0,0114ммоль) у 20мл води додають краплями протягом 5 хвилин. Суміш перемішують протягом ночі. ТГФ випарюють та залишок розподіляють між водою та метиленхлори-

дом. Водний шар екстрагують метиленхлоридом та комбіновану органічну фазу промивають двічі водним натрій гідрокарбонатом, сушать сульфатом натрію та випарюють. Флеш-хроматографія на силікагелі з сумішшю геп-тан/EtOAc=2/1 дає 1,71г (73%) чистої сполуки

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,43 (m, 2H), 4,97 (широкий, 1H), 4,41 (широкий, 2H), 4,24 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,11 (m, 2H), 0,06 (s, 9H)

(xi) Вос-Aze-Pab(2,6-диф)(Теос)

Вос-Pab(2,6-диф)(Теос) (1,009г, 2,35ммоль; дивись етап (x) вище) розчиняють у 50мл EtOAc, насиченого HCl(r). Суміш залишають протягом 10 хвилин., випарюють та розчиняють у 18мл ДМФ, а тоді охолоджують на бані з льодом. Вос-Aze-ОН (0,450г, 2,24ммоль), РубОР (1,24г, 2,35ммоль) та на останнє діізопропілетиламін (1,158г, 8,96ммоль) додають. Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин, а тоді виливають у 350мл води та екстрагують тричі EtOAc. Комбіновану органічну фазу промивають розсоллом, сушать сульфатом натрію та випарюють. Флеш-хроматографія на силікагелі з сумішшю гептан:EtOAc (1:3) дає 1,097г (96%) потрібної сполуки.

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ 7,46 (m, 2H), 4,65-4,5 (m, 3H), 4,23 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,45-2,3 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,10 (m, 2H), 0,05 (s, 9H)

(xii) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(ОН)C(O)-Aze-Pab(2,6-диф)(Теос)

Вос-Aze-Pab(2,6-диф)(Теос) (0,256г, 0,500ммоль; дивись етап (xi) вище) розчиняють у 20мл EtOAc, насиченого HCl(r). Суміш залишають протягом 10 хвилин, та випарюють та розчиняють у ДМФ. Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(ОН)C(O)ОН (0,120г, 0,475ммоль; дивись отримання A(vii) вище), РубОР (0,263г, 0,498ммоль) та на останнє діізопропілетиламін (0,245г, 1,89ммоль) додають. Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин, а тоді виливають у 350мл води та екстрагують тричі EtOAc. Комбіновану органічну фазу промивають розсоллом, сушать сульфатом натрію та випарюють. Флеш-хроматографія на силікагелі з дає 0,184г (60%) потрібної названої сполуки.

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD, суміш ротамерів) 7,55-7,45 (m, 2H), 7,32 (m, 1H, головний ротамер), 7,27 (m, 1H, другорядний ротамер), 7,2-7,1 (m, 2H), 6,90 (t, 1H, головний рота-мер), 6,86 (t, 1H, другорядний ротамер), 5,15 (s, 1H, головний ротамер), 5,12 (m, 1H, другорядний ротамер), 5,06 (s, 1H, другорядний ротамер), 4,72 (m, 1H, головний ротамер), 4,6-4,45 (m, 2H), 4,30 (m, 1H, головний ротамер), 4,24 (m, 2H), 4,13 (m, 1H, головний ротамер), 4,04 (m, 1H, другорядний ротамер), 3,95 (m, 1H, другорядний ротамер), 2,62 (m, 1H, другорядний ротамер), 2,48 (m, 1H, головний ротамер), 2,22 (m, 1H, головний ротамер), 2,10 (m, 1H, другорядний ротамер), 1,07 (m, 2H), 0,07 (m, 9H)

(xiii) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(ОН)C(O)-Aze-Pab(2,6-диф)(OMe,Теос)

Суміш Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(ОН)C(O)-Aze-Pab(2,6-диф)(Теос) (64мг, 0,099ммоль; дивись етап (xi) вище) та О-метилгідроксиламіну гідрохлориду (50мг, 0,60ммоль) у 4мл ацетонітрилу гріють при 70°C протягом 3 годин. Розчинник випарюють та

залишок розподіляють між водою та етилацетатом. Водний шар екстрагують двічі EtOAc та комбіновану органічну фазу промивають водою, сушать сульфатом натрію та випарюють. Продукт застосовують без очистки. Вихід: 58мг (87%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) 7,90 (bt, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,25-6,95 (m, 5H), 6,51, t, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,6-4,5 (m, 2H), 4,4-3,9 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,87 (широкий, 1H), 0,98 (m, 2H), 0,01, s, 9H)

(xiv) Сполука В

$\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{F})\text{-(R,S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab}(2,6\text{-диF})(\text{OMe}, \text{Teos})$ (58мг, 0,086ммоль; дивись етап (xiii) вище) розчиняють у 3мл ТФОК, охолоджують на бані з льодом та дають реагувати протягом 2 годин. ТФОК випарюють та залишок розчиняють у EtOAc. Органічний шар промивають двічі водним натрій карбонатом та водою, сушать сульфатом натрію та випарюють. Залишок сушать сублімацією з води та ацетонітрилу, отримуючи 42мг (92%) названої сполуки.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,95 (bt, 1H), 7,2-7,1 (m, 4H), 6,99 (m, 1H), 6,52 (t, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,85-4,75 (m, 3H), 4,6-4,45 (m, 2H), 4,29 (широкий, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,69 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,85 (широкий, 1H)

^{13}C -ЯМР (100МГц; CDCl_3): (карбонільний та/або амідиновий атоми карбону) δ 172,1, 169,8, 151,9

ХІАТ-МС: (M+1)=533/535 m/z

Отримання С: Отримання сполуки С

(i) (2-Монофлуоретил)метансульфонат

До перемішаного магнітом розчину 2-флуоретанол (5,0г, 78,0ммоль) у CH_2Cl_2 (90мл) в атмосфері азоту при 0°C додають триетиламін (23,7г, 234ммоль) та метансульфо-нілхлорид (10,7г, 93,7ммоль). Суміш перемішують при 0°C протягом 1,5 годин, розбавляють CH_2Cl_2 (100мл) та промивають 2 Н HCl (100мл). Водний шар екстрагують CH_2Cl_2 (50мл) та комбіновані органічні екстракти промивають розсолем (75мл), сушать сульфатом натрію, фільтрують та концентрують у вакуумі, отримуючи названу сполуку (9,7г, 88%) як жовте масло, яке застосовують без очистки.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) 54,76 (t, J=4Гц, 1H), 4,64 (t, J=4Гц, 1H), 4,52 (t, J=4Гц, 1H), 4,43 (t, J=4Гц, 1H), 3,09 (s, 3H).

(ii) 3-хлор-5-монофлуоретоксибензальдегід

До розчину 3-хлор-5-гідроксибензальдегіду (8,2г, 52,5ммоль; дивись отримання A(ii) вище) та калій карбонату (9,4г, 68,2ммоль) у ДМФ (10мл) в атмосфері азоту додають краплями при кімнатній температурі розчин (2-монофлуоретил)метансульфонату (9,7г, 68,2ммоль; дивись етап (i) вище) у ДМФ (120мл). Суміш гріють до 100°C протягом години, а тоді перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджують до 0°C, виливають в охолоджену льодом 2Н HCl та екстрагують EtOAc. Комбіновані органічні екстракти промивають розсолем, сушать сульфатом натрію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Коричневе масло хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю гексан:EtOAc (4:1), отримуючи названу сполуку (7,6г, 71%) як жовте масло.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 9,92 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,87 (t, J=4Гц, 1H), 4,71 (t, J=3Гц, 1H), 4,33 (t, J=3Гц, 1H), 4,24 (t, J=3Гц, 1H).

(iii) $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{F})\text{-(R,S)CH(OTMS)CN}$

До розчину 3-хлор-5-монофлуоретоксибензальдегіду (7,6г, 37,5ммоль; дивись етап (ii) вище) та цинк йодиду (3,0г, 9,38ммоль) у дихлорметані (310мл) додають краплями триметилсилілцанід (7,4г, 75,0ммоль) при 0°C в атмосфері азоту. Суміш перемішують при 0°C протягом 3 годин та при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють водою (300мл), органічний шар відокремлюють, сушать сульфатом натрію, фільтрують та концентрують у вакуумі, отримуючи названу сполуку (10,6г, 94%) як коричневе масло, що застосовують без очистки або ідентифікації.

(iv) $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{F})\text{-(R,S)CH(O)H)C(O)OH}$

Концентровану HCl (100мл) додають до $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{F})\text{-(R,S)CH(OTMS)CN}$ (10,6г, 5,8ммоль; дивись етап (iii) вище) та розчин перемішують при 100°C протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш охолоджують до 0°C, підлучують повільно 3Н NaOH (-300мл) та промивають ефіром (3×200мл). Водний шар підкислюють 2Н HCl (80мл) та екстрагують EtOAc (3×300мл). Комбіновані EtOAc-екстракти сушать сульфатом натрію, фільтрують та концентрують у вакуумі, отримуючи названу сполуку (8,6г, 98%) як біло-жовтий твердий продукт, що застосовують без очистки.

$R_f=0,28$ (90:8:2 CHCl_3 :MeOH:концентрований амоній гідроксид) ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 7,09 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,77-4,81 (m, 1H), 4,62-4,65 (m, 1H), 4,25-4,28 (m, 1H), 4,15-4,18 (m, 1H).

(v) $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{F})\text{-(R)CH(O)H)C(O)OH}$ (a) та $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{F})\text{-(S)CH(O)H)C(O)OH}$ (b)

Розчин $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{F})\text{-(R,S)CH(O)H)C(O)OH}$ (8,6г, 34,5ммоль; дивись етап (iv) вище) та Lipase PS "Amano" (4,0г) у вінілацетаті (250мл) та MTBE (250мл) гріють при 70°C в атмосфері азоту протягом 3 діб. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та фермент видаляють фільтруванням через Celite®. Шар на фільтрі промивають EtOAc та фільтрат концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю CHCl_3 :MeOH:Et₃N (90:8:2), отримуючи триетиламінову сіль названої сполуки (a) як жовте масло. На додаток, отримують триетиламінову сіль названої сполуки (b) (4,0 г). Сіль названої сполуки (b) розчиняють у воді (250мл), підкислюють 2Н HCl та екстрагують EtOAc (3×200мл). Комбіновані органічні екстракти сушать сульфатом натрію, фільтрують та концентрують у вакуумі, отримуючи названу сполуку (b) (2,8г, 32%) як жовте масло.

Дані для названої сполуки (b): $R_f=0,28$ (90:8:2 CHCl_3 :MeOH:концентрований амоній гідроксид) ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OH) 7,09 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,77-4,81 (m, 1H), 4,62-4,65 (m, 1H), 4,25-4,28 (m, 1H), 4,15-4,18 (m, 1H).

(vi) Сполука С

До розчину $\text{Ph(3-Cl)(5-OCH}_2\text{CH}_2\text{F)-(R)CH(OH)C(O)OH}$ (818мг, 3,29ммоль; дивись етап (v) вище) у ДМФ (30мл) в атмосфері азоту при 0°C додають $\text{H-Aze-Pab(OMe) 2HCl}$ (1,43г, 4,27ммоль, [дивись міжнародну патентну заявку WO 00/42059]), PyBOP (1,89г, 3,68ммоль), та DIPEA (1,06г, 8,23ммоль). Реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 2 годин, а тоді при кімнатній температурі протягом ночі.

Суміш концентрують у вакуумі та залишок хроматографують два рази на силікагелі, елюючи спершу $\text{CHCl}_3\text{:EtOH}$ (15: 1), а вдруге EtOAc:EtOH (20:1), отримуючи названу сполуку (880мг, 54%).

$\text{R}_f=0,60(10:1 \text{ CHCl}_3\text{:EtOH})$ ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD , складна суміш ротамерів) δ 7,58-7,60 (d, $\text{J}=8\text{Гц}$, 2H), 7,34 (d, $\text{J}=7\text{Гц}$, 2H), 7,05-7,08 (m, 2H), 6,95-6,99 (m, 1H), 5,08-5,13 (m, 1H), 4,77-4,82 (m, 1H), 4,60-4,68 (m, 1H), 3,99-4,51 (m, 7H), 3,82 (s, 3H), 2,10-2,75 (m, 2H).

^{13}C -ЯМР (150МГц; CD_3OD): (карбонільний та/або амідіновий атоми карбону) δ 173,3, 170,8, 30 152,5.

ХІАТ-МС: $(\text{M}+1)=493\text{m/z}$.

Отримання сполуки D ($\text{Ph(3-Cl)(5-OCHF}_2\text{)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab}$) Сполук D

$\text{Ph(3-Cl)(5-OCHF}_2\text{)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)}$ (0,045г, 0,074ммоль; дивись отримання A (ix) вище), розчиняють у 3мл ТФОК та дають реагувати протягом 1 години. ТФОК випарюють та залишок сушать сублімацією з води/ацетонітрилу, отримуючи 0,043г (100%) названої сполуки як її трифлуорацетат.

^1H ЯМР (400МГц; CD_3OD) ротамери: δ 7,8-7,75 (m, 2H), 7,55-7,5 (m, 2H), 7,35 (m, 1H, головний ротамер), 7,31 (m, 1H, другорядний ротамер), 7,19 (m, 1H, головний ротамер), 7,15 (m, 1H), 7,12 (m, 1H, другорядний ротамер), 6,89 (t, 1H, головний ротамер), 6,87 (t, 1H, другорядний ротамер), 5,22 (m, 1H, другорядний ротамер), 5,20 (s, 1H, головний ротамер), 5,13 (s, 1H, другорядний ротамер), 4,80 (m, 1H, головний ротамер), 4,6-4,4 (m, 2H), 4,37 (m, 1H, головний ротамер), 4,19 (m, 1H, головний ротамер), 4,07 (m, 1H, другорядний ротамер), 3,98 (m, 1H, другорядний ротамер), 2,70 (m, 1H, другорядний ротамер), 2,55 (m, 1H, головний ротамер), 2,29 (m, 1H, головний ротамер), 2,15 (m, 1H, другорядний ротамер).

^{13}C -ЯМР (100МГц; CD_3OD): (карбонільний та/або амідіновий атоми карбону, ротамери) δ 172,6, 172,5, 172,0, 171,7, 167,0

МС (m/z) 465 (M-1)⁺, 467 (M+1)⁺

Отримання сполуки E ($\text{Ph(3-Cl)(5-OCHF}_2\text{)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(2,6-ди-F)}$)

Сполука E

$\text{Ph(3-Cl)(5-OCHF}_2\text{)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(2,6-ди-F)(Teoc)}$ (81мг, 0,127ммоль; дивись отримання B (xi) вище) розчиняють у 0,5мл метилхлориду та охолоджують на бані з льодом. ТФОК (3мл) додають та реакційну суміш залишають на 75 хвилин. ТФОК випарюють та залишок сушать сублімацією з води та ацетонітрилу. Сирий продукт очищають препаративною ОФРХ з CH_3CNiO , 1М NH_4OAc (35:65) для отримання 39мг (55%) названої сполуки як її ацетату, чистота: 99%.

^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD суміш ротамерів) 7,5-7,4 (m, 2H), 7,32 (m, 1H, головний рота-мер), 7,28 (m, 1H, другорядний ротамер), 7,2-7,1 (m, 3H) 6,90 (t, 1 H, головний ротамер), 6,86 (t, другорядний ротамер), 5,15 (s, 1H, головний ротамер), 5,14 (m, 1H, другорядний ротамер), 5,07 (s, 1H, другорядний ротамер), 4,72 (m, 1H, головний ротамер), 4,65-4,45 (m, 2H), 4,30 (m, 1H, головний ротамер), 4,16 (m, 1H, головний ротамер), 4,03 (m, 1H, другорядний ротамер), 3,95 (m, 1H, другорядний ротамер), 2,63 (m, 1H, другорядний ротамер), 2,48 (m, 1H, головний ротамер), 2,21 (m, 1H, головний ротамер), 2,07 (m, 1H, другорядний ротамер), 1,89 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (75МГц; CD_3OD): (карбонільний та/або амідіновий атоми карбону, суміш ротамерів) δ 171,9, 171,2, 165,0, 162,8, 160,4

ХІАТ-МС: $(\text{M}+1)=503/505\text{m/z}$.

Отримання сполуки F ($\text{Ph(3-Cl)(5-OCH}_2\text{CH}_2\text{F)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab}\times\text{ТФОК}$)

R_1) $\text{Ph(3-Cl)(5-OCH}_2\text{CH}_2\text{F)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)}$

До розчину $\text{Ph(3-Cl)(5-OCH}_2\text{CH}_2\text{F)-(R)CH(OH)C(O)OH}$ (940мг, 3,78ммоль; дивись отримання C (v) вище) у ДМФ (30мл) в атмосфері азоту при 0°C додають $\text{H-Aze-Pab(Teoc) HCl}$ (2,21г, 4,91ммоль), PyBOP (2,16г, 4,15ммоль), та DIPEA (1,22г, 9,45ммоль). Реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 2 годин, а тоді при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш концентрують у вакуумі та залишок хроматографують двічі на силікагелі, елюючи спершу $\text{CHCl}_3\text{:EtOH}$ (15:1), а вдруге EtOAc:EtOH (20:1), отримуючи названу сполуку (450мг, 20%) як крижку білу піну.

Темп, пл.: 80-88°C $\text{R}_f=0,60(10:1 \text{ CHCl}_3\text{:EtOH})$

38

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD , складна суміш ротамерів) δ 7,79 (d, $\text{J}=8\text{Гц}$, 2H), 7,42 (d, $\text{J}=8\text{Гц}$, 2H), 7,05-7,08 (m, 1H), 6,93-6,99 (m, 2H), 5,08-5,13 (m, 1H), 4,75-4,80 (m, 2H), 4,60-4,68 (m, 1H), 3,95-4,55 (m, 8H), 2,10-2,75 (m, 2H), 1,05-1,11 (m, 2H), 0,08 (s, 9H).

ХІАТ-МС: $(\text{M}+1)=607\text{m/z}$

(ii) Сполука F

$\text{Ph(3-Cl)(5-OCH}_2\text{CH}_2\text{F)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)}$ (0,357г, 0,589ммоль; дивись етап (i) вище), розчиняють у 10мл ТФОК та дають реагувати протягом 40 хвилин. ТФОК випарюють та залишок сушать сублімацією з води/ацетонітрилу, отримуючи 0,33г (93%) названої сполуки як її трифлуорацетат.

^1H -ЯМР (600МГц; CD_3OD) ротамери: δ 7,8-7,7 (m, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,08 (s, 1H, головний ротамер), 7,04 (s, 1H, другорядний ротамер), 6,99 (s, 1H, головний ротамер), 6,95 (s, 1H), 6,92 (s, 1H, другорядний ротамер), 5,18 (m, 1H, другорядний ротамер), 5,14 (s, 1H, головний ротамер), 5,08 (s, 1H, другорядний ротамер), 4,80 (m, 1H, головний ротамер), 4,73 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,6-4,4 (m, 2H), 4,35 (m, 1H, головний ротамер), 4,21 (дублет мультиплетів, 2H), 4,12 (m, 1H, головний ротамер), 4,06 (m, 1H, другорядний ротамер), 3,99 (m, 1H, другорядний ротамер), 2,69 (m, 1H, другорядний ротамер), 2,53 (m, 1H, головний ротамер), 2,29 (m,

1H, головний ротамер), 2,14 (m, 1H, другорядний ротамер).

¹³C-ЯМР (150МГц; CD₃OD): (карбонільний та/або амідиновий атоми карбону) δ 172,8, 172,1, 167,4.

ІЕР-МС+: (M+1)=463 (m/z)

Отримання сполуки G (Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH))

(i) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH, Теос)

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Теос) (0,148г, 0,24ммоль; дивись отримання А етап (ix) вище), розчиняють у 9мл ацетонітрилу та додають 0,101г (1,45ммоль) гідроксиламіну гідрохлориду. Суміш гріють при 70°C протягом 2,5 годин, фільтрують через Celite® та випарюють. Сирий продукт (0,145г; 75% чистоти) застосовують безпосередньо на наступному етапі без очистки.

(ii) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH)

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH, Теос) (0,145г, 0,23ммоль; дивись етап (i) вище), розчиняють у 0,5мл CH₂Cl₂ та 9мл ТФОК. Реакційній суміші дають реагувати протягом 60 хвилин. ТФОК випарюють та залишок очищають, застосовуючи препаративну ВЕРХ. Потрібні фракції об'єднують та сушать сублімацією (2х), отримуючи 72мг (вихід за два етапи 62%) названої сполуки.

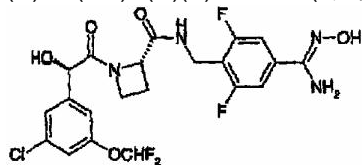
МС (m/z) 482 (M-1)⁻; 484 (M+1)⁺

¹H ЯМР (400МГц; CD₃OD): δ 7,58 (d, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,15 (m, 2H), 6,89 (t, 1H головний ротамер), 6,86 (t, 1H другорядний ротамер), 5,18 (s, 1H головний ротамер; та m, 1H другорядний ротамер), 5,12 (s, 1H другорядний ротамер), 4,77 (m, 1H головний ротамер), 4,42 (m, 2H), 4,34 (m, 1H головний ротамер), 4,14 (m, 1H головний ротамер), 4,06 (m, 1H другорядний ротамер), 3,95 (m, 1H другорядний ротамер), 2,66 (m, 1H другорядний ротамер), 2,50 (m, 1H головний ротамер), 2,27 (m, 1H головний ротамер), 2,14 (m, 1H другорядний ротамер)

¹³C-ЯМР (100МГц; CD₃OD): (карбонільний та/або амідиновий атоми карбону, ротамери) δ 172,4, 172,3, 172,0, 171,4 152,3, 152,1

(i) Boc-(S)-Aze-NHCH₂-Ph(2,6-диF,4-CN)

Отримання сполуки H: Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)(S)-Aze-Pab(2,6-диF)(OH)



Boc-(S)-Aze-OH (1,14г, 5,6ммоль) розчиняють у 45мл ДМФ. 4-Амінометил-2,6-дифлуорбензонітрил (1,00г, 5,95ммоль, дивись приклад 1 (xiv) вище), PyBOP (3,10г, 5,95ммоль) та DIPEA (3,95мл, 22,7ммоль) додають та розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник випарюють та залишок розподіляють між водою та EtOAc (75мл кожного). Водну фазу екстрагують 2х50мл EtOAc та комбіновану органічну фазу промивають розсолем та сушать натрій сульфатом. Флеш-хроматографія (SiO₂, EtOAc/гептан (3/1))

дає названу сполуку (1,52г, 77%) як масло, яке кристалізується у холодильнику.

¹H ЯМР (400МГц; CD₃OD): δ 7,19 (m, 2H), 4,65-4,5 (m, 3H), 3,86 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 2,45-2,3 (m, 2H), 1,39 (s, 9H)

(ii) H-(S)-Aze-NHCH₂-Ph(2,6-диF,CN)×HCl

Boc-(S)-Aze-NHCH₂-Ph(2,6-диF,4-CN) (0,707г, 2,01ммоль, дивись етап (i) вище) розчиняють у 60мл EtOAc, насиченого HCl(r). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, розчинник випарюють. Залишок розчиняють у CH₃CN/H₂O (1/1) та сушать сублімацією, отримуючи названу сполуку (0,567г, 98%) як білуватий аморфний порошок.

¹H ЯМР (400МГц; CD₃OD): δ 7,49 (m, 2H), 4,99 (m, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,47 (m, 1H)

МС (m/z) 252,0 (M+1)⁺

(iii) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-NHCH₂-Ph(2,6-диF,CN)

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)OH (0,40г, 1,42ммоль, дивись приклад 1(viii) вище) розчиняють у 10мл ДМФ та H-(S)-Aze-NHCH₂-Ph(2,6-диF,4-CN) 30×HCl (0,43г, 1,50ммоль, дивись етап (11) вище) та додають PyBOP (0,779г, 1,50ммоль), а потім DIPEA (1,0мл, 5,7ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин розчинник випарюють. Залишок розподіляють між водою (200мл) та EtOAc (75мл). Водну фазу екстрагують 2х75мл EtOAc та комбіновану органічну фазу промивають розсолем та сушать натрій сульфатом. Флеш-хроматографують (SiO₂, EtOAc/гептан (4/1)), отримуючи названу сполуку (0,56г, 81 %) як масло.

¹H ЯМР (400МГц; CD₃OD) ротамери: δ 7,43 (m, 2H), 7,31 (m, 1H, головний ротамер), 7,26 (m, 1H, другорядний ротамер), 7,2-7,1 (m, 2H), 6,90 (t, 1H, головний ротамер), 6,86 (t, 1H, другорядний ротамер), 5,14 (s, 1H, головний ротамер), 5,11 (m, 1H, другорядний ротамер), 5,04 (s, 1H, другорядний ротамер), 4,71 (m, 1H, головний ротамер), 4,6-4,45 (m, 2H), 4,30 (m, 1H, головний ротамер), 4,2-3,9 (m, 1H; та 1H, другорядний ротамер), 2,62 (m, 1H, другорядний ротамер), 2,48 (m, 1H, головний ротамер), 2,21 (m, 1H, головний ротамер), 2,09 (m, 1H, другорядний ротамер)

¹³C-ЯМР (100МГц; CD₃OD): (карбонільні атоми карбону) δ 171,9, 171,8

МС (m/z) 484,0,485,9 (M-1)⁻; 486,0, 487,9 (M+1)⁺

(iv) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-Pab(2,6-диF)(OH)

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-NHCH₂-Ph(2,6-диF,4-CN) (0,555г, 1,14ммоль, з етапу (iii) вище) розчиняють у 10мл EtOH (95%). До цього розчину додають гідроксиламін гідрохлорид (0,238г, 3,42ммоль) та Et₃N (0,48мл, 3,44ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 14 годин розчинник видаляють та залишок розчиняють у EtOAc. Органічну фазу промивають розсолем та водою і сушать натрій сульфатом. Сирий продукт очищають препаративною ОФРХ з CH₃CN:O. 1M NH₄OAc як елюент, отримуючи названу сполуку як аморфний порошок (0,429г, 72%) після сушки сублімацією.

^1H ЯМР (400МГц; CD_3OD) ротамери: δ 7,35-7,1 (m, 5H), 6,90 (t, 1H, головний ротамер), 6,85 (t, 1H, другорядний ротамер), 5,15 (s, 1H, головний ротамер), 5,12 (m, 1H, другорядний ротамер), 5,08 (s, 1H, другорядний ротамер), 4,72 (m, 1H, головний ротамер), 4,6-4,4 (m, 2H), 4,30 (m, 1H, головний ротамер), 4,12 (m, 1H, головний ротамер), 4,04 (m, 1H, другорядний ротамер), 3,94 (m, 1H, другорядний ротамер), 2,62 (m, 1H, другорядний ротамер), 2,48 (m, 1H, головний ротамер), 2,22 (m, 1H, головний ротамер), 2,10 (m, 1H, другорядний ротамер)

^{13}C -ЯМР (100МГц; CD_3OD): (карбонільний та амідиновий атоми карбону, ротамери) 172,4, 171,9, 171,0, 152,3, 151,5 МС (m/z) 517,1, 519,0 ($\text{M}-1$), 519,1, 521,0 ($\text{M}+1$)⁺

Отримання сполуки J ($\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CHF}_2)\text{-(R)CH(OH)(O)-Aze-Pab(OH)}$)

$\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CHF}_2)\text{-(R)CH(OH)(O)-Aze-Pab(Z)}$ [дивись міжнародну патентну заявку WO 97/02284], (92мг, 0,197ммоль) розчиняють у 10мл EtOAc , насиченого HCl(g) та дають реагувати протягом 10 хвилин. Розчинник випарюють та залишок змішують з $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CHF}_2)\text{-(R)CH(OH)(O)OH}$ (50мг, 0,188ммоль; дивись отримання С (v) вище), Py-BOP (109мг, 0,209ммоль) та під кінець діізопропілетиламін (96мг, 0,75ммоль) у 2мл ДМФ. Суміш перемішують протягом 2 годин, а тоді виливають у 50мл води та екстрагують тричі EtOAc . Комбіновану органічну фазу промивають водою, сушать сульфатом натрію та випарюють. Сирий продукт флеш-хроматографують на силікагелі сумішшю EtOAc:MeOH (9:1). Вихід: 100мг (87%).

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD , суміш ротамерів) δ 7,85-7,75 (m, 2H), 7,45-7,25 (m, 7H), 7,11 (m, 1H, головний ротамер), 7,08 (m, 1H, другорядний ротамер), 7,05-6,9 (m, 2H), 6,13 (bt, 1H), 5,25-5,05 (m, 3H), 4,77 (m, 1H, частково перекрито сигналом CD_3OH), 4,5-3,9 (m, 7H), 2,64 (m, 1H, другорядний ротамер), 2,47 (m, 1H, головний ротамер), 2,25 (m, 1H, головний ротамер), 2,13 (m, 1H, другорядний ротамер)

(ii) $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CHF}_2)\text{-(R)CH(OH)(O)-Aze-Pab(OH)}$

Гідроксиламіну гідрохлорид (65мг, 0,94ммоль) та триетиламін (0,319г, 3,03,16ммоль) змішують у 8мл ТГФ та обробляють ультразвуком протягом 1 години при 40°C. $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CHF}_2)\text{-(R)CH(OH)(O)-Aze-Pab(Z)}$ (96мг, 0,156ммоль; ди-

вись етап (i) вище) додають з 8мл ТГФ. Суміш перемішують при 40°C протягом 4,5 діб. Розчинник випарюють та сирий продукт очищають препаративною ОФРХ з $\text{CH}_3\text{CN:0,1M NH}_4\text{OAc}$ (40:60). Вихід: 30мг (38%). Чистота: 99%, ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD , суміш ротамерів) 7,6-7,55 (m, 2H), 7,35-7,3 (m, 2H), 7,12 (m, 1H, головний ротамер), 7,09 (m, 1H, другорядний ротамер), 7,05-6,9 (m, 2H), 6,15 (триплет мультиплетів, 1H), 5,15 (m, 1H, другорядний ротамер), 5,13 (s, 1H, головний ротамер), 5,08 (s, 1H, другорядний ротамер), 4,77 (m, 1H, головний ротамер), 4,5-4,2 (m, 5H), 4,08 (m, 1H, головний ротамер), 3,97 (m, 1H, другорядний ротамер), 2,66 (m, 1H, другорядний ротамер), 2,50 (m, 1H, головний ротамер), 2,27 (m, 1H, головний ротамер), 2,14 (m, 1H, другорядний ротамер).

^{13}C -ЯМР (100МГц; CD_3OD): (карбонільний та/або амідиновий атоми карбону, суміш ротамерів) δ 172,8, 172,2, 171,4, 159,1, 158,9, 154,2.

ХІАТ-МС: ($\text{M}+1$)=497/499 m/z

Способи 1 та 2:

Отримання солей сполук А Спосіб 1: Загальний спосіб отримання солей

Наступний спосіб застосовують для отримання солей сполуки А: 200мг сполуки А (дивись отримання А вище) розчиняють у 5мл MeOH . До цього розчину додають розчин доречної кислоти (1,0 молярний еквівалент) у 5мл MeOH . Після перемішування протягом 10 хвилин при кімнатній температурі розчинник видаляють на роторному випарнику. Залишок твердого матеріалу знов розчиняють у 8мл ацетонітрилу- H_2O (1:1). Сушка сублімацією дала безбарвний аморфний матеріал у кожному випадку.

Застосовані кислоти:

(1S)-(+)-10-камфорсульфонова
яблучна

циклогексилсульфамова

фосфатна

диметил фосфатна

p-толуолсульфонова

L-лізин

L-лізин гідрохлорид

сахаринова

метансульфонова

гідрохлоридна

Прийнятні характеристичні дані показано у таблиці 1.

Таблиця 1

Сіль	Мол. маса кислоти	Мол. маса солі	МСНР	Λ млн ⁻¹ (MeOD) Н18, Н19, Н24 (дивись структур в кінці Способу 9 нижче)
(1S)-(+)-10-камфорсульфонат	232,20	729,20	230,9 495,1 497,0 727,3	7,57, 7,68, 3,97
малеат	116,07	612,97	114,8 495,1 497,0	7,45, 7,64, 3,89
циклогексил сульфамат	179,24	676,14	177,9 495,1 496,9 674,3 676,1	7,44, 7,64, 3,89

Продовження таблиці 1

фосфат	97,99	594,89	495,1	7,37,7,61,3,84
			497,0	
			593,1	
диметил-фосфат	126,05	622,95	124,9	7,50, 7,66, 3,92
			495,1	
			497,0	
			621,2	
			623,0	
п-толуол-сульфонат	172,20	669,10	170,9	7,54,7,71,3,95
			495,1	
			497,0	
L-лізин	146,19	643,09	145,0	7,36, 7,60, 3,83
			495,1	
			497,0	
L-лізингідрохлорид	182,65	679,55	495,1	7,36, 7,60, 3,83
			497,0	
			531,1 (HC)	
сахаринат	183,19	680,09	181,9	7,44, 7,64, 3,89
			495,1	
			497,0	
метансульфонат	96,11	593,01	495,1	7,57, 7,68, 3,97
			497,0	
			591,2	
			593,1	
гідрохлорид	36,46	533,36	495,1	7,55,7,67,3,95
			496,9	
			531,1	
			532,5	
			535,2	

Усі солі, утворені цим способом, є аморфними.

Спосіб 2

Крім того аморфні солі сполуки А отримують, застосовуючи аналогічні способу 1 способи з таких кислот:

гідробромідна кислота (сіть 1:1) гідрохлоридна кислота (сіть 1:1)

сульфатна кислота (сіть 1:0,5)

1,2-етандисульфонова кислота (сіть 1:0,5)

1S-камфорсульфонова кислота (сіть 1:1)

(+/-)-камфорсульфонова кислота (сіть 1:1)

етансульфонова кислота (сіть 1:1)

нітратна кислота (сіть 1:1)

толуолсульфонова кислота (сіть 1:1)

метансульфонова кислота (сіть 1:1)

п-ксилолсульфонова кислота (сіть 1:1)

2-мезитиленсульфонова кислота (сіть 1:1)

1,5-нафталінсульфонова кислота (сіть 1:0,5)

нафталінсульфонова кислота (сіть 1:1)

бензолсульфонова кислота (сіть 1:1)

сахаринова кислота (сіть 1:1)

малеїнова кислота (сіть 1:1)

фосфатна кислота (сіть 1:1)

D-глутамінова кислота (сіть 1:1)

L-глутамінова кислота (сіть 1:1)

O,L-глутамінова кислота (сіть 1,1)

L-аргінін(сіть 1:1)

L-лізин(сіть 1:1)

L-лізин гідрохлорид (сіть 1:1)

гліцин (сіть 1:1)

саліцилова кислота (сіть 1:1)

винна кислота (сіть 1:1)

фумарова кислота (сіть 1:1)

лимонна кислота (сіть 1:1)

L-(-)-яблучна кислота (сіть 1:1)

D,L-яблучна кислота (сіть 1:1)

D-глюконова кислота (сіть 1:1)

Спосіб 3: Отримання аморфного етансульфонату сполуки А

Сполуку А (203мг; дивись отримання А вище) розчиняють в етанолі (3мл) та додають до розчину етансульфонової кислоти (1екв., 95%, 35мкл). Суміш перемішують протягом кількох хвилин, а тоді розчинник випарюють. Утворене масло суспендують в ізооктані та випарюють досуха, отримуючи твердий матеріал. Під кінець, речовину знов суспендують в ізооктані та розчинник випарюють, знов отримуючи білий, сухий, аморфний твердий продукт. Речовину сушать у вакуумі при 40°C протягом ночі.

Способи 4-9: Отримання кристалічного етансульфонату сполуки А

Спосіб 4: Кристалізація аморфного матеріалу

Аморфну Сполуку А, етансульфонат (17,8мг; дивись Спосіб 3 вище) суспендують у метил-ізо-бутилкетоні (600мкл). Після 1 доби спостерігають кристалічні голки, як відфільтровують та сушать на повітрі.

Способи 5-7; Реакція кристалізації (без антирозчиннику)

Спосіб 5

Сполуку А (277мг; дивись отримання А вище) розчиняють у метил-ізо-бутилкетоні (3,1мл). Етансульфонову кислоту додають (1екв., 95%, 48мкл). Осадження аморфного етансульфонату відбувається негайно. Ще додають метил-ізо-бутилкетон (6мл) та кашку обробляють ультразвуком. Під кінець, третю порцію метил-ізо-бутилкетону (3,6мл) додають, а тоді кашку залишають на ніч з перемішуванням (магнітна мішалка). Наступної доби ре-

човина перетворилася у кристалічні голки. Кашку відфільтровують, промивають метил-ізо-бутилкетонем (0,5мл) та сушать на повітрі.

Спосіб 6

Сполуку А (236мг; дивись отримання А вище) розчиняють при кімнатній температурі у метил-ізо-бутилкетоні (7мл). Етансульфонову кислоту (1екв., 41мкл) змішують з 2мл метил-ізо-бутилкетону у колбі. Розчин сполуки А засівають кристалічною Сполукою А, етансульфонатом (дивись Способи 4 та вище). Тоді, 250мкл метил-ізо-бутилкетонів розчину етансульфонові кислоти додають порціями протягом 45 хвилин. Розчин засівають знов, та температуру збільшують до 30°C. Тоді, 500мкл метил-ізо-бутилкетонів розчину додають протягом приблизно 1 години. Утворену кашку залишають на ніч, а потім кінцеву кількість розчину метил-ізо-бутилкетону/кислоти додають протягом 20 хвилин. Колбу промивають 1,5мл метил-ізо-бутилкетону, який додають до кашки. Після ще 6 годин, кристали відфільтровують, промивають метил-ізо-бутилкетонем (2мл) та сушать під зменшеним тиском при 40°C. Загалом отримують 258мг кристалічної солі, вихід приблизно 87%.

Спосіб 7

Сполуку А (2,36г; дивись отримання А вище) розчиняють у метил-ізо-бутилкетоні (90мл). Засівальні кристали (10мг) етансульфонату сполуки А (дивись Способи 4-6 вище) додають до розчину, а тоді додають двома порціями етансульфонову кислоту (40мкл). Крім того тоді додають засівальні кристали (12мг) та дві порції етансульфонові кислоти (2×20мкл). Кашку розбавляють метил-ізо-бутилкетонем (15мл) перед продовженням додавання етансульфонові кислоти. Загалом 330 мкл етансульфонові кислоти додають, порціями протягом 1 години. Додають невелику кількість засівальних кристалів та, під кінець, кашку залишають на ніч з перемішуванням. Наступної доби кристали відфільтровують, промивають метил-ізо-бутилкетонем (2×6мл) та сушать під зменшеним тиском при 40°C. Після сушки загалом отримують 2,57г білого кристалічного продукту, вихід 89%.

Способи 8 та 9: Реакція кристалізації з антирозчинником)

Спосіб 8

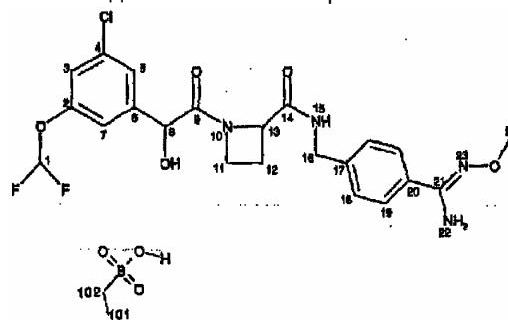
Сполуку А (163мг; дивись отримання А вище) розчиняють у ізопропанолі (1,2мл). Розчин гріють до 35°C. Додають етансульфонову кислоту (28мкл). Тоді додають етилацетат (4,8мл) та розчин засівають кристалічним етансульфонатом сполуки А (дивись Способи 4-7 вище). Кристалізація починається майже негайно. Кашку залишають протягом приблизно 80 хвилин при 35°C перед охолодженням до температури доквілля (21°C). Дві годин пізніше кристали відфільтровують, про-

мивають тричі етилацетатом (3×0,4мл), та сушать під зменшеним тиском при 40°C. Загалом отримують 170мг кристалічного названого продукту, вихід приблизно 82%.

Спосіб 9

Сполуку А (20,0г; дивись отримання А вище) розчиняють у ізо-пропанолі (146,6мл) при 40°C та етансульфонову кислоту (3,46мл, 95%, 1екв.) додають до розчину. До утвореного прозорого розчину додають засівальні кристали етансульфонату сполуки А (50мг; дивись Способи 4-8 вище). Тоді додають етилацетат (234мл) протягом 10 хвилин. Утворений трохи каламутний розчин засівають ще (70мг) та залишають протягом 1 години при 40°C з перемішуванням для початку кристалізації. Після цього загалом 352мл етилацетату додають при постійній швидкості протягом 1 години. Коли увесь етилацетат додано, кашку залишають на 1 годину, а потім охолоджують до 21°C протягом 2 годин. Кристалізації дають продовжуватися протягом 1 години при 21°C, а потім кристали відфільтровують, промивають двічі етилацетатом (50мл+60мл) та під кінець, сушать під зменшеним тиском при 40°C протягом ночі. Загалом отримують 21,6г білої кристалічної солі, вихід приблизно 90%.

Етансульфонат сполуки А характеризують ЯМР таким чином: 23мг солі розчиняють у дейтерованому метанолі (0,7мл). Застосовують комбінацію ЯМР-експериментів 1D (^1H , ^{13}C та селективний NOE) та 2D (gCOSY, gHSQC та gHMBC). Усі дані гарно узгоджуються з теоретичною структурою солі, показаною нижче. Молекула існує у двох конформаціях у метанолі. На основі інтегрального піку, віднесеного до H5' (домінантний конформер) та піку, віднесеного до H5' (інший конформер), співвідношення між двома конформерами виявлено як 70:30. H22 не спостерігати, оскільки ці протони швидко обмінюються з розчинником CD_3OD .



Резонанс протону та карбону, відповідних позиції 1 розщеплюється внаслідок спін-сполучення з двома ядрами флуору у тій позиції. Константи сполучення дорівнюють $^2J_{\text{H-F}}=73\text{Гц}$ та $^1J_{\text{C-F}}=263\text{Гц}$.

Віднесення хімічного зсуву ^1H та ^{13}C ЯМР та кореляції протон-протон показано у таблиці 2.

Таблиця 2

Атом №	Тип	^{13}C зсув/млн ^{-1}a	^1H зсув/млн ^{-1}b та множинність c	$J_{\text{HH}}/\text{Гц}$
1	CH	117,5 ^e	6,90 (t)	73 ($^2J_{\text{H-F}}$)
1'		117,5 ^e	6,88 (t)	
2	C	153,5		
2'		153,5		
3	CH	120,0	7,15(s)	
3'		119,7	7,13(s)	

Продовження таблиці 2

4	C	136,2		
4'		135,9		
5	CH	125,0	7,36 (s)	
5'		124,9	7,31 (s)	
6	C	144,5		
6'		145,3		
7	CH	117,3	7,20(s)	
7'		117,2	7,15(s)	
8	CH	72,0	5,20 (s)	
8'		74,0	5,12(s)	
9	CO	173,1		
9'		173,8		
11	CH ₂	51,6	a:4,38 (m) b:4,21 (m)	
11'		49,0	a:4,06 (m) b:3,99 (m)	
12	CH ₂	21,7	a:2,55 (m) b:2,29 (m)	
12'		23,2	a:2,70 (m) b:2,15(m)	
13	CH	63,1	4,80 (m)	
13'		66,2	5,22 (m)	
14	CO	172,9		
14'		173,6		
15	NH		8,76 (t,br)	5,2
15'			8,79 (t, br)	5,2
16	CH ₂	43,5	4,59 (AB-структура)	15,9
16'		43,6	4,46 (AB-структура)	15,9
			4,53 (AB-структура)	15,9
			4,49 (AB-структура)	15,9
17	C	146,9		
17'		147,0		
18	CH	129,1	7,56 (d)	7,8
18'		129,1	7,57 (d)	7,8
19	CH	129,2	7,67 (d)	7,8
		129,4	7,70 (d)	7,8
20	C	124,9		
20'		124,9		
21	C	162,4		
21'		162,3		
22	NH ₂		Не спостерігають	
24	CH ₃	64,8	3,96 (s)	
101	CH ₃		1,28 (t)	7,4
102	CH ₂		2,77 (m)	7,4

^aВідносно резонансу розчиннику при 49,0млн⁻¹.^bВідносно резонансу розчиннику при 3,30млн⁻¹.^cсинглет, t=триплет, m=мультиплет, br=широкий, d=дублет^dОтриман у експерименті gCOSY.^eРезонансом є триплет внаслідок сполучення з двома ядрами фтору. $\equiv {}^1J_{C-F}=263\text{Гц}$.МСВР розраховано (M-H)⁻ 605,1284, виявлено 605,1296.

Кристали етансульфонату сполуки А (отримано з одного чи більше прикладів 4-9 вище) аналі-

зовано РДП та результати нижченаведено (Таблиця 3) та показано у Фіг.1.

Таблиця 3

d-параметри (Å)	Інтенсивність (%)	Інтенсивність
16,5	10	m
12 ^Δ	74	vs
11,0	4	w
9,0	33	s
8,3	3	vw
7,6	6	w
6,4	4	w
6,2	12	m

Продовження таблиці 3

6,0	7	m
5,9	10	m
5,5	15	m
5,4	100	vs
5,1	7	m
4,66	29	s
4,60	36	s
4,31	57	s
4,25	18	m
4,19	20	m
4,13	12	m
4,00	12	m
3,87	13	m
3,83	6	w
3,76	7	m
3,72	6	w
3,57	9	m
3,51	7	m
3,47	5	w
3,39	3	vw
3,31	11	m
3,26	10	m
3,21	8	m
3,16	4	w
3,03	8	m
2,78	4	w
2,74	5	w
2,67	3	vw
2,56	5	w
2,50	5	w
2,46	7	m
2,34	4	w
2,21	5	w
2,00	3	vw
1,98	3	vw

ДСК показала ендотерм з екстрапольованою температурою початку плавлення приблизно 131°C. ТГМА показав зменшення маси приблизно 0,2мас% біля температури плавлення. ДСК аналіз, повторений зі зразком нижчого вмісту розчинника, показав температуру початку плавлення приблизно 144°C.

Спосіб 10 Отримання аморфного бензолсульфонату сполуки А Сполуку А (199мг; дивись Отримання А вище) розчиняють в етанолі (2мл). Бензолсульфонову кислоту (1екв. 90%, 70мг) розчиняють в етанолі (1мл) у колбі. Етанольний розчин кислоти додають до розчину сполуки А та колбу промивають 1мл етанолу, який тоді додають до суміші. Суміш перемішують протягом кількох хвилин, а тоді етанол випарюють до масла. Етилацетат (3мл) додають та розчинник випарюють знов досуха. Утворюється аморфний твердий продукт.

Способи 11-13: Отримання кристалічного бензолсульфонату сполуки А

Спосіб 11: Кристалізація аморфного матеріалу Аморфний бензолсульфонат сполуки А (20,7мг; дивись Спосіб вище) суспендують в етилацетаті (600мл). Через 5 діб кристалічні голки спостерігають у кашці.

Способи 12 та 13: Реакція Кристалізації

Спосіб 12

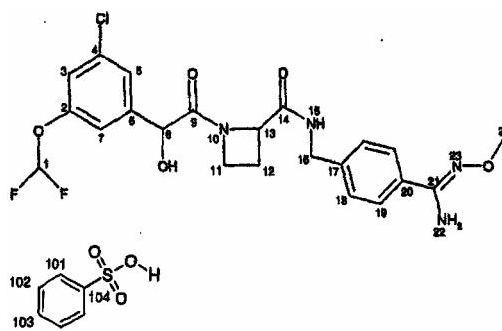
Сполуку А (128мг; дивись Отримання А вище) розчиняють в етилацетаті (3мл). Розчин засівають кашкою зі способу 11 вище. Тоді додають бензолсульфонову кислоту (1екв., 90%, 45мг). Осадження бензолсульфонату відбувається негайно. До кашки додають ізо-пропанол (0,8мл) та суміш засівають знов. Дві доби пізніше речовина перетворюється у кристалічні голки. Кашку відфільтровують, промивають етилацетатом (3×0,2мл) та недовго сушать під вакуумом при 40°C. Загалом отримують приблизно 140мг білого твердого продукту.

Спосіб 13

Сполуку А (246мг; дивись Отримання А вище) розчиняють в ізо-пропанолі (1,52мл). Додають бензолсульфонову кислоту (88мг, 90%). До прозорого розчину додають етилацетат (3мл), а тоді суміш засівають для виклику кристалізації. Через 1 годину, додають ще етилацетат (2,77мл). Під кінець, кашці дають кристалізуватися протягом ночі, а потім кристали відфільтровують, промивають етилацетатом (3 × 0,3мл) та сушать при 40°C під вакуумом. Загалом отримують 279мг солі, вихід приблизно 86%.

Бензолсульфонат сполуки А характеризують ЯМР таким чином: 20мг солі розчиняють у дейтерованому метанолі (0,7мл). Застосовують комбінацію ЯМР-експериментів 1D (¹H, ¹³C та селектив-

ний NOE) та 2D (gCOSY, gHSQC та gHMBC). Усі дані гарно узгоджуються з теоретичною структурою солі, показаною нижче. Молекула існує у двох конформаціях у метанолі. На основі інтегрального піку, віднесеного до H12 (домінантний конформер) та піку, віднесеного до H12 (інший конформер), співвідношення між двома конформерами виявлено як 70:30. H22 не спостерігати, оскільки ці протони швидко обмінюються з розчинником CD₃OD.



Резонанс протону та карбону, відповідних позиції 1 розщеплюється внаслідок спін-сполучення з двома ядрами флуору у тій позиції. Константи сполучення дорівнюють $^2J_{H-F}=74$ Гц та $^1J_{C-F}=260$ Гц. Віднесення хімічного зсуву 1H та ^{13}C ЯМР та кореляції протон-протон показано у таблиці 4.

Таблиця 4

Атом №	Тип	^{13}C зсув/млн ^{-1a}	1H зсув/млн ^{-1b} та множинність ^c	$J_{HH}/Гц$
1	CH	117,56	6,89 (t)	74 ($^2J_{HF}$)
1'		117,5e	6,87 (t)	
2	C	153,5		
2'		153,5		
3	CH	120,1	7,15(s)	
3'		119,7	7,12(s)	
4	C	136,2		
4'		135,9		
5	CH	125,1	7,35 (s)	
5'		124,9	7,31 (s)	
6	C	144,5		
6'		145,3		
7	CH	117,3	7,20 (s)	
7'		117,2	7,14(s)	
8	CH	72,8	5,20 (s)	
8'		74,0	5,12(s)	
9	CO	173,1		
9'		173,8		
11	CH ₂	51,6	a:4,37 (m) b:4,20 (m)	
11'		49,0	a:4,05 (m) b:3,98 (m)	
12	CH ₂	21,7	a:2,53 (m) b:2,28 (m)	
12'		23,2	a:2,69 (m) b:2,14(m)	
13	CH	63,1 66,2	4,79 (m)	
13'			5,22 (m)	
14	CO	172,9 173,6		
14'				
15	NH		8,75(t, br)	5,3
15'			8,78 (t, br)	5,3
16	CH ₂	43,5'	4,59 (AB-структура)	16,0 та 5,2
16'		43,6	4,44 (AB-структура) 4,51 (AB-структура) 4,46 (AB-структура)	16,0 та 4,8 16,0 16,0
17	C	146,9		
17'		147,0		
18	CH	129,2	7,54 (d)	8,3
18'		129,2	7,56 (d)	8,3
19	CH	129,3	7,66 (d)	8,3
19'		129,4	7,69 (d)	8,3
20	C	124,9	-	
20'		124,9		
21	C	162,4		
21'		162,4		
22	NH'		Не спостерігають	

Продовження таблиці 4

24	CH ₃	64,8	3,95 (s)	
101	CH	126,9	7,81 (m)	
102	CH	129,1	7,41 (m)	
103	CH	131,2	7,42 (m)	
104	C	146,4		

^aВідносно резонансу розчиннику при 49,0млн¹.^bВідносно резонансу розчиннику при 3,30млн¹.^cсинглет, t=триплет, m=мультиплет, br=широкий, d=дублет^dОтриман у експерименті gCOSY.^eРезонансом є триплет внаслідок сполучення з двома ядрами флуору. $\equiv {}^1J_{C-F}=260$ Гц.^fМножинність важка для визначення внаслідок перекривання між резонансом 102 та 103

MCBP розраховано для C₂₈H₂₉ClF₂N₄O₈S (M-N) 653,1284, виявлено 653,1312.

Кристали бензолсульфонату сполуки А (отримано з одного чи більше прикладів 11-13 вище) аналізують РДП та результати нижченаведено (Таблиця 5) та показано у Фіг.2.

Таблиця 5

d-параметри (А)	Інтенсивність (%)	Інтенсивність
14,2	12	m
12,6	55	s
10,2	49	s
7,5	8	m
6,4	5	w
6,3	30	s
6,1	5	w
5,9	100	vs
5,7	20	m
5,4	9	m
5,3	11	m
5,1	10	m
4,96	3	vw
4,83	27	s
4,73	72	vs
4,54	23	s
4,50	10	m
4,35	28	s
4,30	38	s
4,24	24	s
4,17	28	s
4,09	60	vs
4,08	61	vs
3,96	29	s
3,91	15	m
3,77	22	s
3,62	11	m
3,52	20	m
3,31	44	s
3,19	8	m
3,15	11	m
3,09	8	m
3,00	7	m
2,89	3	vw
2,86	4	w
2,79	7	m
2,76	6	w
2,72	5	w
2,59	6	w
2,56	9	m
2,54	9	m
2,49	7	m

2,38	8	m
2,16	4	w
2,03	3	vw

ДСК показала ендотерм з екстрапольованою температурою початку плавлення приблизно 152°C. ТГМА показав зменшення маси приблизно 0,1мас% біля температури плавлення.

Спосіб 14

Отримання аморфного н-пропансульфонату сполуки А

Сполуку А (186мг; дивись Отримання А вище) розчиняють в ізо-пропанолі (1,39мл) та н-пропансульфонов кислот (1екв., 95%, 39 TL) додають, Етилацетат (5,6мл) додають та розчинник випарюють досуха, утворюється аморфний твердий продукт.

Способи 15 та 16: Отримання кристалічного н-пропансульфонату сполуки А

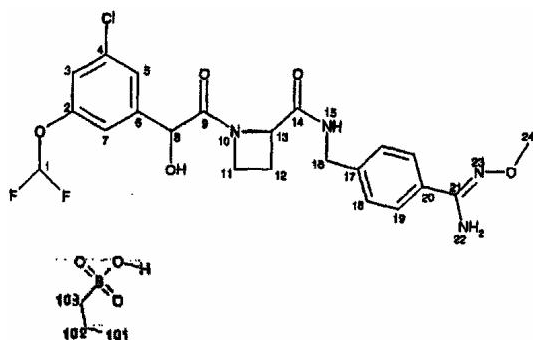
Спосіб 15: Кристалізація аморфного матеріалу

Аморфний н-пропансульфонат сполуки А (20мг; дивись Спосіб 14 вище) розчиняють в ізо-пропанолі (60 TL) та додають ізо-пропілацетат (180 TL). Через 3 доби спостерігають кристалічні голки.

Спосіб 16: Реакція кристалізації

Сполуку А (229мг; дивись Отримання А вище) розчиняють в ізо-пропанолі (1,43мл) і додають н-пропансульфову кислоту (1екв., 95%, 48 TL). Етилацетат додають (2мл), а тоді розчин засівають кристалічною сіллю зі способу вище. Ще додають етилацетат (5мл) та кашку залишають на ніч кристалізуватися. Кристали відфільтровують, промивають етилацетатом (3×0,3мл) та сушать під вакуумом при 40°C.

Н-пропансульфонат сполуки А характеризують ЯМР таким чином: 20мг солі розчиняють у дейте-рованому метанолі (0,7мл). Застосовують комбі-націю ЯМР-експериментів 1D (¹H, ¹³C та селектив-ний NOE) та 2D (gCOSY, gHSQC та gHMBC). Усі дані гарно узгоджуються з теоретичною структу-рою солі, показаною нижче. Молекула існує у двох конформаціях у метанолі. На основі інтегрального піку, віднесеного до H12 (домінантний конформер) та піку, віднесеного до H12' (інший конформер), співвідношення між двома конформерами виявле-но як 70:30. H22 не спостерігати, оскільки ці про-тони швидко обмінюються з розчинником CD₃OD.



Резонанс протону та карбону, відповідних позиції 1 розщеплюється внаслідок спін-сполучення з двома ядрами флуору у тій позиції. Константи сполучення дорівнюють $^2J_{H-F}=74\text{Гц}$ та $^1J_{C-F}=260\text{Гц}$.

Віднесення хімічного зсуву ^1H та ^{13}C ЯМР та кореляції протон-протон показано у таблиці 6.

Таблиця 6

Атом №	Тип	^{13}C зсув/млн $^{-1}$ ^a	^1H зсув/млн $^{-1}$ та множинність ^c	$J_{HH}/\text{Гц}$
1 V	CH	117,5 ^e 117,5 ^e	6,89 (t) 6,88 (t)	74($^2J_{HF}$)
2	C	153,5		
2'		153,5		
3	CH	120,0	7,16(s)	
3'		119,7	7,13(s)	
4	C	136,2		
4'		135,9		
5	CH	125,1	7,36 (s)	
5'		124,9	7,31(s)	
6	C	144,5		
6'		145,3		
7	CH	117,3	7,20(s)	
7'		117,2	7,16(s)	
8	CH	72,9	5,20(s)	
8'		74,1	5,12(s)	
9	CO	173,1		
9'		173,8		
11	CH ₂	51,6	a:4,37 (m) b:4,20 (m)	
11'		49,0	a:4,06 (m) b:3,98 (m)	
12	CH ₂	21,7	a:2,53 (m) b:2,29(m)	
12'		23,2	a:2,69 (m) b:2,15(m)	
13	CH	63,1	4,80 (m)	
13'		66,2	5,22 (m)	
14	CO	172,9		
14'		173,8		
15	NH		8,75 (t, br)	5,5
15'			8,79 (t,br)	5,5
16	CH ₂	43,5	4,59 (AB-структура) 4,45 (AB-структура)	16,0 та 6,6 16,0 та 5,3
16'		43,6	4,51 4,50	
17	C	146,9		
17'		147,0		
18	CH	129,1	7,54 (d)	8,5
18'		129,2	7,57 (d)	8,5
19	CH	129,2	7,67 (d)	8,5
19'		129,4	7,69 (d)	8,5
20	C	124,9		
20'		124,9		
21	C	162,4		
21'		162,4		
22	NH ₂		Не спостерігають	
24	CH ₃	64,7	3,96 (s)	
101	CH	13,7	1,0 (t)	

Продовження таблиці 6

102	CH	19,6	1,78 (m)	
103	CH	54,6	2,75 (m)	

^aВідносно резонансу розчиннику при 49,0млн⁻¹.^bВідносно резонансу розчиннику при 3,30млн⁻¹.^cсинглет, l=триплет, t=мультиплет, br=широкий, d=дублет^dОтриман у експерименті gCOSY.^eРезонансом є триплет внаслідок сполучення з двома ядрами флуору. $\equiv {}^1J_{C-F}=260$ Гц.

МСВР розраховано для $C_{25}H_{31}ClF_2N_4O_8S$ (M-H)⁻
619,1441, виявлено 619,1436,66

Кристали н-пропансульфонату сполуки А
(отримано з одного чи більше прикладів 15-16 ви-
ще) аналізують РДП та результати нижченаведено
(Таблиця 7) та показано У Фіг.3.

Таблиця 7

d-параметри (А)	Інтенсивність (%)	Інтенсивність
14,0	4	w
12,4	87	vs
10,0	30	s
8,0	3	vw
7,5	7	m
7,0	0,6	vw
6,7	1	vw
6,4	1	vw
6,2	12	m
6,1	3	vw
5,8	100	vs
5,7	11	m
5,5	3	vw
5,4	5	w
5,3	5	w
5,2	2	vw
5,1	3	vw
4,94	3	vw
4,78	21	s
4,68	42	s
4,51	10	m
4,49	7	m
4,40	5	w
4,32	10	m
4,29	10	m
4,25	22	s
4,19	14	m
4,14	15	m
4,07	23	s
4,04	20	m
3,94	16	m
3,88	10	m
3,73	15	m
3,65	2	vw
3,59	3	vw
3,48	18	m
3,28	23	m
3,12	4	w
3,06	3	vw
2,97	6	w
2,84	2	vw
2,81	3	vw
2,76	2	vw
2,73	3	vw
2,70	2	vw
2,57	2	vw

2,54	6	w
2,51	6	w
2,46	8	m
2,42	2	vw
2,39	3	vw
2,36	3	vw
2,32	2	vw
2,14	3	vw
2,01	2	vw

ДСК показала ендотерм з екстрапольованою температурою початку плавлення приблизно 135°C. ТГМА не показав зменшення маси біля температури плавлення.

Спосіб 17

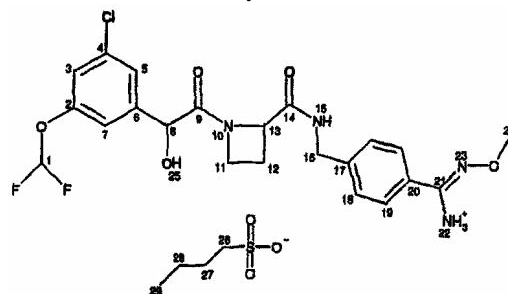
Спосіб 17-А: Отримання аморфного бутансульфонату сполуки А. Аморфну сполуку А (277мг) розчиняють в IPA (1,77мл) та додають бутансульфонову кислоту (приблизно 1екв. 70мкл). Етилацетат (6мл) додають та розчинник випарюють до суха, утворюється аморфний твердий продукт.

Спосіб 17-В: Отримання кристалічного бутансульфонату сполуки А

Аморфний бутансульфонат сполуки А (71,5мг; дивись отримання вище) суспендують в етилацетаті (500р,1) протягом ночі. Кристали відфільтровують та сушать на повітрі.

Бутансульфонат сполуки А характеризують ЯМР таким чином: 20мг солі розчиняють у дейтерованому метанолі (0,7мл) та досліджують спектроскопією ¹H та ¹³C ЯМР.

Спектри дуже подібні до інших солей тої ж сполуки і гарно узгоджуються з теоретичною структурою солі, показаною нижче. Більшість резонансів у спектрах присутні як сукупності двох піків внаслідок повільного обертання навкруги зв'язку C9-N10, що призводить до двох атропізомерів, які одночасно існують у розчині. Це показано для інших солей тої ж сполуки.



Два ядра флуору у позиції 1 призводять до розщеплення резонансів для протону та карбону у тій позиції. Константи сполучення дорівнюють ²J_{H-F}=73Гц та ¹J_{C-F}=258Гц.

Хімічні зсуви для протонів та атомів карбону представлені у таблиці 1. Протони у позиції 22 та 24 не визначено внаслідок хімічного обміну. Існує

дуже широкий максимум між 8 та 9млн⁻¹ у спектрі протонів, відповідному цим протонам.

Таблиця 8

Віднесення хімічного зсуву ¹H та ¹³C ЯМР
бутансульфонату сполуки А у дейтерна-ному диметилсульфоксиді при 25°C

Атом №	Тип	¹³ C зсув/млн ^{-1a}	¹ H зсув/млн ^{-1b} та множинність ^c	J _{HH} /Гц
1	CHF ₂	116,3 ^a	7,29 (t)	73 (² J _{HF})
1'		116,3 ^d	7,28 (t)	73 (² J _{HF})
2	C	151,5	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно
2'		151,3	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно
3	CH	118,0	7,25 (t) ^e	не визначено
3'		117,6	7,21 (t) ^e	не визначено
4	C	133,8	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно
4'		133,4	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно
5	CH	123,8	7,34 (t) ^e	не визначено
5'		123,6	7,25 (t) ^e	не визначено
6	C	144,5	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно
6'		145,2	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно
7	CH	116,3	7,19(t) ^e	не визначено
7'		116,1	7,12(t) ^e	не визначено
8	CH	70,9	5,13(s)	не в ідпов ідно
8'		71,2	4,99(s)	не в ідпов ідно
9	CO	170,6	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно
9'		171,1	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно
11	CH ₂	50,0	a:4,24(m) b:4,12(m)	не визначено
11'		46,9	3,85 (m)	не визначено
12	CH ₂	20,5	a:2,41 (m)b:2,10(m)	не визначено
12'		21,7	a:2,60 (y) b:2,02 (m)	не визначено
3'	CH	61,2	4,65 (dd)	5,6 та 8,9
		63,9	5,12(m)	не визначено
4'	CO	170,2	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно
		171,0	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно
16	CH ₂	41,8	4,38 (m)	не визначено
16'		42,0	4,38 (m)	не визначено
17	C	144,7	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно
18	CH	127,5	7,44 (d)	8,2
		127,6	7,44	не визначено
19	CH	127,8	7,66 (d)	8,2
20	C	125,1	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно
21	C	157,9	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно
24	CH ₃	63,3	3,83 (s)	не в ідпов ідно
24'		63,3	3,82 (s)	не в ідпов ідно
26	CH ₂	51,4	2,41 (m)	не визначено
27	CH ₂	27,3	1,52 (m)	не визначено
28	CH ₂	21,7	1,30(m)	не визначено
29	CH ₃	14,0	0,83 (t)	7,3

^aВідносно резонансу розчиннику при 49,0млн⁻¹.

^bВідносно резонансу розчиннику при 3,30млн⁻¹.

^cs=синглет, d=дублет, dd=дублет дублетів, t=триплет, m=мультиплет.

^dРезонансом є триплет внаслідок сполучення з двома ядрами флуору F1. ¹J_{C-F}=258Гц.

Сполучення ⁴J_{HF} з мета-протонами є не повністю розділеним,

па=не відповідно, pd=не визначено

МСВР розраховано для (M-H)⁺ 633.1597, виявлено 633,1600

Кристали бутансульфонату сполуки А (отримано як описано вище у способі 17-В) аналізують РДП та результати нижченаведено (Таблиця 9) та показано у Фіг.4.

Таблиця 9

d-параметри(A)	Інтенсивність (%)	Інтенсивність
14,3	8	m
12,8	81	vs
10,3	44	s
8,2	4	w

Продовження таблиці 9

7,7	13	m
6,7	2	vw
6,4	8	m
6,2	18	m
6,0	100	vs
5,8	29	s
5,6	4	w
5,4	11	m
5,3	16	m
5,1	15	m
4,98	6,5	w
4,91	34	s
4,76	56	s
4,57	20	m
4,42	13	m
4,36	19	m
4,30	45	s
4,18	42	s
4,13	88	vs
4,01	34	s
3,92	28	s
3,82	18	m
3,64	6,6	w
3,58	16	m
3,47	5	w
3,44	6	w
3,38	12	m
3,35	32	s
3,32	22	s
3,29	12	m
3,20	8	m
3,17	9	m
3,02	12	m
2,90	6	w
2,81	3,9	vw
2,75	3	vw
2,64	3,5	vw
2,59	10	m
2,57	8	m
2,50	4	w
2,45	5	w
2,40	6	w
2,31	3	vw

ДСК показала ендотерм з екстрапольованою температурою початку плавлення приблизно 118°C та ТГМА показав зменшення маси 0,04%.

Спосіб 18: Отримання солей сполуки В

Спосіб 18-A: Загальний спосіб отримання солей

Наступний загальний спосіб застосовують для отримання солей сполуки В: 200мг сполуки В (дивись Отримання В вище) розчиняють у 5мл МІБК (метил-ізо-бутилкетон). До цього розчину додають розчин доречної кислоти (1,0 або 0,5 молярного еквіваленту, як визначено у таблиці 10) у розчині у 1,0мл МІБК. Після перемішування протягом 10 хвилин при кімнатній температурі розчинник видаляють на роторному випарнику. Залишок твердого матеріалу знов розчиняють у приблизно 8мл аце-

тонітрилу:води (1:1). Сушкою сублимацією у кожному випадку отримують безбарвний аморфний матеріал.

Застосовані кислоти:

Езилат (етансульфонова кислота)

Безилат (бензолсульфонова кислота)

Циклогексилсульфамат

Сульфат

Бромід

p-Толуолсульфонат

2-Нафталінсульфонат

Гемісульфат

Метансульфонат

Нітрат Гідрохлорид

Прийнятні характеристичні дані показано у таблиці 10

Таблиця 10

Сіль	Молекулярна маса кислоти	Молекулярна маса солі	МСЕР
Езилат	110,13	643,01	108,8 531,1 641,0
Безилат	158,18	691,06	156,8 531,1 689,2
Циклогексилсульфамат	179,24	712,12	177,9 531,2 710,4
Сульфат	98,08	630,96	531,1
Бромід	80,91	613,79	531,2 613,1
п-Толуолсульфонат	172,20	705,08	170,9 531,1 703,1
2-Нафталінсульфонат	208,24	741,12	206,9 531,1 739,3
Гемісульфат	98,07	1163,8 (1:2) 630,85 (1:1)	531,1 631,0
Метансульфонат	96,11	628,99	531,1 627,1
Нітрат	63,01	595,89	531,0 594,0
Гідрохлорид	36,46	569,34	531,0 569,0

Усі утворені у цьому прикладі солі є аморфними.

Спосіб 18-В

Крім того аморфні солі сполуки В отримують, застосовуючи способи, аналогічні описаним у способі 18-А вище для таких кислот:

1,2-Етандисульфонова (0,5 сіль)

1S-камфорсульфонова

(+/-)-камфорсульфонова

п-Ксилосулфонова

2-Мезитиленсульфонова

Сахарин

Малеїнова

Фосфатна

D-глутамінова

L-аргінін

L-лізин

L-лізин-HCl

Спосіб 18-С: Отримання аморфної сполуки В.

Гемі-1,5-нафталіндисульфат

Аморфну сполуку В (110,9мг) розчиняють у 2,5мл 2-пропанолу та додають 0,5 екві-валенту 1,5-нафталін-дисульфонової кислоти тетрагідрату (розчинено у 1мл 2-пропанолу). Зразок перемішують протягом ночі. У мікроскопі спостерігають тільки невеликі частинки (аморфні) або масляні краплі. Зразок випарюють досуха.

Спосіб 18-Д: Отримання кристалічного гемі-1,5-нафталіндисульфату сполуки В

Кристалізаційний експеримент проводять при температурі довкілля.

Аморфну сполуку В (0,4г) розчиняють в етанолі (1,5мл) та додають 0,5екв. 1,5-нафталін-дисульфонової кислоти тетрагідрату (1,35г, 10% в етанолі). Гептан (0,7мл) тоді додають до розчину, що стає слабко каламутним.

Після приблизно 15 хвилин розчин стає каламутним. Після приблизно 30 хвилин отримують рідку кашку та додатково додають гептан (1,3мл). Кашку тоді залишають протягом ночі для визрівання. До розбавленої густої кашки додають суміш етанолу та гептану. (1,5мл та 1,0мл відповідно). Після приблизно 1 години кашку фільтрують та кристали промивають сумішшю етанолу та гептану (1,5: 1) та під кінець чистим гептаном. Кристали сушать при зовнішній температурі 1 добу. Сухі кристали важать 0,395 г.

Спосіб 18-Е: Отримання кристалічного гемі-1,5-нафталіндисульфату сполуки В Аморфну сполуку В (1,009г) розчиняють у 20мл 2-пропанолу+ 20мл етилацетату. 351,7мг 1,5-нафталін-дисульфонової кислоти тетрагідрату, розчиняють у 20мл 2-пропанолу і додають краплями. Осадження відбувається приблизно протягом 5 хвилин. Кашку перемішують протягом ночі, а тоді фільтрують.

Спосіб 18-Ф: Отримання кристалічного гемі-1,5-нафталіндисульфату сполуки В 430,7мг 1,5-нафталін-дисульфату розчиняють у 30мл 1-пропанолу. Розчин гріють до кипіння для розчинення речовини. Розчин залишають протягом ночі при температурі довкілля для кристалізації, а тоді кристали відфільтровують.

Спосіб 18-Г: Отримання кристалічного гемі-1,5-нафталіндисульфату сполуки В Маточник зі способу 18-Ф випарюють та твердий залишок (61,2мг) розчиняють у 6мл суміші ацетонітрил/1-пропанол, співвідношення 2:1. Розчин залишають на ніч при температурі довкілля кристалізуватися, а тоді кристали відфільтровують.

Спосіб 18-Н: Отримання кристалічного гемі-1,5-нафталіндисульфату сполуки В Зразок зі

способу 18-С розчиняють у приблизно 2мл метанолу. Етанол (приблизно 3мл) додають як антирозчинник при температурі доквілля та додають засівальні кристали. Кристалізація не відбувається, відтак розчинники випарюють (приблизно половину кількості) та додають нову порцію етанолу (приблизно 2мл) та засівальні кристали.

Кристалічні частинки утворюються при перемішуванні при температурі доквілля протягом ночі.

Спосіб 18-І: Отримання кристалічного гемі-1,5-нафталіндисульфонату сполуки В Аморфну сполуку В (104,1мг) розчиняють у 2-пропанолі та 1 еквівалент 1,5-нафталін-дисульфонової кислоти тетрагідрату розчиняють у 2-пропанолі і додають. Загалом, кількість 2-пропанолу складає приблизно 2,5мл. Розчин перемішують при 44°C протягом приблизно 80 хвилин та утворюється осад. Частинки є кристалічними згідно поляризованому світловому мікроскопу. Зразок фільтрують.

Спосіб 18-І: Отримання кристалічного гемі-1,5-нафталіндисульфонату сполуки В Гемі-1,5-нафталіндисульфонат сполуки В (56,4мг) розчиняють у 1,5мл метанолу. Метилетилкетон (3мл) додають. До розчину додають засівальні кристали та кристалізація починається. Кристали відфільтровують, промивають метил етил кетоном та сушать на повітрі.

Спосіб 18-К: Отримання кристалічного гемі-1,5-нафталіндисульфонату сполуки В

Аморфну сполуку В (161,0мг) розчиняють у 3,5мл 1-бутанолу та розчин гріють до 40°C. В іншому стакані розчиняють 57,4мг 1,5-нафталін-дисульфонової кислоти тетрагідрату у 3мл 1-бутанолу. Кілька крапель розчину кислоти додають до розчину сполуки В. Тоді до розчину додають засівальні кристали та після 2 годин повільно додають залишок розчину кислоти (при 40°C).

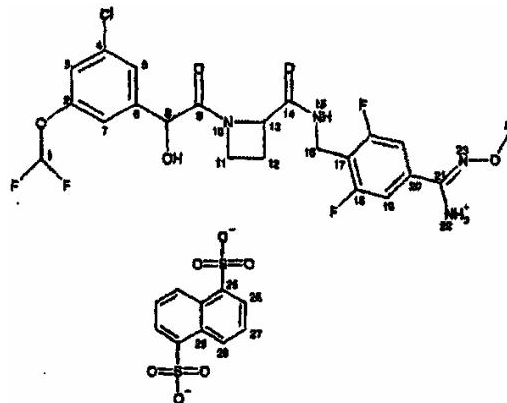
Тоді температур повільно зменшують до кімнатної температури та експеримент залишають з перемішуванням протягом ночі. Кашку фільтрують, промивають 1-бутанолом та сушать під вакуумом при 44°C протягом 2 годин. Вихід 83%.

ідентифікація

Кристали гемі-1,5-нафталіндисульфонату сполуки В, отримані шляхом способу 18-І вище, характеризують ЯМР таким чином:

21,3мг солі розчиняють у дейтерованому метанолі, 0,7мл досліджують спектроскопією ЯМР. Застосовують комбінацію ЯМР-експериментів 1D (^1H , ^{13}C та селективний NOE) та 2D (gCOSY, gHSQC та gHMBC). Усі дані гарно узгоджуються з запропонованою структурою солі, показаною нижче. Усі атоми карбону та протони, приєднані до атоми

карбону номіновано. Протони, приєднані до гетероатомів, обмінюються з дейтерієм розчиннику та є не визначеними. Більшість резонансів у ЯМР-спектрах 1D ^1H та ^{13}C присутні як сукупності двох піків. Причиною цього є повільне обертання навкруги зв'язку C9-N10 що призводить до двох атропізомерів, які одночасно існують у розчині. Експеримент 1D NOE є свідомством цього. Коли резонанс одного атропізомеру є випромінюваним, насичення переносять до відповідного піку іншого атропізомеру. Резонанси, відповідні протиіону 1,5-нафталіндисульфонату не показують атропізомерії.



Існує 4 атоми флуору у молекул. Вони призводять до розщеплення резонансів для деяких протонів та атомів карбону. Резонанс протону та карбону, відповідний позиції 1, розщеплюється внаслідок спін-сполучення з двома ядрами флуору у тій позиції. Константи сполучення дорівнюють $^2J_{\text{H-F}}=73\text{Гц}$ та $^1J_{\text{C-F}}=263\text{Гц}$. Крім того, резонанс протону, відповідний до H19 є перевернутим дублетом з $^3J_{\text{H-F}}=6,9\text{Гц}$ внаслідок спін-сполучення з ядрами флуору у позиції 18. Резонанси карбону, відповідні C17, C18, C19 та C20 також виявляють сполучення з цими ядрами флуору. Резонанси C17 та C20 є триплетами з $^2J_{\text{C-F}}=19\text{Гц}$ та $^3J_{\text{C-F}}=11\text{Гц}$, відповідно. Резонанс C18 є дублетом дублетів з константами сполучення $^1J_{\text{C-F}}=251\text{Гц}$ та $^3J_{\text{C-F}}=8\text{Гц}$. Резонанс C19 є мультиплетом.

Порівняння величин інтегралів для резонансів, відповідних протиіону 1,5-нафталіндисульфонату та основній сполуці, дає стехіометричне співвідношення для одиничного протиіону 1,5-нафталіндисульфонату, що кристалізується з двома молекулами основної сполуки.

Віднесення хімічного зсуву ^1H та ^{13}C ЯМР та кореляції протон-протон показано у таблиці 11.

Таблиця 11

Атом №	Тип	^{13}C зсув/млн $^{-1a}$	^1H зсув/млн $^{-1b}$ та множинність c	$J_{\text{HH}}/\text{Гц}$	Кореляція з $^1\text{H}^d$ через зв'язок
1	CHF ₂	117,56	6,91 (t)	73 ($^2J_{\text{HF}}$)	не визначено
1'		117,56	6,87 (t)	73 ($^2J_{\text{HF}}$)	не визначено
2	C	153,5	не відповідно	не відповідно	не відповідно
2'		153,3	не відповідно	не відповідно	не відповідно
3	CH	120,0	7,14(t) ⁿ	не визначено	5,7
3'		119,6	7,11(t) ⁿ	не визначено	5', 7'

Продовження таблиці 11

4	C	136,1	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно
4'		135,8	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно
5	CH	125,0	7,31 (t) ⁿ	не визначено	3,7
5'		124,9	7,28 (t) ⁿ	не визначено	3', 7'
6	C	144,4	не в ідпов ідно не в ідпов ідно	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно
6'		145,3		не в ідпов ідно	не в ідпов ідно
7	CH	117,2	7,16 (t) ⁿ	не визначено	3,5
7'		117,1	7,12 (t) ⁿ	не визначено	3', 5'
8	CH	72,9	5,15 (s)	не в ідпов ідно	не визначено
8'		73,6	5,07 (s)	не в ідпов ідно	не визначено
9	CO	173,0	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно
9'		173,5	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно
11	CH ₂	51,5	a:4,29(m)	не визначено	12,13
11'		48,6	b:4,13 (m) a:4,01 (m) b:3,93 (m)	не визначено	12', 13'
12	CH ₂	21,7	a:2,46(m)	не визначено	11,13
12'		22,8	b:2,17(m) a:2,61 (m) b:2,03 (m)	не визначено	11', 13'
13	CH	62,8 65,8	4,70 (dd)	6,0 та 9,4	12
13'			5,14 (dd)	5,6 та 9,1	12'
14	CO	172,4 173,2	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно
14'			не в ідпов ідно	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно
16	CH ₂	32,3 32,5	4,51 (m)	не визначено	не визначено
16'			4,51 (m)	не визначено	не визначено
17	C	121,0 ^a	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно
18	CF	162,8 ^b	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно
19	CH	112,7 ^c	7,35 (d)	6,9(³ J _{HF})	не визначено
20	C	127,9 ^d	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно
21	C	160,0	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно
21'		159,9	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно
24	CH ₃	64,8	3,93 (s)	не в ідпов ідно	не визначено
24'		64,8	3,92 (s)	не в ідпов ідно	не визначено
25	C	142,4	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно
26	CH	126,8	8,16(d)	7,2	27,28
27	CH	125,9	7,54 (dd)	8,6 та 7,2	26,28
28	CH	131,0	8,97 (d)	8,6	26,27
29	C	131,1	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно	не в ідпов ідно

^aВідносно резонансу розчиннику при 49,0млн⁻¹.^bВідносно резонансу розчиннику при 3,30млн⁻¹.^cs=синглет, d=дублет, dd=дублет дублетів, t=триплет, m=мультиплет.

Отримано у експерименті gCOSY.

^dРезонансом є триплет внаслідок сполучення з двома ядрами флуору F1. ¹J_{C-F}=263Гц.^eРезонансом є триплет внаслідок сполучення з двома ядрами флуору F18. ²J_{C-F}=19Гц.^fРезонансом є дублет дублетів внаслідок сполучення з двома ядрами флуору F18.¹J_{C-F}=251Гц та ³J_{C-F}=8Гц^gРезонансом є мультиплет внаслідок сполучення з двома ядрами флуору F18.ⁱРезонансом є триплет внаслідок сполучення з двома ядрами флуору F18.^kРезонансом є триплет внаслідок сполучення з двома ядрами флуору F18. ³J_{C-F}=11ГцⁿСполучення ⁴J_{HH} з мет-а-протонами не є повністю розв'язаним.

na=не в ідпов ідно,

nd=не визначено

Кристали гемі-1,5-нафталіндисульфонату сполуки В (отримано способом 18-1 вище, аналізують

РДП та результати нижченаведено (Таблиця 12) та показано у Фіг.5.

Таблиця 12

d-параметри (А)	Інтенсивність (%)	Інтенсивність
18,3	99	vs
12,5	22	s
9,9	22	s
9,1	67	vs
8,0	18	m

Продовження таблиці 12

7,5	17	m
6,8	37	s
6,7	59	s
6,1	39	s
6,0	21	s
5,6	66	vs
5,5	98	vs
4,94	48	s
4,56	59	s
4,39	35	s
4,27	33	s
4,13	81	vs
4,02	87	vs
3,86	88	vs
3,69	69	vs
3,63	100	vs
3,57	49	s
3,48	53	s
3^3	35	s
3,19	43	s
3,16	38	s

ДСК показала ендотерм з екстрапольованою температурою початку плавлення приблизно 183°C, а ТГА показав 0,3% втрати маси між 25-110°C.

Скорочення:

Ac=ацетил

AcOH=оцтова кислота

XIAT=хімічна іонізація при атмосферному тиску (стосовно MC)

IAT= іонізація при атмосферному тиску (стосовно MC)

AUC=площа під кривою

Aze=(S)-азетидин-2-карбоксилат (якщо не визначено інакше)

AzeOH=азетидин-2-карбонова кислота

Bn=бензил

Boc=трет-бутилоксикарбоніл

Bu=бутил

Bzl=бензил

Xi=хімічна іонізація (стосовно MC)

DCC=дициклогексилкарбодіімід

DIBAL-H=ді-ізобутилалюміній гідрид

DIPEA=діізопропілетиламін

DMAP=4-(N,N-диметиламіно)піридин

DMF=диметилформамід

DMCO=диметилсульфоксид

DVT=глибокий тромбоз вен

EDC=1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімідгідрохлорид

e.n.=енантімерний надлишок

Et=етил

Et₂O=діетиловий етер

EtOAc=етилацетат

EtOH=етанол

Et₂Pr=діетиловий етер

HATU=O-(азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній гексафлуорфосфат

HUTU=[N,N,N',N'-тетраметил-O-(бензотриазол-1-іл)уроній гексафлуорфосфат]

HCl=гідрохлоридна кислота, газ гідрогенхлорид або гідрохлорид (залежно від контексту)

HOAc=оцтова кислота

ВЕРХ=високоефективна рідинна хроматографія

PX=рідинна хроматографія

Me=метил

MEM=метоксіетоксиметил

MeOH=метанол

MC=мас-спектроскопія

MTBE=метил-трет-бутиловий етер

NADH=нікотинамід аденін динуклеотид, відновлена форма

NADPH=нікотинамід аденін динуклеотид фосфат, відновлена форма

NIH=Національний інститут здоров'я (США)

NIHU=одиниці Національного інституту здоров'я

ЯМР=ядерний магнітний резонанс

OAc=ацетат

Pab=пара-амідинобензиламіно

H-Pab=пара-амідинобензиламін

Ph=феніл

Pr=пропіл

Pro=(S)-пролін

RyBOP=(бензотриазол-і-ілокси)трипіролідинофосфоній гексафлуорфосфат

QF=тетрабутиламоній флуорид

RedAl=натрій біс(2-метоксіетокси)алюміній гідрид

ОФРХ=берено-фазова високоефективна рідинна хроматографія

SOP=стандартний спосіб роботи

TBTU=[N,N,N',N'-тетраметил-O-(бензотриазол-1-іл)уроній тетрафлуорборат]

TEA=триетиламін

Teos=2-(триметилсиліл)етоксикарбоніл

TEMPO=2,2,6,6-тетраметил-1-піперидинілоксил, вільний радикал

ТФОК=трифлуороцтова кислота

ТГФ=тетрагідрофуран

ТГП=тетрагідропіраніл

ТШХ=тонкошарова хроматографія

TMSCl=триметилсилілхлорид

TMSCN=триметилсилілціанід

УФ=ультрафіолет

Z=бензилоксикарбоніл

Префікси n, втор, і та t мають їх звичайні значення: нормальний, вторинний, ізо та третинний, с означає циклічний.

Винахід ілюстровано, але без обмеження, наступними прикладами. Якщо не визначено інакше, полімери ГПМЦ отримують від Shin-Etsu (товарний знак METOLOSE). Постачальником йотакарагану є Fluka для усіх прикладів, окрім прикладів 11 та 12 (коли постачальником є CP-Kelco). Конкретні марки та їх USP-еквіваленти визначено нижче (тільки раз, у першому випадку їх розкриття).

Загальний спосіб тестування

Три індивідуальні таблетки тестують на вивільнення ліків у 900мл середовища, застосовуючи USP апарат для розчинення 2 (лопата+корзина¹) при 50об./хвил. та 37°C. Середовищем для розчинення є 0,1М гідрохлоридна кислота (pH1) та 0,1М натрій фосфатний буфер (pH6,8). Поточний кількісний аналіз проводять, застосовуючи волоконно-оптичну систему C Technologies з аналітичною довжиною хвилі 220nm, коли застосовують як середовище для розчинення 0,1М HCl, та з аналітичною довжиною хвилі 260nm, коли застосовують як середовище для розчинення фосфатний буфер з pH6,8. 350nm застосовують як опорну довжину хвилі з обома середовищами. Протягом перших двох годин аналізу вивільнення значення вимірюють кожну хвилину, а тоді кожну годину до закінчення аналізу.

[¹Зроблена на замовлення чотирикутна корзина з дрітаної сітки, спаяна на одному з її верхніх вузьких сторін з кінцем сталевго штиря. Штир пропущено через кришку посудини для розчинення та фіксовано двома тефлоновими муфтами, на 3,2см від центра посудини. Нижчий край дна корзини на 1см вище лопаті. Корзину спрямовано вздовж течії потоку з таблеткою для тесту на її краю].

Приклад 1

Пряме пресування сполуки А з ГПМЦ 10 000сП та ГПМЦ 50сП, співвідношення 50:50.

Активну речовину та матеріал наповнювачів змішують у бурячному чані. Гранулят змащують натрій стеарилфумаратом та пресують у таблетки, застосовуючи ексцентровий прес.

	Маса	Кількість
Сполука А	50,5мг	20,0%
ГПМЦ 10 000сП	100,0мг	39,5%
ГПМЦ 50сП	100,0мг	39,5%
Натрій стеарилфумарат	2,5мг	1,0%

Характеристика вивільнення

Час (хви- лин)	% вивільнення у буфері з pH 1,1	% вивільнення у буфері з pH
0	0	0
15	7	1
30	11	2
45	14	3

60	17	4
120	27	7
180	35	10
240	42	13
360	55	18
480	65	23
600	74	28
720	81	33
840	86	38
960	93	43
1080	99	47
1200	105	52

Приклад 2

Грануляція та пресування сполуки А з ГПМЦ, солюбілізатором та наповнювачами.

Активну речовину, антиоксидант та солюбілізатор розчиняють в етанолі та розподіляють у наповнювачі. Цю суміш тоді гранулюють з ГПЦ і розчиняють в етанолі. Гранули тоді сушать у сушильній шафі. Гранулят змащують натрій стеарилфумаратом та пресують у таблетки, застосовуючи ексцентровий прес.

	Маса	Кількість
Сполука А	10мг	4,7%
Поліокси-40 гідрована рицинова олія	10мг	4,7%
Пропілгалат	0,06мг	0,03%
ГПЦ IF	10мг	4,7%
ГПМЦ 50сП	70мг	33%
ГПМЦ 10 000сП	30мг	14%
Натрій алюміній силікат	47мг	22%
Лактоза, безводна	28мг	13%
Мікрокристалічна целюлоза	3мг	1,4%
Натрій стеарилфумарат	4мг	2,0%

Характеристика вивільнення

Час (хви- лин)	% вивільнення у буфері з pH1,1	% вивільнення у буфері з pH6,8
0	0	0
15	10	8
30	15	10
45	20	13
60	24	16
120	39	26
180	52	36
240	64	45
360	83	65
480	98	84
600	108	98
720	111	114
840	113	123
960	114	129
1080	117	132
1200	120	132

Результати не скоректовано стосовно значного зворотного поглинання з матриці таблетки, таким чином спостерігають значення вивільнення 120% та 132% у 0,1М HCl та 0,1М натрій фосфатному буфері з pH6,8, відповідно.

Приклад 3

Грануляція та пресування сполуки А з ГПМЦ, НаДС та наповнювачами.

Активну речовину та матеріал наповнювачів змішують у бурячному чані. Гранулят змащують натрій стеарилфумаратом та пресують у таблетки, застосовуючи ексцентровий прес.

	Маса	Кількість
Сполука А	50мг	23%
ГПЦ ІF	13мг	6%
ГПМЦ 50сП	100мг	47%
Маніт	50мг	23%
Натрій лаурилсульфат	20мг	9%
Натрій дигідрофосфат дигідрат	75мг	35%
Натрій стеарилфумарат	3мг	1%

Приклад 4: Приклад композиції, що містить езилат сполуки А, ГПМЦ та НаДС

	Маса	Кількість
Езилат сполуки А	50мг	23%
ГПЦ ІF	13мг	6%
ГПМЦ 50сП	100мг	47%
Маніт	50мг	23%
Натрій лаурилсульфат	20мг	9%
Натрій дигідрофосфат дигідрат	75мг	35%
Натрій стеарилфумарат	3мг	1%

Композицію отримують способом прикладу 3.

Приклад 5: Приклад композиції з езилатом сполуки А та ксантановою смолою

	Маса	Кількість
езилат сполуки А	50мг	19%
Ксантанова смола	200мг	80%
Натрій стеарилфумарат	2,5мг	1%

Композицію отримують способом прикладу 3.

Приклад 6: Приклад композиції езилату сполуки А з ГПМЦ та йота-карагінаном

	Маса	Кількість
езилат сполуки А	500мг	50%
ГПМЦ 10 000сП	245мг	25%
йота-карагінан	245мг	25%
Натрій стеарилфумарат	10мг	1%

Композицію отримують способом прикладу 3.

Приклад 7. Приклад композиції н-пропілсульфонату сполуки А з ГПМЦ та йота-карагінаном

	Маса	Кількість
н-пропілсульфонат сполуки А	100мг	20%
ГПМЦ 10 000 сП	150мг	30%
йота-карагінан	250мг	50%
Натрій стеарилфумарат	5мг	1%

Композицію отримують способом прикладу 3.

Приклад 8: Приклад композиції безилату сполуки А з ГПМЦ та йота-карагінаном

	Маса	Кількість
--	------	-----------

безилат сполуки А	20мг	16%
ГПМЦ 10 000сП	50мг	41%
йота-карагінан	50мг	41%
Натрій стеарилфумарат	2мг	2%

Композицію отримують способом прикладу 3.

Приклад 9

Пряме пресування езилату сполуки А з ГПМЦ 10 000сП та ГПМЦ 50сП, співвідношення 50:50.

	Маса	Кількість
езилат сполуки А	50,5мг	20,0%
ГПМЦ 10000сП	100,0мг	39,5%
ГПМЦ 50сП	100,0мг	39,5%
Натрій стеарилфумарат	2,5мг	1,0%

Активну речовину та матеріал наповнювачів змішано у бурячному чані. Гранулят змащують натрій стеарилфумаратом та пресують у таблетки, застосовуючи ексцентровий прес.

Характеристика вивільнення

Час (хви- лин)	% вивільнення у бу- фері з рН 1,1	% вивільнення у буфері з рН 6,8
0	0	0
15	6	2
30	10	4
45	13	5
60	15	6
120	23	9
180	30	12
240	37	15
360	48	20
480	57	25
600	65	30
720	72	34
840	78	38
960	83	42
1080	87	46
1200	90	49

Приклад 10

Пряме пресування езилату сполуки А з ГПМЦ 10 000сП та йота-карагінаном, співвідношення 50:50.

Активну речовину та матеріал наповнювачів змішано у бурячному чані. Гранулят змащують натрій стеарилфумаратом та пресують у таблетки, застосовуючи ексцентровий прес.

	Маса	Кількість
езилат сполуки А	50,5мг	20,0%
ГПМЦ 10 000 сП	100,0мг	39,5%
Йота-карагінан (Fluka)	100,0мг	39,5%
Натрій стеарилфумарат	2,5мг	1,0%

Характеристика вивільнення

Час (хви- лин)	% вивільнення у буфері з рН1,1	% вивільнення у буфері з рН6,8
0	0	0
15	3	2
30	5	3

45	6	5
60	8	6
120	15	13
180	22	21
240	29	30
360	43	51
480	57	72
600	70	91
720	81	104
840	88	106
960	94	106
1080	96	106
1200	96	106

Приклад 11

Безилат сполуки А та матеріали наповнювачів гранують у грануляторі з високим поперечним зусиллям. Гранулят сушать та змащують натрій стеарилфумаратом і пресують у таблетки, застосовуючи ексцентровий прес.

	Маса	Кількість
Безилат сполуки А	230мг	57%
ГПМЦ 10000dП	17мг	4%
ГПМЦ 50сП	12мг	3%
йота-карапнан	141мг	35%
Натрій стеарилфумарат	4мг	1%

Характеристика вивільнення

Час (годин)	% вивільнення у буфері з рН1,1	% вивільнення у буфері з рН6,8
0	0	0
0,5	6	5
1	10	12
1,5	14	20
2	19	28
3	27	45
4	35	61
5	42	76
6	-	87
7	-	95
8	-	98
9	-	98
10	-	98
12	-	98

Приклад 12

Безилат сполуки А та матеріали наповнювачів гранують у грануляторі з високим поперечним зусиллям. Гранулят сушать та змащують натрій стеарилфумаратом та пресують у таблетки, застосовуючи ексцентровий прес.

	Маса	Кількість
Безилат сполуки А	230мг	45%
ГПМЦ 10000dП	14мг	3%
ГПМЦ 50сП	163мг	32%
йота-карапнан	94мг	19%
Натрій стеарилфумарат	5мг	1%

Характеристика вивільнення

Час (годин)	% вивільнення у буфері з рН1,1	% вивільнення у буфері з рН6,8
0	0	0
0,5	5	4
1	10	8
1,5	16	12
2	21	16
3	32	24
4	43	32
5	54	39
6	-	46
7	-	53
8	-	60
9	-	66
10	-	71
12	-	81
14	-	88
16	-	94
18	-	98
20	-	100

Приклад 13

Безилат сполуки А та матеріали наповнювачів пресують безпосередньо.

	Маса	Кількість
Безилат сполуки А	263мг	65%
ГПМЦ 50сП	137мг	34%
Натрій стеарилфумарат	4мг	1%

Характеристика вивільнення

Час (годин)	% вивільнення у буфері з рН1,1	% вивільнення у буфері з рН6,8
0	0	0
15	3	4
30	8	7
45	13	10
60	18	14
75	23	17
90	27	20
105	32	23
120	36	26
150	44	32
180	51	37
210	59	42
240	66	47
270	72	52
300	78	56
330	-	60
360	-	64
390	-	67
420	-	70
450	-	74
480	-	76
510	-	79
540	-	82
570	-	84
600	-	86

Приклад 14

Приклади композицій, що містять безилат сполуки А.

Приклади 14-А та 14-В отримують загальним способом прикладу 3 або 11.

Приклад 14-А

	Маса	Кількість
Безилат сполуки А	50мг	23%
ГПМІФ	13мг	6%
ГПМЦ 50 сП	100мг	47%
Маніт	50мг	23%
Натрій лаурилсульфат	20мг	9%
Натрій дигідрофосфат дигідрат	75мг	35%
Натрій стеарилфумарат	3мг	1%

Приклад 14-В

	Маса	Кількість
Безилат сполуки А	150мг	35%
Поліетиленоксид WSR N-60K	200мг	47%
Мікрокристалічна целюлоза	60	14%
Полівінілпіролідон К3О	10мг	2%
Натрій стеарилфумарат	3мг	1%

Приклад 14-С

	Маса	Кількість
Безилат сполуки А	132мг	30%
Поліетиленоксид WSR N-60K	200мг	69%
Натрій стеарилфумарат	4мг	1%

Композицію отримують способом прикладу 3. Характеристика вивільнення наприклад 14-С

Час (годин)	% вивільнення у буфері з рН6,8
0	0
0,5	3
1	5
1,5	7
2	9
2,5	11
3	13
4	18
5	23
6	28
7	33
8	38
9	44
10	49
11	54
12	60
13	65
14	70
15	74
16	78
17	82
18	86
19	89
20	92
21	95
22	97

23	99
24	100

Приклад 15

Приклади композицій, що містять гемі-нафталін-1,5-дисульфонат сполуки В. Усі композиції отримують загальним способом прикладу 11.

Приклад 15-А

	Маса	Кількість
Гемі-нафталін-1,5-дисульфонат сполуки В	20мг	16%
ГПМЦ 10000сП	50мг	41%
йота-карагінан	50мг	41%
Натрій стеарилфумарат	2мг	2%

Приклад 15-В

	Маса	Кількість
Гемі-нафталін-1,5-дисульфонат сполуки В	200мг	44%
Поліетиленоксид WSR N-60K	250мг	55%
Натрій стеарилфумарат	4мг	1%

Приклад 15-С

	Маса	Кількість
Гемі-нафталін-1,5-дисульфонат сполуки В	200мг	40%
ГПМЦ 10000сП	120мг	24%
ГПМЦ 50сП	180мг	36%
Натрій стеарилфумарат	5мг	1%

Наступні приклади можна виконати як вище, у них ГПМЦ заміщають або змішують з, ПЕО. У випадку суміші співвідношення ПЕО: ГПМЦ може бути від 90:10 до 10:90%. Конкретними сумішами є ПЕО: ГПМЦ 80%: 20%, або 75%: 25%.

Приклад 16

Грануляція та пресування сполуки А з ГПМЦ, НаДС та наповнювачами. Активну речовину та матеріал наповнювачів змішують у бурячному чаї. Гранулят змащують натрій стеарилфумаратом та пресують у таблетки, застосовуючи ексцентровий прес.

	Маса	Кількість
Сполук А	48мг	18%
ГПЦГ	13мг	5%
ГПМЦ 50 сП	60мг	22%
Маніт	50мг	19%
Натрій лаурилсульфат	20мг	7%
Натрій дигідрофосфат дигідрат	75мг	28%
Натрій стеарилфумарат	3мг	1%

Характеристика вивільнення

Час (хви- лин)	% вивільнення у буфері з рН1,1	% вивільнення у буфері з рН6,8
0	0	0
15	9	9
30	19	24

45	28	43
60	37	63
120	70	109
180	92	114
240	103	115
360	106	116
480	106	116
600	102	116
720	100	116
840	100	116
960	99	116
1080	99	116
1200	99	116

Приклад 17

Пряме пресування сполуки А з ксантановою смолою та йота-карагінаном, співвідношення 50:50.

Активну речовину та матеріал наповнювачів змішують у бурячному чані. Гранулят змащують натрій стеарилфумаратом та пресують у таблетки, застосовуючи ексцентровий прес.

	Маса	Кількість
Сполук А	50,5мг	20,0%
йота-карагінан	100,0мг	39,5%
Ксантанова смола	100,0мг	39,5%

Натрій стеарилфумарат	2,5мг	1,0%
-----------------------	-------	------

Характеристика вивільнення

Час (хвилин)	% вивільнення у буфері з рН1,1	% вивільнення у буфері з рН6,8
0	0	0
15	2	1
30	4	1
45	5	2
60	7	3
120	12	6
180	16	11
240	21	17
360	30	31
480	39	45
600	48	60
720	56	75
840	63	88
960	70	97
1080	75	100
1200	79	100

У будь-якому прикладі вище, де застосовано вільну основу або сіль, що не є без сполуки А можна повторювати, застосовуючи безилат сполуки А.