



УКРАЇНА

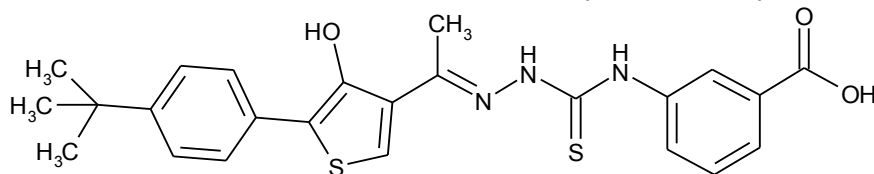
(19) **UA** (11) **109287** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)**C07D 333/32** (2006.01)**A61K 31/381** (2006.01)**A61P 7/04** (2006.01)**A61P 43/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2013 05242	(72) Винахідник(и): Івамото Шунсуке (JP), Накано Сатоші (JP), Ішіда Маріко (JP), Ямамото Масао (JP), Такеучі Казуіа (JP)
(22) Дата подання заявки: 01.11.2011	(73) Власник(и): НИССАН КЕМІКАЛ ІНДАСТРІЗ, ЛТД., 7-1, Kanda-Nishiki-cho 3-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1010054, Japan (JP)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.08.2015	(74) Представник: Коваль Максим Павлович, реєстр. №208
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 2010-246632	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2004108683 A1, 16.12.2004 WO 2002049413 A2, 27.06.2002 WO 2009072726 A1, 11.06.2009
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 02.11.2010	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: JP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 12.08.2013, Бюл.№ 15	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.08.2015, Бюл.№ 15	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/JP2011/075218, 01.11.2011	

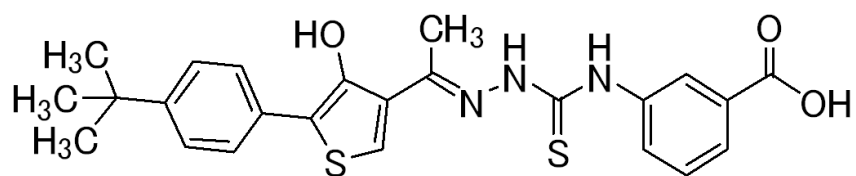
(54) СОЛІ ОРГАНІЧНОГО АМІНУ ПОХІДНИХ АМІНОБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ І СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ**(57) Реферат:**

Задачею винаходу є одержання нової солі органічного аміну або солі з іоном четвертинного амонію 3-{{{(2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-тієніл]етиліден}гідразоно)карбонотіол}аміно}-бензойної кислоти, представленої формулою, показаною нижче.

Сіль органічного аміну або сіль четвертинного амонію має відмінні фармакокінетичні властивості і стабільність і має властивості, корисні для лікарського засобу.



UA 109287 C2



Формула (II)

Галузь винаходу

Представлений винахід стосується нових активаторів тромбопоетину, що є солями органічних амінів 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-

тієніл]етиліден}гідразоно)карбонотіоїл]аміно}бензойної кислоти. Сполуки представленого винаходу корисні як терапевтичні агенти для захворювань, що супроводжуються аномальною кількістю тромбоцитів, або агенти, що підвищують кількість тромбоцитів.

Передумови створення винаходу

3-(((2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-тієніл]етиліден}гідразоно)карбонотіоїл]аміно}бензойна кислота (тут далі згадується як Сполука А) корисна як активатор рецептора тромбопоетину. Сполука А описана в WO04/108683 (Патентний документ 1) і JP-A-2006-527187 (Патентний документ 2) як сполука, що охоплюється загальною формулою разом з її таутомерами, проліками або її фармацевтично прийнятними солями або сольватами. Сполука А описана в US 2006/094694 A1 (Патентний документ 3) як окрема сполука. Стосовно солей Сполуки А, хоча солі лужних металів і т.і. згадувались як фармацевтично прийнятні солі, робочі приклади спеціально не описують конкретні солі.

Попередній рівень техніки

Патентний документ 1: WO04/108683

Патентний документ 2: JP-A-2006-527187

Патентний документ 3: US 2006/094694 A1

Опис винаходу

Технічна проблема

Ціллю представленого винаходу є одержання нових солей 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-тієніл]етиліден}гідразоно)карбонотіоїл]аміно}бензойної кислоти, що мають корисні властивості, такі як кращі фармакокінетичні властивості і стабільність, порівняно з вільною формою і солями лужних металів, і медикаментів, що їх містять як активні інгредієнти. Іншою ціллю представленого винаходу є забезпечення способу одержання згаданих вище нових солей.

Вирішення проблем

В результаті інтенсивних досліджень щодо вирішення згаданих вище проблем, винахідниками були знайдені нові солі органічних амінів або четвертинних амонієвих солей 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-тієніл]етиліден}гідразоно)карбонотіоїл]аміно}бензойної кислоти, медикаменти, що містять згадані солі органічних амінів або четвертинних амонієвих солей як активні інгредієнти і спосіб одержання згаданих солей органічних амінів або четвертинних амонієвих солей. Неочікувано, ці солі органічних амінів або четвертинних амонієвих солей мають переваги, коли використовуються як терапевтичні агенти. А саме, ці солі органічних амінів або четвертинних амонієвих солей проявляють значно кращі фармакокінетичні властивості і/або стабільність, порівняно з її вільною формою і солями лужних металів.

А саме, представлений винахід забезпечує:

(1) Сіль органічного аміну або сіль з іоном четвертинного амонію 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-тієніл]етиліден}гідразоно)карбонотіоїл]аміно}бензойної кислоти.

(2) Сіль органічного аміну або сіль з іоном четвертинного амонію згідно з (1), де сіллю органічного аміну або четвертинного амонію є сіль органічного аміну або четвертинного амонію, що має гідрокси групу.

(3) Сіль органічного аміну або сіль з іоном четвертинного амонію згідно з (2), де сіллю органічного аміну або четвертинного амонію, що має гідрокси групу, є етаноламін, трометамін або холін.

(4) Етаноламінова сіль 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-тієніл]етиліден}гідразоно)карбонотіоїл]аміно}бензойної кислоти.

(5) Трометамінова сіль 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-тієніл]етиліден}гідразоно)карбонотіоїл]аміно}бензойної кислоти.

(6) Холінова сіль 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-тієніл]етиліден}гідразоно)карбонотіоїл]аміно}бензойної кислоти.

(7) Медикамент, що містить сіль органічного аміну або сіль з іоном четвертинного амонію як визначено в будь-якому одному з (1) - (6) як активний інгредієнт.

(8) Медикамент згідно з (7), що є активатором рецептора тромбопоетину.

(9) Медикамент згідно з (7), що є агентом, що підвищує кількість тромбоцитів.

(10) Спосіб одержання солі органічного аміну або соль з іоном четвертинного амонію 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-тієніл]етиліден}гідразоно)карбонотіоїл]аміно}бензойної кислоти, в якому 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-т-

бутилфеніл)-4-гідрокси-3-тієніл]етиліден}гідразоно)карбонотіол]аміно}бензойна кислота
взаємодіє з органічним аміном або сіллю четвертинного амонію в розчиннику.

(11) Спосіб згідно з (10), де реакцію проводять при 0-70°C і одержану сіль органічного аміну або четвертинного амонію кристалізують.

5 (12) Спосіб згідно з (10) або (11), де сіллю органічного аміну або четвертинного амонію є етаноламін, трометамін або холін.

(13) Спосіб згідно з (10) або (11), де органічним аміном є етаноламін і розчинником є ацетонітрил.

10 (14) Спосіб згідно з (10) або (11), де органічним аміном є трометамін, розчинником є тетрагідрофуран і після утворення солі органічного аміну сіль органічного аміну кристалізують, додаючи до розчинника ацетонітрил.

(15) Спосіб згідно з (10) або (11), де органічним аміном є трометамін, розчинником є суміш ацетону і води і після утворення солі органічного аміну сіль органічного аміну кристалізують, замінюючи розчинник 1-пропанолом.

15 (16) Спосіб згідно з (10) або (11), де сіллю органічного аміну або четвертинного амонію є холін і розчинником є ацетонітрил.

ПЕРЕВАГА(И) ВИНАХОДУ

20 Солі органічних амінів представленого винаходу мають властивості, корисні як активний інгредієнт медикаментів, таких як активатори рецептора тромбопоєтину, і агентів, що підвищують кількість тромбоцитів, такі як відмінні фармакокінетичні властивості і/або стабільність.

ОПИС МАЛЮНКУ(ІВ)

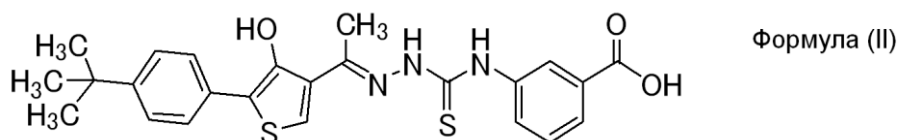
25 Фіг. 1 є графіком, що показує результати тесту оральної абсорбції у собак в ПРИКЛАДІ і показує профілі концентрації в плазмі—час Сполуки А (вільна кислота), калієвої солі Сполуки А (калієва сіль), холінової солі Сполуки А (холінова сіль), етаноламінової солі Сполуки А (етаноламінова сіль) і трометамінової солі Сполуки А (трометамінова сіль).

ОПИС ВТІЛЕННЯ(Ь)

В представленому винаході, "т" означає третинний.

Перш за все, в представленому винаході буде розкрита Сполука А.

30 Сполукою А є 3-{{{(2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-тієніл]етиліден}гідразоно)карбонотіол]аміно}бензойна кислота. Структурна формула сполуки А представлена наступною формулою (II).



35 Сполука А охоплює її геометричні ізомери і таутомери. Сполука А також охоплює суміш, що містить її геометричні ізомери і таутомери в будь-якому співвідношенні.

40 Хоча, сполука А охоплює 3-{{{(2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-тієніл]етиліден}гідразоно)карбонотіол]аміно}бензойну кислоту (E ізомер) і геометричний ізомер 3-{{{(2Z)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-тієніл]етиліден}гідразоно)карбонотіол]аміно}бензойної кислоти (Z ізомер), в представленому винаході вона переважно є E ізомером.

Далі будуть описані органічні аміни представленого винаходу.

45 В представленому винаході, органічний амін означає сполуку, одержану заміщенням, принаймні, одного атома(ів) водню в аміаку вуглеводневою групою(ами).

Органічними амінами представленого винаходу є первинні аміни, що мають одну вуглеводневу групу, що може мати замісник, вторинні аміни, що мають дві вуглеводневі групи, що можуть мати замісник, і третинні аміни, що мають три вуглеводневі групи, що можуть мати замісник.

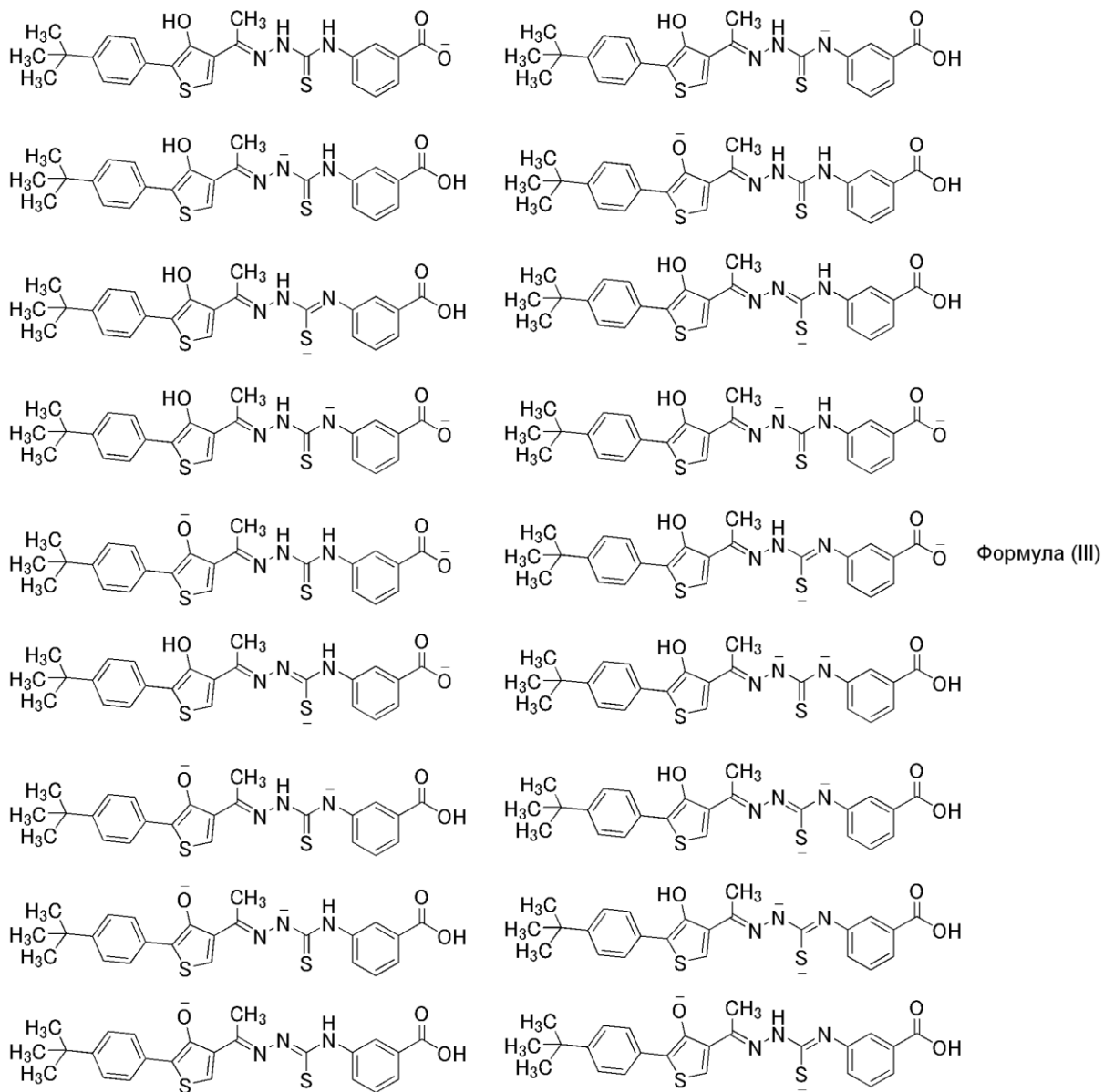
50 Четвертинна амонієва сіль є у формі солі з різними протиіонами перед утворенням солі з Сполукою А і утворюється сіль іону четвертинного амонію з Сполукою А при заміні протиіону.

Далі будуть охарактеризовані солі органічних амінів і солі з іоном четвертинного амонію представленого винаходу.

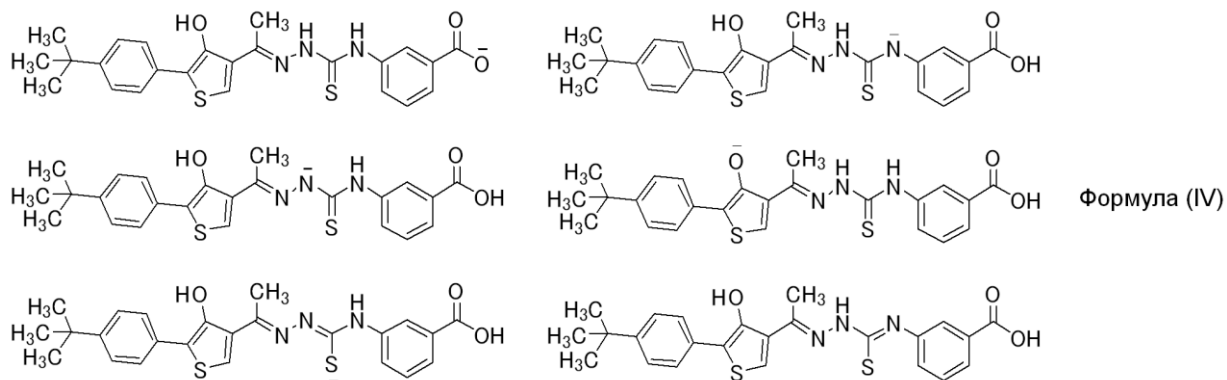
55 Солі органічних амінів і четвертинні амонієві солі представленого винаходу мають наступну іонну формулу (I).

$A^{-} B^{+}$ Формула (I)

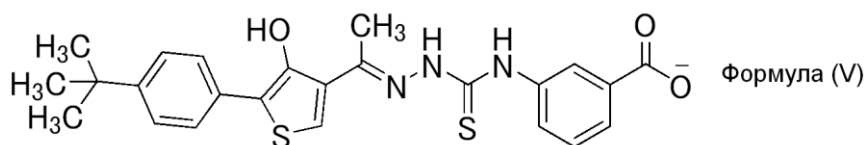
A^- є n-валентний органічний аніон. Утворюваний при видаленні n іонів водню (де n більше ніж 0 і не більше 4) з Сполуки А і переважними є органічні аніони, де n є 1 або 2, що представлені наступною формулою (III).



5 Особливо переважними є органічні аніони, де n є 1 і представлені наступною формулою (IV).

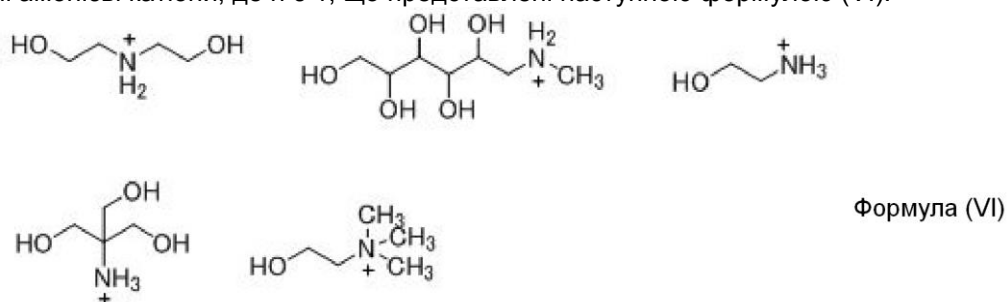


Особливо переважним є органічний аніон представлений наступною формулою (V).

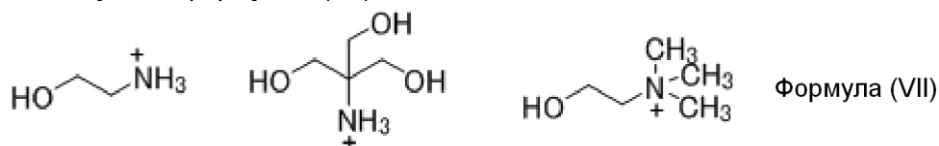


У формулі (I), В є первинним, вторинним або третинним аміном, що має n аміно груп або n -валентну четвертинну амонієву сіль і може бути об'єднаний з ідентичним органічним аміном, іншими органічними амінами, ідентичною четвертинною амонієвою сіллю і іншими четвертинними амонієвими солями. Переважними специфічними прикладами є органічні аміни, що мають гідрокси групу, і четвертинні амонієві солі, що мають гідрокси групу, і особливо переважними специфічними прикладами є діоламін, меглумін, етаноламін, трометамін і холін, і ще особливо переважними специфічними прикладами є етаноламін, трометамін і четвертинні амонієві солі, що мають холіновий катіон.

B^+ є органічним амонієвим катіоном утвореним додаванням іону водню до кожної з n аміно груп або є катіонним замісником в n -валентній четвертинній амонієвій солі і може бути n -валентний катіон, що містить комбінацію ідентичного органічного амонієвого катіону, інші органічні амонієві катіони, ідентичний катіонний замісник в четвертинній амонієвій солі і інші катіонні замісники в четвертинних амонієвих солях. Переважними специфічними прикладами є органічні амонієві катіони, що мають гідрокси групу, і катіонні замісники в четвертинних амонієвих солях, що мають гідрокси групу. Особливо переважними специфічними прикладами є органічні амонієві катіони, де $n \in 1$, що представлені наступною формулою (VI).



Ще особливо переважними специфічними прикладами є органічні амонієві катіони, що представлені наступною формулою (VII).



Концепція солей органічних амінів і солей з іоном четвертинного амонію представленого винаходу охоплює сольвати солей органічних амінів і солі з іоном четвертинного амонію. Розчинник в таких сольватах може бути розчинником використовуваним при одержанні солей органічних амінів або солей з іоном четвертинного амонію або супроводжує їх після їх одержання. Специфічними прикладами розчинника в такому сольваті є нітрильні розчинники, такі як ацетонітрил, етерні розчинники, такі як тетрагідрофуран, кетонні розчинники, такі як ацетон, спиртові розчинники, такі як метанол, і вода. Розчинниками, що схильні до утворення сольватів, є ацетонітрил, тетрагідрофуран, ацетон, метанол, 1-пропанол і вода.

Розчинником використовуваним в способі одержання представленого винаходу є переважно водний розчинник, ацетатний естер або вода, хоча без певних обмежень може бути використаний будь-який розчинник, що не інгібує реакцію. Більш переважним є ацетонітрил, ацетон, суміш ацетону і води, тетрагідрофуран, диметилсульфоксид, метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол або етилацетат, ще переважно ацетонітрил, суміш ацетону і води, тетрагідрофуран або 1-пропанол.

Водний розчинник означає розчинник змішуваний з водою в будь-якому співвідношенні.

В способі представленого винаходу, органічний амін або четвертинну амонієву сіль можна додавати до реакційної системи в її первісній формі без його(її) розчинення в розчиннику або у формі розчину солі органічного аміну або четвертинного амонію. Однак, при промисловому одержанні, переважно додають сіль органічного аміну або четвертинного амонію у формі розчину з огляду на легкість маніпулювання. Розчинником в розчині солі органічного аміну або четвертинного амонію є переважно метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол або вода, більш переважно метанол або вода. Стосовно порядку додавання до реакційної системи, сіль

органічного аміну або четвертинного амонію додають до розчину Сполуки А або Сполуку А додають до розчину солі органічного аміну або четвертинного амонію. Однак, переважно додають сіль органічного аміну або четвертинного амонію до розчину Сполуки А.

В способі одержання представленого винаходу, одержану сіль переважно виділяють кристалізацією з огляду легкості відтворення в промислових масштабах і одержання продукту, що має бажані властивості.

Для кристалізації, а може бути використаний розчинник з поганою розчинністю. Розчинником з поганою розчинністю є переважно етилацетат, ацетонітрил, 1-пропанол або 2-пропанол, більш переважно ацетонітрил, 1-пропанол або 2-пропанол. Розчинником з поганою розчинністю переважно додають поступово маленькими порціями. Використовують розчинник, що добре розчиняє Сполуку А і сіль органічного аміну або четвертинного амонію, але погано розчиняє одержаний сіль органічного аміну або сіль з іоном четвертинного амонію, здатний утворювати кристалізацію в той же самий час, коли утворюється сіль, і випадати у вигляді кристалів.

Для кристалізації, можуть бути додані кристали затравки. Кристали затравки можна одержати способами відомими в цій галузі, наприклад, шляхом тертя по внутрішній стінці колби, що містить розчин цікавої сполуки, шпателем.

Специфічно, коли сіллю органічного аміну або четвертинного амонію є етаноламін або холін, можна одержати етаноламінову сіль або холінову сіль Сполуки А як кристали при використанні ацетонітрилу як розчинника. Коли органічним аміном є трометамін, можна кристалізувати трометамінову сіль Сполуки А при використанні тетрагідрофурану як розчинника і додаючи ацетонітрил до розчинника після утворення солі або при використанні суміші ацетону і води і заміни суміші розчинників 1-пропанолом після утворення солі.

Реакцію між Сполукою А і сіллю органічного аміну або четвертинного амонію проводять в реакційному розчині або суспензії при температурі від температури замерзання і температури кипіння розчинника, в якому протікає реакція, переважно при внутрішній температурі від -78°C до 80°C , більш переважно при внутрішній температурі від 0°C до 70°C , особливо переважно при внутрішній температурі від 10°C до 60°C . Кристалізацію солі органічного аміну або солі з іоном четвертинного амонію проводять в розчині або суспензії при температурі від температури замерзання і температури кипіння розчинника, в якому відбувається кристалізація, переважно при внутрішній температурі від -78°C до 50°C , більш переважно при внутрішній температурі від -10°C до 40°C , особливо переважно при внутрішній температурі від 0°C до 30°C .

Сполука А і органічний аміном або четвертинний амоній реагують протягом будь-якого проміжку часу доки не відбувається розкладання, але час реакції є переважно від 1 хвилини до 5 годин, більш переважно від 1 хвилини до 3 годин. Для того щоб кристалізувати сіль органічного аміну або сіль з іоном четвертинного амонію, сіль перемішують протягом будь-якого проміжку часу доки не відбувається розкладання і триває кристалізація, але час перемішування є переважно від 1 години до 48 годин, більш переважно від 2 годин до 24 годин.

В способі представленого винаходу, як вихідний матеріал, може бути використаний сольват Сполуки А. Специфічним прикладом такого сольвату є сольвати з метанолом, 2-пропанолом, 2-бутанолом і т.і. . .

Специфічними прикладами медикаменту представленого винаходу є оральні медикаменти, такі як таблетки, капсули, порошки, гранули, пігулки і сироп, ректальні медикаменти, кризьшкірні медикаменти і ін'єкції.

Медикамент представленого винаходу може бути використаний в комбінації із іншим терапевтичним агентом і може бути введений як змішаний агент.

Медикамент представленого винаходу містить сіль органічного аміну або сіль з іоном четвертинного амонію Сполуки А як активний інгредієнт.

Медикамент представленого винаходу може містити тільки сіль органічного аміну або сіль з іоном четвертинного амонію Сполуки А. Однак, медикамент представленого винаходу є переважно композицією, що містить сіль органічного аміну або сіль з іоном четвертинного амонію Сполуки А як активний інгредієнт і інші компоненти.

Такі композиції можна одержати звичайними способами використовуючи терапевтично прийнятні розріджувачі. А саме, для оральних медикаментів, можуть бути використані звичайні розріджувачі, такі як експіканти, змащувальні агенти, зв'язувальні агенти, дезінтегранти, зволожувачі, пластифікатори і агенти для покриття. Оральні рідкі рецептури можуть бути у формі водних або олійних суспензій, розчинів, емульсій, сиропів і еліксирів або можуть бути використані яу сухі сиропи, що перед використанням змішуються з водою або іншими прийнятними розчинниками. Такі рідкі рецептури можуть містити звичайні добавки, такі як суспендувальні агенти, ароматизатори, розріджувачі і емульгатори. У випадку ректального

введення, вони можуть бути введенні як супозиторії. Супозиторії можуть використовувати прийнятну речовину, таку як масло какао, лауриновий жир, Макроголь, гліцерожелатин, Вітепсол, стеарат натрію і їх суміші як основу і можуть, якщо необхідно, містити емульгатор, суспендувальний агент, консервант і т.і... Для ін'єкцій, для утворення водних дозованих форм або дозованих форм, що потребують розчинення перед використанням, можуть бути використані фармацевтичні інгредієнти, такі як дистильована вода для ін'єкції, фізіологічний салін, 5 % розчин глюкози, пропіленгліколь і інші розчинники або солюбілізувальні агенти, рН регулятор, ізотонічний агент і стабілізатор.

Концепція "медикамент, що містить сіль органічного аміну або сіль з іоном четвертинного амонію як активний інгредієнт" представленого винаходу може також стосуватись "солей органічних амінів або солей з іоном четвертинного амонію для використання як медикаментів" або "способу лікування з використанням солей органічних амінів або солей з іоном четвертинного амонію".

Коли медикамент є активатором рецептора тромбопоетину, представлений винахід також стосується "солей органічних амінів або солей з іоном четвертинного амонію для використання як активаторів рецептора тромбопоетину" або "способу лікування шляхом активування рецептора тромбопоетину сіллю органічного аміну або сіллю з іоном четвертинного амонію".

Коли медикамент є агентом, що підвищує кількість тромбоцитів, представлений винахід також стосується "солей органічних амінів або солей з іоном четвертинного амонію для використання як агентів, що підвищують кількість тромбоцитів" або "способу лікування шляхом підвищення кількості тромбоцитів сіллю органічного аміну або сіллю з іоном четвертинного амонію".

Коли медикамент є терапевтичним агентом для тромбоцитопенії, представлений винахід також стосується "солей органічних амінів або солей з іоном четвертинного амонію для використання як терапевтичних агентів для тромбоцитопенії" або "способу лікування тромбоцитопенії використовуючи сіль органічного аміну або сіль з іоном четвертинного амонію".

Доза медикаменту представленого винаходу для введення людині зазвичай приблизно від 0,1 до 1000 мг/людина/день у випадку оральних лікарських засобів або ректального введення і приблизно від 0,05 мг до 500 мг/людина/день у випадку ін'єкцій, в залежності від віку і стану пацієнта. Приведені вище інтервали є просто прикладами і доза буде визначатись станом пацієнта.

Солі органічних амінів або солі з іоном четвертинного амонію представленого винаходу і медикаменти, що містить сіль органічного аміну або сіль з іоном четвертинного амонію як активні інгредієнти використовуються, коли очікується поліпшення патологічних станів при використанні сполук, що має спорідненість щодо рецептора тромбопоетину, і діють як агоністи рецептора тромбопоетину. А саме, попереджають, лікують або поліпшують захворювання проти яких ефективна активація рецептора тромбопоетину. Специфічними прикладами таких захворювань є гематологічні розлади, що супроводжуються аномальною кількістю тромбоцитів. Специфічно, вони є ефективними для лікування або профілактики захворювань у людей і ссавців, обумовлених аномальним мегакаріоцитопоезом, особливо ті, що супроводжуються тромбоцитопенією. Прикладами таких захворювань є тромбоцитопенія, що супроводжується хіміотерапією і/або радіотерапією раку, тромбоцитопенія, що супроводжується противірусною терапією захворювань, таких як гепатит С, тромбоцитопенія викликана пересадкою кісткового мозку, хірургічним втручанням і серйозними інфекціями, або гастроінтестинальною кровотечею, але такі захворювання не обмежуються згаданими вище. Типові тромбоцитопенії, такі як апластична анемія, ідіопатична тромбоцитна пурпура, мієлодиспластичний синдром, захворювання печінки, ВІЛ інфекція і дефіцит тромпоетину, також є цілями медикаменту представленого винаходу. Представлений винахід може бути використаний як мобілізатор периферійних стовбурових клітин, індуктор диференціації клітин мегакаріобластної або мегакаріоцитарної лейкемії і агент, який підвищує кількість тромбоцитів у донорів тромбоцитів. Крім того, потенціальними застосуваннями є терапевтичний ангиогенез на основі диференціації і проліферації васкулярних ендотеліальних клітин і клітин попередників ендотелію, профілактика і лікування артеріосклерозу, інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, оклюзійне захворювання периферійних артерій, але цей перелік не є обмежувачим.

Приклади

Зараз, представлений винахід буде описуватись більш детально з посиланням на Приклади синтезу, Приклади дослідження і Приклади рецептур. Однак, повинно бути зрозуміло, що представлений винахід не обмежується цими конкретними Прикладами.

А прикладах, РХ означає рідинну хроматографію, ВЕРХ означає високоефективну рідинну хроматографію, МС означає маспектроскопію, РХ/МС означає рідинна хроматографія-

масспектроскопія, РХ/МС/МС означає рідинна хроматографія-натдемна масспектроскопія, ТГ означає термогравіметрію, $C_{\text{макс}}$ означає максимальну концентрація в плазмі, $T_{\text{макс}}$ означає час до максимальної концентрації в плазмі і АUC означає площу під кривою концентрація в плазмі-час.

- 5 Інструментальні аналізи проводили за наступних згідно з умовами наступних пристроїв.
 ^1H -ЯМР знімали при 300 МГц.
 ТГ проводили використовуючи TG8120 (Rigaku Corporation).
 Допоміжний приклад синтезу 1
 3-{(((2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-
 10 тієніл]етиліден}гідразин)карбонотіоїл]аміно}бензойна кислота
 3-{(((2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-
 тієніл]етиліден}гідразин)карбонотіоїл]аміно}бензойну кислоту одержували згідно з US 2006094694.
 Допоміжний приклад синтезу 2
 15 Калій 3-{(((2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-
 тієніл]етиліден}гідразин)карбонотіоїл]аміно}бензоат
 Калій 3-{(((2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-
 тієніл]етиліден}гідразин)карбонотіоїл]аміно}бензоат одержували згідно з US 2006094694.
 приклад синтезу 1
 20 Етаноламінова сіль 3-{(((2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-
 тієніл]етиліден}гідразоно)карбонотіоїл]аміно}бензойної кислоти
 Суспензію 3-{(((2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-
 тієніл]етиліден}гідразоно)карбонотіоїл]аміно}бензойної кислоти (10,25 г, 21,92 ммоль) в
 25 ацетонітрилі (218 мл) перемішували з розчином етаноламіну (1,47 г, 24,07 ммоль) в метанолі (24,0 мл) при кімнатній температурі протягом 2 годин і 50 хвилин. Одержаний осад збирали фільтруванням, промивали ацетонітрилом і сушили при пониженому тиску одержуючи 10,88 г бажаного продукту (вихід 94 %).
 Морфологія: блідо-жовта тверда речовина
 ^1H -ЯМР (300МГц, DMSO-d_6): δ 1,30 (9H, c), 2,39 (3H, c), 2,84 (2H, т, $J=5,0\text{Гц}$), 3,56 (2H, т, $J=5,0\text{Гц}$), 7,27 (1H, дд, $J=8,0\&7,5\text{Гц}$), 7,40 (2H, д, $J=8,5\text{Гц}$), 7,46 (1H, д, $J=7,5\text{Гц}$), 7,62 (1H, c), 7,73 (2H, д, $J=8,5\text{Гц}$), 7,91 (1H, д, $J=8,0\text{Гц}$), 8,50 (1H, c)
 ПРИКЛАД СИНТЕЗУ 2
 Трометаминаова сіль 3-{(((2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-
 тієніл]етиліден}гідразоно)карбонотіоїл]аміно}бензойної кислоти
 35 Розчин 3-{(((2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-
 тієніл]етиліден}гідразоно)карбонотіоїл]аміно}бензойної кислоти (9,4 г, 20,1 ммоль) в тетрагідрофурані (100 мл) перемішували з водним розчином (20 мл) трометаміну (2,7 г, 22,3 ммоль) і потім з ацетонітрилом (400 мл) і перемішували при кімнатній температурі 1 день. Одержаний осад збирали фільтруванням, промивали ацетонітрилом і сушили при пониженому тиску, одержуючи 11,3 г бажаного продукту (вихід 95 %).
 Морфологія: від білої до блідо-жовто-зеленої твердої речовини
 ^1H -ЯМР (300МГц, DMSO-d_6): δ 1,30 (9H, c), 2,38 (3H, c), 3,45 (6H, c), 7,29 (1H, дд, $J=8,0\&7,5\text{Гц}$), 7,40 (2H, д, $J=8,5\text{Гц}$), 7,47 (1H, д, $J=7,5\text{Гц}$), 7,64 (1H, c), 7,72 (2H, д, $J=8,5\text{Гц}$), 7,89 (1H, д, $J=8,0\text{Гц}$), 8,51 (1H, c)
 45 ПРИКЛАД СИНТЕЗУ 3
 Трометаминаова сіль 3-{(((2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-
 тієніл]етиліден}гідразоно)карбонотіоїл]аміно}бензойної кислоти
 Розчин 3-{(((2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-
 тієніл]етиліден}гідразоно)карбонотіоїл]аміно}бензойної кислоти (4,7 г, 10,0 ммоль) в суміші
 50 ацетону (130 мл) і води (5,2 мл) перемішували з водним розчином (4,7 мл) трометаміну (1,27 г, 10,5 ммоль) при 50°C протягом 30 хвилин. Розчинник заміщували 1-пропанолом і одержаний осад збирали фільтруванням і сушили при пониженому тиску, одержуючи 5,14 г бажаного продукту (вихід 91 %).
 Морфологія: блідо-жовта тверда речовина
 ПРИКЛАД СИНТЕЗУ 4
 55 Холінова сіль 3-{(((2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-
 тієніл]етиліден}гідразоно)карбонотіоїл]аміно}бензойної кислоти
 Суспензію 3-{(((2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-
 тієніл]етиліден}гідразоно)карбонотіоїл]аміно}бензойної кислоти (9,40 г, 20,11 ммоль) в
 60 ацетонітрилі (300 мл) перемішували 3,5 М розчином холіну в метанолі (6,11 мл, 21,39 ммоль)

при кімнатній температурі 40 хвилин і потім із кристалами затравкою (приблизно 10 мг) при кімнатній температурі 15 годин. Одержаний осад збирали фільтруванням, промивали ацетонітрилом і сушили при пониженому тиску, одержуючи 10,05 г бажаного продукту (вихід 82,3 %).

5 Морфологія: блідо-жовта тверда речовина

¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ 1,30 (9H, с), 2,39 (3H, с), 3,10 (9H, с), 3,37-3,40 (2H, м), 3,80-3,85 (2H, м), 7,24 (1H, дд, J=8,1&7,5Гц), 7,38-7,41 (3H, м), 7,55 (1H, с), 7,74 (2H, д, J=8,4Гц), 7,92 (1H, д, J=8,1Гц), 8,61 (1H, с)

приклад дослідження 1

10 Оральна абсорбція у собак

Вільну форму (Сполука А), калійну сіль, солі органічних амінів (етаноламінова сіль і трометамінова сіль) і сіль іону четвертинного амонію (холінова сіль) 3-{{{(2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-тієніл]етиліден}гідразоно}карбонотіол}аміно}бензойної кислоти в капсулі орально вводили собакам породи бігль в дозі 360 мг/собаку. 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 і 24 годин після введення відбирали кров, одержуючи зразки плазми. Вимірювали їх концентрацію в плазмі собак використовуючи РХ/МС/МС. Використовуючи одержані концентрації плазми, розраховували максимальну концентрацію в плазмі (C_{макс}), час до максимальної концентрації в плазмі (T_{макс}) і площу під кривою концентрація в плазмі-час. Фіг. 1 показує профілі концентрації в плазмі-час Сполуки А, калійної солі і різних солей органічних амінів і солі четвертинного амонію після орального введення собакам в дозі 360 мг/собака.

На Фіг. 1, * означає Сполуку А (вільна кислота), ♦ означає калійну сіль (калійна сіль), □ означає холінову сіль (холінова сіль), ▲ означає етаноламінову сіль (етаноламінова сіль), і ○ означає трометамінову сіль (трометамінова сіль).

Солі органічних амінів і сіль іону четвертинного амонію представленого винаходу проявляють набагато кращі фармакокінетичні властивості, ніж Сполука А і калійна сіль описані в WO04/108683. А саме, на основі максимальної концентрації в плазмі, в той час як калійна сіль була в 7,2 рази кращою ніж Сполука А, солі органічних амінів і сіль іону четвертинного амонію представленого винаходу показують помітне поліпшення і були в 1,7-2,2 рази кращими ніж калійна сіль і від 12,0 до 15,7 разів кращими ніж Сполука А. Стосовно площі під кривою концентрація в плазмі-час, в той час як калійна сіль була в 6,3 разів краща, ніж Сполука А, солі органічних амінів і сіль іону четвертинного амонію представленого винаходу показують помітне поліпшення і були в 2,9-4,4 разів кращими ніж калійна сіль і від 18,4 до 27,6 разів краща, ніж Сполука А. Помітне поліпшення фармакокінетичних властивостей, як описано вище, солей органічних амінів і солі іону четвертинного амонію (особливо холінової солі, етаноламінової солі і трометамінової солі) було неочікуваним навіть для фахівців в цій галузі і дані демонструють корисність представленого винаходу.

В наступних ПРИКЛАДАХ ДОСЛІДЖЕНЬ 2-4, оцінювали стійкість етаноламінової солі (1), трометамінової солі (2), холінової солі (3) і калійної солі (4) 3-{{{(2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-тієніл]етиліден}гідразоно}карбонотіол}аміно}бензойної кислоти до температури, вологості і світла, через збільшення кількості речовини (%), зміну маси (%) або зміну ТГ втрати (%) завдяки прийнятному вибору.

Збільшення кількості речовини (%)

Аналізували кожен зразок використовуючи високоефективну рідинну хроматографію до і після обробки і розраховували суму відсотків площин для аналогів в кожному зразку.

45 Колонка: L-колонка ODS (Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan, внутрішній діаметр 4,6 мм, довжина 250 мм)

Детектор: УФ абсорбціометр (довжина хвилі; 254 нм)

Температура колонки: 40°C

Швидкість потоку: 1,0 мл/хв

50 Об'єм ін'єкції: 10 мкл

Рухома фаза:

(а) 0,01 М буфер форміату амонію (рН 3,0)

(б) ацетонітрил

Вимірювання проводили з градієнтом згаданих вище розчинів (а) і (б).

55 Збільшення кількості речовин порівняно з початковим значеннями вказує на можливе розкладання сполуки і відсутність збільшення речовин означає стабільність сполуки.

Зміна маси (%);

Кожен зразок зважували до і після обробки і розраховували масу приросту у відсотках з різниці мас. Розмір зміни маси під час обробки показує стабільність сполуки.

60 Зміна ТГ втрати (%);

Відважували приблизно 5 мг кожного зразка до і після обробки і переносили в алюмінієвий лоток і проводили ТГ вимірювання використовуючи відкритий лоток. Розраховували коефіцієнт ТГ втрати кожного зразка у відсотках (%). Умови вимірювання показані нижче.

Умови вимірювання;

5 Пристрій: TG8120 (Rigaku Corporation)

Інтервал вимірювання: від кімнатної температури до 105°C

Швидкість нагрівання: 5°C/хв

Атмосфера: повітря 50 мл/хв

10 Збільшення ТГ втрати від початкового значення вказує на можливу абсорбцію вологи і руйнування сполуки. Крім того, магнітуда змін ТГ втрати є показником стабільності сполуки.

Початкове значення ТГ втрати і залежних речовин для кожного зразка показано в Таблиці 1.

Таблиця 1

	(1)	(2)	(3)	(4)
Залежні речовини (%)	0,34	0,07	0,34	1,86
ТГ втрати (%)	0,64	0,11	1,19	3,18

ПРИКЛАД ДОСЛІДЖЕННЯ 2

15 Термічна стабільність

Оцінювали термічну стабільність етаноламінової солі (1), трометамінової солі (2), холінової солі (3) і калійної солі (4) 3-[[[(2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-тієніл]етиліден}гідразоно]карбонотіоїл]аміно}бензойної кислоти наступним чином.

(Обробка)

20 Кожен зразок поміщали в пляшечку з коричневого скла і пляшечку залишали стояти при 60°C протягом 2 тижнів без контролю вологості. Через 2 тижні, зразки виймали і оцінювали збільшення вмісту залежних (сторонніх) речовин (%).

Результати показані в Таблиці 2.

Таблиця 2

	(1)	(2)	(3)	(4)
Збільшення вмісту залежних (сторонніх) речовин	0,16	-0,01	-0,01	2,46

25

Солі органічних амінів і сіль четвертинного амонію представленого винаходу показують значно менше збільшення кількості залежних речовин, ніж калійна сіль і значну стабільність за умов, що використовуються в тесті по визначенню термічної стабільності.

ПРИКЛАД ДОСЛІДЖЕННЯ 3

30 Гігостабільність

Оцінювали гігостабільність етаноламінової солі (1), трометамінової солі (2), холінової солі (3) і калійної солі (4) 3-[[[(2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-тієніл]етиліден}гідразоно]карбонотіоїл]аміно}бензойної кислоти наступним чином.

(Обробка)

35 Приблизно 1 г кожного зразка поміщали в прозору скляну пляшечку і витримували при 25°C/90 %ВВ (відносна вологість) протягом 2 тижнів у відкритій пляшечці. Через 2 тижні, зразки виймали і оцінювали збільшення вмісту залежних (сторонніх) речовин (%), зміну маси (%) і зміну ТГ втрати (%).

Результати показані в Таблиці 3.

40

Таблиця 3

	(1)	(2)	(3)	(4)
Збільшення вмісту залежних (сторонніх) речовин	0,04	-0,03	-0,01	0,39
Зміна маси	0,29	0,00	0,10	23,22
Зміна ТГ втрати	-0,26	-0,13	0,66	7,86

Солі органічних амінів і сіль четвертинного амонію представленого винаходу показують значно менше збільшення кількості залежних речовин, зміну маси і зміну ТГ втрати, ніж калійна сіль і значну стабільність за умов, що використовуються в тесті по визначенню гігостабільності.

Дані показують, що солі органічних амінів і сіль четвертинного амонію представленого винаходу є більш корисною, ніж калійна сіль.

ПРИКЛАД ДОСЛІДЖЕННЯ 4

Фотостабільність

- 5 Оцінювали фотостабільність етаноламінової солі (1), трометамінової солі (2), холінової солі (3) і калійної солі (4) 3-[[[(2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-тієніл]етиліден}гідразоно]карбонотіол]аміно}бензойної кислоти наступним чином.

(Обробка)

- 10 Приблизно 1 г кожного зразка поміщали в відкриту прозору скляну пляшечку при 25°C/60 %ВВ (відносна вологість) і опромінювали світлом 200 В•г•м² протягом 57 годин. Через 2 тижні, зразки виймали і оцінювали збільшення вмісту залежних (сторонніх) речовин (%), зміну маси (%) і зміну ТГ втрати (%).

Результати показані в Таблиці 4.

Таблиця 4

	(1)	(2)	(3)	(4)
Збільшення вмісту залежних (сторонніх) речовин	-0,01	0,01	0,00	0,27
Зміна маси	0,23	0,01	0,17	9,36
Зміна ТГ втрати	-0,25	-0,13	0,58	3,16

- 15 Солі органічних амінів і сіль четвертинного амонію представленого винаходу показують значно менше збільшення кількості залежних речовин, зміну маси і зміну ТГ втрати, ніж калійна сіль і значну стабільність за умов, що використовуються в тесті по визначенню фотостабільності.

ПРИКЛАД РЕЦЕПТУРИ 1

Одержували гранулят, що містить наступні інгредієнти.

Інгредієнти

Сполука представлена формулою (I)	10 мг
лактоза	700 мг
кукурудзяний крохмаль	274 мг
НРС-L	16 мг
	1000 мг

- 25 Сполуку представлену формулою (I) і лактозу просівали через сито 60-меш. Кукурудзяний крохмаль просівали через сито 120-меш. Їх змішували в V-подібному блендері. Порошкову суміш змішували з водним розчином низько в'язкої гідроксипропілцелюлози (НРС-L), гранулювали (екструзійне гранулювання, розмір фільєри 0,5-1 мм) і сушили. Одержані сухі гранули просівали через струшуване сито (12/60 меш) одержуючи гранулят.

ПРИКЛАД РЕЦЕПТУРИ 2

- 30 Одержували порошок для капсулювання, що містить наступні інгредієнти

Інгредієнти

Сполука представлена формулою (I)	10 мг
Лактоза	79 мг
Кукурудзяний крохмаль	10 мг
Стеарат магнію	1 мг
	100 мг

- 35 Сполуку представлену формулою (I) і лактозу просівали через сито 60-меш. Кукурудзяний крохмаль просівали через сито 120-меш. Їх змішували із стеаратом магнію в V-подібному блендері. 10 % порошку наповнювали тверді желатинові капсули № 5, 100 мг кожна.

ПРИКЛАД РЕЦЕПТУРИ 3

Одержували гранулят для капсулювання, що містить наступні інгредієнти.

Інгредієнти

Сполука представлена формулою (I)	15 мг
Лактоза	90 мг
Кукурудзяний крохмаль	42 мг
НРС-L	3 мг
	150 мг

Сполуку представлену формулою (I) і лактозу просівали через сито 60-меш. Кукурудзяний крохмаль просівали через сито 120-меш. Їх змішували в V-подібному блендері. Порошкову суміш змішували з водним розчином низько в'язкої гідроксипропілцелюлози (HPC-L), гранулювали і сушили. Одержані сухі гранули просівали через струшуване сито (12/60 меш).

- 5 Гранулятом наповнювали тверді капсули № 4, 150 мг кожна.

ПРИКЛАД РЕЦЕПТУРИ 4

Одержували таблетку, що містить наступні інгредієнти.

Інгредієнти

Сполука представлена формулою (I) 10 мг

Лактоза 90 мг

Мікрокристалічна целюлоза 30 мг

Стеарат магнію 5 мг

СМС-Na 15 мг

150 мг

- 10 Сполуку представлену формулою (I), лактозу, мікрокристалічну целюлозу і СМС-Na (натрієва сіль карбоксиметилцелюлози) просівали через сито 60-меш і змішували. Порошкову суміш змішували із стеаратом магнію одержуючи порошкову суміш. Порошкову суміш безпосередньо пресували в 150 мг таблетки.

ПРИКЛАД РЕЦЕПТУРИ 5

- 15 Внутрішньовенну рецептуру одержували наступним чином.

Сполука представлена формулою (I) 100 мг

Гліцерид насиченої жирної кислоти 1000 мл

Розчини, що мають згаданий вище склад зазвичай вводять пацієнтам внутрішньовенно із швидкістю 1 мл на 1 хвилину.

Промислова придатність

- 20 Солі органічних амінів і солі з іоном четвертинного амонію представленого винаходу корисні як активні інгредієнти медикаментів, таких як активатори рецептора тромбопоетину і агентів, що підвищують кількість тромбоцитів.

Повний опис Японської патентної заявки № 2010-246632, що подана 2 листопада 2010, включаючи опис, формулу винаходу, реферат і малюнки, включений сюди як посилання у всій його повноті.

25

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сіль органічного аміну або сіль з іоном четвертинного амонію 3-{{{(2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-тієніл]етиліден}гідразоно)карбонотіоїл}аміно}бензойної кислоти.
- 30 2. Сіль органічного аміну або сіль з іоном четвертинного амонію за пунктом 1, де сіллю органічного аміну або четвертинного амонію є органічний амін або сіль четвертинного амонію, що має гідроксигрупу.
3. Сіль органічного аміну або сіль з іоном четвертинного амонію за пунктом 2, де сіллю органічного аміну або четвертинного амонію, що має гідроксигрупу, є етаноламін, трометамін
- 35 або холін.
4. Етаноламінова сіль 3-{{{(2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-тієніл]етиліден}гідразоно)карбонотіоїл}аміно}бензойної кислоти.
5. Трометамінова сіль 3-{{{(2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-тієніл]етиліден}гідразоно)карбонотіоїл}аміно}бензойної кислоти.
- 40 6. Холінова сіль 3-{{{(2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-тієніл]етиліден}гідразоно)карбонотіоїл}аміно}бензойної кислоти.
7. Медикамент, що містить сіль органічного аміну або сіль з іоном четвертинного амонію, як визначено в будь-якому одному з пунктів 1-6, як активний інгредієнт.
8. Медикамент за пунктом 7, що є активатором рецептора тромбопоетину.
- 45 9. Медикамент за пунктом 7, що є агентом, що підвищує кількість тромбоцитів.
10. Спосіб одержання солі органічного аміну або солі з іоном четвертинного амонію 3-{{{(2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-тієніл]етиліден}гідразоно)карбонотіоїл}-аміно}бензойної
- кислоти, в якому 3-{{{(2E)-2-{1-[5-(4-т-бутилфеніл)-4-гідрокси-3-тієніл]етиліден}гідразоно)карбонотіоїл}аміно}бензойну кислоту піддають взаємодії з органічним
- 50 аміном або сіллю четвертинного амонію в розчиннику.
11. Спосіб за пунктом 10, де реакцію проводять при 0-70°C і одержану сіль органічного аміну або сіль з іоном четвертинного амонію кристалізують.

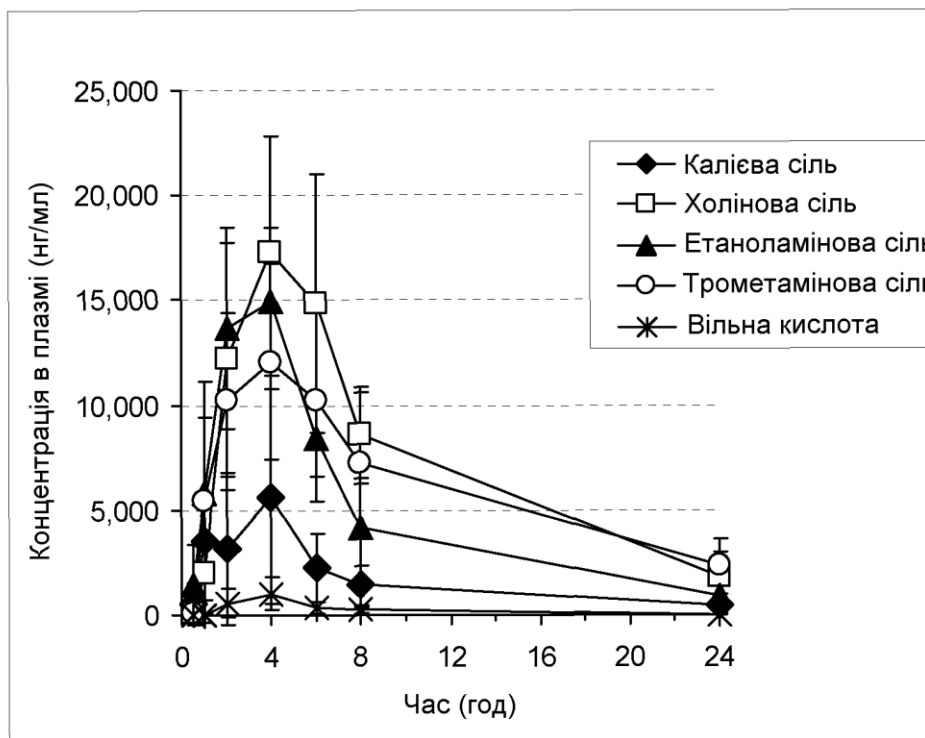
12. Спосіб за пунктом 10 або пунктом 11, де сіллю органічного аміну або четвертинного амонію є етаноламін, трометамін або холін.

13. Спосіб за пунктом 10 або пунктом 11, де органічним аміном є етаноламін і розчинником є ацетонітрил.

5 14. Спосіб за пунктом 10 або пунктом 11, де органічним аміном є трометамін, розчинником є тетрагідрофуран і після утворення солі органічного аміну сіль органічного аміну кристалізують, додаючи до розчинника ацетонітрил.

15. Спосіб за пунктом 10 або пунктом 11, де органічним аміном є трометамін, розчинником є суміш ацетону і води і після утворення солі органічного аміну сіль органічного аміну кристалізують, замінюючи розчинник 1-пропанолом.

10 16. Спосіб за пунктом 10 або 11, де сіллю органічного аміну або четвертинного амонію є холін і розчинником є ацетонітрил.



Фіг. 1

Комп'ютерна верстка О. Рябо

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601