



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122773** (13) **C2**
(51) МПК (2021.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 9/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

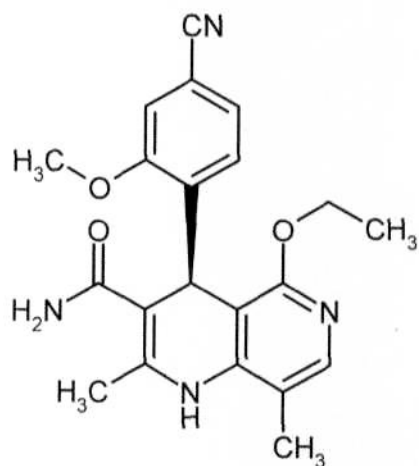
(21) Номер заявки: а 2017 01875	(72) Винахідник(и): Платцек Йоганнес (DE), Гарке Гуннар (DE), Груненберг Альфонс (DE)
(22) Дата подання заявки: 29.07.2015	(73) Володілець (володільці): БАЙЕР ФАРМА АКЦІЕНГЕЗЕЛЛЬШАФТ, Müllerstraße 178, 13353 Berlin, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 07.01.2021	(74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції: 14179544.3	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2008/104306 A2 (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; BAERFACKER LARS [DE]; KOLKHOF PETER [DE]), 04.09.2008 LARS BÄRFACKER ET AL., "Discovery of BAY 94-8862: A Nonsteroidal Antagonist of the Mineralocorticoid Receptor for the Treatment of Cardiorenal Diseases", CHEMMEDCHEM, (20120812), vol. 7, no. 8, doi:10.1002/cmdc.201200081, ISSN 1860- 7179, pages 1385 - 1403 BYRN S. ET AL., "PHARMACEUTICAL SOLIDS: A STRATEGIC APPROACH TO REGULATORY CONSIDERATIONS", PHARMACEUTICAL RESEARCH, SPRINGER NEW YORK LLC, US, (19950701), vol. 12, no. 7, doi:10.1023/A:1016241927429, ISSN 0724- 8741, pages 945 - 954 CAIRA, "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, (19980101), vol. 198, ISSN 0340-1022, pages 163 - 208
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції: 01.08.2014	
(33) Код держави-учасниці Парижської конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 26.06.2017, Бюл.№ 12	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 06.01.2021, Бюл.№ 1	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2015/067340, 29.07.2015	

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ (4S)-4-(4-ЦІАНО-2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-5-ЕТОКСИ-2,8-ДИМЕТИЛ-1,4-ДИГІДРО-1,6-НАФТИРИДИН-3-КАРБОКСАМІДУ І ЙОГО ОЧИЩЕННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АКТИВНОГО ІНГРЕДІЄНТА

(57) Реферат:

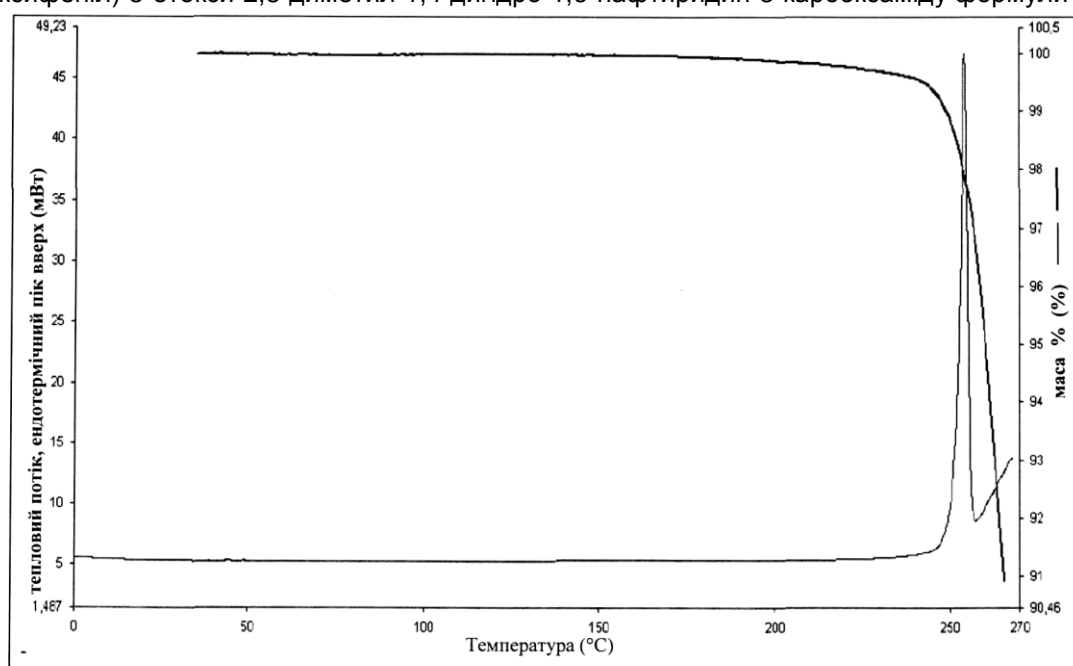
Даний винахід належить до нового і покращеного способу одержання (4S)-4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-етокси-2,8-диметил-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксаміду формули (I):

UA 122773 C2



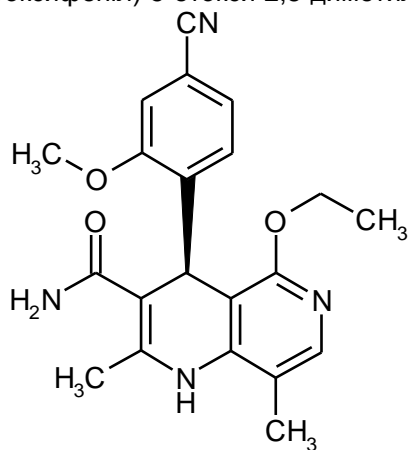
, (I)

а також до одержання і застосування кристалічного поліморфу I (4S)-4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-етокси-2,8-диметил-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксаміду формули (I).



Фігура 1: DSC (20 Кхв.⁻¹) і TGA сполуки формули (I) в кристалічній формі поліморфу I

Даний винахід відноситься до нового і покращеного способу одержання (4S)-4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-етокси-2,8-диметил-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксаміду формули (I)



(I),

а також до одержання і застосування кристалічного поліморфу I (4S)-4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-етокси-2,8-диметил-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксаміду формули (I).

Сполука формули (I) діє як нестероїдний антагоніст мінералокортикоїдного рецептора і може бути використаний, наприклад, як засіб для профілактики і/або лікування серцево-судинних і ниркових порушень, таких як серцева недостатність і діабетична нефропатія.

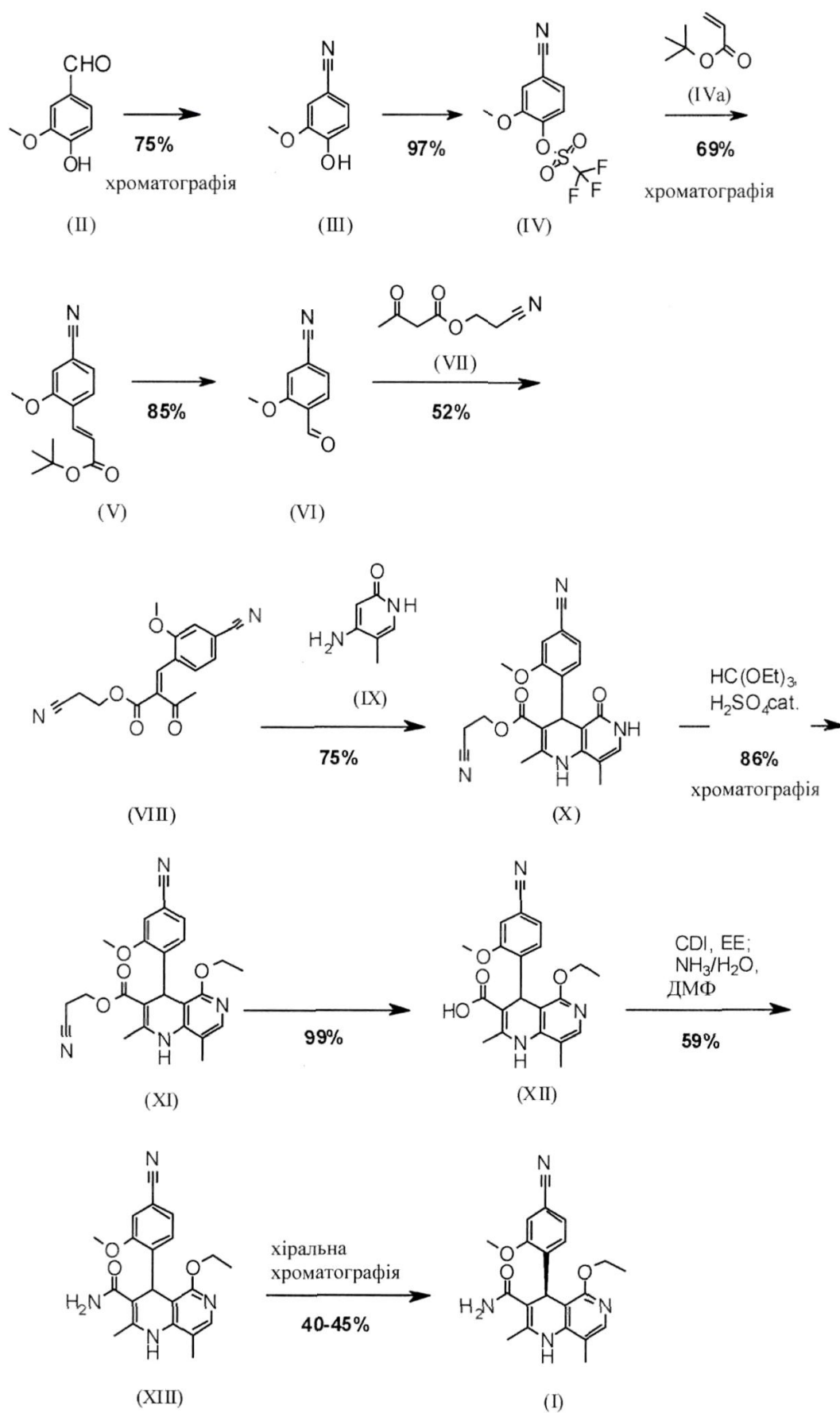
Сполука формули (I) і спосіб її одержання описані в WO 2008/104306 і ChemMedChem 2012, 7, 1385, де, в обох публікаціях, розкритий докладний опис дослідження синтезу. Недоліком описаного в них синтезу є той факт, що цей синтез непридатний для подальшого великомасштабного процесу, оскільки багато стадій протікають при дуже високому розведенні з дуже великим надлишком реагентів і, відповідно, забезпечують відносно низький загальний вихід. Крім того, необхідно багато проміжних хроматографічних очищень, які технічно зазвичай дуже трудомісткі і потребують високих витрат розчинників, які є дорогими і тому їх слід уникати, якщо це можливо. Деякі стадії недоступні через труднощі з безпекою і технологічними процесами.

Таким чином, існує необхідність в промислово здійсненому синтезі, який забезпечує відтворюваність сполуки формули (I) з високим загальним виходом, низькими витратами виробництва і високою чистотою і відповідає всім нормативним вимогам для забезпечення клінічних випробувань з активним інгредієнтом і може використовуватися для подальшої заявки на реєстрацію.

В рамках даного винаходу був знайдений дуже ефективний синтез, який дозволяє задовольнити згадані вище вимоги.

В публікації ChemMedChem 2012 7, 1 385, описано синтез сполуки формули (I) в масштабі дослідження, де сполуку формули (I) одержують в 10 стадій, виходячи з ваніліну із загальним виходом 3,76 % від теоретичного. Сполуку формули (I) одержували упарюванням хроматографічних фракцій у вигляді аморфної твердої речовини; визначений спосіб кристалізації для кінцевої стадії утворення поліморфу до сих пір не був описаний.

Наступна схема 1 демонструє відомий спосіб одержання сполуки формули (I).



5 Схема 1: Синтез сполуки формули (I) на рівні дослідження

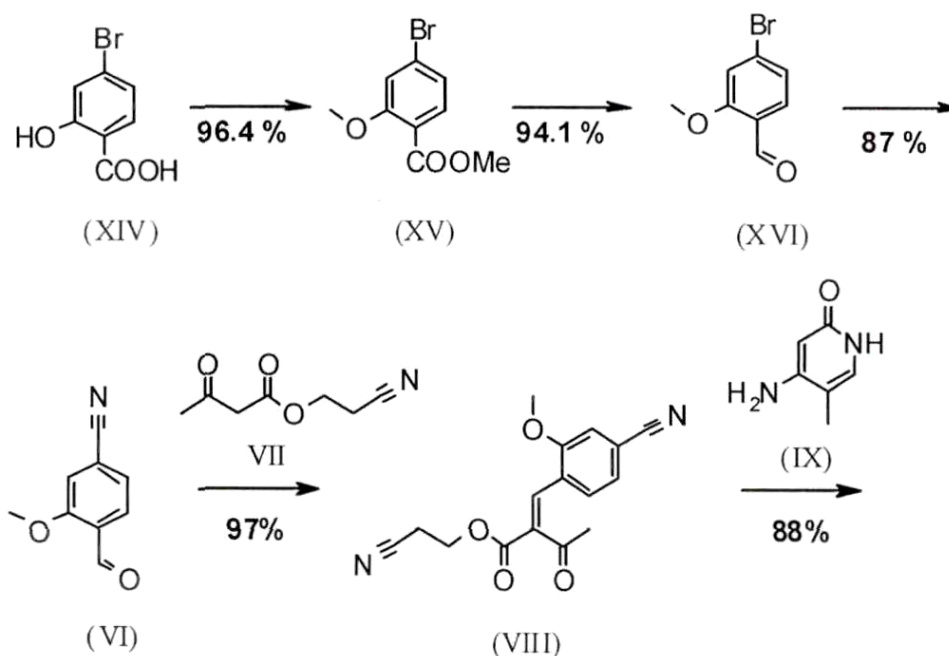
Використовують три хроматографічні очищення, а також стадію хіральної хроматографії для розділення енантіомерів рацемату формули (XIII). Деякі із стадій проходять при дуже високому розведенні і використанні дуже великих кількостей реагенту.

Наприклад, послідовність одержання нітрил-альдегідної проміжної сполуки (VI), зокрема, яка відіграє центральну роль в цьому синтезі, неприйнятна з точки зору економії атомів.

Крім того, цей спосіб не може бути перенесений в промисловий масштаб, оскільки перш за все використовуються дуже дорогі реагенти, такі як ангідрид трифторметансульфоїкислоти [(III) => (IV)] і надмірна кількість трет-бутилакрилату. При проведенні реакції Хека (IV) =>(V) в промислових масштабах, в резервуарі утворюється залишок, подібний пластику, який виникає в результаті полімеризації трет-бутилакрилату, що використовується в надлишку. Це неприйнятно в промисловій методиці, оскільки існує небезпека того, що це може викликати руйнування мішалки і призведе до утворення залишків в механізмі мішалки, які надто важко видалити.

Наступного розщеплення подвійного зв'язку періодатом натрію і високотоксичним тетраоксидом осмію також слід уникати, оскільки в описаних експериментальних умовах відбувається затримка реакції, яка призводить до сильної екзотермічності і, відповідно, пов'язана з нерегульованою реакцією.

Схема 2 ілюструє новий спосіб відповідно до винаходу, який дає сполуку формули (I) в 9 стадій з загальним виходом 27,7 % від теоретичного без хроматографічного очищення проміжних продуктів.



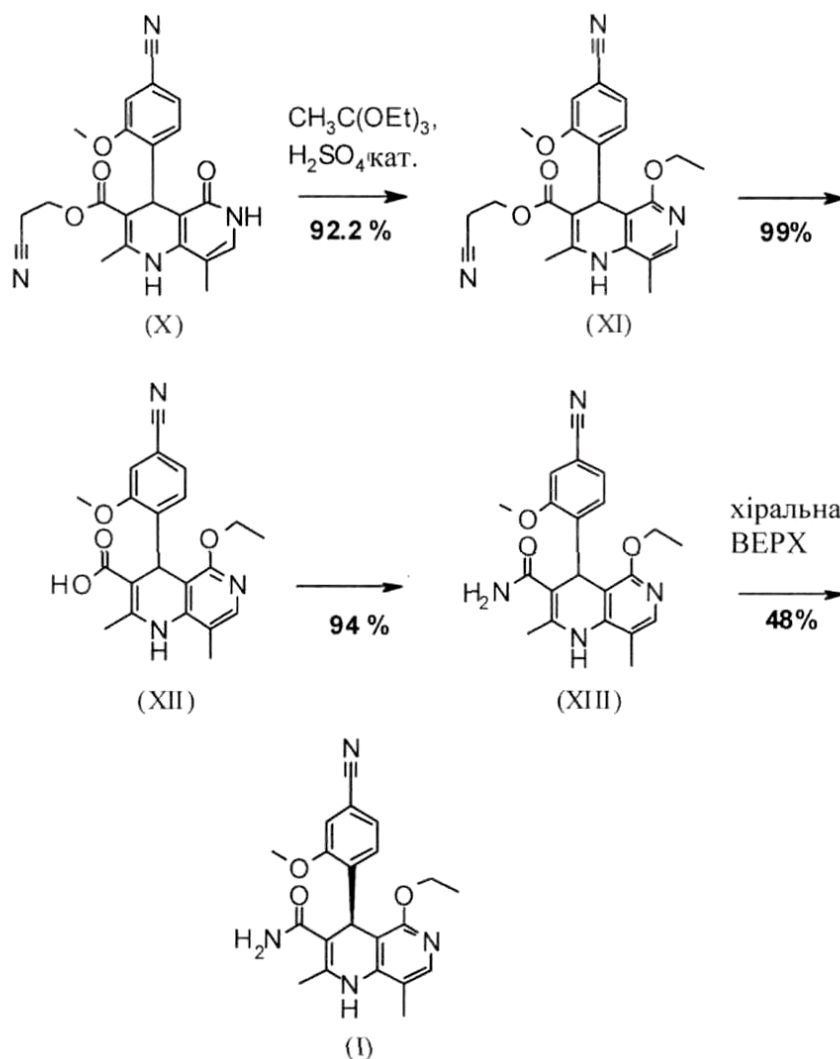
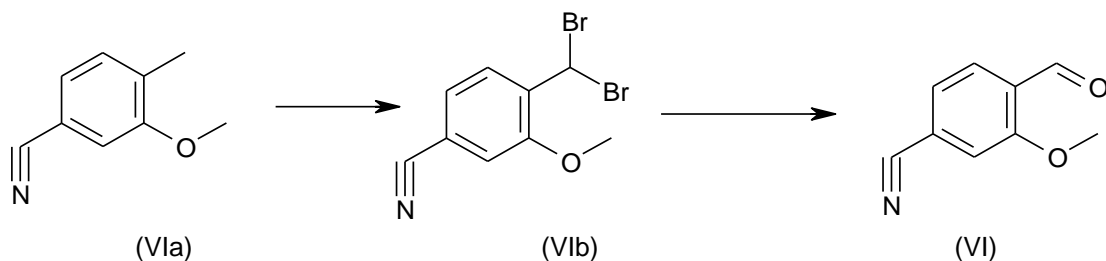


Схема 2: Спосіб відповідно до винаходу для одержання сполуки формули (I).

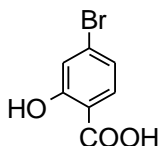
Складний метиловий ефір (XV) і альдегід (XVI) не виділяються, але їх піддають далі реакції безпосередньо в розчині, що призводить тільки до 7 стадій для виділення. Метод препаративної хіральної ВЕРХ (наприклад, SMB Technology, Varicol) застосовують для розділення енантіомерів.

Альдегід (VI) є відомим із літератури (J. Med. Chem. 2007, 50, 2468-2485) і є важливою проміжною сполукою в цьому синтезі. Між тим, є також можливість придбати сполуку комерційно.

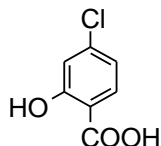


Виходячи із 4-ціано-2-метокситолуолу (VIa) одержують дибромід (VIb) з використанням NBS, який піддають реакції в етанолі з 2,46 екв. нітрату срібла (в воді) для одержання цільового альдегіду (VI). Цей синтез, описаний в літературі, і спосіб, описаний в синтезі на рівні дослідження, зовсім непридатні для масштабування до багатотонної шкали, тому існує велика потреба в новому, більш ефективному і економічно більш життєздатному синтезі.

Галогензаміщені кислоти (XIV) і (XIVa)



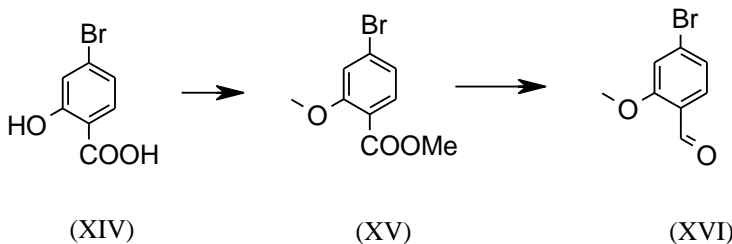
(XIV)



(XIVa)

є доступними в відносно великих кількостях. Було створено дуже ефективний і більш дешевий спосіб, в якому проміжні сполуки (XV) і (XVI)

5



(XIV)

(XV)

(XVI)

не виділяються, але піддаються далі реакції, розчиненими в розчині. Це можливо тільки тому, що вихід і чистота в кожній реакції дуже високі (>95 % від теоретичного). Метилловий простий ефір - складний ефір (XV) є відомим із літератури [Journal of Medicinal Chemistry, 1992, vol. 35, p. 734-740] і його одержують шляхом реакції з використанням сильно леткого, шкідливого для здоров'я і дорогого йодиду металу.

10

З новим способом відповідно до винаходу було можливо показати, що нелеткий, менш дорогий диметилсульфат можна використовувати за аналогією. Виходячи із кислоти (XIV), зазначену кислоту вводять в реакцію в розчиннику, такому як ацетон, 2-бутанон, ТГФ, 2-метил-ТГФ, ДМФА, DMA або NMP, з диметилсульфатом за допомогою допоміжної основи, такої як карбонат калію, карбонат натрію, карбонат кальцію, карбонат літію, N-метилімідазол, триетиламін, піридин або 2,6-лутидин, при температурах 50-100 °C з одержанням метилового простого ефіру-складного ефіру (XV). Методи, відомі спеціалісту в даній галузі техніки, являють собою естерифікацію кислот і етерифікацію фенолів [Tetrahedron, 2013, vol. 69, p. 2807-2815, Journal of American Chemical Society, 2013, vol. 135, p. 5656-5668]. Виявилось, що реакція в ацетоні при нагріванні зі зворотним холодильником (56 °C) з використанням диметилсульфату і карбонату калію є особливо кращою. В даному випадку, диметилсульфат додають до киплячої реакційної суміші протягом 4 годин. Ацетон відганяють і заміняють його на толуол (повторне переганяння). Для обробки з метою виділення продукту, додають воду (розкладання надлишку диметилсульфату), толуольну фазу відокремлюють і промивають водою і розчином насиченого хлориду натрію і толуольний розчин потім відганяють до певного об'єму (служить азеотропним сушінням, тобто видалення води для наступної стадії). Визначення вмісту розчину показує практично повне перетворення (>96 % від теоретичного). Замість сполуки бром, можна за аналогією використовувати сполуку хлору, для якого одержані перетворення є ідентичними сполуці бром.

15

20

25

30

Одержання альдегіду (XVI) описано в літературі, приклади якої включають: Glaxo Group Limited US2008/312209 A1, 2008, European Journal of Medicinal Chemistry, 1986, vol. 21, p. 397-402, Journal of Medicinal Chemistry, 1992, vol. 35, p. 734-740, Journal of Materials Chemistry, 2011, vol. 21, p. 9523-9531. Проте, використовувані в реакціях вихідні речовини є дуже дорогими і їх неможливо одержати в великих кількостях, тому було створено новий спосіб, виходячи із метилового простого ефіру-складного ефіру (XV). Перетворення сполуки (XV) в альдегід (XVI) можливе при використанні REDAL (натрію біс(2-метоксіетоксі)алюмінію дигідриду) в толуолі шляхом додавання N-метилпіперазину. Цей метод описано в літературі [Синтез 2003, № 6, 823-828 і Tetrahedron 57 (2001) 2701-2710]. Якщо реакцію проводять аналогічно стехіометрії, описаній в літературі, додаткову сполуку виявляють в суміші при додаванні до альдегіду. Було показано, що вона відповідає бензиловому спирту, який утворюється за допомогою надвідновлення аж до 10 %. Було продемонстровано, що дуже важливо встановити стехіометрію REDAL і N-метилпіперазину до точних 1.21 екв. REDAL+1.28 екв. N-метилпіперазину, роблячи можливим зменшити цей побічний продукт, який порушує кристалізацію на наступній стадії, до <1 %. З цією метою, завантажують 65 % розчину REDAL в толуолі при 0-5 °C (краще 1.21 екв.) і додають 1.28 екв. N-метилпіперазину. Таким чином

35

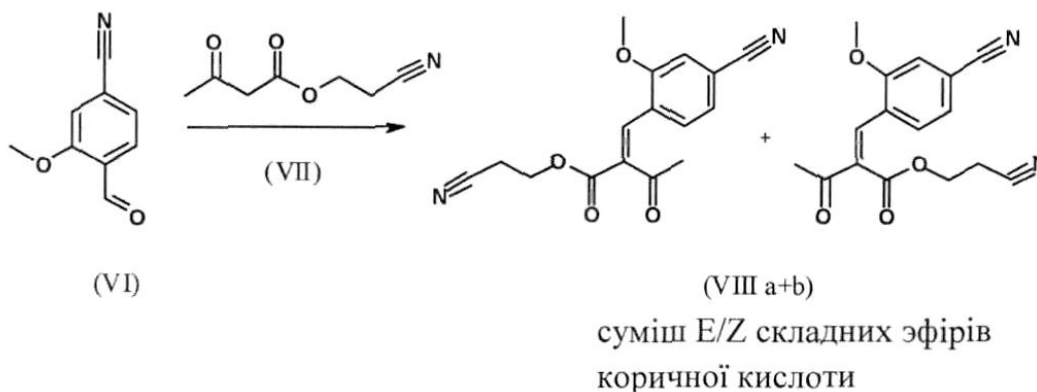
40

45

одержаний розчин REDAL з N-метилпіперазином додають протягом прибл. 30 хвилин до розчину бромметилового складного ефіру (XIV), завантаженого в толуол, і потім суміш перемішують протягом однієї години при 0 °С. Реакційний розчин гасять в суміші вода/кислота, краще водній і сірчаній кислоті, і толуольну фазу відокремлюють і промивають водою і розчином насиченого хлориду натрію. Толуол відганяють і повторно відганяють в ДМФА (розчинник для наступної стадії). Вихід реакційної суміші становить звичайно >94 % від теоретичного. Відповідну реакцію зі сполукою хлору проводять за аналогією і виходи є еквівалентними. Розчин ДМФА використовують безпосередньо в наступній реакції.

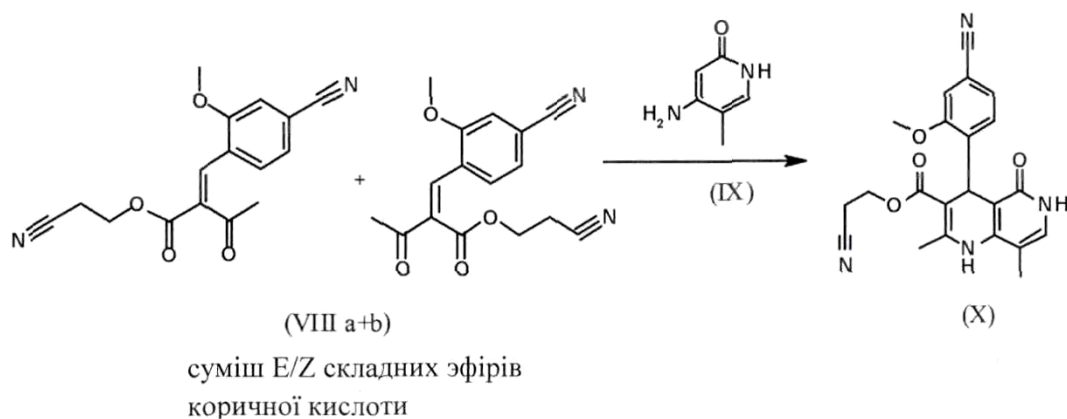
В ході подальшого синтезу, бромальдегід (XVI) перетворюють в нітрил способом, відомим per se за допомогою методів, відомих спеціалісту в даній галузі техніки [Synth. Commun. 1994, 887-890, Angew. Chemie 2003, 1700-1703, Tetrahedron Lett. 2007, 2555-2557, Tetrahedron Lett. 2004, 1441-1444, JACS 2003, 125, 2890-2891, Journal of Organometallic Chemistry 689 (2004), 4576-4583], де в даному випадку одержують нітрильний альдегід (VI). Було доведено, що особливо кращим у випадку сполуки бром у проводити паладій-каталізовану реакцію з гексаціанофератом калію * 3 H₂O як джерела ціаніду [Tetrahedron Lett. 48 (2007), 1087-1090]. З цією метою, бромальдегід (XVI) завантажують в ДМФА (8-10-кратно), завантажують 0.22 екв. гексаціаноферату калію * 3 H₂O і 1 екв. карбонату натрію і потім додають 0.005 екв. ацетату паладію. Суміш нагрівають до 120 °С протягом 3 годин. Розчин охолоджують до 20 °С, потім додають воду і етилацетат. Етилацетатну фазу відокремлюють, водну фазу знову промивають етилацетатом і об'єднані етилацетатні фази потім повторно відганяють в ізопропанолі. Продукт осаджується шляхом осадження води при киплячій температурі. Після виділення, продукт сушать в вакуумі. В деяких випадках, продукт осаджали безпосередньо шляхом додавання води до ДМФА і використовували безпосередньо на наступній стадії після виділення і сушіння. Виходи реакційної суміші звичайно становлять >85 % від теоретичного. Ацетат паладію не є достатнім для перетворення сполуки хлору і було доведено, що є кращим в даному випадку застосування каталізаторів паладію, відомих спеціалісту в даній галузі техніки, так як це описано в Tetrahedron Lett. 48 (2007), 1087-1090, де виходи є дещо більш низькими, ніж у випадку зі сполукою бром у, звичайно 80-85 % від теоретичного.

Складний ефір коричної кислоти (VIII a, b) одержують у вигляді суміші E/Z, виходячи із альдегіду формули (VI) шляхом реакції Кньовенагеля зі складним ціаноефіром (VII):



В ході дослідження, дихлорметан і 0.2 екв. піперидину/0.2 екв. льодяної оцтової кислоти 16.6-кратно нагрівають протягом 20 годин на водовіддільнику. Після водної обробки з метою виділення продукту, продукт кристалізують із метанолу після упарювання розчинника, при цьому одержуючи цільову сполуку в кількості 52 % від теоретичного.

Реакцію продовжують краще в киплячому дихлорметані (10-кратно) шляхом додавання 5-20 мол. % піперидину, краще 10 мол. % і 5-20 мол. % льодяної оцтової кислоти, краще 5-10 мол. %, на водовіддільнику. Час реакції становить 4-12 год., але краще 5-6 год., особливо краще 6 год. Додають 1.0-1.5 екв., проте краще 1.1-1.35 екв. або 1.25-1.35 екв. складного ціаноефіру (VII). Особливо краще додають 1.1 екв... Одержання складного ціаноефіру (VII) описано в Pharmazie, 2000, vol. 55, p. 747-750 і Bioorg. Med. Chem. Lett. 16, 798-802 (2006). Після завершення, реакційну суміш охолоджують до 20 °С і органічну фазу промивають двічі водою. Органічне промивання повторно відганяють в 2-бутанолі і суміш E/Z складних ефірів коричної кислоти (VIII a+b) використовують безпосередньо без виділення проміжної сполуки в наступній реакції з гетероциклом (IX) з одержанням дигідропіридину (X):



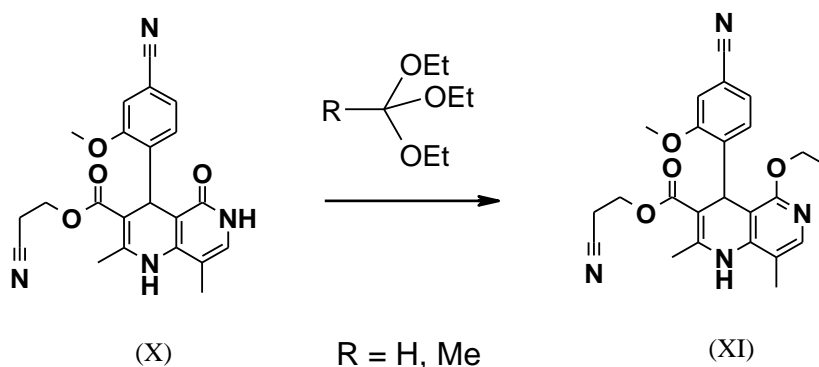
Для подальшої реакції в синтезі на рівні дослідження, суміш нагрівали зі зворотним холодильником за допомогою гетероциклу (IX) в ізопропанолі протягом 40 годин.

5 Було виявлено, що реакцію можна проводити, краще у вторинному спирті, такому як ізопропанол, ізобутанол, 2-аміловий спирт або циклогексанол при температурах 80-160 °С, при атмосферному тиску, а також в автоклаві (2-10 бар), при часі реакції 8-40 год., але краще протягом 20-25 год. в киплячому 2-бутанолі при атмосферному тиску або ще в ізопропанолі в автоклаві (100 °С, 2-10 бар, краще 3-5 бар, 8-24 год.). Для обробки з метою виділення продукту, суміш охолоджують до 0-20 °С, кристали відфільтровують і промивають ізопропанолом і потім сушать (в вакуумі, 60 °С).

Якщо застосування дихлорметану слід уникати з екологічних міркувань, було доведено, що краще одержувати складний ефір коричної кислоти (VIII a, b) в ізопропанолі, у випадку чого альдегід (VI) завантажують в ізопропанол (3-9-кратно, краще 5-7-кратно) і додають 5-20 мол. % піперидину, краще 5-10 мол. %, 10 мол. % і 5-20 мол. % льодяної оцтової кислоти, краще 5-10 мол. % або 10 мол. %. При 30 °С, 1.0-1.5 екв., краще 1.1-1.35 екв. або 1.35 екв., особливо краще 1.1 екв. складного ціаноефіру (VII) додають протягом 3 годин, необов'язково розчиняють в літрі ізопропанолу, і суміш перемішують при 30 °С протягом 1 год. Складний ефір коричної кислоти (VIIIa, b) викристалізовується під час реакції. Потім продукт відфільтровують, необов'язково після охолодження, краще при 0 °С, промивають літром ізопропанолу (охолоджують до 0 °С) і використовують вологим в наступній реакції, як описано вище. Вихід становить >96 % від теоретичного. Наступну реакцію краще здійснюють 10-15-кратно (у відношенні альдегіду (VI)), краще 11-12-кратно - ізопропанолу протягом 20-24 годин при 100 °С під тиском. Після завершення реакції і охолодження, продукт виділяють шляхом фільтрації або центрифугування.

25 Продукт потім сушать при 40-90 °С в вакуумі. Оскільки перетворення в складний ефір коричної кислоти продовжується практично кількісно, спосіб для наступної стадії може бути легко стандартизований без необхідності встановлення кількості гетероциклу (IX) в кожному випадку, оскільки продукт можна використовувати вологим від ізопропанолу. Виходи становлять >87 % від теоретичного. Гетероцикл (IX) можна одержати відомими в літературі методами, як описано, наприклад, в Synthesis 1984, 765-766.

30 Виходячи із дигідропіридину (X), одержують етиловий ефір (XI) шляхом реакції під кислотним каталізатором з ортоєфіром, где R являє собою -H або -метил:



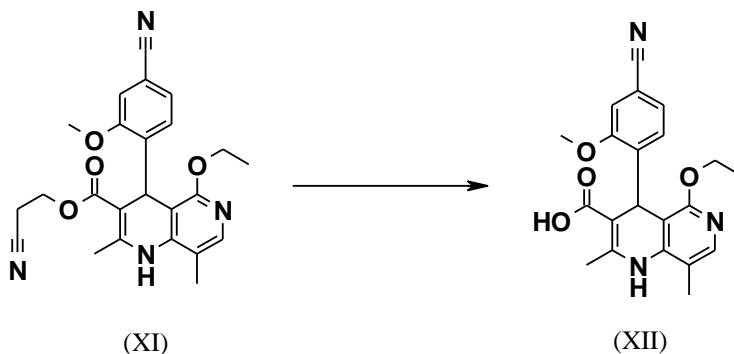
35

В синтезі на рівні дослідження, реакцію проводили в 25-кратному ДМФА з 20.2 екв. триетилортоформіату і каталітичними кількостями конц. сірчаної кислоти при 135 °С. Суміш

концентрували досуха і залишок очищали за допомогою хроматографії з виходом 86 % від теоретичного. Цей метод не є придатним як технічна методика, через високе розведення і застосування триетилортоформиату, його високу займистість при низькій температурі, який використовують в дуже великому надлишку, і наступної хроматографії.

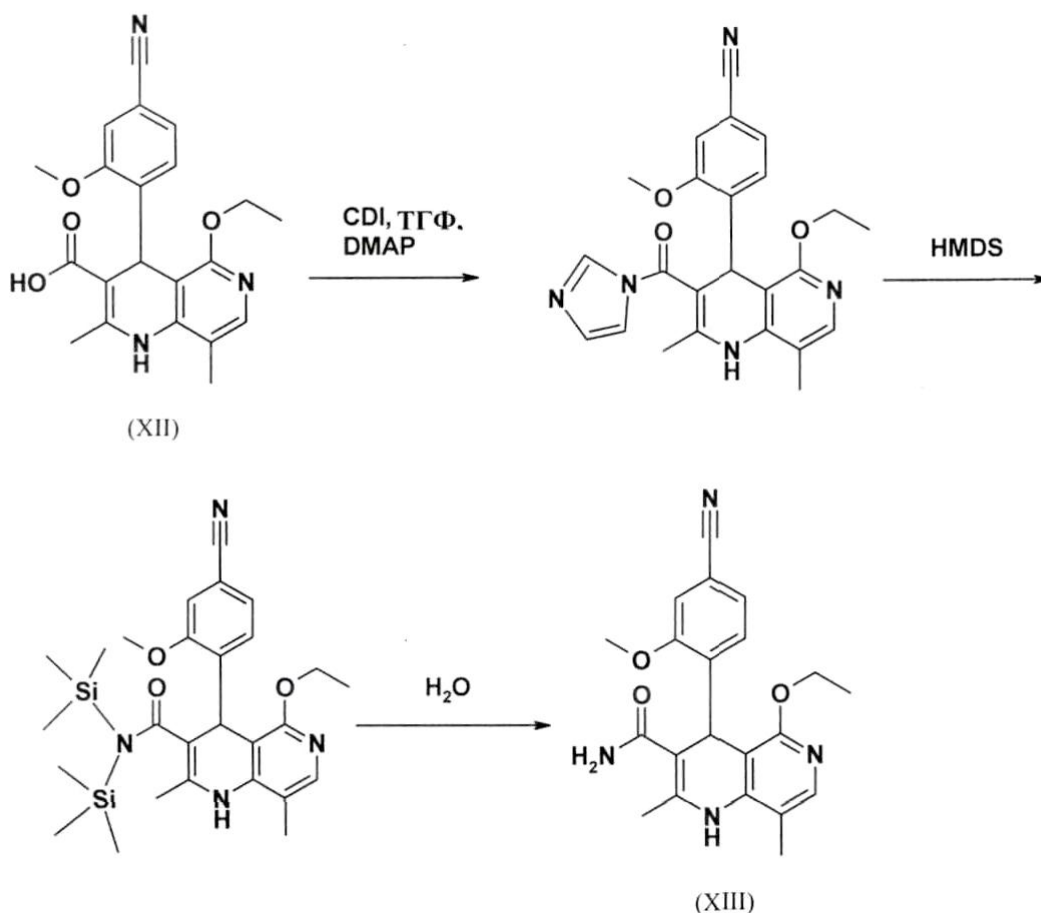
Несподівано було виявлено, що реакцію можна проводити при високій концентрації (аж до 1.5 г розчинника на 1 г реагенту) в розчинниках, таких як диметилацетамід, NMP (1-метил-2-піролідон) або ДМФА (диметилформамід) шляхом додавання 4-10 % за масою, краще 6-8 % за масою, конц. сірчаної кислоти. Реакцію продовжують, несподівано, навіть з 2.5-5 екв. або 5 екв. складного ортоєфіру. Було виявлено, що набагато зручніше застосовувати відповідний триетилортоацетат в реакції, оскільки він, з одного боку, реагує набагато чистіше, і є набагато менш займистим, роблячи особливо підходящими умови технічної процедури. Реакцію краще проводять в DMA (диметилацетамід) і/або NMP (1-метил-2-піролідон), при температурах 100-120 °C, краще 115 °C. Перед початком самої реакції, було доведено, що краще відігнати деяку кількість розчинника (DMA і/або NMP) при підвищеній температурі (100-120 °C в вакуумі) для того, щоб видалити будь-які залишки ізопропанолу, присутнього від попередника, оскільки в протилежному випадку присутні небажані побічні продукти. Реакція: Перемішування протягом 1.5-3 годин, краще 2 годин. Для обробки з метою виділення продукту, воду додають безпосередньо до суміші, де продукт викристалізовується. З метою одержання особливо стабільного і репродуктивного процесу, спочатку додають порцію води (наприклад, 1/3), потім в неї вносять затравку, і додають решту води. Ця процедура гарантує, що завжди одержують той самий кристалічний поліморф, що показує оптимальні характеристики виділення. Продукт промивають водою і сушать. Виходи становлять >92 % від теоретичного.

Виходячи із етилового ефіру (XI), одержують кислоту (XII) шляхом лужного омилення і наступної кислотної обробки з метою виділення продукту.



В синтезі на рівні дослідження, омилення проводили при високому розведенні (33.9-кратно) в суміші DME/вода 3:1. В даному випадку, було необхідно перш за все підвищити пропускну здатність і замінити використовуваний DME (диметоксіетан), який має дуже низьку температуру спалахування і, відповідно, вважається особливо критичним для широкомасштабного використання. Несподівано було виявлено, що реакцію також можна проводити дуже легко дуже концентровано в суміші ТГФ/вода. Для цього, реакцію краще здійснюють в суміші ТГФ/вода 2:1 (9-кратно), додають водний розчин гідроксиду натрію при 0-5 °C, потім суміш перемішують при 0-5 °C протягом 1-2 годин. Водний розчин гідроксиду калію також можна використовувати, але краще використовують NaOH. Для обробки з метою виділення продукту, суміш екстрагують MTBE (метил трет-бутиловим ефіром) і етилацетатом і для виділення рН встановлюють за допомогою мінеральної кислоти, такої як соляна кислота, сірчана кислота або фосфокислота, але краще соляної кислоти, на значення рН 6.5-7.0 або рН 7. Суміш потім змішують з насиченим розчином амонієвої солі відповідної кислоти, але краще з розчином хлориду амонію, де продукт кількісно викристалізовується. Після виділення, продукт промивають водою і етилацетатом або ацетонітрилом або ацетоном, але краще ацетонітрилом, і сушать в вакуумі при 40-50 °C. Вихід по суті підраховують кількісно (99 %). Альтернативна краща обробка з метою виділення продукту: як альтернативна обробка з метою виділення продукту, толуол додають до суміші, додають ацетат натрію і суміш перемішують при 20 °C, фази потім розділяють і водну фазу встановлюють при 0 °C з використанням 10 % водної соляної кислоти на значення рН 6.5-7.0 (можна необов'язково вносити затравку при рН 9.5-10). Суміш недовго перемішують і продукт відфільтровують, промивають невеликою кількістю води і толуолу і сушать при 40-50 °C в вакуумі. Одержані виходи також підраховують кількісно в даному випадку.

Наступне перетворення кислоти в амід (XIII) проводили на стадії дослідження, як вказано нижче: кислоту (XII) розчиняли прибіл. 10-кратно в ДМФА, додавали 1.25 екв. 1,1'-карбодіімідазолу і 0.1 екв. DMAP (4-(диметиламіно)піридин) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Потім додавали 20 екв. аміаку у вигляді водного 25 % розчину і цю суміш переносили на масляну баню, попередньо нагріту до 110 °С. В даній методиці, миттєво утворюються відносно великі кількості газоподібного аміаку, який виходить із системи, і додавання забезпечує різке підвищення тиску. Цю суміш додавали прибіл. 90-кратно до води і встановлювали на значення рН 7 шляхом додавання ацетату натрію. Осаджений продукт відфільтровували і сушили (вихід: 59 % від теоретичного). Додаткову порцію виділяли із основного розчину шляхом вичерпного екстрагування (прибіл. 100-кратно етилацетатом), яку перемішували з легкозаймистим діетиловим ефіром і яка містила прибіл. 14 % ДМФА. Ціком ясно, що такий метод не може бути досягнутий таким способом в рамках методики, а тому існує висока потреба в альтернативній процедурі. Зусилля, необхідні для виділення цієї порції, непропорційальні кількості виділеного в цьому випадку.



Несподівано було виявлено, що в реакції кислоти (XII) в ТГФ, амід (XIII) викристалізовується безпосередньо із розчину і може бути одержаний при високих виході і чистоті. З цією метою, карбонову кислоту (XII) в ТГФ вводять в реакцію з 1.1-1.6 екв., краще 1.3-1.4 екв. 1,1'-карбодіімідазолу в умовах каталізу DMAP (5-15 мол. %, краще 10 мол. %) з одержанням імідазоліду, який відбувається при температурах між 20-50 °С, кращим підходом виявився спочатку той, де починали при 20 °С, потім перемішували 1-2 години при цій температурі і потім ще перемішували при 50 °С протягом 2-3 годин. Після завершення активізації, додають 3-8 екв., краще 4.5 екв. гексаметилдисилазану і суміш кип'яють зі зворотним холодильником протягом 16-24 годин, але краще 16 годин. Одержану в результаті дисиліламідну сполуку в даному випадку можна необов'язково виділити, але виявилось, що краще продовжити реакцію, шляхом реакції, яку проводять в одній реакційній посудині без виділення проміжних сполук. Тому, після завершення реакції, суміш охолоджують до 0-3 °С і додають суміш води/або в суміші з ТГФ, при цьому виявилось, що краще застосовувати кількість води 0.5-0.7-кратно (відносно реагенту), особливо краще кількість води 0.52-кратно. Воду можна додавати безпосередньо або у вигляді

суміші з приблизно еквівалентом аж до подвійної кількості ТГФ за об'ємом. Після завершення гасіння, суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 1-3 годин загалом, краще 1 год. Суміш охолоджують до 0 °С і перемішують протягом 1-5 годин, краще 3 годин, при цій температурі, потім продукт виділяють шляхом фільтрації або центрифугування. Продукт промивають ТГФ і водою і сушать в вакуумі при підвищеній температурі (30-100 °С, краще при 60-90 °С або при 40-70 °С). Виходи є дуже високими і звичайно становлять >93 % від теоретичного. Чистота звичайно становить >99 % (ВЕРХ, 100 % метод). Сполуку (XIII) можна також одержати безпосередньо за допомогою реакції з аміачним газом в автоклаві (прибл. 25-30 бар). З цією метою, здійснюється попередня активація, описана вище, і реакційну суміш нагрівають під тиском в умовах газоподібного аміаку. Після завершення реакції, реакційну суміш охолоджують і продукт відфільтровують. Виходи і чистоти, досягнуті таким чином, можна порівнювати.

Для одержання сполуки формули (I), рацемічну суміш амідів (XIII) необхідно розділити на антиподи. В опублікованому синтезі на рівні дослідження з цією метою використовували специфічно синтезовано хіральну фазу (продукт власного виробництва), яка включала N-(дициклопропілметил)-N²-метакрилоїл-D-лейцинамід як хіральний селектор. Цей селектор одержували багатостадійним способом і потім полімеризували на спеціальному силікагелі. Суміш метанол/етилацетат служила як елюент. Основним недоліком даного методу було дуже низьке завантаження, 30 мг в перерахунку на розділення на хроматографічній колонці 500*63 мм, так що була більша необхідність знайти якомога найефективніший метод розділення, який дозволить здійснити розділення антиподів в багатотонному діапазоні. Несподівано було виявлено, що розділення можна здійснювати на легкодоступній фазі. Ця фаза Chiralpak AS-V, 20 мкм. Використовуваним елюентом була суміш метанол/ацетонітрил 60:40. Ця суміш має ту головну перевагу, що вона може бути відновлена як елюент після дистиляційної обробки з метою виділення продукту, маючи ідентичний склад (60:40 відповідає азеотропу). Таким чином досягають дуже ефективного способу, при якому вихід розділення становить >47 % від теоретичного (50 % теоретично можливо). Оптична чистота в даному випадку становить >93 % е.е., але краще >98.5 % е.е. В даному випадку, хроматографію можна здійснювати на звичайній хроматографічній колонці, але краще використовувати методики, відомі спеціалісту в даній галузі техніки, такі як SMB або Varicol [Computers and Chemical Engineering 27 (2003) 1883-1901]. Наприклад, прибл. 500 кг рацемічного амиду (XIII) розділяли з використанням системи SMB, при цьому досягаючи виходу 48 %. Продукт одержують у вигляді 3-8 %, краще 5-7 % розчину в суміші метанол/ацетонітрил 60:40 і його безпосередньо можна використовувати в "кінцевій обробці". Інші співвідношення суміші розчинників ацетонітрил до метанолу також можливі (90:10-10:90). Альтернативно, інші суміші розчинників можна також використовувати, проте, для розділення SMB, такі як ацетонітрил/етанол співвідношення в суміші 10:90-90:10. Особливе співвідношення розчинників частково залежить від технічних властивостей системи SMB і повинні бути встановлені, за необхідності (наприклад, швидкість потоку, що змінюється, повторне використання розчинника на тонкоплівковому випарнику).

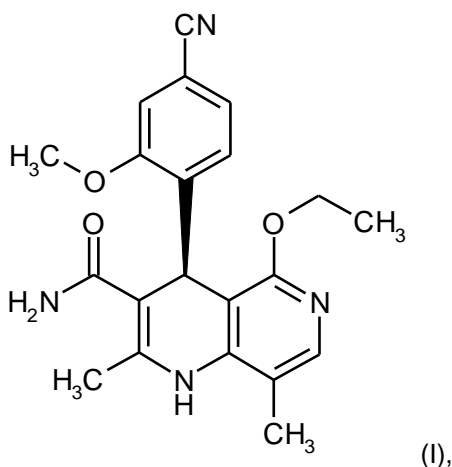


Оскільки сполуку формули (I) було розроблено в формі таблетки, існує велика потреба в тому, щоб виділена сполука формули (I) виділялася в певній кристалічній формі відтворюваним чином, так щоб забезпечувалася відтворювана біодоступність. Несподівано було виявлено, що сполуку формули (I) можна кристалізувати із метанолу, етанолу, ТГФ, ацетонітрилу, а також їх

сумішей з водою, де відтворювано формується тільки один поліморф I, що має визначену температуру плавлення 252 °С. Переважно використовують етанол або денатурований етанол.

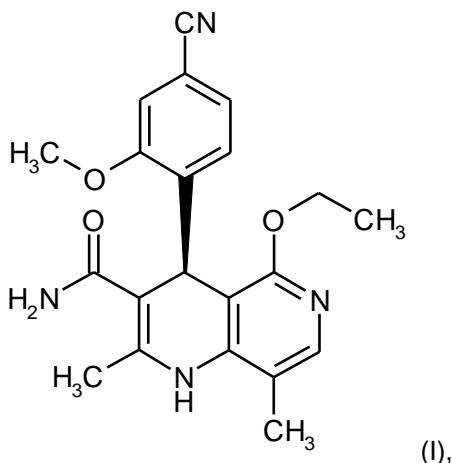
Процес кінцевої кристалізації: з цією метою при бл. 5-7 % розчину продукту в суміші метанол/ацетонітрил 60:40 (або, якщо використовували суміш етанол/ацетонітрил, при бл. 3-4 % розчину суміші етанол/ацетонітрил 50:50), одержаний в результаті хроматографії, спочатку піддають фільтрації частинок з технічних причин GMP і потім заміняють розчинник етанолом, краще з використанням етанолу, денатурованого толуолом. З цією метою розчин неодноразово повторно відганяють, концентрують і кожного разу додають свіжий етанол. Після заміни, додають якомога більше етанолу до тих пір, поки не пройде фаза розчину при температурі кипіння і потім її концентрують при атмосферному тиску або при трохи зниженому тиску до при бл. 3-4-кратного за об'ємом, після чого продукт викристалізовується. Одержане охолоджують до 0 °С і потім виділяють кристали і сушать при 40-50 °С в вакуумі. Виходи звичайно становлять >90 % від теоретичного. Досягнута хімічна чистота становить >99.8 % і вміст ~ 100 % відповідають критерію для комерційних продуктів згідно з Керівними принципами Міжнародної конференції з гармонізації і з нормами належної клінічної практики. Залишковий розчинник, у випадку етанолу, становить <0.02 %. Оптична чистота становить >>99 % е.е.

Даний винахід забезпечує сполуку формули (I) в кристалічній формі поліморфу I



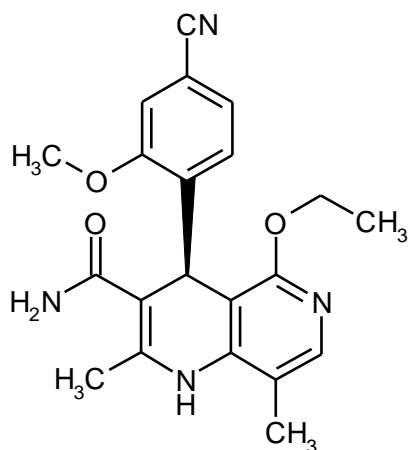
яка відрізняється тим, що рентгенівська дифрактограма сполуки показує максимальні значення піків кута 2 тета на 8.5, 14.1, 17.2, 19.0, 20.5, 25.6, 26.5.

Даний винахід також забезпечує сполуку формули (I) в кристалічній формі поліморфу I



яка відрізняється тим, що ІЧ-спектр (IR-ATR) сполуки показує максимальні значення смуг на 3475, 2230, 1681, 1658, 1606, 1572, 1485, 1255, 1136 і 1031 cm^{-1} .

Даний винахід також забезпечує сполуку формули (I) в кристалічній формі поліморфу I



(I),

яка відрізняється тим, що спектр Рамана сполуки показує максимальні значення смуг на 3074, 2920, 2231, 1601, 1577, 1443, 1327, 1267, 827 і 155 cm^{-1} .

Даний винахід також забезпечує спосіб одержання сполуки формули (I) в кристалічній формі поліморфу I, який відрізняється тим, що сполуку формули (I), яка присутня у вигляді одного або декількох поліморфів або у вигляді сольовату в інертному розчиннику, перемішують при температурі 20-120 $^{\circ}\text{C}$, і сполуку формули (I) виділяють у вигляді кристалічного поліморфу I.

Кращими розчинниками для способу одержання сполуки формули (I) в кристалічній формі поліморфу I є метанол, етанол, ТГФ, ацетонітрил, а також їх суміші. Особливо кращим є етанол або денатурований етанол.

Кращим діапазоном температур для способу одержання сполуки формули (I) в кристалічній формі поліморфу I є 20-90 $^{\circ}\text{C}$.

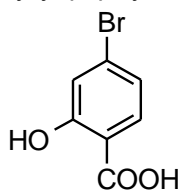
Даний винахід також забезпечує сполуку формули (I) в кристалічній формі поліморфу (I), як описано вище, для лікування порушень.

Даний винахід також забезпечує лікарський засіб, який містить сполуку формули (I) в кристалічній формі поліморфу (I), як описано вище, і не більшу пропорційну частину будь-якої іншої форми сполуки формули (I) в кристалічній формі поліморфу (I), як описано вище. Даний винахід також забезпечує лікарський засіб, який містить сполуку формули (I) в кристалічній формі поліморфу (I), як описано вище, в кількості більше 90 мас. % в перерахунку на загальну кількість сполуки формули (I), присутньої в кристалічній формі поліморфу (I), як описано вище.

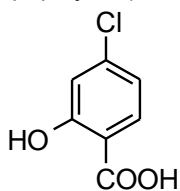
Даний винахід також забезпечує застосування сполуки формули (I) в кристалічній формі поліморфу I, як описано вище, для виготовлення лікарського засобу для лікування серцево-судинних порушень.

Даний винахід також забезпечує спосіб лікування серцево-судинних порушень, який включає введення ефективної кількості сполуки формули (I) в кристалічній формі поліморфу (I), як описано вище.

Даний винахід також забезпечує спосіб одержання сполуки (I), який відрізняється тим, що сполуку формули (XIV) або формули (XIVa)

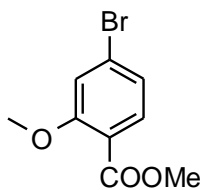


(XIV)

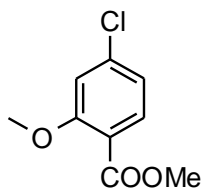


(XIVa)

вводять в реакцію шляхом додавання диметилсульфату з одержанням сполуки формули (XV) або (XVa)

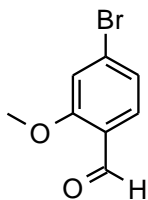


(XV)

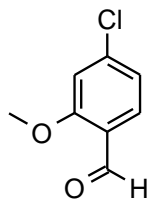


(XVa)

і невиділені метилові складні ефіри формули (XV) або (XVa) відновлюють за допомогою 1.21 екв. REDAL (натрію біс(2-метоксіетоксі)алюмінію дигідриду) і 1.28 екв. N-метилпіперазину з одержанням альдегіду формули (XVI) або (XVIa)

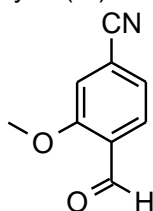


(XVI)



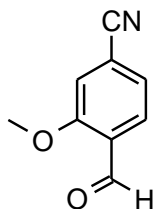
(XVIa),

і альдегід (XVI) або (XVIa) вводять далі в реакцію без виділення з одержанням нітрилу формули (VI)



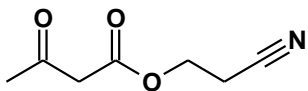
(VI).

Даний винахід також забезпечує спосіб одержання сполуки формули (I), який відрізняється тим, що сполуку формули (VI)



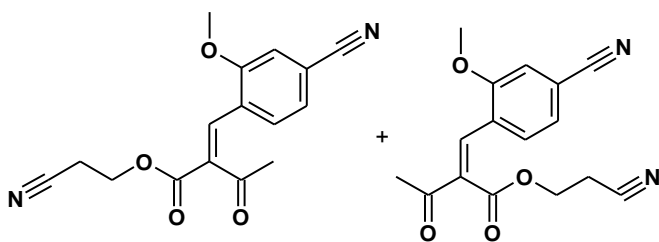
(VI)

розчинену в ізопропанолі (3-7-кратно), 5-10 мол. % піперидину і 5-10 мол. % льодяної оцтової кислоти при 30 °С вводять в реакцію зі сполукою формули (VII)



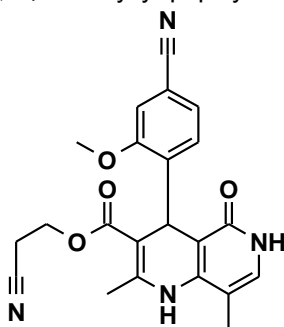
(VII)

з одержанням сполуки (VIIIa+b).

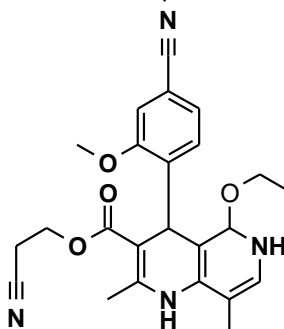


(VIII a+b)

Даний винахід також забезпечує спосіб одержання сполуки формули (I), який відрізняється тим, що сполуку формули (X)

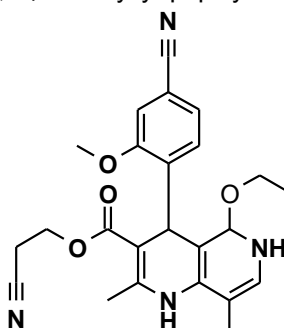


- (X),
5 вносять в реакцію при перемішуванні з 2.5-5 екв. триетилортоацетату в диметилацетаміді при 100-120 °C протягом 1.5-3 годин з одержанням сполуки формули (XI)



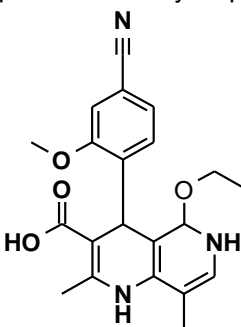
(XI).

- 10 Даний винахід також забезпечує спосіб одержання сполуки формули (I), який відрізняється тим, що сполуку формули (XI)



(XI)

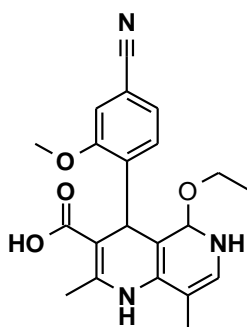
омілюють в суміші ТГФ/вода (2:1, 9-кратно) водним розчином гідроксиду натрію з одержанням сполуки формули (XII)



15

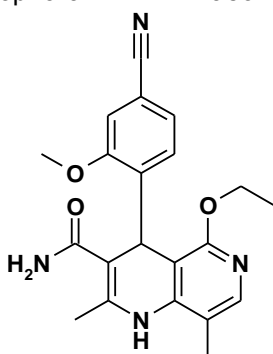
(XII).

Даний винахід також забезпечує спосіб одержання сполуки формули (I), який відрізняється тим, що сполуку формули (XII)



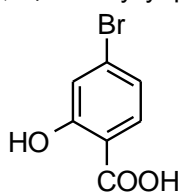
(XII)

- 5 вводять в реакцію, яку проводять в одній реакційній посудині без виділення проміжних сполук, в ТГФ спочатку з карбодіімідазолом і каталітичними кількостями 4-(диметиламіно)піридину, на другій стадії нагрівають зі зворотним холодильником разом з гексаметилдисилазаном протягом 16-24 годин, і на третій стадії гідролізують у воді з використанням ТГФ або води з одержанням сполуки формули (XIII)

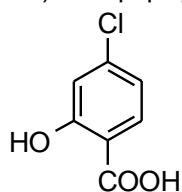


(XIII).

- 10 Даний винахід також забезпечує спосіб одержання сполуки формули (I), який відрізняється тим, що сполуку формули (XIV) або формули (XIVa)

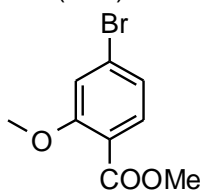


(XIV)

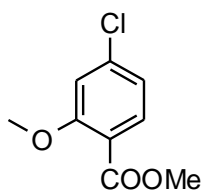


(XIVa)

- вводять в реакцію шляхом додавання диметилсульфату з одержанням сполуки формули (XV) або (XVa)



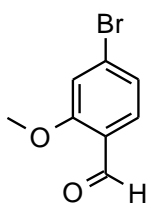
(XV)



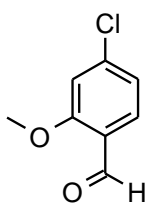
(XVa)

- 15

і невиділені метилові складні ефіри формули (XV) або (XVa) відновлюють за допомогою 1.21 екв. REDAL (натрію біс(2-метоксіетоксі)алюмінію дигідриду) і 1.28 екв. N-метилпіперазину з одержанням альдегіду формули (XVI) або (XVIa)

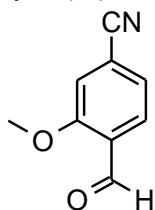


(XVI)



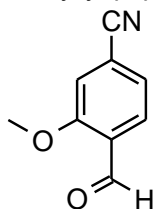
(XVIa),

і альдегід (XVI) або (XVIa) вводять далі в реакцію без виділення з одержанням нітрилу формули (VI)



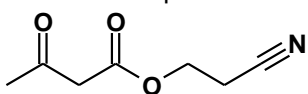
(VI)

і сполуку формули (VI)



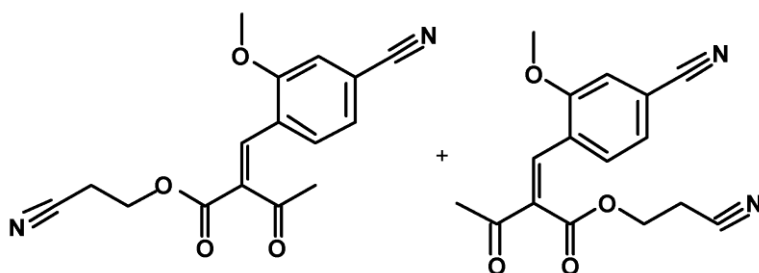
(VI),

розчинену в ізопропанолі (3-7-кратно), 5-10 мол. % піперидину і 5-10 мол. % льодяної оцтової кислоти при 30 °С вводять в реакцію зі сполукою формули (VII)



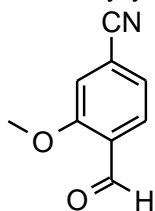
(VII)

з одержанням сполуки (VIIIa+b).



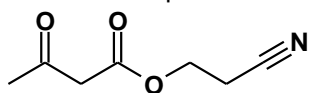
(VIII a+b).

Даний винахід також забезпечує спосіб одержання сполуки формули (I), який відрізняється тим, що сполуку формули (VI)



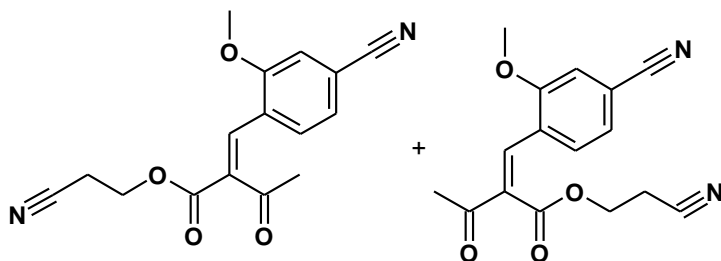
(VI)

розчинену в ізопропанолі (3-7-кратно), 5-10 мол. % піперидину і 5-10 мол. % льодяної оцтової кислоти при 30 °С вводять в реакцію зі сполукою формули (VII)



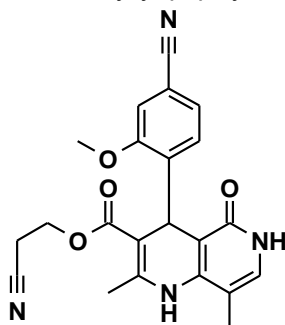
(VII)

5 з одержанням сполуки (VIIIa+b)



(VIII a+b)

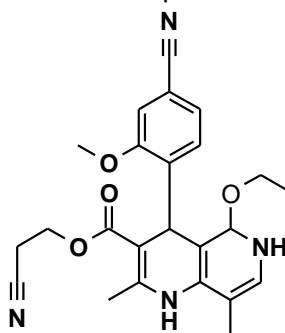
і що сполуку формули (X)



10

(X),

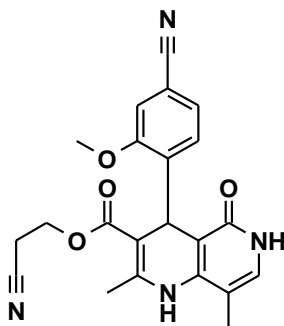
вводять в реакцію при перемішуванні з 2.5-5 екв. триетилортоацетату в диметилацетаміді при 100-120 °С протягом 1.5-3 годин з одержанням сполуки формули (XI)



15

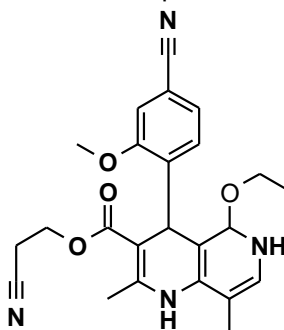
(XI).

Даний винахід також забезпечує спосіб одержання сполуки формули (I), який відрізняється тим, що сполуку формули (X)



(X),

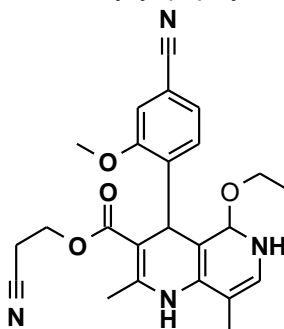
вводять в реакцію при перемішуванні з 2.5-5 екв. триетилортоацетату в диметилацетаміді при 100-120 °C протягом 1.5-3 годин з одержанням сполуки формули (XI)



5

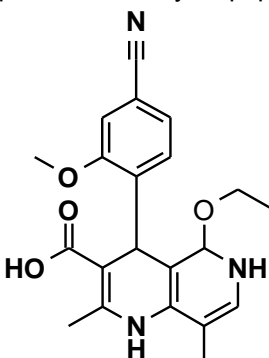
(XI)

і що сполуку формули (XI)



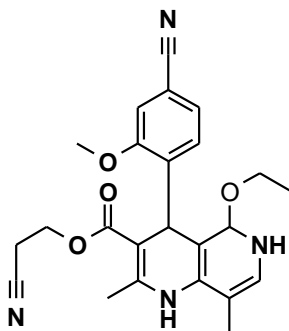
(XI)

10 омилюють в суміші ТГФ/вода (2:1, 9-кратно) водним розчином гідроксиду натрію з одержанням сполуки формули (XII)



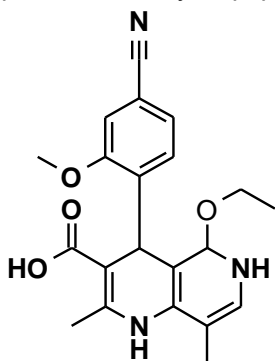
(XII).

15 Даний винахід також забезпечує спосіб одержання сполуки формули (I), який відрізняється тим, що сполуку формули (XI)



(XI)

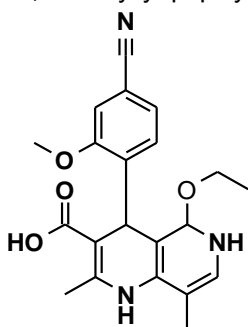
омилують в суміші ТГФ/вода (2:1, 9-кратно) водним розчином гідроксиду натрію з одержанням сполуки формули (XII)



5

(XII)

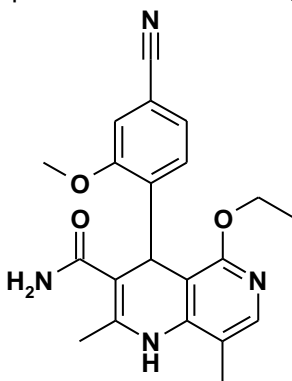
і що сполуку формули (XII)



(XII)

10

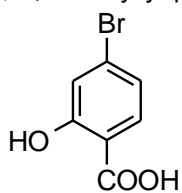
вводять в реакцію, яку проводять в одній реакційній посудині без виділення проміжних сполук, в ТГФ спочатку з карбодіімідазолом і каталітичними кількостями 4-(диметиламіно)піридину, на другій стадії нагрівають зі зворотним холодильником разом з гексаметилдисилазаном протягом 16-24 годин, і на третій стадії гідролізують у воді з використанням ТГФ або води з одержанням сполуки формули (XIII)



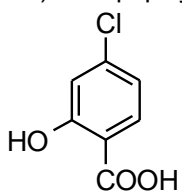
15

(XIII).

Даний винахід також забезпечує спосіб одержання сполуки формули (I), який відрізняється тим, що сполуку формули (XIV) або формули (XIVa)

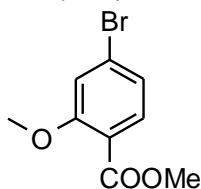


(XIV)

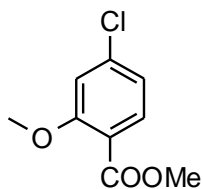


(XIVa)

5 вводять в реакцію шляхом додавання диметилсульфату з одержанням сполуки формули (XV) або (XVa)

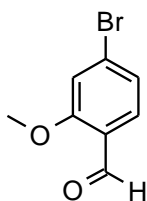


(XV)

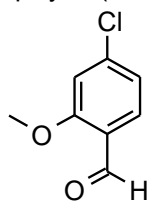


(XVa)

і невиділені метилові складні ефіри формули (XV) або (XVa) відновлюють за допомогою 1.21 екв. REDAL (натрію біс(2-метоксіетоксі)алюмінію дигідриду) і 1.28 екв. N-метилпіперазину з одержанням альдегіду формули (XVI) або (XVIa)



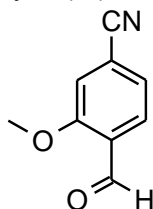
(XVI)



(XVIa),

10

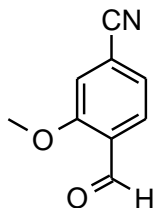
і альдегід (XVI) або (XVIa) вводять далі в реакцію без виділення з одержанням нітрилу формули (VI)



(VI)

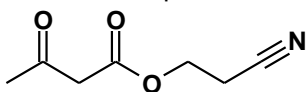
15

і сполуку формули (VI)



(VI)

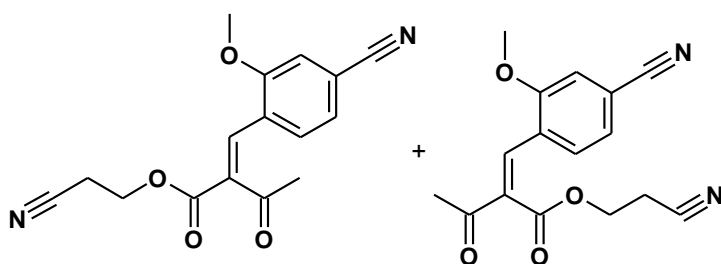
розчинену в ізопропанолі (3-7-кратно), 5-10 мол. % піперидину і 5-10 мол. % льодяної оцтової кислоти при 30 °С, вводять в реакцію зі сполукою формули (VII)



(VII)

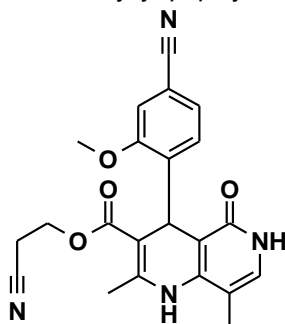
20

з одержанням сполуки (VIIIa+b)



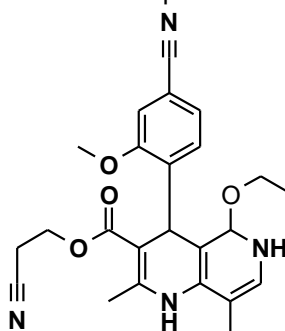
(VIII a+b)

і що сполуку формули (X)



5

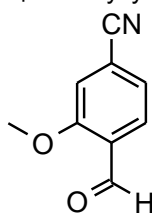
(X),
вводять в реакцію при перемішуванні з 2.5-5 екв. триетилортоацетату в диметилацетаміді при 100-120 °С протягом 1.5-3 годин з одержанням сполуку формули (XI)



(XI).

10

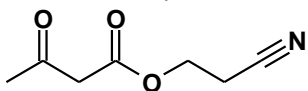
Даний винахід також забезпечує спосіб одержання сполуку формули (I), який відрізняється тим, що сполуку формули (VI)



(VI)

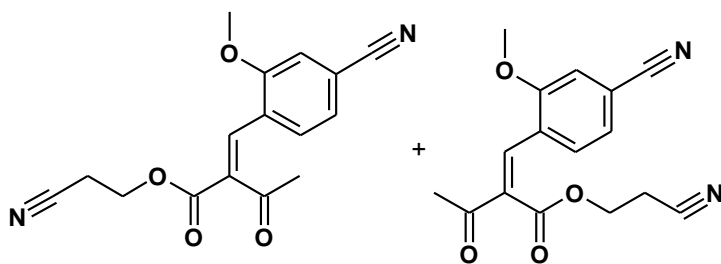
15

розчинену в ізопропанолі (3-7-кратно), 5-10 мол. % піперидину і 5-10 мол. % льодяної оцтової кислоти при 30 °С, вводять в реакцію зі сполукою формули (VII)



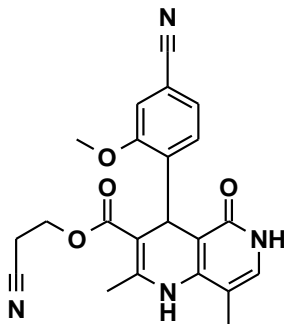
(VII)

з одержанням сполуку (VIIIa+b)



(VIII a+b)

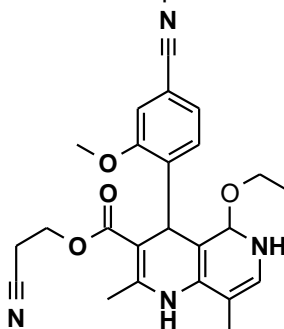
і що сполуку формули (X)



5

(X),

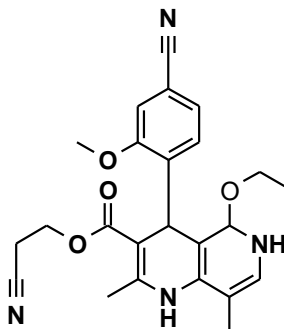
вводять в реакцію при перемішуванні з 2.5-5 екв. триетилортоацетату в диметилацетаміді при 100-120 °С протягом 1.5-3 годин з одержанням сполуку формули (XI)



(XI)

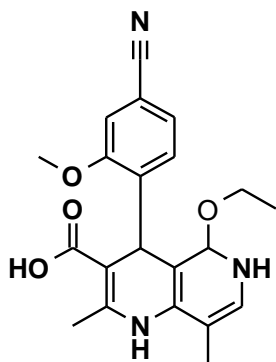
10

і що сполуку формули (XI)



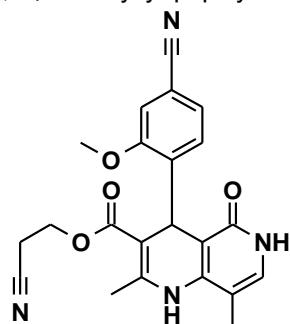
(XI)

омилують в суміші ТГФ/вода (2:1, 9-кратно) водним розчином гідроксиду натрію з одержанням сполуку формули (XII)



(XII).

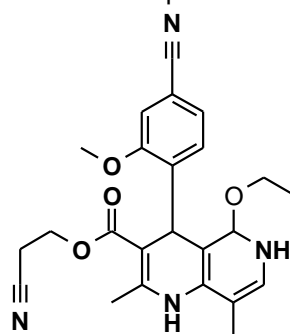
Даний винахід також забезпечує спосіб одержання сполуки формули (I), який відрізняється тим, що сполуку формули (X)



5

(X),

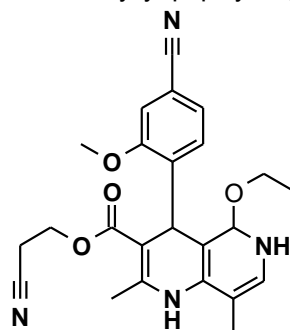
вводять в реакцію при перемішуванні з 2.5-5 екв. триетилортоацетату в диметилацетаміді при 100-120 °С протягом 1.5-3 годин з одержанням сполуки формули (XI)



10

(XI)

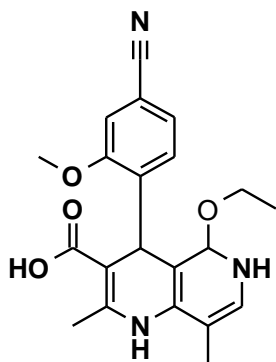
і що сполуку формули (XI)



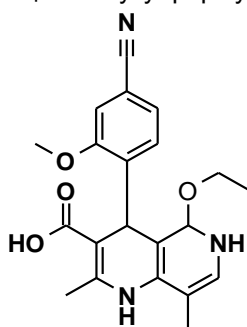
(XI)

15

омилують в суміші ТГФ/вода (2:1, 9-кратно) водним розчином гідроксиду натрію з одержанням сполуки формули (XII)

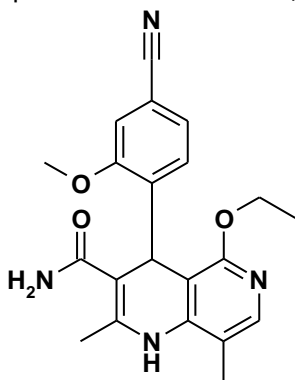


(XII).
і що сполуку формули (XII)



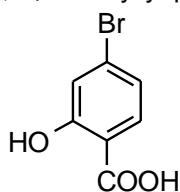
5 (XII).

вводять в реакцію, яку проводять в одній реакційній посудині без виділення проміжних сполук, в ТГФ спочатку з карбодіімідазолом і каталітичними кількостями 4-(диметиламіно)піридину, на другій стадії нагрівають зі зворотним холодильником разом з гексаметилдисилазаном протягом 16-24 годин, і на третій стадії гідролізують у воді з використанням ТГФ або води з одержанням сполуки формули (XIII)

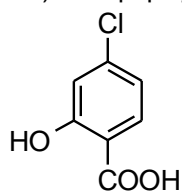


(XIII).

Даний винахід також забезпечує спосіб одержання сполуки формули (I), який відрізняється тим, що сполуку формули (XIV) або формули (XIVa)

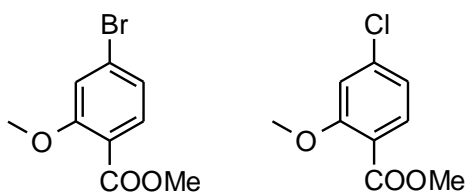


(XIV)



(XIVa)

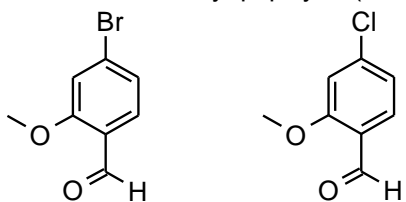
вводять в реакцію шляхом додавання диметилсульфату з одержанням сполуки формули (XV) або (XVa)



(XV)

(XVa)

і невиділені метилові складні ефіри формули (XV) або (XVa) відновлюють за допомогою 1.21 екв. REDAL (натрію біс(2-метоксіетоксі)алюмінію дигідриду) і 1.28 екв. N-метилпіперазину з одержанням альдегіду формули (XVI) або (XVIa)

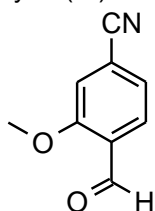


5

(XVI)

(XVIa),

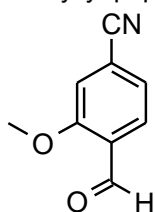
і альдегід (XVI) або (XVIa) вводять далі в реакцію без виділення з одержанням нітрилу формули (VI)



(VI)

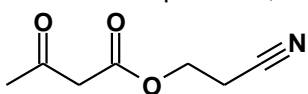
10

і сполуку формули (VI)



(VI),

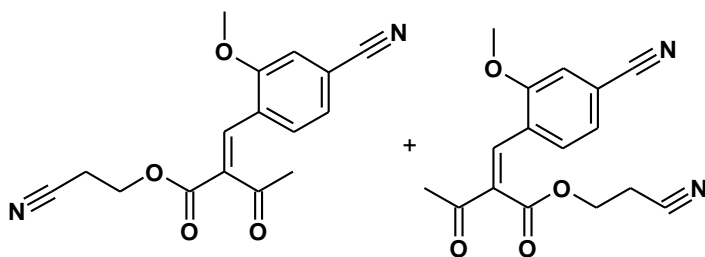
розчинену в ізопропанолі (3-7-кратно), 5-10 мол. % піперидину і 5-10 мол. % льодяної оцтової кислоти при 30 °С, вводять в реакцію зі сполукою формули (VII)



15

(VII)

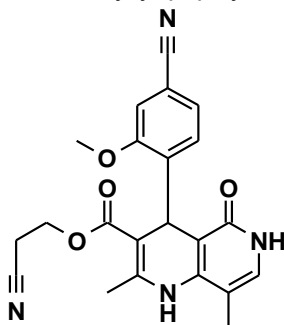
з одержанням сполуки (VIIIa+b)



(VIII a+b)

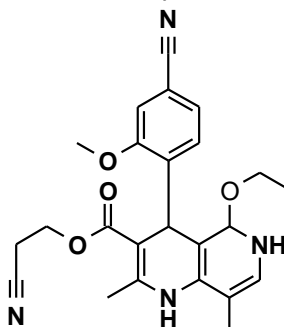
20

і що сполуку формули (X)



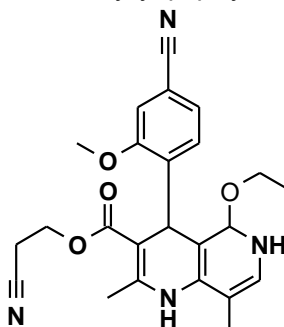
(X),

5 вводять в реакцію при перемішуванні з 2.5-5 екв. триетилортоацетату в диметилацетаміді при 100-120 °С протягом 1.5-3 годин з одержанням сполуку формули (XI)



(XI)

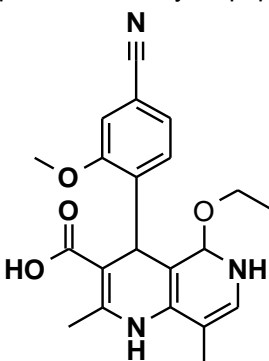
і що сполуку формули (XI)



10

(XI)

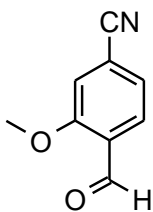
омілюють в суміші ТГФ/вода (2:1, 9-кратно) водним розчином гідроксиду натрію з одержанням сполуку формули (XII)



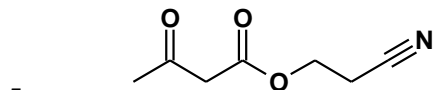
(XII).

15

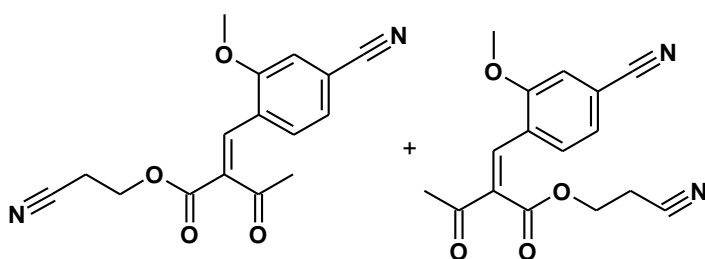
Даний винахід також забезпечує спосіб одержання сполуку формули (I), який відрізняється тим, що сполуку формули (VI)



(VI),
розчинену в ізопропанолі (3-7-кратно), 5-10 мол. % піперидину і 5-10 мол. % льодяної оцтової кислоти при 30 °С, вводять в реакцію зі сполукою формули (VII)



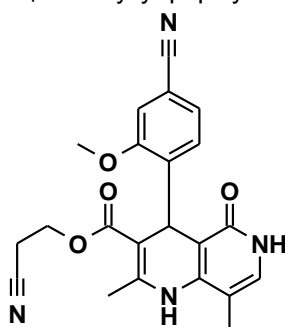
(VII)
з одержанням сполуки (VIIIa+b)



(VIII a+b)

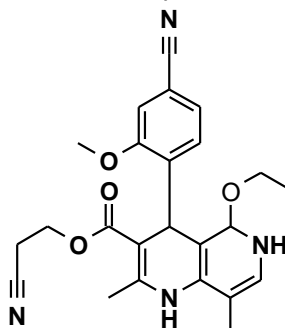
10

і що сполуку формули (X)



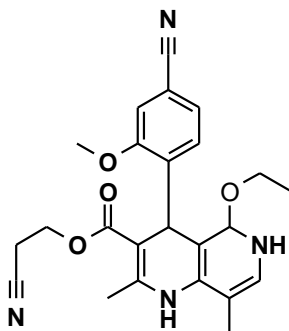
(X),

15 вводять в реакцію при перемішуванні з 2.5-5 екв. триетилортоацетату в диметилацетаміді при 100-120 °С протягом 1.5-3 годин з одержанням сполуки формули (XI)



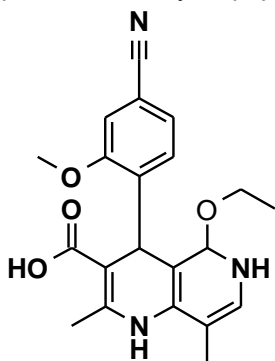
(XI)

і що сполуку формули (XI)



(XI)

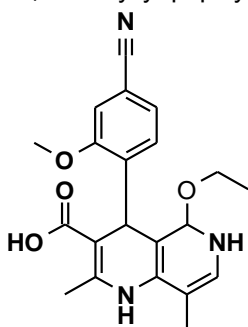
омилують в суміші ТГФ/вода (2:1, 9-кратно) водним розчином гідроксиду натрію з одержанням сполуки формули (XII)



5

(XII)

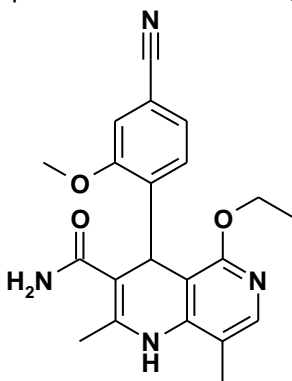
і що сполуку формули (XII)



(XII).

10

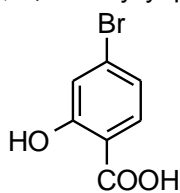
вводять в реакцію, яку проводять в одній реакційній посудині без виділення проміжних сполук, в ТГФ спочатку з карбодіімідазолом і каталітичними кількостями 4-(диметиламіно)піридину, на другій стадії нагрівають зі зворотним холодильником разом з гексаметилдисилазаном протягом 16-24 годин, і на третій стадії гідролізують у воді з використанням ТГФ або води з одержанням сполуки формули (XIII)



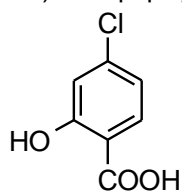
15

(XIII).

Даний винахід також забезпечує спосіб одержання сполуки формули (I), який відрізняється тим, що сполуку формули (XIV) або формули (XIVa)

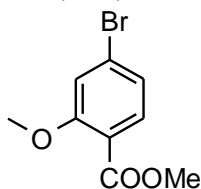


(XIV)

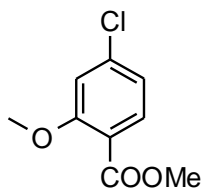


(XIVa)

5 вводять в реакцію шляхом додавання диметилсульфату з одержанням сполуки формули (XV) або (XVa)

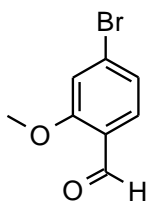


(XV)

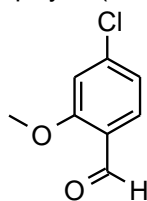


(XVa)

і невиділені метилові складні ефіри формули (XV) або (XVa) відновлюють за допомогою 1.21 екв. REDAL (натрію біс(2-метоксіетоксі)алюмінію дигідриду) і 1.28 екв. N-метилпіперазину з одержанням альдегіду формули (XVI) або (XVIa)



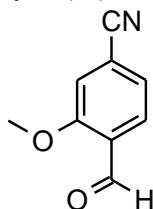
(XVI)



(XVIa),

10

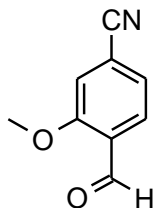
і альдегід (XVI) або (XVIa) вводять далі в реакцію без виділення з одержанням нітрилу формули (VI)



(VI)

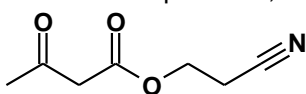
15

і сполуку формули (VI)



(VI),

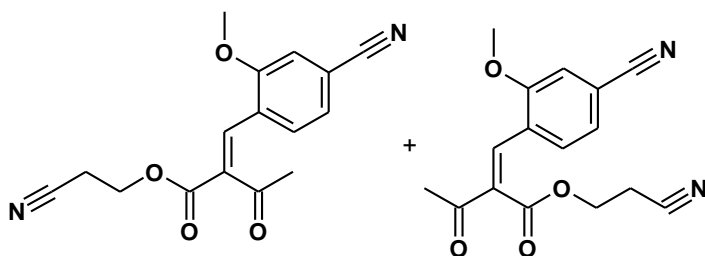
розчинену в ізопропанолі (3-7-кратно), 5-10 мол. % піперидину і 5-10 мол. % льодяної оцтової кислоти при 30 °С, вводять в реакцію зі сполукою формули (VII)



(VII)

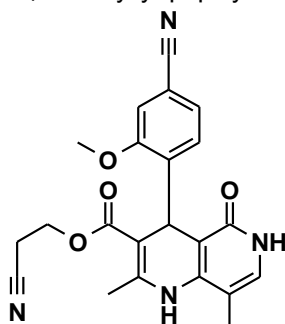
20

з одержанням сполуки (VIIIa+b)



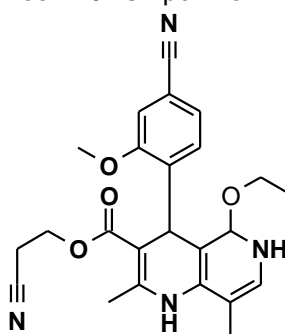
(VIII a+b)

і що сполуку формули (X)



5

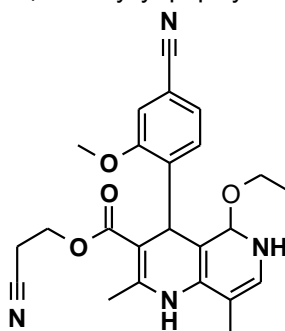
(X),
вводять в реакцію при перемішуванні з 2.5-5 екв. триетилортоацетату в диметилацетаміді при 100-120 °С протягом 1.5-3 годин з одержанням сполуки формули (XI)



(XI)

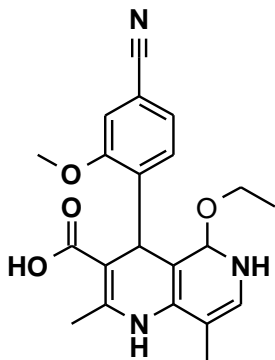
10

і що сполуку формули (XI)

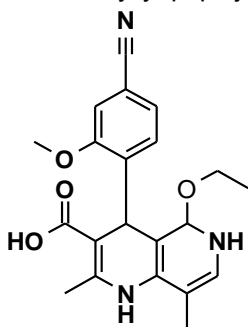


(XI)

омилують в суміші ТГФ/вода (2:1, 9-кратно) водним розчином гідроксиду натрію з одержанням сполуки формули (XII)



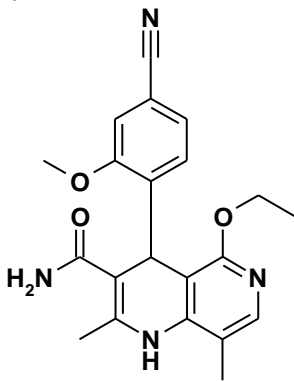
(XII)
і що сполуку формули (XII)



5 (XII)

вводять в реакцію, яку проводять в одній реакційній посудині без виділення проміжних сполук, в ТГФ спочатку з карбодіімідазолом і каталітичними кількостями 4-(диметиламіно)піридину, на другій стадії нагрівають зі зворотним холодильником разом з гексаметилдисилазаном протягом 16-24 годин, і на третій стадії гідролізують у воді з використанням ТГФ або води з одержанням сполуки формули (XIII)

10



(XIII).

Процес кристалізації дуже потужний і дає сполуку формули I в кристалічній формі поліморфу I відтворюваним чином (температура плавлення 252 °C). Неочікувано, але також можна використовувати речовину з більш низькою оптичною чистотою в процесі кристалізації, і було показано, що навіть матеріал з 93 % е.е. все ще зростає після кристалізації до >99 % е.е.

Сполуку формули (I) звичайно тонко подрібнюють і вводять в склад фармацевтичного препарату. Виявлено, що сполука формули (I) в кристалічній формі поліморфу I має дуже хороші стабільні властивості (навіть при високій атмосферній вологості) і може зберігатися без жодних проблем протягом більше 2 років.

Відповідно до нового синтезу згідно з винаходом можна одержати сполуку формули (I) дуже ефективним способом. Цей спосіб пропонує значні переваги у порівнянні з рівнем техніки, що відноситься до масштабованості і технічних характеристик. Загальний вихід значно вище у порівнянні з опублікованими даними, і також досягається відмінна чистота активного інгредієнта. Новий спосіб забезпечує відтворюване, економічне одержання визначеної сполуки

формули (I) в кристалічній формі поліморфу I, про існування якої в рівні техніки ніде не було описано.

Використовуючи представлений в даній заявці спосіб відповідно до винаходу, вже успішно було одержано 200 кг матеріалу для клінічних випробувань.

5 Сполуки відповідно до винаходу, сполука формули (I), і із яких сполука формули (I) в кристалічній формі поліморфу I, діють як антагоністи мінералокортикоїдного рецептора і проявляють непередбачений, корисний спектр фармакологічної активності. Тому вони придатні для використання як лікарські засоби для лікування і/або профілактики розладів у людей і тварин.

10 Сполуки згідно з винаходом придатні для профілактики і/або лікування різних розладів і захворювань, зокрема захворювань, що характеризуються або збільшенням концентрації альдостерону в плазмі, або зміною концентрації в плазмі альдостерону відносно концентрації в плазмі реніну або пов'язаними із цим змінами. Приклади включають: ідіопатичний первинний гіперальдостеронізм, гіперальдостеронізм, пов'язаний з гіперплазією надниркової залози, аденомами надниркової залози і/або карциномами надниркової залози, гіперальдостеронізм, пов'язаний із цирозом печінки, гіперальдостеронізм, пов'язаний із серцевою недостатністю, і (відносний) гіперальдостеронізм, пов'язаний з гіпертонічною хворобою.

20 Сполуки згідно з винаходом також придатні завдяки своєму механізму дії для профілактики раптової серцевої смерті у пацієнтів з підвищеним ризиком смерті від раптової серцевої смерті. Зокрема, це пацієнти, що страждають, наприклад, від кожного з наступних порушень: первинної й вторинної гіпертонії, гіпертонічної хвороби серця з або без застійної серцевої недостатності, резистентної до терапії гіпертензії, гострої й хронічної серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця, стабільної й нестабільної стенокардії, ішемії міокарда, інфаркту міокарда, дилатаційних кардіоміопатій, спадкоємних первинних кардіоміопатій, наприклад синдрому Бругади, кардіоміопатій, викликаних хворобою Шагаса, шоку, артеріосклерозу, передсерцевої і шлуночкової аритмії, транзиторних і ішемічних атак, інсульту, запальних серцево-судинних порушень, периферичних серцево-судинних розладів, порушень периферичного кровотоку, артеріальних оклюзійних розладів, таких як перемежована кульгавість, безсимптомна лівошлуночкова дисфункція, міокардит, гіпертрофічні зміни в серці, легенева гіпертензія, спазми коронарних артерій і периферичних артерій, тромбози, тромбоемболічні розлади, і васкуліт.

25 Сполуки згідно з винаходом можуть також використовуватися для профілактики і/або лікування утворення набряків, наприклад набряку легенів, набряку нирок або набряку, пов'язаного із серцевою недостатністю, і рестенозів, таких як терапія тромболілізу, черезшкірна транслюмінальна ангіопластика (ЧТА) і черезшкірна транслюмінальна коронарна ангіопластика (ЧТКА), трансплантація серця й операції шунтування.

30 Сполуки згідно з винаходом також придатні для використання як калійзберігаючого сечогінного засобу і для електролітних порушень, наприклад, гіперкальціємії, гіпернатріємії або гіпокаліємії.

40 Сполуки згідно з винаходом так само придатні для лікування ниркових порушень, таких як гостра й хронічна ниркова недостатність, гіпертонічна хвороба нирок, атеросклеротичний нефрит (хронічний і інтерстиціальний), нефросклероз, хронічна ниркова недостатність і кістозна ниркова недостатність, для профілактики ниркового ушкодження, яке може бути викликане, наприклад, імунодепресантами, такими як циклоспорин А у випадку трансплантації органів, і для раку нирок.

45 Сполуки даного винаходу можуть додатково використовуватися для профілактики і/або лікування цукрового діабету й діабетичних ускладнень, наприклад невропатії й нефропатії.

Сполуки даного винаходу можуть також використовуватися для профілактики і/або лікування мікроальбумінурії, наприклад, викликаній цукровим діабетом або високим кров'яним тиском, і протеїнурії.

50 Сполуки згідно з винаходом придатні також для профілактики і/або лікування розладів, пов'язаних або з підвищенням концентрації глюкокортикоїдів у плазмі, або з локальним збільшенням концентрації глюкокортикоїдів у тканині (наприклад, серця). Приклади включають: дисфункції надниркової залози, що призводять до надвиробництву глюкокортикоїдів (синдром Кушинга), адренкортикальні пухлини з надвиробництвом глюкокортикоїдів і пухлини гіпофізу, які автономно виробляють АКТГ (адренкортикотропний гормон) і, таким чином, призводять до гіперплазії надниркової залози з наступною хворобою Кушинга.

Сполуки згідно з винаходом можуть додатково використовуватися для профілактики і/або лікування ожиріння, метаболічного синдрому й обструктивного апное уві сні.

60 Сполуки згідно з винаходом можуть також використовуватися для профілактики і/або лікування запальних захворювань, викликаних, наприклад, вірусами, спірохетами, грибами,

бактеріями або мікобактеріями, а також запальних захворювань невідомої етіології, таких як поліартрит, червоний вовчак, пері- або поліартеріїт, дерматоміозит, склеродермія й саркоїдоз.

Сполуки згідно з винаходом можуть також бути використані для лікування центральних нервових розладів, таких як депресія, стани тривоги й хронічного болю, особливо мігрені, і для нейродегенеративних розладів, таких як хвороба Альцгеймера й синдром Паркінсона.

Сполуки згідно з винаходом також придатні для профілактики і/або лікування ураження судин, наприклад, внаслідок таких процедур, як черезшкірна транслюмінальна коронарна ангіопластика (ЧТКА), імплантація стентів, коронарна ангіоскопія, реоклюзія або рестеноз після операцій шунтування й ендотеліальна дисфункція, при хворобі Рейно, для облітеруючого тромбангіїту (синдром Бюргера) і для синдрому дзвону у вухах.

Даний винахід також передбачає застосування сполук згідно з винаходом для лікування і/або профілактики розладів, особливо вищезазначених розладів.

Даний винахід також передбачає застосування сполук згідно з винаходом для одержання лікарського засобу для лікування і/або профілактики розладів, зокрема, розладів, зазначених вище.

Даний винахід також відноситься до способу лікування і/або профілактики розладів, зокрема розладів, зазначених вище, з використанням ефективної кількості, щонайменше, однієї із сполук згідно з винаходом.

Сполуки згідно з винаходом можуть використовуватися окремо або, за необхідності, у комбінації з іншими активними сполуками. Даний винахід, крім того, відноситься до лікарських засобів, що містять щонайменше одну із сполук згідно з винаходом і одну або декілька додаткових активних сполук, зокрема для лікування і/або профілактики вищезазначених захворювань. Кращі приклади активних сполук, що підходять для комбінацій, включають:

- Активні сполуки, які знижують кров'яний тиск, наприклад, і краще із групи антагоністів кальцію, антагоністів ангіотензину АII, інгібіторів АСЕ, антагоністів ендотеліну, інгібіторів реніну, блокаторів альфа-рецепторів, бета-рецепторних блокаторів і інгібіторів Rho-кінази;

- діуретики, особливо петльові діуретики, тіазиди та тіазидоподобні діуретики;

- антитромботичні агенти, як приклад і краще із групи інгібіторів агрегації тромбоцитів, антикоагулянтів або профібринолітичних речовин;

- активні сполуки, що змінюють ліпідний обмін, наприклад, і краще, із групи агоністів тиреоїдних рецепторів, інгібіторів синтезу холестерину, таких як, наприклад, краще інгібітори HMG-CoA-редуктази або інгібітори синтезу сквалену, інгібітори ACAT, інгібітори CETP, інгібітори MTP, агоністи PPAR-альфа, PPAR -гама і/або PPAR-дельта, інгібітори абсорбції холестерину, інгібітори ліпази, адсорбенти полімерної жовчної кислоти, інгібітори реабсорбції жовчної кислоти й антагоністи ліпопротеїну(а);

- органічні нітрати і NO-донори, наприклад нітропрусид натрію, нітрогліцерин, ізосорбід мононітрат, ізосорбід динітрат, молсидомін або SIN-1 та інгальований NO;

- сполуки, що мають позитивний інотропний ефект, наприклад серцеві глікозиди (дигоксин), бета-адренергічні та допамінергічні агоністи, такі як ізопротеренол, адреналін, норадреналін, допамін і добутамін;

- сполуки, які інгібують розкладання циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) і/або циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ), наприклад інгібітори фосфодієстераз (ФДЕ) 1, 2, 3, 4 і/або 5, особливо інгібітори ФДЕ 5, такі як силденафіл, варденафіл і тадалафіл і інгібітори ФДЕ 3, такі як амринон і мілринон;

- натрійуретичні пептиди, наприклад "передсерцевий натрійуретичний пептид" (ANP, анаритид), "натрійуретичний пептид В-типу" або "мозковий натрійуретичний пептид" (BNP, несиритид), "натрійуретичний пептид С-типу" і уродилат;

- сенсibiliзатори кальцію, кращим прикладом є левозимендан;

- NO-незалежні, але гем-залежні стимулятори гуанілатциклази, такі як, зокрема, сполуки, описані в WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 і WO 03/095451;

- NO- і гем-незалежні активатори гуанілатциклази, такі як, зокрема, сполуки, описані в WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 і WO 02/070510;

- інгібітори нейтрофільної еластази людини (HNE), наприклад, сивелестат або DX-890 (Reltran);

- сполуки, які інгібують каскад сигнальної трансдукції, наприклад, інгібітори тирозинкінази, особливо сорафеніб, іматиніб, гефітиніб і ерлотиніб; і/або

- сполуки, які впливають на енергетичний метаболізм серця, кращими прикладами є етомоксир, дихлорацетат, ранолазин або триметазидин.

У кращому варіанті здійснення винаходу сполуки згідно з винаходом вводять у комбінації з діуретиком, як приклад і краще, з фуросемідом, буметанідом, торсемідом,

бендрофлюметіазидом, хлортіазидом, гідрохлортіазидом, гідрофлуметіазидом, метиклотіазидом, політіазидом, трихлорметіазидом, хлорталідоном, індапамідом, метолазоном, квіназоном, ацетазоламідом, дихлорфенамідом, метазоламідом, гліцерином, ізосорбідом, манітом, амілоридом або триамтереном.

5 Під речовинами, які знижують кров'яний тиск, краще слід розуміти сполуки із групи антагоністів кальцію, антагоністів ангіотензину АII, інгібіторів АПФ, антагоністів ендотеліну, інгібіторів реніну, блокаторів альфа-рецепторів, блокаторів бета-рецепторів, інгібіторів Rho-кінази й діуретиків.

10 У кращому варіанті здійснення винаходу сполуки згідно з винаходом вводять у комбінації з антагоністом кальцію, як приклад і краще, з ніфедипіном, амлодипіном, верапамілом або дилтіаземом.

У кращому варіанті здійснення винаходу сполуки згідно з винаходом вводять у комбінації з антагоністом ангіотензину АII, кращими прикладами є лозартан, кандесартан, валсартан, телмісартан або ембсусартан.

15 У кращому варіанті здійснення винаходу сполуки згідно з винаходом вводять у комбінації з інгібітором АПФ як приклад і краще, з еналаприлом, каптоприлом, лізиноприлом, раміприлом, делаприлом, фозиноприлом, хіноприлом, периндоприлом або трандоприлом.

20 У кращому варіанті здійснення винаходу сполуки згідно з винаходом вводять у комбінації з антагоністом ендотеліну, як приклад і краще, з босентаном, дарусентаном, амбрисентаном або ситаксентаном.

У кращому варіанті здійснення винаходу сполуки згідно з винаходом вводять у комбінації з інгібітором реніну, кращими прикладами є аліскірен, SPP-600, SPP-635, SPP-676, SPP-800 або SPP-1148.

25 У кращому варіанті здійснення винаходу сполуки відповідно до винаходу вводять у комбінації із блокатором альфа-1-рецептора, як приклад і краще із празозином.

У кращому варіанті здійснення винаходу сполуки згідно з винаходом вводять у комбінації з бета-рецепторним блокатором, як приклад і краще із пропранололом, атенололом, тимололом, піндололом, алпренололом, окспренололом, пенбутололом, бупранололом, метипранололом, надололом, мепіндололом, каразололом, соталолом, метопрололом, бетаксололом, целіпрололом, бісопрололом, картеололом, есмололом, лабеталолом, карведилолом, адаптололом, ландиололом, небівололом, епанололом або буциндололом.

30 У кращому варіанті здійснення винаходу сполуки згідно з винаходом вводять у комбінації з інгібітором Rho-кінази, як приклад і краще, з фасудилом, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 або BA-1049.

35 Антитромботичні агенти (антитромботичні засоби) краще слід розуміти як сполуки із групи інгібіторів агрегації тромбоцитів, антикоагулянтів або профіринолітичних речовин.

У кращому варіанті здійснення винаходу сполуки згідно з винаходом вводять у комбінації з інгібітором агрегації тромбоцитів, наприклад, краще, з аспірином, клопідогрелем, тиклопідиним або дипіридамолом.

40 У кращому варіанті здійснення винаходу сполуки згідно з винаходом вводять у комбінації з інгібітором тромбіну, як приклад і краще, із ксимелатраном, мелатраном, бівалірудином або клексаном.

У кращому варіанті здійснення винаходу сполуки згідно з винаходом вводять у комбінації з антагоністом GPIIb/IIIa, як приклад, краще, з тирофібаном або абциксимабом.

45 У кращому варіанті здійснення винаходу сполуки згідно з винаходом вводять у комбінації з інгібітором фактора Ха, як приклад і краще, з ривароксабаном (BAY 59-7939), DU-176b, апіксабаном, отаміксабаном, фідексабаном, разаксабаном, фондапаринуксом, ідрапаринуксом, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 або SSR-128428.

50 У кращому варіанті здійснення винаходу сполуки згідно з винаходом вводять у комбінації з гепарином або з низькомолекулярною (LMW) похідною гепарину.

У кращому варіанті здійснення винаходу сполуки згідно з винаходом вводять у комбінації з антагоністом вітаміну К, як приклад і краще з кумарином.

55 Краще, модифікатори метаболізму ліпідів означають сполуки із групи інгібіторів CETP, агоністів тиреоїдного рецептора, інгібіторів синтезу холестерину, таких як інгібітори HMG-CoA-редуктази або інгібітори синтезу сквалену, інгібітори ACAT, інгібітори MTP, PPAR-альфа, PPAR-гама і/або агоністи PPAR-дельта, інгібітори абсорбції холестерину, адсорбенти полімерної жовчної кислоти, інгібітори реабсорбції жовчної кислоти, інгібітори ліпази й антагоністи ліпопротеїну(a).

У кращому варіанті здійснення винаходу сполуки згідно з винаходом вводять у комбінації з інгібітором CETP як приклад і краще з торцетрапібом (CP-529 414), JJT-705, BAY 60-5521, BAY 78-7499 або CETP вакциною (Avant).

5 У кращому варіанті здійснення винаходу сполуки згідно з винаходом вводять у комбінації з агоністом рецептора щитовидної залози, як приклад і краще, з D-тироксином, 3,5,3'-трийодтироніном (T3), CGS 23425 або акситиромом (CGS 26214).

10 У кращому варіанті здійснення винаходу сполуки згідно з винаходом вводять у комбінації з інгібітором HMG-CoA-редуктази із класу статинів, як приклад і краще з ловастатином, симвастатином, правастатином, флувастатином, аторвастатином, розувастатином, церивастатином або пітавастатином.

У кращому варіанті здійснення винаходу сполуки згідно з винаходом вводять у комбінації з інгібітором синтезу сквалену, як приклад і краще з BMS-188494 або TAK-475.

15 У кращому варіанті здійснення винаходу сполуки згідно з винаходом вводять у комбінації з інгібітором ACAT як приклад і краще з авасимібом, мелінамідом, пактимібом, ефлюцимібом або SMP-797.

У кращому варіанті здійснення винаходу сполуки згідно з винаходом вводять у комбінації з інгібітором MTP, як приклад і краще з імплітапідом, BMS-201038, R-103757 або JTT-130.

У кращому варіанті здійснення винаходу сполуки згідно з винаходом вводять у комбінації з агоністом PPAR-гама, як приклад і краще з піоглітазоном або розиглітазоном.

20 У кращому варіанті здійснення винаходу сполуки згідно з винаходом вводять у комбінації з агоністом PPAR-дельта, кращими прикладами є GW-501516 або BAY 68-5042.

У кращому варіанті здійснення винаходу сполуки відповідно до винаходу вводять у комбінації з інгібітором абсорбції холестерину, наприклад, краще, з езетимібом, тикстидом або памаквесидом.

25 У кращому варіанті здійснення винаходу сполуки згідно з винаходом вводять у комбінації з інгібітором ліпази, як приклад і краще, з орлістатом.

У кращому варіанті здійснення винаходу сполуки згідно з винаходом вводять у комбінації з полімерним адсорбентом жовчної кислоти, наприклад, краще, з холестираміном, колестиполом, колесолвамом, CholestaGel або колестимідом.

30 У кращому варіанті здійснення винаходу сполуки згідно з винаходом вводять у комбінації з інгібітором реабсорбції жовчних кислот, як приклад і краще, з інгібіторами ASBT (= IBAT), наприклад, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 або SC-635.

35 У кращому варіанті здійснення винаходу сполуки відповідно до винаходу вводять у комбінації з антагоністом ліпопротеїну(a), як приклад і краще з гемкабеновим кальцієм (CI-1027) або нікотиновою кислотою.

Даний винахід також відноситься до лікарських засобів, які містять щонайменше одну сполуку згідно з винаходом, звичайно разом з одним або декількома інертними нетоксичними фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами і до їхнього застосування для вищевказаних цілей.

40 Сполуки згідно з винаходом можуть діяти системно і/або локально. З цією метою їх можна вводити підходящим способом, наприклад, пероральним, парентеральним, легеневим, назальним, під'язичним, лінгвальним, трансбукальним, ректальним, дермальним, трансдермальним, кон'юнктивальним або отичним шляхом або як імплантат або стент.

45 Сполуки відповідно до винаходу можна вводити в підходящих препаративних формах для цих шляхів введення.

50 Прийнятними формами для перорального введення є ті, які працюють згідно з відомим рівнем техніки й вивільняють сполуки згідно з винаходом швидко і/або модифікованим чином і які містять сполуки згідно з винаходом у кристалічній і/або аморфній і/або розчиненій формі, наприклад таблетки (таблетки без покриття або таблетки з покриттям, наприклад, зі стійким до шлункового соку або з уповільненим розчиненням або нерозчинним покриттям, які контролюють вивільнення сполуки відповідно до винаходу), таблетки або плівки/наповнювачі, які швидко розкладаються в порожнині рота, плівки/ліофілізати, капсули (наприклад, тверді або м'які желатинові капсули), таблетки із цукровим покриттям, гранули, пелети, порошки, емульсії, суспензії, аерозолі або розчини.

55 Парентеральне введення можна здійснити, уникаючи стадії ресорбції (наприклад, внутрішньовенним, внутрішньоартеріальним, внутрішньосерцевим, внутрішньоспінальним або внутрішньолумбарним шляхом) або з ресорбцією (наприклад, внутрішньом'язовим, підшкірним, внутрішньошкірним, черезшкірним або внутрішньочеревинним шляхом). Форми введення, що підходять для парентерального введення, включають препарати для ін'єкцій і інфузій у вигляді розчинів, суспензій, емульсій, ліофілізатів або стерильних порошоків.

60

Для інших шляхів введення підходящими прикладами є інгаляційні лікарські форми (включаючи порошкові інгалятори, небулайзери), краплі для носа, розчини або спреї, таблетки, плівки/наповнювачі або капсули для лінгвального, під'язичного або трансбукального введення, супозиторії, препарати для вух або очей, вагінальні капсули, водні суспензії (лосьйони, суміші, що струшуються), ліпофільні суспензії, мазі, креми, черезшкірні терапевтичні системи (наприклад, пластири), молочко, пасти, піни, розпилювані порошки, імпланти або стенти.

Пероральне й парентеральне введення є кращими, особливо пероральне й внутрішньовенне введення.

Сполуки згідно з винаходом можуть бути перетворені в зазначені форми введення. Це можна здійснити відомим способом шляхом змішування з інертними, нетоксичними фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами. Ці допоміжні речовини включають носії (наприклад, мікрокристалічну целюлозу, лактозу, маніт), розчинники (наприклад, рідкі поліетиленгліколі), емульгатори й диспергувальні або змочувальні агенти (наприклад, додецилсульфат натрію, поліоксисорбітан олеат) зв'язувальні речовини (наприклад, полівінілпіролідон), синтетичні й природні полімери (наприклад, альбумін), стабілізатори (наприклад, антиоксиданти, наприклад аскорбінова кислота), барвники (наприклад, неорганічні пігменти, наприклад оксиди заліза) і коректори смаку і/або запаху.

Загалом, було виявлено, що у випадку парентерального введення краще вводити кількості від приблизно 0,001 до 1 мг/кг, краще від приблизно 0,01 до 0,5 мг/кг маси тіла, для досягнення ефективних результатів. У випадку перорального введення дозування становить приблизно від 0,01 до 100 мг/кг, краще від приблизно 0,01 до 20 мг/кг і найкраще від 0,1 до 10 мг/кг маси тіла.

Проте, за необхідності може знадобитися відхилення від заявлених кількостей, зокрема, залежно від ваги тіла, способу введення, індивідуальної реакції на активну сполуку, характеру препарату й часу або інтервалу, протягом якого відбувається введення. Таким чином, у деяких випадках може бути недостатньо менше зазначеної мінімальної дози, в той час як в інших випадках вищевказана верхня межа повинна бути перевищена. У випадку введення більших кількостей, можливо, доцільно розділити їх на кілька індивідуальних доз протягом дня.

Наведені нижче робочі приклади ілюструють винахід. Винахід не обмежується прикладами.

Якщо не вказано інакше, відсотки в тестах і прикладах, які наведені нижче, є масовими відсотками; частини - це масові частини. Співвідношення розчинників, співвідношення розведення і дані про концентрації для рідини/рідких розчинів в кожному випадку залежать від об'єму.

Експериментальна частина

Скорочення і аббревіатури:

МС: маса від мас-спектрометрії

ВЕРХ: вискоефективна рідинна хроматографія

ДМФА: диметилформамід

Red-Al розчин в толуолі: натрію біс(2-метоксіетоксі)алюмінію дигідрид в толуолі

ТГФ: тетрагідрофуран

Водн. HCl: водний розчин соляної кислоти

DMAP: 4-(диметиламіно)піридин

Приклади

Приклад 1

Метил 4-бром-2-метоксибензоат (XV)

3.06 кг (22.12 моль) карбонату калію спочатку завантажують в 3.6 л ацетону і нагрівають зі зворотним холодильником. До цієї суспензії додають 1.2 кг 4-бром-2-гідроксибензойної кислоти (5.53 моль), суспендують в 7.8 л ацетону і додатково прополощують 0.6 л ацетону. Суспензію нагрівають зі зворотним холодильником протягом 1 години (сильне виділення газу!). Потім додають 2.65 кг (21.01 моль) диметилсульфату протягом 4 годин при кип'ятінні. Потім суміш перемішують при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 2.5 годин. Розчинник відганяють в значній мірі (до стану можливості перемішування) і додають 12 л толуолу і потім залишковий ацетон відганяють при 110 °С. Приблизно 3 л дистилату відганяють, при цьому додатково додаючи ще 3 л толуолу до суміші. Суміші дають охолонути до 20 °С і додають 10.8 л води і енергійно її перемішують. Органічну фазу відокремлюють і водну фазу екстрагують ще раз 6.1 л толуолу. Об'єднані органічні фази промивають 3 л насиченого розчину хлориду натрію і фазу толуолу концентрують до прибл. 4 л. Визначення вмісту шляхом упарювання порції призводить до виходу в 1.306 кг (96.4 % від теоретичного). Розчин використовують безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення.

ВЕРХ метод А: Ч.у. прибл. 11.9 хв.

МС (ЕІпозит.): m/z=245 [M+H]⁺

^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2): δ = 3.84 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.62 (d, 1H).

Приклад 2

4-Бром-2-метоксибензальдегід (XVI)

В 1.936 кг (6.22 моль) 65 % розчину Red-Al в толуолі завантажують 1.25 л толуолу при -5°C .

До цього розчину додають 0.66 кг (6.59 моль) 1-метилпіперазину, який прополощений 150 мл толуолу, підтримуючи температуру між -7°C і -5°C . Потім суміші дають перемішатися при 0°C протягом 30 хвилин. Цей розчин потім додають до розчину 1.261 кг (5.147 моль) метил 4-бром-2-метоксибензоату (XV), розчиненому в 4 л толуолу, підтримуючи температуру при $-8-0^\circ\text{C}$. Після додаткового ополіскування двічі 0.7 л толуолу, суміш потім перемішують при 0°C протягом 1.5 годин. Для обробки з метою виділення продукту, розчин додають до холодного водного розчину сірчаної кислоти при 0°C (12.5 л води + 1.4 кг конц. сірчаної кислоти). Температура підвищиться до максимум 10°C (повільне додавання). Значення pH встановлюють на pH 1, за необхідності, шляхом додавання ще сірчаної кислоти. Органічну фазу відокремлюють і водну фазу екстрагують 7.6 л толуолу. Об'єднані органічні фази промивають 5.1 л води і потім в значній мірі концентрують і залишок вносять в 10 л ДМФА. Розчин знову концентрують до об'єму прибіл. 5 л. Визначення вмісту шляхом упарювання порції призводить до виходу в 1.041 кг (94.1 % від теоретичного). Розчин використовують безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення.

ВЕРХ метод А: Ч.у. прибіл. 12.1 хв.

МС (ЕІпозит.): $m/z=162$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): δ = 3.93 (3H, s), 7.17 (2H, m), 7.68 (1H, d), 10.40 (1H, s)

Приклад 3

4-Форміл-3-метоксибензонітрил (VI)

В 719 г (3.34 моль) 4-бром-2-метоксибензальдегіду (XVI) у вигляді розчину в 4.5 л ДМФА завантажують 313 г (0.74 моль) гексаціаноферату калію ($\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$) і 354 г (3.34 моль) карбонату натрію і додають ще 1.2 л ДМФА і 3.8 г (0.017 моль) ацетату паладію. Суміш перемішують при 120°C протягом 3 годин. Суміші дають охолонути до 20°C і додають до суміші 5.7 л води. Суміш екстрагують 17 л етилацетату і водну фазу промивають ще раз 17 л етилацетату. Органічні фази об'єднують і в значній мірі концентрують, вносять в 5 л ізопропанолу і концентрують до прибіл. 2 л. Суміш нагрівають до кип'ятіння і по краплях додають 2 л води. Суміші дають охолонути до 50°C і знову додають 2 л води. Суміш охолоджують до 3°C і перемішують при цій температурі протягом однієї години. Продукт відфільтровують і промивають водою (2 рази 1.2 л). Продукт сушать при 40°C в вакуумі.

Вихід: 469 г (87 % від теоретичного) бежевої твердої речовини.

ВЕРХ метод А: Ч.у. прибіл. 8.3 хв.

МС (ЕІпозит.): $m/z=162$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 3.98 (s, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 10.37 (s, 1H).

Приклад 4

2-Ціаноетил 4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-2,8-диметил-5-оксо-1,4,5,6-тетрагідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксилат (X)

Варіант А

1.035 кг (6.422 моль) 4-форміл-3-метоксибензонітрилу (VI), 1.246 кг (8.028 моль) 2-ціаноетил 3-оксобутаноату, 54.6 г (0.642 моль) піперидину і 38.5 г (0.642 моль) льодяної оцтової кислоти нагрівали зі зворотним холодильником в 10 л дихлорметану протягом 6.5 годин на водовіддільнику. Суміші дають охолонути до кімнатної температури і органічну фазу двічі промивають 5 л води кожного разу. Фазу дихлорметану потім концентрують при атмосферному тиску і все ще перемішуваний залишок вносять в 15.47 кг 2-бутанолу і додають 0.717 кг (5.78 моль) 4-аміно-5-метилпіридону. Залишковий дихлорметан відганяють до досягнення внутрішньої температури 98°C . Суміш потім нагрівають зі зворотним холодильником протягом 20 годин. Суміш охолоджують до 0°C , дозволяють перемішатися при цій температурі протягом 4 годин і продукт відфільтровують. Продукт сушать при 40°C в вакуумі в атмосфері винісного газу.

Вихід: 2.049 кг (87.6 % від теоретичного в перерахунку на 4-аміно-5-метилпіридон, оскільки цей компонент використовується субстехіометрично) світло-жовтої твердої речовини.

ВЕРХ метод А: Ч.у. прибіл. 9.7 хв.

МС (ЕІпозит.): $m/z=405$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 2.03 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 10.76 (s, 1H).

Варіант В

1.344 кг (8.34 моль) 4-форміл-3-метоксибензонітрилу (VI), 71 г (0.834 моль) піперидину і 50.1 г (0.834 моль) льодяної оцтової кислоти завантажують в 6 л ізопропанолу і при 30 °С розчин 1.747 кг (11.26 моль) 2-ціаноетил 3-оксобутаноату в 670 мл ізопропанолу додають протягом 3 годин. Суміш потім перемішують при 30 °С протягом однієї години. Суміш охолоджують до 0-3 °С і перемішують протягом 0.5 годин. Продукт відфільтровують і промивають двічі 450 мл холодного ізопропанолу кожного разу. Для визначення виходу, продукт сушать при 50 °С в вакуумі (2.413 кг, 97 % від теоретичного); проте, завдяки високому виходу, зволожений ізопропанолом продукт зазвичай безпосередньо далі обробляють. Для цього, продукт вносять в 29 л ізопропанолу і додають 1.277 кг (7.92 моль) 4-аміно-5-метилпіридону і потім суміш нагрівають до внутрішньої температури 100 °С при позитивному тиску прибіл. 1.4 бар протягом 24 год. в закритій посудині. Суміш потім охолоджують до 0 °С за допомогою градієнта протягом 5 год. і потім перемішують при 0 °С протягом 3 годин. Продукт потім відфільтровують і промивають 2.1 л холодного ізопропанолу. Продукт сушать при 60 °С в вакуумі.

Вихід: 2.819 кг (88 % від теоретичного в перерахунку на 4-аміно-5-метилпіридон, оскільки цей компонент використовують субстехіометрично) світло-жовтої твердої речовини.

ВЕРХ метод А: Ч.у. прибіл. 9.7 хв.

МС (ЕІпозит.): $m/z=405$ [M+H]⁺

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ = 2.03 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 10.76 (s, 1H).

Приклад 5

2-Ціаноетил 4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-етокси-2,8-диметил-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксилат (XI)

2.142 кг (5.3 моль) 2-ціаноетил 4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-2,8-диметил-5-оксо-1,4,5,6-тетрагідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксилату (X) і 4.70 кг (29 моль) триетилортоацетату розчиняють в 12.15 л диметилацетаміду і додають 157.5 г концентрованої сірчаної кислоти. Суміш нагрівають при 115 °С протягом 1.5 годин і потім охолоджують до 50 °С. При 50 °С, 12.15 л води по краплях додають протягом 30 хвилин. Після завершення додавання, суміш вносять затравку 10 г вказаної в заголовку сполуки (XI) і потім по краплях додають ще 12.15 л води протягом 30 хвилин при 50 °С. Суміш охолоджують до 0 °С (градієнт, 2 годин) і перемішують при 0 °С протягом двох годин. Продукт відфільтровують, промивають двічі 7.7 л води кожного разу і сушать при 50 °С в вакуумі.

Вихід: 2114.2 г (92.2 % від теоретичного) світло-жовтої твердої речовини.

ВЕРХ метод В: Ч.у. прибіл. 10.2 хв.

МС (ЕІпозит.): $m/z=433$ [M+H]⁺

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ = 1.11 (t, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.01-4.13 (m, 4H), 5.37 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.35 (s, 1H).

Як альтернатива, реакцію можна проводити в NMP (1-метил-2-піролідон)

2-Ціаноетил 4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-етокси-2,8-диметил-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксилат (XI)

2.142 кг (5.3 моль) 2-ціаноетил 4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-2,8-диметил-5-оксо-1,4,5,6-тетрагідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксилату (X) і 2.35 кг (14.5 моль) триетилортоацетату розчиняють в 3.21 кг NMP (1-метил-2-піролідону) і додають 157.5 г концентрованої сірчаної кислоти. Суміш нагрівають при 115 °С протягом 1.5 годин і потім охолоджують до 50 °С. При 50 °С, по краплях додають 2.2 л води протягом 30 хвилин. Після завершення додавання, в суміш вносять затравку 10 г вказаної в заголовку сполуки (XI) і потім по краплях додають ще 4.4 л води протягом 30 хвилин при 50 °С. Суміш охолоджують до 0 °С (градієнт, 2 годин) і потім перемішують при 0 °С протягом двох годин. Продукт відфільтровують, промивають двічі 4 л води кожного разу і сушать при 50 °С в вакуумі.

Вихід: 2180.7 г (95.1 % від теоретичного) світло-жовтої твердої речовини.

ВЕРХ метод В: Ч.у. прибіл. 10.2 хв.

Приклад 6

4-(4-Ціано-2-метоксифеніл)-5-етокси-2,8-диметил-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбонова кислота (XII)

2.00 кг (4.624 моль) 2-ціаноетил 4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-етокси-2,8-диметил-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксилату (XI) розчиняють в суміші 12 л ТГФ і 6 л води і охолоджують до 0 °С. До цього розчину при 0 °С по краплях додають протягом 15 хвилин водний розчин гідроксиду натрію (одержаного із 0.82 кг 45 % водн. NaOH (9.248 моль) і 4.23 л води і суміш потім перемішують при 0 °С протягом 1.5 години. Суміш екстрагують двічі 4.8 л

метил-трет-бутилового ефіру кожного разу і один раз 4.8 л етилацетату. Водний розчин при 0 °C встановлюють на значення pH 7 за допомогою розведеної соляної кислоти (одержаної із 0.371 кг 37 % HCl і 1.51 л води). Розчину дають нагрітися до 20 °C і додають водний розчин 2.05 кг хлориду амонію в 5.54 л води. Розчин перемішують при 20 °C протягом 1 години, продукт фільтрують і промивають двічі 1.5 л води кожного разу і один раз 4 л ацетонітрилу. Продукт сушать при 40 °C в атмосфері винісного газу.

Вихід: 1736.9 г (99 % від теоретичного) майже безбарвного порошку (дуже легкий жовтий відтінок).

ВЕРХ метод C: Ч.у.: прибіл. 6.8 хв.

МС (ЕІпозит.): $m/z=380$ $[M+H]^+$

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ = 1.14 (t, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.04 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 11.43 (br. s, 1H).

Альтернативна обробка з метою виділення продукту з використанням толуолу для екстрагування:

4-(4-Ціано-2-метоксифеніл)-5-етокси-2,8-диметил-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбонова кислота (XII)

2.00 кг (4.624 моль) 2-ціаноетил 4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-етокси-2,8-диметил-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксилату (XI) розчиняють в суміші 12 л ТГФ і 6 л води і охолоджують до 0 °C. До цього розчину при 0 °C по краплях додають протягом 15 хвилин водний розчин гідроксиду натрію (одержаний із 0.82 кг 45 % водн. NaOH (9.248 моль) і 4.23 л води і суміш потім перемішують при 0 °C протягом 1.5 години. Додають 5 л толуолу і 381.3 г ацетату натрію і енергійно перемішують. Фазам дають осадитися і органічну фазу відокремлюють. Водну фазу встановлюють на значення pH 6.9 за допомогою 10 % соляної кислоти (при прибіл. значенні pH 9.5 в розчин вносять затравку 10 г вказаної в заголовку сполуки). Після завершення осадження продукту, суміш перемішують при 0 °C протягом однієї години і потім фільтрують і промивають двічі 4 л води кожного разу і двічі 153 мл толуолу кожного разу. Продукт сушать при 40 °C в вакуумі в атмосфері винісного газу (азот, 200 мбар. Вихід: 1719.5 г (98 % від теоретичного) майже безбарвного порошку (дуже легкий жовтий відтінок).

ВЕРХ метод C: Ч.у.: прибіл. 6.8 хв.

Приклад 7

4-(4-Ціано-2-метоксифеніл)-5-етокси-2,8-диметил-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксамід (XIII)

1.60 кг (4.22 моль) 4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-етокси-2,8-диметил-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбонової кислоти (XII) і 958 г (5.91 моль) 1,1-карбодіімідазолу завантажують в 8 л ТГФ і додають 51 г (0.417 моль) DMAP при 20 °C. Суміш перемішують при 20 °C (виділення газу!) протягом однієї години і потім нагрівають до 50 °C протягом 2.5 годин. До цього розчину додають 2.973 кг (18.42 моль) гексаметилдисилазану і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 22 годин. Додають ще 1.8 л ТГФ і суміш охолоджують до 5 °C. Суміш 1.17 л ТГФ і 835 г води додають протягом 3 годин так, що температура залишається між 5 і 20 °C. Потім суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом однієї години, потім охолоджують за допомогою градієнта (3 годин) до 0 °C і перемішують при цій температурі протягом однієї години. Продукт відфільтровують і промивають двічі 2.4 л ТГФ кожного разу і двічі 3.2 л води кожного разу. Продукт сушать при 70 °C в вакуумі в атмосфері винісного газу.

Вихід: 1.501 кг (94 % від теоретичного) майже безбарвного порошку (дуже легкий жовтий відтінок).

ВЕРХ метод B: Ч.у. прибіл. 6.7 хв.

МС (ЕІпозит.): $m/z=379$ $[M+H]^+$

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ = 1.05 (t, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.99-4.07 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 6.60-6.84 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.69 (s, 1H).

Приклад 8

(4S)-4-(4-Ціано-2-метоксифеніл)-5-етокси-2,8-диметил-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксамід (I) у вигляді розчину в суміші ацетонітрил/метанол 40:60

Розділення енантіомерів на системі SMB

Вихідним розчином є розчин, що складається із 50 г рацемічного 4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-етокси-2,8-диметил-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксаміду (XIII), розчиненого в 1 літрі суміші метанол/ацетонітрил 60:40.

Розчин хроматографують за допомогою системи SMB на нерухомій фазі: Chiralpak AS-V, 20 мкм. Тиск становить 30 бар і суміш метанол/ацетонітрил 60:40 використовують як елюент.

9.00 кг 4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-етокси-2,8-диметил-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксаміду (XII) розчиняють в 180 л суміші, що складається із метанолу/ацетонітрилу 60:40 і хроматографують за допомогою SMB. Після концентрації продукт-вмісних фракцій, 69.68 літрів 6.2 % розчину (які відповідають 4.32 кг (4S)-4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-етокси-2,8-диметил-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксаміду (I)) одержують у вигляді розчину в суміші ацетонітрил/метанол 40:60).

Вихід: 4.32 кг (48 % від теоретичного), у вигляді безбарвної фракції розчиненої в 69.68 літрах суміші ацетонітрил/метанол 40:60.

Енантіомерна чистота: >98.5 % е.е. (ВЕРХ, метод D)

Зразок концентрують в вакуумі і одержують: МС (ЕІпозит.): $m/z=379 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 1.05$ (t, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.99-4.07 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 6.60-6.84 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.69 (s, 1H).

Приклад 9

(4S)-4-(4-Ціано-2-метоксифеніл)-5-етокси-2,8-диметил-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксамід (I)

Кристалізація і утворення поліморфу

64.52 літрів 6.2 % розчину із Прикладу 8 в суміші ацетонітрил/метанол 40:60 (що відповідають 4.00 кг сполуки 1) фільтрують через фільтрувальний картридж (1.2 мкм) і потім в достатній мірі концентрують при 250 мбар так, що розчин все ще можна перемішувати. Додають 48 л етанолу, денатурованого толуолом, і знову дистилують при 250 мбар аж до обмеження здатності до перемішування (повторне переганяння в етанолі). Додають ще 48 л етанолу, денатурованого толуолом, і потім відганяють при атмосферному тиску до одержання загального об'єму прибл. 14 л (температура в оболонці 98 °C). Суміш охолоджують градієнтом (4 годин) до 0 °C, перемішують при 0 °C протягом 2 годин і продукт відфільтровують. Продукт промивають двічі 4 л холодного етанолу кожного разу і потім сушать при 50 °C в вакуумі.

Вихід: 3.64 кг (91 % від теоретичного) безбарвного кристалічного порошку.

Енантіомерна чистота: >>99 % е.е. (ВЕРХ метод D); Відносний час утримання/в.ч.у.: (4S)-4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-етокси-2,8-диметил-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксамід (1) - прибл. 11 хв. в.ч.у.: 1.00; (4R)-4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-етокси-2,8-диметил-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксамід (I) - прибл. 9 хв. в.ч.у.: 0.82

Чистота: >99.8 % (ВЕРХ метод В), Ч.у.: прибл. 6.7 хв.

Вміст: 99.9 % (відносно зовнішнього стандарту)

питоме обертання (хлороформ, 589 нм, 19.7 °C, $c=0.38600$ г/100 мл): - 148.8°.

МС (ЕІпозит.): $m/z=379 [M+H]^+$

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 1.05$ (t, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.99-4.07 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 6.60-6.84 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.69 (s, 1H).

Температура плавлення: 252 °C (сполука формули (I) в кристалічній формі поліморфу I)

Фізико-хімічна характеристика сполуки формули (I) в кристалічній формі поліморфу I

Сполука формули (I) в кристалічній формі поліморфу I плавиться при 252 °C, $\Delta H=95-113$ Дж·г⁻¹ (швидкість нагрівання 20 Кхв.⁻¹, Фігура 1).

Ослаблення температури плавлення спостерігали залежно від швидкості нагрівання.

Температура плавлення знижується при більш низькій швидкості нагрівання (наприклад, 2 Кхв.⁻¹) оскільки відбувається розкладання.

Жодних інших переміщень фаз не спостерігали. Спостерігали втрату маси прибл. 0.1 % аж до температури 175 °C.

Стабільність і абсорбція вологи

Зразки сполуки формули (I) в кристалічній формі поліморфу I зберігали при віднос. вологості 85 % і 97 % (25 °C). Зразки оцінювали через 12 місяців за допомогою DSC, TGA і XRPD. Через 12 місяців спостерігали зміну маси <0.1 % в обох випадках. Це означає, що сполука формули (I) в кристалічній формі поліморфу I не демонструє значної абсорбції води в таких умовах зберігання. Відповідно до DSC, TGA і XRPD, не з'явилося жодної різниці в сполуці формули (I) в кристалічній формі поліморфу I.

Фармацевтичний склад (4S)-4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-етокси-2,8-диметил-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксаміду формули (I)

Гранульований розчин сполуки формули (I) в кристалічній формі поліморфу I в тонкоподрібненій формі, гіпромелози 5 cP і лаурилсульфату натрію готували в очищеній воді.

Мікрокристалічну целюлозу, моногідрат лактози і кроскармелозу натрію змішували (премікс) в контейнері або грануляторі з псевдозрідженим шаром.

Премікс і гранульований розчин гранулювали в грануляторі з псевдозрідженим шаром. Додавали змащувальну речовину стеарат магнію, після чого гранулят сушили і просіювали. Таким чином одержували готову пресовану суміш.

5 Готову пресовану суміш спресовували з одержанням таблеток, використовуючи роторний таблетковий прес.

Однорідну суспензію для покриття одержували із гіпромелози, тальку, діоксиду титану, жовтого оксиду заліза, червоного оксиду заліза і очищеної води. Суспензію для покриття наносили розпиленням на таблетки в підходящому пристрої для нанесення покриття.

Склад	Ph IIb	Ph IIb	Ph IIb	Ph IIb	Ph IIb	Ph IIb	Ph IIb
Тонкоподрібнена сполука формули (I) у вигляді поліморфу I	[мг]	[мг]	[мг]	[мг]	[мг]	[мг]	[мг]
Допоміжні речовини	1.25	2.50	5.00	7.50	10.00	15.00	20.00
Мікрокристалічна целюлоза	73.80	72.50	69.90	67.30	64.70	62.00	59.30
Кроскармелоза натрію	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50
Гіпромелоза 5 сР	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50
Моногідрат лактози	45.00	45.00	45.00	45.00	45.00	42.50	40.00
Стеарат магнію	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90
Лаурилсульфат натрію	0.05	0.10	0.20	0.30	0.40	0.60	0.80
Маса (таблетка без покриття)	130.00	130.00	130.00	130.00	130.00	130.00	130.00
Плівкове покриття							
Гіпромелоза 5 сР	3.0336	3.0336	3.0336	3.0336	3.0336	3.0336	3.0336
Діоксид титану	2.3196	2.3196	2.3196	2.3196	2.3196	2.3196	2.3196
Тальк	0.6072	0.6072	0.6072	0.6072	0.6072	0.6072	0.6072
Жовтий оксид заліза	0.0324	0.0324	0.0324	0.0324	0.0324	0.0324	0.0324
Червоний оксид заліза	0.0072	0.0072	0.0072	0.0072	0.0072	0.0072	0.0072
Маса (плівкове покриття)	6.0000	6.0000	6.0000	6.0000	6.0000	6.0000	6.0000
Маса (таблетка з покриттям)	136.00	136.00	136.00	136.00	136.00	136.00	136.00
Склад	Ph IIb	Ph IIb	Ph IIb	Ph IIb	Ph IIb	Ph IIb	Ph IIb
Тонкоподрібнена сполука формули (I) у вигляді поліморфу I	[мг]	[мг]	[мг]	[мг]	[мг]	[мг]	[мг]
Допоміжні речовини	1.25	2.50	5.00	7.50	10.00	15.00	20.00
Мікрокристалічна целюлоза	73.80	72.50	69.90	67.30	64.70	62.00	59.30
Кроскармелоза натрію	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50
Гіпромелоза 5 сР	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50
Моногідрат лактози	45.00	45.00	45.00	45.00	45.00	42.50	40.00
Стеарат магнію	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90
Лаурилсульфат натрію	0.05	0.10	0.20	0.30	0.40	0.60	0.80
Маса (таблетка без покриття)	130.00	130.00	130.00	130.00	130.00	130.00	130.00
Плівкове покриття							
Гіпромелоза 5 сР	3.0336	3.0336	3.0336	3.0336	3.0336	3.0336	3.0336
Діоксид титану	2.3196	2.3196	2.3196	2.3196	2.3196	2.3196	2.3196
Тальк	0.6072	0.6072	0.6072	0.6072	0.6072	0.6072	0.6072
Жовтий оксид заліза	0.0324	0.0324	0.0324	0.0324	0.0324	0.0324	0.0324
Червоний оксид заліза	0.0072	0.0072	0.0072	0.0072	0.0072	0.0072	0.0072
Маса (плівкове покриття)	6.0000	6.0000	6.0000	6.0000	6.0000	6.0000	6.0000
Маса (таблетка з покриттям)	136.00	136.00	136.00	136.00	136.00	136.00	136.00

10

ВЕРХ умови/методи

Метод А

УМС Hydrosphere C18

150*4.6 мм, 3.0 мкм

15

25 °C, 1 мл/хв, 270 нм, 4 нм

0': 70 % ТФО 0.1 %*; 30 % ацетонітрил

17': 20 % ТФО 0.1 %*; 80 % ацетонітрил

	18': 70 % ТФО 0.1 %*; 30 % ацетонітрил
	*: ТФО в воді
	Метод В
	УМС Hydrosphere C18
5	150*4.6 мм, 3.0 мкм
	25 °C, 1 мл/хв., 255 нм, 6 нм
	0': 90 % ТФО 0.1 %; 10 % ацетонітрил
	20': 10 % ТФО 0.1 %; 90 % ацетонітрил
	18': 10 % ТФО 0.1 %; 90 % ацетонітрил
10	Метод С
	Nucleodur Gravity C18
	150*2 мм, 3.0 мкм
	35 °C; 0.22 мл/хв., 255 нм, 6 нм
15	Розчин А: 0.58 г гідрофосфат амонію і 0.66 г дигідрофосфат амонію в 1 л води (буферний розчин фосфату амонію, рН 7.2)
	Розчин В: ацетонітрил
	0': 30 % В; 70 % А
	15': 80 % В; 20 % А
	25': 80 % В; 20 % А
20	Метод D
	Довжина колонки: 25 см
	Внутрішній діаметр: 4.6 мм
	Упаковка: Chiralpak IA, 5 мкм
	Реагенти: 1. Ацетонітрил чистоти для ВЕРХ
25	2. Метил трет-бутиловий ефір (MTBE), ч.д.а.
	Зразок тестового розчину розчиняють при концентрації 1.0 мг/мл в ацетонітрилі.
	(наприклад, припл. 25 мг зразка, точно зваженого, розчиненого в ацетонітрилі до 25.0 мл).
30	Елюент А. ацетонітрил
	В. Метил-трет-бутиловий ефір (MTBE), ч.д.а.
	Швидкість потоку 0.8 мл/хв
	Температура термостата колонок: 25 °C
	Виміряна довжина хвилі: 255 нм
	Ширина смуги: 6 нм
35	Об'єми інжекції: 5 мкл
	Склад суміші елюентів А і В в співвідношенні за об'ємом 90:10
	Час роботи хроматограми: 30 хв
	Відносний час утримання/В.Ч.У.:
40	(4S)-4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-етокси-2,8-диметил-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксамід (1) - припл. 11 хв. в.ч.у.: 1.00
	(4R)-4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-етокси-2,8-диметил-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксамід (1) - припл. 9 хв. в.ч.у.: 0.82
	Параметри ґратниці сполуки формули (I) в кристалічній формі поліморфу I
	Поліморф I
45	Ортотриметрична кристалічна система
	Просторова група P2(1)2(1)2(1)
	Молекули на елементарну комірку 4
	Довжина осі a [Å] 7.8610(3)
	Довжина осі b [Å] 11.7797(6)
50	Довжина осі c [Å] 20.1792(8)
	α [°] 90
	β [°] 90
	γ [°] 90
	Розрахована щільність при 100 K [г · см ⁻³] 1.345
55	Вимірювальні параметри рентгенівської дифрактометрії для вимірювання сполуки формули (I) в кристалічній формі поліморфу I
	Ідентифікатор набору даних 2429-08a r2
	Вісь сканування 2 Тета-Омега
	Вихідне положення [°2 Тета] 2.0000
	Кінцеве положення [°2 Тета] 37.9900

Тип щілинного екрана	Фіксований
Розмір щілинного екрана [°]	1.0000
Температура вимірювання [°C]	25
Матеріал анода	Cu
K-Альфа1 [Å]	1.54060
Установка генератора	35 мА, 45 кВ
Тип дифрактометра	трансмісійний дифрактометр
Радіус гоніометра [мм]	240.00
Фокусна відстань-щілина екрана [мм]	91.00
Монохроматор основних променів	Так
Обертання зразка	Так

Максимальне значення піка [2 Тета]

Поліморф I

8.5
11.4
11.9
13.4
14.1
14.8
15.0
15.4
16.0
17.2
18.5
19.0
19.8
20.5
20.8
22.1
22.7
23.0
23.1
23.6
23.9
24.6
24.9
25.2
25.6
26.0
26.5
27.1
27.3
28.3
28.5
28.8
29.6
30.1
30.6
31.5
31.9
32.4
32.9
33.1

Максимальне значення піка [2 Тета]

Поліморф I

33.4
33.7
34.5
34.7
35.0
35.8
36.2
36.5
37.2
37.4

Вимірювальні умови для ІЧ-спектроскопії і спектроскопії Рамана для вимірювання сполуки формули (I) в кристалічній формі поліморфу I:

ІЧ-спектроскопія:

Апарат

Perkin Elmer Spectrum One

Кількість сканування

32

Розділення

4 cm^{-1}

Методика

Diamond ATR unit

Спектроскопія Рамана:

Апарат

Bruker Raman RFS 100/S

Кількість сканувань

64

Розділення

2-4 cm^{-1}

Лазерна потужність

350 мВт

Лазерна довжина хвилі

1064 нм

Максимальне значення смуги [cm^{-1}]

IR-ATR Поліморф I	спектр Рамана Поліморф I
3475	3074
3416	2997
3366	2970
3074	2941
2992	2920
2952	2836
2835	2231
2230	1659
1681	1641
1658	1623
1606	1601
1572	1577
1485	1487
1464	1443
1454	1383
1431	1362
1420	1327
1407	1303
1381	1267
1355	1230
1341	1191
1325	1161
1303	1123
1285	1093
1267	1032

Максимальне значення смуги [см⁻¹]

IR-ATR Поліморф I	спектр Рамана Поліморф I
1255	991
1229	883
1222	827
1161	810
1136	759
1097	734
1031	708
991	671
976	613
967	528
924	505
909	471
875	442
847	346
827	320
810	297
776	186
758	155
746	114
733	
723	
706	
697	
670	

Опис фігур:

Фігура 1: DSC (20 Кхв.⁻¹) і TGA сполуки формули (I) в кристалічній формі поліморфу I.

5 Фігура 2: рентгенівський промінь одиничного кристала поліморфу 1 (4S)-4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-етокси-2,8-диметил-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксаміду (1).

Фігура 3: рентгенівська дифрактограма сполуки формули (I) в кристалічній формі поліморфу I.

Фігура 4: спектр Рамана сполуки формули (I) в кристалічній формі поліморфу I.

10 Фігура 5: спектр сполуки формули (I) в кристалічній формі поліморфу I, одержаний інфрачервоною (IR) спектроскопією з Фур'є-перетворенням (KBr).

Фігура 6: спектр сполуки формули (I) в кристалічній формі поліморфу I, одержаний інфрачервоною (IR) спектроскопією з Фур'є-перетворенням (ATR).

15 Фігура 7: спектр сполуки формули (I) в кристалічній формі поліморфу I в ближньому інфрачервоному діапазоні (NIR), одержаний інфрачервоною спектроскопією з Фур'є-перетворенням.

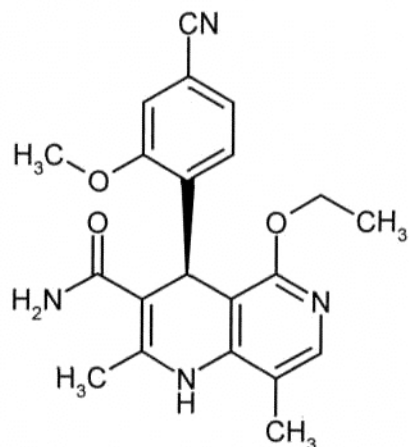
Фігура 8: спектр сполуки формули (I) в кристалічній формі поліморфу I в дальньому інфрачервоному діапазоні (FIR), одержаний інфрачервоною спектроскопією з Фур'є-перетворенням.

20 Фігура 9: ¹³C-ЯМР спектр сполуки формули (I) в твердому стані в кристалічній формі поліморфу I.

Фігура 10: стабільність сполуки формули (I) в кристалічній формі поліморфу I в вологості повітря (x-вісь відносна вологість в % /y-вісь зміна маси в %).

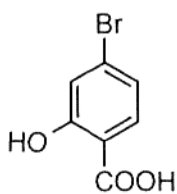
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання сполуки формули (I):

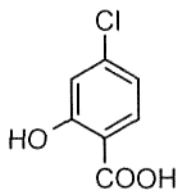


, (I)

5 у якому сполуку формули (XIV) або формули (XIVa)

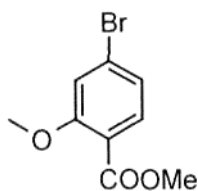


, (XIV)

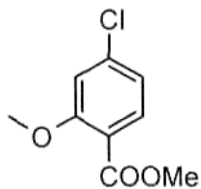


(XIVa)

вводять в реакцію з диметилсульфатом з одержанням сполуки формули (XV) або (XVa):

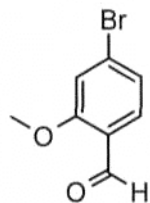


, (XV)

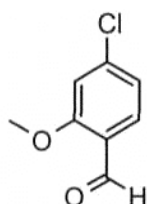


, (XVa)

10 і невиділені складні метилові ефіри формули (XV) або (XVa) відновлюють за допомогою 1,21 екв. REDAL (натрію біс(2-метоксіетоксі)алюмінію дигідриду) і 1,28 екв. N-метилпіперазину з одержанням альдегіду формули (XVI) або (XVIa):

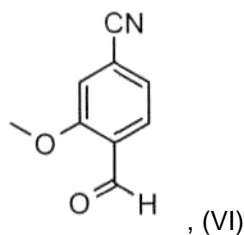


, (XVI)



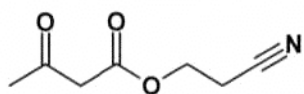
, (XVIa)

15 і альдегід формули (XVI) або (XVIa) без виділення вводять далі в реакцію з одержанням сполуки формули (VI):



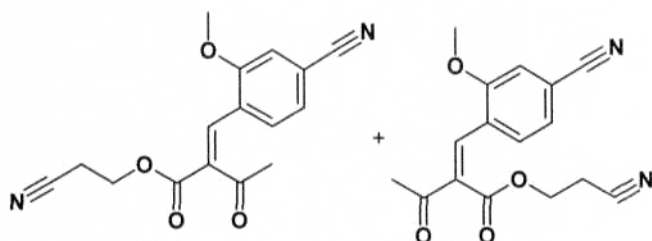
, (VI)

і сполуку формули (VI), розчинену в 3-7-кратній кількості ізопропанолу, 5-10 моль. % піперидину і 5-10 моль. % льодяної оцтової кислоти, при 30 °С далі вводять в реакцію зі сполукою формули (VII):



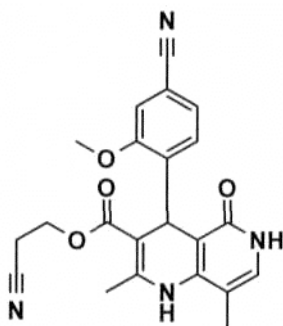
, (VII)

5 з одержанням сполук формул (VIII a+b):



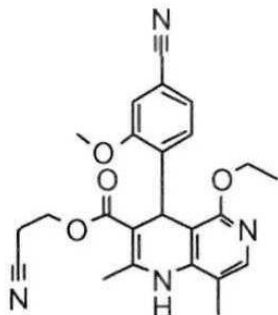
, (VIII a+b)

і сполуки формул (VIII a+b) вводять у реакцію з 4-аміно-5-метилпіридоном з одержанням сполуки формули (X):



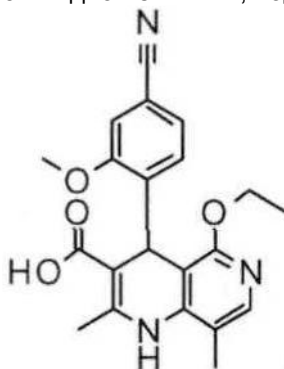
, (X)

10 і в якому сполуку формули (X) вводять у реакцію з 2,5-5 екв. триетилортоацетату в диметилацетаміді при перемішуванні при температурі від 100 до 120 °С протягом від 1,5 до 3 годин з одержанням сполуки формули (XI):



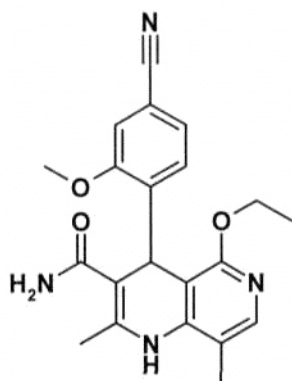
, (XI)

15 і в якому сполуку формули (XI) омилюють у 9-кратній кількості суміші ТГФ/вода, що має співвідношення 2:1, водним розчином гідроксиду натрію з одержанням сполуки формули (XII):



, (XII)

і у якому сполуку формули (XII) вводять у реакцію, яку проводять в одній реакційній посудині, у ТГФ спочатку з карбодіімідазолом і каталітичними кількостями 4-(диметиламіно)піридину, потім на другій стадії суміш нагрівають зі зворотним холодильником разом з гексаметилдисилазаном протягом від 16 до 24 годин, і на третій стадії гідролізують у воді з використанням ТГФ або води з одержанням сполуку формули (XIII) у вигляді суміші енантіомерів:

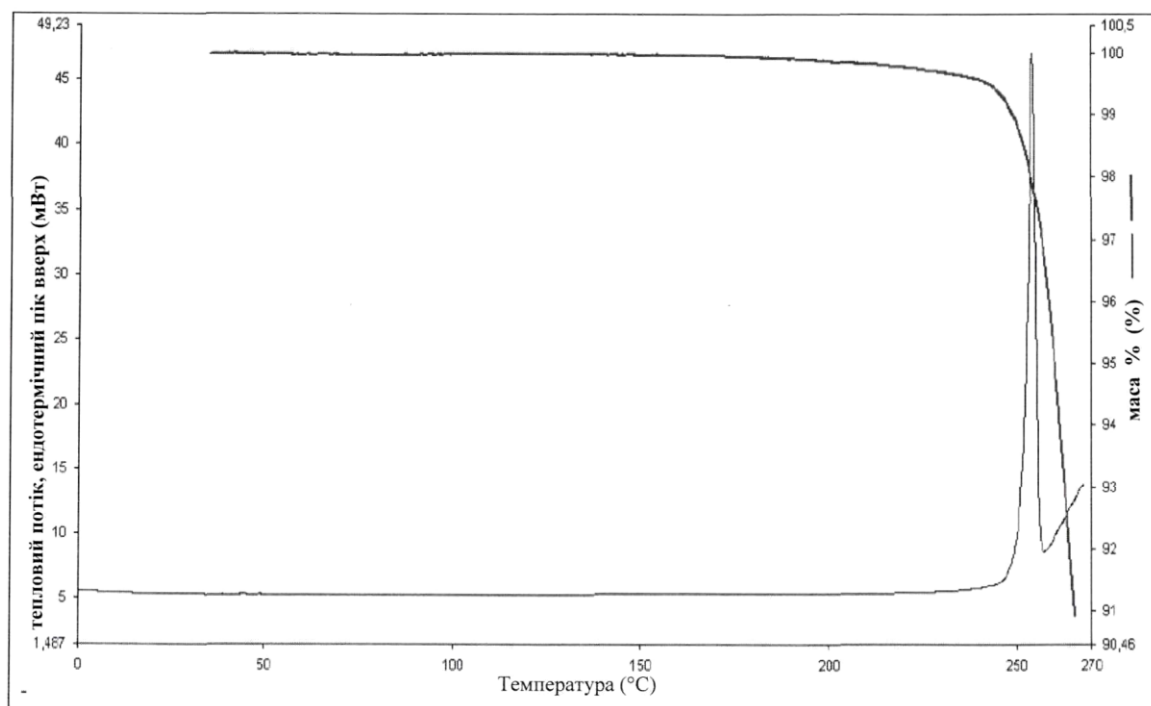


, (XIII)

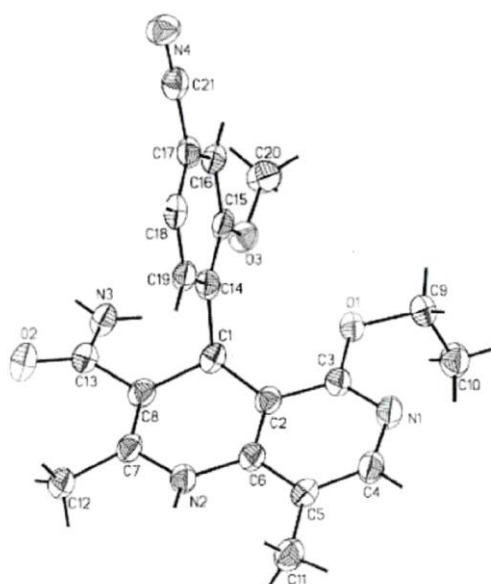
і виділяють сполуку формули (I) із суміші.

2. Спосіб одержання сполуку формули (I) в кристалічній формі поліморфу I, у якому сполуку формули (I), одержану згідно зі способом за п. 1, присутню у вигляді розчину в інертному розчиннику, перемішують при температурі 20-120 °С і сполуку формули (I) виділяють у вигляді кристалічного поліморфу I, який характеризується тим, що рентгенівська дифрактограма, виміряна з використанням джерела випромінювання Cu-K альфа-1, показує максимальні значення піків кута 2-тета на 8,5, 14,1, 17,2, 19,0, 20,5, 25,6, 26,5.

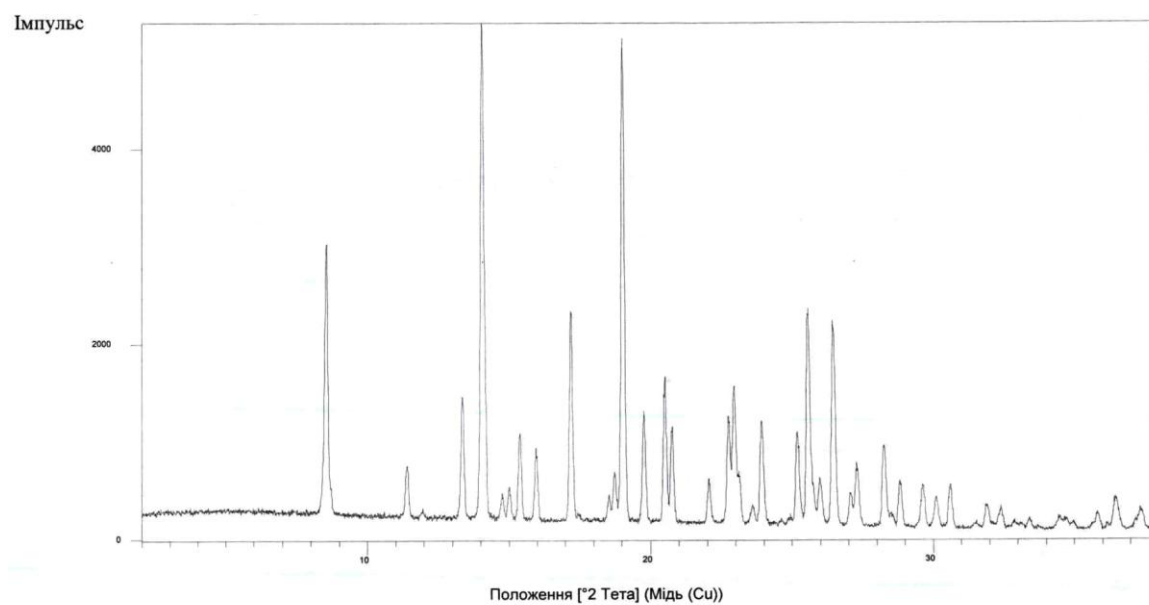
3. Застосування сполуку формули (I) в кристалічній формі поліморфу I, одержаної за способом за пунктом 2, для виготовлення лікарського засобу для лікування або профілактики серцево-судинних порушень.



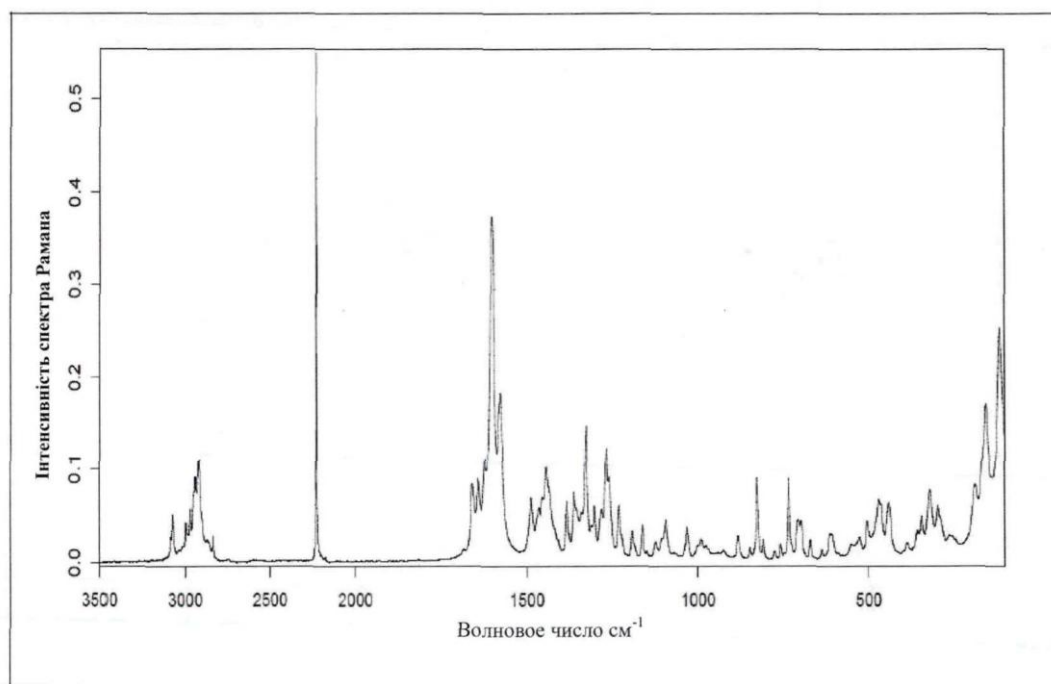
Фігура 1: DSC (20 Кхв.⁻¹) і TGA сполуку формули (I) в кристалічній формі поліморфу I



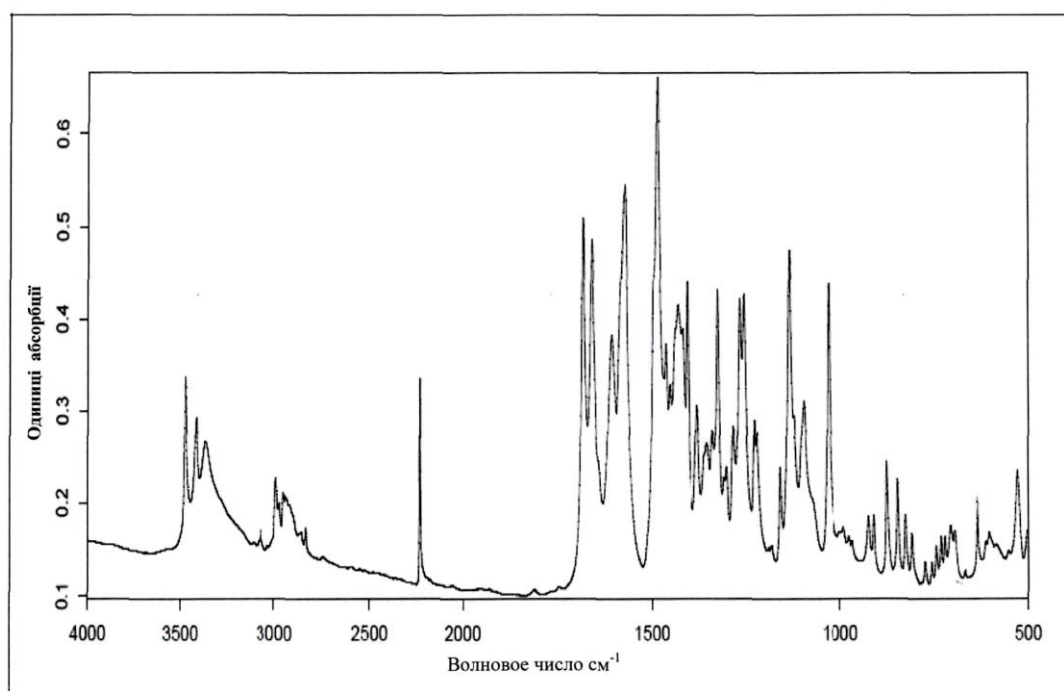
Фігура 2: рентгенівський промінь одиничного кристала поліморфу 1 (4S)- 4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-етокси-2,8-диметил-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксаміду (1)



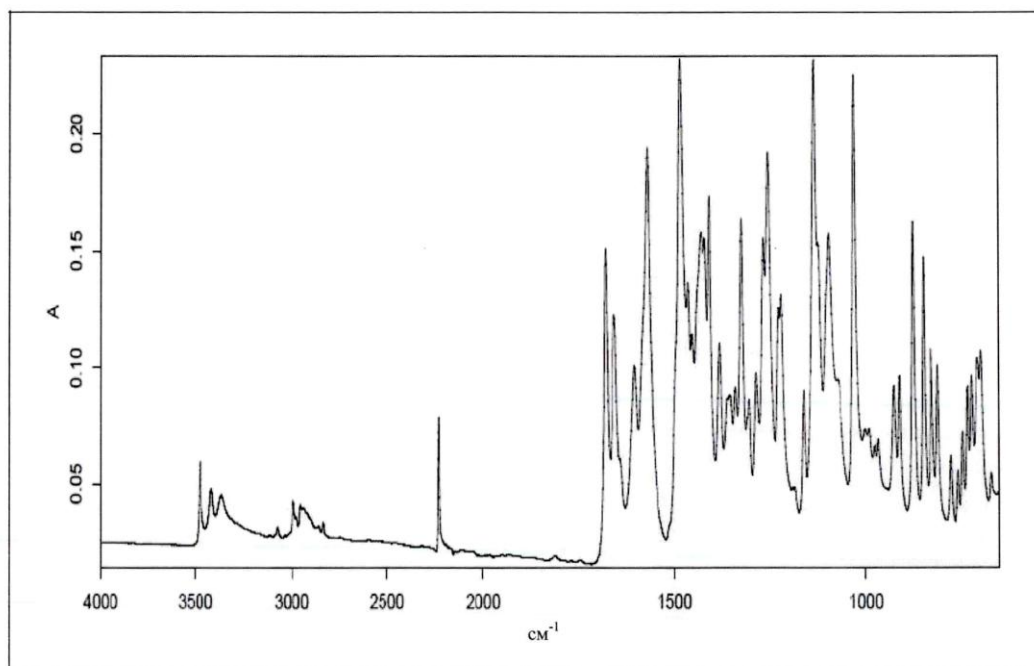
Фігура 3: рентгенівська дифрактограма сполуки формули (I) в кристалічній формі поліморфу I



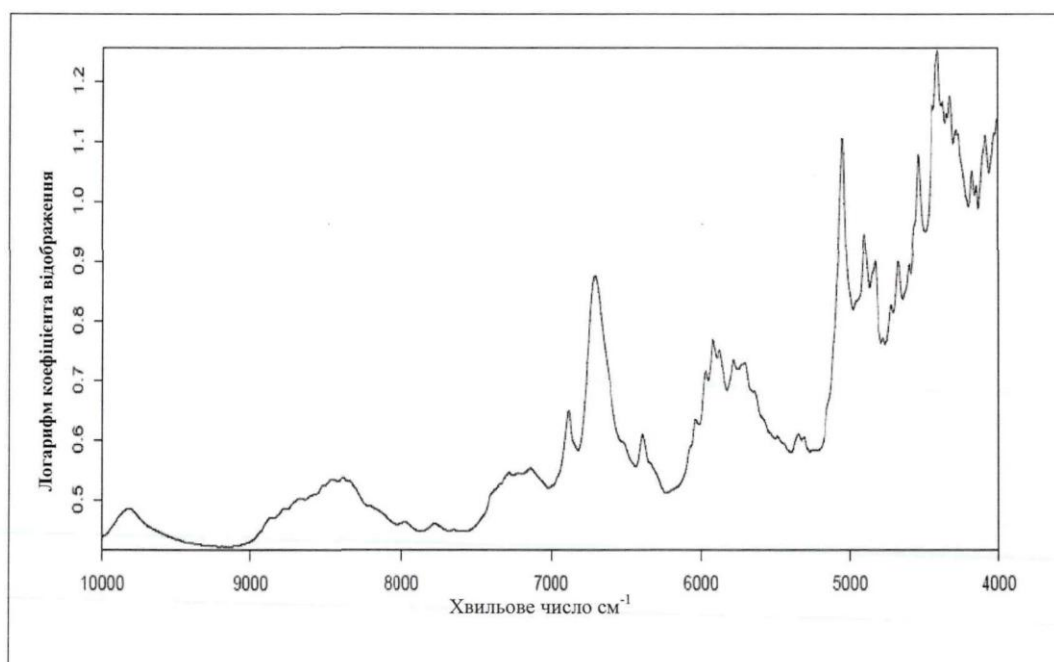
Фігура 4: спектр Рамана сполуки формули (I) в кристалічній формі поліморфу I



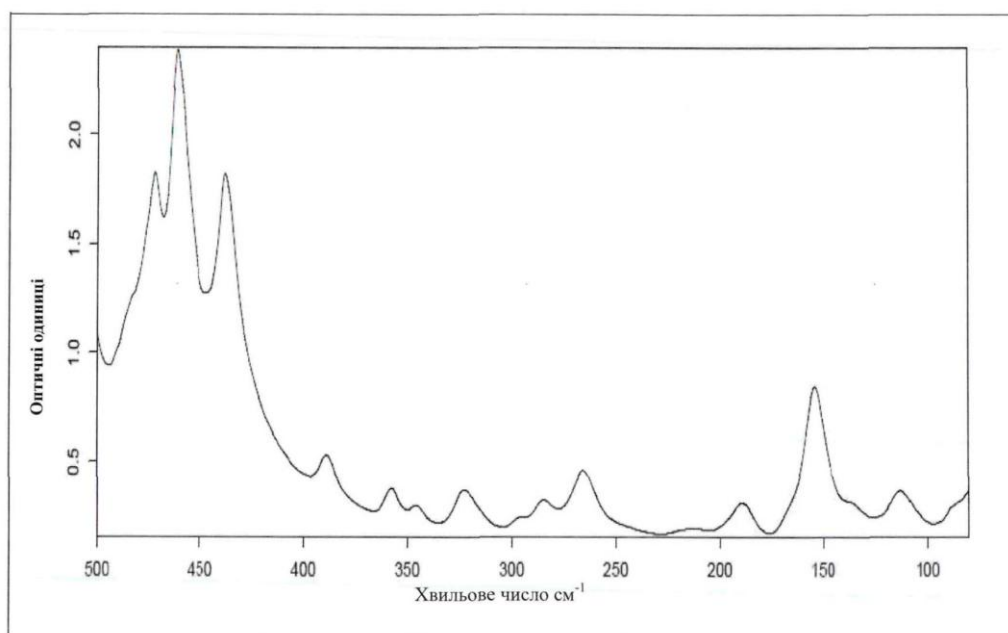
Фігура 5: спектр сполуки формули (I) в кристалічній формі поліморфу I, одержаний інфрачервоною (IR) спектроскопією з Фур'є-перетворенням (KBr)



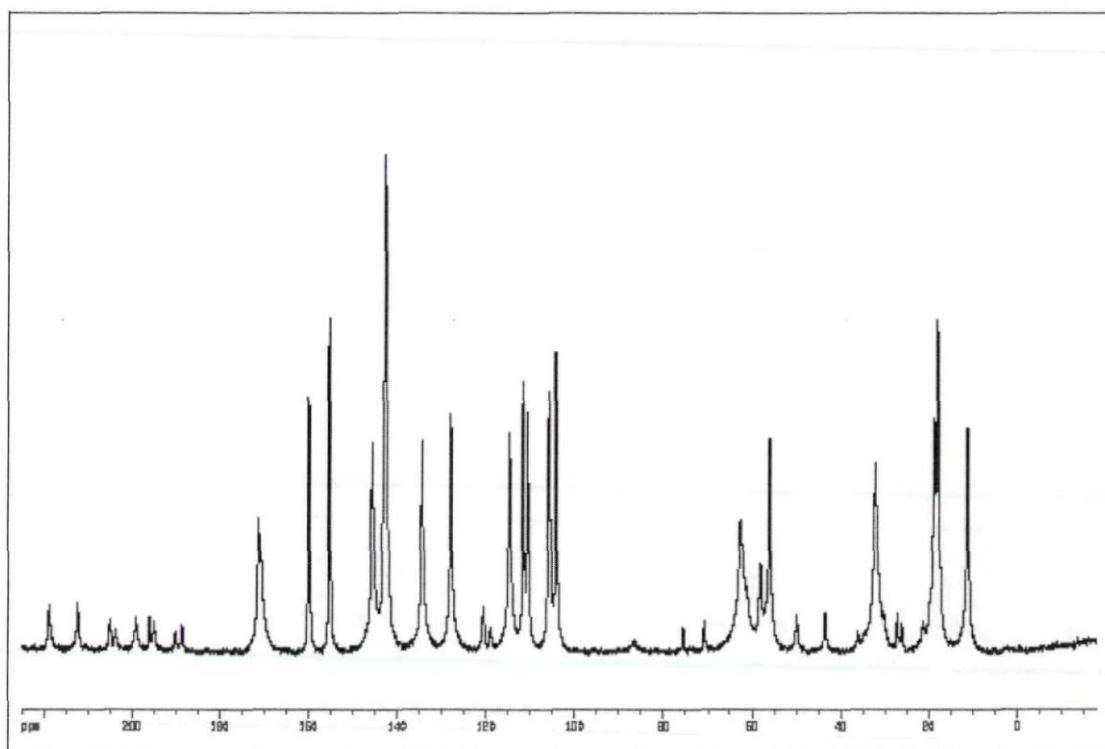
Фігура 6: спектр сполуки формули (I) в кристалічній формі поліморфу I, одержаний інфрачервоною (IR) спектроскопією з Фур'є-перетворенням (ATR)



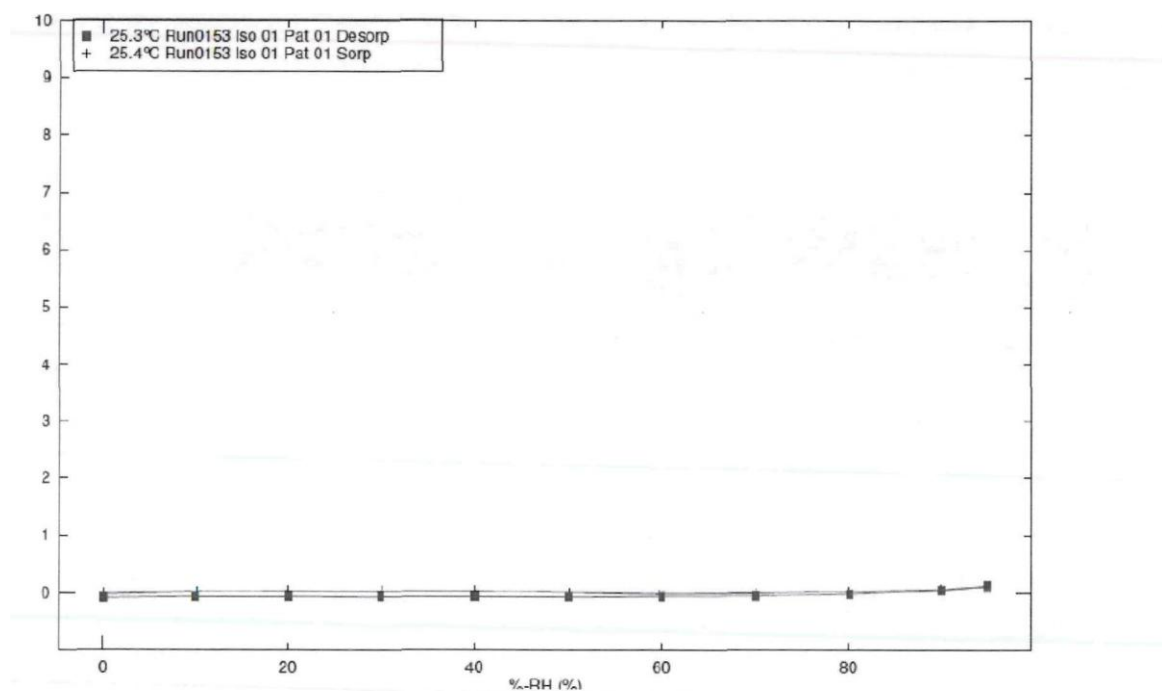
Фігура 7: спектр сполуки формули (I) в кристалічній формі поліморфу I в ближньому інфрачервоному діапазоні (NIR), одержаний інфрачервоною спектроскопією з Фур'є-перетворенням



Фігура 8: спектр сполуки формули (I) в кристалічній формі поліморфу I в дальньому інфрачервоному діапазоні (FIR), одержаний інфрачервоною спектроскопією з Фур'є-перетворенням



Фігура 9: ^{13}C -ЯМР спектр сполуки формули (I) в твердому стані в кристалічній формі поліморфу I



Фігура 10: стабільність сполуки формули (I) в кристалічній формі поліморфу I в вологості повітря (x-вісь відносна вологість в % /y-вісь зміна маси в %)