

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 2759

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **12.04.2002**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **12.04.2001 12.04.2001**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/0101325 2001/0101326**

(33) Země priority: **SE SE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.01.2004**
(Věstník č. 1/2004)

(86) PCT číslo: **PCT/SE02/00724**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/083687**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 498/08

A 61 K 31/5386

A 61 P 9/06

(71) Přihlašovatel:

ASTRAZENECA AB, Södertälje, SE;

(72) Původce:

Carlsson Hans, Mölndal, SE;

Larsson Anette, Mölndal, SE;

(74) Zástupce:

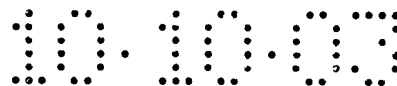
Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Farmaceutická kompozice obsahující 3,7-diazabicyklo[3.3.1]-deriváty jako účinnou složkou a její použití

(57) Anotace:

Předkládané řešení se týká farmaceutické kompozice s modifikovaným uvolňováním, obsahující 4-({3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxo-butyl)-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzonnitril, terc-butyl-2-{7-[3-(4-kyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl}ethylkarbamát, terv-butyl-2-{7-[4-(4-kyanofenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl}ethylkarbamát nebo terc-butyl-2-{7-[(2S)-3-(4-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl}ethylkarbamát nebo farmaceuticky přijatelnou sůl kterékoliv z těchto sloučenin, zejména kompozice s modifikovaným uvolňováním se systémem s gelující polymerní maticí. Tyto kompozice jsou užitečné pro profylaxi a/nebo léčbu srdečních arytmií.



2007-2019

181834/HK

Farmaceutická kompozice obsahující 3,7-diazabicyklo[3.3.1]-deriváty jako účinnou složku a její použití

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových farmaceutických kompozic, které poskytují modifikované dodávání konkrétních léčiv, kde léčiva jsou užitečná pro léčbu srdečních arytmií.

Dosavadní stav techniky

Často je nezbytné podávat farmaceuticky aktivní sloučeniny několikrát během dne, aby se udržela terapeutická úroveň aktivní sloučeniny v plazmě, tělesných tkáních a/nebo gastrointestinálním traktu. Toto je zvláštní případ, když se předpokládá podávání léčiva orálně a kdy má být zabezpečená rovnoměrná odezva během delší časové periody.

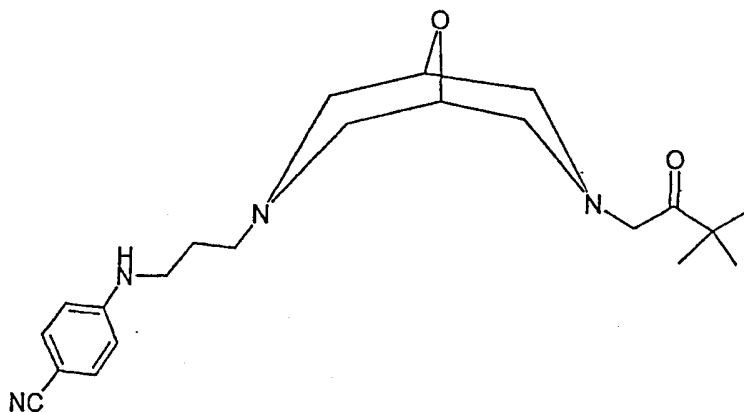
Během posledních 30 let se dávkové formy s modifikovaným uvolňováním stávaly stále více výhodnou metodou pro dodávání některých léčiv pacientovi, zejména orální cestou. Takové formy mohou poskytovat například uvolňování léčiva po delší časové období, což snižuje počet požadovaných denních dávek a během této doby může být rychlost uvolňování v podstatně jednotná a/nebo konstantní ve specifické části gastrointestinálního traktu nebo pulsační.

Ve stavu techniky je známá řada dávkových forem s regulovaným uvolňováním, které shrnul mezi jiným De Haan a Lerk v Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition, 6, 57 (1984); Banker v „Medical Applications of Controlled Release“, sv. II, vyd. Langer a Wise (1984) Boca Raton, Florida, str. 1 až 34;

Gaffner v *Industrial Aspects of Pharmaceuticals*, vyd. Sandel, Swedish Pharmaceutical Press (1993), str. 93-104; a Proudfoot „Dosage Regimens: Their Influence on the Concentration-Time Profile of Drug in the Body“, str. 191-211, „*Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*“, vyd. M. E. Aulton (1988) (Churchill Livingstone).

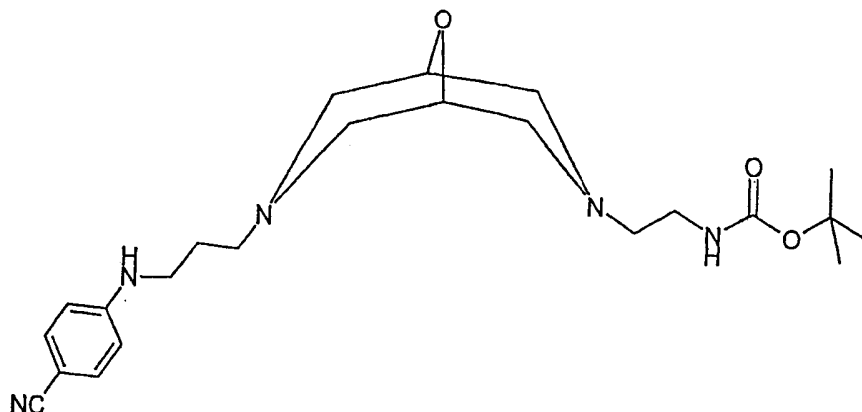
Mezinárodní patentová přihláška WO 01/28992 popisuje řadu oxabispidinových sloučenin, zahrnující:

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



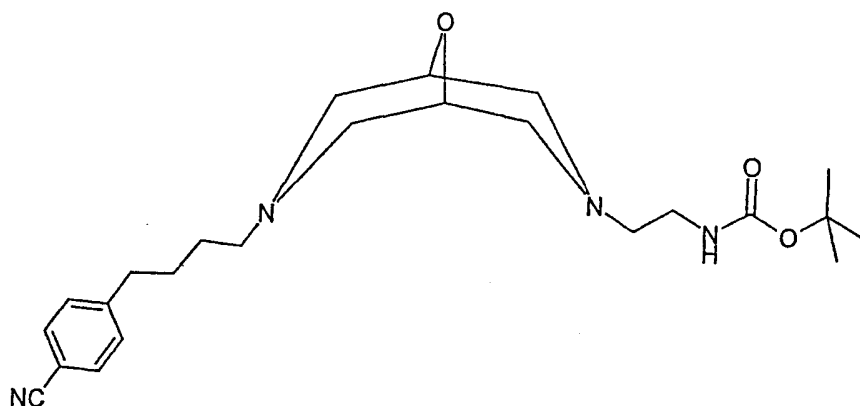
přičemž tato sloučenina je dále uváděna jako sloučenina A. Sloučenina A je specificky popsána ve WO 01/28992, jak ve formě volné báze, tak ve formě benzensulfonátové soli;

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



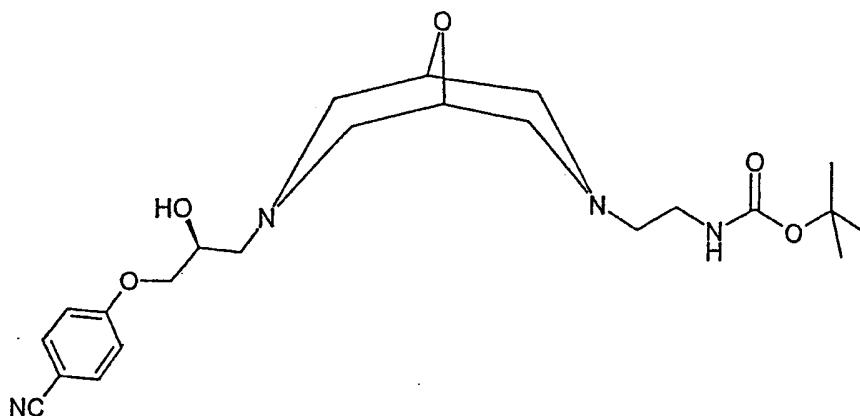
ve formě volné báze, přičemž tato sloučenina je dále uváděna jako sloučenina B;

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



ve formě volné báze, přičemž tato sloučenina je dále uváděna jako sloučenina C; a

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



ve formě volné báze, přičemž tato sloučenina je dále uváděna jako sloučenina D.

Sloučeniny uváděné v mezinárodní patentové přihlášce WO 01/28992 jsou indikovány jako sloučeniny, které jsou užitečné při léčbě srdeční arytmie.

Ačkoliv obecná informace uváděná ve WO 01/28992 uvádí, jak mají být sloučeniny uvedené v tomto dokumentu formulovány a následně podávány pacientům, není zde uvedena žádná zmínka, pokud se týká modifikovaného uvolňování farmaceutických formulací, zahrnující specificky sloučeniny A, B, C nebo jejich soli.

Nyní jsme zjistili, že může být výhodné poskytovat sloučeniny A, B, C a D a farmaceuticky přijatelné soli kterékoliv z těchto sloučenin v dávkové formě pro modifikované uvolňování.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález poskytuje farmaceutické kompozice (formulace) s modifikovaným uvolňováním, obsahující jako aktivní složku sloučeninu A, sloučeninu B, sloučeninu C nebo sloučeninu D nebo farmaceuticky přijatelnou sůl kterékoliv ze sloučenin A, B, C nebo D, kde tyto kompozice jsou dále uváděny jako „kompozice podle vynálezu“.

Sloučeniny A, B, C a D a rovněž farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin mohou být připraveny jak je popsáno ve WO 01/28992, jak je popsáno shora a/nebo obvyklými technikami v organické chemii. Do rozsahu předkládaného vynálezu jsou rovněž zahrnuty kompozice obsahující solváty, včetně hydrátů a rovněž anhydrátů (a ansolvátů) sloučenin A, B, C, D a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

Výraz „modifikované uvolňování“ farmaceutické kompozice je třeba odborníkem chápat tak, že zahrnuje jakoukoliv kompozici/formulaci, kde nástup a/nebo rychlost uvolňování léčiva (bez ohledu zda je ve formě sloučeniny A, sloučeniny B, sloučeniny C, sloučeniny D nebo farmaceuticky přijatelné soli

kterékoliv z těchto sloučenin) se mění galenickými manipulacemi a tak zahrnuje definici poskytovanou United States Pharmacopeia (USP XXII), str. xliii a xliv předmluvy/úvodní části, přičemž relevantní popis v tomto dokumentu je zde uváděn jako odkaz.

V současném stavu může být modifikované uvolňování poskytováno za použití vhodného farmaceuticky přijatelného nosiče a/nebo dalších prostředků, přičemž nosič nebo příslušné prostředky způsobí změnu nástupu a/nebo rychlost uvolňování aktivní složky. Tak tento výraz je třeba odborníkem chápat tak, že zahrnuje kompozice, které jsou upraveny (například jak je popsáno v tomto dokumentu) k poskytnutí „trvalého“ „prodlouženého“ nebo „rozšířeného“ uvolňování léčiva (přičemž léčivo je uvolňováno s dostatečně retardovanou rychlostí, k poskytnutí terapeutické odezvy během požadované časové periody, případně obsahující opatření, aby počáteční množství léčiva bylo dostupné během předem stanovené doby po podání, aby došlo k počáteční požadované terapeutické odezvě); kompozice, které poskytují „zpožděné“ uvolňování léčiva (ve kterých je uvolňování léčiva zpožděno, dokud nedosáhne specifické oblasti gastrointestinálního traktu, načež dojde k pulzačnímu nebo jinému modifikovanému uvolňování, jak je popsáno shora); a rovněž kompozice s tak zvaným „opakovaným působením“ (ve kterých dávka léčiva je uvolňována buď bezprostředně po podání nebo po určité době po podání a další dávky jsou uvolňovány později).

Pokládáme za výhodné, když kompozice podle vynálezu poskytují zpožděné uvolňování nebo výhodněji trvalé uvolňování (například prodloužené nebo rozšířené) léčiva po určitou časovou periodu. Výhodnější kompozice podle vynálezu mohou být upraveny (například jak je popsáno v tomto dokumentu) k poskytnutí dostatečné dávky léčiva v průběhu dávkového intervalu (bez

ohledu na počet dávek za jednotku času) k produkování požadovaného terapeutického účinku. Uvolňování může být jednotné a/nebo konstantní po delší dobu nebo jinak.

Kompozice podle vynálezu mohou být například v následující formě, přičemž všechny tyto formy jsou odborníkovi známé.

(a) Povlečené pelety, tablety nebo kapsle, které mohou být určeny k uvolnění alespoň určité části léčiva, kdy příslušná formulace dosáhne konkrétní oblasti gastrointestinálního traktu. Takové tablety mohou být například opatřeny povlakem, který je odolný v gastrointestinálním traktu, jako například enterická povlaková vrstva, poskytující uvolnění alespoň části léčiva přítomného ve formulaci ve specifické části gastrointestinálního traktu, jako jsou střevní oblasti.

(b) Násobné jednotkové nebo vícečasticové systémy, které mohou být ve formě mikročastic, mikrosfér nebo pelet, obsahující léčivo (kde násobné jednotky/násobné částice mohou poskytovat postupné vyprazdňování formulace obsahující léčivo ze žaludku do dvanáctníku a dále přes tenké a tlusté střevo, přičemž dojde k uvolnění léčiva předem stanovenou rychlostí).

(c) Formulace zahrnující disperze nebo pevné roztoky aktivní složky v matrici, která může být ve formě vosku, gumy nebo tuku nebo zejména ve formě polymeru, kde k uvolňování léčiva dochází postupnou povrchovou erozí tablety a/nebo difuzí.

(d) Systémy, které obsahují bioadhezivní vrstvu, kde vrstva může poskytovat prodloužené zadržování kompozice podle vynálezu v konkrétní oblasti gastrointestinálního traktu (například žaludku). Toto zahrnuje flotační nebo ponořovací systémy (tj. systémy s nízkou a vysokou hustotou), rovněž nazývané systémy zvyšující objem.

(e) Tak zvané „pendentní“ systémy, ve kterých je léčivo vázáno k iontoměničové pryskyřici, která poskytuje postupné uvolňování léčiva ovlivňováním dalších iontů přítomných v gastrointestinálním traktu, například kyselého prostředí žaludku.

(f) Zařízení, ve kterých je rychlost uvolňování léčiva regulována jeho chemickým potenciálem (například osmotická pumpa).

(g) Systémy, kde se léčivo uvolňuje difuzí přes membrány, zahrnující vícevrstvé systémy.

(h) Zařízení, které uvolňují malé množství léčiva na základě vnějšího signálu.

(i) Aktivní, samoprogramovatelné systémy, které mohou obsahovat čidlo, kde čidlo reaguje na konkrétní biologické prostředí k modulaci dodávaného léčiva.

(j) Implantáty pro regulované uvolňování, kde uvolňování léčiva je funkcí difuze vody a/nebo gastrointestinální tekutiny do zařízení přes vstupní/výstupní port, vedoucí k rozpuštění a následnému uvolnění léčiva.

(k) Kombinace dvou nebo více shora uvedených principů.

Shora uvedené principy jsou podrobněji popsány v řadě odkazů na stav techniky, zahrnující Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition, 6, 57 (1984); Medical Applications of Controlled Release, sv. II, vyd. Langer a Wise (1984) Boca Raton, Florida, 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 (1988) (Churchill Livingstone); a rovněž odkazy uvedené ve shora uváděných dokumentech, přičemž popisy všech těchto dokumentů jsou zde uváděny jako odkaz.

Vhodné formulace pro modifikované uvolňování mohou tak být připraveny odborníkem podle standardních technik používaných ve farmacii, jak jsou popsány v tomto dokumentu nebo ve shora uvedených dokumentech a/nebo které jsou velmi dobře známé.

Pokládáme za výhodné, když jsou v kompozici podle vynálezu aktivní složky poskytovány společně s farmaceuticky přijatelným nosičem. Zejména pokládáme za výhodné, když jsou kompozice podle vynálezu poskytovány ve formě, kdy je aktivní složka zabudována do polymerní matrice.

Z tohoto hlediska pokládáme za výhodné, když jsou sloučeniny podle vynálezu poskytovány v tak zvaném „botnacím“ systému pro modifikované uvolňování nebo v systému na bázi „gelující matrice“ pro modifikované uvolňování, kde je aktivní složka poskytována společně s polymerem, který botná ve vodném prostředí (tj. „hydrofilní gelující složka“). Výraz „vodné prostředí“ je třeba v tomto kontextu chápat tak, že zahrnuje vodu a kapaliny, které jsou, nebo které se blíží kapalinám přítomným v gastrointestinálním traktu savce. Takové polymerní systémy typicky obsahují hydrofilní makromolekulární struktury, které mohou být v suché formě sklovité nebo alespoň částečně v krystalickém stavu a které při styku s vodným prostředím botnají. Modifikované uvolňování léčiva je tak uskutečněno jedním nebo více z následujících procesů: transport rozpouštědla do polymerní matrice, botnání polymeru, difuze léčiva přes nabotnalý polymer a/nebo erose polymeru,

přičemž jeden nebo více z nich může sloužit k pomalému uvolňování léčiva z polymerní matrice do vodného prostředí.

Vhodné polymerní materiály (tj. nosiče), které se mohou použít jako hydrofilní gelující složka kompozice pro modifikované uvolňování v systému gelující matrice zahrnují polymery s molekulární hmotností nad 5000 g/mol a které jsou buď:

(a) alespoň částečně rozpustné v; nebo

(b) botnají ve styku s,

vodným prostředím (jak je definováno shora) a tak umožní uvolnění léčiva z nosiče.

Vhodné polymery s gelující matricí, které mohou být syntetické nebo přírodní, zahrnují polysacharidy, jako je maltodextrin, xantan, skleroglukan, dextran, škrob, algináty, pullulan, hyaluronová kyselina, chitin, chitosan a podobně; nebo přírodní polymery, jako jsou proteiny (albumin, želatina atd.), poly-L-lysin; sodná poly(akrylová kyselina); poly(hydroxyalkylmethakryláty) (například poly(hydroxyethylmethakrylát)); karboxypolymethylen (například CarbopolTM); karbomer; polyvinylpyrrolidon; gummy, jako je guarová guma, arabská guma; karayová guma, ghatti guma, guma z lusku rohovníku, tamarindová guma, gellanová guma, tragakantová guma, pektin, gluten a podobně; poly(vinylalkohol); ethylenvinylalkohol; poly(ethylenoxid) (PEO); a ethery celulózy, jako je hydroxymethylcelulóza (HMC), hydroxyethylcelulóza (HEC), hydroxypropylcelulóza (HPC), methylcelulóza (MC), ethylcelulóza (EC), karboxyethylcelulóza (CEC), ethylhydroxyethylcelulóza (EHEC), karboxymethylhydroxyethylcelulóza (CMHEC), hydroxypropylmethylcelulóza (HPMC), hydroxypropylethylcelulóza (HPEC) a sodná karboxymethylcelulóza (Na CMC); a rovněž kopolymerů a/nebo jednoduché směsi kterékoli ze shora uvedených polymerů. Určité ze shora uvedených polymerů mohou být dále síťovány standardními technikami.

Pokládáme za výhodné, když se pro kompozice podle vynálezu se systémem gelující matrice použije jako základní botnací polymer HPC, maltodextrin, skleroglukan, karboxypolymethylen, výhodněji PEO, HEC nebo xantan a zejména HPMC a rovněž kopolymery a/nebo jednoduché směsi kteréhokoliv z těchto polymerů.

Když se použije PEO, HEC, xantan a HPMC v (tj. jako alespoň jako jeden z polymerů) hydrofilní gelující složce, výhodné molekulární hmotnosti (tj. hmotnosti průměrných molekulárních hmotností, jak je stanoveno standardními technikami, jako je osmometrie, vylučovací chromatografie s refrakčním detektorem (kde se molekulární hmotnost určí způsobem standardních kalibračních křivek), rozptýlení světla a/nebo ultracentrifugační techniky) pro tyto polymery jsou v rozsahu 5000 g/mol až 200 000 000 g/mol, například 100 000 000 g/mol, výhodně do 25 000 000 g/mol a výhodněji do 20 000 000 g/mol. Mohou se použít směsi PEO, HEC, xantanových a HPMC polymerů s různými molekulárními hmotnostmi v těchto rozsazích.

Vhodné HEC polymery také zahrnují ty polymery, které produkuje roztoky polymeru ve vodě s viskozitami, jak je naměřeno standardními technikami, jako jsou ty, které jsou obecně popsány v United States Pharmacopeia XXIV (USP XXIV/NF19) na str. 2002 a dalších (relevantní zjištění v tomto dokumentu jsou zde uváděny jako odkaz) alespoň 200 cps pro 2% (hmotnost/hmotnost) vodný roztok a do 8000 cps pro 1% (hmotnost/hmotnost) vodný roztok, výhodně 250 cps pro 2% vodný roztok a do 5500 cps pro 1% vodný roztok. Mohou se použít směsi HEC polymerů s různými viskozitami v těchto rozsazích, aby se získala například směs HEC, která poskytuje roztoky jak je uvedeno shora s „průměrnými“ viskozitami (tj. viskozitou pro směs) ve shora uvedených výhodných rozsazích. Podobně se

mohou použít směsi HEC polymerů (s viskozitami a/nebo „průměrnými“ viskozitami v těchto rozsazích) s jinými ze shora uvedených polymerů. Pokud se použije HEC jako polymer, je výhodné, když se tento polymer před tabletováním zpracuje, například mletím a/nebo srážením z acetonu. Dále může být žádoucí povléci HEC polymer s jiným polymerem s nízkou viskozitou (například HPMC s 6 cps), například jak je popsáno dále. Vhodné HEC polymery zahrnují ty, které jsou prodávány pod obchodním jménem NATRASOL™ (Aqualon).

Vhodné HPMC polymery také zahrnují ty polymery, které produkují 2% (hmotnost/hmotnost) roztoky polymeru ve vodě s viskozitami, jak je naměřeno standardními technikami, jako jsou ty, které jsou obecně popsány v United States Pharmacopeia XXIV (USP XXIV/NF19) na str. 2002 a dalších a rovněž na str. 843 a 844 (relevantní zjištění v tomto dokumentu jsou zde uváděny jako odkaz) mezi 3 a 150 000 cps (při 20 °C) jako například mezi 10 a 120 000 cps, výhodně mezi 30 a 50 000 cps a výhodněji mezi 50 a 15 000 cps. Mohou se použít směsi HPMC polymerů s různými viskozitami v těchto rozsazích, aby se získala například směs HPMC, která poskytuje roztoky jak je uvedeno shora s „průměrnými“ viskozitami (tj. viskozitou pro směs) ve shora uvedených výhodných rozsazích. Podobně se mohou použít směsi HPMC polymerů (s viskozitami a/nebo „průměrnými“ viskozitami v těchto rozsazích) s jinými ze shora uvedených polymerů. Vhodné HPMC polymery zahrnují ty, které splňují standardní substituční typy 2208, 2906, 2910 a 1828 podle United States Pharmacopeia (další podrobnosti viz USP XXIV/NF 19). Vhodné HPMC polymery zahrnují ty, které jsou prodávány pod obchodním jménem METHOCEL™ (Dow Chemical Corporation) nebo pod obchodním jménem METOLOSE™ (Shin-Etsu).

Vhodné xantanové polymery také zahrnují ty polymery, které produkují 1% (hmotnost/hmotnost) roztoky polymeru ve vodě

s viskozitami, jak je naměřeno standardními technikami, jako jsou ty, které jsou obecně popsány v United States Pharmacopeia XXIV (USP XXIV/NF19) na str. 2002 a dalších a rovněž na str. 2537 a 2538 (relevantní zjištění v tomto dokumentu jsou zde uváděny jako odkaz) mezi 60 a 2000 cps (při 24 °C) jako například mezi 600 a 1800 cps, výhodně mezi 1200 a 1600 cps . Mohou se použít směsi xantanových polymerů s různými viskozitami v těchto rozsazích, aby se získala například xantanová směs, která poskytuje roztoky jak je uvedeno shora s „průměrnými“ viskozitami (tj. viskozitou pro směs) ve shora uvedených výhodných rozsazích. Podobně se mohou použít směsi xantanových polymerů (s viskozitami a/nebo „průměrnými“ viskozitami v těchto rozsazích) s jinými ze shora uvedených polymerů. Vhodné xantanové polymery zahrnují ty, které jsou prodávány pod obchodním jménem XANTURAL™ a KELTROL™ (CPKelco) a SATIAXANE™ (Degussa, Texturant Systems).

Výběr polymeru bude určen povahou aktivní složky/léčiva (tj. sloučenina A/B/C/D/sůl), která je obsažena v kompozici podle vynálezu a rovněž na požadované rychlosti uvolňování. Zejména pro odborníka bude zřejmé, například v případě HPMC, že vyšší molekulová hmotnost bude obecně poskytovat pomalejší rychlost uvolňování léčiva z kompozice. Dále, v případě HPMC, různé stupně substituce methoxylových skupin a hydroxypropylových skupin budou zvyšovat změny v rychlosti uvolňování léčiva z kompozice. Z tohoto hlediska a jak bylo uvedeno shora, může být žádoucí poskytovat kompozice podle vynálezu ve formě systémů s gelující matricí, ve kterých je polymerní nosič poskytován smísením dvou nebo více polymerů, například různých molekulárních hmotností, například jak je popsáno dále, aby se získal konkrétní požadovaný profil uvolňování.

Dále jsme zjistili, že pokud se týká systémů ve formě gelující matrice, rychlost uvolňování léčiva z kompozice podle vynálezu

může být dále regulována regulací poměru léčivo:polymer a poměru povrch:objem jednotlivých kompozic (například tablet), obsahující léčivo a polymerní nosičový systém.

Kompozice podle vynálezu, bez ohledu zda jsou ve formě systému s gelující matricí nebo jiném, mohou obsahovat jednu nebo více dalších pomocných látek (vedle polymerního nosičového systému), za účelem další modifikace uvolňování léčiva, zlepšení fyzikálních a/nebo chemických vlastností finální kompozice a/nebo k usnadnění procesu výroby. Takové pomocné látky jsou obvyklé ve formulaci kompozic pro modifikované uvolňování.

Například kompozice podle vynálezu může obsahovat jedno nebo více následujících ředidel: fosforečnan vápenatý (dihydrogenfosforečnan vápenatý, hydrogenfosforečnan vápenatý a fosforečnan vápenatý), laktózu, mikrokrystalickou celulózu, mannitol, sorbitol, oxid titaničitý, křemičitan hlinitý a podobně. Výhodná ředidla zahrnují mikrokrystalickou celulózu.

Kompozice podle vynálezu mohou obsahovat jedno z následujících mazadel: stearát hořečnatý, stearylfumarát sodný a podobně.

Kompozice podle vynálezu mohou obsahovat kluzné prostředky, jako je koloidní oxid křemičitý.

Kompozice podle vynálezu mohou obsahovat jedno nebo více z následujících pojiv: polyvinylpyrrolidon, laktózu, mannitol, mikrokrystalickou celulózu, polyethylenglykol (PEG) a HPMC nízké molekulární hmotnosti, MC nízké molekulární hmotnosti, HPC nízké molekulární hmotnosti a podobně. Výhodná pojiva obsahují mikrokrystalickou celulózu.

Kompozice podle vynálezu mohou obsahovat jedno nebo více z následujících činidel regulujících pH: organické kyseliny

(například kyselinu citronovou a podobně) nebo jejich soli s alkalickým kovem (například sodné soli), farmaceuticky přijatelné soli (například sodné, hořečnaté nebo vápenaté soli) anorganických kyselin (jako je kyselina uhličitá nebo kyselina fosforečná), oxidy hořčíku a rovněž alkalických kovů a kovů alkalických zemin, sírany kovů (například sodné, vápenaté, draselné a pod.), metabisulfáty, propionáty a sorbáty.

Mohou být použity i další pomocné látky, jako barviva, aromáty, činidla modifikující tonus, povlaková činidla, konzervační prostředky, atd.

Může se použít kombinace shora uvedených dalších pomocných látek.

Pro odborníka je zřejmé, že některé ze shora uvedených dalších pomocných látek, které mohou být obsaženy ve finální kompozici podle vynálezu mohou mít více než jednu ze shora uvedených funkcí. Kromě toho další pomocné látky uvedené shora mohou také působit jako část hydrofilní gelující složky v systému s gelující maticí.

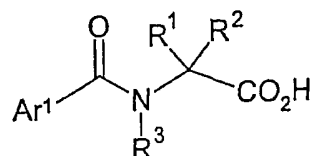
Celkové množství dalších excipientů (nezahrnující však v případě systémů s gelující maticí základní polymerní nosič), které mohou být přítomné v kompozici podle vynálezu bude závislé na povaze kompozice a rovněž na povaze a množství dalších složek kompozice a může být do 85 %, například mezi 0,1 až 75 %, jako například 0,2 až 65 %, výhodně 0,3 až 55 %, výhodněji 0,5 až 45 % a zejména 1 až 40 %, jako je 2 až 35 % hmotnost/hmotnost. V každém případě může být výběr a množství dalších složek určeno odborníkem rutinně (tj. bez možnosti použít informaci vynálezu).

V systémech s gelující matricí by mělo být množství polymeru dostatečné, aby bylo zabezpečeno, že bude poskytnuto dostatečné množství léčiva během intervalu dávkování a že bude dosaženo požadovaného terapeutického účinku. Pokládáme za výhodné, když se alespoň 60 % (jako například 80 %) počátečního obsahu léčiva v kompozici uvolní pacientovi a/nebo za zkušebních podmínek popsanych dále, během periody 2 hodin nebo déle, výhodně během periody 4 hodin nebo déle, výhodněji během periody 6 hodin nebo déle a zejména během periody mezi 8 a 24 hodinami. Vhodná množství polymeru, která mohou být zahrnuta budou mezi jiným záviset na aktivní složce, která je obsažena v kompozici, jakékoli přítomné pomocné látce a na povaze použitého polymeru, jsou v rozsahu 5 až 99,5 %, například 10 až 95 %, zejména 15 až 80 %, výhodně 20 až 75 %, výhodněji 30 až 70 % a zejména 35 až 65 % (hmotnost/hmotnost). V každém případě, výběr a množství polymeru bude určeno běžně odborníkem.

Pokud jsou kompozice podle vynálezu poskytovány ve formě systému s gelující matricí, aktivní složky (sloučeniny A, B, C, D nebo farmaceuticky přijatelné soli kterékoliv z těchto sloučenin), které mohou být uvedeny zahrnují volné formy sloučenin A, B, C a zejména D a rovněž soli, kde rozpustnost této soli ve vodném prostředí (jak je definováno shora) je v podstatě nezávislá na pH uvedeného prostředí, zejména na pH ve fyziologickém rozsahu typicky se nacházející v gastrointestinálním traktu.

Výhodné soli sloučeniny A zahrnují soli 1-hydroxy-2-naftoové kyseliny, soli benzoové kyseliny, soli 2-mesitylensulfonové kyseliny, soli hydroxysubstituované benzensulfonové kyseliny, soli 1,5-naftalensulfonové kyseliny, soli 1,5-naftalendisulfonové kyseliny, zejména soli toluensulfonové kyseliny nebo zejména soli benzensulfonové kyseliny.

Výhodné soli sloučenin B, C a D mohou zahrnovat soli methansulfonové kyseliny, soli hippurové kyseliny, soli toluensulfonové kyseliny, soli pamoové kyseliny, soli 1,5-naftalendisulfonové kyseliny, soli tereftalové kyseliny, soli jantarové kyseliny, soli kyseliny vinné a jejich deriváty, jako soli O,O'-dibenzoylvinné kyseliny a soli O,O'-di-p-toluoylvinné kyseliny, soli 2,2,3,3-tetramethyl-1,4-dibutanové kyseliny, soli 1,2-cyklopentandikarboxylové kyseliny nebo adiční soli, kde kyselina je derivát kyseliny hippurové, například kyselina obecného vzorce I,



kde Ar¹ znamená fenyl nebo naftyl, přičemž oba jsou případně substituovány jedním nebo více substituenty vybraných z halogenu (například chloru), nitroskupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxykupiny a fenylu; a R¹, R² a R³ nezávisle znamenají H nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku.

Pro odborníka je zřejmé, že když A¹ představuje fenyl a všechny skupiny R¹, R² a R³ představují vodík, potom kyselina obecného vzorce I je hippurová kyselina.

Výhodné skupiny Ar¹ zahrnují fenyl, kde fenylová skupina je případně substituována fenylem (například ve 4-poloze vzhledem k bodu připojení C(O) skupiny), chlorem (například ve 3- a/nebo 4-poloze vzhledem k C(O) skupině), nitroskupinou (například ve 4-poloze vzhledem k C(O) skupině) a/nebo alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku jako methylová skupina (například ve 2- a/nebo 4-poloze vzhledem k C(O) skupině); a

naftyl. Výhodnější hodnoty pro Ar^1 jsou fenyl, 4-fenylfenyl (bifenyl), 3,4-dichlorfenyl, 2-naftyl, 4-nitrofenyl a 2,4,6-trimethylfenyl.

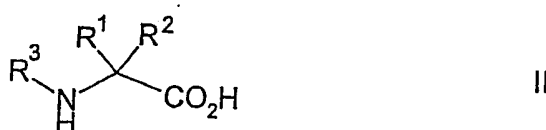
Výhodné skupiny R^1 a R^2 zahrnují H a methyl. Je výhodné když R^1 a R^2 v obou případech představují vodík nebo v obou případech představují methyl.

Výhodná skupina R^3 je H.

Když obě skupiny R^1 a R^2 představují methyl, je výhodné, když Ar^1 je fenyl. Když obě skupiny R^1 a R^2 představují H, je výhodné, když Ar^1 představuje 4-nitrofenyl, 2,4,6-trimethylfenyl nebo zejména 3,4-dichlorfenyl, 2-naftyl nebo 4-fenylfenyl (bifenyl).

Kyseliny obecného vzorce I jsou komerčně dostupné (například kyselina hippurová, kyselina 4-nitrohippurová a 2-, 3- nebo kyselina 4-methylhippurová) nebo se mohou připravit v souladu se standardními technikami.

Například kyseliny obecného vzorce I se mohou připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce II,



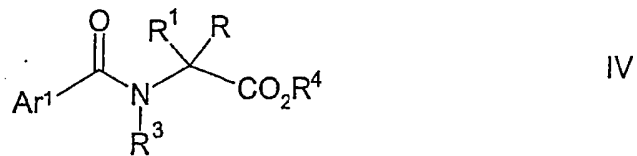
kde R^1 , R^2 a R^3 mají význam uvedený shora, s chloridem kyseliny obecného vzorce III



kde Ar^1 má význam uvedený shora, například v přítomnosti báze, například vodného NaOH, v souladu s klasickými Shotten-Baumannovými procedurami (viz například J. Med. Chem., 1989, 32, 1033).

Neutralizace s kyselinou, například kyselinou chlorovodíkovou může vysrážet kyselinu obecného vzorce I, která může být, pokud to je nezbytné, rekrystalizována z různých rozpouštědel, například izopropylalkoholu, methanolu, ethanolu, acetonu a vody nebo ze směsi těchto rozpouštědel.

Alternativně mohou esterové (například nižší alkylesterové) deriváty sloučenin obecného vzorce II, případně ve formě soli, například hydrochloridové soli, reagovat s chloridem kyseliny obecného vzorce III, v přítomnosti báze, například triethylaminu, ve vhodném rozpouštědle, například dichlormethanu, za získání esteramidu obecného vzorce IV,



kde R^4 představuje nižší alkylovou skupinu (jako je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku) nebo nižší alkylfenylovou skupinu (například alkylfenylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části) a Ar^1 , R^1 , R^2 a R^3 mají význam definovaný shora (viz například J. Heterocyclic Chem. 1973, 10, 935, Tetrahedron 1989, 45, 1691 a J. Org. Chem., 1999, 64, 8929). Esteramidy obecného vzorce IV mohou být při teplotě místnosti v pevné formě a tak mohou být čištěny po jejich vzniku krystalizací, pokud to je vhodné. Sloučeniny obecného vzorce IV mohou být poté konvertovány na sloučeniny obecného vzorce I standardní hydrolýzou, například s vodným hydroxidem sodným a následným přidáním kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové k vysrážení produktu. Pokud to je žádoucí, může se poté provést rekrystalizace.

Sloučeniny obecného vzorce I, II a IV, kde R^3 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku se mohou

připravit standardní alkylací odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, II nebo IV, kde R^3 představuje H.

Sloučeniny obecného vzorce II (a esterové deriváty) a III jsou komerčně dostupné nebo se mohou snadno připravit běžnými způsoby.

Výhodné soli sloučeniny D zahrnují soli odvozené od methansulfonové kyseliny, pamoové kyseliny, 1,5-naftalendisulfonové kyseliny, hippurové kyseliny, tereftalové kyseliny, jantarové kyseliny, 0,0'-dibenzoyl-D-vinné kyseliny, 0,0'-di-p-toluoyl-D-vinné kyseliny, 2,2,3,3-tetramethyl-1,4-dibutanové kyseliny a 1,2-cyklopentandikarboxylové kyseliny a adičních solí s kyselinou, kde kyselina je sloučenina obecného vzorce I, jak je definována shora, například soli 4-fenylhippurové kyseliny, (3,4-dichlorbenzoylamino)octové kyseliny a [(naftalen-2-karbo-nyl)amino]octové kyseliny. Zvláště výhodné soli sloučeniny D jsou soli kyseliny methansulfonové.

Výhodné soli sloučeniny D zahrnují soli kyseliny methansulfonové a soli kyseliny toluensulfonové, například soli kyseliny p-toluensulfonové.

Výhodné aktivní složky pro použití v kompozicích podle vynálezu a zejména v systémech s gelující matricí zahrnují sloučeninu D a její farmaceuticky přijatelné soli, zejména sloučeninu D ve formě volné báze nebo ve formě soli methansulfonové kyseliny.

Výhodná množství aktivní složky v kompozicích podle vynálezu, ať ve formě systémů s gelující matricí nebo jiném, závisí na řadě faktorů, jako je například povaha této složky (volná báze/sůl atd.), požadovaná dávka a povaha a množství dalších složek kompozice. Nicméně mohou být v rozsahu 0,5 až 80 %,

například 1 až 75 %, jako 3 až 70 %, výhodně 5 až 65 %, výhodněji 10 až 60 %, zejména 15 až 55 %. hmotnost/hmotnost. V každém případě může být množství aktivní složky stanoveno běžně odborníkem.

Typické denní dávky sloučenin A, B, C nebo D nebo farmaceuticky přijatelné soli kterékoli z těchto sloučenin jsou v rozsahu 10 až 2000 mg, například 25, jako 30 až 1200 mg volné báze (tj. v případě soli po vyloučení jakékoli hmotnosti vyplývající z přítomnosti protiionu), bez ohledu na počet kompozic (například tablet), které jsou podány v průběhu příslušného dne. Výhodné denní dávky jsou v rozsahu 50 až 1000 mg, například 100 až 500 mg. Typické dávky v jednotlivé kompozici podle vynálezu (například tabletách) jsou v rozsahu 15 až 500 mg, například 40 až 400 mg.

Kompozice podle vynálezu, jak jsou popsány shora, se mohou připravit v souladu se známými technikami, jak jsou popsány v odkazech uvedených shora. Kompozice podle vynálezu, které jsou ve formě systémů s gelující matricí se mohou připravit standardními technikami, za použití standardního zařízení, které je odborníkovi známé, včetně mokré nebo suché granulace, přímého lisování/stlačení, sušení, mletí, tabletování a povelkání, rovněž kombinacemi těchto procesů, například jak je popsáno dále.

Ačkoliv jsou kompozice podle vynálezu výhodně upraveny pro orální podání, jejich použití není omezeno na tento způsob podání. Kompozice s modifikovaným uvolňováním podle vynálezu pro parenterální podání, které mohou zahrnovat systémy, které jsou odborníkovi velmi dobře známé, jako jsou systémy založené na poloxamerech, biodegradovatelných mikrosférách, liposomech, suspenzích v olejích a/nebo emulzích, se mohou připravit podle standardních technik, například jak popsal Leung a kol. v

„Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications“ (Drugs and the Pharmaceutical Sciences; sv. 29), 2. vydání, vyd. Robinson a Lee, Dekker (1987), kapitola 10, str. 433, přičemž popis uvedený v tomto dokumentu je zde uváděn jako odkaz.

Kompozice podle vynálezu mohou být podávány jednou nebo vícekrát denně (například až šestkrát denně, ale výhodně ne více než dvakrát denně), bez ohledu na počet jednotlivých jednotek (formulace/kompozice), které jsou podávány jako část jedné „dávky“.

Kompozice podle vynálezu jsou užitečné pro dodávání sloučenin A, B, C, D a jejich farmaceuticky přijatelných solí pacientovi. I když jsou sloučeniny A, B, C, D a jejich farmaceuticky přijatelné soli užitečné jak při profylaxi, tak léčbě srdeční arytmie, zejména atriální a ventrikulární arytmie (jako je atriální fibrilace (například atriální flutter)), očekává se že kompozice podle vynálezu budou užitečné při léčbě takových chorob.

Kompozice podle vynálezu jsou tak indikovány k léčbě nebo profylaxi srdečních chorob nebo v indikacích příbuzných srdečním chorobám, ve kterých se má za to, že arytmie hraje důležitou úlohu, včetně ischemické nemoci srdce, náhlého srdečního záchvatu, infarktu myokardu, srdečního selhání, srdeční operace a tromboembolických příhod.

Podle dalšího aspektu vynálezu je poskytován způsob léčby arytmie, kde uvedený způsob spočívá v podání kompozice podle vynálezu osobě, která trpí nebo je náchylná takovému stavu.

Abychom se vyhnuli pochybnostem, „léčba“ zahrnuje terapeutickou léčbu a rovněž profylaxi stavu.

Kompozice podle vynálezu mají výhodu v tom, že mohou poskytovat modifikované uvolňování sloučenin A, B, C, D nebo farmaceuticky přijatelné soli kterékoliv z těchto sloučenin, aby se získal pravidelnější a/nebo prodloužený účinek proti srdeční arytmii a mohou tak poskytovat účinné dávkování aktivní složky, výhodně ne více než jednou nebo dvakrát denně. Některé kompozice podle vynálezu mohou dosáhnout uvolnění způsobem, který je v podstatě nezávislý na pH.

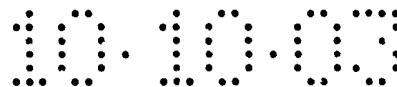
Kompozice podle vynálezu mohou mít také výhodu v tom, že se mohou připravit za použití ustálených farmaceutických zpracovatelských způsobů a používají materiály, které jsou schválené pro použití v potravinářství nebo ve farmacii nebo podobné regulační funkce.

Vynález je ilustrován, nikoliv však s omezením, následujícími příklady, kde:

Obrázek 1(a) ukazuje profil uvolňování léčiva (měřeno do 100 %) při různých pH benzensulfonátové soli sloučeniny A z tablet, připravených z HPMC polymeru specifického typu (METOLOSE™ 65SH1500; Shin-Etsu).

Obrázek 1(b) ukazuje profil uvolňování léčiva (měřeno do 100 %) při různých pH sloučeniny A ve formě volné báze z tablet, připravených z HPMC polymeru specifického typu (METOLOSE™ 65SH1500; Shin-Etsu).

Obrázek 2(a) ukazuje profil uvolňování léčiva (měřeno do 100 %) při různých pH benzensulfonátové soli sloučeniny A z tablet, připravených z PEO polymeru specifického typu (molekulární hmotnost 4×10^6 g/mol).



Obrázek 2(b) ukazuje profil uvolňování léčiva (měřeno do 100 %) při různých pH benzensulfonátové soli sloučeniny A z tablet, připravených z HEC polymeru specifického typu (NATRASOL[®] 250M Pharm).

Obrázek 2(c) ukazuje profil uvolňování léčiva (měřeno do 100 %) při různých pH sloučeniny A ve formě volné báze z tablet, připravených z PEO polymeru specifického typu (molekulární hmotnost 4×10^6 g/mol).

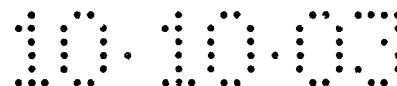
Obrázek 2(d) ukazuje profil uvolňování léčiva (měřeno do 100 %) při různých pH sloučeniny A ve formě volné báze z tablet, připravených z HEC polymeru specifického typu (NATRASOL[®] 250M Pharm).

Obrázek 3 ukazuje profil uvolňování léčiva (měřeno do 100 %) při pH 6,8 benzensulfonátové soli sloučeniny A z tablet, připravených různými postupy z HPMC polymeru specifického typu (METOLOSE[™] 65SH1400; Shin-Etsu).

Obrázek 4(a) ukazuje profil uvolňování léčiva (měřeno do 100 %) při pH 1,0 benzensulfonátové soli sloučeniny A z tablet, připravených ze tří HPMC polymerů specifických typů s různými stupni substituce (METOLOSE[™] 60SH50; METOLOSE[™] 65SH50 a METOLOSE[™] 90SH100; Shin-Etsu).

Obrázek 4(b) ukazuje profil uvolňování léčiva (měřeno do 100 %) při pH 6,8 benzensulfonátové soli sloučeniny A z tablet, připravených ze tří HPMC polymerů specifických typů s různými stupni substituce (METOLOSE[™] 60SH50; METOLOSE[™] 65SH50 a METOLOSE[™] 90SH100; Shin-Etsu).

Obrázek 4(c) ukazuje profil uvolňování léčiva (měřeno do 100 %) při pH 6,8 benzensulfonátové soli sloučeniny A z tablet,



připravených ze tří HPMC polymerů specifických typů s různými molekulárními hmotnostmi (METOLOSE™ 65SH400; METOLOSE™ 65SH50 a METOLOSE™ 65SH1500; Shin-Etsu).

Obrázek 5 ukazuje profil uvolňování léčiva při pH 6,8 benzen-sulfonátové soli sloučeniny A z tablet, připravených z HPMC polymeru specifického typu (METOLOSE™ 60SH10000; Shin-Etsu), kde tablety obsahují různé poměry léčivo:polymer.

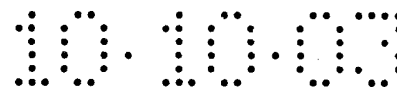
Obrázek 6 ukazuje profil uvolňování léčiva při pH 6,8 benzen-sulfonátové soli sloučeniny A z tablet, připravených z HPMC polymeru specifických typů (METOLOSE™ 60SH50 a METOLOSE™ 60SH10000; Shin-Etsu), samotných nebo za sucha smísených v různých hmotnostních poměrech.

Obrázek 7 ukazuje profil uvolňování léčiva (měřeno do 100 %) při pH 6,8 sloučeniny A ve formě volné báze a jako její benzensulfonátová sůl z tablet, připravených z HPMC polymeru specifického typu (METOLOSE™ 65SH1500; Shin-Etsu).

Obrázek 8 ukazuje profil uvolňování léčiva při pH 6,8 benzen-sulfonátové soli sloučeniny A z tablet, připravených ze směsi HPMC polymerů specifických typů (METHOCEL™ K100LV CR a METHOCEL™ K4M; Dow) (průměrně 6 tablet).

Obrázek 9 ukazuje profil uvolňování léčiva při různých pH sloučeniny D (volná báze) z tablet připravených z HPMC polymeru specifického typu (METOLOSE™ 65SH50; Shin-Etsu).

Obrázek 10 ukazuje profil uvolňování léčiva při různých pH sloučeniny D (volná báze) z tablet připravených ze směsi HPMC polymerů specifického typu (METHOCEL™ 60SH50 a METHOCEL™ 60SH10000; Shin-Etsu).



Obrázek 11 ukazuje profil uvolňování léčiva při pH 6,8 sloučeniny D (volná báze a její různé soli) z tablet připravených ze směsi HPMC polymerů specifického typu (METHOCEL™ 60SH50 a METHOCEL™ 60SH10000; Shin-Etsu).

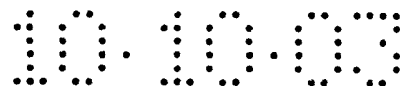
Obrázek 12 ukazuje profil uvolňování léčiva při pH 6,8 sloučeniny D (volná báze a její různé soli) z tablet připravených z HPMC polymeru specifického typu (METHOCEL™ 60SH10000; Shin-Etsu).

Obrázek 13 ukazuje profil uvolňování léčiva při pH 6,8 sloučeniny D (volná báze) z tablet připravených z HPMC polymeru specifického typu (METHOCEL™ 60SH10000; Shin-Etsu), kde tableta obsahuje různé poměry léčivo:polymer (velikost tablety 8 mm; hmotnost tablety 125 mg; různé dávky léčiva).

Obrázek 14 ukazuje profil uvolňování léčiva při pH 6,8 sloučeniny D (volná báze) z tablet připravených z HPMC polymeru specifického typu (METHOCEL™ 60SH10000; Shin-Etsu), kde tableta obsahuje různé poměry léčivo:polymer (velikost tablety 12 mm; hmotnost tablety 625 mg; různé dávky léčiva).

Obrázek 15 ukazuje profil uvolňování léčiva při pH 6,8 sloučeniny D (volná báze) z tablet připravených z HPMC polymeru specifického typu (METHOCEL™ 60SH10000; Shin-Etsu), kde tableta obsahuje různé poměry léčivo:polymer (velikost tablety 8 mm; různé hmotnosti tablety; stejné dávky léčiva).

Obrázek 16 ukazuje profil uvolňování léčiva při pH 6,8 sloučeniny D (volná báze) z tablet připravených z xantanové gumy specifického typu (XANTURAL® 180; CPKelco), kde tableta obsahuje různé poměry léčivo:polymer (velikost tablety 8 mm; hmotnost tablety 125 mg; různé dávky léčiva).



Obrázek 17 ukazuje profil uvolňování léčiva při pH 6,8 sloučeniny D (volná báze) z tablet připravených z xantanové gumy specifického typu (KELTROL[®]D; CPKelco).

Obrázek 18 ukazuje profil uvolňování léčiva při pH 6,8 sloučeniny D (volná báze) z tablet připravených z xantanové gumy specifického typu (XANTURAL[®] 180; CPKelco), kde tableta obsahuje různé poměry léčivo:polymer (velikost tablety 8 mm; různé hmotnosti tablety; stejné dávky léčiva).

Obrázek 19 ukazuje profil uvolňování léčiva při různých pH methansulfonátové soli sloučeniny D z tablet připravených z HPMC polymeru specifického typu (METHOCEL[™] 60SH10000; Shin-Etsu), kde tableta obsahuje různé poměry léčivo:polymer (velikost tablety 8 mm; hmotnost tablety 152 mg; různé dávky léčiva).

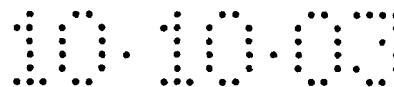
Obrázek 20 ukazuje profil uvolňování léčiva při různých pH methansulfonátové soli sloučeniny D z tablet připravených z HPMC polymeru specifického typu (METHOCEL[™] 60SH10000; Shin-Etsu), kde tableta obsahuje různé poměry léčivo:polymer (velikost tablety 12 mm; hmotnost tablety 760 mg; různé dávky léčiva).

Příprava A

Příprava sloučeniny A a její benzensulfonátové soli

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

Alternativa 1. Směs 4-fluorbenzonitrilu (12,0 g, 99,1 mmol) a 3-amino-1-propanolu (59,6 g, 793 mmol) se míchá 3 hodiny při teplotě 80 °C v inertní atmosféře a poté se přidá voda (150 ml). Směs se nechá ochladit na teplotu místnosti a poté se



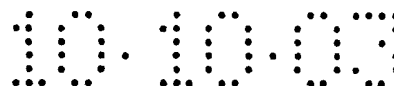
extrahuje diethyletherem. Organická vrstva se oddělí, suší se (Na_2SO_4), filtruje se a koncentruje se ve vakuu a získá se 17 g (97 %) sloučeniny uvedené v podnázvu jako olej, který stáním krystalizuje.

Alternativa 2. 4-Fluorbenzonitril (24,6 g, 0,203 mol, Aldrich 99%) se přidá k 3-amino-1-propanolu (122,0 g, 1,625 mol, 8 ekv., Aldrich 99%) a směs se zahřívá 5 hodin pod dusíkem při teplotě 80 °C. Roztok se nechá ochladit na teplotu 22 °C a přidá se voda (300 ml). Zakalený roztok se dvakrát extrahuje methylenchloridem (300 ml a 200 ml) a spojené methylenchloridové extrakty se promyjí vodou (300 ml; analýza GC organické vrstvy vykazuje ~1,0 % zbývajících aminopropanolu).

Alternativa 3. K 4-fluorbenzonitrilu (30,29 g, 247,7 mmol, 1,0 ekv.) se přidá 3-amino-1-propanol (150 ml, 148,8 g, 1981,5 mmol, 8,0 ekv.). Směs se míchá pod dusíkem při teplotě místnosti (27 °C) dokud se veškerá pevná látka nerozpustí. Roztok se zahřeje (olejová lázeň) na teplotu 77 °C a při této teplotě se udržuje 7 hodin a poté se míchá přes noc (14 hodin) při teplotě okolí. Přidá se voda (365 ml) a výsledný zakalený roztok se extrahuje dichlormethanem (365 ml, poté 245 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (365 ml). DCM roztok produktu se čistí destilací: rozpouštědlo (200 ml) se odstraní a nahradí se čerstvým DCM (200 ml). Odstraní se další rozpouštědlo (250 ml) na celkový objem rozpouštědla 365 ml.

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

Alternativa I. Na ochlazený (0 °C) roztok 4-[(3-hydroxypropyl)amino]benzonitrilu (z výše uvedeného kroku (i) (alternativa 1); 17 g, 96,5 mmol) v suchém MeCN (195 ml) se působí triethylaminem (9,8 g, 96,5 mmol) a poté p-toluensulfonylchloridem (20,2 g, 106 mmol). Směs se míchá 90 minut při teplotě 0



°C a poté se koncentruje ve vakuu. Ke zbytku se přidá voda (200 ml) a vodný roztok se extrahuje DCM. Organická fáze se suší (Na_2SO_4), filtruje se a koncentruje ve vakuu. Výsledný zbytek se čistí krystalizací z izopropanolu a získá se 24,6 g (77 %) sloučeniny uvedené v názvu.

Alternativa II. Roztok surového 4-[(3-hydroxypropyl)amino]-benzonitrilu (z výše uvedeného kroku (i) (alternativa 2)) se koncentruje na objem 300 ml destilací a přidá se dalších 200 ml methylenchloridu a roztok se znovu destiluje na 300 ml (obsah vody v roztoku stanoven metodou podle Karl-Fischer na 0,07%). Přidá se triethylamin (20,55 g, 0,203 mol) a 4-(N,N-dimethylamino)pyridin (248 mg, 2,0 mmol) a roztok se ochladí na teplotu 0 °C. Za chlazení a dobrého protřepávání se přidá během cca 30 minut roztok tosylchloridu (38,70 g, 0,203 mol) v methylenchloridu (150 ml), přičemž se teplota nechá stoupnout na 5 °C. Reakční směs se míchá 23 hodin pod dusíkem v rozmezí od 3 do 5 °C. (Po 5 hodinách dojde ke srážení triethylaminohydrochloridu. TLC vykazuje, pokud vůbec nějakou, velmi malou další konverzi zbývajícího kyanoalkoholu během 20 - 23 hodin). Přidá se voda (300 ml) a vrstvy se 15 minut intenzivně míchají. Organický roztok se koncentruje destilací při teplotě 35 až 40 °C na objem cca 60 až 70 ml. Během 5 minut se přidá izopropanol (100 ml). (V tomto stadiu dojde k určitému granulovému sražení produktu, před přidáním izopropanolu. Ke krystalizaci dojde rychle po přidání izopropanolu). Destilace pokračuje za použití vakua, kdy se odstraní poslední zbytky methylenchloridu. (Odstraní se dalších ~30 ml a destilát je kontrolován GC na nepřítomnost methylenchloridu). Krystalová kaše se během cca 1 hodiny ochladí na teplotu 0 až 5 °C s pomalým mícháním a při této teplotě se udržuje 1 hodinu. Krystaly se filtrují na střední fritě a vlhký filtrační koláč se opatrně promyje studeným (0 °C) izopropanolem (80 ml). Filtrační koláč se suší se vakuu a

pod proudem dusíku přes noc. Výtěžek: 52,76 g, 78,4 mol %;
HPLC: oblast 99,64 %.

Mikroanalýza: nalezeno (teorie): %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-oxiranylmethyl)benzensulfonamid

K benzensulfonamidu (250 g, 1 ekv.) se přidá voda (2,5 l, 10násobný objem) a poté epichlorhydrin (500 ml, 4 ekv.). Reakční složky se zahřejí na teplotu 40 °C. Přidá se vodný hydroxid sodný (130 g v 275 ml vody) a teplota reakční směsi zůstává mezi 40 °C a 43 °C. Tato operace trvá přibližně 2 hodiny. (Rychlost přidávání hydroxidu sodného musí být pomalejší na začátku přidávání než na konci, aby se udržel stanovený teplotní interval). Poté, co je přidávání hydroxidu sodného dokončeno, se reakční směs míchá 2 hodiny při teplotě 40 °C a poté přes noc při teplotě okolí. Nadbytek epichlorhydrinu se odstraní jako vodní azeotrop vakuovou destilací (cca 4 kPa, vnitřní teplota 30 °C), dokud nedestiluje žádný další epichlorhydrin. Přidá se dichlormethan (1l) a směs se rychle míchá 15 minut. Fáze se nechají oddělit (tato operace zabere přibližně 10 minut a úplně čisté fáze se získají po stání přes noc). Fáze se oddělí a roztok dichlormethanu se použije v následném stupni.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2,55 - 2,65 (2H, m), 2,79 (2H, t, J 4,4), 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-fenylsulfonfyl-1,5-diazacyklo-
oktan

IMS (2,5 l, 10násobný objem) se přidá k roztoku dichlormethanu z výše uvedeného kroku (iii). Roztok se destiluje, dokud

vnitřní teplota nestoupne na 70 °C. Sebere se přibližně 1250 ml rozpouštědla. V jedné dávce se přidá další IMS (2,5 l, 10násobný objem) a poté benzylamin (120 ml, 0,7 ekv.) (není pozorována exotermní reakce) a reakční směs se zahřívá 6 hodin při zpětném toku (po dvou hodinách žádná změna). Přidá se další benzylamin (15 ml) a roztok se zahřívá další 2 hodiny. IMS se oddestiluje (cca 3,25 l) a přidá se toluen (2,5 l). Destiluje se další rozpouštědlo (cca 2,4 l) a poté se přidá další toluen (1 l). Teplota v horní části je nyní 110 °C. Při teplotě 110 °C se sebere dalších 250 ml rozpouštědla.

Teoreticky, tato operace zanechá produkt v cca 2,4 l toluenu při teplotě 110 °C. Tento roztok se použije v dalším kroku.

^1H 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)).

(Data byla získána z čištěného materiálu obsahující 1:1 směs trans- (a) a cis-diolu (b)).

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

Roztok toluenu z předcházejícího výše uvedeného kroku (iv) se ochladí na teplotu 50 °C. Přidá se bezvodá methansulfonová kyselina (0,2 l). Tato operace způsobí stoupnutí teploty z 50 °C na 64 °C. Po 10 minutách se přidá methansulfonová kyselina (1 l) a reakční směs se zahřívá 5 hodin při teplotě 110 °C. Poté se oddestiluje z reakční směsi toluen; sebere se 1,23 l. (Je třeba dávat pozor, aby vnitřní teplota nebyla v kterémkoliv stupni vyšší než 110 °C, jinak se výtěžek zmenší). Reakční směs se poté ochladí na 50 °C a k odstranění zbytku

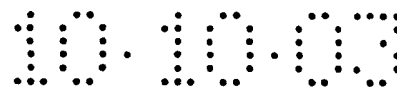
toluenu se použije vakuum. Zahříváním na teplotu 110 °C a při tlaku 65 kPa se odstraní dalších 0,53 l. (Je výhodné, když může být toluen odstraněn při nižší teplotě a tlaku). Reakční směs se poté nechá ochladit na 30 °C a přidá se deionizovaná voda (250 ml). Toto způsobí stoupnutí teploty z 30 °C na 45 °C. Během 30 minut se přidá další voda (2,15 l) a teplota klesne pod 54 °C. Roztok se ochladí na teplotu 30 °C a poté se přidá dichlormethan (2 l). Za vnějšího chlazení a rychlého míchání se reakční směs alkalizuje přidáním vodného hydroxidu sodného (10 M, 2 l) rychlostí, která udrží vnitřní teplotu pod 38 °C. Tato operace trvá 80 minut. Míchání se zastaví a fáze se oddělí ve 3 minutách. Vrstvy se oddělí. K dichlormethanovému roztoku se přidá IMS (2 l) a začne destilace.

Rozpouštědlo (2,44 l) se sbírá až teplota ve vrchní části dosáhne 70 °C. Teoreticky, takto se získá produkt v 1,56 l IMS. Roztok se poté nechá za pomalého míchání ochladit na teplotu okolí přes noc. Pevný produkt, který se srazí, se filtruje a promyje se IMS (0,5 l) a získá se světle žlutohnědý produkt, po sušení při teplotě 50 °C ve vakuu v množství 50,8 g (8,9 % ve 3 krocích). 20,0 g tohoto produktu se rozpustí v acetonitrilu (100 ml) při zpětném toku a získá se světle žlutý roztok. Po ochlazení na teplotu okolí se vytvořené krystaly seberou filtrací a promyjí acetonitrilem (100 ml). Produkt se suší ve vakuu při teplotě 40 °C 1 hodinu a získá se 17,5 g (87 %) sloučeniny uvedené v podnázvu.

$^1\text{H NMR}$ (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) 3-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonan x 2 HCl

Koncentrovaná kyseliny bromovodíková (1,2 l, 3násobný objem) se přidá k pevnému 3-benzyl-7-(fenylsulfonyl)-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonanu (400 g, viz výše uvedený krok (v)) a směs



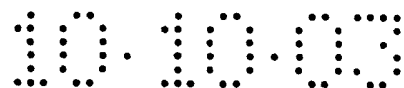
se zahřívá při zpětném toku v atmosféře dusíku. Pevná látka se rozpustí v kyselině při teplotě 95 °C. Po 8-hodinovém zahřívání reakční směsi vykazuje analýza HPLC, že reakce je dokončena. Obsahy se ochladí na teplotu okolí. Přidá se toluen (1,2 l, 3násobný objem) a směs se intenzivně míchá 15 minut. Míchání se zastaví a fáze se oddělí. Toluénová fáze se odstraní společně s malým množstvím mezifázového materiálu. Kyselá fáze se vrátí do původní reakční nádoby a v jedné dávce se přidá hydroxid sodný (10 M, 1,4 l, 3,5násobný objem). Vnitřní teplota vzroste ze 30 °C na 80 °C. Kontroluje se pH, aby se zabezpečilo, že jeho hodnota bude > 14. Přidá se toluen (1,6 l, 4násobný objem) a teplota klesne z 80 °C na 60 °C. Po 30 minutovém intenzivním míchání se fáze oddělí. Vodná vrstva se odstraní spolu s malým množstvím mezifázového materiálu. Toluénová fáze se vrátí do původní reakční nádoby a přidá se 2-propanol (4 l, 10násobný objem). Teplota se upraví na hodnotu mezi 40 °C a 45 °C. Během 45 minut se přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková (200 ml) tak, aby se teplota udržela mezi 40 °C a 45 °C. Vytvoří se bílá sraženina. Směs se míchá 30 minut a poté se ochladí na teplotu 7 °C. Produkt se sebere filtrací, promyje se 2-propanolem (0,8 l, 2násobný objem), suší se odsátím a poté se dále suší ve vakuové sušárně při teplotě 40 °C. Výtěžek = 297 g (91 %).

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD} + 4$ kapky D_2O): δ (br d, 2H), 3,09 (d, 2H), 3,47 (br s, 4H), 3,60 (s, 2H), 4,12 (br s, 2H), 7,30 - 7,45 (m, 5H).

API MS: $m/z = 219$ [$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} + \text{H}$] $^+$.

(vii) 3,3-Dimethyl-1-[9-oxa-7-(fenylmethyl)-3,7-diazabicyklo-[3.3.1]non-3-yl]-2-butanon

K hydrogenuhličitanu sodnému (114,2 g, 4 ekv.) se přidá voda (500 ml, 5násobný objem) a poté 1-chlorpinakolon (45,8 ml, 1 ekv.). Pomalu se přidá roztok 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo-



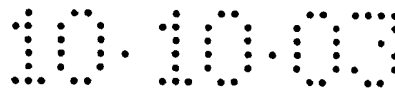
[3.3.1]nonanu x 2 HCl (100,0 g; viz výše uvedený krok (vi)) ve vodě (300 ml, 3násobný objem), tak, že se reguluje vývoj oxidu uhličitého (20 minut). Reakční směs se zahřívá 4 hodiny při teplotě 65 až 70 °C. Po ochlazení na teplotu okolí se přidá dichlormethan (400 ml, 4násobný objem) a po 15 minutovém míchání se fáze oddělí. Vodná fáze se promyje dichlormethanem (400 ml, 4násobný objem) a organické extrakty se spojí. Roztok se destiluje a rozpouštědlo se sebere (550 ml). Přidá se ethanol (1 l) a destilace pokračuje. Sebere se další rozpouštědlo (600 ml). Přidá se ethanol (1 l) a destilace pokračuje. Sebere se další rozpouštědlo (500 ml) (teplota na vrcholu je nyní 77 °C). Tento roztok (teoreticky obsahující 1150 ml ethanolu) se použije přímo v dalším kroku.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 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), 7,33 (1H, dd, J 7,6, 7,6), 7,47 (2H, d, J 7,6).

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

Palladium na aktivním uhlí (44 g, 0,4 hmotn. ekv. 61% katalyzátor ve vodě, Johnson Matthey typ 440L) se přidá k roztoku ethanolu z výše uvedeného předcházejícího kroku (vii). Směs se hydrogenuje při 0,404 MPa. Reakce se považuje za dokončenou po 5 hodinách. Katalyzátor se odstraní filtrací a promyje se ethanollem (200 ml). Spojené ethanolové filtráty se použijí nebo mohou být použity v níže uvedeném kroku (ix). Zkouška roztoku vykazuje 61,8 g produktu uvedeném v názvu v ethanolu (teoreticky 1,35 l; naměřeno 1,65 l). Část produktu se izoluje a čistí. Na vyčištěném produktu se provede analýza.

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



Tato reakce může být provedena také za použití menšího hmotnostního poměru katalyzátoru k benzylovanému výchozímu materiálu. Toto může být dosaženo několika různými způsoby, například za použití různých katalyzátorů (jako Pd/C s kovovou náplní, která se liší od katalyzátoru typu 440L použitém shora nebo Rh/C) a/nebo zlepšením vlastností přenosu hmoty reakční směsi (odborník si je vědom toho, že zlepšeného přenosu hmoty se může dosáhnout například provedením hydrogenace ve větším měřítku než je popsáno v reakci shora). Za použití těchto technik se hmotnostní poměr katalyzátoru k výchozímu materiálu může snížit pod 4:10 (například mezi 4:10 a 1:20).

(ix) Sloučenina A, monohydrát soli benzensulfonové kyseliny

Metoda 1

Uhličitan draselný (56,6 g, 1,5 ekv.) a 3-(4-kyanoanilino)propyl-4-methylbenzensulfonát (viz výše uvedený krok (ii), 90,3 g, 1 ekv.) se přidají k ethanolovému roztoku 3,3-dimethyl-1-(9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)-2-butanonu (viz výše uvedený krok (viii); 61,8 g ze zkoušky v 1,65 l). Reakční směs se zahřívá 4 hodiny při teplotě 80 °C. Zkouška vykazuje, že zbývají některé reaktanty (8,3 g) a tak se přidá další 3-(4-kyanoanilino)propyl-4-methylbenzensulfonát (12,2 g) a výsledná směs se zahřívá 4 hodiny při teplotě 80 °C. Rozpouštědlo (1,35 l) se destiluje a poté se přidá izopropylacetát (2,5 l). Rozpouštědlo (2,51 l) se odstraní. Přidá se izopropylacetát (2,5 l). Rozpouštědlo (0,725 l) se odstraní. Vnitřní teplota je nyní 88 °C. Rozpouštědlo (0,825 l) se odstraní a tak se získá produkt ve formě izopropylacetátového roztoku (teoreticky v 2,04 l). Po ochlazení na teplotu 34 °C se přidá voda (0,5 l). Ve směsi se objeví černá suspenze, pravděpodobně Pd. Hodnota pH vodné fáze je 11. Přidá se hydroxid sodný (1M,

0,31 l) a teplota klesne na hodnotu nižší než 25 °C a směs se intenzivně míchá 5 minut. Hodnota pH vodné fáze je 12. Fáze se oddělí a vodná fáze se odstraní. Přidá se další voda (0,5 l) a fáze se oddělí. Vodná fáze se odstraní. Zbývající esterový roztok se filtruje, aby se odstranily suspendované částice a filtrát se poté zpracuje na objem přesně 2 l. Roztok se poté rozdělí na dva jednolitrové díly.

(Abychom se vyhnuli získání produktu uvedeném v názvu obsahující vysoký obsah palladia, může se provést následující zpracování: Pryskařice Deloxan® (12,5 g, 25 hmotn.%) se přidá k roztoku volné báze (1 l) a směs se zahřívá při zpětném toku za intenzivního míchání 5 hodin. Roztok se poté ochladí na teplotu místnosti a míchání pokračuje 2 dny. Pryskařice se odstraní filtrací).

K výpočtu požadovaného množství benzensulfonové kyseliny k přípravě benzensulfonátové soli se provede zkouška.

Roztok benzensulfonové kyseliny (20,04 g, 1 ekv., předpokládá se, že kyselina je čistý monohydrát) v izopropylacetátu (200 ml) se za intenzivního míchání přidá během 5 minut (pokud je to možné, je lepší přidávat pomalu) k roztoku volné báze (1 l) a vytvoří se světle žlutá sraženina. Teplota stoupne z 18 °C na 22 °C. Po 10 minutách se směs ochladí na teplotu 10 °C a produkt se sebere filtrací. Produkt se promyje izopropylacetátem (250 ml), odsaje se do sucha na filtru a poté se suší 2 dny ve vakuu při teplotě 40 °C a získá se 59,0 g (61 % z 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonanu x 2HCl).

(Surová benzensulfonátová sůl se alternativně připraví přidáním 70% (hmotnost/hmotnost) vodného roztoku benzensulfonové kyseliny k ethanolickému roztoku volné báze).

Surový produkt uvedený v podnázvu se izoluje jako monohydrát.

Ethanol (500 ml) a voda (250 ml) se přidají k surové sloučenině uvedené v podnázvu (50,0 g). Roztok se zahřeje na teplotu 75 °C. Materiál se úplně rozpustí při teplotě 55 °C. Roztok se zahřívá 5 minut při teplotě 75 °C a poté se během 1 hodiny ochladí na teplotu 5 °C. Sraženina začne vznikat při teplotě 18 °C. Studený roztok se filtruje a filtrát se promyje směsí ethanol:voda (2:1; 150 ml), odsaje se do sucha na filtru a poté se suší ve vakuu při teplotě 40 °C a získá se čistý produkt uvedený v podnázvu (41,2 g, 82 %).

(Tato rekrystalizace může být provedena s větším množstvím rozpouštědla, pokud je nutné využít objem reakční nádoby např.

EtOH : voda 2:1, 45 objemů (výtěžek 62 %)

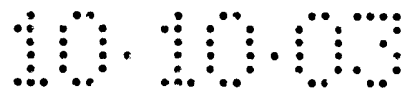
EtOH : voda 6:1, 35 objemů (výtěžek 70 %)).

Produkt uvedený v podnázvu se izoluje po rekrystalizaci jako monohydrát (jak je stanoveno rentgenovou difrakcí monokrystalu).

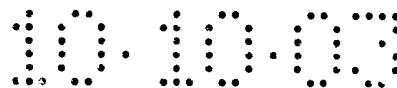
Metoda 2

(a) 3-(4-Kyanoanilino)propylbenzensulfonát

K roztoku 4-[(3-hydroxypropyl)amino]benzonitrilu (z výše uvedeného kroku (i), alternativa 3, 43,65 g, 247,7 mmol, 1 ekv.) v dichlormethanu (celkový objem roztoku 360 ml) se postupně přidá triethylamin (52 ml, 37,60 g, 371,55 mmol, 1,5 ekv.) a hydrochlorid trimethylaminu (11,89 g, 123,85 mmol, 0,5 ekv.) v jedné dávce. Žlutý roztok se ochladí na teplotu -20 °C (za použití lázně aceton/suchý led nebo studené destičky) a působí se na něj roztokem benzensulfonylchloridu (32 ml, 43,74 g, 247,7 mmol, 1 ekv.) v dichlormethanu (220 ml, 5násobný objem



vzhledem ke kyanoalkoholu) přes tlakovou vyrovnávací kapačku. Roztok se přidává po kapkách tak, aby vnitřní teplota nepřekročila hranici $-14\text{ }^{\circ}\text{C}$. Přidávání se dokončí po 25 minutách. Směs se poté míchá 35 minut při teplotě mezi -15 a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Přidá se voda (365 ml) a teplota stoupne na $10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Směs se ochladí zpátky na teplotu $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a intenzivně se míchá 15 minut. Organická vrstva (objem 570 ml) se sebere a destiluje za atmosférického tlaku, aby došlo k odstranění DCM (450 ml, teplota nádoby $40 - 42\text{ }^{\circ}\text{C}$, teplota na vrcholu 38 až $39\text{ }^{\circ}\text{C}$). Přidá se ethanol (250 ml) a roztok se nechá ochladit na teplotu $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a otevře se vakuum. Odstraní se další rozpouštědlo (sebere se 40 ml, tlak $5,2\text{ kPa}$ (52 mbar), teplota nádoby a na vrcholu je $21 - 23\text{ }^{\circ}\text{C}$) a produkt se postupně získá z roztoku. Destilace se v tomto bodě zastaví a přidá se další ethanol (50 ml). Směs se zahřeje na teplotu $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (v horké lázni s vodou teploty $50\text{ }^{\circ}\text{C}$), aby došlo k rozpuštění veškeré pevné látky a kapačkou se pomalu přidá voda (90 ml). Roztok se pomalu míchá při teplotě místnosti ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$) přes noc (15 hodin) a během tohoto času krystalizuje určité množství produktu. Směs se ochladí na teplotu $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (lázeň led/methanol) a při této teplotě se míchá 20 minut a poté se světle žlutá pevná látka sebere filtrací. Pevná látka se promyje směsí ethanol/voda (42 ml EtOH, 8 ml H₂O) a suší se 30 minut odsáváním. Poté se suší ve vakuové sušárně ($40\text{ }^{\circ}\text{C}$, 72 hodin) do konstantní hmotnosti. Hmotnost surového produktu je 47,42 g (149,9 mmol, 60 %). K surovému produktu (20,00 g, 63,22 mmol, 1,0 ekv.) se přidá ethanol (160 ml, 8násobný objem). Směs se míchá pod dusíkem a zahřeje se na teplotu $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ za použití horké lázně s vodou. Po dosažení této teploty se veškerá pevná látka se rozpustí a získá se čirý žlutý roztok. Během 10 minut se po kapkách přidá voda (60 ml, 3násobný objem), přičemž se vnitřní teplota udržuje v rozmezí mezi 38 a $41\text{ }^{\circ}\text{C}$. Vodní lázeň se odstraní a roztok se ochladí během 40 minut na teplotu $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ a během tohoto času začne krystalizace. Směs se ochladí

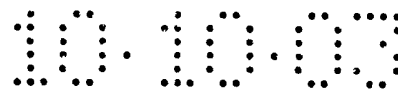


během 10 minut na teplotu $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ a poté se při této teplotě udržuje dalších 10 minut. Světle žlutá pevná látka se sebere filtrací, 10 minut se suší odsátím a poté se suší ve vakuové sušárně do konstantní hmotnosti ($40\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 hodin). Tak se získá 18,51 g sloučeniny uvedené v podnázvu (58,51 mmol, 93 % (ze surového produktu)).

(b) Sloučenina A, monohydrát soli benzensulfonové kyseliny

K ethanolovému roztoku (celkový objem 770 ml, přibližně 20násobný objem vzhledem k aminu) 3,3-dimethyl-1-(9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)-2-butanonu (34,97 g (ověřeno zkouškou), 154,5 mmol, 1,0 ekv.; viz výše uvedený krok (viii)) se v jedné dávce přidá roztok 3-(4-kyanoanilino)propylbenzen-sulfonátu (49,05 g, 154,52 mmol, 1,0 ekv.; viz výše uvedený krok (a)). Výsledná směs se zahřívá 6 hodin při teplotě $74\text{ }^{\circ}\text{C}$ a poté se míchá 65 hodin při teplotě místnosti ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$) (přes víkend; odborník si je vědom toho, že tato reakce může také může být úspěšná bez prodlouženého míchání při teplotě místnosti). Ethanol (370 ml) se odstraní a přidá se voda (200 ml) (tímto se získá 2:1 směs EtOH:H₂O, celkový objem 600 ml). Po přidání vody klesne teplota nádoby z $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ na $61\text{ }^{\circ}\text{C}$. Roztok se znovu zahřeje na teplotu $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ a poté se nechá přirozenou cestou ochladit za pomalého míchání na teplotu místnosti (během 19 hodin). V této fázi se zpozoruje tuhá látka. Směs se ochladí na teplotu $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a poté se při této teplotě míchá 15 minut a poté následuje sebrání ne zcela bílé pevné látky filtrací. Pevná látka se promyje studenou 2:1 směsí ethanol:voda (150 ml), suší se 1,25 hodiny odsáváním a poté se suší v sušárně ($40\text{ }^{\circ}\text{C}$, 20 hodin). Získá se surový produkt v množství 57,91 g (103,3 mmol, 60 %).

Surový produkt byl nalezen v čistotě 98,47% (jak prokázala analýza HPLC) a rekrystalizuje se (za použití detailně níže



popsaného postupu) a získá se sloučenina uvedená v podnázvu v čistotě 99,75% (výtěžek 84 %).

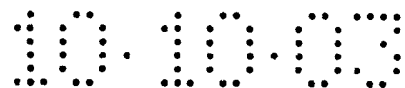
Postup rekrystalizace:

Ethanol (562 ml) a voda (281 ml) se přidají k surovému roztoku získanému výše (56,2 g). Roztok se zahřeje na teplotu 75 °C. Veškerý materiál se rozpustí při teplotě 55 °C. Roztok se 5 minut udržuje při teplotě 75 °C a poté se ochladí během 1,5 hodiny na teplotu 5 °C. Srážení začne při teplotě 35 °C. Studený roztok se filtruje a sebraná sraženina se promyje směsí ethanol:voda (2:1, 168 ml). Pevný materiál se odsaje do sucha na filtru a poté se suší ve vakuu při teplotě 40 °C a získá se produkt (47,1 g, 84 %).

(x) Sloučenina A (volná báze)

Metoda I

Surová benzensulfonátová sůl (50,0 g, 1,0 ekv. z výše uvedeného kroku (ix); metoda 1) se přidá k vodnému hydroxidu sodnému (1M, 500 ml) promytém v dichlormethanu (1,0 l, 20násobný objem). Směs se míchá 15 minut. Vrstvy se poté oddělí a malé množství mezifázového materiálu zůstalo ve vrchní vodné vrstvě. K dichlormethanovému roztoku se přidá ethanol (500 ml, 10násobný objem) a rozpouštědlo se poté odstraní destilací (1,25 l). Teplota v horní části je nyní 78 °C. Roztok se nechá ochladit na teplotu nižší než je teplota zpětného toku a přidá se ethanol (250 ml, 5násobný objem). Rozpouštědlo se odstraní (250 ml). Tento horký roztok se zředí ethanollem na 890 ml, 17,8násobný objem (25násobný objem předpokládá 100% konverzi na volnou bázi). Po zahřívání při zpětném toku se roztok pomalu ochladí. Při teplotě 5 °C se přidá zárodečný krystal sloučeniny uvedené v názvu. Začne



krystalizace a směs se míchá 30 minut při teplotě 5 °C.

Produkt se sebere filtrací a promyje se ethanolem (2 x 50 ml, 2 x 1násobný objem). Produkt se poté suší ve vakuové sušárně při teplotě 40 °C 60 hodin a získá se ne zcela bílý prášek (26,3 g; 74 %).

^1H 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)⁺.

Metoda II

Na směs 4-{{[3-(9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)propyl]-amino}benzonitrilu (viz níže uvedená příprava B(I) (vi); 5,73 g, 0,02 mol) a K_2CO_3 (11,05 g, 0,08 ml) v MeCN (300 ml) se působí 1-chlorpinakolonem (4,44 g, 0,032 mol). Směs se míchá přes noc při teplotě 50 °C a poté se přidá DCM a směs se filtruje. Filtrační koláč se poté promyje směsí DCM a MeCN a rozpouštědlo se poté odpaří z filtrátu. Výsledný zbytek se čistí chromatografií na oxidu křemičitém eluováním s gradientem ethylacetát : methanol : amoniakální methanol (95:5:0 až 95:0:5) a získá se sloučenina uvedená v názvu (5,8 g, 73,9 %).

Příprava B(I)

Příprava sloučeniny B (metoda I)

(i) terc-Butyl-2-bromethylkarbamát

Hydrogenuhlíčan sodný (6,15 g, 0,073 mol) a di-terc-butyl-dikarbonát (11,18 g, 0,051 mol) se rozpustí ve směsi H_2O (50

ml) a dichlormethanu (150 ml) a poté se ochladí na teplotu 0 °C. Jako pevná látka se pomalu přidá hydrobromid 2-bromethylaminu (10,0 g, 0,049 mol) a reakční směs se míchá přes noc při teplotě 25 °C. Dichlormethanová vrstva se oddělí, promyje se H₂O (200 ml) a roztokem hydrogensíranu draselného (150 ml, pH = 3,5). Organická vrstva se suší (Na₂SO₄) a koncentruje se ve vakuu. Surový olej se chromatografuje na silikagelu eluováním dichlormethanem a získá se 7,87 g (72 %) sloučeniny uvedené v podnázvu jako čirý bezbarvý olej.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,98 (bs, 1H), 3,45 - 3,57 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).

API-MS: (M+1-C₅H₈O₂) 126 m/z.

(ii) 3-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonan x 2 HCl

Toto je alternativní příprava k přípravě, která byla popsána ve výše uvedené přípravě A(vi). Třilitrová tříhrdlá baňka se vybaví magnetickým míchadlem, teploměrem a zpětným chladičem. K pevnému 3-benzyl-7-(fenylsulfonyl)-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonanu (190 g, 0,53 mol, viz výše uvedená příprava A(v)) se přidá vodná kyselina bromovodíková (48%, 0,76 l, 4,51 mol) a směs se zahřívá při zpětném toku pod dusíkem. Pevná látka se rozpustí při teplotě 90 °C. Po 12 hodinovém zahřívání směsi ukazuje analýza GC, že reakce je dokončena. Obsah se ochladí na teplotu místnosti. Přidá se toluen (0,6 l) a směs se míchá několik minut. Fáze se oddělí. Vodná fáze se vrátí do původní reakční nádoby a v jedné dávce se přidá vodný hydroxid sodný (10M, 0,85 l, 8,5 mol). Vnitřní teplota stoupne na 80 °C a směs je silně zásaditá. Přidá se toluen (0,8 l) a vnitřní teplota klesne na 55 °C. Po 30 minutovém intenzivním míchání se toluenová fáze oddělí a vrátí se do původní reakční nádoby. Přidá se 2-propanol (1,9 l) a vnitřní teplota se upraví na hodnotu mezi 40 °C a 50 °C. Přidává se koncentrovaná kyselina chlorovodíková (do kyselé reakce) takovou rychlostí, aby se

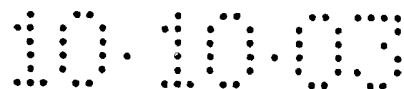
teplota udržovala mezi 40 °C a 50 °C. Vytvoří se bílá sraženina. Směs se míchá 30 minut a poté se ochladí na teplotu 7 °C. Bílý prášek se sebere filtrací, promyje se 2-propanolem (0,4 l), suší se proháněním vzduchu přes vzorek po dobu 10 minut a dále se suší ve vakuové sušárně při teplotě 40 °C. Výtěžek: 130 g (84 %).

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

5 litrová tříhrdlá baňka se vybaví míchadlem, teploměrem a probublávačem dusíku. V uvedeném pořadí se vloží voda (1,4 l), dichlormethan (1,4 l), hydrogenuhličitán sodný (150 g, 1,79 mol) a 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonan x 2 HCl (130 g, 0,447 mol, z výše uvedeného kroku (ii)). Směs rychle míchá po dobu 10 minut a poté se pomalu přidá di-terc-butyl-dikarbonát (0,113 l, 0,491 ml). Směs se rychle míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Organická vrstva se oddělí, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje se a získá se 160 g ne zcela bílé pevné látky. Tato ne zcela bílá pevná látka se vloží do 3 litrové tříhrdlé baňky vybavené míchadlem, teploměrem a dávkovací nálevkou. Přidá se ethylacetát (0,6 l) a čirý roztok se ochladí na teplotu -10 °C. Po kapkách se přidá roztok HCl v dioxanu (4 M), dokud se nedosáhne pH nižšího než 4. Vysráží se hydrochloridová sůl a směs se míchá další hodinu. Produkt se sebere filtrací, promyje se ethylacetátem (0,1 l) a suší se ve vakuové sušárně. Bílý vykrystalizovaný produkt váží 146 g (92% výtěžek).

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

Hydrochloridová sůl z výše uvedeného kroku (iii) (146 g, 0,411 mol) a 20% Pd(OH)₂-C (7,5 g) se vloží Parrovy hydrogenační



nádoby. Přidá se methanol (0,5 l) a nádoba se intenzivně protřepává v atmosféře vodíku při 0,3535 MPa. Reakce se sleduje analýzou GC a bylo nalezeno, že je kompletní po 1 hodině. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se koncentruje a získá se ne zcela bílý krystalický produkt. Surový produkt se rozpustí v horkém acetonitrilu (1,2 l) a poté se filtruje za horka. Filtrát se zředí ethylacetátem (1,2 l). Čirý roztok se nechá stát přes noc při teplotě místnosti. První část krystalů se sebere a suší ve vakuu a získá se 52 g sloučeniny uvedené v podnázvu jako bílá pevná látka. Filtrát se koncentruje téměř do sucha, poté se rozpustí v horkém acetonitrilu (0,4 l) a zředí se ethylacetátem (0,4 l). Po ochlazení roztoku na teplotu 10 °C se získá druhá část krystalů (38 g). Obě části byly shledány srovnatelné analýzou GC a ¹H NMR. Společný výtěžek: 90 g (83 %).

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

Hydrochloridová sůl *terc*-butyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]-nonan-3-karboxylátu (viz výše uvedený krok (iv); 1,1 g, 4,15 mmol) se smíchá s MeCN (46 ml), vodou (2,5 ml) a K₂CO₃ (3,5 g, 25 mmol). Směs se míchá 4 hodiny a poté se přidá CHCl₃ a směs se filtruje přes křemelinu (Celite®). Filtrát se koncentruje ve vakuu a získá se 0,933 g volné báze. Tato báze se poté smíchá s 3-(4-kyanoanilino)propyl-4-methylbenzensulfonátem (viz výše uvedená příprava A(ii); 2,1 g, 6,2 mmol) a K₂CO₃ (0,86 g, 6,2 mmol) v MeCN (18 ml). Výsledná směs se míchá přes noc při teplotě 60 °C a poté se koncentruje ve vakuu. Na zbytek se působí DCM (250 ml) a 1 M NaOH (50 ml). Vrstvy se oddělí s vrstva DCM se dvakrát promyje vodným NaHCO₃ a poté se suší (Na₂SO₄) a koncentruje ve vakuu. Produkt se čistí mžikovou chromatografií eluováním s gradientem toluen : ethylacetát :



triethylamin (2:1:0 až 1000:1000:1) a získá se 1,47 g (91 %) sloučeniny uvedené v podnázvu.

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

Sloučenina uvedená v podnázvu se získá v 96 % výtěžku za použití analogického postupu k tomu, který je popsán níže v přípravách C(v) a D(iii), za použití terc-butyl-7-[3-(4-kyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonan-3-karboxylátu (z výše uvedeného kroku (v)).

(vii) Sloučenina B

K roztoku terc-butyl-2-bromethylkarbamátu (4,21 g, 0,019 mol; viz výše uvedená příprava (i)) v DMF (65 ml) se přidá 4-{{[3-(9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)propyl]amino}benzonitril (viz výše uvedený krok (vi), 4,48 g, 0,016 mol) a triethylamin (3,27 ml, 0,024 mol). Směs se míchá přes noc při teplotě 35 °C a poté se koncentruje ve vakuu. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu (80 ml) a promyje se nasyceným chloridem sodným. Vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (1 x 150 ml). Spojené organické extrakty se suší (Na₂SO₄) a koncentrují ve vakuu. Surový červenohnědý olej se chromatografuje (2x) na silikagelu eluováním směsí chloroform:methanol:konzentrovaný NH₄OH (9:1:0,02) a získá se 3,75 g (56 %) sloučeniny uvedené v názvu.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,37 - 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,64 - 6,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,94 (bs, 2H), 3,21 - 3,31 (m, 4H), 3,01 (bs, 4H), 2,47 - 2,59 (m, 8H), 1,90 (bs, 2H), 1,39 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) 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.

Příprava B(II)

Příprava sloučeniny B (metoda II)

(i) *tert*-Butylester [2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo-[3.3.1]non-3-yl)ethyl]karbamové kyseliny

Alternativa 1

(a) 2-(*tert*-Butyloxykarbonylamino)ethyltosylát

Roztok *p*-toluensulfonylchloridu (28,40 g, 148 mmol) v dichlormethanu (100 ml) se při teplotě 0 °C během 30 minut přidá ke směsi *tert*-butyl-*N*-(2-hydroxyethyl)karbamátu (20 g, 120 mmol), triethylaminu (18,80 g, 186 mmol) a trimethylammoniumchloridu (1,18 g, 12,4 mmol) v dichlormethanu (120 ml). Směs se míchá 1 hodinu při teplotě 0 °C a poté se filtruje a promyje dichlormethanem (100 ml). Filtrát se promyje 10% kyselinou citronovou (3 x 100 ml) a solankou (100 ml). Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým a poté se filtruje. Filtrát se koncentruje za sníženého tlaku a získá se olej. Olej se rozpustí v ethylacetátu (40 ml) a poté se pomalu přidá izohexan (160 ml). Výsledná kaše se míchá 17 hodin při teplotě místnosti a poté se filtruje. Sebraná pevná látka se promyje izohexanem (240 ml) a získá se sloučenina uvedená v podnázvu jako bezbarvý prášek (25 g, 64 %).

t.t. = 64 až 66 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (9H, s), 2,45 (3H, s), 3,38 (2H, q), 4,07 (2H, t), 4,83 (1H, bs), 7,34 (2H, d), 7,87 (2H, d).

MS : m/z = 216 (MH⁺(316)-Boc).

(b) *tert*-Butylester [2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo-[3.3.1]non-3-yl)ethyl]karbamové kyseliny

Roztok dihydrochloridu 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]-nonanu (viz výše uvedená příprava A(vi); 10 g, 34 mmol) ve vodě (25 ml) se pomalu přidá k roztoku hydrogenuhličitanu sodného (10 g, 119 mmol) ve vodě (10 ml). Přidá se další voda (5 ml) a směs se míchá 10 minut při teplotě místnosti. Přidá se roztok 2-(terc-butyloxykarbonylamino)ethyltosylátu (viz výše uvedený krok (a); 11,92 g, 37 mmol) v toluenu (40 ml). Tato směs se poté zahřívá 7 hodin při teplotě 65 až 70 °C a poté se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se znovu zahřeje na teplotu 50 °C a fáze se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje toluenem (40 ml) při teplotě 50 °C. Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným hydrogenuhličitanem sodným (25 ml). Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a získá se směs oleje a pevné látky (13 g, >100%). K části olejnaté pevné látky (5 g, 138 mmol) se přidá ethylacetát (50 ml) a kyselina citronová (10%, 25 ml). Vodná vrstva se oddělí a organická vrstva se znovu promyje kyselinou citronovou (10%, 20 ml). Vodné vrstvy se spojí a působí se na ně pevným hydrogenuhličitanem sodným, dokud nejsou neutrální. Vodná fáze se extrahuje ethylacetátem (2 x 50 ml), suší se nad síranem hořečnatým a filtruje se. Filtrát se odpaří do sucha za sníženého tlaku a získá se sloučenina uvedená v podnázvu jako bezbarvá polotuhá látka, která úplně ztuhne poté, co se uloží do chladničky (4,68 g, 93 %).

t.t. = 58 až 60 °C.

^1H 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, bs), 6,17 (1H, bs), 7,2 - 7,4 (5H, m).

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

Alternativa 2

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

Triethylamin (3,60 g, 35,7 mmol) se pomalu přidá k roztoku dihydrochloridu 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonanu (viz výše uvedená příprava A(vi); 5 g, 17 mmol) v ethanolu (50 ml). K této směsi se poté přidá akrylamid (1,34 g, 18 mmol) a směs se poté zahřívá při zpětném toku 7 hodin. Reakční směs se poté koncentruje za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá voda (50 ml) a hydroxid sodný (1 M, 150 ml) a směs se extrahuje ethylacetátam (2 x 200 ml). Spojené organické extrakty se suší nad síranem hořečnatým, filtrují se a koncentrují za sníženého tlaku a získá se bezbarvá pevná látka. Tato pevná látka se rekrystalizuje z ethylacetátu (50 ml) a získá sloučenina uvedená v podnázvu (3,80 g, 76 %).

t.t. = 157 až 159 °C.

$^1\text{H NMR}$ (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, bs), 5,07 (1H, bs), 7,18 - 7,21 (2H, m), 7,25 - 7,39 (3H, m), 9,5 (1H, bs).

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

(b) *tert*-Butylester [2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]karbamové kyseliny

N-Bromsukcinimid (6,0 g, 33 mmol) se během 1 minuty přidá po částech k roztoku 3-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]-non-3-yl)ethyl]propionamidu (viz výše uvedený krok (a); 5 g, 12 mmol) v *tert*-butoxidu draselném v *tert*-butanolu (1 M, 81 ml) a *tert*-butanolu (20 ml). Směs se poté zahřívá 30 minut při teplotě 60 až 65 °C. Reakční směs se nechá ochladit na teplotu místnosti a poté se přidá voda (100 ml). Směs se extrahuje ethylacetátem (2 x 50 ml). Spojené organické extrakty se promyjí solankou (50 ml), suší se nad síranem hořečnatým, filtrují se (filtrační koláč se promyje ethylacetátem (50 ml)) a filtrát se poté koncentruje za sníženého tlaku a získá se sloučenina uvedená v podnázvu jako hnědý olej (6,5 g, >100 %).



^1H 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, bs), 6,19 (1H, bs), 7,2 - 7,42 (5H, m).
MS: m/z = 316 (MH^+).

Alternativa 3

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

Všechny objemy a ekvivalenty jsou měřeny vzhledem k množství použitého dihydrochloridu 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonanu (viz výše uvedená příprava A(vi)). K dihydrochloridu 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonanu (60,07 g, 206,03 mol, 1,0 ekv., viz výše uvedená příprava A(vi)) se přidá toluen (420 ml, 7násobný objem) a vodný roztok hydroxidu sodného (2M, 420 ml, 7násobný objem, 4,0 ekv.). Směs se míchá pod dusíkem, zahřeje se na teplotu 60 °C a při této teplotě se udržuje 30 minut, dobu, kdy se vytvoří dvě čiré vrstvy. Nižší, vodná vrstva se odstraní a toluenový roztok sloučeniny uvedené v podnázvu (volná báze) se azetropicky suší za atmosférického tlaku (celkové množství odstraněného rozpouštědla = 430 ml; celkové množství přidaného toluenu = 430 ml) a poté se koncentruje na množství 240 ml (4násobný objem). Karl Fischerova analýza vykazuje v tomto okamžiku 0,06 % vody v roztoku. Sušený roztok sloučeniny uvedené v podnázvu (teoreticky 44,98 g, 206,03 mmol, 1,0 ekv.) se použije v následujícím kroku jako takový.

(b) 2-(terc-Butyloxykarbonylamino)ethyl-2,4,6-trimethylbenzen-sulfonát

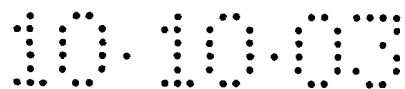
Triethylamin (65 ml, 465,3 mmol, 1,5 ekv.) se v jedné dávce přidá k roztoku terc-butyl-N-(2-hydroxyethyl)karbamátu (50,11 g, 310,2 mmol, 1,0 ekv.) v dichlormethanu (250 ml, 5násobný

objem). Roztok se ochladí na teplotu $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a v jedné dávce se přidá hydrochlorid trimethylaminu (14,84 g, 155,1 mmol, 0,5 ekv). Výsledná směs se dále ochladí na teplotu $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, míchá se 5 minut a poté se na ni 28 minut působí roztokem mesitylen-sulfonylchloridu (74,74 g, 341,2 mmol, 1,1 ekv.) v dichlormethanu (250 ml, 5násobný objem) tak, aby vnitřní teplota zůstala pod $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Jakmile je přidávání dokončeno, vytvoří se sraženina a směs se míchá při teplotě $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ dalších 30 minut. Přidá se voda (400 ml, 8násobný objem) a veškerá sraženina se rozpustí. Směs se rychle míchá 5 minut a poté se oddělí dvě vrstvy. Výměna rozpouštědla z dichlormethanu na izopropanol se provede destilací za sníženého tlaku. Rozpouštědlo se odstraní (450 ml) a nahradí se izopropanolem (450 ml) (počáteční tlak je 45 kPa, teplota varu $24\text{ }^{\circ}\text{C}$; finální tlak je 11 kPa, teplota varu $36\text{ }^{\circ}\text{C}$). Ke konci destilace se rozpouštědlo (150 ml) odstraní, aby došlo ke snížení objemu na 350 ml (7násobný objem vzhledem na množství použitého terc-butyl-N-(2-hydroxyethyl)karbamátu). Roztok se ochladí na teplotu $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, poté se za míchání přidá pomalu voda (175 ml), což způsobí, že roztok se postupně zakalí. V tomto okamžiku se nesrazí žádná pevná látka. Přidá se další voda (125 ml) a sraženina se začne tvořit poté, co se přidá zhruba 75 ml. Vnitřní teplota stoupne z $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ na $31\text{ }^{\circ}\text{C}$. Směs se pomalu míchá a ochladí se na teplotu $7\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pevná látka se sebere filtrací, promyje se směsí izopropanol:voda (1:1, 150 ml) a suší se ve vakuu 21 hodin při teplotě $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a získá se sloučenina uvedená v podnázvu jako bílá krystalická pevná látka (92,54 g, 87 %).

t.t. = $73,5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H 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, bs), 6,98 (2H, s).

(c) terc-Butylester [2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo-[3.3.1]non-3-yl)ethyl]karbamové kyseliny, sůl 2,4,6-trimethylbenzensulfonové kyseliny



Horký roztok (28 °C) 2-(terc-butoxykarbonylamino)ethyl-2,4,6-trimethylbenzensulfonátu (70,93 g, 206,03 mmol, 1,0 ekv., viz výše uvedený krok (b)) v toluenu (240 ml, 4násobný objem) se přidá k roztoku 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonanu (44,98 g, 206,03 mmol, 1,0 ekv.) v toluenu (240 ml, 4násobný objem) (viz výše uvedený krok (a)). Výsledný roztok se rychle míchá pod dusíkem 8 hodin za zahřívání při teplotě 68 °C. Reakční směs se nechá míchat 84 hodin při teplotě okolí. Ve světle žlutém roztoku se vytvoří hustá bílá sraženina. Směs se ochladí na teplotu +9 °C a sloučenina uvedená v podnázvu se sebere filtrací. Reakční nádoba se promyje toluenem (100 ml) a tento toluen se přidá k filtrátu. Filtrační koláč se promyje toluenem (150 ml). Bílý pevný produkt se suší 15 minut odsáváním, poté se suší ve vakuu při teplotě 40 °C 23 hodin do konstantní hmotnosti. Získaný výtěžek sloučeniny uvedené v podnázvu je 79,61 g, 141,7 mmol, 69 %. Spojený filtrát a promývací kapaliny (670 ml) se promyjí vodným roztokem hydroxidu sodného (2M, 200 ml, 3,3násobný objem). Směs se zahřeje na teplotu 60 °C a za rychlého míchání se při této teplotě udržuje 20 minut. Dvě vrstvy se poté oddělí. Roztok toluenu se koncentruje na 200 ml vakuovou destilací (teplota varu 50 až 54 °C při 65 - 70 kPa; teplota varu 46 °C při 12 kPa na konci). S postupem destilace se roztok stane kalným v důsledku tvorby sloučeniny uvedené v podnázvu. Předpokládá se, že 20 % původního množství 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonanu zůstává ve filtrátu a tak se v jedné části dodatečně přidá 2-(terc-butyloxykarbonylamino)ethyl-2,4,6-trimethylbenzensulfonát (14,20 g, 41,21 mmol, 0,2 ekv.) (spíše v tuhé formě než jako roztok v toluenu). Kalný roztok se zahřívá 8 hodin při teplotě 67 °C za rychlého míchání a poté se míchá 11 hodin při teplotě okolí. Směs se ochladí na teplotu +8 °C a sloučenina uvedená v podnázvu se sebere filtrací. Reakční nádoba se promyje dalším toluenem (2 x 30

ml) a promývací kapalina se přidá do filtrátu. Bílý pevný produkt se suší odsáváním 15 minut a poté se suší 7 hodin ve vakuu při teplotě 40 °C do konstantní hmotnosti. Výtěžek sloučeniny uvedené v podnázvu je 23,25 g, 41,39 mmol, 20 %. Spojený výtěžek sloučeniny uvedené v podnázvu (bílá pevná látka) je 102,86 g, 183,11 mmol, 89 %.

t.t. = 190 až 190,5 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (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, bm), 3,89 (2H, bs), 4,13 (2H, bs), 6,74 (2H, s), 7,12 (1H, bt), 7,42 - 7,46 (5H, m).

(ii) *tert*-Butylester [2-(9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]karbamové kyseliny

Metoda 1: Hydrogenuhlíčan sodný (0,058 g, 0,069 mmol) a 5% Pd/C (0,250 g, pasta Johnson Matthey, typ 440) se přidají k roztoku *tert*-butylesteru [2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]karbamové kyseliny (viz krok (i), výše uvedená alternativa 1; 1 g, 2,77 mmol) v ethanolu (10 ml). Směs se poté 18 hodin hydrogenuje při 500 kPa (5 bar). Reakční směs se filtruje přes křemelinu (Celite®) a poté se promyje ethanolem (20 ml). Roztok se koncentruje za sníženého tlaku a získá se olej. Tento olej se rozpustí v dichlormethanu (20 ml) a promyje se hydroxidem sodným (1 M, 10 ml). Organická fáze se oddělí, suší se nad síranem hořečnatým a poté se filtruje. Filtrát se koncentruje za sníženého tlaku a získá se sloučenina uvedená v podnázvu jako žlutá pevná látka (0,67 g, 87 %).

t.t. = 91 až 93 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (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, bs), 4,65 (1H, bs).

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

Metoda 2: *tert*-Butylester [2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]karbamové kyseliny, sůl 2,4,6-trimethylbenzensulfonové kyseliny (320 g, 1,0 mol ekv., 1,0násobný objem/hmotnost, viz krok (i), výše uvedená alternativa 3), toluen (640 ml, 2,0násobný objem) a vodný hydroxid sodný (1M, 1,6 l, 5,0násobný objem) se míchají dohromady 15 minut a vrstvy se poté oddělí. Organická vrstva, obsahující *tert*-butylester [2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]karbamové kyseliny se zředí ethanolem (690 ml, 2,16násobný objem) a vodou (130 ml, 0,4násobný objem). Přidá se kyselina citronová (32,83 g, 0,3 mol ekv.) a 5% Pd/C (20,8 g, 0,065 hmotn. ekv. 61% katalyzátor ve vodě, Johnson Matthey, typ 440L). Spojená směs se poté hydrogenuje 24 hodin při tlaku vodíku 0,404 MPa. Reakční směs se monitoruje TLC za použití destičky oxidu křemičitého s mobilní fází X:DCM (1:1 objem/objem; X je směs chloroform:methanol:koncentrovaný amoniak 80:18:2 objem/objem). Detekce se provede ultrafialovým světlem (254 nm) a zbarvením s vodným manganistanem draselným. Tato detekce ukazuje úplné zmizení výchozího materiálu a objevení sloučeniny uvedené v podnázvu. Reakční směs se filtruje přes infuzoriovou hlinku a promyje se ethanolem (590 ml, 1,84 násobný objem). Výsledný roztok sloučeniny uvedené v podnázvu (154,85 g, 100 %) se použije přímo v následující reakci.

Metoda 3: *tert*-Butylester [2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]karbamové kyseliny, sůl 2,4,6-trimethylbenzensulfonové kyseliny (50 g, 1,0 mol ekv., 1,0násobný objem/hmotnost viz krok (i), výše uvedená alternativa 3), toluen (100 ml, 2,0násobný objem) a vodný hydroxid sodný (1M, 100 l, 2,0násobný objem) se míchají dohromady 20 minut, poté 10 minut při teplotě 30 °C a vrstvy se poté oddělí. Organická vrstva, obsahující *tert*-butylester

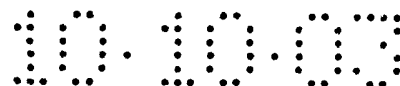


[2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]-karbamové kyseliny, se zředí s ethanolem (100 ml, 2,0násobný objem). K tomuto roztoku se přidá roztok kyseliny citronové (5,14 g, 0,3 mol ekv.) ve vodě (5 ml, 0,1násobný objem) a následně 5% Pd/C (1,50 g, 0,03 hmotn. ekv. 61% katalyzátor ve vodě, Johnson Matthey typ 440L). Spojená směs se poté hydrogenuje při tlaku vodíku 0,404 MPa 24 hodin. Reakční směs se monitoruje TLC za použití destičky oxidu křemičitého s mobilní fází X:DCM 1:1 objem/objem (X je směs chloroform:methanol:koncentrovaný ammoniak 80:18:2 objem/objem). Detekce se provede ultrafialovým světlem (254 nm) a zbarvením s vodným manganistanem draselným. Tato detekce ukazuje úplné zmizení výchozího materiálu a objevení sloučeniny uvedené v podnázvu. Reakční směs se alkalizuje vodným hydroxidem sodným (10M, 8 ml, 0,9 ml ekv.) a poté se filtruje přes infuzoriovou hlinku. Filtrační koláč filtru se promyje ethanolem (100 ml, 2,0násobný objem). Výsledný roztok sloučeniny uvedené v podnázvu (24,15 g, 100 %) se použije přímo v následující reakci.

(iii) Sloučenina B

Metoda I

3-(4-Kyanoanilino)propyl-4-methylbenzensulfonát (viz výše uvedená příprava A(ii); 0,30 g, 0,92 mmol) a uhličitán draselný (0,2 g, 1,38 mmol) se přidají k roztoku terc-butylesteru [2-(9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]karbamové kyseliny (viz krok (ii), výše uvedená metoda 1; 0,250 g, 0,92 mmol) v ethanolu (5 ml). Reakční směs se zahřívá 10 hodin při teplotě 70 °C a poté se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi ethylacetát (20 ml) a hydroxid sodný (1 M, 10 ml). Vodná fáze se znovu extrahuje ethylacetátem (20 ml). Spojené organické fáze se koncentrují za sníženého tlaku a



získá se žlutá pevná látka (0,290 g). Pevná látka se rozpustí v ethylacetátu (10 ml) a tento roztok se promyje roztokem kyseliny citronové (0,250 g) ve vodě (10 ml). Vodná fáze se oddělí, alkalizuje hydroxidem sodným (1 M, 10 ml) a extrahuje se ethylacetátem (2 x 10 ml). Všechny organické fáze se spojí, suší se nad síranem hořečnatým a poté se filtrují (pevné látky na filtru se promyjí ethylacetátem (10 ml)). Filtrát se koncentruje za sníženého tlaku a získá se žlutá pevná látka (0,160 g). Tato látka se rozmíchá na kaši v ethylacetátu (0,2 ml) a poté se filtruje a získá se sloučenina uvedená v názvu (0,050 g, 12 %).

t.t. = 113 až 115 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (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, bs), 6,47 (1H, t), 6,66 (2H, d), 6,69 (1H, t), 7,41 (2H, d).

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

Metoda II

K roztoku terc-butylesteru [2-(9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]-non-3-yl)ethyl]karbamové kyseliny, vytvořenému ve výše uvedeném kroku (ii) (metoda 3) (24,15 g, 1,0 mol ekv., 1,0 hmotn./objem) ve směsi toluenu (přibližně 100 ml), ethanolu (přibližně 200 ml) a vody (přibližně 14 ml), se přidá bezvodý uhličitán draselný (18,58 g, 1,5 mol ekv.). Přidá se pevný 3-(4-kyanoanilino)propylbenzensulfonát (28,17 g, 1,0 mol ekv., viz výše uvedená příprava A(ix), metoda 2, krok (a)) a spojená směs se zahřívá 6 hodin při teplotě 70 °C. Reakce se monitoruje TLC za použití destičky oxidu křemičitého s mobilní fází X:DCM 1:1 objem/objem (ve které X je směs chloroform:methanol:koncentrovaný amoniak 80:18:2 objem/objem). Detekce se provede ultrafialovým světlem (254 nm) a zbarvením s vodným manganistanem draselným. Tato detekce ukazuje úplné zmizení

výchozího materiálu a objevení sloučeniny uvedené v názvu. Reakční směs se ochladí a rozpouštědlo se koncentruje ve vakuu. Zbytek se rozdělí mezi toluen (200 ml) a vodu (200 ml). Vrstvy se oddělí a organická fáze se koncentruje ve vakuu a získá se žlutá pevná látka (38,6 g). Tento surový materiál se rozpustí v izopropanolu (190 ml, 5,0násobný objem) při teplotě 60 °C a horký roztok se filtruje. Filtrát se míchá a nechá se ochladit na teplotu místnosti. Vykrytalizuje bílá pevná látka. Směs se ochladí z teploty místnosti na přibližně 8 °C. Produkt se sebere filtrací a promyje se izopropanolem (50 ml, 2,0násobný objem). Vlhký produkt se suší ve vakuu při teplotě 40 °C do konstantní hmotnosti a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bílá krystalická pevná látka (30,96 g, 81 %). t.t. = 113,5 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (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, bs), 6,66 (2H, d), 7,39 (2H, d).

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

Příprava C

Příprava sloučeniny C

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

Uhličitan draselný (367,7 g, 2,5 mol ekv.) se rozpustí ve směsi 1,2-dimethoxyethanu (DME, 1,2 l, 6násobný objem) a vody (1,2 l, 6násobný objem). Přidá se palladium na aktivním uhlí (20 g, 0,01 mol ekv., 10% Johnson Matthey typ 87L, 60% katalyzátor ve vodě), trifenylfosfin (11,5 g, 0,04 mol ekv.) a jodid měďný (4,2 g, 0,02 mol ekv.). Poté se přidá 4-brom-benzonitril (200 g, 1 mol ekv.), následuje promytí směsí DME (200 ml, 1násobný objem) a vody (200 ml, 1násobný objem). Tato směs se rychle míchá pod dusíkem minimálně třicet minut. Během 5 minut se po kapkách přidá roztok but-3-yn-1-olu (92,1 ml,

1,1 mol ekv.) v DME (200 ml, 1násobný objem) a vodě (200 ml, 1 objem). Spojená směs se poté zahřívá 3 hodiny při teplotě 80 °C. Reakce se monitoruje HPLC na zmizení arylbromidu a vytvoření sloučeniny uvedené v podnázvu. Poté, co se spotřebuje veškerý výchozí materiál, se reakční směs ochladí na teplotu 25 °C a filtruje se přes infuzoriovou hlinku. Filtrační koláč se odděleně promyje toluenem (1,6 l, 8násobný objem). Směs DME:voda se částečně koncentruje ve vakuu k odstranění většiny DME. Následuje rozdělení promytím s toluenem. Toluenová vrstva se koncentruje ve vakuu a získá se alkyn uvedený v podnázvu jako žlutá pevná látka, která se suší ve vakuové peci přes noc při teplotě 40 °C. Výtěžek 182,88 g, 97 %.

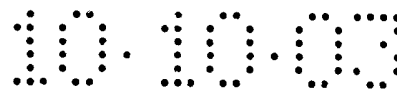
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ? 7,599 - 7,575 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH), 7,501 - 7,476 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH), 3,880 - 3,813 (q, 2H, CH_2), 2,751 - 2,705 (t, 2H, CH_2), 1,791 - 1,745 (t, 1H, OH).

t.t. = 79,6 až 80,5 °C.

(ii) 4-(4-Hydroxybutyl)benzonitril

4-(4-Kyanofenyl)but-3-yn-1-ol (40 g, 1 hmotn. ekv., viz výše uvedený krok (i)) v ethanolu (200 ml, 5násobný objem) a palladium na aktivním uhlí (20 g, 0,5 hmotn. ekv., 10% Johnson Matthey typ 487, 60% katalyzátor ve vodě) se rychle míchá 5 hodin pod tlakem vodíku 0,505 MPa. Reakce se monitoruje HPLC na zmizení výchozího materiálu a tvorbu sloučeniny uvedené v podnázvu. Reakční směs se filtruje přes infuzoriovou hlinku a promyje se ethanolem (80 ml, 2násobný objem). Ethanolový roztok se koncentruje ve vakuu a získá se alkohol uvedený v podnázvu jako žlutohnědý olej. Výtěžek 36,2 g, 88,5 %.

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



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

(iii) 4-(4-Kyanofenyl)butyltoluensulfonát

Sloučenina uvedená v podnázvu se připraví přidáním toluensulfonylchloridu k 4-(4-hydroxybutyl)benzonitrilu (viz výše uvedený krok (ii)).

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

2 litrová tříhrdlá baňka se vybaví magnetickým míchadlem, teploměrem a zpětným chladičem. Baňka se naplní roztokem 4-(4-kyanofenyl)butyltoluensulfonátu (72 g, 0,218 mol, viz výše uvedený krok (iii)) v dimethylformamidu (0,55 l). Přidá se hydrochlorid terc-butyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonan-3-karboxylátu (48,2, 0,182 mol, viz výše uvedená příprava B(I)(iv) a poté uhličitán draselný (62,9 g, 0,455 mol). Heterogenní směs se míchá 22 hodin při teplotě 85 °C. Analýza TLC vykazuje úplnou spotřebu výchozího materiálu. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a zředí se vodou (0,5 l). Směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 0,4 l) a organické frakce se spojí. Po promytí vodou (2 x 200 ml) a solankou (200 ml) se organická vrstva suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje ve vakuu. Surový hnědý olej se čistí chromatografií na silikagelu eluováním směsí 3:2 hexany/ethylacetát a získá se 34 g (výtěžek 48 %) sloučeniny uvedené v podnázvu jako ne zcela bílá pevná látka.

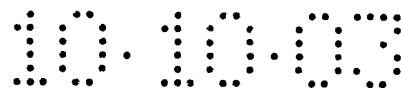
(v) 4-[4-(9-Oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)butyl]benzonitril



2 litrová tříhrdlá baňka se vybaví magnetickým míchadlem, teploměrem a dávkovací nálevkou. Baňka se naplní terc-butyl-7-[4-(4-kyanofenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonan-3-karboxylátem (34 g, 88 mmol, z výše uvedeného kroku (iv)) a dichlormethanem (440 ml). Při teplotě místnosti se pomalu přidá kyselina trifluoroctová (132 ml). Roztok se míchá 3 hodiny a v tomto bodě vykazuje analýza TLC úplnou spotřebu výchozího materiálu. Obsah se přenesse do baňky s jedním hrdlem a koncentruje se ve vakuu. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu (500 ml) a promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Vodná vrstva se oddělí a extrahuje se dichlormethanem (2 x 200 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí solankou (200 ml), suší se nad síranem hořečnatým a koncentrují se ve vakuu a získá se 25,8 g (výtěžek 100 %) sloučeniny uvedené v podnázvu jako ne zcela bílá pevná látka. Surový materiál se v dalším kroku použije bez dalšího čištění.

(vi) Sloučenina C

3 litrová tříhrdlá baňka se vybaví magnetickým míchadlem, teploměrem a zpětným chladičem. Baňka se naplní nečištěným 4-[4-(9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)butyl]benzonitrilem (25,8 g, 88 mmol, z výše uvedeného kroku (v)), dichlormethanem (0,88 l) a terc-butyl-2-bromethylkarbamátem (viz výše uvedená příprava B(I) (i), 27,7 g, 123 mmol). Poté se přidá triethylamin (0,0197 l, 0,141 mol). Čirý roztok se zahřívá 12 hodin při zpětném toku v atmosféře dusíku a poté se ochladí na teplotu místnosti. Postup reakce je monitorován analýzou TLC a reakce je shledána v tomto bodě dokončenou. Reakční směs se přenesse do dělicí nálevky a promyje se postupně vodou (200 ml), 15% vodným hydroxidem sodným (200 ml), vodou (200 ml) a solankou (200 ml). Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu. Výsledný žlutý viskózní olej se chromatografuje na silikagelu



eluováním nejprve směsí 9:1 dichlormethan/methanol a poté směsí 9:1:0,02 dichlormethan/methanol/28% vodný hydroxid amonný a získá se sloučenina uvedená v názvu (25,1 g, výtěžek 66 %) jako ne zcela bílá pevná látka. Bylo zjištěno, že počáteční frakce (5,1 g) z chromatografie obsahují malé množství polární nečistoty (analýza TLC) eluováním směsí 9:1:0,5 dichlormethan/methanol/28% vodný hydroxid amonný, zatímco pozdější frakce (20 g) vykazovaly při TLC pouze jednu skvrnu. Počáteční frakce (5,1 g) se spojí s další dávkou sloučeniny uvedené v názvu (7,1 g, obsahující malé množství nečistot) a chromatografují se na silikagelu eluováním nejprve směsí 19:1 dichlormethan/methanol a poté směsí 9:1 dichlormethan/methanol a získá se světle žlutý prášek (5,5 g). Prášek se rozpustí v dichlormethanu (200 ml). Výsledný roztok se promyje postupně 25% vodným hydroxidem sodným (50 ml), vodou (50 ml) a solankou (40 ml). Materiál se poté suší nad síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu a získá se sloučenina uvedená v názvu jako ne zcela bílý prášek (5 g). 20 g frakční složky se rozpustí v dichlormethanu (500 ml). Organická vrstva se promyje postupně 25% vodným hydroxidem sodným (100 ml), vodou (100 ml) a solankou (100 ml). Materiál se poté suší nad síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu a získá se sloučenina uvedená v názvu jako ne zcela bílý prášek (19 g). Obě dávky se smísí dohromady.

Příprava D

Příprava sloučeniny D

(i) 4-[(2S)-Oxiranylmethoxy]benzonitril

Uhličitan draselný (414 g) a (R)-(-)-epichlorhydrin (800 ml) se přidají k míchanému roztoku p-kyanofenolu (238 g) v 2,0 l MeCN a reakční směs se zahřívá při zpětném toku v inertní atmosféře 2 hodiny. Horký roztok se filtruje a filtrát se



koncentruje a získá se čirý olej, který se krystalizuje z diizopropyletheru a získá se produkt ve výtěžku 90 %.

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

3 litrová tříhrdlá baňka, vybavená magnetickým míchadlem a teploměrem se naplní *tert*-butyl-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonan-3-karboxylátem jako jeho volnou bází (53,7 g, 0,235 mol, získaný z hydrochloridové soli, viz výše uvedená příprava B(I) (iv)), 4-[(2*S*)-oxiranylmethoxy]benzonitrilem (41,2 g, 0,235 mol, viz výše uvedený krok (i)) a 10:1 (objem/objem) roztokem 2-propanol/voda (0,94 l). Směs se míchá 20 hodin při teplotě 60 °C a během této doby se výchozí materiály postupně spotřebují (stanoveno analýzou TLC). Směs se ochladí a koncentruje ve vakuu a získá se 100 g (>100 % výtěžek) sloučeniny uvedené v podnázvu jako bílá pevná látka. Nečištěný materiál se použije v dalším kroku.

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

3 litrová tříhrdlá baňka, vybavená magnetickým míchadlem, teploměrem a přídavnou nálevkou, se naplní nečištěným *tert*-butyl-7-[(2*S*)-3-(4-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonan-3-karboxylátem (100 g, z výše uvedeného kroku (ii)) a dichlormethanem (1,15 l). Při teplotě místnosti se pomalu přidá kyselina trifluoroctová (0,352 l) a výsledný roztok se míchá 3 hodiny a v tomto bodě analýza TLC prokazuje, že reakce je dokončena. Obsah se přenesse do jednohrdlé baňky a koncentruje se ve vakuu. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu (1,2 l) a promyje se nasyceným hydrogenuhličitanem sodným. Vodná vrstva se oddělí a extrahuje se dichlormethanem (2 x 0,2 l). Spojené organické vrstvy se promyjí solankou (0,25 l),

suší se nad síranem hořečnatým a koncentrují se ve vakuu a získá se 73 g (>100 % výtěžek) sloučeniny uvedené v podnázvu jako ne zcela bílá pevná látka. Nečištěný materiál se použije v dalším kroku.

(iv) Sloučenina D

Metoda I: 2 litrová tříhrdlá baňka se vybaví magnetickým míchadlem, teploměrem a zpětným chladičem. Baňka se naplní nečištěným 4-[(2S)-2-hydroxy-3-(9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)propyl]oxy}benzonitrilem (73 g, z výše uvedeného kroku (iii)), dichlormethanem (0,7 l) a terc-butyl-2-bromethylkarbamátem (viz výše uvedená příprava B(I) (i), 74 g, 0,330 mol). Poté se přidá triethylamin (52 ml, 0,359 mol). Čirý roztok se zahřívá 16 hodin při zpětném toku a poté se ochladí na teplotu místnosti. Reakční směs se přenesse do dělicí nálevky a promyje se postupně vodou (100 ml) a solankou (100 ml). Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje se ve vakuu. Výsledný žlutý viskózní olej se čistí chromatografií na silikagelu eluováním nejprve směsí 9:1 dichlormethan/methanol a poté směsí 9:1:0,02 dichlormethan/methanol/28% vodný hydroxid amonný a získá se ne zcela bílá pěnná pevná látka (40 g). Pevná látka se rozpustí v dichlormethanu (200 ml) a promyje se postupně 20% vodným hydroxidem sodným (100 ml) a vodou (100 ml). Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu a získá se sloučenina uvedená v názvu jako ne zcela bílá pevná látka (35,4 g, výtěžek 67 % ve třech krocích).

Metoda II: Izopropanol (5 ml) a voda (0,5 ml) se přidají k terc-butylesteru [2-(9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)-ethyl]karbamové kyseliny (viz příprava B(II) (ii), výše uvedená metoda I; 0,43 g, 1,6 mmol) a přidá se 4-[(2S)-oxiranyl-methoxy]benzonitril (0,280 g, 1,6 mmol, viz výše uvedený krok (i)).



Směs se zahřívá 19 hodin při teplotě 66 °C (reakce je dokončena za 2 hodiny). Rozpouštědlo se odpaří do sucha za sníženého tlaku a získá se sloučenina uvedená v názvu jako ne zcela bílá pevná látka (0,71 g, 100 %).

$^1\text{H-NMR}$ (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, bs), 6,99 (2H, d), 7,6 (2H, d).

$^1\text{H-NMR}$ (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 - 4,1 (2H, m), 4,12 - 4,19 (1H, m), 5,3 (1H, bs), 6,61 (1H, t), 7,15 (2H, d), 7,76 (2H, d).

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

Metoda III: Roztok terc-butylesteru [2-(9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]karbamové kyseliny, vytvořený v přípravě B(II)(ii), výše uvedená metoda 2 (154,85 g, 1,0 mol ekv., 1,0 hmotn./objem) ve směsi toluenu (přibližně 640 ml), ethanolu (přibližně 1280 ml) a vody (přibližně 130 ml) se alkalizuje vodným hydroxidem sodným (10M, 51 ml, 0,9 mol ekv.). Přidá se pevný 4-[(2S)-oxiranylmethoxy]benzonitril (99,80 g, 1,0 mol ekv.; viz výše uvedený krok (i)) a spojená směs se zahřívá 4 hodiny při teplotě 70 °C. Reakční směs se monitoruje TLC za použití destičky oxidu křemičitého s mobilní fází X:DCM 1:1 objem/objem (ve které X je směs chloroform:methanol:koncentrovaný amoniak 80:18:2 objem/objem). Detekce se provede ultrafialovým světlem (254 nm) a zbarvením s vodným manganistanem draselným. Tato detekce vykazuje úplné zmizení výchozího materiálu a objevení sloučeniny uvedené v názvu. Reakční směs se ochladí, filtruje se přes infuzoriovou hlinkou a promyje se důkladně s ethanolem (620 ml, 4,0násobný objem). Tak se získá roztok sloučeniny uvedené v názvu (254,38 g, 100 % theorie, 2,4 l, 1,0 hmotn./objem pro reakční zpracování). Tento roztok se vloží do nádoby pro destilaci za sníženého tlaku. Na boku této nádoby se vytvoří

ryska. Rozpouštědlo (1250 ml) se odstraní při teplotě mezi 50 °C a 35 °C a tlaku 32 kPa a 10 kPa. Poté se přidá 4-methylpentan-2-ol (1500 ml), aby se dosáhlo rysky. Rozpouštědlo (1250 ml) se odstraní při teplotě mezi 35 °C a 80 °C, 22 kPa a 4 kPa. Přidá se další 4-methylpentan-2-ol (1500 ml), aby se dosáhlo rysky. Rozpouštědlo (1250 ml) se odstraní při teplotě mezi 62 °C a 76 °C, 10 kPa a 9 kPa. Spojená směs se ochladí na teplotu nižší než 25 °C a přidá se vodný hydroxid sodný (2M, 1,27 l, 5,0násobný objem). Vrstvy se oddělí a organická vrstva se filtruje přes infuzoriovou hlinku a získá se čirý roztok (1,2 l). Tento roztok se přenesení do čisté baňky pro destilaci za sníženého tlaku. Rozpouštědlo (450 ml) se odstraní při teplotě mezi 52 °C a 55 °C, 9 kPa a 3,5 kPa. Teoreticky, produkt se nachází ve 2násobném objemu 4-methylpentan-2-olu. Přidá se di-n-butylether (1,27 l, 5 násobný objem) a roztok se nechá pomalu ochladit na teplotu místnosti, což způsobí, že se začne tvořit sraženina. Směs se ochladí z teploty místnosti na přibližně 10 °C. Produkt se sebere filtrací a promyje se předem smíseným roztokem di-n-butyletheru (320 ml, 1,25 mol) a 4-methylpentan-2-olu (130 ml, 0,50 násobný objem). Vlhký produkt se čistí ve vakuu při teplotě 55 °C do konstantní hmotnosti a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bílá tuhá látka (193,6 g, 76 %).

t.t. = 99 až 101 °C.

^1H 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, bs), 6,99 (2H, d), 7,6 (2H, d).

Krystalizace sloučeniny D

Směs sloučeniny D (připravená analogickým postupem k těm, který jsou popsány výše (viz zejména výše uvedená příprava D(iv), metoda III); 14,29 g), izopropanolu (28 ml) a diizopropyletheru (140 ml) se zahřeje na teplotu 80 °C. Roztok

se filtruje horký, aby se vyčistil a poté se znovu zahřeje na teplotu 80 °C. Roztok se poté nechá ochladit na teplotu místnosti, kdy se začne tvořit sraženina. Po dvouhodinovém míchání se sraženina sebere filtrací, promyje se směsí izopropanol:izopropylether (1:6, 70 ml) a poté se odsaje do sucha na filtru. Vlhký produkt se suší ve vakuu při teplotě 70 °C přes noc a získá se krystalická sloučenina D jako bílá tuhá látka (10,1 g, 70 %).

^1H 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, bs), 6,99 (2H, d), 7,6 (2H, d).

Příprava dalších solí sloučeniny A

Soli p-toluensulfonové kyseliny, 1-hydroxy-2-naftoové kyseliny, 1,5-naftalensulfonové kyseliny a 2-mezitylsulfonové kyseliny sloučeniny A se připraví rozpuštěním sloučeniny A (připravená analogickými technikami k těm, které jsou popsány výše v přípravě A) v ethylacetátu a přidáním roztoku vhodné kyseliny v methanolu a následným standardním zpracováním a izolací. Soli benzoové kyseliny, p-hydroxybenzensulfonové kyseliny a 1,5-naftalendisulfonové kyseliny se připraví podobným způsobem.

Příprava solí sloučeniny C

Soli methansulfonové kyseliny a p-toluensulfonové kyseliny sloučeniny C se připraví rozpuštěním sloučeniny C (připravená analogickými technikami k těm, které jsou popsány výše) v methanolu a přímým přidáním vhodné kyseliny a následným standardním zpracováním a izolací.

Příprava solí sloučeniny D

Soli methansulfonové kyseliny a hippurové kyseliny sloučeniny D se připraví rozpuštěním sloučeniny D (připravená analogickými technikami k těm, které jsou popsány výše) v methanolu a přidáním vhodné kyseliny (přímým v případě methansulfonové kyseliny a jako roztok v methanolu v případě kyseliny hippurové) a následným standardním zpracováním a izolací. Sůl methansulfonové kyseliny se připraví rovněž rozpuštěním sloučeniny D v ethylacetátu a přidáním methansulfonové kyseliny ve formě roztoku v ethylacetátu a následným očkováním, standardním zpracováním a izolací. Podobným způsobem se připraví soli 1,5-naftalendisulfonové kyseliny, tereftalové kyseliny, kyseliny jantarové, O,O'-di-p-toluoyl-D-vinné kyseliny a kyseliny pamoové. Sůl hemijantarové kyseliny sloučeniny D se připraví rozpouštěním sloučeniny D a jantarové kyseliny v izopropanolu a následným očkováním, standardním zpracováním a izolací. Soli O,O'-dibenzoyl-D-vinné kyseliny, 2,2,3,3-tetramethyl-1,4-dibutanoové kyseliny a 1,2-cyklopentandikarboxylové kyseliny se připraví rozpuštěním sloučeniny D v ethylacetátu a přidáním vhodné kyseliny ve formě roztoku v methanolu, ko-odpařením rozpouštědel, přidáním dalšího ethylacetátu, krystalizací, standardním zpracováním a izolací.

Sloučenina D, sůl [(bifenyl-4-karbonyl)amino]octové kyseliny se připraví následovně:

(a) Methylester [(bifenyl-4-karbonyl)amino]octové kyseliny

Dichlormethan (50 ml) a poté triethylamin (11,2 ml, 79,6 mmol, 2,0 ekv.) se přidají k hydrochloridu glycinmethylesteru (5,0 g, 39,8 mmol, 1,0 ekv.). Směs se míchá a ochladí se na teplotu $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ za použití lázně led/methanol. Během 22 minut se přidá suspenze bifenylyl-4-karbonylchloridu (8,26 g, 39,8 mmol, 1,0 ekv.) v dichlormethanu (25 ml). Směs se míchá 3 hodiny při

teplotě $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ a poté se míchá při teplotě místnosti přes noc (16 hodin). Přidá se voda (75 ml) a směs se rychle míchá 30 minut při teplotě místnosti. Vrstvy se oddělí. Organická vrstva se promyje vodou (75 ml), poté se odpaří do sucha za použití rotačního odpařovače a získá se ne zcela bílá pevná látka (6,58 g, 62 %).

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

t.t. = 127 až 128 $^{\circ}\text{C}$.

(b) [(Bifenyl-4-karbonyl)amino]octová kyselina

Methylester [(bifenyl-4-karbonyl)amino]octové kyseliny (6,58 g, 25 mmol, 1,0 ekv., z výše uvedeného kroku (a)) se přidá do baňky a poté se přidá vodný hydroxid sodný (1M, 84 ml, 50 mmol, 2,0 ekv.). Směs se zahřívá při teplotě $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 5 hodin za použití olejové lázně. Roztok se poté míchá přes noc (16 hodin) při teplotě místnosti. Za chlazení se vytvoří bílá sraženina. Směs se dále ochladí na teplotu $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ za použití lázně led/voda. K ochlazenému roztoku se velmi pomalu přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková (8 ml), přičemž je nutné zajistit, aby teplota nepřesáhla $10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Směs se míchá 15 minut a poté se filtruje. Bílá pevná látka se suší 30 minut na vzduchu a poté 16 hodin ve vakuu při teplotě $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a získá se ne zcela bílá pevná látka (5,75 g, 93 %).

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

t.t. = 217 až 217,5 $^{\circ}\text{C}$.

(c) Rekrystalizace [(bifenyl-4-karbonyl)amino]octové kyseliny

Methanol (100 ml, 20násobný objem) se přidá k [(bifenyl-4-karboxyl)amino]octové kyselině (5,0 g, z výše uvedeného kroku (b)). Směs se zahřeje za míchání na teplotu 62 °C za použití olejové lázně. Výsledný světle oranžový roztok se při této teplotě udržuje 10 minut. Roztok se nechá ochladit na teplotu místnosti a poté se dále ochladí na teplotu 5 °C za použití lázně led/voda. Krystalizace začne při teplotě přibližně 30 °C. Sraženina se sebere filtrací, suší se 15 minut na vzduchu, poté se suší 26 hodin ve vakuu při teplotě 40 °C a získají se bezbarvé krystalky (2,9 g, 58 %).

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

(d) Sloučenina D, sůl [(bifenyl-4-karboxyl)amino]octové kyseliny

[(Bifenyl-4-karboxyl)amino]octová kyselina (1,14 g, viz výše uvedené kroky (b) nebo (c)) a sloučenina D (2 g, připravená analogickým postupem k těm, které jsou popsány výše) se rozpustí v horkém izopropanolu (40 ml). Po ochlazení na teplotu místnosti se vytvoří krystalická sraženina, která se filtruje, promyje izopropanolem (2 x 20 ml) a suší se odsáváním na filtru. 6 hodinovým sušením ve vakuu při teplotě 40 °C se získá sůl jako bezbarvá krystalická pevná látka (2,50 g, 80 %).

$^1\text{H-NMR}$ (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).

t.t. = 143 až 143,5 °C.

Sloučenina D, sůl (3,4-dichlorbenzoylamino)octové kyseliny se připraví následovně:

(a) Methylester (3,4-dichlorbenzoylamino)octové kyseliny

Dichlormethan (150 ml) a poté triethylamin (33,0 ml, 234 mmol, 2,0 ekv.) se přidají k hydrochloridu methylesteru glycinu (14,7 g, 117 mmol, 1,0 ekv.). Směs se míchá a ochladí se na teplotu 2 °C za použití lázně led/voda. Během 7 minut se přidá roztok 3,4-dichlorbenzoylchloridu (24,55 g, 117 mmol, 1,0 ekv.) v dichlormethanu (75 ml). Směs se míchá 1 hodinu při teplotě 2 °C, poté se míchá přes noc při teplotě místnosti (16 hodin). Přidá se voda (225 ml) a směs se rychle míchá 30 minut při teplotě místnosti. Vrstvy se oddělí. Organická vrstva se promyje vodou (225 ml) a poté se odpaří do sucha za použití rotační odpařovačky a získá se ne zcela bílá pevná látka. Izolovaná tuhá látka (26,18 g, 85 %) se přidá k dichlormethanu (300 ml, 10násobný objem) s 1M roztokem hydroxidu sodného (300 ml, 10násobný objem). Nižší organická vrstva se koncentruje ve vakuu do sucha (25,91 g, 84 %).

t.t. = 133,2 až 134,3 °C

^1H (300 MHz, CDCl_3) 3,66 (1H, s, CH_3), 4,03 (2H, d, $J = 6$, CH_2), 7,78 - 7,87 (2H, m, CH), 8,100 (1H, s, CH), 9,18 (1H, t, $J = 5,7$, NH).

(b) (3,4-Dichlorbenzoylamino)octová kyselina

Methylester (3,3-dichlorbenzoylamino)octové kyseliny (25,91 g, 100 mmol, 1,0 ekv., viz výše uvedený krok (a)) se vloží do baňky a poté se přidá vodný hydroxid sodný (1M, 198 ml, 200 mmol, 2,0 ekv.). Směs se zahřívá 2 hodiny při teplotě 50 °C za použití olejové lázně. Za chlazení se vytvoří bílá sraženina. Směs se dále ochladí na teplotu 5 °C za použití lázně led/voda. K ochlazenému roztoku se velmi pomalu přidá

koncentrovaná kyselina chlorovodíková (60 ml), přičemž je nutné zajistit, aby teplota nepřesáhla 10 °C. Směs se míchá 10 minut a poté se filtruje. Bílá pevná látka se suší 15 minut na vzduchu a poté se suší 16 hodin ve vakuu při teplotě 40 °C a získá se ne zcela bílá pevná látka (19,15 g, 78 %).

t.t. = 140,0 až 140,3 °C.

^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 3,94 (2H, d, $J = 6$, CH_2), 7,77 - 7,87 (2H, m, CH), 8,10 (1H, s, CH), 9,06 (1H, t, $J = 6$), 12,66 (1H, bs, OH).

(c) Sloučenina D, sůl (3,4-dichlorbenzoylamino)octové kyseliny

(3,4-Dichlorbenzoylamino)octová kyselina (0,56 g, viz výše uvedený krok (b)) a sloučenina D (1,02 g; připravená analogicky k postupům, které jsou popsány výše) se rozpustí v horkém ethylacetátu (4 ml). Za chlazení na teplotu místnosti se vytvoří krystalická sraženina, která se filtruje, promyje ethylacetátem (15 ml) a odsaje do sucha na filtru. Sušením přes noc ve vakuu při teplotě 40 °C se získá sůl uvedená v názvu jako bezbarvá krystalická pevná látka (0,92 g, 58 %).

t.t. 128,5 až 130,5 °C

^1H -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).

Sloučenina D, sůl [(naftalen-2-karbonyl)amino]octové kyseliny se připraví následovně:

(a) Methylester [(naftalen-2-karbonyl)amino]octové kyseliny

Dichlormethan (66 ml) a poté triethylamin (14,6 ml, 105 mmol, 2,0 ekv.) se přidají k hydrochloridu methylesteru glycinu (6,61 g, 52,5 mmol, 1,0 ekv.). Během přidávání triethylaminu se objeví bílá sraženina a roztok se stane mnohem hustším. Směs se míchá a ochladí se na teplotu 2 °C za použití lázně led/voda. Během 15 minut se přidá roztok 2-naftoylchloridu (10,07 g, 52,5 mmol, 1 ekv.) v dichlormethanu (33 ml). Nahnědlá směs se míchá 25 hodin při teplotě 5 °C. Přidá se voda (100 ml) a směs se míchá rychle 30 minut při teplotě místnosti. Vrstvy se oddělí. Organická vrstva se promyje hydroxidem sodným (1M, 100 ml) a poté se odpaří do sucha za použití rotačního odpařovače a získá se ne zcela bílá pevná látka (12,21 g, 96 %).

t.t. = 117,7 až 118,1 °C.

^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 3,68 (3H, s, CH_3), 4,08 (2H, d, $J = 4,5$, 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, $J = 45,6$, NH).

(b) [(Naftalen-2-karbonyl)amino]octová kyselina

Methylester [(naftalen-2-karbonyl)amino]octové kyseliny (10,03 g, 41 mmol, 1,0 ekv., viz výše uvedený krok (a)) se přidá do baňky a poté se přidá bezvodý hydroxid sodný (1M, 120 ml, 123 mmol, 3,0 ekv.). Směs se zahřívá 2 hodiny při teplotě 55 °C za použití olejové lázně. Směs se ochladí na teplotu 5 °C za použití lázně led/voda. K ochlazenému roztoku se velmi pomalu přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková (50 ml), přičemž je třeba zajistit, aby teplota nepřesáhla 10 °C. Vytvoří se hustá žlutá sraženina. Směs se míchá 10 minut a poté se filtruje. Žlutá pevná látka se 15 minut suší na vzduchu a poté se suší 16 hodin ve vakuu při teplotě 40 °C (8,73 g, 93 %). K části sloučeniny uvedené v podnázvu (5,0 g, 22 mmol) se přidá methanol (50 ml, 10násobný objem) a voda (100 ml, 20násobný objem). Směs se zahřeje za míchání na teplotu 70 °C

za použití olejové lázně. Roztok se při této teplotě udržuje 10 minut a poté se nechá ochladit na teplotu 5 °C za použití lázně led/voda. Krystalizace začne při přibližně 30 °C.

Sraženina se sebere filtrací, suší se na vzduchu 15 minut a poté se suší ve vakuu 2 hodiny při teplotě 40 °C (3,2 g, 64 %). Izolovaná sloučenina uvedená v podnázvu (3,2 g, 0,014 mol, 64 %) se přidá k vodě (100 ml, 20násobný objem) a methanolu (50 ml, 10násobný objem). Směs se zahřeje na teplotu 70 °C, aby došlo k rozpuštění tuhé látky. Roztok se ochladí na teplotu místnosti a během chlazení dojde ke krystalizaci. Směs se ochladí na teplotu 2 °C a poté se filtruje za použití frity. Tuhá látka se suší 10 minut na vzduchu a poté 16 hodin ve vakuu při teplotě 40 °C (2,21 g, 44 %).

t.t. = 167,1 až 167,4 °C.

^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 3,98 (2H, d, $J = 5,6$, 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, $J = 5,6$, NH), 12,63 (1H, bs, OH).

(c) Sloučenina D, sůl [(naftalen-2-karbonyl)amino]octové kyseliny

[(Naftalen-2-karbonyl)amino]octová kyselina (0,51 g, viz výše uvedený krok (b)) a sloučenina D (1,01 g; připravena analogicky k výše uvedeným postupům) se rozpustí při teplotě 100 °C v methylizobutylketonu (30 ml). Během ochlazování na teplotu místnosti se vytvoří krystalická sraženina, která se filtruje, promyje acetonem (25 ml) a odsaje do sucha na filtru. Sušením přes víkend ve vakuu při teplotě 40 °C se získá sloučenina uvedená v názvu jako bezbarvá krystalická pevná látka (1,17 g, 77 %).

T.t. = 138,5 až 140 °C.

^1H -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 tablet

Tablety se vyrábějí za použití standardního tabletovacího zařízení (Kilian SP300) standardními postupy.

Směs polymeru, léčiva a pokud jsou přítomné, dalších pomocných látek se smísí (například v třecí misce) nebo se granulují za mokra nebo za sucha za použití standardních technik. Pokud jde o granulaci ethanolem a vodou v malém měřítku, aktivní složka, polymer a, je-li to žádoucí, další pomocná látka se smísí za sucha v třecí misce. Za míchání se poté přidá příslušné množství rozpouštědla. Granulát se suší při 50 °C po dobu 16 hodin.

Testovací metoda

Profily uvolnění léčivo/čas pro tablety se určí za použití zařízení United States Pharmacopoeia, metoda II (European Pharmacopoeia Paddle Method) s UV detektorem a rychlosti otáček lopatek 50 otáček/minutu (pokud není uvedeno jinak). Koš (viz Int. J. Pharm., 60 (1990) 151) obsahující tablety se umístí 1 cm nad lopatky. Jako prostředí pro uvolňování se použije fosfátový pufr (pH=6,8) nebo HCl (pH=1,0). Teplota v uvolňovací lázni je 37 °C. Objem prostředí pro uvolňování je, pokud není uvedeno jinak, 1000 ml.

Materiály

Pokud není uvedeno jinak, HPMC polymery se získají od Shin-Etsu (obchodní název METOLOSE™). Specifické typy a jejich US ekvivalenty jsou indikovány dále (popsány jsou pouze jednou, při prvním výskytu).

Příklad 1

HPMC (65SH1500; ekv. k USP HPMC 2906, 1500 cps) se za sucha smísí se sloučeninou A (volná báze a její benzensulfonátová sůl) v hmotnostním poměru 1:1. Tablety (průměr 10 mm) se připraví přímým lisováním za použití zařízení Kilian SP300. Finální hmotnost tablety je okolo 250 mg. Stanoví se profily uvolňování léčiva (pH 1,0 a 6,8). Tyto profily jsou ukázány na obrázcích 1(a) a 1(b).

Příklad 2

Polymery (HEC (NATRASOL® 250M Pharm; Aqualon) a PEO (MW 4 x 10⁶ g/mol; POLYOX® Union Carbide) se jednotlivě smísí se sloučeninou A (volná báze a její benzensulfonátová sůl) v hmotnostním poměru 1:1. Za použití zařízení Kilian SP300 se připraví tablety o průměru 10 mm. HEC tablety se povlečou HPMC (viskozita 6 cps) tak, že se umístí do 10% roztoku HPMC (ekv. USP HPMC 2910, 6 cps) ve vodě a poté se suší na vzduchu při teplotě místnosti. Stanoví se profily uvolňování léčiva (pH 1,0 a 6,8). Tyto profily jsou ukázány na obrázcích 2(a) až 2(d).

Příklad 3

Oddělené dávky benzensulfonátové soli sloučeniny A (45 mg/tabletu), HPMC (65SH400; ekv. USP HPMC 2906, 400 cps; 35 mg/tabletu), fosforečnan vápenatý (10 mg/tabletu), polyvinylpyrrolidon (PVPK90 (BASF); 8 mg/tabletu) a PRUV®

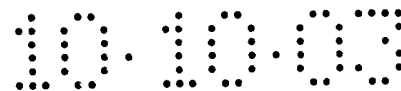
(stearylfumarát sodný; Penwest Pharmaceuticals; 2 mg/tabletu) se spolu smísí za sucha. Pro první dávku se tablety připraví přímým lisováním za sucha smíšeného materiálu za použití zařízení Kilian SP300. Pro druhou dávku se suchá směs granuluje ethanolem a suší se. Pro třetí dávku se suchá směs granuluje vodou a suší se. Granule se poté lisují za použití zařízení Kilian SP300. Ve všech případech je hmotnost tablety okolo 100 mg. Profily uvolňování léčiva se určí pro tyto tři dávky (pH 6,8). Tyto profily jsou ukázány na obrázku 3.

Příklad 4

HPMC o různé molekulární hmotnosti (65SH50 (ekv. USP HPMC 2906, 50 cps), 65SH400 a 65SH1500) a/nebo různého stupně substituce (60SH50 (ekv. USP HPMC 2910, 50 cps), 65SH50 a 90SH100 (ekv. USP HPMC 2208, 100 cps) se spolu smísí za sucha s benzensulfonátovou solí sloučeniny A v hmotnostním poměru 1:1. Za použití zařízení Kilian SP300 se připraví tablety o průměru 10 mm. Hmotnost tablety je okolo 250 mg. Profily pro uvolňování léčiva se určí pro formulace s různými stupni substituce (pH 1,0 (viz obr. 4(a) a pH 6,8 (viz obr. 4(b))) a pro formulace s různými molekulárními hmotnostmi (pH 6,8; viz obr. 4(c)).

Příklad 5

HPMC (60SH10000; ekv. USP HPMC 2910, 10 000 cps) se smísí za sucha s benzensulfonátovou solí sloučeniny A v různých hmotnostních poměrech (25 % sůl, 60 % sůl a 75 % sůl). Tablety se přímo lisují za použití zařízení Kilian SP300. Finální hmotnost tablety v každém případě je okolo 90 mg. Stanoví se profily uvolňování léčiva (rychlost otáčení lopatek 25 otáček za minutu; pH 6,8). Tyto profily jsou ukázány na obrázku 5.



Příklad 6

HPMCS s různými molekulárními hmotnostmi (60SH50 a 60SH10000) se spolu smísí v hmotnostních poměrech 1:0, 1:2, 2:1 a 0:1. Tyto kombinace se za sucha smísí s benzensulfonátovou solí sloučeniny A. Tato směs se granuluje za použití vody (okolo 40 % k celkové hmotnosti suchého materiálu) a suší se. Za použití zařízení Kilian SP300 se připraví tablety o průměru 8,5 mm. Finální hmotnost tablety je okolo 70 mg. Stanoví se profily uvolňování léčiva (pH 6,8). Tyto profily jsou ukázány na obr. 6. V tomto případě činí objem prostředí pro uvolňování 500 ml.

Příklad 7

HPMC (65SH1500) se za sucha smísí se sloučeninou A (volná báze a její benzensulfonátová sůl) v hmotnostním poměru 1:1. Za použití zařízení Kilian SP300 se připraví tablety o průměru 20 mm. Finální hmotnost tablety je okolo 1000 mg. Dávka léčiva (volná báze nebo sůl) činí 500 mg. Stanoví se profily uvolňování léčiva (pH 6,8). Tyto profily jsou ukázány na obr. 7.

Příklad 8

52,5 g HPMC jednoho typu (typu METHOCEL™ K100LV CR, ekv. USP HPMC 2208, 100 cps, Dow), 78,7 g HPMC dalšího typu (typu METHOCEL™ K4M, ekv. USP HPMC 2208, 4000 cps, Dow) a 87,5 g benzensulfonátové soli sloučeniny A se smísí spolu za sucha v mixéru (Braun CombiMax 750) se čtyřmi lopatkami na oběžném kole. Do mixéru se nastříká tryskou 108,0 g vody (25 ml/minutu). Granulát se suší za použití fluidního lože (Glatt GPCG 1) za použití rychlosti ložem 50 m³/hodinu a při vnitřní teplotě 60 °C. Po okolo 14 minutách se fluidní lože uzavře. V tomto bodě je teplota v loži 47 °C. Suchý granulát se převede

přes síto (1 mm) a smísí se s 1,93 g stearyl-fumarátu sodného v zařízení používaném v potravinářském průmyslu (stearyl-fumarát sodný byl předtím prosát za použití 1 mm síta). Z namazaného granulátu se vyrobí tablety za použití tabletovacího zařízení se 6 stanicemi (Korsch PH 106-3). Tablety se zpracují do konkávního tvaru, přičemž velikost tablety je 8 mm v průměru s výškou okolo 4 mm. Hmotnost tablety je 184 mg. Stanoví se profily uvolňování léčiva (pH 6,8). Tyto profily jsou ukázány na obr. 8.

Příklad 9

HPMC (65SH50) se za sucha smísí se sloučeninou D (volná báze) v hmotnostním poměru 1:1. Za použití zařízení Kilian SP300 se přímým lisováním vyrobí tablety o průměru 10 mm. Finální hmotnost tablety je okolo 250 mg. Stanoví se profily uvolňování léčiva (pH 1,0 a 6,8). Tyto profily jsou ukázány na obr. 9.

Příklad 10

120 mg HPMC (60SH50) a 120 mg HPMC (60SH10000) se za sucha smísí s 10 mg sloučeniny D (volná báze). Za použití zařízení Kilian SP300 se přímým lisováním vyrobí tablety o průměru 10 mm. Finální hmotnost tablety je okolo 250 mg. Stanoví se profily uvolňování léčiva (pH 1,0 a 6,8). Tyto profily jsou ukázány na obr. 10.

Příklad 11

HPMC polymery s různými molekulárními hmotnostmi (60SH50 a 60SH10000) se za sucha spolu smísí v hmotnostním poměru 3:1. Takto vzniklá polymerní směs se za sucha smísí se sloučeninou D (volná báze) a rovněž s následujícími solemi sloučeniny D:

hemisukcinát, methansulfonát, (3,4-dichlorbenzoylamino)acetát a (+)-0,0'-di-p-toluoyl-D-tartarát (připraven jak je popsáno shora). Tablety o průměru 8 mm pro každou jednotlivou kombinaci se připraví přímým lisováním za použití zařízení Kilian SP300. Finální hmotnost tablety je okolo 125 mg. Dávka léčiva je 10 mg (vzhledem k volné bázi). Stanoví se profily uvolňování léčiva (pH 6,8). Tyto profily jsou ukázány na obr. 11.

Příklad 12

HPMC (60SH10000) se za sucha smísí se sloučeninou D ve formě volné báze a rovněž s následujícími solemi sloučeniny D: hemisukcinát, methansulfonát, (3,4-dichlorbenzoylamino)acetát a (+)-0,0'-di-p-toluoyl-D-tartarát v hmotnostním poměru 60:40 (polymer:léčivo). Tablety o průměru 8 mm pro každou jednotlivou kombinaci se připraví přímým lisováním za použití zařízení Kilian SP300. Finální hmotnost tablety je mezi 125 mg a 178,8 mg, v závislosti na různých molekulárních hmotnostech báze a solí. Dávka léčiva je 50 mg (vzhledem k volné bázi). Stanoví se profily uvolňování léčiva (pH 6,8). Tyto profily jsou ukázány na obr. 12.

Příklad 13

HPMC (60SH10000) se za sucha smísí se sloučeninou D (volná báze) v následujících hmotnostních poměrech: 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60 a 30:70. Za použití zařízení Kilian SP300 se vyrobí přímým lisováním tablety o průměru 8 mm. Finální hmotnost tablety je okolo 125 mg. Dávka léčiva se liší mezi 12,5 mg a 87,5 mg. Stanoví se profily uvolňování léčiva (pH 6,8). Tyto profily jsou ukázány na obr. 13.

Příklad 14

HPMC (60SH10000) se za sucha smísí se sloučeninou D (volná báze) v následujících hmotnostních poměrech: 96:4, 70:30, 60:40 a 50:50. Za použití zařízení Kilian SP300 se vyrobí přímým lisováním tablety o průměru 12 mm. Finální hmotnost tablety je okolo 625 mg. Dávka léčiva se liší mezi 25 mg a 187,5 mg. Stanoví se profily uvolňování léčiva (pH 6,8). Tyto profily jsou ukázány na obr. 14.

Příklad 15

HPMC (60SH10000) se za sucha smísí se sloučeninou D (volná báze) v následujících hmotnostních poměrech: 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. Za použití zařízení Kilian SP300 se vyrobí přímým lisováním tablety o průměru 8 mm. Finální hmotnost tablety je mezi 80 mg a 300 mg. Stanoví se profily uvolňování léčiva (pH 6,8). Tyto profily jsou ukázány na obr. 15.

Příklad 16

Xantanová guma (XANTURAL[®] 180; CPKelco) se za sucha smísí se sloučeninou D (volná báze) v následujících hmotnostních poměrech: 90:10, 80:20, 70:30 a 60:40. Za použití zařízení Kilian SP300 se vyrobí přímým lisováním tablety o průměru 8 mm. Finální hmotnost tablety je okolo 125 mg. Dávka sloučeniny D (volná báze) se liší mezi 12,5 mg a 50 mg. Stanoví se profily uvolňování léčiva (pH 6,8). Tyto profily jsou ukázány na obr. 16.

Příklad 17

375 mg xantanové gumy (KELTROL[®] RD; CPKelco) se za sucha smísí s 250 mg sloučeniny D (volná báze). Za použití zařízení Kilian

SP300 se vyrobí přímým lisováním tablety o průměru 12 mm. Finální hmotnost tablety je 625 mg. Stanoví se profily uvolňování léčiva (pH 6,8). Tyto profily jsou ukázány na obr. 17.

Příklad 18

Xantanová guma (XANTURAL[®] 180; CPKelco) se za sucha smísí se sloučeninou D (volná báze) v následujících hmotnostních poměrech: 40:60, 33,3:66,7, 25:75 a 20:80. Za použití zařízení Kilian SP300 se vyrobí přímým lisováním tablety o průměru 8 mm. Finální hmotnost tablety je mezi 125 a 150 mg. Stanoví se profily uvolňování léčiva (pH 6,8). Tyto profily jsou ukázány na obr. 18.

Příklad 19

HPMC (60SH10000) se za sucha smísí se solí methansulfonové kyseliny sloučeniny D v hmotnostních poměrech 30,4:121,6, 46,6:106,4 a 60,8:91,2. Za použití zařízení Kilian SP300 se vyrobí přímým lisováním tablety o průměru 8 mm. Finální hmotnost tablety je 152 mg. Stanoví se profily uvolňování léčiva (pH 1,0 a 6,8). Tyto profily jsou ukázány na obr. 19.

Příklad 20

HPMC (60SH10000) se za sucha smísí se solí methansulfonové kyseliny sloučeniny D v hmotnostních poměrech 228:532, 304:456 a 380:380. Za použití zařízení Kilian SP300 se vyrobí přímým lisováním tablety o průměru 12 mm. Finální hmotnost tablety je 760 mg. Stanoví se profily uvolňování léčiva (pH 1,0 a 6,8). Tyto profily jsou ukázány na obr. 20.

Zkratky

API	=	ionizace za atmosférického tlaku (vzhledem k MS)
br	=	široký (vzhledem k NMR)
d	=	dublet (vzhledem k NMR)
DCM	=	dichlormethan)
DMF	=	N,N-dimethylformamid
DMSO	=	dimethylsulfoxid
dd	=	dublet dubletů (vzhledem k NMR)
Et	=	ethyl
ekv.	=	ekvivalenty
GC	=	plynová chromatografie
h	=	hodiny
HCl	=	kyseliny chlorovodíková
HPLC	=	vysokoúčinná kapalinová chromatografie
IMS	=	alkohol denaturovaný methanolem
IPA	=	izopropylalkohol
KF	=	Karl-Fischer
m	=	multiplet (vzhledem k NMR)
Me	=	methyl
MeCN	=	acetonitril
min.	=	minuty
t.t.	=	teplota tání
MS	=	hmotnostní spektroskopie
Pd/C	=	palladium na uhlí
q	=	kvartet (vzhledem k NMR)
rt	=	teplota místnosti
s	=	singlet (vzhledem k NMR)
t	=	triplet (vzhledem k NMR)
TLC	=	chromatografie na tenké vrstvě
UV	=	ultrafialový

Prefixy n-, sek-, izo a terc- mají obvyklé významy: normální, sekundární, izo a terciární.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutická kompozice s modifikovaným uvolňováním, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako aktivní složku obsahuje 4-({3-[7-(3,3-dimethyl-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}ethylkarbamát, terc-butyl-2-{7-[4-(4-kyanofenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl}ethylkarbamát nebo terc-butyl-2-{7-[(2S)-3-(4-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl}ethylkarbamát nebo farmaceuticky přijatelnou sůl kterékoliv z těchto sloučenin.

2. Farmaceutická kompozice s modifikovaným uvolňováním, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako aktivní složku obsahuje 4-({3-[7-(3,3-dimethyl-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}ethylkarbamát, terc-butyl-2-{7-[4-(4-kyanofenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl}ethylkarbamát nebo terc-butyl-2-{7-[(2S)-3-(4-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl}ethylkarbamát nebo farmaceuticky přijatelnou sůl kterékoliv z těchto sloučenin a farmaceuticky přijatelný nosič a/nebo jiné prostředky, kde nosič nebo příslušné prostředky poskytují modifikované uvolňování aktivní složky.

3. Kompozice podle nároku 1 nebo nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že aktivní složka je poskytována s farmaceuticky přijatelným nosičem.

4. Kompozice podle kteréhokoliv z předchozích nároků,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že kompozice je upravena pro zpožděné a/nebo trvalé uvolňování aktivní složky.

5. Kompozice podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvolňování je trvalé.

6. Kompozice podle kteréhokoliv z předchozích nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je upravena pro orální podání.

7. Kompozice podle kteréhokoliv z předchozích nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že aktivní složka je zabudována v polymerní matrici.

8. Kompozice podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že systém pro modifikované uvolňování je ve formě gelující matrice obsahující hydrofilní gelující složku a aktivní složku.

9. Kompozice podle kteréhokoliv z předchozích nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že aktivní složka je 4-({3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzonitril nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

10. Kompozice podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že aktivní složka je poskytována ve formě soli benzensulfonové kyseliny nebo soli toluensulfonové kyseliny.

11. Kompozice podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že aktivní složka je poskytována jako benzensulfonová sůl 4-({3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzonitrilu.

12. Kompozice podle kteréhokoliv z nároku 1 až 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že aktivní složka je terc-butyl-2-{7-[(2S)-3-(4-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl}ethylkarbamát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

13. Kompozice podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že aktivní složka je terc-butyl-2-{7-[(2S)-3-(4-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl}-ethylkarbamát.

14. Kompozice podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že aktivní složka je sůl methansulfonové kyseliny terc-butyl-2-{7-[(2S)-3-(4-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl}ethylkarbamátu.

15. Kompozice podle kteréhokoliv z nároků 8 až 14, v y z n a č u j í c í s e t í m, že gelující složkou je maltodextrin, xantan, skleroglukan, dextran, škrob, algináty, pullulan, hyaluronová kyselina, chitin, chitosan, albumin, želatina, poly-L-lysin, sodná poly(akrylová kyselina), poly(hydroxyethylmethakrylát), karboxypolymethylen, karbomer, polyvinylpyrrolidon, guarová guma, arabská guma, karayová guma, ghatti guma, guma z lusku rohovníku, tamarindová guma, gellanová guma, tragakantová guma, pektin, gluten, poly(vinylalkohol), ethylenvinylalkohol, poly(ethylenoxid), hydroxymethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, methylcelulóza, ethylcelulóza, karboxyethylcelulóza, ethylhydroxyethylcelulóza, karboxymethylhydroxyethylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, hydroxypropylethylcelulóza a sodná karboxymethylcelulóza nebo jejich kopolymer nebo jejich jednoduchá směs.

16. Kompozice podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m, že hydrofilní gelující složka zahrnuje xantan, hydroxypropylcelulózu, maltodextrin, skleroglukan, karboxypolymethylen, poly(ethylenoxid), hydroxyethylcelulózu nebo hydroxypropylmethylcelulózu nebo jejich kopolymer nebo jejich jednoduchou směs.

17. Kompozice podle nároku 16, v y z n a č u j í c í s e t í m, že hydrofilní gelující složka zahrnuje hydroxypropylmethylcelulózu.

18. Kompozice podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m, že 2% roztok hydrofilní gelující složky ve vodě má viskozitu mezi 3 a 150 000 cps.

19. Kompozice podle nároku 18, v y z n a č u j í c í s e t í m, že viskozita je mezi 10 a 120 000 cps.

20. Kompozice podle nároku 19, v y z n a č u j í c í s e t í m, že viskozita je mezi 30 a 50 000 cps.

21. Kompozice podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m, že viskozita je mezi 50 a 15 000 cps.

22. Kompozice podle kteréhokoliv z nároků 17 až 21, v y z n a č u j í c í s e t í m, že hydrofilní gelující složka zahrnuje směs hydroxypropylmethylcelulózových polymerů s různými viskozitami.

23. Kompozice podle kteréhokoliv z nároků 17 až 22, v y z n a č u j í c í s e t í m, že hydrofilní gelující složka zahrnuje jeden nebo více hydroxypropylmethylcelulózových polymerů, vyhovující standardu United States Pharmacopeia, substituční typy 2208, 2906, 1828 a/nebo 2910.

24. Kompozice podle nároku 16, v y z n a č u j í c í s e t í m, že hydrofilní gelující složka zahrnuje xantan.

25. Kompozice podle nároku 24, v y z n a č u j í c í s e t í m, že 1% roztok hydrofilní gelující složky ve vodě má viskozitu mezi 60 a 2000 cps.

26. Kompozice podle nároku 25, v y z n a č u j í c í s e t í m, že viskozita je mezi 600 a 1800 cps.

27. Kompozice podle nároku 26, v y z n a č u j í c í s e t í m, že viskozita je mezi 1200 a 1600 cps.

28. Kompozice podle kteréhokoliv z předchozích nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že kompozice dále obsahuje ředidlo.

29. Kompozice podle kteréhokoliv z předchozích nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že kompozice dále obsahuje mazadlo.

30. Kompozice podle nároku 29, v y z n a č u j í c í s e t í m, že mazadlo je stearát hořečnatý nebo stearylfumarát sodný.

31. Kompozice podle kteréhokoliv z předchozích nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že kompozice dále obsahuje kluzné činidlo.

32. Kompozice podle nároku 31, v y z n a č u j í c í s e t í m, že kluzné činidlo je koloidní oxid křemičitý.

33. Kompozice podle kteréhokoliv z předchozích nároků,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že kompozice dále obsahuje pojivo.

34. Kompozice podle nároku 33, v y z n a č u j í c í s e t í m, že pojivo je mikrokystalická celulóza.

35. Kompozice podle kteréhokoliv z nároků 28 až 34, v y z n a č u j í c í s e t í m, že celkové množství ředidla, mazadla, kluzného prostředku a/nebo pojiva v kompozici je do 85 % hmotnost/hmotnost.

36. Kompozice podle nároku 35, v y z n a č u j í c í s e t í m, že celkové množství je v rozsahu 0,5 až 45 % hmotnost/hmotnost.

37. Kompozice podle kteréhokoliv z nároků 7 až 36, v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství polymeru nebo příslušné hydrofilní gelující složky v systému je v rozsahu 5 až 99,5 % hmotnost/hmotnost.

38. Kompozice podle nároku 37, v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství je v rozsahu 30 až 70 % hmotnost/hmotnost.

39. Kompozice podle nároku 38, v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství je v rozsahu 35 až 65 % hmotnost/hmotnost.

40. Kompozice podle kteréhokoliv z předchozích nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství aktivní složky v kompozici je v rozsahu 0,5 až 80 % hmotnost/hmotnost.

41. Kompozice podle nároku 40, v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství je v rozsahu 3 až 70 % hmotnost/hmotnost.

42. Kompozice podle nároku 41, v y z n a č u j í c í s e

t í m, že množství je v rozsahu 5 až 65 % hmotnost/hmotnost.

43. Způsob přípravy kompozice podle kteréhokoliv z nároků 2 až 42, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje spojení aktivní složky s nosičem.

44. Způsob podle nároku 43, v y z n a č u j í c í s e t í m, že proces spojení zahrnuje granulaci za mokra nebo suchou granulaci, přímé lisování nebo kombinaci těchto procesů.

45. Kompozice podle kteréhokoliv z nároku 1 až 42 pro použití jako léčivo.

46. Kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 42 pro použití k profylaxi nebo léčbě arytmie.

47. Použití kompozice jak je definována v kterémkoliv z nároků 1 až 42 pro přípravu léčiva pro použití k profylaxi nebo léčbě arytmie.

48. Použití podle nároku 47, kde arytmie je atriální nebo ventrikulární arytmie.

49. Použití podle nároku 47, kde arytmie je atriální fibrilace.

50. Použití podle nároku 47, kde arytmie je atriální flutter.

51. Způsob profylaxe nebo léčby arytmie, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podá savčímu pacientovi, který trpí nebo je náchylný k takovému stavu, kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 42.

52. Způsob podle nároku 51, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že arytmie je atriální nebo ventrikulární arytmie.

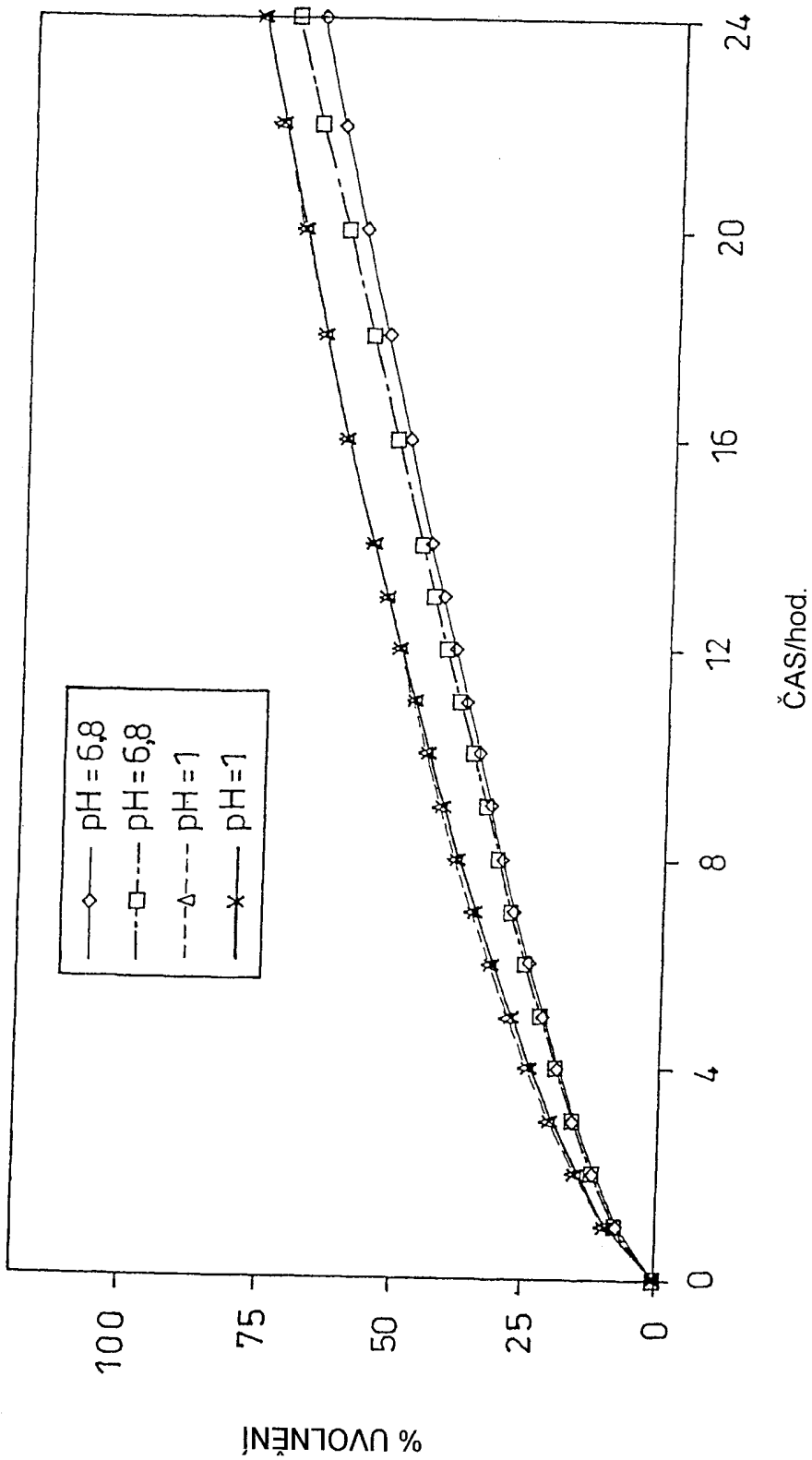
53. Způsob podle nároku 51, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že arytmie je atriální fibrilace.

54. Způsob podle nároku 51, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že arytmie je atriální flutter.

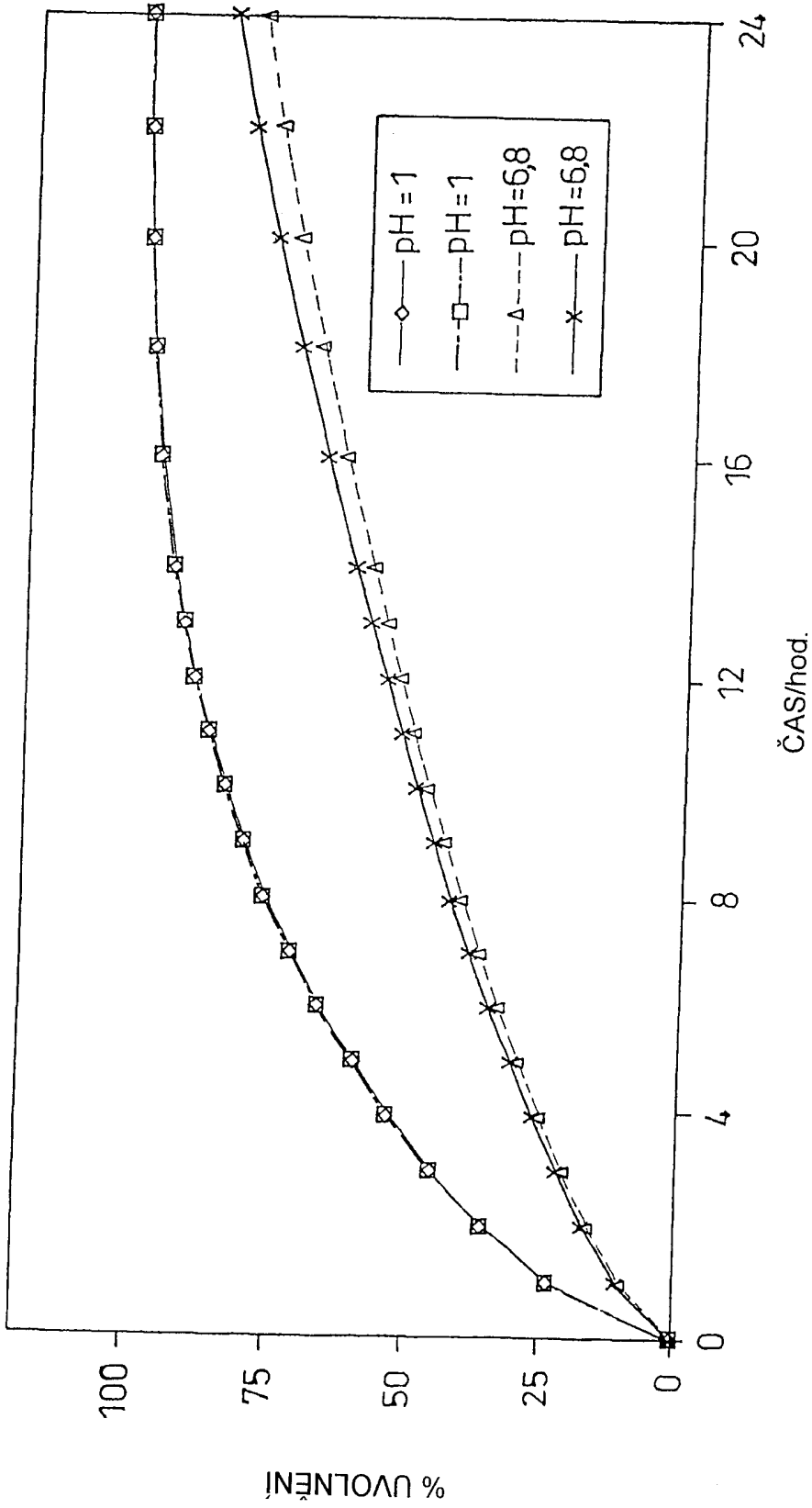
10.10.03

2005-2759

1/26



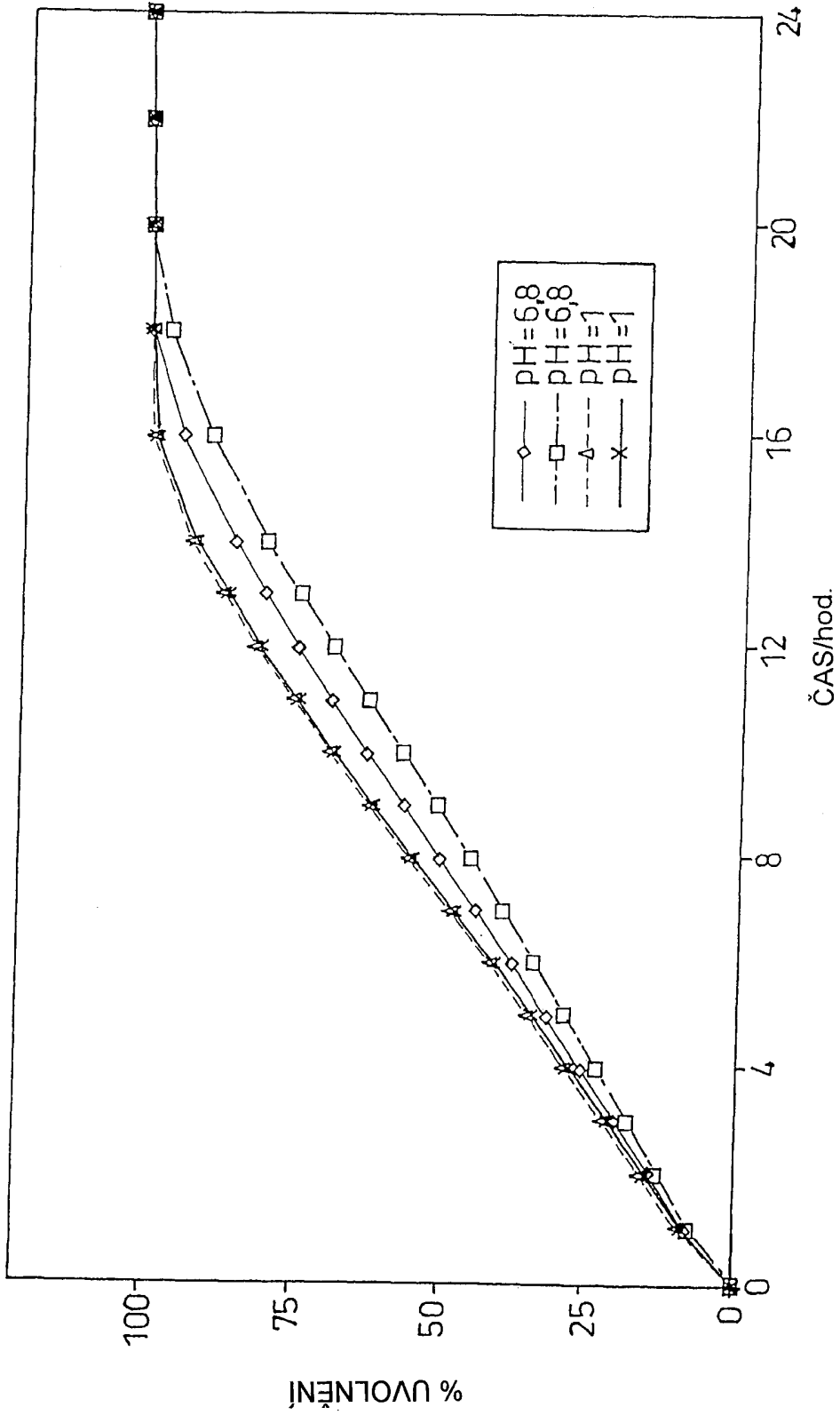
Obr. 1 (a)



Obr. 1 (b)

10.10.03

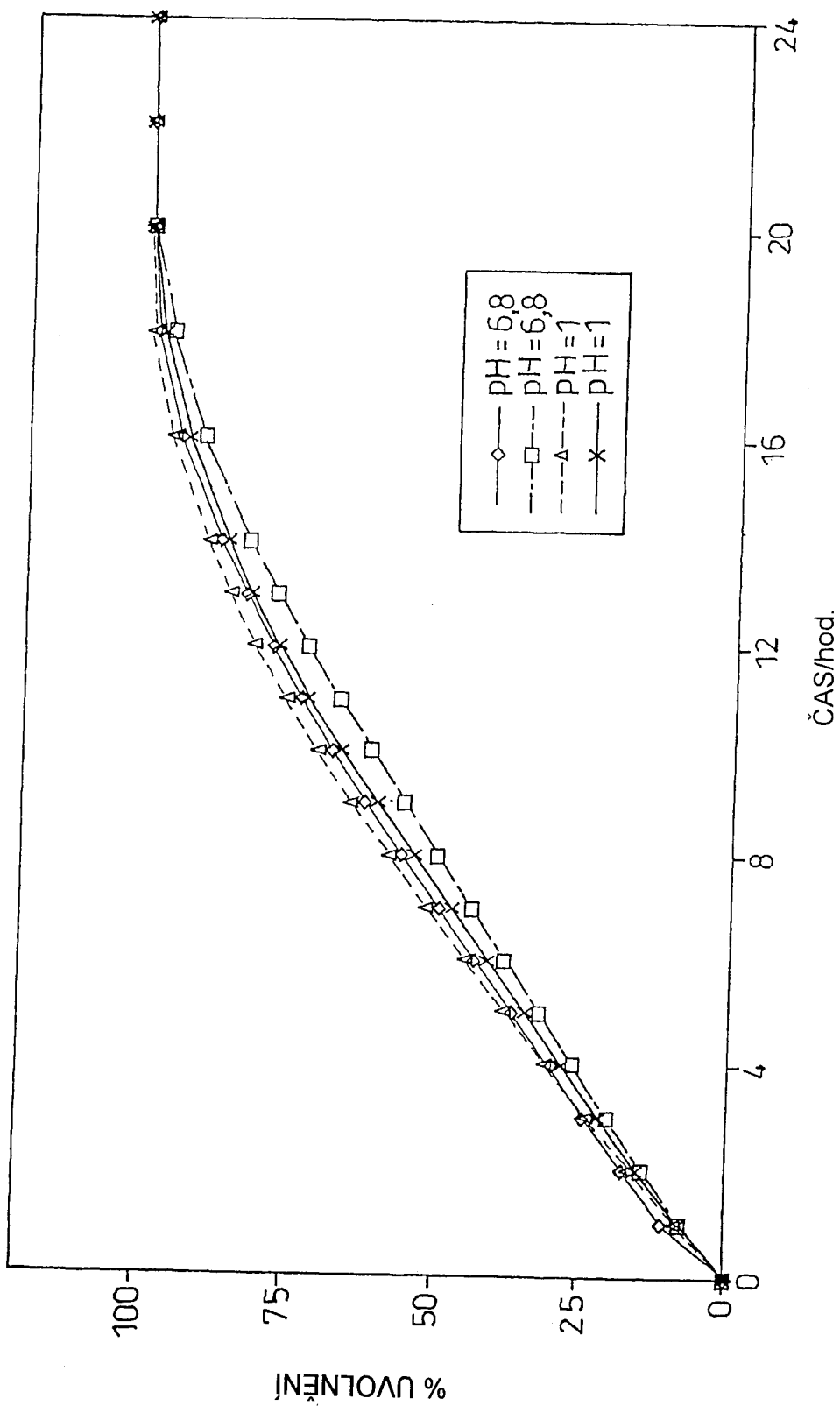
3/26



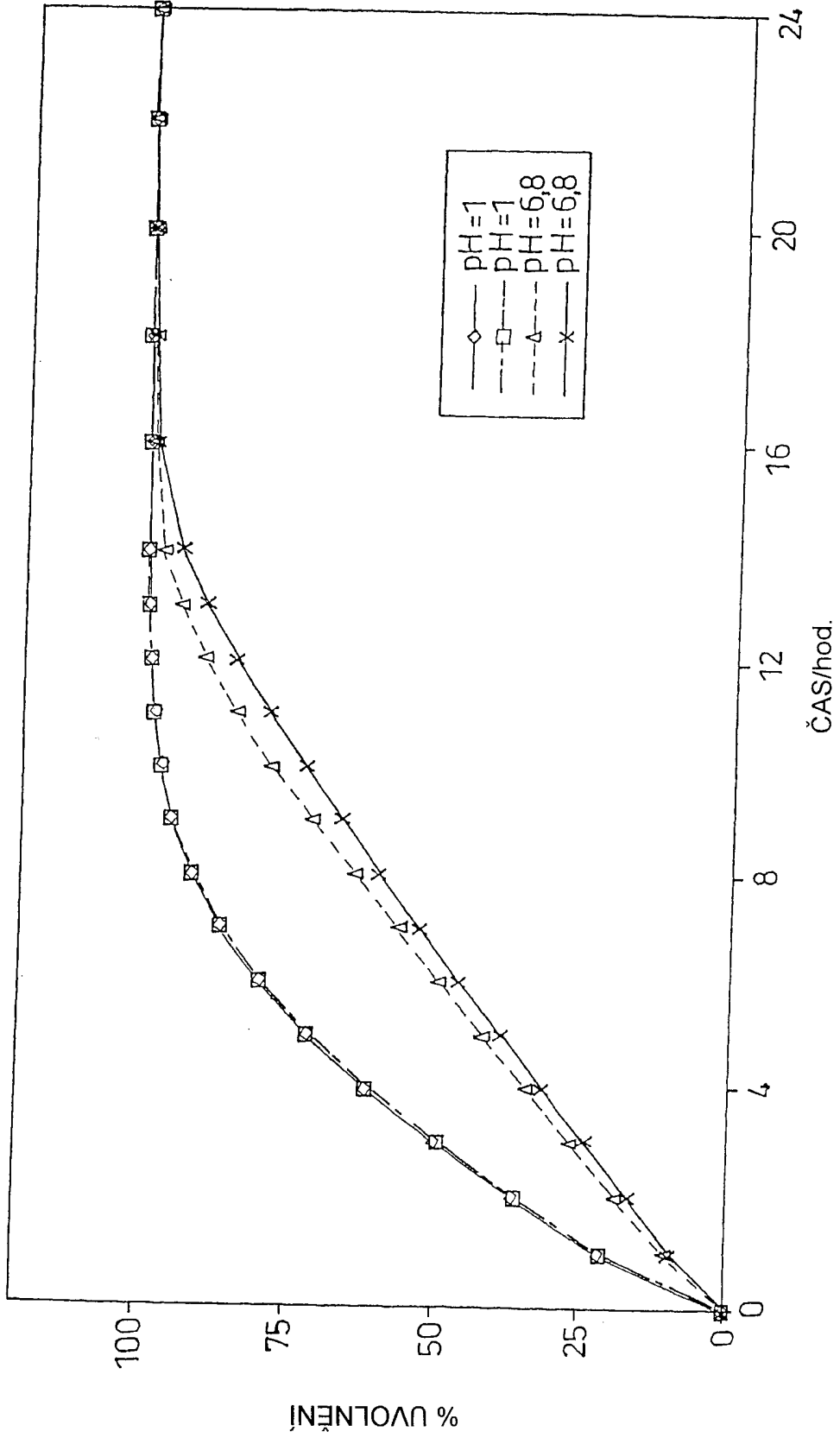
Obr. 2 (a)

10.10.03

4/26



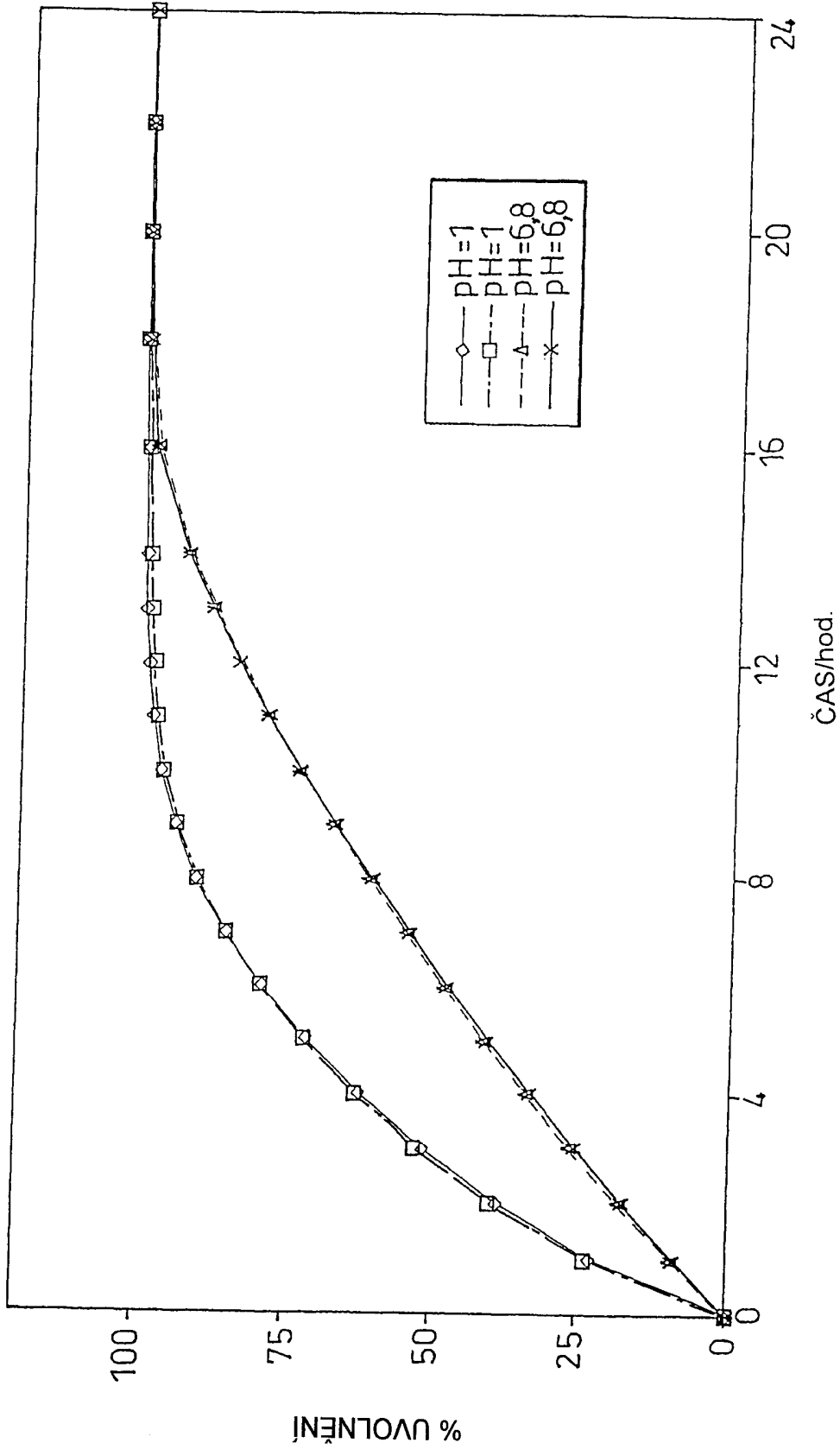
Obr. 2 (b)



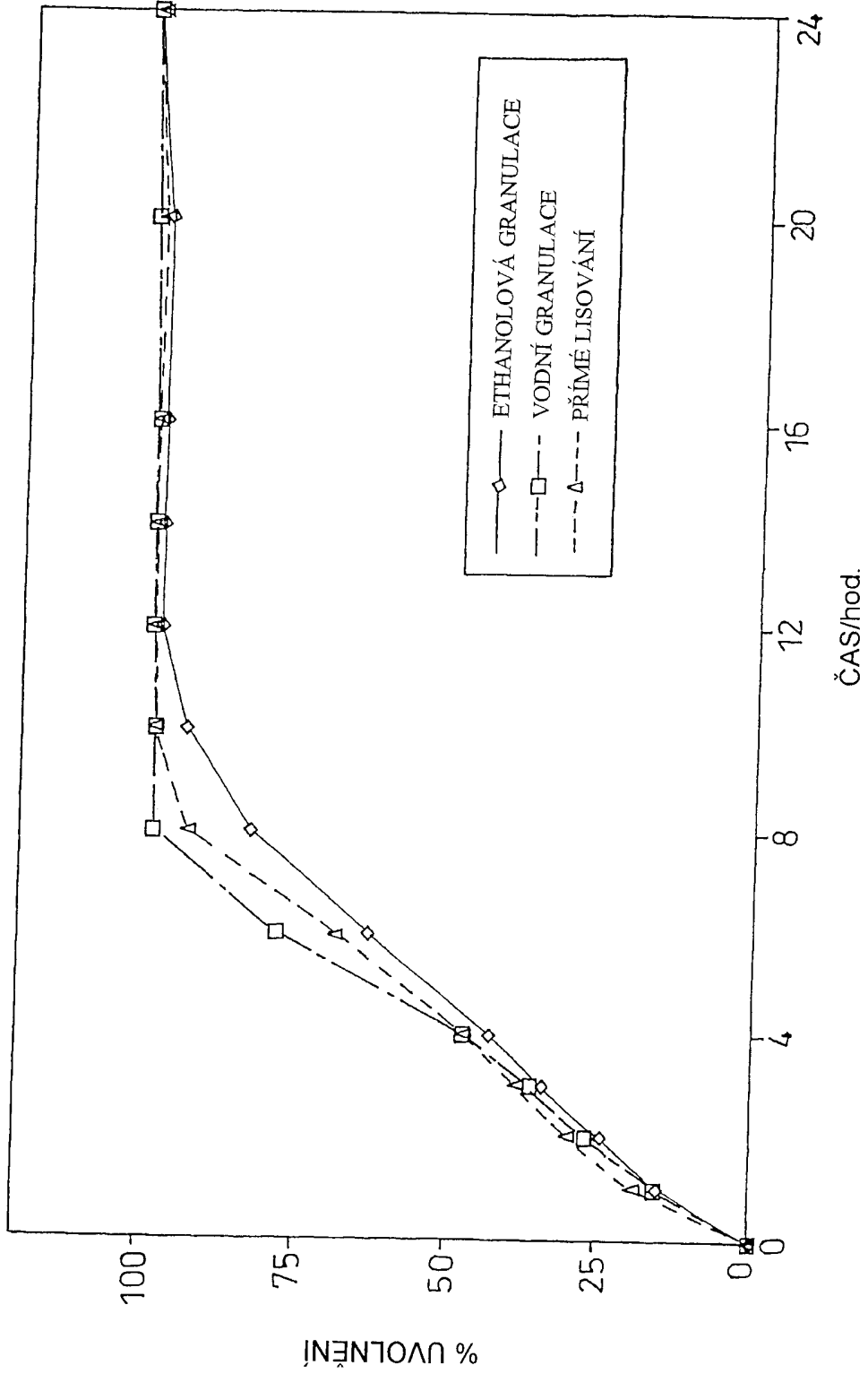
Obr. 2 (c)

10.10.03

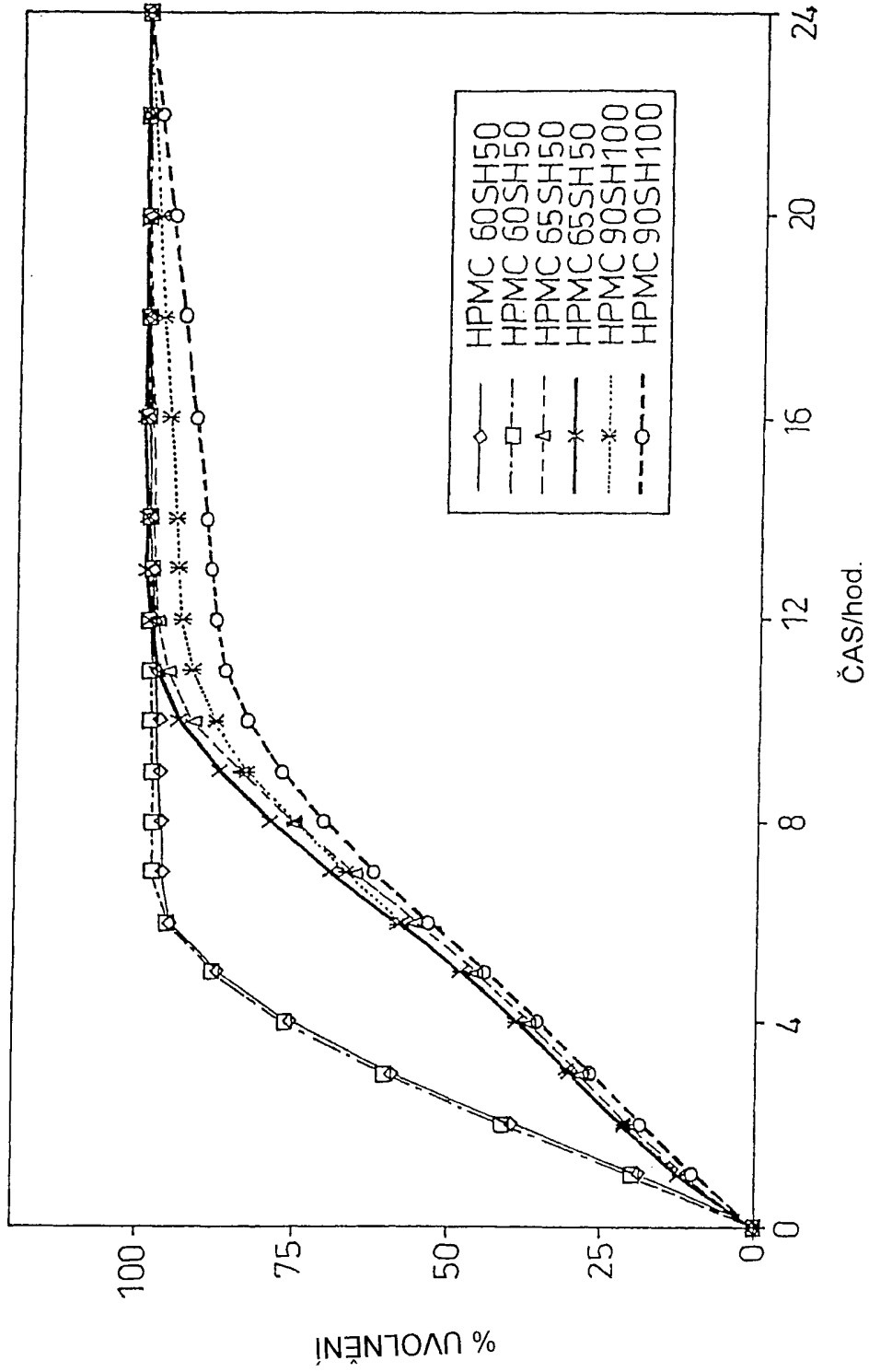
6/26



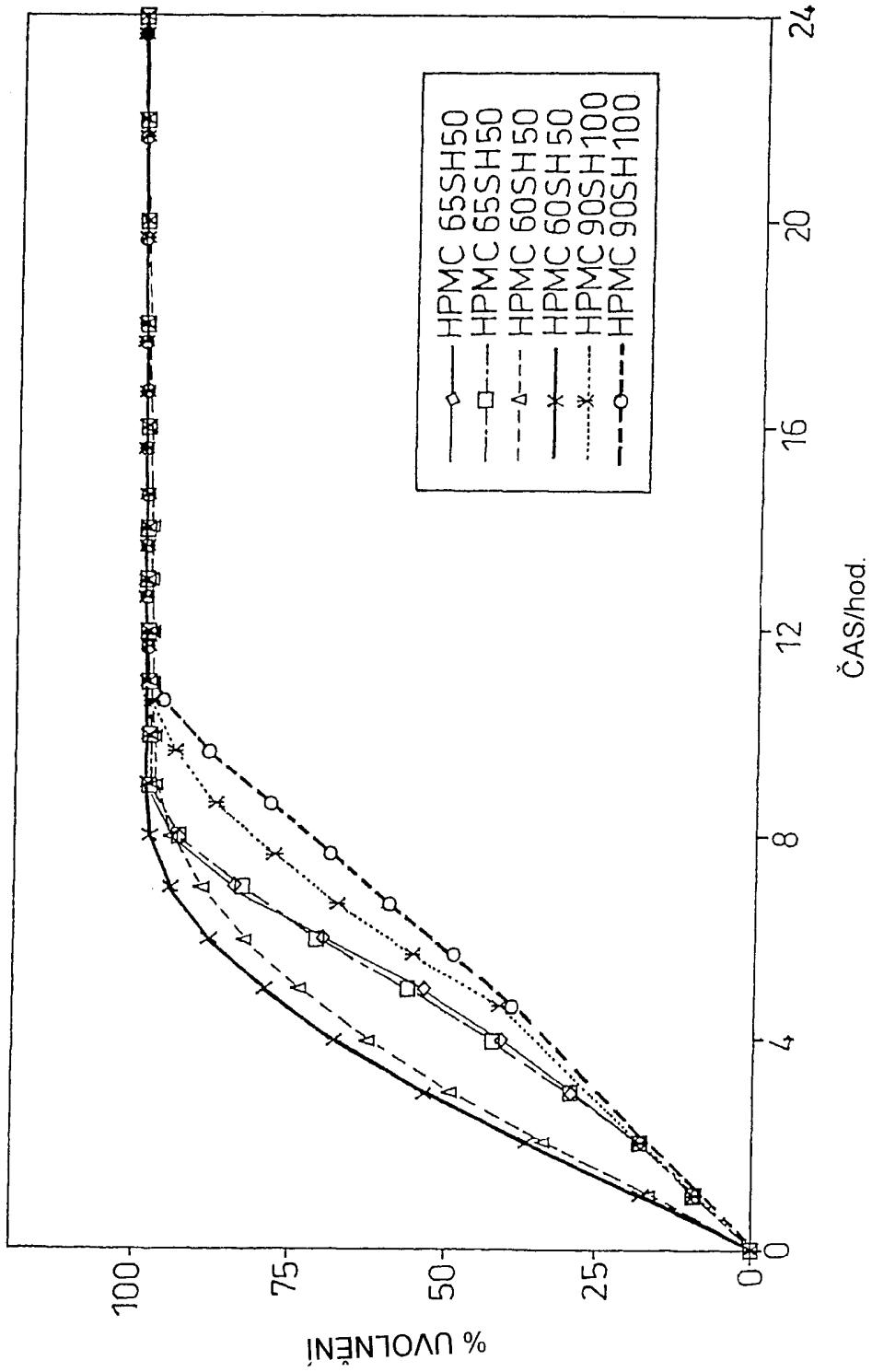
Obr. 2 (d)



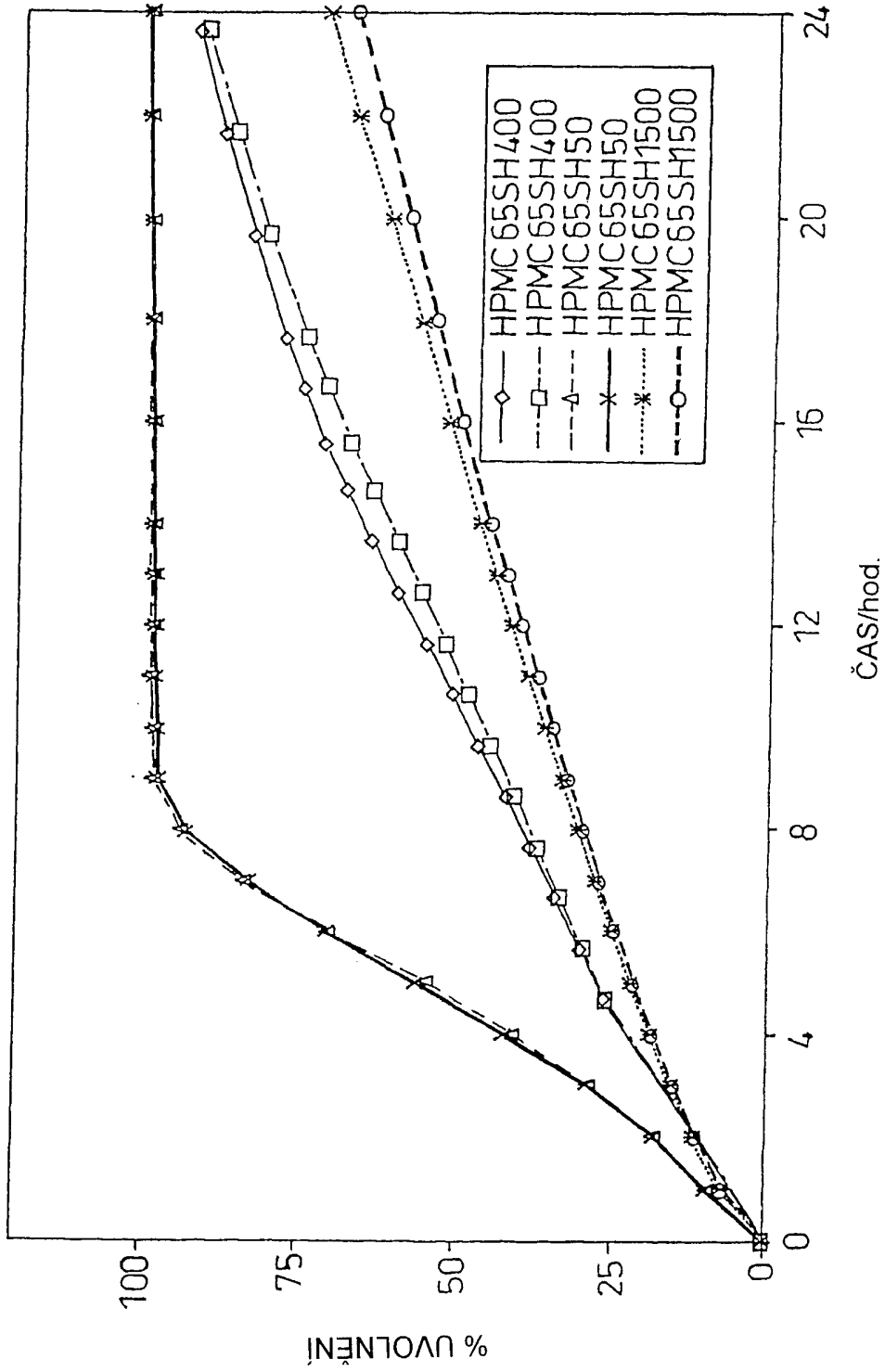
Obr. 3



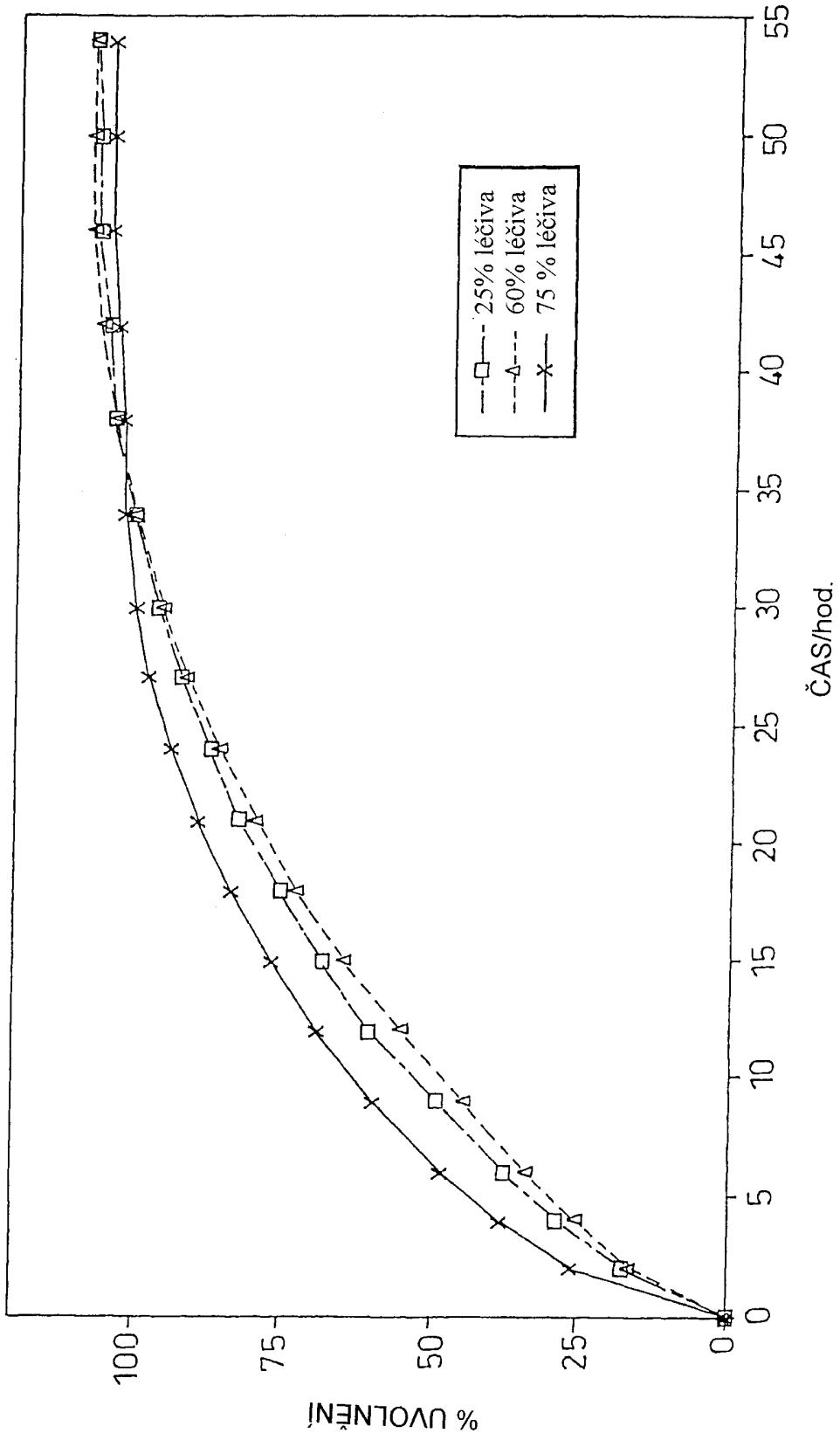
Obr. 4 (a)



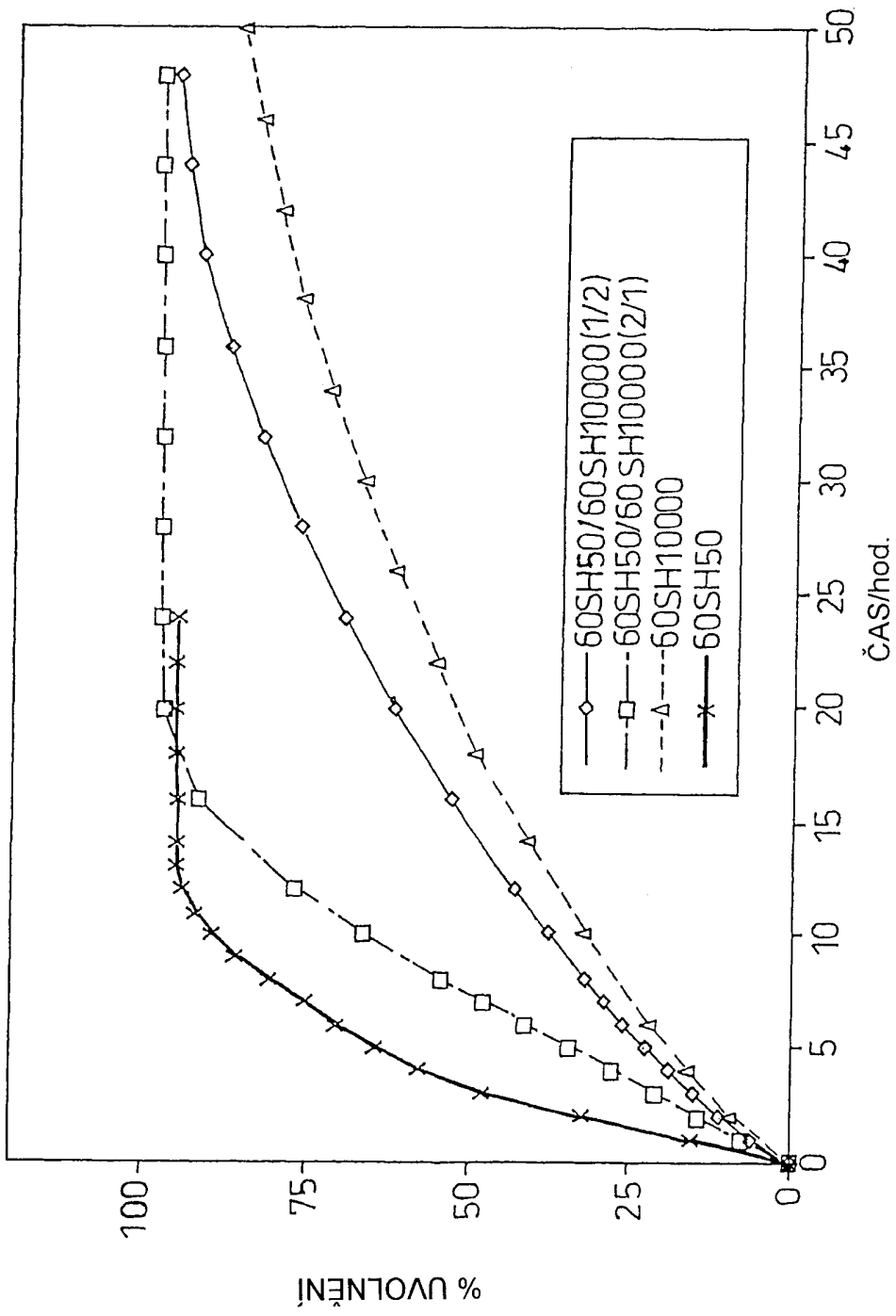
Obr. 4 (b)



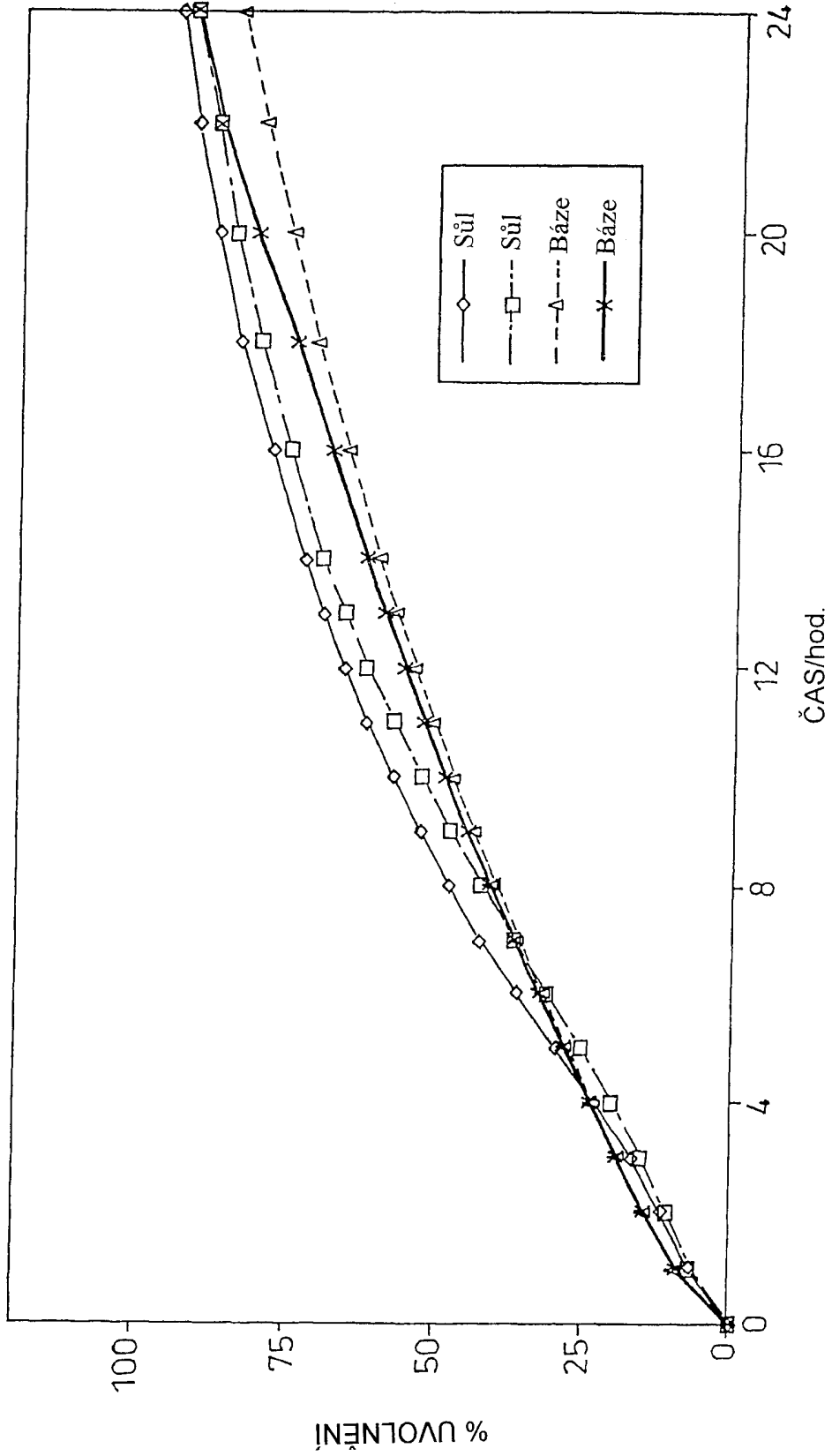
Obr. 4 (c)



Obr. 5



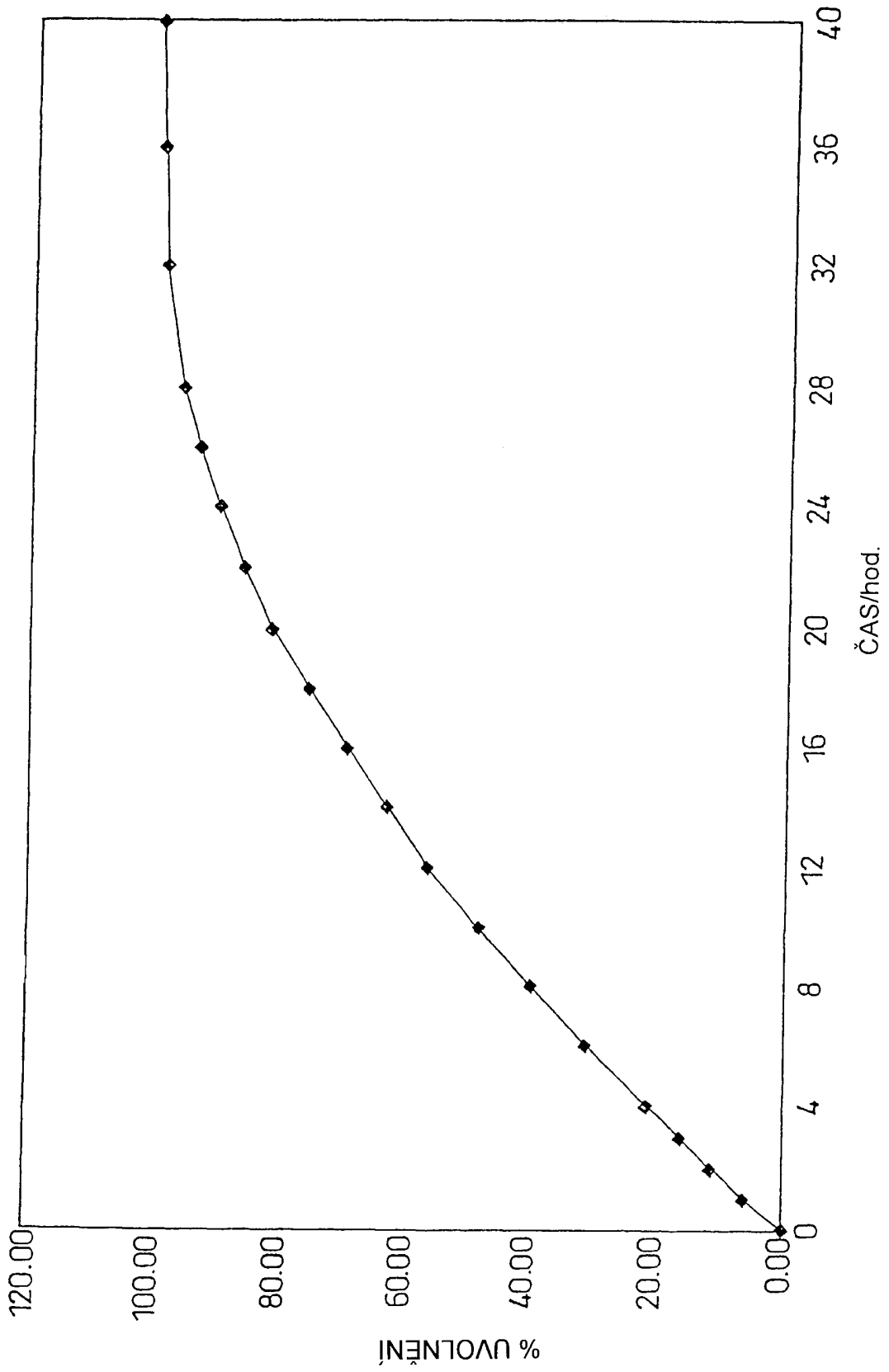
Obr. 6



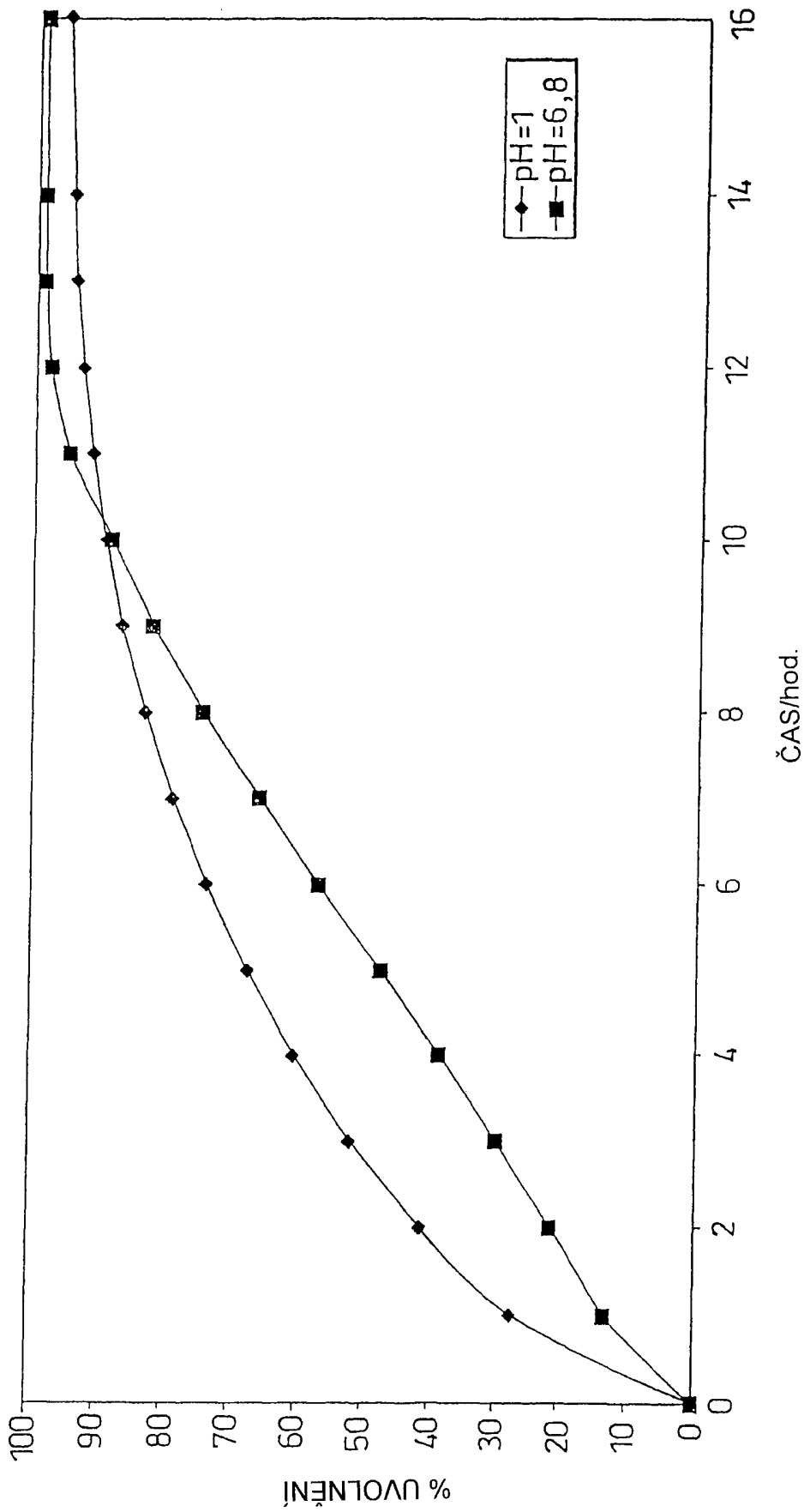
Obr. 7

10.10.03

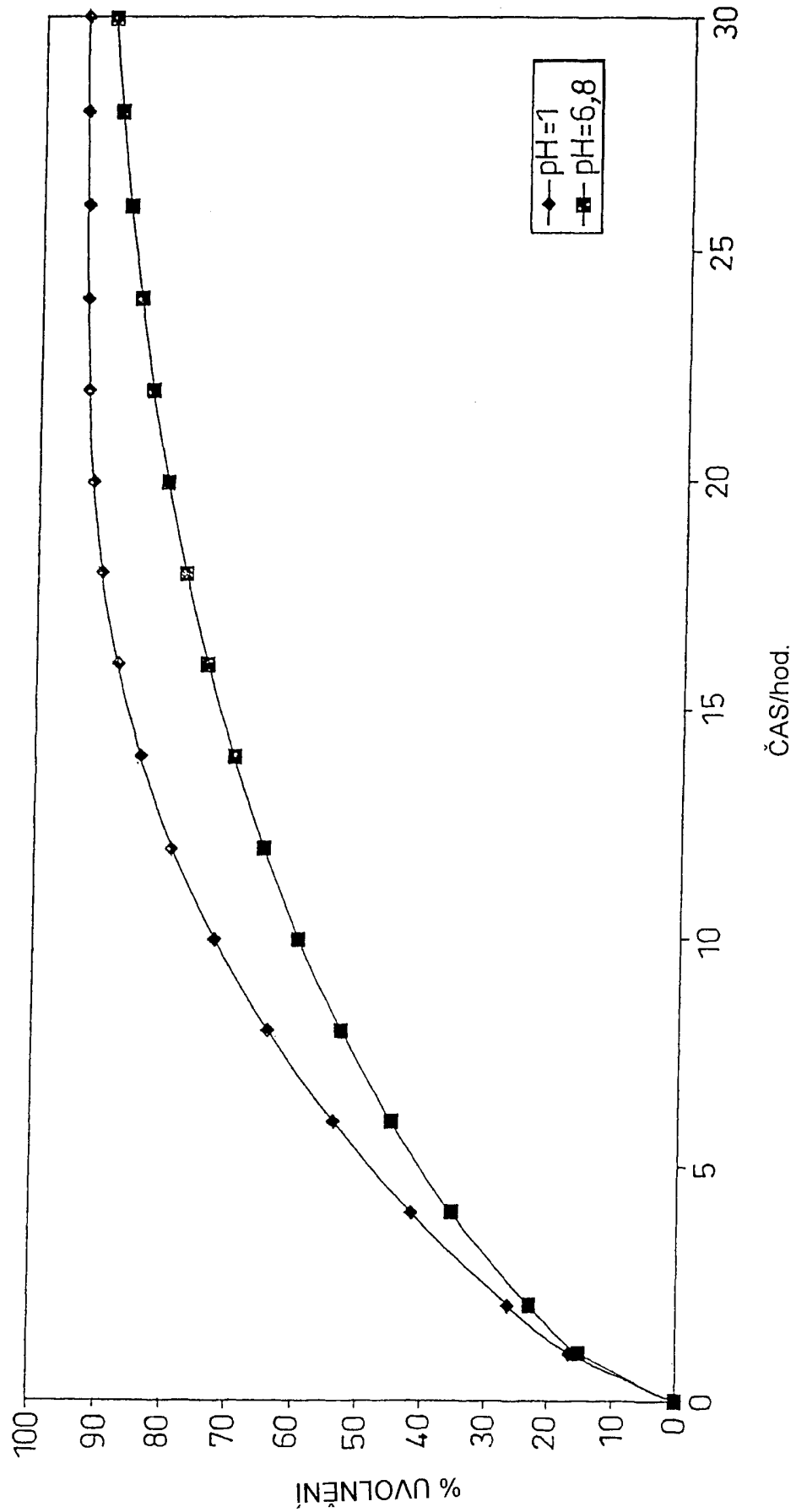
14/26



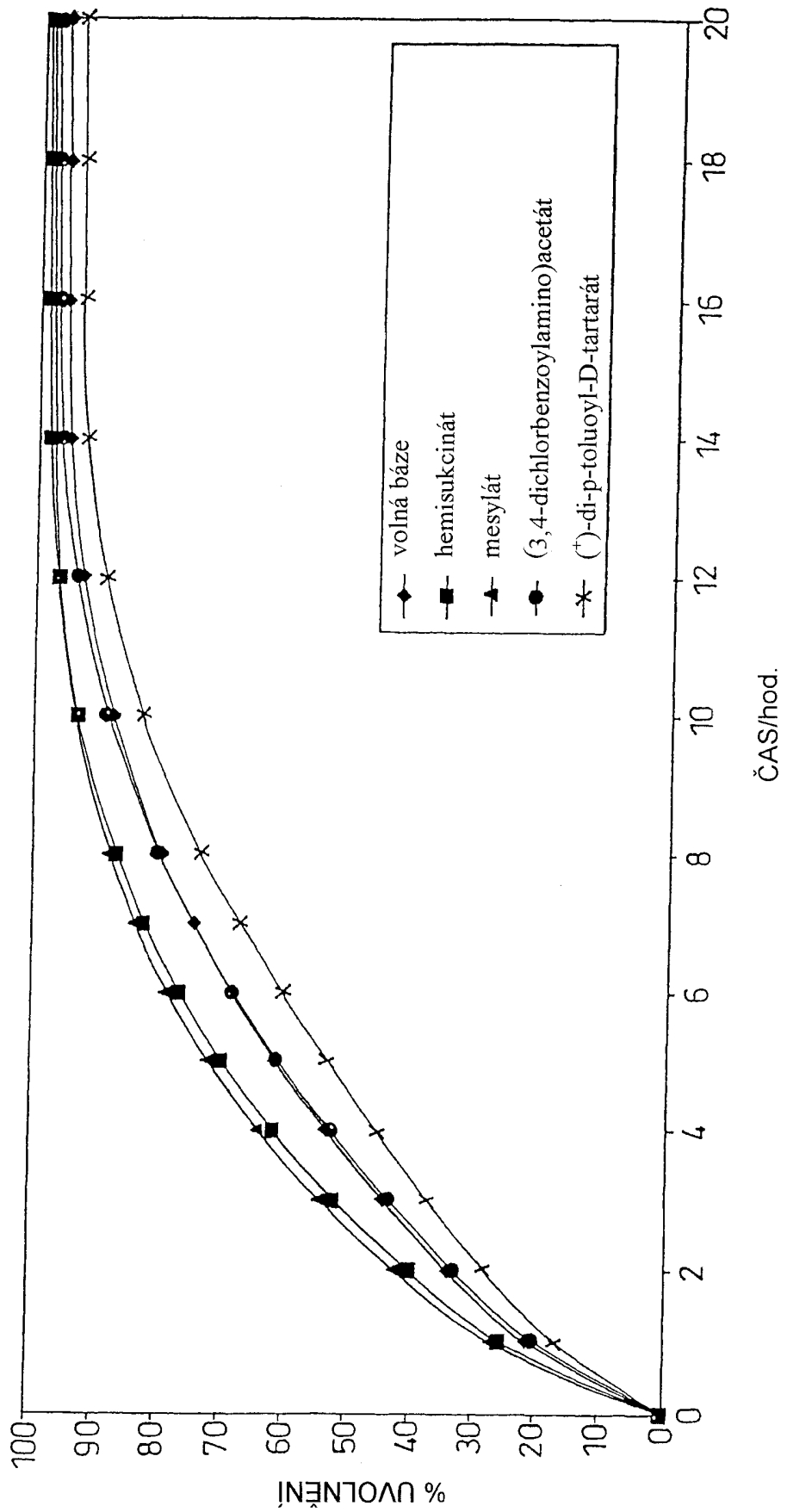
Obr. 8



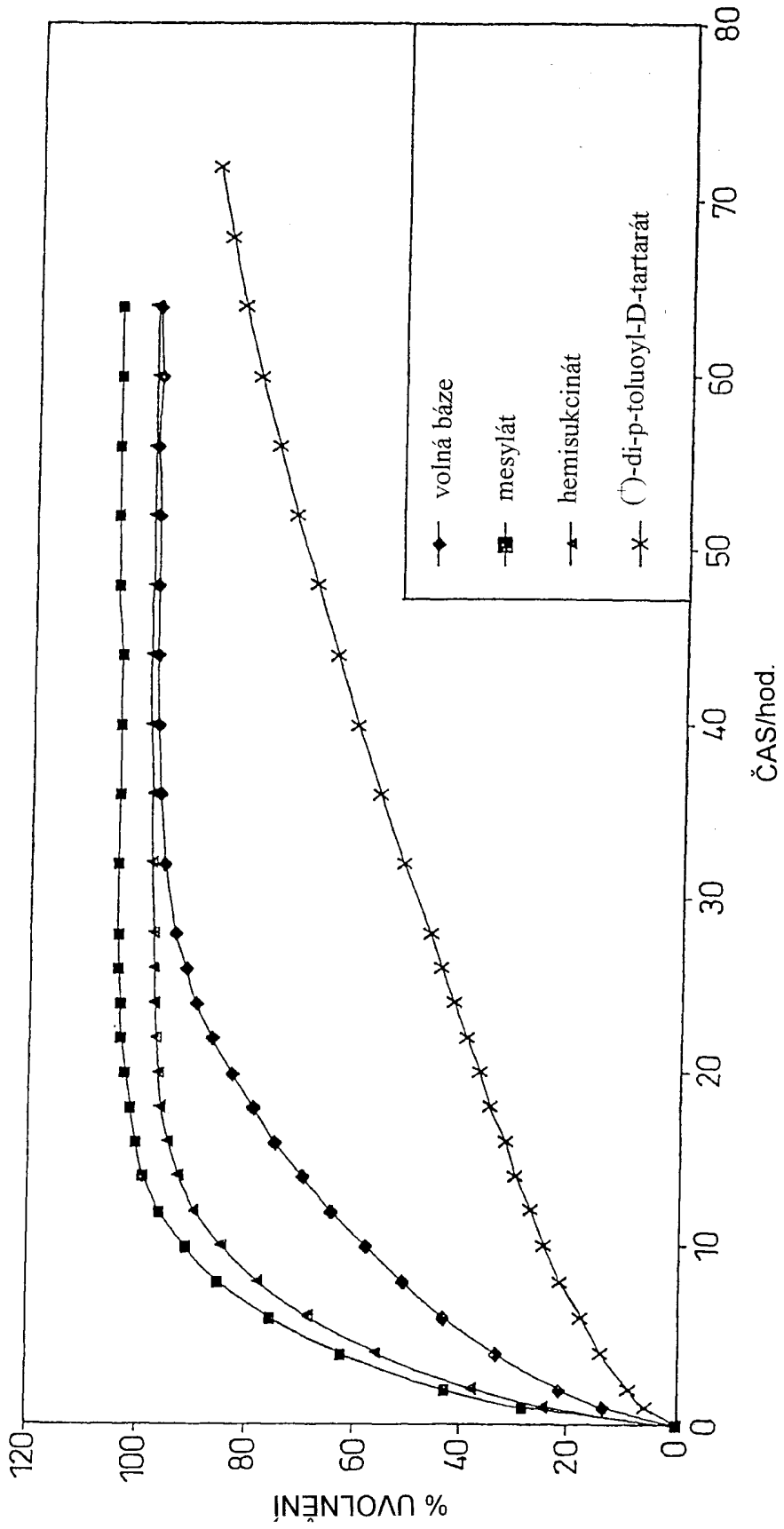
Obr. 9



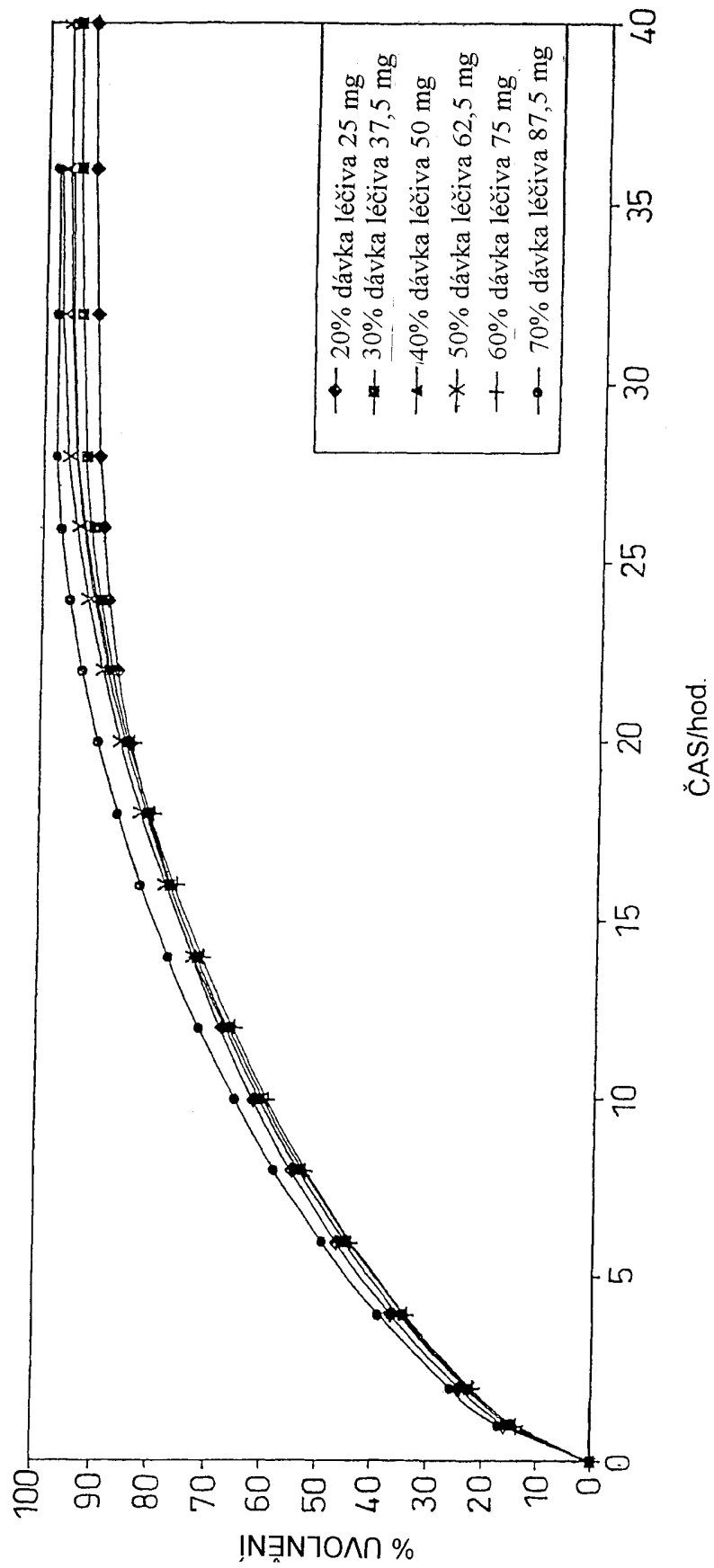
Obr. 10



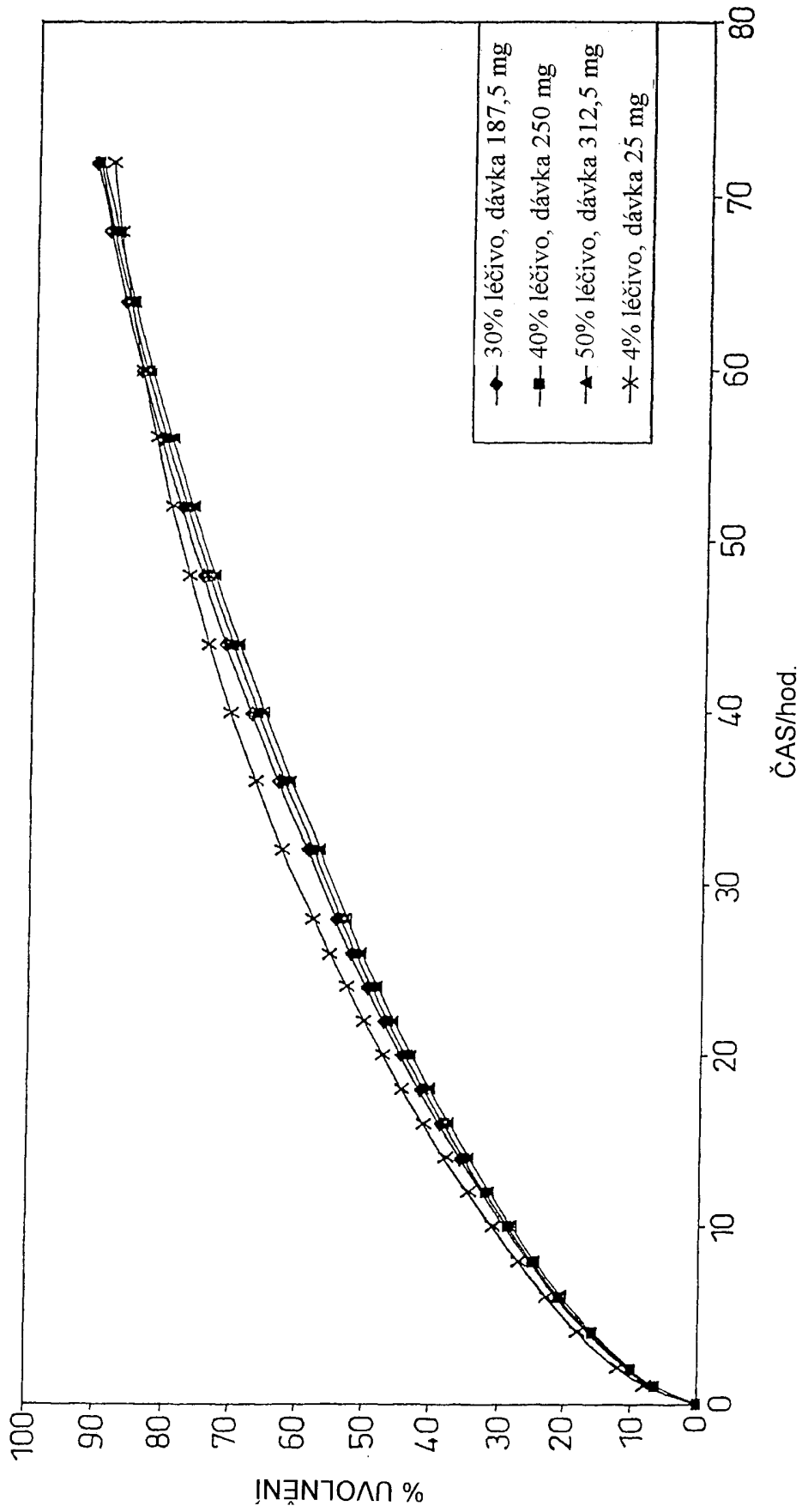
Obr. 11



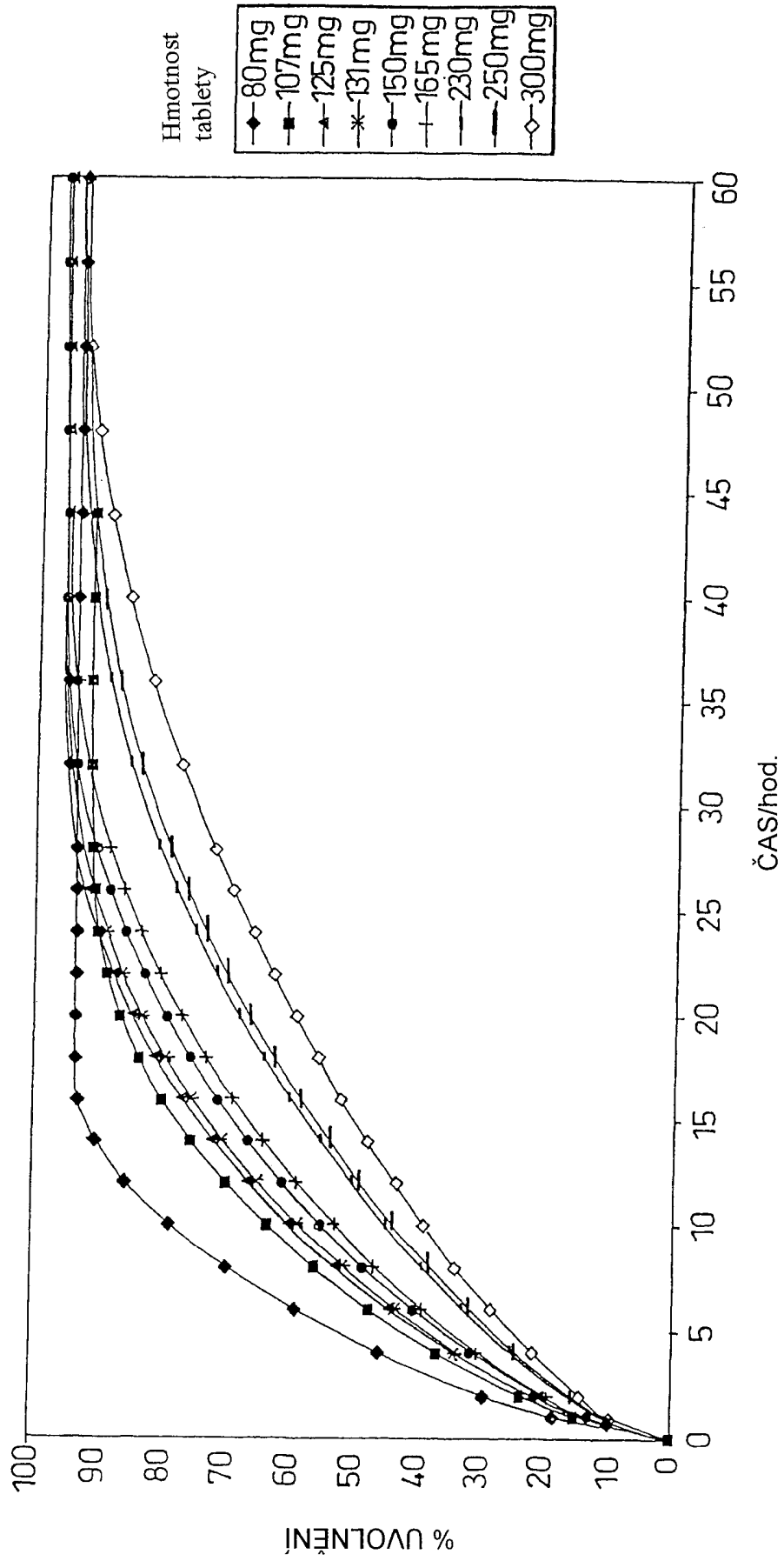
Obr. 12



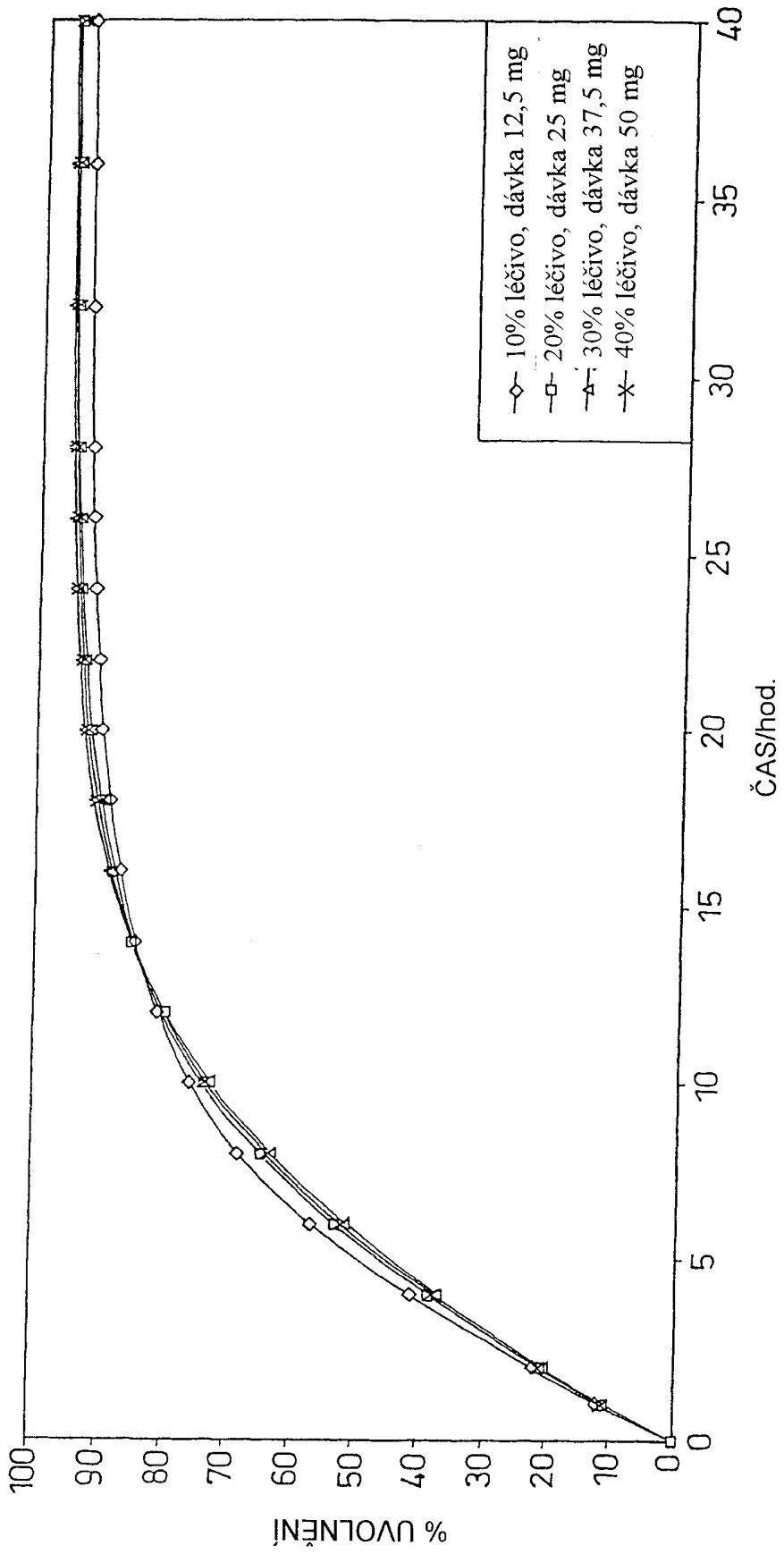
Obr. 13



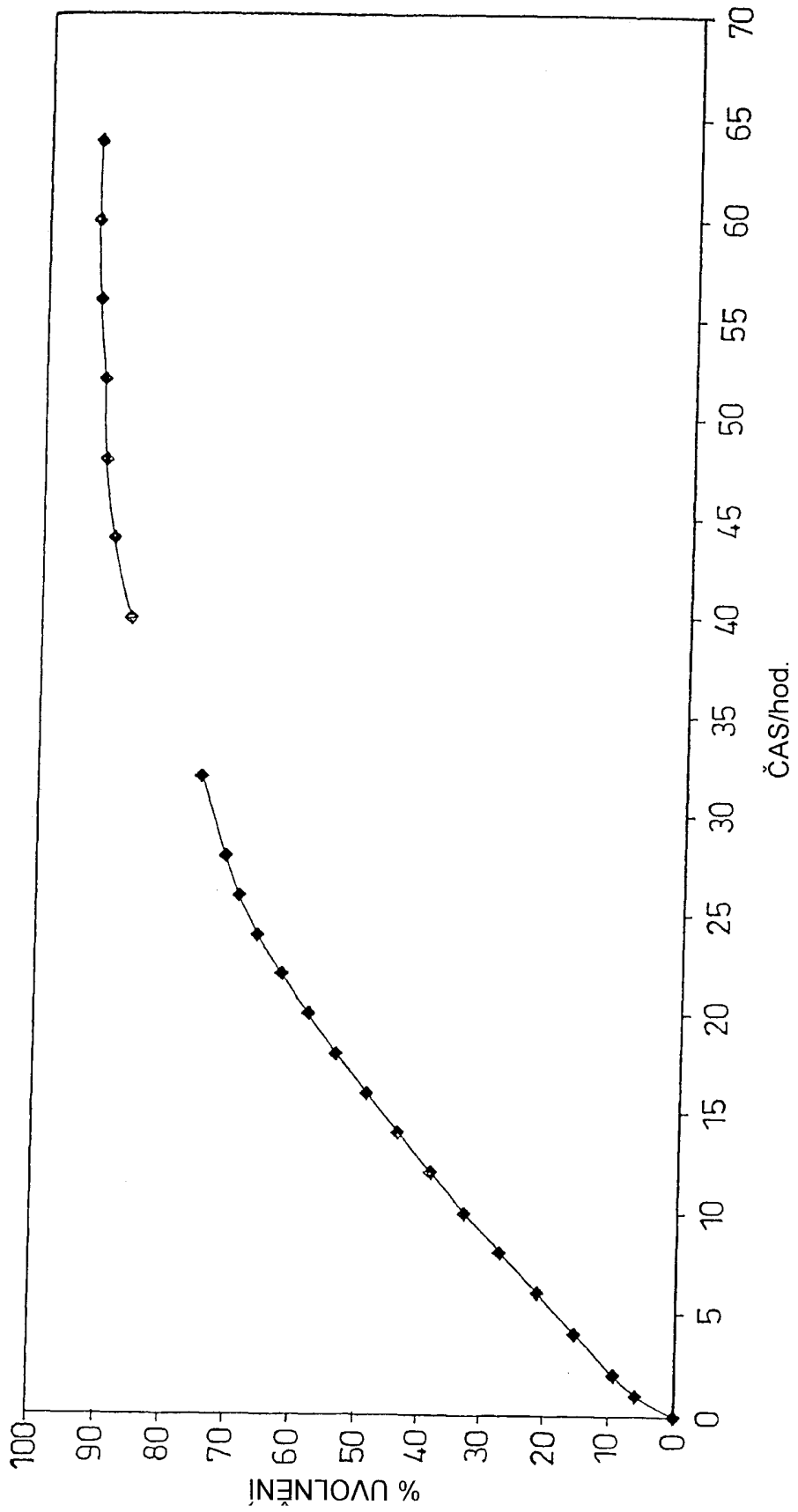
Obr. 14



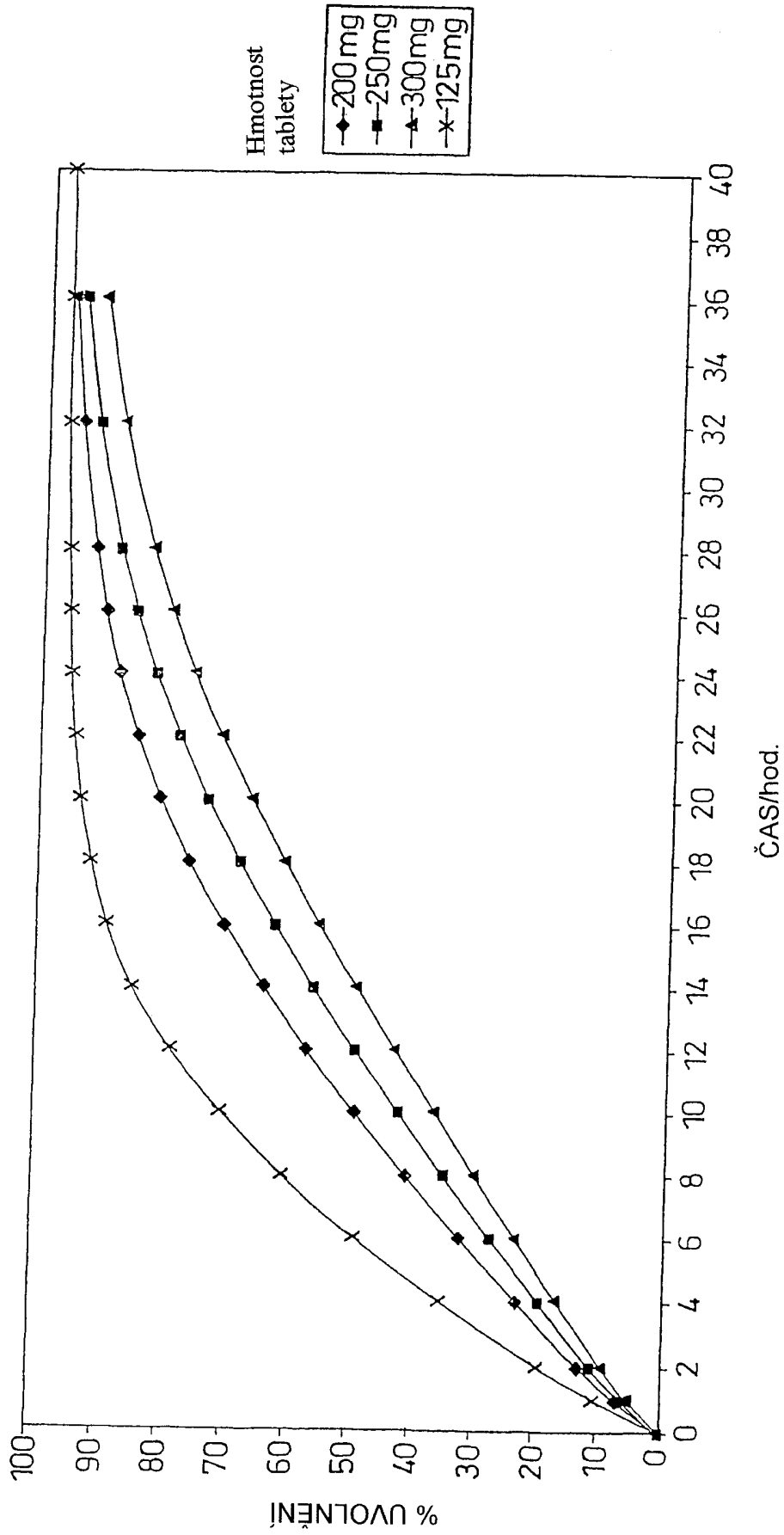
Obr. 15



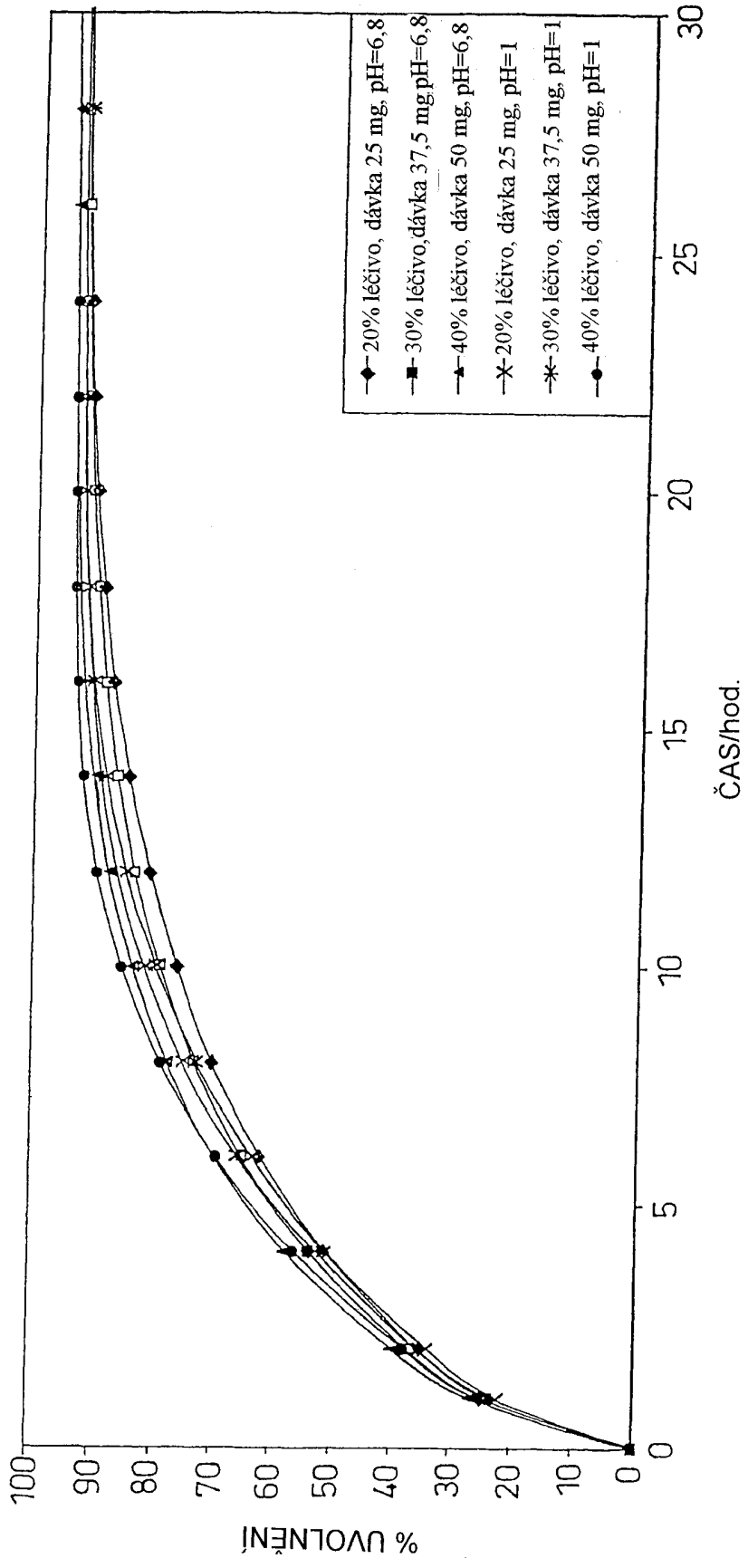
Obr. 16



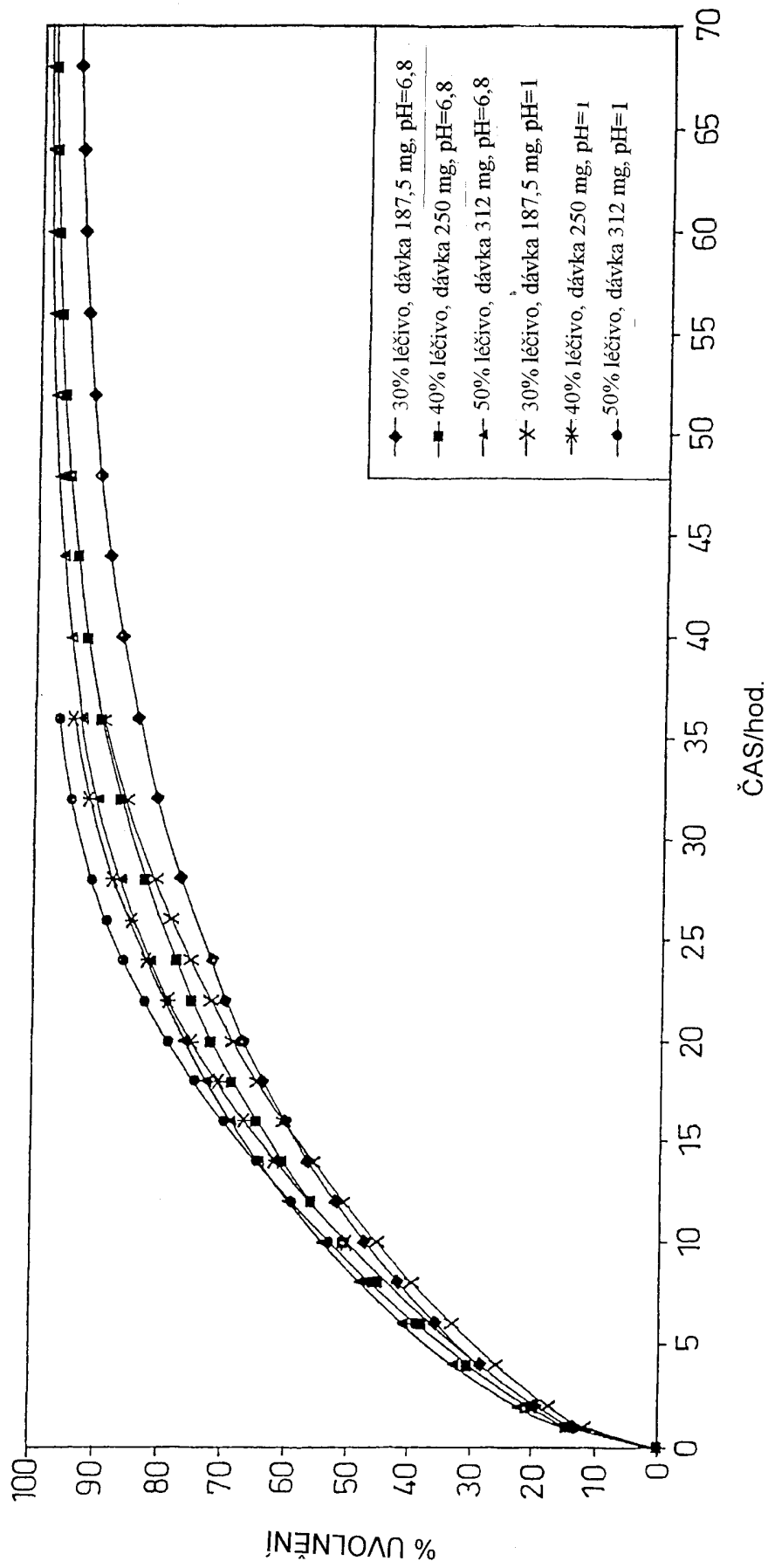
Obr. 17



Obr. 18



Obr. 19



Obr. 20