SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(22) Dátum podania prihlášky: **12. 4. 2002**

(31) Číslo prioritnej prihlášky: **0101325-9**
0101326-7

(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **12. 4. 2001**
12. 4. 2001

(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **SE, SE**

(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **2. 3. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **3/2004**

(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:

(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/SE02/00724**

(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/083687**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1254-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7] :

C07D498/08,
A61K 31/5386,
A61P 9/06

(71) Prihlasovateľ: **AstraZeneca AB, Södertälje, SE;**

(72) Pôvodca: **Carlsson Hans, Mölndal, SE;**
Larsson Anette, Mölndal, SE;

(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Farmaceutická kompozícia obsahujúca 3,7-diazabicyklo-[3.3.1]-deriváty a jej použitie**

(57) Anotácia:
Je opísaná farmaceutická kompozícia s modifikovaným uvoľňovaním obsahujúca 4-({3-[7-(3,3-dimetyl]-2-oxo-butyl)-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzonitril, *terc*-butyl-2-{7-[3-(4-kyanoanilino)propyl]--9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3yl}etylkarbamát, *terc*--butyl-2-{7-[4-(4-kyanofenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl}etylkarbamát alebo *terc*-butyl-2-{7--[(2S)-3-(4-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl}etylkarbamát alebo farmaceuticky prijateľnú soľ ktorejkoľvek z týchto zlúčenín, najmä kompozícia s modifikovaným uvoľňovaním so systémom s gélujúcou polymérnou matricou. Tieto kompozície sú užitočné pri profylaxii a/alebo liečbe srdcových arytmií.

SK 1254-2003 A3

Farmaceutická kompozícia obsahujúca 3,7-diazabicyklo[3.3.1]-deriváty a jej použitie

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka nových farmaceutických kompozícií, ktoré poskytujú modifikované dodávanie konkrétnych liečiv, kde liečivá sú užitočné pri liečbe srdcových arytmií.

Doterajší stav techniky

Často je nevyhnutné podávať farmaceuticky aktívne zlúčeniny niekoľkokrát v priebehu dňa, aby sa udržala terapeutická úroveň aktívnej zlúčeniny v plazme, telesných tkanivách a/alebo gastrointestinálnom trakte. Toto je zvláštny prípad, keď sa predpokladá podávanie liečiva orálne a kedy má byť zabezpečená rovnomerná odozva v priebehu dlhšej časovej periódy.

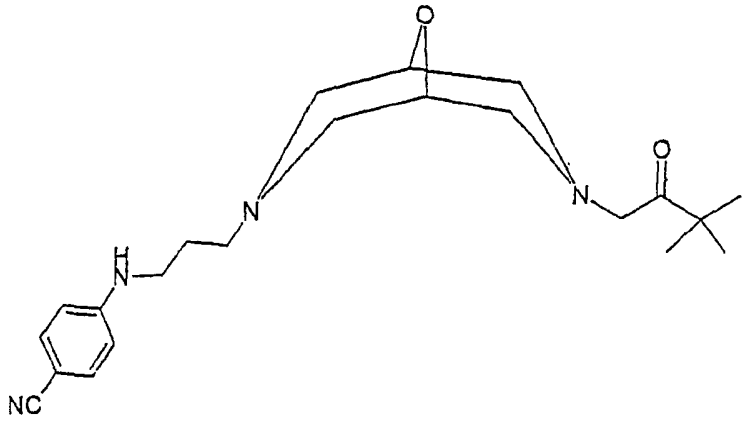
V priebehu posledných 30 rokov sa dávkové formy s modifikovaným uvoľňovaním stávali stále viac výhodnou metódou na dodávanie niektorých liečiv pacientovi, najmä orálnou cestou. Takéto formy môžu poskytovať napríklad uvoľňovanie liečiva v priebehu dlhšieho časového obdobia, čo znižuje počet požadovaných denných dávok a v priebehu tohto času môže byť rýchlosť uvoľňovania v podstatne jednotná a/alebo konštantná v špecifickej časti gastrointestinálneho traktu alebo pulzačná.

V stave techniky je známy rad dávkových foriem s regulovaným uvoľňovaním, ktoré zhrnuli okrem iných De Haan a Lerk v Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition, 6, 57 (1984); Banker v „Medical Applications of Controlled Release", zv. II, vyd. Langer a Wise, Bocaraton, Florida, 1984, str. 1 až 34; Gaffner v Industrial Aspects of Pharamceuticals, vyd. Sandel, Swedish Pharmaceutical Press, 1993, str. 93-104; Proudfoot v Dosage Re-

gimens: Their Influence on the Concentration-Time Profile of Drug in the Body, str. 191-211; a Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design, vyd. M. E. Aulton, Churchill Livingstone 1988.

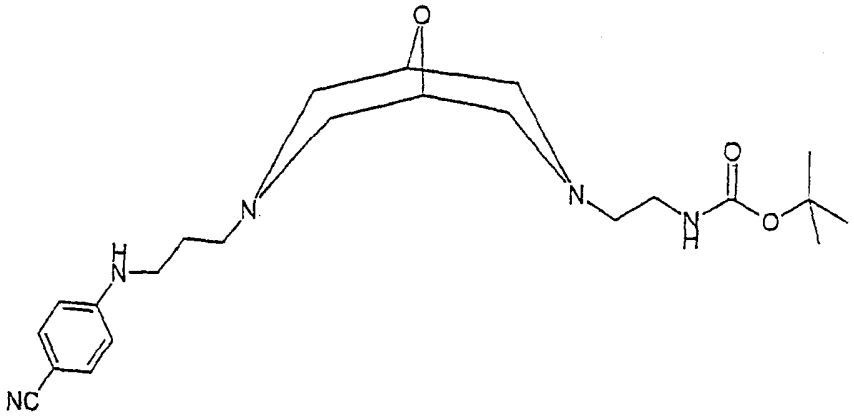
Medzinárodná patentová prihláška WO 01/28992 opisuje rad oxabispidínových zlúčenín zahŕňajúcich:

(a) 4-({3-[7-(3,3-dimetyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyklo-[3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzonitril



pričom táto zlúčenina sa ďalej uvádza ako zlúčenina A. Zlúčenina A sa špecificky opisuje vo WO 01/28992, tak vo forme voľnej bázy, ako aj vo forme benzénsulfonátovej soli;

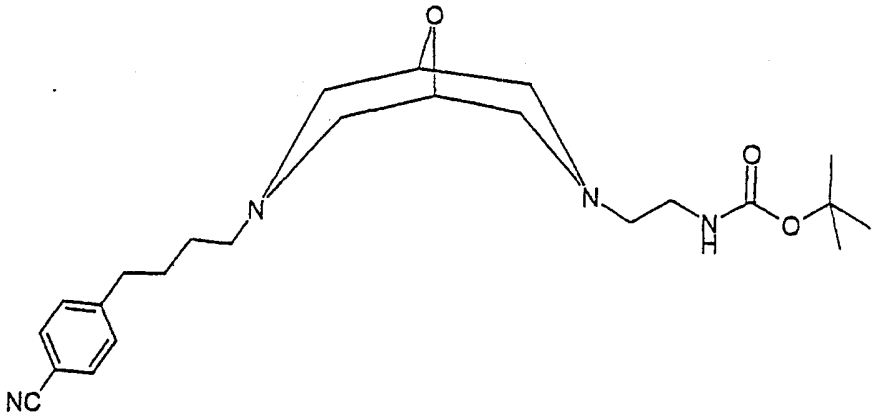
(b) *terc*-butyl-2-{7-[3-(4-kyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl}etylkarbamát



vo forme voľnej bázy, pričom táto zlúčenina sa ďalej uvádza ako

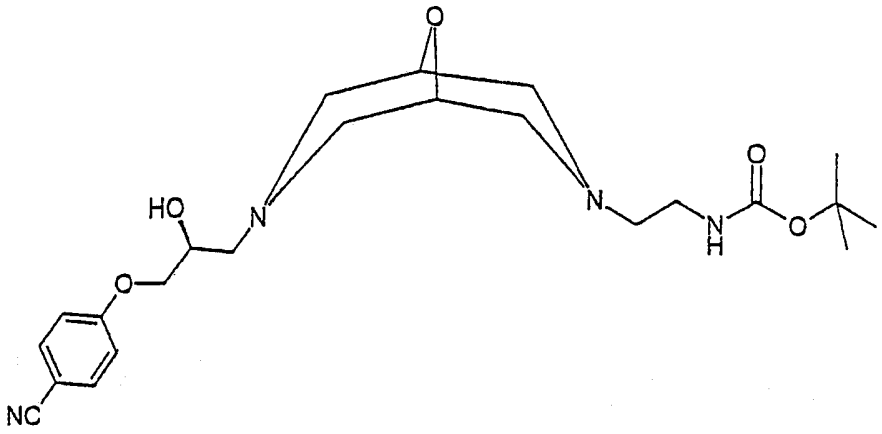
zlúčenina B;

(c) *terc*-butyl-2-{7-[4-(4-kyanofenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl}etylkarbamát



vo forme voľnej bázy, pričom táto zlúčenina sa ďalej uvádza ako zlúčenina C; a

(d) *terc*-butyl-2-{7-[(2*S*)-3-(4-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-9--oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl}etylkarbamát



vo forme voľnej bázy, pričom táto zlúčenina sa ďalej uvádza ako zlúčenina D.

Zlúčeniny uvádzané v medzinárodnej patentovej prihláške WO 01/28992 sú indikované ako zlúčeniny, ktoré sú užitočné pri liečbe srdcovej arytmie.

Hoci všeobecná informácia uvádzaná vo WO 01/28992 uvádza,

ako sa majú zlúčeniny uvedené v tomto dokumente formulovať a následne podávať pacientom, neuvádza sa tu žiadna zmienka, pokiaľ ide o modifikované uvoľňovanie farmaceutických formulácií zahŕňajúcich špecificky zlúčeniny A, B, C a D alebo ich soli.

Teraz sa zistilo, že môže byť výhodné poskytovať zlúčeniny A, B, C a D a farmaceuticky prijateľné soli ktorejkoľvek z týchto zlúčenín v dávkovej forme na modifikované uvoľňovanie.

Podstata vynálezu

Predkladaný vynález poskytuje farmaceutické kompozície (formulácie) s modifikovaným uvoľňovaním, obsahujúce ako aktívnu zložku zlúčeninu A, zlúčeninu B, zlúčeninu C alebo zlúčeninu D alebo farmaceuticky prijateľnú soľ ktorejkoľvek zo zlúčenín A, B, C alebo D, kde tieto kompozície sa ďalej uvádzajú ako „kompozície podľa vynálezu".

Zlúčeniny A, B, C a D, ako aj farmaceuticky prijateľné soli týchto zlúčenín sa môžu pripraviť ako sa opisuje vo WO 01/28992, ako sa už uviedlo, a/alebo zvyčajnými technikami v organickej chémii. Do rozsahu predkladaného vynálezu sú zahrnuté aj kompozície obsahujúce solváty, vrátane hydrátov, ako aj anhydrátov (a ansolvátov) zlúčenín A, B, C a D, a farmaceuticky prijateľné soli týchto zlúčenín.

Výraz „modifikované uvoľňovanie" farmaceutickej kompozície je potrebné odborníkom chápať tak, že zahŕňa akúkoľvek kompozíciu/formuláciu, kde nástup a/alebo rýchlosť uvoľňovania liečiva (bez ohľadu na to, či je vo forme zlúčeniny A, zlúčeniny B, zlúčeniny C, zlúčeniny D alebo farmaceuticky prijateľnej soli ktorejkoľvek z týchto zlúčenín) sa mení galenickými manipuláciami a tak zahŕňa definíciu poskytovanú United States Pharmacopeia (USP XXII), str. xliii a xliv predhovoru/úvodnej časti, pričom relevantný opis v tomto dokumente sa tu uvádza ako odkaz.

V predmetnom prípade sa môže modifikované uvoľňovanie poskytovať použitím vhodného farmaceuticky prijateľného nosiča a/alebo ďalších prostriedkov, pričom nosič alebo príslušné prostriedky spôsobia zmenu nástupu a/alebo rýchlosti uvoľňovania aktívnej zložky. Tak tento výraz je potrebné odborníkom chápať tak, že zahŕňa kompozície, ktoré sú upravené (napríklad ako sa opisuje v tomto dokumente) na poskytnutie „trvalého", „predĺženého" alebo „rozšíreného" uvoľňovania liečiva (pričom liečivo je uvoľňované s dostatočne retardovanou rýchlosťou, na poskytnutie terapeutickej odozvy v priebehu požadovanej časovej periódy, prípadne obsahujúce opatrenia, aby počiatočné množstvo liečiva bolo dostupné v priebehu vopred stanoveného času po podaní, aby došlo k počiatočnej požadovanej terapeutickej odozve); kompozície, ktoré poskytujú „oneskorené" uvoľňovanie liečiva (v ktorých je uvoľňovanie liečiva oneskorené, až kým nedosiahne špecifickú oblasť gastrointestinálneho traktu, a následne dôjde k pulzačnému alebo inému modifikovanému uvoľňovaniu, ako sa už uviedlo); ako aj kompozície s takzvaným „opakovaným pôsobením", v ktorých je dávka liečiva uvoľňovaná buď bezprostredne po podaní alebo po určitom čase po podaní a ďalšie dávky sú uvoľňované neskôr.

Pokladá sa za výhodné, keď kompozície podľa vynálezu poskytujú oneskorené uvoľňovanie alebo výhodnejšie trvalé uvoľňovanie (napríklad predĺžené alebo rozšírené uvoľňovanie) liečiva počas určitej časovej periódy. Výhodnejšie kompozície podľa vynálezu môžu byť upravené (napríklad ako sa opisuje v tomto dokumente) na poskytnutie dostatočnej dávky liečiva v priebehu dávkového intervalu (bez ohľadu na počet dávok za jednotku času) na produkovanie požadovaného terapeutického účinku. Uvoľňovanie môže byť jednotné a/alebo konštantné v priebehu dlhšieho času alebo iné.

Kompozície podľa vynálezu môžu byť napríklad v nasledovnej forme, pričom všetky tieto formy sú odborníkovi známe.

(a) Povlečené pelety, tablety alebo kapsule, ktoré môžu byť ur-

čené na uvoľnenie aspoň určitej časti liečiva, kedy príslušná formulácia dosiahne konkrétnu oblasť gastrointestinálneho traktu. Takéto tablety môžu byť napríklad opatrené povlakom, ktorý je odolný v gastrointestinálnom trakte, ako napríklad enterická povlaková vrstva poskytujúca uvoľnenie aspoň časti liečiva prítomného vo formulácii v špecifickej časti gastrointestinálneho traktu, ako sú črevné oblasti.

(b) Násobné jednotkové alebo viacčasticové systémy, ktoré môžu byť vo forme mikročastíc, mikrosfér alebo peliet, obsahujúce liečivo (kde násobné jednotky/násobné častice môžu poskytovať postupné vyprázdňovanie formulácie obsahujúcej liečivo zo žalúdka do dvanástnika a ďalej cez tenké a hrubé črevo, pričom dôjde k uvoľneniu liečiva vopred stanovenou rýchlosťou).

(c) Formulácie zahŕňajúce disperzie alebo tuhé roztoky aktívnej zložky v matrici, ktorá môže byť vo forme vosku, gumy alebo tuku alebo najmä vo forme polyméru, kde k uvoľňovaniu liečiva dochádza postupnou povrchovou eróziou tablety a/alebo difúziou.

(d) Systémy, ktoré obsahujú bioadhezívnu vrstvu, kde vrstva môže poskytovať predĺžené zadržiavanie kompozície podľa vynálezu v konkrétnej oblasti gastrointestinálneho traktu (napríklad v žalúdku). Toto zahŕňa flotačné alebo ponorné systémy (t. j. systémy s nízkou a vysokou hustotou), nazývané aj systémy zvyšujúce objem.

(e) Takzvané „pendentné" systémy, v ktorých je liečivo viazané na iónomeničovú živicu, ktorá poskytuje postupné uvoľňovanie liečiva ovplyvňovaním ďalších iónov prítomných v gastrointestinálnom trakte, napríklad kyslé prostredie žalúdka.

(f) Zariadenia, v ktorých je rýchlosť uvoľňovania liečiva regulovaná jeho chemickým potenciálom (napríklad osmotická pumpa).

(g) Systémy, kde sa liečivo uvoľňuje difúziou cez membrány, zahŕňajúce viacvrstvové systémy.

(h) Zariadenia, ktoré uvoľňujú malé množstvo liečiva na základe vonkajšieho signálu.

(i) Aktívne samoprogramovateľné systémy, ktoré môžu obsahovať snímač, kde snímač reaguje na konkrétne biologické prostredie na moduláciu dodávaného liečiva.

(j) Implantáty na regulované uvoľňovanie, kde uvoľňovanie liečiva je funkciou difúzie vody a/alebo gastrointestinálnej tekutiny do zariadenia cez vstupný/výstupný port, vedúce k rozpusteniu a následnému uvoľneniu liečiva.

(k) Kombinácie dvoch alebo viacerých uvedených princípov.

Uvedené princípy sa podrobnejšie opisujú v rade odkazov na stav techniky, ktoré zahŕňajú Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition, 6, 57 (1984); Medical Applications of Controlled Release, zv. II, vyd. Langer a Wise, Bocaraton, Florida, 1984, str. 1-34; Industrial Aspects of Pharmaceuticals, vyd. Sandel, Swedish Pharmaceutical Press, 1993, str. 93-104 a str. 191-211; „Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design", vyd. M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988; ako aj odkazy uvedené v týchto dokumentoch, pričom relevantné opisy vo všetkých týchto dokumentoch sú tu uvádzané ako odkaz.

Vhodné formulácie na modifikované uvoľňovanie tak odborník môže pripraviť podľa štandardných techník používaných vo farmácii, ako sa opisujú v tomto dokumente alebo v uvedených dokumentoch a/alebo ktoré sú veľmi dobre známe.

Pokladá sa za výhodné, keď sú v kompozícii podľa vynálezu aktívne zložky poskytované spoločne s farmaceuticky prijateľným nosičom. Najmä sa pokladá za výhodné, keď sú kompozície podľa vynálezu poskytované vo forme, kedy je aktívna zložka zabudovaná do polymérnej matrice.

Z tohto hľadiska sa pokladá za výhodné, keď sú zlúčeniny podľa vynálezu poskytované v takzvanom „napučiavacom" systéme na

modifikované uvoľňovanie alebo v systéme na báze „gélujúcej matrice" na modifikované uvoľňovanie, kde je aktívna zložka poskytovaná spoločne s polymérom, ktorý napučiava vo vodnom prostredí (t. j. „hydrofilná gélujúca zložka"). Výraz „vodné prostredie" je potrebné v tomto kontexte chápať tak, že zahŕňa vodu a kvapaliny, ktoré sú alebo ktoré sa blížia kvapalinám prítomným v gastrointestinálnom trakte cicavca. Takéto polymérne systémy typicky obsahujú hydrofilné makromolekulárne štruktúry, ktoré môžu byť v suchej forme sklovité alebo aspoň čiastočne v kryštalickom stave a ktoré pri styku s vodným prostredím napučiavajú. Modifikované uvoľňovanie liečiva sa tak uskutočňuje jedným alebo viacerými z nasledovných procesov: transport rozpúšťadla do polymérnej matrice, napučiavanie polyméru, difúzia liečiva cez napučaný polymér a/alebo erózia polyméru, pričom jeden alebo viacero z nich môže slúžiť na pomalé uvoľňovanie liečiva z polymérnej matrice do vodného prostredia.

Vhodné polymérne materiály (t. j. nosiče), ktoré sa môžu použiť ako hydrofilná gélujúca zložka kompozície na modifikované uvoľňovanie v systéme gélujúcej matrice zahŕňajú polyméry s molekulovou hmotnosťou nad 5 000 g/mol a ktoré sú buď:

(a) aspoň čiastočne rozpustné; alebo

(b) napučiavajú v styku s,

vodným prostredím (ako sa už definovalo) a tak umožnia uvoľnenie liečiva z nosiča.

Vhodné polyméry s gélujúcou matricou, ktoré môžu byť syntetické alebo prírodné, zahŕňajú polysacharidy, ako je maltodextrín, xantán, skleroglukán, dextrán, škrob, algináty, pululán, kyselina hyaloronová, chitín, chitosan a podobne; alebo prírodné polyméry, ako sú proteíny (albumín, želatína atď.), poly-*L*-lyzín; sodná soľ kyseliny poly(akrylovej); poly(hydroxyalkylmetakryláty) (napríklad poly(hydroxyetylmetakrylát)); karboxypolymetylén (napríklad Carbopol™); karbomér; polyvinylpyrolidón; gu-

my, ako je guarová guma, arabská guma; karayová guma, ghati guma, guma zo struku svätojánskeho chleba, tamarindová guma, gelanová guma, tragakantová guma, pektín, glutén a podobne; poly(vinylalkohol); etylénvinylalkohol; poly(etylénoxid) (PEO); a étery celulózy, ako je hydroxymetylcelulóza (HMC), hydroxyetylcelulóza (HEC), hydroxypropylcelulóza (HPC), metylcelulóza (MC), etylcelulóza (EC), karboxyetylcelulóza (CEC), etylhydroxyetylcelulóza (EHEC), karboxymetylhydroxyetylcelulóza (CMHEC), hydroxypropylmetylcelulóza (HPMC), hydroxypropyletylcelulóza (HPEC) a sodná soľ karboxymetylcelulózy (Na CMC); ako aj kopolyméry a/alebo jednoduché zmesi ktorýchkoľvek z uvedených polymérov. Určité z uvedených polymérov môžu byť ďalej zosieťované štandardnými technikami.

Pokladá sa za výhodné, keď sa pre kompozície podľa vynálezu so systémom gélujúcej matrice použije ako základný napučiavací polymér HPC, maltodextrín, skleroglukán, karboxypolymetylén, výhodnejšie PEO, HEC alebo xantán, a najmä HPMC, ako aj kopolyméry a/alebo jednoduché zmesi ktorýchkoľvek z týchto polymérov.

Keď sa použije PEO, HEC, xantán a HPMC (t. j. aspoň ako jeden z polymérov) v hydrofilnej gélujúcej zložke, výhodné molekulové hmotnosti (t. j. hodnoty priemerných molekulových hmotností, ako sa stanovuje štandardnými technikami, ako je osmometria, vylučovacia chromatografia s refrakčným detektorom (kde sa molekulová hmotnosť určí spôsobom štandardných kalibračných kriviek), rozptýlenie svetla a/alebo ultracentrifugačné techniky) pre tieto polyméry sú v rozsahu 5 000 g/mol až 200 000 000 g/mol, napríklad 100 000 000 g/mol, výhodne do 25 000 000 g/mol, a výhodnejšie do 20 000 000 g/mol. Môžu sa použiť zmesi PEO, HEC, xantánových a HPMC polymérov s rôznymi molekulovými hmotnosťami v týchto rozsahoch.

Vhodné HEC polyméry zahŕňajú aj tie polyméry, ktoré produkujú roztoky polyméru vo vode s viskozitami, ako sa nameria štandardnými technikami, ako sú tie, ktoré sa vo všeobecnosti

opisujú v United States Pharmacopeia XXIV (USP XXIV/NF19) na str. 2002 a ďalších (relevantné zistenia v tomto dokumente sa tu uvádzajú ako odkaz), aspoň 200 cps pre 2 % (hmotnosť/hmotnosť) vodný roztok a do 8 000 cps pre 1 % (hmotnosť/hmotnosť) vodný roztok, výhodne 250 cps pre 2 % vodný roztok a do 5 500 cps pre 1 % vodný roztok. Môžu sa použiť zmesi HEC polymérov s rôznymi viskozitami v týchto rozsahoch, aby sa získala napríklad zmes HEC, ktorá poskytuje roztoky, ako sa už uviedlo s „priemernými" viskozitami (t. j. viskozitou pre zmes) v uvedených výhodných rozsahoch. Podobne sa môžu použiť zmesi HEC polymérov (s viskozitami a/alebo „priemernými" viskozitami v týchto rozsahoch) s inými z uvedených polymérov. Ak sa použije HEC ako polymér, je výhodné, keď sa tento polymér pred tabletovaním spracuje, napríklad mletím a/alebo zrážaním z acetónu. Ďalej môže byť žiaduce povliecť HEC polymér iným polymérom s nízkou viskozitou (napríklad HPMC s viskozitou 6 cps), napríklad ako sa opisuje ďalej. Vhodné HEC polyméry zahŕňajú tie polyméry, ktoré sa predávajú pod obchodným názvom NATRASOL™ (Aqualon).

Vhodné HPMC polyméry zahŕňajú aj tie polyméry, ktoré produkujú 2 % (hmotnosť/hmotnosť) roztoky polyméru vo vode s viskozitami, ako sa nameria štandardnými technikami, ako sú tie, ktoré sa vo všeobecnosti opisujú v United States Pharmacopeia XXIV (USP XXIV/NF19) na str. 2002 a ďalších, ako aj na str. 843 a 844 (relevantné zistenia v tomto dokumente sa tu uvádzajú ako odkaz) medzi 3 a 150 000 cps (pri teplote 20 °C) ako napríklad medzi 10 a 120 000 cps, výhodne medzi 30 a 50 000 cps, a výhodnejšie medzi 50 a 15 000 cps. Môžu sa použiť zmesi HPMC polymérov s rôznymi viskozitami v týchto rozsahoch, aby sa získala napríklad zmes HPMC, ktorá poskytuje roztoky, ako sa už uviedlo, s „priemernými" viskozitami (t. j. viskozitou pre zmes) v uvedených výhodných rozsahoch. Podobne sa môžu použiť zmesi HPMC polymérov (s viskozitami a/alebo „priemernými" viskozitami v týchto rozsahoch) s inými z uvedených polymérov. Vhodné HPMC polyméry zahŕňajú tie polyméry, ktoré spĺňajú štandardné substitučné typy

2208, 2906, 2910 a 1828 podľa United States Pharmacopeia (ďalšie podrobnosti pozri USP XXIV/NF 19). Vhodné HPMC polyméry zahŕňajú tie polyméry, ktoré sa predávajú pod obchodným názvom METHOCEL™ (Dow Chemical Corporation) alebo pod obchodným názvom METOLOSE™ (Shin-Etsu).

Vhodné xantánové polyméry zahŕňajú aj tie polyméry, ktoré produkujú 1 % (hmotnosť/hmotnosť) roztoky polyméru vo vode s viskozitami, ako sa nameria štandardnými technikami, ako sú tie, ktoré sa vo všeobecnosti opisujú v United States Pharmacopeia XXIV (USP XXIV/NF19) na str. 2002 a ďalších, ako aj na str. 2537 a 2538 (relevantné zistenia v tomto dokumente sa tu uvádzajú ako odkaz) medzi 60 a 2 000 cps (pri teplote 24 °C), ako napríklad medzi 600 a 1 800 cps, výhodne medzi 1 200 a 1 600 cps. Môžu sa použiť zmesi xantánových polymérov s rôznymi viskozitami v týchto rozsahoch, aby sa získala napríklad xantánová zmes, ktorá poskytuje roztoky, ako sa už uviedlo, s „priemernými" viskozitami (t. j. viskozitou pre zmes) v uvedených výhodných rozsahoch. Podobne sa môžu použiť zmesi xantánových polymérov (s viskozitami a/alebo „priemernými" viskozitami v týchto rozsahoch) s inými z uvedených polymérov. Vhodné xantánové polyméry zahŕňajú tie polyméry, ktoré sa predávajú pod obchodným názvom XANTURAL™ a KELTROL™ (CPKelco) a SATIAXANE™ (Degussa, Texturant Systems).

Výber polyméru bude určený charakterom aktívnej zložky/liečiva (t. j. zlúčeniny A, B, C a D alebo ich soli), ktorá je obsiahnutá v kompozícii podľa vynálezu, ako aj požadovanou rýchlosťou uvoľňovania. Najmä pre odborníka bude zrejmé, napríklad v prípade HPMC, že vyššia molekulová hmotnosť bude vo všeobecnosti poskytovať nižšiu rýchlosť uvoľňovania liečiva z kompozície. Ďalej, v prípade HPMC, rôzne stupne substitúcie metoxyskupín a hydroxypropylových skupín budú zvyšovať zmeny v rýchlosti uvoľňovania liečiva z kompozície. Z tohto hľadiska a ako sa už uviedlo, môže byť žiaduce poskytovať kompozície podľa vynálezu vo forme systémov s gélujúcou matricou, v ktorých je polymérny nosič poskytovaný zmiešaním dvoch alebo viacerých polymérov, na-

príklad s rôznymi molekulovými hmotnosťami, napríklad ako sa opisuje ďalej, aby sa získal konkrétny požadovaný profil uvoľňovania.

Ďalej sa zistilo, že pokiaľ ide o systémy vo forme gélujúcej matrice, rýchlosť uvoľňovania liečiva z kompozície podľa vynálezu sa môže ďalej regulovať reguláciou pomeru liečivo/polymér a pomeru povrch/objem jednotlivých kompozícií (napríklad tabliet) obsahujúcich liečivo a polymérny nosičový systém.

Kompozície podľa vynálezu bez ohľadu na to, či sú vo forme systému s gélujúcou matricou alebo iného, môžu obsahovať jednu alebo viacero ďalších pomocných látok (okrem polymérneho nosičového systému), na ďalšiu modifikáciu uvoľňovania liečiva, na zlepšenie fyzikálnych a/alebo chemických vlastností finálnej kompozície a/alebo na uľahčenie procesu výroby. Takéto pomocné látky sú zvyčajné vo formulácii kompozícií na modifikované uvoľňovanie.

Napríklad kompozícia podľa vynálezu môže obsahovať jedno alebo viacero nasledovných riedidiel: fosforečnan vápenatý (dihydrogenfosforečnan vápenatý, hydrogenfosforečnan vápenatý a fosforečnan vápenatý), laktózu, mikrokryštalickú celulózu, manitol, sorbitol, oxid titaničitý, kremičitan hlinitý a podobne. Výhodným riedidlom je mikrokryštalická celulóza.

Kompozície podľa vynálezu môžu obsahovať jedno z nasledovných mazadiel: stearát horečnatý, stearylfumarát sodný a podobne.

Kompozície podľa vynálezu môžu obsahovať kĺzne prostriedky, ako je koloidný oxid kremičitý.

Kompozície podľa vynálezu môžu obsahovať jedno alebo viacero z nasledovných spájadiel: polyvinylpyrolidón, laktózu, manitol, mikrokryštalickú celulózu, polyetylénglykol (PEG) a HPMC s nízkou molekulovou hmotnosťou, MC s nízkou molekulovou hmotnosťou,

HPC s nízkou molekulovou hmotnosťou a podobne. Výhodné spájadlá obsahujú mikrokryštalickú celulózu.

Kompozície podľa vynálezu môžu obsahovať jedno alebo viacero z nasledovných činidiel regulujúcich pH: organické kyseliny (napríklad kyselinu citrónovú a podobne) alebo ich soli s alkalickým kovom (napríklad sodné soli), farmaceuticky prijateľné soli (napríklad sodné, horečnaté alebo vápenaté soli) anorganických kyselín (ako je kyselina uhličitá alebo kyselina fosforečná), oxidy horčíka, ako aj alkalických kovov a kovov alkalických zemín, sírany kovov (napríklad sodné, vápenaté, draselné a podobne), metabisulfáty, propionáty a sorbáty.

Môžu sa použiť aj ďalšie pomocné látky, ako farbivá, arómáty, činidlá modifikujúce tonus, povlakové činidlá, konzervačné prostriedky a podobne.

Môže sa použiť kombinácia uvedených ďalších pomocných látok.

Pre odborníka je zrejmé, že niektoré z uvedených ďalších pomocných látok, ktoré môžu byť obsiahnuté vo finálnej kompozícii podľa vynálezu, môžu mať viac než jednu z uvedených funkcií. Okrem toho ďalšie už uvedené pomocné látky môžu pôsobiť aj ako časť hydrofilnej gélujúcej zložky v systéme s gélujúcou matricou.

Celkové množstvo ďalších excipientov (nezahŕňajúce však v prípade systémov s gélujúcou matricou základný polymérny nosič), ktoré môžu byť prítomné v kompozícii podľa vynálezu bude závisieť od charakteru kompozície, ako aj od charakteru a množstva ďalších zložiek kompozície, a môže byť do 85 %, napríklad medzi 0,1 až 75 %, ako napríklad 0,2 až 65 %, výhodne 0,3 až 55 %, výhodnejšie 0,5 až 45 %, a najmä 1 až 40 %, ako je 2 až 35 % hmotnosť/hmotnosť. V každom prípade môže byť výber a množstvo ďalších zložiek určený odborníkom rutinne (t. j. bez možnosti použiť informáciu vynálezu).

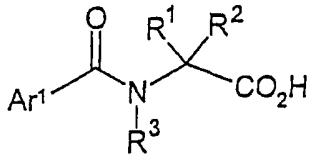
V systémoch s gélujúcou matricou by malo byť množstvo polyméru dostatočné na to, aby sa zabezpečilo, že sa poskytne dostatočné množstvo liečiva v priebehu intervalu dávkovania, a že sa dosiahne požadovaný terapeutický účinok. Pokladá sa za výhodné, keď sa aspoň 60 % (ako napríklad 80 %) počiatočného obsahu liečiva v kompozícii uvoľní pacientovi a/alebo v skúšobných podmienkach opísaných ďalej v priebehu periódy 2 hodín alebo dlhšie, výhodne v priebehu periódy 4 hodín alebo dlhšie, výhodnejšie v priebehu periódy 6 hodín alebo dlhšie, a najmä v priebehu periódy medzi 8 a 24 hodinami. Vhodné množstvá polyméru, ktoré môžu byť zahrnuté, budú okrem iného závisieť od aktívnej zložky, ktorá je obsiahnutá v kompozícii, od akejkoľvek prítomnej pomocnej látky a od charakteru použitého polyméru, a sú v rozsahu 5 až 99,5 %, napríklad 10 až 95 %, najmä 15 až 80 %, výhodne 20 až 75 %, výhodnejšie 30 až 70 %, a najmä 35 až 65 % (hmotnosť/hmotnosť). V každom prípade výber a množstvo polyméru bežne určí odborník.

Ak sa kompozície podľa vynálezu poskytujú vo forme systému s gélujúcou matricou, aktívne zložky (zlúčeniny A, B, C a D alebo farmaceuticky prijateľné soli ktorejkoľvek z týchto zlúčenín), ktoré sa môžu uviesť, zahŕňajú voľné formy zlúčenín A, B, C a najmä D, ako aj ich soli, kde rozpustnosť tejto soli vo vodnom prostredí (ako sa už definovalo) je v podstate nezávislá od pH uvedeného prostredia, najmä od pH vo fyziologickom rozsahu typicky sa nachádzajúcom v gastrointestinálnom trakte.

Výhodné soli zlúčeniny A zahŕňajú soli kyseliny 1-hydroxy-2-naftoovej, soli kyseliny benzoovej, soli kyseliny 2-mezitylénsulfónovej, soli hydroxysubstituovanej kyseliny benzénsulfónovej, soli kyseliny 1,5-naftalénsulfónovej, soli kyseliny 1,5-naftaléndisulfónovej, najmä soli kyseliny toluénsulfónovej alebo najmä soli kyseliny benzénsulfónovej.

Výhodné soli zlúčenín B, C a D môžu zahŕňať soli kyseliny metánsulfónovej, soli kyseliny hippurovej, soli kyseliny toluén-

sulfónovej, soli kyseliny pamoovej, soli kyseliny 1,5-naftalén-disulfónovej, soli kyseliny tereftalovej, soli kyseliny jantárovej, soli kyseliny vínnej a ich deriváty, ako soli kyseliny O,O´-dibenzoylvínnej a soli kyseliny O,O´-di-*p*-toluoylvínnej, soli kyseliny 2,2,3,3-tetrametyl-1,4-dibutánovej, soli kyseliny 1,2-cyklopentándikarboxylovej alebo adičné soli, kde kyselinou je derivát kyseliny hippurovej, napríklad kyselina všeobecného vzorca I



(I),

kde

Ar^1 znamená fenylovú skupinu alebo naftylovú skupinu, pričom obe sú prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami vybranými z atómu halogénu (napríklad atómu chlóru), nitroskupiny, alkylovej skupiny obsahujúcej 1 až 6 atómov uhlíka, alkoxyskupiny obsahujúcej 1 až 6 atómov uhlíka, hydroxyskupiny a fenylovej skupiny; a

R^1, R^2 a R^3 nezávisle znamenajú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 3 atómy uhlíka.

Pre odborníka je zrejmé, že keď A^1 predstavuje fenylovú skupinu a všetky skupiny R^1, R^2 a R^3 predstavujú atóm vodíka, potom kyselinou všeobecného vzorca I je kyselina hippurová.

Výhodné skupiny Ar^1 zahŕňajú fenylovú skupinu, kde táto skupina je prípadne substituovaná fenylovou skupinou (napríklad v polohe 4 vzhľadom na miesto pripojenia skupiny C(O)), atómom chlóru (napríklad v polohe 3 a/alebo 4 vzhľadom na skupinu C(O)), nitroskupinou (napríklad v polohe 4 vzhľadom na skupinu C(O)) a/alebo alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, ako je metylová skupina (napríklad v polohe 2 a/alebo 4 vzhľadom na skupinu C(O)) a naftylovou skupinou. Výhodnejšie

významy pre Ar^1 zahŕňajú fenylovú skupinu, 4-fenylfenylovú skupinu (bifenylovú skupinu), 3,4-dichlórfenylovú skupinu, 2-naftylovú skupinu, 4-nitrofenylovú skupinu a 2,4,6-trimetylfenylovú skupinu.

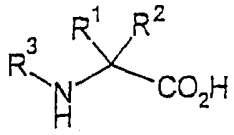
Výhodné skupiny R^1 a R^2 zahŕňajú atóm vodíka a metylovú skupinu. Je výhodné, keď R^1 a R^2 v oboch prípadoch predstavujú atóm vodíka alebo v oboch prípadoch predstavujú metylovú skupinu.

Výhodnou skupinou R^3 je atóm vodíka.

Keď obe skupiny R^1 a R^2 predstavujú metylovú skupinu, je výhodné, keď Ar^1 je fenylová skupina. Keď obe skupiny R^1 a R^2 predstavujú atóm vodíka, je výhodné, keď Ar^1 predstavuje 4-nitrofenylovú skupinu, 2,4,6-trimetylfenylovú skupinu alebo najmä 3,4-dichlórfenylovú skupinu, 2-naftylovú skupinu alebo 4-fenylfenylovú skupinu (bifenylovú skupinu).

Kyseliny všeobecného vzorca I sú komerčne dostupné (napríklad kyselina hippurová, kyselina 4-nitrohippurová a kyselina 2-, 3- alebo 4-metylhippurová) alebo sa môžu pripraviť v súlade so štandardnými technikami.

Napríklad kyseliny všeobecného vzorca I sa môžu pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca II



(II),

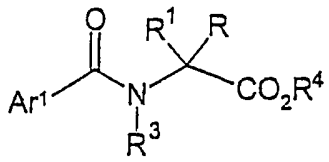
kde R^1, R^2 a R^3 majú už uvedený význam, s chloridom kyseliny všeobecného vzorca III

$$Ar^1C(O)Cl \qquad (III),$$

kde Ar^1 má už uvedený význam, napríklad v prítomnosti bázy, napríklad vodného roztoku hydroxidu sodného, v súlade s klasickými Schotten-Baumanovými procedúrami (pozri napríklad J. Med. Chem., 32, 1033 (1989)).

Neutralizácia kyselinou, napríklad kyselinou chlorovodíkovou, môže vyzrážať kyselinu všeobecného vzorca I, ktorá sa môže, ak je to nevyhnutné, rekryštalizovať z rôznych rozpúšťadiel, napríklad z izopropanolu, metanolu, etanolu, acetónu a vody, alebo zo zmesi týchto rozpúšťadiel.

Alternatívne môžu esterové (napríklad nižšie alkylesterové) deriváty zlúčenín všeobecného vzorca II, prípadne vo forme soli, napríklad hydrochloridu, reagovať s chloridom kyseliny všeobecného vzorca III, v prítomnosti bázy, napríklad trietylamínu, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v dichlórmetáne, pričom sa získa esteramid všeobecného vzorca IV



(IV),

kde R^4 predstavuje nižšiu alkylovú skupinu (ako je alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka) alebo nižšiu alkylfenylovú skupinu (napríklad alkylfenylovú skupinu obsahujúcu 1 až 3 atómy uhlíka v alkylovej časti) a Ar^1, R^1, R^2 a R^3 majú už uvedený význam (pozri napríklad J. Heterocyclic Chem., 10, 935 (1973), Tetrahedron, 45, 1691 (1989) a J. Org. Chem., 64, 8929 (1999)). Esteramidy všeobecného vzorca IV môžu byť pri teplote miestnosti v tuhej forme a tak sa môžu prečistiť po ich vzniku kryštalizáciou, ak je to vhodné. Zlúčeniny všeobecného vzorca IV sa potom môžu konvertovať na zlúčeniny všeobecného vzorca I štandardnou hydrolýzou, napríklad vodným roztokom hydroxidu sodného, a následným pridaním kyseliny, napríklad kyseliny chlorovodíkovej, na vyzrážanie produktu. Ak je to žiaduce, môže sa potom uskutočniť rekryštalizácia.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, II a IV, kde R^3 predstavuje alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 3 atómy uhlíka, sa môžu pripraviť štandardnou alkyláciou zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca I, II alebo IV, kde R^3 predstavuje atóm vodíka.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II (a esterové deriváty) a III sú komerčne dostupné alebo sa môžu ľahko pripraviť bežnými spôsobmi.

Výhodné soli zlúčeniny D zahŕňajú soli odvodené od kyseliny metánsulfónovej, kyseliny pamoovej, kyseliny 1,5-naftaléndisulfónovej, kyseliny hippurovej, kyseliny tereftalovej, kyseliny jantárovej, kyseliny O,O´-dibenzoyl-*D*-vínnej, kyseliny O,O´-di-*p*-toluoyl-*D*-vínnej, kyseliny 2,2,3,3-tetrametyl-1,4-dibutánovej a kyseliny 1,2-cyklopentándikarboxylovej a adičných solí s kyselinou, kde kyselinou je zlúčenina všeobecného vzorca I, ako sa už definovala, napríklad soli kyseliny 4-fenylhippurovej, kyseliny (3,4-dichlórbenzoylamino)octovej a kyseliny [(naftalén-2-karbonyl)amino]octovej. Obzvlášť výhodnými soľami zlúčeniny D sú soli kyseliny metánsulfónovej.

Výhodné soli zlúčeniny D zahŕňajú soli kyseliny metánsulfónovej a soli kyseliny toluénsulfónovej, napríklad soli kyseliny *p*-toluénsulfónovej.

Výhodné aktívne zložky na použitie v kompozíciách podľa vynálezu, a najmä v systémoch s gélujúcou matricou, zahŕňajú zlúčeninu D a jej farmaceuticky prijateľné soli, najmä zlúčeninu D vo forme voľnej bázy alebo vo forme soli kyseliny metánsulfónovej.

Výhodné množstvá aktívnej zložky v kompozíciách podľa vynálezu, či už vo forme systémov s gélujúcou matricou alebo iných, závisí od radu faktorov, ako je napríklad charakter tejto zložky (voľná báza, soľ a podobne), požadovaná dávka a charakter a množstvo ďalších zložiek kompozície. Môžu však byť v rozsahu 0,5 až 80 %, napríklad 1 až 75 %, ako 3 až 70 %, výhodne 5 až 65 %, výhodnejšie 10 až 60 %, najmä 15 až 55 % (hmotnosť/hmotnosť). V každom prípade sa môže množstvo aktívnej zložky stanoviť bežne odborníkom.

Typické denné dávky zlúčenín A, B, C alebo D alebo farma-

ceuticky prijateľnej soli ktorejkoľvek z týchto zlúčenín sú v rozsahu 10 až 2 000 mg, napríklad 25, ako aj 30 až 1 200 mg voľnej bázy (t. j. v prípade soli po vylúčení akejkoľvek hmotnosti vyplývajúcej z prítomnosti protiiónu), bez ohľadu na počet kompozícií (napríklad tabliet), ktoré sú podané v priebehu príslušného dňa. Výhodné denné dávky sú v rozsahu 50 až 1 000 mg, napríklad 100 až 500 mg. Typické dávky v jednotlivej kompozícii podľa vynálezu (napríklad tabletách) sú v rozsahu 15 až 500 mg, napríklad 40 až 400 mg.

Kompozície podľa vynálezu, ako sa už opísali, sa môžu pripraviť v súlade so známymi technikami, ako sa opisujú v už uvedených odkazoch. Kompozície podľa vynálezu, ktoré sú vo forme systémov s gélujúcou matricou, sa môžu pripraviť štandardnými technikami, pričom sa použije štandardné zariadenie, ktoré je odborníkovi známe, vrátane mokrej alebo suchej granulácie, priameho lisovania/stlačenia, sušenia, mletia, tabletovania a povliekania, ako aj kombináciami týchto procesov, napríklad ako sa opisuje ďalej.

Hoci sú kompozície podľa vynálezu výhodne upravené na orálne podanie, ich použitie nie je obmedzené na tento spôsob podania. Kompozície s modifikovaným uvoľňovaním podľa vynálezu na parenterálne podanie, ktoré môžu zahŕňať systémy, ktoré sú odborníkovi veľmi dobre známe, ako sú systémy založené na poloxaméroch, biodegradovateľných mikrosférach, lipozómoch, suspenziách v olejoch a/alebo emulziách, sa môžu pripraviť podľa štandardných techník, napríklad ako opísal Leung a kol. v Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications (Drugs and the Pharmaceutical Sciences); zv. 29, 2. vydanie, vyd. Robinson a Lee, Dekker, 1987, kapitola 10, str. 433, pričom relevantný opis uvedený v tomto dokumente sa tu uvádza ako odkaz.

Kompozície podľa vynálezu sa môžu podávať jedenkrát alebo viackrát denne (napríklad až šesťkrát denne, ale výhodne nie viac než dvakrát denne), bez ohľadu na počet jednotlivých jed-

notiek (formulácia/kompozícia), ktoré sa podávajú ako časť jednej „dávky".

Kompozície podľa vynálezu sú užitočné pri dodávaní zlúčenín A, B, C a D a ich farmaceuticky prijateľných solí pacientovi. Aj keď sú zlúčeniny A, B, C a D a ich farmaceuticky prijateľné soli užitočné tak pri profylaxii, ako aj pri liečbe srdcovej arytmie, najmä atriálnej a ventrikulárnej arytmie (ako je atriálna fibrilácia (napríklad atriálny flutter)), očakáva sa, že kompozície podľa vynálezu budú užitočné pri liečbe takýchto chorôb.

Kompozície podľa vynálezu sú tak indikované na liečbu alebo profylaxiu srdcových chorôb alebo v indikáciách príbuzných srdcovým chorobám, pri ktorých sa predpokladá, že arytmia zohráva dôležitú úlohu, vrátane ischemickej choroby srdca, náhleho srdcového záchvatu, infarktu myokardu, srdcového zlyhania, srdcovej operácie a tromboembolických príhod.

Podľa ďalšieho aspektu vynálezu sa poskytuje spôsob liečby arytmie, kde uvedený spôsob spočíva v podaní kompozície podľa vynálezu osobe, ktorá trpí alebo je náchylná takémuto stavu.

Aby nedošlo k pochybnostiam, „liečba" zahŕňa terapeutickú liečbu, ako aj profylaxiu stavu.

Kompozície podľa vynálezu majú výhodu v tom, že môžu poskytovať modifikované uvoľňovanie zlúčenín A, B, C a D alebo farmaceuticky prijateľnej soli ktorejkoľvek z týchto zlúčenín, aby sa získal pravidelnejší a/alebo predĺžený účinok proti srdcovej arytmii, a môžu tak poskytovať účinné dávkovanie aktívnej zložky, výhodne nie viac než jedenkrát alebo dvakrát denne. Niektoré kompozície podľa vynálezu môžu dosiahnuť uvoľnenie spôsobom, ktorý je v podstate nezávislý od pH.

Kompozície podľa vynálezu môžu mať výhodu aj v tom, že sa môžu pripraviť použitím ustálených farmaceutických spracovateľských spôsobov a materiálov, ktoré sú schválené na použitie v

potravinárstve alebo vo farmácii alebo podobné regulačné funkcie.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Vynález je ilustrovaný, nie však s obmedzením, nasledovnými výkresmi, kde:

Obrázok 1(a) ukazuje profil uvoľňovania liečiva (merané do 100 %) pri rôznom pH benzénsulfonátovej soli zlúčeniny A z tabliet pripravených z HPMC polyméru špecifického typu (METOLOSE™ 65SH1500; Shin-Etsu).

Obrázok 1(b) ukazuje profil uvoľňovania liečiva (merané do 100 %) pri rôznom pH zlúčeniny A vo forme voľnej bázy z tabliet pripravených z HPMC polyméru špecifického typu (METOLOSE™ 65SH1500; Shin-Etsu).

Obrázok 2(a) ukazuje profil uvoľňovania liečiva (merané do 100 %) pri rôznom pH benzénsulfonátovej soli zlúčeniny A z tabliet pripravených z PEO polyméru špecifického typu (molekulová hmotnosť 4 x 10^6 g/mol).

Obrázok 2(b) ukazuje profil uvoľňovanie liečiva (merané do 100 %) pri rôznom pH benzénsulfonátovej soli zlúčeniny A z tabliet pripravených z HEC polyméru špecifického typu (NATRASOL® 250M Pharm).

Obrázok 2(c) ukazuje profil uvoľňovania liečiva (merané do 100 %) pri rôznom pH zlúčeniny A vo forme voľnej bázy z tabliet pripravených z PEO polyméru špecifického typu (molekulová hmotnosť 4 x 10^6 g/mol).

Obrázok 2(d) ukazuje profil uvoľňovania liečiva (merané do 100 %) pri rôznom pH zlúčeniny A vo forme voľnej bázy z tabliet pripravených z HEC polyméru špecifického typu (NATRASOL® 250M Pharm).

Obrázok 3 ukazuje profil uvoľňovania liečiva (merané do 100 %) pri pH 6,8 benzénsulfonátovej soli zlúčeniny A z tabliet pripravených rôznymi postupmi z HPMC polyméru špecifického typu (METOLOSE™ 65SH1400; Shin-Etsu).

Obrázok 4(a) ukazuje profil uvoľňovania liečiva (merané do 100 %) pri pH 1,0 benzénsulfonátovej soli zlúčeniny A z tabliet pripravených z troch HPMC polymérov špecifických typov s rôznymi stupňami substitúcie (METOLOSE™ 60SH50; METOLOSE™ 65SH50 a METOLOSE™ 90SH100; Shin-Etsu).

Obrázok 4(b) ukazuje profil uvoľňovania liečiva (merané do 100 %) pri pH 6,8 benzénsulfonátovej soli zlúčeniny A z tabliet pripravených z troch HPMC polymérov špecifických typov s rôznymi stupňami substitúcie (METOLOSE™ 60SH50; METOLOSE™ 65SH50 a METOLOSE™ 90SH100; Shin-Etsu).

Obrázok 4(c) ukazuje profil uvoľňovania liečiva (merané do 100 %) pri pH 6,8 benzénsulfonátovej soli zlúčeniny A z tabliet pripravených z troch HPMC polymérov špecifických typov s rôznymi molekulovými hmotnosťami (METOLOSE™ 65SH400; METOLOSE™ 65SH50 a METOLOSE™ 65SH1500; Shin-Etsu).

Obrázok 5 ukazuje profil uvoľňovania liečiva pri pH 6,8 benzénsulfonátovej soli zlúčeniny A z tabliet pripravených z HPMC polyméru špecifického typu (METOLOSE™ 60SH10000; Shin-Etsu), kde tablety obsahujú rôzne pomery liečivo/polymér.

Obrázok 6 ukazuje profil uvoľňovania liečiva pri pH 6,8 benzénsulfonátovej soli zlúčeniny A z tabliet pripravených z HPMC polymérov špecifických typov (METOLOSE™ 60SH50 a METOLOSE™ 60SH10000; Shin-Etsu), samotných alebo za sucha zmiešaných v rôznych hmotnostných pomeroch.

Obrázok 7 ukazuje profil uvoľňovania liečiva (merané do 100 %) pri pH 6,8 zlúčeniny A vo forme voľnej bázy a ako jej benzénsulfonátová soľ z tabliet pripravených z HPMC polyméru špecific-

kého typu (METOLOSE™ 65SH1500; Shin-Etsu).

Obrázok 8 ukazuje profil uvoľňovania liečiva pri pH 6,8 benzénsulfonátovej soli zlúčeniny A z tabliet pripravených zo zmesi HPMC polymérov špecifických typov (METHOCEL™ K100LV CR a METHOCEL™ K4M; Dow) (priemerne 6 tabliet).

Obrázok 9 ukazuje profil uvoľňovania liečiva pri rôznych pH zlúčeniny D vo forme voľnej bázy z tabliet pripravených z HPMC polyméru špecifického typu (METOLOSE™ 65SH50; Shin-Etsu).

Obrázok 10 ukazuje profil uvoľňovania liečiva pri rôznych pH zlúčeniny D vo forme voľnej bázy z tabliet pripravených zo zmesi HPMC polymérov špecifického typu (METHOCEL™ 60SH50 a METHOCEL™ 60SH10000; Shin-Etsu).

Obrázok 11 ukazuje profil uvoľňovania liečiva pri pH 6,8 zlúčeniny D vo forme voľnej bázy a jej rôznych solí z tabliet pripravených zo zmesi HPMC polymérov špecifického typu (METHOCEL™ 60SH50 a METHOCEL™ 60SH10000; Shin-Etsu).

Obrázok 12 ukazuje profil uvoľňovania liečiva pri pH 6,8 zlúčeniny D vo forme voľnej bázy a jej rôznych solí z tabliet pripravených z HPMC polyméru špecifického typu (METHOCEL™ 60SH10000; Shin-Etsu).

Obrázok 13 ukazuje profil uvoľňovania liečiva pri pH 6,8 zlúčeniny D vo forme voľnej bázy z tabliet pripravených z HPMC polyméru špecifického typu (METHOCEL™ 60SH10000; Shin-Etsu), kde tableta obsahuje rôzne pomery liečivo/polymér (veľkosť tablety 8 mm; hmotnosť tablety 125 mg; rôzne dávky liečiva).

Obrázok 14 ukazuje profil uvoľňovania liečiva pri pH 6,8 zlúčeniny D vo forme voľnej bázy z tabliet pripravených z HPMC polyméru špecifického typu (METHOCEL™ 60SH10000; Shin-Etsu), kde tableta obsahuje rôzne pomery liečivo/polymér (veľkosť tablety 12 mm; hmotnosť tablety 625 mg; rôzne dávky liečiva).

Obrázok 15 ukazuje profil uvoľňovania liečiva pri pH 6,8 zlúčeniny D vo forme voľnej bázy z tabliet pripravených z HPMC polyméru špecifického typu (METHOCEL™ 60SH10000; Shin-Etsu), kde tableta obsahuje rôzne pomery liečivo/polymér (veľkosť tablety 8 mm; rôzne hmotnosti tablety; rovnaké dávky liečiva).

Obrázok 16 ukazuje profil uvoľňovania liečiva pri pH 6,8 zlúčeniny D vo forme voľnej bázy z tabliet pripravených z xantánovej gumy špecifického typu (XANTURAL® 180; CPKelco), kde tableta obsahuje rôzne pomery liečivo/polymér (veľkosť tablety 8 mm; hmotnosť tablety 125 mg; rôzne dávky liečiva).

Obrázok 17 ukazuje profil uvoľňovania liečiva pri pH 6,8 zlúčeniny D vo forme voľnej bázy z tabliet pripravených z xantánovej gumy špecifického typu (KELTROL®D; CPKelco).

Obrázok 18 ukazuje profil uvoľňovania liečiva pri pH 6,8 zlúčeniny D vo forme voľnej bázy z tabliet pripravených z xantánovej gumy špecifického typu (XANTURAL® 180; CPKelco), kde tableta obsahuje rôzne pomery liečivo/polymér (veľkosť tablety 8 mm; rôzne hmotnosti tablety; rovnaké dávky liečiva).

Obrázok 19 ukazuje profil uvoľňovania liečiva pri rôznom pH metánsulfonátovej soli zlúčeniny D z tabliet pripravených z HPMC polyméru špecifického typu (METHOCEL™ 60SH10000; Shin-Etsu), kde tableta obsahuje rôzne pomery liečivo/polymér (veľkosť tablety 8 mm; hmotnosť tablety 152 mg; rôzne dávky liečiva).

Obrázok 20 ukazuje profil uvoľňovania liečiva pri rôznom pH metánsulfonátovej soli zlúčeniny D z tabliet pripravených z HPMC polyméru špecifického typu (METHOCEL™ 60SH10000; Shin-Etsu), kde tableta obsahuje rôzne pomery liečivo/polymér (veľkosť tablety 12 mm; hmotnosť tablety 760 mg; rôzne dávky liečiva).

Príklady uskutočnenia vynálezu

Vynález je ilustrovaný, nie však s obmedzením, nasledovnými príkladmi.

Príprava A

Príprava zlúčeniny A a jej benzénsulfonátovej soli

(i) 4-[(3-Hydroxypropyl)amino]benzonitril

Alternatíva 1. Zmes 4-fluórbenzonitrilu (12,0 g, 99,1 mmol) a 3-amino-1-propanolu (59,6 g, 793 mmol) sa mieša počas 3 hodín pri teplote 80 °C v inertnej atmosfére a potom sa pridá voda (150 ml). Zmes sa nechá ochladiť na teplotu miestnosti a extrahuje sa dietyléterom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší sa (Na_2SO_4), prefiltruje sa a zakoncentruje sa vo vákuu a získa sa 17 g (97 %) zlúčeniny uvedenej v podnázve ako olej, ktorý státím kryštalizuje.

Alternatíva 2. 4-Fluórbenzonitril (24,6 g, 0,203 mol, Aldrich 99 %) sa pridá k 3-amino-1-propanolu (122,0 g, 1,625 mol, 8 ekv., Aldrich 99 %) a zmes sa zohrieva počas 5 hodín v atmosfére dusíka na teplotu 80 °C. Roztok sa nechá ochladiť na teplotu 22 °C a pridá sa voda (300 ml). Zakalený roztok sa dvakrát extrahuje dichlórmetánom (300 ml a 200 ml) a spojené dichlórmetánové extrakty sa premyjú vodou (300 ml). Analýza organickej vrstvy pomocou GC ukazuje ~ 1,0 % zvyšného aminopropanolu).

Alternatíva 3. K 4-fluórbenzonitrilu (30,29 g, 247,7 mmol, 1,0 ekv.) sa pridá 3-amino-1-propanol (150 ml, 148,8 g, 1981,5 mmol, 8,0 ekv.). Zmes sa mieša v atmosfére dusíka pri teplote miestnosti (27 °C) až kým sa všetka tuhá látka nerozpustí. Roztok sa zohreje (olejový kúpeľ) na teplotu 77 °C, pri tejto teplote sa udržiava počas 7 hodín a potom sa mieša cez noc (14 hodín) pri teplote miestnosti. Pridá sa voda (365 ml) a vý-

sledný zakalený roztok sa extrahuje dichlórmetánom (365 ml a 245 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú vodou (365 ml). Dichlórmetánový roztok produktu sa suší pomocou destilácie: rozpúšťadlo (200 ml) sa odstráni a nahradí sa čerstvým dichlórmetánom (200 ml). Odstráni sa ďalšie rozpúšťadlo (250 ml) na celkový objem rozpúšťadla 365 ml.

(ii) 3-(4-Kyanoanilino)propyl-4-metylbenzénsulfonát

Alternatíva 1. Na ochladený (0 °C) roztok 4-[(3-hydroxypropyl)--amino]benzonitrilu (z uvedeného kroku (i), alternatíva 1; 17 g, 96,5 mmol) v suchom MeCN (195 ml) sa pôsobí trietylamínom (9,8 g, 96,5 mmol) a potom *p*-toluénsulfonylchloridom (20,2 g, 106 mmol). Zmes sa mieša počas 90 minút pri teplote 0 °C a potom sa zakoncentruje vo vákuu. K zvyšku sa pridá voda (200 ml) a vodný roztok sa extrahuje dichlórmetánom. Organická fáza sa vysuší (Na_2SO_4), prefiltruje sa a zakoncentruje sa vo vákuu. Výsledný zvyšok sa prečistí kryštalizáciou z izopropanolu a získa sa 24,6 g (77 %) zlúčeniny uvedenej v názve.

Alternatíva 2. Roztok surového 4-[(3-hydroxypropyl)amino]benzonitrilu (z uvedeného kroku (i), alternatíva 2) sa zakoncentruje na objem 300 ml, pridá sa ďalších 200 ml dichlórmetánu a roztok sa znovu zakoncentruje na objem 300 ml (obsah vody v roztoku stanovený metódou Karl-Fischer je 0,07 %). Pridá sa trietylamín (20,55 g, 0,203 mol) a 4-(N,N-dimetylamino)pyridín (248 mg, 2,0 mmol) a roztok sa ochladí na teplotu 0 °C. Za chladenia a dobrého pretrepávania sa pridá v priebehu asi 30 minút roztok *p*-toluénsulfonylchloridu (38,70 g, 0,203 mol) v dichlórmetáne (150 ml), pričom sa teplota nechá vystúpiť na 5 °C. Reakčná zmes sa mieša počas 23 hodín v atmosfére dusíka pri teplote 3 až 5 °C (po 5 hodinách dôjde k vyzrážaniu hydrochloridu trietylamínu; podľa TLC po 20 až 23 hodinách už takmer nedochádza k ďalšej konverzii zvyškového kyanoalkoholu). Pridá sa voda (300 ml) a zmes sa počas 15 minút intenzívne mieša. Organický roztok sa zakoncentruje pri teplote 35 až 40 °C na objem asi 60 až 70 ml.

V priebehu 5 minút sa pridá izopropanol (100 ml) (v tomto štádiu dôjde k určitému zrážaniu granúl produktu pred pridaním izopropanolu; ku kryštalizácii dôjde rýchlo po pridaní izopropanolu). Potom sa pokračuje v destilácii použitím vákua, kedy sa odstránia posledné zvyšky dichlórmetánu (odstráni sa ďalších asi 30 ml a destilát sa kontroluje pomocou GC na neprítomnosť dichlórmetánu). Kryštalická kaša sa v priebehu asi 1 hodiny ochladí na teplotu 0 až 5 °C a pri tejto teplote sa pomaly mieša počas 1 hodiny. Kryštály sa odfiltrujú na strednej frite a vlhký filtračný koláč sa opatrne premyje studeným (0 °C) izopropanolom (80 ml). Filtračný koláč sa vysuší vo vákuu a pod prúdom dusíka cez noc. Výťažok: 52,76 g (78,4 mol %); HPLC: 99,64 % plošne.

Mikroanalýza: nájdené (teória): % C: 61,60 (61,67); % H: 5,41 (5,49); % N: 8,44 (8,47); % S: 9,71 (9,70).

(iii) N,N-Bis(2-oxiranylmetyl)benzénsulfónamid

K benzénsulfónamidu (250 g, 1 ekv.) sa pridá voda (2,5 l, 10-násobný objem) a potom epichlórhydrín (500 ml, 4 ekv.). Reakčná zmes sa zohreje na teplotu 40 °C. Pridá sa vodný roztok hydroxidu sodného (130 g v 275 ml vody), pričom sa teplota reakčnej zmesi udržiava medzi 40 a 43 °C. Táto operácia trvá približne 2 hodiny (rýchlosť pridávania hydroxidu sodného musí byť pomalšia na začiatku pridávania než na konci, aby sa udržal stanovený teplotný interval). Po pridaní hydroxidu sodného sa reakčná zmes mieša počas 2 hodín pri teplote 40 °C a potom cez noc pri teplote miestnosti. Nadbytok epichlórhydrínu sa odstráni ako vodný azeotrop vákuovou destiláciou (asi 4 kPa, vnútorná teplota 30 °C), až kým nedestiluje žiadny ďalší epichlórhydrín. Pridá sa dichlórmetán (1 l) a zmes sa rýchlo mieša počas 15 minút. Fázy sa nechajú rozdeliť (táto operácia zaberie približne 10 minút a úplne čisté fázy sa získajú po celonočnom státí). Vrstvy sa oddelia a dichlórmetánový roztok sa použije v nasledovnom stupni.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,55-2,65 (2H, m), 2,79 (2H, t,

J = 4,4 Hz), 3,10-3,22 (4H, m), 3,58-3,73 (2H, m), 7,50-7,56 (2H, m), 7,58-7,63 (1H, m), 7,83-7,87 (2H, m).

(iv) 5-Benzyl-3,7-dihydroxy-1-fenylsulfonyl-1,5-diazacyklooktán

IMS (2,5 l, 10-násobný objem) sa pridá k dichlórmetánovému roztoku z uvedeného kroku (iii). Roztok sa destiluje, až kým vnútorná teplota nestúpne na 70 °C. Odoberie sa približne 1 250 ml rozpúšťadla. V jednej dávke sa pridá ďalší IMS (2,5 l, 10-násobný objem) a potom benzylamín (120 ml, 0,7 ekv.) (nepozoruje sa exotermická reakcia) a reakčná zmes sa zohrieva počas 6 hodín na teplotu varu (po 2 hodinách žiadna zmena). Pridá sa ďalší benzylamín (15 ml) a roztok sa zohrieva počas ďalších 2 hodín. IMS sa oddestiluje (cca 3,25 l) a pridá sa toluén (2,5 l). Oddestiluje sa ďalšie rozpúšťadlo (cca 2,4 l) a potom sa pridá ďalší toluén (1 l). Teplota na destilačnej hlave je teraz 110 °C. Pri teplote 110 °C sa odoberie ďalších 250 ml rozpúšťadla. Teoreticky táto operácia poskytne produkt v asi 2,4 l toluénu pri teplote 110 °C. Tento roztok sa použije v nasledovnom stupni.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,83-7,80 (4H, m, ArH), 7,63-7,51 (6H, m, ArH), 7,30-7,21 (10H, ArH), 3,89-3,80 (4H, m, CH(a) + CH(b)), 3,73 (2H, s, CH_2Ph(a)), 3,70 (2H, s, CH_2Ph(b)), 3,59 (2H, dd, CHHNSO_2Ar(a)), 3,54 (2H, dd, CHHNSO_2Ar(b)), 3,40 (2H, dd, CHHNSO_2Ar(b)), 3,23 (2H, dd, CHHNSO_2Ar(a)), 3,09-2,97 (4H, m, CHHNBn(a) + CHHNBn(b)), 2,83 (2H, dd, CHHNBn(b)), 2,71 (2H, dd, CHHNBn(a)).

(Údaje sa získali z prečisteného materiálu obsahujúceho zmes *trans*-diolu (a) a *cis*-diolu (b) v pomere 1 : 1).

(v) 3-Benzyl-7-(fenylsulfonyl)-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]-nonán

Toluénový roztok z uvedeného kroku (iv) sa ochladí na teplotu 50 °C. Pridá sa bezvodá kyselina metánsulfónová (0,2 l).

Táto operácia spôsobí stúpnutie teploty z 50 na 64 °C. Po 10 minútach sa pridá kyselina metánsulfónová (1 l) a reakčná zmes sa zohrieva počas 5 hodín na teplotu 110 °C. Potom sa z reakčnej zmesi oddestiluje toluén; odoberie sa 1,23 l (je potrebné dbať na to, aby vnútorná teplota nebola v ktoromkoľvek štádiu vyššia než 110 °C, inak sa výťažok zníži). Reakčná zmes sa potom ochladí na teplotu 50 °C a na odstránenie zvyšného toluénu sa použije vákuum. Zohrievaním na teplotu 110 °C a pri tlaku 65 kPa sa odstráni ďalších 0,53 l (je výhodné, keď sa môže toluén odstrániť pri nižšej teplote a tlaku). Reakčná zmes sa potom nechá ochladiť na teplotu 30 °C a pridá sa deionizovaná voda (250 ml). Táto operácia spôsobí stúpnutie teploty z 30 na 45 °C. V priebehu 30 minút sa pridá ďalšia voda (2,15 l) a teplota stúpne na 54 °C. Roztok sa ochladí na teplotu 30 °C a potom sa pridá dichlórmetán (2 l). Za vonkajšieho chladenia a rýchleho miešania sa reakčná zmes zalkalizuje pridaním vodného roztoku hydroxidu sodného (10 M, 2 l) rýchlosťou, ktorá udrží vnútornú teplotu pod 38 °C. Táto operácia trvá 80 minút. Miešanie sa zastaví a fázy sa rozdelia v priebehu 3 minút. Vrstvy sa oddelia. K dichlórmetánovému roztoku sa pridá IMS (2 l) a začne destilácia. Rozpúšťadlo (2,44 l) sa odoberá, až kým teplota na destilačnej hlave nedosiahne 70 °C. Teoreticky sa takto získa produkt v 1,56 l IMS. Roztok sa potom nechá za pomalého miešania ochladiť na teplotu miestnosti cez noc. Tuhý produkt, ktorý sa vyzráža, sa odfiltruje a premyje sa IMS (0,5 l) a po vysušení pri teplote 50 °C vo vákuu sa získa svetložltohnedý produkt v množstve 50,8 g (8,9 % v 3 krokoch). 20,0 g tohto produktu sa rozpustí v acetonitrile (100 ml) pri teplote varu a získa sa svetložltý roztok. Po ochladení na teplotu miestnosti sa vytvorené kryštály odfiltrujú a premyjú sa acetonitrilom (100 ml). Produkt sa vysuší vo vákuu pri teplote 40 °C počas 1 hodiny a získa sa 17,5 g (87 %) zlúčeniny uvedenej v podnázve.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,18-7,23 (10H, m), 3,86-3,84 (2H, m), 3,67 (2H, d), 3,46 (2H, s), 2,91 (2H, d), 2,85 (2H, dd), 2,56

(2H, dd).

(vi) Dihydrochlorid 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonánu

Koncentrovaná kyselina bromovodíková (1,2 l, 3-násobný objem) sa pridá k tuhému 3-benzyl-7-(fenylsulfonyl)-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonánu (400 g; pozri uvedený krok (v)) a zmes sa zohrieva na teplotu varu v atmosfére dusíka. Tuhá látka sa rozpustí v kyseline pri teplote 95 °C. Po 8 hodinovom zohrievaní reakčnej zmesi ukazuje analýza pomocou HPLC, že reakcia je ukončená. Po ochladení na teplotu miestnosti sa pridá toluén (1,2 l, 3-násobný objem) a zmes sa intenzívne mieša počas 15 minút. Miešanie sa zastaví a fázy sa rozdelia. Toluénová fáza sa odstráni spolu s malým množstvom medzifázového materiálu. Kyslá vodná fáza sa vráti do pôvodnej reakčnej nádoby a v jednej dávke sa pridá hydroxid sodný (10 M, 1,4 l, 3,5-násobný objem). Vnútorná teplota stúpne z 30 na 80 °C. Skontroluje sa pH, aby sa zistilo, či je vyššie než 14. Pridá sa toluén (1,6 l, 4-násobný objem) a teplota klesne z 80 na 60 °C. Po 30 minútovom intenzívnom miešaní sa fázy rozdelia. Vodná vrstva sa odstráni spolu s malým množstvom medzifázového materiálu. Toluénová fáza sa vráti do pôvodnej reakčnej nádoby a pridá sa izopropanol (4 l, 10-násobný objem). Teplota sa upraví na hodnotu medzi 40 a 45 °C. V priebehu 45 minút sa pridá koncentrovaná kyselina chlorovodíková (200 ml) tak, aby sa teplota udržala medzi 40 a 45 °C. Vytvorí sa biela zrazenina. Zmes sa mieša počas 30 minút a potom sa ochladí na teplotu 7 °C. Produkt sa odfiltruje, premyje sa izopropanolom (0,8 l, 2-násobný objem), vysuší sa odsatím a potom sa ďalej suší vo vákuovej sušiarni pri teplote 40 °C. Výťažok: 297 g (91 %).

^{1}H-NMR (CD_3OD + 4 kvapky D_2O): δ (2H, br d), 3,09 (2H, d), 3,47 (4H, br s), 3,60 (2H, s), 4,12 (2H, br s), 7,30-7,45 (5H, m);

API MS: m/z = 219 $[C_{13}H_{18}N_2O+H]^+$.

(vii) 3,3-Dimetyl-1-[9-oxa-7-(fenylmetyl)-3,7-diazabicyklo-

-[3.3.1]non-3-yl]-2-butanón

K hydrogenuhličitanu sodnému (114,2 g, 4 ekv.) sa pridá voda (500 ml, 5-násobný objem) a potom 1-chlórpinakolón (45,8 ml, 1 ekv.). Pomaly sa pridá roztok dihydrochloridu 3-benzyl-9-oxa--3,7-diazabicyklo-[3.3.1]nonánu (100,0 g; pozri uvedený krok (vi)) vo vode (300 ml, 3-násobný objem) tak, aby sa reguloval vývoj oxidu uhličitého (20 minút). Reakčná zmes sa zohrieva počas 4 hodín na teplotu 65 až 70 °C. Po ochladení na teplotu miestnosti sa pridá dichlórmetán (400 ml, 4-násobný objem) a po 15 minútovom miešaní sa fázy rozdelia. Vodná fáza sa premyje dichlórmetánom (400 ml, 4-násobný objem) a organické extrakty sa spoja. Roztok sa podrobí destilácii a odoberie sa rozpúšťadlo (550 ml). Pridá sa etanol (1 l) a pokračuje sa v destilácii. Odoberie sa ďalšie rozpúšťadlo (600 ml). Pridá sa etanol (1 l) a pokračuje sa v destilácii. Odoberie sa ďalšie rozpúšťadlo (500 ml) (teplota na destilačnej hlave je teraz 77 °C). Tento roztok (teoreticky obsahujúci 1 150 ml etanolu) sa použije priamo v ďalšom kroku.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,21 (9H, s), 2,01-2,59 (2H, m), 2,61-2,65 (2H, m), 2,87-2,98 (4H, m), 3,30 (2H, s), 3,52 (2H, s), 3,87 (2H, br s), 7,26 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 7,6 a 7,6 Hz), 7,47 (2H, d, J = 7,6 Hz).

(viii) 3,3-Dimetyl-1-(9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)-2--butanón

Paládium na aktívnom uhlí (44 g, 0,4 hmotn. ekv., 61 % katalyzátor vo vode, Johnson Mattey, typ 440L) sa pridá k etanolovému roztoku z uvedeného kroku (vii). Zmes sa hydrogenuje pri tlaku 0,404 MPa. Reakcia sa považuje za ukončenú po 5 hodinách. Katalyzátor sa odstráni filtráciou a premyje sa etanolom (200 ml). Spojené etanolové filtráty sa použijú alebo sa môžu použiť v nasledovnom kroku (ix). Roztok podľa testu obsahuje 61,8 g zlúčeniny uvedenej v názve v etanole (teoreticky 1,35 l;

namerané 1,65 l). Časť produktu sa izoluje a prečistí. Analyzuje sa prečistený produkt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,17 (9H, s), 2,69 (2H, dt, J = 11,4 a 2,4 Hz), 2,93 (2H, d, J = 10,8 Hz), 3,02 (2H, d, J = 13,8 Hz), 3,26 (2H, s), 3,32 (2H, dt, J = 14,1 Hz), 3,61 (2H, br s).

Táto reakcia sa môže uskutočniť aj použitím menšieho hmotnostného pomeru katalyzátora k benzylovanému východiskovému materiálu. Toto sa môže dosiahnuť niekoľkými rôznymi spôsobmi, napríklad použitím rôznych katalyzátorov (ako Pd/C s kovovou náplňou, ktorý sa líši od použitého katalyzátora typu 440L, alebo Rh/C) a/alebo zlepšením vlastností prenosu hmoty reakčnej zmesi (odborník si je vedomý toho, že zlepšený prenos hmoty sa môže dosiahnuť napríklad uskutočnením hydrogenácie vo väčšom meradle než sa opisuje v uvedenej reakcii). Použitím týchto techník sa hmotnostný pomer katalyzátora k východiskovému materiálu môže znížiť pod 4 : 10 (napríklad medzi 4 : 10 a 1 : 20).

(ix) Zlúčenina A, monohydrát soli benzénsulfónovej kyseliny

Metóda 1

Uhličitan draselný (56,6 g, 1,5 ekv.) a 3-(4-kyanoanilino)-propyl-4-metylbenzénsulfonát (pozri uvedený krok (ii), 90,3 g, 1 ekv.) sa pridajú k etanolovému roztoku 3,3-dimetyl-1-(9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)-2-butanónu (pozri uvedený krok (viii); 61,8 g na základe testu v 1,65 l). Reakčná zmes sa zohrieva počas 4 hodín na teplotu 80 °C. Podľa testu zmes obsahuje ešte východiskovú látku (8,3 g) a tak sa pridá ďalší 3-(4-kyanoanilino)propyl-4-metylbenzénsulfonát (12,2 g) a výsledná zmes sa zohrieva počas 4 hodín na teplotu 80 °C. Oddestiluje sa rozpúšťadlo (1,35 l) a potom sa pridá izopropylacetát (2,5 l). Oddestiluje sa rozpúšťadlo (2,51 l), pridá sa izopropylacetát (2,5 l) a oddestiluje sa rozpúšťadlo (0,725 l). Vnútorná teplota je teraz 88 °C. Oddestiluje sa rozpúšťadlo (0,825 l) a tak sa získa produkt vo forme izopropylacetátového

roztoku (teoreticky v 2,04 l). Po ochladení na teplotu 34 °C sa pridá voda (0,5 l). V zmesi sa objaví čierna suspenzia, pravdepodobne paládium. Hodnota pH vodnej fázy je 11. Pridá sa hydroxid sodný (1 M, 0,31 l) tak, aby teplota bola nižšia než 25 °C a zmes sa intenzívne mieša počas 5 minút. Hodnota pH vodnej fázy je 12. Fázy sa rozdelia a vodná fáza sa odstráni. Pridá sa ďalšia voda (0,5 l) a fázy sa rozdelia. Vodná fáza sa odstráni. Zvyšný esterový roztok sa prefiltruje, aby sa odstránili suspendované častice, a filtrát sa potom spracuje na objem presne 2 l. Roztok sa potom rozdelí na dve časti po 1 l.

(Aby sa predišlo získaniu produktu uvedeného v názve obsahujúceho vysoký obsah paládia, môže sa uskutočniť nasledovné spracovanie: Živica Deloxan® (12,5 g, 25 hmotn. %) sa pridá k roztoku voľnej bázy (1 l) a zmes sa zohrieva na teplotu varu za intenzívneho miešania počas 5 hodín. Roztok sa potom ochladí na teplotu miestnosti a v miešaní sa pokračuje počas 2 dní. Živica sa odstráni filtráciou).

Uskutoční sa test na výpočet potrebného množstva kyseliny benzénsulfónovej na prípravu benzénsulfonátu.

Roztok kyseliny benzénsulfónovej (20,04 g, 1 ekv., predpokladá sa, že kyselina je čistým monohydrátom) v izopropylacetáte (200 ml) sa za intenzívneho miešania pridá v priebehu 5 minút (ak je to možné, je lepšie pridávať pomaly) k roztoku voľnej bázy (1 l) a vytvorí sa svetložltá zrazenina. Teplota stúpne z 18 na 22 °C. Po 10 minútach sa zmes ochladí na teplotu 10 °C a produkt sa odfiltruje. Produkt sa premyje izopropylacetátom (250 ml), odsaje sa do sucha na filtri, suší sa počas 2 dní vo vákuu pri teplote 40 °C a získa sa 59,0 g (61 % počítané na dihydrochlorid 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonánu).

(Surová benzénsulfonátová soľ sa alternatívne pripraví pridaním 70 % (hmotnosť/hmotnosť) vodného roztoku kyseliny benzénsulfónovej k etanolickému roztoku voľnej bázy).

Surový produkt uvedený v podnázve sa izoluje ako monohydrát.

Etanol (500 ml) a voda (250 ml) sa pridajú k surovej zlúčenine uvedenej v podnázve (50,0 g). Roztok sa zohreje na teplotu 75 °C. Materiál sa úplne rozpustí pri teplote 55 °C. Roztok sa zohrieva počas 5 minút na teplotu 75 °C a potom sa v priebehu 1 hodiny ochladí na teplotu 5 °C. Zrazenina začne vznikať pri teplote 18 °C. Studený roztok sa prefiltruje a filtračný koláč sa premyje zmesou etanol/voda (2 : 1; 150 ml), odsaje sa dosucha na filtri, suší sa vo vákuu pri teplote 40 °C a získa sa čistý produkt uvedený v podnázve (41,2 g, 82 %).

(Táto rekryštalizácia sa môže uskutočniť aj s väčším množstvom rozpúšťadla, ak je nutné využiť objem reakčnej nádoby napríklad EtOH/voda 2 : 1, 45 objemov (výťažok 62 %); EtOH/voda 6 : 1, 35 objemov (výťažok 70 %)).

Produkt uvedený v podnázve sa izoluje po rekryštalizácii ako monohydrát (ako sa stanovilo röntgenovou difrakciou monokryštálu).

Metóda 2

(a) 3-(4-Kyanoanilino)propylbenzénsulfonát

K roztoku 4-[(3-hydroxypropyl)amino]benzonitrilu (z uvedeného kroku (i), alternatíva 3, 43,65 g, 247,7 mmol, 1 ekv.) v dichlórmetáne (celkový objem roztoku 360 ml) sa postupne pridá trietylamín (52 ml, 37,60 g, 371,55 mmol, 1,5 ekv.) a hydrochlorid trimetylamínu (11,89 g, 123,85 mmol, 0,5 ekv.) v jednej dávke. Žltý roztok sa ochladí na teplotu -20 °C (použitím kúpeľa acetón/suchý ľad alebo studenej doštičky) a pôsobí sa na neho roztokom benzénsulfonylchloridu (32 ml, 43,74 g, 247,7 mmol, 1 ekv.) v dichlórmetáne (220 ml, 5-násobný objem vzhľadom na kyanoalkohol) pridaným pomocou prikvapkávacieho lievika s vyrovnávačom tlaku. Roztok sa pridáva po kvapkách tak, aby vnútorná teplota neprekročila hranicu -14 °C. Pridávanie sa ukončí po

25 minútach. Zmes sa potom mieša počas 35 minút pri teplote medzi -15 a -10 °C. Pridá sa voda (365 ml) a teplota stúpne na 10 °C. Zmes sa ochladí späť na teplotu 0 °C a intenzívne sa mieša počas 15 minút. Organická vrstva (objem 570 ml) sa oddelí a destiluje sa za atmosférického tlaku, aby došlo k odstráneniu DCM (450 ml, vnútorná teplota 40 až 42 °C, teplota na destilačnej hlave 38 až 39 °C). Pridá sa etanol (250 ml), roztok sa nechá ochladiť na teplotu 30 °C a za vákua sa odstráni ďalšie rozpúšťadlo (odoberie sa 40 ml, tlak 5,2 kPa (52 mbar), vnútorná teplota a teplota na destilačnej hlave je 21 až 23 °C) a produkt postupne vypadáva z roztoku. Destilácia sa v tomto okamihu zastaví a pridá sa ďalší etanol (50 ml). Zmes sa zohreje na teplotu 40 °C (na vodnom kúpeli s teplotou vody 50 °C), aby došlo k rozpusteniu všetkej tuhej látky a prikvapkávacím lievikom sa pomaly pridá voda (90 ml). Roztok sa pomaly mieša pri teplote miestnosti (20 °C) cez noc (15 hodín) a v priebehu tohto času vykryštalizuje určité množstvo produktu. Zmes sa ochladí na teplotu -5 °C (kúpeľ ľad/metanol), pri tejto teplote sa mieša počas 20 minút a potom sa svetložltá tuhá látka odfiltruje. Tuhá látka sa premyje zmesou etanol/voda (42 ml EtOH, 8 ml vody) a suší sa počas 30 minút odsávaním. Potom sa suší vo vákuovej sušiarni (40 °C, 72 hodín) do konštantnej hmotnosti. Hmotnosť surového produktu je 47,42 g (149,9 mmol, 60 %). K surovému produktu (20,00 g, 63,22 mmol, 1,0 ekv.) sa pridá etanol (160 ml, 8-násobný objem). Zmes sa mieša v atmosfére dusíka a zohreje sa na teplotu 40 °C, pričom sa použije vodný kúpeľ. Po dosiahnutí tejto teploty sa všetka tuhá látka rozpustí a získa sa čiry žltý roztok. V priebehu 10 minút sa po kvapkách pridá voda (60 ml, 3-násobný objem), pričom sa vnútorná teplota udržiava v rozsahu medzi 38 a 41 °C. Vodný kúpeľ sa odstráni a roztok sa ochladí v priebehu 40 minút na teplotu 25 °C, pričom v priebehu tohto času začne kryštalizácia. Zmes sa ochladí v priebehu 10 minút na teplotu -5 °C a potom sa pri tejto teplote udržiava počas ďalších 10 minút. Svetložltá tuhá látka sa odfiltruje, počas 10 minút sa suší odsávaním a potom sa suší vo vákuovej sušiarni do konštant-

nej hmotnosti (teplota 40 °C, 15 hodín). Získa sa tak 18,51 g zlúčeniny uvedenej v podnázve (58,51 mmol, 93 % zo surového produktu).

(b) Zlúčenina A, monohydrát soli benzénsulfónovej kyseliny

K etanolovému roztoku (celkový objem 770 ml, približne 20-násobný objem vzhľadom na amín) 3,3-dimetyl-1-(9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)-2-butanónu (na základe testu 34,97 g, 154,5 mmol, 1,0 ekv.; pozri uvedený krok (viii)) sa v jednej dávke pridá roztok 3-(4-kyanoanilino)propylbenzénsulfonátu (49,05 g, 154,52 mmol, 1,0 ekv.; pozri uvedený krok (a)). Výsledná zmes sa zohrieva počas 6 hodín na teplotu 74 °C a potom sa mieša počas 65 hodín pri teplote miestnosti (20 °C) (cez víkend; odborník si je vedomý toho, že táto reakcia môže byť úspešná aj bez použitia takéhoto dlhého reakčného času, ak sa použije vyššia teplota). Etanol (370 ml) sa odstráni a pridá sa voda (200 ml) (týmto sa získa zmes EtOH/voda 2 : 1, celkový objem 600 ml). Po pridaní vody klesne vnútorná teplota z 80 na 61 °C. Roztok sa znovu zohreje na teplotu 70 °C a potom sa nechá prirodzenou cestou ochladiť za pomalého miešania na teplotu miestnosti (v priebehu 19 hodín). V tomto štádiu sa spozoruje tvorba tuhej látky. Zmes sa ochladí na teplotu 0 °C, pri tejto teplote sa mieša počas 15 minút a následne sa takmer biela tuhá látka odfiltruje. Tuhá látka sa premyje studenou zmesou etanol/voda (2 : 1; 150 ml), suší sa počas 1,25 hodiny odsávaním a potom sa suší v sušiarni (40 °C, 20 hodín). Získa sa surový produkt v množstve 57,91 g (103,3 mmol, 60 %).

Čistota surového produktu bola 98,47 % (ako ukázala analýza pomocou HPLC) a po rekryštalizácii (použitím postupu detailne opísaného ďalej) sa získa zlúčenina uvedená v podnázve v čistote 99,75 % (výťažok 84 %).

Postup rekryštalizácie:

Etanol (562 ml) a voda (281 ml) sa pridajú k surovému pro-

duktu získanému v uvedenom kroku (b) (56,2 g). Roztok sa zohreje na teplotu 75 °C. Všetok materiál sa rozpustí pri teplote 55 °C. Roztok sa počas 5 minút udržiava pri teplote 75 °C a potom sa ochladí v priebehu 1,5 hodiny na teplotu 5 °C. Zrážanie začne pri teplote 35 °C. Studený roztok sa prefiltruje a zrazenina sa premyje zmesou etanol/voda (2 : 1, 168 ml). Tuhý materiál sa odsaje dosucha na filtri a potom sa suší vo vákuu pri teplote 40 °C a získa sa produkt (47,1 g, 84 %).

(x) Zlúčenina A (voľná báza)

Metóda I

Surová benzénsulfonátová soľ (50,0 g, 1,0 ekv.) z uvedeného kroku (ix), metóda 1, sa pridá k vodnému roztoku hydroxidu sodného (1 M, 500 ml) prevrstveného dichlórmetánom (1,0 l, 20-násobný objem). Zmes sa mieša počas 15 minút. Vrstvy sa potom oddelia, pričom malé množstvo medzifázového materiálu zostane vo vrchnej vodnej vrstve. K dichlórmetánovému roztoku sa pridá etanol (500 ml, 10-násobný objem) a rozpúšťadlo sa potom odstráni destiláciou (1,25 l). Teplota na destilačnej hlave je teraz 78 °C. Roztok sa nechá ochladiť na teplotu nižšiu než je teplota varu a pridá sa etanol (250 ml, 5-násobný objem). Rozpúšťadlo sa odstráni (250 ml). Tento horúci roztok sa zriedi etanolom na 890 ml (17,8-násobný objem, 25-násobný objem predpokladá 100 % konverziu na voľnú bázu). Po zohrievaní na teplotu varu sa roztok pomaly ochladí. Pri teplote 5 °C sa pridá zárodočný kryštál zlúčeniny uvedenej v názve. Začne kryštalizácia a zmes sa mieša počas 30 minút pri teplote 5 °C. Produkt sa odfiltruje a premyje sa etanolom (2 x 50 ml, 2 x 1-násobný objem). Produkt sa potom suší vo vákuovej sušiarni pri teplote 40 °C počas 60 hodín a získa sa takmer biely prášok (26,3 g; 74 %).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,86-7,82 (2H, m), 7,39-7,32 (3H, m), 7,30-7,26 (2H, m), 6,47 (2H, m), 4,11-4,07 (4H, m), 3,70 (2H, s), 3,36-3,33 (4H, m), 3,26 (2H, t), 3,12 (2H, d), 2,90 (2H, d), 2,28-2,21 (2H, m), 1,06 (9H, s).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ 24,07, 26,38, 41,52, 43,52, 56,17, 56,47, 63,17, 68,46, 96,61, 111,64, 121,03, 133,43.

MS (ES): m/z = 385,1 $(M+H)^+$.

Metóda II

Na zmes 4-{[3-(9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)propyl]amino}benzonitrilu (pozri prípravu B(I)(vi) uvedenú ďalej; 5,73 g, 0,02 mol) a K_2CO_3 (11,05 g, 0,08 ml) v MeCN (300 ml) sa pôsobí 1-chlórpinakolónom (4,44 g, 0,032 mol). Zmes sa mieša cez noc pri teplote 50 °C, potom sa pridá DCM a zmes sa prefiltruje. Filtračný koláč sa premyje zmesou DCM a MeCN a rozpúšťadlo sa z filtrátu odparí. Výsledný zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéli eluovaním gradientom etylacetát/metanol/amoniakálny metanol (95 : 5 : 0 až 95 : 0 : 5) a získa sa zlúčenina uvedená v názve (5,8 g, 73,9 %).

Príprava B(I)

Príprava zlúčeniny B (metóda I)

(i) *terc*-Butyl-2-brómetylkarbamát

Hydrogenuhličitan sodný (6,15 g, 0,073 mol) a di-*terc*-butyldikarbonát (11,18 g, 0,051 mol) sa rozpustí v zmesi vody (50 ml) a dichlórmetánu (150 ml) a potom sa ochladí na teplotu 0 °C. Ako tuhá látka sa pomaly pridá hydrobromid 2-brómetylamínu (10,0 g, 0,049 mol) a reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote 25 °C. Dichlórmetánová vrstva sa oddelí, premyje sa vodou (200 ml) a roztokom hydrogensíranu draselného (150 ml, pH 3,5). Organická vrstva sa vysuší (Na_2SO_4) a zakoncentruje sa vo vákuu. Surový olej sa chromatografuje na silikagéli eluovaním dichlórmetánom a získa sa 7,87 g (72 %) zlúčeniny uvedenej v podnázve ako čiry bezfarebný olej.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,98 (1H, br s), 3,45-3,57 (4H, m), 1,47 (9H, s).

API-MS: $(M+1-C_5H_8O_2)$ 126 m/z.

(ii) Dihydrochlorid 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonánu

Toto je alternatívna príprava k príprave, ktorá sa opísala v uvedenej príprave A(vi). 3 litrová trojhrdlá banka sa vybaví magnetickým miešadlom, teplomerom a spätným chladičom. K tuhému 3-benzyl-7-(fenylsulfonyl)-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonánu (190 g, 0,53 mol, pozri uvedená príprava A(v)) sa pridá vodný roztok kyseliny bromovodíkovej (48 %, 0,76 l, 4,51 mol) a zmes sa zohrieva na teplotu varu v atmosfére dusíka. Tuhá látka sa rozpustí pri teplote 90 °C. Po 12 hodinovom zohrievaní zmesi ukazuje analýza pomocou GC, že reakcia je ukončená. Obsah sa ochladí na teplotu miestnosti. Pridá sa toluén (0,6 l) a zmes sa mieša počas niekoľkých minút. Fázy sa oddelia. Vodná fáza sa vráti do pôvodnej reakčnej nádoby a v jednej dávke sa pridá vodný roztok hydroxidu sodného (10 M, 0,85 l, 8,5 mol). Vnútorná teplota stúpne na 80 °C a zmes je silne zásaditá. Pridá sa toluén (0,8 l) a vnútorná teplota klesne na 55 °C. Po 30 minútovom intenzívnom miešaní sa toluénová fáza oddelí a vráti sa do pôvodnej reakčnej nádoby. Pridá sa izopropanol (1,9 l) a vnútorná teplota sa upraví na hodnotu medzi 40 a 50 °C. Pridáva sa koncentrovaná kyselina chlorovodíková (do kyslej reakcie) takou rýchlosťou, aby sa teplota udržiavala medzi 40 a 50 °C. Vytvorí sa biela zrazenina. Zmes sa mieša počas 30 minút a potom sa ochladí na teplotu 7 °C. Biely prášok sa odfiltruje, premyje sa izopropanolom (0,4 l), suší sa preháňaním vzduchu cez vzorku počas 10 minút a ďalej sa suší vo vákuovej sušiarni pri teplote 40 °C. Výťažok: 130 g (84 %).

(iii) Hydrochlorid *terc*-butyl-7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo--[3.3.1]nonán-3-karboxylátu

5 litrová trojhrdlá banka sa vybaví miešadlom, teplomerom a prebublávačom dusíka. V uvedenom poradí sa vloží voda (1,4 l), dichlórmetán (1,4 l), hydrogenuhličitan sodný (150 g, 1,79 mol) a dihydrochlorid 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonánu

(130 g, 0,447 mol) z uvedeného kroku (ii). Zmes sa intenzívne mieša počas 10 minút a potom sa pomaly pridá di-*terc*-butyldikarbonát (0,113 l, 0,491 ml). Zmes sa intenzívne mieša počas 3 hodín pri teplote miestnosti. Organická vrstva sa oddelí, vysuší sa nad síranom horečnatým, prefiltruje sa a zakoncentruje sa a získa sa 160 g takmer bielej tuhej látky. Táto takmer biela tuhá látka sa vloží do 3 litrovej trojhrdlej banky vybavenej miešadlom, teplomerom a prikvapkávacím lievikom. Pridá sa etylacetát (0,6 l) a číry roztok sa ochladí na teplotu -10 °C. Po kvapkách sa pridá roztok chlorovodíka v dioxáne (4 M), až kým sa nedosiahne pH nižšie než 4. Vyzráža sa hydrochlorid a zmes sa mieša počas ďalšej hodiny. Produkt sa odfiltruje, premyje sa etylacetátom (0,1 l) a suší sa vo vákuovej sušiarni. Získa sa 146 g (92 %) bieleho kryštalického produktu.

(iv) Hydrochlorid *terc*-butyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]--nonán-3-karboxylátu

Hydrochlorid z uvedeného kroku (iii) (146 g, 0,411 mol) a 20 % $Pd(OH)_2/C$ (7,5 g) sa vloží do Parrovej hydrogenačnej nádoby. Pridá sa metanol (0,5 l) a nádoba sa intenzívne pretrepáva v atmosfére vodíka pri tlaku 0,3535 MPa. Reakcia sa sleduje analýzou pomocou GC a zistí sa, že je ukončená po 1 hodine. Katalyzátor sa odfiltruje, filtrát sa zakoncentruje a získa sa takmer biely kryštalický produkt. Surový produkt sa rozpustí v horúcom acetonitrile (1,2 l) a potom sa prefiltruje za horúca. Filtrát sa zriedi etylacetátom (1,2 l). Číry roztok sa nechá stáť cez noc pri teplote miestnosti. Prvá časť kryštálov sa odfiltruje, suší sa vo vákuu a získa sa 52 g zlúčeniny uvedenej v podnázve ako biela tuhá látka. Filtrát sa zakoncentruje takmer dosucha, potom sa rozpustí v horúcom acetonitrile (0,4 l) a zriedi sa etylacetátom (0,4 l). Po ochladení roztoku na teplotu 10 °C sa získa druhá časť kryštálov (38 g). Obe časti boli na základe analýzy pomocou GC a ^{1}H-NMR porovnateľné. Celkový výťažok: 90 g (83 %).

(v) *terc*-Butyl-7-[3-(4-kyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonán-3-karboxylát

Hydrochlorid *terc*-butyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonán-3-karboxylátu (pozri uvedený krok (iv); 1,1 g, 4,15 mmol) sa zmieša s MeCN (46 ml), vodou (2,5 ml) a K_2CO_3 (3,5 g, 25 mmol). Zmes sa mieša počas 4 hodín, potom sa pridá $CHCl_3$ a zmes sa prefiltruje cez kremelinu (Celite®). Filtrát sa zakoncentruje vo vákuu a získa sa 0,933 g voľnej bázy. Táto báza sa potom zmieša s 3-(4-kyanoanilino)propyl-4-metylbenzénsulfonátem (pozri uvedenú prípravu A(ii); 2,1 g, 6,2 mmol) a K_2CO_3 (0,86 g, 6,2 mmol) v MeCN (18 ml). Výsledná zmes sa mieša cez noc pri teplote 60 °C a potom sa zakoncentruje vo vákuu. Zvyšok sa rozdelí medzi DCM (250 ml) a 1 M NaOH (50 ml). Vrstvy sa oddelia a vrstva DCM sa dvakrát premyje vodným roztokom $NaHCO_3$, potom sa vysuší (Na_2SO_4) a zakoncentruje sa vo vákuu. Produkt sa prečistí flash chromatografiou eluovaním gradientom toluén/etylacetát/trietylamín (2 : 1 : 0 až 1000 : 1000 : 1) a získa sa 1,47 g (91 %) zlúčeniny uvedenej v podnázve.

(vi) 4-{[3-(9-Oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)propyl]amino}-benzonitril

Zlúčenina uvedená v podnázve sa získa v 96 % výťažku použitím analogického postupu, ako sa opisuje ďalej v prípravách C(v) a D(iii), pričom sa použije *terc*-butyl-7-[3-(4-kyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonán-3-karboxylát z uvedeného kroku (v).

(vii) Zlúčenina B

K roztoku *terc*-butyl-2-brómetylkarbamátu (4,21 g, 0,019 mol; pozri uvedená príprava (i)) v DMF (65 ml) sa pridá 4-{[3-(9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)propyl]amino}benzonitril (4,48 g, 0,016 mol, pozri uvedený krok (vi)) a trietylamín (3,27 ml, 0,024 mol). Zmes sa mieša cez noc pri teplote 35 °C a potom sa zakoncentruje vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v dichlórme-

táne (80 ml) a premyje sa nasýteným roztokom chloridu sodného. Vodná vrstva sa extrahuje dichlórmetánom (150 ml). Spojené organické extrakty sa vysušia (Na_2SO_4) a zakoncentrujú sa vo vákuu. Surový červenohnedý olej sa chromatografuje (dvakrát) na silikagéli eluovaním zmesou chloroform/metanol/koncentrovaný NH_4OH (9 : 1 : 0,02) a získa sa 3,75 g (56 %) zlúčeniny uvedenej v názve.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,37-7,40 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,64-6,67 (2H, d, J = 8,8 Hz), 3,94 (2H, br s), 3,21-3,31 (4H, m), 3,01 (4H, br s), 2,47-2,59 (8H, m), 1,90 (2H, br s), 1,39 (9H, s).

^{13}C-NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 158,5, 134,7, 121,9, 113,2, 97,7, 80,3, 69,2, 58,8, 58,1, 57,5, 57,3, 41,9, 38,3, 28,9, 26,2.

API-MS: (M+1) = 430 m/z.

Príprava B(II)

Príprava zlúčeniny B (metóda II)

(i) *terc*-Butylester kyseliny [2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)etyl]karbamovej

Alternatíva 1

(a) 2-(*terc*-Butyloxykarbonylamino)etyltosylát

Roztok *p*-toluénsulfonylchloridu (28,40 g, 148 mmol) v dichlórmetáne (100 ml) sa pri teplote 0 °C v priebehu 30 minút pridá k zmesi *terc*-butyl-N-(2-hydroxyetyl)karbamátu (20 g, 120 mmol), trietylamínu (18,80 g, 186 mmol) a hydrochloridu trimetylamínu (1,18 g, 12,4 mmol) v dichlórmetáne (120 ml). Zmes sa mieša počas 1 hodiny pri teplote 0 °C a potom sa prefiltruje a premyje sa dichlórmetánom (100 ml). Filtrát sa premyje 10 % kyselinou citrónovou (3 x 100 ml) a soľankou (100 ml). Organická vrstva sa vysuší nad síranom horečnatým a potom sa prefiltruje.

Filtrát sa zakoncentruje pri zníženom tlaku a získa sa olej. Olej sa rozpustí v etylacetáte (40 ml) a potom sa pomaly pridá izohexán (160 ml). Výsledná kaša sa mieša počas 17 hodín pri teplote miestnosti a potom sa prefiltruje. Získaná tuhá látka sa premyje izohexánom (240 ml) a získa sa zlúčenina uvedená v podnázve ako bezfarebný prášok (25 g, 64 %); t. t. 64 až 66 °C.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,40 (9H, s), 2,45 (3H, s), 3,38 (2H, q), 4,07 (2H, t), 4,83 (1H, br s), 7,34 (2H, d), 7,87 (2H, d).

MS: m/z = 216 (MH^+(316)-Boc).

(b) *terc*-Butylester kyseliny [2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)etyl]karbamovej

Roztok dihydrochloridu 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo-[3.3.1]nonánu (10 g, 34 mmol; pozri uvedenú prípravu A(vi)) vo vode (25 ml) sa pomaly pridá k roztoku hydrogenuhličitanu sodného (10 g, 119 mmol) vo vode (10 ml). Pridá sa ďalšia voda (5 ml) a zmes sa mieša počas 10 minút pri teplote miestnosti. Pridá sa roztok 2-(*terc*-butyloxykarbonylamino)etyltosylátu (11,92 g, 37 mmol; pozri uvedený krok (a)) v toluéne (40 ml). Táto zmes sa potom zohrieva počas 7 hodín na teplotu 65 až 70 °C a potom sa mieša cez noc pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa znovu zohreje na teplotu 50 °C a fázy sa oddelia. Vodná vrstva sa extrahuje toluénom (40 ml) pri teplote 50 °C. Spojené organické vrstvy sa premyjú nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (25 ml). Rozpúšťadlá sa odparia pri zníženom tlaku a získa sa zmes oleja a tuhej látky (13 g, > 100 %). K časti olejovitej tuhej látky (5 g, 138 mmol) sa pridá etylacetát (50 ml) a kyselina citrónová (10 %, 25 ml). Vodná vrstva sa oddelí a organická vrstva sa znovu premyje kyselinou citrónovou (10 %, 20 ml). Vodné vrstvy sa spoja a pôsobí sa na ne tuhým hydrogenuhličitanom sodným, až kým nie sú neutrálne. Vodná fáza sa extrahuje etylacetátom (2 x 50 ml), vysuší sa nad síranom horečnatým a prefiltruje sa. Filtrát sa odparí do sucha pri zníženom tlaku a získa sa zlúčenina uvedená v podnázve ako bezfarebná po-

lotuhá látka, ktorá úplne stuhne potom, ako sa uloží do chladničky (4,68 g, 93 %); t. t. 58 až 60 °C.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,46 (9H, s), 2,38-2,57 (4H, m), 2,6-2,68 (2H, m), 2,75-2,85 (4H, m), 3,22 (2H, q), 3,26 (2H, s), 3,83 (2H, br s), 6,17 (1H, br s), 7,2-7,4 (5H, m).

MS: m/z = 362 (MH^+).

Alternatíva 2

(a) 3-(7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)etyl]--propiónamid

Trietylamín (3,60 g, 35,7 mmol) sa pomaly pridá k roztoku dihydrochloridu 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonánu (5 g, 17 mmol; pozri uvedenú prípravu A(vi)) v etanole (50 ml). K tejto zmesi sa pridá akrylamid (1,34 g, 18 mmol) a zmes sa zohrieva na teplotu varu počas 7 hodín. Reakčná zmes sa zakoncentruje pri zníženom tlaku. K zvyšku sa pridá voda (50 ml) a hydroxid sodný (1 M, 150 ml) a zmes sa extrahuje etylacetátom (2 x 200 ml). Spojené organické extrakty sa vysušia nad síranom horečnatým, prefiltrujú sa, zakoncentrujú sa pri zníženom tlaku a získa sa bezfarebná tuhá látka. Táto tuhá látka sa rekryštalizuje z etylacetátu (50 ml) a získa sa zlúčenina uvedená v podnázve (3,80 g, 76 %); t. t. 157 až 159 °C.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2,39 (2H, t), 2,42-2,61 (6H, m), 2,82-2,95 (4H, m), 3,39 (2H, s), 3,91 (2H, br s), 5,07 (1H, br s), 7,18-7,21 (2H, m), 7,25-7,39 (3H, m), 9,5 (1H, br s).

MS: m/z = 290 (MH^+).

(b) *terc*-Butylester kyseliny [2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)etyl]karbamovej

N-Brómsukcínimid (6,0 g, 33 mmol) sa v priebehu 1 minúty pridá po častiach k roztoku 3-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo--[3.3.1]non-3-yl)etyl]propiónamidu (5 g, 12 mmol; pozri uvedený

krok (a)) v *terc*-butoxide draselnom v *terc*-butanole (1 M, 81 ml) a *terc*-butanole (20 ml). Zmes sa potom zohrieva počas 30 minút na teplotu 60 až 65 °C. Reakčná zmes sa nechá ochladiť na teplotu miestnosti a pridá sa voda (100 ml). Zmes sa extrahuje etylacetátom (2 x 50 ml). Spojené organické extrakty sa premyjú soľankou (50 ml), vysušia sa nad síranom horečnatým, prefiltrujú sa (filtračný koláč sa premyje etylacetátom (50 ml)), filtrát sa zakoncentruje pri zníženom tlaku a získa sa zlúčenina uvedená v podnázve ako hnedý olej (6,5 g, > 100 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,46 (9H, s), 2,4-2,58 (4H, m), 2,58-2,7 (2H, m), 2,75-2,91 (4H, m), 3,22 (2H, q), 3,28 (2H, s), 3,83 (2H, br s), 6,19 (1H, br s), 7,2-7,42 (5H, m).

MS: m/z = 316 (MH^+).

Alternatíva 3

(a) 3-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonán

Všetky objemy a ekvivalenty sú merané vzhľadom na množstvo použitého dihydrochloridu 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]-nonánu (pozri uvedenú prípravu A(vi)). K dihydrochloridu 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonánu (60,07 g, 206,03 mmol, 1,0 ekv., pozri uvedená príprava A(vi)) sa pridá toluén (420 ml, 7-násobný objem) a vodný roztok hydroxidu sodného (2 M, 420 ml, 7-násobný objem, 4,0 ekv.). Zmes sa mieša v atmosfére dusíka, zohreje sa na teplotu 60 °C a pri tejto teplote sa udržiava počas 30 minút, kedy sa vytvoria dve číre vrstvy. Nižšia vodná vrstva sa odstráni a toluénový roztok zlúčeniny uvedenej v podnázve (voľná báza) sa azeotropicky vysuší pri atmosférickom tlaku (celkové množstvo odstráneného rozpúšťadla 430 ml; celkové množstvo pridaného toluénu 430 ml) a potom sa zakoncentruje na objem 240 ml (4-násobný objem). Karl-Fischerova analýza ukazuje v tomto okamihu 0,06 % vody v roztoku. Vysušený roztok zlúčeniny uvedenej v podnázve (teoreticky 44,98 g, 206,03 mmol, 1,0 ekv.) sa použije v nasledovnom kroku bez ďalšieho čistenia.

(b) 2-(*terc*-Butyloxykarbonylamino)etyl-2,4,6-trimetylbenzénsulfonát

Trietylamín (65 ml, 465,3 mmol, 1,5 ekv.) sa v jednej dávke pridá k roztoku *terc*-butyl-N-(2-hydroxyetyl)karbamátu (50,11 g, 310,2 mmol, 1,0 ekv.) v dichlórmetáne (250 ml, 5-násobný objem). Roztok sa ochladí na teplotu -10 °C a v jednej dávke sa pridá hydrochlorid trimetylamínu (14,84 g, 155,1 mmol, 0,5 ekv). Výsledná zmes sa ďalej ochladí na teplotu -15 °C, mieša sa počas 5 minút a potom sa na ňu počas 28 minút pôsobí roztokom mesitylénsulfonylchloridu (74,74 g, 341,2 mmol, 1,1 ekv.) v dichlórmetáne (250 ml, 5-násobný objem) tak, aby vnútorná teplota zostala pod -10 °C. Akonáhle je pridávanie ukončené, vytvorí sa zrazenina a zmes sa mieša pri teplote -10 °C počas ďalších 30 minút. Pridá sa voda (400 ml, 8-násobný objem) a všetka zrazenina sa rozpustí. Zmes sa intenzívne mieša počas 5 minút a potom sa oddelia dve vrstvy. Výmena rozpúšťadla z dichlórmetánu na izopropanol sa uskutoční destiláciou pri zníženom tlaku. Rozpúšťadlo sa odstráni (450 ml) a nahradí sa izopropanolom (450 ml) (počiatočný tlak je 45 kPa, teplota varu 24 °C; finálny tlak je 11 kPa, teplota varu 36 °C). Ku koncu destilácie sa rozpúšťadlo (150 ml) odstráni, aby došlo k zníženiu objemu na 350 ml (7-násobný objem vzhľadom na množstvo použitého *terc*-butyl-N-(2-hydroxyetyl)karbamátu). Roztok sa ochladí na teplotu 25 °C a za miešania sa pridá pomaly voda (175 ml) čo spôsobí, že roztok sa postupne zakalí. V tomto okamihu sa nezráža žiadna tuhá látka. Pridá sa ďalšia voda (125 ml) a zrazenina sa začne tvoriť potom, ako sa pridá zhruba 75 ml. Vnútorná teplota stúpne z 25 na 31 °C. Zmes sa pomaly mieša a ochladí sa na teplotu 7 °C. Tuhá látka sa odfiltruje, premyje sa zmesou izopropanol/voda (1 : 1, 150 ml), suší sa vo vákuu počas 21 hodín pri teplote 40 °C a získa sa zlúčenina uvedená v podnázve ako biela kryštalická tuhá látka (92,54 g, 87 %); t. t. 73,5 °C.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,42 (9H, s), 2,31 (3H, s), 2,62 (6H, s), 3,40 (2H, q), 4,01 (2H, t), 4,83 (1H, br s), 6,98 (2H, s).

(c) *terc*-Butylester kyseliny [2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)etyl]karbamovej, soľ 2,4,6-trimetylbenzénsulfónovej kyseliny

Horúci roztok (28 °C) 2-(*terc*-butoxykarbonylamino)etyl--2,4,6-trimetylbenzénsulfonátu (70,93 g, 206,03 mmol, 1,0 ekv.; pozri uvedený krok (b)) v toluéne (240 ml, 4-násobný objem) sa pridá k roztoku 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonánu (44,98 g, 206,03 mmol, 1,0 ekv.) v toluéne (240 ml, 4-násobný objem; pozri uvedený krok (a)). Výsledný roztok sa intenzívne mieša v atmosfére dusíka počas 8 hodín za zohrievania na teplotu 68 °C. Reakčná zmes sa nechá miešať počas 84 hodín pri teplote miestnosti. Vo svetložltom roztoku sa vytvorí hustá biela zrazenina. Zmes sa ochladí na teplotu 9 °C a zlúčenina uvedená v podnázve sa odfiltruje. Reakčná nádoba sa premyje toluénom (100 ml) a tento toluén sa pridá k filtrátu. Filtračný koláč sa premyje toluénom (150 ml). Biely tuhý produkt sa suší počas 15 minút odsávaním a potom sa suší vo vákuu pri teplote 40 °C počas 23 hodín do konštantnej hmotnosti. Získa sa 79,61 g (141,7 mmol, 69 %) zlúčeniny uvedenej v podnázve. Spojené filtráty a premývacie kvapaliny (670 ml) sa premyjú vodným roztokom hydroxidu sodného (2 M, 200 ml, 3,3-násobný objem). Zmes sa zohreje na teplotu 60 °C a za intenzívneho miešania sa pri tejto teplote udržiava počas 20 minút. Dve vrstvy sa potom oddelia. Toluénový roztok sa zakoncentruje na objem 200 ml vákuovou destiláciou (teplota varu 50 až 54 °C pri tlaku 65 až 70 kPa; teplota varu 46 °C pri 12 kPa na konci). S postupujúcou destiláciou sa roztok stane kalným v dôsledku tvorby zlúčeniny uvedenej v podnázve. Predpokladá sa, že 20 % pôvodného množstva 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonánu zostáva vo filtráte, a tak sa v jednej dávke dodatočne pridá 2-(*terc*-butyloxykarbonylamino)etyl-2,4,6-trimetylbenzensulfonát (14,20 g, 41,21 mmol, 0,2 ekv.) (je lepšie pridať ho ako tuhú látku než ako roztok v toluéne). Kalný roztok sa zohrieva počas 8 hodín na teplotu 67 °C za intenzívneho miešania a potom sa mieša počas

11 hodín pri teplote miestnosti. Zmes sa ochladí na teplotu 8 °C a zlúčenina uvedená v podnázve sa odfiltruje. Reakčná nádoba sa premyje ďalším toluénom (2 x 30 ml) a premývacia kvapalina sa pridá do filtrátu. Biely tuhý produkt sa suší odsávaním počas 15 minút a potom sa suší počas 7 hodín vo vákuu pri teplote 40 °C do konštantnej hmotnosti. Výťažok zlúčeniny uvedenej v podnázve je 23,25 g (41,39 mmol, 20 %). Celkovo sa získa 102,86 g (183,11 mmol, 89 %) zlúčeniny uvedenej v podnázve ako biela tuhá látka; t. t. 190 až 190,5 °C.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,43 (9H, s), 2,17 (3H, s), 2,51 (6H, s), 2,73-2,80 (2H, m), 2,90-2,94 (4H, m), 3,14-3,22 (4H, m), 3,37 (2H, br m), 3,89 (2H, br s), 4,13 (2H, br s), 6,74 (2H, s), 7,12 (1H, br t), 7,42-7,46 (5H, m).

(ii) *terc*-Butylester kyseliny [2-(9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]-
-non-3-yl)etyl]karbamovej

Metóda 1: Hydrogenuhličitan sodný (0,058 g, 0,069 mmol) a 5 % Pd/C (0,250 g, pasta Johnson Mattey, typ 440) sa pridajú k roztoku *terc*-butylesteru kyseliny [2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)etyl]karbamovej (1 g, 2,77 mmol; pozri uvedený krok (i), alternatíva 1) v etanole (10 ml). Zmes sa potom hydrogenuje počas 18 hodín pri tlaku 500 kPa (5 bar). Reakčná zmes sa prefiltruje cez kremelinu (Celite®) a premyje sa etanolom (20 ml). Roztok sa zakoncentruje pri zníženom tlaku a získa sa olej. Tento olej sa rozpustí v dichlórmetáne (20 ml) a premyje sa roztokom hydroxidu sodného (1 M, 10 ml). Organická fáza sa oddelí, vysuší sa nad síranom horečnatým a prefiltruje sa. Filtrát sa zakoncentruje pri zníženom tlaku a získa sa zlúčenina uvedená v podnázve ako žltá tuhá látka (0,67 g, 87 %); t. t. 91 až 93 °C.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,46 (9H, s), 2,25 (2H, t), 2,58-2,65 (2H, m), 2,95-3,06 (4H, m), 3,2-3,38 (4H, m), 3,64 (2H, br s), 4,65 (1H, br s).

MS: m/z = 272 (MH^+).

Metóda 2: *terc*-Butylester kyseliny [2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)etyl]karbamovej, soľ kyseliny 2,4,6-trimetylbenzénsulfónovej (320 g, 1,0 mol ekv., 1-násobný objem/hmotnosť; pozri uvedený krok (i), alternatíva 3), toluén (640 ml, 2-násobný objem) a vodný roztok hydroxidu sodného (1 M, 1,6 l, 5-násobný objem) sa spolu miešajú počas 15 minút a vrstvy sa potom rozdelia. Organická vrstva obsahujúca *terc*-butylester kyseliny [2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)-etyl]karbamovej sa zriedi etanolom (690 ml, 2,16-násobný objem) a vodou (130 ml, 0,4-násobný objem). Pridá sa kyselina citrónová (32,83 g, 0,3 mol ekv.) a 5 % Pd/C (20,8 g, 0,065 hmotn. ekv., 61 % katalyzátor vo vode, Johnson Mattey, typ 440L). Reakčná zmes sa potom hydrogenuje počas 24 hodín pri tlaku vodíka 0,404 MPa. Priebeh reakcie sa monitoruje pomocou TLC použitím silikagélovej doštičky s mobilnou fázou X/DCM (1 : 1 objem/objem; X je zmes chloroform/metanol/koncentrovaný amoniak 80 : 18 : 2 objem/objem). Detekcia sa uskutoční ultrafialovým svetlom (254 nm) a vyfarbením vodným roztokom manganistanu draselného. Táto detekcia ukazuje úplné vymiznutie východiskového materiálu a objavenie zlúčeniny uvedenej v podnázve. Reakčná zmes sa prefiltruje cez infuzóriovú hlinku a premyje sa etanolom (590 ml, 1,84-násobný objem). Výsledný roztok zlúčeniny uvedenej v podnázve (154,85 g, 100 %) sa použije priamo v nasledovnej reakcii.

Metoda 3: *terc*-Butylester kyseliny [2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)etyl]karbamovej, soľ kyseliny 2,4,6-trimetylbenzénsulfónovej (50 g, 1,0 mol ekv., 1-násobný objem/hmotnosť; pozri uvedený krok (i), alternatíva 3), toluén (100 ml, 2-násobný objem) a vodný roztok hydroxidu sodného (1 M, 100 ml, 2-násobný objem) sa spolu miešajú počas 20 minút, potom počas 10 minút pri teplote 30 °C a vrstvy sa rozdelia. Organická vrstva obsahujúca *terc*-butylester kyseliny [2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)etyl]karbamovej sa zriedi eta-

nolom (100 ml, 2-násobný objem). K tomuto roztoku sa pridá roztok kyseliny citrónovej (5,14 g, 0,3 mol ekv.) vo vode (5 ml, 0,1-násobný objem) a následne 5 % Pd/C (1,50 g, 0,03 hmotn. ekv., 61 % katalyzátor vo vode, Johnson Mattey, typ 440L). Reakčná zmes sa potom hydrogenuje pri tlaku vodíka 0,404 MPa počas 24 hodín. Priebeh reakcie sa monitoruje pomocou TLC použitím silikagélovej doštičky s mobilnou fázou X/DCM (1 : 1 objem/objem; X je zmes chloroform/metanol/koncentrovaný amoniak 80 : 18 : 2 objem/objem). Detekcia sa uskutoční ultrafialovým svetlom (254 nm) a vyfarbením vodným roztokom manganistanu draselného. Táto detekcia ukazuje úplné vymiznutie východiskového materiálu a objavenie zlúčeniny uvedenej v podnázve. Reakčná zmes sa zalkalizuje vodným roztokom hydroxidu sodného (10 M, 8 ml, 0,9 ml ekv.) a potom sa prefiltruje cez infuzóriovú hlinku. Filtračný koláč na filtri sa premyje etanolom (100 ml, 2-násobný objem). Výsledný roztok zlúčeniny uvedenej v podnázve (24,15 g, 100 %) sa použije priamo v nasledovnej reakcii.

(iii) Zlúčenina B

Metóda I

3-(4-Kyanoanilino)propyl-4-metylbenzénsulfonát (0,30 g, 0,92 mmol; pozri uvedenú prípravu A(ii)) a uhličitan draselný (0,2 g, 1,38 mmol) sa pridajú k roztoku *terc*-butylesteru kyseliny 2-(9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)etyl]karbamovej (0,250 g, 0,92 mmol; pozri uvedený krok (ii), metóda 1) v etanole (5 ml). Reakčná zmes sa zohrieva počas 10 hodín na teplotu 70 °C a potom sa zakoncentruje pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát (20 ml) a roztok hydroxidu sodného (1 M, 10 ml). Vodná fáza sa znovu extrahuje etylacetátom (20 ml). Spojené organické fázy sa zakoncentrujú pri zníženom tlaku a získa sa žltá tuhá látka (0,290 g). Tuhá látka sa rozpustí v etylacetáte (10 ml) a tento roztok sa premyje roztokom kyseliny citrónovej (0,250 g) vo vode (10 ml). Vodná fáza sa oddelí, zalkalizuje sa roztokom hydroxidu sodného (1 M, 10 ml) a

extrahuje sa etylacetátom (2 x 10 ml). Všetky organické fázy sa spoja, vysušia sa nad síranom horečnatým a potom sa prefiltrujú (tuhé látky na filtri sa premyjú etylacetátom (10 ml)). Filtrát sa zakoncentruje pri zníženom tlaku a získa sa žltá tuhá látka (0,160 g). Táto látka sa rozmieša na kašu v etylacetáte (0,2 ml) a potom sa prefiltruje a získa sa zlúčenina uvedená v názve (0,050 g, 12 %); t. t. 113 až 115 °C.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,32 (9H, s), 1,7 (2H, qt), 2,20 (2H, t), 2,22-2,3 (4H, m), 2,38-3,1 (2H, m), 2,8-2,85 (4H, m), 3,05 (2H, q), 3,19 (2H, q), 3,79 (2H, br s), 6,47 (1H, t), 6,66 (2H, d), 6,69 (1H, t), 7,41 (2H, d).

MS: m/z = 430 (MH^+).

Metóda II

K roztoku *terc*-butylesteru kyseliny [2-(9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)etyl]karbamovej (24,15 g, 1,0 mol ekv., 1,0 hmotn./objem; pozri uvedený krok (ii), metóda 3) v zmesi toluénu (približne 100 ml), etanolu (približne 200 ml) a vody (približne 14 ml) sa pridá bezvodý uhličitan draselný (18,58 g, 1,5 mol ekv.). Pridá sa tuhý 3-(4-kyanoanilino)propylbenzénsulfonát (28,17 g, 1,0 mol ekv., pozri uvedenú prípravu A(ix), metóda 2, krok (a)) a reakčná zmes sa zohrieva počas 6 hodín na teplotu 70 °C. Priebeh reakcie sa monitoruje pomocou TLC použitím silikagélovej doštičky s mobilnou fázou X/DCM (1 : 1 objem/objem; X je zmes chloroform/metanol/koncentrovaný amoniak 80 : 18 : 2 objem/objem). Detekcia sa uskutoční ultrafialovým svetlom (254 nm) a vyfarbením vodným roztokom manganistanu draselného. Táto detekcia ukazuje úplné vymiznutie východiskového materiálu a objavenie zlúčeniny uvedenej v názve. Reakčná zmes sa ochladí a rozpúšťadlo sa zakoncentruje vo vákuu. Zvyšok sa rozdelí medzi toluén (200 ml) a vodu (200 ml). Vrstvy sa oddelia a organická fáza sa zakoncentruje vo vákuu a získa sa žltá tuhá látka (38,6 g). Tento surový materiál sa rozpustí v izopropanole (190 ml, 5-násobný objem) pri teplote 60 °C a horúci roztok sa

prefiltruje. Filtrát sa za miešania nechá ochladiť na teplotu miestnosti. Vykryštalizuje biela tuhá látka. Zmes sa ochladí z teploty miestnosti na približne 8 °C. Produkt sa odfiltruje a premyje sa izopropanolom (50 ml, 2-násobný objem). Vlhký produkt sa suší vo vákuu pri teplote 40 °C do konštantnej hmotnosti a získa sa zlúčenina uvedená v názve ako biela kryštalická tuhá látka (30,96 g, 81 %); t. t. 113,5 °C.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1,40 (9H, s), 1,81-1,90 (2H, m), 2,35-2,54 (8H, m), 2,93 (4H, t), 3,18-3,27 (4H, m), 3,87 (2H, br s), 6,66 (2H, d), 7,39 (2H, d).

MS: m/z = 430 (MH^+).

Príprava C

Príprava zlúčeniny C

(i) 4-(4-Kyanofenyl)but-3-in-1-ol

Uhličitan draselný (367,7 g, 2,5 mol ekv.) sa rozpustí v zmesi 1,2-dimetoxyetánu (DME, 1,2 l, 6-násobný objem) a vody (1,2 l, 6-násobný objem). Pridá sa 10 % paládium na aktívnom uhlí (20 g, 0,01 mol ekv., Johnson Mattey, typ 87L, 60 % katalyzátor vo vode), trifenylfosfín (11,5 g, 0,04 mol ekv.) a jodid meďný (4,2 g, 0,02 mol ekv.). Potom sa pridá 4-brómbenzonitril (200 g, 1 mol ekv.) a reakčná zmes sa premyje zmesou DME (200 ml, 1-násobný objem) a vody (200 ml, 1-násobný objem). Táto zmes sa intenzívne mieša v atmosfére dusíka minimálne počas 30 minút. V priebehu 5 minút sa po kvapkách pridá roztok but-3-in-1-olu (92,1 ml, 1,1 mol ekv.) v zmesi DME (200 ml, 1-násobný objem) a vody (200 ml, 1-násobný objem). Reakčná zmes sa potom zohrieva počas 3 hodín na teplotu 80 °C. Priebeh reakcie sa monitoruje pomocou HPLC na vymiznutie arylbromidu a vytvorenie zlúčeniny uvedenej v podnázve. Akonáhle sa spotrebuje všetok východiskový materiál, reakčná zmes sa ochladí na teplotu 25 °C a prefiltruje sa cez infuzóriovú hlinku. Filtračný koláč

sa oddelene premyje toluénom (1,6 l, 8-násobný objem). Zmes DME/voda sa čiastočne zakoncentruje vo vákuu, aby sa odstránila väčšina DME. Nasleduje premytie toluénom a rozdelenie vrstiev. Toluénová vrstva sa zakoncentruje vo vákuu a získa sa alkín uvedený v podnázve ako žltá tuhá látka, ktorý sa suší vo vákuovej peci cez noc pri teplote 40 °C. Výťažok: 182,88 g (97 %); t. t. 79,6 až 80,5 °C.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,599-7,575 (2H, d, J = 7,2 Hz, CH), 7,501-7,476 (2H, d, J = 7,5 Hz, CH), 3,880-3,813 (2H, q, CH_2), 2,751-2,705 (2H, t, CH_2), 1,791-1,745 (1H, t, OH).

(ii) 4-(4-Hydroxybutyl)benzonitril

4-(4-Kyanofenyl)but-3-in-1-ol (40 g, 1 hmotn. ekv., pozri uvedený krok (i)) v etanole (200 ml, 5-násobný objem) a 10 % paládium na aktívnom uhlí (20 g, 0,5 hmotn. ekv., Johnson Mattey, typ 487, 60 % katalyzátor vo vode) sa intenzívne mieša počas 5 hodín pod tlakom vodíka 0,505 MPa. Priebeh reakcie sa monitoruje pomocou HPLC na vymiznutie východiskového materiálu a vytvorenie zlúčeniny uvedenej v podnázve. Reakčná zmes sa prefiltruje cez infuzóriovú hlinku a premyje sa etanolom (80 ml, 2-násobný objem). Etanolový roztok sa zakoncentruje vo vákuu a získa sa alkohol uvedený v podnázve ako žltohnedý olej. Výťažok: 36,2 g (88,5 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,550-7,578 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,271-7,298 (2H, d, J = 8,1 Hz), 3,646-3,688 (2H, t), 2,683-2,733 (2H, t), 1,553-1,752 (4H, m).

^{13}C-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 148,04, 132,16, 119,1, 109,64, 62,46, 35,77, 32,08, 27,12.

(iii) 4-(4-Kyanofenyl)butyltoluénsulfonát

Zlúčenina uvedená v podnázve sa pripraví pridaním toluénsulfonylchloridu k 4-(4-hydroxybutyl)benzonitrilu (pozri uvedený

krok (ii)).

(iv) *terc*-Butyl-7-[4-(4-kyanofenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonán-3-karboxylát

2 litrová trojhrdlá banka sa vybaví magnetickým miešadlom, teplomerom a spätným chladičom. Banka sa naplní roztokom 4-(4-kyanofenyl)butyltoluénsulfonátu (72 g, 0,218 mol, pozri uvedený krok (iii)) v dimetylformamide (0,55 l). Pridá sa hydrochlorid *terc*-butyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonán-3-karboxylátu (48,2, 0,182 mol, pozri uvedenú prípravu B(I), krok (iv)) a potom uhličitan draselný (62,9 g, 0,455 mol). Heterogénna zmes sa mieša počas 22 hodín pri teplote 85 °C. Analýza pomocou TLC ukazuje úplnú spotrebu východiskového materiálu. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu miestnosti a zriedi sa vodou (0,5 l). Zmes sa extrahuje etylacetátom (3 x 0,4 l) a organické fázy sa spoja. Po premytí vodou (2 x 200 ml) a soľankou (200 ml) sa organická vrstva vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje sa a zakoncentruje sa vo vákuu. Surový hnedý olej sa prečistí chromatografiou na silikagéli eluovaním zmesou hexán/etylacetát (3 : 2) a získa sa 34 g (48 %) zlúčeniny uvedenej v podnázve ako takmer biela tuhá látka.

(v) 4-[4-(9-Oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)butyl]benzonitril

2 litrová trojhrdlá banka sa vybaví magnetickým miešadlom, teplomerom a prikvapkávacím lievikom. Banka sa naplní *terc*-butyl-7-[4-(4-kyanofenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonán-3-karboxylátom (34 g, 88 mmol) z uvedeného kroku (iv) a dichlórmetánom (440 ml). Pri teplote miestnosti sa pomaly pridá kyselina trifluóroctová (132 ml). Roztok sa mieša počas 3 hodín a v tomto okamihu ukazuje analýza pomocou TLC úplnú spotrebu východiskového materiálu. Obsah sa prenesie do jednohrdlej banky a zakoncentruje sa vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v dichlórmetáne (500 ml) a premyje sa nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Vodná vrstva sa oddelí a extrahuje sa dichlórmetánom

(2 x 200 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú soľankou (200 ml), vysušia sa nad síranom horečnatým a zakoncentrujú sa vo vákuu a získa sa 25,8 g (100 %) zlúčeniny uvedenej v podnázve ako takmer biela tuhá látka. Surový materiál sa použije bez ďalšieho čistenia v nasledovnom kroku.

(vi) Zlúčenina C

3 litrová trojhrdlá banka sa vybaví magnetickým miešadlom, teplomerom a spätným chladičom. Banka sa naplní neprečisteným 4-[4-(9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)butyl]benzonitrilom (25,8 g, 88 mmol) z uvedeného kroku (v), dichlórmetánom (0,88 l) a *terc*-butyl-2-brómetylkarbamátom (27,7 g, 123 mmol; pozri uvedenú prípravu B(I)(i)). Potom sa pridá trietylamín (0,0197 l, 0,141 mol). Číry roztok sa zohrieva počas 12 hodín na teplotu varu v atmosfére dusíka a potom sa ochladí na teplotu miestnosti. Priebeh reakcie sa monitoruje analýzou pomocou TLC a v tomto okamihu sa reakcia považuje za ukončenú. Reakčná zmes sa prenesie do oddeľovacieho lievika a premyje sa postupne vodou (200 ml), 15 % vodným roztokom hydroxidu sodného (200 ml), vodou (200 ml) a soľankou (200 ml). Organická vrstva sa vysuší nad síranom horečnatým a zakoncentruje sa vo vákuu. Výsledný žltý viskózny olej sa chromatografuje na silikagéli eluovaním najskôr zmesou dichlórmetán/metanol (9 : 1) a potom zmesou dichlórmetán/metanol/28 % vodný roztok hydroxidu amónneho (9 : 1 : 0,02) a získa sa zlúčenina uvedená v názve (25,1 g, 66 %) ako takmer biela tuhá látka. Zistilo sa, že počiatočné frakcie (5,1 g) z chromatografie obsahujú malé množstvo polárnej nečistoty (analýza pomocou TLC) eluovaním zmesou dichlórmetán/metanol/28 % vodný roztok hydroxidu amónneho (9 : 1 : 0,5), zatiaľ čo neskoršie frakcie (20 g) sa vyznačovali pri analýze pomocou TLC iba jednou škvrnou. Počiatočné frakcie (5,1 g) sa spoja s ďalšou dávkou zlúčeniny uvedenej v názve (7,1 g) obsahujúcej malé množstvo nečistôt a chromatografujú sa na silikagéli eluovaním najskôr zmesou dichlórmetán/metanol (19 : 1) a potom zmesou dichlórmetán/metanol (9 : 1) a získa sa svetložltý prášok (5,5 g). Prášok

sa rozpustí v dichlórmetáne (200 ml). Výsledný roztok sa premyje postupne 25 % vodným roztokom hydroxidu sodného (50 ml), vodou (50 ml) a soľankou (40 ml). Organická vrstva sa potom vysuší nad síranom horečnatým a zakoncentruje sa vo vákuu a získa sa zlúčenina uvedená v názve ako takmer biely prášok (5 g). 20 g neskoršej frakcie sa rozpustí v dichlórmetáne (500 ml). Roztok sa premyje postupne 25 % vodným roztokom hydroxidu sodného (100 ml), vodou (100 ml) a soľankou (100 ml). Organická vrstva sa potom vysuší nad síranom horečnatým a zakoncentruje sa vo vákuu a získa sa zlúčenina uvedená v názve ako takmer biely prášok (19 g). Oba podiely sa spoja.

Príprava D

Príprava zlúčeniny D

(i) 4-[(2*S*)-Oxiranylmetoxy]benzonitril

Uhličitan draselný (414 g) a (*R*)-(-)-epichlórhydrín (800 ml) sa pridajú k miešanému roztoku *p*-kyanofenolu (238 g) v 2,0 l MeCN a reakčná zmes sa zohrieva počas 2 hodín na teplotu varu v inertnej atmosfére. Horúci roztok sa prefiltruje a filtrát sa zakoncentruje a získa sa čiry olej, ktorý sa kryštalizuje z diizopropyléteru, a získa sa produkt vo výťažku 90 %.

(ii) *terc*-Butyl-7-[(2S)-3-(4-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-9--oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonán-3-karboxylát

3 litrová trojhrdlá banka vybavená magnetickým miešadlom a teplomerom sa naplní *terc*-butyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]--nonán-3-karboxylátom vo forme voľnej bázy (53,7 g, 0,235 mol) získanou z hydrochloridu (pozri uvedená príprava B(I)(iv)), 4-[(2*S*)-oxiranylmetoxy]benzonitrilom (41,2 g, 0,235 mol; pozri uvedený krok (i)) a zmesou izopropanol/voda (10 : 1, objem/objem, 0,94 l). Zmes sa mieša počas 20 hodín pri teplote 60 °C a v priebehu tohto času sa východiskové materiály postupne spotrebujú (stanovené analýzou pomocou TLC). Zmes sa ochladí a za-

koncentruje sa vo vákuu a získa sa 100 g (> 100 %) zlúčeniny uvedenej v podnázve ako biela tuhá látka. Neprečistený materiál sa použije v ďalšom kroku.

(iii) 4-{[(2*S*)-2-Hydroxy-3-(9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]-
-non-3-yl)propyl]oxy}benzonitril

3 litrová trojhrdlá banka vybavená magnetickým miešadlom, teplomerom a prikvapkávacím lievikom sa naplní neprečisteným *terc*-butyl-7-[(2*S*)-3-(4-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-
-diazabicyklo[3.3.1]nonán-3-karboxylátom (100 g) z uvedeného kroku (ii) a dichlórmetánom (1,15 l). Pri teplote miestnosti sa pomaly pridá kyselina trifluóroctová (0,352 l) a výsledný roztok sa mieša počas 3 hodín. V tomto okamihu analýza pomocou TLC ukazuje, že reakcia je ukončená. Obsah sa prenesie do jednohrdlej banky a zakoncentruje sa vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v dichlórmetáne (1,2 l) a premyje sa nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Vodná vrstva sa oddelí a extrahuje sa dichlórmetánom (2 x 0,2 l). Spojené organické vrstvy sa premyjú soľankou (0,25 l), vysušia sa nad síranom horečnatým a zakoncentrujú sa vo vákuu a získa sa 73 g (> 100 %) zlúčeniny uvedenej v podnázve ako takmer biela tuhá látka. Neprečistený materiál sa použije v ďalšom kroku.

(iv) Zlúčenina D

Metóda I: 2 litrová trojhrdlá banka sa vybaví magnetickým miešadlom, teplomerom a spätným chladičom. Banka sa naplní neprečisteným 4-{[(2*S*)-2-hydroxy-3-(9-oxa-3,7-diazabicyklo-
-[3.3.1]non-3-yl)propyl]oxy}benzonitrilom (73 g) z uvedeného kroku (iii)), dichlórmetánom (0,7 l) a *terc*-butyl-2-brómetyl-karbamátom (74 g, 0,330 mol; pozri uvedenú prípravu B(I)(i)). Potom sa pridá trietylamín (52 ml, 0,359 mol). Čiry roztok sa zohrieva počas 16 hodín na teplotu varu a potom sa ochladí na teplotu miestnosti. Reakčná zmes sa prenesie do oddeľovacieho lievika a premyje sa postupne vodou (100 ml) a soľankou (100 ml). Organická vrstva sa vysuší nad síranom horečnatým,

prefiltruje sa a zakoncentruje sa vo vákuu. Výsledný žltý viskózny olej sa prečistí chromatografiou na silikagéli eluovaním najskôr zmesou dichlórmetán/metanol (9 : 1) a potom zmesou dichlórmetán/metanol/28 % vodný roztok hydroxidu amónneho (9 : 1 : 0,02) a získa sa takmer biela penovitá tuhá látka (40 g). Tuhá látka sa rozpustí v dichlórmetáne (200 ml) a premyje sa postupne 20 % vodným roztokom hydroxidu sodného (100 ml) a vodou (100 ml). Organická vrstva sa vysuší nad síranom horečnatým a zakoncentruje sa vo vákuu a získa sa zlúčenina uvedená v názve ako takmer biela tuhá látka (35,4 g, 67 % v troch krokoch).

Metóda II: Izopropanol (5 ml) a voda (0,5 ml) sa pridajú k *terc*-butylesteru kyseliny [2-(9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)-etyl]karbamovej (0,43 g, 1,6 mmol; pozri uvedenú prípravu B(II)(ii), metóda I) a pridá sa 4-[(2*S*)-oxiranylmetoxy]benzonitril (0,280 g, 1,6 mmol, pozri uvedený krok (i)). Zmes sa zohrieva počas 19 hodín na teplotu 66 °C (reakcia je ukončená za 2 hodiny). Rozpúšťadlo sa odparí dosucha pri zníženom tlaku a získa sa zlúčenina uvedená v názve ako takmer biela tuhá látka (0,71 g, 100 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,41 (9H, s), 2,3-2,75 (6H, m), 2,75-3,0 (5H, m), 3,1-3,38 (3H, m), 3,88 (2H, s), 3,95-4,19 (3H, m), 5,85 (1H, br s), 6,99 (2H, d), 7,6 (2H, d).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1,35 (9H, s), 2,12-2,59 (7H, m), 2,63-2,78 (1H, m), 2,78-2,9 (4H, m), 3,2 (2H, q), 3,78 (2H, m), 4,0-4,1 (2H, m), 4,12-4,19 (1H, m), 5,3 (1H, br s), 6,61 (1H, t), 7,15 (2H, d), 7,76 (2H, d).

MS: m/z = 447 (MH^+).

Metóda III: Roztok *terc*-butylesteru kyseliny [2-(9-oxa-3,7-diazabicyklo-[3.3.1]non-3-yl)etyl]karbamovej (154,85 g, 1,0 mol ekv., 1,0 hmotn./objem) z uvedenej prípravy B(II)(ii), metóda II, v zmesi toluénu (približne 640 ml), etanolu (približne

1 280 ml) a vody (približne 130 ml) sa zalkalizuje vodným roztokom hydroxidu sodného (10 M, 51 ml, 0,9 mol ekv.). Pridá sa tuhý 4-[(2*S*)-oxiranylmetoxy]benzonitril (99,80 g, 1,0 mol ekv.; pozri uvedený krok (i)) a zmes sa zohrieva počas 4 hodín na teplotu 70 °C. Priebeh reakcie sa monitoruje pomocou TLC použitím silikagélovej doštičky s mobilnou fázou X/DCM (1 : 1, objem/objem; X je zmes chloroform/metanol/koncentrovaný amoniak (80 : 18 : 2 objem/objem)). Detekcia sa uskutoční ultrafialovým svetlom (254 nm) a vyfarbením vodným roztokom manganistanu draselného. Táto detekcia ukazuje úplné vymiznutie východiskového materiálu a objavenie zlúčeniny uvedenej v názve. Reakčná zmes sa ochladí, prefiltruje sa cez infuzóriovú hlinkou a premyje sa dôkladne etanolom (620 ml, 4-násobný objem). Tak sa získa roztok zlúčeniny uvedenej v názve (254,38 g, 100 %, 2,4 l, 1,0 hmotn/objem na reakčné spracovanie). Tento roztok sa vloží do nádoby na destiláciu pri zníženom tlaku. Na boku tejto nádoby sa vytvorí ryska. Rozpúšťadlo (1 250 ml) sa odstráni pri teplote medzi 50 a 35 °C a tlaku 32 až 10 kPa. Potom sa pridá 4-metylpentan-2-ol (1 500 ml), aby sa dosiahla ryska. Rozpúšťadlo (1 250 ml) sa odstráni pri teplote medzi 35 a 80 °C a tlaku 22 až 4 kPa. Pridá sa ďalší 4-metylpentan-2-ol (1 500 ml), aby sa dosiahla ryska. Rozpúšťadlo (1 250 ml) sa odstráni pri teplote medzi 62 a 76 °C a tlaku 10 až 9 kPa. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu nižšiu než 25 °C a pridá sa vodný roztok hydroxidu sodného (2 M, 1,27 l, 5-násobný objem). Vrstvy sa rozdelia, organická vrstva sa prefiltruje cez infuzóriovú hlinku a získa sa číry roztok (1,2 l). Tento roztok sa prenesie do čistej banky na destiláciu pri zníženom tlaku. Rozpúšťadlo (450 ml) sa odstráni pri teplote medzi 52 a 55 °C a tlaku 9 až 3,5 kPa. Teoreticky sa produkt nachádza v 2-násobnom objeme 4-metylpentan-2-olu. Pridá sa di-*n*-butyléter (1,27 l, 5-násobný objem) a roztok sa nechá pomaly ochladiť na teplotu miestnosti čo spôsobí, že sa začne tvoriť zrazenina. Zmes sa ochladí z teploty miestnosti na teplotu približne 10 °C. Produkt sa odfiltruje a premyje sa zmesou di-*n*-butyléteru (320 ml, 1,25-násobný objem) a 4-metylpentan-2-

-olu (130 ml, 0,50 násobný objem). Vlhký produkt sa suší vo vákuu pri teplote 55 °C do konštantnej hmotnosti a získa sa zlúčenina uvedená v názve ako biela tuhá látka (193,6 g, 76 %); t. t. 99 až 101 °C.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,41 (9H, s), 2,3-2,75 (6H, m), 2,75-3,0 (5H, m), 3,1-3,38 (3H, m), 3,88 (2H, s), 3,95-4,19 (3H, m), 5,85 (1H, br s), 6,99 (2H, d), 7,6 (2H, d).

Kryštalizácia zlúčeniny D

Zmes zlúčeniny D (14,29 g; pripravená analogickým spôsobom, ako sa opisuje v uvedených postupoch (pozri najmä uvedenú prípravu D(iv), metóda III)), izopropanolu (28 ml) a diizopropyléteru (140 ml) sa zohreje na teplotu 80 °C. Roztok sa za horúca prefiltruje, aby sa prečistil a potom sa znovu zohreje na teplotu 80 °C. Roztok sa potom nechá ochladiť na teplotu miestnosti, kedy sa začne tvoriť zrazenina. Po 2 hodinovom miešaní sa zrazenina odfiltruje, premyje sa zmesou izopropanol/diizopropyléter (1 : 6, 70 ml) a potom sa suší odsávaním na filtri. Vlhký produkt sa suší vo vákuu pri teplote 70 °C cez noc a získa sa kryštalická zlúčenina D ako biela tuhá látka (10,1 g, 70 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,41 (9H, s), 2,3-2,75 (6H, m), 2,75-3,0 (5H, m), 3,1-3,38 (3H, m), 3,88 (2H, s), 3,95-4,19 (3H, m), 5,85 (1H, br s), 6,99 (2H, d), 7,6 (2H, d).

Príprava ďalších solí zlúčeniny A

Soli kyseliny *p*-toluénsulfónovej, kyseliny 1-hydroxy-2-naftoovej, kyseliny 1,5-naftalénsulfónovej a kyseliny 2-mezitylénsulfónovej zlúčeniny A sa pripravia rozpustením zlúčeniny A (pripravená analogickými spôsobmi, ako sa opisujú v príprave A) v etylacetáte, pridaním roztoku vhodnej kyseliny v metanole a následným štandardným spracovaním a izoláciou. Soli kyseliny benzoovej, kyseliny *p*-hydroxybenzénsulfónovej a kyseliny 1,5-naftaléndisulfónovej sa pripraví podobným spôsobom.

Príprava solí zlúčeniny C

Soli kyseliny metánsulfónovej a kyseliny *p*-toluénsulfónovej zlúčeniny C sa pripravia rozpustením zlúčeniny C (pripravená analogickými spôsobmi, ako sa už opísali) v metanole, priamym pridaním vhodnej kyseliny a následným štandardným spracovaním a izoláciou.

Príprava solí zlúčeniny D

Soli kyseliny metánsulfónovej a kyseliny hippurovej zlúčeniny D sa pripravia rozpustením zlúčeniny D (pripravená analogickými spôsobmi, ako sa už opísali) v metanole, pridaním vhodnej kyseliny (priamym v prípade kyseliny metánsulfónovej a ako roztok v metanole v prípade kyseliny hippurovej) a následným štandardným spracovaním a izoláciou. Soľ kyseliny metánsulfónovej sa pripraví aj rozpustením zlúčeniny D v etylacetáte, pridaním kyseliny metánsulfónovej vo forme roztoku v etylacetáte a následným očkovaním a štandardným spracovaním a izoláciou. Podobným spôsobom sa pripravia soli kyseliny 1,5-naftaléndisulfónovej, kyseliny tereftalovej, kyseliny jantárovej, kyseliny O,O´-di-*p*-toluoyl-*D*-vínnej a kyseliny pamoovej. Soľ kyseliny hemijantárovej zlúčeniny D sa pripraví rozpustením zlúčeniny D a kyseliny jantárovej v izopropanole, následným očkovaním a štandardným spracovaním a izoláciou. Soli kyseliny O,O´-dibenzoyl-*D*-vínnej, kyseliny 2,2,3,3-tetrametyl-1,4-dibutánovej a kyseliny 1,2-cyklopentándikarboxylovej sa pripravia rozpustením zlúčeniny D v etylacetáte, pridaním vhodnej kyseliny vo forme roztoku v metanole, odparením rozpúšťadiel, pridaním ďalšieho etylacetátu, kryštalizáciou a štandardným spracovaním a izoláciou.

Zlúčenina D, soľ kyseliny [(bifenyl-4-karbonyl)amino]octovej sa pripraví nasledovne:

(a) Metylester kyseliny [(bifenyl-4-karbonyl)amino]octovej

Dichlórmetán (50 ml) a potom trietylamín (11,2 ml,

79,6 mmol, 2,0 ekv.) sa pridajú k hydrochloridu metylesteru glycínu (5,0 g, 39,8 mmol, 1,0 ekv.). Zmes sa za miešania ochladí na teplotu -5 °C, pričom sa použije kúpeľ ľad/metanol. V priebehu 22 minút sa pridá suspenzia bifenyl-4-karbonylchloridu (8,26 g, 39,8 mmol, 1,0 ekv.) v dichlórmetáne (25 ml). Zmes sa mieša počas 3 hodín pri teplote -5 °C a potom pri teplote miestnosti cez noc (16 hodín). Pridá sa voda (75 ml) a zmes sa intenzívne mieša počas 30 minút pri teplote miestnosti. Vrstvy sa rozdelia. Organická vrstva sa premyje vodou (75 ml) a odparí sa dosucha použitím rotačnej odparky a získa sa takmer biela tuhá látka (6,58 g, 62 %); t. t 127 až 128 °C.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3,82 (3H, s), 4,29 (2H, d, J = 5,1 Hz), 6,68 (1H, s), 7,3-7,5 (3H, m), 7,62 (2H, d, J = 4,8 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,4 Hz).

(b) Kyselina [(bifenyl-4-karbonyl)amino]octová

Metylester kyseliny [(bifenyl-4-karbonyl)amino]octovej (6,58 g, 25 mmol, 1,0 ekv.) z uvedeného kroku (a) sa pridá do banky a potom sa pridá vodný roztok hydroxidu sodného (1 M, 84 ml, 50 mmol, 2,0 ekv.). Zmes sa zohrieva na teplotu 50 °C počas 5 hodín, pričom sa použije olejový kúpeľ. Roztok sa potom mieša cez noc (16 hodín) pri teplote miestnosti. Po ochladení sa vytvorí biela zrazenina. Zmes sa ďalej ochladí na teplotu 5 °C, pričom sa použije kúpeľ ľad/voda. K ochladenému roztoku sa veľmi pomaly pridá koncentrovaná kyselina chlorovodíková (8 ml), pričom je potrebné zaistiť, aby teplota neprestúpila 10 °C. Zmes sa mieša počas 15 minút a potom sa prefiltruje. Biela tuhá látka sa suší počas 30 minút na vzduchu a potom počas 16 hodín vo vákuu pri teplote 40 °C a získa sa takmer biela tuhá látka (5,75 g, 93 %); t. t. 217 až 217,5 °C.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3,95 (2H, d, J = 5,7 Hz), 7,35-7,5 (3H, m), 7,7-7,8 (4H, m), 7,97 (2H, d, J = 6,9 Hz), 8,89 (1H, t, J = 6,0 Hz), 12,58 (1H, s).

(c) Rekryštalizácia kyseliny [(bifenyl-4-karbonyl)amino]octovej

Metanol (100 ml, 20-násobný objem) sa pridá ku kyseline [(bifenyl-4-karbonyl)amino]octovej (5,0 g) z uvedeného kroku (b). Zmes sa zohreje za miešania na teplotu 62 °C, pričom sa použije olejový kúpeľ. Výsledný svetlooranžový roztok sa pri tejto teplote udržiava počas 10 minút. Roztok sa nechá ochladiť na teplotu miestnosti a potom sa ďalej ochladí na teplotu 5 °C, pričom sa použije kúpeľ ľad/voda. Kryštalizácia začne pri teplote približne 30 °C. Zrazenina sa odfiltruje, suší sa počas 15 minút na vzduchu, potom sa suší počas 26 hodín vo vákuu pri teplote 40 °C a získajú sa bezfarebné kryštáliky (2,9 g, 58 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3,95 (2H, d, J = 5,7 Hz), 7,35-7,5 (3H, m), 7,7-7,8 (4H, m), 7,97 (2H, d, J = 6,9 Hz), 8,89 (2H, t, J = 6,0 Hz), 12,58 (1H, s).

(d) Zlúčenina D, soľ kyseliny [(bifenyl-4-karbonyl)amino]octovej

Kyselina [(bifenyl-4-karbonyl)amino]octová (1,14 g, pozri uvedené kroky (b) alebo (c)) a zlúčenina D (2 g, pripravená analogickým spôsobom, ako sa už opísalo) sa rozpustí v horúcom izopropanole (40 ml). Po ochladení na teplotu miestnosti sa vytvorí kryštalická zrazenina, ktorá sa odfiltruje, premyje sa izopropanolom (2 x 20 ml) a suší sa odsávaním na filtri. Po 6 hodinovom sušení vo vákuu pri teplote 40 °C sa získa soľ ako bezfarebná kryštalická tuhá látka (2,50 g, 80 %); t. t. 143 až 143,5 °C.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1,34 (9H, s), 2,25 (2H, t), 2,3-2,5 (4H, m), 2,6-2,7 (1H, m), 2,7-2,8 (1H, m), 2,85-3,0 (4H, m), 3,0-3,1 (2H, m), 3,82 (2H, d), 3,95-4,05 (2H, m), 4,1-4,2 (1H, m), 6,65 (1H, t), 7,14 (2H, d), 7,35-7,55 (3H, m), 7,7-7,85 (6H, m), 7,96 (2H, d), 8,75 (1H, t).

Zlúčenina D, soľ kyseliny (3,4-dichlórbenzoylamino)octovej sa pripraví nasledovne:

(a) Metylester kyseliny (3,4-dichlórbenzoylamino)octovej

Dichlórmetán (150 ml) a potom trietylamín (33,0 ml, 234 mmol, 2,0 ekv.) sa pridajú k hydrochloridu metylesteru glycínu (14,7 g, 117 mmol, 1,0 ekv.). Zmes sa za miešania ochladí na teplotu 2 °C, pričom sa použije kúpeľ ľad/voda. V priebehu 7 minút sa pridá roztok 3,4-dichlórbenzoylchloridu (24,55 g, 117 mmol, 1,0 ekv.) v dichlórmetáne (75 ml). Zmes sa mieša počas 1 hodiny pri teplote 2 °C a potom sa mieša cez noc pri teplote miestnosti (16 hodín). Pridá sa voda (225 ml) a zmes sa intenzívne mieša počas 30 minút pri teplote miestnosti. Vrstvy sa rozdelia. Organická vrstva sa premyje vodou (225 ml) a potom sa odparí do sucha, pričom sa použije rotačná odparka, a získa sa takmer biela tuhá látka. Izolovaná tuhá látka (26,18 g, 85 %) sa pridá k dichlórmetánu (300 ml, 10-násobný objem) s 1 M roztokom hydroxidu sodného (300 ml, 10-násobný objem). Dolná organická vrstva sa zakoncentruje vo vákuu dosucha (25,91 g, 84 %); t. t. 133,2 až 134,3 °C.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3,66 (1H, s, CH_3), 4,03 (2H, d, J = 6 Hz, CH_2), 7,78-7,87 (2H, m, CH), 8,10 (1H, s, CH), 9,18 (1H, t, J = 5,7 Hz, NH).

(b) Kyselina (3,4-dichlórbenzoylamino)octová

Metylester kyseliny (3,3-dichlórbenzoylamino)octovej (25,91 g, 100 mmol, 1,0 ekv., pozri uvedený krok (a)) sa vloží do banky a potom sa pridá vodný roztok hydroxidu sodného (1 M, 198 ml, 200 mmol, 2,0 ekv.). Zmes sa zohrieva počas 2 hodín na teplotu 50 °C, pričom sa použije olejový kúpeľ. Za chladenia sa vytvorí biela zrazenina. Zmes sa ďalej ochladí na teplotu 5 °C, pričom sa použije kúpeľ ľad/voda. K ochladenému roztoku sa veľmi pomaly pridá koncentrovaná kyselina chlorovodíková (60 ml), pričom je potrebné zaistiť, aby teplota neprestúpila 10 °C. Zmes sa mieša počas 10 minút a potom sa prefiltruje. Biela tuhá látka sa suší počas 15 minút na vzduchu, potom sa suší počas 16 hodín vo

vákuu pri teplote 40 °C a získa sa takmer biela tuhá látka (19,15 g, 78 %); t. t. 140,0 až 140,3 °C.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3,94 (2H, d, J = 6 Hz, CH_2), 7,77-7,87 (2H, m, CH), 8,10 (1H, s, CH), 9,06 (1H, t, J = 6 Hz), 12,66 (1H, br s, OH).

(c) Zlúčenina D, soľ kyseliny (3,4-dichlórbenzoylamino)octovej

Kyselina (3,4-dichlórbenzoylamino)octová (0,56 g, pozri uvedený krok (b)) a zlúčenina D (1,02 g; pripravená analogickým spôsobom, ako sa už opísalo) sa rozpustí v horúcom etylacetáte (4 ml). Po ochladení na teplotu miestnosti sa vytvorí kryštalická zrazenina, ktorá sa odfiltruje, premyje sa etylacetátom (15 ml) a suší sa odsávaním na filtri. Po sušení cez noc vo vákuu pri teplote 40 °C sa získa soľ uvedená v názve ako bezfarebná kryštalická tuhá látka (0,92 g, 58 %); t. t. 128,5 až 130,5 °C.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,34 (9H, s), 2,26 (2H, t), 2,3-2,5 (3H, m), 2,5-2,6 (1H, m), 2,6-2,7 (1H, m), 2,7-2,8 (1H, m), 2,85-3,0 (4H, m), 3,0-3,1 (2H, m), 3,8-3,9 (4H, m), 4,01 (2H, d), 4,1-4,2 (1H, m), 6,69 (1H, t), 7,12 (2H, d), 7,7-7,8 (3H, m), 7,84 (1H, dd), 8,09 (1H, dd), 8,92 (1H, t).

Zlúčenina D, soľ kyseliny [(naftalén-2-karbonyl)amino]octovej sa pripraví nasledovne:

(a) Metylester kyseliny [(naftalén-2-karbonyl)amino]octovej

Dichlórmetán (66 ml) a potom trietylamín (14,6 ml, 105 mmol, 2,0 ekv.) sa pridajú k hydrochloridu metylesteru glycínu (6,61 g, 52,5 mmol, 1,0 ekv.). Počas pridávania trietylamínu sa objaví biela zrazenina a roztok sa stane oveľa hustejším. Zmes sa za miešania ochladí na teplotu 2 °C, pričom sa použije kúpeľ ľad/voda. V priebehu 15 minút sa pridá roztok 2-naftoylchloridu (10,07 g, 52,5 mmol, 1 ekv.) v dichlórmetáne (33 ml). Hnedastá zmes sa mieša počas 25 hodín pri teplote 5 °C. Pridá sa voda

(100 ml) a zmes sa intenzívne mieša počas 30 minút pri teplote miestnosti. Vrstvy sa oddelia. Organická vrstva sa premyje roztokom hydroxidu sodného (1 M, 100 ml) a potom sa odparí dosucha, pričom sa použije rotačná odparka, a získa sa takmer biela tuhá látka (12,21 g, 96 %); t. t. 117,7 až 118,1 °C.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 3,68 (3H, s, CH_3), 4,08 (2H, d, J = 4,5 Hz, CH_2), 7,59-7,66 (2H, m, CH), 7,935-8,015 (4H, m, CH), 8,491 (1H, s, CH), 9,124 (1H, t, J = 45,6 Hz, NH).

(b) Kyselina [(naftalén-2-karbonyl)amino]octová

Metylester kyseliny [(naftalén-2-karbonyl)amino]octovej (10,03 g, 41 mmol, 1,0 ekv., pozri uvedený krok (a)) sa pridá do banky a potom sa pridá vodný roztok hydroxidu sodného (1 M, 120 ml, 123 mmol, 3,0 ekv.). Zmes sa zohrieva počas 2 hodín na teplotu 55 °C, pričom sa použije olejový kúpeľ. Zmes sa ochladí na teplotu 5 °C, pričom sa použije kúpeľ ľad/voda. K ochladenému roztoku sa veľmi pomaly pridá koncentrovaná kyselina chlorovodíková (50 ml), pričom je potrebné zaistiť, aby teplota neprestúpila 10 °C. Vytvorí sa hustá žltá zrazenina. Zmes sa mieša 10 minút a potom sa prefiltruje. Žltá tuhá látka sa počas 15 minút suší na vzduchu a potom sa suší počas 16 hodín vo vákuu pri teplote 40 °C (8,73 g, 93 %). K časti zlúčeniny uvedenej v podnázve (5,0 g, 22 mmol) sa pridá metanol (50 ml, 10-násobný objem) a voda (100 ml, 20-násobný objem). Zmes sa zohreje za miešania na teplotu 70 °C, pričom sa použije olejový kúpeľ. Roztok sa pri tejto teplote udržiava počas 10 minút a potom sa nechá ochladiť na teplotu 5 °C, pričom sa použije kúpeľ ľad/voda. Kryštalizácia začne približne pri teplote 30 °C. Zrazenina sa odfiltruje, suší sa na vzduchu počas 15 minút a potom sa suší vo vákuu počas 2 hodín pri teplote 40 °C. Izolovaná zlúčenina uvedená v podnázve (3,2 g, 0,014 mol, 64 %) sa pridá k zmesi vody (100 ml, 20-násobný objem) a metanolu (50 ml, 10-násobný objem). Zmes sa zohreje na teplotu 70 °C, aby došlo k rozpusteniu tuhej látky. Roztok sa ochladí na teplotu miestnosti a v

priebehu chladenia dôjde ku kryštalizácii. Zmes sa ochladí na teplotu 2 °C a potom sa prefiltruje, pričom sa použije frita. Tuhá látka sa suší počas 10 minút na vzduchu a potom počas 16 hodín vo vákuu pri teplote 40 °C (2,21 g, 44 %); t. t. 167,1 až 167,4 °C.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,98 (2H, d, J = 5,6 Hz, CH_2), 7,58-7,65 (2H, m, CH), 7,95-8,05 (4H, m, CH), 8,49 (1H, s, CH), 8,99 (1H, t, J = 5,6 Hz, NH), 12,63 (1H, br s, OH).

(c) Zlúčenina D, soľ kyseliny [(naftalén-2-karbonyl)amino]octovej

Kyselina [(naftalén-2-karbonyl)amino]octová (0,51 g; pozri uvedený krok (b)) a zlúčenina D (1,01 g; pripravená analogickým spôsobom, ako sa už opísalo) sa rozpustia pri teplote 100 °C v metylizobutylketóne (30 ml). Počas ochladzovania na teplotu miestnosti sa vytvorí kryštalická zrazenina, ktorá sa odfiltruje, premyje sa acetónom (25 ml) a suší sa odsávaním na filtri. Po sušení vo vákuu pri teplote 40 °C cez víkend sa získa zlúčenina uvedená v názve ako bezfarebná kryštalická tuhá látka (1,17 g, 77 %); t. t. 138,5 až 140 °C.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1,34 (9H, s), 2,25 (2H, t), 2,3-2,5 (4H, m), 2,6-2,7 (1H, m), 2,7-2,8 (1H, m), 2,85-3,0 (4H, m), 3,0-3,1 (2H, m), 3,81 (2H, s), 3,92 (2H, d), 3,95-4,05 (2H, m), 4,1-4,2 (1H, m), 6,68 (1H, t), 7,11 (2H, d), 7,5-7,7 (2H, m), 7,7-7,8 (2H, m), 7,9-8,1 (4H, m), 8,47 (1H, d), 8,85 (1H, t).

Výroba tabliet

Tablety sa vyrábajú použitím štandardného tabletovacieho zariadenia (Kilian SP300) štandardnými postupmi.

Zmes polyméru, liečiva, a ak sú prítomné, ďalších pomocných látok, sa zmieša (napríklad v trecej miske) alebo sa granuluje za mokra alebo za sucha použitím štandardných techník. Pokiaľ

ide o granuláciu etanolom a vodou v malom meradle, aktívna zložka, polymér, a ak je to žiaduce, ďalšia pomocná látka, sa zmiešajú za sucha v trecej miske. Za miešania sa potom pridá príslušné množstvo rozpúšťadla. Granulát sa suší pri teplote 50 °C počas 16 hodín.

Testovacia metóda

Profily uvoľnenia liečivo/čas pre tablety sa určia použitím zariadenia United States Pharmacopeia, metóda II (European Pharmacopeia Paddle Method), s UV detektorom a rýchlosťou otáčok lopatiek 50 otáčok/minútu (ak sa neuvádza inak). Kôš (pozri Int. J. Pharm., 60, 151 (1990)) obsahujúci tablety sa umiestni 1 cm nad lopatky. Ako prostredie na uvoľňovanie sa použije fosfátový pufor (pH 6,8) alebo kyselina chlorovodíková (pH 1,0). Teplota v uvoľňovacom kúpeli je 37 °C. Objem prostredia na uvoľňovanie je, ak sa neuvádza inak, 1000 ml.

Materiály

Ak sa neuvádza inak, HPMC polyméry sa získajú od Shin-Etsu (obchodný názov METOLOSE™). Špecifické typy a ich US ekvivalenty sú indikované ďalej (opisujú sa iba raz pri prvom výskyte).

Príklad 1

HPMC (65SH1500; ekv. k USP HPMC 2906, 1500 cps) sa za sucha zmieša so zlúčeninou A (voľná báze a jej benzénsulfonátová soľ) v hmotnostnom pomere 1 : 1. Tablety (priemer 10 mm) sa pripravia priamym lisovaním použitím zariadenia Kilian SP300. Finálna hmotnosť tablety je asi 250 mg. Stanovia sa profily uvoľňovania liečiva (pH 1,0 a 6,8). Tieto profily sú ukázané na obrázkoch 1(a) a 1(b).

Príklad 2

Polyméry HEC (NATRASOL® 250M Pharm; Aqualon) a PEO (MW 4 x 10^6 g/mol; POLYOX®; Union Carbide) sa jednotlivo zmiešajú so zlúčeninou A (voľná báza a jej benzénsulfonátová soľ) v hmotnostnom pomere 1 : 1. Použitím zariadenia Kilian SP300 sa pripravia tablety s priemerom 10 mm. HEC tablety sa povlečú HPMC (viskozita 6 cps) tak, že sa umiestnia do 10 % roztoku HPMC (ekv. USP HPMC 2910, 6 cps) vo vode a potom sa sušia na vzduchu pri teplote miestnosti. Stanovia sa profily uvoľňovania liečiva (pH 1,0 a 6,8). Tieto profily sú ukázané na obrázkoch 2(a) až 2(d).

Príklad 3

Oddelené dávky benzénsulfonátovej soli zlúčeniny A (45 mg/tabletu), HPMC (65SH400; ekv. USP HPMC 2906, 400 cps; 35 mg/tabletu), fosforečnan vápenatý (10 mg/tabletu), polyvinylpyrolidón (PVPK90; BASF; 8 mg/tabletu) a PRUV® (stearylfumarát sodný; Penwest Pharmaceuticals; 2 mg/tabletu) sa spolu zmiešajú za sucha. Pre prvú dávku sa tablety pripravia priamym lisovaním zmiešaného materiálu za sucha použitím zariadenia Kilian SP300. Pre druhú dávku sa suchá zmes granuluje etanolom a suší sa. Pre tretiu dávku sa suchá zmes granuluje vodou a suší sa. Granule sa potom lisujú použitím zariadenia Kilian SP300. Vo všetkých prípadoch je hmotnosť tablety asi 100 mg. Profily uvoľňovania liečiva sa určia pre tieto tri dávky (pH 6,8). Tieto profily sú ukázané na obrázku 3.

Príklad 4

HPMC s rôznou molekulovou hmotnosťou (65SH50; ekv. USP HPMC 2906, 50 cps), 65SH400 a 65SH1500) a/alebo rôzneho stupňa substitúcie (60SH50; ekv. USP HPMC 2910, 50 cps), 65SH50 a 90SH100; ekv. USP HPMC 2208, 100 cps) sa spolu zmiešajú za sucha s ben-

zénsulfonátovou soľou zlúčeniny A v hmotnostnom pomere 1 : 1. Použitím zariadenia Kilian SP300 sa pripravia tablety s priemerom 10 mm. Hmotnosť tablety je asi 250 mg. Profily pre uvoľňovanie liečiva sa určia pre formulácie s rôznymi stupňami substitúcie (pH 1,0; pozri obr. 4(a) a pH 6,8; pozri obr. 4(b)) a pre formulácie s rôznymi molekulovými hmotnosťami (pH 6,8; pozri obr. 4(c)).

Príklad 5

HPMC (60SH10000; ekv. USP HPMC 2910, 10 000 cps) sa zmieša za sucha s benzénsulfonátovou soľou zlúčeniny A v rôznych hmotnostných pomeroch (25 % soľ, 60 % soľ a 75 % soľ). Tablety sa priamo lisujú použitím zariadenia Kilian SP300. Finálna hmotnosť tablety v každom prípade je asi 90 mg. Stanovia sa profily uvoľňovania liečiva (rýchlosť otáčania lopatiek 25 otáčok/minútu; pH 6,8). Tieto profily sú ukázané na obrázku 5.

Príklad 6

HPMCS s rôznymi molekulovými hmotnosťami (60SH50 a 60SH10000) sa spolu zmiešajú v hmotnostných pomeroch 1 : 0, 1 : 2, 2 : 1 a 0 : 1. Tieto kombinácie sa za sucha zmiešajú s benzénsulfonátovou soľou zlúčeniny A. Táto zmes sa granuluje použitím vody (asi 40 % k celkovej hmotnosti suchého materiálu) a suší sa. Použitím zariadenia Kilian SP300 sa pripravia tablety s priemerom 8,5 mm. Finálna hmotnosť tablety je asi 70 mg. Stanovia sa profily uvoľňovania liečiva (pH 6,8). Tieto profily sú ukázané na obr. 6. V tomto prípade je objem prostredia pre uvoľňovanie 500 ml.

Príklad 7

HPMC (65SH1500) sa za sucha zmieša so zlúčeninou A (voľná báza a jej benzénsulfonátová soľ) v hmotnostnom pomere 1 : 1. Použitím zariadenia Kilian SP300 sa pripravia tablety s prie-

merom 20 mm. Finálna hmotnosť tablety je asi 1 000 mg. Dávka liečiva (voľná báza alebo soľ) je 500 mg. Stanovia sa profily uvoľňovania liečiva (pH 6,8). Tieto profily sú ukázané na obr. 7.

Príklad 8

52,5 g HPMC jedného typu (METHOCEL™ K100LV CR, ekv. USP HPMC 2208, 100 cps; Dow), 78,7 g HPMC ďalšieho typu (METHOCEL™ K4M, ekv. USP HPMC 2208, 4000 cps; Dow) a 87,5 g benzénsulfonátovej soli zlúčeniny A sa spolu zmiešajú za sucha v mixéri (Braun CombiMax 750) so štyrmi lopatkami na obežnom kolese. Do mixéru sa nastrekne tryskou 108,0 g vody (25 ml/minútu). Granulát sa suší použitím fluidného lôžka (Glatt GPCG 1) s rýchlosťou lôžka 50 m^3/hodinu a pri vnútornej teplote 60 °C. Asi po 14 minútach sa fluidné lôžko uzavrie. V tomto okamihu je teplota na lôžku 47 °C. Suchý granulát sa prevedie cez sito (1 mm) a zmieša sa s 1,93 g stearylfumarátu sodného v zariadení používanom v potravinárskom priemysle (stearylfumarát sodný sa predtým preosial cez 1 mm sito). Z namazaného granulátu sa vyrobia tablety použitím tabletovacieho zariadenia so šiestimi stanicami (Korsch PH 106-3). Tablety sa spracujú do konkávneho tvaru, pričom tableta má priemer 8 mm a výšku asi 4 mm. Hmotnosť tablety je 184 mg. Stanovia sa profily uvoľňovania liečiva (pH 6,8). Tieto profily sú ukázané na obr. 8.

Príklad 9

HPMC (65SH50) sa za sucha zmieša so zlúčeninou D (voľná báza) v hmotnostnom pomere 1 : 1. Použitím zariadenia Kilian SP300 sa priamym lisovaním vyrobia tablety s priemerom 10 mm. Finálna hmotnosť tablety je asi 250 mg. Stanovia sa profily uvoľňovania liečiva (pH 1,0 a 6,8). Tieto profily sú ukázané na obr. 9.

Príklad 10

120 mg HPMC (60SH50) a 120 mg HPMC (60SH10000) sa za sucha zmieša s 10 mg zlúčeniny D (voľná báza). Použitím zariadenia Kilian SP300 sa priamym lisovaním vyrobia tablety s priemerom 10 mm. Finálna hmotnosť tablety je asi 250 mg. Stanovia sa profily uvoľňovania liečiva (pH 1,0 a 6,8). Tieto profily sú ukázané na obr. 10.

Príklad 11

HPMC polyméry s rôznymi molekulovými hmotnosťami (60SH50 a 60SH10000) sa za sucha spolu zmiešajú v hmotnostnom pomere 3 : 1. Takto vzniknutá polymérna zmes sa za sucha zmieša so zlúčeninou D (voľná báza), ako aj s nasledovnými soľami zlúčeniny D: hemisukcinát, metánsulfonát, (3,4-dichlórbenzoylamino)-acetát a (+)-O,O´-di-*p*-toluoyl-*D*-tartarát (pripravené už opísaným spôsobom). Tablety s priemerom 8 mm pre každú jednotlivú kombináciu sa pripravia priamym lisovaním použitím zariadenia Kilian SP300. Finálna hmotnosť tablety je asi 125 mg. Dávka liečiva je 10 mg (vzhľadom na voľnú bázu). Stanovia sa profily uvoľňovania liečiva (pH 6,8). Tieto profily sú ukázané na obr. 11.

Príklad 12

HPMC (60SH10000) sa za sucha zmieša so zlúčeninou D vo forme voľnej bázy, ako aj s nasledovnými soľami zlúčeniny D: hemisukcinát, metánsulfonát, (3,4-dichlórbenzoylamino)acetát a (+)-O,O´-di-*p*-toluoyl-*D*-tartarát, v hmotnostnom pomere 60 : 40 (polymér/liečivo). Tablety s priemerom 8 mm pre každú jednotlivú kombináciu sa pripravia priamym lisovaním použitím zariadenia Kilian SP300. Finálna hmotnosť tablety je medzi 125 mg a 178,8 mg, v závislosti od rôznych molekulových hmotností bázy a solí. Dávka liečiva je 50 mg (vzhľadom na voľnú bázu). Stanovia sa profily uvoľňovania liečiva (pH 6,8). Tieto profily sú ukáza-

né na obr. 12.

Príklad 13

HPMC (60SH10000) sa za sucha zmieša so zlúčeninou D (voľná báza) v nasledovných hmotnostných pomeroch: 90 : 10, 80 : 20, 70 : 30, 60 : 40, 50 : 50, 40 : 60 a 30 : 70. Použitím zariadenia Kilian SP300 sa vyrobia priamym lisovaním tablety s priemerom 8 mm. Finálna hmotnosť tablety je asi 125 mg. Dávka liečiva sa líši a je v intervale medzi 12,5 mg a 87,5 mg. Stanovia sa profily uvoľňovania liečiva (pH 6,8). Tieto profily sú ukázané na obr. 13.

Príklad 14

HPMC (60SH10000) sa za sucha zmieša so zlúčeninou D (voľná báza) v nasledovných hmotnostných pomeroch: 96 : 4, 70 : 30, 60 : 40 a 50 : 50. Použitím zariadenia Kilian SP300 sa vyrobia priamym lisovaním tablety s priemerom 12 mm. Finálna hmotnosť tablety je asi 625 mg. Dávka liečiva sa líši a je v intervale medzi 25 mg a 187,5 mg. Stanovia sa profily uvoľňovania liečiva (pH 6,8). Tieto profily sú ukázané na obr. 14.

Príklad 15

HPMC (60SH10000) sa za sucha zmieša so zlúčeninou D (voľná báza) v nasledovných hmotnostných pomeroch: 37,5 : 62,5, 53,3 : 46,7, 60 : 40, 61,8 : 38,2, 66,7 : 33,3, 69,7 : 30,3, 78,3 : 21,7, 80 : 20 a 83,3 : 16,7. Použitím zariadenia Kilian SP300 sa vyrobia priamym lisovaním tablety s priemerom 8 mm. Finálna hmotnosť tablety je medzi 80 mg a 300 mg. Stanovia sa profily uvoľňovania liečiva (pH 6,8). Tieto profily sú ukázané na obr. 15.

Príklad 16

Xantánová guma (XANTURAL® 180; CPKelco) sa za sucha zmieša

so zlúčeninou D (voľná báza) v nasledovných hmotnostných pomeroch: 90 : 10, 80 : 20, 70 : 30 a 60 : 40. Použitím zariadenia Kilian SP300 sa vyrobia priamym lisovaním tablety s priemerom 8 mm. Finálna hmotnosť tablety je asi 125 mg. Dávka zlúčeniny D (voľná báza) sa líši a je v intervale medzi 12,5 mg a 50 mg. Stanovia sa profily uvoľňovania liečiva (pH 6,8). Tieto profily sú ukázané na obr. 16.

Príklad 17

375 mg xantánovej gumy (KELTROL® RD; CPKelco) sa za sucha zmieša s 250 mg zlúčeniny D (voľná báza). Použitím zariadenia Kilian SP300 sa vyrobia priamym lisovaním tablety s priemerom 12 mm. Finálna hmotnosť tablety je 625 mg. Stanovia sa profily uvoľňovania liečiva (pH 6,8). Tieto profily sú ukázané na obr. 17.

Príklad 18

Xantánová guma (XANTURAL® 180; CPKelco) sa za sucha zmieša so zlúčeninou D (voľná báza) v nasledovných hmotnostných pomeroch: 40 : 60, 33,3 : 66,7, 25 : 75 a 20 : 80. Použitím zariadenia Kilian SP300 sa vyrobia priamym lisovaním tablety s priemerom 8 mm. Finálna hmotnosť tablety je medzi 125 mg a 150 mg. Stanovia sa profily uvoľňovania liečiva (pH 6,8). Tieto profily sú ukázané na obr. 18.

Príklad 19

HPMC (60SH10000) sa za sucha zmieša so soľou kyseliny metánsulfónovej zlúčeniny D v hmotnostných pomeroch 30,4 : 121,6, 46,6 : 106,4 a 60,8 : 91,2. Použitím zariadenia Kilian SP300 sa vyrobia priamym lisovaním tablety s priemerom 8 mm. Finálna hmotnosť tablety je 152 mg. Stanovia sa profily uvoľňovania liečiva (pH 1,0 a 6,8). Tieto profily sú ukázané na obr. 19.

Príklad 20

HPMC (60SH10000) sa za sucha zmieša so soľou kyseliny metánsulfónovej zlúčeniny D v hmotnostných pomeroch 228 : 532, 304 : 456 a 380 : 380. Použitím zariadenia Kilian SP300 sa vyrobia priamym lisovaním tablety s priemerom 12 mm. Finálna hmotnosť tablety je 760 mg. Stanovia sa profily uvoľňovania liečiva (pH 1,0 a 6,8). Tieto profily sú ukázané na obr. 20.

Skratky

API	ionizácia za atmosférického tlaku (vzhľadom na MS)
br	široký (vzhľadom na NMR)
d	dublet (vzhľadom na NMR)
DCM	dichlórmetán
DMF	N,N-dimetylformamid
DMSO	dimetylsulfoxid
dd	dublet dubletov (vzhľadom na NMR)
Et	etyl
ekv.	ekvivalenty
GC	plynová chromatografia
h	hodiny
HCl	kyselina chlorovodíková
HPLC	vysokoúčinná kvapalinová chromatografia
IMS	alkohol denaturovaný metanolom
IPA	izopropylalkohol
KF	Karl-Fischer
m	multiplet (vzhľadom na NMR)
Me	metyl
MeCN	acetonitril
min.	minúty
t. t.	teplota topenia
MS	hmotnostná spektroskopia
Pd/C	paládium na uhlí
q	kvartet (vzhľadom na NMR)
rt	teplota miestnosti

s	singlet (vzhľadom na NMR)
t	triplet (vzhľadom na NMR)
TLC	chromatografia na tenkej vrstve
UV	ultrafialový

Predpony *n*-, *sek*-, izo a *terc*- majú zvyčajné významy: normálny, sekundárny, izo a terciárny.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutická kompozícia s modifikovaným uvoľňovaním, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že ako aktívnu zložku obsahuje 4-({3-[7-(3,3-dimetyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]-non-3-yl]propyl}amino)benzonitril, *terc*-butyl-2-{7-[3-(4-kyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl}etylkarbamát, *terc*-butyl-2-{7-[4-(4-kyanofenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl}etylkarbamát alebo *terc*-butyl-2-{7-[(2*S*)-3-(4-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]-non-3-yl}etylkarbamát alebo farmaceuticky prijateľnú soľ ktorejkoľvek z týchto zlúčenín.

2. Farmaceutická kompozícia s modifikovaným uvoľňovaním, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že ako aktívnu zložku obsahuje 4-({3-[7-(3,3-dimetyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]-non-3-yl]propyl}amino)benzonitril, *terc*-butyl-2-{7-[3-(4-kyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl}etylkarbamát, *terc*-butyl-2-{7-[4-(4-kyanofenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl}etylkarbamát alebo *terc*-butyl-2-{7-[(2*S*)-3-(4-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]-non-3-yl}etylkarbamát alebo farmaceuticky prijateľnú soľ ktorejkoľvek z týchto zlúčenín a farmaceuticky prijateľný nosič a/alebo iné prostriedky, kde nosič alebo príslušné prostriedky poskytujú modifikované uvoľňovanie aktívnej zložky.

3. Kompozície podľa nároku 1 alebo nároku 2, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že aktívna zložka je poskytovaná s farmaceuticky prijateľným nosičom.

4. Kompozícia podľa ktoréhokoľvek z predošlých nárokov, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že kompozícia je upravená na oneskorené a/alebo trvalé uvoľňovanie aktívnej zložky.

5. Kompozícia podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že uvoľňovanie je trvalé.

6. Kompozícia podľa ktoréhokoľvek z predošlých nárokov, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že je upravená na orálne podanie.

7. Kompozícia podľa ktoréhokoľvek z predošlých nárokov, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že aktívne zložka je zabudovaná v polymérnej matrici.

8. Kompozícia podľa nároku 7, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že systém na modifikované uvoľňovanie je vo forme gélujúcej matrice obsahujúcej hydrofilnú gélujúcu zložku a aktívnu zložku.

9. Kompozícia podľa ktoréhokoľvek z predošlých nárokov, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že aktívnou zložkou je 4-({3-[7--(3,3-dimetyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3--yl]propyl}amino)benzonitril alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

10. Kompozícia podľa nároku 9, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že aktívna zložka je poskytovaná vo forme soli kyseliny benzénsulfónovej alebo soli kyseliny toluénsulfónovej.

11. Kompozície podľa nároku 10, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že aktívna zložka je poskytovaná ako benzénsulfónová soľ 4-({3-[7-(3,3-dimetyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]--non-3-yl]propyl}amino)benzonitrilu.

12. Kompozícia podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že aktívnou zložkou je *terc*-butyl-2--{7-[(2*S*)-3-(4-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl}etylkarbamát alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

13. Kompozícia podľa nároku 12, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že aktívnou zložkou je *terc*-butyl-2-{7-[(2*S*)-3-(4-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl}--etylkarbamát.

14. Kompozícia podľa nároku 12, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že aktívnou zložkou je soľ kyseliny metánsulfónovej *terc*--butyl-2-{7-[(2*S*)-3-(4-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7--diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl}etylkarbamátu.

15. Kompozícia podľa ktoréhokoľvek z nárokov 8 až 14, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že gélujúcou zložkou je maltodextrín, xantán, skleroglukán, dextrán, škrob, algináty, pululán, kyselina hyaloronová, chitín, chitosan, albumín, želatína, poly-*L*-lyzín, sodná soľ kyseliny poly(akrylovej), poly(hydroxyetylmetakrylát), karboxypolymetylén, karbomér, polyvinylpyrolidón, guarová guma, arabská guma, karayová guma, ghati guma, guma zo struku svätojánskeho chleba, tamarindová guma, gelanová guma, tragakantová guma, pektín, glutén, poly(vinylalkohol), etylénvinylalkohol, poly(etylénoxid), hydroxymetylcelulóza, hydroxyetylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, metylcelulóza, etylcelulóza, karboxyetylcelulóza, etylhydroxyetylcelulóza, karboxymetylhydroxyetylcelulóza, hydroxypropylmetylcelulóza, hydroxypropyletylcelulóza a sodná soľ karboxymetylcelulózy alebo ich kopolymér alebo ich jednoduchá zmes.

16. Kompozícia podľa nároku 15, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že hydrofilná gélujúca zložka zahŕňa xantán, hydroxypropylcelulózu, maltodextrín, skleroglukán, karboxypolymetylén, poly(etylénoxid), hydroxyetylcelulózu alebo hydroxypropylmetylcelulózu alebo ich kopolymér alebo ich jednoduchú zmes.

17. Kompozícia podľa nároku 16, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že hydrofilná gélujúca zložka zahŕňa hydroxypropylmetyl-

celulózu.

18. Kompozícia podľa nároku 17, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že 2 % roztok hydrofilnej gélujúcej zložky vo vode má viskozitu medzi 3 a 150 000 cps.

19. Kompozícia podľa nároku 18, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že viskozita je medzi 10 a 120 000 cps.

20. Kompozícia podľa nároku 19, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že viskozita je medzi 30 a 50 000 cps.

21. Kompozícia podľa nároku 20, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že viskozita je medzi 50 a 15 000 cps.

22. Kompozícia podľa ktoréhokoľvek z nárokov 17 až 21, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že hydrofilná gélujúca zložka zahŕňa zmes hydroxypropylmetylcelulózových polymérov s rôznymi viskozitami.

23. Kompozícia podľa ktoréhokoľvek z nárokov 17 až 22, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že hydrofilná gélujúca zložka zahŕňa jeden alebo viacero hydroxypropylmetylcelulózových polymérov vyhovujúcich štandardu United States Pharmacopeia, substitučné typy 2208, 2906, 1828 a/alebo 2910.

24. Kompozícia podľa nároku 16, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že hydrofilná gélujúca zložka zahŕňa xantán.

25. Kompozícia podľa nároku 24, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že 1 % roztok hydrofilnej gélujúcej zložky vo vode má viskozitu medzi 60 a 2 000 cps.

26. Kompozícia podľa nároku 25, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že viskozita je medzi 600 a 1 800 cps.

27. Kompozícia podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že viskozita je medzi 1 200 a 1 600 cps.

28. Kompozícia podľa ktoréhokoľvek z predošlých nárokov, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že kompozícia ďalej obsahuje riedidlo.

29. Kompozícia podľa ktoréhokoľvek z predošlých nárokov, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že kompozícia ďalej obsahuje mazadlo.

30. Kompozícia podľa nároku 29, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že mazadlom je stearát horečnatý alebo stearylfumarát sodný.

31. Kompozícia podľa ktoréhokoľvek z predošlých nárokov, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že kompozícia ďalej obsahuje kĺzné činidlo.

32. Kompozícia podľa nároku 31, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že kĺzným činidlom je koloidný oxid kremičitý.

33. Kompozícia podľa ktoréhokoľvek z predošlých nárokov, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že kompozícia ďalej obsahuje spájadlo.

34. Kompozícia podľa nároku 33, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že spájadlom je mikrokryštalická celulóza.

35. Kompozícia podľa ktoréhokoľvek z nárokov 28 až 34, v y -

z n a č u j ú c a s a t ý m, že celkové množstvo riedidla, mazadla, klzného prostriedku a/alebo spájadla v kompozícii je do 85 % hmotnosť/hmotnosť.

36. Kompozícia podľa nároku 35, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že celkové množstvo je v rozsahu 0,5 až 45 % hmotnosť/hmotnosť.

37. Kompozícia podľa ktoréhokoľvek z nárokov 7 až 36, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že množstvo polyméru alebo príslušnej hydrofilnej gélujúcej zložky v systéme je v rozsahu 5 až 99,5 % hmotnosť/hmotnosť.

38. Kompozícia podľa nároku 37, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že množstvo je v rozsahu 30 až 70 % hmotnosť/hmotnosť.

39. Kompozícia podľa nároku 38, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že množstvo je v rozsahu 35 až 65 % hmotnosť/hmotnosť.

40. Kompozície podľa ktoréhokoľvek z predošlých nárokov, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že množstvo aktívnej zložky v kompozícii je v rozsahu 0,5 až 80 % hmotnosť/hmotnosť.

41. Kompozícia podľa nároku 40, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že množstvo je v rozsahu 3 až 70 % hmotnosť/hmotnosť.

42. Kompozícia podľa nároku 41, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že množstvo je v rozsahu 5 až 65 % hmotnosť/hmotnosť.

43. Spôsob prípravy kompozície podľa ktoréhokoľvek z nárokov 2 až 42, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa spojenie aktívnej zložky s nosičom.

44. Spôsob podľa nároku 43, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že proces spojenia zahŕňa granuláciu za mokra alebo suchú granuláciu, priame lisovanie alebo kombináciu týchto procesov.

45. Kompozícia podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 42 na použitie ako liečivo.

46. Kompozícia podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 42 na použitie pri profylaxii alebo liečbe arytmie.

47. Použitie kompozície, ako je definovaná v ktoromkoľvek z nárokov 1 až 42 na prípravu liečivá na použitie pri profylaxii alebo liečbe arytmie.

48. Použitie podľa nároku 47, kde arytmiou je atriálna alebo ventrikulárna arytmia.

49. Použitie podľa nároku 47, kde arytmiou je atriálna fibrilácia.

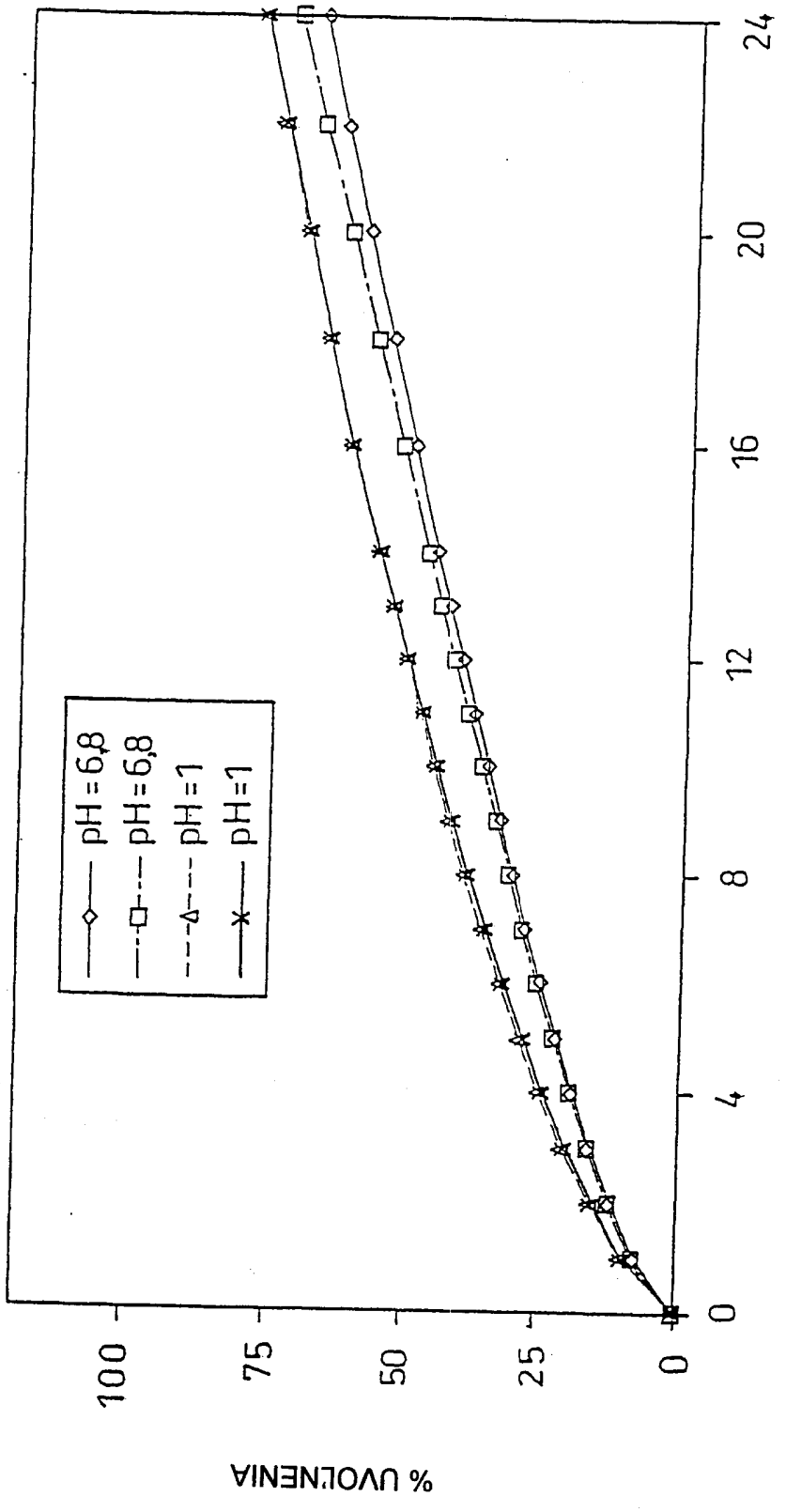
50. Použitie podľa nároku 47, kde arytmiou je atriálny flutter.

51. Spôsob profylaxie alebo liečby arytmie, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa podá cicavcovi ako pacientovi, ktorý trpí alebo je náchylný k takémuto stavu, kompozícia podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 42.

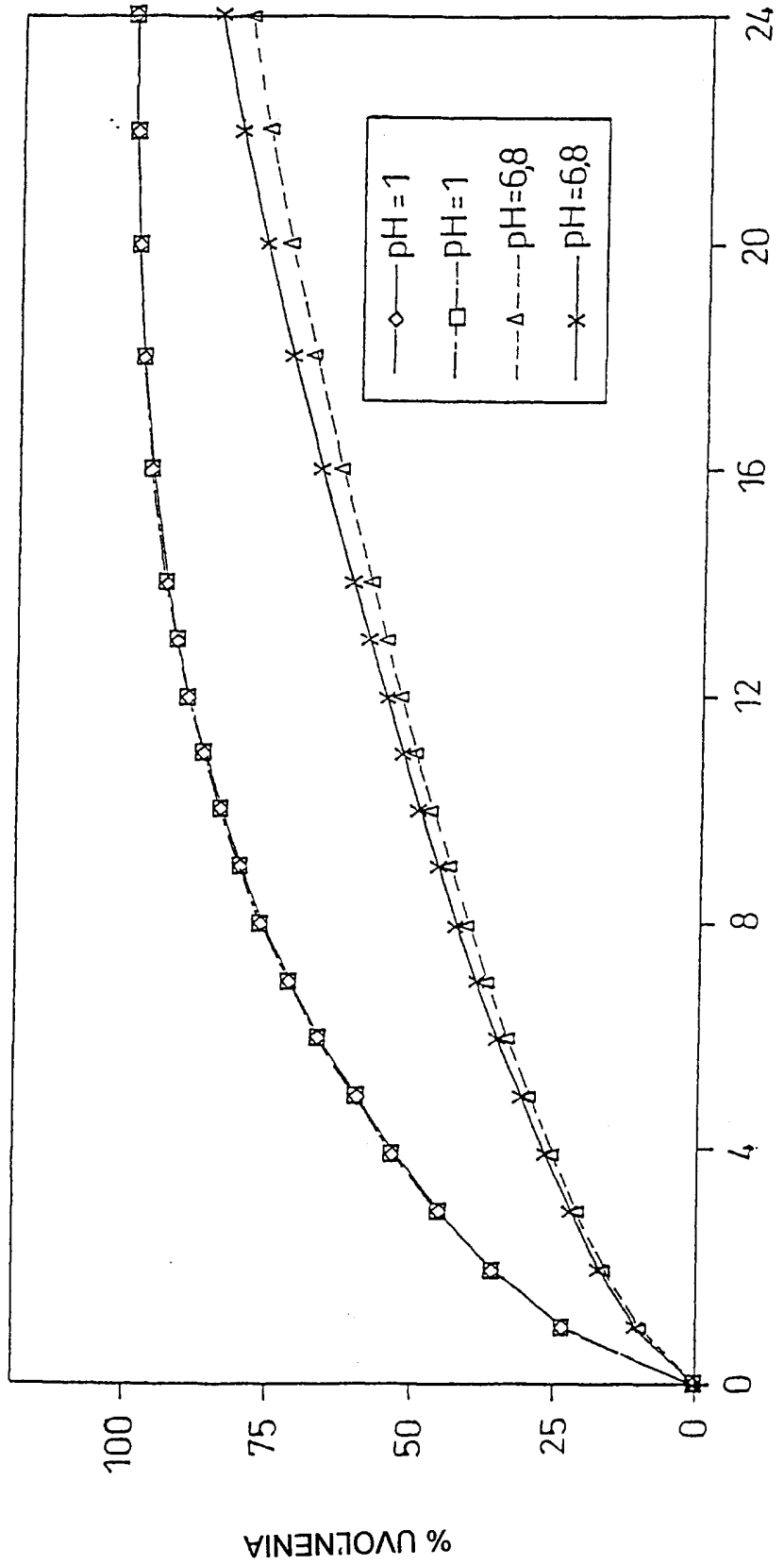
52. Spôsob podľa nároku 51, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že arytmiou je atriálna alebo ventrikulárna arytmia.

53. Spôsob podľa nároku 51, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že arytmiou je atriálna fibrilácia.

54. Spôsob podľa nároku 51, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že arytmiou je atriálny flutter.

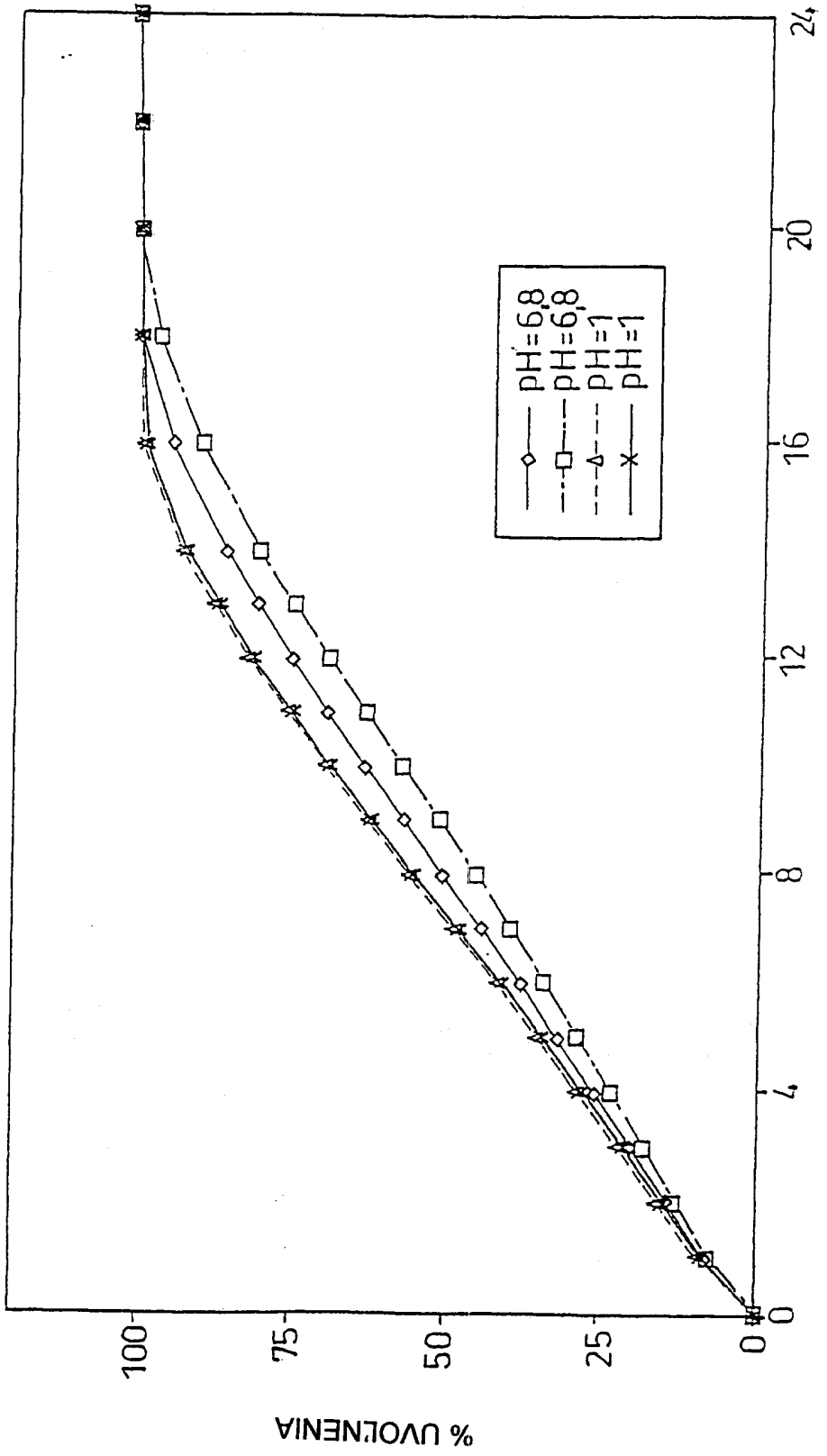

% UVOĽNENIA
0
25
50
75
100
0
4
8
12
16
20
24
ČAS/hod.
pH = 6,8
pH = 6,8
pH = 1
pH = 1

Obr. 1 (a)

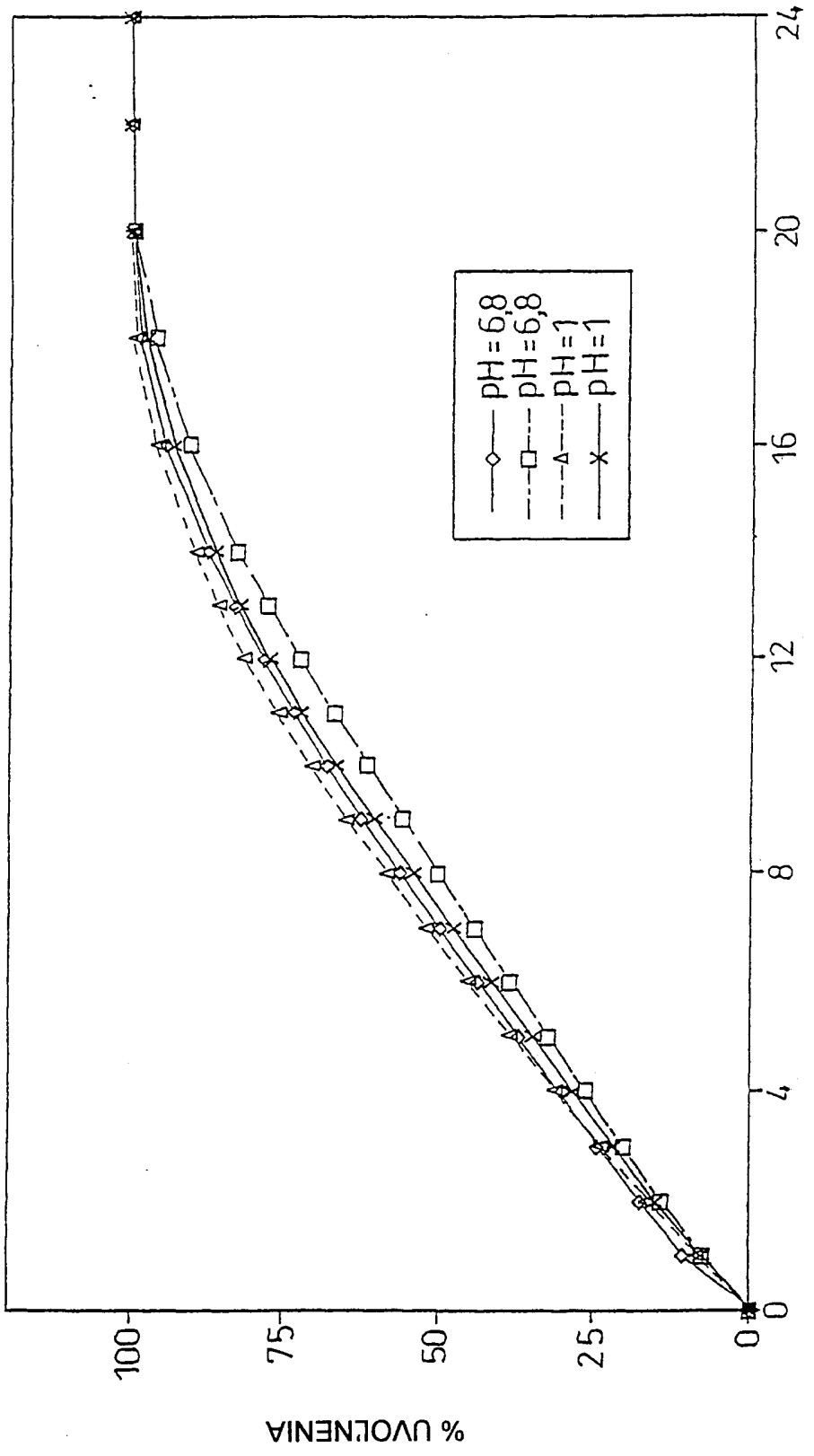

% UVOĽNENIA
100
75
50
25
0
0
4
8
12
16
20
24
ČAS/hod.
pH = 1
pH=1
pH=6,8
pH=6,8

Obr. 1 (b)

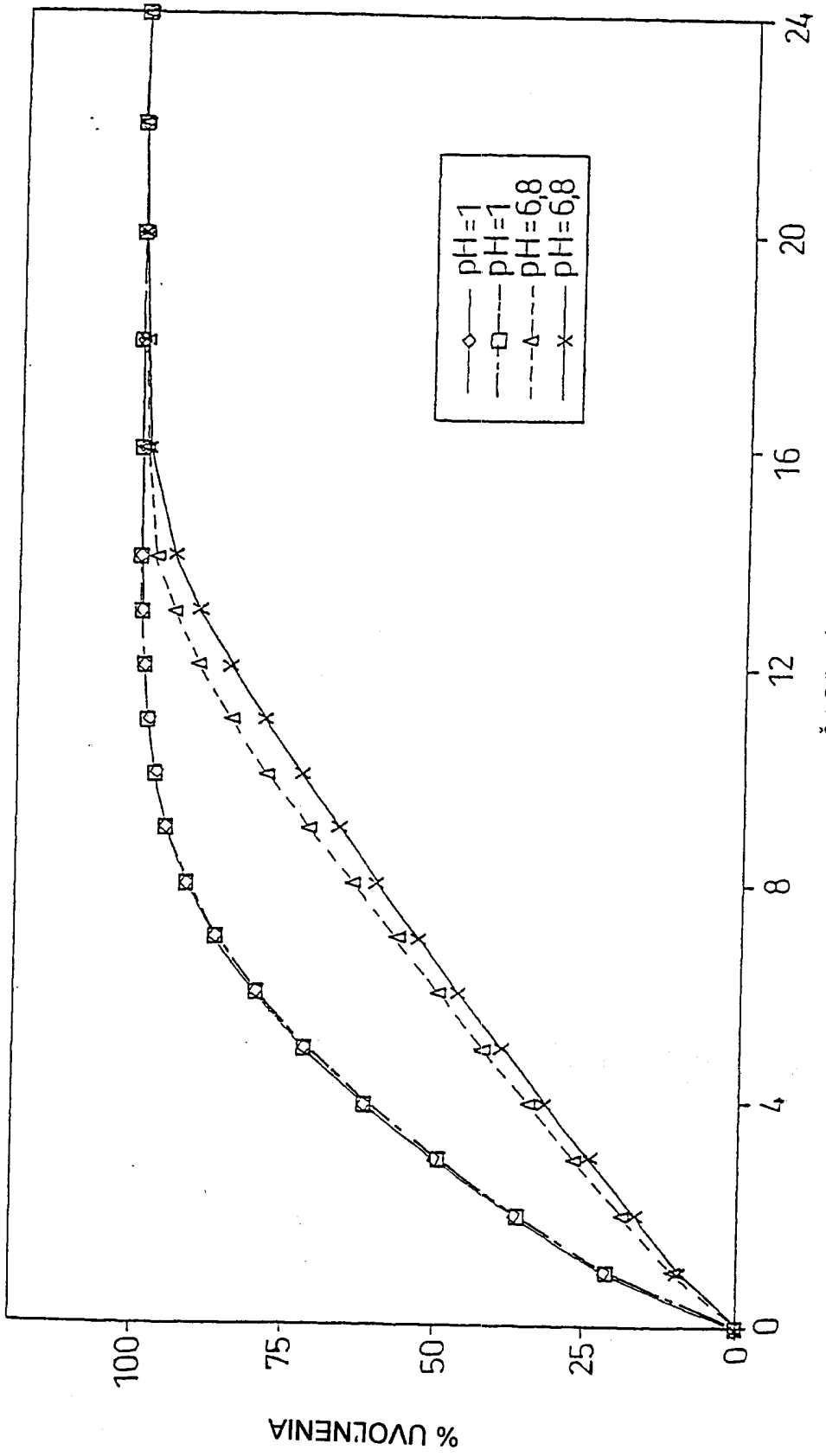
PP 1254-2003



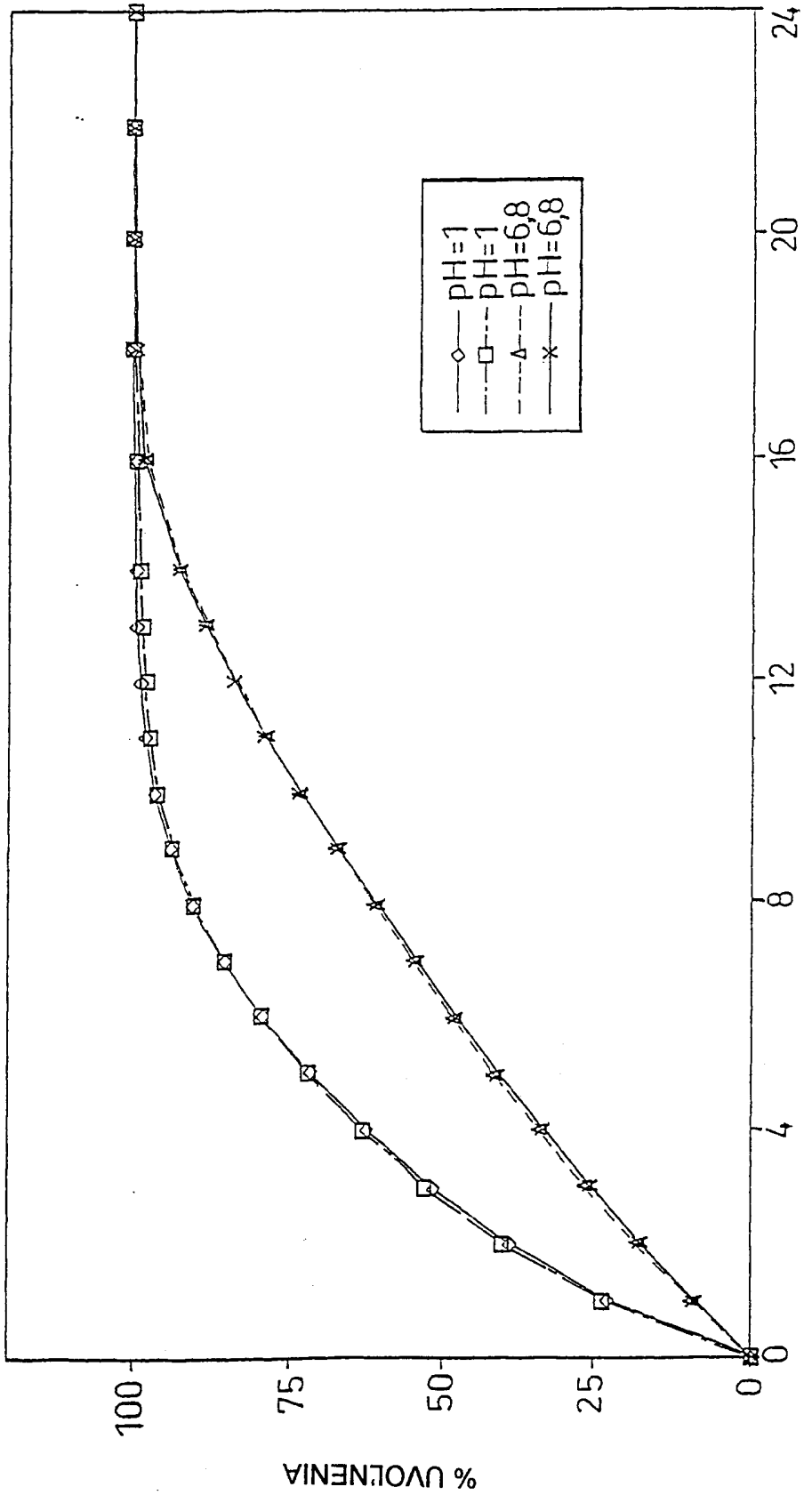
Obr. 2 (a)


% UVOLNENIA
0
25
50
75
100
0
4
8
12
16
20
24
ČAS/hod.
pH=6,8
pH=6,8
pH=1
pH=1

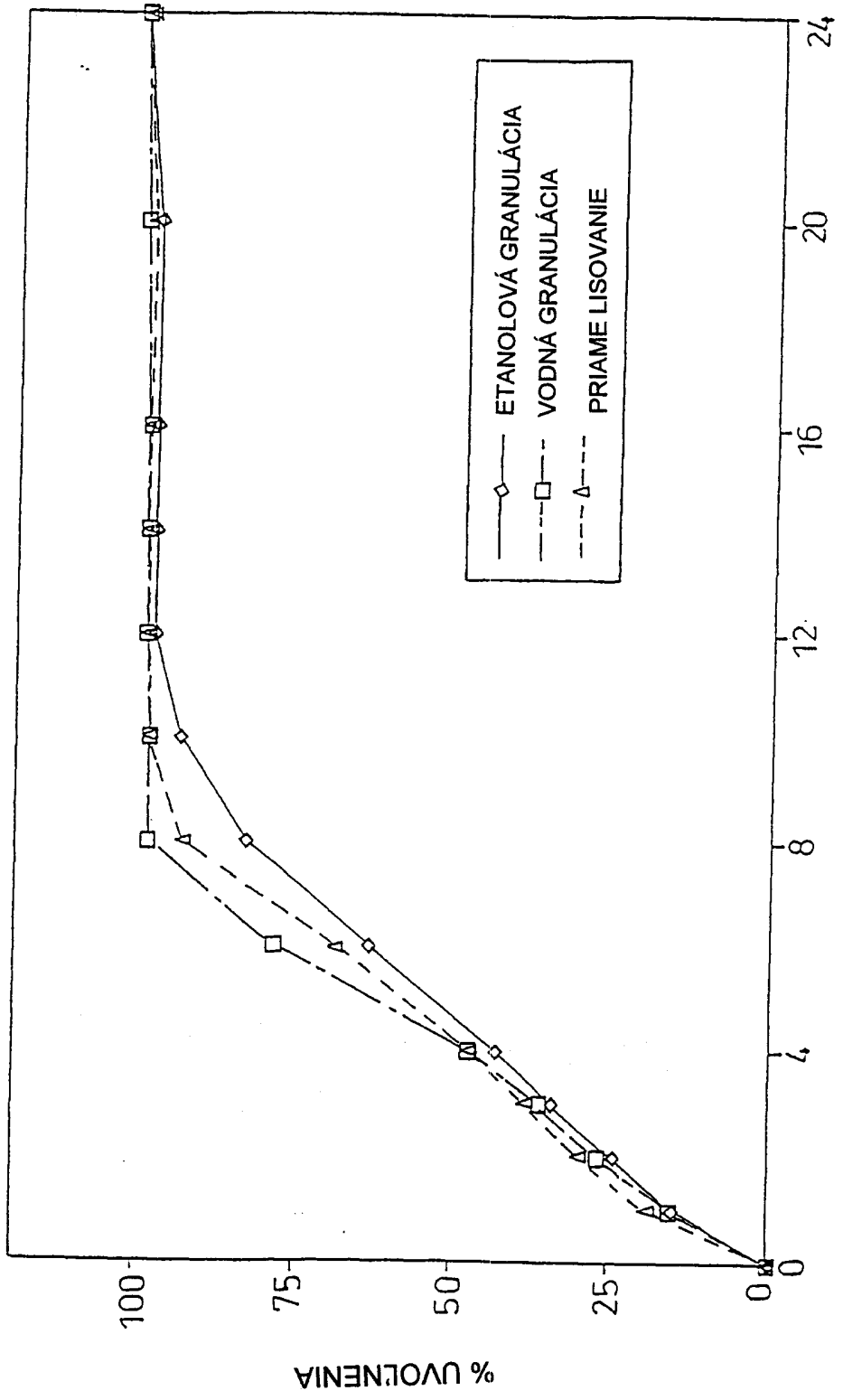
Obr. 2 (b)


% UVOLNENIA
0
25
50
75
100
0
4
8
12
16
20
24
ČAS/hod.
pH=1
pH=1
pH=6,8
pH=6,8

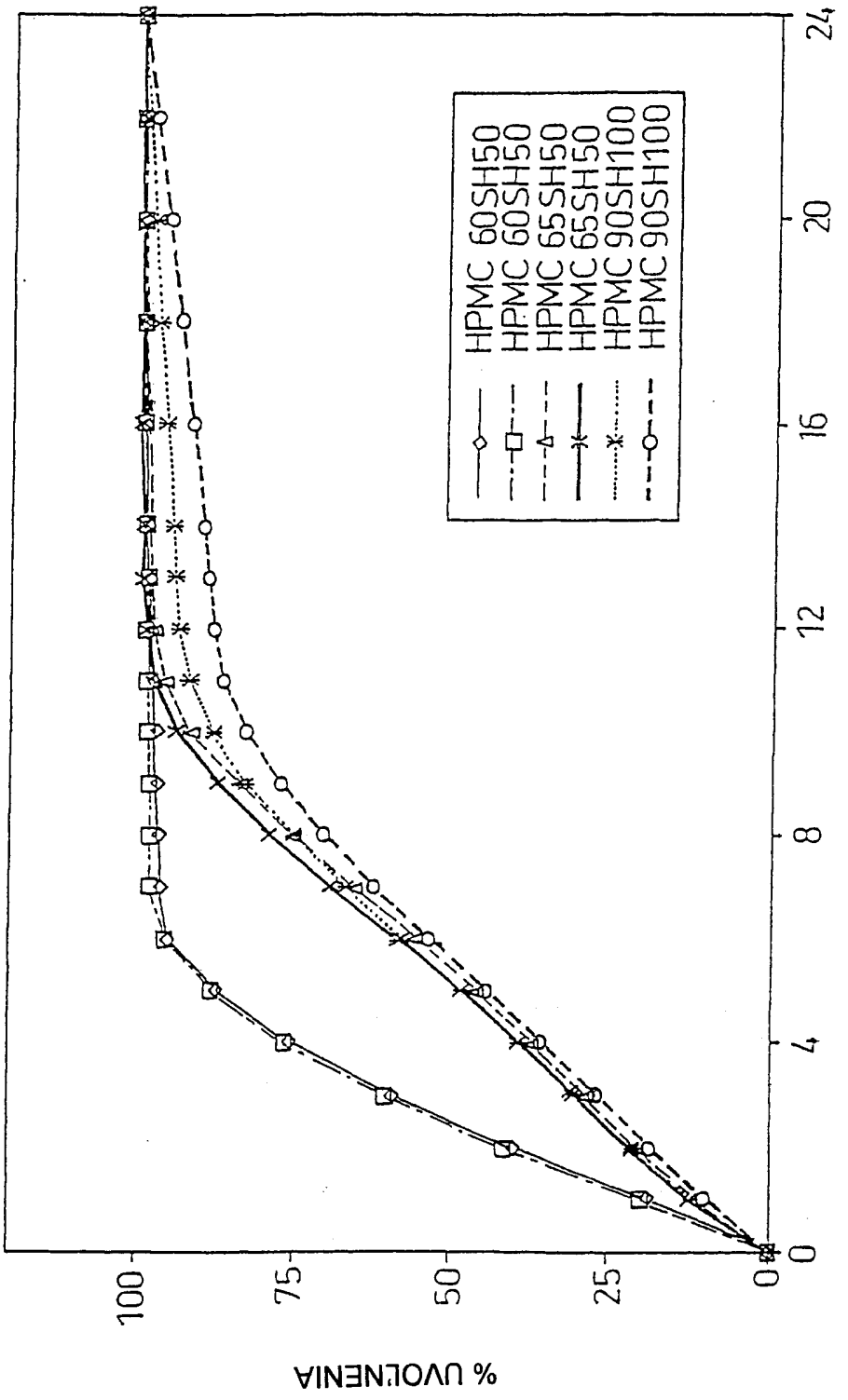
Obr. 2 (c)


% UVOLNENIA
0
25
50
75
100
0
4
8
12
16
20
24
ČAS/hod.
pH=1
pH=1
pH=6,8
pH=6,8

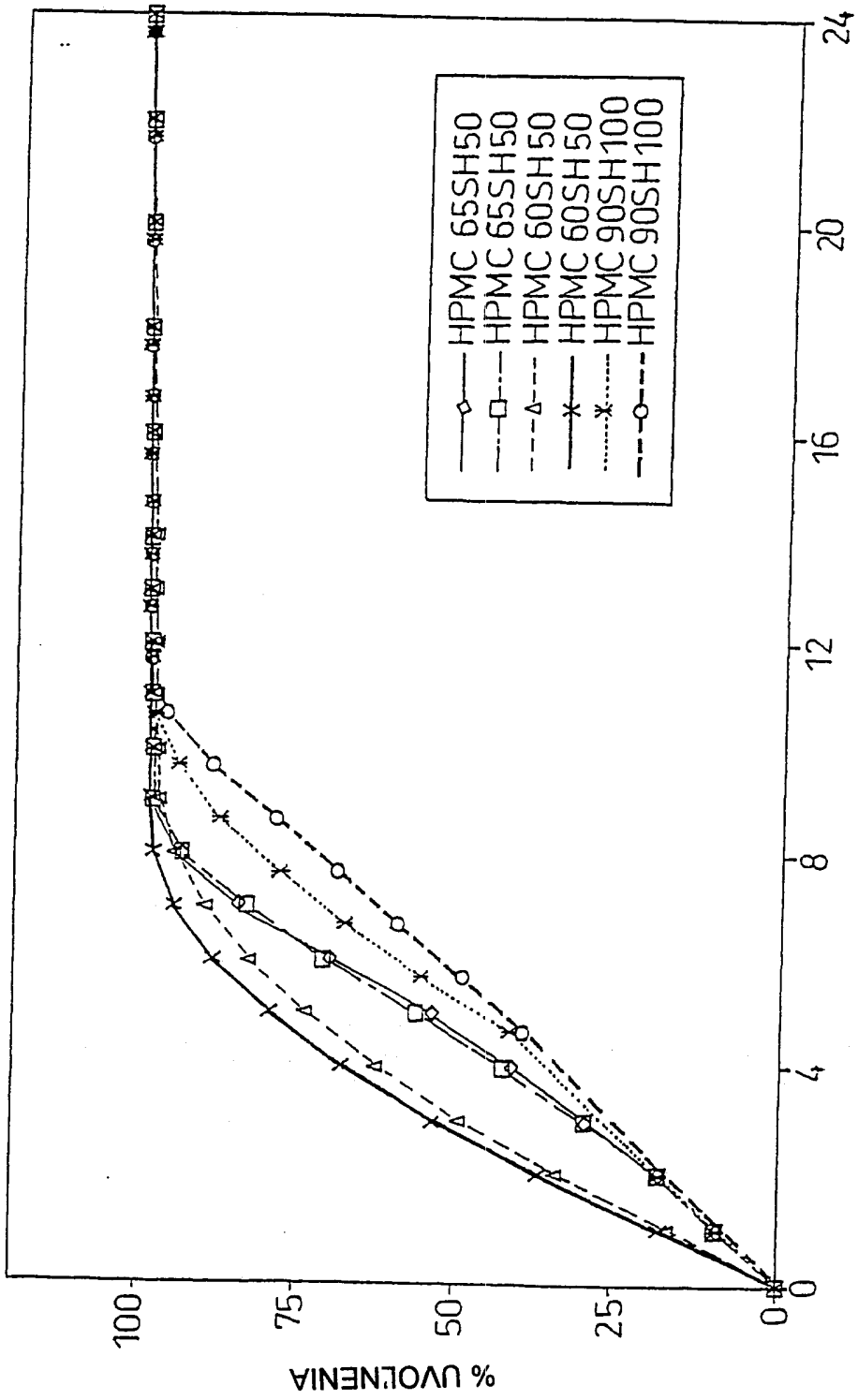
Obr. 2 (d)


ETANOLOVÁ GRANULÁCIA
VODNÁ GRANULÁCIA
PRIAME LISOVANIE
% UVOĽNENIA
0
25
50
75
100
ČAS/hod.
0
4
8
12
16
20
24

Obr. 3

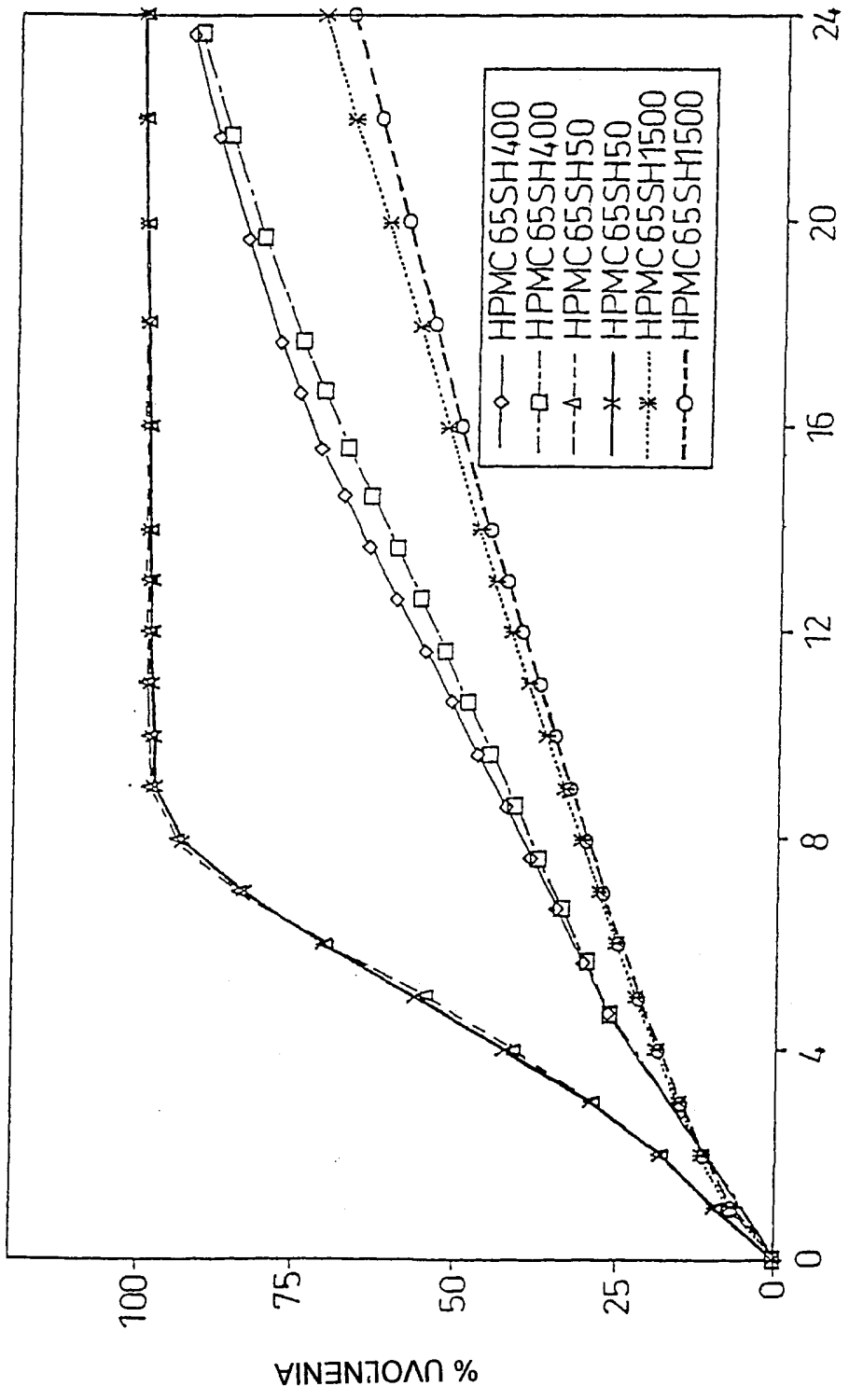

% UVOLNENIA
0
25
50
75
100
0
4
8
12
16
20
24
ČAS/hod.
HPMC 60SH50
HPMC 60SH50
HPMC 65SH50
HPMC 65SH50
HPMC 90SH100
HPMC 90SH100

Obr. 4 (a)

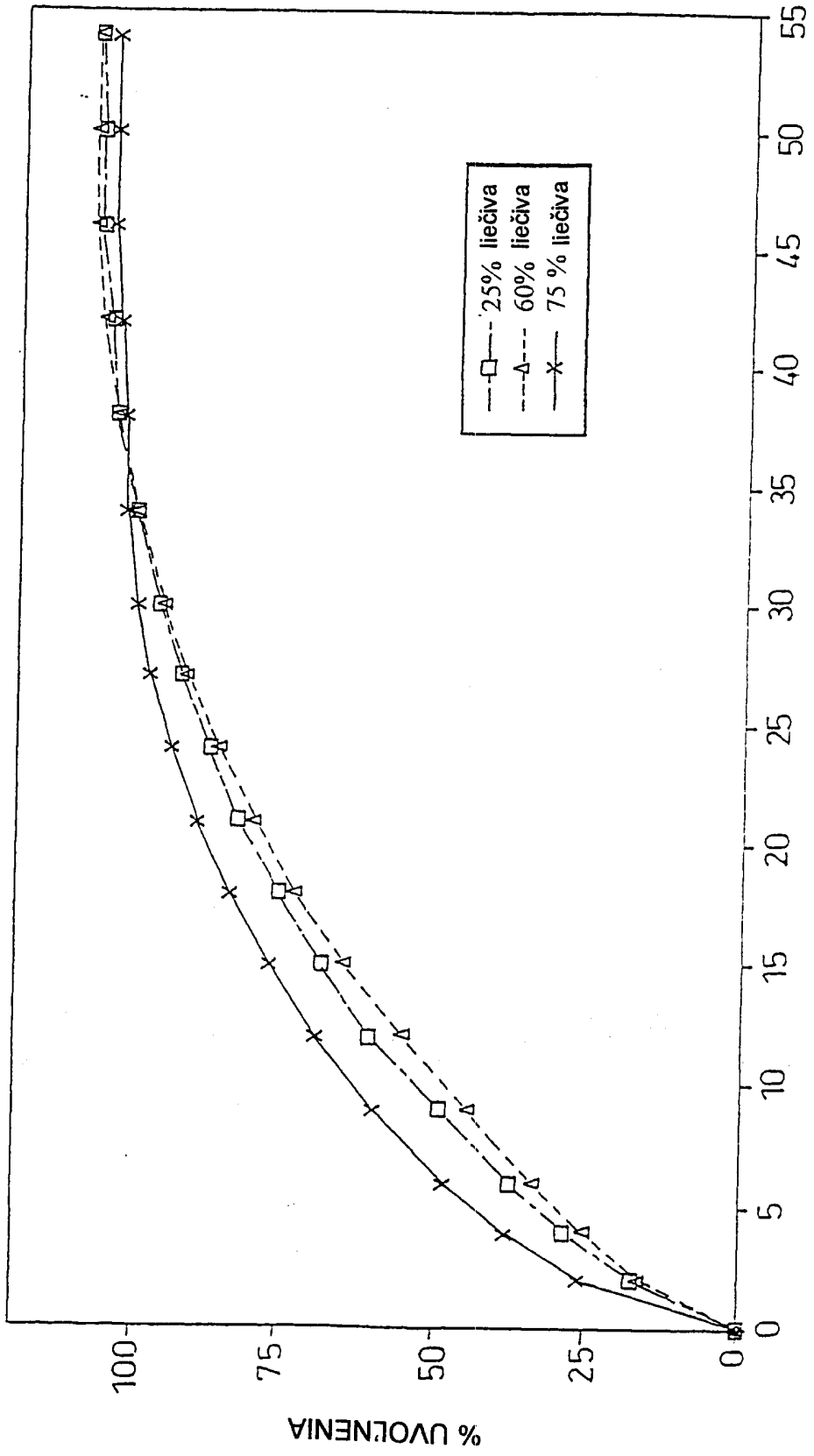

HPMC 65SH50
HPMC 65SH50
HPMC 60SH50
HPMC 60SH50
HPMC 90SH100
HPMC 90SH100
% UVOLNENIA
0
25
50
75
100
0
4
8
12
16
20
24
ČAS/hod.

Obr. 4 (b)

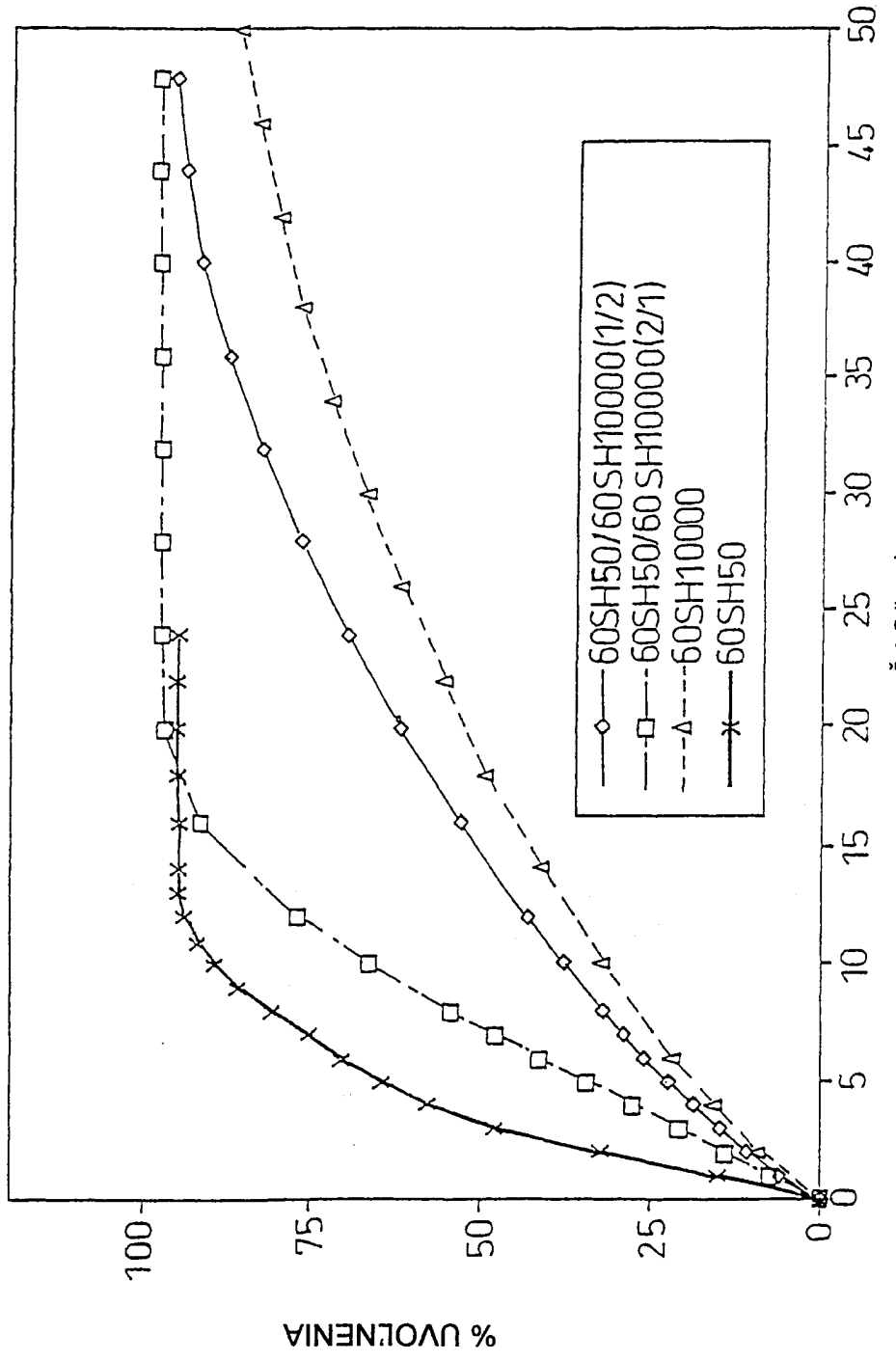
PP 1254-2003



Obr. 4 (c)

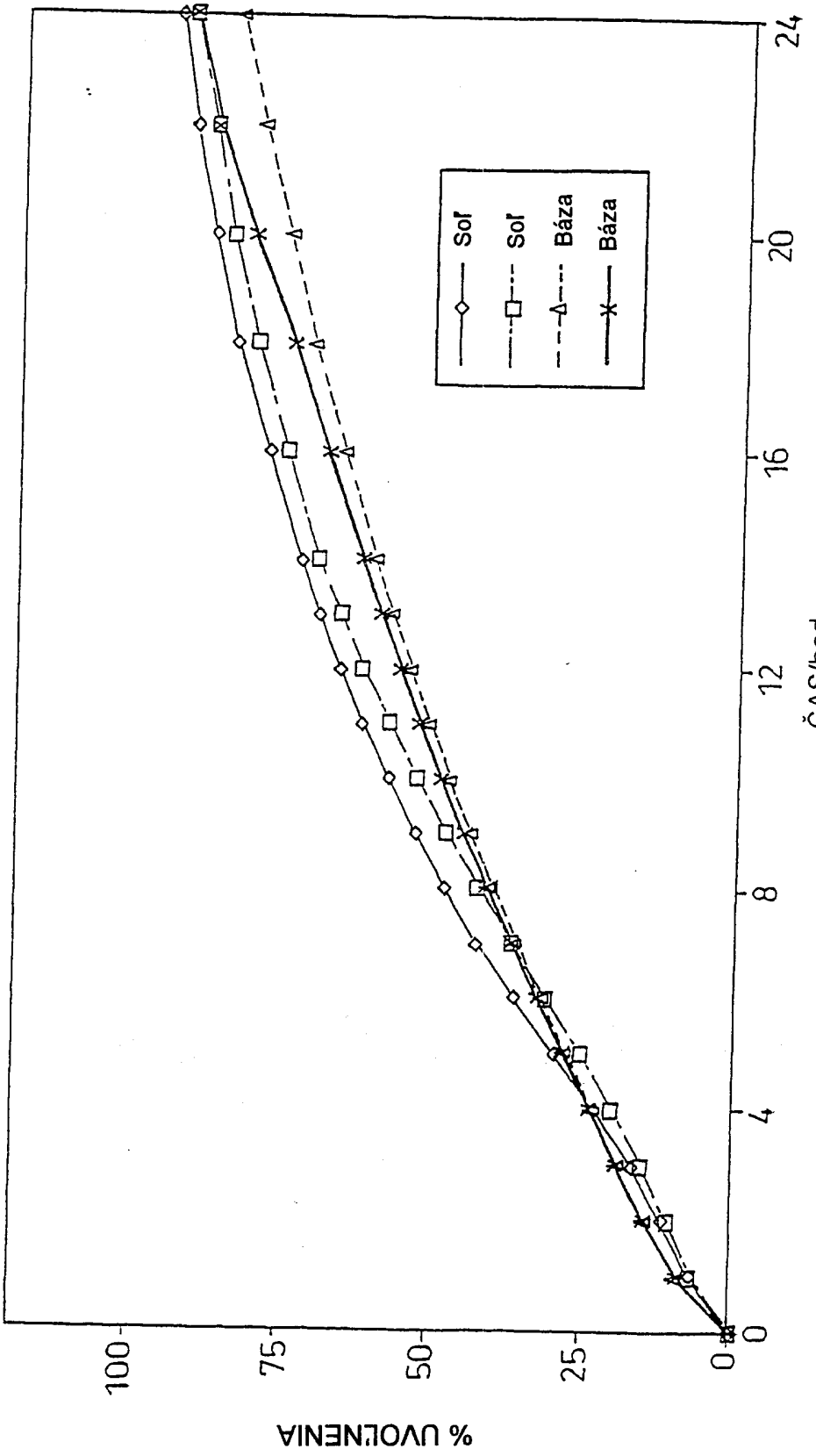

% UVOLNENIA
0
25
50
75
100
ČAS/hod.
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
25% liečiva
60% liečiva
75 % liečiva

Obr. 5

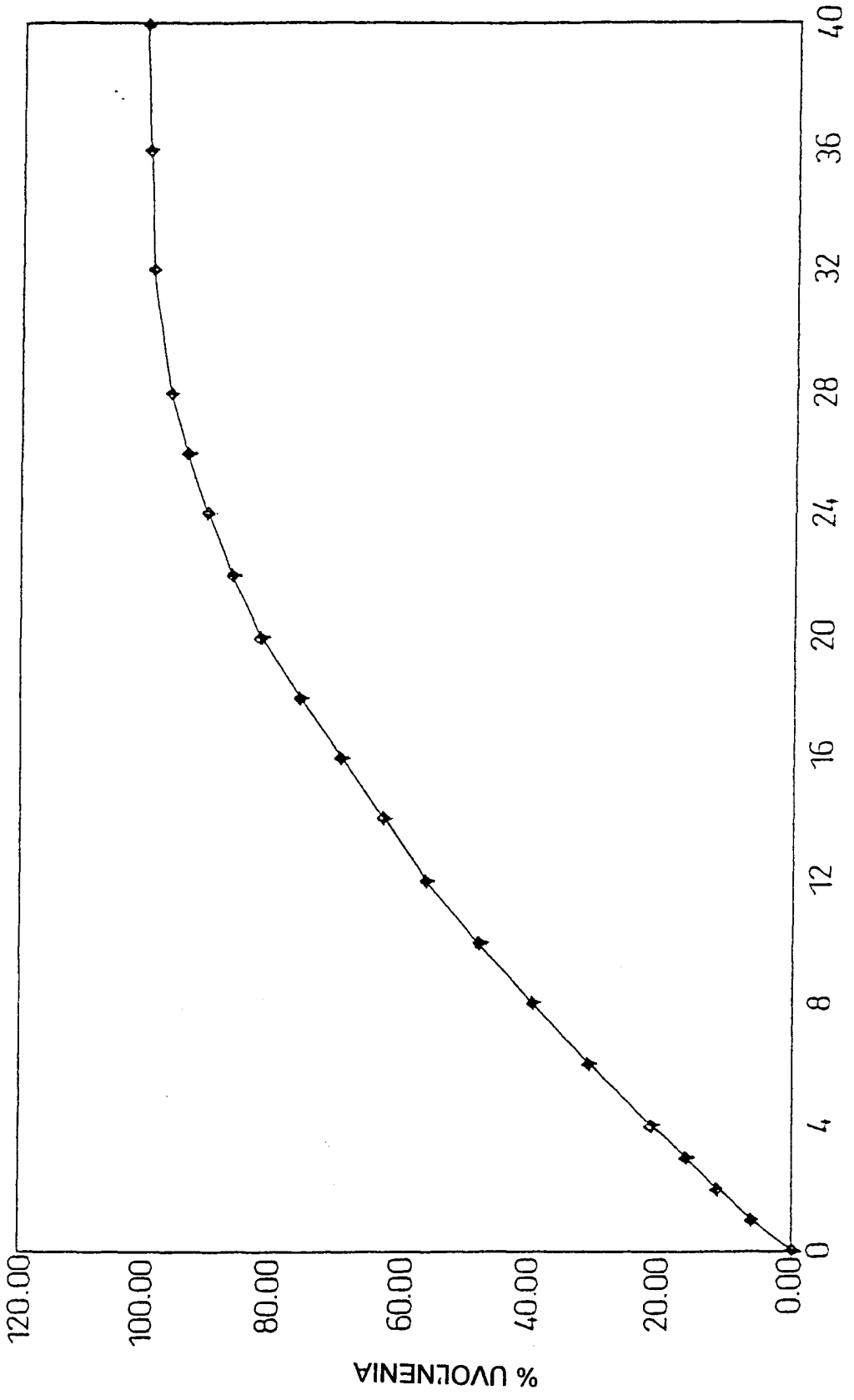

% UVOLNENIA
0
25
50
75
100
ČAS/hod.
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
60SH50/60SH10000(1/2)
60SH50/60SH10000(2/1)
60SH10000
60SH50

Obr. 6

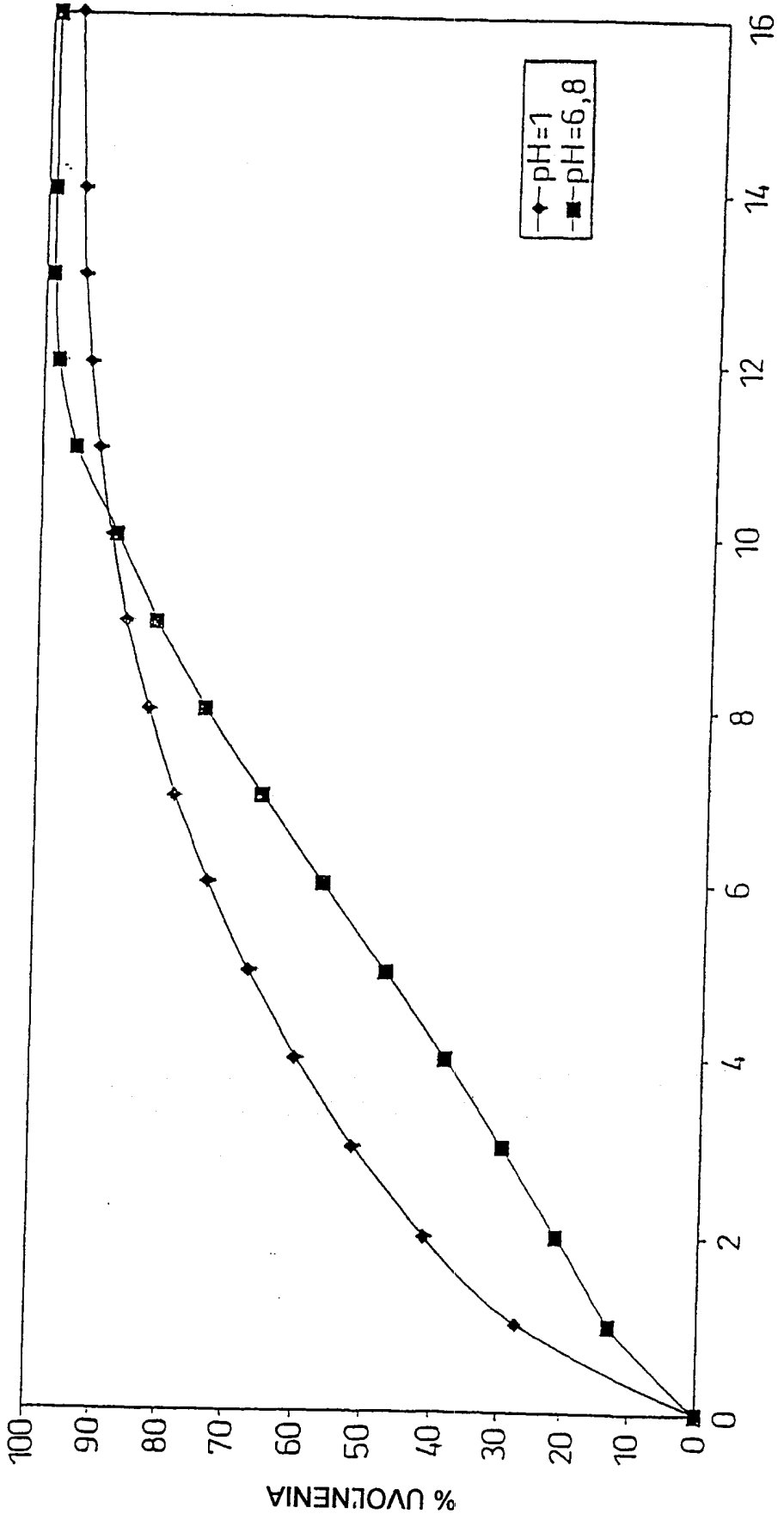
PP 1254-2003



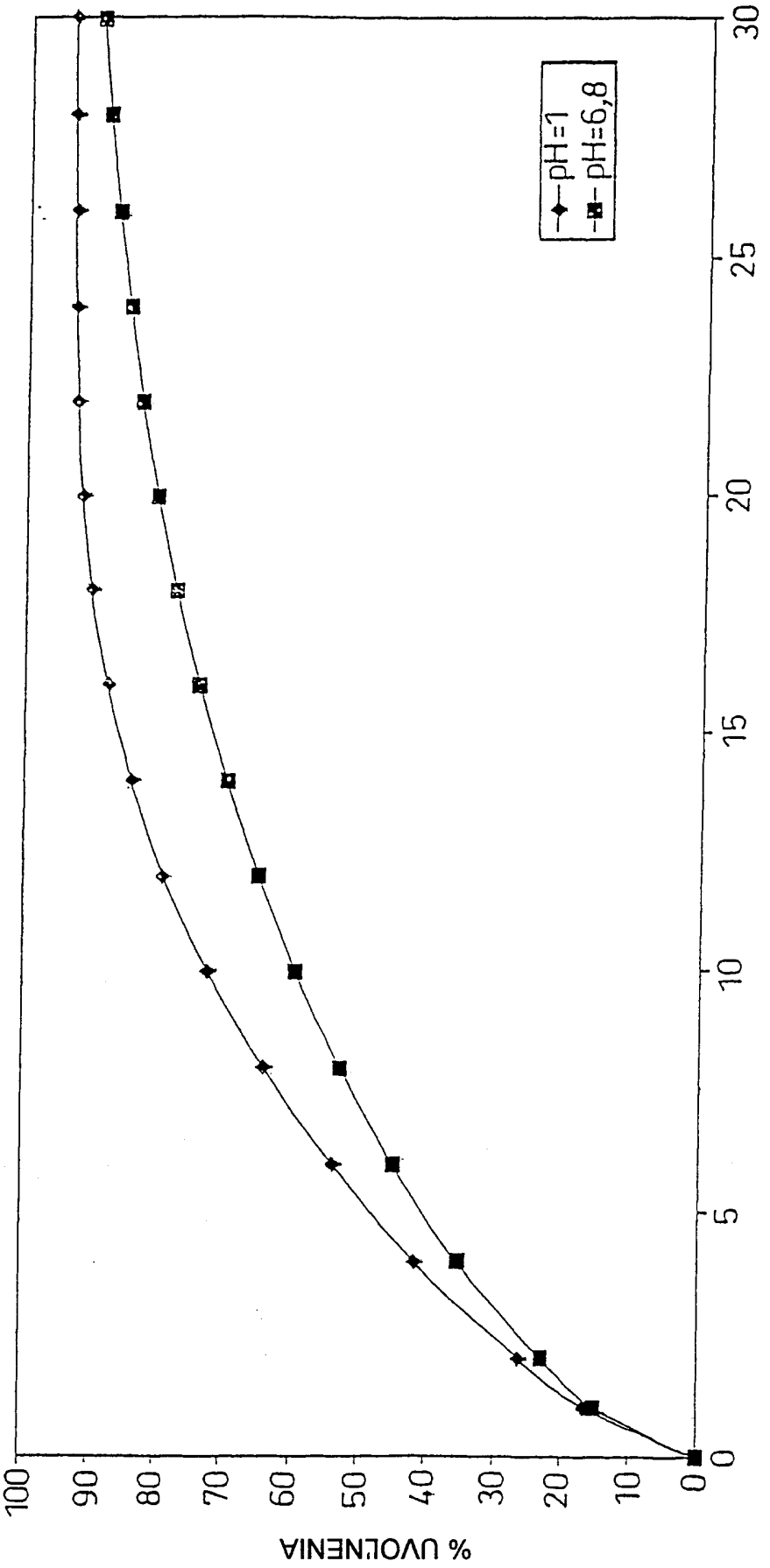
Obr. 7


% UVOĽNENIA
120.00
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
0.00
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
ČAS/hod.

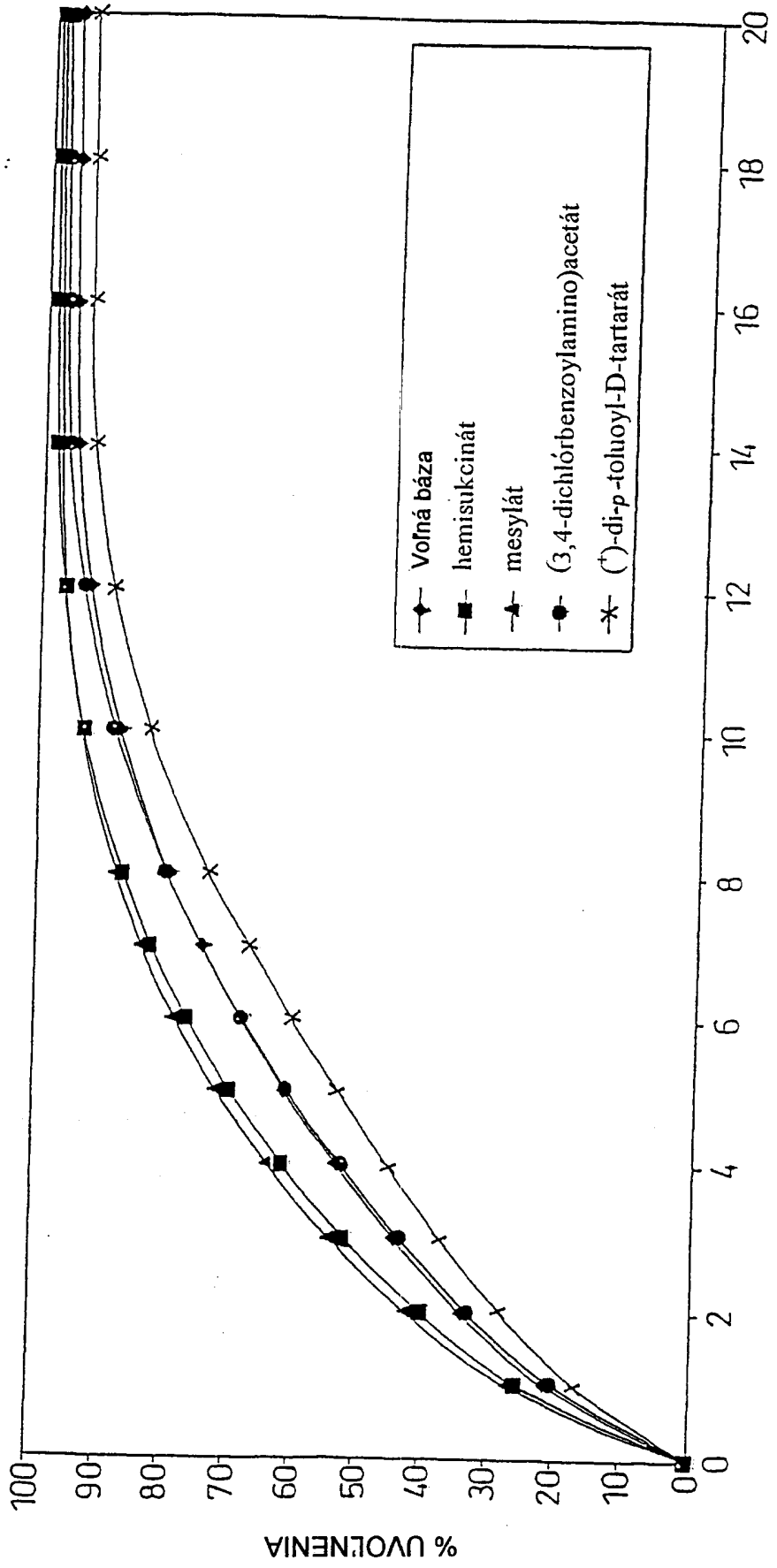
Obr. 8


% UVOLNENIA
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
0
2
4
6
8
10
12
14
16
ČAS/hod.
pH=1
pH=6,8

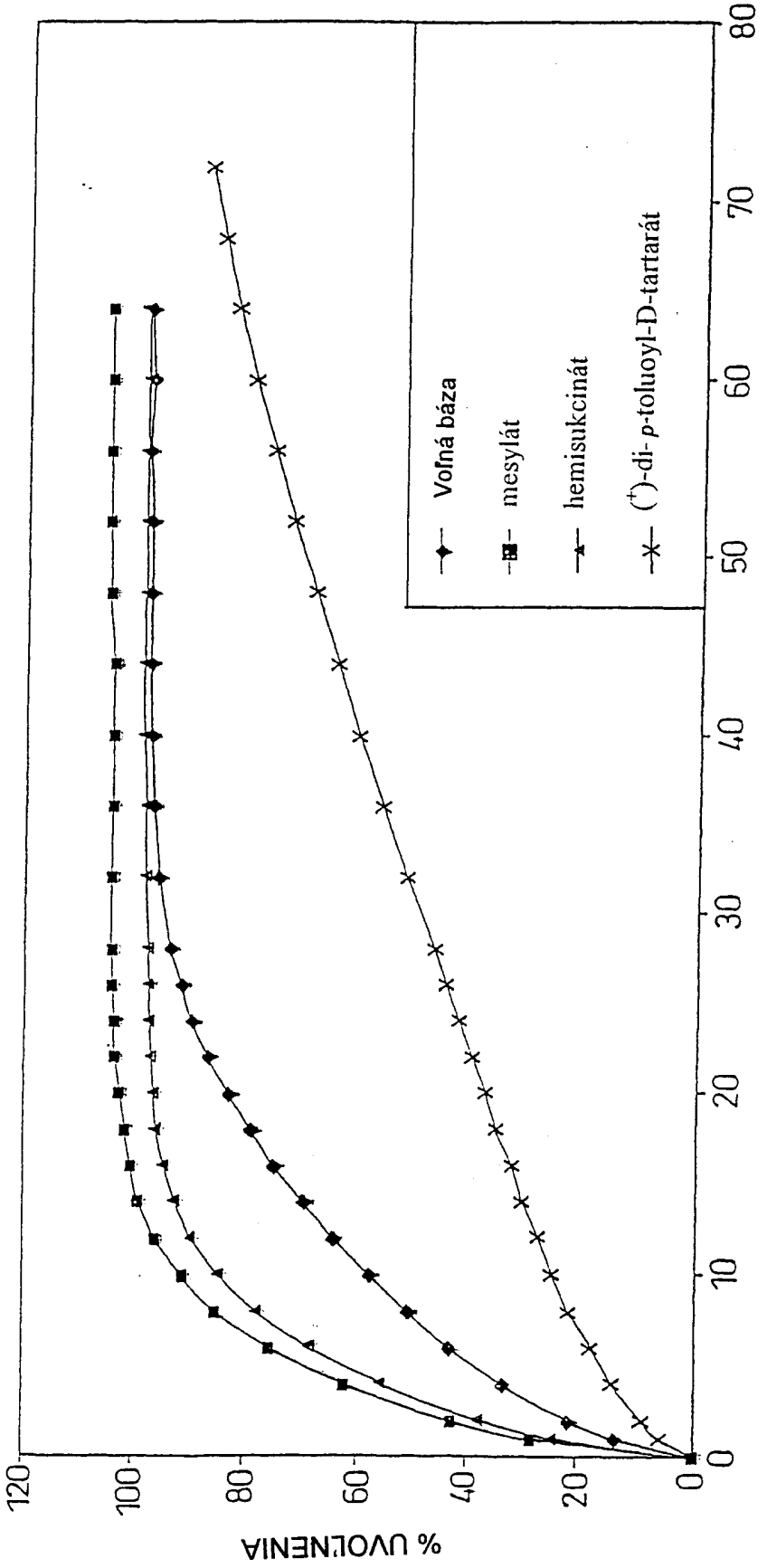
Obr. 9


% UVOLNENIA
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
ČAS/hod.
0
5
10
15
20
25
30
pH=1
pH=6,8

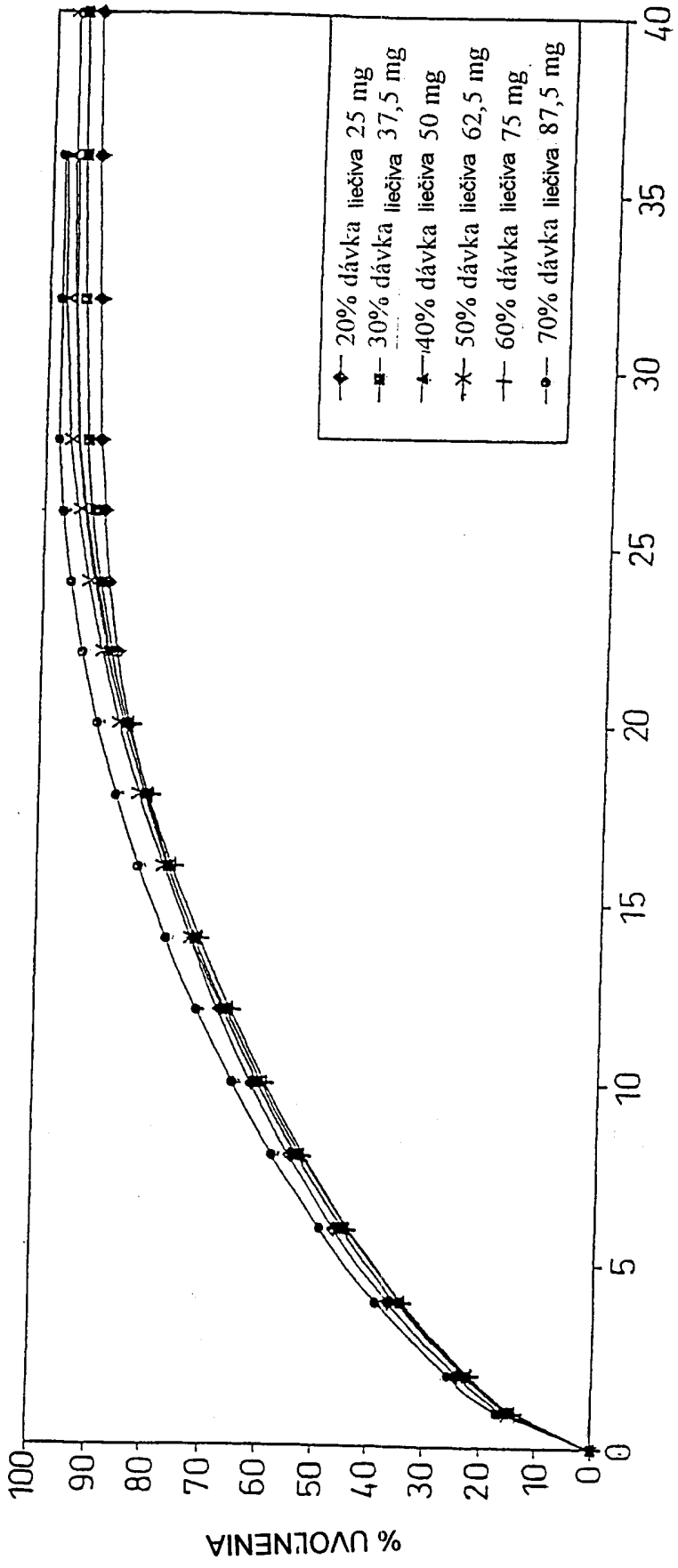
Obr. 10


% UVOĽNENIA
ČAS/hod.
Voľná báza
hemisukcinát
mesylát
(3,4-dichlórbenzoylamino)acetát
(+)-di-p-toluoyl-D-tartarát

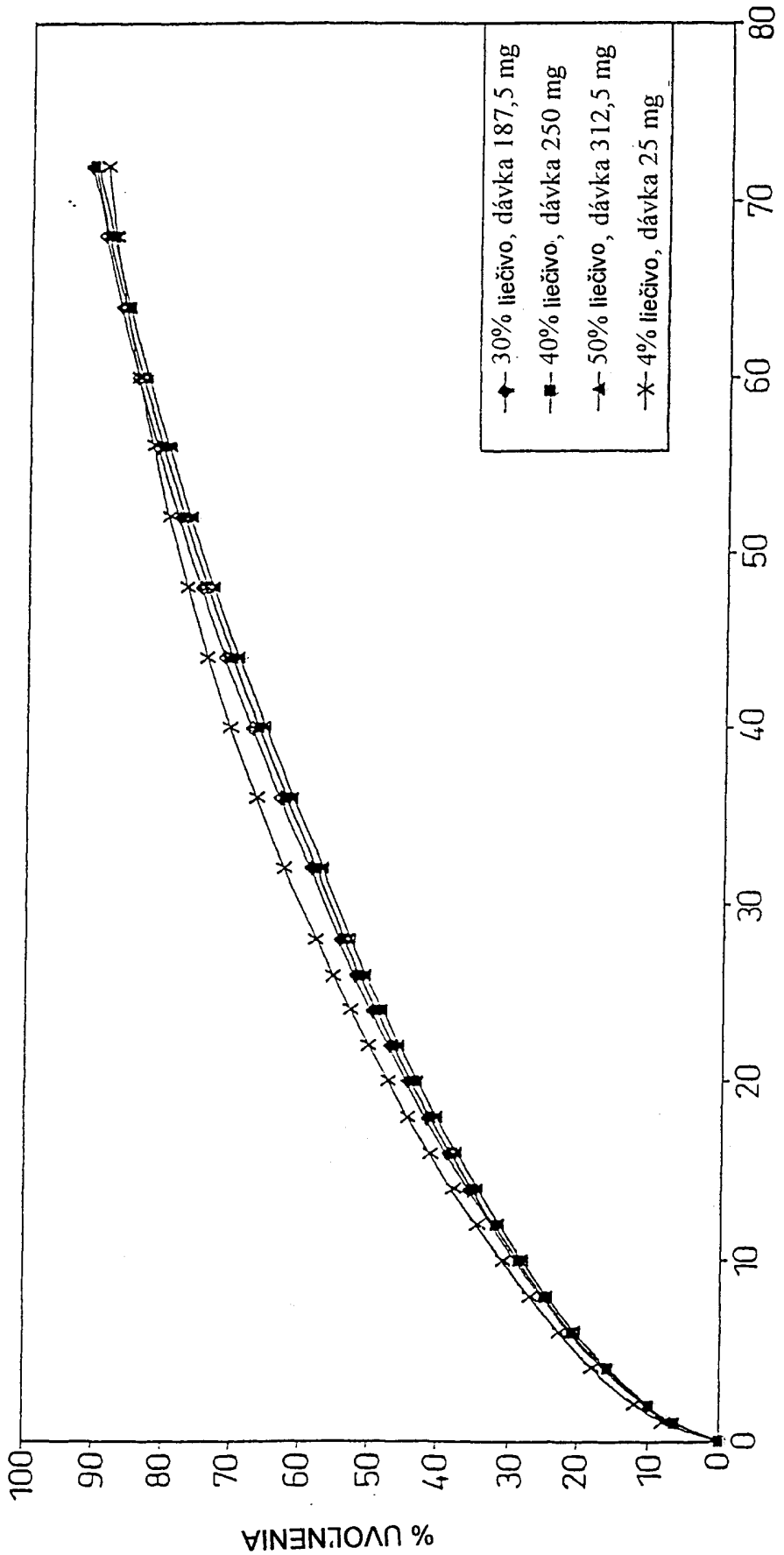
Obr. 11


% UVOLNENIA
ČAS/hod.
Voľná báza
mesylát
hemisukcinát
(+)-di-p-toluoyl-D-tartarát
0
20
40
60
80
100
120
0
10
20
30
40
50
60
70
80

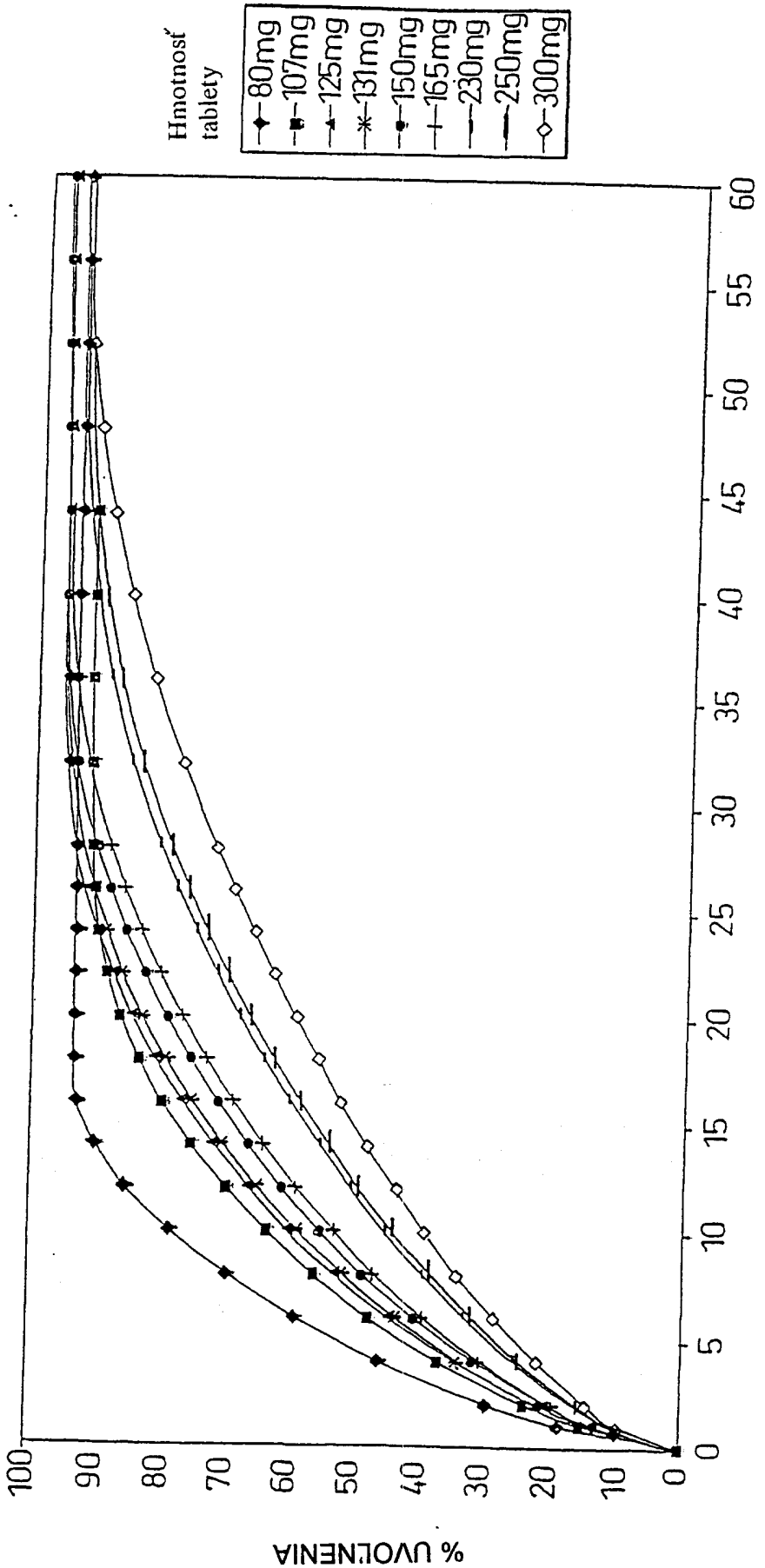
Obr. 12


% UVOLNENIA
ČAS/hod.
20% dávka liečiva 25 mg
30% dávka liečiva 37,5 mg
40% dávka liečiva 50 mg
50% dávka liečiva 62,5 mg
60% dávka liečiva 75 mg
70% dávka liečiva 87,5 mg
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
0
5
10
15
20
25
30
35
40

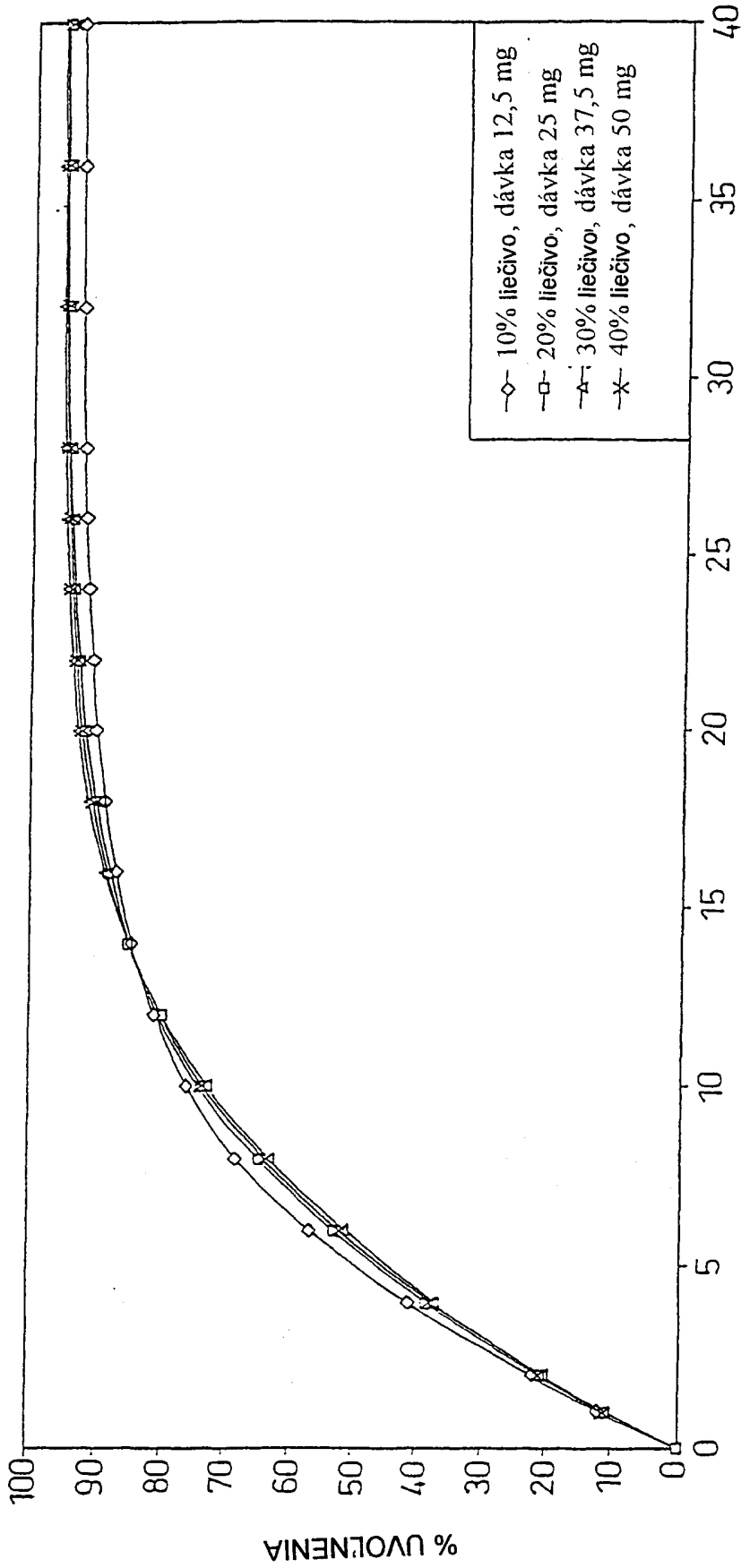
Obr. 13


% UVOLNENIA
ČAS/hod.
30% liečivo, dávka 187,5 mg
40% liečivo, dávka 250 mg
50% liečivo, dávka 312,5 mg
4% liečivo, dávka 25 mg
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

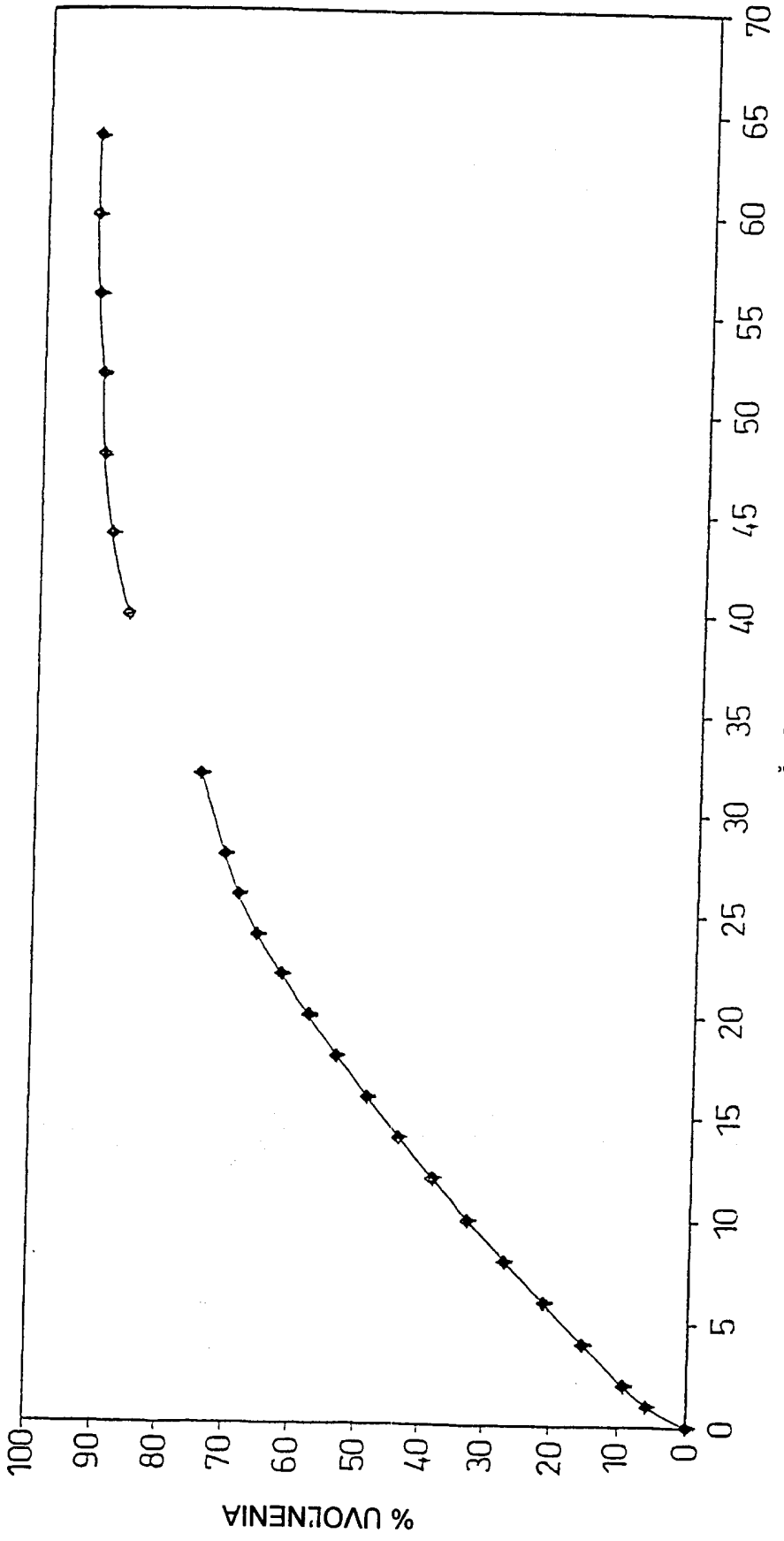
Obr. 14


Hmotnosť tablety
80mg
107mg
125mg
131mg
150mg
165mg
230mg
250mg
300mg
% UVOĽNENIA
ČAS/hod.
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

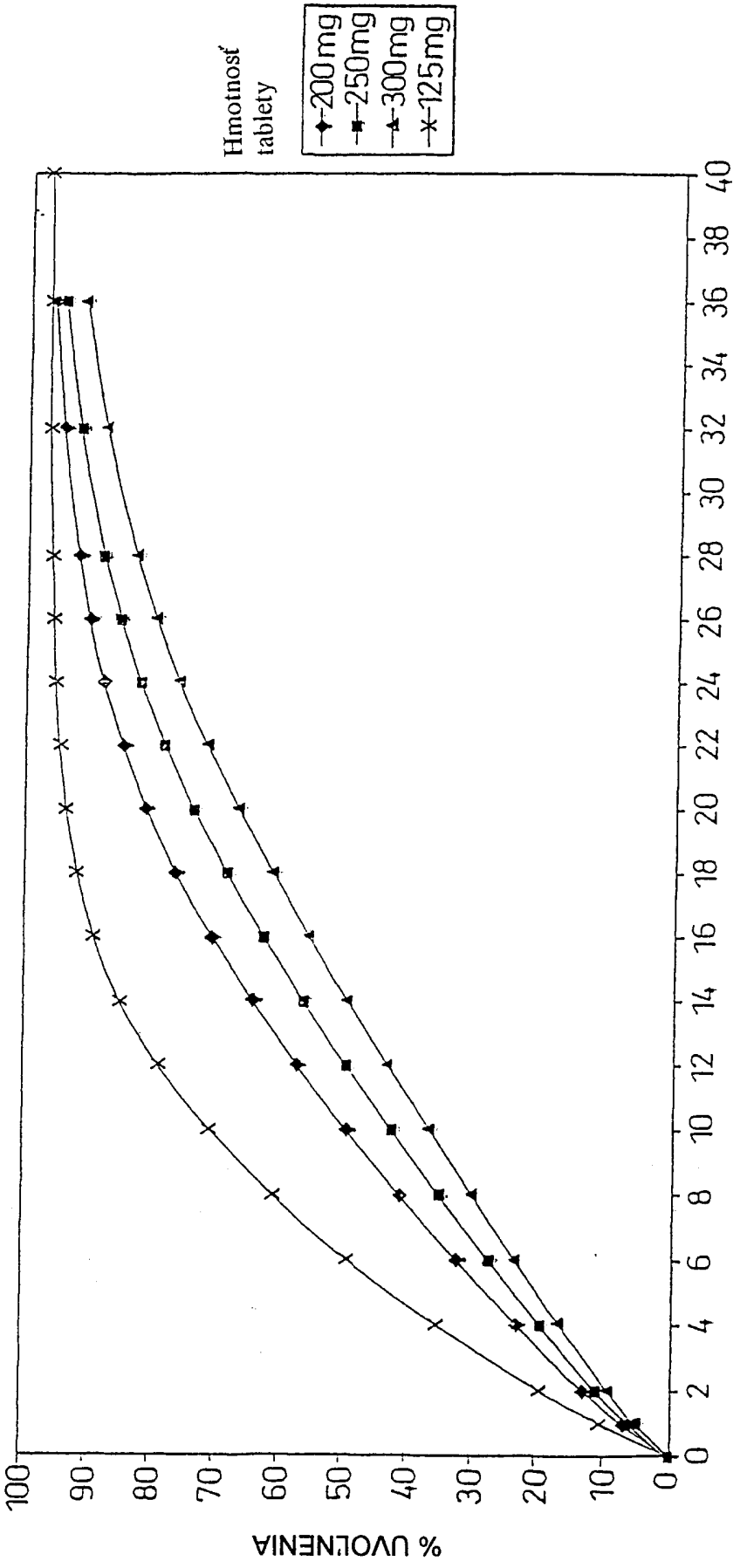
Obr. 15


% UVOĽNENIA
ČAS/hod.
10% liečivo, dávka 12,5 mg
20% liečivo, dávka 25 mg
30% liečivo, dávka 37,5 mg
40% liečivo, dávka 50 mg
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
0
5
10
15
20
25
30
35
40

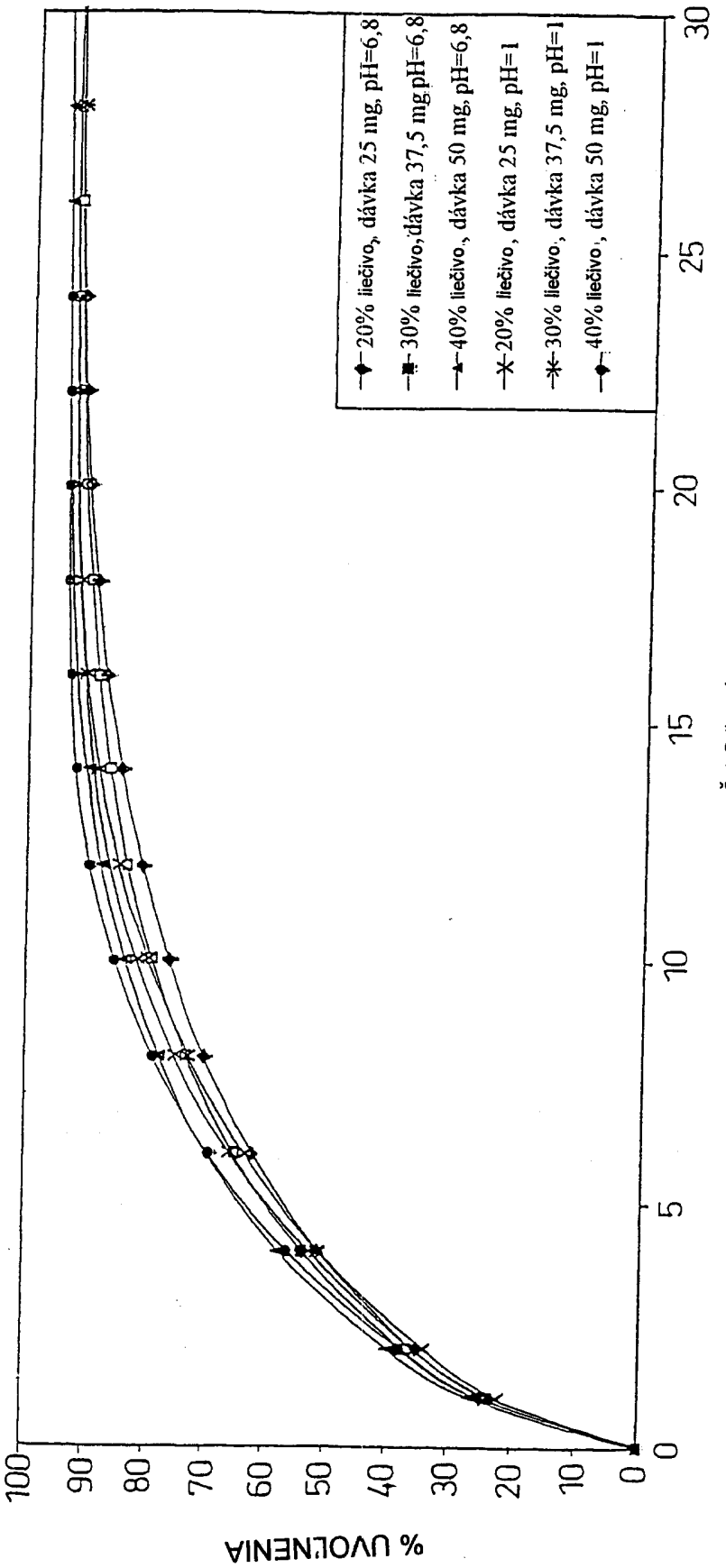
Obr. 16


% UVOĽNENIA
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
ČAS/hod.
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70

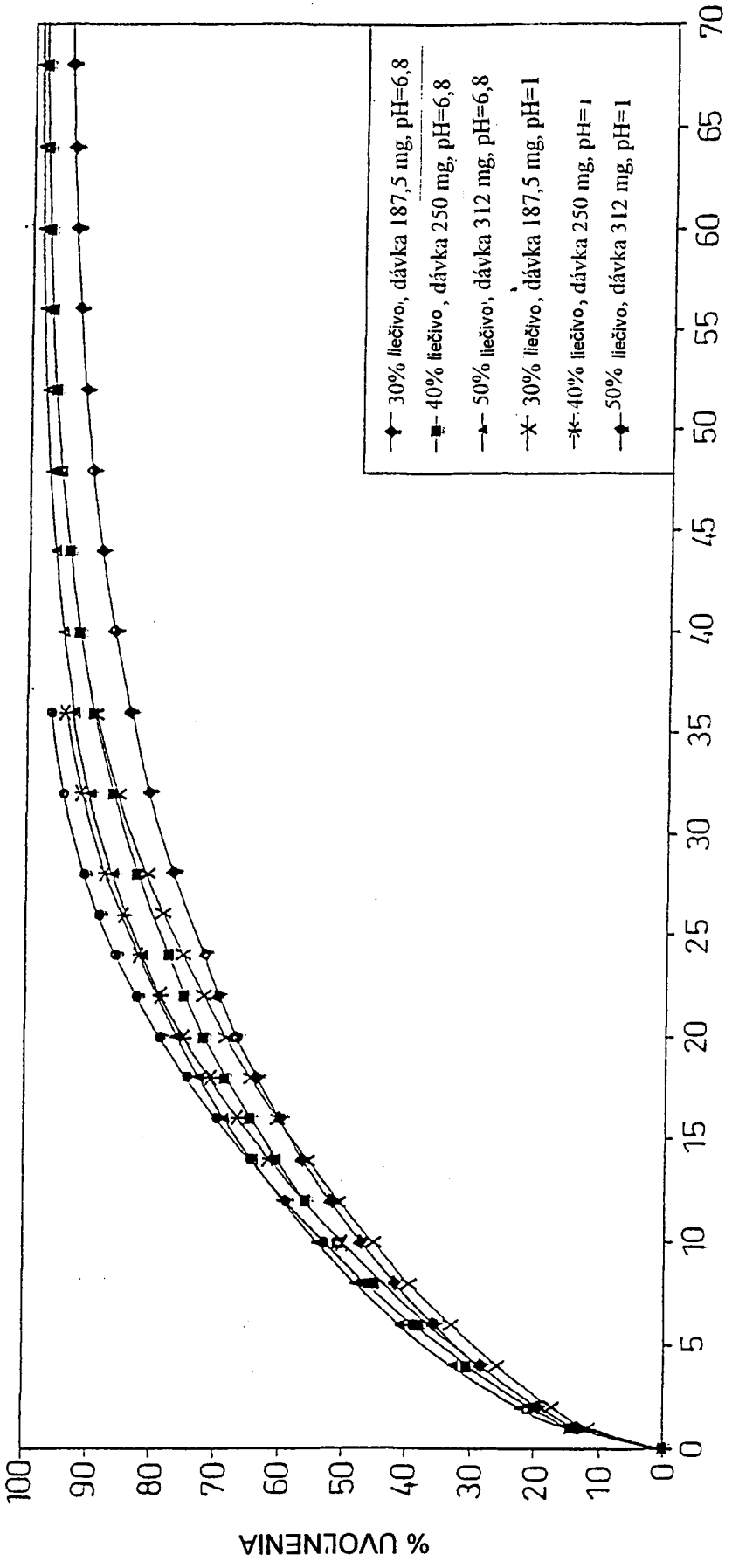
Obr. 17


Hmotnosť tablety
200mg
250mg
300mg
125mg
% UVOĽNENIA
ČAS/hod.
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
36
38
40

Obr. 18


% UVOLNENIA
ČAS/hod.
20% liečivo, dávka 25 mg, pH=6,8
30% liečivo, dávka 37,5 mg pH=6,8
40% liečivo, dávka 50 mg, pH=6,8
20% liečivo, dávka 25 mg, pH=1
30% liečivo, dávka 37,5 mg, pH=1
40% liečivo, dávka 50 mg, pH=1

Obr. 19


% UVOĽNENIA
ČAS/hod.
30% liečivo, dávka 187,5 mg, pH=6,8
40% liečivo, dávka 250 mg, pH=6,8
50% liečivo, dávka 312 mg, pH=6,8
30% liečivo, dávka 187,5 mg, pH=1
40% liečivo, dávka 250 mg, pH=1
50% liečivo, dávka 312 mg, pH=1

Obr. 20