



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 52737

(13) C2

(51) 7

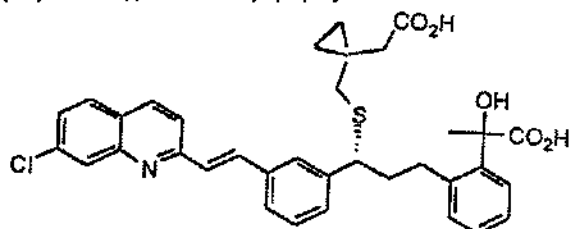
C07D215/18,215/12,A61K31/47,A61P29/00,
37/08МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНЕ ХІНОЛІНУ, СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЙОГО, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, СПОСІБ ЗАПОБІГАННЯ ДІЇ ЛЕЙКОТРИЕНУ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ АБО ЗАПОБІГАННЯ ЗАХВОРЮВАННЯМ

1

2

(21) 99105578
(22) 10 03 1998
(24) 15 01 2003
(86) PCT/US98/04609, 10 03 1998
(31) 60/040,413
(32) 13 03 1997
(33) US
(31) 9711030 8
(32) 29 05 1997
(33) GB
(46) 15 01 2003, Бюл. № 1, 2003 р
(72) Ерісон Байрон Х., US, Балани Суреш К., US, Бейллі Томас А., GB, Дюфресн Клод, CA
(73) МЕРК ЕНД КО, ІНК, US, МЕРК ФРОССТ КЕНАДА ЕНД КО /МЕРК ФРОССТ КАНАДА Е КО, CA
(56) US 4918081, 1990
US4920130, 1990
(57) 1 Похідне хіноліну формули



та його індивідуальні оптичні ізомери або його фармацевтично прийнятні похідні

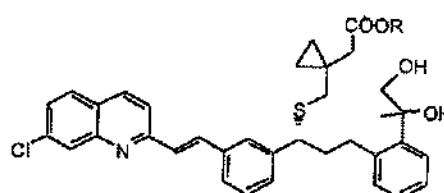
2 Виділена і очищена сполука за п 1, по суті, вільна від інших продуктів метаболізму монтелукасту натрію

3 Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за п 1 і фармацевтично прийнятний носій

4 Спосіб запобігання дії лейкотриєну у ссавця, який включає введення вищезазначеному ссавцю, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за п 1

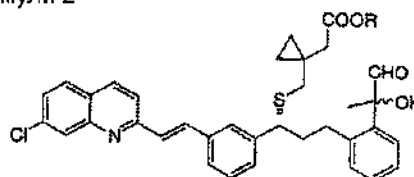
5 Спосіб лікування або запобігання ядуці, алергії або запаленню у ссавця, який включає введення вищезазначеному ссавцю, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за п 1

6 Спосіб одержання сполуки за п 1, що включає а) взаємодію сполуки формули 1



1

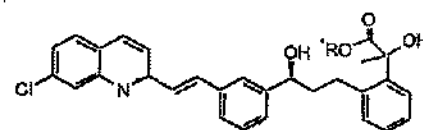
де R означає нижчий алкіл, з диметилсульфоксидом і електрофілом з одержанням сполуки формули 2



2

б) взаємодію сполуки формули 2 з нітратом срібла і основою з одержанням сполуки за п 1

7 Спосіб одержання індивідуальних діастереомерів сполуки за п 1, що включає а) поділ діастереомерної суміші сполуки формули 7

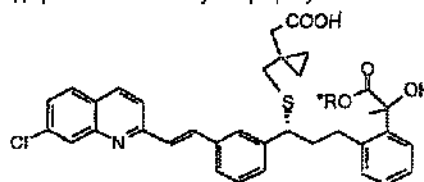


7

де *R означає 8-фенілментил,

б) взаємодію індивідуального діастереомеру з метансульфонілхлоридом з одержанням відповідного мезилату,

с) взаємодію мезилату з стадії б) з діаніоном 1-меркаптометилциклопропановою кислотою, з одержанням сполуки формули 8



8

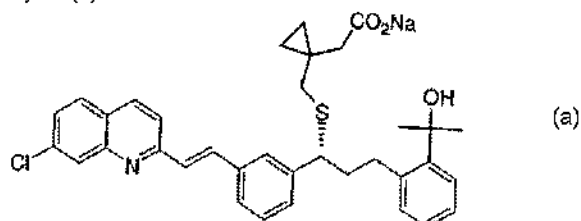
д) вилучення 8-фенілментильної групи з одержанням сполуки за п 1

(13) C2

(11) 52737

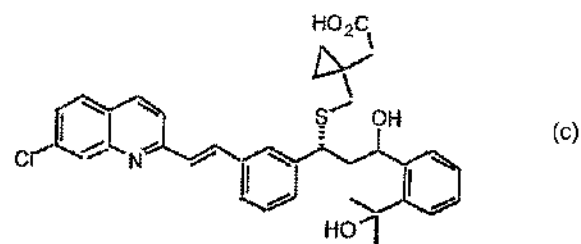
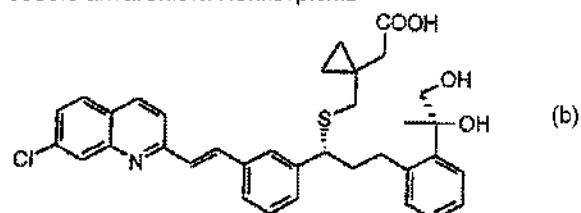
(19) UA

Патент США №5565473 описує сполуку формули (a)



відомо, в основному, як монтелукаст натрію. Монтелукаст натрію є антагоністом лейкотрієнів і нині проходить клінічні випробування для лікування хронічної астми.

В опублікованій 19 грудня 1996р міжнародній заявці PCT WO 96/40638 описуються сполуки формул (b) і (c) та їх індивідуальні оптичні ізомери, які є метаболітами монтелукасту натрію і являють собою антагоністи лейкотрієнів.

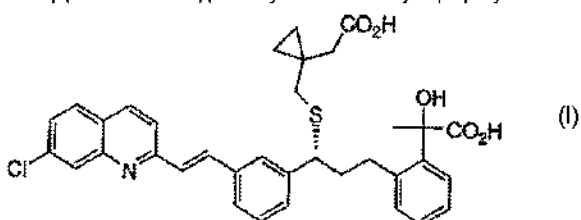


Стисле викладення суті винаходу

Даний винахід стосується похідних хінолінових дікислот, що мають активність антагоністів лейкотрієнів, способів їх одержання, і способів та фармацевтичних препаратів для використання цих сполук у ссавців (особливо для людини).

Завдяки їх активності як антагоністів лейкотрієнів, сполуки даного винаходу використовуються в якості протиастматичних, протиалергічних, проти-запальних і цитозахисних (які захищають клітини) агентів. Вони також використовуються при лікуванні ангіни, мозкового спазму, гломерулярного нефриту, гепатиту, при наявності в крові ендотоксинів, увеїту і при відторгненні алотрансплантату.

Даний винахід стосується сполук формули I



та індивідуальних оптичних ізомерів цих сполук, або їх фармацевтичне прийнятних похідних.

В одному варіанті цей винахід стосується сполуки формули I, яку виділено й очищено, тобто сполуки формули I, що є, по суті, вільною від інших продуктів метаболізму монтелукасту натрію.

В іншому аспекті цей винахід стосується способу запобігання дії лейкотрієнів у ссавців, що включає введення зазначеному вище ссавцю терапевтичної ефективної кількості сполуки формули I.

В ще одному аспекті цей винахід стосується способу запобігання і лікування астми, алергії і запалення у ссавця, який включає введення вище-зазначеному ссавцю терапевтичної ефективної кількості сполуки формули I.

Ще в іншому аспекті даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули I і фармацевтичне прийнятний носій.

Ще один аспект даного винаходу стосується способів одержання сполуки формули I.

Наведені в даному описі сполуки містять два асиметричні центри і таким чином можуть давати діастереомери і оптичні ізомери. Цей винахід передбачає включити подібні можливі діастереомери індивідуально або у вигляді суміші діастереомерів, а також їх рацемічні і поділені, енантіомерно чисті форми та їх фармацевтичне прийнятні похідні.

Фармацевтичні композиції даного винаходу містять сполуку формули I в якості активного інгредієнта або фармацевтичне прийнятну її похідну та можуть також містити фармацевтичне прийнятний носій і необов'язково інші терапевтичні інгредієнти. Термін "композиція", як в фармацевтичній композиції, передбачає включення продукту, що містить активний інгредієнт (інгредієнти) та інертний інгредієнт (інгредієнти), який являє собою носій, а також будь-який продукт, що є, прямо або непрямо, результатом комбінування, комплексування чи агрегації будь-яких двох або більше інгредієнтів, або результатом дисоціації одного чи більше інгредієнтів, або результатом інших типів реакції чи взаємодії одного або більше інгредієнтів. Таким чином, фармацевтичні композиції цього винаходу включають будь-яку композицію, приготовану шляхом змішування сполуки даного винаходу і фармацевтичного прийнятного носія.

Термін "фармацевтично прийнятна похідна" стосується будь-якої фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру, простого ефіру, амідів або макромолекулярних проліків чи їх комбінацій. Винахід також включає будь-які інші сполуки, які при введенні реципієнту сприяють доставці (прямо або непрямо) сполуки цього винаходу.

Фармацевтично прийнятні солі, включають солі, одержані з фармацевтично прийнятних нетоксичних неорганічних і органічних основ. Солі, одержані з неорганічних основ, включають алюмінієві, амонієві, кальцієві, мідні солі, солі тривалентного і двовалентного заліза, літєві, магнієві солі, солі тривалентного і двовалентного марганцю, калієві, натрієві, цинкові солі і подібні. Особливо прийнятними є амонієві, кальцієві, магнієві, калієві та натрієві солі. Солі, одержані з фармацевтично при-

йнятих органічних нетоксичних основ, включають солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінон, які включають заміщені аміни, що зустрічаються в природі, циклічних амінів, і основних іонообмінних смол, таких як аргінін, бетаїн, кофеїн, холін, N,N'-дибензилетилендіамін, діетиламін, 2-діетиламіноетанол, 2-диметиламіноетанол, етаноламін, етилендіамін, N-етилморфолін, N-етилпіперидин, глюкамін, глюкозамін, гістидин, гідрабамін, ізопропіламін, лізин, метилглюкамін, морфолін, піперазин, піперидин, дициклогексиламін, поліамінові смоли, прокаїн, пурина, теобромін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін, трометамін і таке інше.

Фармацевтичне прийнятні складні ефіри включають такі, що утворюються з гідроксильних груп сполуки формули I і органічної кислоти (або її ацилувального еквівалента), такі як ацетат, адипат, альпінат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентапропіонат, глюкогептаноат, гліцерофосфат, глюконат, додецилсульфат, етансульфонат, фумарат, гептаноат, гексаноат, 2-гідроксипентансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, оксалат, памоат, пектинат, пікрат, півалат, сукцинат, тартрат, тозилат, імідазол-1-карбоксилат, фенілпропіонат, феноксіацетат, пальмітат, лаурат, адамантоат, стеарат, октаноат, циклоалкіл-карбоксилат, деканоат, меристилат, фталат, гексаноат, карбамат, аденозин-5'-карбоксилат, півалоілоксиметилат, в заміщених або незаміщених формах тощо, або такі, що утворюються з карбоксильної групи сполуки формули I і спирту, такого як C₁-C₄ алканол або інших спиртів, загальновідомих фахівцям для одержання ефірних пропів. Фармацевтичне прийнятні складні ефіри також включають такі, що утворюються з сполуки формули I з неорганічними кислотами, такі як, але не обмежуються цими прикладами, сульфати, фосфати, карбонати або кон'югати сполуки формули I з глюкатином, глюкуроною кислотою, цукрами (подібно до глюкози) і жовчаними кислотами (подібно до таурину) тощо.

Фармацевтичне прийнятні прості ефіри являють собою такі, що добре відомі фахівцю у цій галузі, і включають, наприклад, від метилового до пентилового ефірів, циклоалкіловий, метоксиметильовий, 3'-гідроксипропіловий, бензиловий, аліловий, анізілденний, етоксіетилденний, тетрагідропіраніловий, силіловий ефіри.

Фармацевтичне прийнятні амідні являють собою такі, які добре відомі фахівцю у цій галузі, та включають, наприклад, C₁-C₄ амідні.

Сполуки формули 1 можуть також використовувати в якості макромолекулярних пропів, що включають сполуку формули I, зв'язану ковалентно чи оборотно з моно- або поліклональними антитілами, чи з іншими макромолекулами, такими як полівініл, поліакрил, полісахарид і полі-(α -амінокислота) та декстран, розчинний крохмаль або з основами на гідроксипіроліпрохмалі ефірними пропками, й інсуліном.

Слід розуміти, що в обговоренні способів лікування, що має місце, відсилання до сполук формули I також включають фармацевтичне прийнятні

похідні.

Здатність сполук формули I протидіяти лейкотрієнам робить їх корисними для попередження або усунення симптомів, викликаних лейкотрієнами у людини. Цей антагонізм до дії лейкотрієнів вказує на те, що сполуки та їх фармацевтичні композиції використовуються для лікування, запобігання або зменшення інтенсивності симптомів захворювання у ссавців і особливо у людини: 1) легеневі порушення, що включають такі захворювання, як ядуха, хронічний бронхіт і подібні обструкції дихальних шляхів, 2) алергія й алергічні реакції, такі як алергічний риніт, контактний дерматит, алергічний кон'юнктивіт і таке інше, 3) запалення, таке як артрит чи запальне кишкове захворювання, 4) біль, 5) шкірні порушення, такі як atopічна екзема тощо, 6) серцево-судинні розлади, такі як стенокардія, ішемія міокарда, переривання, агрегація тромбоцитів, і таке інше, 7) ниркова недостатність, що є наслідком ішемії, яка має імунологічну або хімічну (циклоспорин) етіологію, 8) мігрень або "гістаміновий" головний біль, 9) стани очей, такі як увеїт, 10) гепатит, що є результатом хімічних, імунологічних або інфекційних стимулів, 11) травма або шоків стани, такі як опікові пошкодження, наявність в крові ендотоксинів тощо, 12) відторгнення алотрансплантату, 13) запобігання побічним ефектам, пов'язаним з терапевтичним введенням цитокінів, таких як інтерлейкін II і фактор некрозу пухлин, 14) хронічні легеневі захворювання, такі як муковісцидоз, бронхіт та інші захворювання верхніх і нижніх дихальних шляхів, та 15) холецистит.

Таким чином, сполуки даного винаходу можуть також використовуватися для лікування або запобігання болісним станам у ссавців (особливо у людини), таким як ерозивний гастрит, ерозивний езофагіт, діарея, мозковий спазм, передчасні пологи, спонтанний аборт, дисменорея, ішемія, викликані агентом згубні ураження або некроз тканин печінки, підшлункової залози, нирок або міокарда, ураження паренхіми печінки, викликане гепатотоксичними агентами, такими як CCl₄ і D-галактозамін, ішемічна ниркова недостатність, викликане захворюванням ураження печінки, ураження підшлункової залози або шлунку, викликане жовчною сіллю, спричинене травмою або стресом клітинне порушення, і викликане гліцерином ниркова недостатність. Сполуки також справляють цитозахисну дію.

Цитозахисну активність сполуки можна спостерігати як у тварин, так і у людини з допомогою поміченої підвищеної резистентності слизової оболонки шлунково-кишкового тракту до шкідливого впливу сильних подразників, наприклад, дії аспірину та індометацину, які спричиняють виразку. На доповнення до зниження дії нестероїдних протизапальних засобів на шлунково-кишковий тракт, дослідження на тваринах показують, що цитозахисні сполуки запобігають пошкодженням шлунку, викликаним оральним введенням сильних кислот, сильних основ, етанолу, гіпертонічних сольових розчинів тощо.

Використовують два аналізи для вимірювання цитозахисного ефекту. Цими аналізом є, (A) дослідження порушення, викликаного етанолом і (B)

дослідження виразки, викликані індометацином, і вони описані в Європейському патенті EP 140684

Величина профілактичної або терапевтичної дози сполуки формули I буде, звичайно, змінюватися залежно від природи тяжкості стану, що його піддають лікуванню, від індивідуальної сполуки формули I та від способу її введення. Вона також буде змінюватися залежно від віку, ваги і відповіді індивідуального хворого. Як правило добовий діапазон доз при використанні як протиастматичних, протиалергічних і протизапальних засобів, відмінному від використання як цитозахисних засобів, лежить в межах діапазону від близько 0,001 мг до близько 100 мг на кг ваги тіла ссавця, більш прийнятне від 0,01 мг до близько 10 мг на кг, і найбільш прийнятне від 0,1 до 1 мг на кг, у вигляді одиначної або поділеної доз. З іншого боку, в деяких випадках може бути необхідним використання дозувань, що виходять за межі.

При використанні композиції для внутрішньовенного введення підходящий діапазон доз для справляння протиастматичної, протизапальної або протиалергічної дії становить від близько 0,001 мг до близько 25 мг (більш прийнятне від 0,01 мг до близько 1 мг) сполуки формули 1 на кг ваги тіла на день і для цитозахисного застосування від близько 0,1 мг до близько 100 мг (більш прийнятне від близько 1 мг до близько 100 мг і ще більш прийнятне від близько 1 мг до близько 10 мг) сполуки формули 1 на кг ваги тіла на день.

У випадку застосування оральної композиції для проти-астматичної, протизапальної або протиалергічної дії підходящий діапазон доз становить від близько 0,01 мг до 100 мг сполуки формули I на кг ваги тіла на день, більш прийнятне від близько 0,1 мг до близько 10 мг на кг і для цитозахисної дії від 0,1 мг до близько 100 мг (більш прийнятне від близько 1 мг до близько 100 мг і ще більш прийнятне від близько 10 мг до близько 100 мг) сполуки формули 1 на кг ваги тіла на день.

При лікуванні захворювань ока можуть використовуватись очні препарати для введення в око, що містять 0,001-1% за вагою розчини або суспензії сполук формули I в підходящий очний композиції.

Точна кількість сполуки формули I, що використовується як цитозахисний агент, залежатиме, між іншим, від того, чи вводиться вона для загояння пошкоджених клітин або для запобігання майбутньому порушенню, від природи пошкоджених клітин (наприклад, шлунково-кишкові виразки порівняно з нефротичним некрозом) і від природи викликаючого хворобу агента. Прикладом використання сполуки формули I для запобігання майбутньому порушенню має бути спільне введення сполуки формули I з NSAID, що може в противному випадку викликати подібне порушення (наприклад, індоเมгацин). При такому використанні сполука формули I вводиться від 30 хвилин раніше від введення NSAID аж до 30 хвилин після введення NSAID. Більш прийнятне вона вводиться раніше або водночас з NSAID (наприклад, у комбінованій дозовій формі).

Будь-який підходящий спосіб введення може застосовуватись для забезпечення ссавця особливо людини, ефективною дозою сполуки цього винаходу. Наприклад, можна використовувати ораль-

ний, ректальний, місцевий, парентеральний, очний, легеневий, носовий способи введення тощо. Лікарські форми включають таблетки, пастилки, дисперсії, суспензії, розчини, капсули, креми, мазі, аерозоль, шкірні пластири (пов'язки), системи, що сприяють секреції, і таке інше.

Фармацевтичні композиції цього винаходу містять сполуку формули I в якості активного інгредієнта або фармацевтичне прийнятну її похідну, та можуть також містити фармацевтичне прийнятний носій і необов'язково інші терапевтичні інгредієнти.

Композиції включають композиції, придатні для орального, ректального, місцевого, парентерального (включаючи підшкірне, внутрішньом'язове і внутрішньовенне) або носове введення, хоча найбільш підходящий шлях введення у будь-якому даному випадку залежатиме від природи і тяжкості станів, що піддаються лікуванню, і від природи активного інгредієнта. Вони можуть подаватись у підходящий спосіб в стандартній лікарській формі і бути приготовані у будь-який з способів, добре відомих у галузі фармації.

Для введення шляхом інгаляції сполуки даного винаходу підходящим чином доставляються у формі розприскувального аерозолі з герметичних упаковок, що перебувають під тиском, або інгаляторів. Сполуки можуть також доставлятися у вигляді порошків, які можуть подаватися композицією, і порошкову композицію можна вдихати за допомогою вдихання через порошковий інгалятор. Більш прийнятна система доставки при інгаляції являє собою вимірну інгаляційну дозу (MDI) аерозолі, який може бути подано у вигляді суспензії чи розчину сполуки формули 1 в підходящих металічних засобах (пропелантах), таких як фторвуглеці і вуглеводні.

Підходи місцеві композиції сполуки формули I включають трансдермальні пристрої, аерозоль, креми, мазі, лосьйони, присипальні порошки і таке інше.

На практиці сполуки формули I можуть бути скомбіновані як активний інгредієнт в однорідній суміші з фармацевтичним носієм відповідно до звичайної фармацевтичної техніки приготування лікарських засобів. Носій може представлятися широкою різноманітністю форм залежно від форми препарату, яка потрібна для введення, наприклад оральної або парентеральної (включаючи внутрішньовенну). При приготуванні композицій для оральної дозованої форми може використовуватись будь-яке з звичайних фармацевтичних середовищ, таких як, наприклад, вода, гліколи, масла, спирти, ароматизатори, консерванти, барвники і таке інше у випадку оральних рідких препаратів, таких як, наприклад, суспензій, еліксирів і розчинів, або носії, такі як крохмалі, цукри, мікрокристалічна целюлоза, розріджувачі, гранулювальні агенти, змащувальні речовини, зв'язувальні речовини, дезінтегрувальні агенти і таке інше у випадку оральних твердих препаратів, таких як, наприклад, порошки, капсули і таблетки, причому тверді оральні препарати є більш прийнятними порівняно з рідкими препаратами. Внаслідок легкості їх введення таблетки і капсули являють собою, найбільш сприятливу оральну дозовану одиначну форму, у випадку якої використовуються тверді

фармацевтичні носії. Якщо бажано, таблетки можуть бути покриті оболонкою з використанням стандартного водного і неводного методу.

Окрім звичайних, названих вище дозованих форм, сполуки формули I можуть вводитись за допомогою пристроїв, що контролюють введення доз і/або пристроїв доставки, таких як описані в патентах США № 3845770, 3916899, 3536809, 3598123, 3630200 і 4008719, розкриття яких подане в даному описі в якості посилань.

Фармацевтичні композиції даного винаходу, придатні для орального введення, можуть бути подані у вигляді поділених одиниць, таких як капсули, крохмальні облатки або таблетки, кожна з яких містить наперед визначену кількість активного інгредієнта, у вигляді порошку чи гранул або у вигляді розчину чи суспензії у водній рідині, неводній рідині, емульсії масла у воді або емульсії води в олійній рідині. Подібні композиції можуть бути одержані у будь-який з способів цю фармацевтичний галузі, але всі способи включають стадію введення в комбінацію активного інгредієнта з носієм, що складає один або більше необхідних інгредієнтів. Як правило композиції готують шляхом рівномірного і однорідного змішування активного інгредієнта з рідкими носіями або тонко роздробленими твердими носіями або з обома і потім, якщо необхідно, продукту надають форми у бажаному вигляді. Наприклад, таблетка може бути приготована шляхом пресування або формування, необов'язково з одним чи більше додатковими інгредієнтами. Пресовані таблетки можуть бути приготовані шляхом компресії у відповідному апараті активного інгредієнта у формі, що не пилює, такий як порошок або гранули, необов'язково змішаного із зв'язувальною речовиною, змащувальною речовиною, інертним розріджувачем, поверхнево-активним або диспергувальним агентом. Сформовані таблетки можуть бути приготовані шляхом формування в відповідному апараті, суміш порошкоподібної сполуки зволожують інертним рідким розріджувачем. Бажано, коли кожна таблетка містить від близько 1мг до близько 500мг активного інгредієнта і кожна крохмальна облатка або капсула містить від близько 1 до близько 500мг активного інгредієнта.

Приклади характерних фармацевтичних лікарських форм для сполук формули I наведені нижче.

Суспензія, що ін'єкується (I M)	мг/мл
Сполука формули I	10
Метилцелюлоза	5,0
Твін 80	0,5
Бензиловий спирт	9,0
Бензалконійхлорид	1,0
Вода для ін'єкцій до загального об'єму 1мл	

Таблетка	мг на таблетку
Сполука формули I	25
Мікрокристалічна целюлоза	415
Повідон	14,0
Попередньо желатинований крохмаль	43,5

Стеарат магнію	2,5
	500

Капсула	мг на капсулу
Сполука формули I	25
Лактозний порошок	573,5
Стеарат магнію	1,5
	600

Аерозоль	на каністру
Сполука формули I	24мг
Лецитин, NF рідкий концентрат	1,2мг
Трихлорметан, NF	4,025г
Дихлордифторметан, NF	12,15г

Комбінації з іншими лікарськими препаратами.

Окрім сполук формули I фармацевтичні композиції цього винаходу можуть також містити інші активні інгредієнти, такі як інгібітори циклооксигенази, нестероїдні протизапальні засоби (NSAIDs), периферійні анальгезувальні агенти, такі як зомепірак, дифлунізал і таке інше. Вагове відношення сполуки формули I до другого активного інгредієнту може змінюватися і залежати від ефективної дози кожного інгредієнта. Як правило використовується ефективна доза кожного інгредієнта. Таким чином, наприклад, коли сполуку формули I комбінують з NSAID, вагове відношення сполуки формули I до NSAID зазвичай знаходиться в області від близько 1000 1 до близько 1 1000, більш прийнятне від близько 200 1 до близько 1 200. Комбінації сполуки формули I та інших активних інгредієнтів як правило знаходяться також в межах зазначеної вище області, але в кожному випадку повинна використовуватись ефективна доза кожного активного інгредієнта. NSAIDs можна поділити на п'ять груп:

(1) похідні пропіонової кислоти,

(2) похідні оцтової кислоти,

(3) похідні фенамової кислоти,

(4) оксиками, і

(5) похідні біфенілкарбонової кислоти, або фармацевтично прийнятні їх солі.

Похідні пропіонової кислоти, що можуть використовуватись, включають алмінпрофен, беноксапрофен, буклоксову кислоту (3-хлор-4-циклогексил- α -оксобензолбутанова к-та), карпрофен, фенбуфен, фенпрофен, флупрофен, флурбінпрофен, ібупрофен, індопрофен, кетопрофен, міропрофен, напроксен, оксaproзин, пірпрофен, пранопрофен, супрофен, тіапрофенова кислота і тіоксапрофен. Структурно споріднені похідні пропіонової кислоти, що мають подібні анальгезувальні і протизапальні властивості, також передбачається включити в цю групу.

Таким чином, "похідні пропіонової кислоти" як визначено в описі, є ненаркотичними анальгезувальними/нестероїдними протизапальними засобами, які мають вільну $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ або $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ групу (що необов'язково може бути у формі фармацевтично прийнятної солі, наприклад $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO} \text{Na}^+$ або $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO} \text{Na}^+$, у типовий спосіб приєднану прямо або через карбонільну функцію до кільця, більш прийнятне до

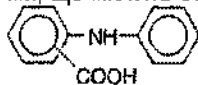
ароматичного кільця

Похідні оцтової кислоти, що можуть використовуватись, включають індометацин, який є більш прийнятним NSAID, ацетметацин, алклофенак, кліданак, диклофенак, фенклофенак, фенклозанову кислоту, фентіазак, фуурофенак, ібуфенак, ізоксепак, окспінак, суліндак, тіопінак, толметин, зидометацин і зомепірак. Структурно споріднені похідні оцтової кислоти, що мають подібні анальгезувальні та протизапальні властивості, також передбачається включити до цієї групи.

Таким чином, "похідні оцтової кислоти", як визначено в описі, є ненаркотичними анальгезувальними/нестероїдними протизапальними засобами, що мають вільну групу (яка необов'язково може бути у формі групи фармацевтично прийнятної солі, наприклад $-\text{CH}_2\text{COO}^-\text{Na}^+$, у типовий спосіб приєднану прямо до кільця, більш прийнятно до ароматичного або гетероароматичного кільця).

Похідні фенамової кислоти, які можуть використовуватись, включають флуфенамову кислоту, меклофенамову кислоту, мефенамову кислоту, ніфлумову кислоту і толфенамову кислоту. Структурно споріднені похідні фенамової кислоти, які мають подібні анальгезувальні та протизапальні властивості, також передбачається включити в цю групу.

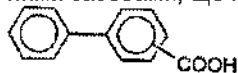
Таким чином, "похідні фенамової кислоти", як визначено в описі, є ненаркотичними анальгезувальними/нестероїдними протизапальними засобами, що містять основну структуру



яка може мати множину замісників і в якій вільна $-\text{COOH}$ група може бути в формі фармацевтично прийнятної солі, наприклад $-\text{COO}^-\text{Na}^+$.

Похідні біфенілкарбонової кислоти, які можуть використовуватись, включають дифлунізал і флуфенізал. Структурно споріднені похідні біфенілкарбонової кислоти, що мають подібні анальгезувальні і протизапальні властивості, також передбачається включити до цієї групи.

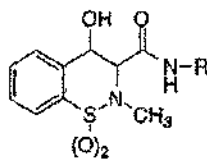
Таким чином, "похідні біфенілкарбонової кислоти", як визначено в описі, є ненаркотичними анальгезувальними/нестероїдними протизапальними засобами, що містять основну структуру



яка може мати множину замісників і в якій вільна $-\text{COOH}$ група може бути у формі фармацевтично прийнятної солі, наприклад $-\text{COO}^-\text{Na}^+$.

Оксиками, які можуть використовуватись у цьому винаході, включають ізоксикам, піроксикам, судоксикам і теноксикам. Структурно споріднені оксиками, що мають подібні анальгезувальні і протизапальні властивості, також передбачається включити до цієї групи.

Таким чином, "оксиками", як визначено в описі, є ненаркотичними анальгезувальними/нестероїдними протизапальними засобами, що мають загальну формулу



де R являє собою арильне або гетероарильне кільце.

Названі далі NSAIDs також можна використовувати: амфенак натрію, амінопрофен, антразафен, антрафенін, ауранофін, бендазак лізинат, бензиданін, безпрозин, броперамол, буфезолак, кінметацин, кіпроквасон, клоксимат, дазидамін, дебоксамет, делметацин, детомідин, дексіндопрофен, діацереїн, дифісаламін, дифенпірамід, еморфазон, енфенамову етофенамат, фанетизол мезилат, фенклорах, фендозал, фенфлумизол, фепразон, флоктафенін, флуніксин, флуноксипрофен, флупроквасон, фопіртолін, фосфосал, фуриклопрофен, гюкаметацин, гуамесал, ібупроксам, ізофезолак, ізоніксим, ізопрофен, ізоксикам, лефетамін солянокислий, лефлуномід, лофемізол, лоназолак кальцію, лотифазол, локсопрофен, лізин клоніксинат, меклофенамат натрію, месеклазон, набуметон, ніктиндол, німесулід, орпаноксин, оксаметацин, оксападол, перисоксал цитрат, пімепрофен, піметацин, піпроксен, піразолак, пірфенідон, проглюметацин малеат, проквасон, піридоксипрофен, судоксикам, талметацин, талніфлумат, теноксикам, тіазолінобутазон, тілавін В, тіарамід солянокислий, тифламизол, тимегадин, топпадол, триптамід і уфенамат.

Подані далі NSAIDs, позначені кодовими номерами компаній (див наприклад, Pharmaprojects), можуть також використовуватись: 480156S, AA861, AD1590, AFP802, AFP880, A177B, AP504, AU8001, BPPC, BW540C, CHINOIN 127, CN100, EB382, EL508, F1044, GV3658, ITF182, KCNTE16090, KME4, LA2851, MR714, MR897, MY309, ON03144, PR823, PV102, PV108, R830, RS2131, SCR152, SH440, SIR133, SPAS510, SQ27239, ST281, SY6001, TA60, TAI-901 (4-бензоіл-1-інданкарбонова кислота), TVX2706, U60257, UR2301 і WY41770.

Нарешті, NSAIDs, які можуть використовуватись, включають саліцилати, особливо ацетилсаліцилову кислоту і фенілбутазони та їх фармацевтично прийнятні солі.

Окрім індометацину іншими більш прийнятними NSAIDs є ацетилсаліцилова кислота, диклофенак, фенбуфен, фенопрофен, флурбiproфен, ібупрофен, кетопрофен, напроксен, фенілбутазон, піроксикам, суліндак і толметин.

Фармацевтичні композиції, що включають сполуки формули I, також можуть містити інгібітори біосинтезу лейкотрієнів, такі, які описані в Європейському патенті EP 138481 (24 квітня 1985р.), EP 115394 (8 серпня 1984р.), EP 136893 (10 квітня 1985р.) і EP 140709 (8 травня 1985р.), на які посилаються в даному описі.

Сполуки формули I можуть також використовуватись у комбінації з антагоністами лейкотрієнів, такими, які описані у Європейському патенті EP 106565 (25 квітня 1984р.) і EP 104885 (4 квітня 1984р.), на які посилаються в даному описі, та інші відомі у цій галузі, такі, що описані в заявці на Єв-

ропейський патент № 56172 (21 липня 1982р) і 61800 (10 червня 1982р), і в описі патенту Великобританії №2058785 (15 квітня 1981р), на які посилаються в даному описі

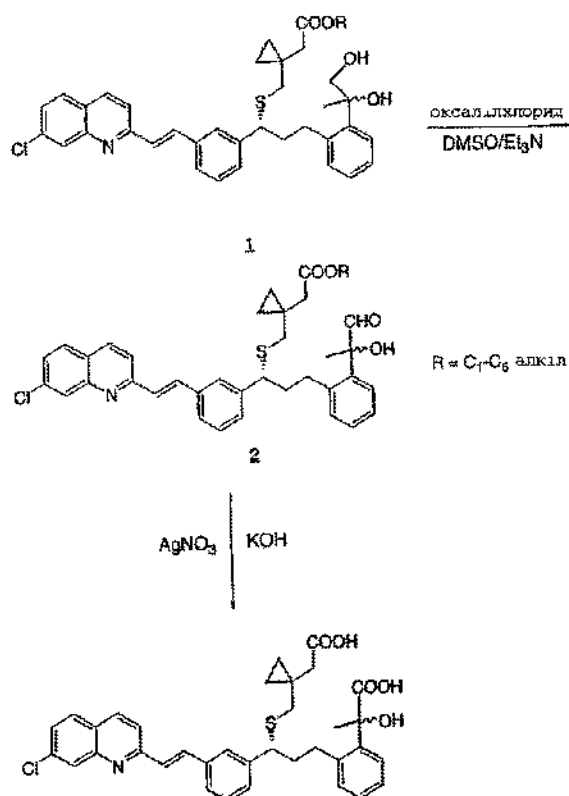
Фармацевтичні композиції, що включають сполуки формули I, також містять в якості другого активного інгредієнта антагоністи простагландинів, такі, які описані в Європейському патенті EP 11067 (28 травня 1980р) або антагоністи тромбоксану, такі, що описані в патенті США 4237160 Вони також можуть містити інгібітори псидин декарбоксилази, такі як α -фторметилпсидин, описаний в патенті США 4325961 Сполуки формули I також можна успішно комбінувати з антагоністом H_1 - або H_2 -рецептора, таким як, наприклад, ацетамазол, аміногідазоли, описані в Європейському патенті EP 40696 (2 грудня 1981р), бенадріл, циметидин, фамотидин, фрамамін, пістидил, фенерган, ранітидин, терфенадин, лоратадин і подібні сполуки, що описані в патентах США №4283408, 4362736 і 4394508 Фармацевтичні композиції також можуть містити інгібітор K^+/H^+ АТФази, наприклад, омепразол, описаний в патенті США 4255431 тощо Сполуки формули I також можна сприятливо комбінувати з агентами, що стабілізують тучні клітини, такими як 1,3-біс (2-карбоксихромон-5-ілокси)-2-гідроксипропан і спорідненими сполуками, описаними в описах патентів Великобританії 1144905 і 1144906 Інша фармацевтична композиція містить сполуки формули 1 в комбінації з антагоністами серотоніну, такими як метисерпін, антагоністами серотоніну, описаними в Nature, 316, 126-131 (1985), і таке інше Кожне з посилань, зазначене у цьому розділі, включено в даний опис

Інші фармацевтичні композиції включають сполуки формули I в комбінації з антихолінергічними реагентами, такими як іпратропій бромід, бронходилататорами, такими як бета агоніст сальбутамол, метапротеренол, тербуталін, фенотерол і таке інше, та протиастматичними засобами теофіліном, теофілінатом холіну і енпрофіліном, антагоністами кальцію ніфедипіном, дилтіаземом, нітренадипіном, верапамілом, німодипіном, фелодипіном тощо та кортикостероїдами гідрокортизоном, метилпреднізолоном, бетаметазоном, дексаметазоном, беклометазоном і таке інше

Сполуки формули I є жовчаними метаболітами монтелукасту натрію Тому вони можуть бути виділені і очищені з жовчі індивідуумів, які приймають монтелукаст натрію, з використанням методів, що добре відомі у цій галузі, таких як хроматографія

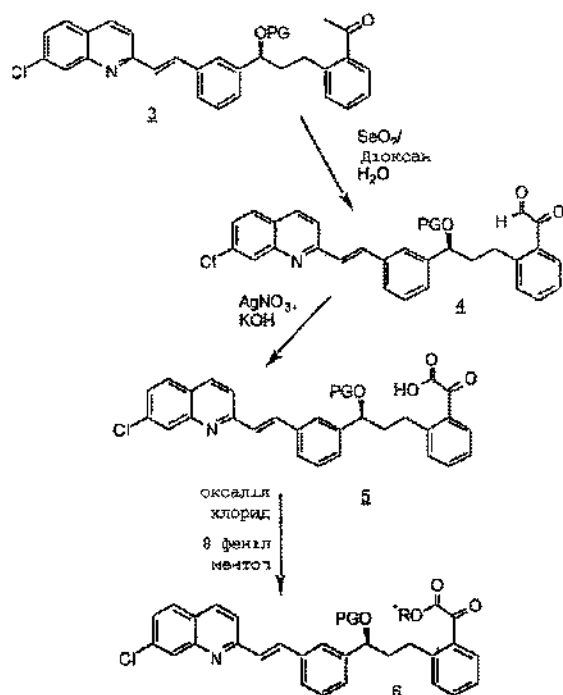
Порівняно з цим сполуки даного винаходу можуть бути одержані згідно з такими хімічними способами, описаними в схемах 1 і 2

Схема 1



В схемі 1 діоловий ефір окислюють до відповідного альдегду 2, використовуючи окислювач, наприклад, диметилсульфоксид і електрофіл, такий як оксалилхлорид Реакцію проводять в інертному органічному розчиннику, такому як метиленхлорид, і при температурі нижче 0°C, наприклад, при близько -60°C Діол 1 є відомою сполукою і може бути одержаний відповідно до способу, описаному в J Org Chem, 1996, 61 8518-8525

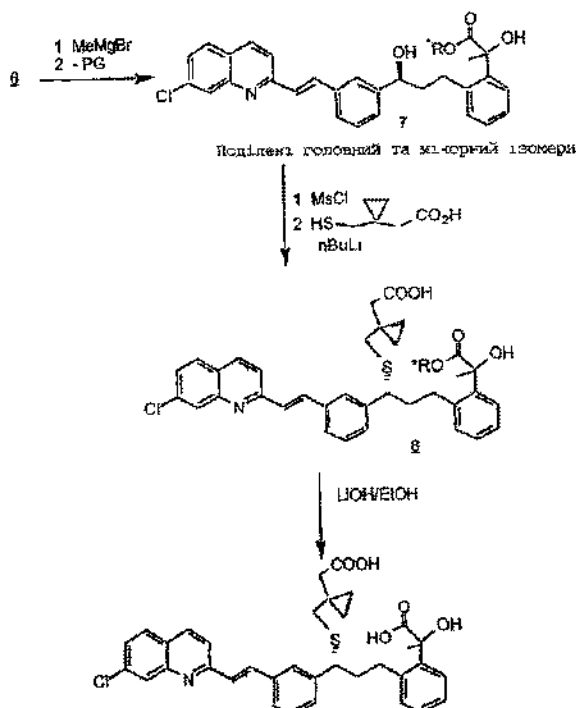
Подальше окислення альдегду 2 до дикислоти I виконують з нітратом срібла і основою, такою як гідроокись калію Окислення проводять при кімнатній температурі в етанолі



R* = 8-фенілментолат

PG = захист для гідроксигрупи

Схема 2 (продовження)



В схемі 2 захищений гідроксикетон 3 окислюють діоксидом селену з одержанням відповідного α -кетальдегіду 4. Захистом для гідроксильної групи може бути, наприклад, третбутилдиметилсилільна група. Гідроксикетон 3 може бути одержаний згідно з способом, описаним в J. Org. Chem., 1993, 58 3731-3735.

α -Кетальдегід 4 окислюють до відповідної α -кетокрбоненої кислоти 5, з якої потім одержують її похідну 8-фенілментоловий ефір 6. Обробка 6 бромметилмагнієм з подальшим зняттям захисту веде до діолового ефіру 7 як діастереомерної суміші. За допомогою хроматографії суміш поділяють на індивідуальні діастереомери. Кожний діастереомер використовують окремо, щоб одержати індивідуальні діастереомери формули I.

Таким чином, вторинну гідроксильну групу 7 мезилують і одержують похідну, яка потім взаємодіє з діаніоном 3-меркаптометилциклопропановою кислотою, що реагує *in situ* з *n*-бутиллітієм, з одержанням ефіру 8. Гідроліз 8 основою, такою як підроокис літію, веде до бажаної двоосновної кислоти формули I.

Властивості сполук даного винаходу як антагоністів лейкотрієнів оцінюють з використанням таких методів:

1. [^3H]LTD₄ рецептор зв'язувальний аналіз у DMSO-диференційованих U937 клітинах (моноцитарна лінія клітин людини).

2. [^3H]LTD₄ рецепторне зв'язування на легених мембранах морської свинки,

3. [^3H]LTD₄ рецепторне зв'язування на легених мембранах людини,

4. *In vitro* трахея морської свинки, і

5. *In vivo* аналіз в наркотизованих морських свинках.

Вищезазначені методи описані T. R. Jones et al., Can. J. Physiol. Pharmacol. 1991, 69, 1847-1854.

Щурів одержують з інбредної лінії щурів з ядухою. Використовують як самиць (190-250г), так і самців (260-400г).

Яєчний альбумін (EA), степінь чистоти grade V, кристалічний і ліофілізований, одержують від Sigma Chemical Co., St. Louis. Гідроокис алюмінію одержують від Regis Chemical Company, Chicago. Метисергид бімапепат наданий Sandoz Ltd., Basel.

Провокацію і подальші реєстрації дихання виконують в прозорому пластиковому боксі з внутрішніми розмірами 10x6x4 дюйми. Кришка боксу є знімною, при використанні її міцно утримують на місці за допомогою чотирьох затискачів, а повітро-непроникний затвор підтримують за допомогою м'якої-гумової прокладки. Через центр кожного краю камери DeVilbiss вводять розпилювач (№ 40) за допомогою повітро-непроникного затвора і кожний край боксу також має випускний отвір. Пневмотахограф Fleisch №0000 вводять в один край боксу і з'єднують з Grass датчиком об'ємного тиску (PT5-A), який потім з'єднують з підсилювачем Vixco Electronics (Vixco Electronics Inc., Sharon, Conn.). Підсилювач з'єднують з динографом Beckman Type R та з комп'ютером Vixco, що складається з хвильового аналізатора Data Acquisition Logger, зі спеціальною слабкою хвилею. Під час впорскування антигену випускні отвори відкривають, і пневмотахограф ізолюють з камери. Випускні отвори закривають, і пневмотахограф та камеру з'єднують під час реєстрації картини дихання. Для провокації 2мл 3%-ного розчину антигену в сольовому розчині приміщують в кожний розпилювач і аерозоль продукується з повітрям з маленького мембранного насоса Potter, що діє при 10 psi та швидкості 8 літрів на хвилину.

Щурів сенсibilізують за допомогою ін'єкції (підшкірно) 1мл суспензії, що містить 1мг ЕА і 200мг гідроксиду алюмінію в соловому розчині, їх використовують між 12 і 24 днями після сенсibilізації. Для того, щоб виключити серотоніновий компонент відповіді, щурам заздалегідь вводять внутрішньовенне за 5 хвилин до аерозольної провокації 3мг/мл метисерпиду, щурів потім витримують в атмосфері аерозолі з 3% ЕА в соловому розчині протягом 1 хвилини точно, потім профілі їх дихання записують протягом подальших 30 хвилин. Тривалість постійної задишки вимірюють за допомогою комп'ютера Віхос.

Сполуки як правило вводять або орально за 2-4 години до провокації або внутрішньовенне за 2 хвилини до провокації, їх або розчиняють в соловому розчині або в 1%-ному метоцелі чи суспендують в 1%-ному метоцелі. Об'єм, що вводиться, становить 1мл/кг (внутрішньовенне) або 10мл/кг (орально). До оральної обробки щурів не годують протягом ночі. Активність сполук визначають, виходячи з їх здатності знижувати тривалість викликаного антигеном задишки порівняно з контрольною групою, обробленою носієм. Як правило сполуки оцінюють при використанні серії доз і визначають ED_{50} - Активність виражається як доза (мг/кг), що інгібує тривалість симптомів на 50%.

Процедура випробування включає приміщення навчених білячих мавп на стільці в камери, які обробляють аерозолем. Для контрольних тестів оцінку функціонування легень шляхом вимірювання дихальних параметрів здійснюють протягом періоду, що становить близько 30 хвилин, щоб встановити для кожної мавпи нормальні контрольні величини протягом цього дня. Для орального введення сполуки розчиняють або суспендують в 1%-ному розчині метоцелу (метилцелюлози, 65HG, 400 cps) і дають в об'ємі 1мл/кг ваги тіла. Для аерозольного введення сполук використовують ультразвуковий розпилювач DeVilbiss. Періоди попередньої обробки варіюють від 5 хвилин до 4 годин до того, як мавп провокують аерозольними дозами або лейкотрієну D_4 (LTD_4), або антигену *Ascaris suum*, розведення 1:25.

Після провокації кожна хвилина веде до інформації, яку прораховують за допомогою комп'ютера як відсоток відхилення від контрольних величин для кожного дихального параметру, включаючи резистентність дихальних шляхів (R_L) і динамічну розслабленість (C_{dyn}). Результати від кожної випробуваної сполуки одержують поспідовно протягом мінімального періоду 60 хвилин після провокації, які потім порівнюють з раніше одержаними контрольними величинами для цієї мавпи. Крім того, повні величини протягом 60 хвилин після провокації для кожної мавпи (величини базової лінії і одержані в результаті випробувань) усереднюють окремо і використовують для розрахунку повного, відсотка інгібування реакції від LTD_4 або антигену *Ascaris suum* за допомогою випробовуваних сполук. Для статистики використовують спарений (подвійний) t-тест (Посилання McFarlane, C S et al, Prostaglandins, 28, 173-182 (1984) and McFarlane, C S et al, Agents Actions, 22, 63-68 (1987)).

А Пояснення Певна вівця з алергією з відо-

мою чутливістю до специфічного антигену (*Ascaris suum*) реагує на інгаляційну провокацію гострою і уповільненою реакцією бронхів. Час протікання як гострої, так і уповільненої реакції бронхів наближається до часу протікання, що спостерігається у астматиків, і фармакологічна модифікація обох реакцій є подібною до тієї, що виявлена у людини. Дію антигену у цих овець значною мірою спостерігають у верхніх шляхах і її зручно вимірювати як зміну легеневої резистентності або специфічної легеневої резистентності.

В Методи Тваринний матеріал Використовують дорослих овець із середньою вагою 35кг (діапазон від 18 до 50кг). Всі тварини, яких використовують, відповідають 2 критеріям: а) вони мають природну шкірну реакцію при розведенні 1:1000 або 1:10000 екстракту *Ascaris suum* (Greer Diagnostics, Lenois, NC), і б) вони раніше реагували на інгаляційну провокацію з *Ascaris suum* як гострим бронхостенозом, так і уповільненою бронхіальною непрохідністю (W M Abraham et al, Am Rev Resp Dis, 128, 839-44 (1983)).

Вимірювання функціонування дихальних шляхів Овець, на яких не вплинули седативними засобами, утримують в розпластаному положенні з нерухомими головами. Після місцевої анестезії носових проходів 2%-ним розчином лізокаїну балонний катетер просувають вперед через одну ніздрю в нижній відділ стравоходу. Потім тваринам через іншу ніздрю вводять ендотрахеальну трубку, використовуючи гнучкий волоконно-оптичний бронхоскоп в якості зонда. Визначають плевральний тиск за допомогою стравохідного балонного катетера (заповненого 1мл повітря), який розташовують так, що в результаті вдихання спостерігають зубець (зміщення) негативного тиску з чітко помітними кардіогенними коливаннями. Латеральний тиск в трахеї вимірюють за допомогою катетера з боковим отвором (внутрішній розмір 2,5мм), який просувають вперед і який розташовується периферійно до верхівки (наконечнику) носотрахеальної трубки. Загальний легеневий тиск, різниця між трахеальним тиском і плевральним тиском, вимірюють за допомогою диференційного датчика тиску (DP45, Validyne Corp, Northridge, CA). Для вимірювання легеневої резистентності (R_L) максимальний кінець носотрахеальної трубки з'єднують з пневмотахографом (Fleisch, Dyna Sciences, Blue Bell, PA). Сигнали потоку і загального легеневого тиску реєструють на осцилоскопі (Model DR-12, Electronics for Medicine, White Plains, NY), який зв'язаний з комп'ютером PDP-11 Digital (Digital Equipment Corp, Maynard, MA) для розрахунку на лінійній ділянці R_L виходячи з загального легеневого тиску, дихального об'єму, одержаного шляхом інтеграції, і потоку. Аналіз 10-15 віддихів застосовують для визначення R_L . Грудний об'єм газу (V_{tg}) вимірюють в плетизмографі для реєстрації змін об'єму всього тіла, щоб одержати специфічну легеневу резистентність ($SR_L = R_L \cdot V_{tg}$).

Аерозольна система доставки Аерозоль з екстракту *Ascaris suum* (1:20) одержують, використовуючи наявний медичний розпилювач (Raindrop®, Puritan Bennett), що продукує аерозоль із середнім аеродинамічним діаметром більшою частиною 6,2мМ (геометричне стандартне відхилення, 2,1),

як визначають за допомогою аналізатора електричних величин (Model 3030, Thermal Systems, St Paul, MN) Продукт з розпилювача спрямовують на пластикову t-ділянку, один кінець якої прикріплюють до носотрахеальної трубки, а інший кінець якої з'єднують з дихальною частиною респиратора Harvard Аерозоль доставляють при приливно-відливному об'ємі 500мл при швидкості 20 на хвилину Таким чином, кожна вівця одержує еквівалентну дозу антигену як в плацебо, так і в лікарській пробі

Протокол експерименту До вимірювання базової лінії SP_L після антигенної провокації вливання випробовуваної сполуки починають за 1 годину до провокації, вимірювання SR_L повторюють і потім вівцю піддають інгаляційній провокації з антигеном *Ascaris suum* Вимірювання SR_L здійснюють одразу після антигенної провокації і при 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 5, 7, 7, 5 і 8 годинах після антигенної провокації Плацебо і лікарські тести розділяють, принаймні, 14 днів При подальшому вивченні вівці дають дозу випробовуваної сполуки в харчовій грудці з подальшим впливанням випробовуваної сполуки за 0,5-1 години до *Ascaris* провокації і протягом 8 годин після *Ascaris*, як описано вище

Статистичний аналіз Використовують Kruskal-Mallis односпрямований ANOVA тест, щоб порівняти гостру негайну реакцію до антигену і максимум уповільненої реакції у контрольних і приймаючих ліки тварин

Винахід тепер ілюструють наведеними далі необмежувальними прикладами, в яких якщо не застережено особливо

(i) всі операції виконують при кімнатній температурі або при температурі доквіппа, тобто при температурі в області 18-25°C,

(ii) упарювання розчинника виконують з використанням роторного випарника за пониженого тиску (600-4000 паскалів, 4,5-30мм Hg) з температурою в бані до 60°C,

(iii) за перебігом реакції стежать за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ) і час реакції подається лише для ілюстрації,

(iv) точки плавлення не скореговані і 'd' означає розклад, дані точки плавлення одержані для матеріалів, приготованих як описано, поліморфізм може приводити до виділення матеріалів з різними точками плавлення в деяких препаратах,

(v) структуру і чистоту всіх кінцевих продуктів підтверджують, принаймні, одним з таких методів ТШХ, маспектрометрією, спектрометрією ядерного магнітного резонансу (ЯМР) або мікроаналітичними даними,

(vi) виходи подані лише для ілюстрації,

(vii) коли вказані, дані ЯМР знаходяться в формі дельта (δ) величин для головних діагностичних протонів, подані в частинах на мільйон (ppm) відносно тетраметилсилану (TMS) як внутрішнього стандарту, визначених при 300 мегагерц або 400 мегагерц, використовуючи зазначений розчинник, прийнята аббревіатура, що використовується для форми сигналу, така s синглет, d дублет, t триплет, m мультиплет, br широкий, тощо, на доповнення "Ar" означає ароматичний сигнал,

(viii) хімічні символи мають їх звичайні позначки, наведена далі аббревіатура також використову-

ється об (об'єм), ваг (вага), т к (точка кипіння), т пл (точка плавлення), л (літр (и)), мл (мілілітри), г (грам (и)), мг (міліграм(и)), мол (моли), ммол (мілімоли), екв (еквівалент (и))

Приклад 1

(R, R або S)-1-[(1-[3-(2-(7-хлор-2-хінолініл)-(Е)-етеніл) феніл]-3-(2-(2-гідрокси-2-пропіонова кислота) феніл)-пропіл) тіо) метил] циклопропаноцтова кислота

Діастереомерна суміш

Стадія 1 Метил (R, R або S)-1 [(1- [3- (2- (7-хлор-2-хінолініл) - (Е) - етеніл) феніл] -3 (2- (2-гідрокси-2-пропіонональдегід) феніл) пропіл) тіо) метил] циклопропанацетат

До суміші оксалілхлориду (0,45ммоль, 4,3мл) в CH_2Cl_2 (200мл) при -60°C додають DMSO (0,097ммоль, 7мл) краплями і перемішують протягом 5 хвилин Потім метил(R,R або S)-1 [(1-[3-(2-(7-хлор-2-хінолініл)-(Е)-етеніл) феніл] -3 (2-(1,2-дигідрокси-1-метилетил)-феніл) пропіл) тіо) метил] циклопропанацетат (J Org Chem, 1996, 61, 8518-8525) (0,041моль, 25мг) в CH_2Cl_2 (50мл) повільно додають при -60°C Реакційну суміш перемішують протягом 15 хвилин і реакцію зупиняють доданням Et_3N (0,2ммоль, 28мл) Температуру підвищують до 25°C і додають воду (2мл), реакційну суміш екстрагують $EtOAc$ (2мл) Органічні екстракти висушують над Na_2SO_4 і упарюють досуха Залишок під високим вакуумом доводять до постійної ваги і одержують 20мг сполуки, названої в заголовку, яку використовують як таку в наступній стадії

1H ЯМР (CD_3COCD_3) δ 0,38-0,53 (м, 4H), 1,51 (с, 3H), 2,05-2,30 (м, 2H), 2,39 (д, 1H), 2,46 (д, 1H), 2,55 (с, 2H), 2,60-2,80 (м, 2H), 3,05-3,15 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 4,05 (т, 1H), 7,15-7,30 (м, 3H), 7,39-7,55 (м, 5H), 7,62 (м, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,9 (м, 2H), 8,0 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 9,62 (с, 1H)

Стадія 2 (R, R або S)-1-[(1-[3-(2-(7-хлор-2-хінолініл)-(Е)-етеніл)феніл]-3-(2-(2-гідрокси-2-пропіонова кислота)феніл)-пропіл)тіо)метил] циклопропаноцтова кислота

До розчину альдегіду з стадії 1 (20мг, 0,032ммоль) в $EtOH$ (500мл) і $AgNO_3$ (13мг, 0,076ммоль) (заздалегідь розчиняють в 30мл води) додають розчин KOH (0,16ммоль, 0,16мл) краплями Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі Реакційну суміш підкищують оцтовою кислотою, (10мл) і розбавляють насиченим розчином NH_4Cl (2мл) та екстрагують $EtOAc$ (2мл) Органічні екстракти висушують над Na_2SO_4 і упарюють Залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш розчинників $MeOH/CHCl_3/NH_3 = 4:8:1$ і одержують 5 мг речовини, яку далі очищують за допомогою ВЕРХ в колонці з силікагелем Novapak, використовуючи суміш для елюції $MeOH/NaOAc/H_2O$ (80-20-0,1%) і контролюючи елюювані фракції при 350нм, та одержують 2,8мг сполуки, названої в заголовку

1H ЯМР (CD_3COCD_3) δ 0,35-0,68 (м, 4H), 1,75 (с, 3H), 2,10-2,25 (м, 2H), 2,45 (д, 2H), 2,50-2,70 (м, 3H), 3,0 (м, 1H), 4,05 (м, 1H), 7,05-7,20 (м, 3H), 7,35-7,55 (м, 5H), 7,6 (с, 1H), 7,8 (с, 1H), 7,85-8,0 (м, 3H), 8,02 (с, 1H), 8,25 (д, 1H)

BPMC (FAB) m/z розраховано для $C_{35}H_{34}ClNO_5S$ 616,192448, знайдено 616,19269

Приклад 2

(R, R або 8)-1-(((1-[3-(2-(7-хлор-2-хінолініл)-(E)-етеніл)феніл]-3-(2-(2-гідрокси-2-пропіонова кислота)феніл)-пропіл)тіо)метил]циклопропаноцтова кислота

Стадія 1 (8)-2-(3-[3-(2-(7-хлор-2-хінолініл)-(E)-етеніл) феніл] -3 - трет-бутилдиметилсипілоксипропіл) етанон

До [S-(E)-1-[2-[3-[3-(2-(7-хлор-2-хінолініл)етеніл)феніл]-3-гідроксипропіл)феніл] етанону (J Org Chem, 1993, 58, 3731-3735) (13,4г, 30,35ммоль) в CH_2Cl_2 (67мл) додають 2,6 путидину (5,32мл, 45,52ммоль) Суміш охолоджують до -78°C , потім TBDMSO Tf (7,0мл, 30,35ммоль) додають краплями Реакційну суміш перемішують протягом 1 години Реакцію зупиняють шляхом додання 25% розчину NH_4OAc (50мл) і екстрагують з EtOAc (100мл) Органічний екстракт висушують над Na_2SO_4 і упарюють до залишку Сирий продукт очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш гексану і EtOAc у відношенні 95/5 і одержують 14,4 33г сполуки, названої в заголовку

^1H ЯМР (CD_3COCD_3) δ 0,15 (с, 6H), 0,95 (с, 9H), 2,0 (м, 2H), 2,81-3,02 (м, 2H), 4,95 (т, 1H), 7,25 (т, 2H), 7,36-7,55 (м, 5H), 7,72 (д, 1H), 7,75 (с, 2H), 7,82 (д, 1H), 7,90 (д, 2H), 8,0 (с, 1H), 8,35 (д, 1H)

Стадія 2 (S)-2-(3-[3-(2-(7-хлор-2-хінолініл)-(E)-етеніл) феніл] -3-ятрет-бутилдиметилсипілоксипропіл) бензоілформальдегід

До заздалегідь розчиненого SeO_2 (2,95г, 26,57ммоль) в суміші діоксану з водою (100мл, 0,48мл) при 80°C додають кетон з стадії 1 (14,4г, 26ммоль) в розчині з діоксаном (70мл) Реакційну суміш нагрівають при 100°C протягом ночі Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і фільтрують через прокладку з целюти та промивають діоксаном (20мл) Після упарювання досуха одержують названу в заголовку сполуку, яку використовують як таку в наступній стадії (Сира вага 14г)

Стадія 3 (S)-2-(3-[3-(2-(7-хлор-2-хінолініл)-(E)-етеніл) феніл] -3-трет-бутилдиметилсипілоксипропіл) бензоілмурашина кислота

До розчину альдегиду з стадії 2 (14г, 24,6ммоль) в EtOH (118мл) додають розчин AgNO_3 (10г, 59ммоль), заздалегідь розчиненого у воді (23мл), а потім додають розчин KOH (118мл, 118ммоль 1M) краплями Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі Об'єм EtOH вилучають упарюванням, водний розчин підкислюють 1 N HCl (118мл) і екстрагують EtOAc двічі (100мл) Органічні екстракти висушують над Na_2SO_4 і упарюють Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії, спочатку в якості елюенту використовують чистий EtOAc, а потім суміш EtOAc AcOH - 95/5 і одержують 5,0г сполуки, названої в заголовку

^1H ЯМР (CD_3COCD_3) δ 0,15 (с, 6H), 0,95 (с, 9H), 2,0 (м, 2H), 2,95-3,18 (м, 2H), 4,95 (т, 1H), 7,35-7,65 (м, 8H), 7,75-7,97 (м, 5H), 8,0 (с, 1H), 8,32 (д, 1H)

Стадія 4 8-фенілментил (S)-2-(3-[3-(2-(7-хлор-

2-хінолініл)-(E)-етеніл) феніл] -3-трет-бутилдиметилсипілоксипропіл) бензоіл формат

До кетокислоти з стадії 3 (5,0г, 8,5ммоль) в CH_2Cl_2 (40мл) при 0°C додають ДМР (100мл), а потім оксалілхлорид (1,12мл, 12,8ммоль) краплями Реакційну суміш перемішують протягом 1 години Потім реакційну суміш упарюють досуха і залишок залишають під високим вакуумом протягом 1 години та одержаний продукт використовують як такий в наступній стадії

До 8-фенілментолу (2,0г, 8,6ммоль) в толуолі (40мл) і піридині (0,7мл, 8,5ммоль) додають неочищений хлорангдрид з попередньої стадії в толуолі (10мл) при кімнатній температурі Суміш перемішують протягом ночі Реакцію зупиняють шляхом додання насиченого розчину NH_4Cl і HCl 1 N 1:1 (50мл) та екстрагують EtOAc двічі (50мл) Органічні екстракти висушують над Na_2SO_4 і упарюють досуха Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії, в якості елюенту використовують суміш толуолу з EtOAc у відношенні 99/1 і одержують 5,0г сполуки, названої в заголовку

^1H ЯМР (CD_3COCD_3) δ 0,18 (с, 6H), 0,8-0,9 (м, 4H), 0,95 (с, 9H), 1,02-1,20 (м, 2H), 1,3 (д, 6H), 1,45-1,60 (м, 3H), 1,95-2,15 (м, 4H), 2,92-3,15 (м, 2H), 4,95 (т, 1H), 6,95 (т, 1H), 7,1-7,18 (м, 4H), 7,4-7,55 (м, 6H), 7,57-7,75 (м, 4H), 7,8-7,85 (м, 1H), 7,9-7,98 (д, д, 2H), 8,02 (с, 1H), 8,35 (д, 1H)

Стадія 5 (S, R або S) 8-фенілментил-2-(3-[3-(2-(7-хлор-2-хінолініл)-(E)-етеніл) феніл] -3-трет-бутилдиметилсипілоксипропіл)-2-гідрокси-2-фенілпропіонат

До кетоефіру з стадії 4 (1,0г, 1,25ммоль) в ефірі (25мл) додають при -78°C MeMgBr 3M (0,83мл, 2,5ммоль) Реакційну суміш перемішують протягом 1,5 годин Реакцію зупиняють шляхом додання 0,4мл AcOH безпосередньо в суміш, а потім додають насичений розчин NH_4Cl (10мл) і екстрагують EtOAc (20мл) Органічні екстракти висушують над Na_2SO_4 і упарюють досуха Залишок очищають флешхроматографією, використовуючи суміш гексану та EtOAc в відношенні 90/10, і одержують 0,8г сполуки, названої в заголовку

^1H ЯМР (CD_3COCD_3) δ 0,2 (с, 6H), 0,62-1,2 (м, 23H), 1,35 (м, 2H), 1,72 (т, 1H), 1,80 (с, 3H), 2,70 (т, 1H), 2,85 (т, 1H), 4,75 (м, 1H), 5,0 (м, 1H), 7,05-7,25 (м, 8H), 7,35-7,55 (м, 5H), 7,65 (с, 1H), 7,75-8,05 (м, 5H), 8,35 (д, 1H)

Стадія 6 (S, R або S) 8-фенілментил-2-(3-[3-(2-(7-хлор-2-хінолініл)-(E)-етеніл)феніл]-3-гідрокси-2-гідроксид - фенілпропіонат

До ефірокарбінолу з стадії 5 (0,8г, 0,98 моль) в ТГФ додають розчин TBAF (1мл, 0,98ммоль) при кімнатній температурі протягом ночі Реакцію зупиняють доданням насиченого розчину NH_4Cl та екстрагують з EtOAc (2x100мл) Органічні екстракти висушують над Na_2SO_4 і упарюють досуха Залишок очищають флеш-хроматографією, елюючи сумішшю CH_2CO_2 і ацетону у відношенні 95/5, та одержують 0,39г головного ізомеру та 0,10г меншого ізомеру

Головний ^1H ЯМР (CD_3COCD_3) δ 0,65-1,00 (м, 9H), 1,05 (с, 3H), 1,18 (м, 1H), 1,40 (м, 2H), 1,75 (м, 1H), 1,80 (с, 3H), 2,00 (м, 2H), 2,28 (м, 1H), 2,7 (м, 1H), 3,02 (м, 1H), 4,70 (м, 1H), 4,80 (м, 1H), 7,08-7,25 (м, 8H), 7,4-7,55 (м, 5H), 7,62 (м, 1H), 7,82-8,02

(м, 5H), 8,35 (д, 1H)

Міnorний -0,060-1,00 (м, 6H), 1,2 (м, 7H), 1,3-1,45 (м, 2H), 1,68 (с, 3H), 1,8-1,9 (м, 2H), 2,04 (м, 1H), 2,15-2,25 (м, 1H), 2,65-2,75 (м, 1H), 2,92-3,0 (м, 1H), 4,78-4,90 (м, 2H), 7,09-7,3 (м, 8H), 7,4-7,65 (м, 5H), 7,75-8,05 (м, 6H), 8,35 (д, 1H)

Стадія 7 (S, R або S) 8-фенілментил-2-(3-[3-(2-(7-хлор-2-хіноліл)-(E)-етеніл)феніл]-3-метансульфонат)-2-гідрокси-2-фенілпропіонат

До головного ізомеру спиртокарбінолоєфіру з стадії 6 (0,3г, 3,41ммоль) в суміші 1:1 толуолу з CH_3CN (2,5мл) додають основу Hunig (75мл, 0,43ммоль). Реакційну суміш охолоджують до -40°C і додають метансульфонілхлорид (33мл, 0,43ммоль) краплями. Температуру поступово піднімають до -30°C протягом 1 години. Реакцію зупиняють шляхом додавання насиченого розчину NaHCO_3 (3мл) і екстрагують з EtOAc (3мл). Органічні екстракти висушують над Na_2SO_4 і упарюють досуха. Одержану названу в заголовку сполуку використовують як таку в наступній стадії.

^1H ЯМР (CD_3COCD_3) д 0,65-0,98 (м, 9H), 1,0 (с, 3H), 1,25-1,45 (м, 2H), 1,75 (м, 4H), 1,9 (м, 1H), 2,28 (м, 1H), 2,42-2,55 (м, 1H), 2,7-2,85 (м, 2H), 2,95-3,05 (м, 4H), 4,65-4,75 (м, H), 5,80 (т, 1H), 7,05-7,25 (м, 8H), 7,45-7,60 (м, 5H), 7,75-7,82 (д, 1H), 7,83-8,05 (м, 5H), 8,35 (д, 1H)

До дегазованого ТГФ (1мл) під N_2 додають 1-(меркаптометил)-1-циклопропанову кислоту (Bioorganic Med Letters, 1995, 5(3), 283-288) (60мг, 0,41ммоль). До цього розчину, охолодженого до -15°C , додають бутілпгій (339мл, 0,82ммоль). Температуру піднімають до -8°C протягом 30 хвилин. Потім неочищений мезилат з попередньої стадії (0,33г, 0,41ммоль), розчинений в дегазованому ТГФ (1мл), додають до реакційної суміші краплями. Суміш перемішують при 0°C протягом ночі. Реакцію зупиняють насиченим розчином NH_4Cl (2мл) і екстрагують з EtOAc (2мл). Органічні екстракти висушують над Na_2SO_4 і упарюють досуха. Залишок очищають флеш-хроматографією, використовуючи суміш для елюції гексану з EtOAc у відношенні 1:1 з додаванням 1% AcOH та одержують 136мг сполуки, названої в заголовку.

^1H ЯМР (CD_3COCD_3) д 0,3-0,58 (м, 4H), 0,6-0,96 (м, 5H), 1,10-1,25 (м, 7H), 1,28-1,45 (м, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,75-1,90 (м, 1H), 2,09-2,20 (м, 1H), 2,25-2,36 (м, 1H), 2,40-2,52 (м, 2H), 2,60 (с, 2H), 2,65-2,84 (м, 2H), 4,02 (т, 1H), 4,75 (м, 1H), 7,09 (м, 1H), 7,35-7,55 (3H), 7,62 (M, 1H), 7,75-8,05 (м, 4H), 8,35 (д, 1H)

Стадія 8 (R, R або S)-1-(((1-[3-(2-(7-хлор-2-хіноліл)-(E)-етеніл)феніл]-3-(2-(2-гідрокси-2-пропіонова кислота)феніл)-пропіл)тіо)метил)циклопропанової кислоти

До карбінолоєфіру з стадії 7 (138мг, 0,16ммоль) в EtOH (500мл) додають розчин 1 N LiOH (480мл, 0,48ммоль). Реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 3-х днів, реакцію зупиняють додаванням насиченого розчину NH_4Cl (2мл) і оцтової кислоти (30мл) та екстрагують з EtOAc (2мл). Органічні екстракти висушують над Na_2SO_4 і упарюють досуха. Залишок очищають флеш-хроматографією, використовуючи в якості елюенту суміш CHCl_3 і MeOH у відношенні 2:1, потім суміш $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ =

2/1/0,25 і одержують 65мг сполуки, названої в заголовку, яку далі очищають за допомогою ВЕРХ на колонці Novapak, контролюючи при 350нм, використовуючи елюент MeOH-вода-AcOH = 80:20:0,1%, і одержують 11мг сполуки, названої в заголовку.

^1H ЯМР (CD_3COCD_3) д 0,3-0,7 (м, 4H), 1,78 (д, 3H), 2,16-2,72 (м, 7H), 3,05 (т, 1H), 4,02 (т, 1H), 7,02-7,20 (м, 3H), 7,25-7,35 (м, 1H), 7,38-7,58 (M, 4H), 7,62 (т, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,80-7,98 (м, 3H), 8,01 (с, 1H), 8,34 (д, 1H)

^{13}C ЯМР (CD_3COCD_3) д 12,3, 12,3, 17,1, 27,5, 31,8, 39,2, 39,5, 39,6, 50,4, 76,0, 120,7, 125,8, 126,3, 126,2, 126,7, 127,1, 127,5, 128,1, 128,2, 129,0, 129,2, 129,2, 130,0, 131,2, 135,3, 135,8, 137,0, 137,5, 140,9, 141,7, 144,5, 149,1, 157,7, 173,1, 177,4

BPMC (FAB, m/z розраховано для $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{ClNO}_5\text{S}$ 616,192448, знайдено 616,19269

Приклад 3

(R, R або S)-1-(((1-[3-(2-(7-хлор-2-хіноліл)-(E)-етеніл)феніл]-3-(2-(2-гідрокси-2-пропіонова кислота)феніл)-пропіл)тіо)метил)циклопропанової кислоти

Міnorний ізомер

Стадія 1 (S, R або S) 8-фенілментил-2-(3-[3-(2-(7-хлор-2-хіноліл)-(E)-етеніл)феніл]-3-метансульфонат)-2-гідрокси-2-фенілпропіонат

До міnorного ізомеру спиртокарбінолоєфіру з прикладу 2, стадії 6 (0,5г, 0,68ммоль) в суміші толуолу з CH_3CN у відношенні 1:1 (4,0мл) додають основу Hunig (125мл, 0,68ммоль). Реакційну суміш охолоджують до -40°C . Потім додають краплями метансульфонілхлорид (55мл, 0,71ммоль). Температуру поступово піднімають до -30°C протягом 1 години. Реакцію зупиняють шляхом додавання насиченого розчину NaHCO_3 (3мл) і екстрагують з EtOAc (3мл). Органічні екстракти висушують над Na_2SO_4 і упарюють досуха з одержанням сполуки, названої в заголовку, яку використовують як таку в наступній стадії.

^1H ЯМР (CD_3COCD_3) д 0,65-0,98 (м, 9H), 1,0 (с, 3H), 1,25-1,45 (м, 2H), 1,75 (м, 4H), 1,9 (м, 1H), 2,28 (м, 1H), 2,42-2,55 (м, 1H), 2,7-2,85 (м, 2H), 2,95-3,05 (м, 4H), 4,65-4,75 (м, H), 5,80 (т, 1H), 7,05-7,25 (м, 8H), 7,45-7,60 (м, 5H), 7,75-7,82 (д, 1H), 7,83-8,05 (м, 5H), 8,35 (д, 1H)

До дегазованого ТГФ (1мл) під N_2 додають 1-(меркаптометил)-1-циклопропанову кислоту (Bioorganic Med Letters, 1995, 5 (3), 283-288) (99мг, 0,68ммоль). До атому розчину, охолодженого до -15°C , додають бутілпгій (542мл, 1,36ммоль). Температуру піднімають до -8°C протягом 30 хвилин. Потім неочищений мезилат з попередньої стадії (0,55г, 0,68ммоль), розчинений в дегазованому ТГФ (1,6мл), додають до реакційної суміші краплями. Суміш перемішують при 0°C протягом ночі. Реакцію зупиняють насиченим розчином NH_4Cl (2мл) і екстрагують з EtOAc (2мл). Органічні екстракти висушують над Na_2SO_4 і упарюють досуха. Залишок очищають флеш-хроматографією, використовуючи суміш для елюції гексану з EtOAc у відношенні 1:1 з додаванням 1% AcOH і одержують 200мг сполуки, названої в заголовку.

^1H ЯМР (CD_3COCD_3) д 0,3-0,58 (м, 4H), 0,6-0,96 (м, 5H), 1,10-1,25 (м, 7H), 1,28-1,45 (м, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,75-1,90 (м, 1H), 2,09-2,20 (м, 1H),

2,25-2,36 (м, 1H), 2,40-2,52 (м, 2H), 2,60 (с, 2H), 2,65-2,84 (м, 2H), 4,02 (т, 1H), 4,75 (м, 1H), 7,09 (м, 1H), 7,35-7,55 (3H), 7,62 (м, 1H), 7,75-8,05 (м, 4H), 8,35 (д, 1H)

Стадія 2 (R, R або S)-1-[[[(1-[3-(2-(7-хлор-2-хінолініл)-(E)-етеніл)феніл]-3-(2-(2-гідрокси-2-пропіонова кислота)феніл)-пропіл)тіо]метил]циклопропанової кислоти

До карбінолоєфіру з стадії 7 (200мг, 0,23ммоль) в EtOH (500мл) додають розчин 1 N LiOH (700мл, 0,70ммоль). Реакційну суміш кип'яють із зворотним холодильником 3 дні, реакцію зупиняють додаванням насиченого розчину NH_4Cl (2мл) і оцтової кислоти (30мл) та екстрагують з EtOAc (2мл). Органічні екстракти висушують над Na_2SO_4 і упарюють досуха. Залишок очищають флеш-хроматографією, використовуючи в якості елюенту спочатку суміш $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ у відношенні 2:1, а потім суміш $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{MnOH}$ у відношенні 2:1:0,25, та одержують 80мг сполуки, названої в заголовку, яку далі очищають за допомогою ВЕРХ на колонці Novapak, контролюючи при 350нм, використовуючи суміш для елюції MeOH-вода-AcOH у відношенні 80:20:0,1% та одержують 13мг сполуки, названої в заголовку.

^1H ЯМР (CD_3COCD_3) Д 0,3-0,7 (м, 4H), 1,78, (д, 3H), 2,16-2,72 (м, 8H), 3,05 (т, 1H), 4,02 (т, 1H), 7,02-7,20 (м, 3H), 7,25-7,35 (м, 1H), 7,38-7,58 (м, 4H), 7,62 (т, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,80-7,98 (м, 3H), 8,01 (с, 1H), 8,34 (д, 1H)

ВРМС (FAB) m/z розраховано для $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{ClNO}_5$ 616,192448, знайдено 616,19269

Приклад 4

Виділення 1-[[[(1-[3-(2-(7-хлор-2-хінолініл)-(E)-етеніл)феніл]-3-(2-(2-гідрокси-2-пропіонова кислота)феніл)-пропіл)тіо]метил]циклопропанової кислоти з жовчі людини

Здоровим суб'єктам вводять разову оральну

дозу, яка складається з 50мг монтелукасту натрію, після голодування протягом ночі (3 суб'єкти) або через 5 годин після дієти з вмістом жиру (3 суб'єкти). Жовч збирають за допомогою гастродуоденальної трубки, що її встановлюють через рот біля печинково-шлункової ампули, від 2 до 8 годин або від 8 до 12 годин після прийняття дози. За 2 години до кінця процедури збору внутрішньовенно вводять холецистокініновий C-кінцевий октапептид, щоб стимулювати скорочення жовчного міхура і таким чином збільшити відтік жовчі. Суб'єкти голодують протягом всієї процедури збору. Всі зразки зберігаються при -70°C в темряві до аналізу, і всі аналізи виконують в умовах жовтого світла.

Зразки жовчі аналізують безпосередньо після центрифугування, використовуючи колонку CIS Deckman (4,6 x 250мм), елюючи зі швидкістю 1мл/хвилину з лінійними градієнтами від 35% до 45% ацетонітрилу в 1мМ ацетаті амонію, pH 3,5 протягом 5 хвилин, від 45% до 55% ацетонітрилу протягом 35 хвилин, від 55% до 87% ацетонітрилу протягом 20 хвилин, від 87% до 95% ацетонітрилу протягом 0,3 хвилин. За цих умов ВЕРХ зазначена в заголовку сполука елюється при близько 53 хвилинах у вигляді діастереомерної суміші. Одержану таким чином названу в заголовку сполуку знов піддають очищенню, використовуючи колонку Zorbax-XUB Eclipse C8 (4,6 x 250мм) та елюючи 15 хвилин за допомогою лінійного градієнта від 28% ацетонітрилу та 28% метанолу в воді до 47% ацетонітрилу і 47% метанолу в воді. Час утримування названої в заголовку сполуки у цих умовах становить 15 хвилин. ЯМР і мас-спектри повторно очищеної сполуки відповідають тим спектрам, що одержані для аутентичного зразка названої в заголовку сполуки.