



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **129174** (13) **C2**
(51) МПК (2025.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 9/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

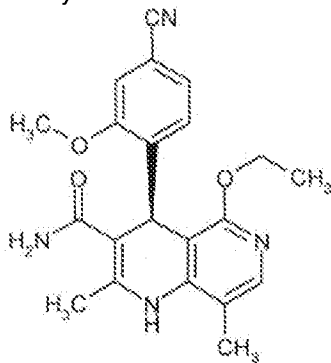
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	a 2018 02872	(72) Винахідник(и):	Платцек Йоханнес (DE)
(22) Дата подання заявки:	18.08.2016	(73) Володілець (володільці):	БАСР ФАРМА АКЦІЕНГЕЗЕЛЬШАФТ, Müllerstr. 178, 13353 Berlin, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	06.02.2025	(74) Представник:	Шамріна Олена Олексіївна, реєстр. №141
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	15182043.8	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2008/104306 A2, 04.09.2008 Discovery of BAY 94-8862: A Nonsteroidal Antagonist of the Mineralocorticoid Receptor for the Treatment of Cardiorenal Diseases / LARS BÄRFACKER et al. // ChemMedChem. 2012. Vol. 7. P. 1385 – 1403 WO 2016/016287 A1, 04.02.2016
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	21.08.2015		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.07.2018, Бюл.№ 14		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	05.02.2025, Бюл.№ 6		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2016/069558, 18.08.2016		

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ (4S)-4-(4-ЦІАНО-2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-5-ЕТОКСИ-2,8-ДИМЕТИЛ-1,4-ДИГІДРО-1,6-НАФТИРИДИН-3-КАРБОКСАМІДУ ТА ЙОГО ОЧИЩЕННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ФАРМАЦЕВТИЧНО АКТИВНОЇ РЕЧОВИНИ

(57) Реферат:

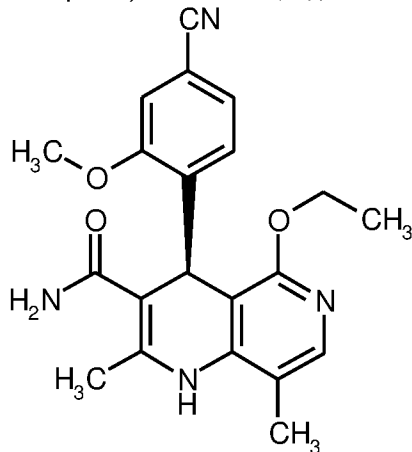
Винахід стосується нового і поліпшеного способу одержання (4S)-4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-етокси-2,8-диметил-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксаміду формули (I) та проміжних сполук



(I).

UA 129174 C2

Винахід стосується нового і поліпшеного способу одержання (4S)-4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-етокси-2,8-диметил-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксаміду формули (I)



(I).

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

10 Сполука формули (I) і процес її одержання описані в публікаціях WO2008/104306 і ChemMedChem 2012, 7, 1385, причому в обох публікаціях докладно описаний дослідницький метод синтезу. Недоліком описаного вище синтезу є неможливість його здійснення у промисловому масштабі, оскільки багато стадій здійснюють із дуже високим розбавленням, із дуже великим надлишком реагентів, тому загальний вихід виявляється відносно невеликим. Окрім цього, необхідно здійснювати численні проміжні стадії для очищення продуктів методом хроматографії, що, як правило, потребує дуже високих технічних витрат, а також великої кількості розчинників, чого слід уникати, наскільки це можливо. Деякі стадії не можна реалізувати з причин, пов'язаних із вимогами безпеки і особливостями технології.

15 Тому існувала також потреба в розробленні способу синтезу, придатного до здійснення в промислових масштабах, який дозволяє одержувати сполуку формули (I) високої чистоти з можливістю відтворення при великому загальному виході та низьких виробничих витратах і відповідає вимогам усіх регламентуючих і нормативних документів для забезпечення клінічних випробувань активною речовиною і можливості її застосування згодом для відповідного представлення органам влади.

Згідно з винаходом було розроблено дуже ефективний спосіб синтезу, який дозволяє виконувати вищевказані вимоги.

25 Згідно з публікацією ChemMedChem 2012, 7, 1385, в якій описаний дослідницький метод синтезу сполуки формули (I), сполуку формули (I) одержують 10 стадіями, виходячи з ваніліну, із загальним виходом 3,76 % теоретичного значення. Сполуку формули (I) одержували шляхом випарювання фракцій, очищених методом хроматографії, у формі аморфної твердої речовини; визначений спосіб кристалізації кінцевого продукту для встановлення поліморфії досі не описаний.

30 Наведена далі схема 1 пояснює відомий спосіб одержання сполуки формули (I).

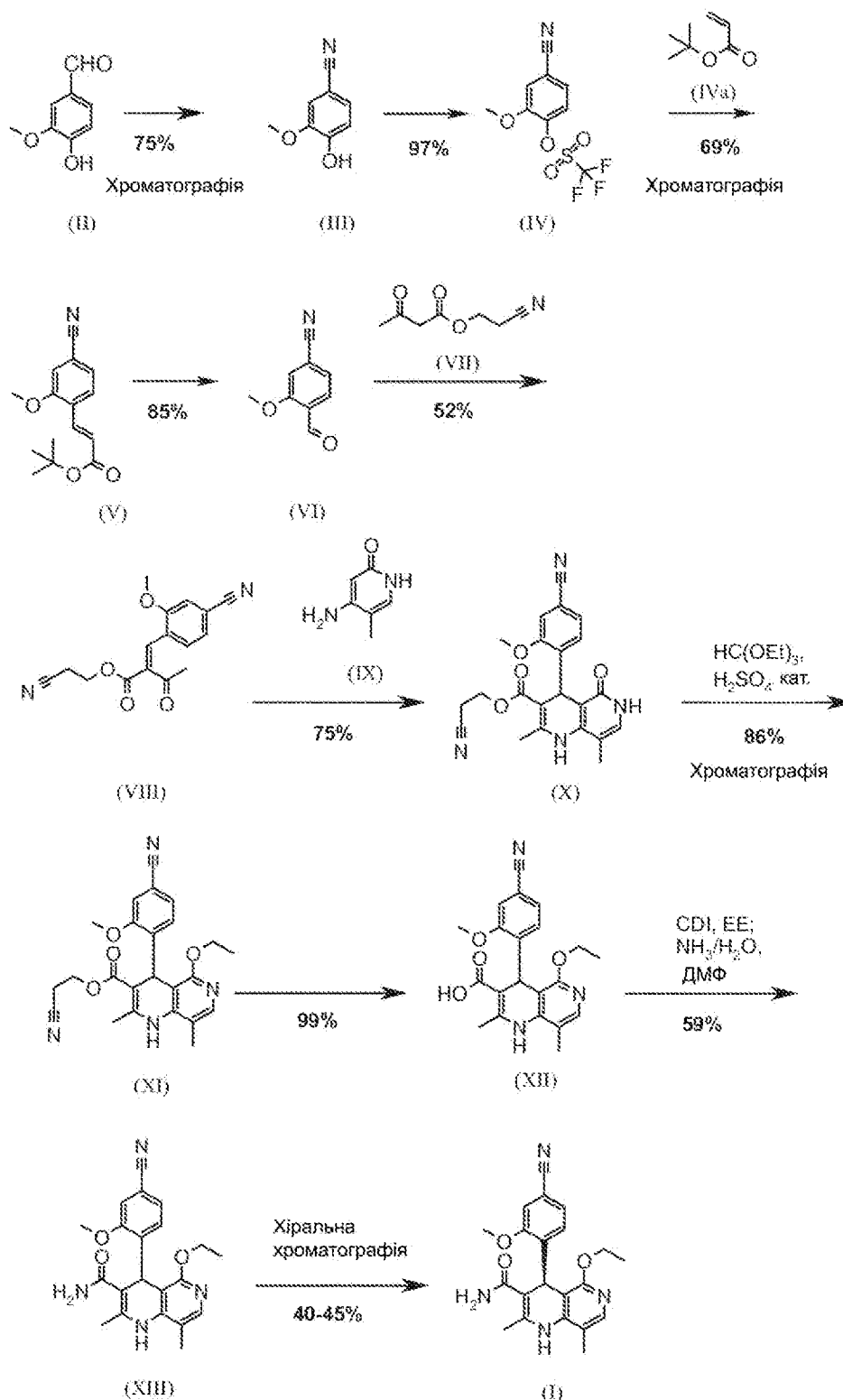


Схема 1: Дослідницький синтез сполуки формули (I)

Застосовували 3 стадії очищення методом хроматографії, а також стадію хіральної хроматографії для розділення енантіомерів рацемату формули (XIII). Стадії здійснювали почасти з дуже великим розбавленням та із застосуванням дуже великої кількості реагентів.

Так, зокрема, послідовність одержання нітрилальдегіду проміжного продукту (VI), який відіграє центральну роль у цьому синтезі, також не є прийнятною з точки зору атомної ефективності.

Схема 2 пояснює новий відповідний винахідовий спосіб, виходячи з нітрилальдегіду (VI), який дозволяє одержати сполуку формули (I) у 4 стадії із загальним виходом 31,5 % теоретичного значення (8,8 % описаного вище дослідницького синтезу, виходячи з альдегіду (VI)) без

очищення проміжних продуктів методом хроматографії.

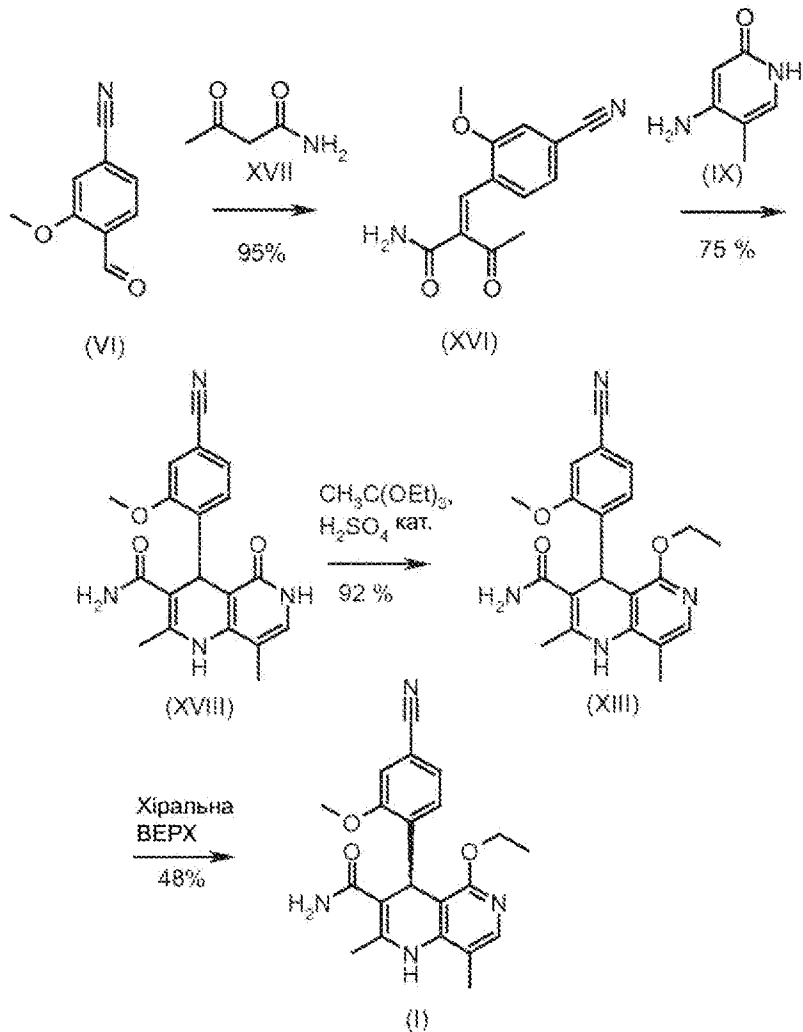
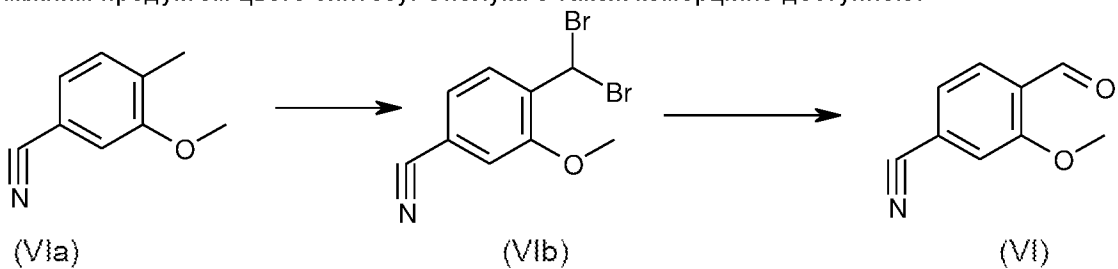


Схема 2: Відповідний винаходіві спосіб одержання сполуки формули (I).

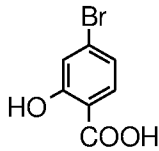
Для розділення енантіомерів застосовують метод препаративної хіральної вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) (наприклад, технологію хроматографії з псевдорухомим шаром адсорбента (англ. simulated moving bed, SMB) або технологію Varicol).

Альдегід (VI) відомий із літератури (J. Med. Chem. 2007, 50, 2468-2485) і є важливим проміжним продуктом цього синтезу. Сполука є також комерційно доступною.

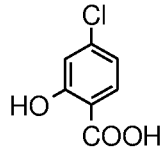


Виходячи з 4-ціано-2-метокситолуолу (VIa) із застосуванням NBS одержують дибромід (VIb), який піддають перетворенню в етанолі із 2,46 екв. нітрату срібла (у воді) на цільовий альдегід (VI). Цей описаний у літературі синтез, а також описаний у дослідницькому синтезі спосіб є абсолютно непридатними для масштабування до багатотонного виробництва, тому існувала нагальна потреба у новому ефективному і економічнішому способі синтезу.

Галогенбензойні кислоти (XIV) і (XIVa)

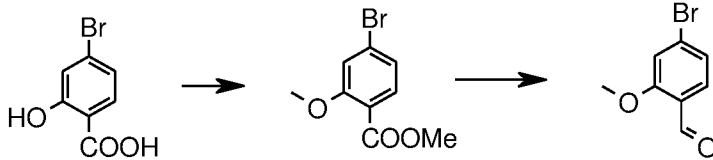


(XIV)



(XIVa)

є комерційно доступними у великій кількості. Було розроблено дуже ефективний та економічний процес, в якому проміжні продукти (XV) і (XVI)



(XIV)

(XV)

(XIX)

не відокремлюють, а розчиняють, і в формі розчину піддають подальшому перетворенню. Це є можливим лише тому, що вихід і чистота відповідного перетворення є дуже високими (>95 % теоретичного значення). Метилетеровий естер (XV) відомий із літератури (Journal of Medicinal Chemistry, 1992, том 35, стор. 734–740); його одержують шляхом перетворення із застосуванням дуже легколеткого, шкідливого для здоров'я і дорогого метилїодиду.

Було доведено, що аналогічно можна застосовувати важколеткий, більш економічний диметилсульфат. Виходячи з кислоти (XIV), у розчиннику, такому як ацетон, 2-бутанон, тетрагідрофуран (ТГФ), 2-метил-ТГФ, диметилформамід (ДМФ), диметиламін (ДМА) або N-метилпіролідон (НМП), піддають перетворенню із диметилсульфатом із застосуванням допоміжної основи, такої як карбонат калію, карбонат натрію, карбонат кальцію, карбонат літію, N-метилімідазол, триетиламін, піридин, 2,6-лутидин при температурі 50-100 °С на метилетеровий естер (XV). При цьому йдеться про відомий фахівцям метод естерифікації кислот і етерифікації фенолів (Tetrahedron, 2013, том 69, стор. 2807-2815, Journal of the American Chemical Society, 2013, том 135, стор. 5656-5668).

Особливо переважним виявилось перетворення в ацетоні зі зворотним холодильником (56 °С) із застосуванням диметилсульфату і карбонату калію. Для цього диметилсульфат протягом 4 годин додавали до киплячої реакційної суміші. Ацетон видаляли відгонкою і заміняли толуолом (передистиляція). Для обробки додавали воду (руйнування надлишкового диметилсульфату), відокремлювали фазу толуолу і промивали водою та насиченим розчином кухонної солі, після чого розчин толуолу піддавали відгонці до досягнення певного об'єму (це здійснюють для азеотропного висушування, тобто видалення води для наступної стадії). Визначення вмісту розчину свідчить про майже повне перетворення (>96 % теоретичного значення). Замість сполуки бром аналогічно можна застосовувати сполуку хлору; досягнутий обсяг перетворення є ідентичним обсягу перетворення при застосуванні сполуки бром.

Одержання альдегіду (XIX) описане в літературі; як приклади слід вказати публікації: Glaxo Group Limited US2008/312209 A1, 2008, European Journal of Medicinal Chemistry, 1986, том 21, стор. 397–402, Journal of Medicinal Chemistry, 1992, том 35, стор. 734–740, Journal of Materials Chemistry, 2011, том 21, стор. 9523–9531. Проте, застосовувані в процесах перетворення вихідні речовини є дуже дорогими і недоступними у великій кількості, тому на основі метилетерового естеру (XV) був розроблений новий спосіб. Перетворення сполуки (XV) на альдегід (XIX) можна здійснювати із застосуванням сполуки REDAL (натрій-біс-(2-метоксі-етоксі)-алюмінію дигідриду) в толуолі зі додаванням N-метилпіперазину. Цей метод описаний у літературі (Synthesis 2003, № 6, 823-828, і Tetrahedron 57 (2001) 2701-2710). При здійсненні реакції аналогічно описаній у літературі стехіометрії поряд із альдегідом у вихідній суміші виявили додаткову сполуку. Було виявлено, що йдеться про спряжений бензиловий спирт, який утворюється внаслідок надвідновлення до 10 %.

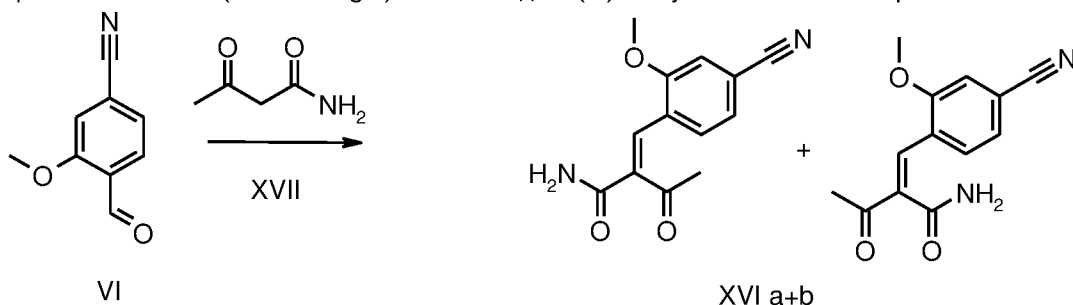
Було виявлено, що важливо точно встановлювати стехіометрію сполуки REDAL і N-метилпіперазину, 1,21 екв. REDAL+1,28 екв. N-метилпіперазину, тоді кількість цього побічного продукту, який на наступній стадії перешкоджає кристалізації, вдається зменшити до значення <1 %. Для цього 65 %-ний розчин REDAL закладали в толуол при 0-5 °С (переважно 1,21 екв.) і додавали 1,28 екв. N-метилпіперазину. Одержаний таким чином розчин REDAL із N-метилпіперазином протягом близько 30 хвилин додавали до закладеного розчину бромметилового естеру (XIV) в толуолі, а потім перемішували протягом однієї години при 0 °С. Реакційний розчин для припинення реакції виливали на суміш вода/кислота, переважно на

водний розчин сірчаної кислоти, відокремлювали фазу толуолу та промивали водою і насиченим розчином кухонної солі. Толуол видаляли відгонкою і піддавали передистиляції на ДМФ (розчинник наступної стадії). Вихід процесу перетворення становив, як правило, понад 94 % теоретичного значення. Відповідне перетворення із застосуванням сполуки хлору здійснюють аналогічно, вихід є відповідним. Розчин ДМФ безпосередньо застосовують у наступній реакції.

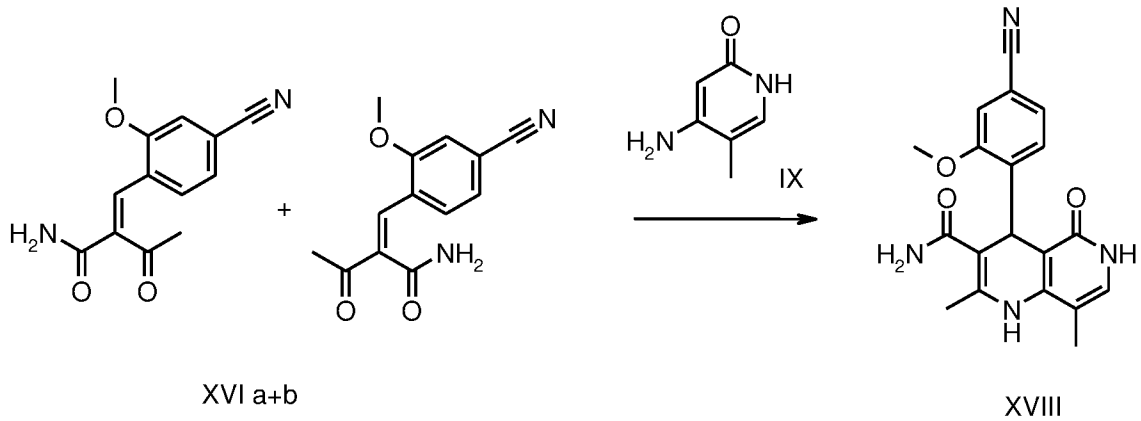
У подальшому процесі синтезу бромальдегід (XIX) відомими фахівцям методами (Synth. Commun. 1994, 887-890, Angew. Chemie 2003, 1700-1703, Tetrahedron Lett. 2007, 2555-2557, Tetrahedron Lett. 2004, 1441-1444, JACS 2003, 125, 2890-2891, Journal of Organometallic Chemistry 689 (2004), 4576-4583) перетворювали на нітрил, причому одержали нітрилальдегід (VI). В разі сполуки бромю виявилось особливо переважним здійснення перетворення із застосуванням паладієвого каталізатора та калію гексаціаноферату * 3H₂O як джерела ціаніду (Tetrahedron Lett. 48 (2007), 1087-1090). Для цього бромальдегід (XIX) закладали у ДМФ (8-10-кратна кількість), закладали 0,22 екв. калію гексаціаноферату * 3H₂O та 1 екв. карбонату натрію, а потім додавали 0,005 екв. ацетату паладію. Нагрівали протягом 3 годин до 120 °С. Розчин охолоджували до 20 °С, потім додавали воду і етилацетат.

Фазу етилацетату відокремлювали, водну фазу повторно промивали етилацетатом, а потім об'єднані фази етилацетату піддавали повторній дистиляції з ізопропанолом. Осаджували продукт водою при температурі кипіння. Після відокремлення висушували у вакуумі. У деяких випадках продукт безпосередньо осаджували із ДМФ шляхом додавання води, а після відокремлення і висушування безпосередньо використовували на наступній стадії. Вихід цього перетворення становив, як правило, понад 85 % теоретичного значення. Для перетворення сполуки хлору застосування ацетату паладію є недостатнім; для цього переважним виявилось застосування відомих фахівцям паладієвих каталізаторів, описаних у публікації Tetrahedron Lett. 48 (2007), 1087-1090; вихід є дещо меншим, ніж при застосуванні сполуки бромю, зазвичай 80-85 % теоретичного значення.

Естер (XVI a, b) коричної кислоти одержують із альдегіду формули (VI) шляхом здійснення реакції Кньовенагеля (Knoevenagel) із кетоамідом (XVII) як сумішшю E/Z-ізомерів:



Реакцію здійснюють переважно у киплячому дихлорметані (10-20-кратна кількість) із додаванням 5-20 мол. % піперидину, переважно 10 мол. %, і 5-20 мол. % крижаної оцтової кислоти, переважно 5-10 мол. %, з водовіддільником. Час реакції становить 4-12 годин, проте, переважно 5-6 годин, особливо переважно 6 годин. Кетоамід (XVII) додають у кількості 1,0-1,5 екв., проте, переважно від 1,1 до 1,35 екв., особливо переважно 1,1 екв. Одержання кетоаміду (XVII) відоме і описане в публікації Tetrahedron Letters, 1993, том 34, 6141-6142; проте, він є також комерційно доступним. Після завершення реакції продукт охолоджують до 20 °С і двічі промивають органічну фазу водою. Промитий органічний продукт піддають передистиляції на 2-бутанолі, і суміш E/Z-ізомерів естеру (XVI a+b) коричної кислоти без проміжного відокремлення безпосередньо застосовують у наступній реакції перетворення із гетероциклом (IX) на дигідропіридин (XVIII):

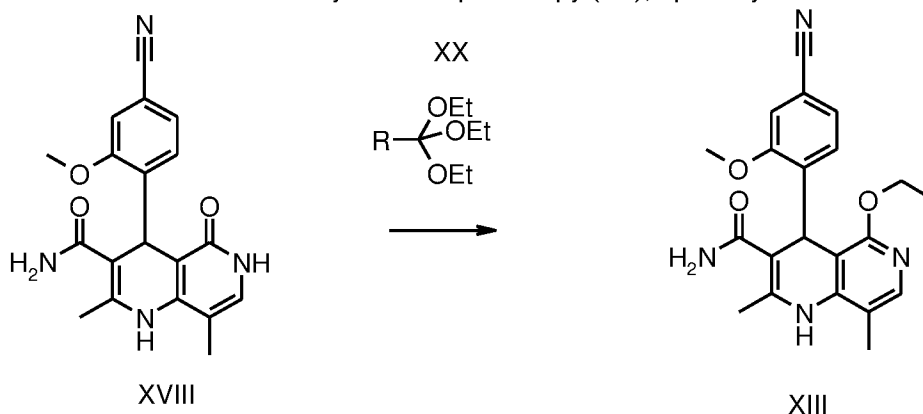


Було винайдено, що реакцію можна здійснювати переважно у спиртах, таких як етанол, ізопропанол, ізобутанол (2-бутанол), 2-аміловий циклогексанол, при температурі 80-160 °С, під нормальним тиском, а також в автоклаві (2-10 бар), час реакції 8-40 годин, проте, переважно реакцію здійснюють в ізопропанолі в автоклаві (100 °С-130 °С, 2-10 бар, переважно 3-5 бар, протягом 8-24 годин), або в етанолі (90-130 °С, 3-10 бар, 3-24 години), в 2-бутанолі (100 °С-130 °С, 2-10 бар, переважно 3-5 бар, 8-24 годин). Для обробки суміш охолоджують до температури від 0 °С до 20 °С, відфільтровують кристали і додатково промивають етанолом, а потім висушують (у вакуумі, 60 °С).

Якщо необхідно відмовитися від застосування дихлорметану з огляду на аспекти економіки довкілля, виявилось, що переважним є одержання естеру (XVI а, b) коричної кислоти в ізопропанолі; для цього альдегід (VI) закладають в ізопропанол (у 3-9-кратній кількості, переважно в 5-7-кратній кількості) і додають 5-20 мол. % піперидину, переважно 5-10 мол. %, і 5-20 мол. % крижаної оцтової кислоти, переважно 5-10 мол. %. При температурі 30 °С додають 1,0-1,5 екв., переважно 1,1-1,35 екв., особливо переважно 1,1 екв. кетоаміду (XVII), необов'язково розчиненого у невеликій кількості ізопропанолу, протягом 3 годин і продовжують перемішування протягом однієї години при 30 °С. Естер (VIIIa, b) коричної кислоти викристалізовується в процесі реакції. Після цього продукт, у разі необхідності після охолодження, відфільтровують переважно при температурі 0 °С, промивають невеликою кількістю ізопропанолу (охолодженого до 0 °С) і у вологому стані використовують у наступній реакції, як описано вище. Вихід становить > 95 % теоретичного значення.

Переважно у наступному перетворенні застосовують 10-15-кратну кількість (відносно альдегіду (VI)), переважно 11-12-кратну кількість 2-бутанолу або ізопропанолу протягом 20-24 годин при 100 °С під тиском. Після завершення реакції та охолодження продукт відокремлюють шляхом фільтрування або центрифугування. Після цього його висушують при температурі 40-90 °С у вакуумі. Оскільки перетворення на естер (XVI а, b) коричної кислоти є майже кількісним, процес можна легко стандартизувати для наступної стадії без потреби узгодження кількості гетероциклу (IX) в кожному випадку, тому продукт ізопропанол можна застосовувати у вологому стані. Вихід становив понад 75 % теоретичного значення. Гетероцикл (IX) може бути одержаний відомими з літератури методами, описаними, наприклад, у публікації Synthesis 1984, 765-766.

Виходячи з дигідропіридину (XVII), етиловий етер (XIII) одержують шляхом перетворення із кислотним каталізом із застосуванням ортоестеру (XX), причому R означає -H та -метил:



Неочікувано було виявлено, що реакцію можна здійснювати із більшою концентрацією (до 1,5 г розчинника на 1 г едукту) у таких розчинниках, як диметилацетамід, NMP (1-метил-2-

піролідон), ДМФ (диметилформаїд), із додаванням 4-10 мас. % концентрованої сірчаної кислоти, переважно 6-8 мас. %. Тоді реакція неочікувано відбувається вже при застосуванні 2,5-5 екв. ортоестеру (XX) (R=H або Me). Було винайдено, що набагато сприятливішим є застосування в реакції відповідного триетилового естеру ортооцтової кислоти, оскільки він, поперше, реагує набагато чистіше і набагато важче займається, внаслідок чого він є особливо придатним для застосування в технічних масштабах. Перетворення здійснюють переважно в ДМА (диметилацетаїд) та NMP (1-метил-2-піролідон), при температурі 100-120 °С, переважно 115 °С...

Виявилось переважним перед початком самої реакції частину розчинника (DMD або NMP) видаляти відгонкою при підвищеній температурі (100-120 °С у вакуумі) для видалення можливо наявних залишків ізопропанолу із попереднього продукту, оскільки в іншому випадку відбувається утворення небажаних побічних продуктів. Перетворення: суміш перемішують протягом 1,5-3 годин, переважно протягом 2 годин. Для обробки воду додають безпосередньо у вихідну суміш, причому продукт викристалізовується. Для одержання особливо стабільного і відтворюваного способу спочатку додають частину води (наприклад 1/3), потім вносять затравку для кристалізації і додають залишок води. Такий порядок дій завжди гарантує одержання однакової кристалічної модифікації, якнайкраще придатної до відокремлення. Продукт додатково промивають водою і висушують. Вихід становив понад 92 % теоретичного значення.

Для одержання сполуки формули (I) рацемічну суміш амідів формули (XIII) необхідно розділити на антиподи. В опублікованому описі дослідницького синтезу для цього застосовували спеціально синтезовану хіральну фазу (власного виробництва), яка як хіральний розділювач містила N-(дициклопропілметил)-N²-метакрилоїл-D-лейцинамід. Цей розділювач був одержаний на одній зі стадій багатостадійного способу, а потім підданий прищепленій полімеризації на спеціальному силікагелі. Як розчинник використовували метанол/етилацетат. Великим недоліком цього методу було дуже мала кількість завантажуваного матеріалу, 30 мг на розділення у хроматографічній колонці 500 * 63 мм, внаслідок чого існувала нагальна потреба у розробленні якомога ефективнішого методу розділення, який дозволяє розділювати антиподи у багатотонному обсязі. Неочікувано було виявлено, що розділення можна здійснювати також на комерційно легкодоступній фазі. При цьому йдеться про фазу Chiralpak AS-V, 20 мкм. Як елюент застосовували суміш метанол/ацетонітрил 60: 40.

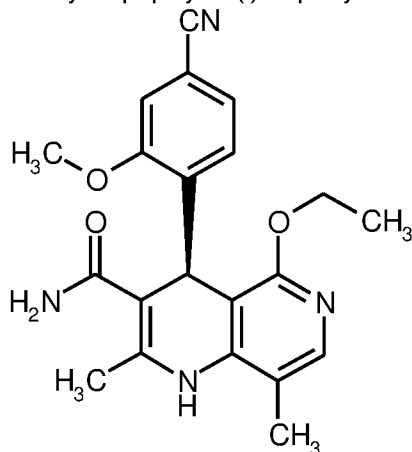
Великою перевагою застосування цієї суміші є можливість її регенерації після дистиляційної обробки як елюента з ідентичним складом (60: 40 відповідає азеотропу). Таким чином, забезпечується можливість здійснення дуже ефективного процесу, в якому вихід розділення становить понад 47 % теоретичного значення (50 % є теоретично можливим значенням). Оптична чистота в даному випадку становить понад 93 % ee, проте, переважно перевищує 98.5 % ee. При цьому метод хроматографії може бути реалізований на комерційно доступній хроматографічній колонці, проте, переважно застосовують відомі фахівцям технології – хроматографію з псевдорухомим шаром адсорбента (англ. simulated moving bed, SMB) або Varicol (Computers and Chemical Engineering, 27 (2003) 1883-1901). Так, наприклад, за допомогою установки для SMB-хроматографії розділяли 500 кг рацемічного амиду формули (XIII), причому досягли виходу 48 %. Продукт одержували в формі розчину концентрацією 3-8 %, переважно 5-7 % у суміші метанол/ацетонітрил 60: 40, і його можна безпосередньо використовувати на "завершальній стадії" (Final Processing). Можливими є також інші співвідношення між компонентами суміші розчинника, тобто між ацетонітрилом і метанолом (від 90: 10 до 10: 90). Проте, альтернативно можна застосовувати також суміші інших розчинників, такі як ацетонітрил/етанол, зі співвідношенням між компонентами від 10: 90 до 90: 10 для розділення методом хроматографії з псевдорухомим шаром адсорбента. Відповідне співвідношення між компонентами суміші розчинника почасти залежить від технічних параметрів для SMB-хроматографії і має бути узгодженим у разі необхідності (наприклад, різна швидкість потоку, рециклінг розчинника в тонкошаровому випарному апараті)...



Оскільки сполуку формули (I) одержують у формі таблетки, існує велика потреба у виділенні ізольованої сполуки формули (I) з можливістю її відтворення у визначеній кристалічній формі для забезпечення можливості відтворення біодоступності. Неочікувано було виявлено, що сполуку формули (I) можна одержати шляхом кристалізації з метанолу, етанолу, ТГФ, ацетонітрилу, а також їх сумішей з водою, причому з можливістю відтворення утворюється лише поліморф I, визначена точка плавлення якої становить 252 °С. Переважно застосовують етанол чи денатурований етанол.

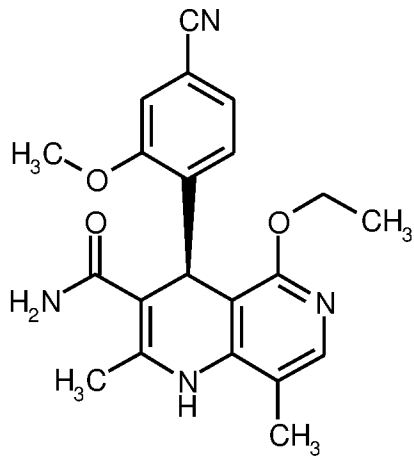
Завершальний процес кристалізації: для цього згідно з вимогами належної виробничої практики (GMP) розчин продукту в суміші метанол/ацетонітрил 60: 40 концентрацією близько 5-7 % (або, якщо застосовують суміш етанол/ацетонітрил, розчин у суміші етанол/ацетонітрил 50: 50 концентрацією близько 3-4 %), одержаний методом хроматографії, спочатку піддають фільтрації для видалення частинок, а потім замінюють розчинник на етанол; переважно застосовують етанол, денатурований толуолом. Для цього здійснювали кількаразову передистиляцію продукту, концентрували його і в разі необхідності додають свіжий етанол. Після обміну додавали таку кількість етанолу, щоб при температурі кипіння відбувалося розчинення, а потім під нормальним чи дещо зниженим тиском концентрували до зменшення об'єму приблизно в 3-4 рази, причому відбувалося викристалізування продукту. Продукт охолоджували до 0 °С, після чого кристали відокремлювали і висушували у вакуумі при температурі 40-50 °С. Вихід, як правило, становив понад 90 % теоретичного значення. Досягнута хімічна чистота становила понад 99,8 %, а вміст досягав близько 100 % відповідно до критеріїв для комерційно доступних продуктів згідно з вимогами Директиви Міжнародної конференції з гармонізації (англ. International Conference on Harmonisation, ICH-Guideline). Залишок розчинника, в цьому випадку етанолу, становить менше 0,02 %. Оптична чистота становила >>99 % ee.

Сполука формули (I) перебуває в кристалічній формі модифікації I



яка відрізняється тим, що рентгенодифрактографма сполуки має максимуми піків кута 2тета при 8,5; 14,1; 17,2; 19,0; 20,5; 25,6; 26,5.

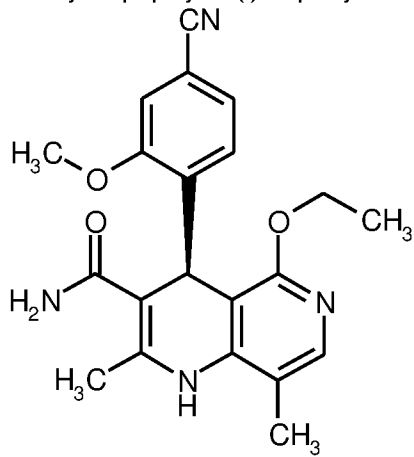
Сполука формули (I) перебуває в кристалічній формі модифікації I



(I),

яка відрізняється тим, що її інфрачервоний спектр, записаний за принципом порушеного повного відбиття (IR-ATR), має максимуми смуг при 3475, 2230, 1681, 1658, 1606, 1572, 1485, 1255, 1136 і 1031 cm^{-1} .

5 Сполука формули (I) перебуває в кристалічній формі модифікації I



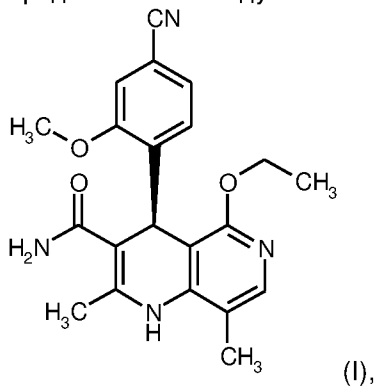
(I),

яка відрізняється тим, що її спектр Рамана має максимуми смуг при 3074, 2920, 2231, 1601, 1577, 1443, 1327, 1267, 827 і 155 cm^{-1} .

10 Сполуку формули (I), як правило, мікронізують і застосовують у фармацевтичних композиціях у формі таблеток. Було виявлено, що сполука формули (I) у кристалічній формі модифікації I має дуже добрі параметри стабільності (також при високій вологості повітря) і може без проблем витримувати зберігання протягом понад двох років.

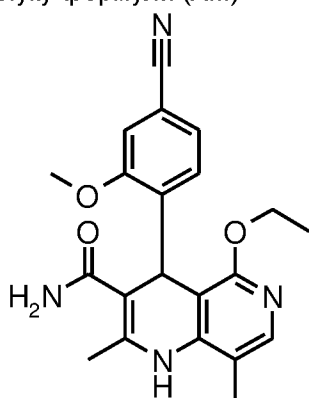
15 Відповідний винаходів синтез є дуже ефективним способом для одержання сполуки формули (I). Порівняно з рівнем техніки цей спосіб має значні переваги стосовно масштабування і технічної реалізації. Загальний вихід порівняно з опублікованими даними є значно вищим; окрім цього, спосіб дозволяє одержувати активну речовину надзвичайної чистоти. Новий спосіб забезпечує можливість відновлюваного, економічного одержання визначеної сполуки формули (I) у кристалічній формі модифікації I, існування якої досі не було описане в рівні техніки.

20 Предметом винаходу є спосіб одержання сполуки формули (I)



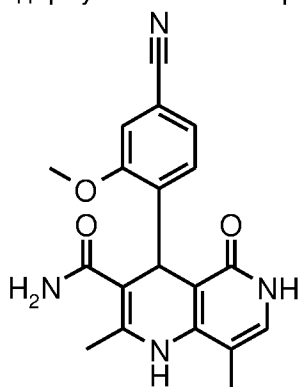
(I),

який відрізняється тим, що рацемічну сполуку формули (XIII) розділяють на її енантіомери, і сполуку формули (XIII)



XIII

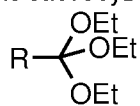
одержують шляхом перетворення сполуки формули (XVIII)



XVIII

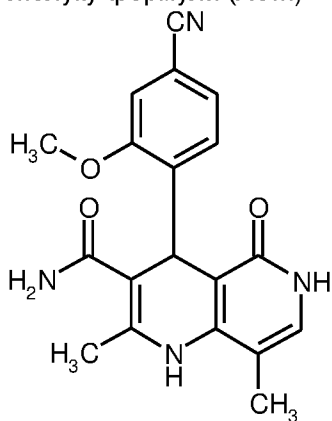
5

із застосуванням ортоестеру (XX)



(XX),

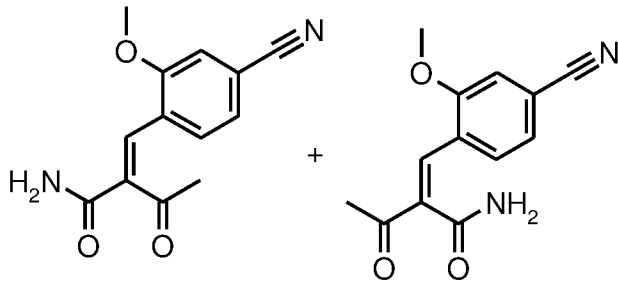
причому R може означати водень або метил, і сполуку формули (XVIII)



(XVIII),

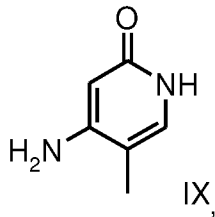
10

одержують шляхом перетворення сполук формули (XVI a, b)

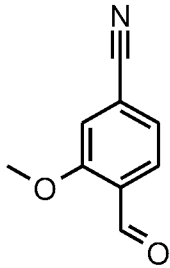


XVI a+b

із застосуванням сполуки формули (IX)



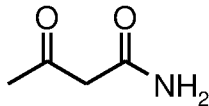
а сполуку формули (XVI a, b) одержують шляхом перетворення сполуки формули (VI)



5

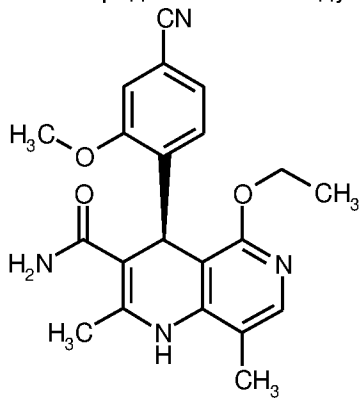
VI

із застосуванням сполуки формули (XVII)



(XVII)

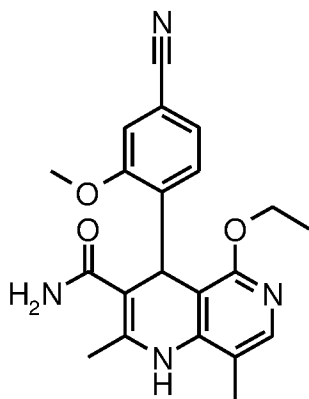
Іншим предметом винаходу є спосіб одержання сполуки формули (I)



10

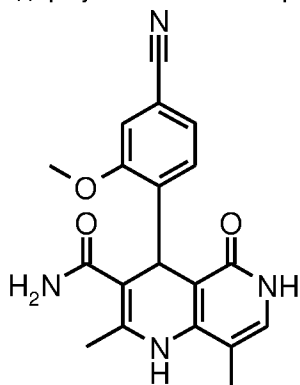
(I),

який відрізняється тим, що рацемічну сполуку формули (XIII) розділяють на її енантіомери, причому сполуку формули (XIII)



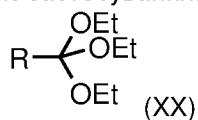
XIII

одержують шляхом перетворення сполуки формули (XVIII)



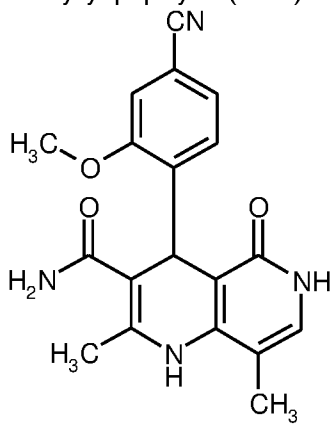
XVIII

із застосуванням ортоестеру (XX)



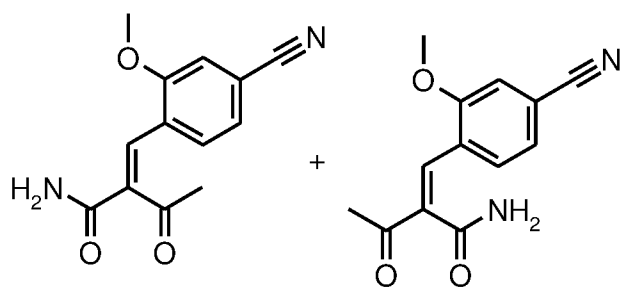
5

причому R може означати водень або метил, а сполуку формули (XVIII)



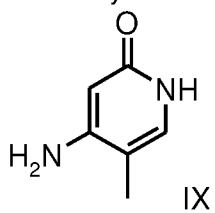
(XVIII),

одержують шляхом перетворення сполук формули (XVI a, b)

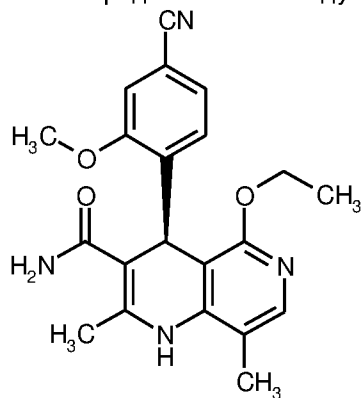


XVI a+b

із застосуванням сполуки формули (IX)

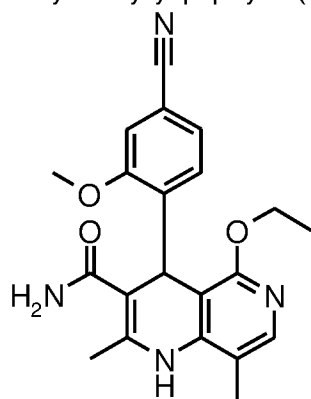


Іншим предметом винаходу є спосіб одержання сполуки формули (I)



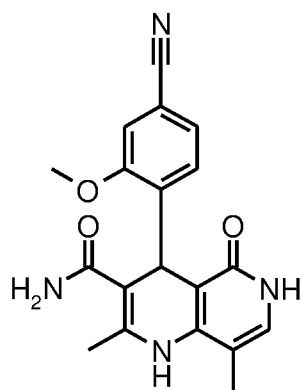
5

який відрізняється тим, що рацемічну сполуку формули (XIII) розділяють на її енантіомери, причому сполуку формули (XIII)



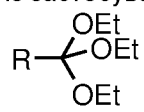
XIII

одержують шляхом перетворення сполуки формули (XVIII)



XVIII

із застосуванням ортоестеру (XX)

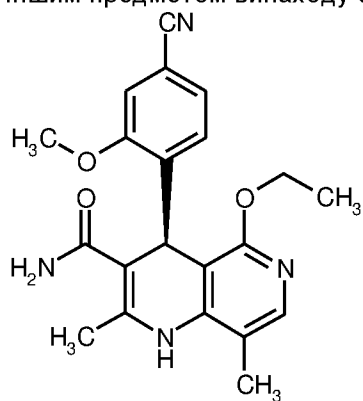


(XX),

причому R може означати водень або метил.

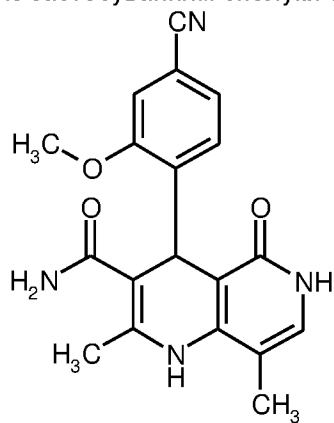
5

Іншим предметом винаходу є спосіб одержання сполуки формули (I)



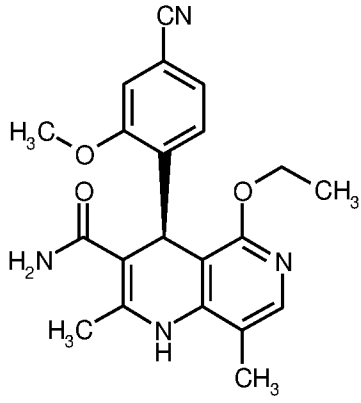
(I),

із застосуванням сполуки формули (XVIII)

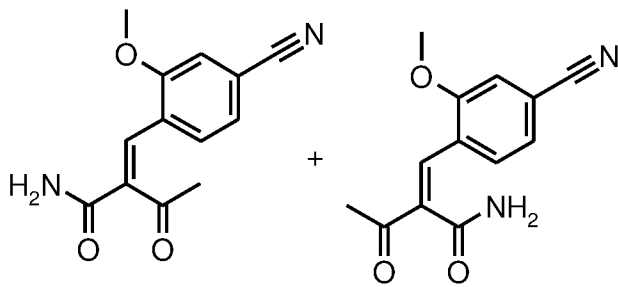


(XVIII).

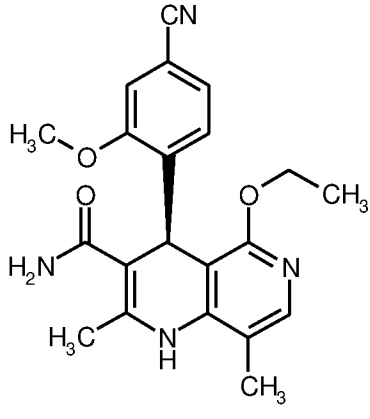
Іншим предметом винаходу є спосіб одержання сполуки формули (I)



із застосуванням сполук формули (XVI a, b)

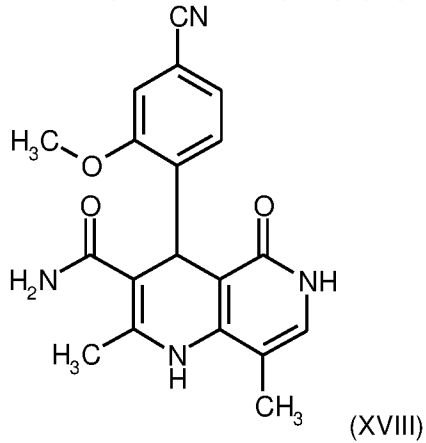


Іншим предметом винаходу є спосіб одержання сполуки формули (I)

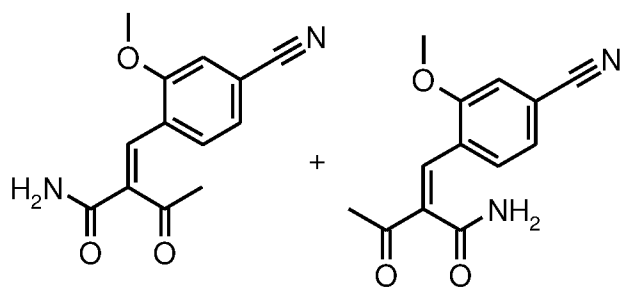


5

із застосуванням сполуки формули (XVIII)

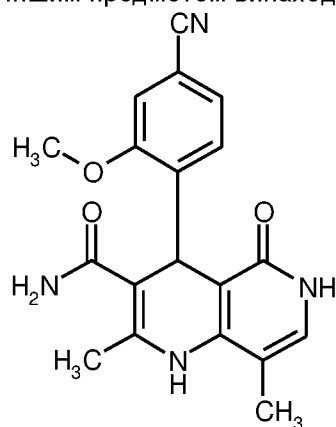


і сполук формули (XVI a, b)



XVI a+b

Іншим предметом винаходу є сполука формули

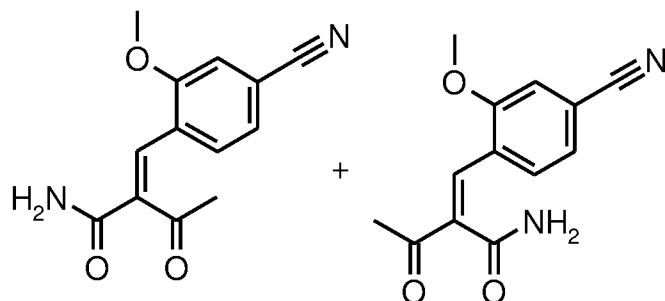


(XVIII),

5

а також її солі, сольвати і сольвати солей.

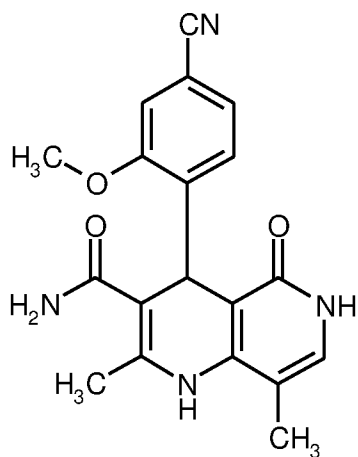
Іншим предметом винаходу є сполука формули (XVI a, b) в формі суміші E/Z-ізомерів



XVI a+b

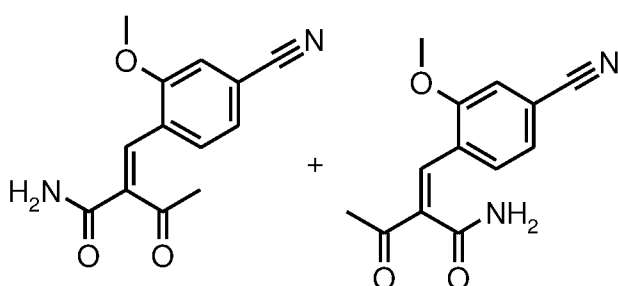
а також її солі, сольвати і сольвати солей.

Іншим предметом винаходу є спосіб одержання сполуки формули (XVIII)



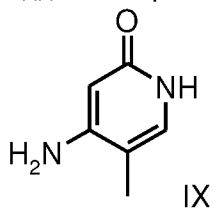
(XVIII),

який відрізняється тим, що сполуки формули (XVI a, b)

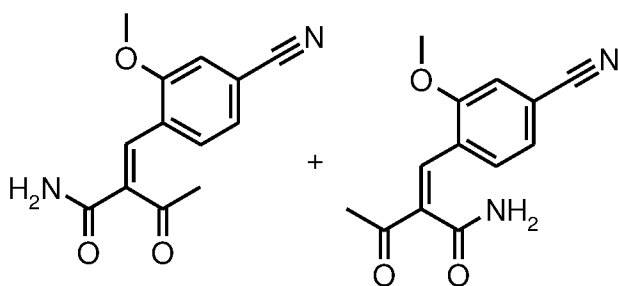


XVI a+b

5 піддають перетворенню із застосуванням сполуки формули (IX)

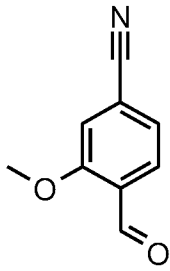


Іншим предметом винаходу є спосіб одержання сполук формули (XVI a, b)



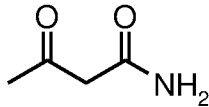
XVI a+b

який відрізняється тим, що сполуку формули (VI)



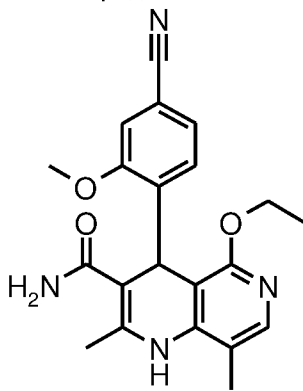
VI

піддають перетворенню із застосуванням сполуки формули (XVII)



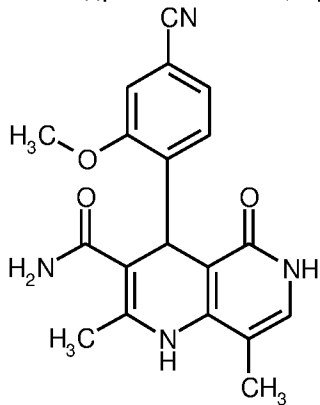
(XVII).

5 Іншим предметом винаходу є спосіб одержання сполуки (XIII)



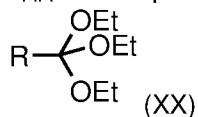
XIII

який відрізняється тим, що сполуку формули (XVIII)



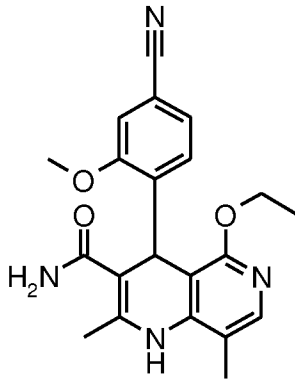
(XVIII),

10 піддають перетворенню із застосуванням ортоестеру (XX)



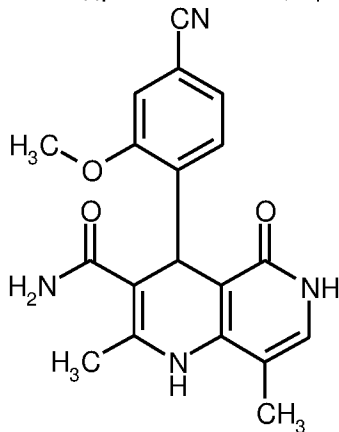
причому R може означати водень або метил.

Іншим предметом винаходу є спосіб одержання сполуки формули (XIII)



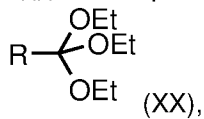
XIII

який відрізняється тим, що сполуку формули (XVIII)

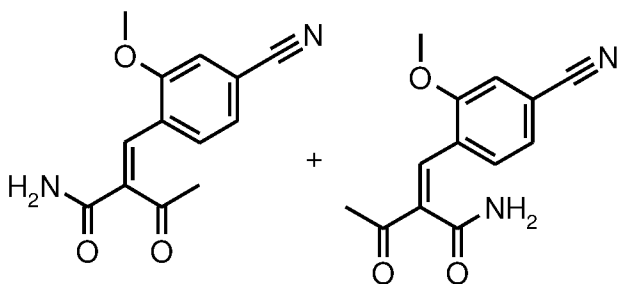


(XVIII),

5 піддають перетворенню із застосуванням ортоестеру (XX)

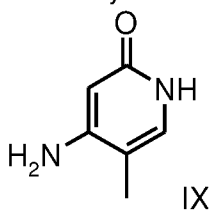


причому R може означати водень або метил,
а також тим, що сполуку формули (XVIII) одержують шляхом перетворення сполук формули (XVI a, b)

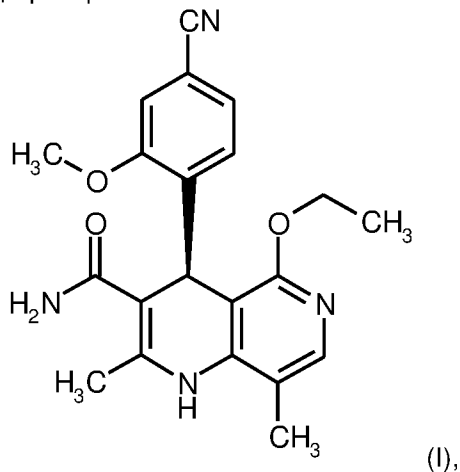


XVI a+b

10 із застосуванням сполуки формули (IX)



Іншим предметом винаходу є спосіб одержання сполуки формули (I) у кристалічній модифікації I



згідно з описаним вище способом одержання сполуки формули (I), який відрізняється тим, що сполуку формули (I), яка перебуває в одній або кількох модифікаціях, або сольвату, перемішують в інертному розчиннику при температурі 20 °С – 120 °С, та відокремлюють сполуку формули (I) у кристалічній модифікації I.

Відповідні винаходові сполуки, сполука формули (I) і сполука формули (I) в кристалічній формі модифікації I (тут і далі називані відповідними винаходові сполуками) діють як антагоністи мінералокортикоїдного рецептора і проявляють непередбачуваний, цінний спектр фармакологічної дії. Тому вони є придатними для застосування як лікарські засоби для лікування і/або профілактики захворювань людей і тварин.

Відповідні винаходові сполуки є придатними для профілактики і/або лікування різних захворювань і зумовлених хворобами станів, зокрема захворювань, які характеризуються або підвищенням концентрації альдостерону в плазмі, або зміною концентрації альдостерону в плазмі відносно концентрації реніну в плазмі, або пов'язані з цими змінами. Як приклади слід вказати: ідіопатичний первинний гіперальдостеронізм, гіперальдостеронізм при гіперплазії, аденомах і/або карциномах надниркової залози, гіперальдостеронізм при цирозі печінки, гіперальдостеронізм при серцевій недостатності, а також (відносний) гіперальдостеронізм при есенціальній гіпертензії.

Відповідні винаходові сполуки внаслідок свого механізму дії є придатними також для профілактики раптової серцевої смерті у пацієнтів, які перебувають під підвищеним ризиком загибелі від раптової серцевої смерті. Це є зокрема пацієнти, які, наприклад, страждають одним із наведених далі захворювань: первинна і вторинна гіпертонія, гіпертензивна хвороба серця, супроводжувана або не супроводжувана застійною серцевою недостатністю, гіпертонія, що не піддається лікуванню, гостра і хронічна серцева недостатність, коронарна хвороба серця, стабільна і нестабільна стенокардія, міокардіальна ішемія, інфаркт міокарда, дилатаційна кардіоміопатія, уроджена первинна кардіоміопатія, наприклад синдром Бругада, кардіоміопатія, спричинена хворобою Шагаса, шок, артеріосклероз, миготлива і шлуночкова аритмія, транзиторні ішемічні атаки, крововиливи у мозок, запальні серцево-судинні захворювання, захворювання периферичних і серцевих судин, порушення периферичного кровопостачання, облітеруючий ендартеріт, зокрема переміжна кульгавість (Claudicatio intermittens), безсимптомна лівшлуночкова дисфункція, міокардит, гіпертрофічні зміни серця, легенева гіпертонія, спазми коронарних і периферичних артерій, тромбози, тромбоемболічні захворювання, а також васкуліт.

Відповідні винаходові сполуки можуть бути застосовані також для профілактики і/або лікування набряків, приклад набряку легень, нирок, або набряків, спричинених серцевою недостатністю, та рестенозів, наприклад після тромболітичної терапії, кризьшкірно-транслюмінальної ангіопластики (РТА) і коронарної ангіопластики (РТСА), трансплантації серця, а також операцій із шунтування.

Відповідні винаходові сполуки є також придатними до застосування як калійзберігаючий діуретик та при порушеннях електролітного балансу, наприклад гіперкальціємії, гіпернатріємії або гіпокаліємії.

Відповідні винаходові сполуки придатні також для лікування хвороб нирок, таких як гостра і хронічна відмова нирок, гіпертензивна хвороба нирок, атеросклеротичний нефрит (хронічний та інтерстиціальний), нефросклероз, хронічна ниркова недостатність і кістозні хвороби нирок, для

запобігання уражень нирок, які можуть бути спричинені, наприклад, імуносупресорами, такими як "Циклоспорин А" (Cyclosporin A) при трансплантаціях органів, а також при раку нирки.

Окрім цього, відповідні винаходіві сполуки можна застосовувати для профілактики і/або лікування цукрового діабету (Diabetes mellitus) і супровідних захворювань при діабеті, таких як, наприклад, нейропатія та нефропатія.

Відповідні винаходіві сполуки можна застосовувати також для профілактики і/або лікування мікроальбумінурії, наприклад, зумовленої цукровим діабетом або підвищеним кров'яним тиском, а також протеїнурією.

Відповідні винаходіві сполуки придатні також для профілактики і/або лікування захворювань, які пов'язані або з підвищенням концентрації глюкокортикоїдів у плазмі, або з місцевим підвищенням концентрації глюкокортикоїдів у тканині (наприклад, серця). Як приклади слід вказати: порушення функції надниркових залоз, що спричиняють гіперпродукцію глюкокортикоїдів (синдром Кушинга (Cushing-Syndrom)), пухлини кори надниркової залози із результируючою гіперпродукцією глюкокортикоїдів, а також пухлини гіпофізу, які автономно продукують АСТН (адренокортикотропний гормон) і внаслідок цього спричиняють гіперплазію надниркових залоз із результируючою хворобою Кушинга (Morbus Cushing).

Окрім цього, відповідні винаходіві сполуки можна застосовувати для профілактики і/або лікування загального ожиріння, метаболічного синдрому і обструктивного синдрому апное уві сні.

Відповідні винаходіві сполуки можна також застосовувати для профілактики і/або лікування запальних захворювань, які спричинені, наприклад, вірусами, спірохетами, грибами, бактеріями або мікобактеріями, а також запальних захворювань невідомої етіології, таких як поліартрит, системний червоний вовчак (Lupus erythematoses), пері- або поліартеріїт, дерматоміозит, склеродермія та саркоїдоз.

Також можна застосовувати відповідні винаходіві сполуки для лікування захворювань центральної нервової системи, таких як депресії, стани страху і хронічні болі, зокрема мігрені, а також при нейродегенеративних захворюваннях, таких як хвороба Альцгеймера і синдром Паркінсона.

Відповідні винаходіві сполуки придатні також для профілактики і/або лікування ушкоджень судин, наприклад після таких втручань, як кризьшкірно-трансплюмінальна і коронарна ангіопластика (РТСА), імплантація стентів, коронарна ангіоскопія, реоклюзія або рестеноз після операцій із шунтування, а також при ендотеліальній дисфункції, хворобі Рейно (Morbus Raynaud), при облітеруючому тромбангіїті (Thrombangiitis obliterans) (синдром Бюргера) і при синдромі шуму у вухах (Tinnitus-Syndrom).

Іншим предметом винаходу є застосування відповідних винаходіві сполук для лікування і/або профілактики захворювань, зокрема вищевказаних захворювань.

Іншим предметом винаходу є застосування відповідних винаходіві сполук для одержання лікарського засобу для лікування і/або профілактики захворювань, зокрема вищевказаних захворювань.

Іншим предметом винаходу є спосіб лікування і/або профілактики захворювань, зокрема вищевказаних захворювань, із застосуванням ефективної кількості принаймні однієї з відповідних винаходіві сполук.

Відповідні винаходіві сполуки можна застосовувати самі по собі або в разі необхідності в комбінації з іншими активними речовинами. Іншим предметом винаходу є лікарські засоби, що містять одну з відповідних винаходіві сполук і одну або кілька додаткових активних речовин, зокрема для лікування і/або профілактики вищевказаних захворювань. Як приклад і переважно слід вказати такі придатні до застосування в комбінації активні речовини:

- активні речовини, які знижують кров'яний тиск, наприклад і переважно вибрані з групи, що включає антагоністи кальцію, антагоністи рецепторів ангіотензину АII, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АСЕ), антагоністи рецепторів ендотеліну, інгібітори реніну, блокатори альфа-адренорецепторів, блокатори бета-адренорецепторів та інгібітори Rho-кінази;

- діуретики, зокрема петльові діуретики, а також тіазиди і тіазидоподібні діуретики;

- засоби антитромботичної дії, наприклад і переважно вибрані з групи, що включає інгібітори агрегації тромбоцитів, антикоагулянти або профібринолітики;

- активні речовини, які змінюють ліпідний обмін, наприклад і переважно вибрані з групи, що включає агоністи рецепторів тиреоїдного гормону, інгібітори синтезу холестерину, такі як, наприклад і переважно, інгібітори HMG-CoA-редуктази або інгібітори сквален-синтази, інгібітори ацил-холестерин-ацилтрансферази (АСАТ), інгібітори транспортного білка холестерин-естерази (СЕТР), інгібітори мікросомального білка-переносника тригліцеридів (МТР), агоністи PPAR-α,

PPAR- α і/або PPAR- δ , інгібітори абсорбції холестерину, інгібітори ліпази, полімерні адсорбери жовчних кислот, інгібітори реабсорбції жовчної кислоти та антагоністи ліпопротеїну (а) (Lp(a));

- органічні нітрати і донатори оксиду азоту (NO), такі як, наприклад, нітропрурид натрію, нітрогліцерин, мононітрат ізосорбїду, нітрат ізосорбїду, молсидомін або SIN-1, а також інгаляційний оксид азоту (NO);

- сполуки, які справляють позитивний інотропний ефект, такі як, наприклад, серцеві глікозиди (дигоксин), агоністи бета-адренорецепторів і дофамінових рецепторів, такі як ізопротеренол, адреналін, норадреналін, допамін і добутамін;

- сполуки, які інгібують деструкцію циклічного гуанозинмонофосфату (сGMP) і/або циклічного аденозинмонофосфату (сAMP), такі як, наприклад, інгібітори фосфо-діестерази (PDE) 1, 2, 3, 4 і/або 5, зокрема інгібітори PDE 5, такі як силденафіл, варденафіл і тадалафіл, а також інгібітори PDE 3, такі як амринон і мілринон;

- натрійуретичні пептиди, такі як, наприклад, натрійуретичні пептиди передсердь (англ. atrial natriuretic peptide, ANP, анаритид), натрійуретичні пептиди типу "В" (англ. B-type natriuretic peptide) або мозкові натрійуретичні пептиди (англ. brain natriuretic peptide, BNP, несиритид), натрійуретичні пептиди типу "С" (англ. C-type natriuretic peptide, CNP), а також уродилатин;

- сенсїбілізатори до кальцію, такі як, наприклад і переважно, левосимендан;

- незалежні від донаторів оксиду азоту (NO), проте гемзалежні стимулятори гуанїлатциклази, зокрема такі як сполуки, описані в публікаціях WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 та WO 03/095451;

- незалежні від донаторів оксиду азоту (NO) і гемнезалежні активатори гуанїлатциклази, зокрема такі як сполуки, описані в публікаціях WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 та WO 02/070510;

- інгібітори нейтрофільної еластази людини (HNE), такі як, наприклад, сивелестат і DX-890 (релтран);

- сполуки, що інгібують каскади сигнальної трансдукції, такі як, наприклад, інгібітори тирозинкінази, зокрема сорафенїб, їматинїб, гефїтинїб і ерлотинїб; і/або

- сполуки, що впливають на енергетичний метаболїзм серця, такі як, наприклад і переважно, етомоксир, дихлорацетат, ранолазин і триметазидин.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з діуретиком, таким як, наприклад і переважно, фуросемїд, буметанїд, торсемїд, бендрофлуметїазид, хлортїазид, гїдрохлортїазид, гїдрофлуметїазид, метиклотїазид, політїазид, трихлорметїазид, хлорталїдон, їндапамїд, метолазон, квїнетазон, ацетазоламїд, дихлорфенамїд, метазоламїд, гліцерин, їзосорбїд, манїтол, амїлорид або триамтерен.

Під гїпотензивними засобами розуміють переважно сполуки, вибрані з групи, що включає антагонїсти кальцію, антагонїсти рецепторів ангіотензину All, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE), антагонїсти рецепторів ендотелїну, інгібітори ренїну, блокатори альфа-адренорецепторів, блокатори бета-адренорецепторів, інгібітори Rho-кінази, а також діуретики;

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з антагонїстом кальцію, таким як, наприклад і переважно, нїфедипїн, амлодипїн, верапамїл або ділтіазем.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з антагонїстом ангіотензину All, таким як, наприклад і переважно, лозартан, кандесартан, валсартан, телмісартан або ембусартан.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з інгібітором ангіотензин-перетворюючого фермента (АПФ, англ. angiotensin-converting enzyme, ACE), таким як, наприклад і переважно, еналаприл, каптоприл, лїзиноприл, рамїприл, делаприл, фосиноприл, квїноприл, периндоприл або трандоприл.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з антагонїстом ендотелїну, таким як, наприклад і переважно, бозентан, дарусентан, амбрисентан або ситакссентан.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з інгібітором ренїну, таким як, наприклад і переважно, алїскїрен, SPP-600, SPP-635, SPP-676, SPP-800 або SPP-1148.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з блокатором альфа-1-рецепторів, таким як, наприклад і переважно, празосин.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з блокатором бета-рецепторів, таким як, наприклад і переважно, пропранолол, атенолол, тимолол, пїндолол, алпренолол, окспренолол, пенбутолол, бупранолол,

метипранолол, надолол, мепіндолол, каразолол, соталол, метопролол, бетаксолл, целіпролол, бісопролол, картеолол, есмолол, лабеталол, карведилол, адапролол, ландіолол, небіволол, епанолол або буциндолол

5 У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходіві сполуки застосовують у комбінації з інгібітором Rho-кінази, таким як, наприклад і переважно, фасудил, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 або BA-1049.

Під антитромботичними засобами розуміють переважно сполуки, вибрані з групи, що включає інгібітори агрегації тромбоцитів антикоагулянти або профібринолітики.

10 У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходіві сполуки застосовують у комбінації з інгібітором агрегації тромбоцитів, таким як, наприклад і переважно, аспірин, клопідогрел, тиклопідин або дипіридамомл.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходіві сполуки застосовують у комбінації з інгібітором тромбіну, таким як, наприклад і переважно, ксимелагатран, мелагатран, бівалірудин або клексан.

15 У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходіві сполуки застосовують у комбінації з антагоністом GPIIb/IIIa, таким як, наприклад і переважно, тирофібан або абциксимаб.

20 У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходіві сполуки застосовують у комбінації з інгібітором фактора Ха, таким як, наприклад і переважно, ривароксабан (BAY 59-7939), DU-176b, апіксабан, отаміксабан, фідексабан, разаксабан, фондапаринукс, ідрапаринукс, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 або SSR-128428.

25 У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходіві сполуки застосовують у комбінації з гепарином або похідною гепарину, що має низьку молекулярну масу (англ. low molecular weight, LMW).

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходіві сполуки застосовують у комбінації з антагоністом вітаміну К, таким як, наприклад і переважно, кумарин.

30 Під активними речовинами, які змінюють ліпідний обмін, переважно розуміють сполуки, вибрані з групи, що включає інгібітори транспортного білка холестерин-естерази (СЕТР), агоністи рецепторів тиреоїдного гормону, інгібітори синтезу холестерину, такі як інгібітори HMG-CoA-редуктази або інгібітори сквален-синтази, інгібітори ацил-холестерин-ацилтрансферази (ACAT), інгібітори мікосомального білка-переносника тригліцеридів (MTP), агоністи PPAR- α , PPAR- α і/або PPAR- δ , інгібітори абсорбції холестерину, інгібітори ліпази, полімерні адсорбери жовчних кислот, інгібітори реабсорбції жовчної кислоти, інгібітори ліпази, а також антагоністи ліпопротеїну (a) (Lp(a));

35 У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходіві сполуки застосовують у комбінації з інгібітором транспортного білка холестерин-естерази (СЕТР), таким як, наприклад і переважно, торцетрапіб (CP-529 414), JJT-705, BAY 60-5521, BAY 78-7499 або СЕТР-вакцина (Avant).

40 У переважній формі виконання винаходу сполуку відповідні винаходіві сполуки застосовують у комбінації з агоністом рецептора тиреоїдного гормону, таким як, наприклад і переважно, D-тироксин, 3,5,3'-трийодтиронін (Т3), CGS 23425 або акситиром (CGS 26214).

45 У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходіві сполуки застосовують у комбінації з інгібітором HMG-CoA-редуктази з класу статинів, такі як, наприклад і переважно, ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин, церивастатин або пітавастатин.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходіві сполуки застосовують у комбінації з інгібітором синтезу сквалену, таким як, наприклад і переважно, BMS-188494 або ТАК-475.

50 У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходіві сполуки застосовують у комбінації з інгібітором ацил-холестерин-ацилтрансферази (ACAT), таким як, наприклад і переважно, авасиміб, мелінамід, пактиміб, ефлуциміб або SMP-797.

55 У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходіві сполуки застосовують у комбінації з інгібітором мікосомального білка-переносника тригліцеридів (MTP), таким як, наприклад і переважно, імплітапід, BMS-201038, R-103757 або JTT-130.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходіві сполуки застосовують у комбінації з агоністом PPAR- γ , таким як, наприклад і переважно, піоглітазон або розиглітазон.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходіві сполуки застосовують у комбінації з агоністом PPAR- δ , таким як, наприклад і переважно, GW-501516 або BAY 68-5042.

60 У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходіві сполуки застосовують у

комбінації з інгібітором абсорбції холестерину, таким як, наприклад і переважно, езетиміб, тиквесид або памаквесид.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходіві сполуки застосовують у комбінації з інгібітором ліпази, таким як, наприклад і переважно, орлістат.

5 У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходіві сполуки застосовують у комбінації з полімерним адсорбером жовчної кислоти, таким як, наприклад і переважно, холестирамін, колестипол, колесолвам, холестагел або колестимід.

10 У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходіві сполуки застосовують у комбінації з інгібітором реабсорбції жовчної кислоти, таким як, наприклад і переважно, інгібітори переносників жовчних кислот кишечника (ASBT, IBAT), наприклад, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 або SC-635.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходіві сполуки застосовують у комбінації з антагоністом ліпопротеїну (а) (Lp(a)), таким як, наприклад і переважно, гемкабен кальцій (C1-1027) або нікотинава кислота.

15 Іншим предметом винаходу є лікарські засоби, які містять принаймні одну відповідну винаходіві сполуку, зазвичай разом із однією або кількома інертними, нетоксичними, фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, а також їх застосування для вищеописаних цілей.

20 Дія відповідних винаходіві сполук може бути системною і/або місцевою. З цією метою їх можна застосовувати різними способами, наприклад, перорально, парентерально, шляхом інгаляцій, інтраназально, сублінгвально, лінгвально, трансбукально, ректально, дермально, трансдермально, субкон'юнктивально, внутрішньовушно або за допомогою імплантатів чи стентів.

25 Для цих шляхів застосування можна вибирати препаративні форми відповідних винаходіві сполук, придатні для конкретного варіанта.

Для перорального введення згідно з рівнем техніки придатні такі відповідні рівню техніки форми застосування відповідних винаходіві сполук, що забезпечують швидке і/або модифіковане вивільнення лікарських засобів, які містять відповідні винаходіві сполуки в кристалічній і/або аморфній, і/або розчиненій формі, такі як, наприклад, таблетки (безоболонкові або в оболонці, наприклад зі стійкого до шлункового соку покриття або покриття з уповільненим розчиненням, або нерозчинного покриття, які забезпечують контрольоване вивільнення відповідної винаходіві сполуки), таблетки, що швидко розчиняються у ротовій порожнині, або плівки/облатки, плівки/ліофілізати, капсули (наприклад, капсули з твердого або м'якого желатину), драже, гранули, крупинки, порошки, емульсії, суспензії, аерозолі або розчини.

35 Парентеральне застосування може бути здійснене без стадії резорбції (наприклад інтравенозно, інтраартеріально, інтракардіально, інтраспінально або інтралюмбально) або з підключенням стадії резорбції (наприклад внутрішньом'язово, підшкірно, внутрішньошкірно, крізьшкірно або внутрішньочеревинно). Для парентерального введення придатні зокрема такі форми застосування, як композиції для ін'єкцій та інфузій у формі розчинів, суспензій, емульсій, ліофілізатів або стерильних порошоків.

40 Для інших варіантів застосування придатними є, наприклад, інгаляційні лікарські форми (зокрема порошоківі інгалятори, небулайзери), назальні краплі, розчини або спреї, таблетки для лінгвального, сублінгвального або трансбукального введення, плівки/облатки або капсули, супозиторії, вушні та очні препарати, вагінальні капсули, водні суспензії (лосьйони, мікстури, які слід збовтувати), ліпофільні суспензії, мазі, креми, трансдермальні терапевтичні системи (наприклад пластирі), молочко, пасти, піни, присипки, імплантати або стенти.

Переважним є пероральне або парентеральне застосування, насамперед пероральне та інтравенозне застосування.

50 Відповідні винаходіві сполуки можуть бути переведені у вищенаведені форми застосування. Це може бути здійснено відомими методами шляхом змішування з інертними, нетоксичними, фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами. До цих допоміжних речовин належать, зокрема, наповнювачі (наприклад мікрокристалічна целюлоза, лактоза, манітол), розчинники (наприклад рідкі поліетиленгліколи), емульгатори та диспергатори або змочувальні засоби (наприклад додецилсульфат натрію, поліоксисорбітанолеат), зв'язувальні речовини (наприклад полівінілпіролідон), синтетичні та природні полімери (наприклад альбумін), стабілізатори (наприклад антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота), барвники (наприклад неорганічні пігменти, такі як оксиди заліза) та смакові речовини і/або засоби для покращення запаху.

60 Було виявлено, що в загальному випадку при парентеральному застосуванні для досягнення ефективних результатів кількість відповідних винаходіві сполук має становити від

0,001 до 1 мг/кг, переважно від 0,01 до 0,5 мг/кг маси тіла. При пероральному введенні дозування становить приблизно від 0,01 до 100 мг/кг, переважно від 0,01 до 20 мг/кг і цілком переважно від 0,1 до 10 мг/кг маси тіла.

Утім, залежно від конкретних обставин, може виявитися необхідним відхилення від наведеної кількості, а саме залежно від маси тіла, способу застосування, індивідуальної реакції на активну речовину, виду композиції та моменту чи інтервалу введення. Так, наприклад, у деяких випадках може виявитися достатнім введення у меншій кількості, ніж наведене вище мінімально допустиме значення, в той час як в інших випадках доводиться перевищувати наведене вище граничне значення. У разі застосування більшої кількості може виявитися доцільним розподілення загальної дози на кілька прийомів протягом доби.

Далі наведені приклади виконання для пояснення винаходу. Винахід не обмежується цими прикладами.

Наведені у відсотках дані в наступних тестах і прикладах, якщо не зазначено інше, є масовими відсотками; частки є масовими частками. Співвідношення між кількістю розчинника та розчинюваної речовини, ступінь розбавлення та концентрація розчинів типу "рідина в рідині" відповідно стосуються об'єму.

Експериментальна частина

Скорочення і акроніми

МС маса згідно з результатами мас-спектрометрії

20 ВЕРХ рідинна хроматографія високого тиску, високоефективна рідинна хроматографія

ДМФ: диметилформамід

Red-Al розчин у толуолі: натрій-біс-(2-метокси-етоксі)-алюмінію дигідрид у толуолі

ТГФ: тетрагідрофуран

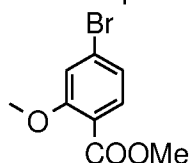
Водн.НСІ: водний розчин соляної кислоти

25 DMAP: 4-(диметиламіно)-піридин

Приклади

Приклад 1

Метил-4-бром-2-метоксибензоат (XV)



(XV)

30 3,06 кг (22,12 моль) карбонату калію закладали в 3,6 л ацетону і нагрівали зі зворотним холодильником. До цієї суспензії додавали 1,2 кг 4-бром-2-гідроксибензойної кислоти (5,53 моль), суспендованої у 7,8 л ацетону і промивали із застосуванням 0,6 л ацетону. Нагрівали суспензію протягом однієї години зі зворотним холодильником (інтенсивне газоутворення!). Після цього в процесі кипіння протягом 4 годин додавали 2,65 кг (21,01 моль) диметилсульфату.

35 Потім продовжували перемішування протягом 2,5 годин зі зворотним холодильником. Ретельно видаляли розчинник відгонкою (до досягнення стану, придатного до перемішування) і додавали 12 л толуолу, після цього при температурі 110 °С видаляли відгонкою залишки ацетону. Одержані відгонкою близько 3 л дистилляту для одержання вихідної суміші доповнювали шляхом додавання ще 3 л толуолу. Залишали для охолодження до 20 °С і додавали 10,8 л води та інтенсивно перемішували. Відокремлювали органічну фазу і ще раз додатково екстрагували водну фазу із застосуванням 6,1 л толуолу. Об'єднані органічні фази промивали із застосуванням 3 л насиченого розчину кухонної солі та концентрували фазу толуолу до одержання близько 4 л. Результат визначення вмісту шляхом випаровування часткової кількості у перерахунку відповідав виходу 1,306 кг (96,4 % теоретичного значення). Розчин

45 безпосередньо використовували на наступній стадії.

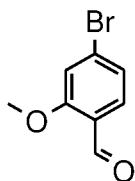
Метод ВЕРХ А: час утримання близько 11,9 хв.

МС (EIpos) (електронна іонізація з позитивним зарядом): відношення маси іону до його заряду (m/z) = 245 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂): δ = 3,84 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 7,12-7,20 (м, 2H), 7,62 (д, 1H).

50 Приклад 2

4-бром-2-метоксибензальдегід (XIX)



(XIX)

1,936 кг (6,22 моль) 65 %-ного розчину Red-Al в толуолі закладали у 1,25 л толуолу при температурі -5 °С. До цього розчину додавали 0,66 кг (6,59 моль) 1-метилпіперазину і промивали із застосуванням 150 мл толуолу, при цьому підтримували температуру від -7 °С до -5 °С. Продовжували перемішування протягом 30 хвилин при 0 °С. Потім цей розчин додавали до розчину з 1,261 кг (5,147 моль) метил-4-бром-2-метоксибензоату (XV) у 4 л толуолу, при цьому підтримували температуру в діапазоні від -8 °С до 0 °С. Двічі промивали із застосуванням 0,7 л толуолу і продовжували перемішування протягом 1,5 годин при 0 °С. Для обробки додавали охолоджений до 0 °С водний розчин сірчаної кислоти (12,5 л води + 1,4 кг концентрованої сірчаної кислоти). При цьому допустимим було максимальне зростання температури на 10 °С (повільне додавання). В разі необхідності шляхом додавання сірчаної кислоти встановлювали значення рН=1. Органічну фазу відокремлювали і додатково екстрагували водну фазу із застосуванням 7,6 л толуолу. Об'єднані органічні фази промивали із застосуванням 5,1 л води, а потім концентрували і закладали залишок у 10 л ДМФ. Повторно концентрували до одержання об'єму близько 5 л. Результат визначення вмісту шляхом випаровування часткової кількості у перерахунку відповідав виходу 1,041 кг (94,1 % теоретичного значення). Розчин безпосередньо використовували на наступній стадії.

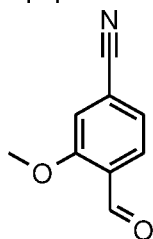
Метод ВЕРХ А: час утримання близько 12,1 хв.

МС (EIpos): $m/z=162$ [M+H]⁺

¹Н-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ = 3,93 (3H, с), 7,17 (2H, м), 7,68 (1H, д), 10,40 (1H, с)

Приклад 3

4-форміл-3-метоксибензонітрил (VI)



VI

719 г (3,34 моль) 4-бром-2-метоксибензальдегіду (XVI) в формі розчину в 4,5 л ДМФ закладали в реактор із 313 г (0,74 моль) гексаціаноферату калію (K₄[Fe(CN)₆]) і 354 г (3,34 моль) карбонату натрію і додатковими 1,2 л ДМФ та додавали 3,8 г (0,017 моль) ацетату паладію. Перемішували суміш протягом 3 годин при 120 °С. Залишали для охолодження до 20 °С і додавали 5,7 л води до вихідної суміші. Екстрагували із застосуванням 17 л етилацетату і промивали водну фазу ще раз із застосуванням 17 л етилацетату. Об'єднували органічні фази і після концентрування закладали у 5 л ізопропанолу, після чого концентрували до одержання близько 2 л. Нагрівали до кипіння і по краплях додавали 2 л води. Залишали для охолодження до 50 °С і повторно додавали 2 л води. Охолоджували до 3 °С і перемішували протягом однієї години при цій температурі. Відфільтровували продукт і додатково промивали водою (двічі по 1,2 л). Висушували при температурі 40 °С у вакуумі.

Вихід: 469 г (87 % теоретичного значення) тверда речовина бежевого кольору.

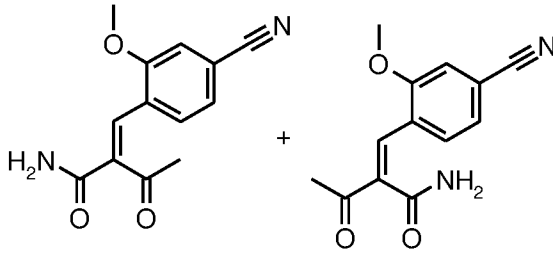
Метод ВЕРХ А: час утримання близько 8,3 хв.

МС (EIpos): $m/z=162$ [M+H]⁺

¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 3,98 (с, 3H), 7,53 (д, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,81 (д, 1H), 10,37 (с, 1H).

Приклад 4

(2E/2Z)-2-(4-ціано-2-метоксибензиліден)-3-оксобутанамід (XVI a, b)



XVI a+b

1000 г (6204,95 ммоль) 4-форміл-3-метоксибензонітрилу (VI), 721,5 г (7135,7 ммоль) 3-оксобутанаміду (XVII), 53 г (620 ммоль) піперидину і 37,3 г (620 ммоль) крижаної оцтової кислоти нагрівали у 15 л дихлорметану протягом 4 годин зі зворотним холодильником на водовіддільнику. Після цього видаляли відгонкою близько 10 л дихлорметану і залишали для охолодження до кімнатної температури. Охолоджували до 0 °С, продовжували перемішувати протягом 4 годин при цій температурі і відфільтровували продукт, двічі промивали із застосування кожного разу 1000 мл холодного дихлорметану. Висушували при температурі 40 °С у вакуумі в атмосфері газу-носія.

Вихід: 1439,8 (95,0 % теоретичного значення) твердої речовини жовтого кольору.

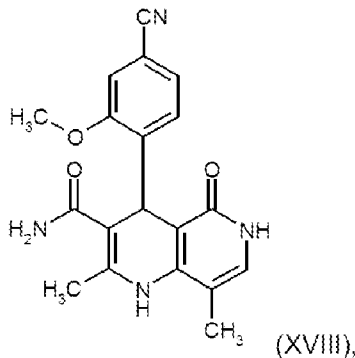
Метод ВЕРХ А: час утримання близько 3,55 хв.

МС (EIpos): $m/z=245$ [M+H]⁺

¹H-ЯМР (500 МГ, ДМСО-d₆): δ = 2,35 (с, 3H), 3,30 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 7,45 (д, 1H), 7,7 (м, 3H), 7,75 (д, 1H), 8,85 (д, 1H)

Приклад 5а

4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-2,8-диметил-5-оксо-1,4,5,6-тетрагідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксамід (XVIII)



(XVIII),

2,128 кг (8,712 моль) (2E/2Z)-2-(4-ціано-2-метоксибензиліден)-3-оксобутанаміду (XVI а, b) закладали в 29 л 2-бутанолу і додавали 1,277 кг (7,92 моль) 4-аміно-5-метилпіридону, після чого нагрівали протягом 12 годин при внутрішній температурі 120 °С під підвищеним тиском в закритому реакторі. Охолоджували шляхом лінійного зниження температури протягом 5 годин до 0 °С і продовжували перемішування протягом 3 годин при 0 °С. Відфільтровували продукт і потім промивали із застосуванням 2,1 л холодного ізопропанолу. Висушували у вакуумі при 60 °С.

Вихід: 2,081 кг (75 % теоретичного значення відносно 4-аміно-5-метилпіридону, оскільки цей компонент застосовують у надлишку) злегка жовтуватої твердої речовини.

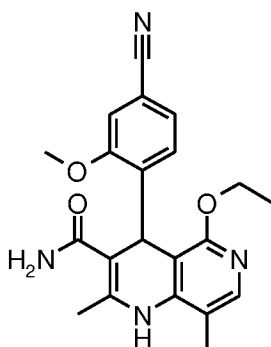
Метод ВЕРХ А: час утримання близько 3,64 хв.

МС (EIpos): $m/z=351$ [M+H]⁺

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ = 2,00 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 5,22 (с, 1H), 6,65 (с (широкий сигнал), 1H), 6,85 (с (широкий сигнал), 1H), 6,91 (с, 1H), 7,11 (д, 1H), 7,28 (д, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 10,61 (с, 1H)

Приклад 5b

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



(XIII)

1,857 кг (5,3 моль) 4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-2,8-диметил-5-оксо-1,4,5,6-тетрагідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксаміду (XVIII) і 4,70 кг (29 моль) триетилового естеру ортооцтової кислоти розчиняли в 12,15 л диметилацетаміду і додавали 157,5 г концентрованої сірчаної кислоти. Нагрівали протягом 1,5 годин при 115 °С, а потім охолоджували до 50 °С. При температурі 50 °С по краплях протягом 30 хвилин додавали 12,15 л води. Після завершення додавання вносили 10 г заявленої сполуки (XI) і по краплях додавали ще 12,15 л води протягом 30 хвилин при температурі 50 °С. Охолоджували до 0 °С (лінійне зниження температури, протягом 2 годин) і продовжували перемішування протягом 2 годин при температурі 0 °С. Відфільтровували продукт, двічі промивали із застосуванням кожного разу 7,7 л води та висушували у вакуумі при температурі 50 °С.

Вихід: 1845 кг (92,0 % теоретичного значення) злегка жовтуватої твердої речовини.

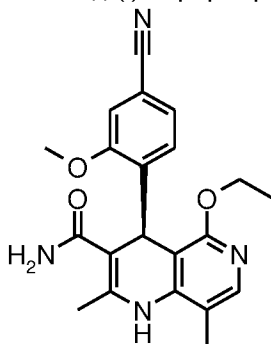
Метод ВЕРХ В: час утримання близько 10,2 хв.

МС (EIpos): $m/z=433$ [M+H]⁺

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ = 1,11 (т, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,78 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 4,01-4,13 (м, 4H), 5,37 (с, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,28-7,33 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 8,35 (с, 1H).

Приклад 6

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



(I)

Розділення на енантіомери на установці для SMB-хроматографії

Як вихідний розчин застосовували розчин відповідної концентрації, що містив 50 г рацемату 4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-етокси-2,8-диметил-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксаміду (XIII), розчиненого в 1 л суміші метанол/ацетонітрил 60: 40.

Розділення здійснювали в установці для SMB-хроматографії на нерухомій фазі: колонка Chiralpak AS-V, 20 мкм. Тиск становив 30 бар, як елюент застосовували суміш метанол/ацетонітрил 60: 40.

9,00 кг 4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-етокси-2,8-диметил-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксаміду (XIII) розчиняли в 180 л суміші метанол/ацетонітрил 60: 40 і розділяли метордом SMB-хроматографії. Після концентрування вміщуючих продукт фракцій одержали 69,68 л розчину концентрацією 6,2 % (відповідає 4,32 кг (4S)-4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-етокси-2,8-диметил-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксаміду (I) в формі розчину в суміші ацетонітрил/метанол 40: 60).

Вихід: 4,32 кг (48 % теоретичного значення) продукту, розчиненого в 69,68 л суміші ацетонітрил/метанол 40: 60, у вигляді безбарвної фракції.

Енантіомерна чистота: > 98,5 % ee (ВЕРХ, метод D)

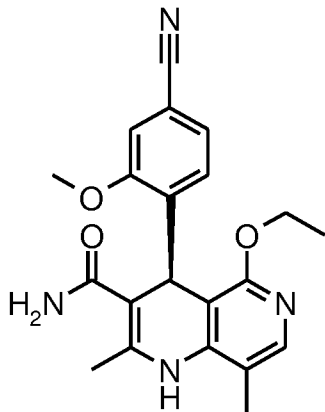
Зразок концентрували у вакуумі та одержали:

МС (EIpos): $m/z=379$ $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1,05$ (т, 3H), 2,12 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,99-4,07 (м, 2H), 5,37 (с, 1H), 6,60-6,84 (м, 2H), 7,14 (д, 1H), 7,28 (дд, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,69 (с, 1H).

5 Приклад 7

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



(I)

Кристалізація та встановлення поліморфії

10 64,52 л 6,2 %-ного розчину з Прикладу 8 в суміші ацетонітрил/метанол 40: 60 (відповідає 4,00 кг сполуки I) фільтрували крізь свічковий фільтр (1,2 мкм), а потім під тиском 250 мбар концентрували, доки розчин ще був придатним до перемішування. Додавали 48 л етанолу, денатурували толуолом і повторно піддавали відгонці під тиском 250 мбар до досягнення порогу перемішуваності (передистиляція на етанолі). Додавали ще 48 л етанолу, денатурували толуолом, після чого піддавали відгонці під нормальним тиском до досягнення загального об'єму близько 14 л (температура оболонки 98 °С). Охолоджували шляхом лінійного зниження температури (протягом 4 годин) до 0 °С, продовжували перемішування протягом 2 годин при 0 °С і відфільтровували продукт. Двічі промивали із застосуванням кожного разу 4 л холодного етанолу, після чого висушували у вакуумі при температурі 50 °С.

20 Вихід: 3,64 кг (91 % теоретичного значення) безбарвного кристалічного порошку.

Енантіомерна чистота: >> 99 % ee (метод ВЕРХ D); час утримання (RT)/відносний час утримання (RRT): (4S)-4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-етокси-2,8-диметил-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксамід (I) близько 11 хв. Відносний час утримання: 1,00; (4R)-4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-етокси-2,8-диметил-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксамід (I) близько 9 хв. Відносний час утримання: 0,82.

Чистота: > 99,8 % (метод ВЕРХ В), час утримання: близько 6,7 хв.

Вміст: 99,9 % (відносно зовнішнього стандарту)

Кут повороту площини поляризації (хлороформ, 589 нм, 19,7 °С,

МС (EIpos): $m/z=379$ $[M+H]^+$

30 ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1,05$ (т, 3H), 2,12 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,99-4,07 (м, 2H), 5,37 (с, 1H), 6,60-6,84 (м, 2H), 7,14 (д, 1H), 7,28 (дд, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,69 (с, 1H).

Точка плавлення: 252 °С (сполука формули ent-(I) у кристалічній формі модифікації I)

Фізико-хімічні параметри сполуки формули (I) у кристалічній формі модифікації I

35 Сполука формули (I) у кристалічній формі модифікації I плавиться при температурі 252 °С, $\Delta H=95-113$ Дж/г (швидкість нагрівання 20 К/хв.).

Зниження температури плавлення спостерігали залежно від швидкості нагрівання.

Точка плавлення знижується при меншій швидкості нагрівання (наприклад 2 К/хв.¹), оскільки починається розклад.

40 Будь-яких додаткових фазових переходів не спостерігали. Втрату маси близько 0,1 % спостерігали до температури 175 °С.

Стабільність і зберігання у вологих умовах

Зразки сполуки формули (I) у кристалічній формі модифікації I зберігали при відносній вологості повітря 85 % і 97 % (25 °С). Через 12 місяців стан зразків оцінювали методами диференційної сканувальної калориметрії (англ. differential scanning calorimetry, DSC), термогравіметричного аналізу (англ. thermogravimetric Analysis, TGA) і рентгенівської

порошкової дифрактометрії (англ. X-ray Powder Diffraction Analysis, XRPD). Через 12 місяців в обох випадках було встановлено зміну маси < 0,1 %. Тобто сполука формули (I) у кристалічній формі модифікації I не проявляє суттєвої тенденції до поглинання води в цих умовах зберігання. Згідно з результатами дослідження методами DSC, TGA) і XRPD, відмінностей порівняно зі сполукою формули (I) в кристалічній формі модифікації I немає.

5 Умови/Методи ВЕРХ

Метод А

Колонка YMC Hydrosphere C18

150 * 4,6 мм, 3,0 мкм

10 25 °С, 1 мл/хв., 270 нм, 4 нм

0": 70 % TFA 0,1 %*; 30 % ацетонітрил

17": 20 % TFA 0,1 %; 80 % ацетонітрил

18": 70 % TFA 0,1 %; 30 % ацетонітрил

*: трифтороцтова кислота (TFA) у воді

15 Метод В

Колонка YMC Hydrosphere C18

150 * 4,6 мм, 3,0 мкм

25 °С, 1 мл/хв., 255 нм, 6 нм

0": 90 % TFA 0,1 %; 10 % ацетонітрил

20 20": 10 % TFA 0,1 %; 90 % ацетонітрил

18": 10 % TFA 0,1 %; 90 % ацетонітрил

Метод С

Колонка Nucleodur Gravity C18

150 * 2 мм, 3,0 мкм

25 35 °С, 0,22 мл/хв., 255 нм, 6 нм

Розчин А: 0,58 г гідрофосфату амонію і 0,66 г дигідрофосфату амонію в 1 л води (буферний розчин фосфату амонію, рН=7,2)

Розчин В: ацетонітрил

0": 30 % В; 70 % А

30 15": 80 % В; 20 % А

25": 80 % В; 20 % А

Метод D

Довжина колонки: 25 см

Внутрішній діаметр: 4,6 мм

35 Наповнювач: Chiralpak IA, 5 мкм

Реагенти:

1. Ацетонітрил, для ВЕРХ

2. Метил-трет-бутиловий етер (МТБЕ), чда

Контрольний розчин: зразок розчиняють у концентрації 1,0 мг/мл

40 в ацетонітрилі

(наприклад, близько 25 мг зразка, точно відважених, розчинених в ацетонітрилі

до 25,0 мл)

Елюенти

А. Ацетонітрил

45 В. Метил-трет-бутиловий етер (МТБЕ), чда

Швидкість потоку 0,8 мл/хв.

Температура печі 25 °С

Детектування

Довжина хвилі: 255 нм

50 Ширина смуги: 6 нм

Об'єм ін'єкції 5 мкл

Суміш елюентів А і В в об'ємному співвідношенні 90: 10.

Тривалість хроматографування 30 хвилин

Час утримання (RT)/Відносний час утримання (RRT):

55 (4S)-4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-етокси-2,8-диметил-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксамід (1) – близько 11 хв., відносний час утримання: 1,00

(4R)-4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-етокси-2,8-диметил-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксамід (1) близько 9 хв., відносний час утримання: 0,82

60 Параметри вимірювання для рентгенодифрактометрії сполуки формули (I) у кристалічній формі модифікації I:

Найменування файла	2429-08a r2
Вісь сканування	2тета-омега
Вихідне положення [°2тета]	2,0000
Кінцеве положення [°2тета]	37,9900
Вид розширювальної діафрагми	нерухома
Розмір розширювальної діафрагми [°]	1,0000
Температура вимірювання [°C]	25
Матеріал аноду	Cu
K-Alpha1 [Å]	1,54060
Параметри генератора	35 мА, 45 кВ
Тип дифрактометра	рентгенівський дифрактометр
Радіус гоніометра [мм]	240,00
Відстань фокус-діафрагма [мм]	91,00
Монохроматор первинного пучка	так
Обертання зразка	так

Максимуми піків [кут 2тета]

Модифікація I	Модифікація I
8,5	26,0
11,4	26,5
11,9	27,1
13,4	27,3
14,1	28,3
14,8	28,5
15,0	28,8
15,4	29,6
16,0	30,1
17,2	30,6
18,5	31,5
19,0	31,9
19,8	32,4
20,5	32,9
20,8	33,1
22,1	33,4
22,7	33,7
23,0	34,5
23,1	34,7
23,6	35,0
23,9	35,8
24,6	36,2
24,9	36,5
25,2	37,2
25,6	37,4

Умови вимірювань для інфрачервоної спектроскопії і спектроскопії Рамана сполуки формули (I) у кристалічній формі модифікації I:

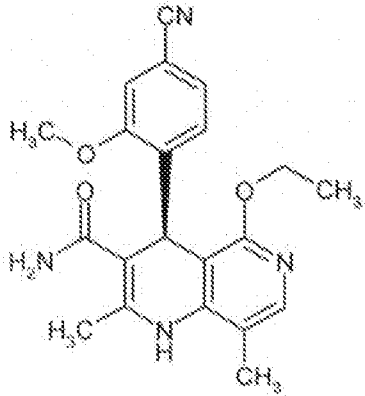
5	Інфрачервона спектроскопія:	
	Пристрій	Perkin Elmer Spectrum One
	Кількість сканувань	32
	Роздільна здатність	4 см ⁻¹
	Апаратура	блок Diamant ATR
	Спектроскопія Рамана:	
	Пристрій	Bruker Raman RFS 100/S
	Кількість сканувань	64
	Роздільна здатність	2-4 см ⁻¹
	Потужність лазера	350 мВт
	Довжина хвиль лазера	1064 нм

Максимуми смуг [см⁻¹]

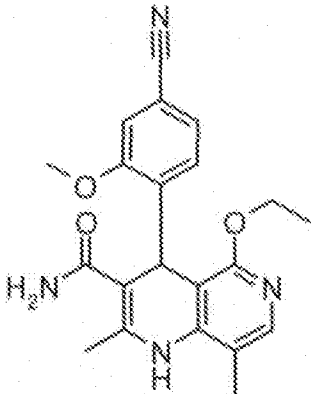
інфрачервоний спектр, записаний за принципом порушеного повного відбиття (IR-ATR) Модифікація I	Спектр Рамана Модифікація I
3475	3074
3416	2997
3366	2970
3074	2941
2992	2920
2952	2836
2835	2231
2230	1659
1681	1641
1658	1623
1606	1601
1572	1577
1485	1487
1464	1443
1454	1383
1431	1362
1420	1327
1407	1303
1381	1267
1355	1230
1341	1191
1325	1161
1303	1123
1285	1093
1267	1032
1255	991
1229	883
1222	827
1161	810
1136	759
1097	734
1031	708
991	671
976	613
967	528
924	505
909	471
875	442
847	346
827	320
810	297
776	186
758	155
746	114
733	
723	
706	
697	
670	

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання сполуки формули (I)

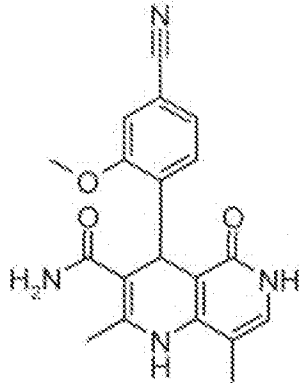


5 (I) який **відрізняється** тим, що рацемічну сполуку формули (XIII) розділяють на її енантіомери, причому сполуку формули (XIII)



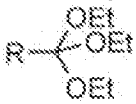
(XIII)

10 одержують шляхом перетворення сполуки формули (XVIII)

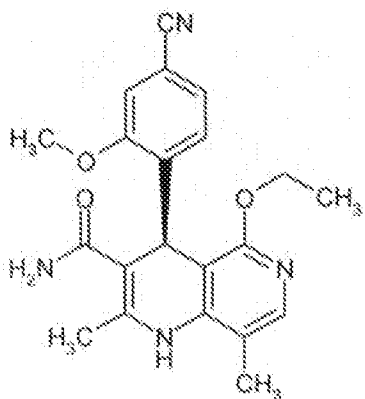


(XVIII)

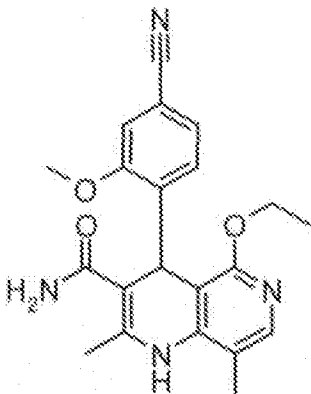
із застосуванням ортоестеру (XX)



15 (XX) причому R означає водень або метил.
2. Спосіб одержання сполуки формули (I)

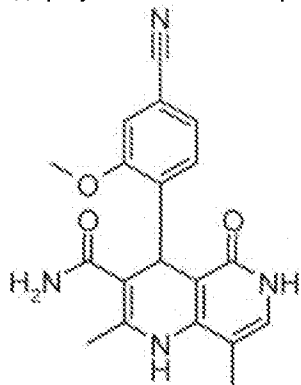


(I)
який **відрізняється** тим, що рацемічну сполуку формули (XIII) розділяють на її енантіомери, причому сполуку формули (XIII)



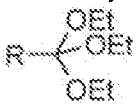
5

(XIII)
одержують шляхом перетворення сполуки формули (XVIII)

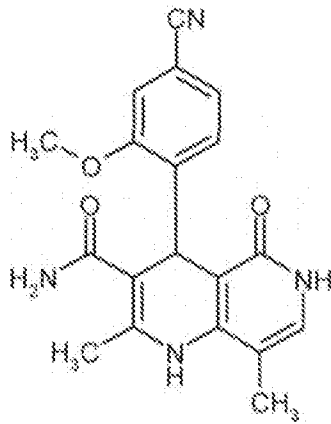


(XVIII)
із застосуванням ортоестеру (XX)

10

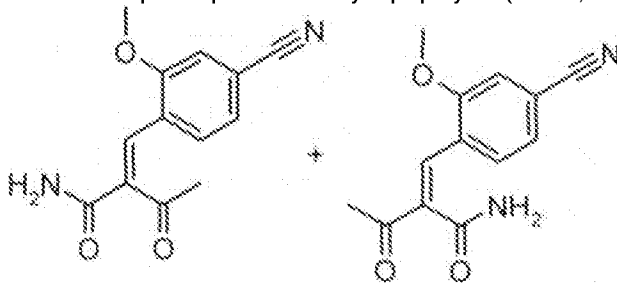


(XX)
причому R означає водень або метил, і одержують сполуку формули (XVIII)



(XVIII)

шляхом перетворення сполук формули (XVI a, XVI b)

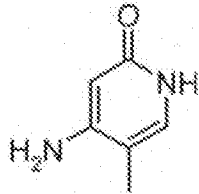


5

(XVI a)

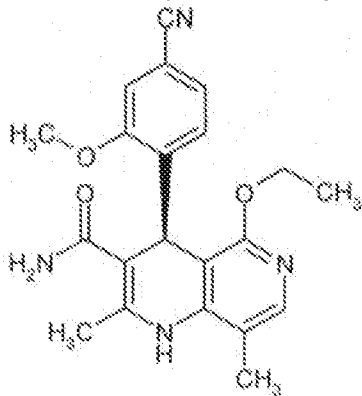
(XVI b)

із застосуванням сполуки формули (IX)



(IX).

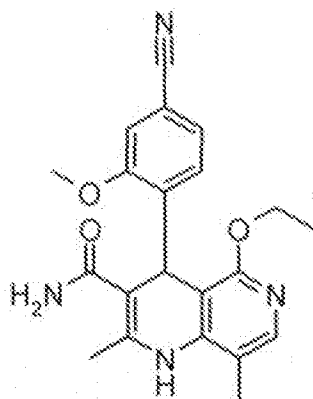
3. Спосіб одержання сполуки формули (I)



10

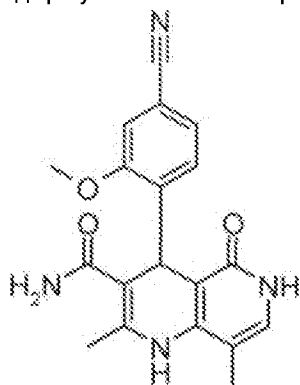
(I)

який **відрізняється** тим, що рацемічну сполуку формули (XIII) розділяють на її енантіомери, і сполуку формули (XIII)



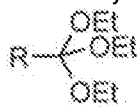
(XIII)

одержують шляхом перетворення сполуки формули (XVIII)



5 (XVIII)

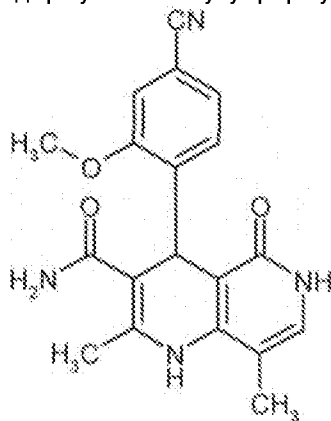
із застосуванням ортоестеру (XX)



(XX)

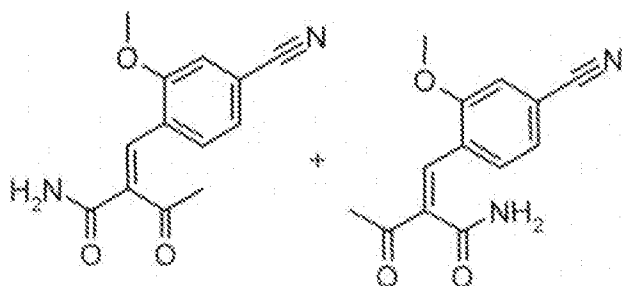
причому R означає водень або метил, і

10 одержують сполуку формули (XVIII)

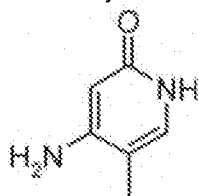


(XVIII)

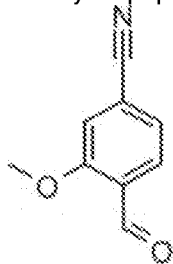
шляхом перетворення сполук формули (XVI a, XVI b)



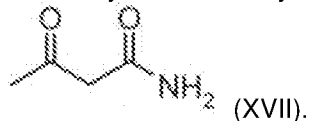
(XVI a) (XVI b)
із застосуванням сполуки формули (IX)



5 (IX)
і сполуки формули (XVI a, XVI b) одержують шляхом перетворення сполуки формули (VI)

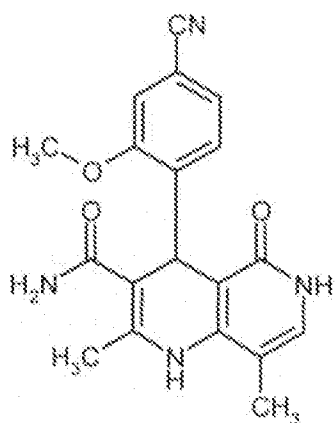


(VI)
із застосуванням сполуки формули (XVII)

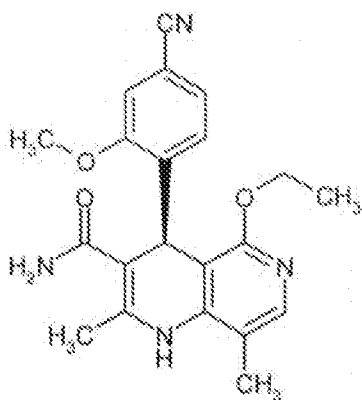


10 (XVII).

4. Застосування сполуки формули (XVIII)

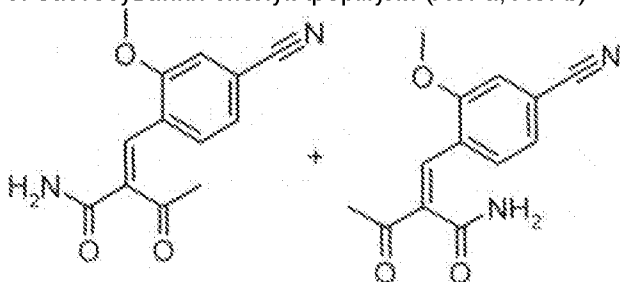


15 (XVIII)
у способі одержання сполуки формули (I)



(I).

5. Застосування сполук формули (XVI a, XVI b)

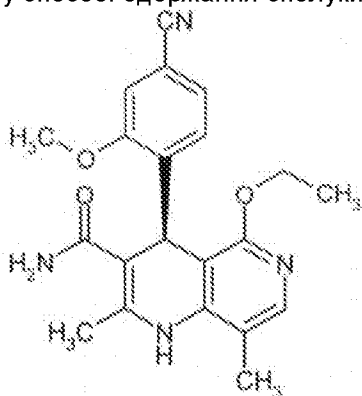


5

(XVI a)

(XVI b)

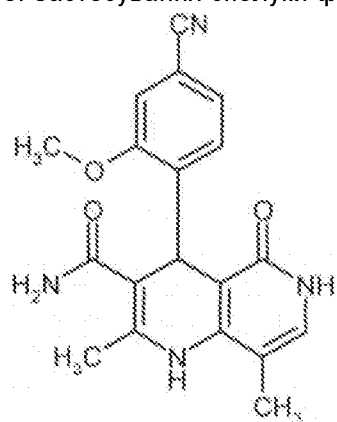
у способі одержання сполуки формули (I)



(I).

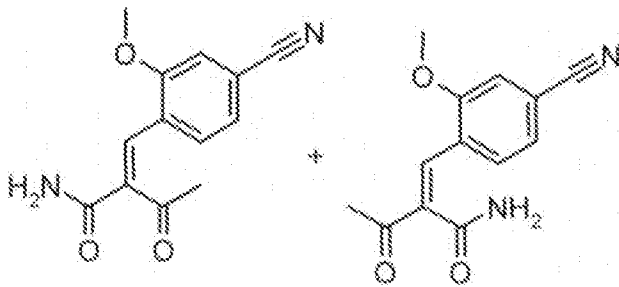
10

6. Застосування сполуки формули (XVIII)

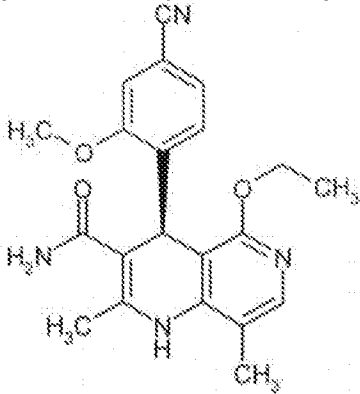


(XVIII)

та сполук формули (XVI a, XVI b)

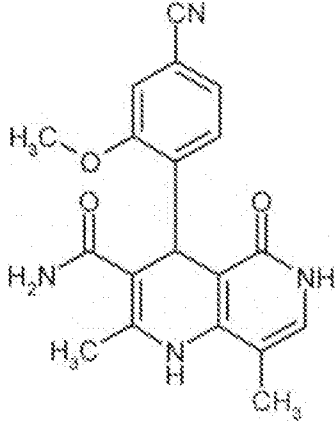


(XVI a) (XVI b)
у способі одержання сполуки формули (I)



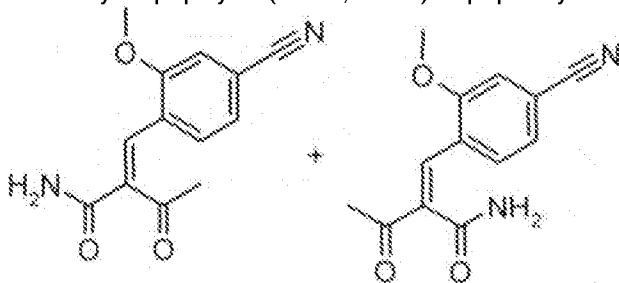
5 (I).

7. Сполука формули



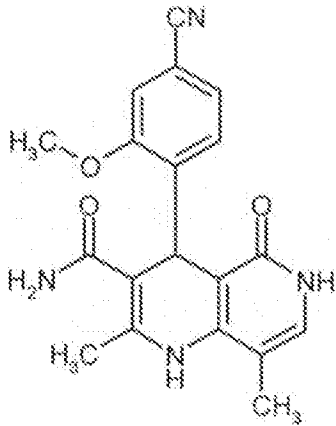
(XVIII)
а також її солі.

10 8. Сполуки формули (XVI a, XVI b) в формі суміші E/Z-ізомерів



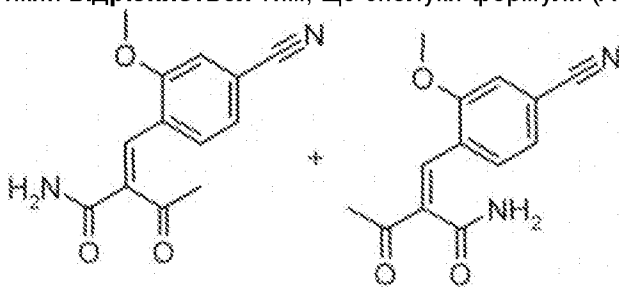
(XVI a) (XVI b)
а також її солі.

15 9. Спосіб одержання сполуки формули (XVIII)



(XVIII)

який відрізняється тим, що сполуки формули (XVI a, XVI b)

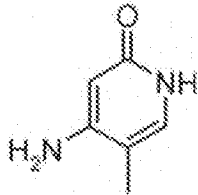


5

(XVI a)

(XVI b)

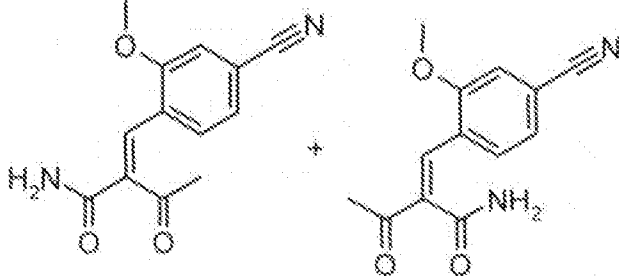
піддають перетворенню із застосуванням сполуки формули (IX)



(IX).

10

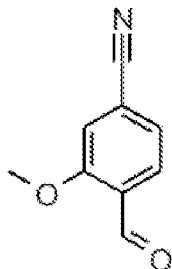
10. Спосіб одержання сполук формули (XVI a, XVI b)



(XVI a)

(XVI b)

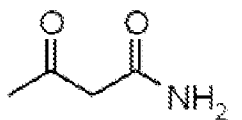
який відрізняється тим, що сполуку формули (VI)



15

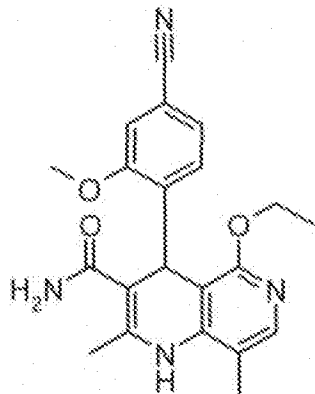
(VI)

піддають перетворенню із застосуванням сполуки формули (XVII)



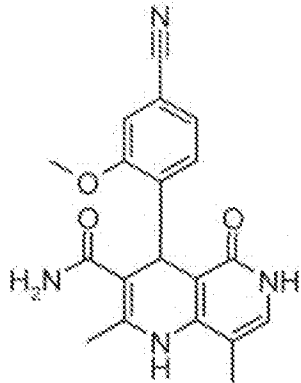
(XVII)

11. Спосіб одержання сполуки (XIII)



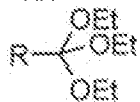
5 (XIII)

який відрізняється тим, що сполуку формули (XVIII)



(XVIII)

піддають перетворенню із застосуванням ортоестеру (XX)

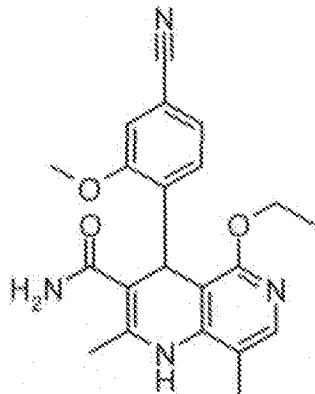


10

(XX)

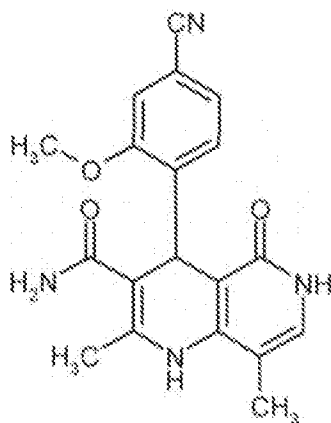
причому R означає водень або метил.

12. Спосіб одержання сполуки формули (XIII)



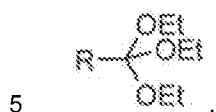
15 (XIII)

який відрізняється тим, що сполуку формули (XVIII)



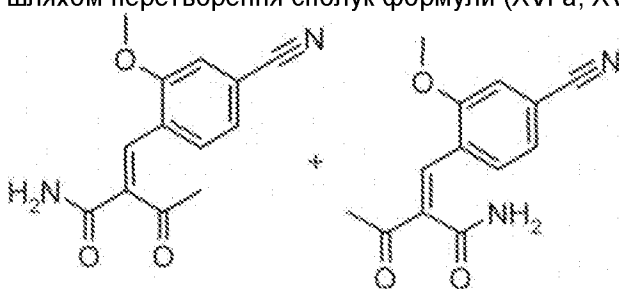
(XVIII)

піддають перетворенню із застосуванням ортоестеру (XX)



(XX)

причому R означає водень або метил, а також тим, що сполуку формули (XVIII) одержують шляхом перетворення сполук формули (XVI a, XVI b)

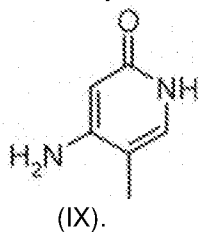


10

(XVI a)

(XVI b)

із застосуванням сполуки формули (IX)



(IX).