



УКРАЇНА

(19) UA (11) 81246 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/397

A61P 7/02 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 9/08 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 11/00

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 29/00

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 43/00

C07D 205/00

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

(54) СОЛІ ПОХІДНИХ МИГДАЛЕВОЇ КИСЛОТИ

1

2

(21) 20041109441

(22) 27.05.2003

(24) 25.12.2007

(86) PCT/SE03/00859, 27.05.2003

(31) 0201661-6

(32) 31.05.2002

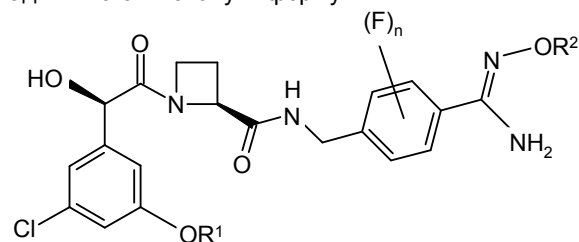
(33) SE

(72) АЛКВИСТ МАТТІ, БОЛІН МАРТІН, ІНГГАРДТ  
ТОРД, ЛУНДБЛАД АНІТА, СІГФРІДСОН КАРЛ-  
ГУСТАФ

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ

(56) WO 0214270 A1 21.02.2002

WO 0042059 A1 20.07.2000

(57) 1. Фармацевтично прийнятна кислотнo-  
адитивна сіль сполуки формули

, (I)

де

R¹ представляє C₁-2алкіл, заміщений одним чи  
більше флуор-замісниками;

R² представляє C₁-2алкіл; а

n дорівнює 0, 1 або 2;

2. Сполука за пунктом 1, де кислота є  
сульфоновою кислотою.3. Сполука за пунктами 1 або 2, де кислотою є  
етансульфонова кислота, н-пропансульфонова  
кислота, бензолсульфонова кислота, 1,5-нафталіндисульфонова кислота або н-  
бутансульфонова кислота.4. Сполука за будь-яким з пунктів 1 - 3, де R¹  
представляє -OCHF₂ або -OCH₂CH₂F.5. Сполука за будь-яким з пунктів 1 - 4, де R²  
представляє метил.6. Сполука за будь-яким з пунктів 1 - 5, де n  
дорівнює 0 або 2.7. Кислотно-адитивна сіль за будь-яким одним з  
пп. 1 - 6, де сполукою формули I єPh(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-  
Pab(OMe) абоPh(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-  
диF)(OMe).8. Кислотно-адитивна сіль за будь-яким одним з  
пп. 1 - 7 у кристалічній по суті формі.9. Кислотно-адитивна сіль за будь-яким одним з  
пп. 1 - 7 у частково кристалічній формі.10. Кислотно-адитивна сіль за будь-яким одним з  
пп. 1 - 8, де n дорівнює 0, у кристалічній по суті  
формі.11. Кислотно-адитивна сіль за будь-яким одним з  
пп. 1 - 7 або п. 9, де n представляє 2, у частково  
кристалічній формі.12. Кислотно-адитивна сіль за будь-яким одним з  
пп. 1 - 8 або п. 10, якою є бензолсульфонат Ph(3-  
Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe), що  
характеризується рентгенодифрактограмою  
порошку, яка характеризується піками з d-  
параметрами при 5,9; 4,73, 4,09 та 4,08 Å.13. Кислотно-адитивна сіль за будь-яким одним з  
пп. 1 - 7, п. 9 або п. 11, якою є гемі-1,5-  
нафталіндисульфонат Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-  
(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-диF)(OMe), що

характеризується рентгенодифрактограмою

(13) C2

(11) 81246

(19) UA

порошку, яка характеризується піками з d-параметрами при 18,3, 9,1, 5,6, 5,5, 4,13, 4,02, 3,86, 3,69 та 3,63 Å.

14. Спосіб отримання кислотно-адитивної солі за будь-яким з пп. 1 - 13, спосіб полягає у додаванні кислоти до сполуки формули I, яку визначено в п. 1.

15. Спосіб отримання кислотно-адитивної солі за п. 14, в якому проводять кристалізацію кислотно-адитивної солі за будь-яким з пп. 1 - 13.

16. Фармацевтична композиція, що містить кислотно-адитивну сіль за будь-яким з пп. 1 - 13 у суміші з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

Винахід стосується нових солей сполук, що інгібують тромбін після застосування до ссавців, фармацевтичних композицій з вмістом таких солей, та способів їх отримання.

Для композиції рецептури ліків важливо, щоб речовина ліків була у формі, в якій це можна зручно обробляти. Це важливо не тільки з огляду на отримання комерційно-життєздатного способу виробництва, але також з огляду на наступне виробництво фармацевтичних композицій, що містять активну сполуку.

Крім того, у виробництві композицій ліків важливо забезпечувати надійний, відтворюваний та постійний профіль концентрації ліків у плазмі після застосування до пацієнта.

Хімічна стабільність, стабільність твердого стану, та "строк збереження" активних інгредієнтів є також дуже важливими факторами. Речовина ліків та композиції з її вмістом повинні переважно бути здатними до ефективного зберігання протягом відсутнього часу без появи значної зміни фізико-хімічних характеристик активних компонентів (наприклад, її хімічного складу, густини, гігроскопічності та розчинності). Більш того, це також важливо для забезпечення ліків у формі, як є хімічно чистою наскільки можливо.

Фахівцю ясно, звичайно, що якщо ліки можна легко отримати у стабільній формі, як-то стабільній кристалічній формі, переваги можуть бути забезпечені як зручність обробки, зручність отримання придатних фармацевтичних композицій, та більш надійний профіль розчинності.

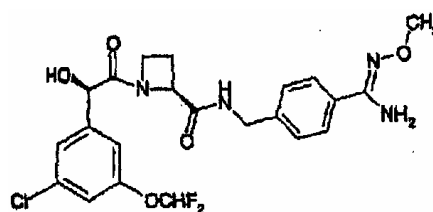
[Міжнародна Патентна заявка №PCT/SE01/02657 (WO 02/44145, з датою пріоритету 01 грудня 2000, зареєстрована 30 листопада 2001, опублікована 06 червня 2002)] розкриває ряд сполук, що є сполуками, або метаболізують до сполук, які є конкурентними інгібіторами трипсина-подібних протеаз, як-то тромбін. Наступні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

(a)  $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-Pab(OMe)}$ :

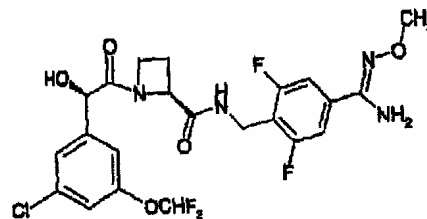
17. Кислотно-адитивна сіль, за будь-яким з пп. 1 - 13 для застосування у лікуванні стану, де потрібне інгібування тромбіну.

18. Застосування кислотно-адитивної солі за будь-яким з пп. 1 - 13 як інгредієнта для виробництва медикаменту для лікування стану, де потрібне інгібування тромбіну.

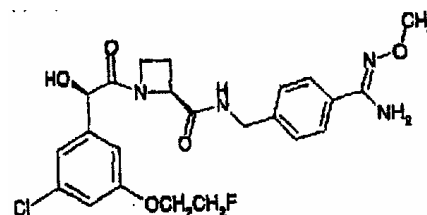
19. Спосіб лікування стану, де потрібне інгібування тромбіну, при якому вводять терапевтично ефективну кількість кислотно-адитивної солі за будь-яким з пп. 1 - 13, особі, яка потерпає від такого стану чи схильна до нього.



цю сполуку позначено тут далі як Сполука А;  
(b)  $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-Pab(2,6-AHF)(OMe)}$ :  
2



цю сполуку позначено тут далі як Сполука В;  
та  
(c)  $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{F})\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-Pab(OMe)}$ :



цю сполуку позначено тут далі як Сполука С.  
Скорочення надано в кінці опису.

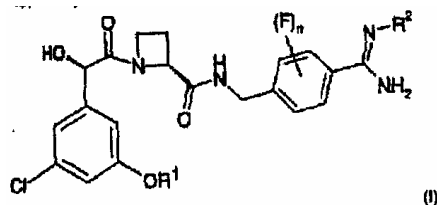
Метоксіамідинові Сполуки А, В та С метаболізують після перорального та/або парентерального застосування до ссавця та утворюють вільні амідинові сполуки, які мають виявлені як потужні інгібітори тромбіну.

Приклади синтезу сполук А, В та С описано у прикладах 12, 40 та 22 (відповідно) [міжнародної патентної заявки №PCT/SE01/02657].

Конкретні фармацевтично прийнятні солі сполук А, В та С не розкрито у [PCT/SE01/02657]. Крім того, нема інформації, як можна отримувати

кристалічні форми сполук А, В або С, а особливо їх солі.

Згідно з першим аспектом винаходу, запропоновано фармацевтично прийнятну кислотно-алитивну сіль сполуки формули I,



де

R<sub>1</sub> представляє C<sub>1-2</sub>алкіл, заміщений одним чи більше флуор-замісниками;

R<sub>2</sub> представляє гідроген, гідроксил, метоксил або етоксил; а

n дорівнює 0, 1 або 2;

ці солі позначено тут далі як сполуки винаходу.

Сполуки винаходу можуть бути у формі сольвату, гідрату, змішаного сольвату/гідрату або, переважно, ансольвату, як-то ангідрат. Сольвати можуть бути від одного чи більше органічних розчинників, як-то нижчі (наприклад C<sub>1-4</sub>) алкіл-спирти (наприклад метанол, етанол або ізопропанол), кетони (як-то ацетон), естери (як-то етилацетат) або їх суміші. Додатково також залучені таутмери сполук винаходу.

Кращі кислотно-адитивні солі залучають неорганічні кислотно-адитивні солі, як-то солі сульфатної кислоти, нітратної кислоти, фосфатної кислоти та гідрогалогенідних кислот, як-то гідробромідної кислоти та гідрохлоридної кислоти. Більш кращі кислотно-адитивні солі залучають солі органічних кислот, як-то солі диметилфосфатної кислоти; сахаринової кислоти; циклогексилсульфамової кислоти; солі карбонової кислоти (як-то малеїнової кислоти, фумарової кислоти, аспарагінової кислоти, бурштинової кислоти, малінової кислоти, оцтової кислоти, бензойної кислоти, терефталевої кислоти, гіпурової кислоти, 1-гідрокси-2-нафтоїної кислоти, 1,1'-метиле-біс-(2-гідрокси-3-нафтоїної кислоти, гідроксибензойної кислоти та подібне); солі гідроксикислот (як-то саліцилової кислоти, винної кислоти, лимонної кислоти, яблучної кислоти (залучаючи L-(-)-яблучну кислоту та, D,L-яблучну кислоту), глюконової кислоти (залучаючи D-глюконову кислоту), гліколевої кислоти, аскорбінової кислоти, молочної кислоти та подібне); солі амінокислот (як-то глютамінової кислоти (залучаючи D-глютамінову, L-глютамінову, та D,L-глютамінову кислоти), аргінін (залучаючи L-аргінін), лізин (залучаючи L-лізин та L-лізин гідрохлорид), гліцин та подібне); та, особливо, солі сульфонових кислот, (як-то 1,2-етандисульфонової кислоти, камфорсульфонової кислоти (залучаючи 1S-(-)-10-камфорсульфонову кислоту та (+/-)-камфорсульфонову кислоту), етансульфонової кислоти, пропансульфонової кислоти (залучаючи n-пропансульфонову кислоту), бутансульфонової кислоти, пентансульфонової кислоти, толуолсульфонової кислоти,

метансульфонової кислоти, п-ксилолсульфонової кислоти, 2-мезитилсульфонової кислоти, нафталінсульфонових кислот (залучаючи 1,5-нафталінсульфонову кислоту та нафталінсульфонову кислоту), бензолсульфонової кислоти, гідроксибензолсульфонової кислоти, 2-гідроксіетансульфонової кислоти, 3-гідроксіетансульфонової кислоти та подібне).

Особливо кращі солі залучають солі C<sub>1-6</sub> (наприклад C<sub>1-4</sub>)-алкансульфонових кислот, як-то етансульфонової кислоти та пропансульфонової кислоти (наприклад n-пропансульфонової кислоти), та як варіант, заміщених (наприклад одним чи більше C<sub>1-2</sub>алкілами), арилсульфонових кислот, як-то бензолсульфонової кислоти.

Крім того особливо кращі солі залучають солі C<sub>1-6</sub> (наприклад C<sub>1-4</sub>)-алкансульфонових кислот, як-то етансульфонової кислоти та пропансульфонової кислоти (наприклад n-пропансульфонової кислоти), та як варіант, заміщених (наприклад одним чи більше C<sub>1-2</sub>алкілами), арилсульфонових кислот, як-то бензолсульфонової кислоти, та як варіант, заміщених (наприклад одним чи більше C<sub>1-2</sub>алкілами), арилдисульфонових кислот, як-то нафталіндисульфонової кислоти та гемі-1,5-нафталіндисульфонової кислоти.

Кращі сполуки формули I залучають сполуки, в яких:

R<sup>1</sup> представляє -OCHF<sub>2</sub> або -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F;

R<sup>2</sup> представляє метил;

n дорівнює 0 або 2.

Більш кращі сполуки формули I залучають сполуки, в яких n дорівнює 0, або сполуки, в яких n дорівнює 2, забезпечуючи тим два атоми флуору, розташовані у 2- та 6-позиціях (тобто двох орто-позиціях, стосовно точки приєднання бензольного кільця до групи -NH-CH<sub>2</sub>-).

Особливо кращі сполуки формули I залучають Сполуку В, Сполуку С, а особливо, Сполуку А.

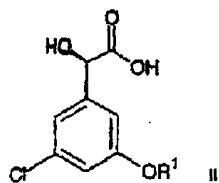
Сполуки винаходу можна виробити способами, які можуть полягати у додаванні прийнятної кількості доречної кислоти до сполуки формули I у формі вільної основи, наприклад як нижченаведено; перетворенні одної солі в іншу (у випадку, де існує відмінність значень рK<sub>a</sub> доречних кислот та розчинності відповідних солей); та хроматографії іонних пар.

Згідно з наступним аспектом винаходу, запропоновано спосіб отримання сполуки винаходу, спосіб полягає у додаванні кислоти до сполуки формули I.

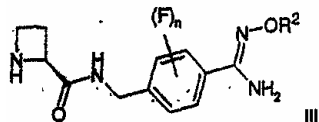
Придатні стехіометричні співвідношення кислоти до вільної основи знаходяться у межах 0,25:1,5-3,0:1, як-то 0,45:1,25-1,25:1, залучаючи 0,50:1-1:1.

Сполуки формули I можна отримувати такими способами [доречну інформацію також уведено тут з Міжнародної Патентної заявки №PCT/SEO1/02657 (WO 02/44145, з датою пріоритету 01 грудня 2000, зареєстрована 30 листопада 2001, опублікована 06 червня 2002)]:

(i) сполучення сполуки формули II,

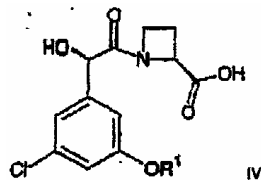


де R¹ вищезазначено, зі сполукою формули III,

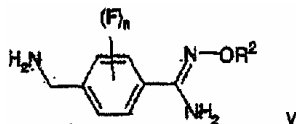


де n та R² вищезазначено, наприклад у присутності засобу сполучення (наприклад, оксалілхлориду у ДМФ, EDC, DCC, HBTU, HATU, PyBOP або TBTU), прийнятної основи (наприклад, піридину, DMAP, TEA, 2,4,6-колідин або DIPEA) та придатного органічного розчинника (наприклад, дихлорметану, ацетонітрилу, EtOAc або ДМФ);

(ii) сполучення сполуки формули IV,

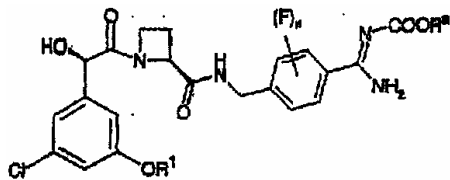


де R¹ вищезазначено, зі сполукою формули V,



де n та R² вищезазначено, наприклад в умовах, які описано у способі (i) вище; або

(iii) реакція захищеного похідного сполуки, відповідній сполуці формули I, за винятком того, що замість групи OR², наявний атом Н (тобто відповідна сполука вільного амідину), це захищене похідне є, наприклад, сполукою формули VI,



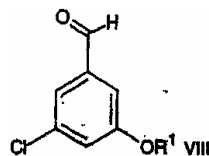
де R¹ представляє, наприклад, -CH₂CH₂-Si(CH₃)₃ або бензил, а R¹ та n вищезазначено, або її таутомер, зі сполукою формули VII,

де R² вищезазначено, або її кислотн-адитивною сіллю, наприклад при температурі між кімнатною та температурою кипіння під зворотним холодильником у присутності прийнятного органічного розчинника (наприклад, ТГФ, CH₃CN, ДМФ або ДМСО), а потім видалення групи -C(O)OR¹ в умовах, що відомі фахівцям

(наприклад, реакцією з QF або ТФОК (наприклад, як нижченаведено)).

Сполуки формули II можна отримувати, застосовуючи відомі та/або стандартні способи.

Наприклад, сполуки формули II можна отримувати реакцією альдегіду формули VIII,



де R¹ вищезазначено, з:

(a) сполукою формули IX,

R¹CN

IX

де R¹ представляє Н або (CH₃)₃Si, наприклад при кімнатній або підвищеній температурі (наприклад, нижче 100°C) у присутності придатного органічного розчинника (наприклад, хлороформу або метиленхлориду) та, якщо необхідно, у присутності придатної основи (наприклад, TEA) та/або придатної каталітичної системи [наприклад, бензиламоній хлориду або цинк йодиду, або, застосовуючи хіральний каталізатор, наприклад як описано у Chem. Rev., (1999) 99, 3649], а потім гідролізом в умовах, що добре відомі фахівцям (наприклад, як нижченаведено);

(b) NaCN або KCN, наприклад у присутності NaHSO₃ та води, а потім гідролізом;

(c) хлороформом, наприклад при підвищеній температурі (наприклад, вище кімнатної температури, але нижче 100°C) у присутності придатного органічного розчинника (наприклад, хлороформу) та, якщо необхідно, у присутності придатної каталітичної системи (наприклад, бензиламоній хлориду), а потім гідролізом;

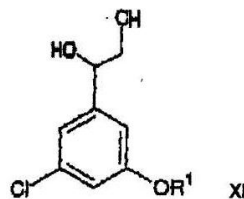
(d) сполукою формули X,



де M представляє Mg або Li, а потім окисативним розщепленням (наприклад, озонолізом або каталізованим осмієм або рутенієм) в умовах, які добре відомі фахівцям; або

(e) трис(метилтіо)метаном в умовах, які добре відомі фахівцям, а потім гідролізом у присутності, наприклад, HgO та HBF₄.

Сполуки формули II можна отримувати інакше окисненням сполуки формули XI



або її похідного, що як варіант, захищене на вторинному гідроксилі, де R¹ вищезазначено, у присутності придатного окиснику (наприклад, комбінації придатного вільно-радикального окиснику (як-то TEMPO) та прийнятного

гіпохлориту (як-то натрій гіпохлорит)) в умовах, що відомі фахівцям, наприклад при температурі між  $-10^{\circ}\text{C}$  та кімнатною у присутності придатного розчинника (наприклад, води, ацетону або їх суміші), прийнятної солі (наприклад, галогеніду лужного металу, як-то калій бромід) та придатної основи (наприклад, карбонату або гідрокарбонату лужного металу, як-то натрій гідрокарбонат).

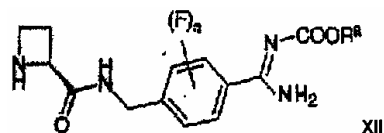
Фахівцю ясно, що при утворенні сполук формули II потрібну енантіомерну форму можна отримувати шляхом звичайних способів розділення енантіомерів, наприклад енантіоспецифічною дериватизацією. Цього можна досягти, наприклад ферментним способом. Такі ферментативні способи залучають, наприклад, трансестерифікацію  $\alpha$ -ОН групи при температурі між кімнатною та температурою кипіння під зворотним холодильником (наприклад, при температурі між  $45^{\circ}\text{C}$  та  $65^{\circ}\text{C}$ ) у присутності придатного ферменту (наприклад, Lipase PS Amano), прийнятного естеру (наприклад, вінілацетату) та придатного розчинника (наприклад, метил-трет-бутилового етеру). Дериватизований ізомер можна тоді відокремлювати від непрореагувавшего ізомеру звичайними способами розділення (наприклад, хроматографією).

Групи, додані до сполуки формули II на такому етапі дериватизації можна видаляти перед будь-якою наступною реакцією, або на будь-якому пізнішому етапі у синтез сполуки формули I; Додаткові групи можна видаляти, застосовуючи звичайні способи (наприклад, для  $\alpha$ -ОН груп естерів, гідроліз в умовах, що відомі фахівцям (наприклад, при температурі між кімнатною та температурою кипіння під зворотним холодильником у присутності придатної основи (наприклад, NaOH) та прийнятного розчинника (наприклад, Me-OH, вода або їх суміші))).

Сполуки формули III можна отримувати сполученням (8)-азетидин-2-карбонової кислоти зі сполукою формули V, яку вищезазначено, наприклад, в умовах, подібним описаним тут для отримання сполуки формули I.

Сполуки формули IV можна отримувати сполученням сполуки формули II, яку вищезазначено з (S)-азетидин-2-карбоновою кислотою, наприклад, в умовах, подібним описаним тут для отримання сполуки формули I.

Сполуки формули VI можна отримувати реакцією відповідної сполуки формули II, яку вищезазначено, зі сполукою формули XII,

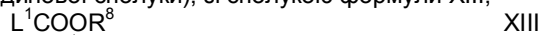


XII

де  $n$  та  $R^a$  вищезазначено, наприклад, в умовах, подібним вищезазначеним для синтезу сполуки формули I.

Альтернативно, сполуки формули VI можна отримувати реакцією сполуки, відповідній сполуці формули I, за винятком того, що замість групи -

$\text{OR}_2$ , присутній атом Н (тобто відповідної вільної амідинової сполуки), зі сполукою формули XIII,

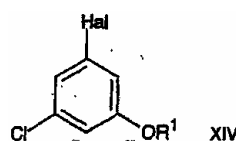


XIII

де  $L^1$  представляє придатну відщеплювану групу, як-то галоген або нітрофеніл (наприклад, 4-нітрофеніл), а  $R^a$  вищезазначено, наприклад при приблизно кімнатній температурі у присутності придатної основи (наприклад, NaOH, наприклад, у водному розчині) та прийнятного органічного розчинника (наприклад, метиленхлориду).

Сполуки формули VIII можна отримувати, застосовуючи відомі та/або стандартні способи. Наприклад, їх можна отримувати таким чином:

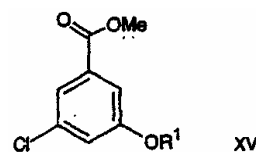
(i) металізацією (де метал може бути, наприклад, лужним металом, як-то Li або, переважно, двовалентним металом, як-то Mg) сполуки формули XIV,



XIV

де Hal представляє атом галогену, вибраний з Cl, Br та I, а  $R_1$  вищезазначено, а потім реакцією з придатним джерелом формілу (як-то N,N-диметилформамід), наприклад, в нижченаведених умовах;

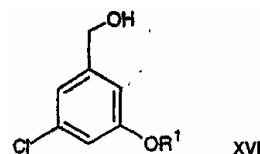
(ii) відновленням сполуки формули XV,



XV

де  $R_1$  вищезазначено, у присутності придатного відновника (наприклад, DBBAL-H); або

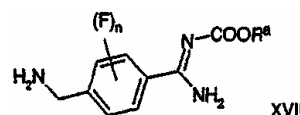
(iii) окиснення сполуки формули XVI,



XVI

де  $R_1$  вищезазначено, у присутності придатного окисника (наприклад,  $\text{MnO}_2$ , піридиній хлорхромату, комбінації ДМСО та оксалілхлориду, або комплекс  $\text{SO}_3$ -піридин у ДМСО).

Сполуки формули XII можна отримувати реакцією (8)-азетидин-2-карбонової кислоти зі сполукою формули XVII,



XVII

де  $n$  та  $R^a$  вищезазначено, наприклад, в умовах, подібним вищезазначеним для синтезу сполуки формули I.

Сполуки формул V, VII, IX, X, XI, XIII, XIV, XV, XVI, XVII та (S)-азетидин-2-карбонова кислот є комерційно доступними, відомими у літературі,

або їх можна отримати аналогічно способом, описаним тут, або звичайними способами синтезу, згідно зі стандартними способами, з легко доступних вихідних матеріалів, застосовуючи прийнятні реагенти та умови реакції. Вільні амідинові еквіваленти сполуки формули I можна отримувати аналогічно способом, описаним тут для отримання сполуки формули I.

Нами виявлено, що деякі сполуки винаходу мають перевагу в тому, що їх можна отримувати у кристалічній формі.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку винаходу у по суті кристалічній формі.

Хоча нами виявлено, що можливо отримувати сполуки винаходу у формі, яка є більше, ніж на 80% кристалічною, "по суті кристалічною" ми вважаємо більше, ніж на 20%, переважно більше, ніж на 30%, та більш переважно більше, ніж на 40% (наприклад, більше, ніж на 50, 60, 70, 80 або 90%) кристалічною.

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

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

Сполуки винаходу, та особливо кристалічні сполуки винаходу, можуть мати поліпшену стабільність при порівнянні зі сполуками, розкритими у [PCT/SE01/02657].

Термін "стабільність", який визначено тут, залучає хімічну стабільність та стабільність твердого стану.

"Хімічною стабільністю", вважають можливість зберігати сполуки винаходу у виділеній формі, або у формі композиції, в якій це забезпечено у суміші з фармацевтично прийнятними носіями, розріджувачами або ад'ювантами (наприклад; у пероральній формі дозування, як-то таблеток, капсул тощо.), у звичайних умовах зберігання, з незначним ступенем хімічного розкладання.

"Стабільністю твердого стану", вважають можливість зберігати сполуки винаходу у виділеній твердій формі, або у формі твердої композиції, в якій це запропоновано у суміші з фармацевтично прийнятними носіями, розріджувачами або ад'ювантами (наприклад, у пероральній формі дозування, як-то таблетка, капсула тощо), у звичайних умовах зберігання, з незначним ступенем перетворення твердого стану (наприклад, кристалізації, перекристалізації, фазового перетворення твердого стану, гідрування, дегідрування, сольватизації або десольватизації).

Приклади "звичайних умов зберігання" залучають температуру між -80 та +50°C (переважно між 0 та 40°C та більш переважно кімнатну температуру, як-то до 30°C), тиски між 0,1 та 2бар (переважно при атмосферному тиску), відносну вологість між та 95% (переважно 10-60%), та/або освітленість до 460 люкс

УФ/видимого світла, протягом тривалого періоду (тобто не менше 6 місяців). У таких умовах сполуки винаходу можуть бути виявленими як менше, ніж на 15%, більш переважно менше, ніж на 10%, а особливо менше, ніж на 5%, хімічно деградованими/розкладеними, або з перетвореним твердим станом, за обставинами. Фахівцю ясно, що вищезгадані вищі та нижчі обмеження для температури, тиску та відносної вологості представляють крайні межі звичайних умов зберігання, та, що деякі комбінації цих крайніх меж не виявлятимуться при звичайному зберіганні (наприклад, температурі 50°C та тиску 0,1бар).

Кращі сполуки формули (I), що можна отримувати у кристалічній формі, залучають солі C<sub>1-6</sub>-(наприклад C<sub>2-6</sub>, як-то C<sub>2-4</sub>) алкансульфонових кислот, як-то етансульфонові кислоти, пропансульфонові кислоти (наприклад н-пропансульфонові кислоти) та як варіант, заміщених арилсульфонових кислот, як-то бензолсульфонові кислоти та нафталіндисульфонові кислоти.

Можливо кристалізувати солі сполук A, B та C у присутності або без неї системи розчинників (наприклад, кристалізувати можна з розплаву, у суперкритичних умовах, або досягти сублімацією). Однак, нами запропоновано, щоб кристалізація відбувалася з прийнятною системою розчинників.

Прийнятні системи розчинників, що можна застосовувати у кристалізації, можуть бути гетерогенними або гомогенними і можуть таким чином містити один чи більше органічних розчинників, як-то нижчі алкілацетати (наприклад, лінійні чи розгалужені C<sub>1-6</sub>алкілацетати, як-то етилацетат, ізо-пропілацетат та бутилацетат); нижчі (наприклад, лінійні чи розгалужені C<sub>1-6</sub>-алкіл-спирти, як-то гексан-1-ол, 3-метилбутан-1-ол, пентан-1-ол, пентан-2-ол, 4-метил-2-пентанол та 2-метил-1-пропанол, метанол, етанол, н-пропанол, ізо-пропанол та бутанол (наприклад, н-бутанол); аліфатичні вуглеводні (наприклад, лінійні чи розгалужені C<sub>5-8</sub>алкани, як-то н-пентан, н-гептан та ізооктан); ароматичні вуглеводні (наприклад, бензол, толуол, о-ксилол, м-ксилол та п-ксилол); хлоровані алкани (наприклад, хлороформ та дихлорметан); діалкіл- (наприклад, ді-C<sub>1-6</sub>алкіл-) кетони (наприклад, ацетон, метил-ізо-бутилкетон), ацетонітрил, диметилформамід, діалкілові етери (наприклад, діетиловий етер, ді-ізо-пропіловий етер, ді-н-пропіловий етер, ді-н-бутиловий етер та трет-бутил-метиловий етер); та/або водні розчинники, як-то вода. Суміші будь-яких вищезгаданих розчинників можна застосовувати.

Різні солі можуть мати різні розчинності у будь-якому розчиннику при будь-якій температурі. З огляду на це сполуки винаходу можуть бути легко розчинними у деяких розчинниках (залучаючи деякі зі згаданих вище), і можуть бути менш розчинними в інших. Розчинники, в яких сполуки винаходу є погано розчинними, можуть бути названими "антирозчинниками".

Придатні розчинники, в яких сполуки винаходу можуть бути легко розчинними залучають нижчі алкіл-спирти (як-то метанол, етанол та ізо-пропанол). Нижчі алкілацетати (як-то етилацетат та ізо-пропілацетат), нижчі діалкілкетони (як-то

метил-ізо-бутилкетон), аліфатичні вуглеводні (як-то ізооктан та н-гептан) та ароматичні вуглеводні (як-то толуол) можна застосовувати як антирозчинники.

Кристалізації сполук винаходу з прийнятною системою розчинників можна досягти перенасиченням у системі розчинників, що містить сполуку винаходу (наприклад, охолодженням, випарюванням розчиннику та/або додаванням антирозчиннику).

Краще забезпечувати кристалічні сполуки винаходу (та особливо кристалічні Сполуки А, В та С) одним чи більше таких способів:

(i) отримання сполуки винаходу в аморфній формі, а потім розчинення цієї солі у прийнятній системі розчинників, як-то полярний розчинник (наприклад, нижчий алкіл-спирт, нижчий алкілацетат, нижчий діалкілкетон, або суміш цих розчинників), та наступна кристалізація (як варіант, ініційована засіванням). Кристалізацію можна здійснити таким чином розчиненням сполук винаходу у розчиннику, в якому вона легко розчинна (наприклад, нижчий алкіл-спирт), з наступним додаванням антирозчиннику (наприклад, нижчого алкілацетату або нижчого діалкілкетону), або розчиненням сполуки у суміші розчиннику, в якій вона легко розчинна, та антирозчиннику, і наступною кристалізацією; або

(ii) реакція кристалізації (або осадження), яка полягає у додаванні прийнятною кількості кислоти до сполуки формули I, а тоді

(а) безпосередня кристалізація, наприклад з системи розчинників, що містить антирозчинник (наприклад, нижчий алкілацетат, нижчий діалкілкетон або вуглеводень); або

(б) наступне додавання прийнятного антирозчиннику для полегшення кристалізації (наприклад, утворення сполуки винаходу у розчиннику, в якому вона легко розчинна (наприклад, нижчий алкіл-спирт), з наступним додаванням антирозчиннику (наприклад, ацетат, нижчий алкілкетон або вуглеводень)),

в обох способах (а) та (б), кислота та/або основа можуть бути спочатку запропоновані в асоціації з прийнятною системою розчинників, та в обох способах кристалізацію можна ініціювати засіванням.

У випадку способу (i) вище, кращі розчинники можуть залучати метил-ізо-бутилкетон, ізо-пропанол, етилацетат, ізо-пропілацетат та їх суміші.

У випадку способу (ii) вище, залежно від солі, що утворюють:

(а) кращі розчинники для "безпосередньої" кристалізації можуть залучати ізо-пропанол, ізо-пропілацетат, н-бутилацетат, толуол або, переважно, метил-ізо-бутилкетон або етилацетат; та

(б) коли при кристалізації застосовують антирозчинник, кращі розчинники, в яких сполуки винаходу є легко розчинними можуть залучати метанол, етанол або, переважно, ізо-пропанол; а кращі антирозчинники можуть залучати метил-ізо-бутилкетон, н-бутилацетат, толуол, ізооктан, н-гептан або, переважно, етилацетат або ізо-пропілацетат.

У будь-якому зі способів (i) або (ii), фахівцю ясно, що після утворення солі, принаймні частину розчиннику можна видаляти, а тоді утворену суміш знов розчиняти перед проведенням кристалізації, як описано тут.

Коли кристалічною сполукою винаходу, що утворюється, є етансульфонат сполуки А, та:

(1) застосованим способом є спосіб (i), аморфну сіль можна суспендувати у метил-ізо-бутилкетоні або суміші ізо-пропанолу та етилацетату; та

(2) застосованим способом є спосіб (ii), безпосередньої кристалізації можна досягти додаванням етансульфонової кислоти, як варіант, у формі розчину у метил-ізо-бутилкетоні до розчину сполуки А у метил-ізо-бутилкетоні. Альтернативно, етансульфову кислоту можна додавати до розчину сполуки А в ізо-пропанолі, а етилацетат можна тоді додавати як антирозчинник.

Коли кристалічною сполукою винаходу, що утворюється, є н-пропансульфонат сполуки А, та:

(I) застосованим способом є спосіб (i), аморфну сіль можна суспендувати у суміші ізо-пропанолу та н-пропілацетату, або у суміші ізо-пропанолу та етилацетату; та

(II) застосованим способом є спосіб (ii), н-пропансульфову кислоту можна додавати до розчину сполуки А у н-пропанолі, а тоді додавати етилацетат або ізо-пропілацетат як антирозчинник.

Коли кристалічною сполукою винаходу, що утворюється, є бензолсульфонат сполуки А, та:

(А) застосованим способом є спосіб (i), аморфну сіль можна суспендувати в етилацетаті, метил-ізо-бутилкетоні або ізо-пропілацетаті; та

(В) застосованим способом є спосіб (ii), бензолсульфову кислоту можна додавати до розчину сполуки А в етилацетаті, а тоді додавати невелику кількість ізо-пропанолу для полегшення перетворення у кристалічний матеріал. Альтернативно, бензолсульфову кислоту можна додавати до розчину сполуки А в ізо-пропанолі, а тоді додавати етилацетат як антирозчинник.

Згідно з наступним аспектом винаходу, запропоновано спосіб отримання кристалічної сполуки винаходу, спосіб полягає у кристалізації сполуки винаходу з прийнятною системою розчинників.

Температури кристалізації та часи кристалізації залежать від солі, яку кристалізують, концентрації солі у розчині, та системи розчинників, яку застосовують.

Кристалізацію можна також ініціювати та/або здійснювати стандартними способами; наприклад із засіванням кристалами прийнятною кристалічною сполукою винаходу або без нього.

Сполуки винаходу, що є ангідратами, містять не більше, ніж 3%, переважно 2%, більш переважно 1% та ще краще 0,5мас% води, причому така вода є зв'язаною (кристалізаційна вода або інакше) або незв'язаною.

Різні кристалічні форми сполук винаходу можна легко охарактеризувати, застосовуючи рентгенодифракцію від порошку (РДП), наприклад як нижченаведено.

Для гарантії, що певну кристалічну форму отримують у відсутність інших кристалічних форм, кристалізацію переважно проводять засіванням ядрами та/або засівальними кристалами потрібної кристалічної форми з по суті повною відсутністю ядер та/або засівальних кристалів інших кристалічних форм. Засівальні кристали прийнятної сполуки можна отримувати, наприклад, повільним випарюванням розчиннику з порції розчину прийнятної солі.

Сполуки винаходу можуть бути виділеними способами, які добре відомі фахівцям, наприклад декантуванням, фільтруванням або центрифугуванням.

Сполуки можна сушити стандартними способами.

Крім того очистку сполук винаходу можна здійснити, застосовуючи способи, які добре відомі фахівцям. Наприклад забруднення можна видалити перекристалізацією з прийнятної системи розчинників. Придатні температури кристалізації та часи кристалізації залежать від концентрації солі у розчині, та від системи розчинників, які застосовують.

Коли сполуки винаходу кристалізують, або перекристалізують, як описано тут, утворена сіль може бути у формі, яка має поліпшену хімічну стабільність та/або стабільність твердого стану, як вищезазначено.

Фармацевтичні препарати та медичне застосування

Сполуки винаходу можна застосовувати парентерально або перорально до ссавців (залучаючи людей), і вони можуть далі метаболізувати у тілі з утворенням сполук, що є фармакологічно активними (тобто вони діють як "проліки" активних сполук).

Таким чином, сполуки винаходу є корисними, оскільки вони метаболізують у тілі після перорального або парентерального застосування з утворенням сполук, як виявляють фармакологічну активність. Сполуки винаходу є тому визначені як фармацевтичні засоби.

Згідно з наступним аспектом винаходу тому запропоновано сполуки винаходу для застосування як фармацевтичні засоби.

Зокрема, сполуки винаходу метаболізують після застосування з утворенням потужних інгібіторів тромбіну, наприклад як можна продемонструвати у тестах, описаних серед іншого у [міжнародній патентній заявці №PCT/SE01/02657, а також міжнародних патентних заявках WO 02/14270, WO 01/87879 та WO 00/42059], доречне розкриття цих документів уведене тут як посилання.

Під "проліками інгібітору тромбіну", розуміють сполуки, що метаболізують після застосування та утворюють інгібітор тромбіну у експериментально визначуваний кількості, після застосування та в межах попередньо визначеного часу (наприклад, приблизно 1 годину), після перорального або парентерального застосування.

Сполуки винаходу, як очікують, є корисними у станах, де потрібне інгібування тромбіну, та/або станах, де показана антикоагулянтна терапія, залучаючи наступне:

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

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

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

Крім того показання залучають терапевтичне та/або профілактичне лікування розсіяної внутрішньосудинної коагуляції, викликані бактеріями, складною травмою, інтоксикацією або будь-яким іншим механізмом; антикоагулянту обробку, коли кров є у контакті з чужинними поверхнями у тілі, як-то судинними трансплантатами, судинними стентами, судинними катетерами, механічними та біологічними простетичними клапанами або будь-яким іншим медичним пристроєм; та антикоагулянтну обробку, коли кров є у контакті з медичними пристроями зовні тіла, як-то при серцево-судинній хірургії, застосовуючи апарат серце-легені або при гемодіалізі; терапевтичне та/або профілактичне лікування ідіопатичного респіраторного дистрес-синдрому та респіраторного дистрес-синдрому дорослих, фіброзу легенів після лікування радіацією або хімотерапією, септичного шоку, септицемії, запальних реакцій, які залучають, але без обмеження, набряк, гострий або хронічний атеросклероз, як-то коронарне артеріальне захворювання та утворення атеросклеротичних



бляшок, церебральне артеріальне захворювання, церебральний інфаркт, церебральний тромбоз, церебральна емболія, периферійні артеріальні захворювання, ішемія, стенокардія (залучаючи нестабільну стенокардію), реперфузійні пошкодження, рестеноз після підшкірної транслюмінальної ангіопластики (ПТА) та хірургії шунтування коронарної артерії.

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

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

Згідно з наступним аспектом представленого винаходу, запропоновано спосіб лікування стану, де потрібне інгібування тромбіну, спосіб залучає застосування терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу до особи, яка потерпає від такого стану чи схильна до нього.

Сполуки винаходу звичайно застосовуватимуть перорально, внутрішньовенно, підшкірно, букально, ректально, дермально, назально, трахеально, бронхіально, будь-яким іншим парентеральним шляхом або шляхом інгаляцій, у формі фармацевтичного препарату, що містить сполуку винаходу у фармацевтично прийнятній формі дозування.

Залежно від розладу та пацієнта, якого лікують, та шляху застосування композиції можна застосовувати у різних дозах.

Сполуки винаходу можуть також бути комбінованими та/або співзастосовуваними з будь-яким антитромботичним засобом з відмінним механізмом дії, як-то одним чи більше з наступного: антитромбоцитні засоби ацетилсаліцилова кислота, тиклопідин та клопідогрел; тромбоксаніновий рецептор та/або інгібітори синтетази; антагоністи рецептору фібриногену; простагліцинові міметики; інгібітори фосфодіестерази; антагоністи ADP-рецептору (P2T); та інгібітори карбоксипептидази U (КПУ).

Сполуки винаходу можуть крім того бути комбінованими та/або співзастосовуваними з тромболітиками, як-то одним чи більше з активатору тканинного плазміногену (природного, рекомбінантного або модифікованого), стрептокінази, урокінази, проурокінази, анізоїловано-го активаторного комплексу плазміноген-стрептокіназа (APSAC), активаторів плазміногену слинних залоз тварин, та подібного, у лікуванні тромботичного захворювання, зокрема інфаркту міокарду.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано фармацевтичну композицію, що містить сполуку винаходу у суміші з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

Придатні добові дози сполук винаходу у терапевтичному лікуванні людей дорівнюють приблизно 0,001-100мг/кг маси тіла при пероральному застосуванні та 0,001-50мг/кг маси тіла при парентеральному застосуванні, виключаючи масу будь-якого протіону кислоти.

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

Сполуки винаходу мають перевагу в тому, що вони можуть бути більш ефективними, бути менш токсичними, бути довгодіючими, мати ширші межі активності, бути більш потужними, давати слабшу побічну дію, більш легко поглинатися, та/або мати кращий фармакокінетичний профіль (наприклад, вищу пероральну біодоступність та/або нижчий кліренс) та/або мати інші корисні фармакологічні, фізичні, або хімічні властивості ніж сполуки, відомі у рівні техніки. Сполуки винаходу можуть мати крім того перевагу в тому, що їх можна застосовувати менш часто, ніж сполуки, відомі у рівні техніки.

Сполуки винаходу можуть мати крім того перевагу в тому, що вони є у формі, яка забезпечує поліпшену зручність маніпулювання. Крім того, сполуки винаходу мають перевагу в тому, що їх можна отримувати у форми, яка може мати поліпшену хімічну стабільність та/або стабільність твердого стану (залучаючи наприклад, нижчу гігроскопічність). Таким чином, такі сполуки винаходу можуть бути стабільними при зберіганні протягом тривалого часу.

Сполуки винаходу можуть мати крім того перевагу в тому, що вони можуть кристалізуватися з гарним виходом, високою чистотою, швидко, зручно, та з низькою вартістю.

Винахід ілюстровано, але без обмеження, наступними прикладами, з посиланням на фігури, в яких:

Фіг.1 показує рентгенодифрактограму порошку для кристалічного етансульфонату сполуки А.

Фіг.2 показує рентгенодифрактограму порошку для крФйфайчного бензолсульфонату сполуки А.

Фіг.3 показує рентгенодифрактограму порошку для кристалічного н-пропансульфонату сполуки А.

Фіг.4 показує рентгенодифрактограму порошку для кристалічного н-бутансульфонату сполуки А.

Фіг.5 показує рентгенодифрактограму порошку для кристалічного гемі-1,5-нафталіндисульфону сполуки В.

Загальні способи

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

В отриманнях А-С нижче, РХ-МС/МС проводять, застосовуючи прилад HP-1100, оснащений інжектором CTC-PAL та колонкою Hypersil BDS-C18 Тм, 4×100мм ThermoQuest. Застосовують детектор API-3000 (Sciex) МС. Швидкість потоку 1,2мл/хвилини, а рухома фаза (градієнт) складається з 10-90% ацетонітрилу з 90-10% 4мМ водного амоній ацетату, з вмістом 0,2% мурашиної кислоти. Інакше, реєструють мас-спектри низького розділення (LR)-(S),

застосовуючи спектрометр Micromass ZQ у ІЕР перемикальний режим позитивної/негативної іонізації (межі мас  $m/z$  100-800); а мас-спектри високого розділення (HR)-(S) реєструють, застосовуючи спектрометр Micromass LCT у режимі негативної іонізації електророзпиленням (ЕР) (межі мас  $m/z$  100-1000) з Лейцином Енкефаліном ( $C_{28}H_{37}N_5O_7$ ) як внутрішнім стандартом маси. Спектри  $^1H$  ЯМР реєструють, застосовуючи тетраметилсилан як внутрішній стандарт. Спектри  $^{13}C$  ЯМР реєструють, застосовуючи перераховані дейтеровані розчинники як внутрішній стандарт. Інакше, застосовують як розчинник MeOD та сигнал MeOD як внутрішній стандарт ( $^1H$   $\Delta$  = 3,30млн $^{-1}$ ;  $^{13}C$   $\Delta$  = 49млн $^{-1}$ ).

Рентгенодифракційний аналіз порошку (РДП) проводять, застосовуючи змінні щілини на зразках, отриманих стандартними способами із застосуванням будь-якого внутрішнього стандарту та без нього, як наприклад описано [Giacovazzo, C. et al (1995), Fundamentals of Crystallography, Oxford University Press; Jenkins, R. та Snyder, R. L. (1996), Introduction до X-Ray Powder Diffraction, John Wiley & Sons, New York; Bunn, C. W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; або Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-ray Diffraction Procedures, John Wiley та Sons, New York]. Рентгенодифракційні аналізи проводять, застосовуючи дифрактометр Siemens D5000 та Philips X'Pert MPD.

Диференційну сканувальну калориметрію (ДСК) проводять, застосовуючи прилад Mettler DSC820, стандартними способами, наприклад, описаними [Hohne, G. W. H. et al (1996), Differential Scanning Calorimetry, Springer, Berlin].

Термогравіметричний аналіз (ТГМА) проводять, застосовуючи прилад Mettler Toledo TGA850.

Як зрозуміло фахівцю, кристалічні форми сполук винаходу можна отримувати аналогічно способам, описаним тут, та/або згідно з прикладами нижче, і вони можуть показувати по суті такі ж рентгенодифрактограми та/або термограми ДСК та/або ТГМА, як розкриті тут. "По суті так ж" рентгенодифрактограми та/або термограми ДСК та/або ТГМА залучають випадки, коли з доречних рентгенодифрактограми та/або термограми ясно (в межах похибки експерименту), що утворено по суті таку ж кристалічну форму. Початкові температури ДСК можуть варіювати у межах  $\pm 5^\circ C$  (наприклад,  $\pm 2^\circ C$ ), а РДП значення інтервалів можуть варіювати у межах  $\pm 2$  на останньому десятичному розряді, інтенсивності РДП, як зрозуміло фахівцю, можуть варіювати при вимірі по суті такої ж кристалічної форми з різних причин, залучаючи, наприклад, кращу орієнтацію.

Інтенсивність даних РДП є звичайно в межах похибки приблизно  $\pm 20$ -40%. Відносні інтенсивності можна охарактеризувати так:

% Відносна Інтенсивність	Визначення
60-100	vs (дуже сильна)
21-59,9	s (сильна)
7-20,9	m (середня)
4-6,9	w (слабка)
<1-3,9	vw (дуже слабка)

У розділі Приклади, якщо не визначено інакше, коли проводять засівання, засівальні кристали отримують з першого прикладу, в якому отримують кристалічний матеріал цієї солі. Наприклад, у прикладі 13, засівальні кристали отримують з прикладу 11.

Отримання А: Отримання сполуки А

(i) 3-хлор-5-метоксибензальдегід

3,5-Дихлоранізол (74,0г, 419ммоль) у ТГФ (200мл) додають краплями до металевого магнію (14,2г, 585ммоль, попередньо промитий 0,5N HCl) у ТГФ (100мл) при  $25^\circ C$ . Після додавання додають краплями 1,2-диброметан (3,9г, 20,8ммоль). Утворену темно-коричневу суміш гріють при кипінні під зворотним холодильником протягом 3 годин. Суміш охолоджують до  $0^\circ C$ , та додають одну порцію N,N-диметилформамід (60мл). Суміш розподіляють між діетиловим етером (3×400мл) та 6N HCl (500мл). Комбіновані органічні екстракти промивають розсолем (300мл), сушать сульфатом натрію, фільтрують та концентрують у вакуумі, отримуючи масло. Флеш-хроматографують (2х) на силікагелі, елюючи сумішшю гексан:EtOAc (4:1), отримуючи названу сполуку (38,9г, 54%) як жовте масло.

$^1H$  ЯМР (300МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,90 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 3,87 (s, 3H).

(ii) 3-хлор-5-гідроксибензальдегід

Розчин 3-хлор-5-метоксибензальдегіду (22,8г, 134ммоль; дивись етап (i) вище) у  $CH_2Cl_2$  (250мл) охолоджують до  $0^\circ C$ , Трибромід бору (15,8мл, 167ммоль) додають краплями протягом 15 хвилин. Після перемішування реакційної суміші протягом 2 годин, повільно додають воду (50мл). Розчин тоді екстрагують ефіром (2×100мл). Органічний шар поєднують, сушать сульфатом натрію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю гексан:EtOAc (4:1), отримуючи названу сполуку (5,2г, 25%).

$^1H$  ЯМР (300МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,85 (β, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,68 (s, 1H)

(iii) 3-Хлор-5-дифлуорметоксибензальдегід

Розчин 3-хлор-5-гідроксибензальдегіду (7,5г, 48ммоль; дивись етап (ii) вище) у 2-пропанолі (250мл) та 30% KOH (100мл) гріють до кипіння під зворотним холодильником. При перемішуванні продувають у реакційну суміш протягом 2 годин  $CHClF_2$ . Реакційну суміш охолоджують, підкислюють 1N HCl та екстрагують EtOAc (2×100мл). Органічні продукти промивають розсолем (100мл), сушать сульфатом натрію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю гексан:EtOAc (4:1), отримуючи названу сполуку (4,6г, 46%).

$^1H$  ЯМР (300МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,95 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (s, 20 1H), 6,60 (t,  $J_{H-F}$  = 71,1Гц, 1H)

(iv) Ph(3-Cl)(5-OCHF<sub>2</sub>)-(R,S)CH(OTMS)CN

Розчин 3-хлор-5-дифлуорметоксибензальдегіду (4,6г, 22,3ммоль; дивись етап (iii) вище) у  $CH_2Cl_2$  (200мл) охолоджують до  $0^\circ C$ .  $ZnI_2$  (1,8г, 5,6ммоль) та триметилсилілціанід (2,8г, 27,9ммоль) додають і реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної

температури та перемішують протягом години. Суміш частково концентрують у вакуумі, отримуючи названу сполуку як рідину, яку застосовують безпосередньо на етапі (v) нижче без очистки або ідентифікації.

(v)  $\text{Ph}(3\text{-Cl})\text{-(5-OCHF}_2\text{)-(R,S)CH(OH)C(NH)OEt}$   
 $\text{Ph}(3\text{-Cl})\text{-(5-OCHF}_2\text{)-(R,S)CH(OTMS)CN}$  (6,82г, 22,3ммоль; дивись етап (iv) вище) додають краплями до  $\text{HCl/EtOH}$  (500мл). Реакційну суміш перемішують годин, тоді частково концентрують у вакуумі, отримуючи названу сполуку як рідину, яку застосовують на етапі (vi) без очистки або ідентифікації.

(vi)  $\text{Ph}(3\text{-Cl})\text{-(5-OCHF}_2\text{)-(R,S)CH(OH)C(O)OEt}$   
 $\text{Ph}(3\text{-Cl})\text{-(5-OCHF}_2\text{)-(R,S)CH(OH)C(NH)OEt}$  (6,24г, 22,3ммоль; дивись етап (v) вище) розчиняють у ТГФ (250мл), додають 0,5М  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (400мл) та реакційну суміш перемішують при 40°C протягом 65 годин, охолоджують, а тоді частково концентрують у вакуумі для видалення більшості ТГФ. Реакційну суміш тоді екстрагують ефіром (3×100мл), сушать сульфатом натрію, фільтрують та концентрують у вакуумі, отримуючи названу сполуку як твердий продукт, який застосовують на етапі (vii) без очистки або ідентифікації.

(vii)  $\text{Ph}(3\text{-Cl})\text{-(5-OCHF}_2\text{)HR,S)CH(OH)C(O)OH}$   
 Розчин  $\text{Ph}(3\text{-Cl})\text{-(5-OCHF}_2\text{)-(R,S)CH(OH)C(O)OEt}$  (6,25г, 22,3ммоль; дивись етап (vi) вище) у 2-пропанолі (175мл) та 20%  $\text{KOH}$  (350мл) перемішують при кімнатній температурі годин. Реакційну суміш тоді частково концентрують у вакуумі для видалення більшості 2-пропанолу. Залишок суміші підкислюють 1М  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , екстрагують ефіром (3×100мл), сушать сульфатом натрію та концентрують у вакуумі, отримуючи твердий продукт. Флеш-хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю  $\text{CHCl}_3\text{:MeOH:концентрований амоній гідроксид}$  (6:3:1), отримуючи сіль амонію названої сполуки. Сіль амонію тоді розчиняють у суміші  $\text{EtOAc}$  (75мл) та води (75мл) та підкислюють 2Н  $\text{HCl}$ . Органічний шар відокремлюють та промивають розсоллом (50мл), сушать сульфатом натрію та концентрують у вакуумі, отримуючи названу сполуку (3,2г, 57% з етапів (iv)-(vii)).

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,38 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,89 (t,  $J_{\text{H-F}}=71,1\text{Гц}$ , 1H), 5,16 (s, 1H) 24.

(viii)  $\text{Ph}(3\text{-Cl})\text{-(5-OCHF}_2\text{)-(R)CH(OH)C(O)OH}$  (a) та  $\text{Ph}(3\text{-Cl})\text{-(5-OCHF}_2\text{)-(S)CH(OH)C(O)OH}$

Суміш  $\text{Ph}(3\text{-Cl})\text{-(5-OCHF}_2\text{)-(R,S)CH(OH)C(O)OH}$  (3,2г, 12,7ммоль; дивись етап (vii) вище) та  $\text{Lipase PS "Amano"}$  (-2,0г) у вінілацетаті (125мл) та  $\text{MTBE}$  (125мл) гріють при кипінні під зворотним холодильником протягом 48 годин. Реакційну суміш охолоджують, фільтрують через  $\text{Celite®}$  та шар на фільтрі промивають  $\text{EtOAc}$ . Фільтрат концентрують у вакуумі та флеш-хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю  $\text{CHCl}_3\text{:MeOH:концентрований амоній гідроксид}$  (6:3:1), отримуючи солі амонію названих сполук (a) та (b). Сполуку (a) як сіль розчиняють у воді підкислюють 2Н  $\text{HCl}$  та екстрагують  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар промивають розсоллом, сушать сульфатом натрію, фільтрують та концентрують у

вакуумі, отримуючи названу сполуку (a) (1,2г, 37%).

Для названої сполуки (a)  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 67,38 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,89 (t,  $J_{\text{H-F}}=71,1\text{Гц}$ , 1H), 5,17 (s, 1H)

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

До розчину  $\text{Ph}(3\text{-Cl})\text{-(5-OCHF}_2\text{)-(R)CH(OH)C(O)OH}$  (1,1г, 4,4ммоль; дивись етап (viii) вище) та  $\text{H-Aze-Pab(Teoc)}$  (дивись міжнародну патентну заявку [WO 00/42059], 2,6г, 5,7ммоль) у ДМФ (50мл) при 0°C додають  $\text{PyBOP}$  (2,8г, 5,3ммоль) та колідин (1,3г, 10,6ммоль). Реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 2 годин, а тоді при кімнатній температурі протягом ще години. Реакційну суміш концентрують у вакуумі та флеш-хроматографують на силікагелі (3х), елюючи спершу  $\text{CHCl}_3\text{:EtOH}$  (9:1), тоді  $\text{EtOAc:EtOH}$  (20:1) та під кінець, елюючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:CH}_3\text{OH}$  (95:5), отримуючи названу сполуку (1,0г, 37%) як білий твердий продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , суміш ротамерів) 7,79-7,85 (d,  $J=8,7\text{Гц}$ , 2H), 7,15-7,48 (m, 5H), 6,89 та 6,91 (t,  $J_{\text{H-F}}=71,1\text{Гц}$ , 1H), 5,12 та 5,20 (s, 1H), 4,75-4,85 (m, 1H), 3,97-4,55 (m, 6H), 2,10-2,75 (m, 2H), 1,05-1,15 (m, 2H), 0,09 (s, 9H)

МС (m/z) 611 (M+1)<sup>+</sup>

(x)  $\text{Ph}(3\text{-Cl})\text{-(5-OCHF}_2\text{)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe,Teoc)}$

$\text{Ph}(3\text{-Cl})\text{-(5-OCHF}_2\text{)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)}$  (0,40г, 0,65ммоль; дивись етап (ix) вище), розчиняють у 20мл ацетонітрилу та додають 0,50г (6,0ммоль) О-метилгідроксиламіну гідрохлориду. Суміш гріють при 70°C протягом 2 годин. Розчинник випарюють та залишок розподіляють між водою та етилацетатом. Водну фазу екстрагують удвічі більше етилацетатом та комбіновану органічну фазу промивають водою, розсоллом, сушать сульфатом натрію, фільтрують та випарюють. Вихід: 0,41г (91%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,83 (bt, 1H), 7,57 (bs, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,53 (t, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,4-4,2 (b, 1H), 4,1741 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 0,97 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

(xi) Сполука А

$\text{Ph}(3\text{-Cl})\text{-(5-OCHF}_2\text{)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe,Teoc)}$  (0,40г, 0,62ммоль; дивись етап (x) вище), розчиняють у 5мл ТФОК та дають реагувати протягом 30 хвилин. ТФОК випарюють та залишок розподіляють між етилацетатом та водним розчином натрій гідрокарбонату. Водну фазу екстрагують двічі більш етилацетатом та комбіновану органічну фазу промивають водою, розсоллом, сушать сульфатом натрію, фільтрують та випарюють. Продукт сушать сублімацією з води/ацетонітрилу. Очистка не потрібна. Вихід: 0,28г (85%).

$^1\text{H}$  ЯМР (600МГц;  $\text{CDCl}_3$ ): 7,89 (bt, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,51 (t, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,80 (bs, 2H), 4,48 (dd, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,40 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (125МГц;  $\text{CDCl}_3$ ): (карбонільний та/або амідиновий атоми карбону, ротамери)  $\delta$

172,9, 170,8, 152,7, 152,6 МСВР розраховано для  $C_{22}H_{23}ClF_2N_4O_5$  (M-H)<sup>+</sup> 495,1242, виявлено 495,1247.

Отримання В: Отримання сполуки В

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

<sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,4-7,25 (m, 2H), 5,01 (s, 1H, діастереомер), 4,91 (s, 1H, діастереомер), 2,88 (s, 3H, діастереомер), 2,52 (s, 3H, діастереомер), 2,49 (s, 3H, діастереомер), 2,34 (s, 3H, діастереомер), 1,72 (широкий, 1H)

(ii) 2,6-Дифлуор-4-формілбензонітрил

2,6-Дифлуор-

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

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

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

Вихід: 1,24г (90%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,24 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 2,10 (широкий, 1H)

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

До охолодженого льодом розчину 2,6-дифлуор-4-гідроксиметилбензонітрилу (1,24г,

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

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,29 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 3,07 (s, 3H)

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

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,29 (m, 2H), 4,46 (s, 2H)

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

Цю реакцію проводять способом, описаним у [J. Chem. Res. (M) (1992) 3128]. До суспензії 520мг 10% Pd/C (50% вологості) у 20мл води додають розчин натрій борогідриду (0,834г, 0,0221моль) у 20мл води. Відбувається виділення газу. 4-Азидометил-2,6-дифлуорбензонітрил (1,26г, 6,49ммоль; дивись етап (v) вище) розчиняють у 50мл ТГФ та додають до водної суміші на бані з льодом протягом 15 хвилин. Суміш перемішують протягом 4 годин, додають 20мл 2М HCl та суміш фільтрують через броунмілерит. Броунмілерит промивають ще водою та комбіновану водну фазу промивають EtOAc, а тоді підлужують 2М NaOH. Екстрагують тричі метиленхлоридом та комбіновану органічну фазу промивають водою, сушать сульфатом натрію та випарюють. Вихід: 0,87г (80%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,20 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 1,51 (широкий, 2H)

(vii) 2,6-Дифлуор-4-трет-

бутоксикарбоніламінометилбензонітрил

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

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,21 (m, 2H), 4,95 (широкий, 1H), 4,43 (широкий, 2H), 1,52 (s, 9H)

(viii) Вос-Pab(2,6-диF)(OH) Суміш 2,6-дифлуор-4-трет-бутоксикарбоніламінометилбензонітрилу

(1,38г, 5,16ммоль; дивись етап (vii) вище), гідроксиламіну гідрохлориду (1,08г, 0,0155моль) та триетиламіну (1,57г, 0,0155моль) у 20мл етанолу перемішують при кімнатній температурі протягом

36 годин. Розчинник випарюють та залишок є розподіляють між водою та метиленхлоридом. Органічний шар промивають водою, сушать сульфатом натрію та випарюють. Продукт застосовують без очистки. Вихід: 1,43г (92%).

$^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,14 (m, 2H), 4,97 (широкий, 1H), 4,84 (широкий, 2H), 4,40 (широкий, 2H), 1,43 (s, 9H)

(ix) Вос-Pab(2,6-диF) x HOAc

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

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,45 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,40 (s, 9H)

(x) Вос-Pab(2,6-диP)(Теос)

До ррзчину Вос-Pab(2,6-диF) x HOAc (1,56г, 5,49ммоль; дивись етап (ix) вище) у 100мл ТГФ та 1мл води додають 2-(триметилсиліл)етил п-нітрофенілкарбонат (1,67г, 5,89ммоль). Розчин калій карбонату (1,57г, 0,0114моль) у 20мл води додають краплями протягом 5 хвилин. Суміш перемішують протягом ночі. ТГФ випарюють та залишок розподіляють між водою та метиленхлоридом. Водний шар екстрагують метиленхлоридом та комбіновану органічну фазу промивають двічі водним натрій гідрокарбонатом, сушать сульфатом натрію та випарюють. Флеш-хроматографія на силікагелі з сумішшю гептан/ЕтОАс=2/1 дає 1,71г (73%) чистої сполуки

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43 (m, 2H), 4,97 (широкий, 1H), 4,41 (широкий, 2H), 4,24 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,11 (m, 2H), 0,06 (s, 9H)

(xi) Вос-Aze-Pab(2,6-диF)(Теос)

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

$^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46 (m, 2H), 4,65-4,5 (m, 3H), 4,23 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,45-2,3 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,10 (m, 2H), 0,05 (s, 9H)

(xii) Ph(3-Cl)(5-OCHF<sub>2</sub>)-(B)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(2,6-диF)(Теос)

Вос-Aze-Pab(2,6-диF)(Теос) (0,256г, 0,500ммоль; дивись етап (xi) вище) розчиняють у 20мл ЕтОАс, насиченого HCl (г). Суміш залишають протягом 10 хвилин, та випарюють та розчиняють

у мл ДМФ. Ph(3-Cl)(5-OCHF<sub>2</sub>)-(R)CH(OH)C(O)OH (0,120г, 0,475ммоль; дивись Отримання A(viii) вище), РуВОР (0,263г, 0,498ммоль) та на останнє діізопропілетиламін (0,245г, 1,89ммоль) додають. Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин, а тоді виливають у 350мл води та екстрагують тричі ЕтОАс. Комбіновану органічну фазу промивають розсоллом, сушать сульфатом натрію та випарюють. Флеш-хроматографія на силікагелі з дає 0,184г (60%) потрібної названої сполуки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , суміш ротамерів) 7,55-7,45 (m, 2H), 7,32 (m, 1H, головний ротамер), 7,27 (m, 1H, другорядний ротамер), 7,2-7,1 (m, 2H), 6,90 (t, 1H, головний рота-мер), 6,86 (t, 1H, другорядний ротамер), 5,15 (s, 1H, головний ротамер), 5,12 (m, 1H, другорядний ротамер), 5,06 (s, 1H, другорядний ротамер), 4,72 (m, 1H, головний ротамер), 4,6-4,45 (m, 2H), 4,30 (m, 1H, головний ротамер), 4,24 (m, 2H), 4,13 (m, 1H, головний ротамер), 4,04 (m, 1H, другорядний ротамер), 3,95 (m, 1H, другорядний ротамер), 2,62 (m, 1H, другорядний ротамер), 2,48 (m, 1H, головний ротамер), 2,22 (m, 1H, головний ротамер), 2,10 (m, 1H, другорядний ротамер), 1,07 (m, 2H), 0,07 (m, 9H)

(xiii) Ph(3-Cl)(5-OCHF<sub>2</sub>)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(2,6-диF)(OMe,Теос)

Суміш Ph(3-Cl)(5-OCHF<sub>2</sub>)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(2,6-диF)(Теос) (64мг, 0,099ммоль; дивись етап (xii) вище) та О-метилгідроксиламіну гідрохлориду (50мг, 0,60ммоль) у 4мл ацетонітрилу гріють при 70°C протягом 3 годин. Розчинник випарюють та залишок розподіляють між водою та етилацетатом. Водний шар екстрагують двічі ЕтОАс та комбіновану органічну фазу промивають водою, сушать сульфатом натрію та випарюють. Продукт застосовують без очистки. Вихід: 58мг (87%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,90 (bt, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,25-6,95 (m, 5H), 6,51, t, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,6-4,5 (m, 2H), 4,4-3,9 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,87 (широкий, 1H), 0,98 (m, 2H), 0,01, s, 9H)

(xiv) Сполука B

Ph(3-Cl)(5-OCHF<sub>2</sub>)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(2,6-диF)(OMe,Теос) (58мг, 0,086ммоль; дивись етап (xiii) вище) розчиняють у 3мл ТФОК, охолоджують на бані з льодом та дають реагувати протягом 2 годин. ТФОК випарюють та залишок розчиняють у ЕтОАс. Органічний шар промивають двічі водним натрій карбонатом та водою, сушать сульфатом натрію та випарюють. Залишок сушать сублімацією з води та ацетонітрилу, отримуючи 42мг (92%) названої сполуки.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95 (bt, 1H), 7,2-7,1 (m, 4H), 6,99 (m, 1H), 6,52 (t, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,85-4,75 (m, 3H), 4,6-4,45 (m, 2H), 4,29 (широкий, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,69 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,85 (широкий, 1H)

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (100МГц;  $\text{CDCl}_3$ ): (карбонільний та/або амідиновий атоми карбону)  $\delta$  172,1, 169,8, 151,9

ХІАТ-МС: (M+1)=533/535 m/z

Отримання C: Отримання сполуки C

(i) (2-Монофлуоретил)метансульфонат

До перемішаного магнітом розчину 2-флуоретанол (5,0г, 78,0ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (90мл) в атмосфері азоту при 0°C додають триетиламін (23,7г, 234ммоль) та метансульф-нілхлорид (10,7г, 93,7ммоль). Суміш перемішують при 0°C протягом 1,5 годин, розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100мл) та промивають 2Н НСІ (100мл). Водний шар екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50мл) та комбіновані органічні екстракти промивають розсолем (75мл), сушать сульфатом натрію, фільтрують та концентрують у вакуумі, отримуючи названу сполуку (9,7г, 88%) як жовте масло, яке застосовують без очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 54,76 (t, J=4Гц, 1H), 4,64 (t, J=4Гц, 1H), 4,52 (t, J=4Гц, 1H), 4,43 (t, J=4Гц, 1H), 3,09 (s, 3H).

(ii) 3-хлор-5-монофлуоретоксибензальдегід

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

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,92 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,87 (t, J=4Гц, 1H), 4,71 (t, J=3Гц, 1H), 4,33 (t, J=3Гц, 1H), 4,24 (t, J=3Гц, 1H).

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

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

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

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

жовтий твердий продукт, що застосовують без очистки.

Rf=0,28 (90:8:2  $\text{CHCl}_3$ :MeOH:концентрований амоній гідроксид)  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,09 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,77-4,81 (m, 1H), 4,62-4,65 (m, 1H), 4,25-4,28 (m, 1H), 4,15-4,18 (m, 1H).

(v)  $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{F})\text{-(R)CH(O)H)C(O)OH}$  (a) та  $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{F})\text{-(S)CH(O)H)C(O)OH}$  (b)  
Розчин  $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{F})\text{-(R,S)CH(O)H)C(O)OH}$  (8,6г, 34,5ммоль; дивись етап (iv) вище) та Lipase PS "Amano" (4,0г) у вінілацетаті (250мл) та MTBE (250мл) гріють при 70°C в атмосфері азоту протягом 3 діб. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та фермент видаляють фільтруванням через Ceilite®.

Шар на фільтрі промивають EtOAc та фільтрат концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю  $\text{CHCl}_3$ :MeOH:Et<sub>3</sub>N (90:8:2), отримуючи триетиламінову сіль названої сполуки (a) як жовте масло. На додаток, отримують триетиламінову сіль названої сполуки (b) (4,0г). Сіль названої сполуки (b) розчиняють у воді (250мл), підкислюють 2Н НСІ та екстрагують EtOAc (3×200мл). Комбіновані органічні екстракти сушать сульфатом натрію, фільтрують та концентрують у вакуумі, отримуючи названу сполуку (b) (2,8г, 32%) як жовте масло.

Дані для названої сполуки (b): Rf=0,28 (90:8:2  $\text{CHCl}_3$ :MeOH:концентрований амоній гідроксид)  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CD}_3\text{OH}$ ) 7,09 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,77-4,81 (m, 1H), 4,62-4,65 (m, 1H), 4,25-4,28 (m, 1H), 4,15-4,18 (m, 1H).

(vi) Сполука С

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

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

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

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (150МГц;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): (карбонільний та/або амідиновий атоми карбону)  $\delta$  173,3, 170,8, 30 152,5.

XIAT-MS:(M+1)=493m/z.

Приклади 1 та 2:

Отримання солей сполук А Приклад 1: Загальний спосіб отримання солей

Наступний спосіб застосовують для отримання солей сполуки А: 200 мг сполуки А (дивись Отримання А вище) розчиняють у 5мл MeOH. До цього розчину додають розчин доречної кислоти (1,0 молярний еквівалент) у 5мл MeOH. Після перемішування протягом 10 хвилин при кімнатній

температурі розчинник видаляють на роторному випарнику. Залишок твердого матеріалу знов розчиняють у 8мл ацетонітрилу-Н<sub>2</sub>O (1:1). Сушка сублімацією дала безбарвний аморфний матеріал у кожному випадку.

Застосовані кислоти:

(1S)-(+)-10-камфорсульфонова

яблучна

циклогексилсульфамова

фосфатна

диметилфосфатна

п-толуолсульфонова

L-лізин

L-лізин гідрохлорид

сахаринова

метансульфонова

гідрохлоридна

Прийнятні характеристичні дані показано у таблиці 1.

Таблиця 1

Сіль	Мол. маса кислоти	Мол. маса солі	МСНР	Λ млі <sup>-1</sup> (MeOD) H18, H19, H24 (дивись структур в кінці Способу 9 нижче)
(1S)-(+)-10-камфор-сульфонат	232,20	729,20	230,9 495,1 497,0 727,3	7,57, 7,68, 3,97
малеат	116,07	612,97	114,8 495,1 497,0	7,45, 7,64, 3,89
циклогексил-сульфамат	179,24	676,14	177,9 495,1 496,9 674,3 676,1	7,44, 7,64, 3,89
фосфат	97,99	594,89	495,1 497,0 593,1	7,37, 7,61, 3,84
диметил-фосфат	126,05	622,95	124,9 495,1 497,0 621,2 623,0	7,50, 7,66, 3,92
п-толуол-сульфонат	172,20	669,10	170,9 495,1 497,0	7,54, 7,71, 3,95
L-лізин	146,19	643,09	145,0 495,1 497,0	7,36, 7,60, 3,83
L-лізин гідрохлорид	182,65	679,55	495,1 497,0 531,1 (НС)	7,36, 7,60, 3,83
сахаринат	183,19	680,09	181,9 495,1 497,0	7,44, 7,64, 3,89
метансульфонат	96,11	593,01	495,1 497,0 591,2 593,1	7,57, 7,68, 3,97
гідрохлорид	36,46	533,36	495,1 496,9 531,1 532,5 535,2	7,55, 7,67, 3,95

Усі солі, утворені цим способом, є аморфними.

Приклад 2

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

гідробромідна кислота (сіль 1:1) гідрохлоридна кислота (сіль 1:1)

сульфатна кислота (сіль 1:0,5)

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

1S-камфорсульфонова кислота (сіль 1:1)

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

етансульфонова кислота (сіль 1:1)

нітратна кислота (сіль 1:1)

толуолсульфонова кислота (сіль 1:1)

метансульфонова кислота (сіль 1:1)

п-ксилолсульфонова кислота (сіль 1:1)

2-мезитилсульфонова кислота (сіль 1:1)

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

нафталінсульфонова кислота (сіль 1:1)

бензолсульфонова кислота (сіль 1:1)

сахаринова кислота (сіль 1:1)

малеїнова кислота (сіль 1:1)

фосфатна кислота (сіль 1:1)

D-глутамінова кислота (сіль 1:1)

L-глутамінова кислота (сіль 1:1)

D,L-глутамінова кислота (сіль 1,1)

L-аргінін(сіль 1:1)

L-лізин(сіль 1:1)

L-лізин гідрохлорид (сіль 1:1)

гліцин (сіль 1:1)

саліцилова кислота (сіль 1:1)

винна кислота (сіль 1:1)

фумарова кислота (сіль 1:1)

лимонна кислота (сіль 1:1)

L-(-)-яблучна кислота (сіль 1:1)

D,L-яблучна кислота (сіль 1:1)

D-глюконова кислота (сіль 1:1)

Приклад 3: Отримання аморфного етансульфонату сполуки А

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

Приклади 4-9: Отримання кристалічного етансульфонату сполуки А

Приклад 4: Кристалізація аморфного матеріалу

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

Приклади 5-7; Реакція кристалізації (без анти-розчиннику)

Приклад 5

Сполуку А (277мг; дивись Отримання А вище) розчиняють у метил-ізо-бутилкетоні (3,1мл). Етансульфонову кислоту додають (1екв., 95%, 48мл). Осадження аморфного етансульфонату

відбувається негайно. Ще додають метил-ізо-бутилкетон (6мл) та кашку обробляють ультразвуком. Під кінець, третю порцію метил-ізо-бутилкетону (3,6мл) додають, а тоді кашку залишають на ніч з перемішуванням (магнітна мішалка). Наступної доби речовина перетворилася у кристалічні голки. Кашку відфільтровують, промивають метил-ізо-бутилкетаном (0,5мл) та сушать на повітрі.

#### Приклад 6

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

#### Приклад 7

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

Приклади 8 та 9: Реакція кристалізації з анти-розчинником)

#### Приклад 8

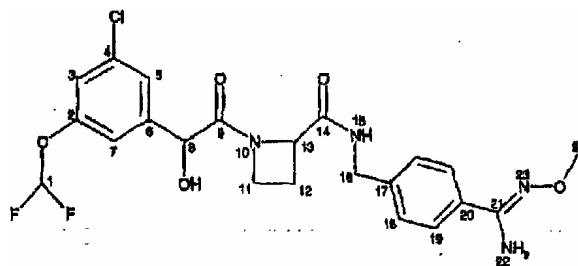
Сполуку А (163мг; дивись Отримання А вище) розчиняють у ізопропанолі (1,2мл). Розчин гріють до 35°C. Додають етансульфонову кислоту (28мкл). Тоді додають етилацетат (4,8мл) та розчин засівають кристалічним етансульфонатом сполуки А (дивись Приклади 4-7 вище). Кристалізація починається майже негайно. Кашку залишають протягом приблизно 80 хвилин при 35°C перед охолодженням до температури доквілля (21°C). Дві годин пізніше кристали відфільтровують, промивають тричі етилацетатом (3×0,4мл), та сушать під зменшеним тиском при

40°C. Загалом отримують 170мг кристалічного названого продукту, вихід приблизно 82%.

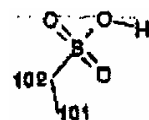
#### Приклад 9

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

Етансульфонат сполуки А характеризують ЯМР таким чином: 23мг солі розчиняють у дейтерованому метанолі (0,7мл).



Застосовують комбінацію ЯМР-експериментів 1D ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  та селективний NOE) та 2D (gCOSY, gHSQC та gHMBC). Усі дані гарно узгоджуються з теоретичною структурою солі, показаною нижче. Молекула існує у двох конформаціях у метанолі. На основі інтегрального піку, віднесеного до H5 (домінантний конформер) та піку, віднесеного до H5' (інший конформер), співвідношення між двома конформерами виявлено як 70:30. H22 не спостерігати, оскільки ці протони швидко обмінюються з розчинником  $\text{CD}_3\text{OD}$ .



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

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



Таблиця 2

Атом №	Тип	$^{13}\text{C}$ зсув/ млн $^{-1}$ <sup>a</sup>	$^1\text{H}$ зсув/ млн $^{-1}$ <sup>b</sup> та множинність <sup>c</sup>	$J_{\text{HH}}$ / Гц
1	CH	117,5 <sup>a</sup>	6,90 (t)	73 ( $^2J_{\text{H-F}}$ )
1'		117,5 <sup>a</sup>	6,88 (t)	
2	C	153,5		
2'		153,5		
3	CH	120,0	7,15(s)	
3'		119,7	7,13(s)	
4	C	136,2		
4'		135,9		
5	CH	125,0	7,36 (s)	
5'		124,9	7,31 (s)	
6	C	144,5		
6'		145,3		
7	CH	117,3	7,20 (s)	
7'		117,2	7,15(s)	
8	CH	72,0	5,20 (s)	
8'		74,0	5,12(s)	
9	CO	173,1		
9'		173,8		
11	CH <sub>2</sub>	51,6	a:4,38 (m) b:4,21 (m)	
11'		49,0	a:4,06 (m) b:3,99 (m)	
12	CH <sub>2</sub>	21,7	a:2,55 (m) b:2,29 (m)	
12'		23,2	a:2,70 (m) b:2,15(m)	
13	CH	63,1	4,80 (m)	
13'		66,2	5,22 (m)	
14	CO	172,9		
14'		173,6		
15	NH		8,76 (t, br)	5,2
15'			8,79 (t, br)	5,2
16	CH <sub>2</sub>	43,5	4,59 (AB-структура)	15,9
16'		43,6	4,46 (AB-структура) 4,53 (AB-структура) 4,49 (AB-структура)	15,9 15,9 15,9
17 17'	C	146,9 147,0		
18	CH	129,1	7,56 (d)	7,8
18'		129,1	7,57 (d)	7,8
19	CH	129,2	7,67 (d)	7,8
19'		129,4	7,70 (d)	7,8
20	C	124,9		
20'		124,9		
21	C	162,4		
21'		162,3		
22	NH <sub>2</sub>		Не спостерігають	
24	CH <sub>3</sub>	64,8	3,96 (s)	
101	CH <sub>3</sub>		1,28(t)	7,4
102	CH <sub>2</sub>		2,77 (m)	7,4

<sup>a</sup>Відносно резонансу розчиннику при 49,0млн $^{-1}$ .<sup>b</sup>Відносно резонансу розчиннику при 3,30млн $^{-1}$ .<sup>c</sup>синглет, t=триплет, m=мультиплет, br=широкий, d=дублет.<sup>d</sup>Отриман у експерименті gCOSY.<sup>e</sup>Резонансом є триплет внаслідок сполучення з двома ядрами флуору.  $\equiv J_{\text{C-F}}=263\text{Гц}$ .

МСВР розраховано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$  (M-H)<sup>-</sup> 605,1284, виявлено 605,1296. Кристали етансульфонату сполуки А (отримано з одного чи більше прикладів 4-9 вище) аналізовано РДП та результати нижченаведено (Таблиця 3) та показано у Фіг.1.

Таблиця 3

d-параметри (Å)	Інтенсивність (%)	Інтенсивність
16,5	10	m
12,2	74	vs
11,0	4	w
9,0	33	s
8,3	3	vw
7,6	6	w
6,4	4	w
6,2	12	m
6,0	7	m
5,9	10	m
5,5	15	m
5,4	100	vs
5,1	7	m
4,66	29	s
4,60	36	s
4,31	57	s
4,25	18	m
4,19	20	m
4,13	12	m
4,00	12	m
3,87	13	m
3,83	6	w
3,76	7	m
3,72	6	w
3,57	9	m
3,51	7	m
3,47	5	w
3,39	3	vw
3,31	11	m
3,26	10	m
3,21	8	m
3,16	4	w
3,03	8	m
2,78	4	w
2,74	5	w
2,67	3	vw
2,56	5	w
2,50	5	w
2,46	7	m
2,34	4	w
2,21	5	w
2,00	3	vw
1,98	3	vw

ДСК показала ендотерм з екстрапольованою температурою початку плавлення приблизно 131°C. ТГМА показав зменшення маси приблизно 90% біля температури плавлення. ДСК аналіз,

повторений зі зразком нижчого вмісту розчиннику, показав температуру початку плавлення приблизно 144°C.

Приклад 10 Отримання аморфного бензолсульфонату сполуки А

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

Приклади 11-13: Отримання кристалічного бензолсульфонату сполуки А

Приклад 11: Кристалізація аморфного матеріалу

Аморфний бензолсульфонат сполуки А (20,7мг; дивись Приклад вище) суспендують в етилацетаті (600мкл). Через 5 діб кристалічні голки спостерігають у кашці.

Приклади 12 та 13: Реакція Кристалізації

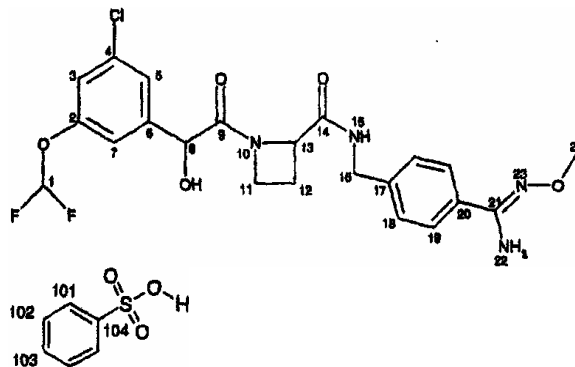
Приклад 12

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

Приклад 13

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

Бензолсульфонат сполуки А характеризують ЯМР таким чином: 20мг солі розчиняють у дейтерованому метанолі (0,7мл). Застосовують комбінацію ЯМР-експериментів 1D ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  та селективний NOE) та 2D (gCOSY, gHSQC та gHMBC). Усі дані гарно узгоджуються з теоретичною структурою солі, показаною нижче. Молекула існує у двох конформаціях у метанолі. На основі інтегрального піку, віднесеного до H12 (домінантний конформер) та піку, віднесеного до H12' (інший конформер), співвідношення між двома конформерами виявлено як 70:30. H22 не спостерігати, оскільки ці протони швидко обмінюються з розчинником  $\text{CD}_3\text{OD}$ .



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

Віднесення хімічного зсуву  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР та кореляції протон-протон показано у таблиці 4.

Таблиця 4

Атом №	Тип	$^{13}\text{C}$ зсув/ мЛн $^{-1}$ <sup>a</sup>	$^1\text{H}$ зсув/ мЛн $^{-1}$ та множинність <sup>c</sup>	$J_{\text{HH}}$ / Гц
1	CH	117,56	6,89 (t)	74 ( $^2J_{\text{HF}}$ )
1'		117,5e	6,87 (t)	
2	C	153,5		
2'		153,5		
3	CH	120,1	7,15(s)	
3'		119,7	7,12(s)	

4	C	136,2		
4'		135,9		
5	CH	125,1	7,35 (s)	
5'		124,9	7,31 (s)	
6	C	144,5		
6'		145,3		
7	CH	117,3	7,20 (s)	
7'		117,2	7,14(s)	
8	CH	72,8	5,20 (s)	
8'		74,0	5,12(s)	
9	CO	173,1		
9'		173,8		
11	CH <sub>2</sub>	51,6	a:4,37 (m) b:4,20 (m)	
11'		49,0	a:4,05 (m) b:3,98 (m)	
12	CH <sub>2</sub>	21,7	a:2,53 (m) b:2,28 (m)	
12'		23,2	a:2,69 (m) b:2,14(m)	
13	CH	63,1	4,79 (m)	
13'		66,2	5,22 (m)	
14	CO	172,9		
14'		173,6		
15	NH		8,75(t, br)	5,3
15'			8,78 (t, br)	5,3
16	CH <sub>2</sub>	43,5'	4,59 (AB-структура) 4,44 (AB-структура)	16,0 та 5. 2 16,0 та 4,8
16'		43,6	4,51 (AB-структура) 4,46 (AB-структура)	16,0 16,0
17	C	146,9		
17'		147,0		
18	CH	129,2	7,54 (d)	8,3
18'		129,2	7,56 (d)	8,3
19	CH	129,3	7,66 (d)	8,3
19'		129,4	7,69 (d)	8,3
20	C	124,9	-	
20'		124,9		
21	C	162,4		
21'		162,4		
22	NH'		Не спостерігають	
24	CH <sub>3</sub>	64,8	3,95 (s)	
101	CH	126,9	7,81.(m)	
102	CH	129,1	7,41 (m)	
103	CH	131,2	7,42 (m)	
104	C	146,4		

<sup>a</sup>Відносно резонансу розчиннику при 49,0млн<sup>-1</sup>.

<sup>b</sup>Відносно резонансу розчиннику при 3,30млн<sup>-1</sup>.

<sup>c</sup>синглет, t=триплет, m=мультиплет, br=широкий, d=дублет.

<sup>d</sup>Отриман у експерименті gCOSY.

<sup>e</sup>Резонансом є триплет внаслідок сполучення з 1520мгц флуору.  $\equiv J_{C-F}=260\text{Гц}$ .

<sup>f</sup>Множинність важка для визначення внаслідок перекривання резонансом 102 та 103

МСВР розраховано для C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S (M-H)<sup>-</sup> 653,1284, виявлено 653,1312.

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

Таблиця 5

d-параметри (Å)	Інтенсивність (%)	Інтенсивність
14,2	12	m
12,6	55	s
10,2	49	s
7,5	8	m
6,4	5	w
6,3	30	s
6,1	5	w
5,9	100	vs
5,7	20	m
5,4	9	m
5,3	11	m
5,1	10	m
4,96	3	vw
4,83	27	s
4,73	72	vs
4,54	23	s
4,50	10	m
4,35	28	s
4,30	38	s
4,24	24	S
4,17	28	S
4,09	60	vs
4,08	61	vs
3,96	29	s
3,91	15	m
3,77	22	s
3,62	11	m
3,52	20	m
3,31	44	s
3,19	8	m
3,15	11	m
3,09	8	m
3,00	7	m
2,89	3	vw
2,86	4	w
2,79	7	m
2,76	6	w
2,72	5	w
2,59	6	w
2,56	9	m
2,54	9	m
2,49	7	m
2,38	8	m
2,16	4	w
2,03	3	vw

ДСК показала ендотерм з екстрапольованою температурою початку плавлення приблизно 1520мгц. Титриметричний аналіз показав зменшення маси приблизно 0,1мас% біля температури плавлення.

Отримання аморфного н-пропансульфонату сполуки А

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

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

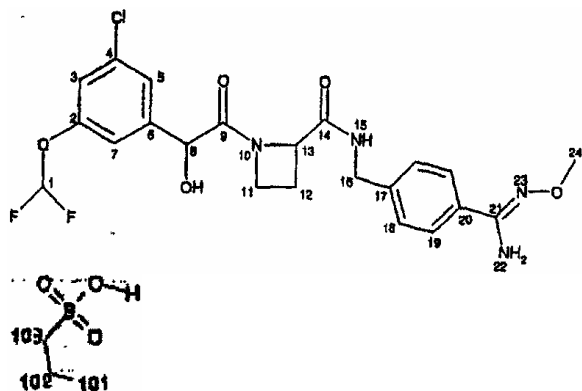
Приклад 15: Кристалізація аморфного матеріалу

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

Приклад 16: Реакція кристалізації

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

Н-пропансульфонат сполуки А характеризують ЯМР таким чином: 20мг солі розчиняють у дейтерованому метанолі (0,7мл). Застосовують комбінацію ЯМР-експериментів 1D ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  та селективний NOE) та 2D (gCOSY, gHSQC та gHMBC). Усі дані гарно узгоджуються з теоретичною структурою солі, показаною нижче. Молекула існує у двох конформаціях у метанолі. На основі інтегрального піку, віднесеного до H12 (домінантний конформер) та піку, віднесеного до H12' (інший конформер), співвідношення між двома конформерами виявлено як 70:30. H22 не спостерігати, оскільки ці протони швидко обмінюються з розчинником  $\text{CD}_3\text{OD}$ .



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

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

Таблиця 6

Атом №	Тип	$^{13}\text{C}$ зсув/ млн $^{-1}$ <sup>a</sup>	$^1\text{H}$ зсув/ млн $^{-1}$ <sup>b</sup> та множинність <sup>c</sup>	$J_{\text{HH}}$ / Гц
1 1'	CH	117,5 <sup>a</sup> 117,5 <sup>a</sup>	6,89 (t) 6,88 (t)	74 ( $^2J_{\text{HF}}$ )
2 2'	C	153,5 153,5		
3	CH	120,0	7,16(s)	
3'		119,7	7,13(s)	
4 4'	C	136,2 135,9		
5 5'	CH	125,1 124,9	7,36 (s) 7,31(s)	
6 6'	C	144,5 145,3		
7	CH	117,3	7,20 (s)	
7		117,2	7,16(s)	
8 8'	CH	72,9 74,1	5,20 (s) 5,12(8)	
9 9'	CO	173,1 173,8		
11 11'	CH <sub>2</sub>	51,6 49,0	a:4,37 (m) b:4,20 (m) a:4,06 (m) b:3,98 (m)	
12 12'	CH <sub>2</sub>	21,7 23,2	a:2,53 (m) b:2,29(m) a:2,69 (m) b:2,15(m)	
13 13'	CH	63,1 66,2	4,80 (m) 5,22 (m)	
14 14'	CO	172,9 173,8		
15 15'	NH		8,75 (t, br) 8,79 (t, br)	5,5 5,5
16 16'	CH <sub>2</sub>	43,5 43,6	4,59 (AB-структура) 4,45 (AB-структура) 4,51 4,50	16,0 та 6,6 16,0 та 5,3
17 17'	C	146,9 147,0		
18 18'	CH	129,1 129,2	7,54 (d) 7,57 (d)	8,5 8,5
19 19'	CH	129,2 129,4	7,67 (d) 7,69 (d)	8,5 8,5
20 20'	C	124,9 124,9	-	
21 21'	C	162,4 162,4		
22	NH <sub>2</sub>		Не спостерігають	
24	CH <sub>3</sub>	64,7	3,96 (s)	
101	CH	13,7	1,0 (t)	
102	CH	19,6	1,78(m)	
103	CH	54,6	2,75 (m)	

<sup>a</sup>Відносно резонансу розчиннику при 49,0млн $^{-1}$ .

<sup>b</sup>Відносно резонансу розчиннику при 3,30млн $^{-1}$ .

<sup>c</sup>синглет, t=триплет, m=мультиплет, br=широкий, d=дублет

<sup>d</sup>Отриман у експерименті gCOSY.

<sup>e</sup>Резонансом є триплет внаслідок сполучення з двома ядрами флуору  $^1J_{\text{C-F}}=260\text{Гц}$ .

MCBP розраховано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$  (M-H)<sup>-</sup> 619,1441, виявлено 619,1436,66

Кристали н-пропансульфонату сполуки А (отримано з одного чи більше прикладів 15-16)

вище) аналізують РДП та результати нижченаведено (Таблиця 7) та показано У Фіг.3.

Таблиця 7

δ-параметри (Å)	Інтенсивність (%)	Інтенсивність
14,0	4	w
12,4	87	vs
10,0	30	s
8,0	3	vw
7,5	7	m
7,0	0,6	vw
6,7	1	vw
6,4	1	vw
6,2	12	m
6,1	3	vw
5,8	100	vs
5,7	11	m
5,5	3	vw
5,4	5	w
5,3	5	w
5,2	2	vw
5,1	3	vw
4,94	3	vw
4,78	21	s
4,68	42	s
4,51	10	m
4,49	7	m
4,40	5	w
4,32	10	m
4,29	10	m
4,25	22	s
4,19	14	m
4,14	15	m
4,07	23	s
4,04	20	m
3,94	16	m
3,88	10	m
3,73	15	m
3,65	2	vw
3,59	3	vw
3,48	18	m
3,28	23	m
3,12	4	w
3,06	3	vw
2,97	6	w
2,84	2	vw
2,81	3	vw
2,76	2	vw
2,73	3	vw
2,70	2	vw
2,57	2	vw
2,54	6	w
2,51	6	w
2,46	8	m
2,42	2	vw
2,39	3	vw
2,36	3	vw
2,32	2	vw
2,14	3	vw
2,01	2	vw

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

#### Приклад 17

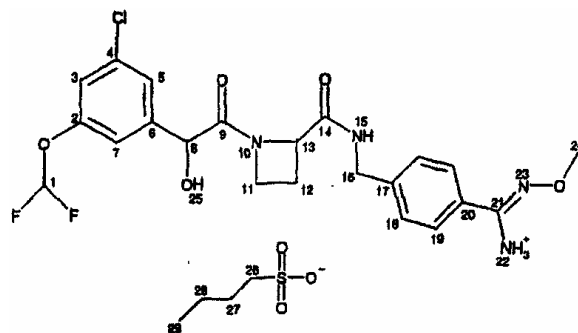
Приклад 17-A: Отримання аморфного бутансульфонату сполуки А. Аморфну сполуку А (277мг) розчиняють в IPA (1,77мл) та додають бутансульфонову кислоту (приблизно 1екв. 70мкл). Етилацетат (6мл) додають та розчинник випарюють досуха, утворюється аморфний твердий продукт.

Приклад 17-B: Отримання кристалічного бутансульфонату сполуки А

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

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

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



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

Хімічні зсуви для протонів та атомів карбону представлені у таблиці 1. Протони у позиції 22 та 24 не визначено внаслідок хімічного обміну. Існує дуже широкий максимум між 8 та  $9\text{млн}^{-1}$  у спектрі протонів, відповідному цим протонам.

Віднесення хімічного зсуву  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР бутансульфонату сполуки А у дейтерованому диметилсульфоксиді

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

<sup>a</sup>Відносно резонансу розчиннику при 49,0млн $^{-1}$ .

<sup>b</sup>Відносно резонансу розчиннику при 3,30млн $^{-1}$ .

<sup>c</sup>s=синглет, d=дублет, dd=дублет дублетів, t=триплет

<sup>d</sup>Резонансом є триплет внаслідок сполучення з двома

<sup>1</sup>J<sub>C-F</sub>=258Гц.

<sup>e</sup>Сполучення  $^4J_{\text{HH}}$  з мета-протонами є не повністю розглянуто, па=є відповідно, nd=не визначено

МСВР розраховано для (M-H)<sup>-</sup> 633.1597, виявлено 633,1600

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

Таблиця 9

d-параметри (Å)	Інтенсивність (%)	Інтенсивність
14,3	8	m
12,8	81	vs
10,3	44	s
8,2	4	w
7,7	13	m
6,7	2	vw
6,4	8	m
6,2	18	m
6,0	100	vs
5,8	29	s
5,6	4	w
5,4	11	m
5,3	16	m
5,1	15	m
4,98	6,5	w
4,91	34	s
4,76	56	s
4,57	20	m
4,42	13	m
4,36	19	m
4,30	45	s
4,18	42	s
4,13	88	vs
4,01	34	s
3,92	28	s
3,82	18	m
3,64	6,6	w
3,58	16	m
3,47	5	w
3,44	6	w
3,38	12	m
3,35	32	s
3,32	22	s
3,29	12	m
3,20	8	m
3,17	9	m
3,02	12	m
2,90	6	w
2,81	3,9	vw
2,75	3	vw
2,64	3,5	vw
2,59	10	m
2,57	8	m
2,50	4	w
2,45	5	w
2,40	6	w
2,31	3	vw

ДСК показала ендотерм з екстрапольованою температурою початку плавлення приблизно 118°C та ТГМА показав зменшення маси 0,04% між 25 та 150°C.

Приклад 18: Отримання солей сполуки В

Приклад 18-А: Загальний спосіб отримання солей

Наступний загальний спосіб застосовують для отримання солей сполуки В: 200мг сполуки В



(дивись Отримання В вище) розчиняють у 5мл МІБК (метил-ізо-бутилкетон). До цього розчину додають розчин доречної кислоти (1,0 або 0,5 молярного еквіваленту, як визначено у таблиці 10) у розчині у 1,0мл МІБК. Після перемішування протягом 10 хвилин при кімнатній температурі розчинник видаляють на роторному випарнику. Залишок твердого матеріалу знов розчиняють у приблизно 8мл ацетонітрилу:води (1:1). Сушкою сублімацією у кожному випадку отримують безбарвний аморфний матеріал.

Застосовані кислоти:

Езилат (етансульфонова кислота)

Безилат (бензолсульфонова кислота)

Циклогексилсульфамат

Сульфат

Бромід

p-Толуолсульфонат

2-Нафталінсульфонат

Гемісульфат

Метансульфонат

Нітрат

Гідрохлорид

Прийняті характеристичні дані показано у таблиці 10.

Таблиця 10

Сіль	Молекулярна маса кислоти	Молекулярна маса солі	MC EP
Езилат	110,13	643,01	108,8 531,1 641,0
Безилат	158,18	691,06	156,8 531,1 689,2
Циклогексил-	179,24	712,12	177,9



Усі утворені у цьому прикладі солі є аморфними.

Приклад 18-B

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

1,2-Етандисульфонова (0,5 сіль)

1S-камфорсульфонова

(+/-)-камфорсульфонова

p-Ксилолсульфонова

2-Мезитиленсульфонова

Сахарин

Малеїнова

Фосфатна

D-глутамінова

L-аргімін

L-лізин

L-лізин·HCl

Приклад 18-C: Отримання аморфної сполуки В.

Гемі-1,5-нафталіндисульфонат

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

Приклад 18-D: Отримання кристалічного гемі-1,5-нафталіндисульфонату сполуки В

Кристалізаційний експеримент проводять при температурі довкілля.

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

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

Приклад 18-E: Отримання кристалічного гемі-1,5-нафталіндисульфонату сполуки В

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

Приклад 18-F: Отримання кристалічного гемі-1,5-нафталіндисульфонату сполуки В

430,7мг 1,5-нафталін-дисульфонату розчиняють у 30мл 1-пропанолу. Розчин гріють до кипіння для розчинення речовини. Розчин залишають протягом ночі при температурі довкілля для кристалізації, а тоді кристали відфільтровують.

Приклад 18-G: Отримання кристалічного гемі-1,5-нафталіндисульфонату сполуки В

Маточник зі способу 18-F випарюють та твердий залишок (61,2мг) розчиняють у 6мл суміші ацетонітрил/1-пропанол, співвідношення 2:1. Розчин залишають на ніч при температурі

довкільля кристалізуватися, а тоді кристали відфільтровують.

Приклад 18-H: Отримання кристалічного гемі-1,5-нафталіндисульфону сполуки В

Зразок зі способу 18-C розчиняють у приблизно 2мл метанолу. Етанол (приблизно 3мл) додають як анти-розчинник при температурі довкільля та додають засівальні кристали. Кристалізація не відбувається, відтак розчинники випарюють (приблизно половину кількості) та додають нову порцію етанолу (приблизно 2мл) та засівальні кристали.

Кристалічні частинки утворюються при перемішуванні при температурі довкільля протягом ночі.

Приклад 18-I: Отримання кристалічного гемі-1,5-нафталіндисульфону сполуки В

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

Приклад 18-J: Отримання кристалічного гемі-1,5-нафталіндисульфону сполуки В

Гемі-1,5-нафталіндисульфонат сполуки В (56,4мг) розчиняють у 1,5мл метанолу. Метилетилкетон (3мл) додають. До розчину додають засівальні кристали та кристалізація починається. Кристали відфільтровують, промивають метилетилкетонем та сушать на повітрі.

Приклад 18-K: Отримання кристалічного гемі-1,5-нафталіндисульфону сполуки В

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

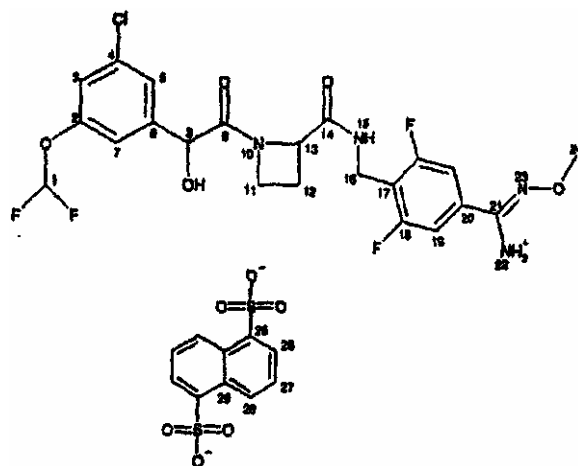
Тоді температур повільно зменшують до кімнатної температури та експеримент залишають з перемішуванням протягом ночі. Кашку фільтрують, промивають 1-бутанолом та сушать під вакуумом при 44°C протягом 2 годин. Вихід 83%.

#### Ідентифікація

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

21,3мг солі розчиняють у дейтерованому метанолі, 0,7мл досліджують спектроскопією ЯМР. Застосовують комбінацію ЯМР-експериментів 1D ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  та селективний NOE) та 2D (gCOSY, gHSQC та gHMBC). Усі дані гарно узгоджуються з пропонованою структурою солі, показаною нижче. Усі атоми карбону та протони, приєднані до атома карбону номіновано. Протони, приєднані до гетероатомів, обмінюються з дейтерієм розчиннику та є не визначеними. Більшість

резонансів у ЯМР-спектрах 1D  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  присутні як сукупності двох піків. Причиною цього є повільне обертання навкруги зв'язку C9-N10 що призводить до двох атропізомерів, які одночасно існують у розчині. Експеримент 1D NOE є свідомством цього. Коли резонанс одного атропізомеру є випромінюваним, насичення переносять до відповідного піку іншого атропізомеру. Резонанси, відповідні протиіону 1,5-нафталіндисульфону не показують атропізомерії.



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

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

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

Таблиця 11

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



3'		119,6	7,11(t) <sup>a</sup>	не визначено	5', 7'
4	C	136,1	не відповідно	не відповідно	не відповідно
4'		135,8	не відповідно	не відповідно	не відповідно
5	CH	125,0	7,31 (t) <sup>b</sup>	не визначено	3,7
5'		124,9	7,28 (t) <sup>b</sup>	не визначено	3', 7'
6	C	144,4	не відповідно	не відповідно	не відповідно
6'		145,3	не відповідно	не відповідно	не відповідно
7	CH	117,2	7,16 (t) <sup>b</sup>	не визначено	3,5
7'		117,1	7,12 (t) <sup>b</sup>	не визначено	3', 5'
8	CH	72,9	5,15 (s)	не відповідно	не визначено
8'		73,6	5,07 (s)	не відповідно	не визначено
9	CO	173,0	не відповідно	не відповідно	не відповідно
9'		173,5	не відповідно	не відповідно	не відповідно
11	CH <sub>2</sub>	51,5	a:4,29(m)	не визначено	12,13
11'		48,6	b:4,13 (m)	не визначено	12',13'
			a:4,01 (m)		
			b:3,93 (m)		
12	CH <sub>2</sub>	21,7	a:2,46(m)	не визначено	11,13
12'		22,8	b:2,17 (m)	не визначено	11', 13'
			a:2,61 (m)		
			b:2,03 (m)		
13	CH	62,8	4,70 (dd)	6,0 та	12
13'		65,8	5,14 (dd)	9,4	12'
				5,6 та	
				9,1	
14	CO	172,4	не відповідно	не відповідно	не відповідно
14'		173,2	не відповідно	не відповідно	не відповідно
16	CH <sub>2</sub>	32,3	4,51 (m)	не визначено	не визначено
16'		32,5	4,51 (m)	не визначено	не визначено
17	C	121,0 <sup>c</sup>	не відповідно	не відповідно	не відповідно
18	CF	162,8 <sup>a</sup>	не відповідно	не відповідно	не відповідно
19	CH	112,7 <sup>d</sup>	7,35 (d)	6,9 ( <sup>2</sup> J <sub>HF</sub> )	не визначено
20	C	127,9 <sup>k</sup>	не відповідно	не відповідно	не відповідно
21	C	160,0	не відповідно	не відповідно	не відповідно
21'		159,9	не відповідно	не відповідно	не відповідно
24	CH <sub>3</sub>	64,8	3,93 (s)	не відповідно	не визначено
24'		64,8	3,92 (s)	не відповідно	не визначено
25	C	142,4	не відповідно	не відповідно	не відповідно
26	CH	126,8	8,16(d)	7,2	27,28
27	CH	125,9	7,54 (dd)	8,6 та	26,28
				7,2	
28	CH	131,0	8,97 (d)	8,6	26,27
29	C	131,1	не відповідно	не відповідно	не відповідно

<sup>a</sup>Відносно резонансу розчиннику при 49,0млн<sup>-1</sup>.

<sup>b</sup>Відносно резонансу розчиннику при 3,30млн<sup>-1</sup>.

<sup>c</sup>s=синглет, d=дублет, dd=дублет дублетів, t=триплет (в мультіплеті).

Отримано у експерименті gCOSY.

<sup>d</sup>Резонансом є триплет внаслідок сполучення з двома ядрами фтору F1.

<sup>1</sup>J<sub>C-F</sub>=263Гц.

<sup>f</sup>Резонансом є триплет внаслідок сполучення з двома

<sup>2</sup>J<sub>C-F</sub>=19Гц.

<sup>g</sup>Резонансом є дублет дублетів внаслідок сполучення

<sup>1</sup>J<sub>C-F</sub>=251Гц та <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub>=8Гц

<sup>g</sup>Резонансом є мультіплет внаслідок сполучення з дві

<sup>k</sup>Резонансом є триплет внаслідок сполучення з двома ядрами фтору F18.

<sup>3</sup>J<sub>C-F</sub>=11Гц

<sup>n</sup>Сполучення <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> з мета-протонами не є повністю розв'язаним

na=не відповідно,

nd=не визначено

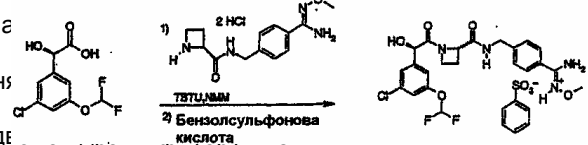
Кристали гемі-1,5-нафталіндисульфону сполуки В (отримано способом 18-1 вище, аналізують РДП та результати нижченаведено (Таблиця 12) та показано у Фіг.5.

d-параметри (Å)	Інтенсивність (%)	Інтенсивність
18,3	99	vs
12,5	22	s
9,9	22	s
9,1	67	vs
8,0	18	m
7,5	17	m
6,8	37	s
6,7	59	s
6,1	39	s
6,0	21	s
5,6	66	vs
5,5	98	vs
4,94	48	s
4,56	59	s
4,39	35	s
4,27	33	s
4,13	81	vs
4,02	87	vs
3,86	88	vs
3,69	69	vs
3,63	100	vs
3,57	49	s
3,48	53	s
3,23	35	s
3,19	43	s
3,16	38	s

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

Приклад 19: Ph(3-Cl)(5-OCHF<sub>2</sub>)-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-Pab(OMe), бензолсульфонат

бензолсульфонат



N-метилморфолін: NMM

О(1-Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-

тетраметилуроній тетрафлуорборат: TBUTU

До перемішаного магнітом розчину Ph(3-Cl)(5-OCHF<sub>2</sub>)-(R)CH(OH)C(O)OH (12,6г, 50ммоль) в етилацетаті (126мл) при 0°C додають N-метилморфолін (16,5мл, 150ммоль), Haze-Pab(OMe)·2HCl (16,8г, 50ммоль, дивись сполуку С ()), описану тут), та TBUTU (16,7г, 50ммоль). Реакційну суміш гріють до кімнатної температури

та перемішують протягом ночі. Реакційну суміш промивають водою, 14% за масою/об'ємом розчином калій карбонату, водою, розсолем та водою, сушать та концентрують.

До частково концентрованого етилацетатного розчину (115мл) додають розчин бензолсульфонової кислоти (7,1г, 45ммоль) у 2-пропанолі (38,4мл) при 40°C, розчин засівають та перемішують протягом 2 годин при 40°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Коли безилат повністю осаджується, продукт фільтрують промивають та сушать у вакуумі при 40°C, отримуючи названу сполуку (22,6г, 69%).

Приклад 20:  $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-Pab}(2,6\text{-диф})(\text{OMe})$

Реакцію сполучення з прикладу 19 можна повторити, застосовуючи HАze-Pab(2,6-диф)(OMe), кінцевий продукт осаджують, наприклад, як гемі-1,5-нафталіндисульфонат.

До перемішувального магнітом розчину  $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)OH}$  (10,6г, 42ммоль) в етилацетаті (66мл) при 0°C додають N-метилморфолін (6,2г, 61,2ммоль), HАze-Pab(2,6-диф)(OMe) (що легко виготовити зі сполуки В, отр. (хі), 12,0г, 38,2ммоль, дивись сполуку С ()), описану тут), та TBTU (15,3г, 48ммоль). Реакційну суміш гріють до кімнатної температури та перемішують протягом ночі. Реакційну суміш промивають водою, 14% за масою/об'ємом розчином калій карбонату, водою, розсолем та водою, сушать та частково концентрують. Розчин сушать безводним сульфатом натрію (24г), фільтрують та фільтрат концентрують до піни (12,2г, 60%).

Скорочення:

Ac = ацетил

AcOH = оцтова кислота

XIAT = хімічна іонізація при атмосферному тиску (стосовно MC)

IAT = іонізація при атмосферному тиску (стосовно MC)

AUC = площа під кривою

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

AzeOH = азетидин-2-карбонова кислота

Bn = бензил

Boc = трет-бутилоксикарбоніл

Bu = бутил

Bzl = бензил

XI = хімічна іонізація (стосовно MC)

DCC = дициклогексилкарбодіімід

DIBAL-H = ді-ізобутилалюміній гідрид

DIPEA = діізопропілетиламін

DMAP = 4-(N,N-диметиламіно)піридин

DMF = диметилформамід

DMCO = диметилсульфоксид

DVT = глибокий тромбоз вен

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

e.n. = енантіомерний надлишок

Et = етил

Et<sub>2</sub>O = діетиловий етер

EtOAc = етилацетат

EtOH = етанол

EtPr = діетиловий етер

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

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

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

HOAc = оцтова кислота

VERX = високоефективна рідинна хроматографія

PX = рідинна хроматографія

Me = метил

MEM = метоксіетоксиметил

MeOH = метанол

MC = мас-спектроскопія

MTBE = метил-трет-бутиловий етер

NADH = нікотинамід аденін динуклеотид, відновлена форма

NADPH = нікотинамід аденін динуклеотид фосфат, відновлена форма

NIH = Національний інститут здоров'я (США)

NIHU = одиниці Національного інституту здоров'я

ЯМР = ядерний магнітний резонанс

OAc = ацетат

Pab = пара-амідинобензиламіно

H-Pab = пара-амідинобензиламін

Ph = феніл

Pr = пропіл

Pro = (S)-пролініл

PyBOP = (бензотриазол-1-ілокси)трипіролідинофосфоній гексафлуорфосфат

QF = тетрабутиламоній флуорид

RedAl = натрій біс(2-метоксіетокси)алюміній гідрид

OFPX = оберено-фазова високоефективна рідинна хроматографія

SOP = стандартний спосіб роботи

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

TEA = триетиламін

Tvos = 2-(триметилсиліл)етоксикарбоніл

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

TFOK = трифлуороцтова кислота

ТГФ = тетрагідрофуран

ТГП = тетрагідропіраніл

ТШХ = тонкошарова хроматографія

TMSCI = триметилсилілхлорид

TMSCN = триметилсилілціанід

УФ = ультрафіолет

Z = бензилоксикарбоніл

FT-IR = інфрачервона спектроскопія з Фур'є-перетворенням

gCOSY = градієнт-селективна кореляційна спектроскопія

dHMBC = градієнт-селективна гетероядерна кратно зв'язана кореляційна спектроскопія

gHSQC = градієнт-селективне гетероядерне одно-квантове зчеплення

NOE = ядерне оверхаусерне підсилення

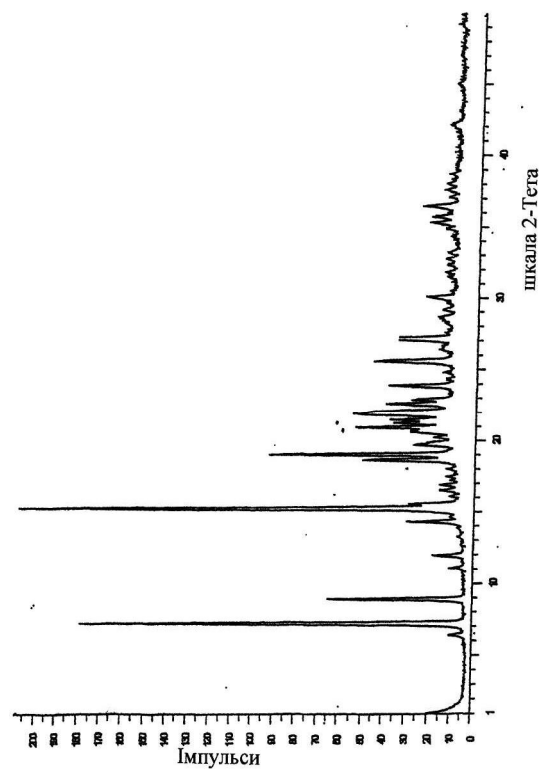
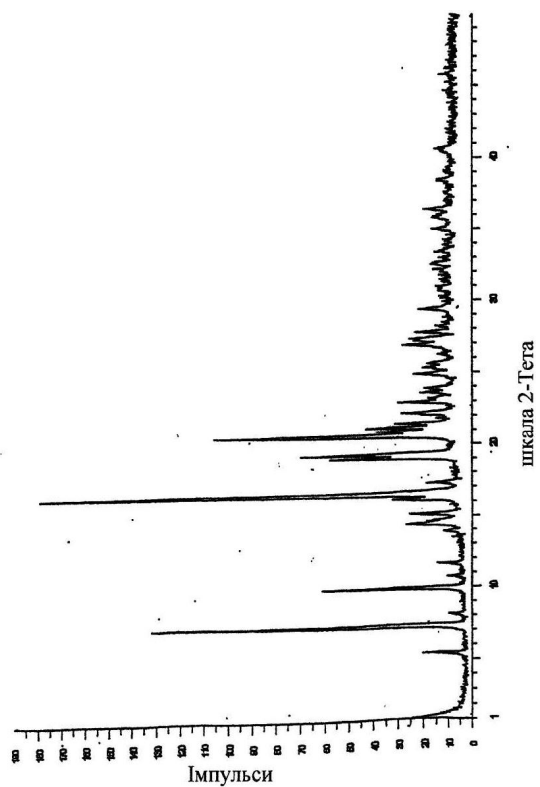
DVT = глибокий тромбоз вен

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

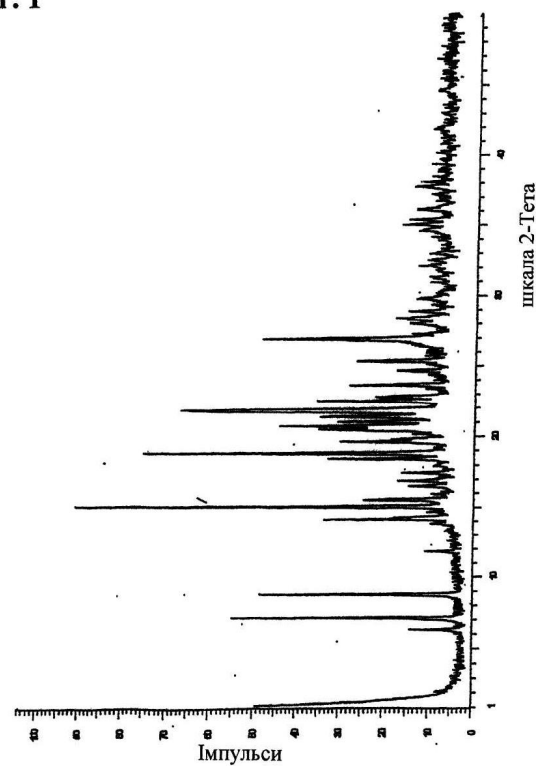
53

81246

54

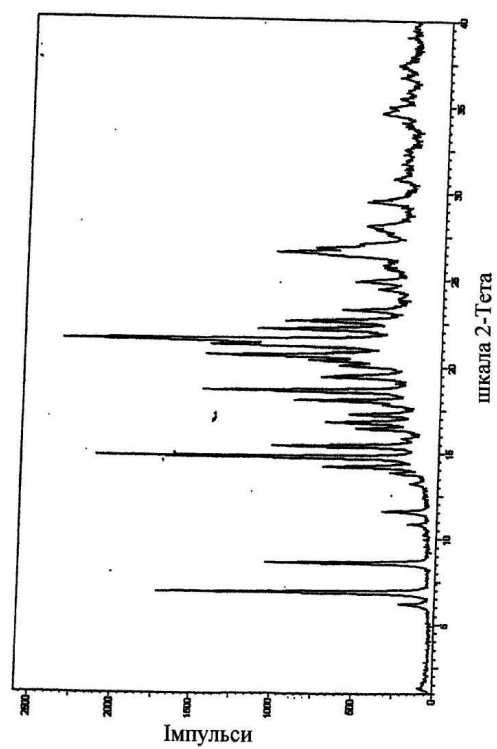


Фіг. 1

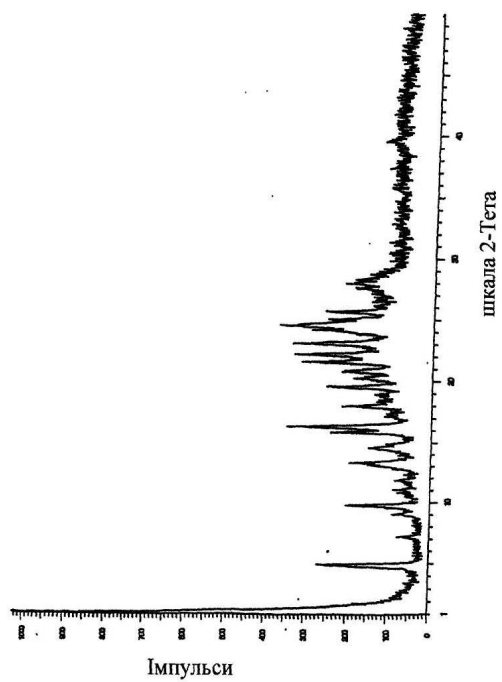


Фіг. 2

Фіг. 3



Фіг. 4



Фіг. 5