



УКРАЇНА

(19) UA (11) 82191 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 9/22

A61K 31/397

A61P 7/02 (2006.01)

A61P 9/00

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

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА ТАБЛЕТКОВА КОМПОЗИЦІЯ НЕГАЙНОГО ВИВІЛЬНЕННЯ

1

2

(21) 20041109446

(22) 27.05.2003

(24) 25.03.2008

(86) PCT/SE03/00857, 27.05.2003

(31) 0201658-2

(32) 31.05.2002

(33) SE

(46) 25.03.2008, Бюл.№ 6, 2008 рік

(72) АБРАМСЕН АЛАМІ СУСАННА, ІНГГАРДТ
ТОРД, МАГНУССОН АНДЕРС, СІГФРІДСОН
КАРЛ-ГУСТАФ, ТУНЕ МІКАЕЛЬ

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ

(56) US 6 034 104 A, 07.03.2000

WO 0013671 A1, 16.03.2000

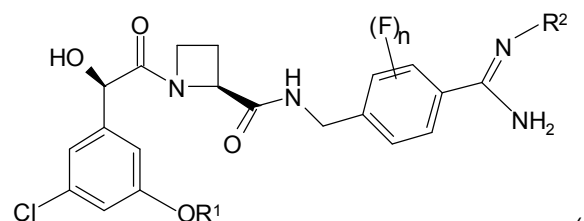
WO 0018352 A1, 06.04.2000

WO 0214270 A1, 21.02.2002

WO 0042059 A1, 20.07.2000

WO 9927913 A1, 10.06.1999

WO 9739770 A1, 30.10.1997

(57) 1. Фармацевтична таблеткова композиція
негайного вивільнення для орального введення,
яка містить як активний інгредієнт сполуку
формули (I):

(I),
де
R₁ представляє -CHF₂ або CH₂CH₂F;
R₂ представляє гідроген, гідроксил, метоксил або
етоксил; а
n дорівнює 0, 1 або 2;
або її фармацевтично прийнятну сіль; та
щонайменше один фармацевтично прийнятний
розріджувач або носій в кількості до 40 %
(ваг./ваг.) від ваги кінцевої композиції, вибраний з
моноосновного фосфату кальцію, двоосновного
фосфату кальцію (включаючи дигідрат

двоосновного фосфату кальцію та ангидрат
двоосновного фосфату кальцію), триосновного
фосфату кальцію, лактози, мікрокристалічної
целюлози, кварцованої мікрокристалічної
целюлози, маніту, сорбіту, крохмалю (такого як
кукурудзяний, картопляний або рисовий), глюкози,
лактату кальцію та карбонату кальцію;

де активний інгредієнт та інші необов'язкові
розріджувачі або ексципієнти складають в
композиції 100 % ваг./ваг.

2. Фармацевтична композиція для негайного
вивільнення за п. 1, в якій фармацевтично
прийнятною сіллю сполуки формули (I) є кислотно-
адитивна сіль.

3. Фармацевтична композиція для негайного
вивільнення за п. 1 або 2, де активний інгредієнт
вибраний з наступних сполук:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

або фармацевтично прийнятних солей будь-якої з
них.

4. Композиція за п. 1, 2 або 3, де активним
інгредієнтом є кристалічна сіль сполуки:

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

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

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

(13) C2

(11) 82191

(19) UA

5. Композиція за будь-яким одним з пп. 1-4, де активним інгредієнтом є кислотнo-адитивна сіль етансульфонової кислоти, н-пропансульфонової кислоти, бензолсульфонової кислоти, 1,5-нафталіндисульфонової кислоти або н-бутансульфонової кислоти сполук $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$ або $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-диF)(OMe)}$.
6. Композиція за будь-яким одним з пп. 1-5, де активним інгредієнтом є бензолсульфонатна сіль $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$.
7. Композиція за будь-яким одним з пп. 1-5, де активним інгредієнтом є бензолсульфонат $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$, який характеризується рентгенодифрактограмою

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

8. Композиція за будь-яким одним з пп. 1-5, де активним інгредієнтом є гемі-1,5-нафталіндисульфонат $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-диF)(OMe)}$.

9. Композиція за будь-яким одним з пп. 1-5, де активним інгредієнтом є гемі-1,5-нафталіндисульфонат $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-диF)(OMe)}$, який характеризується рентгенодифрактограмою порошку, що характеризується піками з d-параметрами при 18,3, 9,1, 5,6, 5,5, 4,13, 4,02,

3,86, 3,69 та 3,63 Å.

Цей винахід стосується нових фармацевтичних композицій для негайного вивільнення, що забезпечують доставку певних фармацевтичних засобів, виробництва такої композиції та застосування такої композиції у лікуванні або попередженні тромбозу.

Часто бажано формувати фармацевтично активні сполуки для негайного вивільнення після перорального та/або парентерального застосування з огляду на забезпечення достатньої концентрації ліків у плазмі в межах часу, потрібного для досягнення потрібної терапевтичної реакції.

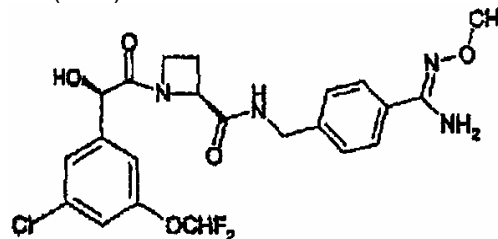
Негайне вивільнення може бути особливо бажаним у випадках, наприклад, коли потрібна швидка терапевтична реакція (наприклад у лікуванні гострих випадків), або, у випадку парентерального застосування, коли пероральна доставка до шлунково-кишкового тракту є нездатною до забезпечення достатнього системного поглинання в потрібних межах часу.

У випадку лікування чи профілактики тромбозу, композиції для негайного вивільнення можуть бути необхідними для гарантування забезпечення достатньої кількості ліків у плазмі протягом короткого періоду часу для можливості швидкого початку дії. Композиції для негайного вивільнення є також звичайно простішими для розробки, ніж композиції для модифікованого вивільнення, та можуть також забезпечувати більшу гнучкість стосовно варіації доз, що слід застосовувати до пацієнтів. Композиції для негайного вивільнення є кращими, коли не є потрібними багатократні дози та коли нема необхідності підтримувати концентрацію у плазмі при постійному рівні тривалий час.

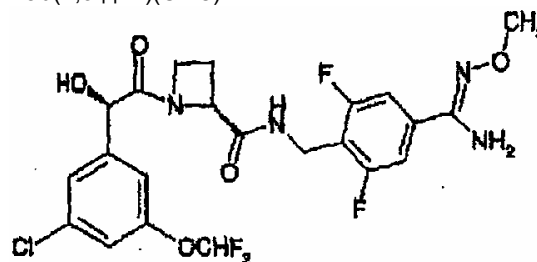
[Міжнародна Патентна заявка №PCT/SE01/02657 (WO 02/44145, з датою пріоритету 01 грудня 2000, зареєстрована 30 листопада 2001, опублікована 06 червня 2002)] розкриває ряд сполук, що є сполуками, абор метаболізують до сполук, які є конкурентними інгібіторами трипсину-подібних протеаз, як-то

тромбін. Наступні три сполуки є серед тих, що розкрито конкретно:

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

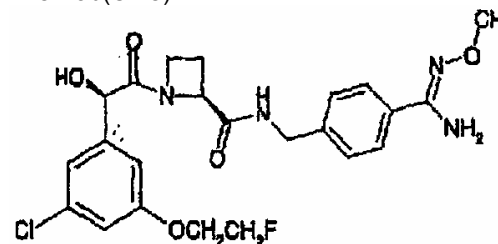


- цю сполуку позначено тут далі як Сполука А;
(b) $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-диF)(OMe)}$:



- 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
Метоксіамідинові Сполуки А, В та С метаболізують після перорального та/або парентерального застосування до ссавця та утворюють вільні амідинові сполуки, які мають

виявлені як потужні інгібітори тромбіну. Таким чином:

Сполука А метаболізується до $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-Pab}$ (цю сполуку позначено тут далі як Сполука D) через проміжні проліки $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-Pab(OH)}$ (цю сполуку позначено тут далі як Сполука G);

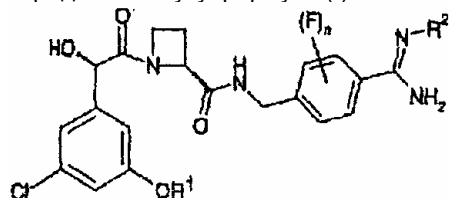
Сполука В метаболізується до $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-Pab(2,6-диF)}$ (цю сполуку позначено тут далі як Сполука E) через проміжні проліки $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-Pab(2,6-диF)(OH)}$ (цю сполуку позначено тут далі як Сполука H); а

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

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

Ми виявили, що сполуки формули (I) та їх солі можна формувати як фармацевтичні композиції для негайного вивільнення, які є готовими для застосування, наприклад перорального або парентерального застосування.)

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



(I)

де

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

R_2 представляє гідроген, гідроксил, метоксил або етоксил; а

n дорівнює 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль; та фармацевтично прийнятний розріджувач або носій; за умови, що композиція не містить тільки:

розчин одного активного інгредієнту та води;

розчин одного активного інгредієнту та диметилсульфоксиду; або,

розчин одного активного інгредієнту у суміші етанол:ПЕГ 660 12-гідроксистеарат: вода 5:5:90;

ці композиції позначено тут далі як "композиції винаходу".

ПЕГ 660 12-гідроксистеарат є неіоногенним ПАВ та є відомим як Solutol KTM.

Згідно з другим аспектом представленого винаходу запропоновано сполуку H, $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-Pab(2,6-диF)(OH)}$,

яку можна отримати способами, подібними описаним нижче для отримання сполук G та J.

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

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

Змінна n дорівнює переважно 0 або 2.

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

Сполукою формули (I) є особливо Сполука А, Сполука В або Сполука С.

Кращими солями сполук формули (I) є кислотно-адитивні солі. Кислотно-адитивні солі залучають неорганічні кислотно-адитивні солі, як-то солі сульфатної кислоти, нітратної кислоти, фосфатної кислоти та гідрогалогенідних кислот, як-то гідробромідної кислоти та гідрохлоридної кислоти. Більш кращі кислотно-адитивні солі залучають солі органічних кислот, як-то солі диметилфосфатної кислоти; сахаринової кислоти; циклогексилсульфамової кислоти; солі карбонової кислоти (як-то малеїнової кислоти, фумарової кислоти, аспарагінової кислоти, бурштинової кислоти, маленової кислоти, оцтової кислоти, бензойної кислоти, терефталевої кислоти, гіпурової кислоти, 1-гідрокси-2-нафтоїної кислоти, 1,1'-метилєн-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-камфорсульфоновою кислоту та (+/-)-камфорсульфоновою кислоту), етансульфонової кислоти, пропансульфонової кислоти (залучаючи n-пропансульфоновою кислоту), бутансульфо-нової кислоти, пентансульфонової кислоти, толуолсульфонової кислоти, метансульфоно-вої кислоти, п-ксилолсульфонової кислоти, 2-мезитилєнсульфонової кислоти, нафталін-сульфонових кислот (залучаючи 1,5-нафталінсульфоновою кислоту та нафталінсульфоновою кислоту), бензолсульфонової кислоти, гідроксибензолсульфонової кислоти, 2-

гідроксіетансульфонової кислоти, 3-гідроксіетансульфонової кислоти та подібне).

Особливо кращі залучають солі C_{1-6} (наприклад C_{1-4} -алкансульфонових кислот, як-то етансульфонової кислоти (езилат) та пропансульфонової кислоти (наприклад н-пропансульфонової кислоти), та як варіант, заміщених (наприклад одним чи більше C_{1-2} алкілами), арилсульфонових кислот, як-то бензолсульфонової кислоти (безилат) та нафталіндисульфонової кислоти.

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

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

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

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

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

Кращі сполуки формули (I), що можна отримувати у кристалічній формі, залучають солі C_{1-6} (наприклад C_{2-6} , як-то C_{2-4}) алкансульфонових кислот, як-то етансульфонової кислоти, пропансульфонової кислоти (наприклад н-пропансульфонової кислоти) та як варіант, заміщених арилсульфонових кислот, як-то бензолсульфонової кислоти та нафталіндисульфонової кислоти.

Термін "негайне вивільнення" стосовно фармацевтичної композиції залучає будь-яку композицію, в якій швидкість вивільнення ліків з композиції та/або поглинання ліків, не є суттєво чи навмисно уповільнено фармакологічними маніпуляціями. У представленому випадку, негайне вивільнення можна забезпечити підходящим фармацевтично прийнятним розріджувач або носієм, цей розріджувач або носій не подовжує, у прийнятних межах, швидкість вивільнення ліків та/або поглинання. Отже, термін виключає композиції, які пристосовано для забезпечення "модифікованого", "регульованого", "безперервного", "подовженого", "розтягнутого" або "затриманого" вивільнення ліків.

У цьому контексті, термін "вивільнення" залучає забезпечення (або подачу) ліків з композиції до шлунково-кишкового тракту, тканин тіла та/або у системну циркуляцію. Для вивільнення у шлунково-кишковому тракті вивільнення відбувається при pH=1-3, особливо

приблизно при pH=1. Згідно з одним аспектом винаходу композиція, яку описано тут, зі сполукою формули (I), або її кислотно-адитивною сіллю у кристалічній формі вивільняє ліки в межах pH. Згідно з другим винаходу композиція, яку описано тут, зі сполукою формули (I), або її кислотно-адитивною сіллю, вивільняє ліки при pH=1-3, особливо приблизно при pH=1. Отже, композиції винаходу можуть вивільняти принаймні 70% (переважно 80%) активного інгредієнту в межах 4 годин, як-то в межах 3 годин, переважно 2 годин, більш переважно в межах 1,5 годин, та особливо в межах години (як-то в межах 30 хвилин), після застосування, перорального або парентерального.

Композиції винаходу можна формувати різними відомими способами, наприклад як описано [M. E. AuKon у "Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design" (1988) (Churchill Livingstone)], розкриття цього документу уведено як посилання.

Композиції винаходу можуть бути придатними для перорального застосування, або їх можна адаптувати для цього різними стандартними способами, наприклад у формі таблетки для негайного вивільнення, капсули для негайного вивільнення, або як рідка дозована форма, що містить активний інгредієнт. Ці типи композицій є добре відомі фахівцям та їх можна отримати різними відомими у рівні техніки способами.

Придатні розріджувачі/носії (які можуть також бути названими "наповнювачами") для застосування у пероральних композиціях винаходу, наприклад у формі таблеток для негайного вивільнення, містять моноосновний кальцій фосфат, двоосновний кальцій фосфат (залучаючи двоосновний кальцій фосфат дигідрат та двоосновний кальцій фосфат безводний), триосновний кальцій фосфат, лактозу, мікрокристалічну целюлозу, силіцифіковану мікрокристалічну целюлозу, маніт, сорбіт, крохмаль (як-то кукурудзяний, картопляний або рисовий), глюкозу, кальцій лактат, кальцій карбонат тощо. Переважні розріджувачі/носії залучають двоосновний кальцій фосфат та мікрокристалічну целюлозу, які можна застосовувати поодиночі або у комбінації з іншим розріджувачем/носієм, як-то маніт.

Композиція винаходу у формі таблетки для негайного вивільнення можуть містити один або більше наповнювачів для поліпшення фізичних та/або хімічних властивостей кінцевої композиції для полегшення виробництва. Такі наповнювачі є звичайними у складі композиції для негайного вивільнення для пероральної доставки ліків, та містять одне або більше з наступного: одну або більше ковзних речовин (як-то магній стеарат, стеаринова кислота, кальцій стеарат, стеариловий спирт або, переважно, натрій стеарилфумарат); ковзний засіб (як-то тальк або колоїдний оксид силіцію); одне або більше зв'язуючих (як-то полівінілпіролідон, мікрокристалічна целюлоза, поліетиленгліколь (ПЕГ), поліетиленоксид, гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ) низької молекулярної маси, метилцелюлоза (МЦ) низької молекулярної маси, гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ)

низької молекулярної маси, гідроксietилцелюлоза (ГЕЦ) низької молекулярної маси, крохмаль (як-то кукурудзяний, картопляний або рисовий), або натрійкарбоксиметилцелюлоза низької молекулярної маси, (кращими зв'язуючими є полівінілпіролідон або ГПМЦ низької молекулярної маси), один або більше засобів регулювання рН (як-то органічні кислоти, наприклад, лимонна кислота), чи солі лужного чи лужноземельного металу (наприклад, натрію кальцію чи калію) сульфати, мета-бісульфати, прогіонати чи сорбати, один або більше дезинтеграторів (наприклад, натрій-гліколят крохмалю, перехресно зшитий полівінілпіролідон, перехресно зшита натрій-карбоксиметилцелюлоза, крохмаль (як-то кукурудзяний, картопляний або рисовий), або алгінат), барвники, ароматизатори, засоби тонічності, засоби покриття чи консерванти.

Ясно, що деякі з вищезазначених наповнювачів у кінцевій пероральній композиції для негайного вивільнення (наприклад, таблетці) можуть мати більше одної з вищезазначених функцій.

Згідно з наступним аспектом винаходу рідку композицію адаптовано до перорального застосування.

Придатні рідкі композиції для перорального застосування залучають композиції, в яких сполука формули (I), особливо Сполука А, Сполука В або Сполука С, чи її фармацевтично прийнятна сіль представлена разом з водним носієм, як-то вода. Однак, слід зауважити, що деякі конкретні композиції не заявлені (дивись конкретні аспекти та формулу винаходу).

Композиція винаходу, що містить водний носій, може крім того містити один або більше наповнювачів, як-то антимікробні консерванти, модифікатори тонічності, засоби регулювання рН, (тобто буфери, наприклад, винна кислота, оцтова кислота чи лимонна кислота), ПАВ (наприклад, натрій додецилсульфат (НДС) чи Solutol™); солюбілізатори, що допомагають солюбілізувати активний інгредієнт (наприклад етанол, поліетиленгліколь або гідроксипропіл-β-циклодекстрин або полівінілхлорид (ПВП)); або антиоксидант.

Рідкі композиції для перорального застосування можуть мати форму суспензій активного інгредієнту в асоціації* з водним розчинником чи, краще, водними розчинами (тобто розчинами активної сполуки з водою як розчинником). У цьому контексті, термін "водний розчин" залучає композиції, в яких принаймні 99% активного інгредієнту є у розчині при температурі вище 5°C та атмосферному тиску, а термін "суспензія" означає, що більше 1% активного інгредієнту не є у розчині в таких умовах. Типовими диспергаторами для суспензій є гідроксипропілметилцелюлоза, АОТ (діоктилсульфосукцинат), ПВП та НДС. Можуть бути можливими інші альтернативи.

Згідно з другим представлений винахід стосується рідкої пероральної композиції, що містить сполуку формули (I), або її фармацевтично

прийнятну сіль, воду та принаймні один додатковий засіб. Додаткові засоби залучають:

i. поліетиленгліколь (ПЕГ) та, як варіант, також етанол та/або винну кислоту та/або лимонну кислоту та/або гідрохлоридну кислоту; або

ii. натрій хлорид (який розчинено у композиції), та, як варіант, також етанол; або

iii. гідрохлоридну кислоту та/або натрій гідроксид для доведення рН до придатної величини (переважно у межах 3 - 8 для сполук формули (I), де R₂ - метокси або етокси, як-то Сполука А, В або С); або

iv. ДМА (диметилацетамід) та, як варіант, також тригліцерид з середніми ланцюгами (як-то мігліол); або

v. β-циклодекстрин (як-то гідроксипропіл-β-циклодекстрин);

vi. модифікатор тонічності як-то натрій хлорид та/або маніт.

Згідно з наступним аспектом представлений винахід стосується перорального розчину, що містить сполуку формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, (переважно Сполука А, В або С) вод та принаймні один додатковий засіб, який вищезазначено у (i) до (vi). Згідно з іншим аспектом винахід стосується водної композиції сполуки формули (I) (як-то сполуки А, В або С), що містить солюбілізатор, як-то поліетиленгліколь, β-циклодекстрин (як-то гідроксипропіл-β-циклодекстрин), сорбіт або етанол.

Згідно з наступним аспектом представлений винахід стосується розчину пероральної композиції, що містить сполуку формули (I) та етанол. Ця композиція може крім того містити тригліцерид з середніми ланцюгами (як-то мігліол).

Згідно з ще одним аспектом представлений винахід стосується розчину пероральної композиції, що містить сполуку формули (I) та ДМА. Ця композиція може крім того містити тригліцерид з середніми ланцюгами (як-то мігліол).

Згідно з другим аспектом сполука формули (I) є кристалічною (особливо сіль сполуки А; переважно C₁₋₆(наприклад C₂₋₆, як-то C₂₋₄)алкансульфонової кислоти, як-то етансульфонової кислоти, пропансульфонової кислоти (наприклад н-опансульфонової кислоти) або, як варіант, заміщеної арилсульфонової кислоти, як-то бензолсульфонової кислоти та нафта-ліндисульфонової кислоти).

Запропоновано конкретні рідкі пероральні фармацевтичні композиції для негайного вивільнення за п. 1, де активним інгредієнтом є:

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

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)A2e-Pab(2,6-диF)(OMe),

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

їх фармацевтично прийнятна сіль.

Запропоновано наступні конкретні рідкі пероральні фармацевтичні композиції для негайного вивільнення за п. 1, де активним інгредієнтом є:

$\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)(\text{R})\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{OH}(\text{S})\text{Aze-})\text{Pab}(\text{OMe})$ або її C_{1-6} алкансульфонат або, як варіант, заміщений арилсульфонат.

Запропоновано крім того конкретні рідкі пероральні фармацевтичні композиції за п.1, де активним інгредієнтом є:

$\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)(\text{R})\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{O})-(\text{S})\text{Aze-})\text{Pab}(2,6\text{-диF})(\text{OMe})$ або, як варіант, заміщений арилсульфонат її (як-то нафталін-1,5-дисульфат).

Однак, слід зауважити, що деякі конкретні композиції не заявлено (дивись конкретні аспекти та формулу винаходу).

Згідно з наступним аспектом винаходу композицію винаходу адаптовано для парентерального застосування. Термін "парентеральний" залучає будь-який режим застосування, що не залучає пероральне застосування до шлунково-кишкового тракту, а залучає підшкірне, внутрішньовенне, інтраартеріальне, крізьшкірне, інтраназальне, зацічне, внутрішньошкірне, внутрішньом'язове, інтраліпоматозне, інтраперитональне, ректальне, сублінгвальне, місцеве застосування, застосування інгаляціями, або будь-яким іншим парентеральним шляхом.

Придатні композиції винаходу, що слід застосовувати парентерально, залучають композиції, в яких сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль представлено разом з водним носієм, як-то вода.

Композиція представленого винаходу, що містить водний носій, може крім того містити один або більше наповнювачів, як-то антимікробний консервант; модифікатор тоничності (наприклад натрій хлорид, маніт або глюкоза); засіб регулювання pH (наприклад звичайна неорганічна кислота або основа, залучаючи гідрохлоридну кислоту або натрій гідроксид); засоби регулювання pH (тобто буфер; наприклад винна кислота, оцтова кислота або лимонна кислота); ПАР (наприклад натрій додецилсульфат (НДС) або Solutol™); солюбілізатор, що допомагає солюбілізувати активний інгредієнт (наприклад етанол, поліетиленгліколь або гідроксипропіл-β-циклодекстрин або полівінілхлорид (ПВП)); або антиоксидант.

Парентеральні композиції можуть мати форму суспензій активного інгредієнту в асоціації з водним розчинником або, більш переважно, водними розчинами (тобто розчинами активної сполуки з водою як розчинником). У цьому контексті, термін "водний розчин" залучає композиції, в яких принаймні 99% активного інгредієнту є у розчині при температурі вище 5°C та атмосферному тиску, а термін "суспензія" означає, що більше 1% активного інгредієнту не є у розчині в таких умовах. Типовими диспергаторами для суспензій є гідроксипропілметилцелюлоза, АОТ, ПВП та НДС, але можливі інші альтернативи.

Ряд наповнювачів, застосовуваних у пероральних та парентеральних композиціях винаходу залежить від багатьох факторів, як-то природа і кількість активного інгредієнту, та

кількість розріджувачу/носія (водний розчинник або інакше), що залучено.

Згідно з іншим аспектом представлений винахід стосується парентеральної композиції, що містить сполуку формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, воду та принаймні один додатковий засіб. Додаткові засоби залучають:

i. поліетиленгліколь (ПЕГ) та, як варіант, також етанол та/або винну кислоту та/або гідрохлоридну кислоту; або

ii. натрій хлорид (який розчинено у композиції), та, як варіант, також етанол; або

iii. гідрохлоридну кислоту та/або натрій гідроксид для доведення pH до придатної величини (переважно у межах 3-8 для сполук формули (I) де R^2 - гідроген, як-то сполука D, E або F; або переважно у межах 3,5-8 для сполук формули (I) де R^2 - метокси або етокси, як-то сполука A, B або C); або

iv. ДМА (диметилацетамід) та, як варіант, також тригліцерид з середніми ланцюгами (як-то мігліол); або

v. β-циклодекстрин (як-то гідроксипропіл-β-циклодекстрин);

vi. модифікатор тоничності як-то натрій хлорид та/або маніт.

Згідно з наступним аспектом представлений винахід стосується розчину для ін'єкцій, що містить сполуку формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, (переважно сполуку D, E або F) воду та принаймні один додатковий засіб, який вищеведено у (i) - (vi). Згідно з другим аспектом винахід стосується водної композиції сполуки формули (I) (як-то сполука D, E або F), що містить солюбілізатор як-то поліетиленгліколь, β-циклодекстрин (як-то гідроксипропіл-β-циклодекстрин), сорбіт або етанол.

Згідно з наступним аспектом представлений винахід стосується парентеральної композиції, що містить сполуку формули (I) та етанол. Ця композиція може крім того містити тригліцерид з середніми ланцюгами (як-то мігліол).

Згідно з ще одним аспектом представлений винахід стосується парентеральної композиції, що містить сполуку формули (I) та ДМА. Ця композиція може крім того містити тригліцерид з середніми ланцюгами (як-то мігліол).

Згідно з другим аспектом сполука формули (I) є кристалічною (особливо сіль сполуки A; переважно C_{1-6} (наприклад C_{2-6} , як-то C_{2-4})алкансульфонової кислоти, як-то етансульфонової кислоти, пропансульфонової кислоти (наприклад н-опансульфонової кислоти) або, як варіант, заміщеної арилсульфонової кислоти, як-то бензолсульфонової кислоти та нафталіндисульфонової кислоти).

Згідно з ще одним аспектом композиція представленого винаходу є у твердій дозованій формі де R^2 - гідрокси, метокси або етокси (переважно метокси) (сполукою формули (I) є особливо сполука A, сполука B або сполука C).

Згідно з ще одним аспектом представлений винахід стосується парентеральної композиції (особливо на основі води, розчину для ін'єкцій), що

містить сполуку формули (I) у формі вільної основи.

Згідно з наступним аспектом представлений винахід стосується парентеральної композиції, що містить сполуку формули (I) у формі вільної основи де R^2 - гідроген.

Згідно з ще одним аспектом представлений винахід стосується твердої композиції, що містить мікрокристалічну целюлозу та полівінілпіролідон (ПВП); або містить мікрокристалічну целюлозу та натрій-гліколят крохмалю.

Композиції винаходу, як-то парентеральні композиції, що містять солі, можна отримати додаванням розріджувачу/носія до підходящої попередньо отриманої солі.

Композиції, що залучають активний інгредієнт можна також забезпечити у твердій формі, придатній для застосування при отриманні композиції винаходу (наприклад розчину, як-то водного розчину, наприклад для парентерального застосування). Такі композиції можуть бути у формі твердого продукту, що містить активний інгредієнт, як варіант, у присутності одного або більше інших наповнювачів, які тут вищезазначено та, як варіант, до 10мас.% розріджувачу та/або носія, які тут вищезазначено, ця композиція далі позначена як "тверда композиція винаходу".

Тверді композиції винаходу можна отримувати видаленням розріджувачу/носія (наприклад розчиннику) з композиції винаходу, або концентрованої композиції винаходу, яка може, наприклад бути у формі розчину, як-то водний розчин. Згідно з другим аспектом представлений винахід стосується придатної для перорального застосування композиції для негайного вивільнення, що містить сполуку формули (I), або її сіль, носій (як-то мікрокристалічну целюлозу), дезинтегратор (як-то натрій-гліколят крохмалю), зв'язуюче (як-то полівінілпіролідон) та ковзну речовину (як-то натрій стеарилфумарат). Така композиція може також містити додатковий носій (або наповнювач) як-то маніт.

Композиції винаходу, що є у формі таблеток для негайного вивільнення, можна отримати асоціацією активного інгредієнту з розріджувачем/носієм, застосовуючи стандартні способи, та застосовуючи стандартне обладнання, відоме фахівцям, залучаючи вологу чи суху грануляцію, пряме пресування, сушку, розмелювання, змішування, таблетування та нанесення покриття, а також комбінації цих способів, наприклад, як описано далі. Згідно з одним аспектом винаходу, кислотно-адитивні солі сполук формули (Г) у кристалічній формі формують у таблетки.

Тому запропоновано спосіб утворення твердої композиції, придатної для застосування при отриманні композиції винаходу (наприклад розчину, як-то водний розчин), спосіб залучає видалення розріджувачу/носія (наприклад розчиннику) з композиції винаходу, або концентрованої композиції винаходу.

Розчинник можна видаляти різними способами, відомими фахівцям, наприклад випарюванням (під зменшеним тиском або

інакше), сушкою сублімацією, або будь-яким способом видалення розчинника (сушкою), що видаляє розчинник (як-то воду), зберігаючи цілісність активного інгредієнту. Прикладом сушки є сушка сублімацією. Отже згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано висушену сублімацією (ліофілізовану) тверду композицію винаходу.

При отриманні твердої композиції винаходу, фахівцям ясно, що підходить додаткові наповнювачі можна додавати на придатному етапі до видалення розріджувачу/носія. Наприклад, у випадку водних розчинів, рН можна регулювати та/або доводити, як тут раніше описано. Крім того, підходить додаткові наповнювачі можна додавати з огляду на допомогу утворенню твердої композиції винаходу при видаленні розріджувачу/носія (наприклад маніту, сахарози, глюкози, манози або трегалози).

Тверда композиція сполуки формули (I) або її солі, отже залучає композицію, в якій вміст розчиннику (наприклад води), інший, ніж розчиннику кристалізації, є не більше 10%, як-то менше 2% незв'язаного розчиннику, як-то води. Композиції винаходу можна стерилізувати, наприклад стерильним фільтруванням або автоклавуванням, та/або уводити у первинні упаковки, як-то ампули, склянки та попередньо заповнені шприци. Такі етапи обробки можна також проводити до сушки для утворення твердої композиції винаходу.

Перед застосуванням висушену тверду композицію можна відтворювати та/або розбавляти, наприклад, у воді, фізіологічному розчині, розчині глюкози або будь-якому іншому придатному розчині.

Кількість розріджувачу/носія у пероральній (наприклад, таблетці негайного вивільнення) композиції винаходу залежить від багатьох факторів, як-то природа і кількість активного інгредієнту, що застосовують, та природа і кількість будь-яких інших складових (наприклад інших наповнювачів), що є у композиції, але звичайно дорівнює до 40мас.%, переважно до 30%, більш переважно до 20%, та особливо до 10мас.% кінцевої композиції. Кількість додаткових наповнювачів у такій пероральній композиції винаходу також залежить від таких факторів, як природа і кількість активного інгредієнту, що застосовують, а також природа і кількість будь-яких інших складових (наприклад розріджувачів/носіїв та/або інших наповнювачів), що є у композиції, але для ковзних речовин та ковзних засобів дорівнює звичайно до 5мас.%, а для зв'язуючих та дезинтеграторів є звичайно до 10мас.% кінцевої композиції.

Композиції винаходу застосовують до ссавців (залучаючи людей), а сполуки формули (I), де R_2 не є гідрогеном, далі метаболізують у тілі з утворенням сполук формули (I), де R_2 представляє гідроген, які є фармакологічно активними.

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

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

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

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

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

Лікування та/або профілактика тромбозу та здатність до гіперкоагуляції у крові та/або тканинах тварин, залучаючи людину. Відомо, що здатність до гіперкоагуляції може призводити до тромбоемболічних захворювань. Стани, асоційовані зі здатністю до гіперкоагуляції та тромбоемболічних захворювань, які можна згадати, залучають резистентність до успадкованого або набутого активованого білку C, як-то фактор V-мутації (фактор V Лейдена), та успадкованого або набутого дефіциту антитромбіну III, білку C, білку S, кофактору гепарину II. Інші стани, відомі як асоційовані зі здатністю до гіперкоагуляції та тромбоемболічних захворювань залучають циркулюючі антифосфоліпідні антитіла (антикоагулянт при вовчаку), гомоцистеїнемію, індуковану гепарином тромбocyтопенію 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 ГТВ) 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, викликаній бактеріями, складною травмою, інтоксикацією або будь-яким іншим механізмом; антикоагулянтну обробку, коли кров є у контакті з чужинними поверхнями у тілі, як-то судинними трансплантатами, судинними стентами, судинними катетерами, механічними та біологічними простетичними клапанами або будь-яким іншим медичним пристроєм; та антикоагулянтну обробку, коли кров є у контакті з медичними пристроями зовні тіла, як-то при серцево-судинній хірургії, застосовуючи апарат серце-легені або при гемодіалізі; терапевтичне та/або профілактичне лікування ідіопатичного респіраторного дистрес-синдрому та респіраторного дистрес-синдрому дорослих, фіброзу легенів після лікування радіацією або хемотерапією, септичного шоку, септицемії, запальних реакцій, які залучають, але без обмеження, набряк, гострий або хронічний атеросклероз, як-то коронарне артеріальне захворювання та утворення атеросклеротичних бляшок, церебральне артеріальне захворювання, церебральний інфаркт, церебральний тромбоз, церебральна емболія, периферійні артеріальні захворювання, ішемія, стенокардія (залучаючи нестабільну стенокардію), реперфузійні пошкодження, рестеноз після підшкірної транслюмінальної ангіопластики (ПТА) та хірургії шунтування коронарної артерії.

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

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

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

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

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

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

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

Придатні кількості активного інгредієнту у композиції (пероральній або парентеральній), концентрованій композиції, та твердій композиції винаходу залежать від багатьох факторів, як-то природа інгредієнту (вільна основа/сіль), доза, що потрібна у пероральній композиції або у кінцевій "готовій до застосування" парентеральній композиції, яку отримано чи треба отримати, та природа і кількість інших складових композиції. Однак, типова добова доза сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, є у межах 0,001-100мг/кг маси тіла при пероральному застосуванні та 0,001 - 50мг/кг маси тіла при парентеральному застосуванні, виключаючи масу будь-якого протіона кислоти, незалежно від числа індивідуальних доз, що застосовують на добу. У випадку парентеральної композиції для негайного вивільнення застосування може бути безперервним (наприклад вливанням). Кращою добовою пероральною дозою є 20 - 500мг, а кращою парентеральною дозою є у межах 0,1 - 50мг.

Загальні способи

ТШХ проводять на силікагелі. Хіральний ВЕРХ-аналіз проводять, застосовуючи колонку Chiralcel OD 46ммХ250мм 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 - І нижче, РХ-МС/МС проводять, застосовуючи прилад HP-1100, оснащений інжектором CTC-PAL та колонкою Hypersil BDS-C18 Tm, 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 амонію ацетату, з вмістом 0,2% мурашиної кислоти. Інакше, реєструють мас-спектри низького розділення (LR)-(S), застосовуючи спектрометр Micromass ZQ у ІЕР перемикальній 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 Енкефалі-ном ($C_{28}H_{37}N_5O_7$) як внутрішнім стандартом маси. Спектри 1H ЯМР реєструють, застосовуючи тетраметилсилан як внутрішній стандарт.

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

Отримання А: Отримання сполуки А

(i) 3-хлор-5-метоксибензальдегід

3,5-Дихлоранізол (74,0г, 419ммоль) у ТГФ (200мл) додають краплями до металевого машию

(14,2г, 585ммоль, попередньо промитий 0,5N HCl) у ТГФ (100мл) при 25°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°C, та додають одною порцією 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 (2×) на силікагелі, елюючи сумішшю гексан:EtOAc (4:1), отримуючи названу сполуку (38,9г, 54%) як жовте масло.

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

(ii) 3-хлор-5-гідроксибензальдегід

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

1H ЯМР (300МГц, $CDCl_3$) δ 9,85 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,68 (s, 1H)

(iii) 3-Хлор-5-дифлуорметоксибензальдегід

Розчин 3-хлор-5-гідроксибензальдегіду (7,5г, 48ммоль; дивись етап (ii) вище) у 2-пропанолі (250мл) та 30% КОН (100мл) гріють до кипіння під зворотним холодильником. При перемішуванні продувають у реакційну суміш протягом 2 годин $CHClF_2$. 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, $CDCl_3$) δ 9,95 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 6,60 (t, J_{H-F} = 71,1Гц, 1H)

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

Розчин 3-хлор-5-дифлуорметоксибензальдегіду (4,6г, 22,3ммоль; дивись етап (iii) вище) у CH_2Cl_2 (200мл) охолоджують до 0°C. ZnI_2 (1,8г, 5,6ммоль) та триметилсилілціанід (2,8г, 27,9ммоль) додають і реакційній суміші дають нагрітись до кімнатної температури та перемішують протягом години. Суміш частково концентрують у вакуумі, отримуючи названу сполуку як рідину, яку застосовують безпосередньо на етапі (v) нижче без очистки або ідентифікації.

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

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R,S)CH(OTMS)CN (6,82г, 22,3ммоль; дивись етап (iv) вище) додають краплями до HCl/EtOH (500мл). Реакційну суміш

перемішують годин, тоді частково концентрують у вакуумі, отримуючи названу сполуку як рідину, яку застосовують на етапі (vi) без очистки або ідентифікації.

(vi) $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R,S)CH(OH)C(O)OEt}$
 $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R,S)CH(OH)C(NH)OEt}$
 (6,24г, 22,3ммоль; дивись етап (v) вище) розчиняють у ТГФ (250мл), додають 0,5М H_2SO_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) $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R,S)CH(OH)C(O)OH}$
 Суміш $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R,S)CH(OH)C(O)OH}$ (3,2г, 12,7ммоль; дивись етап (vii) вище) та Lipase PS "Amano" (-2,0г) у вінілацетаті (125мл) та MTBE (125мл) гріють при кипінні під зворотним холодильником протягом 48 годин. Реакційну суміш охолоджують, фільтрують через Celite® та шар на фільтрі промивають EtOAc. Фільтрат концентрують у вакуумі та флеш-хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю " $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$:концентрований амоній гідроксид (6:3:1), отримуючи солі амонію названих сполук (а) та (б). Сполуку (а) як сіль розчиняють у воді підкислюють 2N HCl та екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають розсолем, сушать сульфатом натрію, фільтрують та концентрують у вакуумі, отримуючи названу сполуку (а) (1,2г, 37%).

Для названої сполуки (а) ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) 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) $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Теос)}$

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

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD , 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)

MC(m/z)611(M+1)^+

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

$\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Теос)}$ (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, розсолем, сушать сульфатом натрію, фільтрують та випарюють. Вихід: 0,41г (91%).

^1H ЯМР (400МГц; CDCl_3): δ 7,83 (bt, 1H), 7,57 (bs, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,53 (t, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,4-4,2 (b, 1H), 4,17-4,1 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,42 (m, 1H) 0,97 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

(xi) Сполука А

$\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(ОМе,Теос)}$ (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, розсолем, сушать сульфатом натрію, фільтрують та випарюють. Продукт сушать сублімацією з води/ацетонітрилу. Очистка не потрібна. Вихід: 0,28г (85%).

^1H ЯМР (600МГц; 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}C -ЯМР (125МГц; CDCl_3): (карбонільний та/або амідиновий атоми карбону, ротамери) δ 172,9, 170,8, 152,7, 152,6 MCBP розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_5$ (M-H)⁺ 495,1242, виявлено 495,1247

Отримання В: Отримання сполуки В

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

^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3) 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 вливають 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 ^{13}C ЯМР. Сигнал від флуорованих атомів карбону при $162,7\text{млн}^{-1}$ виявляє очікувану картину сполучення з двома константами сполучення порядку 260Гц та 6,3Гц відповідно до іпсо та мета сполучення від атомів флуору, ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 10,35 (s, 1 H), 7,33 (m, 2H)

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

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

Вихід: 1,24г (90%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) 7,24 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 2,10 (широкий, 1H)

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

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

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) 7,29 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 3,07 (s, 3H)

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

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

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) 7,29 (m, 2H), 4,46 (s, 2H)

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

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

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

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) 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-бутилдикарбонат (1,14г, 5,22ммоль) у 10мл ТГФ. Суміш перемішують протягом 3,5 годин. ТГФ випарюють та залишок розподіляють між водою та етилацетатом. Органічний шар промивають тричі 0,5М HCl та водою, сушать сульфатом натрію та випарюють. Продукт застосовують без очистки. Вихід: 1,38г (99%).

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) 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, 0,0155ммоль) та триетиламіну (1,57г, 0,0155ммоль) у 20мл етанолу перемішують при кімнатній температурі протягом 36 годин. Розчинник випарюють та залишок розподіляють між водою та метиленхлоридом. Органічний шар промивають водою, сушать сульфатом натрію та випарюють. Продукт застосовують без очистки. Вихід: 1,43г (92%).

^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD) δ 7,14 (m, 2H), 4,97 (широкий, 1H), 4,84 (широкий, 2H), 4,40 (широкий, 2H), 1,43 (s, 9H)

(ix) Вос-Pab(2,6-диF)×HOAc

Цю реакцію проводять способом, описаним [Jenkins 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%).

^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 7,45 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,40 (s, 9H)

(x) Вос-Pab(2,6-диF)(Теос)

До розчину Вос-Pab(2,6-диF)×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, 0,0114ммоль) 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

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

(xi) Вос-Aze-Pab(2,6-диф)(Теос)

Вос-Pab(2,6-диф)(Теос) (1,009г, 2,35ммоль; дивись етап (x) вище) розчиняють у 50мл 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), РубОР (1,24г, 2,35ммоль) та на останнє діізопропілетиламін (1,158г, 8,96ммоль) додають. Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин, а тоді виливають у 350мл води та екстрагують тричі 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.

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ 7,46 (m, 2H), 4,6545 (m, 3H), 4,23 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,45-2,3 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,10 (m, 2H), 0,05 (s, 9H)

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

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

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

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

Суміш Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(2,6-диф)(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%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 7,90 (bt, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,25-6,95 (m, 5H), 6,51, t, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,6-4,5 (m, 2H), 4,4-3,9 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,87 (широкий, 1H), 0,98 (m, 2H), 0,01, s, 9H)

(xiv) Сполука В

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(2,6-диф)(ОМе,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.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,95 (bt, 1H), 7,2-7,1 (m, 4H), 6,99 (m, 1H), 6,52 (t, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,85-4,75 (m, 3H), 4,6-4,45 (m, 2H), 4,29 (широкий, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,69 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,85 (широкий, 1H)

¹³C-ЯМР (100МГц; CDCl₃): (карбонільний та/або амідновий атоми карбону) δ 172,1, 169,8, 151,9

ХІАТ-МС: (М +1)=533/535 m/z

Отримання С: Отримання сполуки С

(i) (2-Монофлуоретил)метансульфонат

До перемішаного магнітом розчину 2-флуоретанол (5,0г, 78,0ммоль) у CH₂Cl₂ (90мл) в атмосфері азоту при 0°C додають триетиламін (23,7г, 234ммоль) та метансульфонілхлорид (10,7г, 93,7ммоль). Суміш перемішують при 0°C протягом 1,5 годин, розбавляють CH₂Cl₂ (100мл) та промивають 2N HCl (100мл). Водний шар екстрагують CH₂Cl₂ (50мл) та комбіновані органічні екстракти промивають розсоллом (75мл), сушать сульфатом натрію, фільтрують та концентрують у вакуумі, отримуючи названу сполуку (9,7г, 88%) як жовте масло, яке застосовують без очистки.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) 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 2N HCl та

екстрагують EtOAc. Комбіновані органічні екстракти промивають розсоллом, 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.

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

(iii) $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{F})\text{-(R,S)CH(OTMS)CN}$
До розчину 3-хлор-5-монофлуоретоксибензальдегіду (7,6г, 37,5ммоль; дивись етап (ii) вище) та цинк йодиду (3,0г, 9,38ммоль) у дихлорметані (310мл) додають краплями триметилсиліліціанід (7,4г, 75,0ммоль) при 0°C в атмосфері азоту. Суміш перемішують при 0°C протягом 3 годин та при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють водою (300мл), органічний шар відокремлюють, сушать сульфатом натрію, фільтрують та концентрують у вакуумі, отримуючи названу сполуку (10,6г, 94%) як коричневе масло, що застосовують без очистки або ідентифікації.

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

Концентровану HCl (100мл) додають до $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{F})\text{-(R,S)CH(OTMS)CN}$ (10,6г, 5,8ммоль; дивись етап (iii) вище) та розчин перемішують при 100°C протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш охолоджують до 0°C , підлучують повільно 3N NaOH (-300мл) та промивають ефіром (3×200 мл). Водний шар підкислюють 2 N HCl (80мл) та екстрагують EtOAc (3×300 мл). 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.

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

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

концентрують у вакуумі, отримуючи названу сполуку (b) (2,8г, 32%) як жовте масло.

Дані для названої сполуки (b): $R=0,28$ (90:8:2 CHCl_3 :MeOH:концентрований амоній гідроксид) ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OH) 7,09 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,77-4,81 (m, 1H), 4,62465 (m, 1H), 4,25-4,28 (m, 1H), 4,15418 (m, 1H).

(vi) Сполука C

До розчину $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{F})\text{-(R)CH(OH)C(O)OH}$ (818мг, 3,29ммоль; дивись етап (v) вище) у ДМФ (30мл) в атмосфері азоту при 0°C додають $\text{H-Aze-Pab(OMe) 2HCl}$ (1,43г, 4,27ммоль, [дивись міжнародну патентну заяву 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 CHCl_3 :EtOH (15: 1), а вдруге EtOAc:EtOH (20:1), отримуючи названу сполуку (880мг, 54%).

$R=0,60$ (10:1 CHCl_3 :EtOH) ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD , складна суміш ротамерів) δ 7,58-7,60 (d, $J=8$ Гц, 2H), 7,34 (d, $J=7$ Гц, 2H), 7,05-7,08 (m, 2H), 6,95-6,99 (m, 1H), 5,08-5,13 (m, 1H), 4,77-4,82 (m, 1H), 4,60-4,68 (m, 1H), 3,99-4,51 (m, 7H), 3,82 (s, 3H), 2,10-2,75 (m, 2H).

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

ХІАТ-МС:($M+1$)=493m/z.

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

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

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

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

МС (m/z) 465 ($M-1$), 467 ($M+1$)⁺

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

Сполука E

$\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(2,6-АНF)(Теос)}$ (81мг, 0,127ммоль; дивись Отримання B (xii) вище) розчиняють у 0,5мл

метиленхлориду та охолоджують на бані з льодом. ТФОК (3мл) додають та реакційну суміш залишають на 75 хвилин. ТФОК випарюють та залишок сушать сублімацією з води та ацетонітрилу. Сирий продукт очищають препаративною ОФРХ з CH_3CN :0,1M NH_4OAc (35:65) для отримання 39мг (55%) названої сполуки як її ацетату, чистота: 99%.

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

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

ХІАТ-МС: (M+1)=503/505 m/z.

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

R₁) $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{F})\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Теос)}$

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

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

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

ХІАТ-МС: (M 41)=607 m/z.

(ii) Сполука F

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

^1H -ЯМР (600МГц; CD_3OD) ротамери: δ 7,8-7,7 (m, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,08 (s, 1H, головний ротамер), 7,04 (s, 1H, другорядний ротамер), 6,99 (s, 1H, головний ротамер), 6,95 (s, 1H), 6,92 (s, 1H, другорядний ротамер), 5,18 (m, 1H, другорядний

ротамер), 5,14 (s, 1H, головний ротамер), 5,08 (s, 1H, другорядний ротамер), 4,80 (m, 1H, головний ротамер), 4,73 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,6-4,4 (m, 2H), 4,35 (m, 1H, головний ротамер), 4,21 (дублет мульти-плетів, 2H), 4,12 (m, 1H, головний ротамер), 4,06 (m, 1H, другорядний ротамер), 3,99 (m, 1H, другорядний ротамер), 2,69 (m, 1H, другорядний ротамер), 2,53 (m, 1H, головний ротамер), 2,29 (m, 1H, головний ротамер), 2,14 (m, 1H, другорядний ротамер).

^{13}C -ЯМР (150МГц; CD_3OD): (карбонільний та/або амідиновий атоми карбону) δ 172,8, 172,1, 167,4.

ІЕР-МС+: (M+1)=463(m/z)

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

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

$\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Теос)}$ (0,148г, 0,24ммоль; дивись Отримання А етап (ix) вище), розчиняють у 9мл ацетонітрилу та додають 0,101г (1,45ммоль) гідроксиламіну гідрохлориду. Суміш гріють при 70°C протягом 2,5 годин, фільтрують через Celite® та випарюють. Сирий продукт (0,145 г 75% чистоти) застосовують безпосередньо на наступному етапі без очистки.

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

$\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH, Теос)}$ (0,145г, 0,23ммоль; дивись етап (i) " вище), розчиняють у 0,5мл CH_2Cl_2 та 9мл ТФОК. Реакційній суміші дають реагувати протягом 60 хвилин. ТФОК випарюють та залишок очищають, застосовуючи препаративну ВЕРХ. Потрібні фракції об'єднують та сушать сублімацією (2х), отримуючи 72мг (вихід за два етапи 62%) названої сполуки.

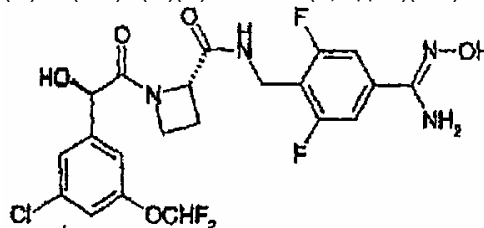
МС (m/z) 482 (M-1); 484 (M+1)⁺

^1H ЯМР (400МГц; CD_3OD): δ 7,58 (d, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,15 (m, 2H), 6,89 (t, 1H головний ротамер), 6,86 (t, 1H другорядний ротамер), 5,18 (s, 1H головний ротамер; та m, 1H другорядний ротамер), 5,12 (s, 1H другорядний ротамер), 4,77 (m, 1H головний ротамер), 4,42 (m, 2H), 4,34 (m, 1H головний ротамер), 4,14 (m, 1H головний ротамер), 4,06 (m, 1H другорядний ротамер), 3,95 (m, 1H другорядний ротамер), 2,66 (m, 1H другорядний ротамер), 2,50 (m, 1H головний ротамер), 2,27 (m, 1H головний ротамер), 2,14 (m, 1H другорядний ротамер)

^{13}C -ЯМР (100МГц; CD_3OD): (карбонільний та/або амідиновий атоми карбону, ротамери) δ 172,4, 172,3, 172,0, 171,4 152,3, 152,1

(i) Вос-(S)-Aze-NHCH₂-Ph(2,6-диF)4-CN

Отримання сполуки H: $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)(S)-Aze-Pab(2,6-диF)(OH)}$



Вос-(S)-Aze-OH (1,14г, 5,6ммоль) розчиняють у 45мл ДМФ. 4-Амінометил-2,6-дифлуорбензонітрил (1,00г, 5,95ммоль, дивись приклад 1 (xiv) вище), PyBOP (3,10г, 5,95ммоль) та DIPEA (3,95мл, 22,7ммоль) додають та розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник випарюють та залишок розподіляють між водою та EtOAc (75мл кожного). Водну фазу екстрагують 2×50мл EtOAc та комбіновану органічну фазу промивають розсолем та сушать натрій сульфатом. Флеш-хроматографія (SiO₂, EtOAc/гептан (3/1)) дає названу сполуку (1,52г, 77%) як масло, яке кристалізується у холодильнику.

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

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

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

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

МС (m/z) 252,0 (M+1)⁺

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

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂HR)CH(OH)C(O)OH (0,40г, 1,42ммоль, дивись приклад 1(viii) вище) розчиняють у 10мл ДМФ та H-(S)-Aze-NHCH₂-Ph(2,6-диF,4-CN) 30×HCl (0,43г, 1,50ммоль, дивись етап (11) вище) та додають PyBOP (0,779г, 1,50ммоль), а потім DIPEA (1,0мл, 5,7ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин розчинник випарюють. Залишок розподіляють між водою (200мл) та EtOAc (75мл). Водну фазу екстрагують 2×75мл EtOAc та комбіновану органічну фазу промивають розсолем та сушать натрій сульфатом. Флеш-хроматографують (SiO₂, EtOAc/гептан (4/1)), отримуючи названу сполуку (0,56г, 81%) як масло.

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

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

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

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

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-NHCH₂-Ph(2,6-диF,4-CN) (0,555г, 1,14ммоль, з

етапу (iii) вище) розчиняють у 10мл EtOH (95%). До цього розчину додають гідроксиламін гідрохлорид (0,238г, 3,42ммоль) та Et₂N (0,48мл, 3,44ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 14 годин розчинник видаляють та залишок розчиняють у EtOAc. Органічну фазу промивають розсолем та водою і сушать натрій сульфатом. Сирий продукт очищають препаративною ОФРХ з CH₃CN:0,1M NH₄OAc як елюент, отримуючи названу сполуку як аморфний порошок (0,429г, 72%) після сушки сублімацією.

¹H ЯМР (400МГц; CD₃OD) ротамери: δ 7,35-7,1 (m, 5H), 6,90 (t, 1H, головний ротамер), 6,85 (t, 1H, другорядний ротамер), 5,15 (s, 1H, головний ротамер), 5,12 (m, 1H, другорядний ротамер), 5,08 (s, 1H, другорядний ротамер), 4,72 (m, 1H, головний ротамер), 4,6-4,4 (m, 2H), 4,30 (m, 1H, головний ротамер), 4,12 (m, 1H, головний ротамер), 4,04 (m, 1H, другорядний ротамер), 3,94 (m, 1H, другорядний ротамер), 2,62 (m, 1H, другорядний ротамер), 2,48 (m, 1H, головний ротамер), 2,22 (m, 1H, головний ротамер), 2,10 (m, 1H, другорядний ротамер)

¹³C-ЯМР (100МГц; CD₃OD): (карбонільний та амідіновий атоми карбону, ротамери) 172,4, 171,9,171,0, 152,3, 151,5

МС (m/z) 517,1, 519,0 (M-1)⁻, 519,1, 521,0 (M+1)⁺

Отримання сполуки J (Ph(3-Cl)(5-OCH₂CHF₂)-(R)CH(OH)(O)-Aze-Pab(OH))

Ph(3-Cl)(5-OCH₂CHF₂)-(R)CH(OH)(O)-Aze-Pab(2) ([дивись міжнародну патентну заявку WO 97/02284], 92мг, 0,197ммоль) розчиняють у 10мл EtOAc, насиченого HCl(r) та дають реагувати протягом 10 хвилин. Розчинник випарюють та залишок змішують з Ph(3-Cl)(5-OCH₂CHF₂)-(R)CH(OH)C(O)OH (50мг, 0,188ммоль; дивись Отримання C (v) вище), PyBOP (109мг, 0,209ммоль) та під кінець діізопропілетиламін (96мг, 0,75ммоль) у 2мл ДМФ. Суміш перемішують протягом 2 годин, а тоді виливають у 50мл води та екстрагують тричі EtOAc. Комбіновану органічну фазу промивають водою, сушать сульфатом натрію та випарюють. Сирий продукт флеш-хроматографують на силікагелі сумішшю EtOAc:MeOH (9:1). Вихід: 100мг (87%).

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD, суміш ротамерів) δ 7,85-7,75 (m, 2H), 7,45-7,25 (m, 7H), 7,11 (m, 1H, головний ротамер), 7,08 (m, 1H, другорядний ротамер), 7,05-6,9 (m, 2H), 6,13 (bt, 1H), 5,25-5,05 (m, 3H), 4,77 (m, 1H, частково перекрито сигналом CD₃OH), 4,5-3,9 (m, 7H), 2,64 (m, 1H, другорядний ротамер), 2,47 (m, 1H, головний ротамер), 2,25 (m, 1H, головний ротамер), 2,13 (m, 1H, другорядний ротамер)

(ii) Ph(3-Cl)(5-OCH₂CHF₂)-(R)CH(OH)(O)-Aze-Pab(OH)

Гідроксиламіну гідрохлорид (65мг, 0,94ммоль) та триетиламін (0,3 19г, 30 3,16ммоль) змішують у 8мл ТГФ та обробляють ультразвуком протягом 1 години при 40°C. Ph(3-Cl)(5-OCH₂CHF₂)-(R)CH(OH)(O)-Aze-Pab(Z) (96мг, 0,156ммоль; дивись етап (i) вище) додають з 8мл ТГФ. Суміш перемішують при 40°C протягом 4,5 діб. Розчинник

випарюють та сирий продукт очищають препаративною ОФРХ з CH_3CN :0,1М NH_4OAc (40:60). Вихід: 30мг (38%). Чистота: 99%, ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD . Суміш ротамерів) 7,6-7,55 (m, 2H), 7,35-7,3 (m, 2H), 7,12 (m, 1H, головний ротамер), 7,09 (m, 1H, другорядний ротамер), 7,05-6,9 (m, 2H), 6,15 (триплет мультиплетів, 1H), 5,15 (m, 1H, другорядний ротамер), 5,13 (s, 1H, головний ротамер), 5,08 (s, 1H, другорядний ротамер), 4,77 (m, 1H, головний ротамер), 4,5-4,2 (m, 5H), 4,08 (m, 1H, головний ротамер), 3,97 (m, 1H, другорядний ротамер), 2,66 (m, 1H, другорядний ротамер), 2,50 (m, 1H головний ротамер), 2,27 (m, 1H, головний ротамер), 2,14 (m, 1H, другорядний ротамер).

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

ХІАТ-МС: (M+1)=497/499 m/z

Способи 1 та 2:

Отримання солей сполук А

Спосіб 1: Загальний спосіб отримання солей

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

Застосовані кислоти:

(1S)-(+)-10-камфорсульфонова

яблучна

циклогексилсульфамова

фосфатна

диметилфосфатна

p-толуолсульфонова

L-лізін

L-лізін гідро хлорид

сахаринова

метансульфонова

гідрохлоридна

Прийнятні характеристичні дані показано у таблиці 1.

Таблиця 1

Сіль	Мол. маса кислоти	Мол. маса солі	МСНР	Δ млн $^{-1}$ (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	7,37, 7,61, 3,84
			497,0 593,1	
диметил-фосфат	126,05	622,95	124,9 495,1 497,0 621,2 623,0	7,50, 7,66, 3,92
p-толуол-сульфонат	172,20	669,10	170,9 495,1 497,0	7,54, 7,71, 3,95
L-лізін	146,19	643,09	145,0	7,36, 7,60, 3,83



Усі солі, утворені цим способом, є аморфними. Спосіб 2

Крім того аморфні солі сполуки А отримують, застосовуючи аналогічний 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)

p-ксилолсульфонова кислота (сіль 1:1) I

2-мезитиленсульфонова кислота (сіль 1:1)

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

нафталінсульфонова кислота (сіль 1:1)

бензолсульфонова кислота (сіть 1:1)
 сахарінова кислота (сіть 1:1)
 малеїнова кислота (сіть 1:1)
 фосфатна кислота (сіть 1:1)
 D-глутамінова кислота (сіть 1:1)
 L-глутамінова кислота (сіть 1:1)
 D,L-глутамінова кислота (сіть 1,1)
 L-аргінін(сіть 1:1)
 L-лізін(сіть 1;1)
 L-лізін гідрохлорид (сіть 1:1)
 гліцин (сіть 1:1)
 саліцилова кислота (сіть 1:1)
 винна кислота (сіть 1:1)
 фумарова кислота (сіть 1:1)
 лимонна кцелота (сіть 1:1)
 L-(-)-яблучна кислота (сіть 1:1)
 D,L-яблучна кислота (сіть 1:1)
 D-глюконова кислота (сіть 1:1)

Спосіб 3: Отримання аморфного етансульфонату сполуки А

Сполуку А (203мг, дивись Отримання А вище) розчиняють в етанолі (3мл) та додають до розчину етансульфонові 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.

Способи 4-9: Отримання кристалічного етансульфонату сполуки А

Спосіб 4: Кристалізація аморфного матеріалу

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

Способи 5-7: Реакція кристалізації' (без антирозчиннику)

Спосіб 5

Сполуку А (277мг; дивись Отримання А вище) розчиняють у метил-ізо-бутилкетоні (3,1мл). Етансульфонову кислоту додають (1екв., 95%, 48мл). Осадження аморфного етансульфонату відбувається негайно. Ще додають метилізобутилкетон (6мл) та кашку обробляють ультразвуком. Під кінець, третю порцію метилізобутилкетону (3,6мл) додають, а тоді кашку залишають на ніч з перемішуванням (магнітна мішалка). Наступної доби речовина перетворилася у кристалічні голки. Кашку відфільтровують, промивають метилізобутилкетон (0,5мл) та сушать на повітрі.

Спосіб 6

Сполуку А (236мг; дивись Отримання А вище) розчиняють при кімнатній температурі [пропуск] промивають метил-ізо-бутилкетон (2×6мл) та сушать під зменшеним тиском при 40°C. Після сушки загалом отримують 2,57г білого кристалічного продукту, вихід 89%.

Способи 8 та 9: Реакція кристалізації з антирозчинником)

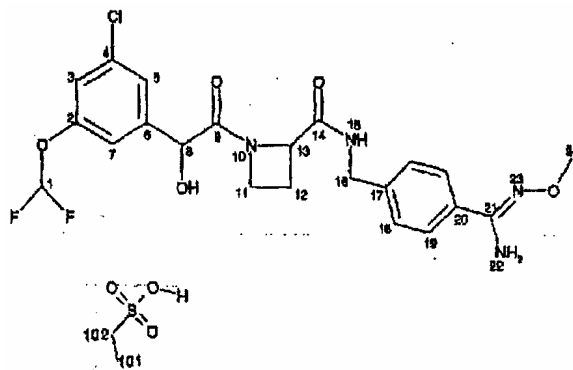
Спосіб 8

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

Спосіб 9

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

Етансульфонат сполуки А характеризують ЯМР таким чином: 23мг солі розчиняють у дейтерованому метанолі (0,7мл). Застосовують комбінацію ЯМР-експериментів 1D (¹H, ¹³C 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 CD₃OD.



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

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

Таблиця 2

Атом №	Тип	^{13}C зсув/ млн^{-1} ^a	^1H зсув/ млн^{-1} ^b та множинність ^c	$J_{HH'}$ Гц
1	CH	117,5 ^a	6,90 (t)	73 ($^2J_{H-F}$)
1'		117,5 ^a	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 ₂	51,6	a:4,38 (m) b:4,21 (m)	
11'		49,0	a:4,06 (m) b:3,99 (m)	
12	CH ₂	21,7	a:2,55 (m) b:2,29 (m)	
12'		23,2	a:2,70 (m) b:2,15(m)	
13	CH	63,1	4,80 (m)	
13'		66,2	5,22 (m)	
14	CO	172,9		
14'		173,6		
15	NH		8,76 (t, br)	5,2
15'			8,79 (t, br)	5,2
16	CH ₂	43,5	4,59 (AB-структура)	15,9
			4,46 (AB-структура)	15,9
16'		43,6	4,53 (AB-структура)	15,9
			4,49 (AB-структура)	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 ₂		Не спостерігають	
24	CH ₃	64,8	3,96 (s)	
101	CH ₃		1,28(t)	7,4
102	CH ₂		2,77 (m)	7,4

^aВідносно резонансу розчиннику при 49,0 млн^{-1} .

^bВідносно резонансу розчиннику при 3,30 млн^{-1} .

^cсинглет, t=триплет, m=мультиплет, br=широкий, d=дублет

^dОтриман у експерименті gCOSY.

^eРезонансом є триплет внаслідок сполучення з двома ядрами флуору. $=1J_{C-F}=263\text{Гц}$

МСВР розраховано для $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ (M-H) 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



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

Спосіб 10 Отримання аморфного бензолсульфонату сполуки А

Сполуку А (199мг, дивись Отримання А вище) розчиняють в етанолі (2мл). Бензолсульфонову кислоту (1екв. 90%, 70мг) розчиняють в етанолі (1мл) у колбі. Етанольний розчин кислоти додають

до розчину сполуки А та колбу промивають 1мл етанолу, який тоді додають до суміші. Суміш перемішують протягом кількох хвилин, а тоді етанол випарюють до масла. Етилацетат (3мл) додають та розчинник випарюють знов досуха. Утворюється аморфний твердий продукт.

Способи 11-13: Отримання кристалічного бензолсульфонату сполуки А

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

Способи 12 та 13: Реакція Кристалізації

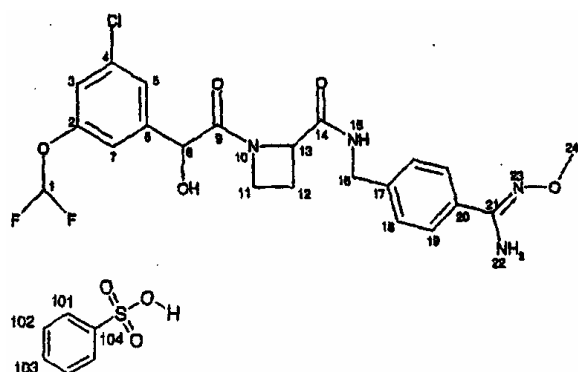
Спосіб 12

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

Спосіб 13

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

Бензолсульфонат сполуки А характеризують ЯМР таким чином: 20мг солі розчиняють у дейтерованому метанолі (0,7мл). Застосовують комбінацію ЯМР-експериментів 1D (¹H, ¹³C та 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 CD₃OD.



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

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

Таблиця 4

Атом №	Тип	^{13}C зсув/ млн^{-1} ^a	^1H зсув/ млн^{-1} ^b та множинність ^c	$J_{\text{H-F}}$ Гц
1	CH	117,56	6,89 (t)	74 ($^2J_{\text{H-F}}$)
1'		117,5e	6,87 (t)	
2	C	153,5		
2'		153,5		
3	CH	120,1	7,15(s)	
3'		119,7	7,12(s)	
4	C	136,2		
4'		135,9		
5	CH	125,1	7,35 (s)	
5'		124,9	7,31 (s)	
6	C	144,5		
6'		145,3		
7	CH	117,3	7,20 (s)	
7'		117,2	7,14(s)	
8	CH	72,8	5,20 (s)	
8'		74,0	5,12(s)	
9	CO	173,1		
9'		173,8		
11	CH ₂	51,6	a:4,37 (m) b:4,20 (m)	
11'		49,0	a:4,05 (m) b:3,98 (m)	
12	CH ₂	21,7	a:2,53 (m) b:2,28 (m)	
12'		23,2	a:2,69 (m)	

			b:2,14(m)	
13	CH	63,1	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 ₂	43,5'	4,59 (AB-структура)	16,0 та 5. 2
			4,44 (AB-структура)	16,0 та 4,8
16'		43,6	4,51 (AB-структура)	16,0
			4,46 (AB-структура)	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 ₃	64,8	3,95 (s)	
101	CH	126,9	7,81.(m)	
102	CH	129,1	7,41 (m)	
103	CH	131,2	7,42 (m)	
104	C	146,4		

^aВідносно резонансу розчиннику при 49,0 млн^{-1} .

^bВідносно резонансу розчиннику при 3,30 млн^{-1} .

^cсинглет, t=триплет, m=мультиплет, br=широкий, d=дублет

^dОтриман у експерименті gCOSY.

^eРезонансом є триплет внаслідок сполучення з двома ядрами фтору. $=1J_{\text{C-F}}=260\text{Гц}$.

^fМножинність важка для визначення внаслідок перекривання між резонансом 102 та 103

МСВР розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ (M-H) 653,1284, виявлено 653,1312.

Кристали бензолсульфату 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



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

Спосіб 14

Отримання аморфного н-пропансульфонату сполуки А

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

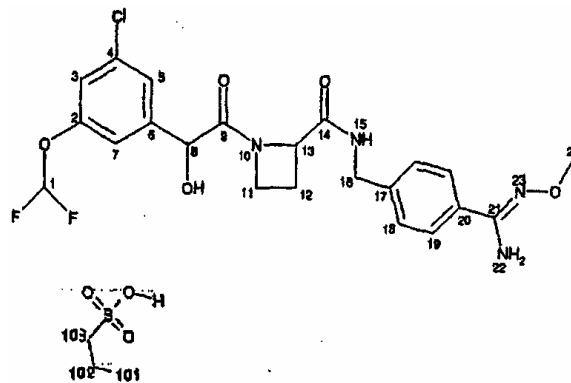
Способи 15 та 16: Отримання кристалічного н-пропансульфонату сполуки А

Спосіб 15: Кристалізація аморфного матеріалу
Аморфний н-пропансульфонат сполуки А (20мг; дивись Спосіб 14 вище) розчиняють в ізопропанолі (60 TL) та додають ізо-пропілацетат (180 TL). Через 3 доби спостерігають кристалічні голки.

Спосіб 16: Реакція кристалізації

Сполуку А (229мг; дивись Отримання А вище) розчиняють в ізопропанолі (1,43мл) і додають н-пропансульфонову 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 (^1H , ^{13}C та селективний NOE) та 2D (gCOSY, gHSQC та gHMBC). Усі дані гарно узгоджуються з теоретичною структурою солі, показаною нижче. Молекула існує у двох конформаціях у метанолі. На основі інтегрального піку, віднесеного до 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 CD_3OD .



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

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

Таблиця 6

Атом №	Тип	^{13}C зсув/ млн^{-1}	^1H зсув/ млн^{-1} та множинність °	$J_{\text{HH'}}$ Гц
1	CH	117,5*	6,89 (t)	74 ($^2J_{\text{HF}}$)
1'	CH	117,5*	6,88 (t)	
2	C	153,5		
2'	C	153,5		
3	CH	120,0	7,16(s)	

3'		119,7	7,13(s)	
4	C	136,2		
4'		135,9		
5	CH	125,1	7,36 (s)	
5'		124,9	7,31(s)	
6	C	144,5		
6'		145,3		
7	CH	117,3	7,20 (s)	
T		117,2	7,16(s)	
8	CH	72,9	5,20 (s)	
8'		74,1	5,12(8)	
9	CO	173,1		
9'		173,8		
11	CH ₂	51,6	a:4,37 (m) b:4,20 (m)	
11'		49,0	a:4,06 (m) b:3,98 (m)	
12	CH ₂	21,7	a:2,53 (m) b:2,29(m)	
12'		23,2	a:2,69 (m) b:2,15(m)	
13	CH	63,1	4,80 (m)	
13'		66,2	5,22 (m)	
14	CO	172,9		
14'		173,8		
15	NH		8,75 (t, br)	5,5
15'			8,79 (t, br)	5,5
16	CH ₂	43,5	4,59 (AB-структура) 4,45 (AB-структура)	16,0 та 6,6 16,0 та 5,3
16'		43,6	4,51 4,50	
17	C	146,9		
17'		147,0		
18	CH	129,1	7,54 (d)	8,5
18'		129,2	7,57 (d)	8,5
19	CH	129,2	7,67 (d)	8,5
19'		129,4	7,69 (d)	8,5
20	C	124,9		
20'		124,9		
21	C	162,4		
21'		162,4		
22	NH ₂		Не спостерігають	
24	CH ₃	64,7	3,96 (s)	
101	CH	13,7	1,0 (t)	
102	CH	19,6	1,78(m)	
103	CH	54,6	2,75 (m)	

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

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

^cсинглет, t=триплет, m=мультиплет, br=широкий, d=дублет

^dОтриман у експерименті gCOSY.

^eРезонансом є триплет внаслідок сполучення з двома ядрами флуору. $\omega^1 J_{C-F}=260$ Гц.

МСВР розраховано для C₂₅H₃₁ClF₂N₄O₈S (M-H)⁺ 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 (А)	Інтенсивність (%)	Інтенсивність
14,0	4	w
12,4	87	vs
10,0	30	s
8,0	3	vw
7,5	7	m
7,0	0,6	vw
6,7	1	vw
6,4	1	vw
6,2	12	m
6,1	3	vw
5,8	100	vs
5,7	11	m
5,5	3	vw
5,4	5	w
5,3	5	w
5,2	2	vw
5,1	3	vw
4,94	3	vw
4,78	21	s
4,68	42	s
4,51	10	m
4,49	7	m
4,40	5	w
4,32	10	m
4,29	10	m
4,25	22	s
4,19	14	m
4,14	15	m
4,07	23	s
4,04	20	m
3,94	16	m
3,88	10	m
3,73	15	m
3,65	2	vw
3,59	3	vw
3,48	18	m
3,28	23	m
3,12	4	w
3,06	3	vw
2,97	6	w
2,84	2	vw
2,81	3	vw
2,76	2	vw
2,73	3	vw
2,70	2	vw
2,57	2	vw
2,54	6	w
2,51	6	w
2,46	8	m
2,42	2	vw
2,39	3	vw
2,36	3	vw
2,32	2	vw
2,14	3	vw
2,01	2	vw

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

Спосіб 17

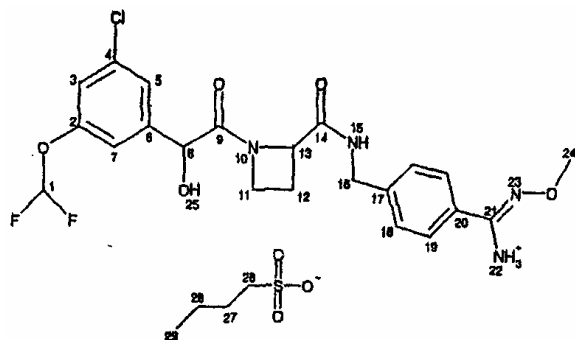
Спосіб 17-A: Отримання аморфного бутансульфонату сполуки А. Аморфну сполуку А (277мг) розчиняють в IPA (1,77мл) та додають бутансульфонову кислоту (приблизно 1екв. 70мкл). Етилацетат (6мл) додають та розчинник випарюють досуха, утворюється аморфний твердий продукт.

Спосіб 17-B: Отримання кристалічного бутансульфонату сполуки А

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

Бутансульфонат сполуки А характеризують ЯМР таким чином: 20мг солі розчиняють у дейтерованому метанолі (0,7мл) та досліджують спектроскопією ^1H та ^{13}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 9млн $^{-1}$ у спектрі протонів, відповідному цим протонам.

Таблиця 8

Віднесення хімічного зсуву ^1H та ^{13}C ЯМР бутансульфонату сполуки А у дейтерованому диметилсульфоксиді при 25°C

Атом №	Тип	^{13}C зсув/ млн $^{-1}$ а	^1H зсув/ млн $^{-1}$ б та множинність с	J_{HH} Гц
1	CHF ₂	116,3 ^d	7,29 (t)	73 ($^2J_{\text{HF}}$)
1'		116,3 ^d	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) ^a	не визначено
3'		117,6	7,21 (t) ^a	не визначено
4	C	133,8	не відповідно	не відповідно
4'		133,4	не відповідно	не відповідно
5	CH	123,8	7,34 (t) ^a	не визначено
5'		123,6	7,25 (t) ^a	не визначено
6	C	144,5	не відповідно	не відповідно
6'		145,2	не відповідно	не відповідно
7	CH	116,3	7,19(t) ^a	не визначено
7'		116,1	7,12(t) ^a	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 ₂	50,0	a:4,24(m)b:4,12(m)	не визначено
11'		46,9	3,85 (m)	не визначено
12	CH ₂	20,5	a:2,41 (m)b:2,10(m)	не визначено
12'		21,7	a:2,60 (y) b:2,02 (m)	не визначено
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 ₂	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 ₃	63,3	3,83 (s)	не відповідно
24'		63,3	3,82 (s)	не відповідно
26	CH ₂	51,4	2,41 (m)	не визначено
27	CH ₂	27,3	1,52 (m)	не визначено
28	CH ₂	21,7	1,30(m)	не визначено
29	CH ₃	14,0	0,83 (t)	7,3

^aВідносно резонансу розчиннику при 49,0 млн $^{-1}$.

^bВідносно резонансу розчиннику при 3,30 млн $^{-1}$.

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

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

^eСполучення $^4J_{\text{HH}}$ з мета-протонами є не повністю розділеним.

па=не відповідно, nd=не визначено

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

Кристали бутансульфонагу сполуки А (отримано як описано вище у способі 17-B) 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%.

Спосіб 18: Отримання солей сполуки В

Спосіб 18-A: Загальний спосіб отримання солей

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

Застосовані кислоти:

Езилат (етансульфонова кислота)

Безилат (бензолсульфонова кислота)

Циклогексилсульфамат

Сульфат

Бромід

п-Толуолсульфонат

2-Нафталінсульфонат

Гемі сульфат

Метансульфонат

Нітрат

Гідро хлорид

Прийняті характеристичні дані показано у таблиці 10

Таблиця 10

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

Усі утворені у цьому прикладі солі є аморфними.

Спосіб 18-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

n-Ксилолсульфонова

2-Мезитиленсульфонова

Сахарин

Малеїнова

Фосфатна

D-глутамінова

L-аргінін

L-лізин

L-лізин·HCl

Спосіб 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.

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

Кристалізаційний експеримент проводять при температурі доквілля.

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

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

Спосіб 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.

Спосіб 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 доквілля для кристалізації, а тоді кристали відфільтровують.

Спосіб 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 доквілля кристалізуватися, а тоді кристали відфільтровують.

Спосіб 18-H: Отримання кристалічного гемі-1,5-нафталіндисульфонату сполуки В Зразок зі способу 18-C розчиняють у приблизно 2мл метанолу. Етанол (приблизно 3мл) додають як анти-розчинник при температурі доквілля та додають засівальні кристали. Кристалізація не відбувається, відтак розчинники випарюють (приблизно половину кількості) та додають нову порцію етанолу (приблизно 2мл) та засівальні кристали.

Кристалічні частинки утворюються при перемішуванні при температурі доквілля протягом ночі.

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

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

Спосіб 18-K: Отримання кристалічного гемі-1,5-нафталіндисульфонату сполуки В Аморфну сполуку В (161,0мг) розчиняють у 3,5мл 1-бутанолу та розчин гріють до 40°C. В іншому стакані розчиняють 57,4мг 1,5-нафталін-дисульфонової кислоти тетрагідрату у 3мл 1-бутанолу. Кілька крапель розчину кислоти додають до розчину сполуки В.

Тоді до розчину додають засівальні кристали та після 2 годин повільно додають залишок розчину кислоти (при 40°C).

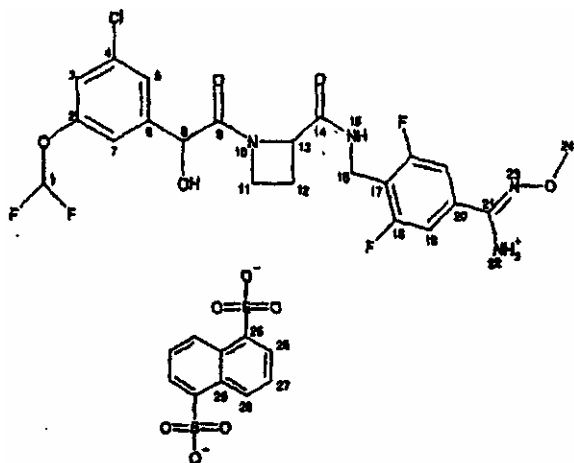
Тоді температур повільно зменшують до кімнатної температури та експеримент залишають з перемішуванням протягом ночі. Кашку фільтрують, промивають 1-бутанолом . та сушать під вакуумом при 44°C протягом 2 годин. Вихід 83%.

Ідентифікація

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

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

як сукупності двох піків. Причиною цього є повільне обертання навкруги зв'язку C9-N10 що призводить до двох атропізомерів, які одночасно існують у розчині. Експеримент 1D NOE є свідомством цього. Коли резонанс одного атропізомеру є випромінюваним, насичення переносять до відповідного піку іншого атропізомеру. Резонанси, відповідні протіону 1,5-нафталіндисульфонату не показують атропізомерії.



Існує 4 атоми флуору у молекул. Вони призводять до розщеплення резонансів для деяких протонів та атомів карбону. Резонанс протону та карбону, відповідний позиції 1, розщеплюється внаслідок спин-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 перекрученим дублетом з $^3J_{\text{H-F}}=6,9\text{Гц}$ внаслідок спин-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 протіону 1,5-нафталіндисульфонату та основній сполуці, дає стехіометричне співвідношення для одиничного, протіону 1,5-нафталіндисульфонату, що кристалізується з двома молекулами основної сполуки.

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

Таблиця 11

Атом №	Тип	^{13}C зсув/ млн $^{-1}$ ^a	^1H зсув/ млн $^{-1}$ ^b та множинність ^c	$J_{\text{H-F}}$ Гц	Кореляція з $^1\text{H}^d$ через зв'язок
1	CHF ₂	117,56	6,91 (t)	73 ($^2J_{\text{H-F}}$)	не визначено
1'		117,56	6,87 (t)	73 ($^2J_{\text{H-F}}$)	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) ^e	не визначено	5,7
3'		119,6	7,11 (t) ^e	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) ^e	не визначено	3,7
5'		124,9	7,28 (t) ^e	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) ^e	не визначено	3,5
7'		117,1	7,12 (t) ^e	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 ₂	51,5	a:4,29(m)	не визначено	12,13
11'		48,6	b:4,13 (m) a:4,01 (m) b:3,93 (m)	не визначено	12',13'
12	CH ₂	21,7	a:2,46(m)	не визначено	11,13



^aВідносно резонансу розчиннику при 49,0млн $^{-1}$.

^bВідносно резонансу розчиннику при 3,30млн $^{-1}$.

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

Отримано у експерименті gCOSY.

^dРезонансом є триплет внаслідок сполучення з двома ядрами флуору F1. $^1J_{\text{C-F}}=263\text{Гц}$.

^eРезонансом є триплет внаслідок сполучення з двома ядрами флуору F18. $^2J_{\text{C-F}}=19\text{Гц}$.

^gРезонансом є дублет дублетів внаслідок сполучення з двома ядрами флуору F18.

$^1J_{\text{C-F}}=251\text{Гц}$ та $^3J_{\text{C-F}}=8\text{Гц}$

⁹Резонансом є мультиплет внаслідок сполучення з двома ядрами флуору F18.

ⁱРезонансом є триплет внаслідок сполучення з двома ядрами флуору F18.

^kРезонансом є триплет внаслідок сполучення з двома ядрами флуору F18. ³J_{C-F}=11Гц

ⁿСполучення ⁴J_{HH} з мета-протонами не є повністю розв'язаним.

па= 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.

Скорочення:

Ac= ацетил

AcOH= оцтова кислота

XIAT= хімічна іонізація при атмосферному тиску (стосовно МС)

IAT= іонізація при атмосферному тиску (стосовно МС)

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 МС)

DCC= дициклогексилкарбодіімід

DIBAL-H= ді-ізобутилалюміній гідрид

DIPEA= діізопропілетиламін

DMAP= 4-(N,N-диметиламіно)піридин

DMF= диметилформамід

DMCO= диметилсульфоксид

DVT= глибокий тромбоз вен

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

e.n.= енантімерний надлишок

Et= етил

Et₂O= діетиловий етер

EtOAc= етилацетат

EtOH= етанол

Et₂OP= діетиловий етер

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

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

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

HOAc= оцтова кислота

VERX= вискоєфективна 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

YMP= ядерний магнітний резонанс

OAc= ацетат

Pab= пара-амідинобензиламіно

H-Pab= пара-амідинобензиламін

Ph= феніл

Pr= пропіл

Pro= (S)-nroniHm

PyBOP= (бензотриазол-і-ілокс)трипіролідинофосфоній гексафлуорфосфат

QF= тетрабутиламоній флуорид

RedAl= натрій біс(2-метоксіетокси)алюміній гідрид

OPFX= оберено-фазова вискоєфективна рідинна хроматографія

SOP= стандартний спосіб роботи

TBTU= [N,N,N',N'-тетраметил-О-(бензотриазол-1-іл)уроні] тетрафлуорбораті
 TEA= триетиламін
 Teos= 2-(триметилсиліл)етоксикарбоніл
 TEMPO= 2,2,6,6-тетраметил-1-піперидинілоксил, вільний радикал
 ТФОК= трифлуороцтова кислота
 ТГФ= тетрагідрофуран
 ТГП= тетрагідропіраніл
 ТШХ= тонкошарова хроматографія
 TMSCl= триметилсилілхлорид
 TMSCN= триметилсилілціанід
 УФ= ультрафіолет
 Z= бензилоксикарбоніл

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

Винахід ілюстровано, але без обмеження, наступними прикладами.

Приклад 1

Сполука А 30мкмоль
 ПЕГ 400/етанол/вода 50/5/45мас.% до 1мл

Композицію отримують розчиненням сполуки А у суміші ПЕГ 400/етанол/вода 50/5/45мас.%, а потім обережно перемішують. Цю композицію вводять собакам перорально через шлунковий зонд раз на добу протягом 5 діб. Доза 150мкмоль/кг дає максимум концентрації у плазмі у межах 118-254мкМ (118-254мкмоль/л) після першої дози та 186-286мкМ (186-286мкмоль/л) після п'ятої дози.

Приклад 2

Сполука А 40мкмоль
 ПЕГ 400/етанол/вода 50/5/45мас.% до 1мл

Композицію отримують розчиненням сполуки А у суміші ПЕГ 400/етанол/вода 50/5/45мас.%, а потім обережно перемішують. Цю композицію вводять щурам перорально через шлунковий зонд раз на добу протягом 5 діб. Доза 400мкмоль/кг дає максимум концентрації у плазмі у межах 3,17-6,91мкМ (3,17-6,91мкмоль/л) після першої дози та 3,01-10,5мкМ (3,01-10,5мкмоль/л) після п'ятої дози.

Приклад 3

Сполука А 80мкмоль
 ПЕГ 400/етанол/вода 50/5/45мас.% до 1мл

Композицію отримують розчиненням сполуки А у суміші ПЕГ 400/етанол/вода 50/5/45мас.%, а потім обережно перемішують. Цю композицію вводять щурам перорально через шлунковий зонд раз на добу протягом 5 діб. Доза 800мкмоль/кг дає максимум концентрації у плазмі у межах 7,00-23,9мкМ (7,00-23,9мкмоль/л) після першої дози та 10,3-32,8мкМ (10,3-32,8мкмоль/л) після п'ятої дози.

Приклад 4

Сполука А 250мкмоль
 ПЕГ 400/етанол/вода 50/5/45мас.% до 1мл

Композицію отримують розчиненням сполуки А у суміші ПЕГ 400/етанол/вода 50/5/45мас.%, а потім обережно перемішують. Розчинність сполуки А є принаймні у 1000 разів вище у цьому носії у порівнянні з водою поодиночі.

Приклад 5

Сполука А 21мкмоль
 ПЕГ 400/етанол/вода 20/10/70мас.% до 1мл

Композицію отримують розчиненням сполуки А у суміші ПЕГ 400/етанол/вода 20/10/70мас.%, а потім обережно перемішують. Розчинність сполуки А є принаймні у 100 разів вище у цьому носії у порівнянні з водою поодиночі.

Приклад 6

Сполука А 51мкмоль
 ПЕГ 400/етанол/вода до 1мл
 20/10/70мас.%

Вода містить 50мкмоль/мл винної кислоти
 Композицію отримують розчиненням сполуки А у підкисленій суміші ПЕГ 400/етанол/вода 20/10/70мас.%, а потім обережно перемішують. рН цього розчину є 3,6. Розчинність сполуки А є принаймні у 250 разів вище у цьому носії у порівнянні з водою поодиночі.

Приклад 7

Сполука А 44мкмоль
 ПЕГ 400/етанол/вода до 1мл
 30/5/65мас.%

Композицію отримують розчиненням сполуки А у суміші ПЕГ 400/етанол/вода 30/5/65мас.%, а потім обережно перемішують. Розчинність сполуки А є принаймні у 200 разів вище у цьому носії у порівнянні з водою поодиночі.

Приклад 8

Сполука А 88мкмоль
 ПЕГ 400/етанол/вода до 1мл
 30/5/65мас.%

Сполука А 88мкмоль
 ПЕГ 400/етанол/вода до 1мл
 30/5/65мас.%
 Вода містить 50мкмоль/мл винної кислоти
 НСІ до рН 3,6

Композицію отримують розчиненням сполуки А у підкисленій суміші ПЕГ 400/етанол/вода 30/5/65мас.%, а потім обережно перемішують. рН цього розчину доводять до 3,6 додаванням НСІ. Розчинність сполуки А є принаймні у 400 разів вище у цьому носії у порівнянні з водою поодиночі.

Приклад 9

Сполука А 120мкмоль
 ПЕГ 400/етанол/вода до 1мл
 40/5/55мас.%

Композицію отримують розчиненням сполуки А у суміші ПЕГ 400/етанол/вода 40/5/55мас.%, а потім обережно перемішують. Розчинність сполуки А є принаймні у 600 разів вище у цьому носії у порівнянні з водою поодиночі.

Приклад 10

Сполука А 198мкмоль
 ПЕГ 400/етанол/вода до 1мл
 40/5/55мас.%
 Вода містить 50мкмоль/мл винної кислоти
 НСІ до рН 3,8

Композицію отримують розчиненням сполуки А у підкисленій суміші ПЕГ 400/етанол/вода 40/5/55мас.%, а потім обережно перемішують. рН цього розчину доводять до 3,8 додаванням НСІ. Розчинність сполуки А є принаймні у 1000 разів вище у цьому носії у порівнянні з водою поодиночі. Композиції сполуки А у цьому носії є стабільними протягом принаймні 3 місяці при менше -15°C.

Приклад 11

Сполука А 136мкмоль

Гідроксипропіл-β-циклодекстрин/вода 40/60мас.% до 1мл
HCl до pH 3,7
Композицію отримують розчиненням сполуки А у суміші гідроксипропіл-β-циклодекстрин/вода 40/60мас.%, а потім обережно перемішують. pH цього розчину доводять до 4,7 додаванням HCl. Розчинність сполуки А є принаймні у 700 разів вище у цьому носії у порівнянні з водою поодиночі.

Приклад 12

Сполука А 76мкмоль
Гідроксипропіл-β-циклодекстрин/вода 28/72мас.% до 1мл
Композицію отримують розчиненням сполуки А у суміші гідроксипропіл-β-циклодекстрин/вода 28/72мас.%, а потім обережно перемішують. Розчинність сполуки А є принаймні у 400 разів вище у цьому носії у порівнянні з водою поодиночі.

Приклад 13

Сполука А 40мкмоль
ПЕГ 400/етанол/solutol™/вода 50/5/5/40мас.% до 1мл
Композицію отримують розчиненням сполуки А у суміші ПЕГ 400/етанол/ solutol™/вода 50/5/5/40мас.%, а потім обережно перемішують. Розчинність сполуки А є принаймні у 80 разів вище у цьому носії у порівнянні з водою поодиночі.

Приклад 14

Сполука А 40мкмоль
ПЕГ 400/вода 40/60мас.% до 1мл
Композицію отримують розчиненням сполуки А у ПЕГ 400, а потім обережно перемішують протягом принаймні 1 години, потім додають воду до кінцевого об'єму. Розчинність сполуки А є принаймні у 200 разів вище у цьому носії у порівнянні з водою поодиночі.

Приклад 15

Сполука А 52мкмоль
ПЕГ 400/вода 35/65мас.% до 1мл
Вода містить 50мкмоль/мл винної кислоти
Композицію отримують розчиненням сполуки А у ПЕГ 400, а потім обережно перемішують протягом принаймні 1 години, потім додають воду до кінцевого об'єму. Розчинність сполуки А є принаймні у 250 разів вище у цьому носії у порівнянні з водою поодиночі.

Приклад 16

Сполука А 58мкмоль
ПЕГ 400/вода 50/50мас.% до 1мл
Композицію отримують розчиненням сполуки А у ПЕГ 400, а потім обережно перемішують протягом принаймні 1 години, потім додають воду до кінцевого об'єму. Розчинність сполуки А є принаймні у 300 разів вище у цьому носії у порівнянні з водою поодиночі.

63 Приклад 17

Сполука А 88мкмоль
ПЕГ 400/вода 67/33мас.% до 1мл
Композицію отримують розчиненням сполуки А у ПЕГ 400, а потім обережно перемішують протягом принаймні 1 години, потім додають воду до кінцевого об'єму. Розчинність сполуки А є принаймні у 400 разів вище у цьому носії у порівнянні з водою поодиночі.

Приклад 18

Сполука А 92мкмоль
ПЕГ 400/етанол/вода 45/1/54мас.% до 1мл
Композицію отримують розчиненням сполуки А у суміші ПЕГ 400/етанол/вода 45/1/54мас.%, а потім обережно перемішують. Розчинність сполуки А є принаймні у 450 разів вище у цьому носії у порівнянні з водою поодиночі.

Приклад 19

Сполука А 159мкмоль
ПЕГ 400/етанол/вода 45/1/54мас.% до 1мл
Вода містить 50мкмоль/мл винної кислоти
HCl до pH 4,2
Композицію отримують розчиненням сполуки А у підкисленій суміші ПЕГ 400/етанол/вода 45/1/54мас.%, а потім обережно перемішують. pH цього розчину доводять до 4,2 з HCl. Розчинність сполуки А є принаймні у 800 разів вище у цьому носії у порівнянні з водою поодиночі.

Приклад 20

Сполука А 101мкмоль
ПЕГ 400/етанол/вода 45/2/53мас.% до 1мл
Композицію отримують розчиненням сполуки А у суміші ПЕГ 400/етанол/вода 45/2/53мас.%, а потім обережно перемішують. Розчинність сполуки А є принаймні у 500 разів вище у цьому носії у порівнянні з водою поодиночі.

Приклад 21

Сполука А 167мкмоль
ПЕГ 400/етанол/вода 45/2/53мас.% до 1мл
Вода містить 50мкмоль/мл винної кислоти
HCl до pH 4,3
Композицію отримують розчиненням сполуки А у підкисленій суміші ПЕГ 400/етанол/вода 45/2/53мас.%, а потім обережно перемішують. pH цього розчину доводять до 4,3 додаванням HCl. Розчинність сполуки А є принаймні у 800 разів вище у цьому носії у порівнянні з водою поодиночі.

Приклад 22

Сполука А 46мкмоль
ДМА/вода 50/50мас.% до 1мл
Композицію отримують розчиненням сполуки А у носії, а потім обережно перемішують протягом принаймні 1 години. Розчинність сполуки А є принаймні у 230 разів вище у цьому носії у порівнянні з водою поодиночі.

Приклад 23

Сполука А 29мкмоль
ДМА/вода 25/75мас.% до 1мл
Композицію отримують розчиненням сполуки А у носії, а потім обережно перемішують протягом принаймні 1 години. Розчинність сполуки А є принаймні у 150 разів вище у цьому носії у порівнянні з водою поодиночі.

Приклад 24

Сполука А 6мкмоль
HCl 10мкмоль
Вода до 1мл
HCl/NaOH до pH 3,6
Композицію отримують розчиненням сполуки А у меншому об'ємі подвійної еквімолярної кількості HCl, а потім обережно перемішують та

розводять до 1мл. рН кінцевого розчину доводять до 3,6. Розчинність сполуки А є принаймні у 20 разів вище у цьому носії у порівнянні з водою поодиночі.

Приклад 25
Сполука А 10мкмоль
Вода до 1мл
HCl до рН1,0
NaOH до рН3,0.

Композицію отримують розчиненням сполуки А у воді та додають HCl до рН1, потім розчин обережно перемішують. рН кінцевого розчину доводять до 3,0 NaOH. Розчинність сполуки А є принаймні у 40 разів вище у цьому носії у порівнянні з водою поодиночі. Цю композицію уводять перорально щурам у порівняльному кінетичному дослідженні.

Приклад 26
Сполука А 100мкмоль
Мігліол 0,25г/г сполуки А
DMA до 1мл

Композицію отримують розчиненням сполуки А у 1мл DMA/мігліол, а потім обережно перемішують. Розчинність сполуки А є принаймні у 4000 разів вище у цьому носії у порівнянні з водою поодиночі.

Приклад 27
Сполука А 100мкмоль
Мігліол 0,25г/г сполуки А
Етанол до 1мл

Композицію отримують розчиненням сполуки А у 1мл суміші етанол/мігліол, а потім обережно перемішують. Розчинність сполуки А є принаймні у 4000 разів вище у цьому носії у порівнянні з водою поодиночі.

Приклад 28
Сполука А 130мкмоль
Етанол до 1мл

Композицію отримують розчиненням сполуки А у 1мл етанолу, а потім обережно перемішують. Речовина є стабільною у цій композиції більше 1 тижня.

Приклад 29

Для отримання використовують приблизно 100мМ вихідний розчин наночастинок сполуки А в етанолі. Залучено також 25мас.% мігліолу, розраховано від кількості речовини. Розчини розводять 1/10 стабілізаційним розчином, що складається з 0,2мас.% ПВП та 0,25мМ НДС у воді. Змішування, що є важливим як критичний параметр при отриманні наночастинок, є швидким та негачним. Розчин ліків швидко уводять у стабілізаційний розчин протягом обробки ультразвуком. Після розведення 1/10 у водному розчині, досягають наночастинок приблизно по 150нм. Після 6 годин при кімнатній температурі, розміри частинок не змінюється.

Приклад 30
Сполука А 4мкмоль
Фізіологічний розчин солі/етанол/солютол 90/5/5мас.% до 1мл

Композицію отримують розчиненням сполуки А у суміші фізіологічний розчин солі/етанол/солютол 90/5/5мас.%, а потім обережно перемішують. Розчин уводять

перорально щурам, концентрація у плазмі сполуки D є 0,56мкмоль/л після 1 години. Розчин уводять підшкірно щурам та концентрації у плазмі сполук D та А є 0,24мкмоль/л та 0,6мкмоль/л, відповідно, після 1 години.

Приклад 31
Сполука В 4мкмоль
Фізіологічний розчин солі/етанол/солютол 90/5/5мас.% до 1мл

Композицію отримують розчиненням сполуки В у суміші фізіологічний розчин солі/етанол/солютол 90/5/5мас.%, а потім обережно перемішують. Розчин уводять перорально щурам та концентрації у плазмі сполук В та Сполук Е є відповідно 0,07мкмоль/л та 0,65мкмоль/л, після 1 години. Розчин уводять перорально щурам та концентрації у плазмі сполук В та Е є 0,4мкмоль/л та 0,3мкмоль/л, відповідно, після 1 години.

Приклад 32
Сполука С 4мкмоль
Фізіологічний розчин солі/етанол/солютол 90/5/5мас.% до 1мл

Композицію отримують розчиненням сполуки С у суміші фізіологічний розчин солі/етанол/солютол 90/5/5мас.%, а потім обережно перемішують. Розчин уводять перорально щурам та концентрації у плазмі сполук С та F є відповідно 0,2мкмоль/л та 0,5мкмоль/л після 1 години. Розчин уводять перорально щурам та концентрації у плазмі сполук С та F є 0,35мкмоль/л та 0,5мкмоль/л, відповідно, після 1 години.

Приклад 33
Сполука D (трифлуорацетат) 5мкмоль
Фізіологічний розчин солі 9мг/мл до 1мл

Композицію отримують розчиненням солі сполуки D у 1мл фізіологічного розчину солі, а потім обережно перемішують.

Приклад 34
Сполука D (трифлуорацетат) 75мкмоль
Фізіологічний розчин солі 9мг/мл до 1мл

Композицію отримують розчиненням солі сполуки D у 1мл фізіологічного розчину солі/етанол розчин, а потім обережно перемішують.

Приклад 35
Сполука D (трифлуорацетат) 4мкмоль
Етанол 0,02мл

Фізіологічний розчин солі до 1мл
Композицію отримують розчиненням солі сполуки D у 1мл суміші фізіологічний розчин солі/етанол, а потім обережно перемішують. Розчин уводять перорально щурам та концентрація у плазмі сполуки D є 0,55мкмоль/л після 1 години.

Приклад 36
Сполука E (трифлуорацетат) 4мкмоль
Етанол 0,02мл

Фізіологічний розчин солі до 1мл
Композицію отримують розчиненням солі сполуки E у 1мл суміші фізіологічний розчин солі/етанол, а потім обережно перемішують. Розчин уводять перорально щурам та концентрація у плазмі сполуки E є 0,75мкмоль/л після 1 години.

Приклад 37
Сполука F (трифлуорацетат) 4мкмоль
Етанол 0,02мл
фізіологічний розчин солі до 1мл
Композицію отримують розчиненням солі сполуки F у 1мл суміші фізіологічний розчин солі/етанол, а потім обережно перемішують. Розчин уводять перорально щуром та концентрація у плазмі сполуки F є 0,92мкмоль/л після 1 години.

Приклад 38
Сполука E (ацетат) 22мг
фізіологічний розчин солі 9мг/мл до 1мл
Композицію отримують розчиненням солі сполуки E у 1мл фізіологічного розчину солі, а потім обережно перемішують.

Приклад 39
Сполука F (ацетат) 22мг
фізіологічний розчин солі 9мг/мл до 1мл
Композицію отримують розчиненням солі сполуки F у 1мл фізіологічного розчину солі, а потім обережно перемішують.

Приклад 40
Сполука A (як езилат) 14мг
Вода до 1мл
Розчин отримують розчиненням надлишку сполуки A як езилату у 3мл вод, а потім обережно перемішують протягом ночі. Кінцеву концентрацію розчину після фільтрування відстежують до 14мг/мл при pH2,7.

Приклад 41
Сполука A (як езилат) 33мг
Натрій-фосфатний буфер з pH=3,1,1=0,1 до 1мл
Розчин отримують розчиненням 112мг сполуки A як езилату у 3мл натрій-фосфатного буферу, а потім обережно перемішують протягом ночі. Кінцеву концентрацію розчину після фільтрування відстежують до 33мг/мл при pH2,7.

Приклад 42
Сполука A (як езилат) 1,6мг
Натрій-фосфатний буфер з pH=3,1,1=0,1 до 1мл
Розчин отримують розчиненням 20мг сполуки A як езилату у 3мл натрій-фосфатного буферу, а потім обережно перемішують протягом ночі. Кінцеву концентрацію розчину після фільтрування відстежують до 1,6мг/мл при pH6,5.

Приклад 43
Наступні висушені сублімацією композиції можна отримувати способами, описаними в одному або більше з прикладів 1-29 вище:

а.
Сполука A 10мкмоль
Маніт 10мг
Вода до 1мл
HCl до pH1,0
NaOH до pH3,0
б.
Сполука A 10мкмоль
Маніт 10мг
Вода до 1мл
HCl до pH1,0
NaOH до pH3,0
с.

Сполука A 10мкмоль
Маніт 10мг
Вода до 1мл
HCl до pH1,0
NaOH до pH3,0

d.
Сполука A 10мкмоль
Маніт 10мг
Вода до 1мл
HCl до pH1,0
NaOH до pH3,0

e.
Сполука A 10мкмоль
Маніт 10мг
Вода до 1мл
HCl до pH1,0
NaOH до pH3,0

f.
Сполука A (як езилат) 10мкмоль
Маніт 10мг
Вода до 1мл
HCl до pH1,0
NaOH до pH3,0

g.
Сполука A (як безилат) 14мкмоль
Маніт 10мг
Вода до 1мл
HCl до pH1,0
NaOH до pH3,0

Розчини, як варіант, як варіант, стерильно фільтрують, наприклад, через фільтр 0,22мкм. Розчинами (стерильними або інакше) заповнюють прийнятні посудини (наприклад, ампули) та композиції сушать сублімацією, застосовуючи стандартне оснащення. Ампули можна запечатувати у сублімаційній сушарці в атмосфері азоту.

Приклад 44

	Маса	Кількість
Сполука A	48мг	17%
Полівінілпіролідон K90	8мг	3%
Маніт	21мг	7%
Мікрокристалічна целюлоза	187мг	65%
Натрій-гліколят крохмалю	21мг	7%
Натрій стеарилфумарат	3мг	1%

Наповнювачі та ліки змішують та гранулюють з полівінілпіролідом K90, розчиненим у воді. Гранули є тоді сушать у сушильній шафі. Гранулят змащують натрій стеарилфумаратом та пресують у таблетки, застосовуючи ексцентровий прес.

Три індивідуальні таблетки тестують на вивільнення ліків у 900мл середовища, застосовуючи USP апарат для розчинення 2 (лопата+корзина¹) при 50об./хвил. та 37°C. Середовищем для розчинення є 0,1M гідроклоридна кислота (pH1) та 0,1M натрій фосфатний буфер (pH6,8). Поточний кількісний аналіз проводять, застосовуючи волоконно-оптичну систему C Technologies з аналітичною довжиною хвилі 220нм, коли застосовують як середовище для розчинення 0,1M HCl, та з аналітичною довжиною хвилі 260нм, коли застосовують як середовище для розчинення

фосфатний буфер з рН6,8. 350нм застосовують як опорну довжину хвилі з обома середовищами. Протягом перших двох годин аналізу значення вивільнення вимірюють кожну хвилину, а тоді кожну годину до закінчення аналізу.

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

Результати представлено у таблиці нижче.

Час (хвилин)	% вивільнення у буфер рН1.1.	% вивільнення у буфер рН6,8
0	0	0
15	100	44
30	100	49
45	100	51
60	100	53
120	100	57
180	100	61
240	100	63
360	100	67
480	100	70
600	100	75
720	100	77
840	100	79
960	100	82
1080	100	83
1200	100	86

Приклад 45

	Маса	Кількість
Езилат сполуки А	58мг	20%
Полівінілпіролідон К90	8мг	3%
Маніт	21мг	7%
Мікрокристалічна целюлоза	177мг	62%
Натрій-гліколят крохмалю	21мг	7%
Натрій стеарилфумарат	3мг	1%

Наповнювачі та ліки змішують та гранулюють з полівінілпіролідом К90, розчиненим у воді. Гранули є тоді сушать у сушильній шафі. Гранулят змащують натрій стеарилфумаратом та пресують у таблетки, застосовуючи ексцентровий прес.

Приклад 46

	Маса	Кількість
Сполука В	48мг	17%
Полівінілпіролідон К90	8мг	3%
Маніт	21мг	7%
Мікрокристалічна целюлоза	187мг	65%
Натрій-гліколят крохмалю	21мг	7%
Натрій стеарилфумарат	3мг	1%

Наповнювачі та ліки змішують та гранулюють з полівінілпіролідом К90, розчиненим у воді. Гранули є тоді у сушильній шафі. Гранулят

змащують натрій стеарилфумаратом та пресують у таблетки, застосовуючи ексцентровий прес.

Приклад 47

	Маса	Кількість
Сполук С	48мг	17%
Полівінілпіролідон К90	8мг	3%
Маніт	21мг	7%
Мікрокристалічна целюлоз	187мг	65%
Натрій-гліколят крохмалю	21мг	7%
Натрій стеарилфумарат	3мг	1%

Наповнювачі та ліки змішують та гранулюють з полівінілпіролідом К90, розчиненим у воді. Гранули є тоді сушать у сушильній шафі. Гранулят змащують натрій стеарилфумаратом та пресують у таблетки, застосовуючи ексцентровий прес.

Приклад 48

Сполука А 16мкмоль
ПЕГ 414 до 1мл

Композицію отримують розчиненням сполуки А у підкисленій суміші ПЕГ 414, а потім обережно перемішують.

Приклад 49

Сполука А 16мкмоль
ПЕГ 300 до 1мл

Композицію отримують розчиненням сполуки А у підкисленій суміші ПЕГ 300, а потім обережно перемішують.

Приклад 50

Сполука А 16мкмоль
ПЕГ 200 до 1мл

Композицію отримують розчиненням сполуки А у підкисленій суміші ПЕГ 200, а потім обережно перемішують.

Приклад 51

Сполука G 4мкмоль
Фізіологічний розчин

солі/етанол/солютотол 90/5/5мас.% до 1мл

Композицію отримують розчиненням сполуки G у суміші фізіологічний розчин солі/етанол/солютотол 90/5/5мас.%, а потім обережно перемішують.

Приклад 52

Сполука J 4мкмоль
Фізіологічний розчин

солі/етанол/солютотол 90/5/5мас.% до 1мл

Композицію отримують розчиненням сполуки J у суміші фізіологічний розчин солі/етанол/солютотол 90/5/5мас.%, а потім обережно перемішують.

Приклад 53

Сполука H 4мкмоль
Фізіологічний розчин солі/

етанол/солютотол 90/5/5мас.% до 1мл

Композицію отримують розчиненням сполуки H у суміші фізіологічний розчин солі/етанол/солютотол 90/5/5мас.%, а потім обережно перемішують.

Приклад 54

	Маса	Кількість
Сполука А, езилат	500мг	66%
Полівінілпіролідон К30	100мг	13%

Мікрокристалічна целюлоза	100мг	13%
Перехресно зшита натрій-КМЦ	50мг	7%
Магній стеарат	5мг	1%

Композицію можна отримати як у прикладі 47 вище.

Приклад 55

	Маса	Кількість
Сполука А, н-пропансульфонат	100мг	23%
Полівінілпіролідон К30	60мг	14%
Лактоз моногідрат	100мг	23%
Мікрокристалічна целюлоза	150мг	34%
Полівінілпіролідон, перехресно зшитий	20мг	5%
Натрій стеарилфумарат	10мг	2%

Композицію можна отримати як у прикладі 47 вище.

Приклад 56

	Маса	Кількість
Сполука А безилат	20мг	8%
Гідроксипропілцелюлоза	15мг	6%
Мікрокристалічна целюлоза	200мг	79%
Перехресно зшитий натрій КМЦ	15мг	6%
Натрій стеарилфумарат	3мг	1%

Композицію можна отримати як у прикладі 47 вище.

Приклад 57

Сполука А 24мкмоль

ПЕГ 400/етанол/вода 25/10/65мас.% до 1мл

Композицію отримують розчиненням сполуки А у суміші ПЕГ 400/етанол/вода 25/10/65мас.%, а потім обережно перемішують. Розчинність сполуки А є принаймні у 10 100 разів вищою у цьому носії у порівнянні з водою поодиноці. Композиція є стабільною у холодильнику протягом принаймні 2 місяців.

Приклад 58

Сполука А 800мкмоль

ПЕГ 400/етанол/вода

50/10/40мас.% до 1мл

Композицію отримують розчиненням сполуки А у суміші ПЕГ 400/етанол/вода 50/10/40мас.%, а потім обережно перемішують. Розчинність сполуки А є принаймні у 2000 разів вищою у цьому носії у порівнянні з водою поодиноці.

Приклад 59

Сполука А 25 ПЕГ 400/етанол/9мг/мл NaCl 40/10/50мас.%

Сполука А 500мкмоль

Лимонна кислота 520мкмоль

HCl до pH 3,6

ПЕГ 400/етанол/9мг/мл NaCl

40/10/50мас.% до 1мл

Композицію отримують розчиненням сполуки А у суміші ПЕГ 400/етанол/вода 40/10/50мас.%, а потім обережно перемішують. Розчинність сполуки А є принаймні у 1500 разів вищою у цьому носії у порівнянні з водою поодиноці.

Приклад 60

Сполука А 24мкмоль

Лимонна кислота 5мкмоль

HCl до pH 3,2

етанол/вода 12/88мас.% до 1мл

Композицію отримують розчиненням сполуки А у етанол, а потім обережно перемішують, після цього додають лимонну кислоту та воду до кінцевого об'єму та pH доводять до 3,2. Розчинність сполуки А є принаймні у 100 разів вищою у цьому носії у порівнянні з водою поодиноці. Композиція є стабільною у холодильнику протягом принаймні 1 місяця.

Приклад 61

Сполука А 2мкмоль

Лимонна кислота 5мкмоль

HCl до pH 3,6

9мг/мл NaCl до 1мл

Композицію отримують розчиненням сполуки А та лимонної кислоти у фізіологічному розчині солі, а потім обережно перемішують. pH доводять до 3,6. Композиція є стабільною у холодильнику протягом принаймні 3 місяців.

Приклад 62

Сполука А 500мкмоль

Лимонна кислота 6мкмоль

HCl до pH 3,6

ПЕГ 400/етанол/вода

40/5/55мас.% до 1мл

Композицію отримують розчиненням сполуки А у суміші ПЕГ 400/етанол/вода 40/5/55мас.%, що містить лимонну кислоту, а потім обережно перемішують та доводять pH до 3,6. Композиція є стабільною у холодильнику протягом принаймні 1 місяця.

Приклад 63

Сполука А 65мкмоль

Лимонна кислота 5мкмоль

HCl до pH 3,3

ПЕГ 400/етанол/вода 20/5/75мас.% до 1мл

Композицію отримують розчиненням сполуки А у суміші ПЕГ 400/етанол/вода 20/5/75мас.%, що містить лимонну кислоту, а потім обережно перемішують та pH доводять до 3,2.

Приклад 64

Сполука D (як ацетат) 500мкмоль

ПЕГ 400/етанол/вода до 1мл

40/5/55мас.%

Винна кислота: компонент А (ацетат D) еквімолярна кількість+ надлишок 5мМ HCl до pH 3,6

Композицію отримують розчиненням сполуки D у підкисленій суміші ПЕГ 400/етанол/вода 40/5/55мас.%, а потім обережно перемішують. pH цього розчину доводять до 3,6 додаванням HCl. Композиції D у цьому носії є стабільними протягом принаймні 2 місяців при температурі менше -15°C.

Приклад 65

Сполука А 50мг

ГПМЦ (15000сП) 5мг

Солютол HS15 20мг

Вода до 1мл

ГПМЦ суспендують у гарячій воді та додають розплавлений солютол з енергійним

перемішуванням. Цей розчин охолоджують та додають сполуку А з енергійним перемішуванням для утворення добре диспергованої суспензії.

Приклад 66

Сполука А (як безилат)	50мг
ГПМЦ (15000 сП)	5мг
Солютол HS15	20мг
Вода	до 1мл

ГПМЦ суспендують у гарячій воді та додають розплавлений солютол з енергійним перемішуванням. Це розчин охолоджують та додають сполуку А (безилат) з енергійним перемішуванням для утворення добре диспергованої суспензії.

Приклад 67

Сполука D (як ацетат)	2мкмоль
Лимонна кислота	6мкмоль
HCl до pH 3,6	
9мг/мл NaCl	до 1мл

Композицію отримують розчиненням сполуки А та лимонної кислоти у фізіологічному розчині солі та з перемішуванням обережно доводять рН до 3,6. Композиція є стабільною у холодильнику протягом принаймні 3 місяців.

Приклад 68

Для отримання наночастинок застосовують приблизно 100мМ вихідний розчин сполуки В в етанолі. Залучено також 25мас.% Мігліолу, розраховано на кількість речовини. Розчини розводять 1/10 стабілізаційним розчином що складається 0,2мас.% ПВП та 0,25мМ НДС у воді. Етап критичний стосовно змішування є швидким та негайним.

Розчин ліків швидко уводять у стабілізаційний розчин при обробці ультразвуком. Після 1/10 розведення у водному розчині, отримують наночастинок приблизно по 110нм. Після 6 годин при кімнатній температурі розміри частинок не змінюються.

Як варіант, можна застосовувати ДМА замість етанолу, Мігліол може бути виключеним, а розведення може бути більшим (1/20). Частинок у межах розміру 100 - 300нм можна отримувати різними комбінаціями.

Приклад 69

Сполука В	200мкмоль
ПЕГ 400/етанол/вода	
50/5/45мас.%	до 1мл

Композицію отримують розчиненням сполуки В у суміші ПЕГ 400/етанол/вода 50/5/45мас.%, а потім обережно перемішують. Композиції В (при 0,5мг/мл) у цьому носії є стабільними протягом принаймні 1 місяця при <-15°C.

Приклад 70

Сполука В	230мкмоль
ПЕГ 400/етанол/вода	
60/5/35мас.%	до 1мл

Композицію отримують розчиненням сполуки В у суміші ПЕГ 400/етанол/60/5/35мас.%, а потім обережно перемішують.

Приклад 71

Сполука В	50мг
ГПМЦ (15000сП)	5мг
Солютол HS15	20мг
Вода	до 1мл

ГПМЦ суспендують у гарячій воді та додають розплавлений солютол з енергійним перемішуванням. Цей розчин охолоджують та додають сполуку В з енергійним перемішуванням для утворення добре диспергованої суспензії.

Приклад 72

Сполука Е (ацетат)	39мг
9мг/мл NaCl	до 1мл

Композицію отримують розчиненням сполуки Е у 9мг/мл NaCl обережним перемішуванням. рН у цій композиції є 8-9.

Приклад 73

Сполука С	400мкмоль
ПЕГ 400/етанол/вода	
50/5/45мас.%	до 1мл

Композицію отримують розчиненням сполуки С у суміші ПЕГ 400/етанол/вода 50/5/45мас.%, а потім обережно перемішують. Композиції С (при 0,5мг/мл) у цьому носії є стабільними протягом принаймні 1 місяця при кімнатній температурі та нижче.

Приклад 74

Сполука С	16мкмоль
Гідроксипропіл-В-циклодекстрин/вода	20/80мас.%
до 1мл	

Композицію отримують розчиненням сполуки С у суміші гідроксипропіл-В-циклодекстрин/вода 20/80мас.%, а потім обережно перемішують. Композиції С у цьому носії є стабільними протягом принаймні 2 тижні при температурі менше 8°C.

Приклад 75

Сполука Е (як трифлуорацетат)	38мг
9мг/мл NaCl	до 1мл

Композицію отримують розчиненням сполуки F у 9мг/мл NaCl обережним перемішуванням. рН цієї композиції є 3-4. Композиції F у цьому носії є стабільними протягом принаймні 2 тижнів при кімнатній температурі та нижче.

Приклад 76

Таблетка, яку отримують загальним способом прикладу 44.

	Мас	Кількість,
Безилат сполуки А	66мг	17%
Полівінілпіролідон K90	9мг	2%
Маніт	29мг	7%
Мікрокристалічна целюлоза	256мг	65%
Натрій-гліколят крохмалю	29мг	7%
Натрій стеарилфумарат	4мг/	1%

Результати вивільнення

Виміряно загальним способом прикладу 44, але застосовуючи 500мл середовища та 75об/хвил.

Час (хвилини)	% вивільнення у буфері з рН6,8
0	0
5	90
10	94
15	96
20	96
30	98
45	98
60	100

Приклад 77

Таблетка, яку отримують загальним способом прикладу 44.

	Маса	Кількість
Безилат сполуки А	200мг	40%
Полівінілпіролідон К30	10мг	2%..
Лактоз	200мг	40%
Мікрокристалічна целюлоза	70мг	14%
Полівінілполіпіролідон CL	15мг	3%
Магній стеарат	5мг	1%

Інші композиції, в яких кількість безилату сполуки А є у межах 50 - 300мг, можна отримати; співвідношення інших компонентів такі, як у прикладі 77.

Приклад 78

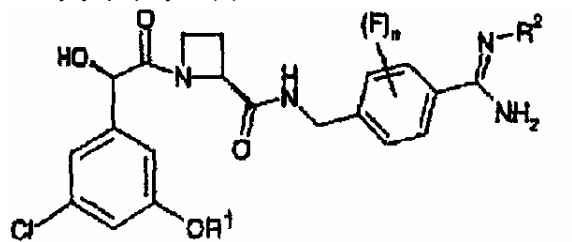
Таблетка, яку отримують загальним способом прикладу 44.

	Маса	Кількість
Гемі-1,5-нафталіндисульфонат сполуки В	48мг	17%
Полівінілпіролідон К90	8мг	3%
Маніт	21мг	7%
Мікрокристалічна целюлоза	187мг	65%
Натрій-гліколят крохмалю	21мг	7%
Натрій стеарилфумарат	3мг	1%

Інші композиції, в яких застосовують 100мг або 200мг гемі-1,5-нафталіндисульфонату сполуки В можна також отримати; співвідношення інших компонентів такі, як у прикладі 78.

Запропоновано конкретні аспекти винаходу:

1. Фармацевтична композиція для негайного вивільнення, що містить, як активний інгредієнт, сполуку формули (1):



(I)

де

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

R₂ представляє гідроген, гідроксил, метоксил або етоксил; а

n дорівнює 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль; та фармацевтично прийнятний розріджувач або носій;

за умови, що композиція не містить тільки:

розчин одного активного інгредієнту та води;

розчин одного активного інгредієнту та диметилсульфоксиду; або,

розчин одного активного інгредієнту у суміші етанол:ПЕГ 660 12-гідроксистеарат: вода 5:5:90.

2. Фармацевтична композиція для негайного вивільнення, яку описано в аспекті 1, де активним інгредієнтом є:

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

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

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

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

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

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

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

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

3. Тверда фармацевтична композиція для негайного вивільнення, яку описано в аспекті 1, де активним інгредієнтом є:

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

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

її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Тверда фармацевтична композиція для негайного вивільнення, яку описано в аспекті 1, де активним інгредієнтом є Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe) або її C₁₋₆алкансульфонат або, як варіант, заміщений арилсульфонат.

5. Придатна для ін'єкції фармацевтична композиція для негайного вивільнення, яку описано в аспекті 1, де активним інгредієнтом є:

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

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

6. Застосування композиції, яку описано в аспекті 1 як медикаменту.

7. Застосування композиції, яку описано в аспекті 1 у виробництві медикаменту для лікування серцево-судинного розладу.

8. Спосіб лікування серцево-судинного розладу до пацієнта, що потерпає від такого розладу, або має ризик до нього, спосіб залучає застосування до пацієнта терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яку описано в аспекті 1.

9. Спосіб отримання композиції для негайного вивільнення, яку описано в аспекті 1.

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

Також запропоновано композицію, підходу для отримання будь-яким способом та/або згідно з прикладами, описаними тут.