

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192581 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.01.24(22) Дата подачи заявки
2020.03.18(51) Int. Cl. C07C 49/255 (2006.01)
C07C 227/18 (2006.01)
C07C 237/20 (2006.01)
C07C 255/43 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ D-МЕТИРОЗИНА И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 62/822,242

(32) 2019.03.22

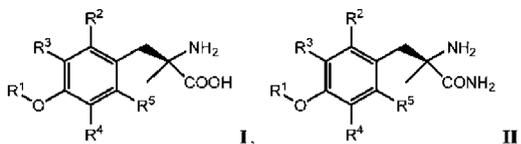
(33) US

(86) PCT/US2020/023299

(87) WO 2020/197875 2020.10.01

(71) Заявитель:
ТАЙМ, ИНК. (US)(72) Изобретатель:
Зукаро Джон (US)(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к способам получения соединения формулы I, включающим взаимодействие соединения формулы II с водной кислотой в растворителе при подходящей температуре в течение по меньшей мере примерно 48 ч с получением соединения формулы I



где R¹-R⁵ принимают значения, определенные в настоящем описании. Изобретение также относится к D-метиросину, полученному в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, и композициям, включающим D-метиросин по настоящему изобретению.

A1

202192581

202192581

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-570964EA/085

КОМПОЗИЦИИ D-МЕТИРОЗИНА И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[00001] По настоящей заявке испрашивается приоритет временной заявки на патент США № 62/822242, поданной 22 марта 2019 года, которая полностью включена в настоящее описание в качестве ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] Настоящее изобретение относится к композициям D-метирозина и способам их получения.

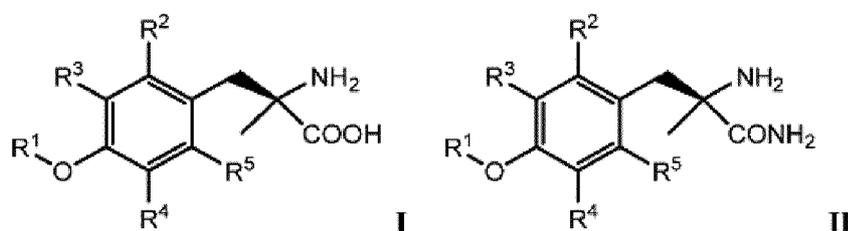
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Метирозин является ингибитором фермента тирозингидроксилазы и при введении пациентам снижает уровни катехоламинов, таких как допамин, адреналин и норадреналин. L-метирозин может применяться при лечении высокого кровяного давления у пациентов с феохромоцитомой, раком надпочечников.

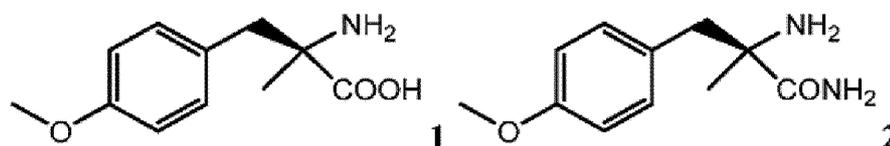
[0004] Необходимы альтернативные методы получения метирозина.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам получения соединения формулы I, включающим взаимодействие соединения формулы II с водной кислотой в растворителе при подходящей температуре в течение по меньшей мере примерно 48 часов для получения соединения формулы I:



где R¹-R⁵ принимают значения, определенные в настоящем документе. В некоторых аспектах соединение формулы I представляет собой D-метирозин (соединение 1). В других аспектах соединение формулы II представляет собой соединение 2:

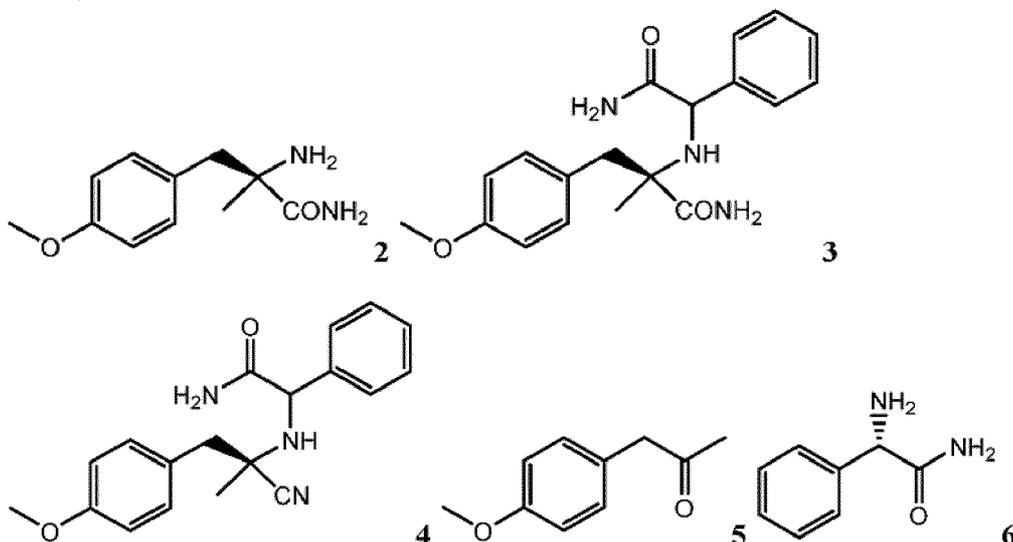


[0006] В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к D-метирозину, полученному в соответствии со способами, описанными в настоящем документе.

[0007] В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к композиции, включающей D-метирозин по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления композиции включают смесь D-метирозина и L-

метирозина. В дополнительных аспектах композиция включает смесь, содержащую по меньшей мере примерно 50% масс. D-метирозина из расчета на массу композиции.

[0008] В других дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, которое представляет собой соединение **2**, соединение **3**, соединение **4**, соединение **5** или соединение **6**:



или его соль или сольват.

[0009] Другие аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения легко понять из представленного далее подробного описания настоящего изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ РИСУНКОВ

[0010] Настоящее изобретение становится более понятным при чтении вместе с прилагаемыми рисунками. Для иллюстрации предмета изобретения на рисунках показаны примеры вариантов осуществления предмета настоящего изобретения; однако раскрытый в настоящем описании предмет не ограничивается конкретными описанными композициями, способами, устройствами и системами. Кроме того, рисунки не обязательно выполнены в масштабе.

[0011] Фигура 1 представляет собой хроматограмму высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) соединения TFG026-D1, полученную с помощью колонки Agilent SB-C8 (50 × 4,6 мм, 3,5 мкм, 30°C, 0,1% H₃PO₄ в H₂O (подвижная фаза А), 0,1% H₃PO₄ в ацетонитриле (подвижная фаза В), скорость потока 1,0 мл/мин. и длина волны 225 нм).

[0012] Фигура 2 представляет собой спектр протонного магнитного резонанса (¹H-ЯМР) (500 МГц) соединения TFG026-D1 в ДМСО.

[0013] Фигура 3 представляет собой ВЭЖХ хроматограмму соединения TFG026-D2, полученную с использованием хроматографа Luna Phenyl Hexyl (150 × 4,6 мм, 3 мкм, 25°C, 0,1% H₃PO₄ в H₂O (подвижная фаза А), 0,1% H₃PO₄ в ацетонитриле (подвижная фаза В), скорость потока 0,8 мл/мин., длина волны 225 нм).

[0014] Фигура 4 представляет собой ¹H-ЯМР спектр (500 МГц) соединения TFG026-D2 в ДМСО.

[0015] Фигура 5 представляет собой ВЭЖХ хроматограмму очищенного соединения TFG026-D2 (TFG026-D2-pure), полученную с использованием хроматографа Luna Phenyl Hexyl (150 × 4,6 мм, 3 мкм, 25°C, 0,1% H₃PO₄ в H₂O (подвижная фаза А), 0,1% H₃PO₄ в ацетонитриле (подвижная фаза В), скорость потока 0,8 мл/мин., длина волны 225 нм).

[0016] Фигура 6 представляет собой ¹H-ЯМР спектр (500 МГц) соединения TFG026-D2-pure в ДМСО.

[0017] Фигура 7 представляет собой ВЭЖХ хроматограмму соединения TFG026-D3, полученную с использованием хроматографа Luna Phenyl Hexyl (150 × 4,6 мм, 3 мкм, 25°C, 0,1% H₃PO₄ в H₂O (подвижная фаза А), 0,1% H₃PO₄ в ацетонитриле (подвижная фаза В), скорость потока 0,8 мл/мин. и длина волны 225 нм).

[0018] Фигура 8 представляет собой ¹H-ЯМР спектр (500 МГц) соединения TFG026-D3 в ДМСО.

[0019] На фигуре 9 представлена выборка слабополюсных сдвигов ¹H-ЯМР спектра фигуры 8.

[0020] На фигуре 10 представлена выборка сильнополюсных сдвигов ¹H-ЯМР спектра фигуры 8.

[0021] Фигура 11 представляет собой ВЭЖХ хроматограмму соединения TFG026-D4, полученную с использованием хроматографа Phenomenex Luna PFP (2) 100 А 250 × 4,6 мм (3 мкм, 20°C, 0,1% H₃PO₄ in H₂O (подвижная фаза А), 0,1% H₃PO₄ в ацетонитриле (подвижная фаза В), скорость потока 0,8 мл/мин. и длина волны 225 нм).

[0022] Фигура 12 представляет собой ¹H-ЯМР спектр (500 МГц) соединения TFG026-D4 в ДМСО.

[0023] Фигура 13 представляет собой ¹H-ЯМР спектр (500 МГц) соединения TFG026-D4 в D₂O.

[0024] На фигуре 14 представлена выборка слабополюсных сдвигов ¹H-ЯМР спектра фигуры 13.

[0025] На фигуре 15 представлена выборка среднеполюсных сдвигов ¹H-ЯМР спектра фигуры 13.

[0026] Фигура 16 представляет собой ВЭЖХ хроматограмму очищенного соединения TGF026-D4 (TGF026-D4-pure).

[0027] Фигура 17 представляет собой ¹H-ЯМР спектр (500 МГц) соединения TGF026-D4-pure в D₂O.

[0028] На фигуре 18 представлена выборка среднеполюсных сдвигов ¹H-ЯМР спектра фигуры 17.

[0029] На фигуре 19 представлена выборка сильнополюсных сдвигов ¹H-ЯМР спектра фигуры 17.

[0030] На фигуре 20 представлена выборка #1 сильнополюсных сдвигов ¹H-ЯМР спектра фигуры 19.

[0031] На фигуре 21 представлена выборка #2 сильнополюсных сдвигов ¹H-ЯМР спектра фигуры 19.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0032] В настоящем описании формы единственного числа с артиклями “a”, “an” и “the” включают ссылку на множественное число, и ссылка на конкретное числовое значение включает по меньшей мере это конкретное значение, если в контексте точно не указывается иное. Таким образом, например, ссылка на «материал» является ссылкой по меньшей мере на один из таких материалов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области, и т.д.

[0033] Когда значение определяется как приближение с использованием дескриптора «примерно», следует иметь в виду, что конкретное значение образует другой вариант осуществления. Обычно использование термина «примерно» указывает на приближения, которые могут изменяться в зависимости от желаемых свойств, которые должны быть получены с помощью раскрытого предмета изобретения, и должны интерпретироваться в конкретном контексте, где используется данный термин, исходя из его функции. Специалист в данной области сможет интерпретировать это как обычно. В некоторых случаях количество значащих цифр, используемых для конкретного значения, может быть одним неограничивающим методом определения объема слова «примерно». В других случаях градации, используемые в серии значений, могут использоваться для определения предполагаемого интервала значений, доступного для каждого значения, определяемого в сочетании со словом «примерно». Все интервалы значений, когда они присутствуют, являются инклюзивными и могут комбинироваться. То есть ссылки на значения, указанные в диапазонах, включают каждое значение в этом диапазоне.

[0034] Термин «алкил» относится к алифатической группе, содержащей от 1 до 6 атомов углерода, например 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и включает, например, метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил. Алкил может быть необязательно замещенным одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена (F, Cl, Br или I, предпочтительно F), -OH, -OC₁₋₆алкила, -CN, -NH₂, -NH(C₁₋₆алкила) или -NH(C₁₋₆алкил)₂.

[0035] Термин «алкокси» относится к -O-алкилу, где алкил принимает значения, описанные выше. Алкокси может быть необязательно замещенным одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена (F, Cl, Br или I, предпочтительно F), -OH, -OC₁₋₆алкила, -CN, -NH₂, -NH(C₁₋₆алкил) или -NH(C₁₋₆алкил)₂.

[0036] Термин «циклоалкил» относится к циклическому алифатическому алкилу, содержащему от 3 до 8 атомов углерода, например 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода, и включает, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил. Циклоалкил может быть необязательно замещенным одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена (F, Cl, Br или I, предпочтительно F), -OH, -OC₁₋₆алкила, -CN, -NH₂, -NH(C₁₋₆алкил) или -NH(C₁₋₆алкил)₂.

[0037] Термин «алкенил» относится к алифатической группе, содержащей от 2 до 6 атомов углерода, например 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и по меньшей мере одну точку ненасыщения, которая представляет собой двойную связь. Таким образом, термин «алкенил» включает, например, этенил, пропенил, бутенил, пентенил или гексенил.

Алкенил может быть необязательно замещенным одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена (F, Cl, Br или I, предпочтительно F), -ОН, -С₁₋₆алкила, -ОС₁₋₆алкила, -СN, -NH₂, -NH(С₁₋₆алкил) или -NH(С₁₋₆алкил)₂.

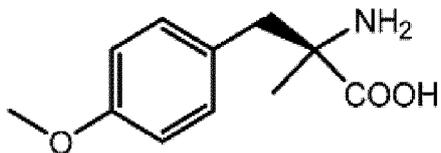
[0038] Термин «галоген» или «гало», когда используется в настоящем описании, относится к атомам Cl, Br, F или I.

[0039] Термин «арил» относится к 6-15-членным моноциклическим, бициклическим или трициклическим углеводородным кольцевым системам, включая мостиковые, спиро и/или конденсированные кольцевые системы, в которых по меньшей мере одно из колец является ароматическим. Арильная группа может содержать 6 (т.е. фенил) или от примерно 9 до примерно 15 атомов в кольце, например 6 (т.е., фенил) или от примерно 9 до примерно 11 атомов в кольце. В некоторых вариантах осуществления арильные группы включают, но не ограничиваются только ими, нафтил, инданил, инденил, антрил, фенантрил, флуоренил, 1,2,3,4-тетрагидронафталини, 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензоциклопентенил и 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензоциклопентенил. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой нафтил. Арил может быть необязательно замещенным одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена (F, Cl, Br или I, предпочтительно F), -ОН, -ОС₁₋₆алкила, -СN, -NH₂, -NH(С₁₋₆алкила) или -NH(С₁₋₆алкил)₂.

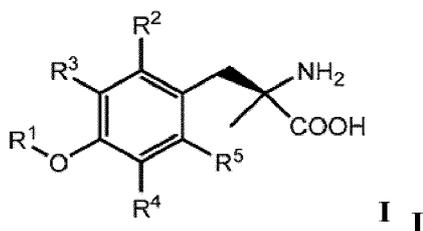
[0040] Когда представлен список, следует иметь в виду, что, если не указано иное, каждый отдельный элемент этого списка и каждая комбинация этого списка должны интерпретироваться как отдельный вариант осуществления. Например, перечень вариантов осуществления, представленных как «А, В или С», следует интерпретировать как включающий варианты осуществления «А», «В», «С», «А или В», «А или С», «В или С» или «А, В или С».

[0041] Следует иметь в виду, что некоторые отличительные признаки настоящего изобретения, которые для разъяснения описаны в настоящем документе в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть представлены в сочетании в одном варианте осуществления. То есть, если варианте не являются очевидно несовместимыми и явно не исключены, каждый отдельный вариант осуществления считается совместимым с любым(и) другим(и) вариантом(ами) осуществления, и такая комбинация рассматривается как еще один вариант осуществления. И наоборот, различные отличительные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть представлены отдельно или в любой комбинации. Кроме того, следует отметить, что формула изобретения может быть составлена таким образом, чтобы исключить любой необязательный элемент. Таким образом, это утверждение предназначено для использования в качестве уже существующего обоснования для использования такой исключительной терминологии, как «исключительно», «только» и т.п., в отношении перечисленных элементов формулы изобретения или использования «отрицательного» ограничения. Наконец, хотя вариант осуществления может быть описан как часть серии стадий или как часть более общей структуры, каждая указанная стадия также может рассматриваться сама по себе как независимый вариант осуществления.

[0042] Ввиду преимуществ, обеспеченных композициями D-метиризина, предоставлены способы их получения. Термины «D-метиризин», «D- α -метиризин» и «D- α -метилтиризин», когда используются в настоящем описании, являются взаимозаменяемыми и относятся к 2-амино-3-(4-гидроксифенил)-2-метилпропановой кислоте. Структура D-метиризина имеет следующий вид:



[0043] Таким образом, в настоящем описании представлены способы получения соединения формулы I.



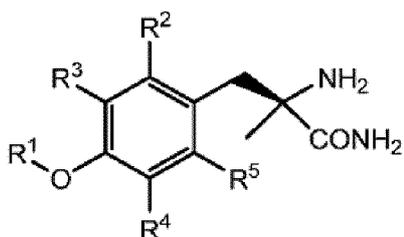
[0044] В этих соединениях R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил или арил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, такой как метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил. Предпочтительно, R^1 представляет собой метил. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил. В дополнительных вариантах осуществления R^1 представляет собой арил, такой как фенил.

[0045] $R^2 - R^5$ независимо представляют собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-8} циклоалкил или арил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-8} циклоалкил или арил. В других вариантах осуществления R^2 представляет собой H. В дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой галоген, такой как F, Cl, Br или I. В других дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, такой как метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил. В других дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой C_{1-6} алкокси, такой как метокси, этокси, пропокси, бутокси, пентокси или гексокси. В других вариантах осуществления R^2 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил. В дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой арил, такой как фенил. Предпочтительно, R^2 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-8} циклоалкил или арил. В других вариантах осуществления R^3 представляет собой H. В дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой галоген, такой как F, Cl, Br или I. В других дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, такой как метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил. В других дополнительных вариантах

осуществления R^3 представляет собой C_{1-6} алкокси, такой как метокси, этокси, пропокси, бутокси, пентокси или гексокси. В других вариантах осуществления R^3 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил. В дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой арил, такой как фенил. Предпочтительно, R^3 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-8} циклоалкил или арил. В других вариантах осуществления R^4 представляет собой H. В дополнительных вариантах осуществления R^4 представляет собой галоген, такой как F, Cl, Br или I. В других дополнительных вариантах осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, такой как метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил. В других дополнительных вариантах осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} алкокси, такой как метокси, этокси, пропокси, бутокси, пентокси или гексокси. В других вариантах осуществления R^4 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил. В дополнительных вариантах осуществления R^4 представляет собой арил, такой как фенил. Предпочтительно, R^4 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-8} циклоалкил, или арил. В других вариантах осуществления R^5 представляет собой H. В дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой галоген, такой как F, Cl, Br или I. В других вариантах осуществления R^5 представляет собой C_{1-6} алкил, такой как метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил. В других дополнительных вариантах осуществления R^5 представляет собой C_{1-6} алкокси, такой как метокси, этокси, пропокси, бутокси, пентокси или гексокси. В других вариантах осуществления R^5 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, или циклооктил. В дополнительных вариантах осуществления R^5 представляет собой арил, такой как фенил. Предпочтительно, R^5 представляет собой H.

[0046] Предпочтительно, все $R^2 - R^5$ представляют собой H. Более предпочтительно, соединение формулы **I** представляет собой D-метирозин.

[0047] Способы получения соединений формулы **I** включают взаимодействие соединения формулы **II** с водной кислотой в растворителе при подходящей температуре в течение по меньшей мере примерно 48 часов.

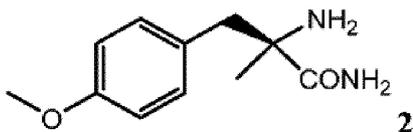


II

[0048] В указанных соединениях формулы **II** R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил или арил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, такой как метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил. Предпочтительно, R^1

метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил. В других дополнительных вариантах осуществления R^5 представляет собой C_{1-6} алкокси, такой как метокси, этокси, пропокси, бутокси, пентокси или гексокси. В других вариантах осуществления R^5 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил. В дополнительных вариантах осуществления R^5 представляет собой арил, такой как фенил. Предпочтительно, R^5 представляет собой H.

[0050] Предпочтительно, все $R^2 - R^5$ представляют собой H. Более предпочтительно, R^1 представляет собой метил, и все $R^2 - R^5$ представляют собой H, т.е. соединение формулы II представляет собой соединение 2.

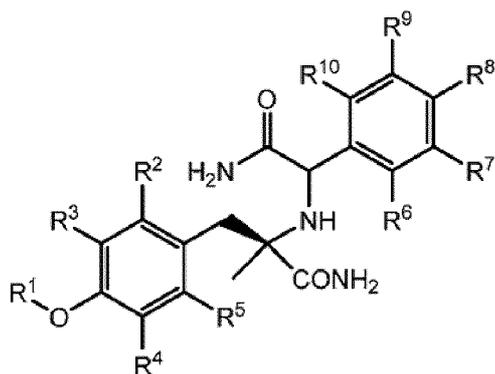


[0051] Как описано, способы включают взаимодействие соединения формулы II с водной кислотой в растворителе при подходящей температуре в течение по меньшей мере примерно 48 часов. В некоторых вариантах осуществления водная кислота представляет собой водный гидрогалогенид, такой как гидрохлорид (соляная кислота), гидробромид (бромистоводородная кислота) или гидройодид (йодистоводородная кислота). Более предпочтительно, водная кислота представляет собой гидробромид. Растворитель может быть выбран специалистом в данной области из водных растворителей. Термин «водная», когда используется в настоящем описании, относится к жидкости, содержащей по меньшей мере примерно 10% об. Воды из расчета на общий объем жидкости. В некоторых вариантах осуществления водная жидкость содержит по меньшей мере примерно 20% об., примерно 30% об., примерно 40% об., примерно 50% об., примерно 60% об., примерно 70% об., примерно 80% об., примерно 90% об., примерно 95% об. или примерно 99% об. воды из расчета на общий объем жидкости. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой водный раствор простого эфира, такого как среди прочих диэтиловый эфир, диметиловый эфир, метилэтиловый эфир, дифениловый эфир или дипропиловый эфир, или воду. Предпочтительно, растворитель представляет собой воду.

[0052] Желательно, реакция проводится при повышенной температуре, то есть при температуре выше комнатной. В некоторых вариантах осуществления реакция проводится при температуре по меньшей мере примерно 30°C, примерно 35°C, примерно 40°C, примерно 45°C, примерно 50°C, примерно 55°C или примерно 60°C. Предпочтительно, реакция проводится при температуре от примерно 40 до примерно 55°C, от примерно 40 до примерно 50°C, от примерно 40 до примерно 45°C, от примерно 45 до примерно 55°C, от примерно 45 до примерно 50°C, от примерно 50 до примерно 55°C. Более предпочтительно, реакция проводится при температуре от примерно 45 до примерно 55°C. Реакция желательно проводится в течение подходящего периода времени для превращения соединения формулы II в соединение формулы I. В некоторых вариантах осуществления реакция проводится в течение по меньшей мере примерно 1 дня или по меньшей мере

примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6 или примерно 7 дней, предпочтительно в течение по меньшей мере примерно 2 дней. Соединение формулы I может быть выделено с использованием методов, известных специалистам в данной области. В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы I выделяется с использованием нейтрализации. Специалист в данной области техники сможет выбрать подходящее для нейтрализации основание из числа гидроксидных оснований, таких как, но без ограничения только ими, например среди прочих гидроксид аммония, гидроксид натрия, гидроксид калия или гидроксид лития или их комбинации.

[0053] Соединения формулы II могут быть получены из соединений III.



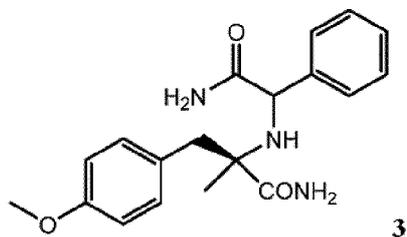
III

[0054] В соединениях формулы III $R^1 - R^5$ принимают значения, определенные выше; $R^6 - R^{10}$ независимо представляют собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, $NR^{11}R^{12}$, OH, C_{1-6} алкокси или арил; и R^{11} и R^{12} независимо представляют собой H или C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, $NR^{11}R^{12}$, OH, C_{1-6} алкокси, или арил. В других вариантах осуществления R^6 представляет собой H. В дополнительных вариантах осуществления R^6 представляет собой галоген, такой как F, Cl или Br. В дополнительных вариантах осуществления R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, такой как метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил. В других дополнительных вариантах осуществления R^6 представляет собой C_{2-6} алкенил, такой как этенил, пропенил, бутенил, пентенил или гексенил. В дополнительных вариантах осуществления R^6 представляет собой $NR^{11}R^{12}$, такой как NH_2 или $N(C_{1-6}алкил)(C_{1-6}алкил)$. В других дополнительных вариантах осуществления R^6 представляет собой OH. В других дополнительных вариантах осуществления R^6 представляет собой C_{1-6} алкокси, такой как метокси, этокси, пропокси, бутокси, пентокси или гексокси. В дополнительных вариантах осуществления R^6 представляет собой арил, такой как фенил.

[0055] В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, $NR^{11}R^{12}$, OH, C_{1-6} алкокси или арил. В других вариантах осуществления R^7 представляет собой H. В дополнительных вариантах осуществления R^7 представляет собой галоген, такой как F, Cl или Br. В дополнительных вариантах осуществления R^7 представляет собой C_{1-6} алкил, такой как метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил. В других дополнительных вариантах осуществления R^7 представляет собой C_{2-6} алкенил, такой как этенил, пропенил, бутенил, пентенил или гексенил. В дополнительных вариантах

осуществления R¹⁰ представляет собой арил, такой как фенил.

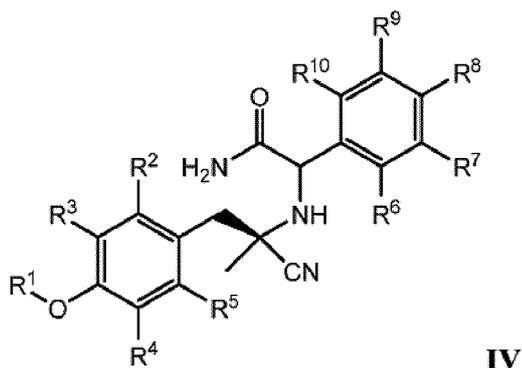
[0059] Предпочтительно, по меньшей мере один из R⁶ - R¹⁰ представляет собой H, и, более предпочтительно, все R⁶ - R¹⁰ представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы III представляет собой соединение 3:



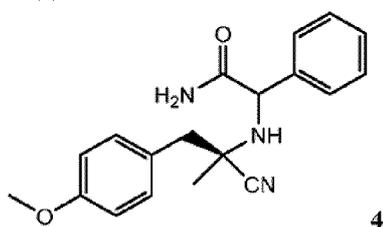
[0060] Соединение формулы III может подвергаться превращению в соединение формулы II гидрированием соединения формулы III в растворителе при подходящей температуре для получения соединения формулы II или его сольвата. В некоторых вариантах осуществления гидрирование проводится с использованием палладиевого катализатора и источника водорода. Палладиевый катализатор может выбираться специалистом в данной области среди прочих из Pd/C, ацетата палладия, Pd(OAc)₂, тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0), Pd(PPh₃)₄, дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II), PdCl₂(PPh₃)₂ или дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II). Палладиевый катализатор может добавляться в одной аликвоте или в двух или более аликвотах, например в 2, 3, 4 или 5 аликвотах, предпочтительно в 2 аликвотах. Термин «источник водорода», когда используется в настоящем описании, относится к реагенту, который поставляет атомы водорода. В некоторых вариантах осуществления источником водорода является газообразный водород, этен, пропен, бутен или кислота, такая как среди прочих муравьиная кислота, этановая кислота, пропановая кислота или бутановая кислота или их комбинации. Предпочтительно, источником водорода является муравьиная кислота. Источник водорода может добавляться в одной аликвоте или в двух или более аликвотах, например 2, 3, 4 или 5 аликвотах, предпочтительно в 2 аликвотах. В некоторых вариантах осуществления реакция включает единственную аликвоту палладиевого катализатора, единственную аликвоту источника водорода, предпочтительно муравьиной кислоты, или их комбинацию. Желательно, для гидрирования используется избыток источника водорода. В некоторых вариантах осуществления добавляется по меньшей мере примерно 2, по меньшей мере примерно 3, по меньшей мере примерно 4, по меньшей мере примерно 5, по меньшей мере примерно 6, по меньшей мере примерно 7, по меньшей мере примерно 8, по меньшей мере примерно 9, по меньшей мере примерно 10, по меньшей мере примерно 20, по меньшей мере примерно 25 или по меньшей мере примерно 50 эквивалентов источника водорода. Желательно, реакция проводится при повышенной температуре, т.е. при температуре выше комнатной. Гидрирование проводится при температуре по меньшей мере примерно 30°C, примерно 35°C, примерно 40°C, примерно 45°C, примерно 50°C, примерно 55°C или примерно 60°C. Предпочтительно, гидрирование проводится при температуре от примерно 40 до примерно

55°C, от примерно 40 до примерно 50°C, от примерно 40 до примерно 45°C, от примерно 45 до примерно 55°C, от примерно 45 до примерно 50°C, от примерно 50 до примерно 55°C. Более предпочтительно, гидрирование проводится при температуре от примерно 45 до примерно 55°C. Гидрирование проводится в спиртовом растворителе, таком как среди прочих метанол, этанол, пропанол, бутанол или их комбинации. Предпочтительно, спиртовым растворителем является метанол.

[0061] Соединение формулы III может быть получено взаимодействием соединения формулы IV с гидролизующим агентом. Структура соединения формулы IV представлена ниже, где R¹ - R¹⁰ принимают значения, определенные в настоящем описании.



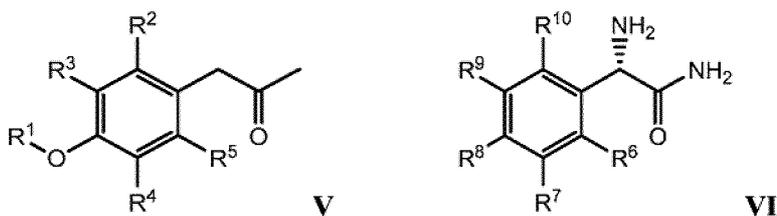
[0062] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы IV представляет собой соединение 4:



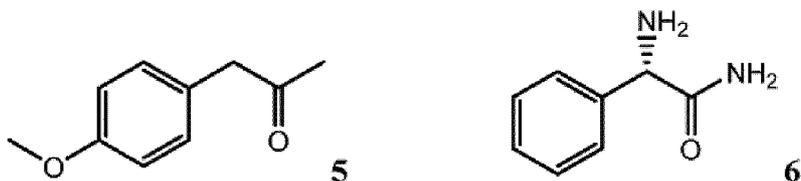
[0063] Гидролизующий агент представляет собой кислоту, основание, гидропероксид или фермент. В некоторых вариантах осуществления гидролизующий агент представляет собой кислоту, такую как серная кислота, сульфоновая кислота, такая как CF₃SO₃H, гидрогалогенид, такой как соляная кислота, бромистоводородная кислота или йодистоводородная кислота, уксусная кислота или полифосфорная кислота, предпочтительно серная кислота. В других вариантах осуществления гидролизующий агент представляет собой основание, такое как среди прочих амин, например аммиак, диэтиламин или метиламин, или бикарбонат натрия. В дополнительных вариантах осуществления гидролизующий агент представляет собой пероксид, такой как среди прочих гидропероксид, ацетилацетонпероксид, трет-бутилгидропероксид или диацетилпероксид или их комбинации. Предпочтительно, гидролизующим агентом является гидропероксид. В других дополнительных вариантах осуществления гидролизующий агент представляет собой фермент, такой как протеаза, амилаза или липаза. Гидролизующий агент добавляется со скоростью, которая контролирует реакцию, как определено специалистом в данной области. Желательно, гидролизующий агент добавляется со скоростью, которая

контролирует экзотермическую реакцию. В некоторых вариантах осуществления гидролизующий агент добавляется по каплям или в течение некоторого периода времени. В других вариантах осуществления гидролизующий агент добавляется в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно 1 минуту, по меньшей мере примерно 5 минут, по меньшей мере примерно 10 минут, по меньшей мере примерно 30 минут или по меньшей мере примерно 60 минут. Гидролиз может проводиться в растворителе, таком как дихлорметан, и/или при температурах ниже комнатной температуры. Предпочтительно, гидролиз проводится при температуре от примерно -25 до примерно 25°C, более предпочтительно от примерно -10 до примерно 10°C или наиболее предпочтительно от примерно 0 до примерно 10°C. Реакция может проводиться в растворителе, смешиваемом с кислотой, включая среди прочих, но без ограничения только ими, дихлорметан, спиртовые растворители, такие как метанол, этилацетат, пропан-2-он, циклопентан или 2-метилтетрагидрофуран или их комбинации, такие как этилацетат/этанол или пропан-2-он/циклопентан. Предпочтительно, растворителем является дихлорметан.

[0064] Соединение формулы **IV** получают (а) взаимодействием соединения формулы **V** с соединением формулы **IV** в присутствии кислоты; и (b) взаимодействием продукта стадии (а) с источником цианида, где $R^1 - R^{10}$ принимают значения, определенные в настоящем описании.



[0065] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы **V** представляет собой соединение **5**. В других вариантах осуществления соединения формулы **VI** представляет собой соединение **6**. В дополнительных вариантах осуществления соединения формулы **V** представляет собой соединение **5**, и соединения формулы **VI** представляет собой соединение **6**.



[0066] При получении соединения формулы **IV** стадия (а) проводится с использованием кислоты. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой водную кислоту в растворителе, и реакция проводится при подходящей температуре в течение по меньшей мере примерно 48 часов. В некоторых вариантах осуществления водная кислота представляет собой водный гидрогалогенид, такой как гидрохлорид (соляная кислота), гидробромид (бромистоводородная кислота) или гидройодид (йодистоводородная кислота). Предпочтительно, водная кислота представляет собой

гидрохлорид. Стадия (а) может проводиться при температуре ниже примерно температуры окружающей среды или комнатной температуры, т.е. ниже примерно 25°C. Предпочтительно, стадия (а) проводится при температуре от примерно -25 до примерно 25°C, более предпочтительно от примерно -10 до примерно 10°C или наиболее предпочтительно от примерно 0 до примерно 10°C. Реакция может проводиться в растворителе, который является смешиваемым с кислотой. В некоторых вариантах осуществления, растворитель на стадии (а) представляет собой водный растворитель, предпочтительно водный спиртовой растворитель, такой как среди прочих метанол, этанол, пропанол, бутанол. Предпочтительно, спиртовым растворителем является метанол.

[0067] Стадия (b) получения соединения формулы **IV** включает добавление источника цианида к продукту стадии (а). В некоторых вариантах осуществления источник цианида представляет собой цианид натрия или цианид калия, предпочтительно цианид натрия. Стадия (b) желателно проводится при повышенных температурах, таких как температуры выше комнатной температуры или выше температуры окружающей среды. В некоторых вариантах осуществления стадия (b) проводится при температуре по меньшей мере примерно 25°C, т.е. по меньшей мере примерно 30°C, примерно 35°C, примерно 40°C, примерно 45°C, примерно 50°C или примерно 55°C, предпочтительно по меньшей мере примерно 40°C.

[0068] Дополнительные стадии могут проводиться для очистки одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы **I** является очищенным, предпочтительно соединение **I** является очищенным. В других вариантах осуществления соединение формулы **II** является очищенным. В дополнительных вариантах осуществления соединение формулы **III** является очищенным. В других дополнительных вариантах осуществления соединение формулы **IV** является очищенным.

[0069] Очистка соединения **I** может проводиться превращением соединения формулы **I** в соль соединения формулы **I**, затем превращением соли соединения **I** в очищенное соединение **I**. Превращение соединения **I** в соль соединения **I** проводится с использованием водной кислоты. В некоторых вариантах осуществления водная кислота представляет собой гидрогалогенид, такой как соляная кислота, бромистоводородная кислота или йодистоводородная кислота, предпочтительно соляная кислота. Соль может образовываться при использовании повышенных температур, то есть температур выше комнатной температуры. Реакция проводится в водном растворителе, таком как вода. В некоторых вариантах осуществления реакция проводится при температуре по меньшей мере примерно 25°C, примерно 30°C, примерно 40°C, примерно 50°C, примерно 60°C или примерно 70°C, предпочтительно по меньшей мере примерно 50°C. Реакция выдерживается при повышенных температурах в течение периода времени, достаточного для образования соли соединения **I**. В некоторых вариантах осуществления реакция выдерживается в течение по меньшей мере примерно 10 минут, примерно 20 минут, примерно 30 минут, примерно 40 минут, примерно 50 минут или примерно 60 минут, предпочтительно по

меньшей мере примерно 30 минут. После образования соли реакционный раствор необязательно охлаждается. В некоторых вариантах осуществления реакционный раствор охлаждается до температуры в интервале от примерно 10 до примерно 30°C, предпочтительно от примерно 10 до примерно 25°C, более предпочтительно от примерно 15 до примерно 25°C или еще более предпочтительно до примерно 20°C. После образования соль соединения **I** может подвергаться превращению снова в соединение формулы **I**. В некоторых вариантах осуществления превращение соли соединения **I** до нейтрального соединения формулы **I** проводится кристаллизацией очищенного соединения формулы **I**, предпочтительно кристаллизацией очищенного D-метирозина. В некоторых вариантах осуществления очищенное соединение **I** получают доведением значения рН от примерно 4 до примерно 7. В некоторых вариантах осуществления значение рН доводится до примерно 4, примерно 4,5, примерно 5, примерно 5,5, примерно 6, примерно 6,5 или примерно 7. Предпочтительно, значение рН доводится до значения от примерно 5 до примерно 6. Значение рН может регулироваться с использованием условий, подходящих для превращение кислотной соли в нейтральное соединение. В некоторых вариантах осуществления значение рН регулируется с использованием основания, такого как гидроксидное основание, например гидроксида натрия, гидроксида калия или гидроксида аммония, предпочтительно гидроксида аммония. Значение рН может регулироваться при повышенных температурах, таких как по меньшей мере примерно 40°C. В некоторых вариантах осуществления значение рН регулируется при температуре примерно 40°C, примерно 45°C, примерно 50°C, примерно 55°C, примерно 60°C, примерно 65°C или примерно 70°C, предпочтительно от примерно 40 до примерно 60°C, или предпочтительно от примерно 45 до примерно 55°C.

[0070] Очистка соединения **III** может осуществляться кристаллизацией. Кристаллизация может проводиться с использованием водного растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой воду. В других вариантах осуществления растворитель содержит воду и другой растворитель, который способен смешиваться с водой, такой как среди прочих метилизобутилкетон, уксусная кислота, ацетон, ацетонитрил, N-метил-2-пирролидон или их комбинации. Предпочтительно, растворитель представляет собой смесь вода/метилизобутилкетон. Кристаллизация может осуществляться при повышенных температурах, таких как по меньшей мере примерно 40°C. В некоторых вариантах осуществления значение рН регулируется при температуре примерно 40°C, примерно 45°C, примерно 50°C, примерно 55°C, примерно 60°C, примерно 65°C, примерно 70°C, примерно 75°C, примерно 80°C, примерно 85°C или примерно 90°C, предпочтительно от примерно 60 до примерно 90°C или более предпочтительно от примерно 70 до примерно 80°C. Повышенная температура поддерживается обычно в течение периода времени, который определяется специалистом в данной области, и затем раствор охлаждается. В некоторых вариантах осуществления раствор охлаждается до температуры ниже примерно комнатной температуры, такой как температура в интервале от примерно -20 до примерно 20°C. В некоторых вариантах осуществления раствор

охлаждается до примерно -20°C , примерно -15°C , примерно -10°C , примерно 5°C , примерно 0°C , примерно 5°C , примерно 10°C , примерно 15°C или примерно 20°C , предпочтительно от примерно -5 до примерно 10°C или более предпочтительно от примерно 0 до примерно 5°C .

[0071] Композиции, содержащие D-метирозин

[0072] Фармацевтические композиции, применимые в соответствии с настоящим изобретением, в некоторых вариантах осуществления содержат одно или несколько соединений формулы **I**, таких как D-метирозин, в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе с другими необязательными подходящими фармацевтически инертными или неактивными ингредиентами. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений формулы **I**, таких как D-метирозин, присутствует единственной композицией. В дополнительных вариантах осуществления одно или несколько соединений формулы **I**, таких как D-метирозин, объединено с одним или несколькими эксципиентами и/или другими терапевтическими средствами, которые описаны ниже. В некоторых вариантах осуществления D-метирозин получен как описано в настоящем документе.

[0073] Композиции по настоящему изобретению могут содержать различные количества одного или нескольких соединений формулы **I**. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления композиции содержат различные количества D-метирозина. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере примерно 10% масс. D-метирозина из расчета на массу композиции. В других вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере примерно 20% масс., по меньшей мере примерно 30% масс., по меньшей мере примерно 40% масс., по меньшей мере примерно 50% масс., по меньшей мере примерно 60% масс., по меньшей мере примерно 70% масс., по меньшей мере примерно 80% масс., по меньшей мере примерно 90% масс. или примерно 100% масс. D-метирозина из расчета на массу композиции. В других вариантах осуществления композиция содержит от примерно 10 до примерно 90% масс. D-метирозина, от примерно 10 до примерно 80% масс., от примерно 10 до примерно 70% масс., от примерно 10 до примерно 60% масс., от примерно 10 до примерно 50% масс., от примерно 10 до примерно 40% масс., от примерно 10 до примерно 30% масс., от примерно 10 до примерно 20% масс., от примерно 20 до примерно 90% масс., от примерно 20 до примерно 80% масс., от примерно 20 до примерно 70% масс., от примерно 20 до примерно 60% масс., от примерно 20 до примерно 50% масс., от примерно 20 до примерно 40% масс., от примерно 20 до примерно 30% масс., от примерно 30 до примерно 90% масс., от примерно 30 до примерно 80% масс., от примерно 30 до примерно 70% масс., от примерно 30 до примерно 60% масс., от примерно 30 до примерно 50% масс., от примерно 30 до примерно 40% масс., от примерно 40 до примерно 90% масс., от примерно 40 до примерно 80% масс., от примерно 40 до примерно 70% масс., от примерно 40 до примерно 60% масс. или от примерно 40 до примерно 50% масс. D-метирозина из расчета на массу композиции. В дополнительных вариантах осуществления композиция содержит от примерно 50 до примерно 99% масс. D-метирозина из расчета на массу композиции. В других

дополнительных вариантах осуществления композиция содержит от примерно 50 до примерно 90% масс. D-метирозина, от примерно 50 до примерно 80% масс., от примерно 50 до примерно 70% масс., от примерно 50 до примерно 60% масс., от примерно 60 до примерно 99% масс., от примерно 60 до примерно 90% масс., от примерно 60 до примерно 80% масс., от примерно 60 до примерно 70% масс., от примерно 70 до примерно 99% масс., от примерно 70 до примерно 90% масс., от примерно 70 до примерно 80% масс., от примерно 80 до примерно 99% масс., от примерно 90 до примерно 99% масс. D-метирозина из расчета на массу композиции. В другом дополнительном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере примерно 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 99% масс. D-метирозина из расчета на массу композиции.

[0074] Композиции также могут представлять собой смеси, содержащие D-метирозин и L-метирозин. В некоторых вариантах осуществления смесь содержит L-метирозин и по меньшей мере примерно 10% масс. D-метирозина из расчета на массу композиции. В дополнительных вариантах осуществления смесь содержит L-метирозин и по меньшей мере примерно 15% масс. D-метирозина, по меньшей мере примерно 20% масс., по меньшей мере примерно 25% масс., по меньшей мере примерно 30% масс., по меньшей мере примерно 35% масс., по меньшей мере примерно 40% масс., по меньшей мере примерно 45% масс., по меньшей мере примерно 50% масс., по меньшей мере примерно 55% масс., по меньшей мере примерно 60% масс., по меньшей мере примерно 65% масс., по меньшей мере примерно 70% масс., по меньшей мере примерно 75% масс., по меньшей мере примерно 80% масс., по меньшей мере примерно 85% масс., по меньшей мере примерно 90% масс., по меньшей мере примерно 95% масс. или по меньшей мере примерно 99% масс. D-метирозина из расчета на массу композиции. В некоторых вариантах осуществления смесь содержит D-метирозин и по меньшей мере примерно 10% масс. L-метирозина из расчета на массу композиции. В других вариантах осуществления смесь содержит D-метирозин и по меньшей мере примерно 15% масс. L-метирозина, по меньшей мере примерно 20% масс., по меньшей мере примерно 25% масс., по меньшей мере примерно 30% масс., по меньшей мере примерно 35% масс., по меньшей мере примерно 40% масс., по меньшей мере примерно 45% масс., по меньшей мере примерно 50% масс., по меньшей мере примерно 55% масс., по меньшей мере примерно 60% масс., по меньшей мере примерно 70% масс., по меньшей мере примерно 80% масс., по меньшей мере примерно 90% масс., или примерно 100% масс. L-метирозина из расчета на массу композиции.

[0075] В других дополнительных вариантах осуществления смесь содержит примерно 10% масс. D-метирозина и примерно 90% масс. L-метирозина, примерно 15% масс. D-метирозина и примерно 85% масс. L-метирозина, примерно 20% масс. D-метирозина и примерно 80% масс. L-метирозина, примерно 25% масс. D-метирозина и примерно 75% масс. L-метирозина, примерно 30% масс. D-метирозина и примерно 70% масс. L-метирозина, примерно 35% масс. D-метирозина и примерно 65% масс. L-метирозина, примерно 40% масс. D-метирозина и примерно 60% масс. L-метирозина,

примерно 45% масс. D-метирозина и примерно 55% масс. L-метирозина, примерно 55% масс. D-метирозина и примерно 45% масс. L-метирозина, примерно 60% масс. D-метирозина и примерно 40% масс. L-метирозина, примерно 65% масс. D-метирозина и примерно 35% масс. L-метирозина, примерно 70% масс. D-метирозина и примерно 30% масс. L-метирозина, примерно 75% масс. D-метирозина и примерно 25% масс. L-метирозина, примерно 80% масс. D-метирозина и примерно 20% масс. L-метирозина, примерно 85% масс. D-метирозина и примерно 15% масс. L-метирозина или примерно 90% масс. D-метирозина и примерно 10% масс. L-метирозина.

[0076] (i) Соли

[0077] Соединения формулы **I**, такие как D-метирозин, полученные как описано в настоящем изобретении, могут включать таутомерные формы структур, представленных в настоящем документе, характеризующиеся биоактивностью изображенных структур. Кроме того, любое из соединений, описанных в настоящем документе, включая соединения формулы **I**, формулы **II**, формулы **III**, формулы **IV**, формулы **V** или формулы **VI** или соединение **1**, соединение **2**, соединение **3**, соединение **4**, соединение **5** или соединение **6**, может быть выделено или использоваться в форме солей, полученных из фармацевтически или физиологически приемлемых кислот, оснований, щелочных металлов или щелочно-земельных металлов.

[0078] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли могут быть получены из органических и неорганических кислот, включая, например, уксусную, пропионовую, молочную, лимонную, винную, янтарную, фумаровую, малеиновую, малоновую, миндальную, яблочную, фталевую, соляную, бромистоводородную, фосфорную, азотную, серную, метансульфоновую, нафталинсульфоновую, бензолсульфоновую, толуолсульфоновую, камфорсульфоновую и аналогично известные приемлемые кислоты.

[0079] В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли также могут быть получены из неорганических оснований, желательно солей щелочных металлов, включая, например, натрий, литий или калий, таких как гидроксиды щелочных металлов. Примеры неорганических оснований включают, но без ограничения только ими, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция и гидроксид магния. Фармацевтически приемлемые соли также могут быть получены из органических оснований, таких как аммониевые соли, моно-, ди- и триметиламмоний, моно-, ди- и триэтиламмоний, моно-, ди- и трипропиламмоний, этилдиметиламмоний, бензилдиметиламмоний, циклогексиламмоний, бензиламмоний, дибензиламмоний, пиперидиний, морфолиний, пирролидиний, пиперазиний, 1-метилпиперидиний, 4-этилморфолиний, 1-изопропилпирролидиний, 1,4-диметилпиперазиний, 1-н-бутилпиперидиний, 2-метилпиперидиний, 1-этил-2-метилпиперидиний, моно-, ди- и триэтанолламмоний, этилдиэтанолламмоний, н-бутилмоноэтанолламмоний, трис(гидроксиметил)метиламмоний, фенилмоноэтанолламмоний, диэтаноламин, этилендиамин и т.п. В одном примере основание выбрано из гидроксида натрия, гидроксида лития, гидроксида калия и их смесей.

[0080] (ii) Пролекарства

[0081] Соли, а также другие соединения, полученные как описано в настоящем документе, могут быть представлены в форме сложных эфиров, карбаматов и других обычных «пролекарственных» формах, которые при введении в такой форме подвергаются превращению в активный фрагмент *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления пролекарства представляют собой сложные эфиры. В других вариантах осуществления пролекарства представляют собой карбаматы. См., например, публикации В. Testa and J. Caldwell, "Prodrugs Revisited: The "Ad Hoc" Approach as a Complement to Ligand Design", *Medicinal Research Reviews*, 16(3):233-241, ed., John Wiley & Sons (1996), которая введена в настоящее описание в качестве ссылки.

[0082] (iii) Носители и разбавители

[0083] Фармацевтические композиции включают одно или несколько соединений формулы **I**, таких как D-метирозин, полученных как описано в настоящем документе, в чистом виде или с одним или несколькими фармацевтическими носителями для введения, доля которых определяется растворимостью и химической природой соединения, выбранным способом введения и стандартной фармакологической практикой. Фармацевтический носитель может быть твердым или жидким.

[0084] Хотя соединение формулы **I**, такое как D-метирозин, полученный как описано в настоящем документе, может вводиться само по себе, оно может также вводиться в присутствии одного или нескольких фармацевтических носителей, которые являются физиологически совместимыми. Носители могут быть в сухой или жидкой форме и должны быть фармацевтически приемлемыми. Жидкие фармацевтические композиции обычно представляют собой стерильные растворы или суспензии.

[0085] Когда используются жидкие носители, они желательны представляют собой стерильные жидкости. Жидкие носители обычно используются для получения растворов, суспензий, эмульсий, сиропов и эликсиров. В одном варианте осуществления соединение формулы **I**, такое как D-метирозин, полученный как описано в настоящем документе, растворено в жидком носителе. В другом варианте осуществления соединение суспензировано в жидком носителе. Специалист в области препаратов сможет выбрать подходящий жидкий носитель в зависимости от способа введения. В одном варианте осуществления жидкий носитель включает, но не ограничивается только ими, воду, органические растворители, масла, жиры или их смеси. В другом варианте осуществления жидкий носитель представляет собой воду, содержащую производные целлюлозы, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия. В дополнительном варианте осуществления жидкий носитель представляет собой воду и/или диметилсульфоксид. Примеры органических растворителей включают, но без ограничения только ими, спирты, такие как среди прочих одноатомные спирты и многоатомные спирты, например гликоли и их производные. Примеры масел включают, но без ограничения только ими, фракционированное кокосовое масло, арахисовое масло, кукурузное масло, масло земляного ореха и кунжутное масло, а также жирные сложные эфиры, такие как этилолеат и изопропилмирикат.

[0086] В качестве альтернативы, соединение формулы I, такое как D-метирозин, полученный как описано в настоящем документе, может вводиться в жидкий носитель. В одном варианте осуществления композиция может быть спрессована в лекарственную форму стандартной дозы, т.е. таблетку или капсуловидную таблетку. В другом варианте осуществления композиция может добавляться в лекарственную форму стандартной дозы, т.е. капсулу. В дополнительном варианте осуществления композиция может быть представлена для введения в виде порошка. Твердый носитель может выполнять различные функции, т.е. может выполнять функции двух и более эксципиентов, описанных ниже. Например, твердый носитель также может выступать в качестве вкусового агента, смазывающего вещества, солюбилизатора, суспендирующего агента, наполнителя, глиданта, добавки для прессования, связующего вещества, дезинтегрирующего вещества или инкапсулирующего материала. Подходящие твердые носители включают, но без ограничения только ими, фосфат кальция, дикальцийфосфат, стеарат магния, тальк, крахмал, сахара (включая, например, лактозу и сахарозу), целлюлозу (включая, например, микрокристаллическую целлюлозу, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия), поливинилпирролидин, низкоплавкие воски, ионообменные смолы и каолин. Твердый носитель может содержать другие подходящие эксципиенты, включая эксципиенты, описанные ниже.

[0087] Примеры эксципиентов, которые могут объединяться с соединением формулы I, таким как D-метирозин, полученный как описано в настоящем документе, включают, но без ограничения только ими, адьюванты, антиоксиданты, связующие вещества, буферные агенты, покрытия, красители, добавки для прессования, разбавители, дезинтегрирующие вещества, эмульгаторы, смягчающие вещества, инкапсулирующие материалы, наполнители, вкусовые агенты, вещества, способствующие скольжению, гранулирующие добавки, смазывающие вещества, металлохелаты, регуляторы осмотического давления, регуляторы pH, консерванты, солюбилизаторы, сорбенты, стабилизаторы, подслащивающие вещества, поверхностно-активные вещества, суспендирующие агенты, сиропы, загустители или регуляторы вязкости. См., эксципиенты, описанные в справочнике "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 5th Edition, Eds.: Rowe, Sheskey, и Owen, APhA Publications (Washington, DC), December 14, 2005, который введен в настоящее описание в виде ссылки.

[0088] В представленном далее примере были предприняты усилия для обеспечения точности указанных числовых значений (например, количеств, температуры и т.д.), но следует принимать во внимание некоторую экспериментальную погрешность и отклонение от показаний среднего. Если не указано иное, температура представлена в градусах Цельсия, давление является атмосферным или близким к нему.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

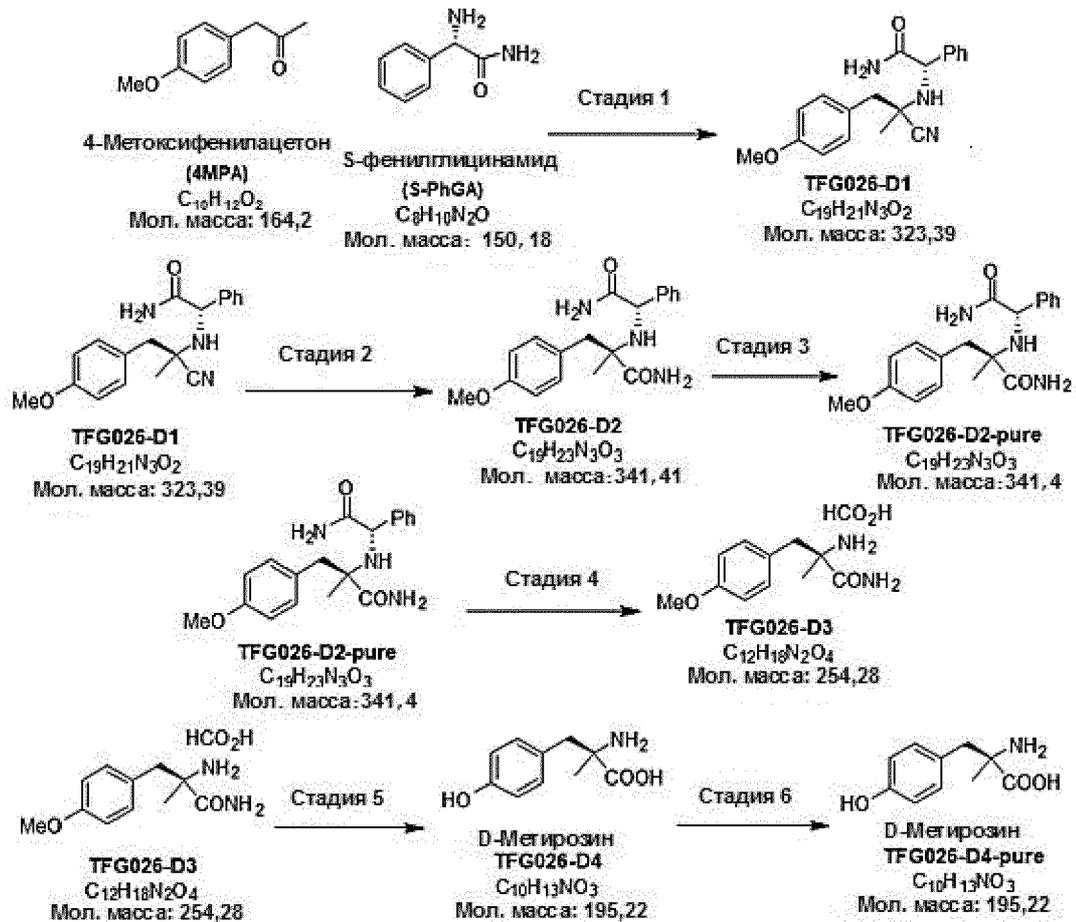


Схема 1

[0089] Стадия 1: Получение TFG026-D1 (выход 25 г)

[0090] В чистый реактор загружают S-PhGA (1,0 экв.), 4MPA (1,0 экв.), метанол (3,8 об.) и воду (6,9 об.), содержимое реактора охлаждают до $5 \pm 5^\circ\text{C}$ и добавляют конц. HCl (1,0 экв.), поддерживая внутреннюю температуру $\leq 20^\circ\text{C}$. После смыва остатка HCl небольшим количеством воды (~0,3 об.) в реактор загружают небольшими порциями в течение 15 минут NaCN (1,0 экв.), поддерживая внутреннюю температуру $\leq 20^\circ\text{C}$. Остаток NaCN смывают в реактор водой (~0,3 об.) и нагревают содержимое реактора до $45 \pm 5^\circ\text{C}$. Спустя 34 часа отбирают образец для контроля в процессе получения (in process control - IPC) для ВЭЖХ анализа. Смесь охлаждают до $20 \pm 5^\circ\text{C}$ и выдерживают в течение $\geq 1,5$ часа. Содержимое фильтруют и промывают осадок на фильтре смесью 7:3 (об./об.) вода:метанол ($2 \times 1,9$ об.) и затем 2-пропанолом ($2 \times 1,7$ об.). Твердый продукт сушат в вакууме при $\leq 45^\circ\text{C}$ с получением TFG026-D1 (77%). Примечание: Все расчеты выполнены исходя из 4MPA

[0091] Стадия 2: Получение TFG026-D2 (выход 32 г)

[0092] В чистый реактор загружают TFG026-D1 (1,0 экв.) и ДХМ (10 об.) и охлаждают до $0 \pm 5^\circ\text{C}$. Концентрированную серную кислоту (1,2 масс-экв.) загружают с постоянной скоростью в течение 1 часа, поддерживая внутреннюю температуру $5 \pm 5^\circ\text{C}$. Сразу отбирают IPC образец для ВЭЖХ анализа для определения полноты реакции. Затем в реакционную смесь в течение 2 часов загружают воду (20 об.), поддерживая внутреннюю температуру $\leq 25^\circ\text{C}$. Затем реакционную смесь выдерживают в течение ≥ 1 часа при $20 \pm 5^\circ\text{C}$.

Слои разделяют и органический слой промывают водой (1 об.). Объединенные органические слои промывают ДХМ (1 об.). Объединенные водные слои затем перегоняют при $\geq 30^{\circ}\text{C}$ для удаления любых остаточных количеств ДХМ. Водные слои затем охлаждают до $5 \pm 5^{\circ}\text{C}$ и обрабатывают 28-30% гидроксидом аммония (3 об.) в течение 1,5 часа, поддерживая внутреннюю температуру $\leq 25^{\circ}\text{C}$. Осадок фильтруют, промывают водой (2×5 об.) и твердый продукт сушат в вакууме ($\leq 45^{\circ}\text{C}$) с получением TFG026-D2 (89%).

[0093] Стадия 3: Получение очищенного TFG026-D2 (TFG026-D2-pure) (выход 32 г)

[0094] В чистый реактор загружают TFG026-D2 (1,0 экв.), воду (1 об.) и MIBK (10 об.). Суспензию перемешивают при $75 \pm 5^{\circ}\text{C}$ с получением прозрачного раствора. Реакционную смесь затем охлаждают до $0-5^{\circ}\text{C}$ и выдерживают в течение ≥ 1 часа. Полученную суспензию фильтруют, осадок на фильтре промывают MIBK (2×1 об.) и сушат твердый продукт при 35°C в вакууме с получением очищенного TFG026-D2 (95%).

[0095] Стадия 4: Получение TFG026-D3 (выход 30 г)

[0096] В чистый реактор загружают TFG026-D2-pure (1 экв.), 10%Pd/уголь (влажн.) (5% масс.) и MeOH (5,7 об.). Содержимое реактора нагревают до $55 \pm 5^{\circ}\text{C}$ и в течение ≥ 30 минут добавляют муравьиную кислоту (7,5 экв.) в воде (1,5 об.), поддерживая внутреннюю температуру $55 \pm 5^{\circ}\text{C}$. Смесь выдерживают в течение ≥ 1 часа и отбирают ИРС образец для ВЭЖХ анализа для определения полноты реакции. Реакционную смесь охлаждают до $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ и затем фильтруют. Катализатор промывают MeOH (3×1 об.). Объединенные фильтраты концентрируют до ~ 2 об. и загружают воду (0,6 об.). Эту процедуру концентрирования повторяют дважды. Загружают ДХМ (10 об.) и слои разделяют. Водный слой затем дополнительно промывают ДХМ (3×5 об.). Водную фазу концентрируют для удаления остаточного ДХМ и затем лиофилизируют с получением TFG026-D3 (62%).

[0097] Стадия 5: Получение TFG026-D4 (выход 18 г)

[0098] В чистый реактор загружают TFG026-D4 (1,0 экв.), воду (3 об.) и 48% HBr (11 экв.). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником и перемешивают в течение ~ 2 дней, после чего ВЭЖХ показывает завершение реакции. Содержимое реактора охлаждают до $50-55^{\circ}\text{C}$ и нейтрализуют до $\text{pH}=6$ гидроксидом аммония. Суспензию дополнительно охлаждают до $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ и выдерживают в течение ≥ 3 часов. Реакционную смесь фильтруют, осадок на фильтре промывают водой (3×3 об.) и затем 2-пропанолом (2,5 об., затем 1,5 об.). Твердый продукт сушат в вакууме с получением TFG026-D4 (53%).

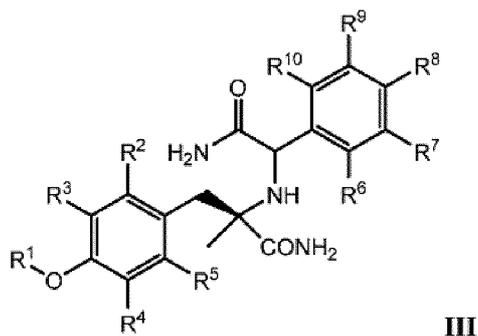
[0099] Стадия 6: Получение очищенного D- α -метилтирозина (TFG026-D4-pure) (выход 10 г)

[0100] В стеклянный реактор загружают TFG026-D4, 6N HCl (водн.) (4,0 об.) и воду (3 об.). Суспензию нагревают до $50 \pm 5^{\circ}\text{C}$. После растворения реакцию смесь выдерживают в течение ≥ 30 минут. Нагрев удаляют и реакционной смеси дают возможность охладиться до $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$. Значение pH доводят до 5-6 при $50 \pm 5^{\circ}\text{C}$ с помощью 28-30% гидроксида аммония. Затем суспензию охлаждают до $10 \pm 5^{\circ}\text{C}$ и выдерживают в течение 1 часа. Твердый продукт выделяют фильтрацией и осадок на фильтре промывают водой (4 об.) с получением очищенного TFG026-D4 (TFG026-D4-pure) (89%).

[00101] Содержание всех ссылок, заявок на патенты, патентов, публикаций заявок на патенты и рисунков, цитированных в этой заявке, настоящим включено в качестве ссылки.

[0102] Специалисты в данной области поймут или смогут определить, используя обычную практику экспериментов, многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления, описанных в настоящем документе. Такие эквиваленты охватываются представленной далее формулой изобретения.

получения соединения формулы **II** или его сольвата:



где:

$R^6 - R^{10}$ независимо представляют собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, $NR^{11}R^{12}$, OH, C_{1-6} алкокси или арил;

R^{11} и R^{12} независимо представляют собой H или C_{1-6} алкил.

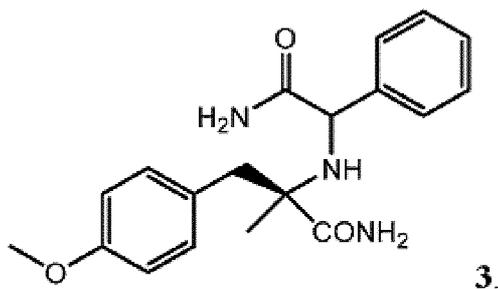
10. Способ по п.9, в котором гидрирование проводится с использованием палладиевого катализатора, такого как Pd/C, и источника водорода, такого как газообразный водород или муравьиная кислота, предпочтительно муравьиной кислоты.

11. Способ по п.10, включающий единственную аликвоту палладиевого катализатора, единственную аликвоту муравьиной кислоты или их комбинацию.

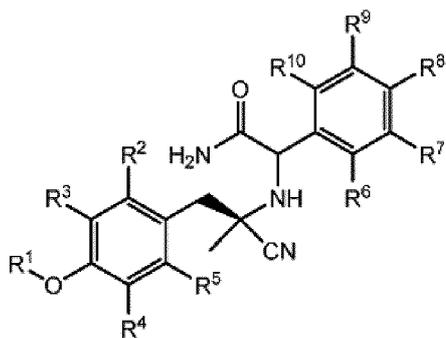
12. Способ по п.9 или 10, включающий по меньшей мере примерно 1,1 эквивалента муравьиной кислоты.

13. Способ по любому из пп. с 9 по 12, в котором по меньшей мере один из $R^6 - R^{10}$ представляет собой H, предпочтительно все $R^6 - R^{10}$ представляют собой H.

14. Способ по любому из пп. с 9 по 13, в котором соединение формулы **III** представляет собой соединение **3**:



15. Способ по любому из пп. с 9 по 14, дополнительно включающий взаимодействие соединения формулы **IV** с гидролизующим агентом для получения соединения формулы **III**:

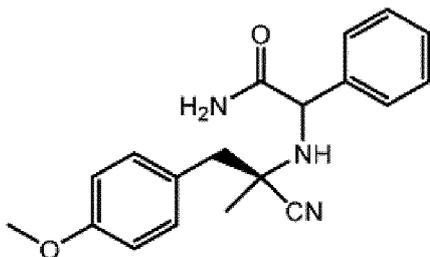
**IV.**

16. Способ по п.15, в котором гидролизующий агент представляет собой кислоту, основание, гидропероксид или фермент, предпочтительно кислоту.

17. Способ по п.16, в котором кислота представляет собой водную кислоту, такую как серная кислота.

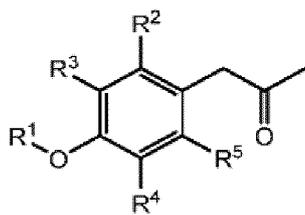
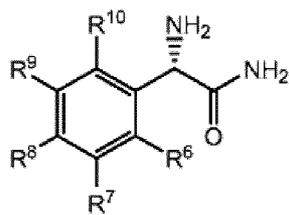
18. Способ по п.17, в котором водная кислота добавляется к соединению **IV** предпочтительно со скоростью, которая контролирует экзотермическую реакцию.

19. Способ по любому из пп. с 15 по 18, в котором соединение формулы **IV** представляет собой соединение 4:

**4.**

20. Способ по любому из пп. с 15 по 19, дополнительно включающий получение соединения формулы **IV**

(а) взаимодействием соединения формулы **V** с соединением формулы **IV** в присутствии кислоты;

**(V)****(VI);**

и

(b) взаимодействием продукта стадии (a) с источником цианида.

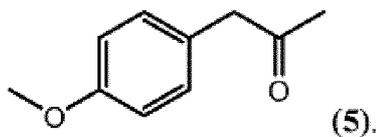
21. Способ по п.20, в котором источник цианида представляет собой цианид натрия или цианид калия, предпочтительно цианид натрия.

22. Способ по п.20 или 21, в котором стадия (a) проводится при температуре менее примерно комнатной температуры.

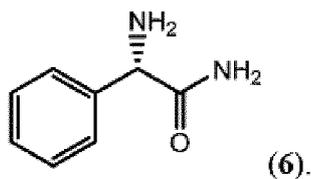
23. Способ по любому из пп. с 20 по 22, в котором стадия (b) проводится при повышенной температуре, такой как по меньшей мере примерно 40°C.

24. Способ по любому из пп. с 20 по 22, в котором соединение формулы **IV** получают с выходом по меньшей мере примерно 85%.

25. Способ по любому из пп. с 20 по 24, в котором соединение формулы **V** представляет собой соединение **5**:



26. Способ по любому из пп. с 20 по 25, в котором соединение формулы **VI** представляет собой соединение **6**:



27. Способ по любому из пп. с 1 по 6, дополнительно включающий:

(a) превращение соединения формулы **I** в соль соединения формулы **I**; и

(b) превращение соли соединения **I** в очищенное соединение **I**.

28. Способ по п.27, в котором стадия (a) проводится с использованием водной кислоты, такой как соляная кислота.

29. Способ по п.27 или 28, в котором стадия (a) проводится при повышенной температуре, такой как по меньшей мере примерно 40°C.

30. Способ по любому из пп. с 27 по 29, в котором стадия (b) проводится с помощью доведения значения pH от примерно 5 до примерно 6.

31. Способ по любому из пп. с 26 по 30, в котором стадия (b) дополнительно включает кристаллизацию полученного очищенного D-метиризина (соединение **1**).

32. Способ по любому из пп. с 9 по 15, дополнительно включающий

(a) нагрев соединения формулы **III** в растворителе; и

(b) охлаждение раствора стадии (a).

33. Способ по п.32, в котором стадия (b) проводится при температуре ниже примерно комнатной температуры, такой как от примерно -20 до примерно 20°C, предпочтительно от примерно 0 до примерно 5°C.

34. D-метиризин, полученный в соответствии со способом по любому из предыдущих пунктов.

35. Композиция, включающая D-метиризин по п.34.

36. Композиция по п.35, включающая смесь D-метиризина и L-метиризина.

37. Композиция по п.35 или 36, в которой смесь включает по меньшей мере примерно 50% масс. D-метиризина из расчета на массу композиции.

38. Композиция по п.35 или 36, в которой смесь включает по меньшей мере примерно 60% масс., по меньшей мере примерно 70% масс., по меньшей мере примерно 80% масс., по меньшей мере примерно 90% масс. или примерно 100% масс. D-метиризина

- из расчета на массу композиции.

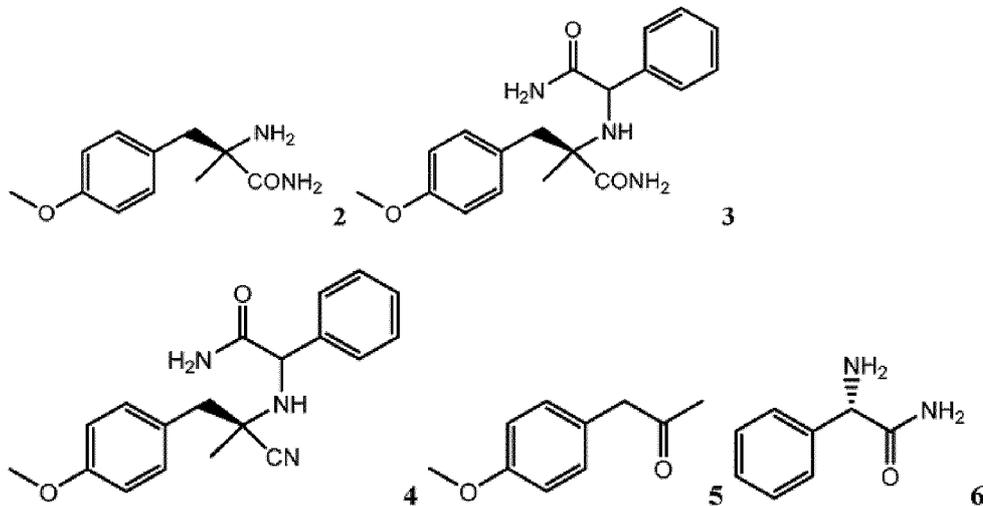
39. Композиция по любому из пп. с 35 по 38, включающая примерно 55% масс. D-метирозина и примерно 45% масс. L-метирозина, примерно 60% масс. D-метирозина и примерно 40% масс. L-метирозина, примерно 70% масс. D-метирозина и примерно 30% масс. L-метирозина, примерно 80% масс. D-метирозина и примерно 20% масс. L-метирозина или примерно 90% масс. D-метирозина и примерно 10% масс. L-метирозина - из расчета на массу композиции.

40. Композиция по п.35 или 36, в которой смесь включает по меньшей мере примерно 50% масс. L-метирозина из расчета на массу композиции.

41. Композиция по п.35 или 36, в которой смесь включает по меньшей мере примерно 60% масс., по меньшей мере примерно 70% масс., по меньшей мере примерно 80% масс., по меньшей мере примерно 90% масс. или примерно 100% масс. L-метирозина - из расчета на массу композиции.

42. Композиция по любому из пп. с 35 по 38, включающий примерно 55% масс. L-метирозина и примерно 45% масс. D-метирозина, примерно 60% масс. L-метирозина и примерно 40% масс. D-метирозина, примерно 70% масс. L-метирозина и примерно 30% масс. D-метирозина, примерно 80% масс. L-метирозина и примерно 20% масс. D-метирозина или примерно 90% масс. L-метирозина и примерно 10% масс. D-метирозина - из расчета на массу композиции.

43. Соединение, которое представляет собой соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6:



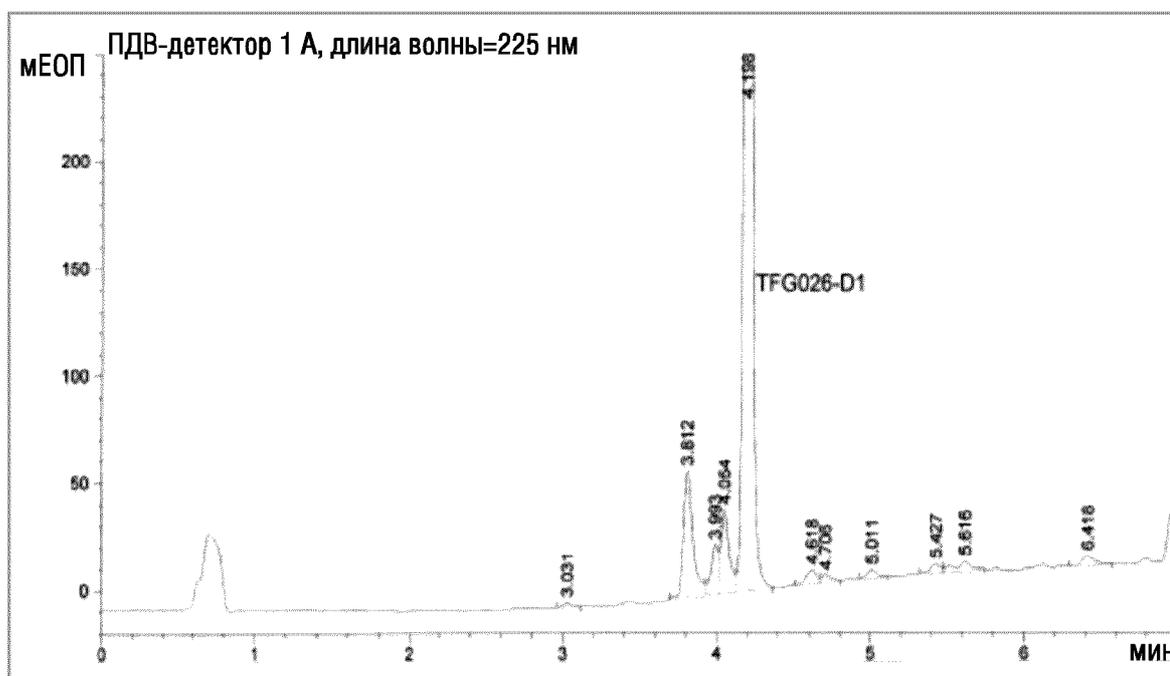
или его соль или сольват.

ФИГ.1

Оператор регистрации
хроматографических данных: LAB 255 HPLC#1
Аппарат регистрации
хроматографических данных: Аппарат 1
Данные ввода проб:

Строка последовательности: 6
Размещение: виала 3
Вводимая проба: 1
Объем пробы: 10 мкл

Условия получения
хроматографических
данных: TFG-726 стадия 4&5 IPC4COR_HPLC
Колонка Agilent SB-C8 50 x 4,6 мм, 3,5 мкм
30°C
Подвижная фаза А: 0,1% H3PO4 в H2O
Подвижная фаза В: 0,1% H3PO4 в ACN
Скорость потока: 1,0 мл/мин
225 нм
5 мкл



Площадь в процентах

Сортировка : по сигналу
Множитель : 1.0000
Разбавление : 1.0000

Использование множителя & фактора разбавления с внутренними стандартами
Сигнал 1: ПДВ-детектор 1 А, длина волны=225 нм

Пик #	Время удер. (мин)	Тип	Ширина [мин]	Площадь [МЕОП *сек]	Высота [МЕОП]	Площадь [%]
1	3.031	BB	0.0552	7.66424	2.05320	0.2170
2	3.812	BV	0.0649	254.60583	59.02160	7.2092
3	3.993	VV	0.0459	73.30759	22.99943	2.0757
4	4.054	VV	0.0577	153.98022	39.03553	4.3600
5	4.198	VB	0.0465	2886.16309	964.99249	81.7220
6	4.618	BV	0.0745	30.88134	6.83974	0.8744
7	4.706	VB	0.0714	18.46893	3.69343	0.5229
8	5.011	BB	0.0728	19.85227	4.07809	0.5621
9	5.427	BV	0.0766	20.84879	4.21790	0.5903
10	5.616	VB	0.1093	40.15018	4.86738	1.1369
11	6.418	BB	0.0939	25.76147	4.25891	0.7294

ВСЕГО:

3531.68395 1116.05770

ФИГ.2

TFG-726

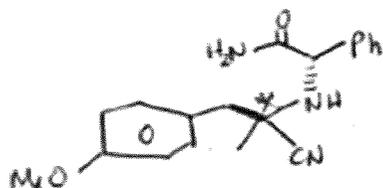
Наименование образца: 00189-23-1

Данные получены на:
RFRUSV500NMR2-inova500

Последовательность импульсов: PROTON (s2pu1)
Растворитель: ДМСО

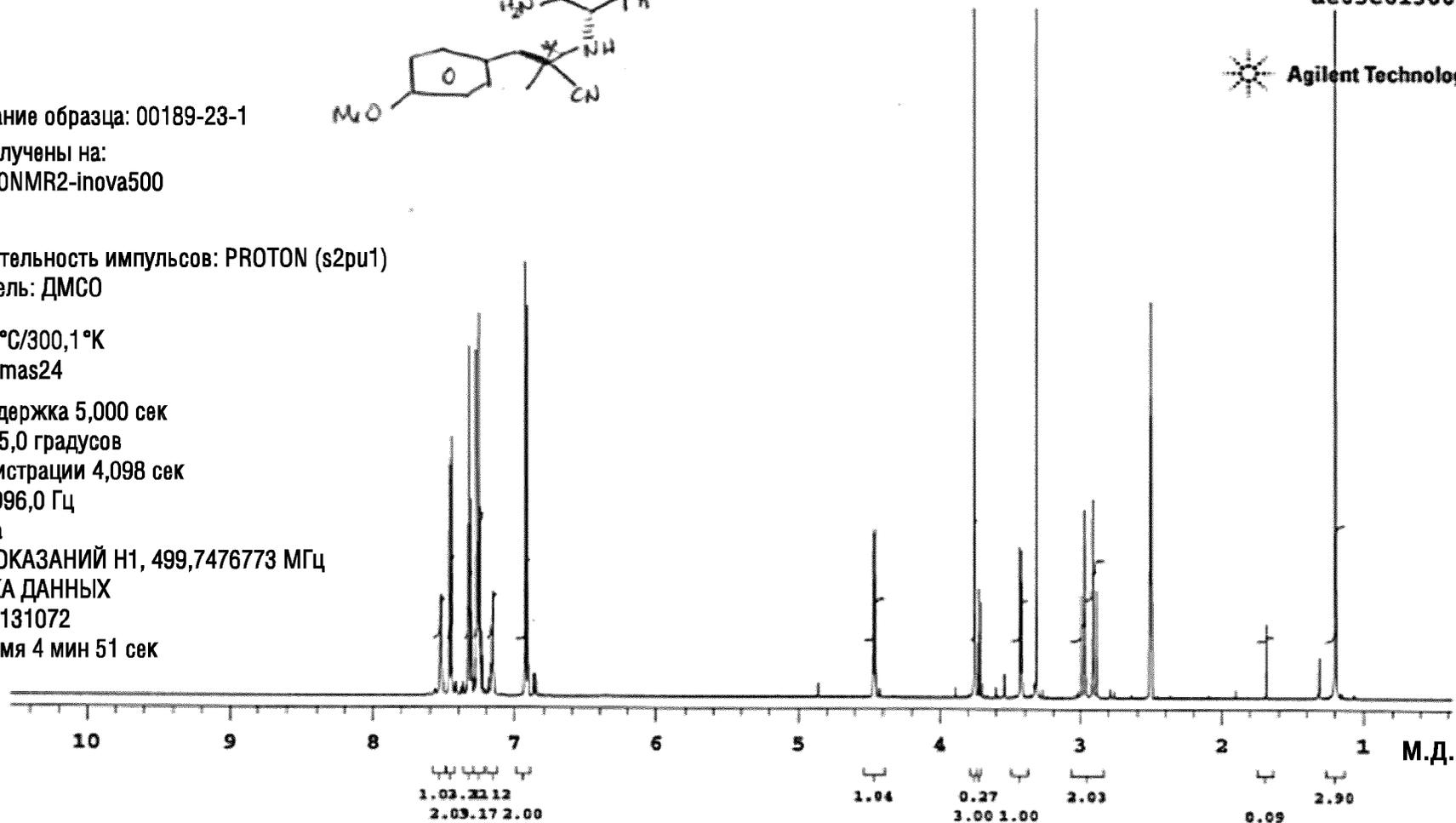
Темп. 27,0°C/300,1°K
Оператор: mas24

Релакс. задержка 5,000 сек
Импульс 45,0 градусов
Время регистрации 4,098 сек
Ширина 7996,0 Гц
32 повтора
СНЯТИЕ ПОКАЗАНИЙ Н1, 499,7476773 МГц
ОБРАБОТКА ДАННЫХ
FT размер 131072
Общее время 4 мин 51 сек



ae05c613000
Agilent Technologies

2/20



ФИГ.3

Оператор регистрации

хроматографических данных: LAB 255 HPLC#1

Аппарат регистрации

хроматографических данных: Аппарат 1

Данные ввода проб:

Строка последовательности: 8

Размещение: виала 3

Вводимая проба: 1

Объем пробы: 10 мкл

Условия получения
хроматографических
данных:

TFG-726 стадия 4&5 IPC4COR_HPLC

Колонка Luna Phenyl Hexyl 150 мм x 4,6 мм, 3 мкм

25 °C

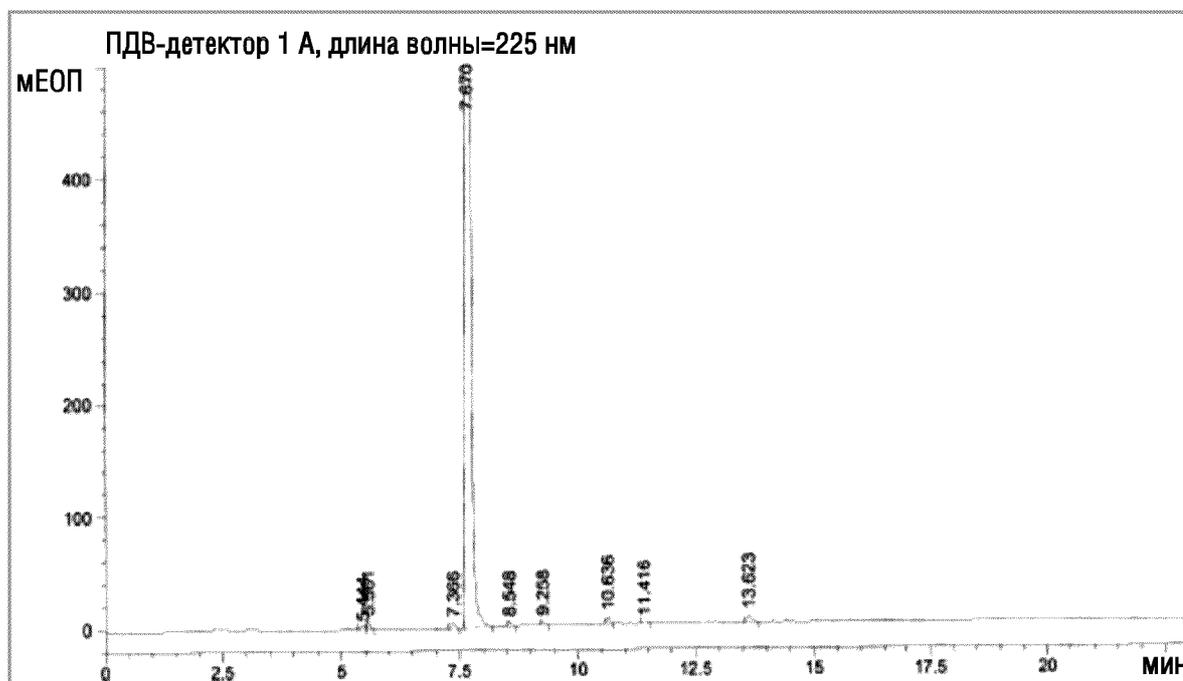
Подвижная фаза А: 0,1% H₃PO₄ в H₂O

Подвижная фаза В: 0,1% H₃PO₄ в ACN

Скорость потока: 0,8 мл/мин

225 нм

10 мкл



Площадь в процентах

Сортировка : по сигналу

Множитель : 1.0000

Разбавление : 1.0000

Использование множителя & фактора разбавления с внутренними стандартами

Сигнал 1: ПДВ-детектор 1 А, длина волны=225 нм

Пик #	Время удерж. (мин)	Тип	Ширина [мин]	Площадь [МЕОП *сек]	Высота [МЕОП]	Площадь [%]
1	5.444	BV	0.0855	13.01189	2.32996	0.0765
2	5.561	BV	0.0625	32.92337	7.77772	0.1936
3	7.366	BV	0.0658	24.13422	5.49039	0.1419
4	7.670	BV	0.1079	1.68114e4	2535.04687	98.8619
5	8.548	BV	0.0638	17.68740	4.18996	0.1040
6	9.258	BV	0.0635	17.03755	4.06178	0.1002
7	10.636	BV	0.0649	30.96345	7.17252	0.1821
8	11.416	BV	0.0734	9.90114	2.01247	0.0582
9	13.623	BV	0.0958	47.88169	7.40955	0.2816

ВСЕГО:

1.70049e4 2575.49123

ФИГ.4

TFG-724

Наименование образца: 00184-27-1a

Данные получены на:
RFRUSV500NMR2-inova500

Последовательность импульсов: PROTON (s2pu1)

Растворитель: ДМСО

Темп. 27,0°C/300,1°K

Оператор: Fultonm-train

Релакс. задержка 2,000 сек

Импульс 45,0 градусов

Время регистрации 3,049 сек

Ширина 7996,0 Гц

32 повтора

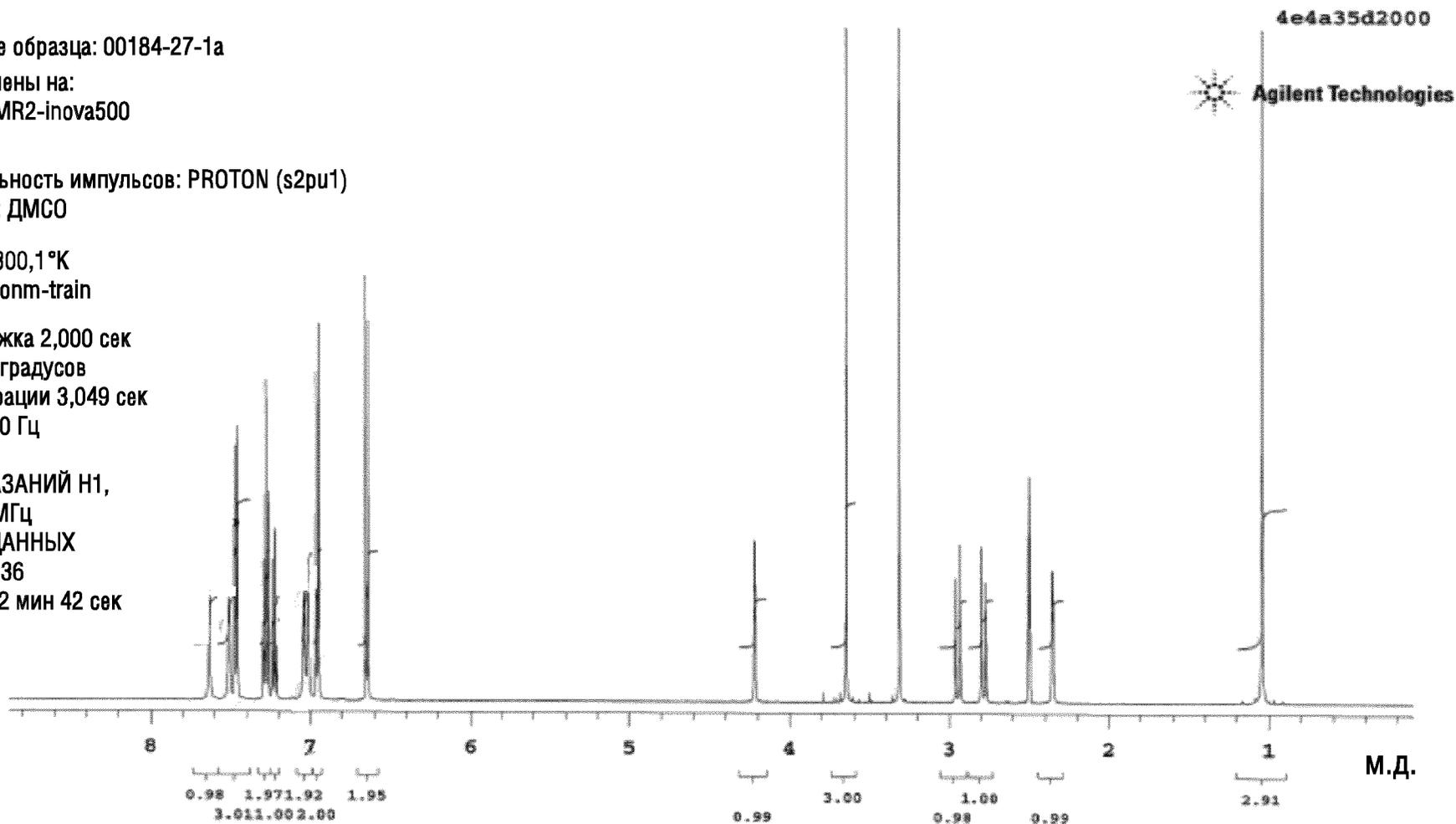
СНЯТИЕ ПОКАЗАНИЙ Н1,

499,7476773 МГц

ОБРАБОТКА ДАННЫХ

FT размер 65536

Общее время 2 мин 42 сек



4/20

ФИГ.5

Оператор регистрации

хроматографических данных: LAB 255 HPLC#1

Аппарат регистрации

хроматографических данных: Аппарат 1

Данные ввода проб:

Строка последовательности: 6

Размещение: виала 3

Вводимая проба: 1

Объем пробы: 10 мкл

Условия получения
хроматографических
данных:

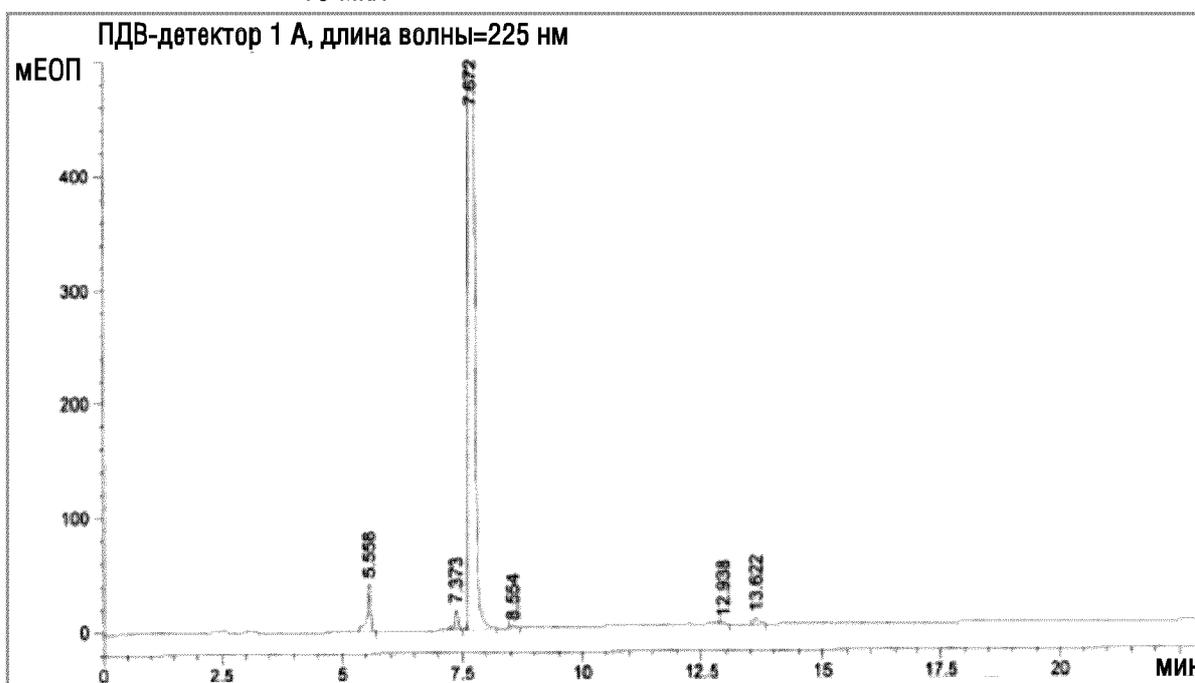
TFG-726 стадия 4&5 IPC4COR_HPLC

Колонка Luna Phenyl Hexyl 150 мм x 4,6 мм, 3 мкм
25 °CПодвижная фаза А: 0,1% H₃PO₄ в H₂OПодвижная фаза В: 0,1% H₃PO₄ в ACN

Скорость потока: 0,8 мл/мин

225 нм

10 мкл



Площадь в процентах

Сортировка : по сигналу

Множитель : 1.0000

Разбавление : 1.0000

Использование множителя & фактора разбавления с внутренними стандартами

Сигнал 1: ПДВ-детектор 1 А, длина волны=225 нм

Пик #	Время удер. (мин)	Тип	Ширина [мин]	Площадь [мЕОП *сек]	Высота [мЕОП]	Площадь [%]
1	5.558	ВВ	0.0737	212.00986	41.85203	1.1986
2	7.373	ВВ	0.0696	84.64925	18.42625	0.4786
3	7.672	ВВ	0.1111	1.73271e4	2555.62500	97.9575
4	8.554	ВВ	0.0655	10.43909	2.39129	0.0590
5	12.938	ВВ	0.0715	9.28657	1.95257	0.0525
6	13.622	ВВ	0.0965	44.90185	6.88001	0.2538

ВСЕГО :

1.76884e4 2627.12714

ФИГ.6

TFG-726

Наименование образца: 00184-34-1

Данные получены на:
RFRUSV500NMR2-inova500

Последовательность импульсов: PROTON (s2pu1)

Растворитель: ДМСО

Темп. 27,0°C/300,1°K

Оператор: walkip

Релакс. задержка 5,000 сек

Импульс 45,0 градусов

Время регистрации 4,000 сек

Ширина 7996,0 Гц

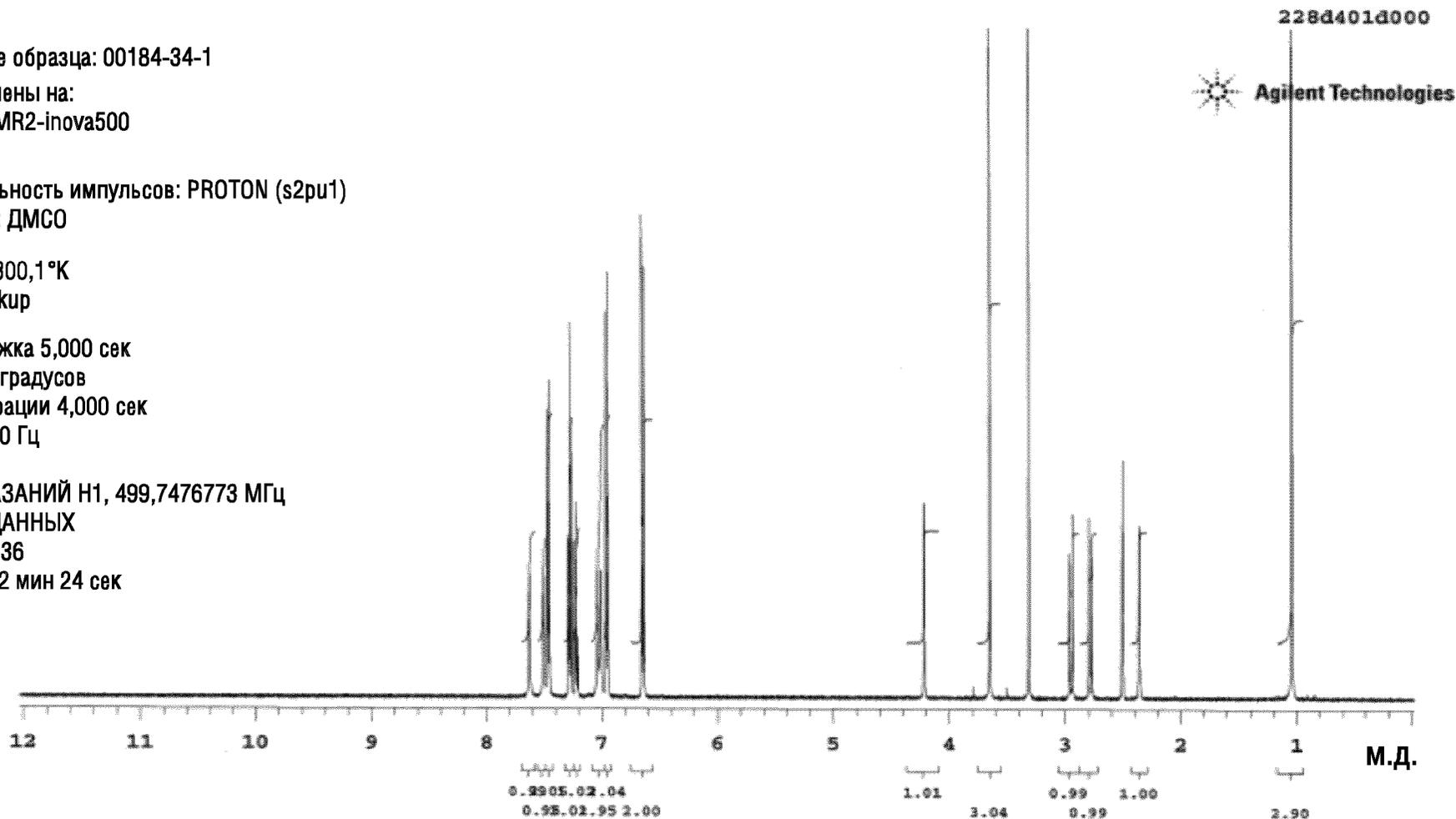
16 повторов

СНЯТИЕ ПОКАЗАНИЙ N1, 499,7476773 МГц

ОБРАБОТКА ДАННЫХ

FT размер 65536

Общее время 2 мин 24 сек



6/20

ФИГ.7

Оператор регистрации

хроматографических данных: LAB 255 HPLC#1

Аппарат регистрации

хроматографических данных: Аппарат 1

Данные ввода проб:

Строка последовательности: 3

Размещение: виала 11

Вводимая проба: 1

Объем пробы: 10 мкл

Условия получения
хроматографических
данных:

TFG-726 стадия 4&5 IPC4COR_HPLC

Колонка Luna Phenyl Hexyl 150 мм x 4,6 мм, 3 мкм

25 °C

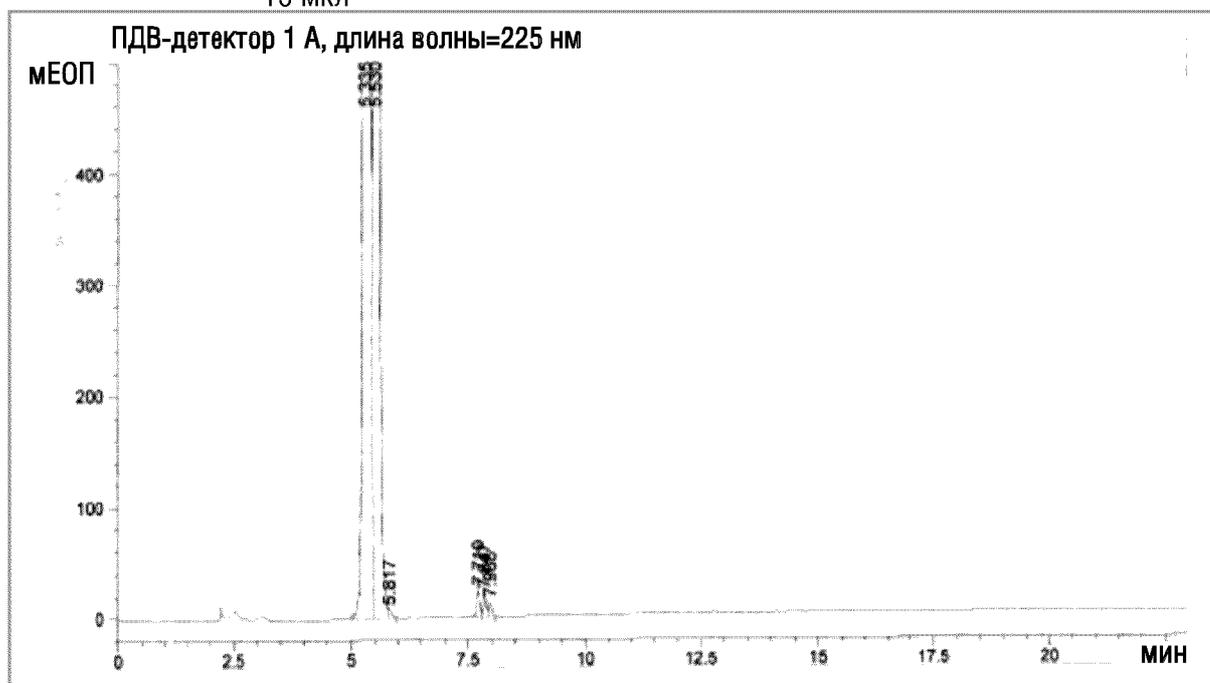
Подвижная фаза А: 0,1% H3PO4 в H2O

Подвижная фаза В: 0,1% H3PO4 в ACN

Скорость потока: 0,8 мл/мин

225 нм

10 мкл



Площадь в процентах

Сортировка : по сигналу

Множитель : 1.0000

Разбавление : 1.0000

Использование множителя & фактора разбавления с внутренними стандартами

Сигнал 1: ПДВ-детектор 1 А, длина волны=225 нм

Пик #	Время удер. (мин)	Тип	Ширина [мин]	Площадь [МЕОП *сек]	Высота [МЕОП]	Площадь [%]
1	5.335	VV	0.1493	1.28491e4	1345.52649	49.6529
2	5.530	VV	0.1040	1.27400e4	1946.98340	49.2315
3	5.817	VV	0.0674	35.52913	7.63743	0.1373
4	7.710	VV	0.0638	101.95998	24.15971	0.3940
5	7.847	VV	0.0642	90.19559	21.19785	0.3485
6	7.966	VV	0.0665	61.00021	13.69649	0.2357

ВСЕГО :

2.58777e4 3359.20137

ФИГ.8

TFG-726

Наименование образца: 00184-36-1a

Данные получены на:
RFRUSV500NMR2-inova500

Последовательность импульсов: PROTON (s2pu1)

Растворитель: ДМСО

Темп. 27,0°C/300,1°K

Оператор: walkip

Релакс. задержка 5,000 сек

Импульс 45,0 градусов

Время регистрации 4,000 сек

Ширина 7996,0 Гц

32 повтора

СНЯТИЕ ПОКАЗАНИЙ Н1,

499,7476773 МГц

ОБРАБОТКА ДАННЫХ

FT размер 131072

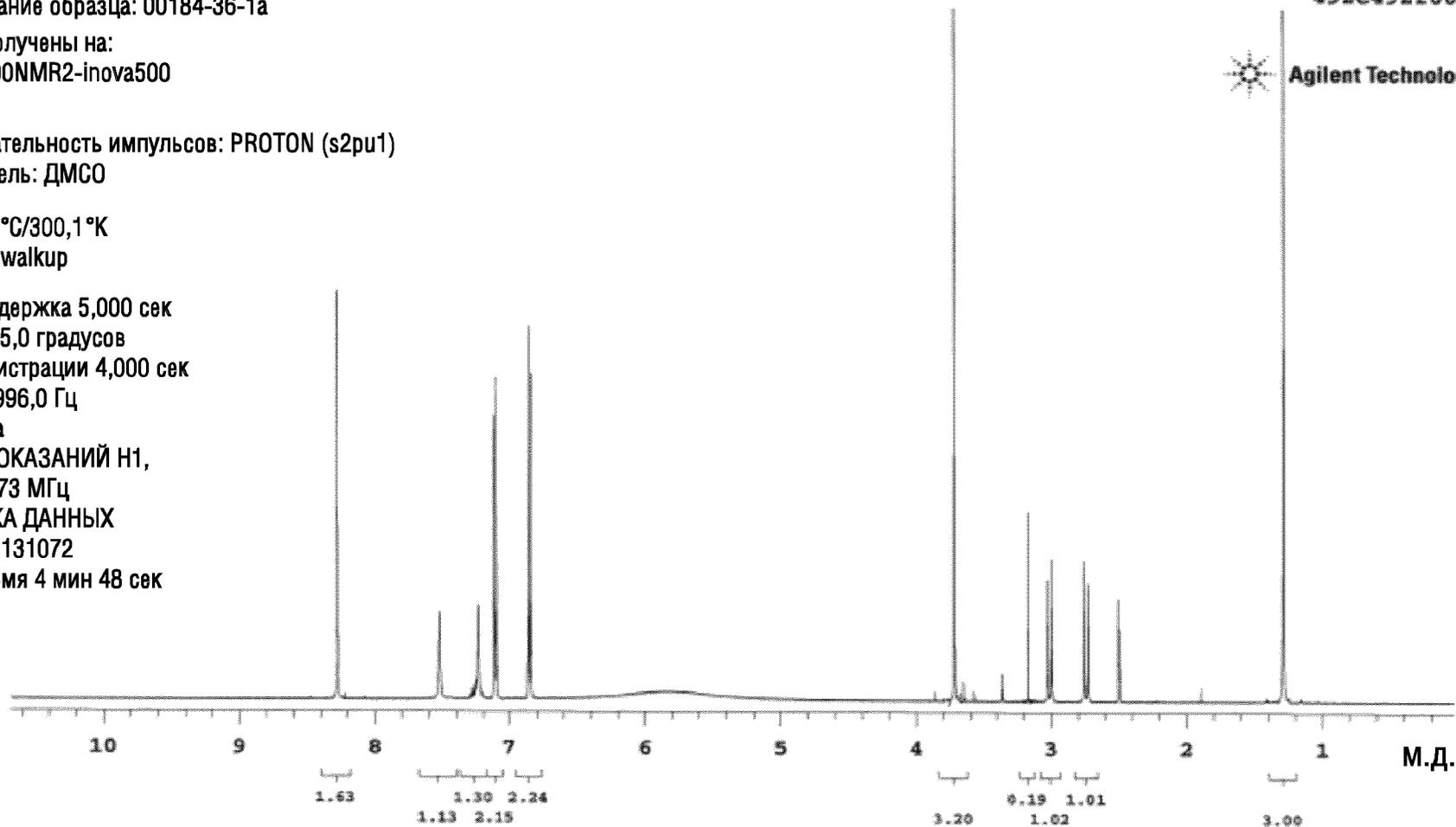
Общее время 4 мин 48 сек

492c492f000



Agilent Technologies

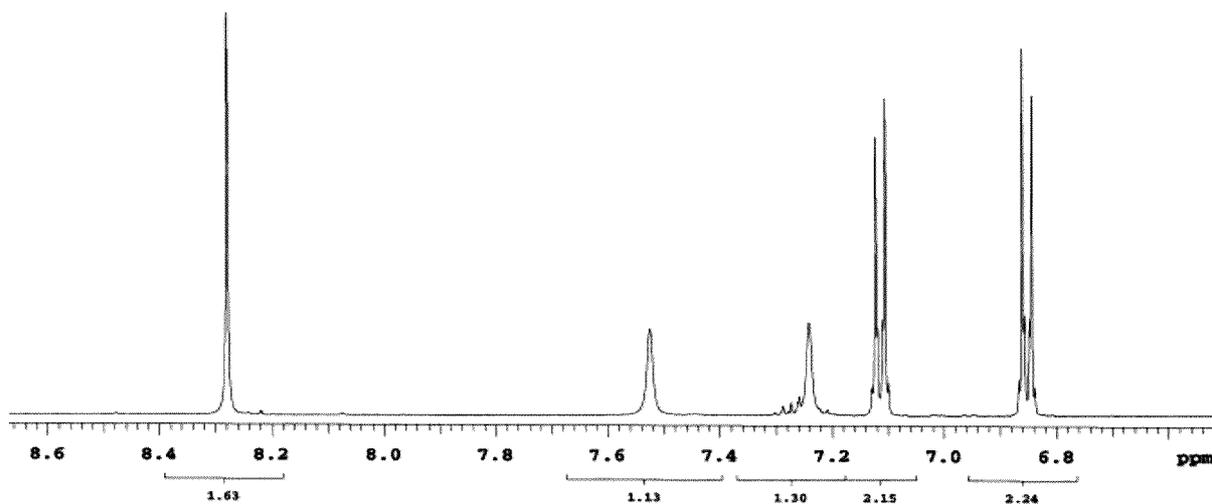
8/20



9/20

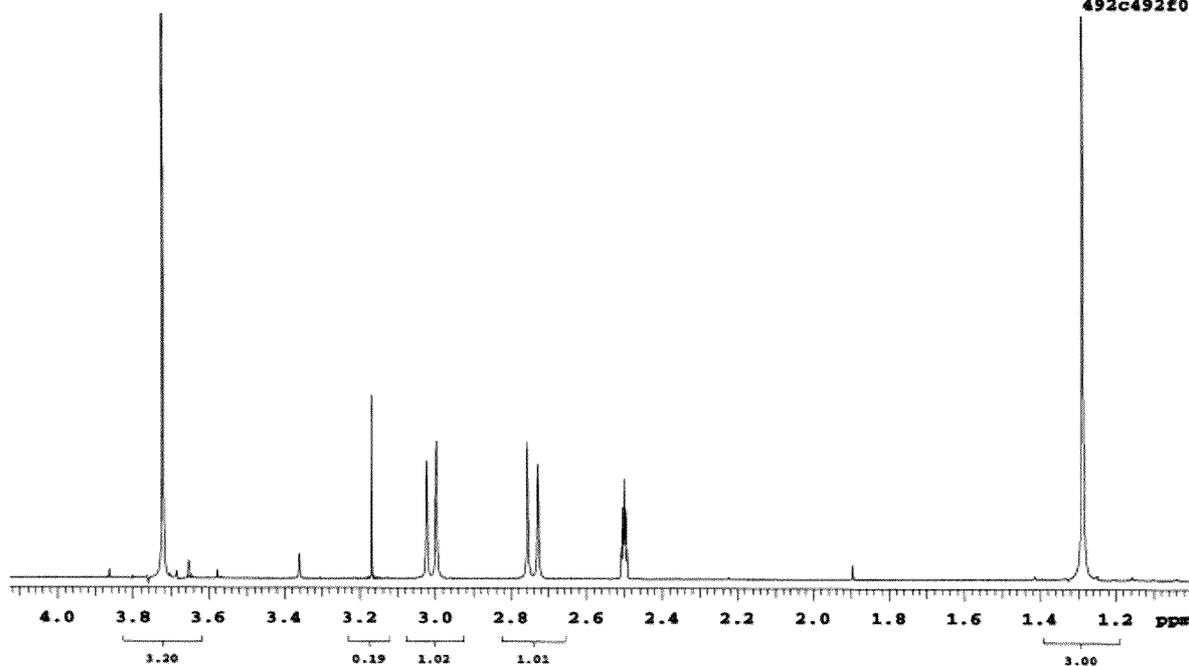
ФИГ.9

492c492f000



ФИГ.10

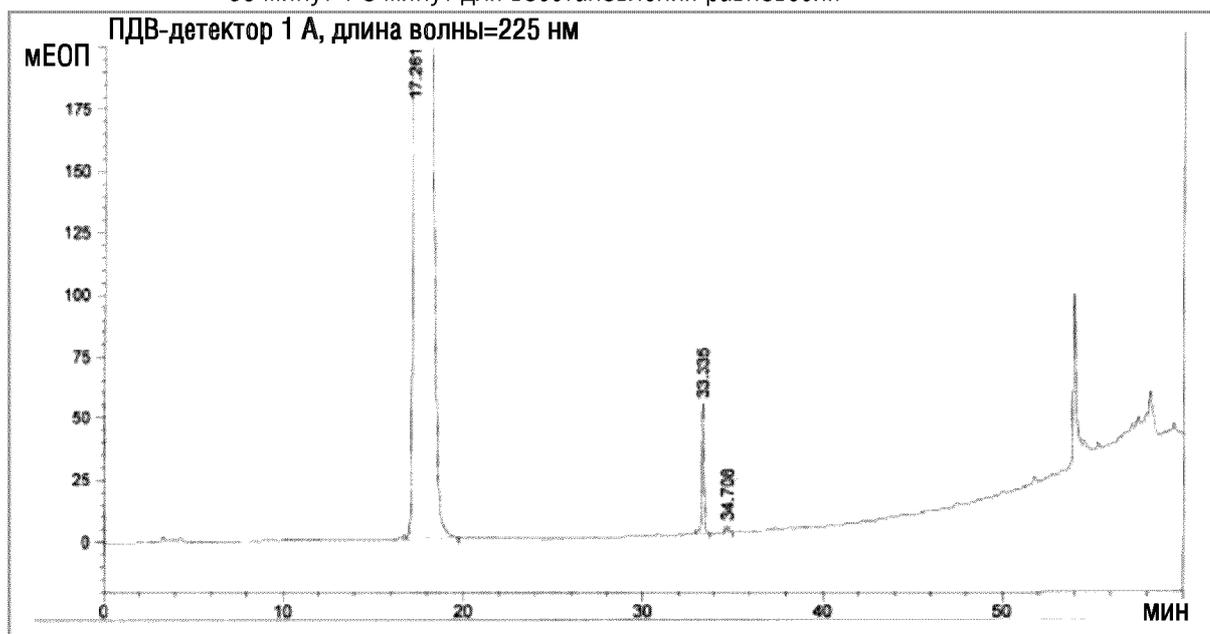
492c492f000



ФИГ.11

Оператор регистрации
 хроматографических данных: LAB 255 HPLC#1
 Строка последовательности: 3
 Размещение: виала 2
 Аппарат регистрации
 хроматографических данных: Аппарат 1
 Вводимая проба: 1
 Данные ввода проб: Объем пробы: 12 мкл

Условия получения
 хроматографических
 данных: AP-998
 Колонка Phenomenex Luna PFP (2) 100A 250 мм x 4,6 мм, 3 мкм
 25°C
 Подвижная фаза А: 0,1% H₃PO₄ в H₂O
 Подвижная фаза В: 0,1% H₃PO₄ в в MeOH
 Скорость потока: 0,8 мл/мин
 225 нм
 12 мкл
 60 минут + 8 минут для восстановления равновесия



Площадь в процентах

Сортировка : по сигналу
 Множитель : 1.0000
 Разбавление : 1.0000
 Использование множителя & фактора разбавления с внутренними стандартами

Сигнал 1: ПДВ-детектор 1 А, длина волны=225 нм

Пик #	Время удерж. (мин)	Тип	Ширина [мин]	Площадь [МЕОП *сек]	Высота [МЕОП]	Площадь [%]
1	17.261	VB	0.6302	3.43711e4	767.52783	98.4460
2	33.335	VB	0.1521	519.14435	52.34219	1.4869
3	34.708	VB	0.1352	23.40379	2.64778	0.0670
ВСЕГО :				3.49136e4	822.51780	

ФИГ.12

TFG-726

Наименование образца: 00184-39-1

Данные получены на:
RFRUSV500NMR2-inova500

Последовательность импульсов: PROTON (s2pu1)

Растворитель: ДМСО

Темп. 27,0°C/300,1°K

Оператор: mas24

Релакс. задержка 3,000 сек

Импульс 45,0 градусов

Время регистрации 4,000 сек

Ширина 7996,0 Гц

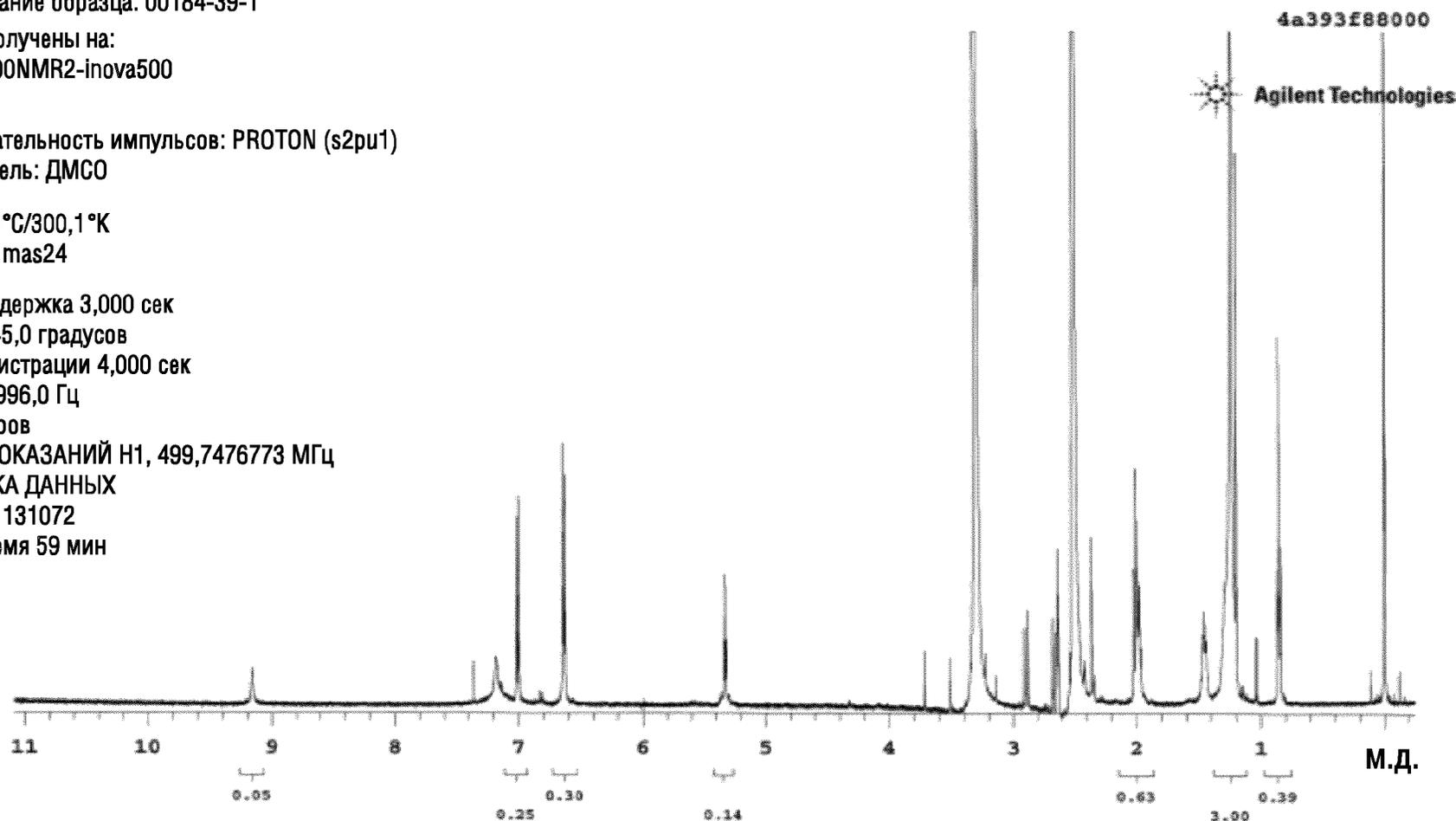
512 повторов

СНЯТИЕ ПОКАЗАНИЙ H1, 499,7476773 МГц

ОБРАБОТКА ДАННЫХ

FT размер 131072

Общее время 59 мин



ФИГ.13

TFG в D2O

Наименование образца: 00184-39-1

Данные получены на:

Каталог архива

Каталог образцов

Последовательность импульсов:

PROTON (s2pu1)

Растворитель: ДМСО

Темп. 27,0°C/300,1°K

Оператор: Veachk-train

Релакс. задержка 2,000 сек

Импульс 45,0 градусов

Время регистрации 4,000 сек

Ширина 7996,0 Гц

16 повторов

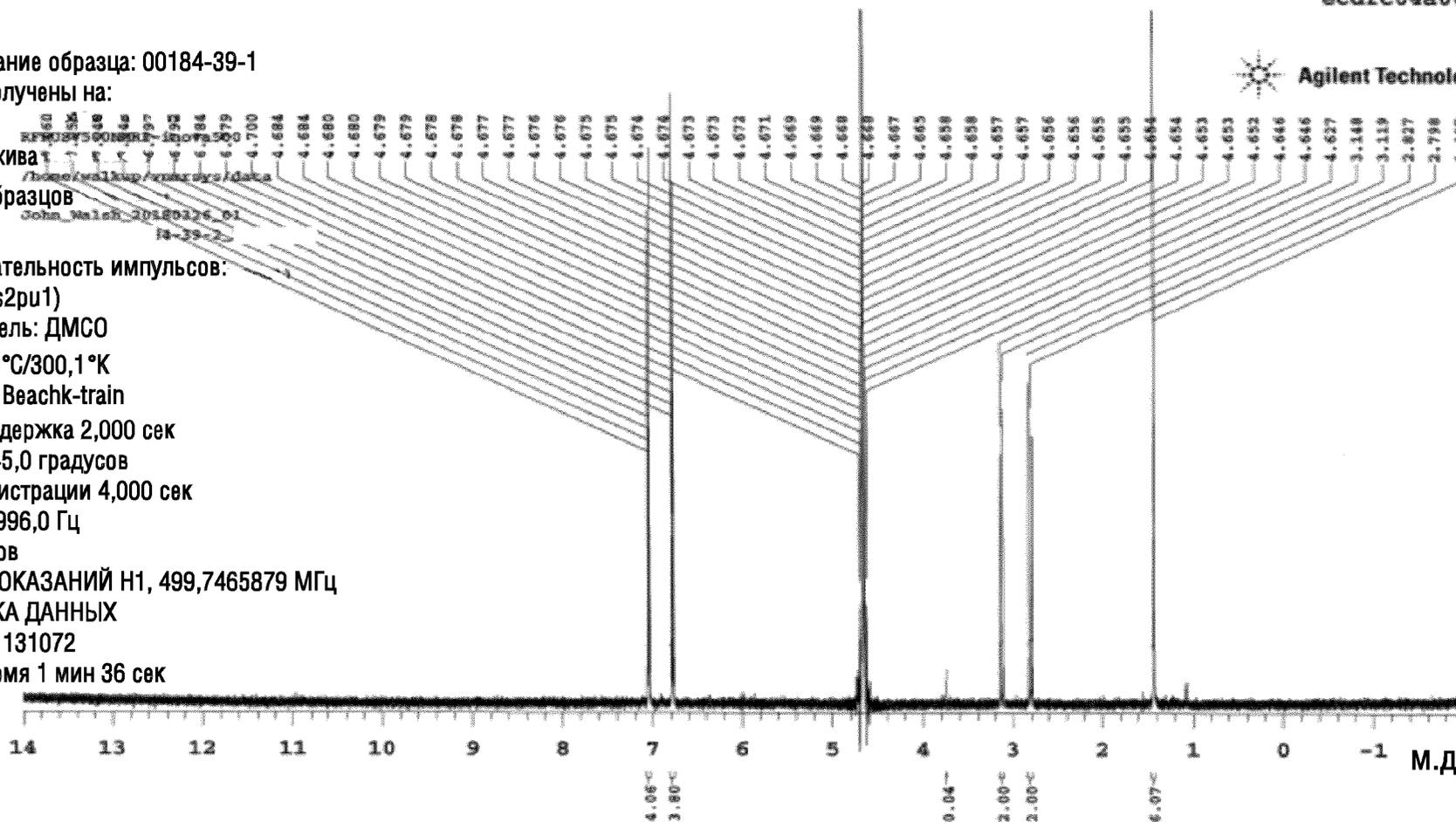
СНЯТИЕ ПОКАЗАНИЙ Н1, 499,7465879 МГц

ОБРАБОТКА ДАННЫХ

FT размер 131072

Общее время 1 мин 36 сек

ecdffc64a000



12/20

ФИГ.14

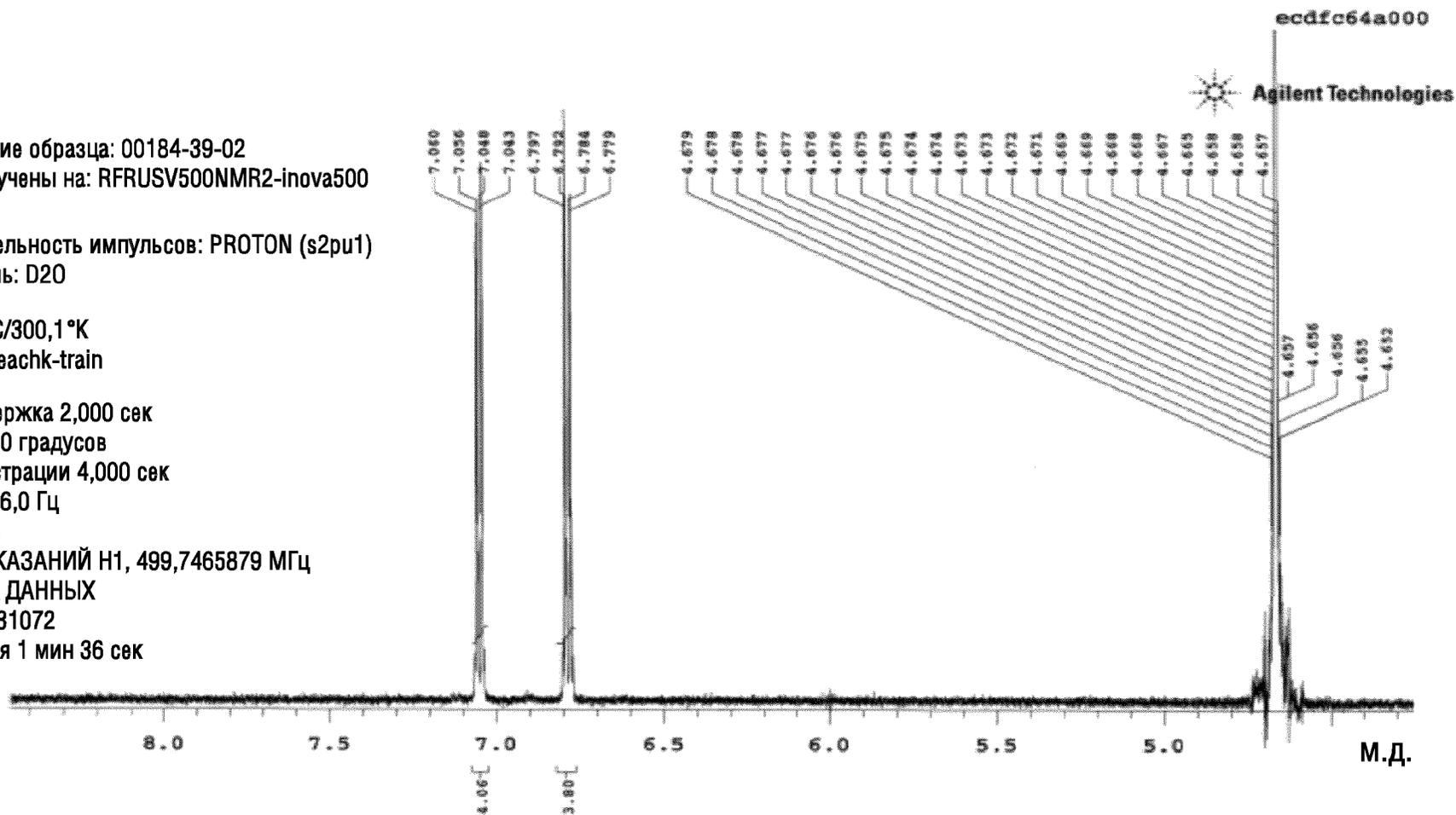
TFG в D2O

Наименование образца: 00184-39-02
Данные получены на: RFRUSV500NMR2-inova500

Последовательность импульсов: PROTON (s2pu1)
Растворитель: D2O

Темп. 27,0°C/300,1°K
Оператор: Veachk-train

Релакс. задержка 2,000 сек
Импульс 45,0 градусов
Время регистрации 4,000 сек
Ширина 7996,0 Гц
16 повторов
СНЯТИЕ ПОКАЗАНИЙ H1, 499,7465879 МГц
ОБРАБОТКА ДАННЫХ
F2 размер 131072
Общее время 1 мин 36 сек



ФИГ.15

TFG в D2O

Наименование образца: 00184-39-02

Данные получены на:

RFRUSV500NMR2-inova500

Последовательность импульсов:

PROTON (s2pu1)

Растворитель: D2O

Темп. 27,0°C/300,1°K

Оператор: Veachk-train

Релакс. задержка 2,000 сек

Импульс 45,0 градусов

Время регистрации 4,000 сек

Ширина 7996,0 Гц

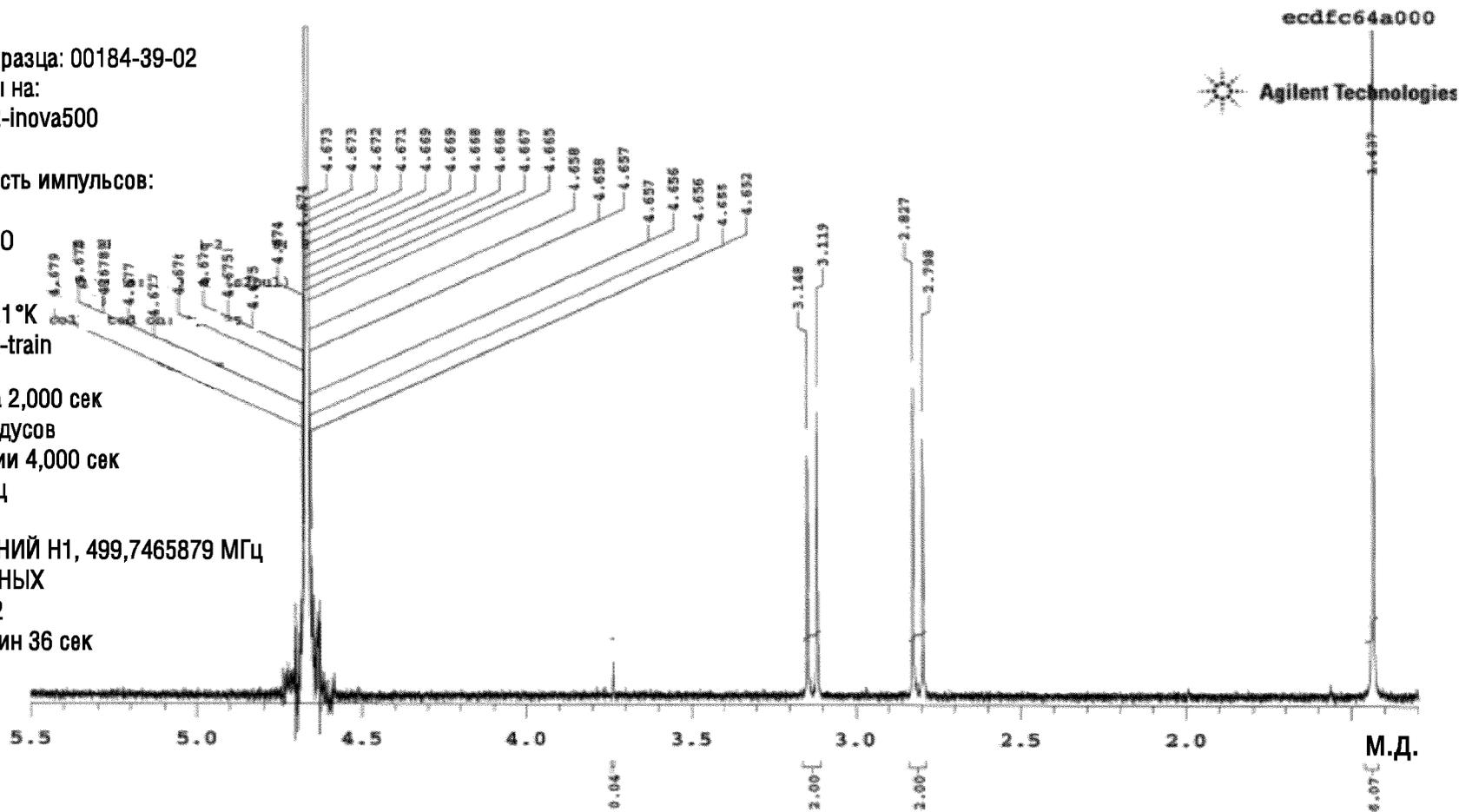
16 повторов

СНЯТИЕ ПОКАЗАНИЙ Н1, 499,7465879 МГц

ОБРАБОТКА ДАННЫХ

FT размер 131072

Общее время 1 мин 36 сек



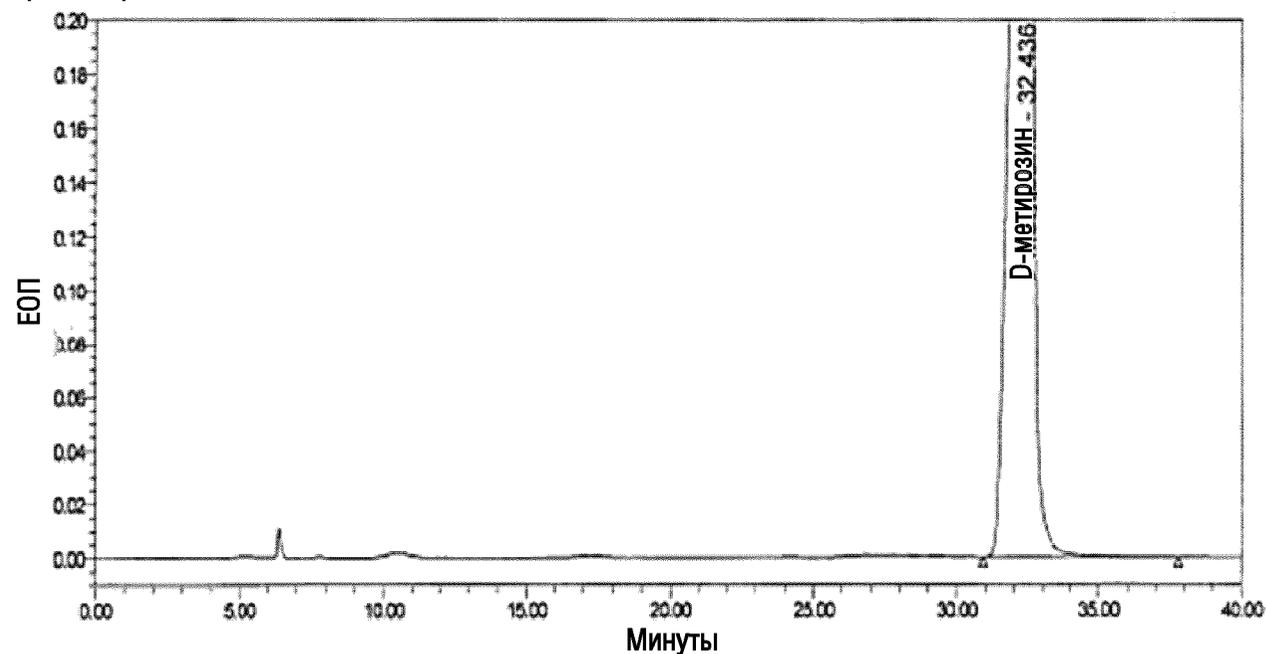
14/20

ФИГ.16

Виала: 52
 # вводимой пробы: 2
 Время хроматографирования: 40,0 минут
 Полученные данные:

Объем пробы: 10,00 мкл
 Получено: Carson_Sw ink
 Результаты идентификации: 7496

Хроматограмма



Образец: 00184-42-1; Виала: 52; # Вводимой пробы: 2; Комментарии:

Таблица результатов

№	Наимен. образца	Время удержания	Площадь (мкВ*сек)	Высота (мкВ)	Площадь, %	s/n	Разделение	Соединение
1	00184-42-1	32.436	27062681.7165	606596.7797	100.000	67926.93		D-метиروزин

ФИГ.17

TFG в D2O

Наименование образца: 00184-42-1

Данные получены на:

RFUSV500NMR2-inova500

Последовательность импульсов:

PROTON (s2pu1)

Растворитель: D2O

Темп. 27,0°C/300,1°K

Оператор: Veachk-train

Релакс. задержка 2,000 сек

Импульс 45,0 градусов

Время регистрации 4,000 сек

Ширина 7996,0 Гц

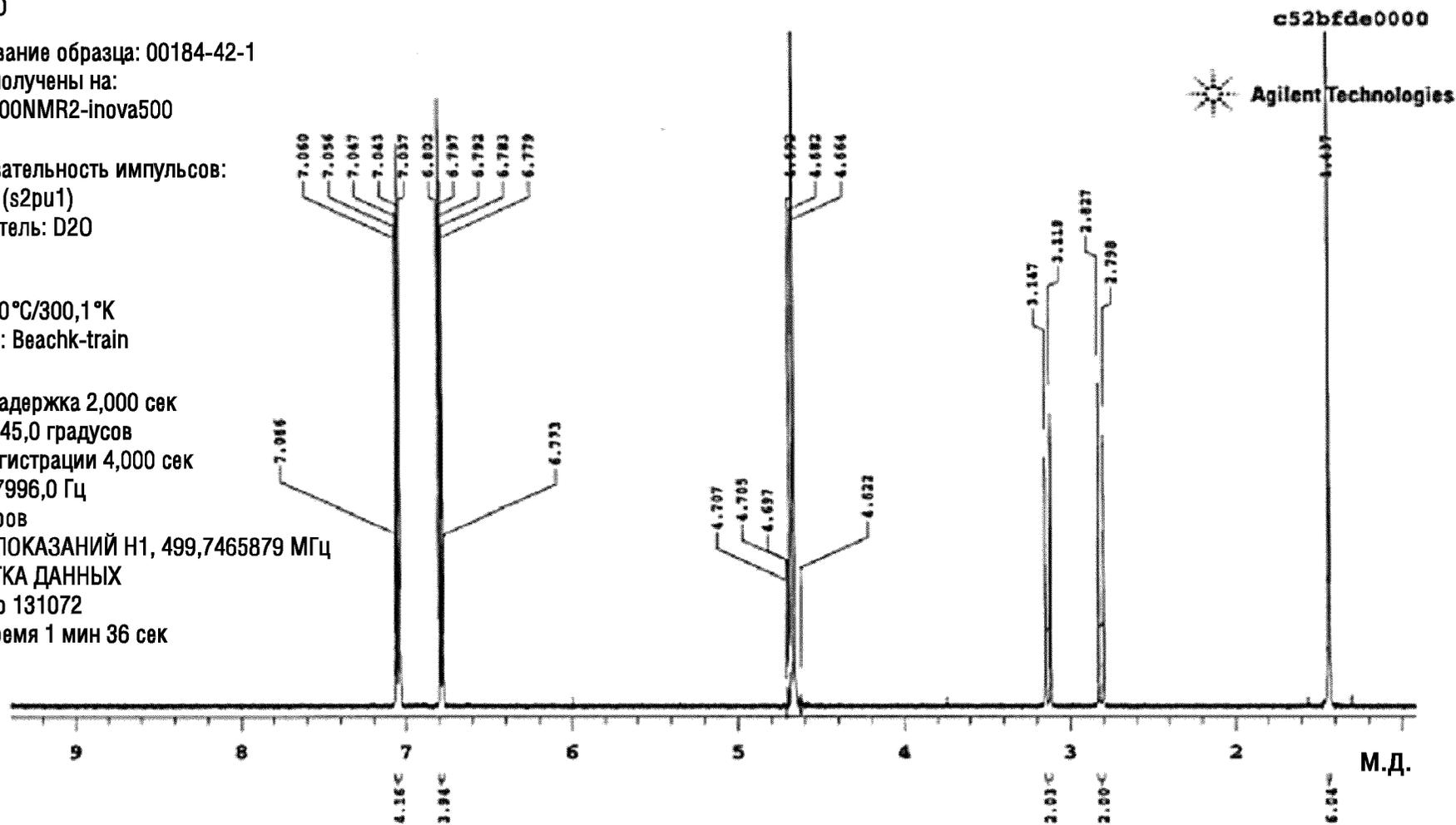
16 повторов

СНЯТИЕ ПОКАЗАНИЙ Н1, 499,7465879 МГц

ОБРАБОТКА ДАННЫХ

FT размер 131072

Общее время 1 мин 36 сек



ФИГ.18

TFG в D2O

Наименование образца: 00184-42-1

Данные получены на:

RFRUSV500NMR2-inova500

Последовательность импульсов:

PROTON (s2pu1)

Растворитель: D2O

Темп. 27,0°C/300,1°K

Оператор: Beachk-train

Релакс. задержка 2,000 сек

Импульс 45,0 градусов

Время регистрации 4,000 сек

Ширина 7996,0 Гц

16 повторов

СНЯТИЕ ПОКАЗАНИЙ

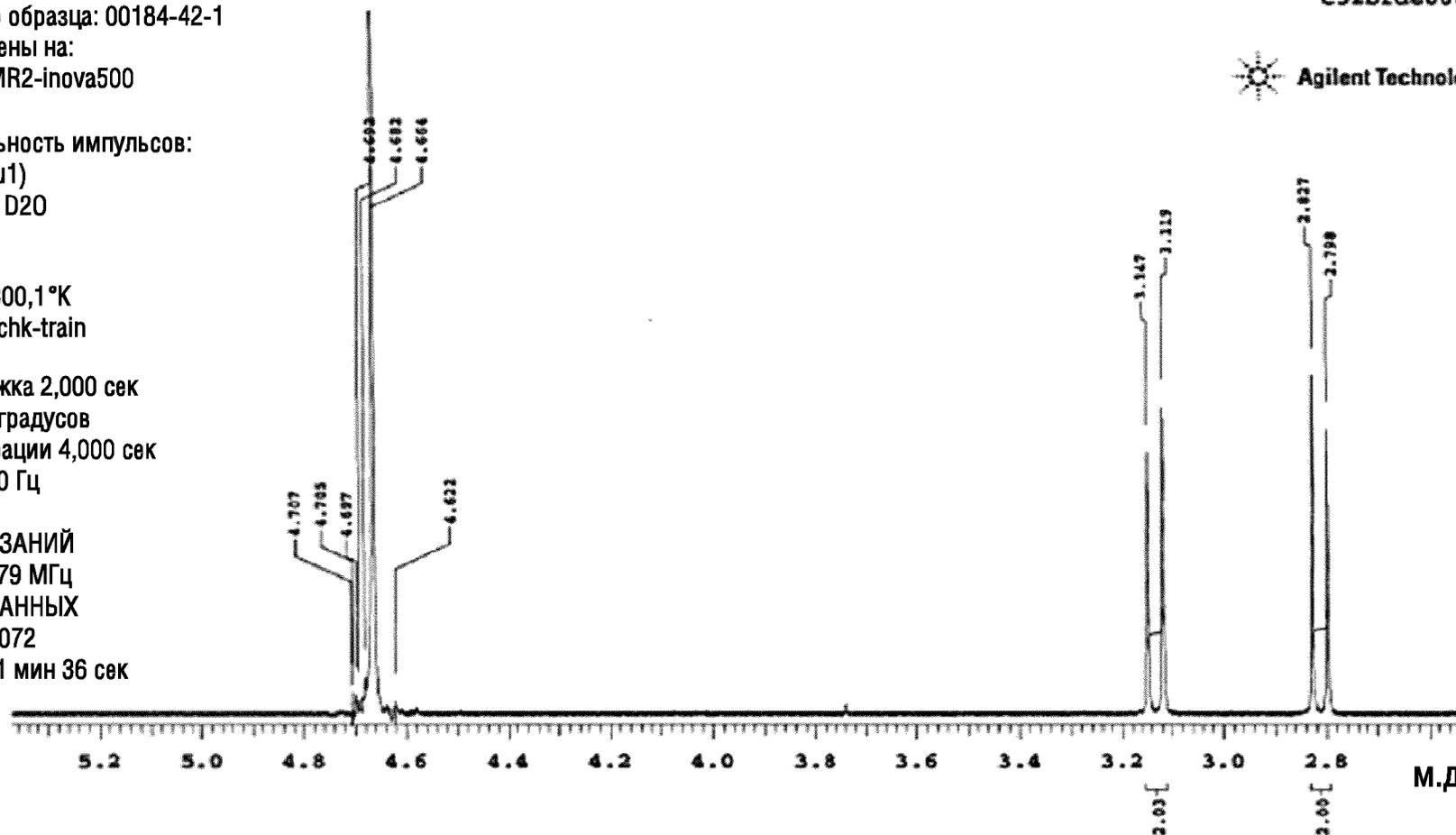
H1, 499,7465879 МГц

ОБРАБОТКА ДАННЫХ

FT размер 131072

Общее время 1 мин 36 сек

c52bfde0000



17/20

ФИГ.19

TFG в D2O

Наименование образца: 00184-42-1

Данные получены на:

RFRUSV500NMR2-inova500

Последовательность импульсов:

PROTON (s2pu1)

Растворитель: D2O

Темп. 27,0°C/300,1°K

Оператор: Veachk-train

Релакс. задержка 2,000 сек

Импульс 45,0 градусов

Время регистрации 4,000 сек

Ширина 7996,0 Гц

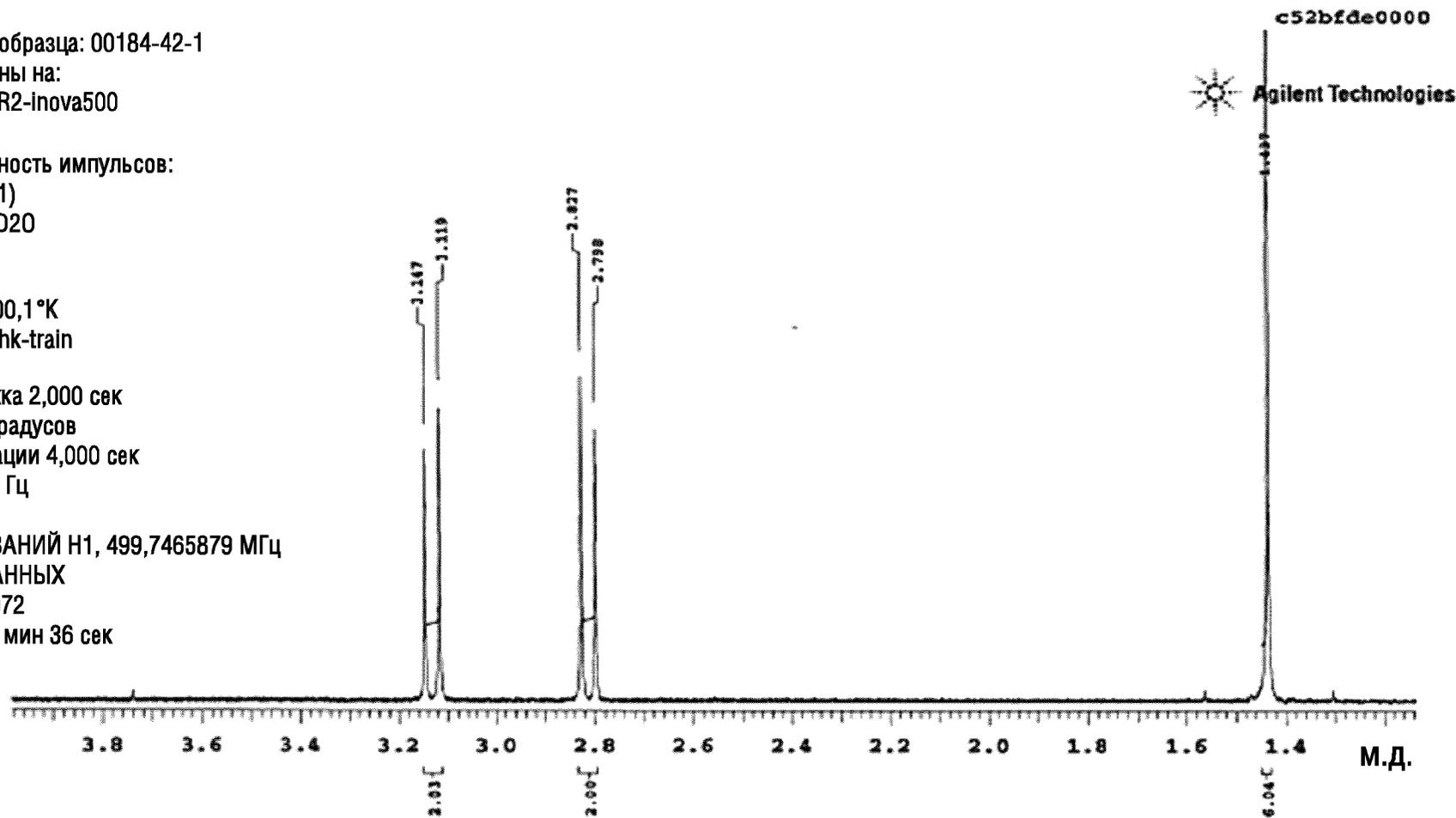
16 повторов

СНЯТИЕ ПОКАЗАНИЙ H1, 499,7465879 МГц

ОБРАБОТКА ДАННЫХ

FT размер 131072

Общее время 1 мин 36 сек



18/20

ФИГ.20

TFG в D2O

Наименование образца: 00184-42-1

Данные получены на:

RFRUSV500NMR2-inova500

Последовательность импульсов:

PROTON (s2pu1)

Растворитель: D2O

Темп. 27,0°C/300,1°K

Оператор: Veachk-train

Релакс. задержка 2,000 сек

Импульс 45,0 градусов

Время регистрации 4,000 сек

Ширина 7996,0 Гц

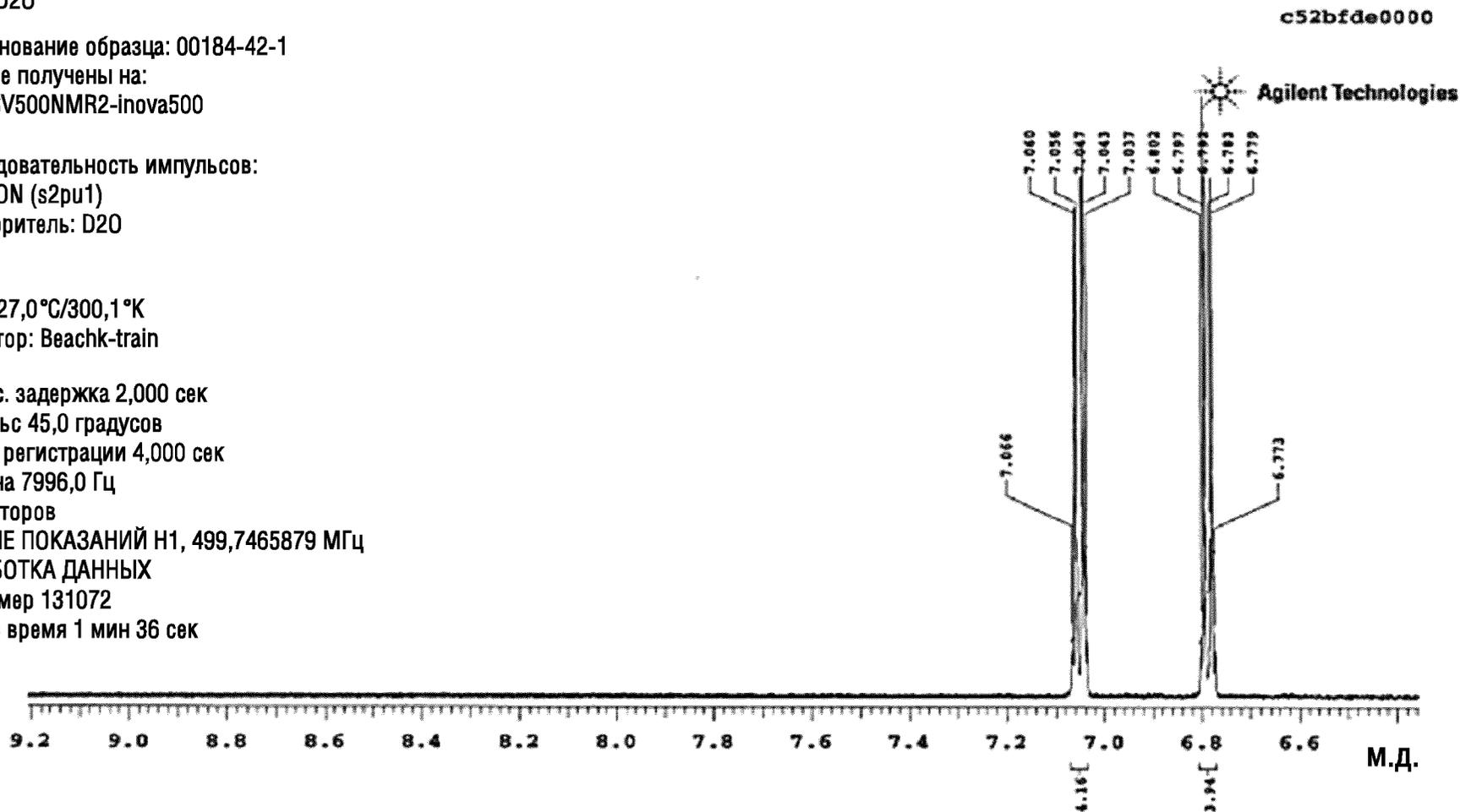
16 повторов

СНЯТИЕ ПОКАЗАНИЙ H1, 499,7465879 МГц

ОБРАБОТКА ДАННЫХ

FT размер 131072

Общее время 1 мин 36 сек



19/20

ФИГ.21

TFG в D2O

Наименование образца: 00184-42-1

Данные получены на:

RFRUSV500NMR2-inova500

Последовательность импульсов:

PROTON (s2pu1)

Растворитель: D2O

Темп. 27,0°C/300,1°K

Оператор: Veachk-train

Релакс. задержка 2,000 сек

Импульс 45,0 градусов

Время регистрации 4,000 сек

Ширина 7996,0 Гц

16 повторов

СНЯТИЕ ПОКАЗАНИЙ

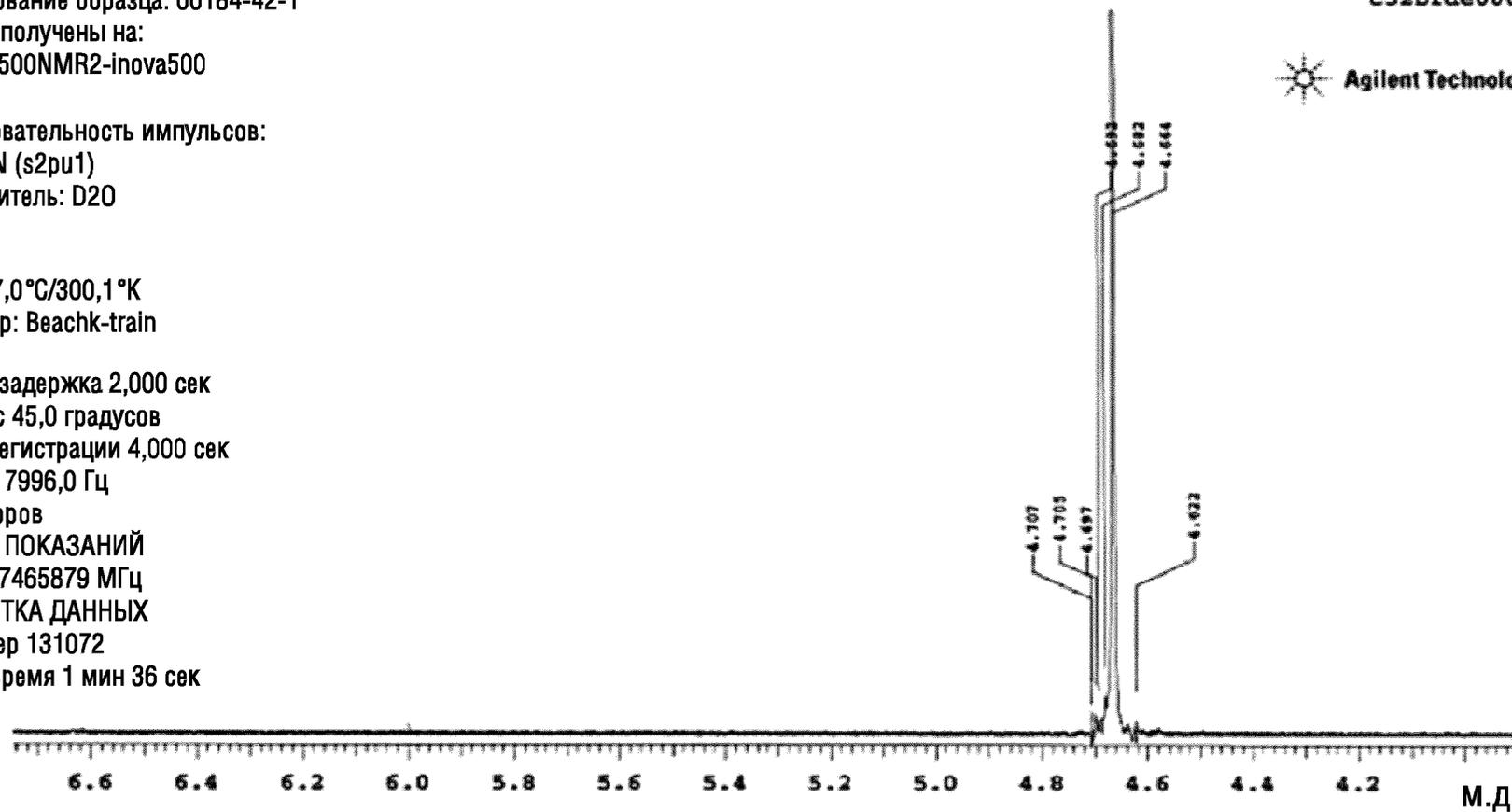
H1, 499,7465879 МГц

ОБРАБОТКА ДАННЫХ

FT размер 131072

Общее время 1 мин 36 сек

c52bfde0000



20/20