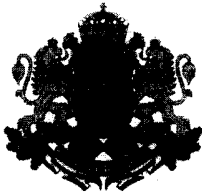


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 108235A

(51) A61K 31/5386
C07D 498/08
A61K 9/20
A61P 9/06

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 108235
(22) Заявено на 06.10.2003
(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

0101325-
(31) 9 (32) 12.04.2001 (33) SE
0101326- (32) 12.04.2001 SE
7

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 4 | 30.04.2005
(45) Отпечатано на
(46) Публикувано в бюлетин №
на
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

ASTRAZENECA AB , , S-151 85
SOEDERTAELJE , . (SE) ;

(72) Изобретател(и):

CARLSSON , Hans . , S-431 83 Moelndal (SE) ;
LARSSON , Anette . , S-431 83 Moelndal (SE) ;

(74) Представител по индустриална
собственост:

Георги Цветанов Перев , 1124 София , ул.
"Леонардо да Винчи" 3

(86) № на PCT заявка:

PCT/ SE2002 / 000724 , 12.04.2002

(87) № и дата на PCT публикация:

WO2002 / 083687 , 24.10.2002

(54) 3,7-ДИАЗИБИЦИКЛО [3.3.1] СЪСТАВИ, ВКЛЮЧВАЩИ СЪЕДИНЕНИЯ С
АНТИАРИТМИЧНА АКТИВНОСТ

(57) Изобретението се отнася до фармацевтичен състав с променено освобождаване, включващ 4-({ 3-[7-(3,3-диметил-2-оксобутил)-9-оксо-3,7-диазобицикло [3.3.1] нон-3-ил] пропил } амино) бензонитрил, трет-бутил 2-{7-[3-(4-цианоанилино) пропил]-9-оксо-3,7-диазобицикло [3.3.1] нон-3-ил} етил-карбамат, трет-бутил 2-{7-[4-(4-цианофенил) бутил]-9-оксо-3,7-диазобицикло [3.3.1] нон-3-ил} етилкарбамат или трет-бутил 2- {7-[(2S)-3-(4-цианофеноксид)-2- хидроксипропил]-9-оксо-3,7-диазобицикло [3.3.1] нон-3-ил} етилкарбамат, или фармацевтично приемлива сол на което и да е от тези съединения, по-специално до състав с желираща полимерна основа за модифицирано освобождаване на активната съставка. Съставите са полезни при профилактика и/или лечение на сърдечни аритмии.

54 претенции , 20

BG 108235A

2647/03-ГП

3,7-ДИАЗИБИЦИКЛО [3.3.1] СЪСТАВИ, ВКЛЮЧВАЩИ СЪЕДИНЕНИЯ С АНТИАРИТМИЧНА АКТИВНОСТ

Област на изобретението

Това изобретение се отнася до нови фармацевтични състави, които обезпечават модифицирано доставяне на специални лекарства, които лекарства са полезни при лечението на кардиологични аритмии.

Предшестващо ниво на техниката

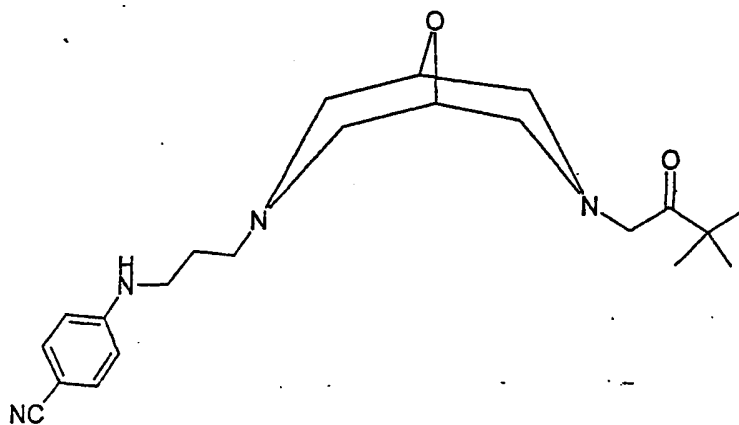
С цел да се поддържа желано терапевтично ниво на активен първоизточник в плазмата, телесните тъкани и/или стомашно-чревния тракт, често е необходимо да се прилагат многократно фармацевтично-активни съединения по време на целия ден. Специално такъв е случая, където се предвижда да се достави лекарството орално и да се осигури еднакъв отговор в течение на продължителен период от време.

През последните около тридесет години модифицирани форми за дозирано освобождаване все повече се превръщат в предпочитан метод на доставяне на някои лекарства към пациенти, особено по орален път. Такива форми могат напр. да обезпечат освобождаване на лекарство в течение на продължителен период от време, намалявайки по този начин броя на изискваните дневни дози и през което време скоростта на освобождаване може да бъде фактически еднаква, и/или постоянна в специфична част на стомашно-чревния тракт, или пулсационна.

Има значителен брой модифицирани форми за дозирано освобождаване, известни на всеки с опит в съществуващото ниво на техниката и те са обобщени от De Haan и Lerk в Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition, 6, 57 (1984); Banker в "Medical Applications of Controlled Release", Vol II, издатели Langer и Wise (1984) Boca Raton, Florida, на стр 1 до 34; Graffner в Industrial Aspects of Pharmaceuticals, изд. Sandel, Swedish Pharmaceutical Press (1993) на стр. 93 до 104 и Proudfoot "Dosage Regiments: Their Influence on the Concentration-Time Profile of the Drug in the Body" на стр. 191 до 211 на "Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design", изд. M.E.Aulton (1988) (Churchill Livingstone).

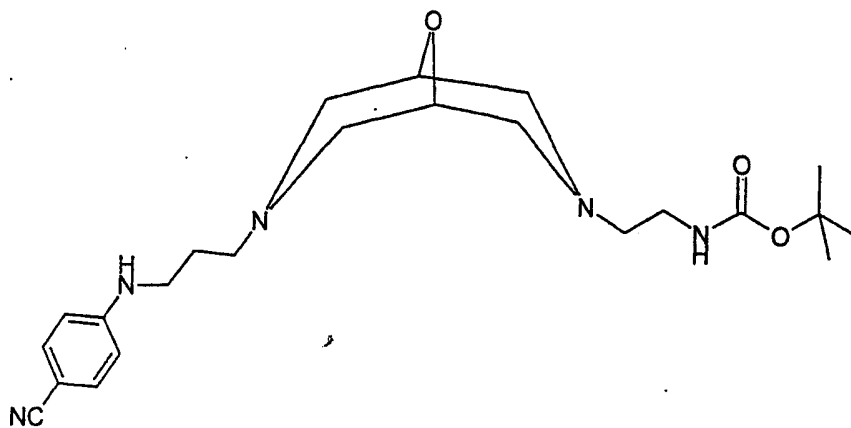
Заявка за международен патент WO 01/28992 описва серия от оксобиспидинови съединения, включващи:

(a) 4-({3-[7-(3,3-диметил-2-оксобутил)-9-оксо-3,7-дiazобикало [3.3.1] нон-3-ил]пропил}амино)бензонитрил:



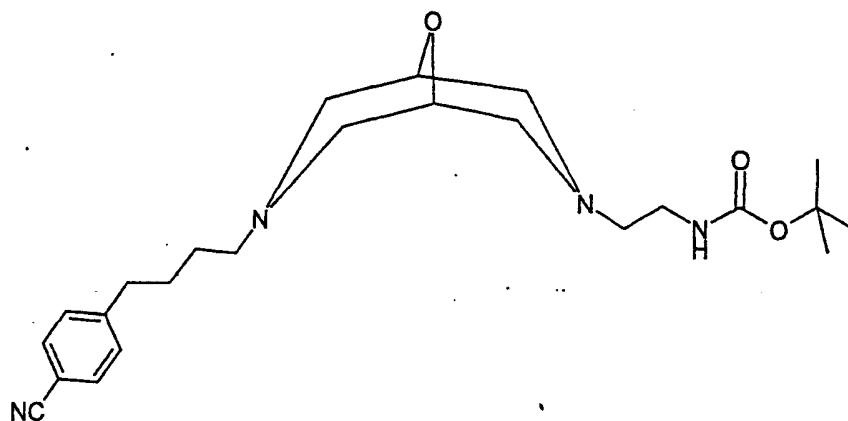
което съединение по-долу е означено като Съединение А. Съединение А е специфично описано в WO 01/28992 по два начина, като свободна база и във формата на бензолсулфонатна сол;

(b) трет-бутил 2-{7-[3-(4-цианоанилино)пропил]-9-оксо-3,7-дiazобичило-[3.3.1]нон-3-ил}етилкарбамат:



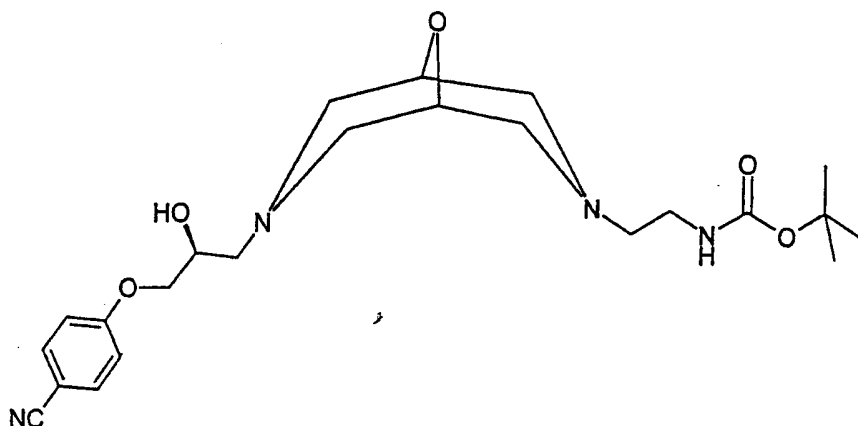
във формата на свободна база, което съединение е означено по-долу като Съединение В;

(c) трет-бутил 2-{7-[4-(4-цианопенил)бутил]-9-оксо-3,7-дiazобичило-[3.3.1]нон-3-ил}етилкарбамат:



във формата на свободна база, което съединение е означено по-долу като Съединение С и

d) трет-бутил 2-{7-[(2S)-3-(4-цианофенокси)-2-хидрокси пропил]-9-оксо-3,7-дiazобикало-[3.3.1]нон-3-ил}етилкарбамат:



във формата на свободна база, което съединение е означено по-долу като Съединение D.

Съединенията на заявката за международен патент WO 01/28992 са показани като полезни при лечението на кардиологични аритмии.

Въпреки че в WO 01/28992 е осигурена обща информация във връзка с това как описаните там съединения могат да бъдат формулирани и след това прилагани на пациенти, няма данни за модифицирано освобождаване на фармацевтични състави включващо, по специално, Съединения А, В, С или D и техни соли.

Ние установихме, че може да бъде изгодно да се осигурят Съединения А, В, С и D и фармацевтично приемливи соли на което и да е от тези съединения в модифицирана дозировъчна форма на освобождаване.

Описание на изобретението

Съгласно изобретението има осигурен фармацевтичен състав (препарат) за модифицирано освобождаване, включващ, като активна

съставка, Съединение А, Съединение В, Съединение С или Съединение D, или фармацевтично-приемлива сол на което и да е от Съединения А, В, С или D, които състави са означени по-долу като “съставите на изобретението”.

Съединения А, В, С или D, както също и фармацевтично-приемливи соли на тези съединения, могат да бъдат получени както е описано в WO 01/28992, както е описано по-долу и/или посредством рутинни техники в органичната химия. Състави, обхващащи солвати, включително хидрати, както също и нехидрати (и несолвати) на Съединения А, В, С, D и фармацевтично приемливи соли на тези съединения, са също така включени в обхвата на изобретението.

Понятието «модифицирано освобождаване» на фармацевтичен състав ще бъде добре разбрано от всеки, запознат със съществуващото ниво на техниката, като това понятие включва всеки състав/препарат, в който започването на освобождаване на лекарството и/или скоростта на освобождаване на лекарството (независимо дали във формата на Съединение А, Съединение В, Съединение С, Съединение D или като фармацевтично-приемлива сол на което и да е от тези съединения) е променена чрез галенови манипулации и така включва определението, осигурено във Фармакопея на САЩ (USP XXII) на страници xliii и xliiv на уводната/преамбюлната част, съответното описание в който документ е включено тук чрез цитиране.

В настоящият случай модифицирано освобождаване може да бъде осигурено по пътя на подходящ фармацевтично-приемлив носител и/или други средства, които носител или средства (като подходящи) предизвикват промяна на започването и/или скоростта на освобождаване на активната съставка. Така понятието ще бъде разбрано от всички, запознати със съществуващото ниво на техниката, като понятие, което включва състави, които са пригодени (например

както е описано тук) да обезпечат “постоянно”, “продължително” или “удължено” освобождаване на лекарство (в което лекарството е освобождавано при достатъчно забавена скорост, така че да произведе терапевтичен отговор в продължение на изискван период от време, по избор включващ осигуряване на начално количество лекарство, което трябва да бъде налично през предварително определено време, следващо прилагането на лекарството, така че да предизвика начален желан терапевтичен отговор); състави, които обезпечават “забавено” освобождаване на лекарство (при които освобождаването на лекарство е забавено докато се достигне специфична област на стомашно-чревния тракт, след което освобождаването на лекарство може да бъде едно от двете – пулсиращо или допълнително модифицирано, както е показано по-горе); както и така-наречените състави с “повторно действие” (при които една доза от лекарството е освободена по един от двата начина – незабавно или известно време след прилагането и следващите дози са освобождавани след известно време).

Ние предпочитаме, съставите на изобретението да обезпечават забавено освобождаване или, по-специално, постоянно (т.е. продължително или удължено) освобождаване на лекарство по време на даден период от време. По-предпочитани състави на изобретението могат да бъдат адаптирани (например както е описано тук) с цел да доставят достатъчна доза лекарство по време на интервала на дозиране (независимо от броя на дозите за единица време) така че да произведе желан терапевтичен ефект. Освобождаването може да бъде еднакво и/или постоянно по време на продължителен период от време или по друг начин.

съответно системи с ниска и висока плътност), както и така наречените “увеличаващи обема” системи.

(е) Така-наречените “висящи” приспособления, в които лекарството е свързано към йонообменна смола, която обезпечава постепенно освобождаване на лекарство по пътя на влияние на други йони, присъстващи в стомашно-чревния тракт, например, киселата среда на стомаха.

(ф) Приспособления, при които скоростта на освобождаване на лекарството се контролира по пътя на неговия химичен потенциал (напр. осмотичната помпа).

(г) Системи, при които лекарството се освобождава чрез дифузия през мембрани, включително многослойни системи.

(х) Приспособления, които действат в съответствие с външен сигнал за освобождаване на малко количество лекарство.

(и) Активни, самопрограмирани системи, които може да съдържат чувствителен елемент, който елемент отговаря на специално биологично обкръжение с цел изменение доставянето на лекарството.

(j) Силастично контролирани депа на освобождаване, които освобождават лекарство като функция на дифузия във вода и/или стомашно-чревни течности в приспособлението през входно/изходно отверстие, в резултат на което се постига разтваряне и по-нататъшно освобождаване на лекарство.

(к) Комбинация от два или повече от горните принципи.

Горните принципи са обсъждани нашироко в голям брой отнасящи се до областта литературни източници, включително Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition, 6, 57 (1984); Medical Applications of Controlled Release, Vol II, издатели Langer и Wise (1984) Boca Raton, Florida, на стр 1 до 34; Industrial Aspects of Pharmaceuticals, изд. Sandel, Swedish Pharmaceutical Press (1993) на

стр. 93 до 104 и стр. 191 до 211 на "Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design", изд. M.E.Aulton (1988) (Churchill Livingstone); както също и литературни източници, цитирани в гореспоменатите документи, описанията във всички от които документи са включени тук чрез цитат.

Препарати с подходящо модифицирано освобождаване могат да бъдат получени от човек, запознат със съществуващото ниво на техниката в съответствие със стандартни техники във фармацията, както е описано тук или в горепосочените документи и/или които са добре познати. Ние предпочитаме в съставите на изобретението активната съставка да е осигурена заедно с фармацевтично-приемлив носител. По-специално ние предпочитаме състави на изобретението да са представени във формата на активна съставка, включена в полимерна матрица.

В това отношение ние предпочитаме съставите на изобретението да са приготвени за орално прилагане във формата на така-наречената "набъбваща" модифицирана система за освобождаване, или модифицирана система за освобождаване "желираща матрица", в която активната съставка е осигурена заедно с полимер, който набъбва във водна среда (т.е. "хидрофилен желиращ компонент"). Понятието "водна среда" трябва да се разбира в този контекст да включва вода и течности, които са, или които се приближават към онези, присъстващи в стомашно-чревния тракт на бозайниците. Такива полимерни системи типично обхващат хидрофилни макромолекулни структури, които в суха форма могат да бъдат в стъкловидно или поне частично кристално, състояние и които набъбват, когато контактуват с водна среда. Модифицирано освобождаване на лекарство е следствие от един или повече от следните процеси: пренасяне на разтворителя в полимерната матрица,

Съставите на изобретението могат, например, да бъдат под формата на посочените по-долу състави, като всички са добре познати на всеки с опит в съществуващото ниво на техниката:

(a) Покрити пелети, таблетки или капсули, които могат да бъдат проектирани така, че да освобождават поне някое от лекарството, когато въпросният препарат достигне специална област на стомашно-чревния тракт. Такива таблетки може, например, да бъдат снабдени с някоя форма на устойчиво на стомаха покритие, такова като чревен покриващ слой, обезпечаващ освобождаване на поне част от лекарството, присъстващо в препарата, в специфична част на стомашно-чревния тракт, такива като например чревните области.

(b) Съставени от много единици или многочастичкови системи, които могат да бъдат под формата на микрочастици, микросфери или пелети, съдържащи лекарство (които множествени единици / многочастичкови препарати могат да обезпечат постепенно оосвобождаване на препарата, съдържащ лекарство, от стомаха в дванадесетопръстника и по-нататък през тънкото и дебелото черво докато се освобождава лекарство с предварително определена скорост).

(c) Препарати, съдържащи дисперсии или твърди разтвори на активно вещество в матрица, която може да бъде под формата на восък, смола или мазнина или, по-специално, под формата на полимер, в който освобождаването на лекарството се извършва по пътя на постепенно разрушаване на повърхността на таблетата и/или дифузия.

(d) Системи, които съдържат биосвързващ слой, който слой може да обезпечи продължително задържане на състава на изобретението в специална област на стомашно-чревния тракт (напр. стомаха). Това включва плувачи и потъвачи системи (напр.

набъбване на полимера, дифузия на лекарство през набъбналия полимер и/или разрушаване на полимера, един или повече от които може да служи да се освободи лекарството бавно от полимерната матрица във водната среда.

Така, подходящи полимерни материали (т.е. носители), които могат да бъдат използвани като хидрофилен желиращ компонент на желираща матрица за модифицирано освобождаван състав включват онези с молекулно тегло над 5000 g/mol и които са едно от двете:

(a) са поне частично разтворими в; или

(b) набъбват, когато се поставят в контакт с,

водна среда (както е дефинирана тук по-горе), давайки така възможност за освобождаване на лекарство от носителя.

Подходящи желиращи матрични полимери, които могат да бъдат синтетични или естествени, включват полизахариди, такива като малтодекстрин, ксантан, склероглюкан, декстран, нишесте, алгинати, пулулан, хиалороникова киселина, хитин, хитозан и подобни на тях; други естествени полимери, като белтъци (албумин, желатин и т.н.), поли-L-лизин; натриев поли(акрилна киселина); поли(хидроксиалкил- метакрилати) (напр. поли(хидроксиетилметакрилат)); карбоксиметилен (напр. CarbopolTM); карбомер; поливинилпиролidon; смоли, такива като гуар гума, гума арабика, гума карая, гума гати, гума от семена на рожкови, тамаринда гума, гелан гума, гума трагаканта, агар, пектин, глутен и подобни на тях; поли(винилов алкохол); етилен винилов алкохол; поли(етиленов оксид) (PEO); и целулозни етери, такива като хидроксиметилцелулоза (HMC), хидроксиетилцелулоза (HEC), хидроксипропилцелулоза (HPC), метилцелулоза (MC), етилцелулоза (EC), карбоксиетилцелулоза (CEC), етилхидроксиетилцелулоза (EHEC), карбоксиметилхидроксиетилцелулоза (CMHEC), хидрокси-

пропилметилцелулоза (HPMC), хидроксипропилетилцелулоза (HPES) и натриева карбоксиметилцелулоза (Na CMC); както също и кополимери и/или прости смеси на които и да са от горните полимери. Някои от гореспоменатите полимери могат по-нататък да бъдат омрежени посредством стандартни техники.

За съставите на изобретението във формата на желиращи матрични системи, ние предпочитаме основният набъбващ полимер, да е HPC, малтодекстрин, склероглюкан или карбоксиполиметилен, по-предпочитано PEO, HES или ксантан и по-специално, HPMC, както също и кополимери и/или прости смеси на които и да са от тези полимери.

Когато PEO, HES, ксантан и HPMC са използвани в (т.е. като поне един от полимерите на) хидрофилния желиращ компонент, предпочитани молекулни тегла (т.е. средно молекулно тегло, определени чрез стандартни техники, такива като осмометрия, хроматография по молекулно тегло с рефракционен детектор (в който молекулното тегло се определя посредством стандартни калибровъчни криви), разсейване на светлина и/или техники на ултрацентрифугиране), тъй като тези полимери са в границите от 5,000 g/mol до 200,000,000 g/mol, такива като до 100,000,000 g/mol, за предпочитане до 25,000,000 g/mol и по-специално до 20,000,000 g/mol. Могат да бъдат използвани смеси на PEO, HES, ксантан и HPMC полимери с различни молекулни тегла в тези граници.

Подходящи HES полимери също така включват онези, с които се получават разтвори на полимера във вода с вискозитети, измерени чрез стандартни техники, такива като онези, описани общо в United States Pharmacopeia XXIV (USP XXIV/NF19) на страница 2002, (съответните описания в които документи са включени тук чрез цитиране) от поне 200 cps за 2 % (тегловни w/w) воден разтвор и до

8,000 cps (тегловни w/w) воден разтвор, за предпочитане поне 250 cps за 2 % воден разтвор и до 5,500 cps за 1 % воден разтвор. Смеси на НЕС полимери с различни вискозитети в тези граници могат да бъдат използвани за да се получат, например, НЕС смеси, с които се получават разтвори като споменатите по-горе със “средни” вискозитети (т.е. вискозитет за сместа) в гореспоменатите предпочитани граници. Подобно на това, смеси на НЕС полимери (с вискозитети и/или “средни” вискозитети в тези граници) с други гореспоменати полимери могат да бъдат използвани. Ако НЕС е използван като полимер, за предпочитане е полимерът да бъде обработен преди таблетното формулиране, например като раздробяване и/или утаяване от ацетон. Освен това може да е желателно да се покрие НЕС полимера с друг желиращ полимер с нисък вискозитет (такъв като 6 cps НРМС), например, както е описано тук по-долу. Подходящи НЕС полимери включват онези, продавани под търговската марка NATRASOL™ (Aqualon).

Подходящи НРМС полимери също включват онези, които дават 2 % тегловни w/w разтвори на полимер във вода с вискозитети, като измерени чрез стандартни техники, такива като онези, описани общо в United States Pharmacopeia XXIV (USP XXIV/NF19) на страница 2002, както също и, специфично, на страници 843 и 844 (съответните описания в които документи са включени тук чрез цитиране), на между 3 и 150,000 cps (при 20° C), такива като между 10 и 120,000 cps, за предпочитане между 30 и 50,000 cps и по-специално между 50 и 15,000 cps. Смеси на НРМС полимери с различни вискозитети в тези граници могат да бъдат използвани за да се получат, например, НРМС смеси, с които се получават разтвори като споменатите по-горе със “средни” вискозитети (т.е. вискозитет за сместа) в гореспоменатите предпочитани граници. Подобно на това, могат да бъдат използвани

смеси на НРМС полимери (с вискозитети и/или “средни” вискозитети в тези граници) с други гореспоменати полимери. Подходящи НРМС полимери включват онези, изпълняващи стандартните заместени видове 2208, 2906, 2910 и 1828 на United States Pharmacopeia XXIV (виж USP XXIV/NF19 за допълнителни подробности). Подходящи НРМС полимери включват онези, продавани под търговската марка METOCEL™ (Dow Chemical Corporation) или търговската марка METOLOSE™ (Shin-Etsu).

Подходящи ксантанови полимери включват онези, които дават 1 % тегловни w/w разтвори на полимер във вода с вискозитети, като измерени чрез стандартни техники, такива като например онези, описани общо в United States Pharmacopeia XXIV (USP XXIV/NF19) на страница 2002, както също и специфично на страници 2537 и 2538 (съответните описания в който документ са включени тук чрез цитиране), на между 60 и 2,000 cps (при 24° C), например между 600 и 1,800 cps и за предпочитане между 1,200 и 1,600 cps. Смеси на ксантанови полимери с различни вискозитети в тези граници могат да бъдат използвани за да се получат, например, ксантанови смеси, с които се получават разтвори като споменатите по-горе със “средни” вискозитети (т.е. вискозитет за сместа) в гореспоменатите предпочитани граници. Подобно на това, могат да бъдат използвани смеси на ксантанови полимери (с вискозитети и/или “средни” вискозитети в тези граници) с други гореспоменати полимери. Подходящи ксантанови полимери включват онези, продавани под търговските марки XANTURAL™ и KELTROL™ (CPKelco) и SATIAXANE™ (Degussa, Texturant Systems).

Изборът на полимер ще бъде определен от природата на активната съставка/лекарство (т.е. Съединение А/В/С/Д/сол), която е използвана в състава на изобретението, както също и желаната

скорост на освобождаване. По-специално то ще бъде оценено от човек, запознат със съществуващото ниво на техниката, например в случая на НРМС, че по-високото молекулно тегло ще осигури, най-общо, по-ниска скорост на освобождаване на лекарство от състава. Освен това, в случая на НРМС, различни степени на заместване на метоксилни групи и хидроксипропоксилни групи ще предизвика промени в скоростта на освобождаване на лекарство от състава. В това отношение, и както е заявено по-горе, може да бъде желано да се осигурят състави на изобретението във формата на желиращи матрични системи, в които полимерът носител е осигурен като смес на два или повече полимери, например, с различни молекулни тегла, например както е описано тук по-долу, с цел да се получи специално изискван или желан профил на освобождаване.

Когато е под формата на желиращи матрични системи, ние установихме, че скоростта на освобождаване на лекарство от състави на изобретението може допълнително да бъде контролирано като контролиране на отношението лекарство:полимер v , и отношението площ на повърхността:обем на, индивидуални състави (напр. таблетки), включващи система на лекарство и полимерен носител.

Състави на изобретението, дали под формата на желираща матрична система или под друга форма, могат да съдържат допълнително един или повече ексципиенти (в допълнение към системата на полимерен носител) с цел да се модифицира допълнително освобождаването на лекарство, да се подобрят физичните и/или химически свойства на крайния състав и/или да се улесни процеса на производство. Такива ексципиенти са общоприети при производството на състави с модифицирано освобождаване.

Например състави на изобретението могат да съдържат един или повече от следните разредители: калциев фосфат (монокалциев

фосфат, дикалциев фосфат и трикалциев фосфат), лактоза, микрокристална целулоза, манитол, сорбитол, титанов диоксид, алуминиев силикат и подобни на тях. Предпочитаните разредители включват микрокристална целулоза.

Състави на изобретението могат да съдържат един или повече от следните смазващи материали: магнезиев стеарат, натриев стеарил фумарат и подобни на тях.

Състави на изобретението могат да съдържат подобряващ течливостта материал, такъв като колоиден силициев диоксид.

Състави на изобретението могат да съдържат едно или повече от следните свързващи вещества: поливинилпиролон, лактоза, манитол, микрокристална целулоза, полиетиленгликол (PEG), НРМС с ниско молекулно тегло, МС с ниско молекулно тегло, НРС с ниско молекулно тегло и подобни на тях. Предпочитаните свързващи вещества включват микрокристална целулоза.

Състави на изобретението могат да съдържат един или повече от следните контролиращи рН агенти: органични киселини (напр. лимонена киселина и подобни на нея) или соли на алкални метали (напр. натриева) на нея, фармацевтично-приемливи соли (напр. натриеви, магнезиеви или калциеви соли) на неорганични киселини (такива като въглена киселина или фосфорна киселина), магнезиеви оксиди, както също и сулфати, метабисулфати, пропионати и сорбати на алкални и алкалоземни метали (напр. натриев, калциев, калиев и подобни на тях).

Други допълнителни ексципиенти могат да включват оцветители, ароматизатори, променящи тонуса агенти, покриващи агенти, консерванти и т.н.

Могат да бъдат използвани комбинации от посочените по-горе допълнителни ексципиенти.

Ще бъде оценено от хора, запознати със съществуващото ниво на техниката, че някои от гореспоменатите допълнителни ексципиенти, които могат да присъстват в крайния състав на изобретението, могат да имат повече от една от горепосочените функции. Освен това допълнителните ексципиенти, споменати по-горе, могат също да функционират като част на хидрофилен желиращ компонент в желираща матрична система.

Общото количество на допълнителните ексципиенти (невключени, в случая на желиращи матрични системи, главния полимерен носител), което може да бъде присъства в състава на изобретението, ще зависи от природата на състава, както също и от природата и количествата на другите съставни части на този състав и може да бъде количество до 85 %, например между 0.1 и 75 %, такива като 0.2 до 65 %, за предпочитане 0.3 до 55 %, по-специално 0.5 до 45 % и по-специално 1 до 40 %, такива като 2 до 35 % тегловни w/w. Във всеки случай изборът и количеството на ексципиент(и) може да бъде определен рутинно (т.е. без прибегване до изобретателно влагане) от хора, запознати със съществуващото ниво на техниката.

В желиращите матрични системи количеството на полимера в системата трябва да бъде достатъчно, така че да се осигури достатъчна доза лекарство по време на дозиращия интервал с цел да се получи желан терапевтичен ефект. Така ние предпочитаме, поне 60 % (такива като 80 %) от началното съдържание на лекарството в състава да бъде освободено към пациента и/или при условия на изпитване, описани тук по-долу, в продължение на период от 2 часа или по-дълго, за предпочитане период от 4 часа или по-дълго, по-специално период от 6 часа или по-дълго и по-специално в продължение на период от между 8 и 24 часа. Подходящи количества от полимер, които могат да бъдат включени, които ще зависят от

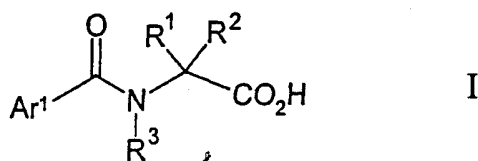
активната съставка, която е използвана в състава, който и да е от ексципиентите, който може да присъства и природата на полимера, който е използван, са в границите 5 до 99.5 %, например 10 до 95 %, по-специално 15 до 80 %, по-специално 20 до 75 %, по-специално 30 до 70 % и по-специално 35 до 65 % тегловни w/w. Във всеки случай изборът и количеството на полимера може да бъде определен рутинно от човек, запознат със съществуващото ниво на техниката.

Когато състави на изобретението са използвани под формата на желиращи матрични системи, активни съставки (Съединения А, В, С, D или фармацевтично-приемливи соли на което и да е от тези съединения), които могат да бъдат споменати, включват свободните базични форми на Съединения А, В, С и, специално D, както също и соли, в които разтворимостта на тази сол във водна среда (както е дефинирана по-горе) е фактически независима от рН на тази среда, специално рН стойности във физиологичните граници, обикновено налични в стомашно-чревния тракт.

Така предпочитани соли на Съединение А включват соли на 1-хидрокси-2-нафтойновата киселина, соли на бензоената киселина, соли на 2-мезитиленсулфоновата киселина, соли на хидрокси-заместена бензолсулфонова киселина, соли на 1,5-нафталинсулфоновата киселина, соли на 1,5-нафталиндисулфонова киселина, по-специално соли на толуолсулфоновата киселина или, специално, соли на бензолсулфоновата киселина.

Така предпочитани соли на Съединения В, С и D могат да включват соли на метансулфоновата киселина, соли на хипуровата киселина, соли на толуолсулфоновата киселина, соли на памоиковата киселина, соли на 1,5-нафталиндисулфоновата киселина, соли на терефталовата киселина, соли на янтарната киселина, соли на винената киселина и производни на тях, такива като соли на O,O'-

дибензоилвинената киселина и соли на О,О'-ди-пара-толуоилвинената киселина, соли на 2,2,3,3'-тетраметил-1,4-дибутанова киселина, соли на 1,2-циклопентанеди-карбоксилна киселина, или киселинни присъединителни соли, в които киселината е производна на хипуровата киселина, например киселина с формула I,



в която

Ar¹ представлява фенил или нафтил, двата от които са по избор заместени от един или повече заместители, избрани от халоген (напр.хлоро), нитро, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, хидрокси и фенил; и R¹, R² и R³ независимо представляват H или C₁₋₃алкил.

Ще бъде оценено от всеки човек, запознат със съществуващото ниво на техниката, че когато Ar¹ представлява фенил и R¹, R² и R³ всички представляват H, тогава киселината с формула I е хипурова киселина.

Предпочитани Ar¹ групи включват фенил, която фенилна група е по избор заместена с фенил (например в 4-та позиция по отношение на точката на свързване на C(O) групата), хлоро (например в 3-та и/или 4-та позиции по отношение на C(O) групата), нитро (например в 4-та позиция по отношение на C(O) групата) и/или C₁₋₄алкил, такъв като метил (например в 2- и/или 4-позиции по отношение на C(O) групата); и нафтил. По-предпочитани стойности на Ar¹ включват фенил, 4-фенилфетил (бифенил), 3,4-дихлорфенил, 2-нафтил, 4-нитрофенил и 2,4,6-триметилфенил.

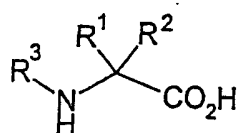
Предпочитани R^1 и R^2 групи включват Н и метил. За предпочитане е R^1 и R^2 която и да е от двете представляват Н или двете представляват метил.

Предпочитана R^3 група включва Н.

Когато и R^1 , и R^2 представляват метил, за предпочитане е, че Ar^1 представлява фенил. Когато R^1 и R^2 двете представляват Н, за предпочитане е, че Ar^1 представлява 4-нитрофенил, 2,4,6-триметилфенил или, специално, 3,4-дихлорфенил, 2-нафтил или 4-фенилфенил (бифенил).

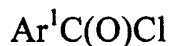
Киселини с формула I са търговско-достъпни (напр. хипурова киселина, 4-нитрохипурова киселина и 2-, 3- или 4-метилхипурова киселина), или могат да бъдат получени съгласно стандартни техники.

Например киселини с формула I могат да бъдат получени чрез реакция на съединение с формула II,



II

в която R^1 , R^2 и R^3 са както преди това тук беше дефинирано, с киселинен хлорид с формула III,



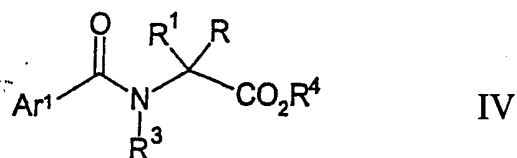
III

в която Ar^1 е както тук преди това е дефинирано, например в присъствието на основа, напр. воден разтвор на NaOH, в съответствие с класическите процедури на Schotten-Baumann (виж, например, J. Med. Chem., 1989, 32, 1033).

Неутрализиране с киселина, напр. конц. солна киселина, може да утаи киселината с формула I, която може да бъде

прекрystalизирана, ако е необходимо, от различни разтворители, напр. изо-пропилов алкохол, метанол, етанол, ацетон и вода или смеси на тези разтворители.

Обратно, естерни (напр. на нисш алкилов естер) производни на съединения на формула II, по избор във формата на сол, напр. хидрохлоридна сол, може да бъде подложена на реакция с киселинен хлорид с формула III в присъствието на основа, напр. триетиламин, в подходящ разтворител, напр. дихлорметан, води до образуването на естер-амид с формула IV,



в която R^4 представлява нисш алкил (такъв като C_{1-6} алкил) или нисш алкилфенил (напр. C_{1-3} алкилфенил) и Ar^1 , R^1 , R^2 и R^3 са както тук преди това са дефинирани (виж, например, J. Heterocyclic Chem., 1999, 64, 8929). Естер-амиди с формула IV може да бъдат твърди вещества при стайна температура и така може да бъдат пречистени чрез кристализация, следвайки тяхното образуване, ако е подходящо. Съединения с формула IV тогава могат да бъдат превърнати в съединения с формула I чрез стандартна хидролиза, напр. с воден разтвор на натриев хидроксид, следвано от прибавяне на киселина, напр. солна киселина, да се утаи продукта. След това може да бъде извършена прекристализация, ако се изисква.

Съединения с формули I, II и IV, в които R^3 представлява C_{1-3} алкил, могат да бъдат получени чрез стандартно алкилиране на съответно съединение с формула I, II или IV, в които R^3 представлява H.

Съединения с формули II (и естерни производни) и III са търговско-достъпни или могат лесно да бъдат получени с рутинни техники.

Предпочитани соли на Съединение D включват метансулфонова киселина, памоева киселина, 1,5-нафталиндисулфонова киселина, хипурова киселина, терефталова киселина, янтарна киселина, O,O'-добензоил-D-винена киселина, O,O'-ди-пара-толуоил-D-винената киселина, 2,2,3,3'-тетраметил-1,4-дибутанова киселина и 1,2-циклопентанди-карбоксилна киселина соли и киселинни присъединителни соли, в които киселината е съединение с формула I, както преди това тук е дефинирано, например 4-фенилхипурова киселина, соли на (3,4-дихлорбензоиламино)оцетна киселина и [(нафталин-2-карбонил)амино]оцетна киселина. Специално предпочитани соли на Съединение D включват соли на метансулфоновата киселина.

Предпочитани соли на Съединение C включват соли на метансулфонова киселина и соли на толуолсулфонова киселина, напр. соли на пара-толуолсулфонова киселина.

Предпочитани активни съставки за използване в съставите на изобретението и специално желиращи матрични системи, включват Съединение D и негови фармацевтично приемливи соли, по-специално Съединение D във формата на свободна база или във формата на сол на метансулфонова киселина.

Подходящи количества на активната съставка в съставите на изобретението, дали под формата на желиращи матрични системи или под друга форма, зависят от много фактори, такива като природата на тази съставка (свободна база/сол и т.н.), дозата, която се изисква и природата и количествата на другите съставни части на състава. Обаче те могат да бъдат в границите 0.5 до 80 %, например 1 до 75 %,

такива като 3 до 70 %, за предпочитане 5 до 65 %, по-специално 10 до 60 % и по-специално 15 до 55 % тегловни w/w. Във всеки случай, количеството на активната съставка, която ще бъде включена, може да бъде определена рутинно от човек, запознат със съществуващото ниво на техниката.

Типични дневни дози на Съединения А, В, С или D, или фармацевтично приемливи соли на което и да е от тези съединения, са в границите 10 до 2000 mg, напр. 25, такива като 30, до 1200 mg свободна база (т.е. в случая на сол, изключвайки каквото и да е тегло, резултат от присъствието на противоположен йон), независимо от броя на съставите (напр. таблетите), които са прилагани по време на курса на лечение, приложен за този ден. Предпочитаните дневни дози са в границите 50 до 1000 mg, такива като например 100 до 500 mg. Така типични дози в индивидуални състави на изобретението (напр. таблетки) са в границата 15 до 500 mg, например 40 до 400 mg.

Състави на изобретението, такива като онези, описани преди това тук, могат да бъдат направени съгласно добре познати техники, такива като онези, описани в литературните източници, споменати тук преди това. Състави на изобретението, които са във формата на желиращи матрични системи, могат да бъдат получени чрез стандартни техники и, използвайки стандартно оборудване, известни на всеки, запознат със съществуващото ниво на техниката, включително мокро или сухо гранулиране, пряко пресоване/уплътняване, сушене, раздробяване, смесване, таблетирание и покриване, както също и комбинации на тези процеси, например както е описано тук по-долу.

Макар че състави на изобретението са предпочитано приспособени да бъдат прилагани орално, тяхното използване не е ограничено до този начин на прилагане. Състави с парентерално

променено освобождаване, които могат да включват системи, които са добре известни на онези, запознати със съществуващото ниво на техниката, такива като онези, основани на полуксимери, биоразградими микросфери, липосоми, суспензии в масла и/или емулсии, могат да бъдат получени съгласно стандартни техники, например както е описано от Leung и сътр. в "Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications" (Drugs and the Pharmaceutical Sciences; vol. 29), 2-ро издание, изд. Robinson and Lee, Dekker (1987) в глава 10, стр. 433, описанието в който документ е включено тук чрез цитат.

Съставите на изобретението могат да бъдат дозирани веднъж или повече пъти на ден (напр. до шест пъти, но за предпочитане не повече от два пъти дневно), независимо от броя на индивидуалните единици (препарати/състави), които са прилагани като част от една "доза".

Съставите на изобретението са полезни в доставянето на Съединения А, В, С, D и фармацевтично-приемливи соли на тях на пациенти. Тъй като Съединения А, В, С, D и техни фармацевтично-приемливи соли са полезни и за двете – профилактиката и лечението на кардиологични аритмии, специално атриална и вентрикуларна аритмии (такива като атриална фибрилация (напр. атриално неравномерно сърцебиене, съставите на изобретението се очаква също да бъдат полезни при лечението на такива заболявания.

Така съставите на изобретението са показани при лечението и профилактиката на кардиологични заболявания или при показания, включващи исхемична болест на сърцето, внезапна сърдечна атака, инфаркт на миокарда, инфаркт сърцето, сърдечна хирургия и тромбоемболийни случаи.

Съгласно допълнителен аспект на изобретението, има осигурен метод за лечение на аритмия, който метод обхваща прилагане на състав на изобретението към пациент, страдащ от, или със съмнение за такова заболяване.

За избягване на съмнение, чрез “лечение” ние включваме терапевтичното лечение, както също и профилактиката на състояния.

Съединенията на изобретението имат предимството, че те могат да осигурят променено освобождаване на Съединения А, В, С, D или фармацевтично-приемлива сол на което и да е от тези съединения с цел да се получи повече и/или продължително действие срещу кардиологичните аритмии и така може да се осигури ефикасно дозиране на активната съставка за предпочитане не повече от веднъж или два пъти на ден. Някои състави на изобретението могат да достигнат това освобождаване по начин фактически независим от рН.

Състави на изобретението могат също така да имат предимството, че те могат да бъдат получени, използвайки установени фармацевтични методи на производство и използват материали, които са одобрени за използване в храни или фармацевтични препарати, или с подобен регулаторен статус.

Изобретението е илюстрирано, но по никакъв начин не е ограничено, от следните примери, в които:

Фигура 1(a) показва профила на освобождаване на лекарството (машабиран до 100 %) при различни рН стойности на бензолсулфонатната сол на Съединение А от таблетки, направени от НРМС полимер със специфично качество (METOLOSE™ 65SH1500; Shin-Etsu).

Фигура 1(b) показва профила на освобождаване на лекарството (машабиран до 100 %) при различни рН стойности на Съединение А под формата на свободна база от таблетки, направени от НРМС

полимер със специфично качество (METOLOSE™ 65SH1500; Shin-Etsu).

Фигура 2(a) показва профила на освобождаване на лекарството (мащабиран до 100 %) при различни рН стойности на бензолсулфонатната сол на Съединение А от таблетки, направени от РЕО полимер със специфично качество (молекулно тегло 4×10^6 g/mol).

Фигура 2(b) показва профила на освобождаване на лекарството (мащабиран до 100 %) при различни рН стойности на бензолсулфонатната сол на Съединение А от таблетки, направени от НЕС полимер със специфично качество (NATRASOL® 250M Pharm).

Фигура 2(c) показва профила на освобождаване на лекарството (мащабиран до 100 %) при различни рН стойности на Съединение А под формата на свободна база от таблетки, направени от РЕО полимер със специфично качество (молекулно тегло 4×10^6 g/mol).

Фигура 2(d) показва профила на освобождаване на лекарството (мащабиран до 100 %) при различни рН стойности на Съединение А под формата на свободна база от таблетки, направени от НЕС полимер със специфично качество (NATRASOL® 250M Pharm).

Фигура 3 показва профила на освобождаване на лекарството (мащабиран до 100 %) при рН 6.8 на бензолсулфонатната сол на Съединение А от таблетки, направени през различни процеси от НРМС полимер със специфично качество (METOLOSE™ 65SH1500; Shin-Etsu).

Фигура 4(a) показва профила на освобождаване на лекарството (мащабиран до 100 %) при рН 1.0 на бензолсулфонатната сол на Съединение А от таблетки, направени от три специфични качества на полимер НРМС с различни степени на заместване (METOLOSE™ 60SH50, METOLOSE™ 65SH50 и METOLOSE™ 90SH100; Shin-Etsu).

Фигура 4(b) показва профила на освобождаване на лекарството (мащабиран до 100 %) при рН 6.8 на бензолсулфонатната сол на Съединение А от таблетки, направени от три специфични качества на полимер НРМС с различни степени на заместване (METOLOSE™ 60SH50, METOLOSE™ 65SH50 и METOLOSE™ 90SH100; Shin-Etsu).

Фигура 4(c) показва профила на освобождаване на лекарството (мащабиран до 100 %) при рН 6.8 на бензолсулфонатната сол на Съединение А от таблетки, направени от три специфични качества на полимер НРМС с различни молекулни тегла (METOLOSE™ 60SH400, METOLOSE™ 65SH50 и METOLOSE™ 65SH1500; Shin-Etsu).

Фигура 5 показва профила на освобождаване на лекарството при рН 6.8 на бензолсулфонатната сол на Съединение А от таблетки, направени от специфично качество на полимер НРМС (METOLOSE™ 60SH10000; Shin-Etsu), в които таблетите включват различни отношения лекарство:полимер.

Фигура 6 показва профила на освобождаване на лекарството при рН 6.8 на бензолсулфонатната сол на Съединение А от таблетки, направени от полимер НРМС със специфични качества (METOLOSE™ 60SH50 и METOLOSE™ 60SH10000; Shin-Etsu), самостоятелно или смесени заедно в различни тегловни отношения.

Фигура 7 показва профила на освобождаване на лекарството (мащабиран до 100 %) при рН 6.8 на Съединение А под формата на свободната база и като бензолсулфонатната сол на това от таблетки, направени от полимер НРМС със специфични качества (METOLOSE™ 60SH1500; Shin-Etsu).

Фигура 8 показва профила на освобождаване на лекарството при рН 6.8 на бензолсулфонатната сол на Съединение А от таблетки, направени от смес от полимери НРМС със специфични качества

(METHOCEL™ K100LV CR и METHOCEL™ K4M; Dow) (средно от шест таблетки).

Фигура 9 показва профила на освобождаване на лекарството при различни рН стойности на Съединение D (свободна база) от таблетки, направени от полимер НРМС със специфични качества (METOLOSE™ 65SH50; Shin-Etsu).

Фигура 10 показва профила на освобождаване на лекарството при различни рН стойности на Съединение D (свободна база) от таблетки, направени от смес от полимери НРМС със специфични качества (METHOCEL™ 60SH50 и METHOCEL™ 60SH10000; Shin-Etsu).

Фигура 11 показва профила на освобождаване на лекарството при рН 6.8 на Съединение D (свободна база и различни соли на това) от таблетки, направени от смес от полимери НРМС със специфични качества (METHOCEL™ 60SH50 и METHOCEL™ 60SH10000; Shin-Etsu).

Фигура 12 показва профила на освобождаване на лекарството при рН 6.8 на Съединение D (свободна база и различни соли на това) от таблетки, направени от полимер НРМС със специфични качества (METHOCEL™ 60SH10000; Shin-Etsu).

Фигура 13 показва профила на освобождаване на лекарството при рН 6.8 на Съединение D (свободна база) от таблетки, направени от полимер НРМС със специфични качества (METHOCEL™ 60SH10000; Shin-Etsu), в които таблетите включват различни отношения лекарство:полимер (размер на таблетата 8 mm; тегло на таблетата 125 mg; различни дози на лекарството)..

Фигура 14 показва профила на освобождаване на лекарството при рН 6.8 на Съединение D (свободна база) от таблетки, направени от полимер НРМС със специфични качества (METHOCEL™ 60SH10000;

Shin-Etsu), в които таблетите включват различни отношения лекарство:полимер (размер на таблетата 12 mm; тегло на таблетата 625 mg; различни дози лекарство).

Фигура 15 показва профила на освобождаване на лекарството при рН 6.8 на Съединение D (свободна база) от таблетки, направени от полимер НРМС със специфични качества (METHOCEL™ 60SH10000; Shin-Etsu), в които таблетите включват различни отношения лекарство:полимер (размер на таблетата 8 mm; различни тегла на таблетите; същата доза лекарство).

Фигура 16 показва профила на освобождаване на лекарството при рН 6.8 на Съединение D (свободна база) от таблетки, направени от ксантанова смола със специфични качества (XANTURAL® 180; CPKelco), в които таблетите включват различни отношения лекарство:полимер (размер на таблетата 8 mm; тегло на таблетата 125 mg; различни дози лекарство).

Фигура 17 показва профила на освобождаване на лекарството при рН 6.8 на Съединение D (свободна база) от таблетки, направени от ксантанова смола със специфични качества (KELTROL® D; CPKelco).

Фигура 18 показва профила на освобождаване на лекарството при рН 6.8 на Съединение D (свободна база) от таблетки, направени от ксантанова смола със специфични качества (XANTURAL® 180; CPKelco), в които таблетите включват различни отношения лекарство:полимер (размер на таблетата 8 mm; различни тегла на таблетите; същата доза лекарство).

Фигура 19 показва профила на освобождаване на лекарството при различни рН стойности на метансулфонатната сол на Съединение D от таблетки, направени от полимер НРМС със специфични качества (METHOCEL™ 60SH10000; Shin-Etsu), в които таблетите включват

различни отношения лекарство:полимер (размер на таблетата 8. mm; тегло на таблетата 152 mg; различни дози лекарство).

Фигура 20 показва профила на освобождаване на лекарството при различни рН стойности на метансулфонатната сол на Съединение D от таблетки, направени от полимер НРМС със специфични качества (METHOCEL™ 60SH10000; Shin-Etsu), в които таблетите включват различни отношения лекарство:полимер (размер на таблетата 12 mm; тегло на таблетата 760 mg; различни дози лекарство).

Метод за получаване А

Получаване на Съединение А и бензолсулфонатна сол на него

(i) **4-[(3-Хидроксипропил)амино]бензонитрил**

Алтернативен метод 1. Смес на 4-флуоробензонитрил (12.0 g, 99.1 mmol) и 3-амино-1-пропанол (59.6 g, 793 mmol), беше разбърквана при 80° С под инертна атмосфера в продължение на 3 часа преди да бъде прибавена вода (150 mL). Сместа беше оставена да се охлади до стайна температура и след това беше екстрахирана с диетилов етер. Органичният слой беше отделен, сушен (Na₂SO₄), филтруван и концентриран под вакуум, при което се получават 17 g (97 %) от съединението от подзаглавието като масло, което кристализира след престой.

Алтернативен метод 2. 4-Флуоробензонитрил (24.6 g, 0.203 mmol, Aldrich 99 %) беше прибавен към 3-амино-1-пропанол (122.0 g, 1.625 mol, 8 equiv. Aldrich) и сместа нагрявана до 80° С в продължение на 5 часа под азот. Разтворът беше оставен да се охлади до 22° С и беше прибавена вода (300 mL). Мътният разтвор беше екстрахиран двукратно с метилен хлорид (300 mL и 200 mL) и събраните метилен хлоридни екстракти бяха промити с вода (300 mL; газ-

хроматографския анализ на органичния слой показва ~1.0 % площ на останалия аминопропанол).

Алтернативен метод 3. Към 4-флуорбензонитрил (30.29 g, 247.7 mmol, 1.0 eq) беше прибавен 3-амино-1-пропанол (150 mL, 148.8 g, 1981.5 mmol, 8.0 eq). Сместа беше разбърквана под азот при стайна температура (27° C) докато цялото количество твърдо вещество беше разтворено. Разтворът беше нагряван (маслена баня) до 77° C и държан при тази температура в продължение на 7 часа, преди да бъде разбъркван при температура на околната среда в продължение на нощта (14 часа). Беше прибавена вода (365 mL) и полученият мътен разтвор беше екстрахиран с дихлорметан (365 mL, след това 245 mL). Събраните органични слоеве бяха промити с вода (365 mL). DCM (дихлорметановият) разтвор на продукта беше сушен чрез дестилация: разтворител (200 mL) беше отстранен и беше заместен със свеж DCM дихлорметан (200 mL). Беше отстранен още разтворител (250 mL), така че общия обем на разтворителя да достигне 365 mL.

(ii) 3-(4-Цианоанилино)пропил 4-метилбензолсулфонат

Алтернативен метод I. Охладен (0° C) разтвор на 4-[(3-хидроксипропил)-амино]бензонитрил (от стадий (i) (Алтернативен метод 1) по-горе; 17 g, 96.5 mmol) в сух MeCN (195 mL) беше обработен с триетиламин (9.8 g, 96.5 mmol) и след това паратолуолсулфонил хлорид (20.2 g, 106 mmol). Сместа беше разбърквана при 0° C в продължение на 90 минути преди да бъде концентрирана под вакуум. Към остатъка беше прибавена вода (200 mL) и водният разтвор беше екстрахиран с DCM дихлорметан. Органичната фаза беше сушена (Na₂SO₄), филтрувана и концентрирана под вакуум. Полученият остатък беше пречистен чрез кристализация от изо-

пропанол, при което се получават 24.6 g (77 %) от съединението от заглавието.

Алтернативен метод II. Разтворът на суровия 4-[(3-хидроксипропил)амино]-бензонитрил (от стадий (i) (Алтернативен метод 2) по-горе) беше концентриран до обем 300 mL чрез дестилация и допълнително са прибавени 200 mL метилен хлорид, и отново дестилиран до 300 mL (вода в разтвора по Karl-Fischer 0.07 %). Беше прибавен триетиламин (20.55 g, 0.203 mol), последван от 4-(N,N-диметил-амино)пиридин (248 mg, 2.0 mol) и разтворът беше охладен до 0° C. Разтвор на толуолсулфонил хлорид (38.70 g, 0.203 mol) в метилен хлорид (150 mL) е прибавен в продължение на приблизително 30 минути с охлаждане и добро смесване, оставяйки температурата да се повиши до 5° C. Реакционната смес беше разбърквана в продължение на 23 часа в диапазона 3 до 5° C под азот. (След 5 часа настъпва утаяване на триетиламин хидрохлорид. Анализ с тънкослойна хроматография показва много малко, ако въобще има, каквото и да е по-нататъшно превръщане на останалия циано алкохол след 20-23 часа.) Беше прибавена вода (300 mL) и слоевете енергично разбърквани в продължение на 15 минути. Органичният разтвор беше концентриран чрез дестилация при 35 до 40° C до обем от приблизително 60 до 70 mL. Беше прибавен изо-пропанол (100 mL) в продължение на 5 минути. (На този етап се извършва известно утаяване на гранули преди прибавяне на изо-пропанол. Кристализация се извършва бързо по време на прибавяне на изо-пропанол.) Дестилацията беше продължена, използвайки вакуум, с цел да се премахне последното остатъчно количество от метилен хлорида. (Допълнително ~30 mL бяха отстранени и дестилатът беше проверен чрез GC (газова хроматография) за отсъствие на метилен хлорид.) Кристалният шлам беше охладен до 0 до 5° C в продължение на

приблизително 1 час с бавно разбъркване и оставен в продължение на един час при 0-5° С. Кристалите бяха филтрувани на синтерована среда и уплътнената влажна филтърна утайка внимателно промита със студен (0°С) изо-пропанол (80 mL). Филтърният кейк беше сушен под вакуум и поток от азот в продължение на една нощ. Добив: 52.6 g, 78.4 mole %; HPLC (течен хроматограф с висока разделителна способност): 99.64 % площ.

Микроанализ: установено (теоретично): % С : 61.60 (61.67); % Н : 5.41 (5.49); % N : 8.44 (8.47); % S : 9.71 (9.70).

(iii) *N,N*-Бис(2-оксиранилметил)бензолсулфонамид

Вода (2.5 L, 10 обема), последвана от епихлорхидрин (500 mL, 4 eq.) бяха прибавени към бензолсулфонамид (250 g, 1 eq.). Реагентите бяха нагreti до 40° С. Беше прибавен воден разтвор на натриев хидроксид (130 g в 275 mL вода) така, че температурата на реакционната смес остана между 40° С и 43° С. Това отне около 2 часа. (Скоростта на прибавяне на натриев хидроксид е необходимо да бъде по-бавна в началото на прибавянето, отколкото в края на прибавянето, за да се поддържа в заявените температурни граници.) След като прибавянето на натриев хидроксид беше завършено, реакционната смес беше разбърквана при 40° С в продължение на 2 часа, след това при стайна температура в продължение на една нощ. Излишният епихлорхидрин беше отстранен като воден ацеотроп чрез вакуумна дестилация (прибл. 40 mbar, вътрешна температура 30° С) докато не се дестилира повече епихлорхидрин. Беше прибавен дихлорметан (1 L) и сместа беше разбърквана бързо в продължение на 15 минути. Фазите бяха оставени да се отделят (това отне 10 минути, макар че изцяло чисти фази се получават след престояване през

нощта). Фазите бяха отделени и дихлорметановият разтвор използван в следващия стадий по-долу.

^1H ЯМР (400MHz, 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-Бензил-3,7-дихидрокси-1-фенилсулфонил-1,5-диазоцикло-октан

IMS (2.5 L, 10 обема) беше прибавен към дихлорметановия разтвор от стадий (iii) по-горе. Разтворът беше дестилиран докато вътрешната температура достигна 70°C . Бяха събрани приблизително 1250 mL от разтворителя. Беше прибавен допълнително IMS (2.5 L, 10 обема), следвано от бензиламин (120 mL, 0.7 eq.) на една порция (не беше наблюдавана екзотермия) и реакционната смес беше нагривана до кипене с флегма в продължение на 6 часа (няма промяна от взети проби на 2 часа). Беше прибавен още бензиламин (15 mL) и разтворът беше нагриван в продължение на допълнителни 2 часа. IMS беше отдестилиран (прибл. 2.4 L) и след това беше прибавен допълнително толуол (1 L). Температурата горе в главата на апаратурата сега беше 110°C . Допълнителни 250 mL разтворител бяха събрани при 110°C . Теоретично това остави продукта в приблизително 2.4 L толуол при 110°C . Този разтвор беше използван в следващия стадий.

^1H ЯМР (400MHz, 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, $\text{CH}_2\text{Ph}(a)$), 3.70 (2H, s, $\text{CH}_2\text{Ph}(b)$), 3.59 (2H, dd, $\text{CHHNSO}_2\text{Ar}(a)$), 3.54 (2H, dd, $\text{CHHNSO}_2\text{Ar}(b)$), 3.40 (2H, dd, $\text{CHHNSO}_2\text{Ar}(b)$), 3.23 (2H, dd, $\text{CHHNSO}_2\text{Ar}(a)$), 3.09-2.97 (4H, m, $\text{CHHNb}(a)$ + $\text{CHHNb}(b)$), 2.83 (2H, dd $\text{CHHNb}(b)$), 2.71 (2H, dd, $\text{CHHNb}(a)$).

(Данни, взети от пречистен материал, включващ 1:1 смес на транс-(а) и цис-диол (b))

(v) 3-Бензил-7-(фенилсулфонил)-9-оксо-3,7-дiazобиицикло[3.3.1]нонан

Толуолният разтвор от предишния стадий (iv) по-горе беше охладен до 50° С. Беше прибавена безводна метансулфонова киселина (0.2 L). Това предизвика повишаване на температурата от 50° С на 64° С. След 10 минути беше прибавена метансулфонова киселина (1 L) и реакционната смес нагривана до 110° С в продължение на 5 часа. След това толуолът беше дестилиран от реакционната смес; беше събрано количество 1.23 L. (Отбележете, че не трябва да бъде позволявано вътрешната температура да бъде по-висока от 110° С на всеки стадий, в противен случай добивът ще бъде намален.) След това реакционната смес беше охладена до 50° С и беше приложен вакуум, с цел да се отстрани остатъка от толуола. Нагриване до 110° С и 650 mbar дадоха възможност да бъдат отстранени допълнителни 0.53 L. (Ако толуолът може да бъде отстранен при по-ниска температура, това е полезно). После реакционната смес беше оставена да се охлади до 30° С и беше прибавена дейонизирана вода (250 mL). Това предизвика повишаване на температурата от 30° С до 45° С. Беше прибавена още вода (2.15 L) в продължение на общо 30 минути, така че температурата беше по-малко от 54° С. Разтворът беше охладен до 30° С и тогава беше прибавен дихлорметан (2 L). С външно охлаждане и бързо разбъркване реакционната смес беше алкализирана чрез прибавяне на воден разтвор на натриев хидроксид (10 M, 2 L), при скорост, която поддържаше вътрешната температура под 38° С. Това отне 80 минути. Разбъркването беше спряно и фазите отделени за 3 минути. Слоеве бяха разделени. Към дихлорметановия разтвор беше прибавен IMS (2

L) и започна дестилацията. Беше събран разтворител (2.44 L) докато температурата в горната част на главата на апаратурата достигна 70° C. Теоретично това оставя продукта в 1.56 L IMS. Тогава разтворът беше оставен да се охлади до стайна температура през нощта с бавно разбъркване. Твърдият продукт, който се утаи, беше филтруван и промит с IMS (0.5 L), при което беше получен сиво-бежов продукт, който, при сушене при 50° C във вакуум, достигна 50.8 g (8.9 % по време на трите стадия). 20.0 g от този продукт бяха разтворени в ацетонитрил (100 mL) при кипене с флегма, при което беше получен бледо-жълт разтвор. След охлаждане до стайна температура кристалите, които се образуваха, бяха събрани чрез филтруване и промити с ацетонитрил (100 mL). Продуктът беше сушен във вакуум при 40° C в продължение на 1 час, при което се получават 17.5 g (87 %) от съединението от подзаглавието.

¹H ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 3.47 (° br s, 4H), (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-Бензил-9-оксо-3,7-дiazобиицикло[3.3.1]нонан x 2 HCl

Концентрирана бромоводородна киселина (1.2 L, 3 отн. об.) беше прибавена към твърд 3-бензил-7(фенилсулфонил)-9-оксо-3,7-дiazобиицикло[3.3.1]нонан (400 g, виж стадий (v) по-горе) и сместа беше нагривана до кипене с флегма под азотна атмосфера. Твърдото вещество беше разтворено в киселината при 95° C. След нагриване на реакционната смес в продължение на 8 часа HPLC анализа показва, че реакцията беше завършена. Съдържанието беше охладено до стайна температура. Беше прибавен толуол (1.2 L, 3 отн. об.) и сместа беше енергична разбърквана в продължение на 15 минути. Разбъркването беше спряно и фазите бяха разделени. Толуолната фаза беше изхвърлена заедно с малко количество материал от повърхността.

Киселинната фаза беше върната отново в предишния реакционен съд и беше прибавен натриев хидроксид (10 M, 1.4 L, 3.5 отн. об.) на една порция. Вътрешната температура се повиши от 30° C до 80° C. Стойността на рН беше проверена да се убедим, че тя беше >14. Беше прибавен толуол (1.6 L, 4 отн.об.) и температурата падна от 80° C до 60° C. След енергично разбъркване в продължение на 30 минути фазите бяха разделени. Водният слой беше изхвърлен заедно с малко количество от материала от повърхността. Тoluолната фаза беше върната обратно в предишния реакционен съд и беше прибавен 2-пропанол (4 L, 10 отн. об.). Температурата беше нагласена между 40° C и 45° C. Беше прибавена концентрирана солна киселина (200 mL) в продължение на 45 минути така, че температурата остана между 40° C и 45° C. Образува се бяла утайка. Сместа беше разбърквана в продължение на 30 минути и после охладена до 7° C. Продуктът беше събран чрез филтруване, промит с 2-пропанол (0.8 L, 2 отн.об.), сушен чрез изсмукване и след това по-нататък сушен във вакуум сушилня при 40° C. Добив = 297 g (91 %).

¹H ЯМР (CD₃OD + 4 капки D₂O): δ 2.70 (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 [C₁₃H₁₈N₂O+H]⁺.

(vii) 3,3-Диметил-1-[9-оксо-7-(фенилметил)-3,7-дiazобицикло [3.3.1]-нон-3-ил]-2-бутанон

Вода (500 mL, 5 об.), последвана от 1-хлорпинаколон (45.8 mL, 1 eq.) бяха прибавени към натриев бикарбонат (114.2 g, 4 eq.). Разтвор на 3-бензил-9-оксо-3,7-дiazобицикло[3.3.1]нонан х 2 HCl (100.0 g; виж стадий (vi) горе) във вода (300 mL, 3 об.) беше прибавен бавно така, че отделянето на въглероден диоксид беше контролирано (20 минути). Реакционната смес беше нагрявана при 65 до 70° C в

продължение на 4 часа. След охлаждане до стайна температура беше прибавен дихлорметан (400 mL, 4 об.) и, след разбъркване в продължение на 15 минути, фазите бяха отделени. Водната фаза беше промита с дихлорметан (400 mL, 4 об.) и органичните екстракти събрани. Разтворът беше дестилиран и събран разтворител (550 mL). Беше прибавен етанол (1 L) и дестилацията продължена. Допълнително беше събран разтворител (600 mL). Беше прибавен етанол (1 L) и дестилацията продължена. Допълнително беше събран разтворител (500 mL) (температурата на върха на апаратурата сега беше 77° C). Този разтвор (теоретично съдържащ 1150 mL етанол) беше използван директно в следващия стадий.

¹H ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.21 (9H, s), 2.01- 2.59 (2H, m), 2.61-2.65 (2H, m), 2.87-2.98 (4H, m), 3.30 (2H, s) 3.52 (2H, s), 3.87 (2H, br s), 7.26 (2H, d, J 7.6), 7.33 (1H, dd, J 7.6, 7.6), 7.47 (2H, d J 7.6).

(viii) 3,3-Диметил-1-(9-оксо-3,7-дiazобицикло[3.3.1]нон-3-ил)-2-бутанон

Паладий на активен въглен (44 g, 0.4 wt тегловни eq. на 61 % мокър катализатор, Johnson Matthey, тип 440L) беше прибавен към етанолния разтвор от предишния стадий (vii) по-горе. Сместа беше хидрирана при 4 bar. Реакцията беше сметена за завършена след 5 часа. Катализаторът беше отстранен чрез филтруване и промит с етанол (200 mL). Събраните етанолни филтрати бяха/можеха да бъдат използвани в стадий (ix) по-долу. Анализ на разтвора даде 61.8. g от продукта от заглавието в етанол (теоретично 1.35 L; измерено 1.65 L). Част от продукта беше изолиран и пречистен. Беше извършен анализ на пречистения продукт.

^1H ЯМР (300MHz, 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).

Тази реакция може също така да бъде извършена, използвайки по-ниско тегловно отношение катализатор към бензилния изходен материал. Това може да бъде постигнато по няколко различни начина, например чрез използване на различни катализатори (такива като Pd/C с метално зареждане, различно от това на катализатора тип 440L, използван по-горе, или Rh/C) и/или чрез подобряване масопреносните свойства на реакционната смес (човек, запознат със съществуващото ниво на техниката ще оцени, че подобро масопренасяне може да бъде получено, например, чрез извършване на хидрирането в мащаб, по-голям от онзи, описан в горната реакция). Използвайки такива техники, тегловното отношение на катализатора към изходния материал може да бъде намалено под 4:10 (напр. между 4:10 и 1:20).

(ix) Съединение A, монохидратна сол на бензолсулфонова киселина

Метод за получаване 1

Калиев карбонат (56.6 g, 1.5 eq.) и 3-(4-цианоанилино)пропил-4-метилбензолсулфонат (виж стадий (ii) по-горе, 90.3 g, 1 equiv.) бяха прибавени към етанолен разтвор на 3,3-диметил-1-(9-оксо-3,7-дiazобикакло[3.3.1]нон-3-ил)-2-бутанон (виж стадий (viii) по-горе; 61.8 g от пробата в 1.65 L). Реакционната смес беше нагривана при 80° C в продължение на 4 часа. Анализът показва известно останало количество реагент (8.3 g), така че още (12.2 g) 3-(4-цианоанилино)пропил-4-метилбензолсулфонат бяха прибавени и получената смес беше нагривана при 80° C в продължение на 4 часа. Беше дестилиран разтворителят (1.35 L), след това беше прибавен изо-пропил ацетат (2.5 L). Разтворителят (2.5 L) беше отстранен. Беше

прибавен изо-пропил ацетат (2.5 L). Разтворителят (0.725 L) беше отстранен. Вътрешната температура сега беше 88° C. Разтворителят (0.825 L) беше отстранен, оставяйки продукта като изо-пропил ацетатен разтвор (теоретично в 2.04 L). След охлаждане до 34° C беше прибавена вода (0.5 L). В сместа имаше черна суспензия, възможно от Pd. Стойността на рН на водната фаза беше 11. Беше прибавен натриев хидроксид (1 M, 0.31 L) така, че температурата да бъде по-малко от 25° C и сместа беше енергично разбърквана в продължение на 5 минути. Стойността на рН на водната фаза беше 12. Фазите бяха отделени и водната фаза изхвърлена. Беше прибавена още вода (0.5 L) и фазите бяха отделени. Водната фаза беше изхвърлена. Останалият разтвор на естер беше филтруван, при което бяха отстранени суспендирани частици и тогава филтратът беше направен точно 2 L. След това разтворът беше разделен на 2 порции x 1L.

(С цел да се избегне получаване на продукт от подзаглавието, включващ високо съдържание на паладий, следната обработка може да бъде проведена: смола Deloxan® (12.5 g, 25 wt тегловни %) беше прибавена към разтвора на свободната база (1 L) и сместа нагрята до кипене с флегма с енергично разбъркване в продължение на 5 часа. След това разтворът беше охладен до стайна температура и беше разбъркван в продължение на 2 дни. Смолата беше отстранена чрез филтруване.)

Беше извършен анализ, с цел да се изчисли необходимото количество бензолсулфонова киселина, така че да се получи бензолсулфонатната сол.

Разтвор на бензолсулфонова киселина (20.4 g, 1 eq., приемайки, че киселината беше чист монохидрат) в изопропил ацетат (200 mL) беше прибавена в продължение на 5 минути (по-добре да се прибавя бавно, ако е възможно) с енергично разбъркване към разтвора на

свободната база (1 L) и се образува бледо-жълта утайка. Температурата се повиши от 18° C на 22° C. След 10 минути сместа беше охладена до 10° C и продуктът събран чрез филтруване. Продуктът беше промит с изо-пропил ацетат (250 mL), сушен чрез изсмукване върху филтъра, след това сушен под вакуум при 40° C в продължение на 2 дни, при което се получават 59.0 g (61 % от 3-бензил-9-оксо-3,7-дiazобикало[3.3.1]нонан х 2 HCl).

(Суровата бензолсулфонатна сол беше алтеративно получена чрез прибавянето на 70 % (тегловни w/w) воден разтвор на бензолсулфонова киселина към етанолен разтвор на свободната база.)

Суровият продукт от подзаглавието е изолиран като монохидрат.

Етанол (500 mL) и вода (250 mL) бяха прибавени към суровото съединение от подзаглавието (50.0 g). Разтворът беше нагрят до 75° C. Цялото количество материал беше разтворено при 55° C. Разтворът беше оставен при 75° C в продължение на 5 минути, след това охладен до 5° C в продължение на 1 час. При 18° C започна утаяване. Студеният разтвор беше филтруван и филтратът промит с етанол:вода (2:1, 150 mL), сушен чрез изсмукване на филтъра и след това сушен във вакуум при 40° C, при което се получава чист продукта от подзаглавието (41.2 g, 82 %).

(Тази прекристализация може да се извърши с по-големи обеми разтворител, ако е необходимо да съответстват на реакционните съдове, напр.

EtOH : вода 2:1, 45 об. (даде 62 % добив)

EtOH : вода 6:1, 35 об. (даде 70 % добив).)

Продуктът от подзаглавието беше изолиран като монохидрат, следвайки прекристализацията (както е определено чрез рентгенова дифракция на единичен кристал).

Метод за получаване 2

(a) 3-(4-Циананилино)пропил бензолсулфонат

Към разтвора на 4-[(3-хидроксипропил)амино]бензонитрил (от стадий (i) на Алтернативен метод 3 по-горе, приет за 43.65 g, 247.7 mmol, 1.0 eq) в дихлорметан (360 mL общ обем на разтвора) беше прибавен последователно триетиламин (52 mL, 37.60 g, 371.55 mmol, 1.5 eq) и триетиламин хидрохлорид (11.89 g, 123.85 mmol, 0.5 eq.) на една порция. Жълтият разтвор беше охладен до -20°C (използвайки баня от ацетон/сух лед или студена плоча) и обработен с разтвор на бензолсулфонил хлорид (32 mL, 43.74 g, 247.7 mmol, 1.0 eq.) в дихлорметан (220 mL, 5 обема по отношение на цианоалкохола) през изравняваща налягането фуния за накапване. Разтворът беше прибавен на порции така, че вътрешната температура не превишаваше -14°C . Прибавянето отне 25 минути. След това сместа беше разбърквана в продължение на 35 минути при между -15 и -10°C . Беше прибавена вода (365 ml) и температурата се повиши до 10°C . Сместа беше обратно охладена до 0°C и разбърквана енергично в продължение на 15 минути. Органичният слой (обем 570 mL) беше събран и дестилиран при атмосферно налягане с цел да се отстрани DMC дихлорметана (450 mL, температура в съда $40-42^{\circ}\text{C}$, температура на върха на дестилационната апаратура $38-39^{\circ}\text{C}$). Беше прибавен етанол (250 mL) и разтворът беше оставен да се охлади до под 30°C преди включване към вакуума. Още разтворител беше отстранен (бяха събрани 40 mL, налягане 5.2 kPa (52 mbar), температурата в съда и на върха на апаратурата бяха $21-23^{\circ}\text{C}$) и продуктът бавно излезе от разтвора. Дестилацията беше спряна в този момент и беше прибавен още етанол (50 mL). Сместа беше затоплена (баня с топла вода при 50°C) до 40°C така че да се разтвори цялото

количество твърдо вещество и бавно беше прибавена вода (90 mL) през фуния за накапване. Разтворът беше разбъркван бавно при стайна температура (20° C) през нощта (15 часа), през което време известно количество продукт изкрystalизира. Сместа беше охладена до -5° C (баня лед/метанол) и разбърквана при тази температура в продължение на 20 минути преди събиране чрез филтруване на бледо-жълтото твърдо вещество. Твърдото вещество беше промито със смес етанол/вода (42 mL EtOH, 8 mL H₂O) и сушено чрез изсмукване в продължение на 30 минути преди сушене до постоянно тегло във вакуумсушилня (40° C, 72 часа). Масата на получения суров продукт беше 47.42 g (149.9 mmol, 60 %). Беше прибавен етанол (160 mL, 8 обема) към суровия продукт (20.00 g, 63.22 mmol, 1.0 eq). Сместа беше разбърквана под азотна атмосфера и затоплена до 40° C, използвайки баня с гореща вода. При достигане на тази температура цялото количество от твърдото вещество беше разтворено, при което беше получен прозрачен жълт разтвор. Беше прибавена вода (60 mL, 3 об.) на капки в продължение на период от 10 минути, докато вътрешната температура беше поддържана в границите 38-41° C. Водната баня беше отстранена и разтворът беше оставен да се охлади до 25° C в продължение на 40 минути, през което време започна кристализация. Сместа беше охладена до -5° C в продължение на 10 минути, след това оставена при тази температура допълнително в продължение на 10 минути. Бледо-жълтото твърдо вещество беше събрано чрез филтруване, сушено в продължение на 10 минути чрез изсмукване, след това сушено до постоянно тегло във вакуумсушилня (40° C, 15 часа). Масата на полученото съединение от подзаглавието беше 18.51 g (58.51 mmol, 93 % (от суровия продукт)).

Пример 12

HPMC (60SH10000) беше смесен на сухо заедно със Съединение D под формата на неговата свободна база, както също и със следните соли на Съединение D: хемисукцинатната, метансулфонатната и (+)-O,O'-ди-пара-толуол-D-тартаратната в тегловно отношение 60:40 (полимер:лекарство). Бяха приготвени таблетки (диаметър 8 mm) за всяка индивидуална комбинация бяха направени чрез директно пресоване, използвайки Kilian SP300. Теглата на таблетите варираха между 125 mg и 178.8 mg, в зависимост от различното молекулно тегло на базата и солите. Дозата лекарство беше 50 mg (по отношение на свободната база). Бяха определени профили на освобождаване на лекарство (pH 6.8) и те са показани на Фигура 12.

Пример 13

HPMC (60SH10000) беше смесен на сухо заедно със Съединение D (свободна база) в следните тегловни отношения: 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60 и 30:70. Бяха направени таблетки (диаметър 8 mm) чрез директно пресоване, използвайки Kilian SP300. Крайното тегло на таблетата беше около 125 mg. Дозата лекарство варираше между 12.5 mg и 87.5 mg. Бяха определени профили на освобождаване на лекарство (pH 6.8) и те са показани на Фигура 13.

Пример 14

HPMC (60SH10000) беше смесен на сухо заедно със Съединение D (свободна база) в тегловни отношения 96:4, 70:30, 60:40 и 50:50. Бяха направени таблетки (диаметър 12 mm) чрез директно пресоване, използвайки Kilian SP300. Крайните тегла на таблетите бяха около 625 mg. Дозата лекарство варираше между 25 mg и 187.5 mg. Бяха

(b) Съединение А, монохидратна сол на бензолсулфонова киселина

Към етанолов разтвор (общ обем 770 mL, припл. 20 обема по отношение на амина) на 3,3-диметил-1-(9-оксо-3,7-дiazобикло[3.3.1]нон-3-ил)-2-бутанон (приет за 34.97 g, (проверен чрез анализ), 154.5 mmol, 1.0 eq; виж стадий (viii) по-горе) беше прибавен 3-(4-циананилино)пропил бензолсулфонат (49.05 g, 154.52 mmol, 1.0 eq; виж стадий (a) по-горе) на една порция. Получената смес беше нагривана при 74° C в продължение на 6 часа, после разбърквана при стайна температура (20° C) в продължение на 65 часа (по време на уикенда; човек, запознат със съществуващото ниво на техниката ще оцени, че реакцията ще успее също без това продължително разбъркване при стайна температура). Беше отстранен етанол (370 mL) и беше прибавена вода (200 mL) (това даде смес 2:1 EtOH:H₂O, общ обем 600 mL). По време на прибавяне на водата температурата в съда падна от 80° C до 61° C. Разтворът беше отново нагрят до 70° C, после оставен да се охлади естествено до околната температура през нощта (19 часа), докато се разбъркваше бавно. На този етап беше наблюдавано твърдо вещество. Сместа беше охладена до 0° C и после разбърквана при тази температура в продължение на 15 минути преди събиране на мръсно-бялото твърдо вещество чрез филтруване. Твърдото вещество беше промито със студена смес 2:1 на етанол:вода (150 mL), сушено чрез изсмукване в продължение на 1.25 часа, след това сушено в сушилня (40° C, 20 часа). Масата на получения суров продукт беше 57.91 g (103.3 mmol, 60 %).

Беше установено, че суровият продукт е с чистота 98.47 % (както е определено чрез Течна хроматография с висока разделителна способност (HPLC) и беше прекристализиран (използвайки

процедура, детайлно описана по-долу), при което се получава съединението от подзаглавието с чистота 99.75 % (добив 84 %).

Процедура за прекристализация

Към суровия продукт, получен по-горе (56.2 g) бяха прибавени етанол (562 mL) и вода (281 mL). Разтворът беше нагрят до 75° C. Целият материал се разтвори при 55° C. Разтворът беше оставен при 75° C в продължение на 5 минути преди да бъде охладен до 5° C в рамките на 1.5 часа. При 35° C започна утаяване. Студеният разтвор беше филтруван и събраната утайка беше промита с етанол:вода (2:1, 168 mL). Твърдият материал беше сушен чрез изсмукване на филтъра преди да бъде сушен във вакуум при 40° C да даде продукта (47.1 g, 84 %).

(x) Съединение A (свободна база)

Метод за получаване I

Сурова бензолсулфонатна сол (50.0 g, 1.0 equiv., от стадий (ix) по-горе; Метод за получаване I) беше прибавена към воден разтвор на натриев хидроксид (1 M, 500 mL), промивайки с дихлорметан (1.0 L, 20 об.). Събраната смес беше разбърквана в продължение на 15 минути. Слоеве след това бяха отделени и малко количество от материала от повърхността беше оставена с по-горния воден слой. Беше прибавен етанол (500 mL, 10 об) към дихлорметановия разтвор и след това разтворителят беше отстранен чрез дестилация (1.25 L). Температурата на върха на дестилационната апаратура сега беше 78° C. Разтворът беше оставен да се охлади до под образуването на флегма и беше прибавен етанол (250 mL, 5 об.). Разтворител беше отстранен (250 mL). Този топъл разтвор беше разреден с етанол до 890 mL, 17.8 об. (25 об. приети за 100 % превръщане в свободна база).

След нагряване до кипене с флегма разтворът бавно беше охладен. При 5° С бяха прибавени зародиши от съединението от заглавието. Започна кристализация и сместа беше разбърквана при 5° С в продължение на 30 минути. Продуктът беше събран чрез филтруване и промит с етанол (2 x 50 mL, 2 x 1 об.). След това продуктът беше сушен във вакуумсушилня при 40° С в продължение на 60 часа, при което беше получен мръсно-бял прах (26.3 g, 74 %).

¹H ЯМР (400MHz, CDCl₃): 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).

¹³C ЯМР (CDCl₃): 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)⁺

Метод за получаване II

Смес на 4-{{[3-(9-оксо-3,7-дiazобиицикло[3.3.1]нон-3-ил)пропил]амино}-бензонитрил (виж Метод за получаване B(I)(vi) по-долу; 5.73 g, 0.02 mol), K₂CO₃ (11.05 g, 0.08 mol) в MeCN (300 mL) беше обработена с 1-хлорпинаколон (4.42 g, 0.032 mol). Сместа беше разбърквана при 50° С през нощта преди да се добави DCM дихлорметан и сместа филтрувана. Филтърният кейк след това беше промит със смес на DCM и MeCN преди разтворителя да беше изпарен от филтратата. Полученият остатък беше пречистен чрез хроматография на силициев двуокис, елуирайки с градиент на етил ацетат : метанол : амонячен метанол (95:5:0 до 95:0:5), при което се получава съединението от заглавието (5.8 g, 73.9 %).

Метод за получаване В(І)

Метод за получаване на Съединение В (Метод І)

(i) Трет-бутил 2-брометилкарбамат

Натриев бикарбонат (6.15 g, 0.073 mol) и ди-t-бутил дикарбонат (11.18 g, 0.051 mol) бяха разтворени в смес на H₂O (50 mL) и дихлорметан (150 mL), след това охладени до 0° C. 2-Брометиламин хидробромид (10.0 g, 0.049 mol) беше прибавен бавно като твърдо вещество и реакционната смес беше разбърквана през нощта при 25° C. Дихлорметановият слой беше отделен, промит с H₂O (200 mL) и промит с разтвор на калиев хидрогенсулфат (150 mL, pH = 3.5). Органичният слой беше сушен (Na₂SO₄) и концентриран във вакуум. Суровото масло беше хроматографирано на силикагел, елуирайки с дихлорметан, при което бяха получени 7.87 g (72 %) от съединението от подзаглавието като прозрачно безцветно масло.

¹H ЯМР (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

¹H ЯМР (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-Бензил-9-оксо-3,7-дiazобицикло[3.3.1]нонан x 2 HCl

Това е метод за получаване, алтернативен на онзи, описан в Метод за получаване А(vi) по-горе. Тригърлена колба с обем 3 L беше оборудвана с магнитна бъркалка, термометър и дефлегматор. Воден разтвор на бромоводородна киселина (48 %, 0.76 L, 4.51 mol) беше прибавена към 3-бензил-7-(фенилсулфонил)-9-оксо-3,7-дiazобицикло

[3.3.1]нонан (190 g, 0.53 mol, виж Метод за получаване A(v) по-горе) и сместа беше нагривана до кипене с флегма под азот. Твърдото вещество се разтвори при 90° С. След нагриване на сместа в продължение на 12 часа, газхроматографски анализ показа, че реакцията е завършена. Съдържанието на колбата беше охладено до стайна температура. Беше прибавен толуол (0.6 L) и сместа беше разбърквана в продължение на няколко минути. Фазите бяха отделени. Водната фаза беше върната отново в предишния реакционен съд и на една порция беше прибавен воден разтвор на натриев хидроксид (10 M, 0.85 L, 8.5 mol). Вътрешната температура се покачи до 80° С и сместа беше силно алкална. Беше прибавен толуол (0.8 L), когато вътрешната температура спадна до 55° С. След енергично разбъркване в продължение на 30 минути толуолната фаза беше отделена и върната обратно в предишния реакционен съд. Беше прибавен 2-пропанол (1.9 L) и вътрешната температура беше нагласена между 40° С и 50° С. Беше прибавена концентрирана солна киселина (докато средата стане кисела) при такава скорост, че да се поддържа температурата между 40° С и 50° С. Образува се бяла утайка. Сместа беше разбърквана в продължение на 30 минути и след това охладена до 7° С. Чрез филтруване беше събран бял прах, промит с 2-пропанол (0.4 L), сушен чрез теглене на въздух през пробата в продължение на десет минути и след това допълнително сушен във вакуум сушилня при 40° С. Добив: 130 g (84 %).

(iii) Трет-бутил 7-бензил-9-оксо-3,7-дiazобицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат хидрохлорид

Тригърлена колба с обем 5 L беше оборудвана с минаваща през горната част бъркалка, термометър и азотен барботьор. Вода (1.4 L), дихлорметан (1.4 L), натриев бикарбонат (150 g, 1.79 mol) и 3-бензил-

9-оксо-3,7-дiazобиикикло[3.3.1]нонан х 2 HCl (130 g, 0.447 mol от стадий (ii) по-горе) бяха всички поред заредени в реакционния съд. Сместа беше разбърквана бързо в продължение на десет минути и след това бавно беше прибавен ди-трет-бутил дикарбонат (0.113 L, 0.491 mol). Сместа беше разбърквана бързо в продължение на три часа при стайна температура. Органичният слой беше отделен, сушен с магнезиев сулфат, филтруван и концентриран, при което се получават 160 g от мръсно-бяло твърдо вещество. Мръсно-бялото твърдо вещество беше заредено в тригърлена колба с обем 3 L, оборудвана с горна бъркалка, термометър и фуния за прибавяне. Беше зареден етил ацетат (0.6 L) и прозрачният разтвор беше охладен до -10°C . На капки беше прибавен разтвор на HCl в диоксан (4 M), докато рН беше по-малко от 4. Хидрохлоридната сол се утаи и сместа беше разбърквана допълнително в продължение на един час. Продуктът беше събран чрез филтруване, промит с етил ацетат (0.1 L) и сушен през нощта във вакуум сушилня. Белият кристален продукт тежеше 146 G (добив 92 %).

(iv) Трет-бутил 9-оксо-3,7-дiazобиикикло[3.3.1]нонан 3-карбоксилат хидрохлорид

Хидрохлоридна сол от стадий (iii) по-горе (146 g, 0.411 mol) и 20 % Pd(OH)₂-C (7.5 g) бяха заредени в бутилка за хидриране на Parr. Беше прибавен метанол (0.5 L) и бутилката беше енергично разклащана под атмосфера от водород с налягане 3.5 bar. Реакцията беше следена чрез газхроматографски анализ и беше установено, че е завършила след един час. Катализаторът беше филтруван и филтратът беше концентриран, след което се получи мръсно-бял кристален продукт. Суровият продукт беше разтворен в горещ ацетонитрил (1.2 L) и след това филтруван докато е горещ. Филтратът беше разреден с

етил ацетат (1.2 L). Бистрият разтвор беше оставен да стои през нощта при стайна температура. Първите кристали бяха събрани и сушени под вакуум, като бяха получени 52 g от съединението от подзаглавието като бяло твърдо вещество. Филтратът беше концентриран приблизително до сухо, след това разтворен в горещ ацетонитрил (0.4 L) и разреден с етил ацетат (0.4 L). След охлаждане на разтвора до 10° C беше получена втора серия кристали (38 g). Беше установено, че и двете серии кристали са сравними чрез газ-хроматографски анализ и ¹H ЯМР анализ. Комбиниран добив: 90 g (83 %).

(v) Трет-бутил 7-[3-(4-циананилино)пропил]-9-оксо-3,7-дiazобицикло[3.3.1]-нонан-3-карбоксилат

Хидрохлоридната сол на трет-бутил 9-оксо-3,7-дiazобицикло[3.3.1]-нонан-3-карбоксилат (виж стадий (iv) по-горе; 1.1 g, 4.15 mmol) беше смесен с MeCN (46 mL), вода (2.5 mL) и K₂CO₃ (3.5 g, 25 mmol). Сместа беше разбърквана в продължение на 4 h преди да беше добавен CHCl₃ и сместа беше филтрувана през Celite®. Филтратът беше концентриран във вакуум да се получат 0.933 g от свободната база. После това беше смесено с 3-(4-цианоанилино)пропил 4-метилбензолсулфонат (виж Метод за получаване A(ii) по-горе; 2.1 g, 6.2 mmol) и K₂CO₃ (0.86 g, 6.2 mmol) в MeCN (18 mL). Получената смес беше разбърквана през нощта при 60° C преди да бъде концентрирана във вакуум. Остатъкът беше обработен с DCM дихлорметан (250 mL) и 1 M NaOH (50 mL). Слоеве бяха отделени и DCM дихлорметановия слой промит двукратно с воден разтвор на NaHCO₃, преди да бъде сушен (Na₂SO₄) и концентриран във вакуум. Продуктът беше пречистен чрез флаш хроматография, елуирайки с градиент на толуол : етил ацетат :

триетиламин (2:1:0 до 1000:1000:1) да се получат 1.47 g (91 %) от съединението от подзаглавието.

(vi) 4-{{3-(9-Оксо-3,7-дiazобицикло[3.3.1]-нон-3-ил)пропил}амино}бензо-нитрил

Съединението от подзаглавието беше получено с добив 96 %, използвайки процедура, аналогична на онези, описани в Методи за получаване C(v) и D(iii) по-долу, използвайки трет-бутил 7-[3-(4-циананилино)пропил]-9-оксо-3,7-дiazобицикло[3.3.1]-нонан-3-карбоксилат (от стадий (v) по-горе).

(vii) Съединение B

Към разтвор на трет-бутил 2-брометилкарбамат (4.21 g, 0.019 mol; виж стадий (i) по-горе) в DMF (65 mL) беше прибавен 4-{{3-(9-оксо-3,7-дiazобицикло[3.3.1]-нон-3-ил)пропил}амино}бензо-нитрил (виж стадий (vi) по-горе, 4.48 g, 0.016 mol) и триетиламин (3.27 mL, 0.024 mol). Сместа беше разбърквана през нощта при 35° C и след това концентрирана във вакуум. Остатъкът беше разтворен в дихлорметан (80 mL) и промит с наситен разтвор на натриев хлорид. Водният слой беше екстрахиран с дихлорметан (1 x 150 mL). Събраните органични екстракти бяха сушени (Na₂SO₄) и концентрирани във вакуум. Суровото червено-кафяво масло беше хроматографирано (x 2) на силикагел, елуирайки с хлороформ:метанол:конц.NH₄OH (9:1:0.02), при което бяха получени 3.75 g (56 %) от съединението от заглавието.

¹H ЯМР (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 ЯМР (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

Метод за получаване В(II)

Метод за получаване на Съединение В (Метод за получаване II)

(i) Трет-бутилов естер на [2-(7-бензил-9-оксо-3,7-дiazобиицикло[3.3.1]нон-3-ил)етил]карбаминова киселина

Алтернативен метод 1

(a) 2-(Трет-бутилоксикарбониламино)етил тосилат

Разтвор на пара-толуолсулфонил хлорид (28.40 g, 148 mmol) в дихлорметан (100 mL) беше прибавен на капки в продължение на 30 минути при 0° C към смес на трет-бутил N-(2-хидроксиетил)карбамат (20 g, 120 mmol), триетиламин (18.80 g, 186 mmol) и триметиламониев хлорид (1.18 g, 12.4 mmol) в дихлорметан (120 mL). Сместа беше разбърквана при 0° C в продължение на 1 час, след това филтрувана, промивайки с дихлорметан (100 mL). Филтратът беше промит с 10 % лимонена киселина (3 x 100 mL) и наситен разтвор на сол (100 mL). Органичният слой беше сушен с магнезиев сулфат и после филтруван. Филтратът беше концентриран при понижено налягане, при което беше получено масло. Маслото беше разтворено в етил ацетат (40 mL) и след това беше прибавен бавно изо-хексан (160 mL). Полученият шлам беше разбъркван при стайна температура в продължение на 17 часа и след това филтруван. Събраното твърдо вещество беше промито с изо-хексан (240 mL), при което беше получено съединението от подзаглавието като безцветен прах (25 g, 64 %).

Т.т. 64-66° C.

¹H-ЯМР (300MHz, 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) Трет-бутилов естер на [2-(7-бензил-9-оксо-3,7-дiazобицикло[3.3.1]-нон-3-ил)етил]карбаминова киселина

Разтвор на 3-бензил-9-оксо-3,7-дiazобицикло[3.3.1]нонан дихидрохлорид (виж Метод за получаване A(vi) по-горе; 10 g, 34 mmol) във вода (25 mL) беше прибавен бавно към разтвор на натриев бикарбонат (10 g, 119 mmol) във вода (10 mL). Беше прибавена допълнително вода (5 mL) и сместа беше разбърквана при стайна температура в продължение на 10 минути. Беше прибавен разтвор на 2-(трет-бутилоксикарбониламино)етил тосилат (виж стадий (a) по-горе; 11.92 g, 37 mmol) в толуол (40 mL). След това, тази смес беше нагривана при 65-70° C в продължение на 7 часа преди разбъркване в продължение на нощта при стайна температура. Реакционната смес беше отново нагрята до 50° C и фазите бяха отделени. Водният слой беше екстрахиран с толуол (40 mL) при 50° C. Събраните органични слоеве бяха промити с наситен разтвор на натриев бикарбонат (25 mL). Разтворителите бяха изпарени при понижено налягане да се получи смес от масло и твърдо вещество (13 g, >100 %). Етил ацетат (50 mL) и лимонена киселина (10 %, 25 mL) бяха прибавени към част от масленото твърдо вещество (5 g, 138 mmol). Водният слой беше отделен и органичният слой промит отново с лимонена киселина (10 %, 20 mL). Водните слоеве бяха събрани и обработени с твърд натриев бикарбонат до неутрална реакция. Водната фаза беше екстрахирана с етил ацетат (2 x 50 mL), сушена над магнезиев сулфат и филтрувана. Филтратът беше изпарен до сухо при понижено налягане, при което се получи съединението от подзаглавието като безцветно полутвърдо

вещество, което се втвърдява напълно когато се съхранява в хладилник (4.68 g, 93 %).

Т.т. 58-60° С.

¹H-ЯМР (300MHz, CDCl₃) 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⁺).

Алтернативен метод 2

(a) *[3-(7-Бензил-9-оксо-3,7-дiazобицикло[3.3.1]нон-3-ил)етил]пропионамид*

Триетиламин (3.60 g, 35.7 mmol) беше прибавен бавно към разтвор на 3-бензил-9-оксо-3,7-дiazобицикло[3.3.1]нонан дихидрохлорид (виж Метод за получаване А(vi) по-горе; 5 g, 17 mmol) в етанол (50 mL). Акриламид (1.34 g, 18 mmol) беше прибавен към тази смес, която след това беше нагривана при кипене с флегма в продължение на 7 часа. После реакционната смес беше концентрирана при понижено налягане. Вода (50 mL) и натриев хидроксид (1 M, 150 mL) бяха прибавени към остатъка и сместа екстрахирана с етил ацетат (2 x 200 mL). Събраните органични екстракти бяха сушени над магнезиев сулфат, филтрувани и концентрирани при понижено налягане да се получи безцветно твърдо вещество. То беше прекристализирано от етил ацетат (50 mL), при което се получава съединението от подзаглавието (3.80 g, 76 %).

Т.т. 157-159° С.

¹H-ЯМР (300MHz, CDCl₃) 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) Трет-бутилов естер на [2-(7-бензил-9-оксо-3,7-дiazобицикло [3.3.1]-нон-3-ил)етил]карбаминова киселина

N-Бромсукцинимид (6.0 g, 33 mmol) беше прибавен на порции в рамките на 1 минута към разтвор на 3-(7-бензил-9-оксо-3,7-дiazобицикло[3.3.1]нон-3-ил)етил]пропионамид (виж стадий (a) по-горе; 5 g, 12 mmol) в калиев трет-бутоксид в трет-бутанол (1 M, 81 mL) и трет-бутанол (20 mL). След това сместа беше нагрявана при 60-65° C в продължение на 30 минути. Реакционната смес беше оставена да се охлади до стайна температура и след това беше прибавена вода (100 mL). Сместа беше екстрахирана с етил ацетат (2 x 50 mL). Събраните органични екстракти бяха промити с наситен разтвор на сол (50 mL), сушени над магнезиев сулфат, филтрувани (промивайки филтърния кек с етил ацетат (50 mL)) и след това филтратът концентриран при понижено налягане, при което се получи съединението от подзаглавието като кафяво масло (6.5 g, >100 %).

¹H-ЯМР (300MHz, CDCl₃) 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⁺).

Алтернативен метод 3

(a) 3-Бензил-9-оксо-3,7-дiazобицикло[3.3.1]нонан

Всички обеми и еквиваленти са измервани по отношение количеството на използвания 3-бензил-9-оксо-3,7-дiazобицикло-[3.3.1]нонан дихидрохлорид (виж Метод за получаване A(vi) по-горе). Толуол (420 mL, 7 об.) воден разтвор на натриев хидроксид (2M, 420 mL, 7 об., 4.0 eq) бяха прибавени към 3-бензил-9-оксо-3,7-дiazобицикло[3.3.1]нонан дихидрохлорид (60.07 g, 206.03 mmol, 1.0

eq., виж Метод за получаване A(vi) по-горе). Сместа беше разбърквана под азотна атмосфера, нагрята до 60° C и държана при тази температура в продължение на 30 минути, до което време бяха образувани два прозрачни слоя. Долният, воден слой, беше отстранен и толуолния разтвор на съединението от подзаглавието (свободна база) беше сушен азеотропно при атмосферно налягане (общ обем на отстранения разтворител = 430 mL; общ обем на прибавения толуол = 430 mL), след това концентриран до обем от 240 mL (4 об.). Анализ по Karl Fischer на този стадий показва съдържание на вода в разтвора 0.06 %. Изсушеният разтвор на съединението от подзаглавието (теоретично 44.98 g, 206.03 mmol, 1.0 eq.) беше използван като такъв в следващия стадий.

(b) 2-(Трет-бутилоксикарбониламино)етил 2,4,6-триметилбензол сул-фонат

Триетиламин (65 mL, 465.3 mmol, 1.5 eq.) беше прибавен на една порция към разтвор на трет-бутил N-(2-хидроксиетил)карбамат (50.11 g, 310.2 mmol, 1.0 eq.) в дихлорметан (250 mL, 5 об.). Разтворът беше охладен до -10° C и беше прибавен на една порция триметиламин хидрохлорид (14.84 g, 155.1 mmol, 0.5 eq.). Получената смес беше допълнително охладена до -15° C, разбърквана в продължение на 5 минути, след това обработена с разтвор на мезитиленсулфонил хлорид (74.74 g, 341.2 mmol, 1.1 eq.) в дихлорметан (250 mL, 5 об.) в продължение на 28 минути така, че вътрешната температура остана под -10° C. Веднага след завършване на прибавянето се образува утайка и сместа беше разбърквана при -10° C допълнително в продължение на 30 минути. Беше прибавена вода (400 mL, 8 об.) и цялата утайка разтворена. Сместа беше разбърквана бързо в продължение на 5 минути и тогава двата слоя

бяха отделени. Беше извършена смяна на разтворителя от дихлорметан към изо-пропанол чрез дестилация при понижено налягане. Разтворителят беше отстранен (450 mL) и заменен с изо-пропанол (450 mL) (началното налягане беше 450 mbar, т.к. 24° C; крайното налягане беше 110 mbar, т.к. 36° C). В края на дестилацията разтворител (150 mL) беше отстранен да доведе обема до 350 mL (7 об. по отношение на използвания N-(2-хидроксиетил)карбамат). Разтворът беше охладен до 25° C, след това бавно беше прибавена вода (175 mL) с разбъркване, предизвиквайки постепенното помътняване на разтвора. На този етап не се утаи твърдо вещество. Беше прибавена още вода (125 mL) и твърда утайка започна да се образува след като бяха прибавени приблизително 75 mL. Вътрешната температура се повиши от 25° C до 31° C. Сместа беше разбърквана бавно и охладена до 7° C. Твърдото вещество беше събрано чрез филтруване, промито с изо-пропанол:вода (1:1, 150 mL) и сушен във вакуум при 40° C в продължение на 21 часа, след което се получи съединението от подзаглавието като бяло кристално вещество (92.54 g, 87 %).

Т.т. 73.5° C.

¹H-ЯМР (300MHz, CDCl₃) 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) Трет-бутилов естер на [2-(7-бензил-9-оксо-3,7-дiazобикакло[3.3.1]нон-3-ил)етил]карбаминава киселина, сол на 2,4,6-триметилбензол-сулфонова киселина

Топъл (28° C) разтвор на 2-(трет-бутилоксикарбониламино)етил 2,4,6-триметилбензолсулфонат (70.93 g, 206.03 mmol, 1.0 eq, виж стадий (b) по-горе) в толуол (240 mL, 4 об.) беше прибавен към разтвор на 3-бензил-9-оксо-3,7-дiazобикакло[3.3.1]нонан (44.98 g,

206.03 mmol, 1.0 eq.) в толуол (240 mL, 4 об.) (виж. стадий (а) по-горе). Полученият разтвор беше разбъркван бързо под азотна атмосфера с нагряване при 68° C в продължение на 8 часа. Реакционната смес беше оставена да се разбърква при температура на околната среда в продължение на 84 часа. Образува се дебела бяла твърда утайка в бледо-жълт разтвор. Сместа беше охладена до +9° C и съединението от подзаглавието беше събрано чрез филтруване. Реакционният съд беше промит с толуол (100 mL) и прибавен към филтъра. Филтърният кек беше промит с толуол (150 mL). Белият твърд продукт беше сушен чрез изсмукване в продължение на 15 минути, след това сушен до постоянно тегло във вакуум при 40° C в продължение на 23 часа. Добивът на полученото съединение от подзаглавието беше 79.61 g, 141.7 mmol, 69%. Събраният филтрат и промивки (670 mL) бяха промити с воден разтвор на натриев хидроксид (2M, 200 mL, 3.3 об.). Сместа беше нагрята до 60° C и държана при тази температура в продължение на 20 минути с бързо разбъркване. След това двата слоя бяха отделени. Толуолният разтвор беше концентриран до 200 mL чрез вакуумдестилация (т.к.50-54° C при 650-700 mbar; т.к.46° C при 120 mbar в края). С напредване на дестилацията разтворът стана мътен, дължащо се на образуването на съединението от подзаглавието. Беше прието, че 20 % от първоначалното количество на 3-бензил-9-оксо-3,7-дiazобикло[3.3.1]-нонан остана във филтрата и така допълнително 2-(трет-бутилоксикарбониламино)етил 2,4,6-триметилбензолсулфонат (14.20 g, 41.21 mmol, 0.2 eq.) беше прибавен на една порция (заредено по-скоро като твърдо, отколкото като разтвор в толуол). Мътният разтвор беше нагряван при 67° C в продължение на 8 часа с бързо разбъркване и след това оставен да се разбърква при стайна температура в продължение на 11 часа. Сместа беше охладена до +8°

C и съединението от подзаглавието беше събрано чрез филтруване. Реакционният съд беше промит с още толуол (2 x 30 mL) и прибавен към филтъра. Белият твърд продукт беше сушен чрез изсмукване в продължение на 15 минути, после сушен до постоянно тегло във вакуум при 40° C в продължение на 7 часа. Добивът на съединението от подзаглавието беше 23.25 g, 41.39 mmol, 20 %. Обединеният добив на съединението от подзаглавието (бяло твърдо вещество) е 102.86 g, 183.11 mmol, 89 %.

Т.т.190-190.5 °C.

¹H-ЯМР (300MHz, CDCl₃) 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) Трет-бутилов естер на [2-(9-оксо-3,7-дiazобицикло[3.3.1]нон-3-ил)етил]карбаминова киселина

Метод 1: Натриев бикарбонат (0.058 g, 0.069 mmol) и 5 % Pd/C (0.250 g, Johnson Matthey тип 440 паста) бяха прибавени към разтвор на трет-бутилов естер на [2-(7-бензил-9-оксо-3,7-дiazобицикло[3.3.1]нон-3-ил)етил]карбаминова киселина (виж стадий (i), Алтернативен метод 1 по-горе; 1 g, 2.77 mmol) в етанол (10 mL). След това сместа беше хидрирана при 500 kPa (5 bar) в продължение на 18 часа. Реакционната смес беше филтрувана през Celite® и след това промита с етанол (20 mL). Разтворът беше концентриран при понижено налягане да се получи масло. То беше разтворено в дихлорметан (20 mL) и промито с натриев хидроксид (1 M, 10 mL). Органичната фаза беше отделена, сушена над магнезиев сулфат и след това филтрувана. Филтратът беше концентриран при понижено налягане да се получи съединението от подзаглавието като жълто твърдо вещество (0.67 g, 87 %).

Т.т. 91-93° С.

¹H-ЯМР (300MHz, CDCl₃) 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⁺).

Метод 2: Трет-бутилов естер на [2-(7-бензил-9-оксо-3,7-дiazобикакло[3.3.1]-нон-3-ил)етил]карбамина киселина, сол на 2,4,6-триметилбензолсулфонова киселина (320 g, 1.0 mol eq, 1.0 отн. об/тегло, виж стадий (i), Алтернативен метод 3 по-горе), толуол (640 mL, 2.0 об.) и воден разтвор на натриев хидроксид (1M, 1.6 L, 5.0 об.) бяха разбърквани заедно в продължение на 15 минути и после слоевете бяха отделени. Органичният слой, съдържащ трет-бутилов естер на [2-(7-бензил-9-оксо-3,7-дiazобикакло[3.3.1]-нон-3-ил)етил]карбамина киселина, беше разреден с етанол (690 mL, 2.16 об.) и вода (130 mL, 0.4 об.). Лимонена киселина (32.83 g, 0.3 mol eq) и 5 % Pd/C (20.8 g, 0.065 тегл. eq. на 61 % воден мокър катализатор, Johnson Matthey тип 440 L) бяха прибавени. Комбинираната смес след това беше хидрирана при 4 bar водородно налягане в продължение на 24 часа. Реакцията беше наблюдавана чрез тънкослойна хроматография, използвайки плаки силициев диоксид с подвижна фаза X:DCM (1:1 об/об; X е хлороформ:метанол:концентрирана амонячна вода 80:18:2 об/об). Визуализацията беше чрез UV ултравиолетова светлина (254 nm) и чрез оцветяване с воден разтвор на калиев перманганат. Това показва пълното отсъствие на изходния материал и появяването на съединението от подзаглавието. Реакционната смес беше филтрувана през кизелгур и беше промита с етанол (590 mL, 1.84 об.). Полученият разтвор на съединението от подзаглавието (приет за 154.85 g, 100 %) беше използван директно в следващата реакция.

Метод 3: Трет-бутилов естер на [2-(7-бензил-9-оксо-3,7-дiazобикакло[3.3.1]-нон-3-ил)етил]карбамина киселина, сол на 2,4,6-триметилбензолсулфонова киселина (50 g, 1.0 mol eq, 1.0 отн. об/тегло, виж стадий (i), Алтернативен метод 3 по-горе), толуол (100 mL, 2.0 об.) и воден разтвор на натриев хидроксид (1M, 100 L, 2.0 об) бяха разбърквани заедно в продължение на 20 минути, след това при 30° C в продължение на 10 минути и след това слоевете бяха отделени. Органичният слой, съдържащ трет-бутилов естер на [2-(7-бензил-9-оксо-3,7-дiazобикакло[3.3.1]-нон-3-ил)етил]карбамина киселина, беше разреден с етанол (100 mL, 2.0 об.). Към това беше прибавен разтвор на лимонена киселина (5.14 g, 0.3 mol eq) във вода (5 mL, 0.1 об), следвано от 5 % Pd/C (1.50 g, 0.03 тегл. eq. на 61 % воден мокър катализатор, Johnson Matthey тип 440 L). Комбинираната смес след това беше хидрирана при 4 bar водородно налягане в продължение на 24 часа. Реакцията беше наблюдавана чрез тънкослойна хроматография, използвайки плаки силициев диоксид с подвижна фаза X:DCM 1:1 об/об, (X е хлороформ:метанол:концентрирана амонячна вода 80:18:2 об/об). Визуализацията беше чрез UV ултравиолетова светлина (254 nm) и чрез оцветяване с воден разтвор на калиев перманганат. Това показва пълното отсъствие на изходния материал и появяването на съединението от подзаглавието. Реакционната смес беше алкализирана с воден разтвор на натриев хидроксид (10M, 8 mL, 0.9 mol eq), после филтрувана през кизелгур. Филтърният кек беше промит с етанол (100 mL, 2.0 об.). Полученият разтвор на съединението от подзаглавието (приет за 24.15 g, 100 %) беше използван директно в следващата реакция.

(iii) Съединение В

Метод I

3-(4-Цианоанилино)пропил-4-метилбензолсулфонат (виж Метод за получаване А(ii) по-горе; 0.30 g, 0.92 mmol) и калиев карбонат (0.2 g, 1.38 mmol) бяха прибавени към разтвор на трет-бутилов естер на [2-(9-оксо-3,7-дiazобикло[3.3.1]нон-3-ил)етил]карбаминова киселина (виж стадий (ii), Метод 1 по-горе; 0.250 g, 0.92 mmol) в етанол (5 mL). Реакционната смес беше нагривана до 70° C в продължение на 10 часа преди концентриране на сместа при понижено налягане. Остатъкът беше разделен между етил ацетат (20 mL) и натриев хидроксид (1 M, 10 mL). Водната фаза беше отново екстрахирана с етил ацетат (20 mL). Събраните органични фази бяха концентрирани при понижено налягане да се получи жълто твърдо вещество (0.290 g). Твърдото вещество беше разтворено в етил ацетат (10 mL) и този разтвор промит с разтвор на лимонена киселина (0.250 g) във вода (10 mL). Водната фаза беше отделена, алкализирана с натриев хидроксид (1 M, 10 mL) и екстрахирана с етил ацетат (2 x 10 mL). Всички органични фази бяха събрани, сушени над магнезиев сулфат и след това филтрувани (промивайки филтруваните твърди вещества с етил ацетат (10 mL)). Филтратът беше концентриран при понижено налягане да се получи жълто твърдо вещество (0.160 g). То беше направено на шлам в етил ацетат (0.2 mL) и след това филтрувано да се получи съединението от заглавието (0.050 g, 12 %).

Т.т. 113-115° C.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-D₆) δ 1.32 (9H, s), 1.7 (2H, qt), 2.2 (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⁺)

Метод II

Към разтвор на трет-бутилов естер на [2-(9-оксо-3,7-дiazобикло[3.3.1]-нон-3-ил)етил]карбамина киселина, произведен в стадий (ii) (Метод 3) по-горе (приет за 24.15 g, 1.0 mol eq, 1.0 тегло/об) в смес на толуол (приблиз. 100 mL), етанол (приблиз. 200 mL) и вода (приблиз. 14 mL), беше прибавен безводен калиев карбонат (18.58 g, 1.5 mol eq.). Беше прибавен твърд 3-(4-цианоанилино)пропил бензолсулфонат (28.17 g, 1.0 mol eq., виж Метод за получаване A(ix), Метод 2, стадий (a) по-горе) и събраната смес беше нагрявана до 70° C в продължение на шест часа. Реакцията беше наблюдавана чрез тънкослойна хроматография, използвайки плаки силициев двуокис с подвижна фаза X:DCM 1:1 об/об, (в която X е хлороформ:метанол:концентрирана амонячна вода 80:18:2 об/об). Визуализацията беше чрез UV ултравиолетова светлина (254 nm) и чрез оцветяване с воден разтвор на калиев перманганат. Това показва пълното отсъствие на изходния материал и появяването на съединението от заглавието. Реакционната смес беше охладена и разтворителят беше концентриран във вакуум. Остатъкът беше разделен между толуол (200 mL) и вода (200 mL). Слоеве бяха отделени и органичната фаза беше концентрирана във вакуум да се получи жълто твърдо вещество (38.6 g). Този суров материал беше разтворен в изо-пропанол (190 mL, 5.0 отн.об.) при 60° C и горещият разтвор беше филтруван. Филтратът беше разбъркван и оставен да се охлади до стайна температура. Кристализира бяло твърдо вещество. Сместа беше охладена от стайна температура до приблизително 8° C. Продуктът беше събран чрез филтруване и беше промит с изо-пропанол (50 mL, 2.0 об.). Влажният продукт беше сушен във вакуум

при 40° C до постоянно тегло да се получи съединението от заглавието като бяло кристално вещество (30.96 g, 81 %).

Т.т. 113.5° C.

¹H-ЯМР (400MHz, CD₃OD) 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)

Метод за получаване С

Метод за получаване на Съединение С

(i) 4-(4-Цианофенил)бут-3-ин-1-ол

Калиев карбонат (376.7 g, 2.5 mol eq.) беше разтворен в смес на 1,2-диметоксиетан (DME, 1.2 L, 6 об.) и вода (1.2 L, 6 об.). Паладий на активен въглен (20 g, 0.01 mol eq., 10 % Johnson Matthey тип 87L, 60 % вода), трифенилфосфин (11.5 g, 0.04 mol eq.) и меден(І) йодид (4.2 g, 0.02 mol eq.) бяха прибавени. След това беше прибавен 4-бромбензонитрил (200 g, 1 mol eq.), промивайки вътре със смес на DME (200 mL, 1 об.) и вода (200 mL, 1 об.). Тази смес беше разбърквана бързо под азотна атмосфера в продължение на минимум тридесет минути. Разтвор на бут-3-ин-1-ол (92.1 mL, 1.1 mol eq) в DME (200 mL, 1 об.) и вода (200 mL, 1 об.) бяха прибавени на капки в продължение на пет минути. След това комбинираната смес беше нагрявана до 80° C в продължение на три часа. Реакцията беше наблюдавана чрез течен хроматограф с висока разделителна способност за изчезването на арилбромида и образуването на съединението от подзаглавието. След като цялото количество първоначален материал беше изконсумирано реакционната смес беше охладена до 25° C и филтрувана през кизелгур. Филтърният кек беше

промит отделно с толуол (1.6 L, 8 об.). Сместа DME:вода беше частично концентрирана във вакуум да се отстрани по-голямата част от DME. След това тя беше разделена с толуолната промивка. Толуолният слой беше концентриран във вакуум да се получи алкина от подзаглавието като жълто твърдо вещество, което беше сушено във вакуум сушилня през нощта при 40° C. Добив 182.88 g, 97 %.

¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃) \wedge 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, CH₂), 2.751-2.705 (t, 2H, CH₂), 1.791-1.746 (t, 1H, OH).

т.т. 79.6-80.5⁰C

(ii) 4-(4-Хидроксибутил)бензонитрил

4-(4-Цианофенил)бут-3-ин-1-ол (40 g, 1 тегл. ед, виж стадий (i) по-горе) в етанол (200 mL, 5 об.) и паладий на активен въглен (20 g, 0.5 тегл. ед., 10 % Johnson Matthey тип 487, 60 % вода) бяха разбърквани бързо под водородно налягане пет bar в продължение на пет часа. Реакцията беше наблюдавана чрез HPLC анализ за изчезването на изходния материал и образуването на съединението от подзаглавието. Реакционната смес беше филтрувана през кизелгур и промита с етанол (80 mL, 2 об.). Етанолният разтвор беше концентриран във вакуум да се получи алкохола от подзаглавието като жълто-кафяво масло. Добив 36.2 g, 88.5 %.

¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃) \wedge 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).

¹³C ЯМР (300 MHz, CDCl₃) \wedge 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-Цианофенил)бутил толуолсулфонат

Съединението от подзаглавието беше получено чрез прибавяне на толуолсулфонил хлорид към 4-(4-хидроксипентил)бензонитрил (виж стадий (ii) по-горе).

(iv) Трет-бутил 7-[4-(4-цианофенил)бутил]-9-оксо-3,7-дiazобиицикло [3.3.1]-нонан-3-карбоксилат

Тригърлена колба от 2 L беше оборудвана с магнитна бъркалка, термометър и дефлегматор. Колбата беше заредена с разтвор на 4-(4-цианофенил)бутил толуолсулфонат (72 g, 0.218 mol, виж стадий (iii) по-горе) в диметилформаид (0.55 L). Трет-бутил 9-оксо-3,7-дiazобиицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат хидрохлорид (48.2, 0.182 mol, виж Метод за получаване B(I)(iv) по-горе) беше прибавен, следван от калиев карбонат (62.9 g, 0.455 mol). Хетерогенната смес беше разбърквана в продължение на 22 часа при 85° C. Анализ чрез тънкослойна хроматография показва пълно изразходване на изходния материал. Реакционната смес беше охладена до стайна температура и разрежена с вода (0.5 L). Сместа беше екстрахирана с етил ацетат (3 x 0.4 L) и органичните фракции бяха събрани. След промиване с вода (2 x 200 mL) и наситен разтвор на сол (200 mL) органичният слой беше сушен с магнезиев сулфат, филтруван и концентриран под вакуум. Суровото кафяво масло беше пречистено чрез хроматография на силикагел, елуирайки с 3:2 хексани/етил ацетат, получавайки 34 g (48 % добив) от съединението от подзаглавието като мръсно-бяло твърдо вещество.

(v) 4-[4-(9-Оксо-3,7-дiazобиицикло[3.3.1]нон-3-ил)бутил] бензонитрил

Тригърлена колба от 2 L беше оборудвана с магнитна бъркалка, термометър и фуния за прибавяне. Колбата беше заредена с трет-бутил 7-[4-(4-цианофенил)бутил]-9-оксо-3,7-дiazобиицикло[3.3.1]-нонан-3-карбоксилат (34 g, 88 mmol, от стадий (iv) по-горе) и дихлорметан (440 mL). Беше прибавена бавно трифлуороцетна киселина (132 mL) при стайна температура. Разтворът беше разбъркван в продължение на три часа, при която точка анализ чрез тънкослойна хроматография показва пълно изразходване на изходния материал. Съдържанието беше прехвърлено в едногърлена колба и концентрирано под вакуум. Остатъкът беше разтворен в дихлорметан (500 mL) и промит с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат. Водният слой беше отделен и екстрахиран с дихлорметан (2 x 200 mL). Събраните органични слоеве бяха промити с наситен воден разтвор на сол (200 mL), сушени над магнезиев сулфат и концентрирани под вакуум да се получат 25.8 g (100 % добив) от съединението от подзаглавието като мръсно-бяло твърдо вещество. Суровият материал беше използван в следващите стадии без допълнително пречистване.

(vi) Съединение C

Тригърлена колба от 3 L беше оборудвана с магнитна бъркалка, термометър и дефлегматор. Колбата беше заредена с непречистен 4-[4-(9-оксо-3,7-дiazобиицикло[3.3.1]нон-3-ил)бутил]бензонитрил (25.8 g, 88 mmol, от стадий (v) по-горе), дихлорметан (0.88 L) и трет-бутил 2-брометилкарбамат (виж Метод за получаване В(I)(i) по-горе, 27.7 g, 123 mmol). Беше прибавен триетиламин (0.0197 L, 0.141 mol).

Бистрият разтвор беше подложен на кипене с флегма в продължение на 12 часа под азотна атмосфера и след това охладен до стайна температура. Развитието на реакцията беше наблюдавано чрез анализ с тънкослойна хроматография и беше установено, че реакцията е завършила. Реакционната смес беше прехвърлена в делителна фуния и промита последователно с вода (200 mL), 15 % воден разтвор на натриев хидроксид (200 mL), вода (200 mL) и наситен воден разтвор на сол (200 mL). Органичният слой беше сушен над магнезиев сулфат и концентриран под вакуум. Полученото жълто вискозно масло беше хроматографирано на силикагел, елуирайки най-напред с 9:1 дихлорметан/метанол, след това с 9:1:0.02 дихлорметан/метанол/28 % воден разтвор на амониев хидроксид, при което се получи съединението от заглавието (25.1 g, 66 % добив) като мръсно-бяло твърдо вещество. Беше установено, че по-ранните фракции (5.1 g) от хроматографията съдържат малко количество от по-малко полярно онечистване (по анализа чрез тънкослойна хроматография), елуирайки с 9:1:0.05 дихлорметан/метанол/28 % воден разтвор на амониев хидроксид), докато при по-късните фракции (20 g) при анализа чрез тънкослойна хроматография беше установено едно петно. По-ранните фракции (5.1 g) бяха събрани с друга партида от съединението от заглавието (7.1 g, съдържаща леки онечиствания) и хроматографирани на силикагел, елуирайки първо с 19:1 дихлорметан/метанол и след това с 9:1 дихлорметан/метанол, при което се получи бледо-жълт прах (5.5 g). Прахът беше разтворен в дихлорметан (200 mL). Полученият разтвор беше промит последователно с 25 % разтвор на натриев хидроксид (50 mL), вода (50 mL) и наситен воден разтвор на сол (40 mL). След това материалът беше сушен над магнезиев сулфат и концентриран под вакуум, при което се получи съединението от заглавието като мръсно-бял прах (5 g). Фракцията от 20 g беше

разтворена в дихлорметан (500 mL). Органичният слой беше промит последователно с 25 % воден разтвор на натриев хидроксид (100 mL), вода (100 mL) и наситен разтвор на сол (100 mL). След това материалът беше сушен над магнезиев сулфат и концентриран под вакуум, при което се получи съединението от заглавието като мръсно-бял прах (19 g). Партидите бяха смесени заедно.

Метод за получаване D

Метод за получаване на Съединение D

(i) 4-[(2S)-Оксиранилметокси]бензонитрил

Калиев карбонат (414 g) и (R)-(-)-епихлорхидрин (800 mL) бяха прибавени към разбъркван разтвор на пара-цианофенол (238 g) в 2.0 L MeCN и реакционната смес беше нагривана при кипене с флегма под инертна атмосфера в продължение на 2 h. Горещият разтвор беше филтруван и филтратът концентриран, при което беше получено прозрачно масло, което беше кристализирано от ди-изо-пропилов етер, давайки продукта с 90 % добив.

(ii) Трет-бутил 7-[(2S)-3-(4-цианофенокси)-2-хидроксипропил]-9-оксо-3,7-дiazобиицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат

Тригърлена колба от 3 L, оборудвана с магнитна бъркалка и термометър, беше заредена с трет-бутил 9-оксо-3,7-дiazобиицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат като неговата свободна база (53.7 g, 0.235 mol, получена от хидрохлоридната сол, виж Метод за получаване B(I)(iv) по-горе), 4-[(2S)-оксиранилметокси]бензонитрил (41.2 g, 0.235 mol, виж стадий (i) по-горе) и 10 : 1 (об/об) разтвор на 2-пропанол/вода (0.94 L). Сместа беше разбърквана при 60° C в продължение на 20 часа, през което време изходните материали

постепенно бяха изразходвани (анализ чрез тънкослойна хроматография). Сместа беше охладена и концентрирана под вакуум, при което бяха получени 100 g (>100 % добив) от съединението от подзаглавието като бяло твърдо вещество. Непречистеният материал беше използван в следващия стадий.

(iii) 4-[[[(2S)-2-Хидрокси-3-(9-оксо-3,7-дiazобицикло[3.3.1]нон-3-ил)пропил]-окси]бензонитрил

Тригърлена колба от 3 L, оборудвана с магнитна бъркалка, термометър и фуния за прибавяне беше заредена с непречистен трет-бутил 7-[(2S)-3-(4-цианофенокси)-2-хидроксипропил]-9-оксо-3,7-дiazо-бицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат (100 g, от стадий (ii) погоре) и дихлорметан (1.15 L). Бавно, при стайна температура беше прибавена трифлуороцетна киселина (0.352 L) и полученият разтвор беше разбъркван в продължение на три часа, при което време анализ чрез тънкослойна хроматография показва завършване на реакцията. Съдържанието беше прехвърлено в едногърлена колба и концентрирано под вакуум. Остатъкът беше разтворен в дихлорметан (1.2 L) и промит с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат. Водният слой беше отделен и екстрахиран с дихлорметан (2 x 0.2 L). Събраните органични слоеве бяха промити с наситен воден разтвор на сол (0.25 L), сушени над магнезиев сулфат и концентрирани под вакуум, при което се получават 73 g (>100 % добив) от съединението от подзаглавието като мръсно-бяло твърдо вещество. Непречистеният материал беше използван в следващия стадий.

(iv) Съединение D

Метод I. Тригърлена колба от 2 L беше оборудвана с магнитна бъркалка, термометър и дефлегматор. Колбата беше заредена с

непречистен 4-[[2S)-2-хидрокси-3-(9-оксо-3,7-дiazобикло[3.3.1]нон-3-ил)пропил]-окси]бензонитрил (73 g, от стадий (iii) по-горе), дихлорметан (0.7 L) и трет-бутил 2-брометилкарбамат (виж Метод за получаване В(I)(i) по-горе, 74 g, 0.330 mol). После беше прибавен триетиламин (52 mL, 0.359 mol). Бистрият разтвор беше подложен на кипене с флегма в продължение на 16 часа и след това охладен до стайна температура. Реакционната смес беше прехвърлена към делителна фуния и промита последователно с вода (100 mL) и наситен воден разтвор на сол (100 mL). Органичният слой беше сушен над магнезиев сулфат, филтруван и концентриран под вакуум. Полученото жълто вискозно масло беше пречистено чрез хроматография на силикагел, елуирайки най-напред с 9:1 дихлорметан/метанол, след това с 9:1:0.02 дихлорметан/метанол/28 % воден разтвор на амониев хидроксид да се получи мръсно-бяло пенливо твърдо вещество (40 g). Твърдото вещество беше разтворено в дихлорметан (200 mL) и промито последователно с 20 % воден разтвор на натриев хидроксид (100 mL) и вода (100 mL). Органичният слой беше сушен над магнезиев сулфат и концентриран под вакуум, при което се получи съединението от заглавието като мръсно-бял прах (35.4 g, 67 % добив в три стадия).

Метод II. Изо-пропанол (5 mL) и вода (0.5 mL) бяха прибавени към трет-бутилов естер на [2-(9-оксо-3,7-дiazобикло[3.3.1]нон-3-ил)етил]карбаминова киселина (виж Метод за получаване В(II)(ii), Метод I по-горе; 0.43 g, 1.6 mmol) и беше прибавен 4-[(2S)-оксиранил-метокси]бензонитрил (0.280 g, 1.6 mmol, виж стадий (i) по-горе). Сместа беше нагрявана при 66° C в продължение на 19 часа (реакцията беше завършена за 2 часа). Разтворителят беше изпарен до сухо при понижено налягане, при което беше получено съединението от заглавието като мръсно-бяло твърдо вещество (0.71 g, 100 %).

^1H -ЯМР (300MHz, 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).

^1H -ЯМР (300MHz, 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^+)

Метод III: Разтворът на трет-бутилов естер на [2-(9-оксо-3,7-дiazобикало[3.3.1]нон-3-ил)етил]карбаминова киселина, произведен в Метод за получаване В(II)(ii), Метод 2 по-горе (приет за 154.85 g, 1.0 mol eq, 1.0 тегло/об) в смес на толуол (приблиз. 640 mL), етанол (приблиз. 1280 mL) и вода (приблиз. 130 mL), беше алкализирани с воден разтвор на натриев хидроксид (10M, 51 mL, 0.9 mol eq.). Беше прибавен твърд 4-[(2S)-оксиранилметокси]бензонитрил (99.80 g, 1.0 mol eq.; виж стадий (i) по-горе) и комбинираната смес беше нагрявана до 70°C в продължение на четири часа. Реакцията беше наблюдавана чрез тънкослойна хроматография, използвайки плаки силициев диоксид с подвижна фаза X:DCM 1:1 об/об, (в която X е хлороформ: метанол: концентрирана амонячна вода 80:18:2 об/об). Визуализацията беше осъществена чрез ултравиолетова светлина (254 nm) и чрез оцветяване с воден разтвор на калиев перманганат. Това показва пълното отсъствие на изходния материал и появяването на съединението от заглавието. Реакционната смес беше охладена, филтрувана през кизелгур и промита през него с етанол (620 mL, 4.0 об.). Това даде разтвор на съединението от заглавието (прието за 254.38 g, 100%-тов, 2.4 L, 1.0 тегло/об за реакционна обработка). Този разтвор беше зареден в колба, която беше оборудвана за дестилация при понижено налягане. Градуираща линия беше отбелязана върху страната на тази колба. Беше отстранен разтворител (1250 mL) при

температури между 50° С и 35° С, 320 mbar и 100 mbar. След това беше прибавен 4-метилпентан-2-ол (1500 mL) за да се достигне градуираната линия. Беше отстранен разтворител (1250 mL) при температури между 35° С и 80° С, налягане 220 mbar и 40 mbar. Беше прибавен още 4-метилпентан-2-ол (1500 mL) за да се достигне градуираната линия. Беше отстранен разтворителя при температури между 62° С и 76° С, налягане 100 mbar и 90 mbar. Събраната смес беше охладена до по-малко от 25° С и беше прибавен воден разтвор на натриев хидроксид (2M, 1.27 L, 5.0 об). Слоеве бяха отделени и органичният слой беше филтруван през кизелгур, при което беше получен прозрачен разтвор (1.2 L). Този разтвор беше зареден в чиста колба, която беше оборудвана за дестилация при понижено налягане. Беше отстранен разтворител (450 mL) при температура между 52° С и 55° С, налягане 90 mbar и 35 mbar. Теоретично сега продуктът беше останал в 2 обема 4-метилпентан-2-ол. Беше прибавен ди-н-бутилов етер (1.27 L, 5 об.) прибавен и разтворът беше оставен бавно да се охлади до стайна температура, което създава условия за образуването на утайка. Сместа беше охладена от стайна температура до приблизително 10° С. Продуктът беше събран чрез филтруване и беше промит с предварително смесен разтвор на ди-н-бутилов етер (320 mL, 1.25 об) и 4-метилпентан-2-ол (130 mL, 0.50 об). Влажният продукт беше сушен във вакуум при 55° С до постоянно тегло, при което беше получено съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (193.6 g, 76 %).

Т.т. 99-101° С.

¹H-ЯМР (300MHz, CDCl₃) 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).

Кристализация на съединение D

Смес на Съединение D (получено аналогично на процедурите, описани преди това тук (виж по-специално Метод за получаване D(iv), Метод III по-горе); 14.29 g), изо-пропанол (28 mL) и ди-изо-пропилов етер (140 mL) беше нагривана до 80° С. Разтворът беше филтруван горещ с цел да се избистри и след това отново нагрят до 80° С. После разтворът беше оставен да се охлади до стайна температура, при което започна да се образува утайка. След разбъркване в продължение на два часа утайката беше събрана чрез филтруване, промита с изо-пропанол : изо-пропилов етер (1:6, 70 mL) и след това сушена чрез изсмукване на филтъра. Влажният продукт беше сушен във вакуум при 70° С през нощта, в резултат на което беше получено кристално Съединение D като твърдо бяло вещество (10.1 g, 70 %).

¹H-ЯМР (300MHz, CDCl₃) 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).

Получаване на други соли на Съединение А

Соли на пара-толуолсулфонова киселина, 1-хидрокси-2-нафтоена киселина, 1,5-нафталин-сулфонова киселина и 2-мезитиленсулфонова киселина на Съединение А бяха получени чрез разтваряне на Съединение А (получено, използвайки техники, аналогични на онези, описани в Метод за получаване А, описан по-горе) в етил ацетат и прибавяйки разтвор на съответната киселина в метанол, следвано от стандартна обработка и изолиране. Соли на бензоена киселина, пара-хидроксибензолсулфонова киселина и 1,5-нафталиндисулфонова киселина бяха получени по подобен начин.

Получаване на соли на Съединение С

Соли на Съединение С с метансулфонова киселина и паратолуолсулфонова киселина бяха получени чрез разтваряне на Съединение С (получено, използвайки техники, аналогични на онези, описани по-горе) в метанол и прибавяйки директно съответната киселина, следвано от стандартна обработка и изолиране.

Получаване на соли на Съединение D

Соли на Съединение D с метансулфонова киселина и хипурова киселина бяха получени чрез разтваряне на Съединение D (получено, използвайки техники, аналогични на онези, описани по-горе) в метанол и прибавяйки съответната киселина (директно в случая на метансулфоновата киселина и като разтвор в метанол в случая на хипуровата киселина), последвано от стандартна обработка и изолиране. Солта на метансулфоновата киселина беше също получена чрез разтваряне на Съединение D в етил ацетат и прибавяне на метансулфоновата киселина като разтвор в етил ацетат, следвано от въвеждане на кристални зародиши, стандартна обработка и изолиране. Соли на О,О'-добензоил-D-винена киселина, 2,2,3,3-тетраметил-1,4-дибутанова киселина и 1,2-циклопентанди-карбоксилна киселина бяха получени чрез разтваряне на Съединение D в етил ацетат и прибавяне на съответната киселина като разтвор в метанол, съвместно изпаряване на разтворители, прибавяне допълнително на етил ацетат, кристализация, стандартна обработка и изолиране.

Сол на Съединение D с [(бифенил-4-карбонил)амино]оцетна киселина беше получена както следва:

(a) Метилев естер на [(бифенил-4-карбонил)амино]оцетна киселина

Дихлорметан (50 mL) и след това триетиламин (11.2 mL, 79.6 mmol, 2.0 eq) бяха прибавени към глицин метилов естер хидрохлорид (5.0 g, 39.8 mmol, 1.0 eq). Сместа беше разбърквана и охладена до -5° C, използвайки баня лед/метанол. Суспензия на бифенил-4-карбонил хлорид (8.26 g, 39.8 mmol, 1.0 eq) в дихлорметан (25 mL) беше прибавена в течение на 22 минути. Сместа беше разбърквана в продължение на 3 часа при -5° C и след това оставена да се разбърква при стайна температура през нощта (16 часа). Беше прибавена вода (75 mL) и сместа беше разбърквана бързо в продължение на 30 минути при стайна температура. Слоеве бяха отделени. Органичният слой беше промит с вода (75 mL), после изпарен до сухо, използвайки ротационен изпарител, да се получи мръсно-бяло твърдо вещество (6.58 g, 62 %).

^1H -ЯМР (300MHz, CDCl_3) δ 3.82 (s,3H) 4.29 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 6.68 (s,1H), 7.3-7.5 (m,3H) 7.62 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

т.т.127-128 $^{\circ}$ C

(b) [(Бифенил-4-карбонил)амино]оцетна киселина

Метилев естер на [(бифенил-4-карбонил)амино]оцетна киселина (6.58 g, 25 mmol, 1.0 eq. от стадий (a) по-горе) беше прибавен в колба, следвано от воден разтвор на натриев хидроксид (1M, 84 mL, 50 mmol, 2.0 eq). Сместа беше нагрявана до 50° C в продължение на 5 часа, използвайки маслена баня. След това разтворът беше разбъркван през нощта (16 часа) при стайна температура. При охлаждане се образува бяла утайка. Сместа беше допълнително охладена до 5° C, използвайки баня лед/вода. Към охладения разтвор беше прибавена

много бавно концентрирана солна киселина (8 mL), осигурявайки се, че температурата не се повишава над 10° C. Сместа беше разбърквана в продължение на 15 минути и след това беше филтрувана. Бялото твърдо вещество беше сушено на въздуха в продължение на 30 минути и след това сушено във вакуум при 40° C в продължение на 16 часа, при което беше получено мръсно-бяло твърдо вещество (5.75 g, 93 %).

¹H-ЯМР (300MHz, DMSO-D₆) 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, 1H), 12.58 (s,1H)

т.т. 217-217.5°С

(c) Прекристализация на [(бифенил-4-карбонил)амино]оцетна киселина

Метанол (100 mL, 20 об) беше прибавен към [(бифенил-4-карбонил)амино]оцетна киселина (5.0 g, от стадий (b) по-горе). Сместа беше нагривана до 62° C, използвайки маслена баня докато биваше разбърквана. Полученият бледо-оранжев разтвор беше държан при тази температура в продължение на 10 минути. Разтворът беше оставен да се охлади до стайна температура и после беше допълнително охладен до 5° C, използвайки баня лед/вода. Кристализация започна приблизително при 30° C. Утайката беше събрана чрез филтруване, въздушно-сушена в продължение на 15 минути, след това сушена във вакуум при 40° C в продължение на 26 часа да се получат безцветни кристали (2.9 g, 58 %).

¹H-ЯМР (300MHz, DMSO-D₆) 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) Сол на Съединение D с [(бифенил-4-карбонил)амино]оцетна киселина

[(Бифенил-4-карбонил)амино]оцетна киселина (1.14 g, виж стадии (b) или (c) по-горе) и Съединение D (2 g, получено аналогично на методите, описани тук преди това) бяха разтворени в горещ изо-пропанол (40 mL). При охлаждане до стайна температура се образува кристална утайка, която беше филтрувана, промита с изо-пропанол (2 x 20 mL) и сушена чрез изсмукване на филтъра. След сушене в продължение на 6 часа във вакуум при 40° C беше получена солта като безцветно кристално твърдо вещество (2.50 g, 80 %).

¹H-ЯМР (300MHz, DMSO-D₆) 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, s), 3,88 (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)

т.т. 143-143.5°С

Сол на Съединение D с (3,4-дихлорбензоиламино)оцетна киселина беше получена както следва:

(a) Метилов естер на (3,4-дихлорбензоиламино)оцетна киселина

Дихлорметан (150 mL) и след това триетиламин(33.0 mL, 234 mmol, 2.0 eq.) бяха прибавени към глицин метил естер хидрохлорид (14.7 g, 117 mmol, 1.0 eq.). Сместа беше разбърквана и охладена до 2° C, използвайки баня лед/вода. Разтвор на 3,4-дихлорбензоил хлорид (24.55 g, 117 mmol, 1.0 eq.) в дихлорметан (75 mL) беше прибавен в течение на 7 минути. Сместа беше разбърквана в продължение на 1 час при 2° C, след това оставена да се разбърква при стайна температура през нощта (16 часа). Беше прибавена вода (225 mL) и

сместа беше разбърквана бързо в продължение на 30 минути при стайна температура. Слоеве бяха отделени. Органичният слой беше промит с вода (225 mL), после изпарен до сухо, използвайки ротационен изпарител, да се получи мръсно-бяло твърдо вещество. Изолираното твърдо вещество (26.18 g, 85 %) беше прибавено към дихлорметан (300 mL, 10 об.) с 1M разтвор на натриев хидроксид (300 mL, 10 об.). По-долният органичен слой беше концентриран до сухо във вакуум (25.91 g, 84 %).

Т.т. 133.2-134.3° C.

δ_{H} (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-Дихлорбензоиламино)оцетна киселина

Метил естер на (3,4-дихлорбензоиламино)оцетна киселина (25.91 g, 100 mmol, 1.0 eq., виж стадий (a) по-горе) беше прибавен в колба, следвано от воден разтвор на натриев хидроксид (1M, 198 mL, 200 mmol, 2.0 eq.). Сместа беше нагрявана до 50° C в продължение на 2 часа, използвайки маслена баня. При охлаждане се образува бяла утайка. Сместа беше допълнително охладена до 5° C, използвайки баня лед/вода. Към охладения разтвор беше прибавена много бавно концентрирана солна киселина (60 mL), осигурявайки се, че температурата не се повишава над 10° C. Сместа беше разбърквана в продължение на 10 минути и след това беше филтрувана. Бялото твърдо вещество беше сушено на въздуха в продължение на 15 минути и след това сушено във вакуум при 40° C в продължение на 16 часа, при което беше получено мръсно-бяло твърдо вещество (19.15 g, 78 %).

Т.т. 140.0-140.3° C.

δ_{H} (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) Сол на Съединение D с (3,4-дихлорбензоиламино)оцетна киселина

(3,4-Дихлорбензоиламино)оцетна киселина (0.56 g, виж стадий (b) по-горе) и Съединение D (1.02 g, получено аналогично на процедурите, описани тук преди това) бяха разтворени в горещ етил ацетат (4 mL). При охлаждане до стайна температура се образува кристална утайка, която беше филтрувана, промита с етил ацетат (15 mL) и сушена чрез изсмукване на филтъра. След сушене в продължение на нощта във вакуум при 40°C беше получена солта от заглавието като безцветно кристално твърдо вещество (0.92 g, 58 %). Т.т. 128.5-130.5 $^\circ \text{C}$.

^1H -ЯМР (400MHz, 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)

Сол на Съединение D с [(нафталин-2-карбонил)амино]оцетна киселина беше получена както следва:

(a) Метилов естер на [(нафталин-2-карбонил)амино]оцетна киселина

Дихлорметан (66 mL) и след това триетиламин (14.6 mL, 105 mmol, 2.0 eq.) бяха прибавени към глицин метил естер хидрохлорид (6.61 g, 52.5 mmol, 1.0 eq.). При прибавяне на триетиламина се появи бяла утайка и разтворът стана много по-гъст. Сместа беше разбърквана и охладена до 2°C , използвайки баня лед/вода. Разтвор

на 2-нафтоил хлорид (10.07 g, 52.5 mmol, 1.0 eq.) в дихлорметан (33 mL) беше прибавен в течение на 15 минути. Бledoкафявата смес беше разбърквана в продължение на 25 часа при 5° C. Беше прибавена вода (100 mL) и сместа беше разбърквана бързо в продължение на 30 минути при стайна температура. Слоеве бяха отделени. Органичният слой беше промит с натриев хидроксид (1M, 100 mL) и после изпарен до сухо, използвайки ротационен изпарител, при което беше получено мръсно-бяло твърдо вещество (12.21 g, 96 %).

Т.т. 117.7-118.1° C.

δ_{H} (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) [(Нафталин-2-карбонил)амино]оцетна киселина

Метил естер на [(нафталин-2-карбонил)амино]оцетна киселина (10.03 g, 41 mmol, 1.0 eq., виж стадий (a) по-горе) беше прибавен в колба, следван от воден разтвор на натриев хидроксид (1M, 120 mL, 123 mmol, 3.0 eq.). Сместа беше нагрявана до 55° C в продължение на 2 часа, използвайки маслена баня. Сместа беше охладена до 5° C, използвайки баня лед/вода. Към охладения разтвор беше прибавена много бавно концентрирана солна киселина (50 mL), като температурата не трябва да се повишава над 10° C. Образува се плътна жълта утайка. Сместа беше разбърквана в продължение на 10 минути и след това беше филтрувана. Жълтото твърдо вещество беше сушено на въздуха в продължение на 15 минути и след това сушено във вакуум при 40° C в продължение на 16 часа (8.73 g, 93 %). Към част от съединението от подзаглавието (5.0 g, 22 mmol) са добавени метанол (50 mL, 10 об.) и вода (100 mL, 20 об.). Сместа беше нагрявана до 70° C, използвайки маслена баня, при непрекъснато

разбъркване. Разтворът е оставен при тази температура в продължение на 10 минути и след това оставен да се охлади допълнително до 5° C, използвайки баня лед/вода. Кристализацията започна приблизително при 30° C. Утайката беше събрана чрез филтруване, сушена на въздуха в продължение на 15 минути, след това сушена във вакуум при 40° C в продължение на 2 часа (3.2 g, 64 %). Изолираното съединение от подзаглавието (3.2 g, 0.014 mol, 64 %) беше прибавено към вода (100 mL, 20 об.) и метанол (50 mL, 10 об.). Сместа беше нагрявана до 70° C, така че да се разтвори твърдото вещество. Разтворът беше оставен да се охлади до стайна температура, при охлаждането настъпи кристализация. Сместа беше допълнително охладена до 2° C и след това филтрувана, използвайки фуния със синтерован материал. Твърдото вещество беше сушено на въздух в продължение на 10 минути, след това сушено във вакуум в продължение на 16 часа (2.21 g, 44 %).

Т.т. 167.1-167.4° C.

δ_{H} (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) Сол на Съединение D и [(нафталин-2-карбонил)амино]оцетна киселина

[(Нафталин-2-карбонил)амино]оцетна киселина (0.51 g, виж стадий (b) по-горе) и Съединение D (1.01 g; получено аналогично на процедурите, описани тук преди това) бяха разтворени в метил изобутил кетон (30 mL) при 100° C. При охлаждане до стайна температура се образува кристална утайка, която беше филтрувана, промита с ацетон (25 mL) и сушена чрез изсмукване на филтъра. При сушене в продължение на уикенда под вакуум при 40° C е получена

солта от заглавието като безцветно кристално твърдо вещество (1.17 g, 77 %).

Т.т. 138.5 – 140° C

¹H-ЯМР (300MHz, DMSO-D₆) 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).

Производство на таблетки

Бяха произведени таблетки, използвайки стандартна таблетираща машина (Kilian SP300) в съответствие със стандартните процедури.

Където е подходящо, смеси на полимер, лекарство и, ако присъстват, други ексципиенти, бяха смесени на сухо (например в хаван) или мокро, или сухо гранулирани, използвайки стандартни техники. Във връзка с етанолно и водно гранулиране в малък мащаб, бяха смесени на сухо в хаван активната съставка, полимер и, ако е подходящо, допълнителен ексципиент. С разбъркване беше добавено подходящо количество разтворител. Гранулатът беше сушен при 50° C в продължение на 16 часа.

Метод за изпитване

Бяха определени профилите лекарство/време на освобождаване за таблетите, използвайки апаратура за Метод II на United States Pharmacopoeia (Метод с перка на European Pharmacopoeia) с UV детектор и скорост на бъркалката 60 оборота/минута (освен ако друго не е определено). На разстояние 1 cm над бъркалката е поставена кошница (виж Int. J. Pharm., 60 (1990) 151), съдържаща таблетата. Средата за освобождаване беше фосфатен буфер (pH=6.8) или HCl

(pH=1.0). Температурата на освобождаване във водната баня беше 37° С. Обемът на средата за освобождаване беше 1000 mL, освен ако не е посочено друго.

Материали

Освен ако не е посочено друго, бяха получени HPMC полимери от Shin-Etsu (търговска марка METOLOSE™). Специфичната чистота на материалите и техните USP еквиваленти са посочени по-долу (само веднъж, при първия случай, при който те са описани).

Пример 1

HPMC (65SH1500; еквивал. на HPMC 2906 от USP, 1500 cps) беше смесен на сухо заедно със Съединение А (свободна база и негова бензолсулфонатна сол) в тегловно отношение 1:1. Таблети (диаметър 10 mm) бяха направени чрез директно пресоване, използвайки Kilian SP300. Крайното тегло на таблетата беше около 250 mg. Бяха определени профили на освобождаване на лекарство (pH 1.0 и 6.8) и са показани на Фигури 1(a) и 1(b).

Пример 2

Полимери (HEC (NATRASOL® 250M Pharm; Aqualon) и PEO (MW 4×10^6 g/mol; POLYOX® Union Carbide) бяха индивидуално смесени на сухо със Съединение А (свободна база и негова бензолсулфонатна сол) в тегловно отношение 1:1. Бяха приготвени таблетки (диаметър 10 mm), използвайки Kilian SP300. Крайното тегло на таблетата беше около 250 mg. HEC таблетите бяха покрити с HPMC (вискозитет 6 cps) чрез поставянето им в 10 % разтвор на HPMC (еквив. на USP HPMC 2910, 6 cps) във вода и сушене на въздух

при стайна температура. Бяха определени профили на освобождаване на лекарството (рН 1.0 и 6.8) и са показани на Фигури 2(a) до 2(d).

Пример 3

Отделни партии от бензолсулфонатната сол на Съединение А (45 mg/таблета), НРМС (65SH400; USP НРМС 2906, 400 cps; 35 mg/таблета), калциев фосфат (10 mg/таблета), поливинилпирилодон (PVPK90 (BASF); 8 mg/таблета) и PRUV[®] (натриев стеарил фумарат; Penwest Pharmaceuticals; 2 mg/таблета) бяха смесени заедно на сухо. За първата партида, бяха направени таблетки чрез директно пресоване на смесения на сухо материал, използвайки Kilian SP300. За втората партида, сухата смес беше етанолно гранулирана и сушена. За третата партида, сухата смес беше водно гранулирана и сушена. След това гранулите бяха пресовани, използвайки Kilian SP300. Теглото на таблетите беше около 100 mg във всеки вариант. Бяха определени профили на освобождаване на лекарството за трите партии (рН 6.8) и са показани на Фигура 3.

Пример 4

НРМС с различни молекулни тегла (65SH50 (еквив. на USP НРМС 2906, 50 cps), 65S400 и 65SH1500) и/или различни степени на заместване (60SH50 (еквив. на USP НРМС 2910, 50 cps), 65SK50 и 90SH100) (еквив. на USP НРМС 2208, 100 cps), бяха смесени на сухо заедно с бензолсулфонатната сол на Съединение А в тегловно отношение 1:1. Бяха направени таблетки (с диаметър 10 mm), използвайки Kilian SP300. Теглото на таблетата беше около 250 mg. Бяха определени профили на освобождаване на лекарство за препарати с различни степени на заместване (рН 1.0 (виж фигура

4(a)) и рН 6.8 (виж Фигура 4(b))) и за препарати с различни молекулни тегла (рН 6.8; виж Фигура 4(c)).

Пример 5

HPMC (60SH10000; еквив. на USP HPMC 2910, 10,000 cps) беше смесен на сухо заедно с бензолсулфонатната сол на Съединение А в различни тегловни отношения (25 % сол, 60 % сол и 75 % сол). Таблетите бяха директно пресовани, използвайки Kilian SP300. Крайните тегла на таблетите бяха около 90 mg във всеки вариант. Бяха определени профили на освобождаване на лекарство (скорост на бъркалката 25 оборота/минута; рН 6.8) и са показани на Фигура 5.

Пример 6

HPMC с различни молекулни тегла (60SH50 и 60SH10000) бяха смесени заедно на сухо при тегловни отношения 1:0, 1:2, 2:1 и 0:1. Тези комбинации бяха смесени заедно на сухо с бензолсулфонатната сол на Съединение А. Сместа беше гранулирана, използвайки вода (около 40 % вода към общото сухо тегло) и сушена. Бяха приготвени таблетки (диаметър 8.5 mm), използвайки Kilian SP300. Крайното тегло на таблетите беше около 175 mg. Така дозата лекарство във формата на сол беше 70 mg. Бяха определени профили на освобождаване на лекарство (рН 6.8) и те са показани на Фигура 6. В този случай обемът на средата за освобождаване беше 500 mL.

Пример 7

HPMC (65SH1500) беше смесено на сухо заедно със Съединение А (свободна база и негова бензолсулфонатна сол) в тегловно отношение 1:1. Бяха приготвени таблетки (диаметър 20 mm), използвайки Kilian SP300. Крайното тегло на таблетата беше около

1000 mg. Дозата лекарство (свободна база или сол) беше 500 mg. Бяха определени профили на освобождаване на лекарството (pH 6.8) и те са показани на Фигура 7.

Пример 8

52.5 g от един вид НРМС (МЕТОСЕЛ™ К100LV CR вид, еквив. на USP НРМС 2208, 100 cps, Dow), 78.7 g от друг вид НРМС (МЕТОСЕЛ™ К4М вид, еквив. на USP НРМС 2208, 4000 cps, Dow) и 87.5 g от бензолсулфонатната сол на Съединение А бяха смесени заедно на сухо в смесител (Braun CombiMax 750) с четири лопатки на бъркалките. Беше разпръсната 108.0 g вода през дюза в смесителя (25 mL/минута). Гранулатът беше сушен, използвайки “кипящ слой” (Glatt GPCG 1), използвайки скорост в слоя $50 \text{ m}^3/\text{h}$ и температура на въвеждане 60°C . “Кипящият слой” беше изключен след около 14 минути. В този момент температурата в слоя беше 47°C . Сухият гранулат беше прекаран през сито (1 mm) и смесен с 1.93 g натриев стеарил фумарат в технологичен апарат за храни (натриевият стеарил фумарат беше предварително пресят, използвайки сито 1 mm). Таблетите бяха направени от гранулат със смазващо вещество, използвайки таблетираща машина с 6 станции (Korsch PH 106-3). Формата на таблетите беше изпъкнала и размерът беше 8 mm диаметър и около 4 mm височина. Теглото беше 184 mg. Бяха определени профили на освобождаване на лекарството (pH 6.8) и те са показани на Фигура 8.

Пример 9

НРМС (65SH1500) беше смесено на сухо заедно със Съединение D (свободна база) в тегловно отношение 1:1. Бяха приготвени таблетки (диаметър 10 mm) чрез директно пресоване, използвайки Kilian SP300.

Крайното тегло на таблетата беше около 250 mg. Бяха определени профили на освобождаване на лекарство (pH 1.0 и 6.8) и те са показани на Фигура 9.

Пример 10

120 mg от HPMC (60SH50) и 120 mg от HPMC (60SH10000) бяха смесени на сухо заедно с 10 mg от Съединение D (свободна база). Бяха приготвени таблетки (диаметър 10 mm) чрез директно пресоване, използвайки Kilian SP300. Крайното тегло на таблетата беше около 250 mg. Бяха определени профили на освобождаване на лекарството (pH 1.0 и 6.8) и са показани на Фигура 10.

Пример 11

HPMC полимери с различни молекулни тегла (60SH50 и 60SH10000) бяха смесени заедно на сухо при тегловно отношение 3:1. Тази получена полимерна смес беше смесена на сухо заедно със Съединение D (свободна база), както и със следните соли на Съединение D: хемисукцинатната, метансулфонатната, (3,4-дихлорбензоиламино)-ацетатната и (+)-O,O'-ди-пара-толуол-D-тартаратната (получени, както е описано преди това тук). Бяха приготвени таблетки (диаметър 8 mm) за всяка индивидуална комбинация чрез директно пресоване, използвайки Kilian SP300. Крайното тегло на таблетите беше около 125 mg. Дозата лекарство беше 10 mg (по отношение на свободната база). Бяха определени профили на освобождаване на лекарство (pH 6.8) и те са показани на Фигура 11.

определени профили на освобождаване на лекарство (pH 6.8) и те са показани на Фигура 14.

Пример 15

HPMC (60SH10000) беше смесен на сухо заедно със Съединение D (свободна база) в тегловни отношения 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 и 83.3:16.7. Бяха направени таблетки (диаметър 8 mm) чрез директно пресоване, използвайки Kilian SP300. Крайните тегла на таблетите варираха между 80 mg и 300 mg. Бяха определени профили на освобождаване на лекарството (pH 6.8) и те са показани на Фигура 15.

Пример 16

Ксантанова смола (XANTURAL[®] 180; CPKelco) беше смесена на сухо със Съединение D (свободна база) в тегловни отношения 90:10, 80:20, 70:30 и 60:40. Бяха направени таблетки (диаметър 8 mm) чрез директно пресоване, използвайки Kilian SP300. Крайното тегло на таблетата беше около 125 mg. Дозата на Съединение D (свободна база) варираше между 12.5 mg и 50 mg. Бяха определени профили на освобождаване на лекарство (pH 6.8) и те са показани на Фигура 16.

Пример 17

375 mg от ксантанова смола (KELTROL[®] RD; CPKelco) беше смесена на сухо с 250 mg от Съединение D (свободна база). Бяха направени таблетки (диаметър 12 mm) чрез директно пресоване, използвайки Kilian SP300. Крайното тегло на таблетата беше 625 mg. Определени са профили на освобождаване на лекарство (pH 6.8) и те са показани на Фигура 17.

Пример 18

Ксантанова смола (XANTURAL® 180; CPKelco) беше смесена на сухо със Съединение D (свободна база) в отношения 40:60, 33.3:66.7, 25:75 и 20:80. Бяха направени таблетки (диаметър 8 mm) чрез директно пресоване, използвайки Kilian SP300. Крайното тегло на таблетата варираше между 125 mg и 150 mg. Бяха определени профили на освобождаване на лекарство (pH 6.8) и те са показани на Фигура 18.

Пример 19

HPMC (60SH10000) беше смесен на сухо със сол на метансулфоновата киселина на Съединение D в тегловни отношения 30.4:121.6, 45.6:106.4 и 60.8:91.2. Бяха приготвени таблетки (8 mm) чрез директно пресоване, използвайки Kilian SP300. Крайното тегло на таблетите беше 152 mg. Определени са профили на освобождаване на лекарството (pH 1.0 и 6.8) и те са показани на Фигура 19.

Пример 20

HPMC (60SH10000) беше смесен на сухо със сол на метансулфоновата киселина на Съединение D в тегловни отношения 228:532, 304:456 и 380:380. Бяха направени таблетки (12 mm) чрез директно пресоване, използвайки Kilian SP300. Крайното тегло на таблетите беше 760 mg. Определени са профили на освобождаване на лекарство (pH 1.0 и pH 6.8) и са показани на Фигура 20.

Съкращения

API = йонизация при атмосферно налягане (по отношение на MS)

br = ширина на ивица (по отношение на ЯМР)

d	=	дублет (по отношение на ЯМР)
DCM	=	дихлорметан
DMF	=	N,N-диметилформаид
DMSO	=	диметилсулфоксид
dd	=	дублет на дублетите (по отношение на ЯМР)
Et	=	етил
eq.	=	еквиваленти
GC	=	газ хроматография
h	=	час(ове)
HCl	=	солна киселина
HPLC	=	течен хроматограф с висока разделителна способност
IMS	=	промишлен метилиран спирт
IPA	=	изо-пропилов алкохол
KF	=	Karl-Fischer
m	=	мултиплет (по отношение на ЯМР)
Me	=	метил
MeCN	=	ацетонитрил
min.	=	минута(и)
m.p.	=	точка на топене (т.т.)
MS	=	маспектрометрия
Pd/C	=	паладий на въглерод
q	=	квартет (по отношение на ЯМР)
rt	=	стайна температура
s	=	синглет (по отношение на ЯМР)
t	=	триплет (по отношение на ЯМР)
TLC	=	тънкослойна хроматография
UV	=	ултравиолетова светлина

Представките *n*-, *s*-, *i*-, *t*- и *tert*- имат техните обикновени значения: нормален, вторичен, изо и третичен.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Фармацевтичен състав с променено освобождаване, характеризиращ се с това, че включва, като активна съставка 4-({3-[7-(3,3-диметил-2-оксобутил)-9-оксо-3,7-дiazобицикло[3.3.1]нон-3-ил]пропил}амино) бензонитрил, трет-бутил 2-{7-[3-(4-цианоанилино)пропил]-9-оксо-3,7-дiazобицикло[3.3.1]нон-3-ил}етилкарбамат, трет-бутил 2-{7-[4-(4-цианофенил)бутил]-9-оксо-3,7-дiazобицикло[3.3.1]нон-3-ил}етилкарбамат или трет-бутил 2-{7-[(2S)-3-(4-цианофенокси)-2-хидроксипропил]-9-оксо-3,7-дiazобицикло[3.3.1]нон-3-ил}етилкарбамат, или фармацевтично приемлива сол на което и да е от тези съединения.

2. Фармацевтичен състав с променено освобождаване, характеризиращ се с това, че включва, като активна съставка 4-({3-[7-(3,3-диметил-2-оксобутил)-9-оксо-3,7-дiazобицикло[3.3.1]нон-3-ил]пропил}амино) бензонитрил, трет-бутил 2-{7-[3-(4-цианоанилино)пропил]-9-оксо-3,7-дiazобицикло[3.3.1]нон-3-ил}етилкарбамат, трет-бутил 2-{7-[4-(4-цианофенил)бутил]-9-оксо-3,7-дiazобицикло[3.3.1]нон-3-ил}етилкарбамат или трет-бутил 2-{7-[(2S)-3-(4-цианофенокси)-2-хидроксипропил]-9-оксо-3,7-дiazобицикло [3.3.1]нон-3-ил}етилкарбамат, или фармацевтично приемлива сол на което и да е от тези съединения и фармацевтично приемлив носител и/или други средства, които носител или средства (като подходящи) дават увеличение на промененото освобождаване на активната съставка.

3. Състав, съгласно патентни претенции 1 или 2, характеризиращ се с това, че активната съставка е осигурена заедно с фармацевтично-приемлив носител.

4. Състав, съгласно, която и да е от предишните патентни претенции, характеризиращ се с това, че съставът е приспособен да осигури забавено и/или продължително освобождаване на активната съставка.

5. Състав, съгласно патентна претенция 4, характеризиращ се с това, че освобождаването е продължително.

6. Състав, съгласно която и да е от предишните патентни претенции, характеризиращ се с това, че е приспособен за орално прилагане.

7. Състав, съгласно която и да е от предишните патентни претенции, характеризиращ се с това, че активната съставка е включена в полимерна матрица.

8. Състав, съгласно патентна претенция 7 (като зависи от претенция 6), който е под формата на желираща матрична система за променено освобождаване, характеризиращ се с това, че включва хидрофилен желиращ компонент и активна съставка.

9. Състав, съгласно която и да е от предишните патентни претенции, характеризиращ се с това, че активната съставка е 4-({3-[7-(3,3-диметил-2-оксобутил)-9-оксо-3,7-дiazобикакло[3.3.1]нон-3-ил]пропил}амино)бензонитрил или негова фармацевтично-приемлива сол.

10. Състав, съгласно патентна претенция 9, характеризиращ се с това, че активната съставка е осигурена под формата на сол на бензолсулфонова киселина или сол на толуолсулфонова киселина.

11. Състав, съгласно патентна претенция 10, характеризиращ се с това, че активната съставка е осигурена като 4-({3-[7-(3,3-диметил-2-оксобутил)-9-оксо-3,7-дiazобикакло[3.3.1]нон-3-ил]пропил}амино)бензонитрил, сол на бензолсулфонова киселина.

12. Състав, съгласно патентни претенции 1 до 8, характеризиращ се с това, че активната съставка е трет-бутил 2-{7-[(2S)-3-(4-цианофенокси)-2-хидроксипропил]-9-оксо-3,7-дiazобиицикло[3.3.1]нон-3-ил}етилкарбамат или негова фармацевтично приемлива сол.

13. Състав, съгласно патентна претенция 12, характеризиращ се с това, че активната съставка е трет-бутил 2-{7-[(2S)-3-(4-цианофенокси)-2-хидроксипропил]-9-оксо-3,7-дiazобиицикло[3.3.1]нон-3-ил}етилкарбамат.

14. Състав, съгласно патентна претенция 12, характеризиращ се с това, че активната съставка е трет-бутил 2-{7-[(2S)-3-(4-цианофенокси)-2-хидроксипропил]-9-оксо-3,7-дiazобиицикло[3.3.1]нон-3-ил}етилкарбамат, сол на метансулфонова киселина.

15. Състав, съгласно патентни претенции 8 до 14, характеризиращ се с това, че хидрофилният желиращ компонент включва малтодекстрин, ксантан, склероглюкан, декстран, нишесте, алгинат, пулулан, хиалороникова киселина, хитин, хитозан, албумин, желатин, поли-L-лизин, натриев поли(акрилна киселина), поли(хидроксиалкилметакрилат), карбоксиполиметилен, карбомер, поливинилпиролidon, гуар гума, гума арабика, гума карая, гума гати, гума от семена на рожкови, тамаринда гума, гелан гума, гума трагаканта, агар, пектин, глютен, поли(винилов алкохол), етилен винилов алкохол; поли(етиленов оксид), хидроксиметилцелулоза, хидроксиетилцелулоза, хидроксипропилцелулоза, метилцелулоза, етилцелулоза, карбоксиетилцелулоза, етилхидроксиетилцелулоза, карбоксиметилхидроксиетилцелулоза, хидроксипропилметилцелулоза, хидроксипропилетилцелулоза или

натриева карбоксиметилцелулоза, или кополимер, или прости смеси на тези съединения.

16. Състав, съгласно патентна претенция 15, характеризиращ се с това, че хидрофилният желиращ компонент включва ксантан, хидроксипропилцелулоза, малтодекстрин, склероглюкан, карбоксиполиметилен, поли(етиленов оксид), хидроксиетилцелулоза или хидроксипропилметилцелулоза или кополимер, или проста смес от тези съединения.

17. Състав, съгласно патентна претенция 16, характеризиращ се с това, че хидрофилният желиращ компонент включва хидроксипропилметилцелулоза.

18. Състав, съгласно патентна претенция 17, характеризиращ се с това, че 2 % разтвор на хидрофилния желиращ компонент във вода има вискозитет между 3 и 150,000 cps.

19. Състав, съгласно патентна претенция 18, характеризиращ се с това, че вискозитетът е между 10 и 120,000 cps.

20. Състав, съгласно патентна претенция 19, характеризиращ се с това, че вискозитетът е между 30 и 50,000 cps.

21. Състав, съгласно патентна претенция 20, характеризиращ се с това, че вискозитетът е между 50 и 15,000 cps.

22. Състав, съгласно която и да е от патентни претенции от 17 до 21, характеризиращ се с това, че хидрофилният желиращ компонент включва смес на хидроксипропилметилцелулозни полимери с различни вискозитети.

23. Състав, съгласно която и да е от патентни претенции от 17 до 22, характеризиращ се с това, че хидрофилният желиращ компонент включва един или повече хидроксипропилметилцелулозни полимери, покриващи изискванията на фармакопея на САЩ за стандартни заместени типове 2208, 2906, 1828 и/или 2910.

24. Състав, съгласно патентна претенция 16, характеризиращ се с това, че хидрофилният желиращ компонент включва ксантан.

25. Състав, съгласно патентна претенция 24, характеризиращ се с това, че 1 % разтвор на хидрофилния желиращ компонент във вода има вискозитет между 60 и 2,000 cps.

26. Състав, съгласно патентна претенция 25, характеризиращ се с това, че вискозитетът е между 600 и 1,800 cps.

27. Състав, съгласно патентна претенция 26, характеризиращ се с това, че вискозитетът е между 1,200 и 1,600 cps.

28. Състав, съгласно, която и да е от предишните патентни претенции, характеризиращ се с това, че съставът допълнително включва разредител.

29. Състав, съгласно, която и да е от предишните патентни претенции, характеризиращ се с това, че съставът допълнително включва смазващ материал (лубрикант).

30. Състав, съгласно патентна претенция 29, характеризиращ се с това, че смазващият материал (лубрикант) е магнезиев стеарат или натриев стеарил фумарат.

31. Състав, съгласно, която и да е от предишните патентни претенции, характеризиращ се с това, че съставът допълнително включва материал, подобряващ течливостта.

32. Състав, съгласно патентна претенция 31, характеризиращ се с това, че материалът, подобряващият течливостта е колоиден силициев диоксид.

33. Състав, съгласно, която и да е от предишните патентни претенции, характеризиращ се с това, че съставът допълнително включва свързващо вещество.

34. Състав, съгласно патентна претенция 33, характеризиращ се с това, че свързващото вещество е микрокристална целулоза.

35. Състав, съгласно, която и да е от патентни претенции от 28 до 34, характеризиращ се с това, че общото количество на разредителя, смазващия материал, подобряващия течливостта материал и/или свързващото вещество в състава е до 85 % т/т.

36. Състав, съгласно патентна претенция 35, характеризиращ се с това, че общото количество е в границите 0.5 до 45 % т/т.

37. Състав, съгласно, която и да е от патентни претенции от 7 до 36, характеризиращ се с това, че количеството на полимера или хидрофилния желиращ компонент (като подходящ) в системата е в границите 5 до 99.5 % т/т.

38. Състав, съгласно патентна претенция 37, характеризиращ се с това, че количеството е в границите 30 до 70 % т/т.

39. Състав, съгласно патентна претенция 38, характеризиращ се с това, че общото количество е в границите 35 до 65 % т/т.

40. Състав, съгласно, която и да е от предишните патентни претенции, характеризиращ се с това, че количеството на активната съставка в състава е в границите 0.5 до 80 % т/т.

41. Състав, съгласно патентна претенция 40, характеризиращ се с това, че количеството е в границите 3 до 70 % т/т.

42. Състав, съгласно патентна претенция 41, характеризиращ се с това, че количеството е в границите 5 до 65 % т/т.

43. Метод за получаването на състав, както е дефинирано във всяка една от претенции 2 до 42, характеризиращ се с това, че осъществява свързване на активната съставка с носителя.

44. Метод, съгласно патентна претенция 43, характеризиращ се с това, че методът на свързване включва мокро или сухо гранулиране, директно пресоване или комбинация от тези методи.

45. Състав, съгласно, която и да е от патентни претенции от 1 до 42, характеризиращ се с това, че се използва като лекарство.

46. Състав, съгласно, която и да е от патентни претенции от 1 до 42, характеризиращ се с това, че се използва при профилактиката или лечението на аритмия.

47. Използване на състав, както е дефиниран във всяка една от патентни претенции от 1 до 42, характеризиращо се с това, че се използва за производството на лекарство за употреба при профилактиката или лечението на аритмия.

48. Използване, съгласно патентна претенция 47, характеризиращо се с това, че аритмията е атриална или вентрикуларна аритмия.

49. Използване, съгласно патентна претенция 47, характеризиращо се с това, че аритмията е атриална фибрилация.

50. Използване, съгласно патентна претенции 47, характеризиращо се с това, че аритмията е атриално сърцебиене.

51. Метод за използване на състав за профилактика или лечение на аритмия, характеризиращ се с това, че включва прилагане на състав, както е дефиниран във всяка една от Претенции 1 до 42, на пациент бозайник, страдащ от, или предразположен към такова заболяване.

52. Метод, съгласно патентна претенция 51, характеризиращ се с това, че аритмията е атриална или вентрикуларна аритмия.

53. Метод, съгласно патентна претенция 51, характеризиращ се с това, че аритмията е атриална фибрилация.

54. Метод, съгласно патентна претенция 51, характеризиращ се с това, че аритмията е атриално сърцебиене.

46. Състав, съгласно, която и да е от патентни претенции от 1 до 42, характеризиращ се с това, че се използва при профилактиката или лечението на аритмия.

47. Използване на състав, както е дефиниран във всяка една от патентни претенции от 1 до 42, характеризиращо се с това, че се използва за производството на лекарство за употреба при профилактиката или лечението на аритмия.

48. Използване, съгласно патентна претенция 47, характеризиращо се с това, че аритмията е атриална или вентрикуларна аритмия.

49. Използване, съгласно патентна претенция 47, характеризиращо се с това, че аритмията е атриална фибрилация.

50. Използване, съгласно патентна претенция 47, характеризиращо се с това, че аритмията е атриално сърцебиене.

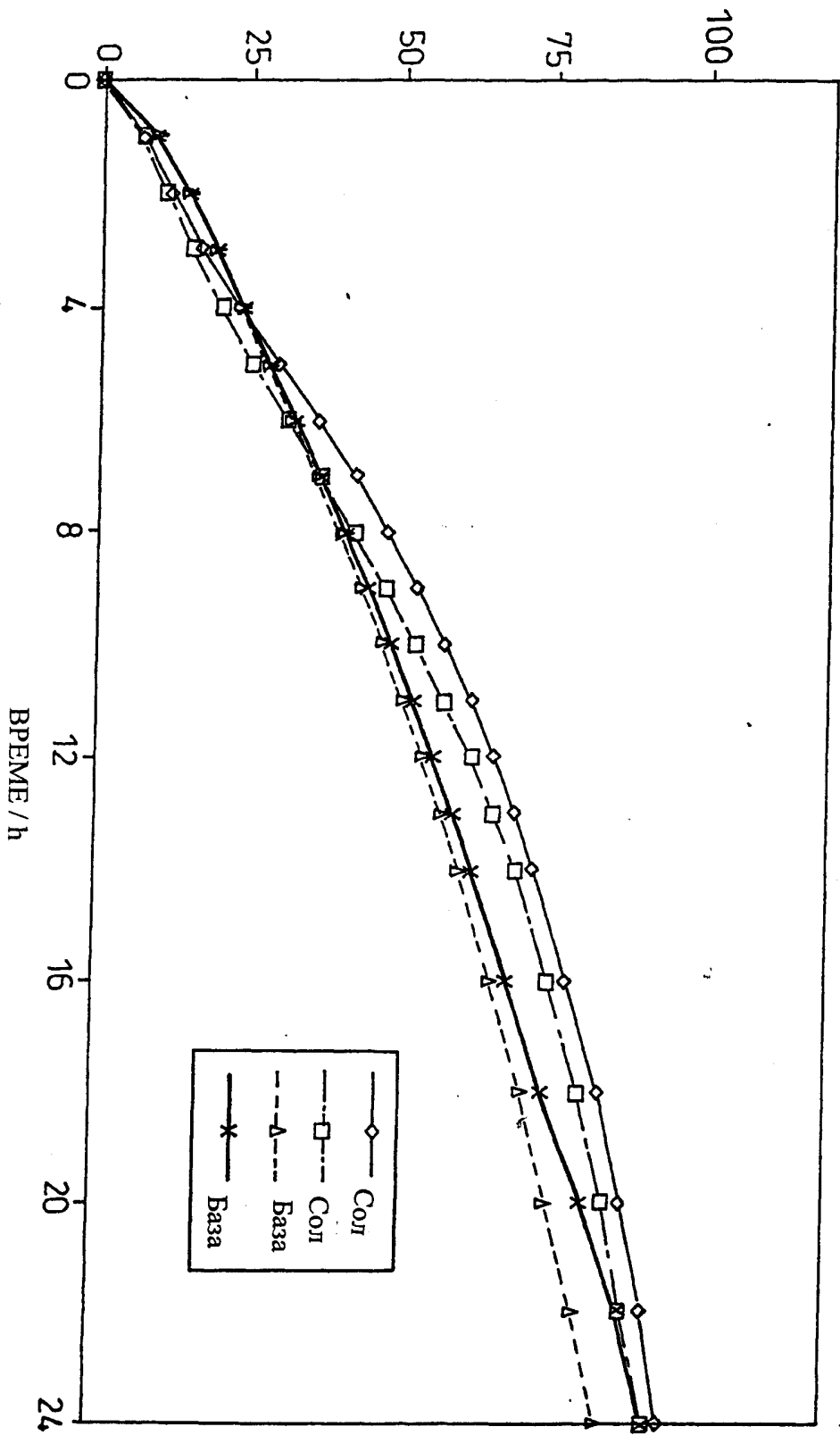
51. Метод за използване на състав за профилактика или лечение на аритмия, характеризиращ се с това, че включва прилагане на състав, както е дефиниран във всяка една от Претенции 1 до 42, на пациент бозайник, страдащ от, или предразположен към такова заболяване.

52. Метод, съгласно патентна претенция 51, характеризиращ се с това, че аритмията е атриална или вентрикуларна аритмия.

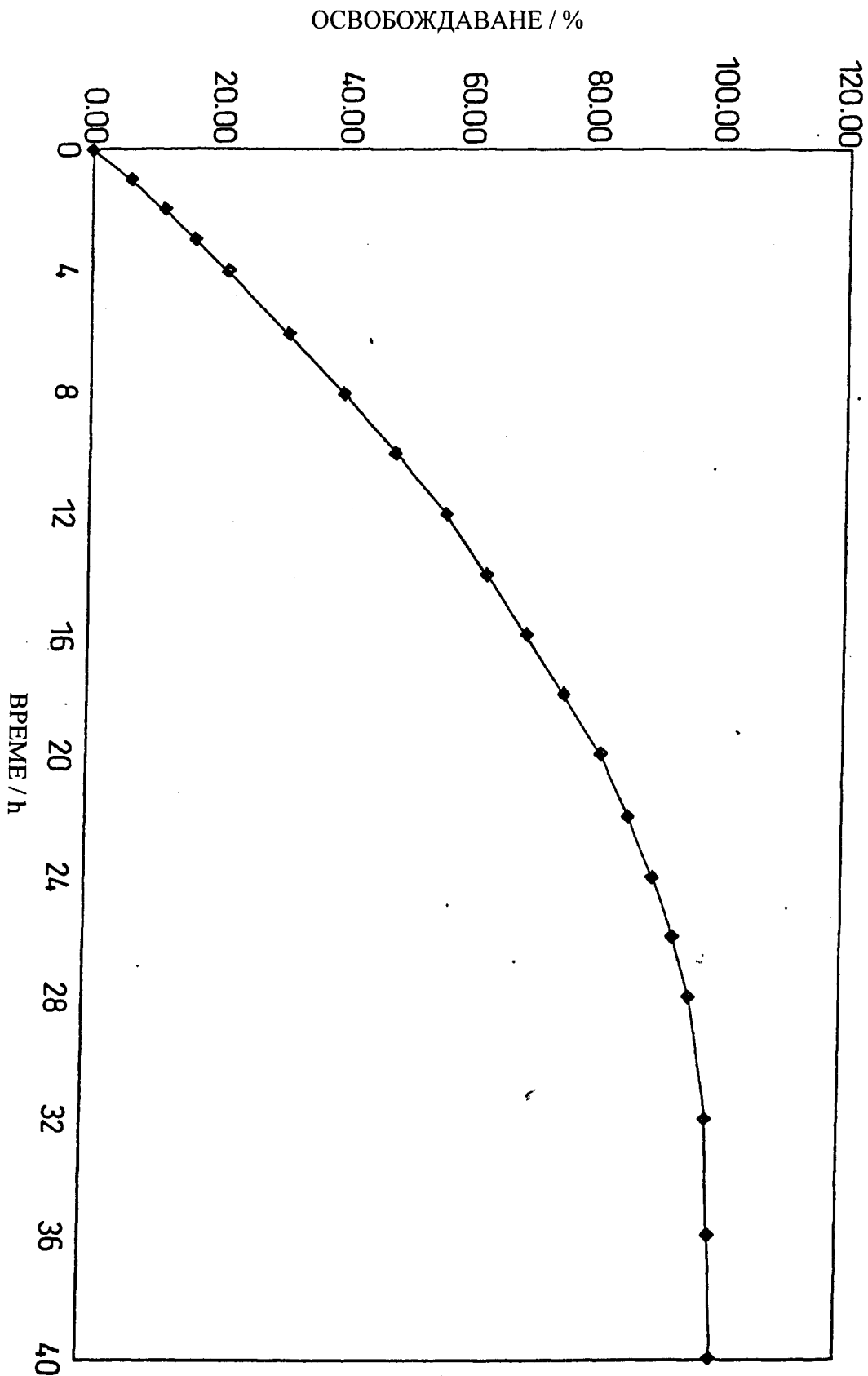
53. Метод, съгласно патентна претенция 51, характеризиращ се с това, че аритмията е атриална фибрилация.

54. Метод, съгласно патентна претенция 51, характеризиращ се с това, че аритмията е атриално сърцебиене.

ОСВОБОЖДАВАНЕ / %

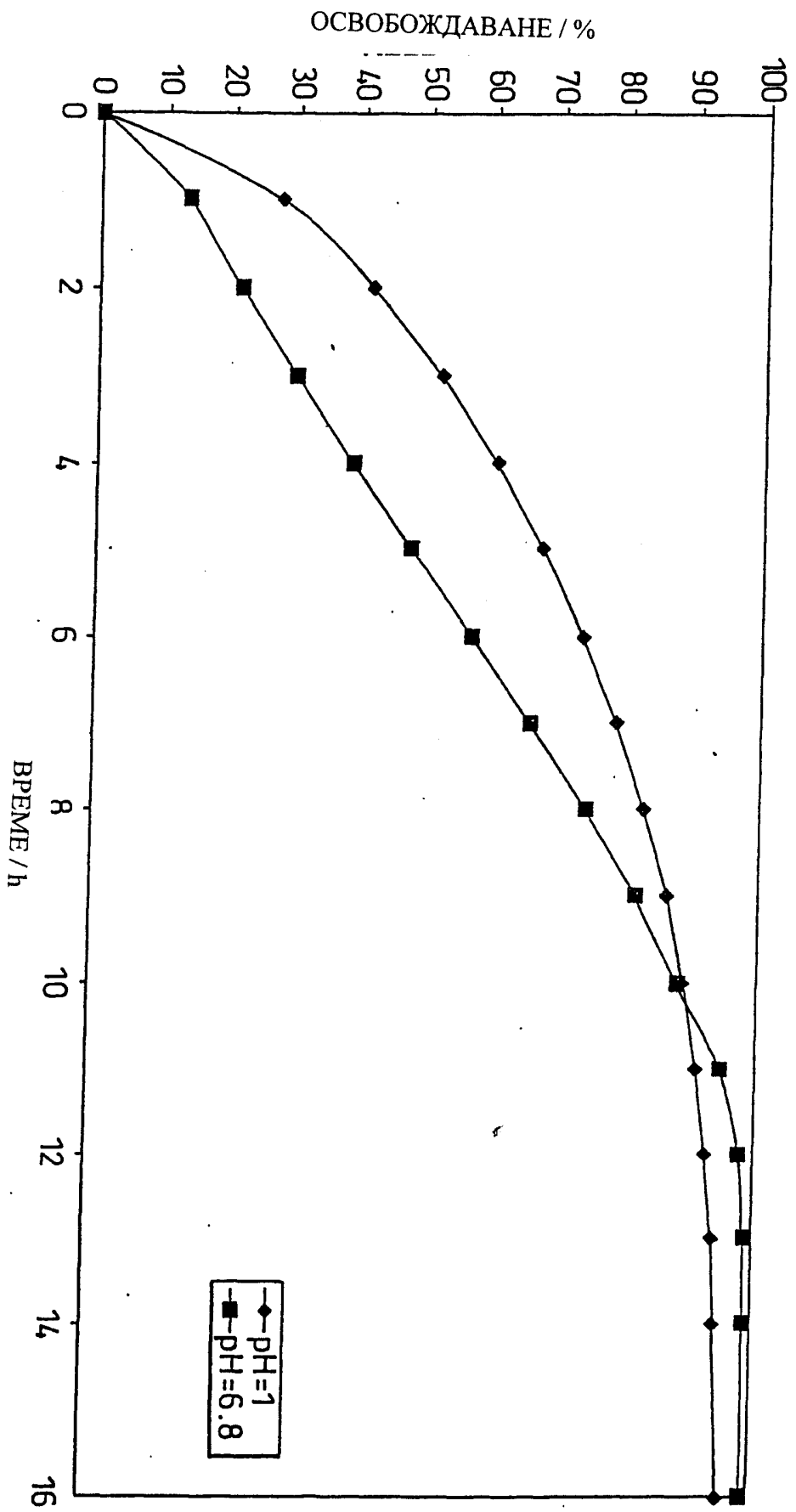


Фиг. 7

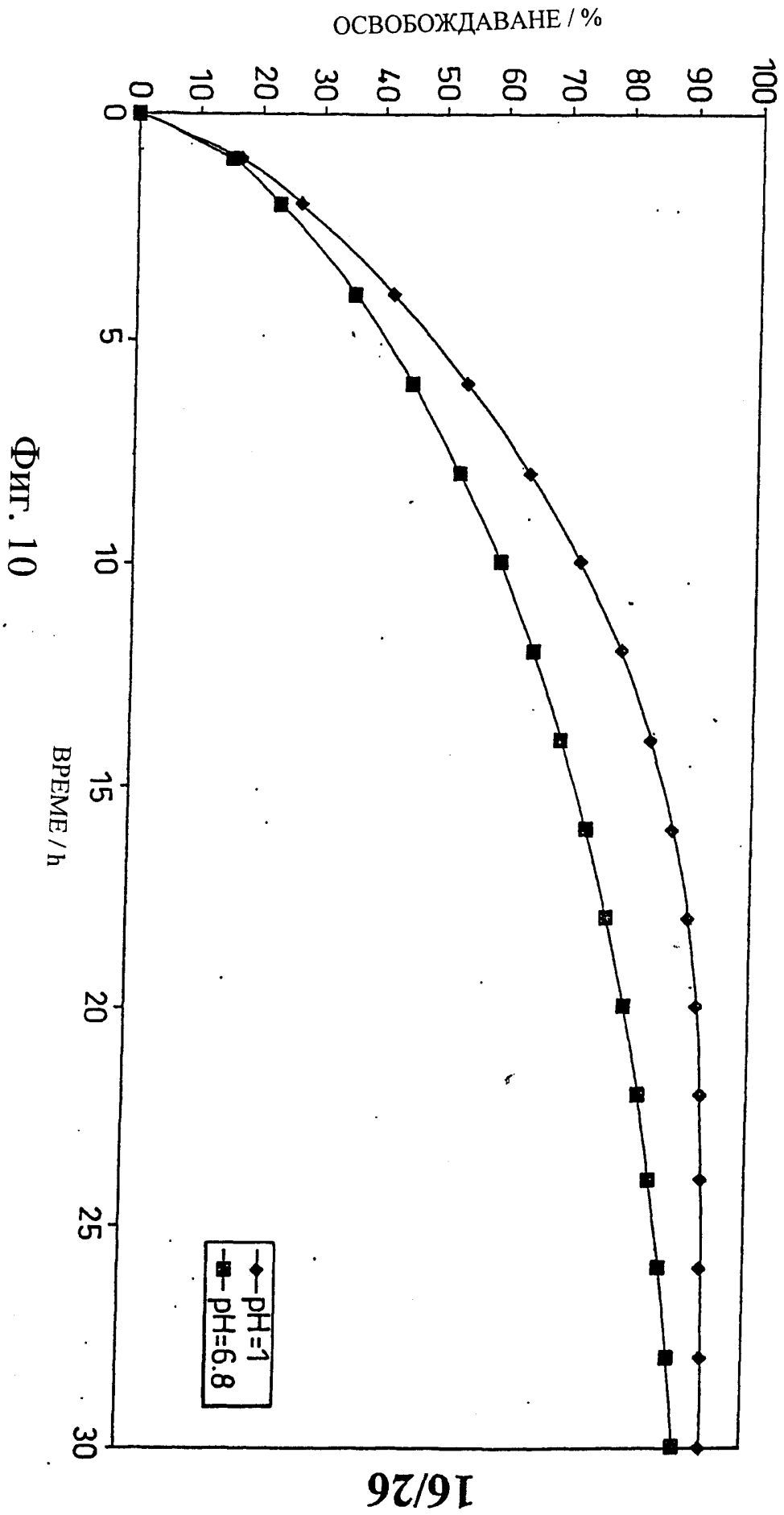


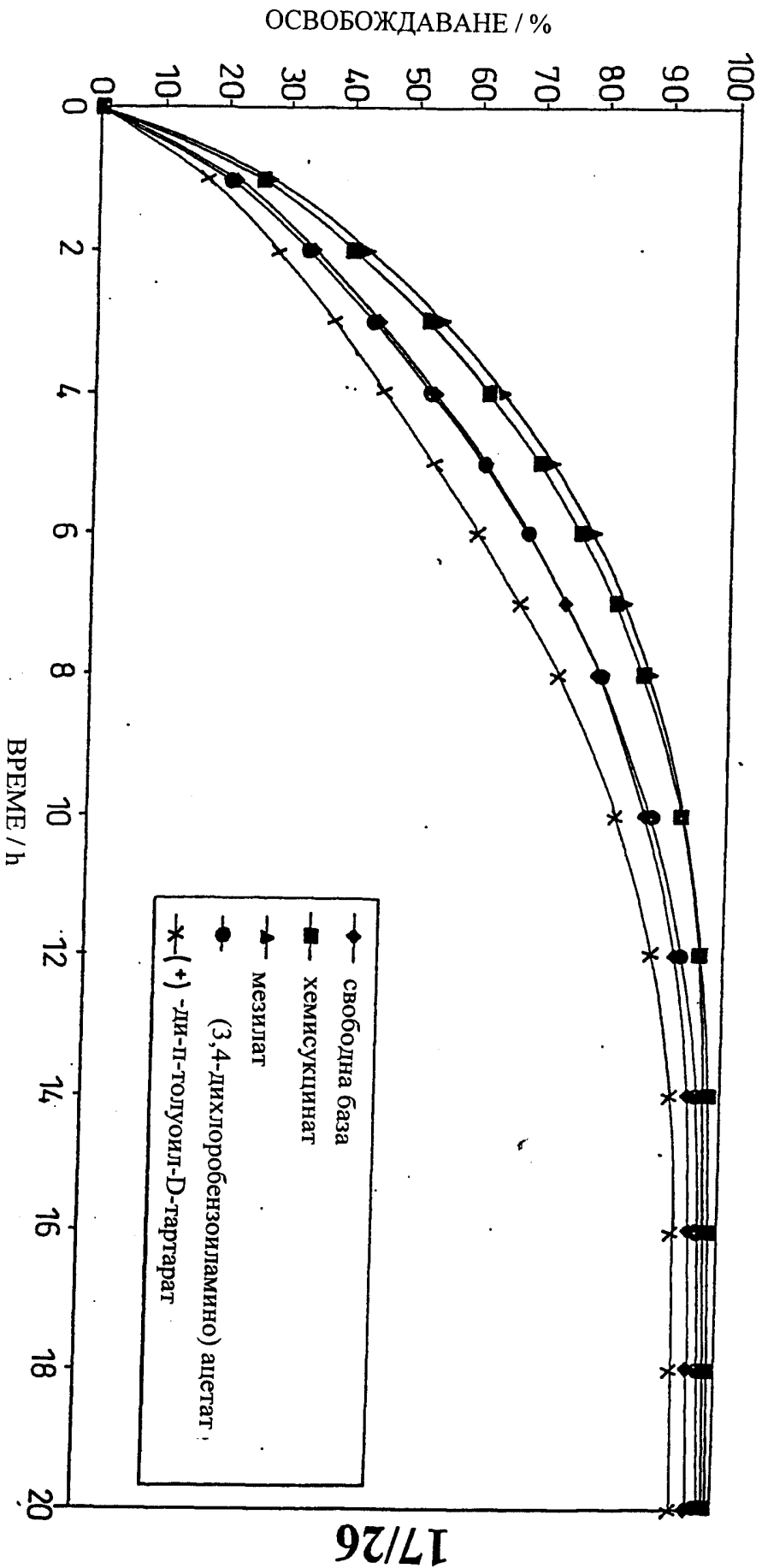
14/26

Фиг. 8

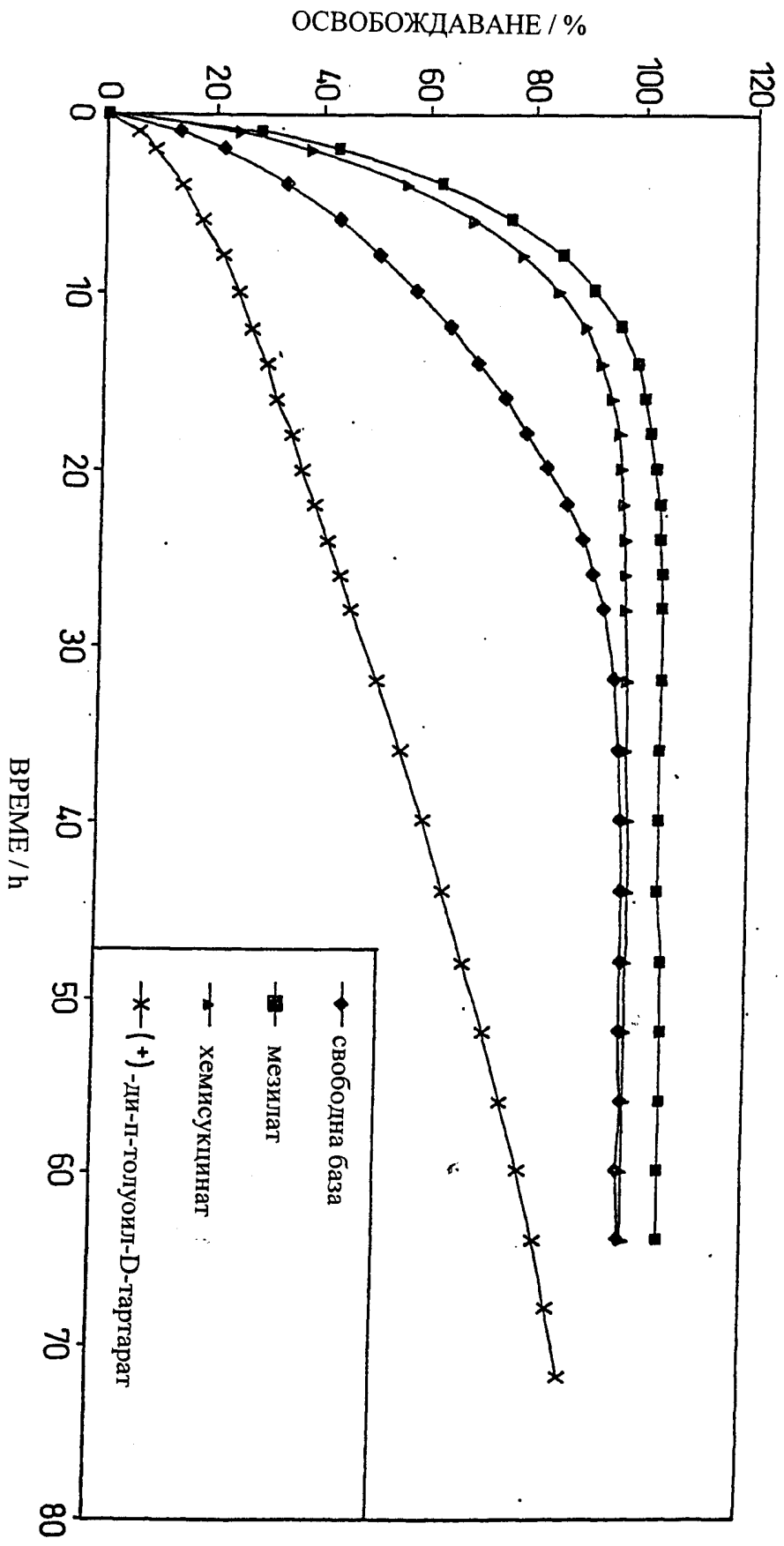


Фиг. 9



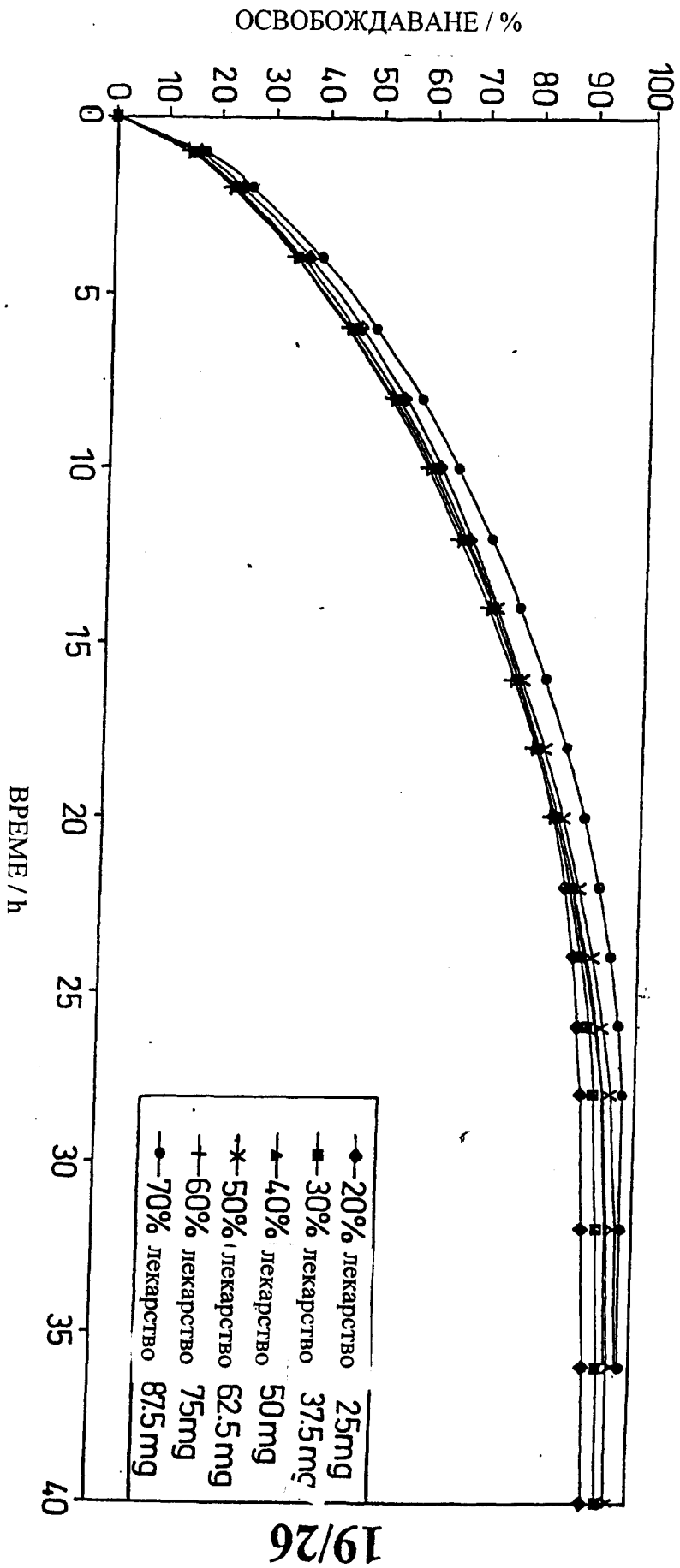


Фиг. 11

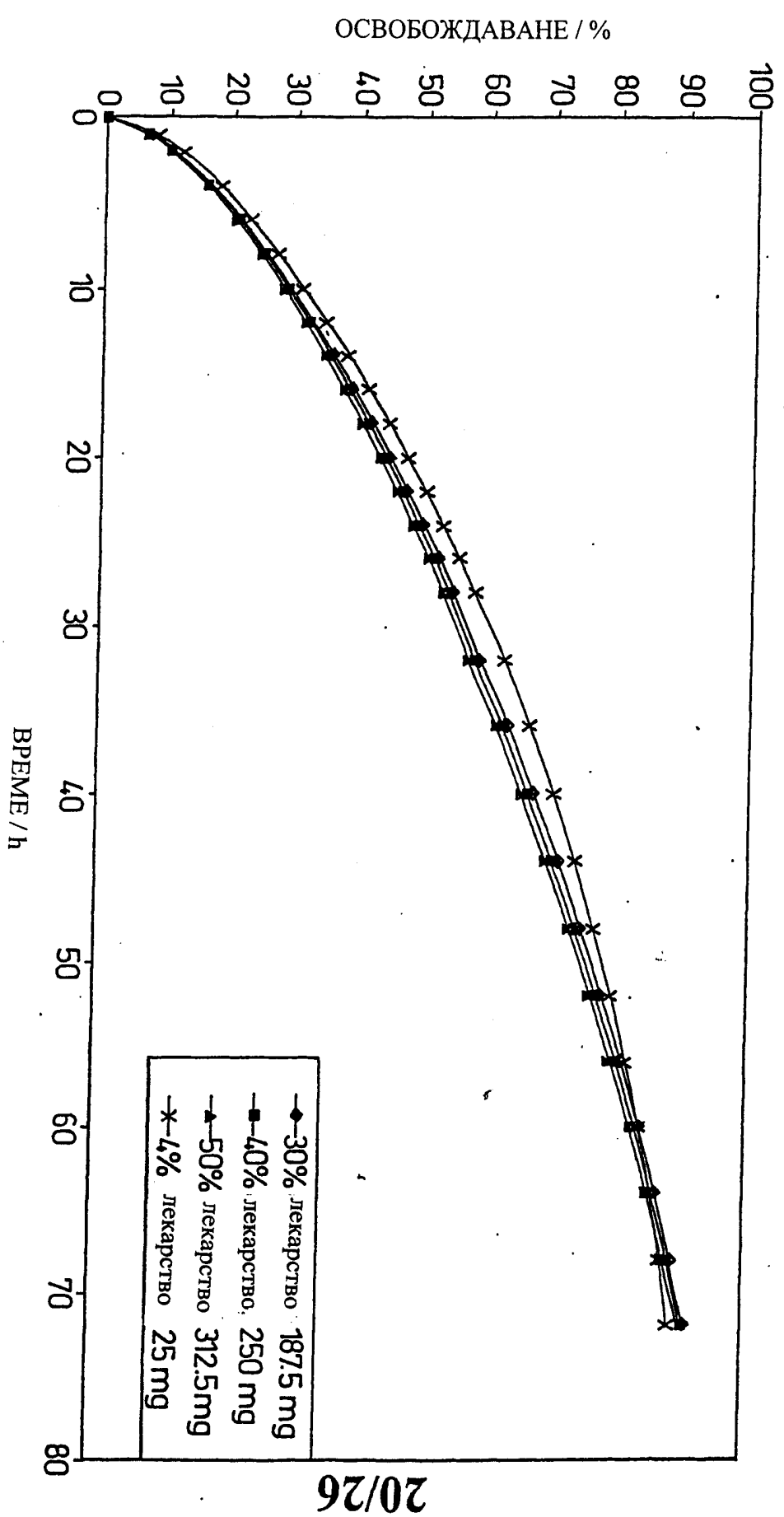


18/26

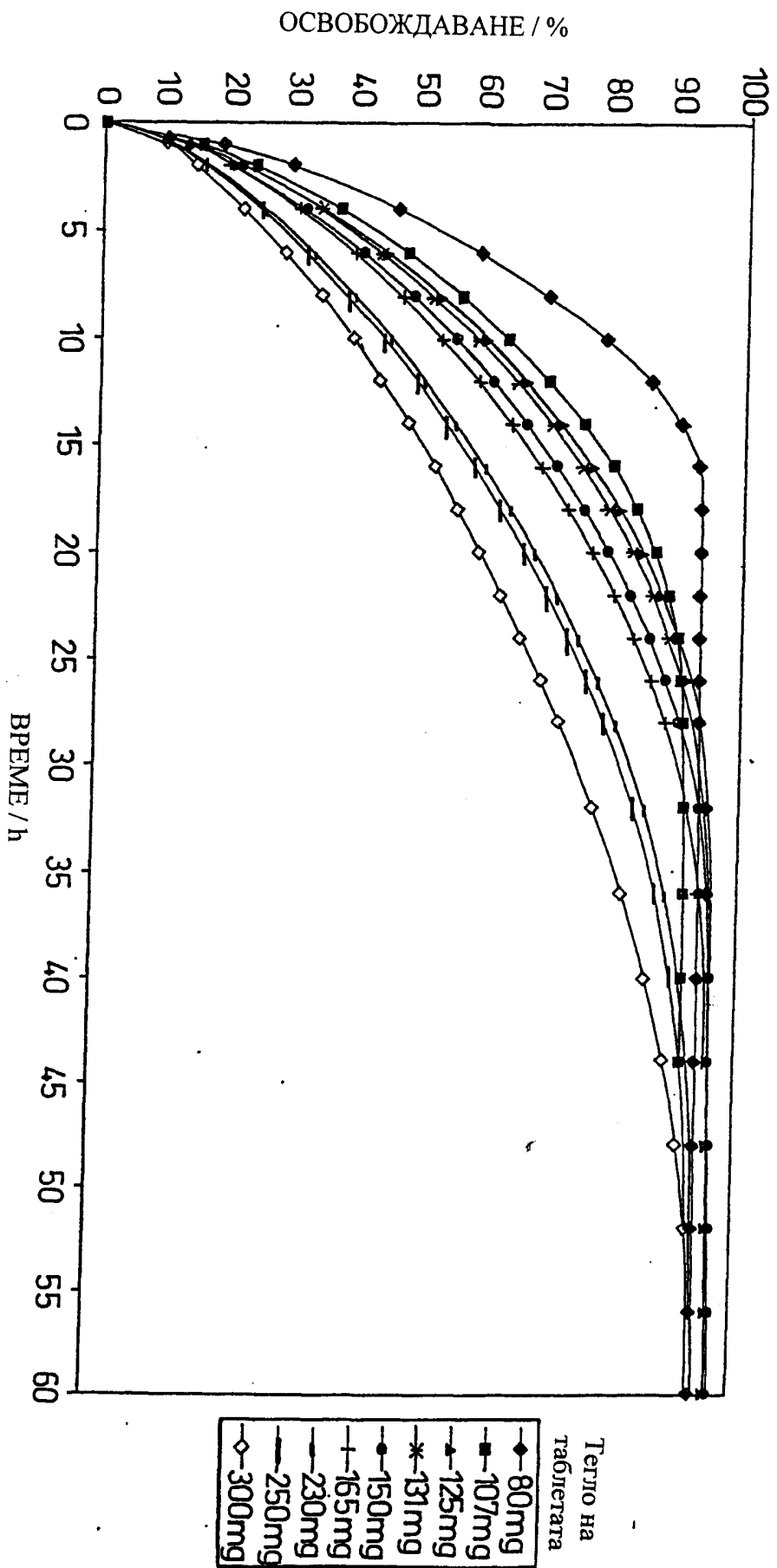
Фиг. 12



Фиг. 13

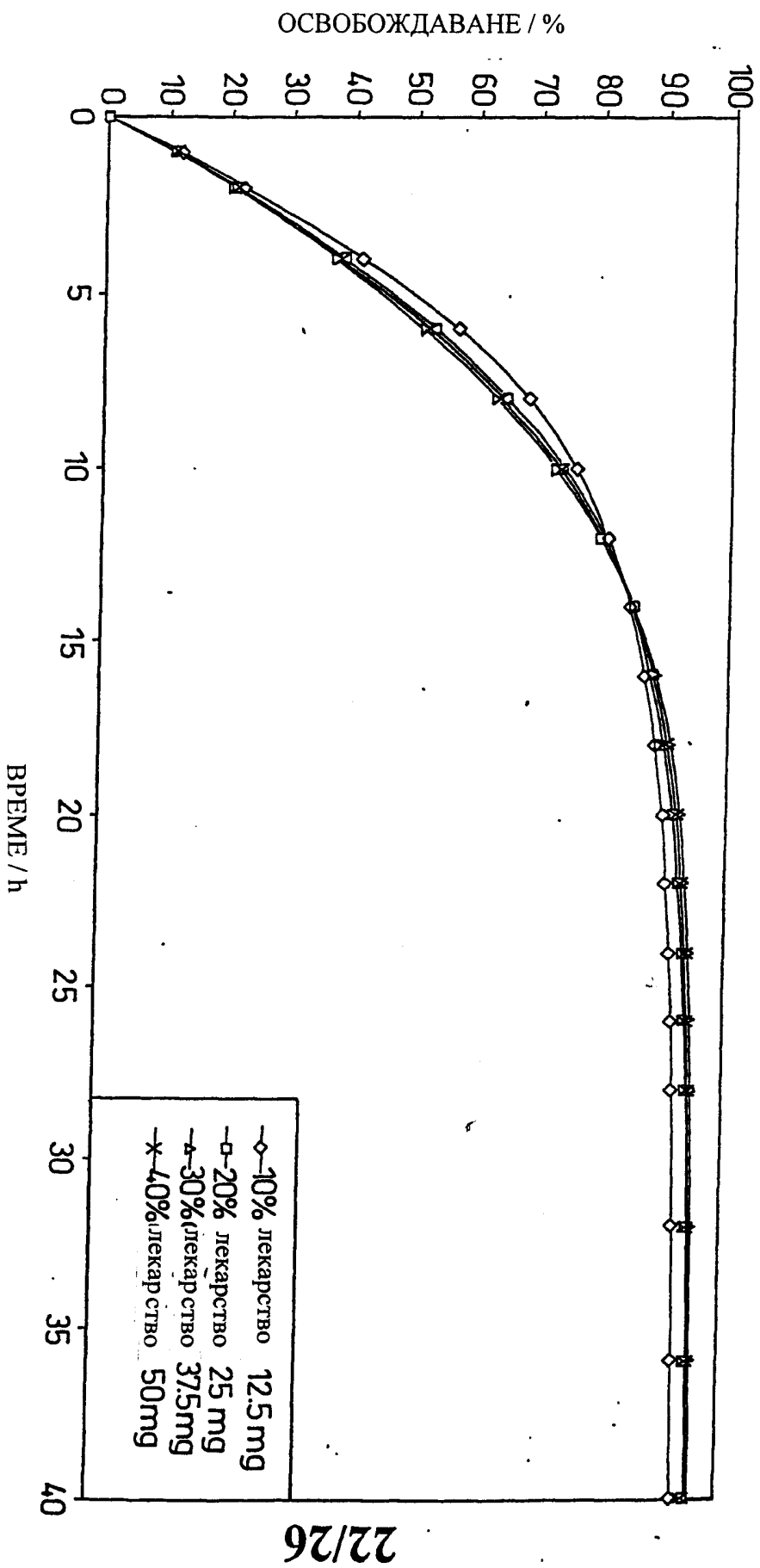


Фиг. 14

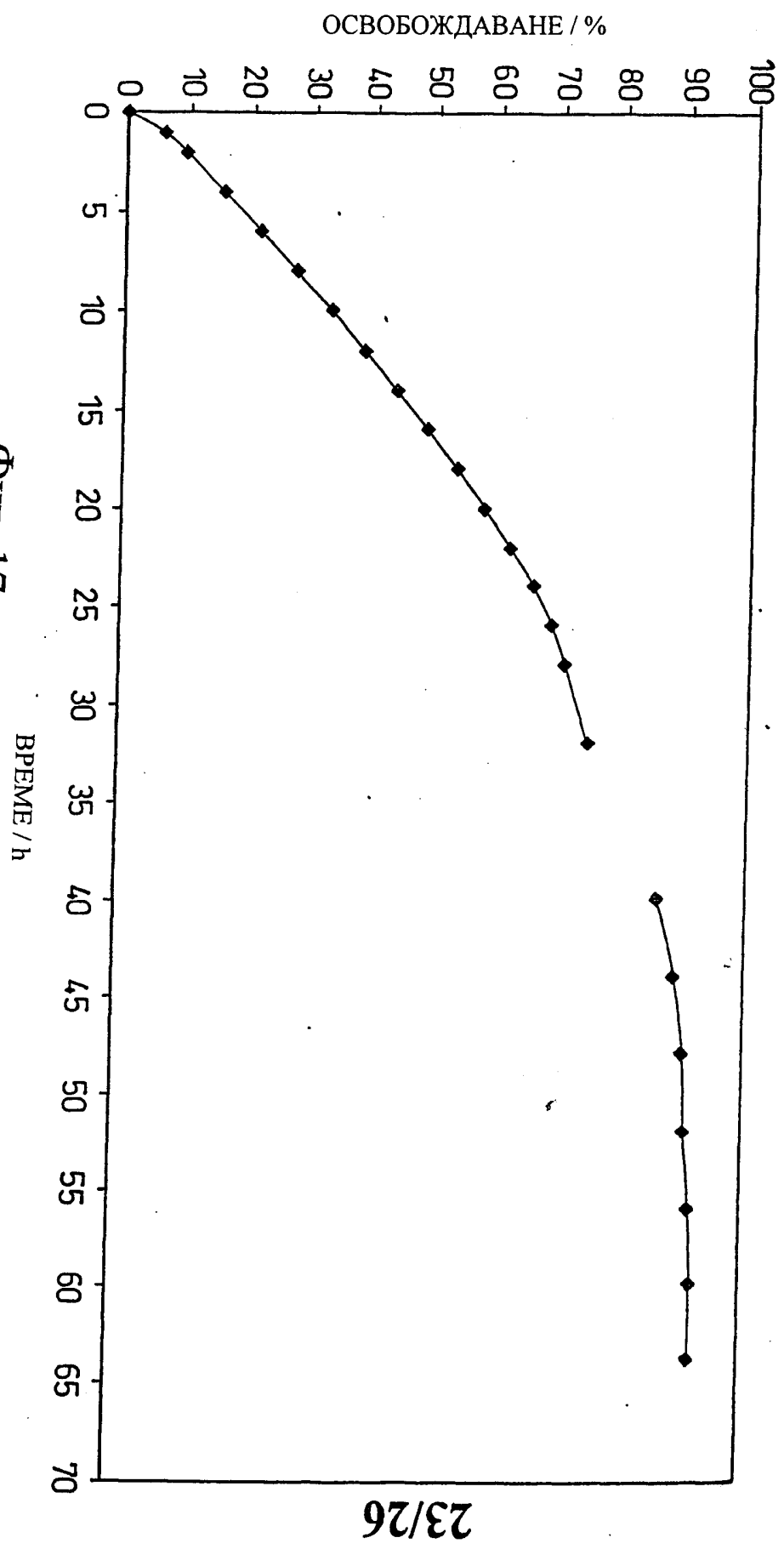


21/26

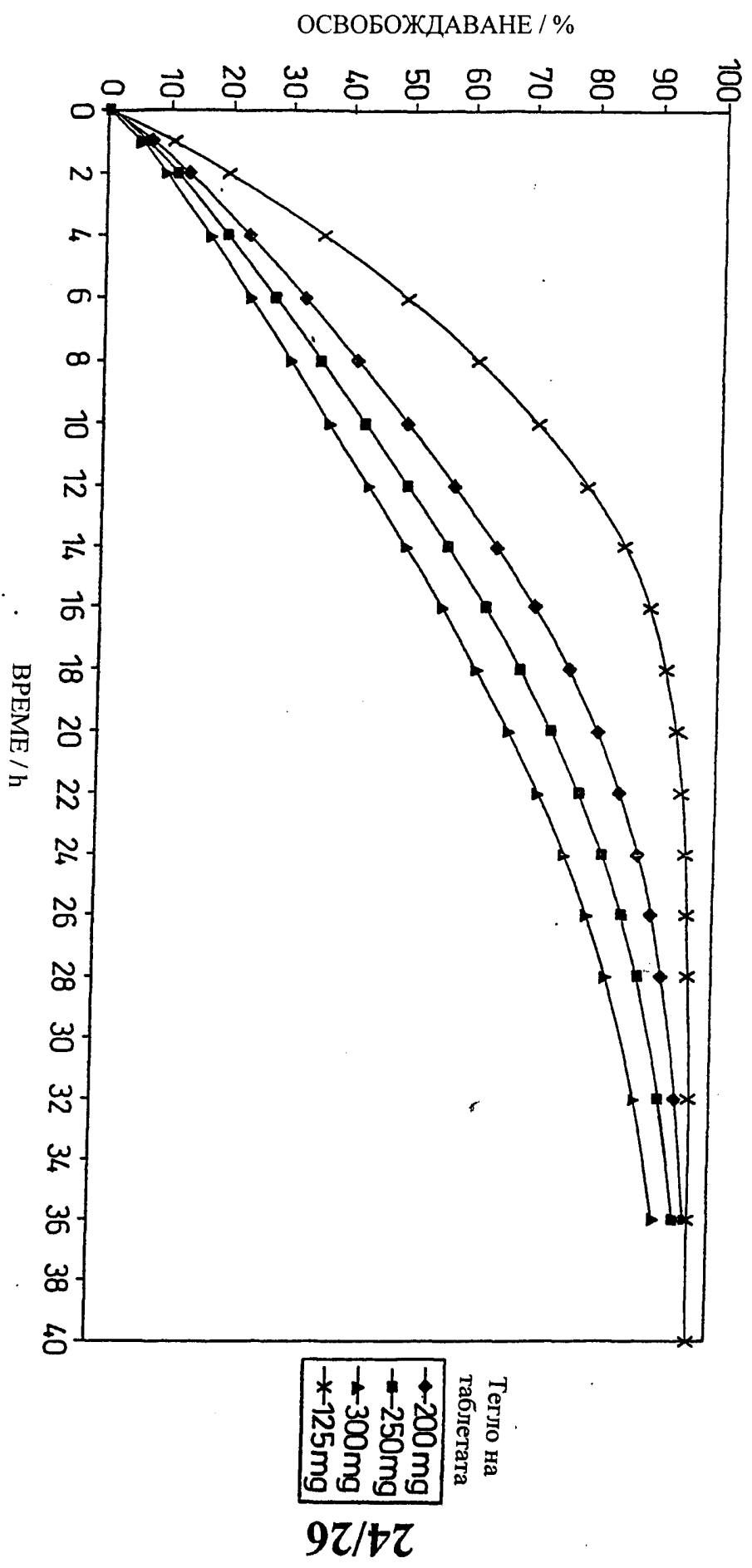
Фиг. 15



Фиг. 16

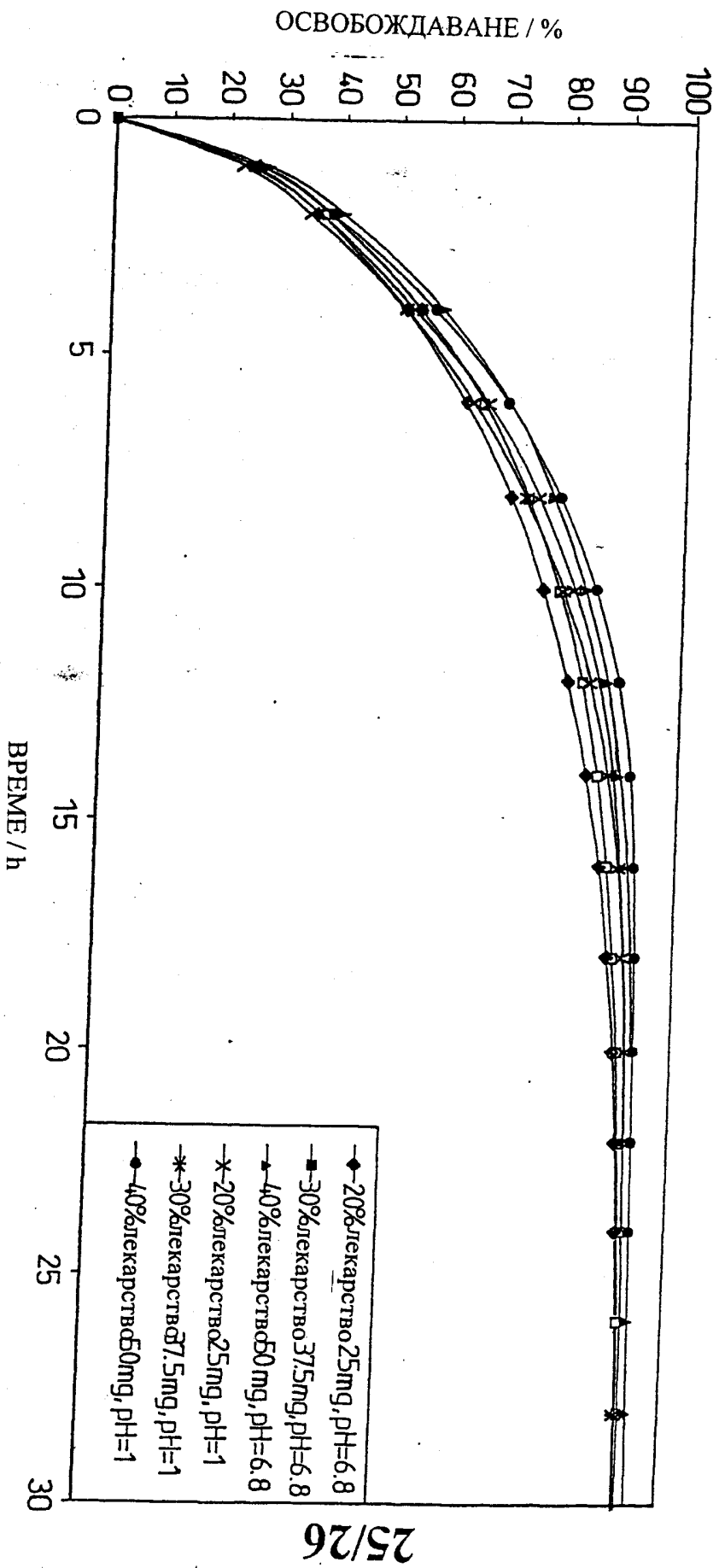


Фиг. 17

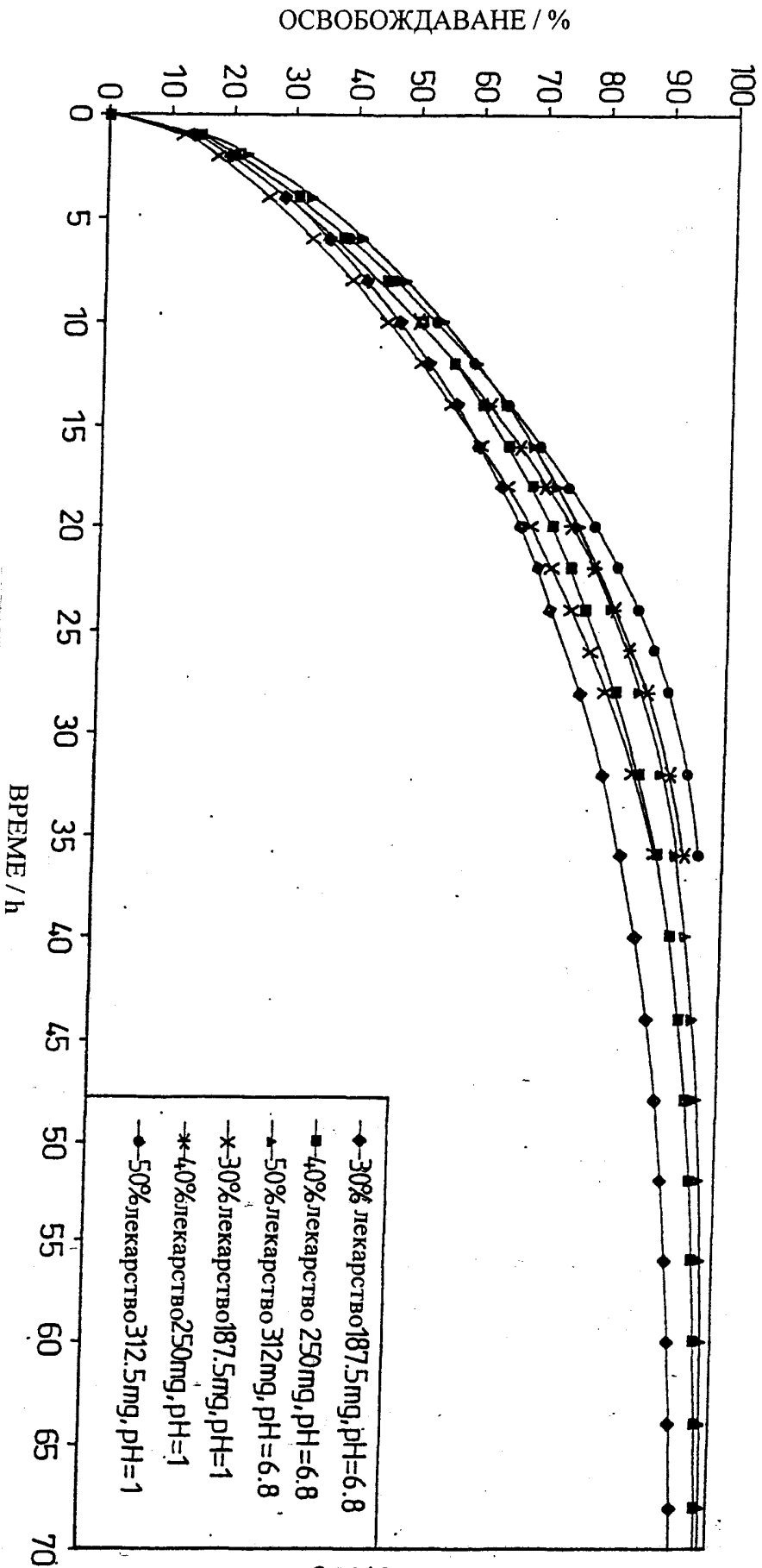


Фиг. 18

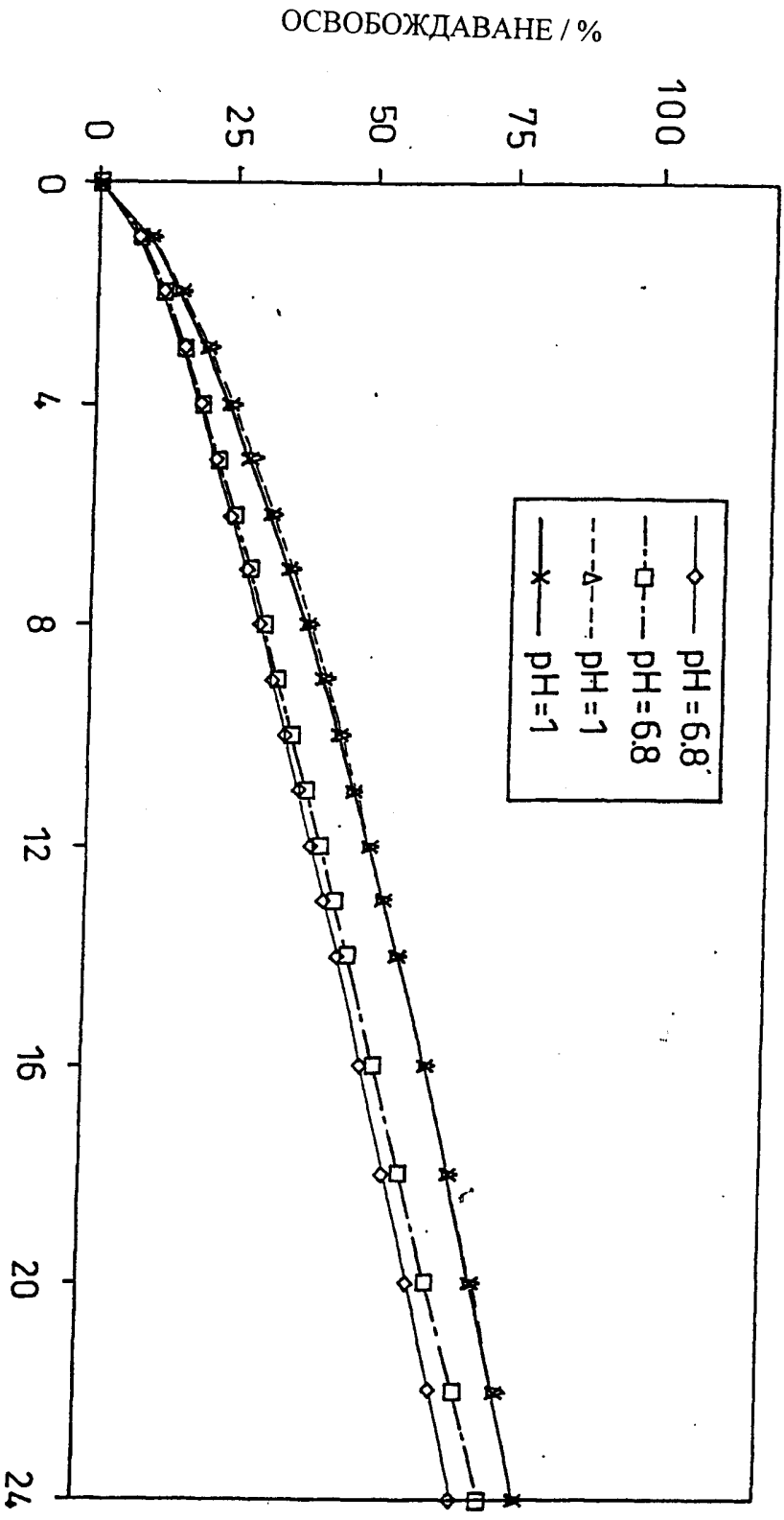
24/26



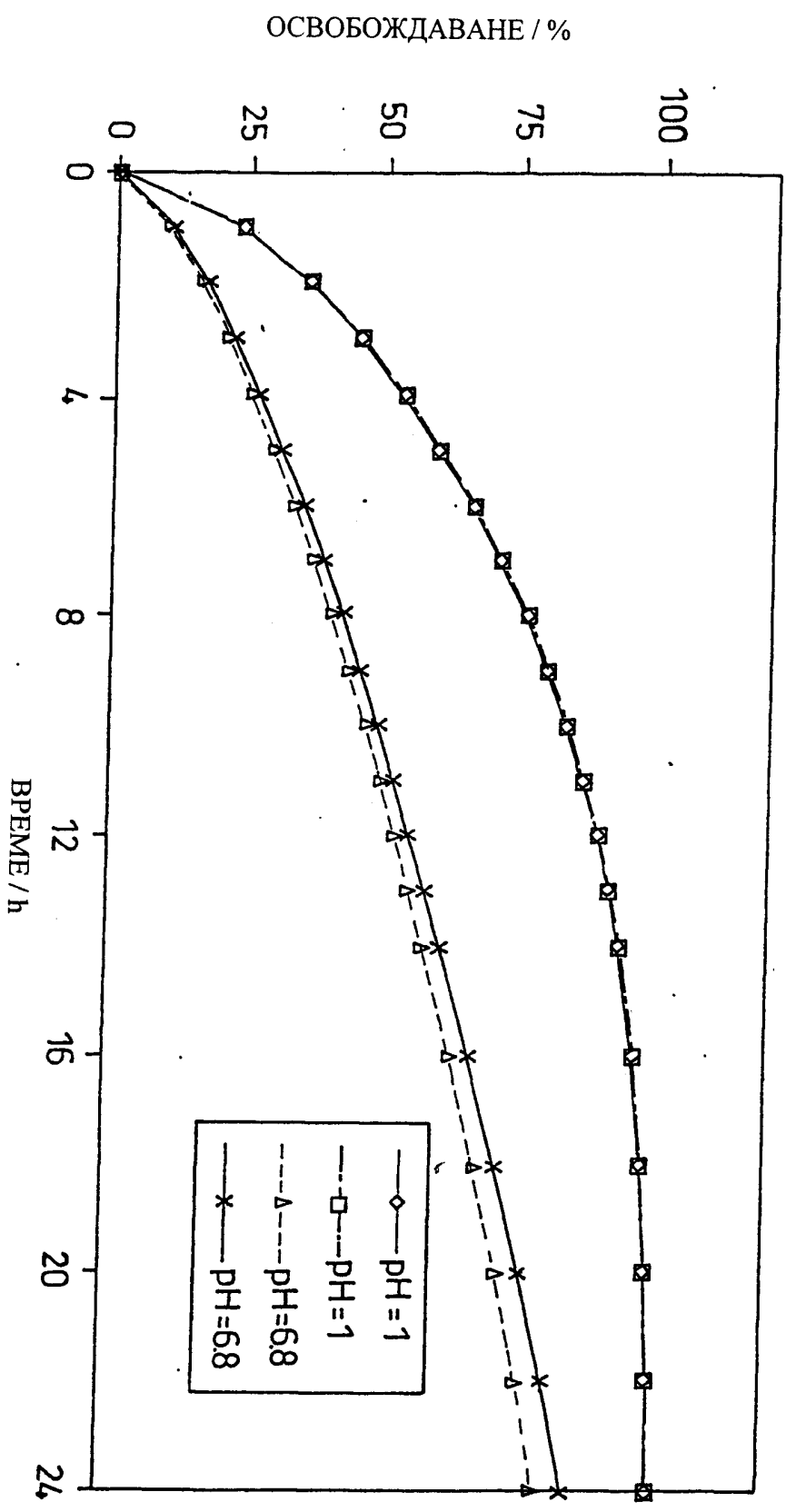
Фиг. 19



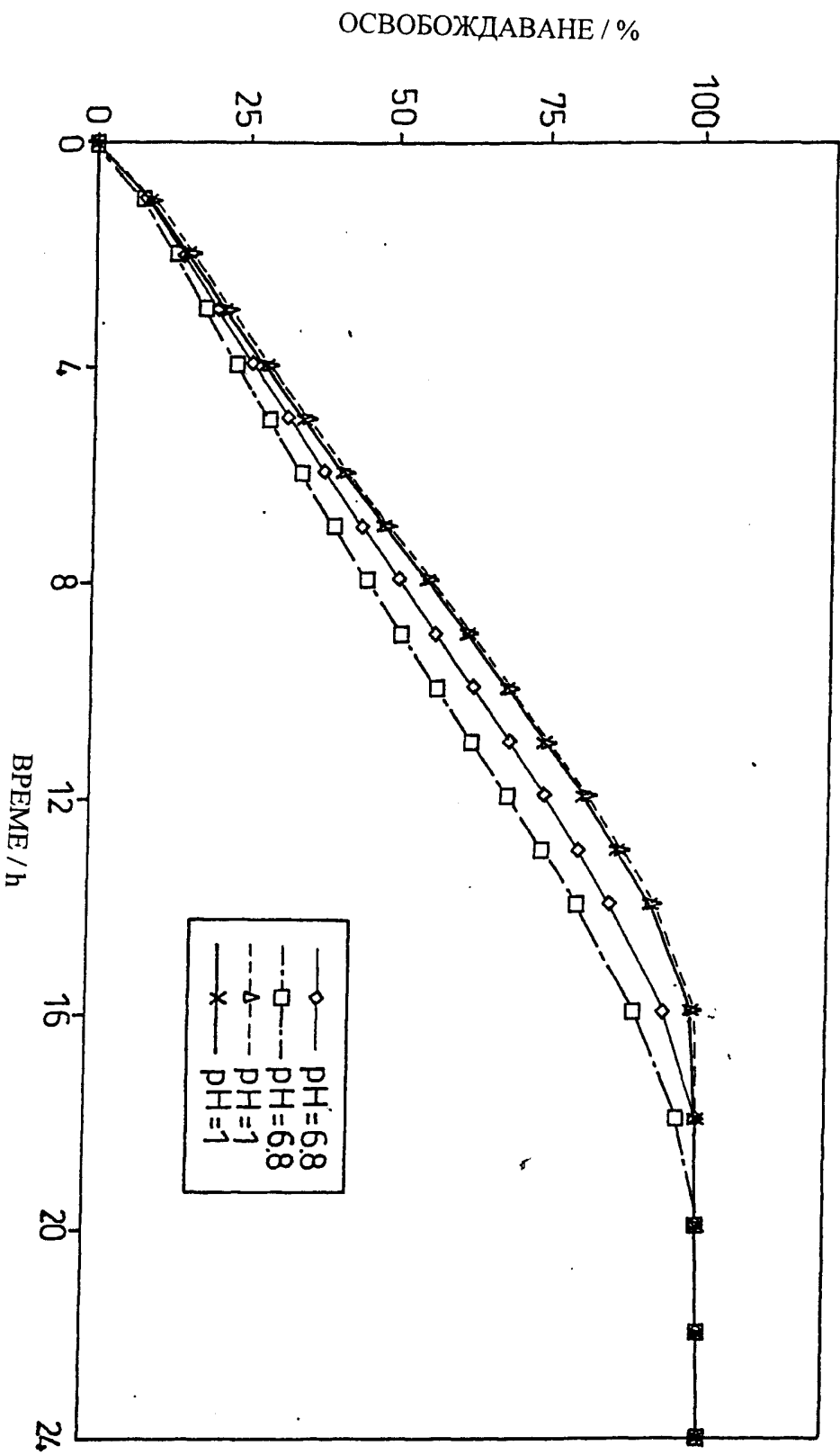
Фиг. 20



Фиг. 1(a)

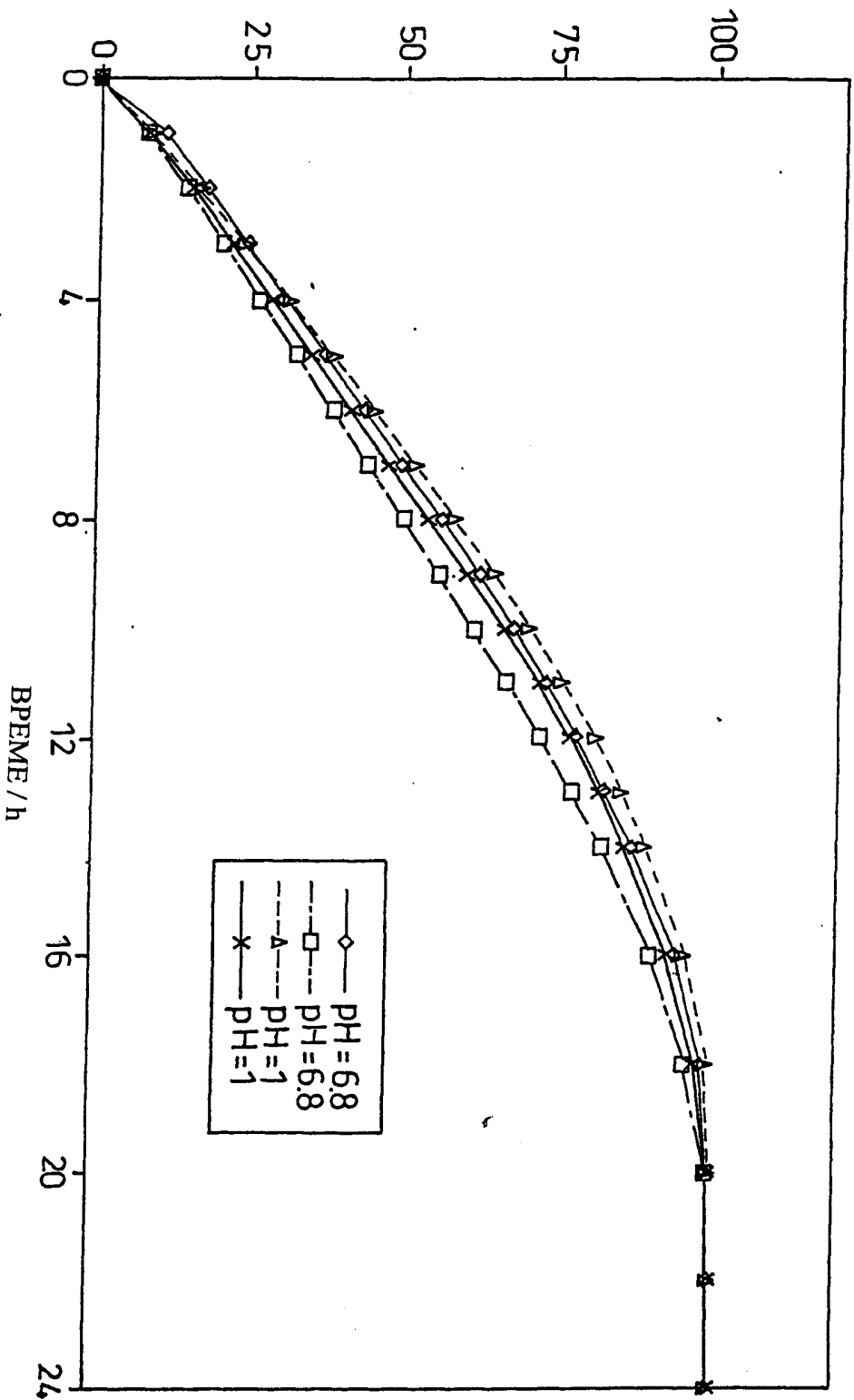


Фиг 1(b)

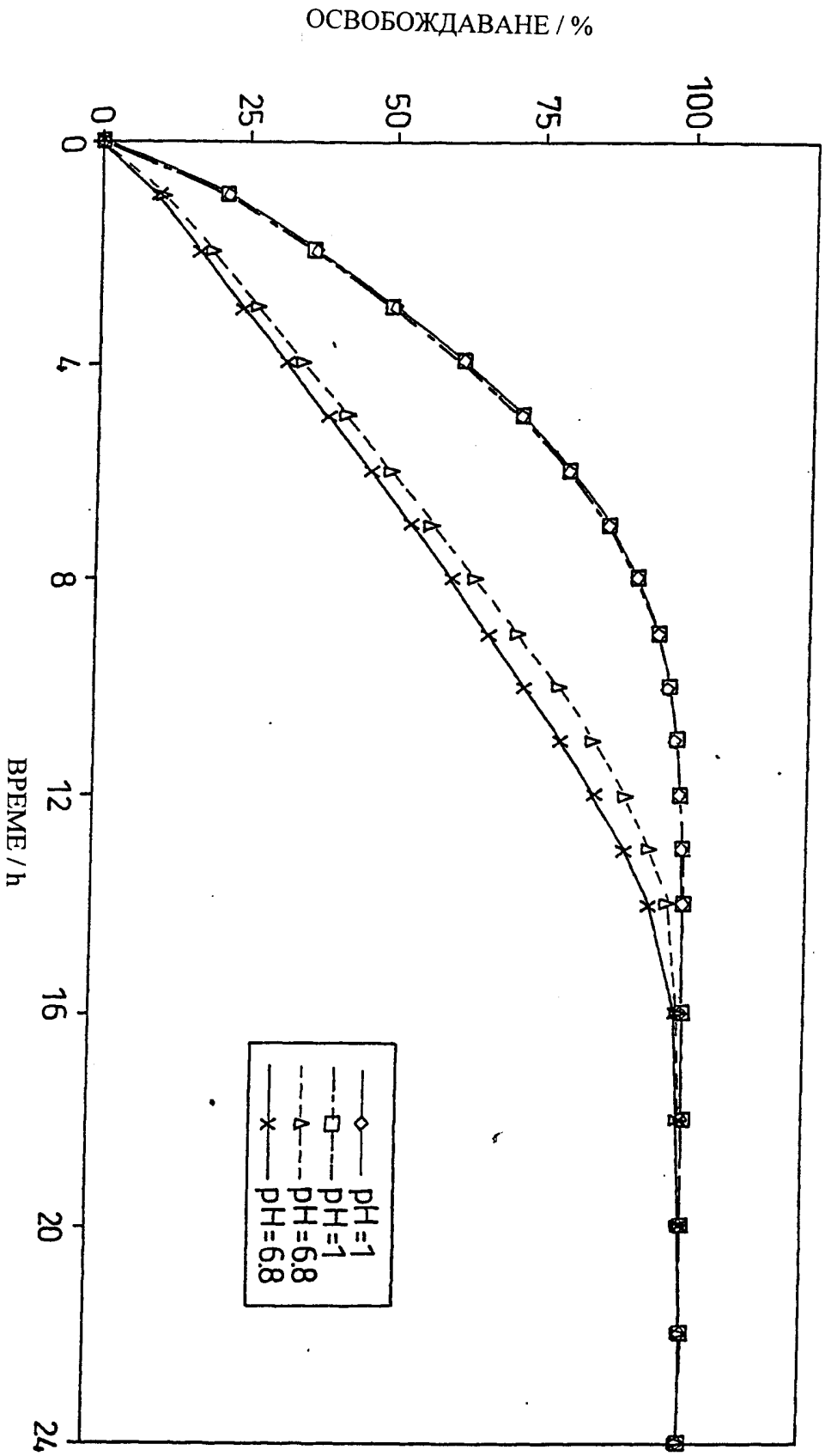


Фиг. 2(а)

ОСВОБОЖДАВАНЕ / %

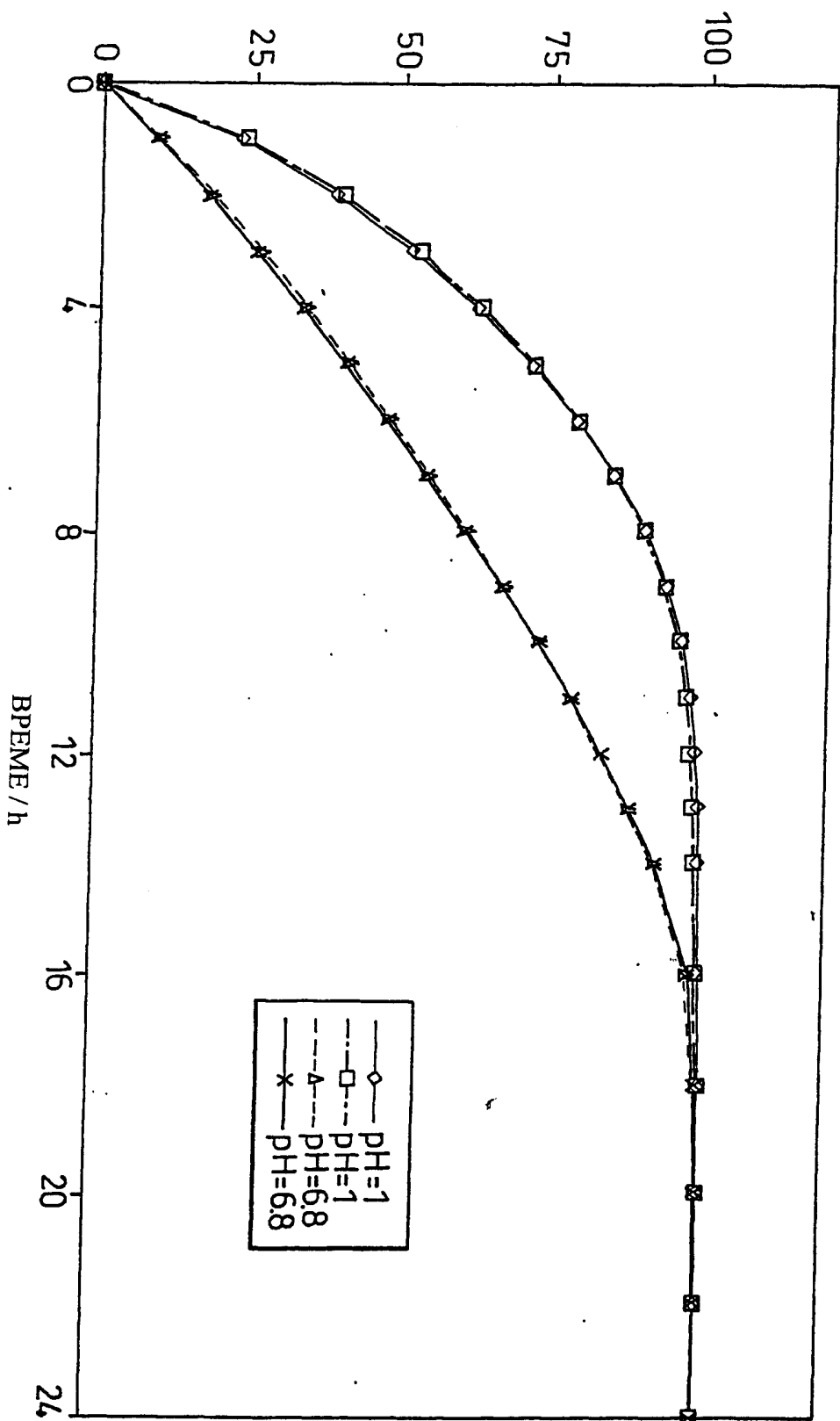


Фиг. 2(b)

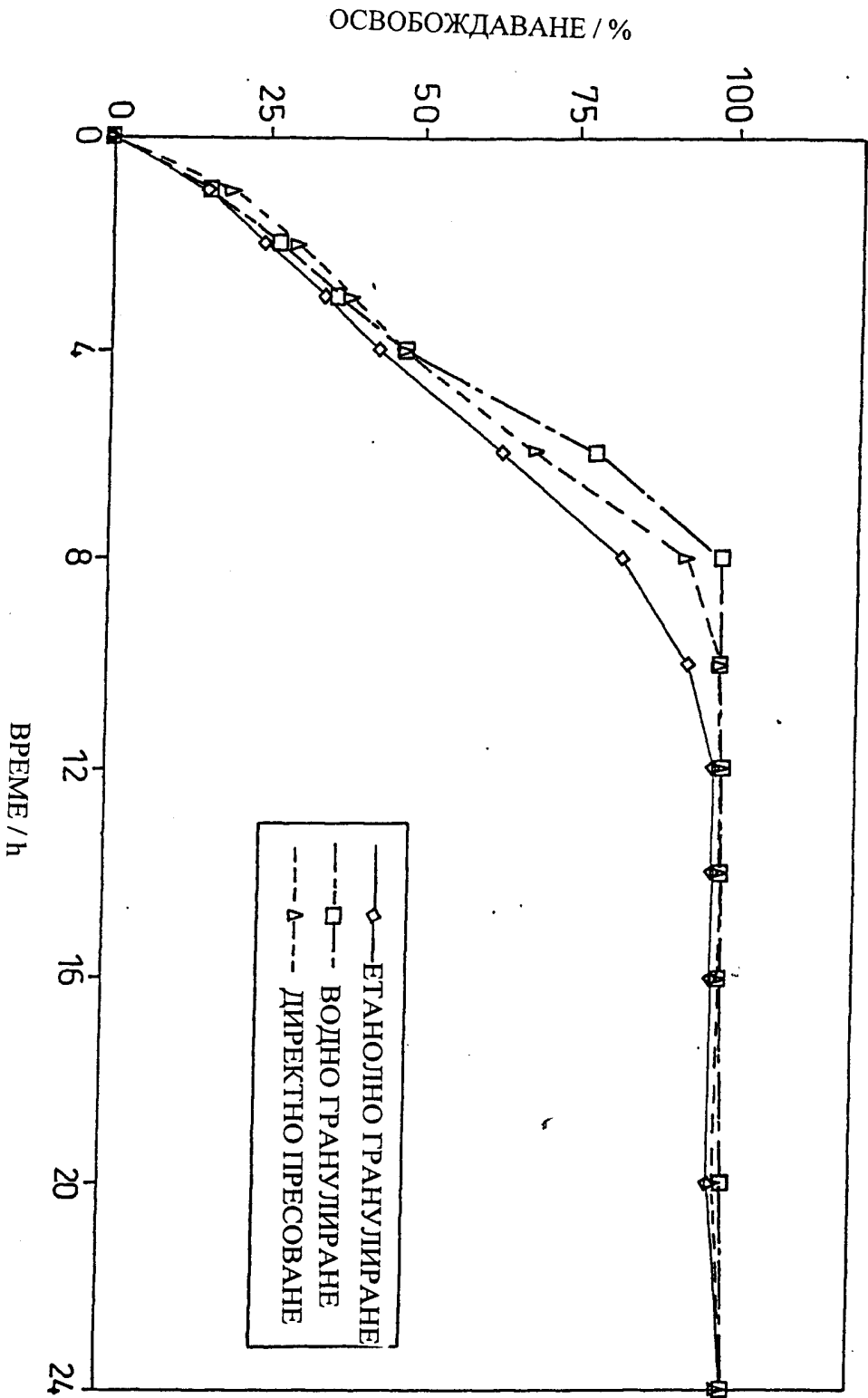


Фиг. 2(г)

ОСВОБОЖДАВАНЕ / %

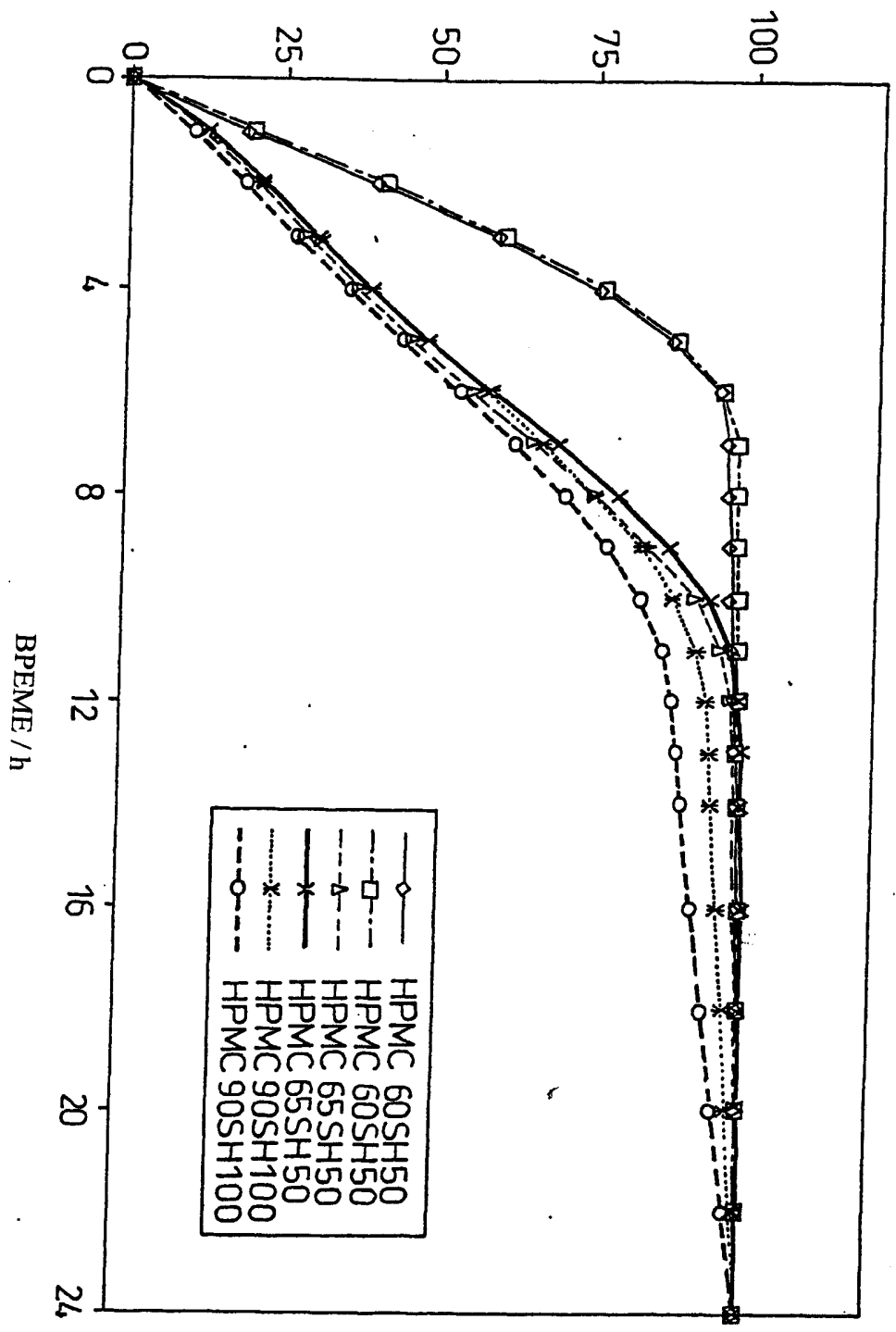


Фиг. 2(d)

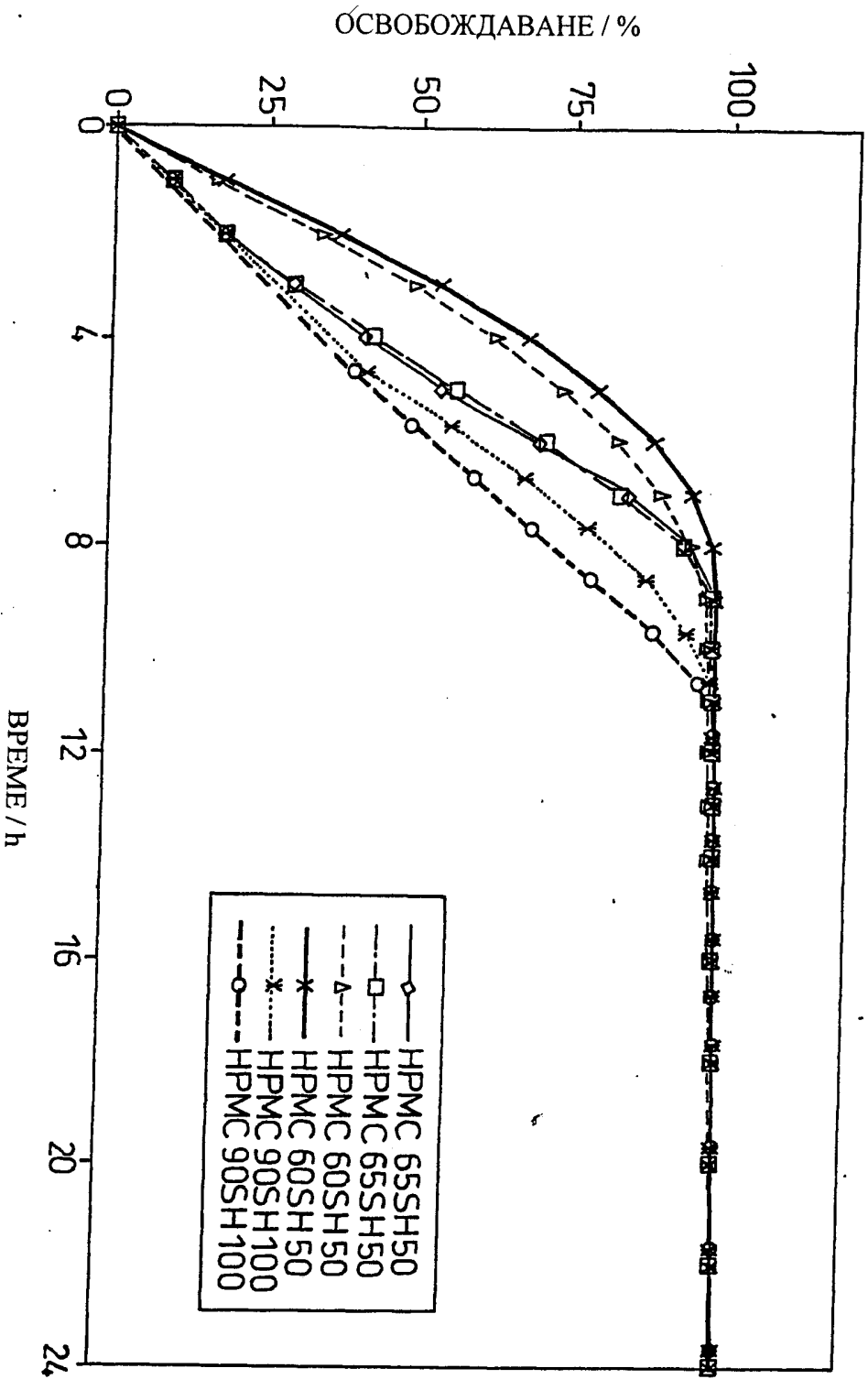


Фиг. 3

ОСВОБОЖДАВАНЕ / %

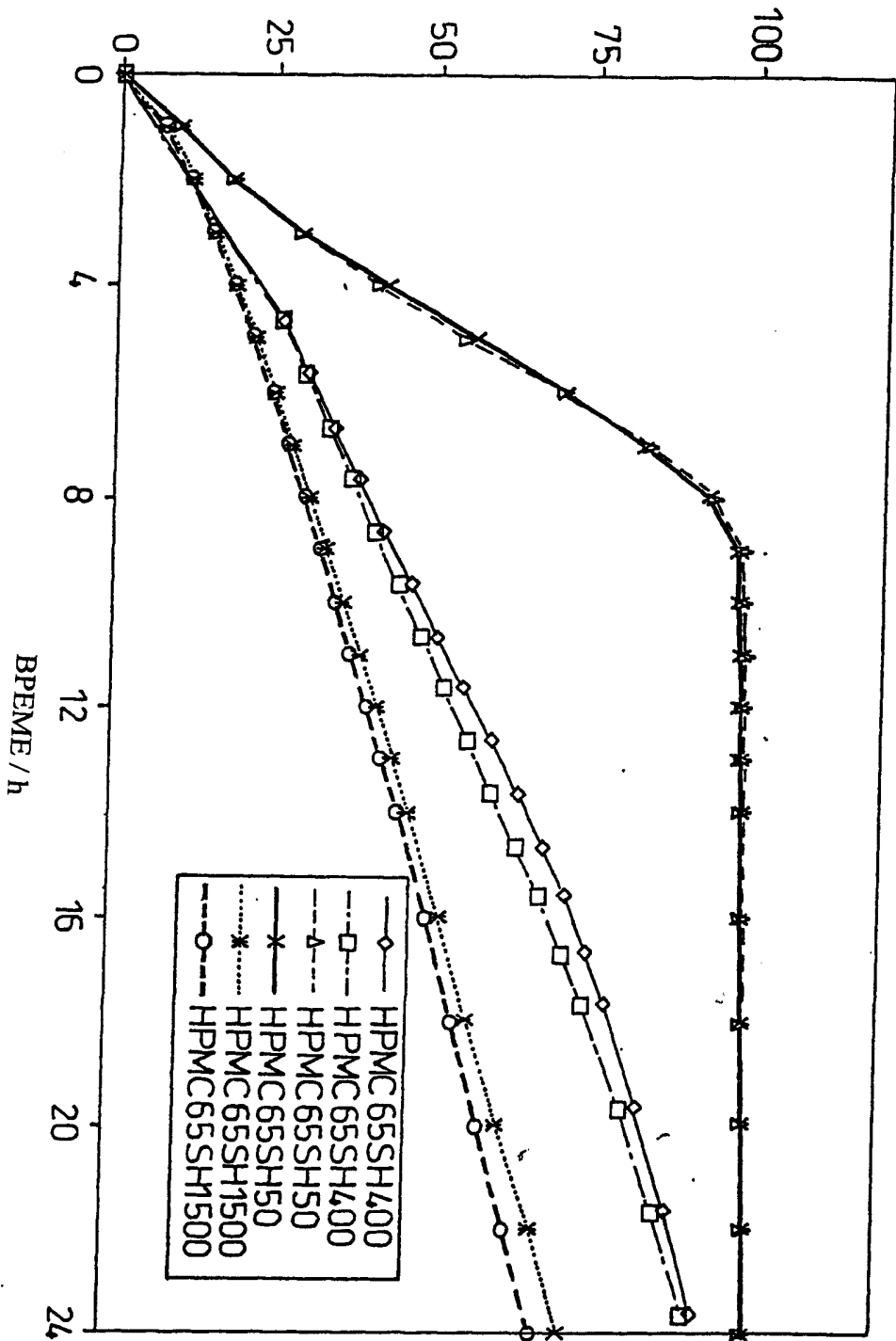


Фиг. 4(а)

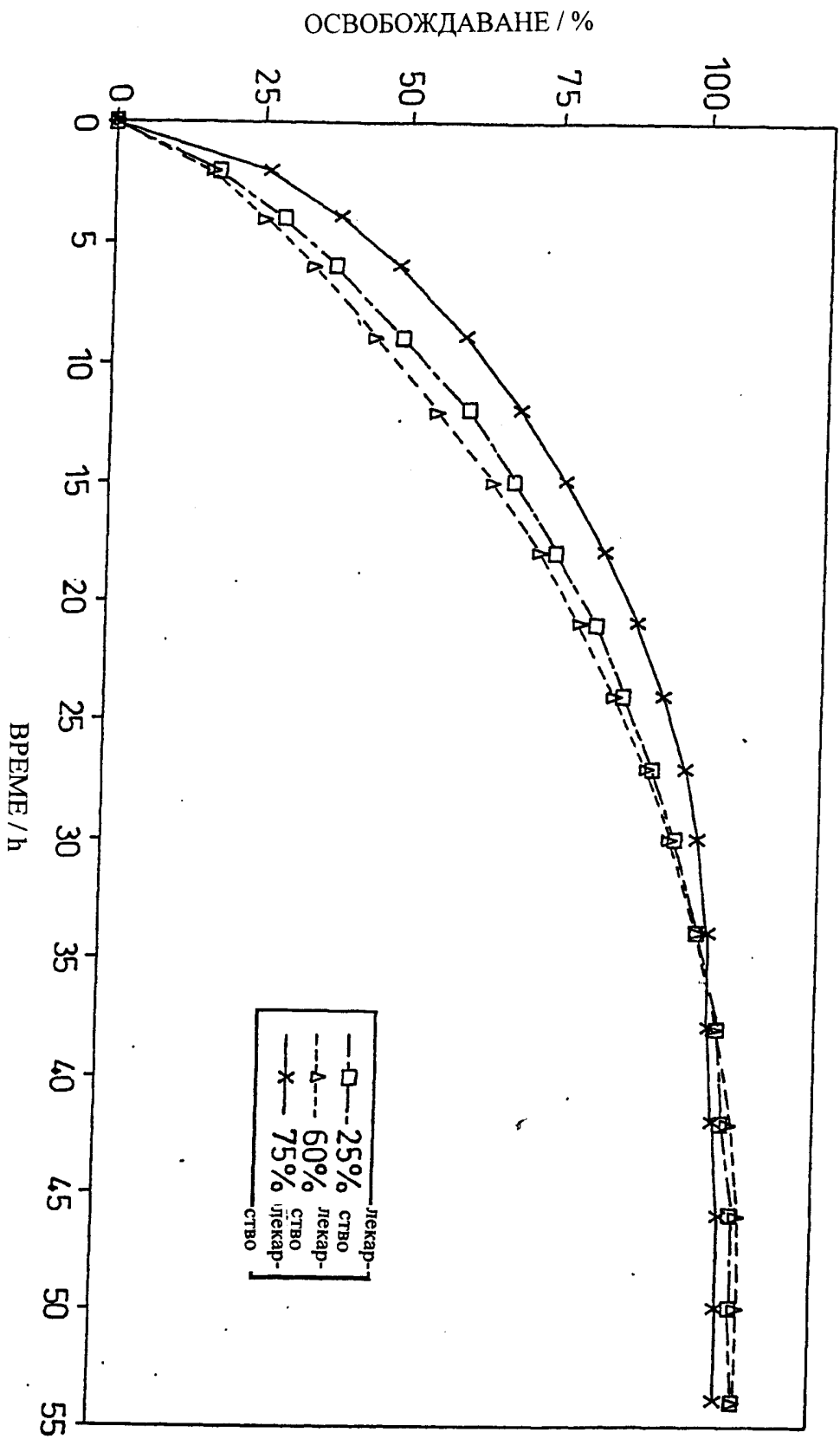


Фиг. 4(b)

ОСВОБОЖДАВАНЕ / %



Фиг. 4(с)



Фиг. 5