



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 74879

(13) C2

(51) МПК

C07C 229/28 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

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

(54) КОНДЕНСОВАНІ БІЦИКЛІЧНІ АБО ТРИЦИКЛІЧНІ АМІНОКИСЛОТИ

1

2

(21) 2003109397

(22) 03.04.2002

(24) 15.02.2006

(86) PCT/IB02/01146, 03.04.2002

(31) 0109635.3

(32) 19.04.2001

(33) GB

(31) 0125807.8

(32) 26.10.2001

(33) GB

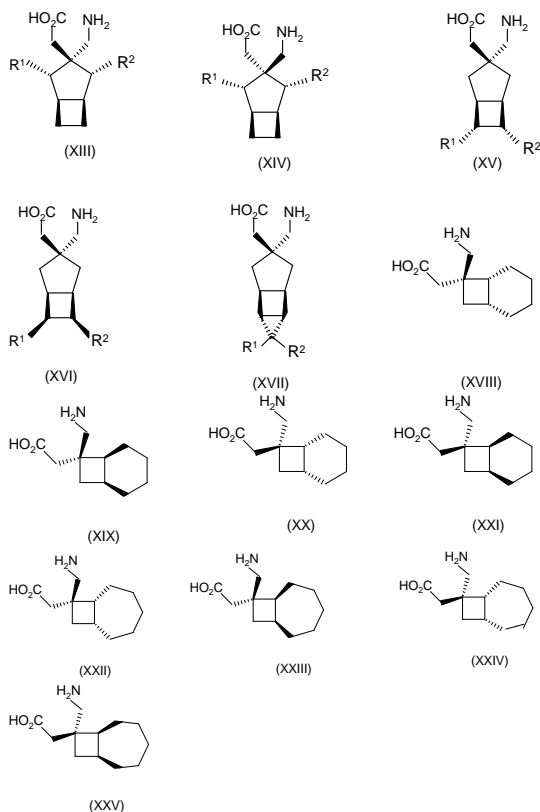
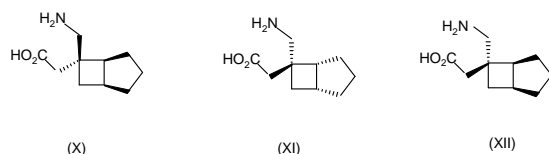
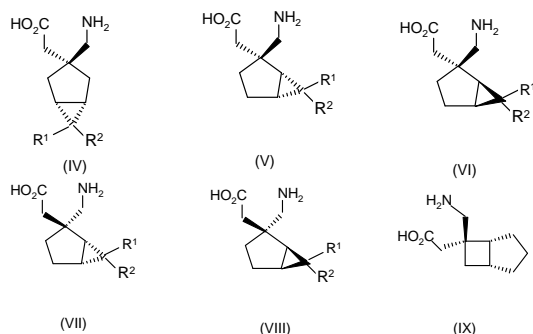
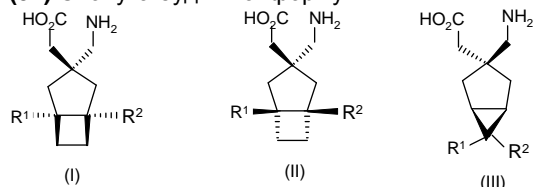
(46) 15.02.2006, Бюл. № 2, 2006 р.

(72) Блейкмор Девід Клайв, GB, Браянс Джастін  
Стівен, GB, Уільямс Софі Керолайн, GB

(73) УОРНЕР-ЛАМБЕРТ КОМПАНІ ЛЛСІ, US

(56) WO0128978 A(WARNER-LAMBERT) 26 April  
2001

(57) Сполука будь-якої формули I – XXV



де  $R^1$  та  $R^2$  ,  
де  $R^1$  та  $R^2$  кожний незалежно вибраний з водню,  
лінійного або розгалуженого алкілу з 1-6 атомами  
вуглецю, циклоалкілу з 3-6 атомами вуглецю, фе-  
нілу та бензилу, за умови, що, за виключенням  
випадку циклооктанової сполуки формули (XVII),  
 $R^1$  та  $R^2$  одночасно не означають водень, або її  
фармацевтично прийнятна сіль або сольват, або її  
пролікарська форма.

2. Сполука за п.1, в якій  $R^1$  та  $R^2$  обидва означа-  
ють метил.

3. Сполука за п.1 або 2 або її сіль, сольват або її  
пролікарська форма, вибрана з групи, до складу  
якої входять:

((1R,5S)-3-амінометил-1,5-  
диметилбіцикло[3.2.0]гепт-3-ил)оцтова кислота;

(13) C2

(11) 74879

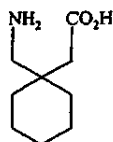
(19) UA

((1S,5R)-3-амінометил-1,5-диметилбіцикло[3.2.0]гепт-3-ил)оцтова кислота;  
 ((1R,5S)-3-амінометил-6,6-диметилбіцикло[3.1.0]гекс-3-ил)оцтова кислота;  
 ((1S,5R)-3-амінометил-6,6-диметилбіцикло[3.1.0]гекс-3-ил)оцтова кислота;  
 ((1S,2S,5R)-2-амінометил-6,6-диметилбіцикло[3.1.0]гекс-2-ил)оцтова кислота;  
 ((1R,2S,5S)-2-амінометил-6,6-диметилбіцикло[3.1.0]гекс-2-ил)оцтова кислота;  
 ((1S,2R,5R)-2-амінометил-6,6-диметилбіцикло[3.1.0]гекс-2-ил)оцтова кислота;  
 ((1R,2R,5S)-2-амінометил-6,6-диметилбіцикло[3.1.0]гекс-2-ил)оцтова кислота;  
 ((1R,5R,6S)-6-амінометилбіцикло[3.2.0]гепт-6-ил)оцтова кислота;  
 ((1S,5S,6S)-6-амінометилбіцикло[3.2.0]гепт-6-ил)оцтова кислота;  
 ((1R,5R,6R)-6-амінометилбіцикло[3.2.0]гепт-6-ил)оцтова кислота;  
 ((1S,5S,6R)-6-амінометилбіцикло[3.2.0]гепт-6-ил)оцтова кислота;  
 цис-(1S,2R,4S,5R)-3-амінометил-2,4-диметилбіцикло[3.2.0]гепт-3-ил)оцтова кислота;  
 транс-((1S,2R,4S,5R)-3-амінометил-2,4-диметилбіцикло[3.2.0]гепт-3-ил)оцтова кислота;  
 ((1S,5R,6S,7R)-3-амінометил-6,7-диметилбіцикло[3.2.0]гепт-3-ил)оцтова кислота;  
 ((1S,5R,6R,7S)-3-амінометил-6,7-диметилбіцикло[3.2.0]гепт-3-ил)оцтова кислота;  
 ((1R,2S,5S)-7-амінометил-3,3-диметилтрицикло[3.3.0.0]окт-7-ил)оцтова кислота;  
 ((1R,6R,7S)-7-амінометилбіцикло[4.2.0]окт-7-ил)оцтова кислота;  
 ((1S,6S,7S)-7-амінометилбіцикло[4.2.0]окт-7-ил)оцтова кислота;  
 ((1R,6R,7R)-7-амінометилбіцикло[4.2.0]окт-7-ил)оцтова кислота;  
 ((1S,6S,7R)-7-амінометилбіцикло[4.2.0]окт-7-ил)оцтова кислота;  
 ((1R,7R,8S)-8-амінометилбіцикло[5.2.0]нон-8-ил)оцтова кислота;  
 ((1S,7S,8S)-8-амінометилбіцикло[5.2.0]нон-8-ил)оцтова кислота;  
 ((1R,7R,8R)-8-амінометилбіцикло[5.2.0]нон-8-ил)оцтова кислота та  
 ((1S,7S,8R)-8-амінометилбіцикло[5.2.0]нон-8-ил)оцтова кислота.

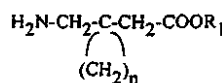
4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її сіль, сольват або її пролікарська форма, вибрана з групи, до складу якої входять:  
 [(1R,5R,6S)-6-(амінометил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]оцтова кислота;  
 [(1S,5S,6R)-6-(амінометил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]оцтова кислота;  
 [(1RS,5RS,6RS)-6-(амінометил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]оцтова кислота;  
 [(1RS,6RS,7SR)-7-(амінометил)біцикло[4.2.0]окт-7-ил]оцтова кислота; та  
 [(1RS,6RS,7RS)-7-(амінометил)біцикло[4.2.0]окт-7-ил]оцтова кислота.
5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4 або її сіль, сольват або її пролікарська форма, яка є [(1R,5R,6S)-6-(амінометил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]оцтовою кислотою.
6. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-5 та фармацевтично прийнятний носій.
7. Спосіб лікування захворювання, вибраного з епілепсії, нападів непритомності, гіпокінезії, краніальних розладів, нейродегенеративних розладів, депресії, неспокою, паніки, болю, синдрому подразнення кишечника, розладів сну, остеоартриту, ревматоїдного артрити, нейропатологічних розладів, вісцерального болю, функціональних розладів кишечника, запальних захворювань кишечника, болю, пов'язаного з дисменореєю, пельвікального болю, циститу та панкреатиту, який полягає в введенні ссавцю, який потребує згаданого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-5.
8. Спосіб за п. 7, в якому захворюванням є нейропатичний біль.
9. Спосіб одержання сполуки за будь-яким з пп. 1-5, який складається з наступних стадій:  
 (i) кислотний гідроліз відповідної ізоціанатної похідної/похідної (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілового естеру карбонової кислоти;  
 (ii) гідроліз відповідного циклічного лактаму;  
 (iii) відновлення відповідної нітро/кислотної похідної, яка може бути необов'язково ненасиченою; або  
 (iv) відновлення відповідної нітропохідної/похідної бензил- або дифенілметилового естеру, які можуть бути необов'язково ненасиченими.

Даний винахід стосується нових циклічних амінопохідних, придатних як фармацевтичні агенти, способу їх одержання, фармацевтичних композицій, які містять їх, та їх використання для лікування станів, описаних нижче. Винахід також стосується біциклічних та трициклічних кетонів, які є придатними як проміжні сполуки для одержання вищезгаданих сполук.

Габапентин (Невронтин(R)) є антисудомним агентом, який використовується для лікування епілепсії і який, як недавно було показано, може бути використаний для лікування нейрогенного болю. Він представляє собою 1-(амінометил)циклогексаноїлову кислоту структурної формули:



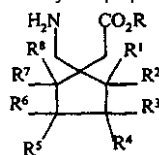
Габапентин є однією з ряду сполук формули



в якій R<sup>1</sup> означає водень або нижчий алкіл і n дорівнює 4, 5 або 6. такі сполуки описані [в патенті U.S. №4,024,175 та патенті U.S. №4,087,544] на основі виділеної заявки. Вони використовуються для захисту проти судом, викликаних тіосемікар-

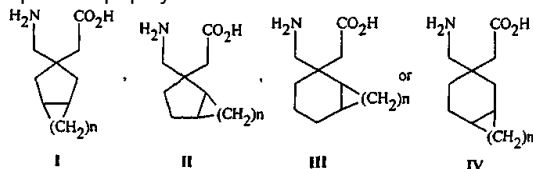
базидом; для захисту проти судом, викликаних кардіазолом; церебральних захворювань, епілепсії, нападів непритомності, гіпокінезії та черепно-мозкових травм; та покращення розумової діяльності. Сполуки є придатними для лікування пацієнтів похилого віку. Розкриття вищезгаданих двох патентів включено сюди як посилання.

[Міжнародна заявка з номером публікації WO 99/21824], зміст якої також включений сюди як посилання, розкриває інші циклічні амінокислоти, які є придатними для лікування епілепсії, мозкових травм, нейродегенеративних розладів, депресії, неспокою, паніки, болі, невропатологічних розладів, гастроінтестинальних розладів, таких як, синдром подразнення кишечника (IBS): та запалень, особливо артриту. Описані сполуки включають сполуки формули:



та їх солі, в яких: R означає водень або нижчий алкіл; і R<sup>1</sup> до R<sup>8</sup> кожний незалежно вибраний з водню, лінійного або розгалуженого алкілу, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, фенілу, бензилу, фтору, хлору, бром, гідрокси, гідроксиметилу, аміно, амінометилу, трифторметилу, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -OR<sup>15</sup>, де R<sup>15</sup> означає лінійний або розгалужений алкіл, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, феніл або бензил, радикали від R<sup>1</sup> до R<sup>8</sup> одночасно не означають водень.

[Міжнародна патентна публікація №WO0128978], що відповідає [патентній заявці US №60/160725], описує ряд нових біциклічних амінокислот, їх фармацевтично прийнятні солі та їх проліки формули:



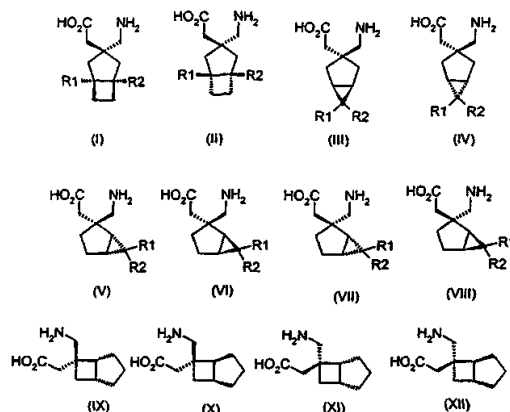
в якій n означає ціле число від 1 до 4, в якій є стереоцентри, кожний центр може бути незалежно R або S, переважними сполуками є сполуки формул I-IV, наведених вище, в яких n означає ціле число від 2 до 4. Описані сполуки є придатними для лікування багатьох захворювань, у тому числі, епілепсії, напади непритомності, гіпокінезії, черепно-мозкових захворювань, нейродегенеративних розладів, депресії, неспокою, паніки, болі, невропатологічних розладів та розладів сну. Певні сполуки, описані в цьому патенті мають високу активність, виміряну в досліді на радіолігандне зв'язування з використанням [<sup>3</sup>H]габапентину та α<sub>2</sub>δ субодиниці, похідної від тканини мозку свині [Gee N.S., Brown J. P., Dissanayake V. U. K., Offord J., Thurlow R., Woodruff G. N., J. Biol. Chem., 1996; 271: 5879-5776]. Результати для деяких сполук наведені в наступній таблиці:

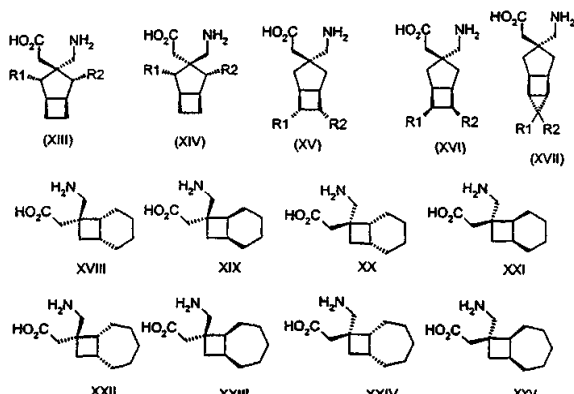
Сполука	Структура	α <sub>2</sub> δ зв'язувальна афінність
(1α,3α,5α)(3-Амінометил-біцикло[3.2.0]гепт-3-ил)-оцтова кислота		0,038
(+/-)-(1α,5β)(3-Амінометил-біцикло[3.2.0]гепт-3-ил)-оцтова кислота		2,86
(1α,3α,5α)(3-Амінометил-біцикло[3.2.0]гепт-3-ил)-оцтова кислота		0,332

[Патентна заявка №EP 01400214.1] описує використання сполук формул I-IV, наведених вище, для попередження та лікування вісцерального болю та шлунково-кишкових захворювань.

Певні аналоги вищезгаданих сполук, що походять, наприклад від 1- (амінометил)циклопентаноцтової кислоти, які одержані конденсуванням 3- або 4-членного кільця з циклопентановим кільцем і які є заміщеними одним або декількома замісниками, проявляють подібну високу активність. Також, амінокислоти на основі біцикло[3.2.0]гептану, біцикло[4.2.0]октану та біцикло[5.2.0]нонану, в яких аміно- та карбоксильні залишки приєднані до одного з атомів чотиричленного кільця, проявляють високу активність.

Даний винахід стосується аналогів біциклічної амінокислоти та їх похідних, проліків, та фармацевтично прийнятних солей та сольватів, придатних для лікування багатьох розладів, включаючи епілепсію, напади непритомності, гіпокінезію, черепно-мозкові розлади, нейродегенеративні розлади, депресію, неспокій, паніку, біль, розлади сну, остеоартрит, ревматоїдний артрит та невропатологічні розлади. Сполуки винаходу можуть також бути придатними для лікування вісцерального болю, функціональних розладів товстого кишечника, таких як, гастро-езофагальний рефлюкс, диспепсія, синдром подразнення товстого кишечника та синдром функціонального абдомінального болю, та запальних захворювань товстого кишечника, таких як, хвороба Крона, ілеїт та виразковий коліт, та інших типів вісцерального болю, пов'язаного з дисменореєю, пельвікального болю, циститу та панкреатиту. Вони також можуть бути придатними для лікування передменструального синдрому. Вони являють собою сполуки будь-якої із загальних формул, наведених нижче:





де  $R^1$  та  $R^2$  кожний незалежно вибраний з H, лінійного або розгалуженого алкілу з 1-6 атомами вуглецю, циклоалкілу з 3-6 атомами вуглецю, фенілу та бензилу, за умови, що, за виключенням випадку циклооктанової сполуки формули (XV4),  $R^1$  та  $R^2$  одночасно не означають водень.

Придатними сполуками (включаючи їх солі, сольвати та проліки) є:

((1R,5S)-3-Амінометил-1,5-диметилбіцикло[3.2.0]гепт-3-ил)оцтова кислота;  
 ((1S,5R)-3-Амінометил-1,5-диметилбіцикло[3.2.0]гепт-3-ил)оцтова кислота;  
 ((1R,5S)-3-Амінометил-6,6-диметилбіцикло[3.1.0]гекс-3-ил)оцтова кислота;  
 ((1S,5R)-3-Амінометил-6,6-диметилбіцикло[3.1.0]гекс-3-ил)оцтова кислота;  
 ((1R,2S,5R)-2-Амінометил-6,6-диметилбіцикло[3.1.0]гекс-2-ил)оцтова кислота;  
 ((1R,2S,5S)-2-Амінометил-6,6-диметилбіцикло[3.1.0]гекс-2-ил)оцтова кислота;  
 ((1S,2R,5R)-2-Амінометил-6,6-диметилбіцикло[3.1.0]гекс-2-ил)оцтова кислота;  
 ((1R,2R,5S)-2-Амінометил-6,6-диметилбіцикло[3.1.0]гекс-2-ил)оцтова кислота;  
 ((1R,5R,6S)-6-Амінометилбіцикло[3.2.0]гепт-6-ил)оцтова кислота;  
 ((1S,5S,6S)-6-Амінометилбіцикло[3.2.0]гепт-6-ил)оцтова кислота;  
 ((1R,5R,6R)-6-Амінометилбіцикло[3.2.0]гепт-6-ил)оцтова кислота;  
 ((1S,5S,6R)-6-Амінометилбіцикло[3.2.0]гепт-6-ил)оцтова кислота;  
 цис-((1S,2R,4S,5R)-3-Амінометил-2,4-диметилбіцикло[3.2.0]гепт-3-ил)оцтова кислота;  
 транс-((1S,2R,4S,5R)-3-Амінометил-2,4-диметилбіцикло[3.2.0]гепт-3-ил)оцтова кислота;  
 ((1S,5R,6S,7R)-3-Амінометил-6,7-диметилбіцикло[3.2.0]гепт-3-ил)оцтова кислота;  
 ((1S,5R,6R,7S)-3-Амінометил-6,7-диметилбіцикло[3.2.0]гепт-3-ил)оцтова кислота;  
 ((1R,2S,5S)-7-Амінометил-3,3-диметилтрицикло[3.3.0.0]окт-7-ил)оцтова кислота;  
 ((1R,6R,7S)-7-Амінометилбіцикло[4.2.0]окт-7-ил)оцтова кислота;  
 ((1S,6S,7S)-7-Амінометилбіцикло[4.2.0]окт-7-ил)оцтова кислота;  
 ((1R,6R,7R)-7-Амінометилбіцикло[4.2.0]окт-7-ил)оцтова кислота;  
 ((1S,6S,7R)-7-Амінометилбіцикло[4.2.0]окт-7-ил)оцтова кислота;  
 ((1R,7R,8S)-8-Амінометилбіцикло[5.2.0]нон-8-ил)оцтова кислота; ^

((1S,7S,8S)-8-Амінометилбіцикло[5.2.0]нон-8-ил)оцтова кислота;

((1R,7R,8R)-8-Амінометилбіцикло[5.2.0]нон-8-ил)оцтова кислота; та

((1S,7S,8R)-8-Амінометилбіцикло[5.2.0]нон-8-ил)оцтова кислота.

Переважними сполуками (включаючи їх солі, сольвати та проліки) є:

[(1R,5R,6S)-6-(Амінометил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]оцтова кислота;

[(1S,5S,6R)-6-(Амінометил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]оцтова кислота;

[(1R,5R,6R)-6-(Амінометил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]оцтова кислота;

[(1R,6R,7S)-7-(Амінометил)біцикло[4.2.0]окт-7-ил]оцтова кислота; та

[(1R,6R,7R)-7-(Амінометил)біцикло[4.2.0]окт-7-ил]оцтова кислота.

Особливо переважною сполукою (включаючи і солі, сольвати та проліки) є [(1R,5R,6S)-6-(Амінометил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]оцтова кислота.

Дані сполуки можуть існувати в несольватованих формах, а також у сольватованих формах, у тому числі, в гідратних формах. Загалом, сольватовані форми, у тому числі, гідратовані форми, які можуть містити ізоотопні замісники (наприклад, D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-ацетон, d<sub>6</sub>-DMSO), еквівалентні несольватованим формам і також входять в об'єм даного винаходу.

Певні сполуки даного винаходу мають один або декілька хоральних центрів, і кожний центр може існувати в R(D) або S(L) конфігурації. Даний винахід охоплює усі енантіомерні та епімерні форми, а також придатні їх суміші. Розділення діастереоізомерів або цис- та транс-ізомерів може бути здійснене за стандартними методиками, наприклад, шляхом фракційної кристалізації, хроматографії або PXBT стереоізомерної суміші сполуки даного винаходу або її придатної солі або її похідного, індивідуальний енантіомер сполуки винаходу також можна одержати з відповідної оптично чистої проміжної сполуки або шляхом розділення, таким як, ВЕРХ, відповідної рацемічної суміші з використанням придатного хірального наповнювача або фракційною кристалізацією діастереоізомерних солей, утворених взаємодією відповідної рацемічної суміші з придатною оптично активною кислотою або основою, у разі необхідності.

Даний винахід також включає всі придатні ізоотопні різновиди сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної солі, [ізоотопні різновиди сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної солі визначаються як сполука або її сіль, в яких принаймні один атом замінений атомом, що має той же самий атомний номер, але атомну масу, відмінну від атомної маси, що зазвичай зустрічається в природі. Прикладами ізоотопів, які можуть бути включені в сполуки винаходу та їх фармацевтично прийнятні солі, є ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору та хлору, такі як, <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F та <sup>36</sup>Cl, відповідно. Певні ізоотопні різновиди сполук вина-

ходу та їх фармацевтично прийнятних солей, наприклад, такі, в які включені радіоактивні ізотопи, такі як,  $^3\text{H}$  або  $^{14}\text{C}$ , є придатними як лікарські засоби та/або для дослідження розподілу субстрату у тканинах. Особлива перевага надається ізотопам тритію, тобто,  $^3\text{H}$ , та вуглецю-14, тобто,  $^{14}\text{C}$ , завдяки їх легкості їх одержання та здатності для виявлення. Крім того, заміщення ізотопами, такими як, дейтерій, тобто,  $^2\text{H}$ , може мати певні терапевтичні переваги внаслідок їх більшої метаболічної стабільності, наприклад, підвищеного часу напівжиття *in vivo* або використання у зменшених дозах, і, таким чином, може бути переважним у деяких випадках. Ізотопні різновиди сполук винаходу та їх фармацевтично прийнятних солей цього винаходу загалом можуть бути одержані за звичайними методиками, такими як, пояснювальні методики або підготовка, що описані у Прикладах та Препаративних прикладах далі з використанням придатних ізотопних різновидів відповідних реагентів.

Оскільки амінокислоти є амфотерними, фармакологічно сумісними солями можуть бути солі придатних нетоксичних неорганічних або органічних кислот або основ. Придатними кислотно-адитивними солями є гідрохлоридні/хлоридні, гідробромідні/бромідні, гідройодидні/йодидні, сульфатні, бісульфатні, нітратні, фосфатні, гідрофосфатні, ацетатні, фумаратні, аспартатні, бесилатні, бікарбонатні/карбонатні, камсилатні, D та L-лактатні, D та L-тарtratні, едисилатні, мезилатні, малонатні, оротатні, глюцептатні, метилсульфатні, стеаратні, глюкоронатні, 2-напсилатні, тозилатні, гібензатні, нікотинатні, ізотіанатні, малатні, малеатні, цитратні, глюконатні, сукцинатні, сахаратні, бензоатні, есилатні та памоатні солі. Придатні основні солі одержують з основ, що утворюють нетоксичні солі, прикладами є солі натрію, калію, алюмінію, кальцію, магнію, цинку, холіну, діоламіну, оламіну, аргініну, гліцину, трометаміну, бензатину, лізину, мегліміну, та діетиламіну. Також можуть бути одержані солі з іонами четвертинного амонію, наприклад, з іоном тетраметиламонію. Сполуки винаходу можуть бути одержані у вигляді цвіттеріону.

Придатною сіллю сполук даного винаходу є гідрохлоридна сіль. Для інформації щодо придатних солей [див. Berge та ін, J. P/aap. Sci., 66,1-19,1977].

Також в об'єм сполук даного винаходу входять усі їх поліморфні форми.

В об'єм даного винаходу входять також пролікарські форми вищезгаданих сполук. Ефективність лікарського засобу, що вводиться пероральним шляхом, залежить від ефективності проходження ліків через слизовий епітелій та від його стабільності при проходженні шлунково-кишкового тракту. Лікарські засоби, що є ефективними після парентерального уведення, але є менш ефективними при пероральному уведенні, або напівжиття плазми яких вважається надто коротким, можуть бути модифіковані хімічним шляхом в пролікарську форму. Проліки це ліки, які можуть бути хімічно модифіковані і які можуть бути біологічно неактивними в місці їхньої дії, але які можуть розкладатися або модифікуватися під дією одного або декількох ферментів або інших процесів *in vivo* з утворенням

вихідної біоактивної форми. Такі хімічно модифіковані ліки або проліки, повинні мати різні фармакокінетичні параметри у порівнянні з вихідною речовиною, можливість полегшеної абсорбції через слизовий епітелій, краще солеутворення та/або розчинність, покращену системну стабільність (наприклад, для підвищення напівжиття у плазмі). Такими хімічними модифікаціями можуть бути

(1) Естерні або амідні похідні, які можуть бути розщеплені, наприклад, естеразами або ліпазами. Для естерних похідних естер одержують із фрагменту карбонової кислоти молекули лікарської речовини відомими способами. Для амідних похідних амід може бути одержаний із фрагменту карбонової кислоти або амінного фрагменту молекули лікарської речовини відомими способами.

(2) Пептиди, які можуть бути розпізнані специфічними або неспецифічними протеїназами. Пептид може бути сполучений з молекулою лікарської речовини шляхом утворення амідного зв'язку із фрагментом аміну або карбонової кислоти молекули лікарської речовини відомими способами.

(3) Похідні, які акумулюються у місці їх дії завдяки процесові мембранної селективності пролікарської форми або модифікованої пролікарської форми.

(4) Будь-яка комбінація з 1 по 3.

Фахівцеві в цій галузі в подальшому буде зрозумілим, що певні фрагменти, відомі фахівцям як "про-фрагменти", для приклада такі, як описані в "Design of Prodrugs" ("Розробка проліків") Н. Bundgaard (E)sevier 1985, можуть бути розміщені на відповідних функціональних групах, якщо такі функціональні групи є в сполуках винаходу, також утворюючи "проліки". Крім того, певні сполуки винаходу можуть діяти як проліки інших сполук винаходу. Усі захищені похідні та проліки сполук винаходу входять в об'єм винаходу.

Дослідження показали, що оральна абсорбція певних проліків може бути підвищена шляхом одержання "м'якої" четвертинної солі. Четвертинна сіль зветься "м'якою" четвертинною сіллю тому, що на відміну від звичайних четвертинних солей, наприклад,  $\text{B-N}^+(\text{CH}_3)_3$ , вона може вивільняти активну лікарську речовину при гідролізі. "М'які" четвертинні солі мають корисні фізичні властивості у порівнянні з основними лікарськими речовинами або їх солями. У порівнянні з іншими солями, такими як, гідрохлоридні, розчинність у воді може бути підвищена, але більш важливим є те, що може бути підвищена абсорбція лікарської речовини із кишечника. Абсорбція підвищується ймовірно завдяки тому факту, що "м'яка" четвертинна сіль має властивості поверхнево-активної речовини і здатна утворювати мицели та неіонізовані іонні пари з жовчаними кислотами і т.п., які здатні проникати в епітелій кишечника більш ефективно. Проліки після абсорбції швидко гідролізують з вивільненням активної лікарської речовини.

Аміноацил-гліколеві та -лактатні естери відомі як проліки амінокислот [Wermuth С. Г., Chemisfry and Industry (Хімія та промисловість), 1980: 433-435]. Карбонільна група амінокислот може бути естерифікована відомими способами. Проліки та м'які ліки відомі в даній галузі [Palomino E., Drugs of the Future (Ліки майбутнього), 1990; 15(4): 361-

368]. Дві останні роботи включені сюди як посилення.

Винахід також стосується терапевтичного застосування даних сполук як агентів для лікування або зняття симптомів нейродегенеративних розладів. Такі нейродегенеративні розлади включають, наприклад, хворобу Альцгеймера, хворобу Хантингтона, хворобу Паркінсона та аміотрофічний латеральний склероз. Даний винахід також охоплює лікування нейродегенеративних розладів, що зветься гострі пошкодження мозку. Такі пошкодження включають, але не обмежуються ними: інсульт, травма голови та асфіксія, інсульт стосується церебрального судинного захворювання і може також згадуватися як церебральна судинна травма (CVA) і включає гострий тромбоемболічний інсульт. Інсульт включає як фокальну, так і глобальну ішемію. Також, включені транзиторні мозкові ішемічні напади й інші церебрально-васкулярні проблеми, пов'язані з ішемією. Ці васкулярні розлади можуть зустрічатися у пацієнтів, що піддавалися каротидній ендартеректомії або іншим цереброваскулярним або васкулярним хірургічним процедурам узагалі, або діагностичним васкулярним процедурам, включаючи церебральну ангиографію і т.п.. Іншими випадками є травма голови, травма спинного мозку або пошкодження від загальної гіпоксії, гіпоглікемії, гіпотонії, а також подібних ушкоджень, що спостерігаються в процесі емболії, гіперфузії і гіпоксії. Винахід був би корисним в ряді випадків, наприклад, в процесі кардіального шунтування, у випадках внутрішньочерепного крововиливу, при перинатальній асфіксії, при зупинці серця і епілептичному стані.

Фахівець буде здатним визначити відповідну ситуацію, у якій суб'єкти мають ризик, наприклад, інсульту або страждають від нього, для лікування методами даного винаходу.

Композиції винаходу також корисні для лікування гострого і хронічного болю. Гострий біль зазвичай недовготривалий і пов'язаний з гіперфункцією симпатичної нервової системи. Прикладами є післяопераційний біль, такий як після зубної екстракції, мігрень, головний біль, тригемінальна невралгія і алодинія. Хронічний біль звичайно визначається як біль, що продовжується від 3 до 6 місяців і включає соматогенний і психогенний біль. Приклади хронічного болю включають біль, пов'язаний з м'язово-скелетними розладами, такими як ревматоїдний артрит, остеоартрит, анкілозуючий спондиліт, серонегативні (не-ревматоїдні) артропатії, несуглобовий ревматизм і периартикулярні розлади, і біль, пов'язаний з раком, периферичною нейропатією і пост-герпетичною невралгією, інший болем є ноницептивний біль. Крім того, інший біль, викликаний пошкодженням або інфекцією периферичних сенсорних нервів. Він включає, але не обмежується болем від травми периферичного нерва, герпетичною інфекцією, цукровим діабетом, каузалгією, авульсією сплетіння, невромою, ампутацією кінцівок і васкулітом. Нейропатичний біль також викликається пошкодженням нерва внаслідок хронічного алкоголізму, ВШ, гіпотиреоїдизму, уремії, або гіповітамінозу. Нейропатичний біль включає, але не обмежується болем, викликаним пошкодженням нерва, наприклад, діабетичний

біль. Психогенним болем є біль, що спричиняється без органічних джерел, такий як, поперековий біль, атипічний лицьовий біль і хронічний головний біль, інші типи болю: запальний біль, остеоартритичний біль, тригемінальна невралгія, раковий біль, діабетична нейропатія, синдром невгамовних ніг, гостра герпетична і постгерпетична невралгія, каузалгія, авульсія плечового сплетення, потилична невралгія, подагра, фантомний біль кінцівок, опіковий біль і інші форми невралгії, нейропатичного і ідіопатичного больового синдрому.

Композиції винаходу, як очікується, будуть корисними при депресії. Депресія може бути результатом органічного захворювання, вторинного, пов'язаного з втратою особистості, або ідіопатичного спочатку, існує сильна тенденція для сімейних проявів деяких форм депресій, що вказує на механістичну причину принаймні деяких форм депресій. Діагноз депресії базується насамперед на кількісній зміні настрою пацієнтів. Ці оцінки настрою узагалі здійснюються лікарем або нейрофізіологом з використанням затвердженої шкали оцінок, такої як, шкала Гамільтона оцінки депресії, або короткої психіатричної шкали оцінок. Численні інші шкали були розроблені для того, щоб визначати кількість і вимірювати ступінь змін настрою у пацієнтів з депресією, таких як інсомнія, дефіцит концентрації уваги, гіпоергія, почуття нікчемності і провини. Стандарти для діагнозу депресій, також як усіх психіатричних діагнозів, зібрані в діагностичному і статистичному довіднику психічних розладів (Четверте Видання), згаданому як DSM-IV-R довідник, виданий Американською Асоціацією Психіатрів, 1994.

Сполуки винаходу, як очікується, будуть корисними в лікуванні вісцерального болю і шлунково-кишкових розладів. Нутрощі охоплюють органи черевної порожнини. Ці органи включають статеві органи, селезінку і частину травної системи. Біль, пов'язаний з нутрощами, може бути поділений на шлунково-кишковий (дигестивний) біль і недигестивний вісцеральний біль. Звичайно зустрічаються із шлунково-кишковими розладами, що включають функціональні розлади кишечника і запальні хвороби кишечника. Ці шлунково-кишкові розлади включають широкий спектр станів, що на даний час лише помірно контролюються, у тому числі функціональні розлади кишечника: гастро-езофагальний рефлюкс, диспепсія, синдром подразненого кишечника і синдром функціонального абдомінального болю, і запальні хвороби кишечника: хвороба Крона, ілеїт і неспецифічний виразковий коліт, усі з яких регулярно викликають вісцеральний біль. Недавно було показано, що при цих патологіях, зокрема, синдрому подразненого кишечника і диспепсії, поріг вісцерального болю зменшений, що вказує на вісцеральну гіперсенситивність. інші типи вісцерального болю включають біль, пов'язаний з дисменореєю, тазовим болем, циститом і панкреатитом.

Деякі ліки, як відомо, діють селективно на шлунково-кишкові розлади, пов'язані з гіперсенситивністю [Farthing M. J. (1998) Ліки 56: 11-21]. Доступне лікування болю відноситься до двох основних категорій: (1) нестероїдні протизапальні засоби, використовувані для лікування помірного

болю, але числ. терапевтичне використання обмежене побічними ефектами на ШКТ (шлункова ерозія, утворення пептичної виразки, запалення дванадцятипалої й ободової кишки); (2) морфін і опіоїди, використовувані для лікування від помірного до серйозного болю, але їх терапевтичне використання обмежене небажаними побічними ефектами, включаючи запор, пригнічення дихального центру, толерантність і потенційне зловживання.

Композиції винаходу, як очікується, будуть корисними в лікуванні тривоги і паніки як це показано за допомогою стандартних фармакологічних процедур.

Таким чином, відповідно до подальшого аспекту даного винаходу описується використання сполуки, вибраної з формули (I) - (XXV), як медикаменту.

Ще один подальший аспект стосується використання сполуки, вибраної з формули (I) - (XXV), у виготовленні медикаменту для лікування хвороби, вибраної з епілепсії, нападів непритомності, гіпокінезії, черепно-мозкових розладів, нейродегенеративних розладів, депресій, тривоги, паніки, болю, синдрому подразненого кишечника, розладів сну, остеоартриту, ревматоїдного артриту, нейропатологічних розладів, вісцерального болю, функціональних розладів кишечника, запальних хвороб кишечника, болю, пов'язаного з дисменореєю, болю тазових органів, циститу і панкреатиту.

Як альтернативний аспект, описується спосіб лікування захворювань, вибраних з епілепсії, нападів непритомності, гіпокінезії, черепно-мозкових розладів, нейродегенеративних розладів, депресії, тривоги, паніки, болю, синдрому подразненого кишечника, розладів сну, остеоартриту, ревматоїдного артриту, нейропатологічних розладів, вісцерального болю, функціональних розладів кишечника, запальних хвороб кишечника, болю, пов'язаного з дисменореєю, болю тазових органів, циститу і панкреатиту, що включає введення терапевтично-ефективної кількості сполуки, вибраної з формули (I)-(XXV) ссавцеві, який потребує згаданого лікування.

Біологічна активність сполук винаходу може бути виміряна дослідженням радіолігандного зв'язування, використовуючи [<sup>3</sup>H] габапентин і α<sub>2</sub>δ субодиниці, виділені з мозкової тканини свині [Gee N. S., Brown J. P., Dissanayake V. U. K., Offord J., Thuhow R., Woodruff G. N., ADVANCEADVANCE J. Biol. Chem., 1996; 271: 5879-5776]. Результати можуть бути виражені в значеннях мкМ. або нМ α<sub>2</sub>δ зв'язуючої афінності.

Сполуки даного винаходу можуть призначатись у комбінації або окремо, одночасно або послідовно, з одним або більшою кількістю інших фармакологічно активних агентів. Прийнятні агенти, особливо для лікування болю, включають:

(i) Опіоїдні анальгетики: морфін, героїн, гідроморфон, оксиморфон, леворфанол, леваллорфан, метадон, меперидин, фентаніл, кокаїн, кодеїн, дигідрокодеїн, оксикодон, гідроксон, пропоксифен, налмефен, налорфін, налоксон, налтрексон, бупренорфін, буторфанол, налбуфін і пентазоцин;

(ii) Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), такі як аспірин, диклофенак, дифлунізал, етодо-

лак, фенбуфен, фенпрофен, флуфенізал, флупіпрофен, ібупрофен, індометацин, кетопрофен, кеторолак, меклофенамова кислота, мефенамова кислота, набуметон, напроксен, оксaproзино, фенілбутазон, піроксикам, суліндак, толметин, зомепірак і їх фармацевтично прийнятні солі;

(iii) Барбітурати, такі як амобарбітал, апробарбітал, бутабарбітал, бутабітал, мефобарбітал, метарбітал, метогексикал, пентобарбітал, фенобарбітал, секобарбітал, талбутал, тіопентал і їх фармацевтично прийнятні солі;

(iv) Бензодіазепіни з седативною дією, такі як хлордіазепоксид, хлоразепам, діазепам, флуразепам, лоразепам, оксазепам, темазепам, триазолам і їх фармацевтично прийнятні солі,

(v) H<sub>1</sub> антагоністи, що мають седативну дію, такі як дифенгідрамін, піриламін, прометазин, хлорфенірамін, хлорциклізін і їх фармацевтично прийнятні солі;

(vi) Різні седативні засоби, такі як глутетимід, 2-метил-2-пропіл-1,3-пропандіол-дикарбамат, метаквалон, дихлоралфеназон і їх фармацевтично прийнятні солі;

(vii) Міорелаксанти скелетних м'язів, такі як баклофен, карізопродол, хлорзоксазон, циклобензаприн, метокарбамол, орфенадин і їх фармацевтично прийнятні солі,

(viii) антагоністи NMDA рецепторів, наприклад декстрометорфан ((+) -3-гідрокси-N-метилморфінан) і його метаболіт декстрорфан ((+) -3-гідрокси-N-метилморфінан), кетамін, мемантин, піролохінолін хінон і цис-4-(фосфометил)-2-піперидинкарбонова кислота і їх фармацевтично прийнятні солі;

(ix) Альфа-адренергічні активні сполуки, такі як доксазоцин, тамсулозін, клонідин і 4-аміно-6,7-диметокси-2-(5-метансульфонамідо-1,2,3,4-тетрагідроізохінол-2-іл)-5-(2-піридил)хіназолін;

(x) Трициклічні антидепресанти, такі як дезіпрамін, іміпрамін, амітриптилін і нортриптилін;

(xi) Протисудомні засоби, такі як карбамазепін, габапентин, прегабалін і вальпроат;

(xii) інгібітори зворотного захвату серотоніну, такі як флуоксетин, пароксетин, циталопрам і сертралін;

(xiii) Змішані інгібітори зворотного захвату норадреналіну-серотоніну, такі як мільнаципран, венлафаксин і дулоксетин;

(xiv) інгібітори зворотного захвату норадреналіну, такі як ребоксетин;

(xv) Антагоністи тахікініну, особливо Nk-3, NK-2 і NK-1, такі як антагоністи (αR,9R)-7-[3,5-біс(трифторметил)бензил]-8,9,10,11-тетрагідро-9-метил-5-(4-метилфеніл)-7H-[1,4]-діазо цин-[2,1-g] [1,7]нафтиридин-6-13-діон(ТАК-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етокси-3-(4-фторфеніл)-4-морфолініл]метил]-1,2-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-он (МК-869), ланепітант, дапітант і 3-[[[2-метокси-5-(трифторметокси)феніл]метиламіно]-2-феніл-піперидин (2S,3S)];

(xvi) Мускаринові антагоністи, такі як оксибутин, тотеродин, пропіверин, тропісіум-хлорид і дарифенацин;

(xvii) інгібітори фосфодіестерази, такі як силденафіл, варденафіл і Ціаліс (Торговельна марка);

(xviii) COX-2 інгібітори, такі як целекоксиб, рофекоксиб і валдекоксиб;

(xix) Неселективні COX інгібітори (переважно ШКТ-протектори), такі як нітрофлубіпрофен(НСТ-1026);

(xx) Аналгетики, зокрема парацетамол;

(xxi) Нейролептичні засоби, такі як дроперидол;

(xxii) Агоністи Vanilloid-рецепторів, такі як резинфератоксин;

(xxiii) Бета-адренергічні композиції, такі як, пропранолол;

(xxiv) Місцеві анестетики, такі як, мексилетин;

(xxv) Кортикостероїди, такі як, дексаметазон;

(xxvi) Агоністи і антагоністи серотонінових рецепторів;

(xxvii) Холінергічні (нікотинові) аналгетики; і

(xxviii) Різні агенти, такі як, Трамадол<sup>(R)</sup>;

Комбінація сполук даного винаходу та інших терапевтичних агентів може призначатись окремо, послідовно або одночасно. Таким чином, даний винахід поширюється на набір, який містить сполуку формул (I) - (XXV), один або декілька інших терапевтичних агентів, таких як вищенаведені та придатний контейнер.

Композиції винаходу можуть вводиться самостійно, але будуть взагалі призначатись в суміші з прийнятним фармацевтичним екіпієнтами, розчинниками або носієм, вибраними згідно з шляхом введення і стандартами фармацевтичної практики. При необхідності можуть бути додані інші допоміжні агенти. Допоміжні агенти -консерванти, антиоксиданти, ароматизатори або барвники. Сполуки винаходу можуть бути утворені у вигляді композицій швидкого, уповільненого, модифікованого, тривалого, пульсового або контрольованого вивільнення.

Композиції винаходу можуть призначатись, наприклад, але не обмежуватись ними, наступними шляхами: перорально, буккально або сублінгвально у формі таблеток, капсул, мульти-і наночастинок, гелів, плівок (включно мукоадгезивних), порошків, овул, еліксирів, пілюль, жувальних форм, розчинів, суспензій і аерозолів. Сполуки винаходу можуть також призначатись у вигляді осмотичних форм або у формі високоенергетичної дисперсії або як вкриті частинки або у вигляді форм, що швидко розчиняються, швидко розпадаються як описано Liang і Chen в Ashtey Publication, 2001. Сполуки винаходу можуть призначатись як кристалічні або аморфні продукти, висушених ліофілізацією або розпилюванням. Прийнятні композиції сполук винаходу можуть бути в гідрофільній або гідрофобній матриці, в комплексі іонообмінних смол, оболонковій або безоболонковій формі й інших типах, як описано [у США 6,106,864] як бажано. Такі фармацевтичні композиції, наприклад, таблетки, можуть містити екіпієнти, такі як, мікрокристалічна целюлоза, лактоза, лимоннокислий натрій, вуглекислий кальцій, двоосновний фосфорнокислий кальцій, ^ гліцин і крохмаль (переважно кукурудзяний, картопляний або тапіоковий), маніт, дезінтегранти, такі як, крохмаль гліколят натрію, натрій кроскармелоza і деякі комплекси силікатів і зв'язуючі гранулатів, такі, як, полівінілпіролідон, гідроксипропілметилцелюлоза, тригліце-

риди, гідроксипропілцелюлоза, бентоніт сахароза, сорбіт, желатин і камідь. Додатково, мастильні агенти можуть бути додані до твердих композицій, такі як стеарат магнію, стеаринова кислота, гліцерил бегенат, поліетиленгліколь і тальк або змочувальні агенти, такі як натрій лаурил сульфат. Додатково, полімери такі як вуглеводи, фосфоліпіди і білки можуть бути включені.

Форми дозування, що швидко диспергуються або розчиняються можуть містити наступні компоненти: аспартам, ацесульфам калій, лимонна кислота, натрій кроскармелоza, кросповідон, діаскорбінова кислота, етил акрилат, етилцелюлоза, желатин, гідроксипропілметил целюлоза, стеарат магнію, маніт, метилметакрилат, м'ятний ароматизатор, поліетиленгліколь, аеросил, діоксид кремнію, натрій крохмаль гліколят, натрій стеарил фумарат, сорбіт або ксиліт. Термін диспергування або розчинення, як використовується тут стосовно форм дозування, що швидко диспергуються або розчиняються, залежить від солюбільності використовуваної субстанції, тобто коли субстанція нерозчинна, може бути виготовлена форма дозування, що швидко диспергується і, коли субстанція є розчинною, може бути виготовлена швидкорозчинна форма.

Тверда форма дозування, така як таблетки, виготовлені за стандартним процесом, наприклад, безпосереднім пресуванням або вологим, сухим гранулюванням, гранулюванням розплаву, охолодженням розплаву і екструзійним процесом. Ядро таблетки, яке може бути моно або багатошаровим, можуть бути покриті відповідними оболонками, відомими в даній галузі.

Тверді композиції подібного типу можуть також використовуватись як наповнювачі в капсулах, таких як желатинові, крохмалеві або гідроксипропілметилцелюлозні капсули. Переважні екіпієнти в цьому відношенні включають лактозу, крохмаль, целюлозу або \$ високомолекулярні поліетиленгліколи. Рідкі композиції можуть використовуватись як наповнювачі м'яких або твердих капсул, таких як желатинові капсули. Для водних і масляних суспензій, розчинів, сиропів або еліксирів, сполуки винаходу можуть бути об'єднані з різним підсолоджувачами або ароматизаторами, барвниками, емульгаторами або суспенгаторами і розчинниками, такими як, вода, етанол, пропіленгліколь, метилцелюлоза, альгінова кислота або альгінат натрію, гліцерин, масла, гідроколідні агенти і їх комбінації. Крім того, композиції, що містять ці сполуки і екіпієнти можуть бути представлені як сухий продукт для змішування з водою або іншими прийнятними носіями перед використанням.

Рідкі форми препаратів включають розчини, суспензії, і емульсії, наприклад, водні або водні розчини пропіленгліколю. Для перентеральних ін'єкцій рідкі препарати можуть бути утворені у розчині у водного поліетиленгліколю. Водні розчини, що прийнятні для орального використання можуть бути виготовлені, розчиненням активного компонента у воді і додаванням прийнятних барвників, ароматизаторів, стабілізаторів і загущувачів, як бажано. Водні суспензії, що прийнятні для орального використання можуть бути виготовлені, диспергуванням тонко подрібненого активного



компонента у воді з в'язким матеріалом, таким як природними або синтетичними смолами, камедями, метилцелюлозою, натрій карбоксиметилцелюлозою і іншими відомими диспергаторами.

Композиції винаходу можуть також призначатись ін'єкційно, тобто внутрішньовенно, внутрішньом'язово, внутрішньошкірно, інтрадуоденально або інтраперитонеально, інтраартеріально, інтракально, інтравентрикулярно, інтрауретралью, інтрастернально, інтракраніально, інтраспінально або підшкірно, або вони можуть призначатись як інфузія, безголковим ін'єктором або імплантацією. Для такого парентерального введення краще використовувати у формі стерильного водного розчину, суспензії або емульсії, які можуть містити інші субстанції, відомі в галузі, наприклад, достатню кількість солей або вуглеводів таких як, глюкоза, щоб зробити розчин ізотонічним із кров'ю. Водні розчини повинні бути відповідно буферовані (переважно до pH від 3 до 9) у разі потреби. Для деяких форм парентерального введення вони можуть використовуватись у формі стерильної неводної системи такої як, нелеткі олії, включаючи моно- або диґліцерид і жирні кислоти, включаючи олеїнову кислоту. Виготовлення прийнятних парентеральних композицій в стерильних умовах, наприклад ліофілізацією легко виконується стандартними фармацевтичними методами, відомими фахівцям. Альтернативно, активний інгредієнт може бути у формі порошку для утворення парентеральної композиції з носієм (стерильна апірогена вода) перед використанням.

Також, сполуки винаходу можуть призначатись інтраназально або інгаляційно. Вони зручно доставляються у формі сухого порошку (самостійно або у вигляді сухої суміші, наприклад сухої суміші з лактозою, або змішаною складовою часткою, наприклад з фосфоліпідами) інгалятором сухого порошку або аерозольним спреєм, представленим герметичним контейнером, насосом, пульверизатором (переважно використовуються, електрогідродинамічний пульверизатор, для утворення туману) або небулайзером з або без використання прийнятного газу-носія, наприклад дихлортетрафторетану, дихлордифторметану, трихлорфторметану, гідрофторалкану такого як 1,1,1,2-тетрафторетану (HFA 134A [торговельна марка]) або 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропану (HFA 227EA [торговельна марка]), вуглекислого газу, перфторованого вуглеводню, такого як Перфлуброн (торговельна марка) або іншого прийнятного газу. У випадку герметичного аерозолю під тиском, одиниця дозування може бути визначена клапаном, щоб доставити обмірювану кількість. Герметичний контейнер, насос, спрей, пульверизатор або небулайзер можуть містити розчин або суспензію активної сполуки, наприклад використовуючи суміш етанолу (довільно, водний етанол) або прийнятний диспергатор, солюбілізатор або прологатор і газ-носії, може додатково містити лубрикант, наприклад сорбітану триолеат. Капсули, блістери, картриджі (виготовлені, наприклад з желатину або гідроксипропілметилцелюлози для використання в інгаляторі або інсуфляторі) можуть бути утворені із вмістом порошкової суміші сполуки винаходу, прийнятної основи порошку, такої як лактоза або кро-

хмаль і модифікатору функціональності, наприклад 1-лйцін, маніт або стеарат магнію.

Перед використанням композиції сухого порошку або суспензії для інгаляції, сполука винаходу буде мікронізованою до розміру, що підходить для інгаляції (звичайно менше, ніж 5 мікрон). Мікронізація досягається діапазоном методів, наприклад спіральним струменевим розмелюванням, суперкритичною рідкою кристалізацією, сухим розпилюванням.

Прийнятна композиція розчину для використання в електрогідродинамічному пульверизаторі, щоб зробити дрібний туман, може містити від 1мг до 10мг сполуки винаходу через приведення в дію і об'єм приведення в дію може змінитися від 1 до 100мл. Типова композиція може включати сполуку винаходу, пропіленгліколь, стерильну воду, етанол і хлорид натрію. Альтернативні розчинники можуть використовуватись замість пропіленгліколю, наприклад гліцерин або поліетиленгліколь.

Альтернативно, композиції винаходу можуть призначатись місцево на шкіру, слизову оболонку, трансдермально, наприклад, у формі гелю, гідрогелю, лосьйону, розчину, крему, мазі, присипки, перев'язувального матеріалу, піни, плівки, бляшки, імплантату, губки, волокон, бандажу, мікроемульсій і їх комбінацій. Для таких аплікацій, композиції винаходу можуть бути суспендовані або розчинені у, наприклад, суміші одного або більшої кількості наступних: мінеральне масло, рідкий вазелін, білий вазелін, пропіленгліколь, поліоксметилен поліоксипропілен, емульгуювальний віск, нелекті олії, включаючи синтетичні моно- або диґліцериди, і жирні кислоти, включаючи олеїнову кислоту, сорбітанмоностеарат, поліетиленгліколь, рідкий парафін, полісорбат 60, цетилові ефіри восків, цетаріловий спирт, 2-октилдодеканол, бензиловий спирт, спирти, такі як, етанол. Альтернативно, можуть використовуватись підсилювачі проникнення. Наступні можуть також використовуватись: полімери, вуглеводи, протеїни, фосфоліпіди у формі наночастинок (типу носом або ліпосом) або суспендовані або розчинені. Крім того, вони можуть доставлятися, використовуючи іонофорез, фонофорез і сонофорез.

Альтернативно, композиції винаходу можуть призначатись ректально, наприклад у формі супозиторію або песарію. Вони можуть також призначатись вагінально. Наприклад, ці композиції можуть бути виготовлені змішуванням субстанції з прийнятними інертними наповнювачами, такими як, масло какао, синтетичними ефірами гліцериду або поліетиленгліколями, що є твердими при звичайних температурах, але стають рідкими або розчиняються у порожнині, вивільнюючи активний інгредієнт.

Композиції винаходу можуть також призначатись як очні лікарські форми. Для очного використання, композиції можуть бути утворені як мікронізовані суспензії в ізотонічному, pH відрегульованому, стерильному фізіологічному розчині, або, переважно, як розчини в ізотонічному, pH відрегульованому, стерильному фізіологічному розчині. Може бути доданий полімер, такий як поперечно-зв'язана поліакрилова кислота, полівінілалкоголь, гіалуронова кислота, полімер целю-

лози (напр. гідроксипропілметил-, гідроксиетил-, метил-целлюлоза), або гетерополісахаридні полімери. Альтернативно, вони можуть бути утворені як мазі на вазеліні або мінеральному маслі, включені у здатні до біодеградації мікроорганізмами (гелеві губки, що здатні до абсорбції, колаген) або не здатні до біодеградації (силікон) імплантати, шаруваті пластини, краплі, лінзи або доставляються через корпускулярні або везикулярні системи, такі як ніосоми або ліпосоми. Композиції можуть бути довільно об'єднані з консервантом, таким як бензалконію хлорид. Крім того, вони можуть доставлятися, використовуючи іонтофорез. Вони можуть також призначатися у вигляді вушних форм, використовуючи наприклад, але не обмежуючись краплями.

Композиції винаходу можуть також використовуватися в комбінації з циклодекстрином. Циклодекстрини, як відомо, утворюють комплекси включення і не-включення з молекулами. Утворення комплексу медикамент-циклодекстрин може змінювати солубільність, швидкість розчинення, маскований смак, біодоступність або властивості стабільності. Комплекси медикамент-циклодекстрин узагалі корисні для більшості форм дозування і шляхів введення. Альтернативно, до безпосереднього комплексоутворення медикаменту з циклодекстрином можуть використовуватися як допоміжні: носій, розчинник або солубілізатор. Приклади прийнятних альфа-, бета- і гама-циклодекстринів, що звичайно використовуються описані [в WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 і WO-A-98/55148].

Термін "введення (призначення)" включає доставку вірусними або не-вірусними методами. Вірусні механізми доставки включають, але не обмежуються аденовірусними векторами, аденоасоційованими вірусними (AAV) векторами, герпесвірусними векторами, ретровірусними векторами, лентівірусними векторами, і бакуловірусними векторами. Не-вірусні механізми доставки включають ліпід опосередковану трансфекцію, ліпосоми, імуноліпосоми, ліпофектин, катіонних амфіфільних речовин (CFAs) їх комбінацій. Шляхи введення для таких механізмів доставки включають, але не обмежуються: на слизову оболонку, назальний, оральний, парентеральний, гастроінтестинальний, місцевий або сублінгвальний.

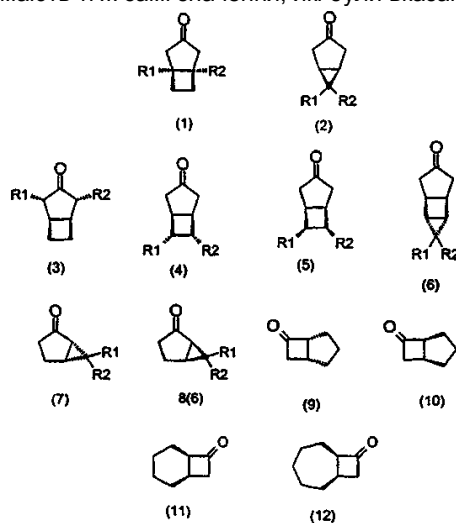
Фармацевтичний препарат переважно знаходиться в одиничній дозованій формі. В такій формі препарат розподілений на одиничні дози, які містять придатну кількість активного компоненту. Одинична дозована форма може бути упакована, упаковка містить дискретні кількості препарату, такі як, упаковані таблетки, капсули та порошки в пляшечках або ампулах. Також одиничними дозованими формами можуть бути капсули, таблетки, саше або лозенге, або вони можуть бути придатною кількістю кожного з цих упакованих форм. Кількість активної складової в одиничній дозованій формі може бути змінюватись або регулюватись від 0.1мг до 1г відповідно до конкретного застосування та ефективності активної складової. У медичному використанні лікарський засіб може призначатися тричі на добу, як, наприклад, капсули по 100 або 300мг. У терапевтичному використанні, композиції, застосовувані у фармацевтичному

способі цього винаходу уводяться в початковій дозі від приблизно 0.01мг до приблизно 100мг/кг на добу. Перевага надається діапазону добової дози від приблизно 0.01мг до приблизно 100мг/кг. Дозування, однак, може змінюватись в залежності від потреб пацієнта, тяжкості стану, який необхідно лікувати, та використовуваної сполуки. Визначення належного дозування для конкретного випадку лежить в межах компетенції фахівця. Загалом, лікування починають з невеликих дозувань, що є меншими, ніж оптимальна доза сполуки. Після цього дозування збільшують невеликими кількостями, поки не буде досягнутий оптимальний ефект для даних випадків. Для зручності, загальне добове дозування може бути розділене і при бажанні може прийматися порціями протягом дня.

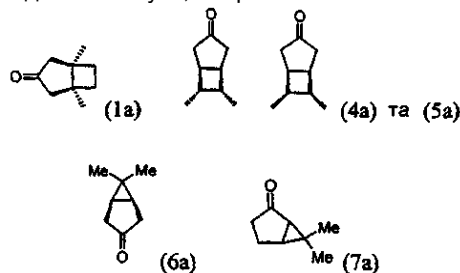
Фармацевтична композиція відповідно до даного винаходу може, при необхідності, також містити один або декілька інших сумісних терапевтичних агентів. Зокрема, композиція може бути скомбінована з будь-якою однією або декількома сполуками, придатними для лікування болю, такими як, сполуки, перелічені вище. Таким чином, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить сполуку, вибрану із сполук формул (I)-(XXV), один або декілька інших фармакологічно активних агентів та один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв.

#### Загальні методи

Вищезгадані сполуки можуть бути синтезовані з кетонів (1)-(12), наведених нижче, в яких R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> мають ті ж самі значення, які були вказані вище:



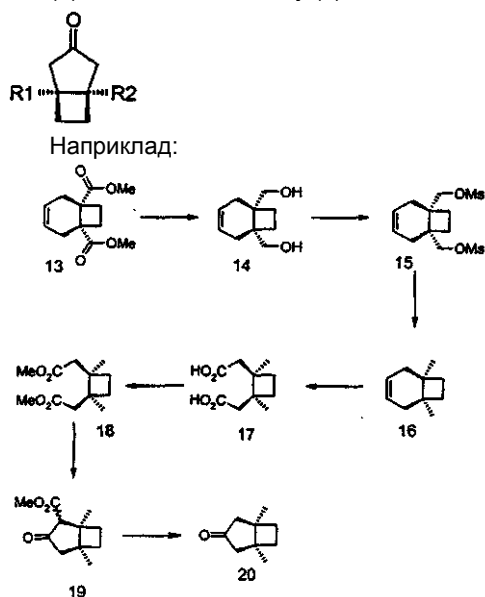
Вважається, що проміжні сполуки формул (1)-(6), вказаних вище, є новими і складають подальший аспект даного винаходу. Особливо переважними проміжними кетонами згідно з даним винаходом є сполуки, вибрані з:



Різні методи синтезу вищенаведених кетонів описуються нижче:

#### A. Синтез кетонів 1-12

##### (1) Синтез кетонів типу (1).



(a) Відомий діестер (13) відновлюють до діолу (14), наприклад, літіялюмінійгідридом в органічному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані або діетиловому етері при температурі від 0°C до температури кипіння.

(b) Діол (14) додають до розчину метилсульфонілхлориду в піридині або триетиламіну в дихлорметані при температурі від -60°C до 40°C з одержанням димезилату формули (15).

(c) Димезилат (15) додають до розчину літіялюмінійгідриду в розчиннику, такому як, тетрагідрофуран або діетиловий етер при температурі від 0°C до температури кипіння з одержанням алкена формули (16).

(d) Алкен (16), наведений вище, додають до суміші тетрахлорвуглецю або етилацетату та ацетонітрилу, до якої додають воду, періодат натрію та хлорид рутенію (III) і перемішують при температурі від 40°C до 80°C з одержанням карбонової кислоти формули (17); або

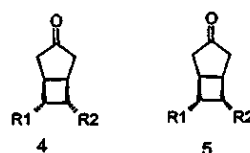
до суміші перманганату калію у воді та дихлорметану в присутності каталізатора фазового переносу, такого як, хлорид тетрабутиламонію з одержанням (17).

(e) Карбонову кислоту (17) додають до суміші спирту, такого як, метанол, та концентрованої кислоти, такої як, сірчана кислота або хлороводнева кислота, при температурі від кімнатної температури до температури кипіння з одержанням діестеру формули (18).

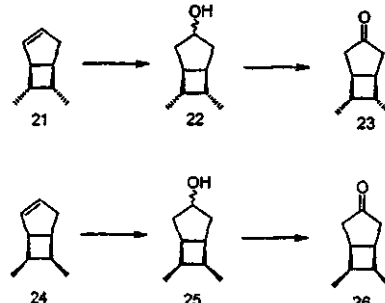
(f) Діестер (18), вказаний вище, додають до сильної основи, такої як, гідроксид натрію або трет-бутоксид калію, в розчиннику, такому як, тетрагідрофуран, при температурі кипіння з одержанням кетону (19).

(g) Кетон (19), вказаний вище, додають до суміші диметилсульфоксиду та води при температурі 100-180°C з одержанням кетону формули (20).

##### (2) Синтез кетонів типу (4) та (5).



Наприклад:

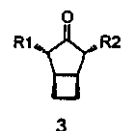


(a) Відомий алкен (21), [див. B. D. Kramer, P. D. Bartlett, J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 3934], змішують з органобораном, таким як, дисіамілборан, тексилборан або 9-BBN в розчиннику, такому як, діетиловий етер або тетрагідрофуран при температурі від 0°C до кімнатної температури. Одержаний органоборан змішують з розчином концентрованого гідроксиду натрію та пероксидом водню з одержанням спирту формули (22).

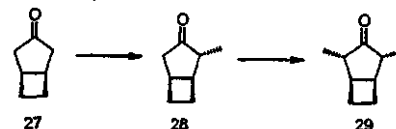
(b) Спирт (22) окислюють, наприклад, окислювальним агентом, таким як, триоксид хрому, дихромат піридинію та хлорхромат піридинію, в розчиннику, такому як, дихлорметан або ацетон з одержанням кетону формули (23).

Подібний процес можна використовувати для кетону (25), за винятком того, що вихідною речовиною є відомий алкен (24), див. B. D. Kramer, P. D. Bartlett, раніше.

##### (3). Синтез кетонів типу (3)



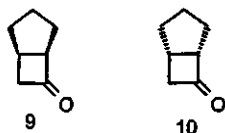
Наприклад:



(a) Відомий кетон (27), [див. патентну заявку US 60/160725], додають до сильної основи такої як, діізопропіламід літію або гексаметилдисилазид літію, з наступним додаванням метилувального агента, такого як, метилйодид, в розчиннику, такому як, тетрагідрофуран або діетиловий етер, при температурі між -100°C та кімнатною температурою з одержанням кетону формули (28).

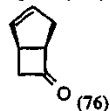
(b) Кетон формули (46), вказаний вище, в подальшому метилують метилувальним агентом, таким як, метилйодид, в присутності сильної основи, такої як, lithium діізопропіламід літію або гексаметилдисилазид літію, в розчиннику, такому як, тетрагідрофуран або діетиловий етер, при температурі між -100°C та кімнатною температурою з одержанням кетону формули (29).

##### (4). Синтез кетонів типу (9) та (10).



Ці кетони є відомими сполуками, [див. L. Y. Chen, L. Ghosez, *Tetrahedron Letters*, 1990, 31, 4467; C. Houge, A. M. Frisque-Hesbain, A. Mockel, L. Ghosez, J. P. Dectereq, Г. Germain, M. Van Meerssche, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 2920].

Такі кетони також можуть бути одержані з відомого ненасиченого кетону загальної формули (76)

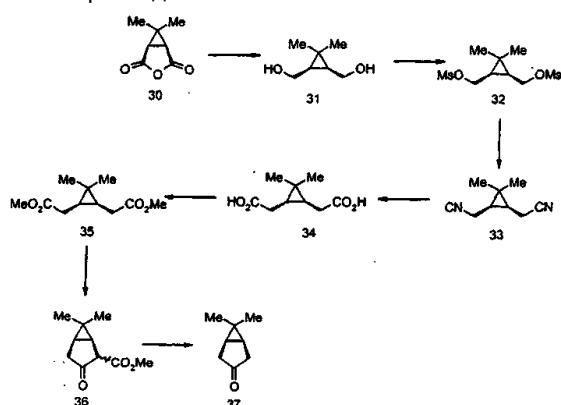


відновленням шляхом гідрювання з придатним каталізатором, таким як, Pd/C в придатному розчиннику, такому як, етилацетат.

(5). Синтез кетонів типу (2).



Наприклад:



(a) Відомий карбамат (30), [див. W. Von der Saal, R. Reinhardt, H. M. Seidenspinner, J. Stawitz, H. Quast, *Liebigs Ann. Chem.*, 1989, 703; Z. Cekovic, R. Matovic, *J. Serb. Chem. Soc.*, 1988, 53, 595], відновлюють з використанням літійалюмінійгідриду в розчиннику, такому як, тетрагідрофуран або діетиловий етер, при температурі від 0°C до температури кипіння з одержанням діолу (31).

(b) Діол (31) додають до метилсульфонілхлориду в піридині або триетиламіні в дихлорметані при температурі від -60°C до 40°C з одержанням димезилату формули (32).

(c) Димезилат (32) додають до розчину ціаніду натрію або калію в розчиннику, такому як, тетрагідрофуран, діетиловий етер, диметилсульфоксид або диметилформамід, при температурі від 0°C до температури кипіння з одержанням диціаніду структури (33).

(с) Диціанід (33) додають до концентрованого розчину гідроксиду калію або натрію при температурі від 50°C до температури кипіння з одержанням дикислоти (34).

(d) Дикислоту (34) естерифікують до діестеру

(35) шляхом додавання:

до суміші йодометану в розчиннику, вибраному з дихлорметану, хлороформу, тетрагідрофурану, толуолу або 1,4-діоксану, до якого додають основу, таку як, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), триетиламін або 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), і перемішують при температурі від -40°C до 110°C; або

до суміші метанолу та концентрованої кислоти, такої як, сірчана кислота або хлороводнева кислота, при температурі в інтервалі від 0°C до 100°C; або

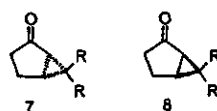
до триметилсилілдіазометану та метанолу в бензолі або толуолі при температурі від 40°C до 100°C; або

до діазометану в розчиннику, такому як, бензол, толуол, дихлорметан при температурі від -40°C до 40°C.

(e) Діестер (35) додають до сильної основи, такої як, гідрід натрію або калію або трет-бутоксид калію в розчиннику, такому як, тетрагідрофуран, при температурі кипіння з одержанням кетону (36).

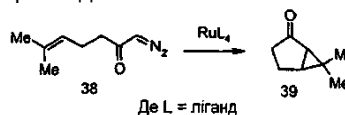
(f) Кетон (36) додають до суміші диметилсульфоксиду та води при температурі 100-180°C для одержання кетону формули (37).

(6). Синтез кетонів типу 7 та 8



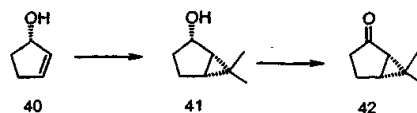
Кетони цього типу можуть бути одержані з використанням комплексу рутенію, [див. S-W. Park, J-H. Son, S-Г. Kim, K. H. Ahn, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1999, 10, 1903].

Наприклад:



(i)

Відомий алкен (38), [див. H. Nishiyama, Y. Itoh, H. Matsumoto, S. B. Park, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 2223], перемішували з рутенієвим каталізатором, таким як,  $\text{Cl}_2\text{Ru}(\text{пібокс-ін})(\text{CH}_2=\text{CH}_2)$  в розчиннику, такому як, дихлорметан або хлороформ при температурі від 0°C до кімнатної температури з одержанням кетону структури (39).



(ii)

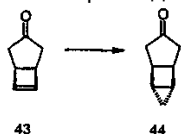
(a) Відомий спирт (40), [див. M. Asami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1990, 63, 721; T. Sato, Y. Gotoh, Y. Wakabayashi, T. Fujisawa, *Tetrahedron Letters*, 1983, 24, 4123], змішують з дийодметаном та з алкілцинком, таким як, диметилцинк або діетилцинк, або цинк-мідною парою в розчиннику, такому як, толуол або бензол, при температурі від -60°C до температури кипіння з одержанням спирту формули (41).

(b) Спирт формули (41) додають до окислювального агента такого як, триоксид хрому, дихромат піридинію або хлорохромат піридинію, в розчиннику, такому як, дихлорметан або ацетон, з одержанням кетону формули (42).

(7). Синтез кетонів типу (6).

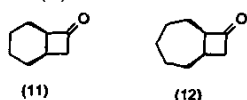


Наприклад:



Відомий кетон (43), [див. W. A. Wilczak, D. I. Schuster, *Tetrahedron Letters*, 1986, 27, 5331; D. I. Schuster, J. Eriksen, *J. Org. Chem.*, 1979, 44, 4254], змішують з дийодметаном та алкілцинком, диметилцинк або діетилцинк, або цинк-мідною парою в розчиннику, такому як, толуол або бензол, при температурі від  $-60^{\circ}\text{C}$  до температури кипіння з одержанням кетону структури (44).

(8). Синтез кетонів типу (11) та (12)



Одержання кетону структури (11) може бути знайдено в наступних джерелах:

Ogino, Toshio. Preparation of bicyclo[4.2.0]octan-7-ones (Одержання біцикло[4.2.0]октан-7-онів). [Niigata Daigaku Kyoikugakubu Kiyo, Shizen Kagaku Hen (1973), 15 26-33].

Marko, Istvan; Ronsmans, Bruno; Hesbain-Frisque, Anne Marie; Dumas, Stephane; Ghosez, Leon; Ernst, Beat; Greuter, Hans. Intramolecular [2+2] cycloadditions of ketenes and keteniminium salts to olefins (Внутрішньомолекулярне [2+2] циклоприсоединення кетенів та солей кетенімінів до олефінів). [*J. Am. Chem. Soc.* (1985), 107(7), 2192-4].

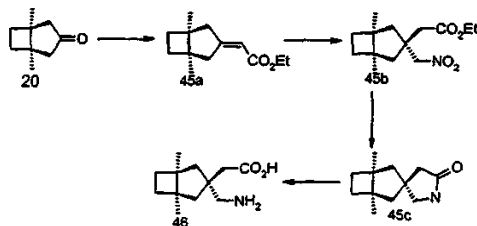
Chen, Lian Yong; Ghosez, Leon. Study of chiral auxiliaries for the intramolecular [2+2] cycloaddition of a keteniminium salt to an olefinic double bond. A new asymmetric synthesis of cyclobutanones. (Вивчення хіральних допоміжних речовин для внутрішньомолекулярного [2+2] циклоприсоединення солі кетенімінію до олефінового подвійного зв'язку). [*Tetrahedron Lett.* (1990), 31(31), 4467-70].

Одержання кетону структури (12) може бути знайдено в Marko та ін., наводилось вище.

В. Перетворення кетонів як вихідних речовин в амінокислоти винаходу

Вищенаведені кетони можуть бути перетворені в амінокислоти з використанням одного з наступних загальних способів А-Е, як показано нижче для кетону (1), в якому  $R^1=R^2=\text{метил}$ .

Спосіб А:



(а) Кетон (20) перетворюють в ненасичений

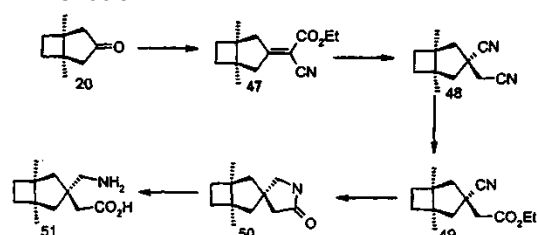
естер (45а) взаємодією з триалкілфосфонацетатом, таким як, триетилфосфонацетат, в присутності основи. Придатні основи включають гідрид натрію, гідрид калію, літій- або натрій- або калій-гексаметилдисилазид, бутиллітій або трет-бутоксид калію. Реакцію можна проводити в полярному апротонному органічному розчиннику, такому як, тетрагідрофуран, диметилформамід, діетиловий етер або диметилсульфоксид при температурі в інтервалі від  $-78^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$ .

(b) До ненасиченого естеру (45а) додають нітрометан за реакцією приєднання Michael в присутності основи і полярного апротонного органічного розчинника при температурі від  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$  з одержанням нітроестеру (45b). Придатними основами є фтори тетрабутиламонію, тетраметилгуанідин, 1,5-діазабіцикло[4,3,0]нон-5-ен, 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен, алкоксид натрію або калію, такий як, трет-бутоксид калію, карбонат калію, гідрид натрію або фтори калію. Придатні органічні розчинники включають тетрагідрофуран, діетиловий етер, диметилформамід, диметилсульфоксид, бензол, толуол, дихлорметан, хлороформ або тетрахлорметан.

(c) Відновлення нітроестеру (45b) та замикання кільця реакцією одержаної аміногрупи з естерною групою приводить до утворення циклічного лактаму (45c). Гідратування може бути проведене в присутності каталізатору, такого як, нікель Ренея, паладій на вугіллі або родієвий каталізатор, або іншого каталізатора, що містить нікель або паладій, в розчиннику, такому як, метанол, етанол, ізопропанол, етилацетат, оцтова кислота, 1,4-діоксан, хлороформ або діетиловий етер при температурі в інтервалі від  $20^{\circ}\text{C}$  до  $80^{\circ}\text{C}$ .

(d) Гідролізом циклічного лактаму (45c), наприклад, з використанням водної соляної кислоти з концентрацією від 0.01M до 12M і необов'язково в присутності ті розчинника, такого як, 1,4-діоксан, оцтова кислота або вода, одержують амінокислоту (46).

Спосіб В:



(а) Кетон (20) конденсують з алкілціаноацетатом, наприклад, етилціаноацетатом, в органічному розчиннику, вибраному з толуолу, бензолу, ксилолів або м-гептану, до яких додають оцтову кислоту та  $\beta$ -аланін або ацетат амонію, або піперидин. Суміш перемішують при температурі від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $150^{\circ}\text{C}$  з видаленням води, використовуючи, наприклад, насадку Діна-Старка або активовані молекулярні сита, для одержання ціаноестеру формули (47).

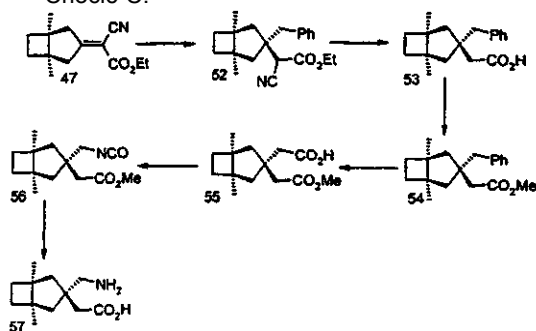
(b) Ціаноестер (47) перетворюють в диціанід (48) шляхом обробки ціанідом калію або ціанідом натрію у воді або етанолі або метанолі. Суміш кип'ятять і воду видаляють, використовуючи, наприклад, насадку Діна-Старка.

(с) Ціанометильну групу диціаніду (48) перетворюють в етоксикарбонілметильну групу взаємодією з етанолом в толуолі або бензолі, насиченому газоподібною хлороводновою кислотою. Температура реакції може коливатись в межах від -30°C до 40°C.

(d) Ціаногрупу одержаного ціаноестеру (49) відновлюють гідруванням в метанолі, етанолі або етилацетаті, використовуючи каталізатор, такий як, нікель, паладій, платина або родій, при температурі від 15°C до 60°C, після чого замиканням кільця отримують лактаму (50).

(е) Гідролізом лактаму (50) наприклад, з використанням водної соляної кислоти з концентрацією від 0.01M до 12M і необов'язково в присутності розчинника, такого як, 1,4-діоксан, оцтова кислота або вода, одержують амінокислоту (51).

Спосіб С:



(а) Ціаноестер (47) додають до суміші бензилмагній-хлориду, -броміду або -йодиду в сухому розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані, 1,4-діоксані, н-гептані, толуолі, діетиловому етері або трет-бутилметиловому етері при температурі від -100°C до 110°C з одержанням ціаноестеру формули (52).

(b) Ціаногрупу ціаноестеру (52) видаляють за допомогою основи, наприклад, гідроксиду калію, гідроксиду натрію, гідроксиду літію або гідроксиду цезію, в розчиннику, наприклад, етиленгліколі, 2-метоксиетиловому етері, 1,4-діоксані або діетиленгліколі. Суміш перемішують при температурі від 25°C до 250°C з одержанням карбонової кислоти формули (53).

(с) Карбоксильну групу кислоти (53) захищають перетворенням в її алкіловий естер з 1-6 атомами вуглецю в алкільному залишку, наприклад, в метиловий естер (54). Для цього кислоту (53) можуть додавати:

до суміші йодометану в розчиннику, вибраному з дихлорметану, хлороформу, тетрагідрофурану, толуолу або 1,4-діоксану, до якої додають основу, таку як, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), триетиламін або 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), і перемішують при температурі від -40°C до 110°C; або

до суміші метанолу та концентрованої кислоти, такої як, сірчана кислота або хлороводнева кислота, при температурі в межах від 0°C до 100°C; або

до триметилсилілдіазометану та метанолу в бензолі або толуолі при температурі від -40°C до 100°C; або

до діазометану в розчиннику, такому як, бензол, толуол, дихлорметан, при температурі від -

40°C до 40°C.

(d) Фенільну групу отриманого естеру (54) окислюють до карбоксильної групи шляхом обробки періодатом натрію та хлоридом рутенію (III) в суміші тетрахлориду вуглецю або етилацетату та ацетонітрилу, до якої додають воду. Суміш перемішують при температурі від 40°C до 80°C з одержанням карбонової кислоти (55).

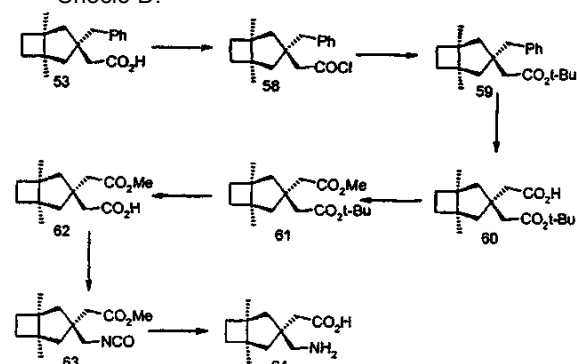
(е) Карбоксильну групу кислоти (55) перетворюють в ізоціанатну шляхом додавання

до суміші основи, вибраної з триетиламіну або діізопропілетиламіну, та розчинника, вибраного з толуолу, бензолу, ксилолів, тетрагідрофурану, діетилового етеру або н-гептану, до яких додають дифенілфосфорилазид (DPPA) і перемішують при температурі від 0°C до 150°C з одержанням ізоціанату формули (26); або

до етилхлороформіату або ізобутилхлороформіату та основи, такої як, триетиламін або діізопропілетиламін, в тетрагідрофурані або ацетоні, або діетиловому етері при температурі від -40°C до 78°C з наступним додаванням азиду натрію у воді та тетрагідрофурані або ацетоні, після чого додають толуол або бензол і кип'ятять зі зворотним холодильником.

(f) Ізоціанатну та естерну групи сполуки (56) одночасно гідролізують до аміно- та карбоксильної груп, наприклад, за допомогою водної хлороводнової кислоти з концентрацією від 0.01M до 12M, необов'язково, в присутності розчинника, такого як, 1,4-діоксан, оцтова кислота або вода, з одержанням амінокислоти (57).

Спосіб D:



(а) На першій стадії захищення карбоксильної групи кислоти (53), її перетворюють в хлорид (58) шляхом взаємодії при температурі від -40°C до 110°C, наприклад, з оксалілхлоридом або тіонілхлоридом в апротонному органічному розчиннику, наприклад, дихлорметані, хлороформі, діетиловому етері, толуолі або трет-бутилметиловому етері, до якого додають 0.01мол.% до 10мол.% N,N-диметилформаміду (DMF).

(b) Хлорангідрид (58) перетворюють в його трет-бутиловий естер, наприклад, шляхом взаємодії з трет-бутиловим спиртом в апротонному органічному розчиннику, наприклад, дихлорметані, хлороформі, діетиловому етері, толуолі або трет-бутилметиловому етері, до якого додають N,N-діізопропілетиламін (DIPEA) або триетиламін. Реакційну суміш перемішують при температурі від -40°C до 110°C з одержанням естеру формули (59).

(с) Фенільну групу естеру (59) окислюють до карбоксильної групи взаємодією з періодатом

натрію та хлоридом рутенію (iii) в суміші тетрахло-риду вуглецю або етилацетату та ацетонітрилу, до якої додають воду. Суміш перемішують при тем-пературі від 40°C до 80°C з одержанням карбоно-вої кислоти (60).

(d) Карбоксильну групу кислоти (60) перетво-рюють в естерну групу шляхом додавання:

до суміші йодометану в розчиннику, вибрано-му з дихлорметану, хлороформу, тетрагідрофура-ну, толуолу або 1,4-діоксану, до якої додають ос-нову, таку як, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), триетиламін або 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), і перемішують при температурі від -40°C до 110°C з одержанням естеру формули (61); або

до суміші метанолу та концентрованої кисло-ти, такої як, сірчана кислота або хлороводнева кислота, при температурі в межах від 0°C до 100°C; або

до триметилсилілдіазометану та метанолу в бензолі або толуолі при температурі від -40°C до 100°C; або

до діазометану в розчиннику, такому як, бен-зол, толуол, дихлорметан, при температурі від -40°C до 40°C.

(e) трет-Бутоксигрупу видаляють з діестеру (61) взаємодією з трифтороцтовою кислотою в розчиннику, наприклад, дихлорметані, хлорофор-мі, 1,4-діоксані, тетрагідрофурані, діетиловому етері або трет-бутилметиловому етері. Реакційну суміш перемішують при температурі від -40°C до 110°C з одержанням карбонової кислоти формули (62).

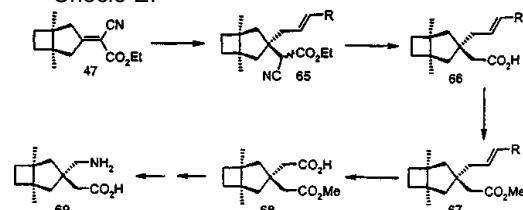
(f) Естерну групу кислоти (62) перетворюють в ізоціанат (63) шляхом додавання:

до суміші основи, вибраної з триетиламіну або діізопропілетиламіну, та розчинника, вибраного з толуолу, бензолу, ксилолів, тетрагідрофурану, діетилового етеру або н-гептану, до яких додають дифенілфосфорилазид (DPPA) і перемішують при температурі від 0°C до 150°C; або

до етилхлороформіату або ізобутилхлорофо-рміату та основи, такої як, триетиламін або діізо-пропілетиламін, в тетрагідрофурані або ацетоні, або діетиловому етері при температурі від -40°C до 78°C з наступним додаванням азиду натрію у воді та тетрагідрофурані або ацетоні, після чого додають толуол або бензол і кип'ятять зі зворот-ним холодильником.

(g) Одночасним гідролізом ізоціанатної та ше-стерної груп сполуки (63), наприклад, за допомо-гою водної хлороводневої кислоти з концентраці-єю від 0.01 M до 12M в присутності або у відсутності розчинника, такого як, 1,4-діоксан, оц-това кислота або вода, одержують амінокислоту (64).

Спосіб E:



(a) Ціаноестер (47) піддають взаємодії з аліл-

магнійхлоридом або -бромідом, або 2-бутенілмагнійхлоридом та діалкілцинком, таким як, диметилцинк, або сіллю міді (I), такою як, йодид міді (I) або ціанід міді (I), в сухому органічному роз-чиннику, наприклад, тетрагідрофурані, 1,4-діоксані, н-гептані, толуолі, діетиловому етері або трет-бутилметиловому етері, при температурі від -100°C до 110°C з одержанням ненасиченого ади-тивного продукту формули (65).

(b) Ціаногрупу адитивного продукту (65) вида-ляють шляхом взаємодії з основою, наприклад, гідроксидом калію, гідроксидом натрію, гідрокси-дом літію або гідроксидом цезію, в органічному розчиннику, вибраному з етиленгліколю, 2-метоксиетилового етеру, 1,4-діоксану або діетиле-нгліколю. Реакційну суміш перемішують при тем-пературі від 25°C до 250°C, отримуючи карбонову кислоту формули (66).

(c) Карбоксильну групу кислоти (66) перетво-рюють в естерну групу додаванням:

до суміші йодометану в розчиннику, вибрано-му з дихлорметану, хлороформу, тетрагідрофура-ну, толуолу або 1,4-діоксану, до якої додають ос-нову, таку як, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), триетиламін або 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), і перемішують при температурі від -40°C до 110°C з одержанням естеру формули (67); або

до суміші метанолу та концентрованої кисло-ти, такої як, сірчана кислота або хлороводнева кислота, при температурі в межах від 0°C до 100°C; або

до триметилсилілдіазометану та метанолу в бензолі або толуолі при температурі від -40°C до 100°C; або

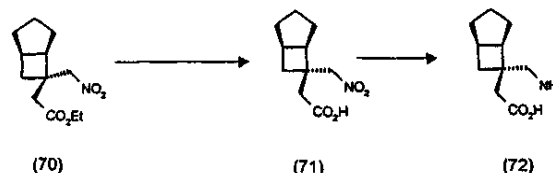
до діазометану в розчиннику, такому як, бен-зол, толуол, дихлорметан, при температурі від -40°C до 40°C.

(d) Ненасичену групу естеру (67) окислюють періодатом натрію та хлоридом рутенію (III) в су-міші тетрахлориду вуглецю або етилацетату та ацетонітрилу, до яких додають воду. Суміш пере-мішують при температурі від 40°C до 80°C з одер-жанням карбонової кислоти формули (68).

(e) Карбонову кислоту (68) перетворюють в амінокислоту (69), як згадувалось в способі C

Вищенаведені кетони можуть також бути пе-ретворені в амінокислоті з використанням одного із загальних способів F-Г, як це показано нижче для кетону групи (9).

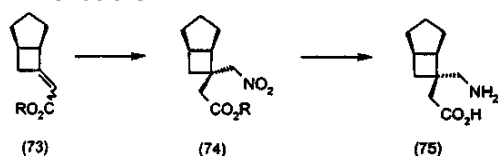
Спосіб F



(a) Кетон перетворюють в нітроестер (70) згідно з методиками, описаними вище.

(b) Нітроестер (70) гідролізують придатною ос-новою, такою як, водний гідроксид натрію з одер-жанням нітрокислоти (71), яку відновлюють шля-хом гідрування, наприклад, H<sub>2</sub> з каталізатором паладій-на-вугіллі в придатному розчиннику, тако-му як, етанол, з одержанням амінокислоти (72).

## Спосіб G

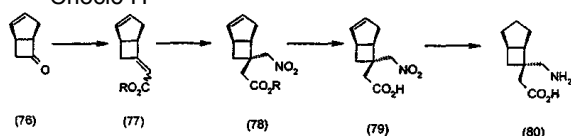


(a) Ненасичений естер (73), в якому R означає бензил або дифенілметил, може бути отриманий з кетону відповідно до будь-якого із загальних способів, описаних вище.

(b) Нітроестер (74) перетворюють в амінокислоту (75) відновленням шляхом каталітичного гідрування в придатному розчиннику.

Сполуки винаходу альтернативно можуть бути одержані з відомих ненасичених модифікацій кетону типу (8), як це наведено далі в способах H та I:

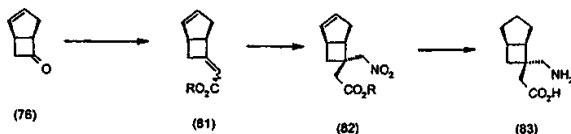
## Спосіб H



(a) Кетон (76) перетворюють в ненасичений нітроестер (78) згідно із загальними способами, описаними раніше.

(b) Нітроестер (78) гідролізують придатною основою, такою як, водний гідроксид натрію з одержанням нітрокислоти (79), яку відновлюють шляхом гідрування, наприклад,  $H_2$  з каталізатором паладій-на-вугіллі в придатному розчиннику, такому як, етанол, з одержанням амінокислоти (80).

## Спосіб I



(a) Ненасичений нітроестер (82) може бути одержаний з кетону (76) у відповідності із способами, загалом описаними раніше.

(b) Нітроестер (82) перетворюють в амінокислоту (83) відновленням шляхом каталітичного гідрування в придатному розчиннику.

Фармацевтично прийнятна сіль сполуки винаходу може бути легко одержана змішуванням розчинів сполуки винаходу та необхідної кислоти або основи, в залежності від обставин. Сіль може бути осаджена з розчину та зібрана фільтрацією або може бути виділена випарюванням розчинника.

Посилаючись на загальні методики, описані вище, фахівцю легко буде зрозуміти, що у випадку наявності захисних груп, вони загалом будуть взаємозамінними з іншими захисними групами подібної природи, наприклад, коли описується, що кислотна група захищається етильною групою, вона може бути легко замінена будь-якою придатною алкільною групою, наприклад,  $C_{1-6}$  алкільною групою.

Фахівцю буде зрозумілим, що конкретні стадії в загальних способах, представлених тут вище, можуть бути відповідним чином скомбіновані будь-яким іншим способом, не показаним тут, з метою одержання сполуки відповідно до даного винаходу.

Таким чином, в короткому викладі, винахід охоплює:

(i) сполуку формули I-XXV або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, поліморфну або пролікарську форму;

(ii) спосіб одержання сполуки формули I-XXV або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, поліморфної або пролікарської форми;

(iii) фармацевтичну композицію, яка включає сполуку формули I-XXV або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, поліморфну або пролікарську форму, разом із фармацевтично прийнятним екіпієнтом, розбавником або носієм; (iv) сполуку формули I-XXV або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, поліморфну форму, пролікарську форму або їх композицію для використання як медикаменту;

(v) застосування сполуки формули I-XXV або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, поліморфної форми, пролікарської форми або їх композиції для виробництва медикаменту для лікування будь-яких станів, згаданих вище;

(vi) застосування сполуки формули I-XXV або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, поліморфної форми, пролікарської форми або їх композиції для виробництва медикаменту для лікування будь-яких станів, згаданих вище;

(vii) спосіб лікування у ссавця будь-якого із станів, згаданих вище, у тому числі лікування згаданого ссавця ефективною кількістю сполуки формули I-XXV або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, поліморфної форми, пролікарської форми або композиції;

(viii) нові проміжні сполуки формул (1a), (4a)-(7a), (70), (71), (73), (74), (77)-(79), (81) або (82);

(ix) спосіб лікування будь-якого з станів, згаданих вище, який полягає в введенні пацієнту, який потребує такого лікування, одночасно, окремо або послідовно комбінації сполуки формули I-XXV та додаткового агенту знеболювання;

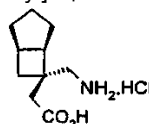
(x) застосування комбінації сполуки формули I-XXV та додаткового терапевтичного агенту для виробництва медикаменту для лікування будь-якого стану, згаданого вище; і

(xi) продукт, який містить сполуку формули I-XXV та додатковий терапевтичний агент, як комбінований препарат для одночасного, окремого або послідовного застосування в лікуванні будь-якого із станів, згаданих раніше.

Даний винахід ілюструється наступними необмежувальними прикладами та проміжними сполуками.

## Приклад 1

[(1R,5R,6S)-6-(Амінометил)біцикло[3.2.0]гепт-6-yl]оцтової кислоти гідрохлорид



Ізоціанат з препаративного прикладу 9 (приблизно 9.33ммоль) та 6N соляна кислота (30мл) кип'ятили протягом 18 годин. Суміш залишали охолоджуватися, розбавляли водою (60мл) та екстрагували дихлорметаном (2×50мл). Водну фазу концентрували при зниженому тиску з одержанням



твердої речовини жовтого кольору, яку промивали етилацетатом та ацетонітрилом з одержанням 0.92г вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-DMSO): δ=7.94 (3H, шс), 3.15 (1H, д), 3.07 (1H, д), 2.72 (1H, кв), 2.46 (1H, м), 2.42 (1H, д), 2.33 (1H, д), 1.98 (1H, м), 1.80-1.64 (2H, м), 1.59 (1H, м), 1.48-1.28 (3H, м), 1.23(1H, дд).

HPMC (XIAT): m/z [(MH-HCl)<sup>+</sup>] 184.

PXMC (Prodigy ODS3 (3мк), колонка 150мм×4.6мм (внутр.діам.), 20-100% ацетонітрил +0.1% мурашина кислота) час утримування=4.34 хвилини, 100% чистота.

[α]<sub>D</sub>(c=0.127 в метанолі)=-12.4°

Мікроаналіз: Знайдено: С, 54.64; Н, 8.19; N, 6.42. С<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>·HCl розраховано С, 54.67; Н, 8.26; N, 6.38%.

Температура плавлення (Perkin Elmer DSC7): 198°C.

Альтернативно:

Приклад 1А

Гідрохлорид

[(1R,5R,6S)-6-

(амінометил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]оцтової кислоти

Нітрокислоту препаративного прикладу 32 (2.0г; 9.4ммоль) в (або 1:1 ІПС:H<sub>2</sub>O або 1:1 MeCN:H<sub>2</sub>O (40мл; 20мл/г) гідрували, використовуючи 10% Pd/C (0.2г; 0.1г/г) при 50°C та 60 psi протягом 18 годин. Реакційну суміш фільтрували через Celite і осад на фільтрі промивали 1:1 ІПС:H<sub>2</sub>O або 1:1 MeCN:H<sub>2</sub>O (20мл). Об'єднані фільтрати та промивні розчини концентрували у вакуумі та азеотропували до сухого стану з додатковою кількістю ІПС або MeCN, отримуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої кристалічної речовини білого кольору (1.52г).

Приклад 1В

Гідрохлорид

[(1R,5R,6S)-6-

(амінометил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]оцтової кислоти

Лактам препаративного прикладу 33 (4.70г, 28.44ммоль) та соляну кислоту (57мл 6N розчину) кип'ятили разом протягом 6 годин. Суміш залишали охолоджуватися і потім розбавляли водою (60мл). Водний шар промивали дихлорметаном (2×100мл), фільтрували і потім випарювали при зниженому тиску. Одержану тверду речовину жовтуватого кольору розтирали з етилацетатом та перекристалізовували, використовуючи суміш ацетонітрил:вода 1:1 з одержанням вказаної у заголовку сполуки (4.51г).

Приклад 1С

[(1R,5R,6S)-6-(Амінометил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]оцтова кислота (Цвіттер-іон)

Гідрохлорид амінокислоти Прикладу 1 (2.2г) розчиняли в 7.25мл H<sub>2</sub>O (3.3мл/г). Доводили рН розчину до 7.5, спочатку за допомогою 1.6мл водного розчину NaOH, а в кінці декількома каплями 0.1N водного NaOH. Осаджений цвіттер-іон перемішували протягом 8 годин при температурі 8°C, суспензію фільтрували і залишок промивали льодяною холодною водою (6мл). Змочуваний водою осад, що утворився на фільтрі, суспендували в ІПС (15мл) та кип'ятили протягом 10 хвилин. Після охолодження до температури навколишнього середовища, суспензію фільтрували і залишок про-

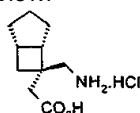
мивали ІПС (5мл). Осад на фільтрі повторно суспендували в ІПС (15мл), кип'ятили та охолоджували до температури навколишнього середовища. Суспензію фільтрували, залишок промивали ІПС (5мл) і висушували у вакуумі при 40°C до постійної ваги з одержанням вказаної у заголовку сполуки вигляді твердої кристалічної речовини (1.4г). Температура плавлення (Perkin Elmer DSC7): 208°C.

Приклад 2

Гідрохлорид

[(1S,5S,6R)-6-

(Амінометил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]оцтової кислоти



Ізоціанат з препаративного прикладу 12 (приблизно 11.0ммоль) та 6N соляну кислоту (30мл) кип'ятили протягом 16 годин. Суміш залишали охолоджуватися, розбавляли водою (100мл) і екстрагували дихлорметаном (2×50мл). Водну фазу концентрували при зниженому тиску з одержанням твердої речовини жовтого кольору і промивали етилацетатом та ацетонітрилом з одержанням 0.94г вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-DMSO): δ=7.94 (3H, шс), 3.15 (1H, д), 3.07 (1H, д), 2.72 (1H, кв), 2.46 (1H, м), 2.42 (1H, д), 2.33 (1H, д), 1.98 (1H, м), 1.80-1.64 (2H, м), 1.59 (1H, м), 1.48-1.28 (3H, м), 1.23(1H, дд).

HPMC (XIAT): m/z [(MH-HCl)<sup>+</sup>]184.

PXMC (Prodigy ODS3 (3мк), колонка 150мм×4.6мм (внутр. діам.), 20-100% ацетонітрил +0.1% мурашина кислота) час утримування=4.34хвил., 100% чистота.

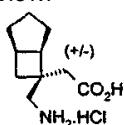
[α]<sub>D</sub>(c=0.35 в метанолі) = +13.0°

Приклад 3

Гідрохлорид

[(1R,5R,6S)-6-

(амінометил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]оцтової кислоти



Ізоціанат з препаративного прикладу 17 (приблизно 2.79ммоль) та 6N соляну кислоту (15мл) кип'ятили протягом 18 годин. Суміш залишали охолоджуватися, розбавляли водою (60мл) та екстрагували дихлорметаном (3×50мл). Водну фазу концентрували при зниженому тиску з одержанням твердої речовини жовтого кольору, яку промивали етилацетатом та ацетонітрилом з одержанням 0.45г вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

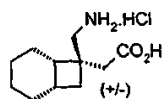
<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-DMSO): δ=7.84 (3H, шс), 2.92 (1H, д), 2.85 (1H, д), 2.75 (1H, т), 2.69 (1H, д), 2.59 (1H, д), 2.39 (1H, т), 1.81-1.62 (4H, м), 1.41-1.30 (4H, м).

HPMC (XIAT): m/z [(MH-HCl)<sup>+</sup>]184

PXMC (Prodigy ODS3 (3мк), колонка 150мм×4.6мм (внутр. діам.), 20-100% ацетонітрил +0.1% мурашина кислота) час утримування=4.27хвил., 99.8% чистота.

Приклад 4

Гідрохлорид [(1R,6RS,7SR)-7-(амінометил)біцикло[4.2.0]окт-7-ил]оцтової кислоти



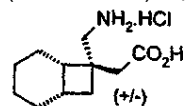
Лактам з препаративного прикладу 22 (3.20г, 17.9ммоль) нагрівали до кипіння в 1,4-діоксані (15мл) та 6N HCl (50мл). Через 4 години суміш охолоджували до кімнатної температури та промивали дихлорметаном (2×30мл). Водну фазу збирали і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розтирали з етилацетатом і одержану тверду речовину збирали фільтрацією і висушували у вакуумі з одержанням 2.74г вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, D<sub>2</sub>O): 3.24 (2H, м), 2.58 (2H, с), 2.39 (1H, м), 2.03 (1H, м), 1.76 (2H, м), 1.59-1.10 (7H, м), 0.96 (1H, м).

НРМС (ХІАТ): m/z [(MH-HCl)<sup>+</sup>]198.

Приклад 5

Гідрохлорид [(1R,6RS,7RS)-7-(амінометил)біцикло[4.2.0]окт-7-ил]оцтової кислоти



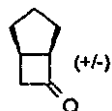
Дифенілфосфорилазид (0.43мл, 1.98ммоль) додавали при перемішуванні до розчину триетиламіну (0.28мл, 2.03ммоль) та кислоти препаративного прикладу 29 (0.47г, 1.96ммоль приблизно) в толуолі (15мл) при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Суміш перемішували протягом 16 годин і потім нагрівали до 35°C протягом 1 години. Суміш залишали охолоджуватися, розбавляли етилацетатом (60мл), промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (2×100мл), насиченим розчином солі і висушували (MgSO<sub>4</sub>). Розчинник видаляли при зниженому тиску і одержане масло жовтого кольору нагрівали до кипіння в 6N HCl (20мл). Через 18 годин суміш охолоджували до кімнатної температури і промивали дихлорметаном (2×60мл) та діетиловим етером (60мл). Водну фазу збирали і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розтирали з етилацетатом і одержану тверду речовину збирали фільтрацією і висушували у вакуумі з одержанням 0.304г вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMSO): 3.04 (1H, д), 2.99 (1H, д), 2.68 (1H, д), 2.62 (1H, д), 1.98 (1H, м), 1.83 (1H, т), 1.69-1.28 (9H, м), 1.00 (1H, м).

НРМС (ХІАТ): m/z [(MH-HC)<sup>+</sup>]198.

Препаративний приклад 1

(1R,5RS)-Біцикло[3.2.0]гептан-6-он



До розчину біцикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-ону (12мл, 111.3ммоль) в етилацетаті (100мл) додавали паладій (1г, 10% ваг./ваг. на вугіллі) і суміш гідрували протягом 6 годин при 30°C і 483кПа (70р.с.i). Реакційну суміш фільтрували і розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням

12.1г вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

$\nu_{\max}$ (плівка)/см<sup>-1</sup> 1777.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =3.54 (1H, м), 3.19 (1H, ддд), 2.88 (1H, м), 2.49 (1H, ддд), 2.04 (1H, м), 1.91-1.49 (5H, м).

Препаративний приклад 1A

(1R,5R)-Біцикло[3.2.0]гептан-6-он



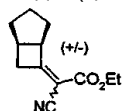
Розчин (1R,5R)-біцикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-ону (50.0г; 462ммоль) в EtOAc (375мл) гідрували, використовуючи 5% Pd/C (5.0г) з 50% вологістю при 60psi протягом 8 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш фільтрували через Celite, і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням 41.3г вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =3.55 (1H, м), 3.20 (1H, м), 2.90 (1H, м), 2.50 (1H, м), 2.0-1.5 (6H, м).

<sup>1</sup>Посилання: EP0074856

Препаративний приклад 2

Етил (2E/Z)-(-1RS,5RS)-біцикло[3.2.0]гепт-6-иліден(ціано)етаноат



Кетон з препаративного прикладу 1 (22.4г, 204.1ммоль), етилціаноацетат (21.7мл, 204.1ммоль), ацетат амонію (15.7г, 204.1ммоль) та льодяну оцтову кислоту (11.7мл, 204.1ммоль) кип'ятили в толуолі (220мл): використовуючи насадку Dean-Stark. Через 8 годин суміш залишали охолоджуватися і розбавляли етилацетатом (300мл), промивали водою (3×150мл), насиченим розчином солі і висушували (MgSO<sub>4</sub>). Розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок хроматографували (SiO<sub>2</sub>, гептан/етилацетат, від 95:5 до 7:3) з одержанням 30г 6:4 суміші ізомерів вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

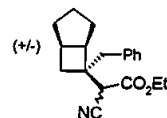
$\nu_{\max}$ (плівка)/см<sup>-1</sup> 2225, 1725, 1640.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (основний ізомер)=4.26 (2H, м), 3.64 (1H, м), 3.36 (1H, ддд), 2.96 (1H, м), 2.70 (1H, дт), 2.11 (1H, м), (1.92-1.58, 5H, м), 1.32 (3H, м);  $\delta$  (другорядний ізомер)=4.26 (2H, м), 3.85 (1H, м), 3.15 (1H, ддд), 2.96 (1H, м), 2.52 (1H, дт, J20.0, 4.4), 2.02 (1H, м), (1.92-1.58, 5H, м), 1.32 (3H, м).

НРМС (ХІАТ): m/z [M-H] 204.

Препаративний приклад 3

Етил [(1R,5RS,6RS)-6-бензилбіцикло[3.2.0]гепт-6-ил](ціано)ацетат



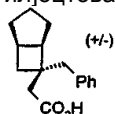
Ціаноестер з препаративного прикладу 2 (10.0г, 48.7ммоль) в ТГФ (60мл) при перемішуванні додавали протягом 1 години до розчину бензилмагнійхлориду (78мл 1М розчину в етері, 78ммоль) в ТГФ (100мл) при -78°C в атмосфері аргону. Після

перемішування протягом 2 годин при цій же температурі, реакцію зупиняли додаванням насиченого розчину хлориду амонію (40мл). Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і додавали розбавлену соляну кислоту (150мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (3×100мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі, висушували ( $\text{MgSO}_4$ ) і розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки як суміші діастереоізомерів у вигляді масла жовтого кольору, яке використовували без очищення на наступній стадії.  $\nu_{\text{max}}$ (плівка)/ $\text{cm}^{-1}$  2247, 1741.

НРМС (ХІАТ):  $m/z$  [M-H] 296.

Препаративний приклад 4

[(1R,5R,6S)-6-бензилбіцикло[3.2.0]гепт-6-ил]оцтова кислота



Суміш діастереомерних ціаноестерів з препаративного прикладу 3 (20.3г, 68.4ммоль) та гідроксиду калію (23.0г, 410.4ммоль) нагрівали до 160°C в етиленгліколі (350мл) протягом 38 годин. Після цього суміш залишали охолоджуватися і обережно додавали соляну кислоту (300мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×200мл) і об'єднані органічні фракції промивали насиченим розчином солі, висушували ( $\text{MgSO}_4$ ) і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок хроматографували ( $\text{SiO}_2$ , гептан/етилацетат, 8:2) з одержанням 14.6г вказаної у заголовку сполуки як рацемічної суміші діастереомерів у вигляді твердої речовини білого кольору.

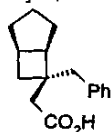
$\nu_{\text{max}}$ (плівка)/ $\text{cm}^{-1}$  3344, 1704.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =7.31-7.22 (5H, м), 3.02 (1H, д), 2.97 (1H, д), 2.64 (2H, м), 2.34 (1H, д), 2.24 (1H, д), 2.13 (1H, м), 1.84-1.59 (3H, м), 1.50-1.32 (4H, м).

НРМС (ХІАТ):  $m/z$  [M-H] 243.

Препаративний приклад 5

[(1R,5R,6S)-6-бензилбіцикло[3.2.0]гепт-6-ил]оцтова кислота



(B)-(+)-α-Метилбензиламін (6.67г, 55ммоль) додавали при перемішуванні до розчину рацемічної суміші кислоти з препаративного прикладу 4 (24г, 98.2ммоль), розчиненої в етилацетаті. З розчину осаджувалася кисла сіль у вигляді твердої речовини білого кольору. Цю сіль тричі перекристалізовували з етилацетату з одержанням 8.5г кислоти солі. Подальшою перекристалізацією залишку отримували додаткову кількість 8.5г кислоти солі. Першу частину отриманої солі переносили в дихлорметан, промивали розбавленою соляною кислотою, насиченим розчином солі і висушували ( $\text{MgSO}_4$ ). Розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням 5.0г вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

HPLC [Chiraicед OD, колонка 250×4.6мм (Мо-

більна фаза: 90% гексан, 10% ІПС з вмістом 0.5% ТФК)]: Час утримання=5.1хвил. (94% еє).

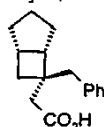
$[\alpha]_D^{25}$ ( $c$ =1.13 в хлороформі)=-20.2°

Другу частину солі переносили в дихлорметан, промивали розбавленою соляною кислотою, насиченим розчином солі і висушували ( $\text{MgSO}_4$ ) з одержанням додаткових 5г кислоти 86% еє.

Аналогічним чином отримували:

Препаративний приклад 6

[(1S,5S,6R)-6-бензилбіцикло[3.2.0]гепт-6-ил]оцтова кислота



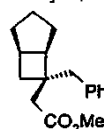
перекристалізацією солі, утвореної додаванням (5)-(-)-α-метилбензиламіну.

HPLC [Chiralcel OD 250×4.6мм колонка (Мобільна фаза: 90% гексан, 10% ІПС з вмістом 0.5% ТФК)]: Час утримання=4.2 хвилин (95% еє).

$[\alpha]_D^{25}$ ( $c$ =1.0 в хлороформі)=+17.3°

Препаративний приклад 7

Метил [(1R,5R,6S)-6-бензилбіцикло[3.2.0]гепт-6-ил]ацетат



Триметилсилілдіазометан (17.7мл 2М розчину в гексані, 35.4ммоль) при перемішуванні додавали по краплям до розчину кислоти препаративного прикладу 5 (7.85г, 32.1ммоль) в суміші толуолу (90мл) та метанолу (22.5мл) при 0°C у атмосфері аргону. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 4 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок переносили в етилацетат (150мл), промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію (150мл), розбавленою соляною кислотою (100мл), насиченим розчином солі і висушували ( $\text{MgSO}_4$ ). Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок хроматографували ( $\text{SiO}_2$ , гептан/етилацетат, 9:1) з одержанням 7.0г вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

$\nu_{\text{max}}$ (плівка)/ $\text{cm}^{-1}$  1736.

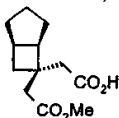
$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =7.28-7.21 (5H, м), 3.67 (3H, с), 2.97 (1H, д), 2.92 (1H, д), 2.65-2.60 (2H, м), 2.26 (1H, д), 2.18 (1H, д), 2.08 (1H, м), 1.82-1.52 (3H, м), 1.48-1.22 (4H, м).

НРМС (ХІАТ):  $m/z$  [MН+]<sup>+</sup>259.

$[\alpha]_D^{25}$ ( $c$ =0.11 в метанолі)=-24.1°.

Препаративний приклад 8

[(1R,5R,6S)-6-(2-Метокси-2-оксоетил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]оцтова кислота



Естер з препаративного прикладу 7 (7.0г, 27.1ммоль) та періодат натрію (81.1г, 379.3ммоль) перемішували разом в етилацетаті (100мл), ацетонітрилі (100мл) та воді (150мл) протягом 5 хвилин. Суміш охолоджували до 0°C і до реакційної суміші додавали гідрат хлориду рутенію

(III) (0.11г, 0.54ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 24 годин. Додавали діетиловий етер (150мл) і суміш перемішували протягом 40 хвилин. Додавали розбавлену соляну кислоту (200мл) до суміші, яку потім екстрагували етилацетатом (3×100мл). Об'єднані органічні; фракції промивали насиченим розчином тіосульфату натрію, насиченим розчином солі, висушували ( $\text{MgSO}_4$ ) і розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді масла жовтого кольору.

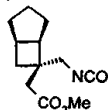
$\nu_{\text{max}}$ (плівка)/ $\text{cm}^{-1}$  1733, 1715.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =3.65 (3H, c), 2.82-2.76 (3H, м), 2.55-2.49 (3H, м), 2.05 (1H, м), 1.81 (1H, м), 1.73-1.69 (2H, м), 1.49-1.28 (4H, м).

НРМС (ХІАТ):  $m/z$  [M-H] 225.

Препаративний приклад 9

Метил [(1R,5R,6S)-6-(ізоціанатометил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]ацетат

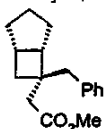


Дифенілфосфорилазид (8.45мл, 39.2ммоль) додавали при перемішуванні до розчину триетиламіну (5.6мл, 40.4ммоль) та кислоти з препаративного прикладу 8 (8.78г, 38.8ммоль) в толуолі (80мл) при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Суміш перемішували протягом 3 годин і потім нагрівали до 35°C протягом 1.5 годин. Суміш залишали охолоджуватися, розбавляли етилацетатом (150мл), промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (150мл), насиченим розчином солі і висушували ( $\text{MgSO}_4$ ). Розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням 8.7г вказаної у заголовку сполуки у вигляді масла жовтого кольору.

$\nu_{\text{max}}$ (плівка)/ $\text{cm}^{-1}$  2265, 2171, 1733.

Препаративний приклад 10

Метил [(1S,5S,6R)-6-бензилбіцикло[3.2.0]гепт-6-ил]ацетат



До розчину кислоти з препаративного прикладу 6 (2.77г, 11.3ммоль) в суміші з толуолом (30мл) та метанолом (7.5мл) при 0°C в атмосфері аргону додавали при перемішуванні по краплинам триметилсилілдіазометан (5.7мл 2М розчин в гексані, 11.4ммоль). Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 4 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок переносили в етилацетат (100мл), промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію (100мл), розбавленою соляною кислотою (100мл), насиченим розчином солі і висушували ( $\text{MgSO}_4$ ). Розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок хроматографували ( $\text{SiO}_2$ , гептан/етилацетат, 9:1) з одержанням 2.84г вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

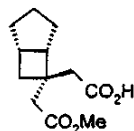
$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =2.28-7.21 (5H, м), 3.67 (3H, c), 2.97 (1H, д), 2.92 (1H, д.), 2.65-2.60

(2H, м), 2.26 (1H, д), 2.18 (1H, д), 2.08 (1H, м), 1.82-1.52 (3H, м), 1.48-1.22 (4H, м);

$[\alpha]_D$  (c=0.11 в метанолі)=+23.1°

Препаративний приклад 11

[(1S,5S,6R)-6-(2-метокси-2-оксоетил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]оцтова кислота

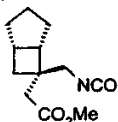


Естер з препаративного прикладу 10 (7.0г, 27.1ммоль) та періодат натрію (81.1г, 379.3ммоль) перемішували разом в суміші етилацетату (100мл), ацетонітрилу (100мл) та води (150мл) протягом 5 хвилин. Суміш охолоджували до 0°C і до реакційної суміші додавали гідрат хлориду рутенію (III) (0.11г, 0.54ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 24 годин. Додавали діетиловий етер (150мл) і суміш перемішували протягом 40 хвилин. Додавали до суміші розбавлену соляну кислоту (200мл) і потім екстрагували суміш етилацетатом (3×100мл). Об'єднані органічні фракції промивали насиченим розчином тіосульфату натрію, насиченим розчином солі, висушували ( $\text{MgSO}_4$ ) і розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді масла жовтого кольору.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =3.65 (3H, c), 2.82-2.76 (3H, м), 2.55-2.49 (3H, м), 2.05 (1H, м), 1.81 (1H, м), 1.73-1.69 (2H, м), 1.49-1.28 (4H, м).

Препаративний приклад 12

Метил [(1S,5S,6R)-6-(ізоціанатометил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]ацетат

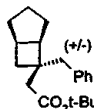


Дифенілфосфорилазид (2.4мл, 11.1ммоль) додавали при перемішуванні до розчину триетиламіну (1.6мл, 11.4ммоль) та кислоти з препаративного прикладу 11 (11.0ммоль приблизно) в толуолі (30мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Суміш кип'ятили протягом 2 годин. Суміш залишали охолоджуватися, розбавляли етилацетатом (150мл), промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (2×150мл), насиченим розчином солі і висушували ( $\text{MgSO}_4$ ). Розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді масла жовтого кольору.

$\nu_{\text{max}}$ (плівка)/ $\text{cm}^{-1}$  2265, 2151, 1734.

Препаративний приклад 13

трет-Бутил [(1RS,5RS,6SR)-6-бензилбіцикло[3.2.0]гепт-6-ил]ацетат



При перемішуванні до розчину кислоти з препаративного прикладу 4 (2.34г, 9.58ммоль) в дихлорметані (30.5мл) при 0°C в атмосфері аргону додавали по краплям оксалілхлорид (0.92мл,

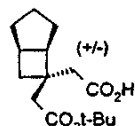
10.5ммоль). Обережно додавали диметилформамід (0.3мл) і суміш залишали нагріватися до кімнатної температури, потім перемішували протягом подальших 4 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок розбавляли дихлорметан (20мл). В атмосфері аргону обережно додавали до реакційної суміші 2-метилпропан-1-ол (10мл) в дихлорметані (20мл), після додавали діізопропілетиламін (2.5мл, 14.4ммоль). Суміш перемішували протягом 17 годин і потім переносили в етилацетат, промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (2×200мл) і висушували (MgSO<sub>4</sub>). Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок хроматографували (SiO<sub>2</sub>, гептан/етилацетат 95:5) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (2.40г) у вигляді масла жовтого кольору.

$\nu_{\max}$ (плівка)/см<sup>-1</sup> 1727.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =7.28-7.21 (5H, м, Ph), 2.98 (1H, д), 2.92 (1H, д), 2.64-2.56 (2H, м), 2.16 (1H, д), 2.09 (1H, д), 2.04 (1H, м), 1.80-1.50 (3H, м), 1.48 (9H, с), 1.47-1.20 (4H, м).

Препаративний приклад 14

[(1RS,5RS,6SR)-6-(2-трет-Бутокси-2-оксоетил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]оцтова кислота



Естер з препаративного прикладу 13 (2.4г, 7.99ммоль) та періодат натрію (23.93г, 111.8ммоль) перемішували разом в етилацетаті (24мл), ацетонітрилі (24мл) та воді (36мл) протягом 5 хвилин. Суміш охолоджували до 0°C і до реакційної суміші додавали гідрат хлориду рутенію (III) (0.033г, 0.16ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 24 годин. Додавали діетиловий етер (60мл) і суміш перемішували протягом 40 хвилин. До суміші додавали розбавлену соляну кислоту (150мл) і потім екстрагували етилацетатом (3×100мл). Об'єднані органічні фракції промивали насиченим розчином солі, висушували (MgSO<sub>4</sub>) і розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки (1.78г, 83%) у вигляді масла жовтого кольору.

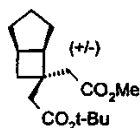
$\nu_{\max}$ (плівка)/см<sup>-1</sup> 1728, 1714.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =2.78 (1H, д), 2.71 (1H, д), 2.43 (1H, д), 2.38 (1H, д), 2.01 (1H, м), 1.86-1.64 (3H, м), 1.52-1.36 (6H, м), 1.45 (9H, с).

НРМС (ХІАТ): m/z [M-H] 267.

Препаративний приклад 15

Метильний естер [(1RS,5RS,6SR)-6-(2-трет-бутоксид-2-оксоетил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]оцтова кислота



Триметилсилілдіазометан (4.3мл 2М розчину в гексані, 8.6ммоль) додавали по краплям при перемішуванні до розчину кислоти з препаративного прикладу 14 (1.78г, 6.63ммоль) в суміші з толуолом (24мл) та метанолом (6мл) при 0°C у атмосфері аргону. Суміш залишали нагріватися до кім-

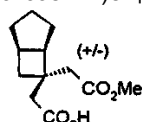
натної температури і перемішували протягом 24 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок переносили в етилацетат (100мл), промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію (100мл), розбавленою соляною кислотою (100мл), насиченим розчином солі і висушували (MgSO<sub>4</sub>). Розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді масла жовтого кольору.

$\nu_{\max}$ (плівка)/см<sup>-1</sup> 1732.

НРМС (ХІАТ): m/z [M-O<sup>+</sup>Bu] 209.

Препаративний приклад 16

[(1RS,5RS,6RS)-6-(2-Метокси-2-оксоетил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]оцтова кислота



Трифтороцтову кислоту (5мл) додавали по краплям при перемішуванні до розчину естеру з препаративного прикладу 15 (прибл. 6.63ммоль) в дихлорметані (15мл) при 0°C. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували додатково протягом 17 годин. Суміш промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію поки не досягали нейтрального pH та екстрагували дихлорметаном (50мл). Потім повторно підкислювали до pH 4 розбавленою соляною кислотою. Суміш потім екстрагували дихлорметаном (2×50мл). Об'єднані органічні фракції промивали насиченим розчином солі, висушували (MgSO<sub>4</sub>) і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 8:2 до 6:4 гептан/етилацетат) з одержанням 0.63г вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

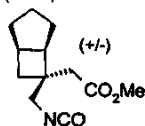
$\nu_{\max}$ (плівка)/см<sup>-1</sup> 3200, 1738, 1705.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =68 (3H, с), 2.84-2.73 (3H, м), 2.61-2.48 (3H, м), 2.03 (1H, м), 1.80 (1H, м), 1.79-1.32 (6H, м).

НРМС (ХІАТ): m/z [M-H] 225.

Препаративний приклад 17

Метил [(1RS,5RS,6RS)-6-(ізоціанатометил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]ацетат



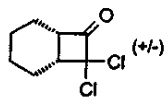
Дифенілфосфорилазид (0.61мл, 2.82ммоль), триетиламін (0.40мл, 2.90ммоль), та кислоту з препаративного прикладу 16 (0.63г, 2.79ммоль) кип'ятили в толуолі (15мл) протягом 6 годин. Суміш залишали охолоджуватися і розбавляли етилацетатом (60мл). Одержаний розчин промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (150мл), насиченим розчином солі і висушували (MgSO<sub>4</sub>). Розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді масла жовтого кольору.

R<sub>f</sub>(гептан-етилацетат, 9:1) 0.36.

$\nu_{\max}$ (плівка)/см<sup>-1</sup> 2259, 2171, 1736.

Препаративний приклад 18

(1RS,6SR)-8-Дихлообіцикло[4.2.0]октан-7-он



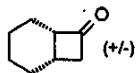
Сульфат міді (II) (2.0г, 8.0ммоль) розчиняли у воді (75мл) і додавали до цинкового пилу (30г). Суміш перемішували протягом 2 годин. Суміш фільтрували, і тверду речовину збирали, промивали двічі ацетоном і висушували у вакуумі при 100°C протягом 24 годин. Частину активованого цинку (8.0г) додавали до розчину циклогексану (10мл, 98.9ммоль) в діетиловому етері (180мл). Додавали трихлорацетилхлорид (10.48мл, 93.96ммоль) в діетиловому етері (20мл) з такою швидкістю, щоб підтримувати суміш при кипінні. Після того, як додавання закінчували, суміш нагрівали до кипіння протягом 4 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли діетиловим етером (50мл) і обережно виливали у водний насичений розчин бікарбонату натрію. Суміш підкислювали за допомогою 2N HCl і органічну фазу відокремлювали. Етерний екстракт промивали водою і потім насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу збирали, висушували (MgSO<sub>4</sub>) і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, EtOAc:гептан 1:9) з одержанням 8.62г вказаної у заголовку сполуки у вигляді прозорого масла.

$\gamma_{\max}$ (плівка)/см<sup>-1</sup> 2939, 1802.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =3.94 (1H, м), 2.95 (1H, м), 2.18-1.82 (2H, м), 1.80-1.20 (6H, м).

Препаративний приклад 19

(1R,6RS)-Біцикло[4.2.0]октан-7-он



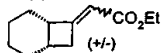
(1R,6SR)-8,8-дихлорбіцикло[4.2.0]октан-7-он (препаративний приклад 18) (8.60г, 44.6ммоль) нагрівали до кипіння в оцтовій кислоті (100мл) з цинковим пилом (29.0г, 446ммоль). Через 4 години суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли діетиловим етером (200мл) і промивали 2N NaOH (2×100мл) і потім насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (4×100мл). Етерну фазу збирали, висушували (MgSO<sub>4</sub>) і розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням 4.79г вказаної у заголовку сполуки у вигляді прозорого масла.

$\gamma_{\max}$ (плівка)/см<sup>-1</sup> 2930, 1776.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =3.27 (1H, м), 3.12 (1H, м), 2.42 (2H, м), 2.20-1.02 (8H, м).

Препаративний приклад 20

Етил (2Z/E)-(1R,6RS)-біцикло[4.2.0]окт-7-иліденетаноат



Гідрид натрію (60% дисперсія в маслі, 1.46г, 36.6ммоль) суспендували в сухому тетрагідрофурани (150мл) і охолоджували до 0°C. Додавали триетилфосфонацетат (7.65мл, 38.5ммоль) і суміш перемішували при 0°C протягом 15 хвилин. Потім додавали розчин (1R,6RS)-біцикло[4.2.0]октан-7-ону (препаративний приклад 19) (4.78 г, 38.5ммоль) в ТГФ (20мл) і суміш перемішували при 0°C. Через 1 годину суміш залишали нагріватися до кімнатної температури, розбавляли етила-

цетатом (200мл) і промивали 2N HCl (2×150мл). Органічну фазу збирали, висушували (MgSO<sub>4</sub>) і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, EtOAc:гептан 3:20) з одержанням 5.49г вказаної у заголовку сполуки у вигляді прозорого масла.

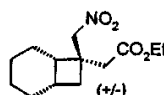
$\gamma_{\max}$ (плівка)/см<sup>-1</sup> 2929, 1715, 1186.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =5.63 та 5.58 (1H загальний - E/Z ізомери, 2×м), 4.15 (2H, м), 3.38-2.98 (2H, м), 2.79-2.35 (2H, м), 2.13-1.05 (11H, м).

HPMC (XIAT): m/z [MH<sup>+</sup>]195.

Препаративний приклад 21

Етил [(1R,6RS,7SR)-7-(нітрометил)біцикло[4.2.0]окт-7-ил]ацетат



(2Z/E)-(1R,6RS)-Біцикло[4.2.0]окт-7-

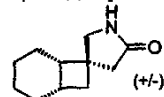
иліденетаноат (препаративний приклад 20) (5.47 г, 28.2ммоль) нагрівали до 60°C в тетрагідрофурани (50мл) з нітрометаном (3.05мл, 56.4ммоль) та тетрабутиламонійфторидом (1M в ТГФ, 42мл, 42.0ммоль). Через 18 годин суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом (200мл) і промивали 2N HCl (2×100мл) і потім насиченим розчином солі. Органічну фазу збирали, висушували (MgSO<sub>4</sub>) і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, EtOAc:гептан 1:9) з одержанням 4.73г вказаної у заголовку сполуки у вигляді прозорого масла.

$\gamma_{\max}$ (плівка)/см<sup>-1</sup> 1182, 1547, 1731, 2936.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =4.83 (2H, м), 4.12 (2H, кв), 2.66 (2H, м), 2.57 (1H, м), 2.22 (1H, м), 2.05 (1H, м), 1.86 (1H, м), 1.76-1.31 (7H, м), 1.26 (3H, т), 1.10 (1H, м). HPMC (XIAT): m/z [MH<sup>+</sup>] 256.

Препаративний приклад 22

(1S,6S,7R)-Спіро[біцикло[4.2.0]октан-7.3'-піролідін]-5'-он



Етил

[(1R,6RS,7SR)-7-(нітрометил)біцикло[4.2.0]окт-7-ил]ацетат (препаративний приклад 21) (4.70г, 18.4ммоль) струшували у метанолі (150мл) при 30°C над каталізатором нікелем Ренея у атмосфері газоподібного водню при 483кПа (70p.s.i.). Через 4 години каталізатор видаляли фільтруванням через целіт і розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням 3.23г вказаної у заголовку сполуки у вигляді прозорого масла: яке тверділо при стоянні.

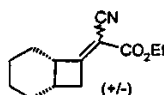
$\gamma_{\max}$ (плівка)/см<sup>-1</sup> 2919, 1712, 1677.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =5.61 (1H, шс), 3.46 (2H, м), 2.42 (2H, м), 2.18-1.01 (12H, м).

HPMC (XIAT): m/z [MH<sup>+</sup>]180.

Препаративний приклад 23

Етил (2E/Z)-(1R,6RS)-біцикло[4.2.0]окт-7-иліден(ціано)етаноат



Кетон з препаративного прикладу 19 (2.85г,

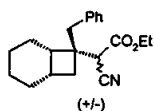
23.0ммоль), етилціаноацетат (2.45мл, 23.0ммоль), ацетат амонію (1.77г, 23.0ммоль) та льодяну оцтову кислоту (1.32мл) кип'ятили в толуолі (40мл), використовуючи ловушку Діна-Старка. Через 6 годин суміш залишали охолоджуватися і розбавляли етилацетатом (150мл), промивали водою (50мл), насиченим розчином солі і висушували ( $\text{MgSO}_4$ ). Розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок хроматографували ( $\text{SiO}_2$ , гептан/етилацетат, 4:1) з одержанням 2.76г суміші ціаноестерів у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (основний ізомер); 4.26 (2H, к), 3.36 (1H, м), 3.02 (2H, м), 2.58 (1H, м), 1.30-2.18 (8H, м), 1.33 (3H, т).

$\delta$  (неосновний ізомер) = 4.25 (2H, к), 3.48 (1H, м), 3.23 (2H, м), 2.58 (1H, м), 1.30-2.18 (8H, м), 1.32 (3H, т).

Препаративний приклад 24

Етил [(1R,6RS,7RS)-7-бензилбіцикло[4.2.0]окт-7-ил](ціано)ацетат



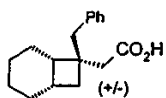
Ціаноестер з препаративного прикладу 23 (2.75г, 12.5ммоль) в ТГФ (60мл) додавали близько 1 години при перемішуванні до розчину бензилмагнійхлориду (20мл 1М розчину в етері, 20ммоль) в ТГФ (20мл) при  $-78^\circ\text{C}$  у атмосфері аргону. Після перемішування протягом 2 годин при цій температурі суміш гасили додаванням насиченого розчину хлориду амонію (10мл). Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури, і додавали розбавлену соляну кислоту (30мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (3×40мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі, висушували ( $\text{MgSO}_4$ ) і розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням суміші діастереомерних ціаноестерів. Залишок хроматографували ( $\text{SiO}_2$ , гептан/етилацетат, 4:1) з одержанням 3.53г суміші діастереомерних ціаноестерів у вигляді прозорого масла.

$R_f$ (гептан-етилацетат, 4:1)=0.30

$\nu_{\text{max}}$ (плівка)/ $\text{cm}^{-1}$  2247, 1740.

Препаративний приклад 25

[(1R,6RS,7SR)-7-бензилбіцикло[4.2.0]окт-7-ил]оцтова кислота



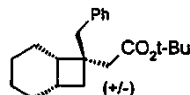
Суміш діастереомерних ціаноестерів з препаративного прикладу 24 (3.52г, 11.3ммоль) та гідроксиду калію (3.8г, 67.9ммоль) нагрівали до  $160^\circ\text{C}$  в етиленгліколі (75мл) протягом 72 годин. Після цього суміш залишали охолоджуватися і обережно додавали розбавлену соляну кислоту поки розчин не ставав кислим: що визначалось рН папером. Суміш екстрагували етилацетатом (3×100мл) і об'єднані органічні фракції промивали насиченим розчином солі, висушували ( $\text{MgSO}_4$ ) і розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок хроматографували ( $\text{SiO}_2$ , етилацетат:гептан 1:4) з одержанням 2.11г рацемічної діастереомерної кислоти у вигляді масла жовтого кольору.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =7.31-7.22 (5H, м), 3.08 (1H, д), 3.00 (1H, д), 2.56 (1H, м), 2.44 (1H, д), 2.38 (1H, д), 2.25 (1H, м), 1.98 (1H, м), 1.75 (1H, т), 1.71-1.30 (7H, м), 1.10 (1H, м).

HPMC (ES):  $m/z$  [M-H] 257.

Препаративний приклад 26

трет-Бутил [(1R,6RS,7SR)-7-бензилбіцикло[4.2.0]окт-7-ил]ацетат

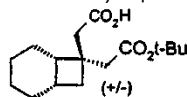


Оксалілхлорид (0.67мл, 7.62ммоль) додавали по краплям при перемішуванні до розчину кислоти з препаративного прикладу 25 (1.79г, 6.93ммоль) в дихлорметані (25мл) у атмосфері азоту при  $0^\circ\text{C}$ . Додавали обережно диметилформамід (0.25мл) і суміш залишали нагріватися до кімнатної температури, після чого перемішували протягом додаткових 4 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок розбавляли дихлорметаном (20мл). До реакційної суміші у атмосфері аргону обережно додавали 2-метилпропан-1-ол (9мл) в дихлорметані (20мл) з наступним додаванням діізопропілетиламіну (1.8мл, 10.4ммоль). Суміш перемішували протягом 18 годин і потім додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (30мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×50мл) і об'єднані органічні фракції промивали насиченим розчином солі і висушували ( $\text{MgSO}_4$ ). Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок хроматографували ( $\text{SiO}_2$ , гептан/етилацетат 98:2) з одержанням естеру (2.42г).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =7.33-7.19 (5H, м), 3.05 (1H, д), 2.96 (1H, д), 2.53 (1H, м), 2.30-2.18 (3H, м), 1.90 (1H, м), 1.72 (1H, т), 1.65-1.55 (2H, м), 1.48 (9H, с), 1.47-1.00 (6H, м).

Препаративний приклад 27

[(1R,6RS,7SR)-7-(2-трет-Бутокси-2-оксоетил)біцикло[4.2.0]окт-7-ил]оцтова кислота



3-

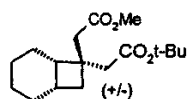
Естер з препаративного прикладу 26 (6.93ммоль) та періодат натрію (20.75г, 97.02ммоль) перемішували разом в етилацетаті (20мл), ацетонітрилі (20мл) та воді (30мл) протягом 5 хвилин. Суміш охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і до реакційної суміші додавали гідрат хлориду рутенію (III) (0.03г, 0.14ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 24 годин. Додавали діетиловий етер (100мл) і суміш перемішували протягом 40 хвилин. Додавали до суміші розбавлену соляну кислоту (150мл) і потім екстрагували етилацетатом (3×100мл). Об'єднані органічні фракції промивали насиченим розчином солі, висушували ( $\text{MgSO}_4$ ) і розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням 0.64г кислоти.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =2.84 (1H, д), 2.75 (1H, д), 2.61-2.48 (3H, м), 2.17 (1H, м), 1.95-1.80 (3H, м), 1.78-1.30 (7H, м), 1.44 (9H, с).

Препаративний приклад 28

Метилловий естер [(1R,6RS,7SR)-6-(2-трет-Бутокси-2-оксоетил)біцикло[4.2.0]окт-7-ил]оцтова

кислота

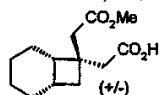


Триметилсилілдіазометан (1.2мл 2М розчину в гексані, 2.4ммоль) додавали при перемішуванні по краплям до розчину кислоти з препаративного прикладу 27 (0.64г, 2.28ммоль) в суміші толуолу (10мл) та метанолу (2.5мл) при 0°C у атмосфері аргону. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 16 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок переносили в етилацетат (150мл), промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію (100мл), розбавленою соляною кислотою (100мл), насиченим розчином солі і висушували (MgSO<sub>4</sub>). Розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням 0.65г етсеру у вигляді масла жовтого кольору.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ=3.66 (3H, с), 2.83 (1H, д), 2.74 (1H, д), 2.57 (1H, д), 2.49 (1H, д), 2.15 (1H, м), 1.94-1.78 (3H, м), 1.72-1.06 (8H, м), 1.43 (9H, с).

Препаративний приклад 29

[(1R,6R,5SR)-7-(2-Метокси-2-оксоетил)біцикло[4.2.0]окт-7-ил]оцтова кислота

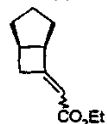


Трифтороцтову кислоту (3мл) додавали по краплям при перемішуванні до розчину з препаративного прикладу 28 (0.65г, 2.19ммоль) в дихлорметані (9мл) при 0°C. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом додаткових 16 годин. Суміш промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і потім екстрагували етилацетатом (50мл). Водний шар підкисляли до pH4 з допомогою розбавленої соляної кислоти і потім екстрагували етилацетатом (2×50мл). Об'єднані органічні фракції промивали насиченим розчином солі, висушували (MgSO<sub>4</sub>) і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією (SiC-2, 6:4 гептан/етилацетат) з одержанням 0.47г кислоти у вигляді масла жовтого кольору.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ=3.67 (3H, с), 2.84 (1H, д), 2.78 (1H, д), 2.74 (1H, д), 2.66 (1H, д), 2.49 (1H, м), 2.14 (1H, м), 1.95-1.81 (2H, м), 1.70 (1H, м), 1.63 (1H, м), 1.55-1.30 (5H, м), 1.07 (1H, м).

Препаративний приклад 30

Етил (2E)-(1R,5R)-біцикло[3.2.0]гепт-6-иліденацетат/етил (2Z)-(1R,5R)-біцикло[3.2.0]гепт-6-иліденацетат



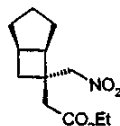
Розчин триетилфосфонацетату (53.4г; 238.3ммоль) в ТГФ (25мл) додавали до суспензії 60% дисперсії гідриду натрію (9.53г; 238.3ммоль) в ТГФ (75мл), підтримуючи температуру в межах 5-15°C. Додавали розчин (1R,5R)-біцикло[3.2.0]гептан-6-ону (препаративний прик-

лад 1A) (25г, 226.9ммоль) в ТГФ (150мл), підтримуючи температуру в межах 5-15°C. Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 30 хвилин і потім додавали воду (100мл). Фази розділяли і органічний шар, який містив вказану в заголовку сполуку, використовували безпосередньо в наступній стадії.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ=5.55 (1H, д), 4.15 (2H, к), 3.40 (1H, м), 3.20 (1H, м), 2.90 (1H, м), 2.55 (1H, м), 1.8-1.5 (5H, м), 1.30 (3H, т).

Препаративний приклад 31

Етил (1R,5R,6S)-[6-(нітрометил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]ацетат

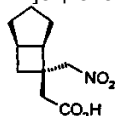


Розчин в ТГФ сполуки з препаративного прикладу 30 (40.9г сполуки в загальному об'ємі 225мл) розбавляли ТГФ (270мл). Додавали TBAF·3H<sub>2</sub>O (93.1г; 295.0ммоль) та MeNO<sub>2</sub> (453.9ммоль) і розчин нагрівали при кипіння протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували та концентрували при зниженому тиску. Додавали толуол (330мл) і двофазну суміш промивали водою (165мл), 2М водн. HCl (165мл+100мл) і потім додатковою кількістю води (165мл). Толуольний шар, який містив продукт, висушували над MgSO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді масла червоного/коричневого кольору (90% (за 2 стадії)).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ=4.80 (2H, м), 4.15 (2H, м), 2.85 (1H, м), 2.65 (1H, м), 2.55 (2H, м), 2.20 (1H, м), 1.9-1.4 (7H, м), 1.25 (3H, т).

Препаративний приклад 32

(1R,5R,6S)-[6-(нітрометил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]оцтова кислота

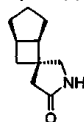


Розчин нітроестеру з препаративного прикладу 31 (200г; 828.9ммоль) в ТГФ (1.0л) об'єднували з 2М водн. NaOH (1.04л; 2.08ммоль) і перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин. Двофазну суміш розбавляли толуолом (500мл) і шари розділяли. Доводили pH водного шару до значення 1-3 за допомогою концентрованої водної HCl та екстрагували CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1.0л+600мл). Дихлорметанові шари, які містили об'єднаний продукт, концентрували при зниженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді масла оранжевого кольору, яке тверділо при стоянні (163.4г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ=4.80 (2H, м), 2.85 (1H, м), 2.60 (3H, м), 2.20 (1H, м), 1.85 (1H, м), 1.70 (2H, м), 1.6-1.4 (4H, м).

Препаративний приклад 33

(1R,5R,6SR)-Спіро[біцикло[3.2.0]гептан-6,3'-піролідин]-5'-он





Нітроестер з препаративного прикладу 31 (13.0г, 53.9ммоль) струшували в метанолі (125мл) при 25°C над нікелевим пористим каталізатором у атмосфері газоподібного водню при 345кПа (50 р.s.i.). Через 24 години каталізатор видаляли фільтрацією через арбосел і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок потім хроматографували (SiO<sub>2</sub>, етилацетат) з одержанням лактаму (4.76г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ=5.86 (1H, шс), 3.40 (2H, с), 2.79-2.70 (1H, м), 2.54-2.47 (1H, м), 2.32 (1H, д), 2.12 (1H, т), 2.03 (1H, д), 1.86-1.60 (3H, м), 1.57-1.38 (4H, м).

Мікроаналіз: Одержано: С, 72.48; Н, 9.15; N, 8.43. C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO: розраховано С, 72.69; Н, 9.15; N, 8.48%.

[α]<sub>D</sub>-28.4° (25°C)

Приклади Фармацевтичних композицій

В наступних прикладах активною сполукою може бути будь-яка сполука формули І-XXV та/або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або фізіологічно функціональна похідна.

(i) Композиції таблеток

Наступні композиції А і В можуть бути одержані вологим гранулюванням інгредієнтів від (а) до (с) та від (а) до (д) з розчином повідону, з наступним додаванням стеарату магнію та таблеткуванням.

Композиція А

	мг/таб- летка	мг/таб- летка
(а) Активний інгредієнт	250	250
(б) Лактоза В.Р.	210	26
(с) Натрієва сіль крохмаль-гліколяту	20	12
(д) Повідон В.Р.	15	9
(е) Стеарат магнію	5	3
	500	300

Композиція В

	мг/таб- летка	мг/таб- летка
(а) Активний інгредієнт	250	250
(б) Лактоза	150	150
(с) Avicel PH 101	60	26
(д) Натрієва сіль крохмаль-гліколяту	20	12
(е) Повідон В.Р.	15	9
(ф) Стеарат магнію	5	3
	500	300

Композиція С

	мг/таблетка
Активний інгредієнт	100
Лактоза	200
Крохмаль	50
Повідон	5
Стеарат магнію	4
	359

Наступні композиції D та E можуть бути одержані безпосереднім пресуванням змішаних інгредієнтів. Лактоза, використовується в рецептурі E, є лактозою типу прямого пресування.

Композиція D

	мг/таблетка
Активний інгредієнт	250

Стеарат магнію	4
Попередньо желатинізований крохмаль NF15146	146
	400

Композиція E

	мг/таблетка
Активний інгредієнт	250
Стеарат магнію	5
Лактоза	145
Авіцел	100
	500

Композиція F (Композиція контрольованого вивільнення)

	мг/таблетка
(а) Активний інгредієнт	500
(б) Гідроксипропілметилцелюлоза (Метоцел K4M Преміум)	112
(с) Лактоза В.Р.	53
(д) Повідон В.Р.С.	28
(е) Стеарат магнію	7
	700

Композиція може бути одержана вологим гранулюванням інгредієнтів (а)-(с) з розчином повідону, з наступним додаванням стеарату магнію та пресуванням.

Композиція G (Таблетки з ентеральним покриттям)

Таблетки з ентеральним покриттям можуть одержані з композиції С шляхом покриття таблеток у кількості 25мг/табл. ентеральним полімером, таким як, ацетат-фталат целюлози, полівінілацетатфталат, гідроксипропілметилцелюлозафталат або аніонні полімери метакрилової кислоти та метилового естеру метакрилової кислоти (Eudragit L). За винятком Eudragit L, ці полімери можуть також включати до 10% (від ваги використовуваного полімеру) пластифікатора для попередження руйнування мембрани в процесі використання або зберігання. Придатними пластифікаторами є діетилфталат, і трибутилцитрат та триацетин.

Композиція H (Таблетки контрольованого вивільнення з ентеральним покриттям)

Таблетки з ентеральним покриттям з композиції F можуть одержані шляхом покриття таблеток ентеральним полімером у кількості 50мг/табл., таким як, ацетат-фталат целюлози, полівінілацетатфталат, гідроксипропілметилцелюлозафталат, або аніонні полімери метакрилової кислоти та метилового естеру метакрилової кислоти (Eudragit L). За винятком Eudragit L, ці полімери можуть також включати до 10% (від ваги використовуваного полімеру) пластифікатора для попередження руйнування мембрани в процесі використання або зберігання. Придатними пластифікаторами є діетилфталат, трибутилцитрат та триацетин.

(ii) Композиції капсул

Композиція A

Капсули можуть бути одержані змішуванням інгредієнтів вищезгаданої композиції D та наповненням твердих желатинових капсул, що складаються з двох частин, одержаною сумішшю. Композицію B (наведену нижче) можна одержати аналогічним чином.

## Композиція В

	мг/капсула
(a) Активний інгредієнт	250
(b) Лактоза В.Р.	143
(c) Натрієва сіль крохмаль-гліколяту	25
(d) Стеарат магнію	2
	<hr/> 420

## Композиція С

	мг/капсула
(a) Активний інгредієнт	250
(b) Макрогол 4000 ВР	350
	<hr/> 600

Капсули можуть бути одержані шляхом диспергування активного інгредієнту в лецитині та арахісовому маслі та наповнення м'яких, еластичних желатинових капсул дисперсією.

## Композиція D

	мг/капсула
Активний інгредієнт	250
Лецитин	100
Арахісове масло	100
	<hr/> 450

Капсули можуть бути одержані шляхом розплавлення макроголу 4000 ВР, наступного диспергування активного інгредієнту в розплаві та наповнення ним твердих желатинових капсул, що складаються з двох частин.

Композиція Е (Капсули контрольованого вивільнення)

	мг/капсула
(a) Активний інгредієнт	250
(b) Мікрокристалічна целюлоза	125
(c) Лактоза В.Р.	125
(d) Етилцелюлоза	13
	<hr/> 513

Рецептура капсул контрольованого вивільнення може бути одержана шляхом формування суміші інгредієнтів (а)-(с) з використанням шприць-машини з наступною сферонізацією та висушуванням отриманого матеріалу. Висушені гранулки покривають мембраною контрольованого вивільнення (d) та наповнюють ними тверді желатинові капсули, що складаються з двох частин.

## Композиція F (Ентеральні капсули)

	мг/капсула
(a) Активний інгредієнт	250
(b) Мікрокристалічна целюлоза	125
(c) Лактоза В.Р.	125
(d) Ацетат-фталат целюлози	50
(e) Діетилфталат	5
	<hr/> 555

Композиція для ентеральних капсул може бути одержана шляхом формування суміші інгредієнтів (а)-(с) з використанням шприць-машини з наступною сферонізацією та висушуванням отриманого матеріалу. Висушені гранулки покривають ентера-

льною мембраною (d), яка містить пластифікатор (e), та наповнюють ними тверді желатинові капсули, що складаються з двох частин.

Композиція G (Капсули контрольованого вивільнення з ентеральним покриттям)

Ентеральні капсули з композиції Е можуть бути одержанні покриттям гранул контрольованого вивільнення ентеральним полімером у кількості 50мг/капсула, таким як, ацетат-фталат целюлози, полівінілацетатфталат, гідроксипропілметилцелюлозафталат або аніонні полімери метакрилової кислоти метилового естеру метакрилової кислоти (Eudragit L). За винятком Eudragit L, пластифікатора для попередження руйнування мембрани в процесі використання або зберігання. Придатними пластифікаторами є діетилфталат, трибутилцитрат та триацетин.

## (iii) Композиції для внутрішньовенних ін'єкцій

Активний інгредієнт	0,250г
Стерильний апірогенний фосфатний буфер (рН9,0)	до 10мл

Активний інгредієнт розчиняють в більшій частині фосфатного буферу при 35-40°C, потім доводять до необхідного об'єму і фільтрують через стерильний мікропористий фільтр в стерильні скляні пляшечки об'ємом 10мл (Тип 1), які закривають герметично стерильними кришечками для пляшок та додатковим засобом, що попереджує несанкціоноване відкривання.

## iv) композиція для внутрішньом'язових ін'єкцій

Активний інгредієнт	0,20г
Бензиловий спирт	0,10г
Глікофуrol 751	1,45г
Вода для ін'єкцій q.s.	до 3,00мл

Активний інгредієнт розчиняють в глікофуrolі. Потім додають бензиловий спирт, розчиняють і додають воду до 3мл. Потім суміш фільтрують через стерильний мікропористий фільтр і запаюють в стерильні 3мл скляні ампули (Тип 1).

## (v) композиція сиропу

Активний інгредієнт	0,25г
Розчин сорбіту	1,50г
Гліцерин	1,00г
Бензоат натрію	0,005г
Смаковий агент	0,0125мл
Очищена вода q.s.	до 5,0мл

Бензоат натрію розчиняють в порції очищеної води і додають розчин сорбіту. Додають активний інгредієнт і розчиняють. Одержаний розчин змішують з гліцерином і потім доводять до необхідного об'єму очищеною водою.

## (vi) композиція супозиторіїв

	мг/супозиторій
Активний інгредієнт	250
Твердий жир, BP (Witepsol H15 - Dynamit NoBel)	1770
	<u>2020</u>

Одну п'яту частину Witepsol H15 розплавляють в резервуарі з пароводяним кожухом при максимальній температурі 45°C. Активний інгредієнт просіюють через 200  $\mu$ m сито і додають до розплавленої основи при перемішуванні, використовуючи Sitverson, оснащений різальною головкою, поки не отримують однорідну дисперсію. Підтримуючи суміш при 45°C, додають решту Witepsol H15 до суспензії, яку перемішують до одержання гомогенної суміші. Однорідну суспензію потім пропускають через 250  $\mu$ m сито з нержавіючої сталі і при постійному перемішуванні залишають охолоджуватися до 40°C. При температурі 38-40°C аліквотами (2.02г) суміші наповнюють придатні пластмасові форми і залишають супозиторії охолоджуватися до кімнатної температури.

## (vii) Композиція песарій

	мг/песарій
Активний інгредієнт (63 $\mu$ m)	250
Безводна декстроза	380
Картопляний крохмаль	363
Стеарат магнію	7
	<u>1000</u>

Вищевказані інгредієнти повністю змішують, і песарії одержують пресуванням одержаної суміші.

## (viii) Трансдермальна композиція

Активний інгредієнт	200мг
Спирт USP	0,1мл

Гідроксиетилцелюлоза

Активний інгредієнт та спирт USP желатинізують з гідроксиетилцелюлозою і компонують в трансдермальні засоби з площею поверхні 10см<sup>2</sup>.

Біологічні дані

Сполуку прикладів 1 та 4 випробували в тестах порадіолігандному зв'язуванню: описаному тут і визначили, що вони мають зв'язувальні афінності 46.8 та 600нМ, відповідно.