



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 103332

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2011 02390

(22) Дата подання заявки: 27.07.2009

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: 10.10.2013(31) Номер попередньої
заявки відповідно до
Парижської конвенції: 2008-194219(32) Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Парижської конвенції: 28.07.2008(33) Код держави-учасниці
Парижської конвенції,
до якої подано
попередню заявку: JP(41) Публікація відомостей
про заявку: 11.04.2011, Бюл.№ 7(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: 10.10.2013, Бюл.№ 19(86) Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ RСТ/JP2009/063708,
27.07.2009(72) Винахідник(и):
Хіраїші Ясухіро (JP/US),
Нономура Мунео (JP)(73) Власник(и):
ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТІКАЛ КОМПАНІ
ЛІМІТЕД,
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka,
5410045, Japan (JP)(74) Представник:
Пахаренко Олександр Володимирович,
реєстр. №136(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:
EP 1 437 130 A, 14.07.2004
DE 103 37 697 A1, 24.03.2005
WO 03/074076 A, 12.09.2003
JP 2005 263788 A, 29.09.2005
WO 99/34782 A, 15.07.1999
US 2003/045724 A1, 06.03.2003
EP 1 803 709 A, 04.07.2007

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ НЕПЕПТИДНИЙ АКТИВНИЙ АГЕНТ З ПЕРВИННОЮ АБО ВТОРИННОЮ АМІНОГРУПОЮ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується фармацевтичної композиції або твердої лікарської форми, яка містить стабілізований непептидний фармацевтично активний інгредієнт з первинною або вторинною аміногрупою, наповнювач та кислоту як стабілізатор, та способу її стабілізації.

UA 103332 C2

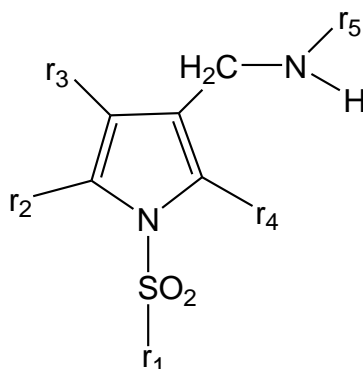
Галузь винаходу

Даний винахід стосується стабільної фармацевтичної композиції, яка містить непептидний фармацевтично активний інгредієнт, який містить первинну або вторинну аміногрупу, наповнювач та кислоту, та способу їх стабілізації.

- 5 Більш того, даний винахід стосується твердої лікарської форми з покращеною стабільністю при світловому опроміненні, яка містить фармацевтично активний інгредієнт, оксид титану, пластифікатор та ланцюгову органічну кислоту, та способу її стабілізації.

Передумови винаходу

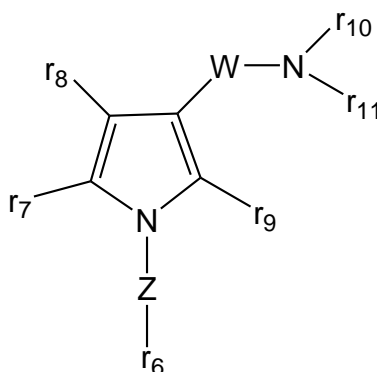
- 10 “Непептидний фармацевтично активний інгредієнт, який містить первинну або вторинну аміногрупу” широко використовується як фармацевтично активний інгредієнт при різноманітних хворобах. Наприклад, патентний документ 1 описує сполуку, представлену наступною формулою та її сіль як агенти для лікування або профілактики пептичної виразки, гастриту, ерозійного езофагіту, тощо.



15

- де r_1 означає моноциклічну гетероциклічну групу, яка містить азот, необов'язково конденсовану з бензольним кільцем або гетероцикл, моноциклічну гетероциклічну групу, яка містить азот, необов'язково конденсовану з бензольним кільцем або гетероцикл який
- 20 необов'язково має заміник(и), r_2 означає необов'язково заміщений C_{6-14} -арил, необов'язково заміщену тієнільну групу або необов'язково заміщену піридинильну групу, r_3 та r_4 кожен є атомом водню, або один з r_3 та r_4 означає атом водню, та інший означає необов'язково заміщену нижчу алкільну групу, ацильну групу, атом галогену, ціаногрупу або нітрогрупу, та r_5 означає алкільну групу.

- 25 Патентний документ 2 описує інгібітор протонної помпи (PPI), який містить сполуку, представлену наступною формулою або її сіль, або її про лікарську форму як агент для лікування або профілактики пептичної виразки, гастриту, ерозійного езофагіту тощо.

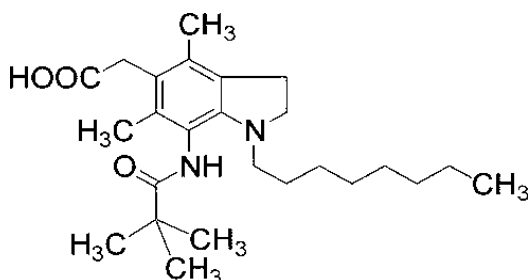


30

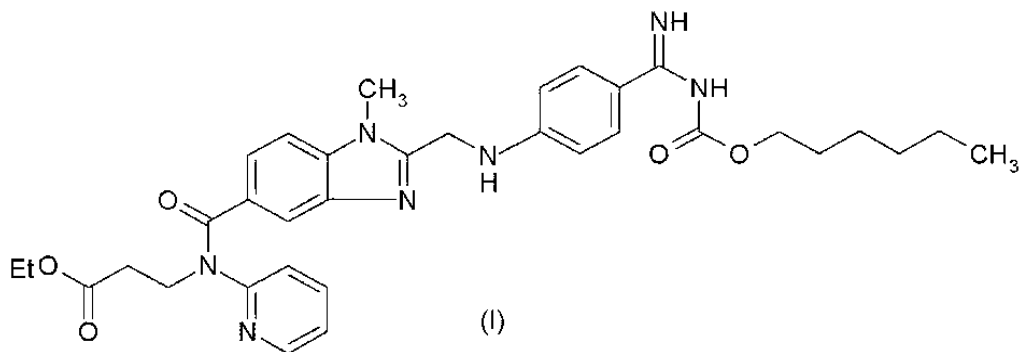
- де Z та W є однаковими або різними та кожен означає зв'язок або спейсер, який має 1 - 20 атомів у основному ланцюгу, r_6 означає необов'язково заміщену вуглеводневу групу або необов'язково заміщену гетероциклічну групу, r_7 , r_8 та r_9 є однаковими або різними та кожен означає атом водню, необов'язково заміщену вуглеводневу групу, необов'язково заміщену тієнільну групу, необов'язково заміщену бензо[b]тієнільну групу, необов'язково заміщену фурильну групу, необов'язково заміщену піридинильну групу, необов'язково заміщену пірадозоліл, необов'язково заміщену піримідинильну групу, ацильну групу, атом галогену, ціаногрупу або
- 35

нітрогрупу, та r_{10} та r_{11} є однаковими або різними та кожен означає атом водню або необов'язково заміщену вуглеводневу групу.

Патентний документ 3 описує N-(1-октил-5-карбоксиметил-4, 6-диметиліндолін-7-іл)-2,2-диметилпропанамід (наступної формули) або його фармацевтично прийнятну сіль як активний інгредієнт стабілізованої фармацевтичної композиції, яка містить індолін.



Патентний документ 4 описує, як покращену лікарську форму для орального застосування сполуки, фармацевтичну композицію для орального введення, яка містить щонайменше а) етил 3-[(2-[[4-(гексилоксикарбоніламіно-іміно-метил)-феніламіно]-метил]-1-метил-1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-піридин-2-іл-аміно]-пропіонат, представлений наступною формулою або одну з його фармацевтично прийнятних солей та б) одну або кілька фармацевтично прийнятних органічних кислот з розчинністю у воді більше ніж 1 г/250 мл при 20°C.



З іншого боку, стосовно стабілізатора фармацевтично активного інгредієнта у фармацевтичній композиції, патентний документ 5 описує водний фармацевтичний розчин, який містить водний розчин солі органічної кислоти поліміксинового антибіотика та карбонової кислоти (органічна кислота як стабілізатор).

Окрім цього, не-патентний документ 1 описує, стабілізування пептиду (P66) у неводному розчиннику шляхом підкислення пептиду додаванням HCl, TFA, H_3PO_4 тощо.

Окрім цього, патентний документ 6 описує фармацевтичну композицію, яка містить антагоніст протонної помпи (антагоніст кислотної помпи, АРА) та один або кілька основних наповнювачів для стабілізування АРА, та патентний документ 7 описує фармацевтичну композицію з уповільненим вивільненням, яка містить зворотній PPI, де АРА стабілізують одним або кількома основними наповнювачами (карбонат, сіль магнію тощо).

Патентний документ 8 описує стабільну фармацевтичну лікарську форму, покриту агентом для покриття, який містить а) агент, що захищає від світла, здатний виробляти вільні радикали під дією УФ, та б) скавенджер вільних радикалів. Окрім цього, як агент, що захищає від світла, здатний виробляти вільні радикали під дією УФ, описані оксиди металів, такі як оксид титану тощо, та як скавенджер вільних радикалів описані, наприклад, органічні кислоти, такі як бензойна кислота тощо.

Окрім цього, непатентний документ 2 описує принципи фотокаталітичної реакції оксиду титану, та пояснює ефект Хонда Фуджіяма, що різноманітні сполуки, адсорбовані на фотокаталітичній поверхні, окислюються та відновлюються, коли оксид титану, який є одним з фотокаталізаторів, піддається дії світла з довжиною хвилі 380 нм або менше.

[Перелік цитувань]

[Патентна література]

патентний документ 1: WO 2007/026916

патентний документ 2: WO 2006/036024

патентний документ 3: JP-A-2005-263788
 патентний документ 4: JP-A-2007-056018
 патентний документ 5: JP-A-3-44333 (JP-B-2844351)
 патентний документ 6: WO 2004/089342
 патентний документ 7: WO 2006/037766
 патентний документ 8: JP-A-11-147819

[Непатентна література]

непатентний документ 1: International Journal of Pharmaceutics (Volume 351, Issues 1-2, 3 March 2008, Pages 1-7), "Stabilization of a polypeptide in non-aqueous solvents"

непатентний документ 2: оксид титану (власник та технології застосування): Manabu Kiyono, GINODO SHUPPAN Co., Ltd.

Резюме винаходу

Проблеми, які вирішує винахід

Метою даного винаходу є одержання стабільної фармацевтичної композиції для використання непептидного фармацевтично активного інгредієнта, який містить первинну або вторинну аміногрупу, як активного інгредієнта фармацевтичної композиції, та спосіб її стабілізування.

Даний винахід також стосується твердої лікарської форми з покращеною стабільністю фармацевтично активного інгредієнта при опроміненні світлом, для застосування фармацевтично активного інгредієнта як твердого активного інгредієнта фармацевтичної композиції та спосіб її стабілізування.

Засоби вирішення проблем

Винахідники проводили ретельні дослідження щодо стабілізації фармацевтичної композиції та з'ясували, що стабільність фармацевтичної композиції (фармацевтично активного інгредієнта) можна ще збільшити шляхом додавання кислоти (наприклад, певної органічної кислоти) до фармацевтичної композиції, яка містить непептидний фармацевтично активний інгредієнт, який містить первинну або вторинну аміногрупу, що приведе до отримання першого об'єкту даного винаходу. Окрім цього, вони проводили ретельні дослідження щодо стабілізації фармацевтичної композиції та з'ясували, що стабільність фармацевтично активного інгредієнта при опроміненні світлом можна покращити шляхом додавання оксиду титану та ланцюгової органічної кислоти до твердої лікарської форми, яка містить фармацевтично активний інгредієнт, що приведе до отримання другого об'єкту даного винаходу.

Відповідно, перший об'єкт даного винаходу стосується наступного:

[1] стабільна фармацевтична композиція, яка містить непептидний фармацевтично активний інгредієнт, який містить первинну або вторинну аміногрупу, наповнювач та кислоту,

[2] фармацевтична композиція за [1], де кислота означає органічну кислоту або її сіль,

[3] фармацевтична композиція за [2], де непептидний фармацевтично активний інгредієнт має значення рК_a більше ніж відповідне значення органічної кислоти або її солі,

[4] фармацевтична композиція за [1], де непептидний фармацевтично активний інгредієнт означає сіль органічної кислоти,

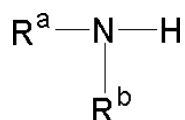
[5] фармацевтична композиція за [1], де наповнювач має рН 4,5 або вище при розчиненні або диспергуванні у воді,

[6] фармацевтична композиція за [1], де наповнювач означає одну або кілька сполук, вибраних з групи, яка складається з наступних: манітол, кроскармелозу натрію, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, поліетиленгліколь, полівінілпіролідон, кристалічна целюлоза, лактоза, цукроза, крохмаль, кукурудзяний крохмаль, оксид титану (TiO₂) та світла безводна кремнієва кислота,

[7] фармацевтична композиція за [1], де непептидний фармацевтично активний інгредієнт є сіллю ненасиченої карбонової кислоти,

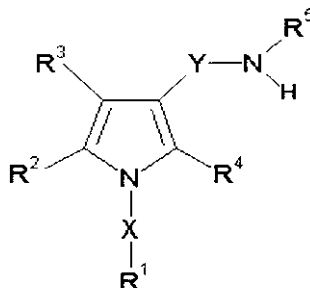
[8] фармацевтична композиція за [2], де органічна кислота означає одну або кілька сполук, вибраних з групи, яка складається з: адипінової кислоти, аскорбінової кислоти, бензойної кислоти, олеїнової кислоти, бурштинової кислоти, оцтової кислоти, винної кислоти, сорбінової кислоти, фумарової кислоти, молочної кислоти, малеїнової кислоти, маленової кислоти, лимонної кислоти та яблучної кислоти,

[9] фармацевтична композиція за [1], де непептидний фармацевтично активний інгредієнт є сполукою, представленою формулою



де R^a означає органічний залишок, R^b означає атом водню або вуглеводневу групу, яка необов'язково має замісник(и),
або її сіль,

5 [10] фармацевтична композиція за [1], де непептидний фармацевтично активний інгредієнт є сполукою, представленою формулою



10 де X та Y є однаковими або різними та кожен означає зв'язок або спейсер, який має 1 - 20 атомів у основному ланцюгу, R^1 означає необов'язково заміщену вуглеводневу групу або необов'язково заміщену гетероциклічну групу, R^2 , R^3 та R^4 є однаковими або різними та кожен означає атом водню, необов'язково заміщену вуглеводневу групу, необов'язково заміщену тієнільну групу, необов'язково заміщену бензо[b]тієнільну групу, необов'язково заміщену
15 фурильну групу, необов'язково заміщену піридилну групу, необов'язково заміщену пірадозоліл, необов'язково заміщену піримідинільну групу, ацильну групу, атом галогену, ціаногрупу або нітрогрупу, та R^5 означає атом водню або необов'язково заміщену вуглеводневу групу,
або її сіллю,

[11] фармацевтична композиція за [1], де непептидний фармацевтично активний інгредієнт
20 означає 1-{5-(2-фторфеніл)-1-[(6-метилпіридин-3-іл)сульфоніл]-1H-пірол-3-іл}-N-метилметанамін або його сіль, 1-[4-фтор-5-феніл-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль, N-метил-1-[5-(4-метил-3-тієніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]метанамін або його сіль, 1-[5-(2-фторфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль, N-метил-1-[5-(2-метилфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]метанамін або його сіль, або 1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,

[12] фармацевтична композиція за [1], представлена твердою лікарською формою, та

[13] спосіб стабілізації фармацевтичної композиції, яка містить непептидний фармацевтично активний інгредієнт, який містить первинну або вторинну аміногрупу та
30 наповнювач, яка включає додавання кислоти до фармацевтичної композиції.

Окрім цього, другий об'єкт даного винаходу стосується наступного:

[14] тверда лікарська форма з покращеною стабільністю при опроміненні світлом, яка містить фармацевтично активний інгредієнт, оксид титану, пластифікатор та ланцюгову органічну кислоту,

35 [15] тверда лікарська форма за [14], де пластифікатор представлено формулою



(n = ціле від 2 до 870),

[16] тверда лікарська форма за [14], де пластифікатор означає поліетиленгліколь (PEG),

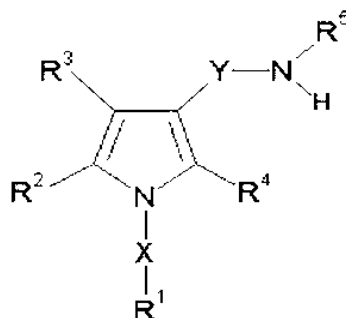
[17] тверда лікарська форма за [14], де ланцюгова органічна кислота має рН 6,0 або менше
40 при розчиненні або диспергуванні у воді,

[18] тверда лікарська форма за [14], де ланцюгова органічна кислота має константу кислотної дисоціації (pK_a) протонного комплексу 4,0 або нижче при розчиненні або диспергуванні у воді,

[19] тверда лікарська форма за [14], де ланцюгова органічна кислота означає одну або
45 кілька сполук, вибраних з групи, яка складається з: адипінової кислоти, олеїнової кислоти, бурштинової кислоти, оцтової кислоти, винної кислоти, сорбінової кислоти, фумарової кислоти, молочної кислоти, малеїнової кислоти, маленової кислоти, лимонної кислоти та яблучної кислоти,

[20] тверда лікарська форма вищенаведеного [14], де вміст (%) ланцюгової органічної
50 кислоти дорівнює 0,01 - 50 мас.%,

[21] тверда лікарська форма за [14], де фармацевтично активний інгредієнт є сполукою, представленою формулою



де X та Y є однаковими або різними та кожен означає зв'язок або спейсер, який має 1 - 20 атомів у основному ланцюгу, R¹ означає необов'язково заміщену вуглеводневу групу або необов'язково заміщену гетероциклічну групу, R², R³ та R⁴ є однаковими або різними та кожен означає атом водню, необов'язково заміщену вуглеводневу групу, необов'язково заміщену тієнільну групу, необов'язково заміщену бензо[b]тієнільну групу, необов'язково заміщену фурильну групу, необов'язково заміщену піридиньну групу, необов'язково заміщену пірадозоліл, необов'язково заміщену піримідинильну групу, ацильну групу, атом галогену, ціаногрупу або нітрогрупу, та R⁵ означає атом водню або необов'язково заміщену вуглеводневу групу,

або її сіллю,

[22] тверда лікарська форма за [14], де фармацевтично активний інгредієнт означає 1-{5-(2-фторфеніл)-1-[(6-метилпіридин-3-іл)сульфоніл]-1H-пірол-3-іл}-N-метилметанамін або його сіль, 1-[4-фтор-5-феніл-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль, N-метил-1-[5-(4-метил-3-тієніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]метанамін або його сіль, 1-[5-(2-фторфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль, N-метил-1-[5-(2-метилфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]метанамін або його сіль, або 1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль, та

[23] спосіб стабілізації твердої лікарської форми, яка містить фармацевтично активний інгредієнт, оксид титану та пластифікатор при опроміненні світлом, який включає додавання ланцюгової органічної кислоти до твердої лікарської форми.

Результат винаходу

Першим об'єктом даного винаходу є стабільна фармацевтична композиція, яка містить непептидний фармацевтично активний інгредієнт, який містить первинну або вторинну аміногрупу. Зокрема, внаслідок того, що утворення продукту розкладання фармацевтично активного інгредієнта (не пептидного, який містить первинну або вторинну аміногрупу) у фармацевтичній композиції є пригніченим, одержують більш стабільну фармацевтичну композицію. Більш того згідно з даним винаходом, внаслідок того, що утворення продукту розкладання фармацевтично активного інгредієнта є пригніченим, незважаючи на те, чи він знаходиться у закритій або відкритій пляшці, фармацевтична композиція має покращення характеристики зберігання.

Окрім цього, другий об'єкт даного винаходу забезпечує тверду лікарську форму з покращеною стабільністю фармацевтично активного інгредієнта до опромінення світлом. Зокрема, тверду лікарську форму стабільну до опромінення світлом одержують, коли фармацевтично активний інгредієнт міститься у твердій лікарській формі, опроміненню світлом, екрануванням світла та пригніченню збільшення утворення продукту розкладання.

Детальний опис винаходу

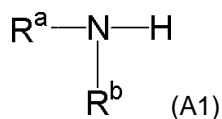
По-перше, перший об'єкт даного винаходу детально описаний конкретними варіантами втілення.

Фармацевтична композиція першого об'єкта даного винаходу характеризується додаванням кислоти (третій компонент) до фармацевтичної композиції, яка містить непептидний фармацевтично активний інгредієнт, який містить первинну або вторинну аміногрупу (перший компонент) та наповнювача (другий компонент). Тобто, композиція містить щонайменше непептидний фармацевтично активний інгредієнт, який містить первинну або вторинну аміногрупу, наповнювач та кислоту.

[1. Непептидний фармацевтично активний інгредієнт, який містить первинну або вторинну аміногрупу (перший компонент)]

Приклади першого компонента, "непептидний фармацевтично активний інгредієнт, який містить первинну або вторинну аміногрупу", у фармацевтичній композиції даного винаходу

включають сполуку, представлену наступною формулою, або її сіль. Сполука, представлена формулою (A1), та її сіль не включають сполуку з амідною групою та її сіль.



5

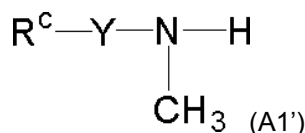
де R^a означає органічний залишок, та R^b означає атом водню або вуглеводневу групу, яка необов'язково має замісник(и).

У формулі (A1), "органічний залишок" для R^a означає моновалентну групу, яка містить 1 - 700 атомів вуглецю, та може містити, окрім атому вуглецю, атом водню, атом азоту, атом кисню, атом сірки, атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду тощо) тощо. "Органічний залишок" означає вуглеводневу групу, яка необов'язково має замісник(и). У даному документі, приклади "вуглеводневої групи, яка необов'язково має замісник(и)" включають групи подібні до "необов'язково заміщеної вуглеводневої групи" для нижче вказаного R^{40} . Коли вуглеводнева група має два або кілька замісників, вони можуть утворювати кільце.

Приклади "вуглеводневої групи, яка необов'язково має замісник(и)" для R^b у формулі (A1) включають групи подібні до "необов'язково заміщеної вуглеводневої групи" для R^5 у сполуці, представлений наступною формулою (A2) детально описаний далі.

Непептидний фармацевтично активний інгредієнт, який містить первинну або вторинну аміногрупу, представлено формулою (A1), більш бажано, наприклад, сполукою представленою наступною формулою (A1') та її сіллю.

20



25

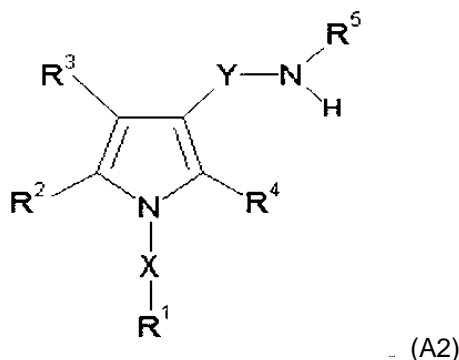
де R^c означає органічний залишок, та Y означає зв'язок або спейсер, який має 1 - 20 атомів у основному ланцюгу.

У вищенаведеній формулі (A1'), "органічний залишок" для R^c є таким як вказано вище.

У вищенаведеній формулі (A1'), приклади "спейсеру, який має 1 - 20 атомів у основному ланцюгу" для Y включають приклади для Y у сполуці, представлений наступною формулою (A2).

Бажані приклади вищенаведених непептидних фармацевтично активних інгредієнтів, які містять первинну або вторинну аміногрупу, включають сполуку, описану у WO 2006/036024, представлену наступною формулою (A2) та її сіль.

30



35

де X та Y є однаковими або різними та кожен означає зв'язок або спейсер, який має 1 - 20 атомів у основному ланцюгу, R^1 означає необов'язково заміщену вуглеводневу групу або необов'язково заміщену гетероциклічну групу, R^2 , R^3 та R^4 є однаковими або різними та кожен означає атом водню, необов'язково заміщену вуглеводневу групу, необов'язково заміщену тієнільну групу, необов'язково заміщену бензо[b]тієнільну групу, необов'язково заміщену фурильну групу, необов'язково заміщену піридилну групу, необов'язково заміщену пірадозоліл, необов'язково заміщену піримідинільну групу, ацильну групу, атом галогену, ціаногрупу або нітрогрупу, та R^5 означає атом водню або необов'язково заміщену вуглеводневу групу.

40

У формулі (A2), "спейсер, який має 1 - 20 атомів у основному ланцюгу" для X або Y означає двовалентну групу, яка містить 1 - 20 суміжних атомів у основному ланцюгу. У даному

документі, “кількість атомів у основному ланцюгу” рахується як мінімальна кількість атомів у основному ланцюгу.

“Спейсер, який має 1 - 20 атомів у основному ланцюгу” означає, наприклад, двовалентну групу, утворену 1 - 5 (бажано 1 - 3) суміжними групами, вибраними з

-O-;
-S-;
-CO-;
-SO-;
-SO₂-;

-NR⁴⁰- (де R⁴⁰ означає атом водню, необов'язково заміщену вуглеводневу групу, необов'язково заміщений (наприклад, галогенований) C₁₋₆-алкіл-карбоніл, або необов'язково заміщений (наприклад, галогенований) C₁₋₆-алкілсульфоніл); та

двовалентну C₁₋₆-аліфатичну вуглеводневу групу, яка необов'язково має замісник(и) тощо.

“Вуглеводнева група” “необов'язково заміщеної вуглеводневої групи” для R⁴⁰, означає, наприклад, ланцюгову або циклічну вуглеводневу групу (наприклад, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, аралкіл тощо). Серед них, ланцюгова або циклічна вуглеводнева група, яка містить 1 - 16 атомів вуглецю, тощо є бажаною.

“Алкіл” означає, наприклад, C₁₋₆-алкіл (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил тощо) тощо.

“Алкеніл” означає, наприклад, C₂₋₆-алкеніл (наприклад, виніл, аліл, ізопропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 2-метил-2-пропеніл, 1-метил-2-пропеніл, 2-метил-1-пропеніл тощо) тощо.

“Алкініл” означає, наприклад, C₂₋₆-алкініл (наприклад, етиніл, проапріл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 1-гексиніл тощо) тощо.

“Цклоалкіл” означає наприклад, C₃₋₇-циклоалкіл (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил тощо) тощо.

“Аил” означає наприклад, C₆₋₁₄-арил (наприклад, феніл, 1-нафтил, 2-нафтил, 2-біфеніліл, 3-біфеніліл, 4-біфеніліл, 2-антрил тощо) тощо.

“Аалкіл” означає наприклад, C₇₋₁₆-аралкіл (наприклад, феніл-C₁₋₆-алкіл, нафтил-C₁₋₆-алкіл або дифеніл-C₁₋₄-алкіл тощо, такий як бензил, фенетил, дифенілметил, 1-нафтилметил, 2-нафтилметил, 2,2-дифенілетил, 3-фенілпропіл, 4-фенілбутил, 5-фенілпентил тощо) тощо.

Коли вищезгадана вуглеводнева група означає алкіл, алкеніл або алкініл, вуглеводнева група є необов'язково заміщеною 1 - 3 замісниками, вибраними з наступних: (1) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду тощо), (2) нітро, (3) ціано, (4) гідрокси, (5) C₁₋₆-алкокси, який необов'язково містить 1-3 атоми галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду) (наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, пентилокси, гексилокси, фторметокси тощо), (6) C₆₋₁₄-арилокси (наприклад, фенілокси, нафтилокси тощо), (7) C₇₋₁₆-аралкілокси (наприклад, бензилокси, фенетилокси, дифенілметилокси, 1-нафтилметилокси, 2-нафтилметилокси, 2,2-дифенілетилокси, 3-фенілпропілокси, 4-фенілбутилокси, 5-фенілпентилокси тощо), (8) меркапто, (9) C₁₋₆-алкілтіо, який необов'язково містить 1-3 атоми галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду) (наприклад, метилтіо, дифторметилтіо, трифторметилтіо, етилтіо, пропілтіо, ізопропілтіо, бутилтіо, 4,4,4-трифторбутилтіо, пентилтіо, гексилтіо тощо), (10) C₆₋₁₄-арилтіо (наприклад, фенілтіо, нафтилтіо тощо), (11) C₇₋₁₆-аралкілтіо (наприклад, бензилтіо, фенетилтіо, дифенілметилтіо, 1-нафтилметилтіо, 2-нафтилметилтіо, 2,2-дифенілетилтіо, 3-фенілпропілтіо, 4-фенілбутилтіо, 5-фенілпентилтіо тощо), (12) аміно, (13) моно-C₁₋₆-алкіламіно (наприклад, метиламіно, етиламіно тощо), (14) моно-C₆₋₁₄-ариламіно (наприклад, феніламіно, 1-нафтиламіно, 2-нафтиламіно тощо), (15) моно-C₇₋₁₆-аралкіламіно (наприклад, бензиламіно тощо), (16) ди-C₁₋₆-алкіламіно (наприклад, диметиламіно, диетиламіно тощо), (17) ди-C₆₋₁₄-ариламіно (наприклад, дифеніламіно тощо), (18) ди-C₇₋₁₆-аралкіламіно (наприклад, дибензиламіно тощо), (19) форміл, (20) C₁₋₆-алкіл-карбоніл (наприклад, ацетил, пропіоніл тощо), (21) C₆₋₁₄-арил-карбоніл (наприклад, бензоіл, 1-нафтоіл, 2-нафтоіл тощо), (22) карбоксил, (23) C₁₋₆-алкокси-карбоніл (наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл тощо), (24) C₆₋₁₄-арилокси-карбоніл (наприклад, феноксикарбоніл тощо), (25) карбамоіл, (26) тіокарбамоіл, (27) моно-C₁₋₆-алкіл-карбамоіл (наприклад, метилкарбамоіл, етилкарбамоіл тощо), (28) ди-C₁₋₆-алкіл-карбамоіл (наприклад, диметилкарбамоіл, диетилакарбамоіл, етилметилкарбамоіл тощо), (29) C₆₋₁₄-арил-карбамоіл (наприклад, фенілкарбамоіл, 1-нафтилкарбамоіл, 2-нафтилкарбамоіл тощо), (30) C₁₋₆-алкілсульфоніл (наприклад, метилсульфоніл, етилсульфоніл тощо), (31) C₆₋₁₄-арилсульфоніл (наприклад, фенілсульфоніл, 1-нафтилсульфоніл, 2-нафтилсульфоніл тощо), (32) C₁₋₆-алкілсульфініл (наприклад, метилсульфініл, етилсульфініл тощо), (33) C₆₋₁₄-арилсульфініл

(наприклад, фенілсульфініл, 1-нафтилсульфініл, 2-нафтилсульфініл тощо), (34) форміламіно, (35) C_{1-6} -алкіл-карбоніламіно (наприклад, ацетиламіно тощо), (36) C_{6-14} -арил-карбоніламіно (наприклад, бензоїламіно, нафтоїламіно тощо), (37) C_{1-6} -алкокси-карбоніламіно (наприклад, метоксикарбоніламіно, етоксикарбоніламіно, пропоксикарбоніламіно, бутоксикарбоніламіно тощо), (38) C_{1-6} -алкілсульфоніламіно (наприклад, метилсульфоніламіно, етилсульфоніламіно тощо), (39) C_{6-14} -арилсульфоніламіно (наприклад, фенілсульфоніламіно, 2-нафтилсульфоніламіно, 1-нафтилсульфоніламіно тощо), (40) C_{1-6} -алкіл-карбонілокси (наприклад, ацетокси, пропіонілокси тощо), (41) C_{6-14} -арил-карбонілокси (наприклад, бензоїлокси, нафтилкарбонілокси тощо), (42) C_{1-6} -алкокси-карбонілокси (наприклад, метоксикарбонілокси, етоксикарбонілокси, пропоксикарбонілокси, бутоксикарбонілокси тощо), (43) моно- C_{1-6} -алкіл-карбамоїлокси (наприклад, метилкарбамоїлокси, етилкарбамоїлокси тощо), (44) ди- C_{1-6} -алкіл-карбамоїлокси (наприклад, диметилкарбамоїлокси, диетилкарбамоїлокси тощо), (45) C_{6-14} -арил-карбамоїлокси (наприклад, фенілкарбамоїлокси, нафтилкарбамоїлокси тощо), (46) 5- 7-членний насичений циклічний аміно, який необов'язково містить, окрім одного атому азоту та атому вуглецю, 1 або 2 види 1 - 4 гетероатомів, вибраних з атом азоту, атом сірки та атом кисню (наприклад, піролідін-1-іл, піперидино, піперазин-1-іл, морфоліно, тіоморфоліно, гексагідроазепін-1-іл тощо), (47) 5-10-членна ароматична гетероциклічна група, яка містить, окрім атому вуглецю, 1 або 2 види 1 - 4 гетероатомів, вибраних з атом азоту, атом сірки та атом кисню (наприклад, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 2-хіноліл, 3-хіноліл, 4-хіноліл, 5-хіноліл, 8-хіноліл, 1-ізохіноліл, 3-ізохіноліл, 4-ізохіноліл, 5-ізохіноліл, 1-індоліл, 2-індоліл, 3-індоліл, 2-бензотіазоліл, 2-бензо[b]тієніл, 3-бензо[b]тієніл, 2-бензо[b]фураніл, 3-бензо[b]фураніл тощо), (48) C_{1-3} -алкілендіокси (наприклад, метилендіокси, етилендіокси тощо), та (49) C_{3-7} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил тощо) (у даному документі посилаються як на замісникову групу А) тощо. Замісник може мати 1 - 4 замісники у положенні заміщення. Приклади таких замісників включають замісники подібні до замісників замісникової групи А.

Коли вищезгадана вуглеводнева група означає циклоалкіл, арил або аралкіл, вуглеводнева група є необов'язково заміщеною 1 - 5 (бажано 1 - 3) замісниками, вибраними з наступних: (1) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду тощо), (2) нітро, (3) ціано, (4) гідрокси, (5) C_{1-6} -алкокси, який необов'язково містить 1-3 атоми галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду) (наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, пентилокси, гексилокси, фторметокси тощо), (6) C_{6-14} -арилокси (наприклад, фенілокси, нафтилокси тощо), (7) C_{7-16} -аралкілокси (наприклад, бензилокси, фенетилокси, дифенілметилокси, 1-нафтилметилокси, 2-нафтилметилокси, 2,2-дифенілетилокси, 3-фенілпропілокси, 4-фенілбутилокси, 5-фенілпентилокси тощо), (8) меркапто, (9) C_{1-6} -алкілтіо, який необов'язково містить 1-3 атоми галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду) (наприклад, метилтіо, диформетилтіо, триформетилтіо, етилтіо, пропілтіо, ізопропілтіо, бутилтіо, 4,4,4-трифторбутилтіо, пентилтіо, гексилтіо тощо), (10) C_{6-14} -арилтіо (наприклад, фенілтіо, нафтилтіо тощо), (11) C_{7-16} -аралкілтіо (наприклад, бензилтіо, фенетилтіо, дифенілметилтіо, 1-нафтилметилтіо, 2-нафтилметилтіо, 2,2-дифенілетилтіо, 3-фенілпропілтіо, 4-фенілбутилтіо, 5-фенілпентилтіо тощо), (12) аміно, (13) моно- C_{1-6} -алкіламіно (наприклад, метиламіно, етиламіно тощо), (14) моно- C_{6-14} -ариламіно (наприклад, феніламіно, 1-нафтиламіно, 2-нафтиламіно тощо), (15) моно- C_{7-16} -аралкіламіно (наприклад, бензиламіно тощо), (16) ди- C_{1-6} -алкіламіно (наприклад, диметиламіно, диетиламіно тощо), (17) ди- C_{6-14} -ариламіно (наприклад, дифеніламіно тощо), (18) ди- C_{7-16} -аралкіламіно (наприклад, дибензиламіно тощо), (19) форміл, (20) C_{1-6} -алкіл-карбоніл (наприклад, ацетил, пропіоніл тощо), (21) C_{6-14} -арил-карбоніл (наприклад, бензоїл, 1-нафтоїл, 2-нафтоїл тощо), (22) карбоксил, (23) C_{1-6} -алкокси-карбоніл (наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл тощо), (24) C_{6-14} -арилокси-карбоніл (наприклад, феноксикарбоніл тощо), (25) карбамоїл, (26) тіокарбамоїл, (27) моно- C_{1-6} -алкіл-карбамоїл (наприклад, метилкарбамоїл, етилкарбамоїл тощо), (28) ди- C_{1-6} -алкіл-карбамоїл (наприклад, диметилкарбамоїл, диетилкарбамоїл, етилметилкарбамоїл тощо), (29) C_{6-14} -арил-карбамоїл (наприклад, фенілкарбамоїл, 1-нафтилкарбамоїл, 2-нафтилкарбамоїл тощо), (30) C_{1-6} -алкілсульфоніл який необов'язково містить 1-3 атоми галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду) (наприклад, метилсульфоніл, етилсульфоніл, триформетилсульфоніл тощо), (31) C_{6-14} -арилсульфоніл (наприклад, фенілсульфоніл, 1-нафтилсульфоніл, 2-нафтилсульфоніл тощо), (32) C_{1-6} -алкілсульфініл (наприклад, метилсульфініл, етилсульфініл тощо), (33) C_{6-14} -арилсульфініл (наприклад, фенілсульфініл, 1-нафтилсульфініл, 2-нафтилсульфініл тощо), (34) форміламіно, (35) C_{1-6} -алкіл-карбоніламіно (наприклад, ацетиламіно тощо), (36) C_{6-14} -арил-карбоніламіно (наприклад, бензоїламіно,

нафтоїламіно тощо), (37) C_{1-6} -алкокси-карбоніламіно (наприклад, метоксикарбоніламіно, етоксикарбоніламіно, пропоксикарбоніламіно, бутоксикарбоніламіно тощо), (38) C_{1-6} -алкілсульфоніламіно (наприклад, метилсульфоніламіно, етилсульфоніламіно тощо), (39) C_{6-14} -арилсульфоніламіно (наприклад, фенілсульфоніламіно, 2-нафтилсульфоніламіно, 1-нафтилсульфоніламіно тощо), (40) C_{1-6} -алкіл-карбонілокси (наприклад, ацетокси, пропіонілокси тощо), (41) C_{6-14} -арил-карбонілокси (наприклад, бензоїлокси, нафтилкарбонілокси тощо), (42) C_{1-6} -алкокси-карбонілокси (наприклад, метоксикарбонілокси, етоксикарбонілокси, пропоксикарбонілокси, бутоксикарбонілокси тощо), (43) моно- C_{1-6} -алкіл-карбамоїлокси (наприклад, метилкарбамоїлокси, етилкарбамоїлокси тощо), (44) ди- C_{1-6} -алкіл-карбамоїлокси (наприклад, диметилкарбамоїлокси, диетилкарбамоїлокси тощо), (45) C_{6-14} -арил-карбамоїлокси (наприклад, фенілкарбамоїлокси, нафтилкарбамоїлокси тощо), (46) 5- 7-членний насичений циклічний аміно, який необов'язково містить, окрім одного атому азоту та атому вуглецю, 1 або 2 види 1 - 4 гетероатомів, вибраних з атом азоту, атом сірки та атом кисню (наприклад, піролідін-1-іл, піперидино, піперазин-1-іл, морфоліно, тіоморфоліно, гексагідроазепін-1-іл тощо), (47) 5-10-членна ароматична гетероциклічна група, яка містить, окрім атому вуглецю, 1 або 2 види 1 - 4 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому сірки та атому кисню (наприклад, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 2-хіноліл, 3-хіноліл, 4-хіноліл, 5-хіноліл, 8-хіноліл, 1-ізохіноліл, 3-ізохіноліл, 4-ізохіноліл, 5-ізохіноліл, 1-індоліл, 2-індоліл, 3-індоліл, 2-бензотіазоліл, 2-бензо[b]тієніл, 3-бензо[b]тієніл, 2-бензо[b]фураніл, 3-бензо[b]фураніл тощо), (48) C_{1-3} -алкілендіокси (наприклад, метилендіокси, етилендіокси тощо), (49) C_{3-7} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил тощо), (50) C_{1-6} -алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, втор-пентил, ізопентил, неопентил, н-гексил, ізогексил тощо), який необов'язково містить 1-3 атоми галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду) або гідрокси групи, (51) C_{2-6} -алкеніл група (наприклад, аліл, ізопропеніл, ізобутеніл, 1-метилаліл, 2-пентеніл, 2-гексеніл тощо), який необов'язково містить 1-3 атоми галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду), (52) C_{2-6} -алкініл група (наприклад, пропаргіл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 3-пентиніл, 3-гексиніл тощо), (53) моно- C_{3-7} -циклоалкіл-карбамоїл (наприклад, циклопропілкарбамоїл, циклобутилкарбамоїл тощо), та (54) 5 -10-членний гетероцикліл-карбоніл, який містить, окрім атому вуглецю, один або два види 1 - 4 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому сірки та атому кисню (наприклад, 4-морфолінокарбонілу тощо) (у даному документі посилаються як на замісникову групу В) тощо.

У даному описі, замісник "необов'язково заміщеної вуглеводневої групи" не включає оксогрупу.

"Необов'язково галогенованим C_{1-6} -алкіл-карбонілом" для R^{40} є, наприклад, C_{1-6} -алкіл-карбоніл, який необов'язково містить 1 - 5, бажано 1 - 3 атоми галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду тощо) у придатних положеннях тощо. Конкретні приклади включають, наприклад, ацетил, монохлорацетил, трифторацетил, трихлорацетил, пропаноїл, бутаноїл, пентаноїл, гексаноїл тощо.

"Необов'язково галогенованим C_{1-6} -алкілсульфонілом" для R^{40} є, наприклад, C_{1-6} -алкілсульфоніл, який необов'язково містить 1 - 5, бажано 1 - 3 атоми галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду тощо) у придатних положеннях тощо. Конкретні приклади включають, наприклад, метилсульфоніл, диформетилсульфоніл, триформетилсульфоніл, етилсульфоніл, пропілсульфоніл, ізопропілсульфоніл, бутилсульфоніл, 4,4,4-трифторбутилсульфоніл, втор-бутилсульфоніл, трет-бутилсульфоніл, пентилсульфоніл, гексилсульфоніл тощо.

"Двовалентною C_{1-6} -аліфатичною вуглеводневою групою" вищенаведеної "двовалентної C_{1-6} -аліфатичної вуглеводневої групи, яка необов'язково має замісник(и)", є алкілен, алкенілен, алкінілен, наприклад,

(1) C_{1-6} -алкілен (наприклад, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-(CH(CH_3))_2-$, $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$, $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ тощо);

(2) C_{2-6} -алкенілен (наприклад, $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ тощо);

(3) C_{2-6} -алкінілен (наприклад, $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ тощо) тощо.

"Замісником" "двовалентної C_{1-6} -аліфатичної вуглеводневої групи, яка необов'язково має замісник(и)" є, наприклад, замісники подібні до замісників алкілу, алкенілу або алкінілу наведені для вищенаведеної "необов'язково заміщеної вуглеводневої групи" для R^{40} , зокрема, бажаними є атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду), гідрокси тощо. Кількість замісників дорівнює, наприклад, 1 - 5, бажано 1 - 3.

Бажаними прикладами "спейсеру, який має 1 - 20 атомів у основному ланцюгу" є:

(1) необов'язково заміщений алкілен:

зокрема, C₁₋₂₀-алкілен (наприклад, -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH(OH)-(CH₂)₂-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -CHCH₃-, -C(CH₃)₂-, -CH(CF₃)-, -(CH(CH₃))₂-, -(CF₂)₂-, -(CH₂)₂C(CH₃)₂-, -(CH₂)₃C(CH₃)₂-, -(CH₂)₇-, -(CH₂)₈-, -(CH₂)₉-, -(CH₂)₁₀-, -(CH₂)₁₁-, -(CH₂)₁₂-, -(CH₂)₁₃-, -(CH₂)₁₄-, -(CH₂)₁₅-, -(CH₂)₁₆-, -(CH₂)₁₇-, -(CH₂)₁₈-, -(CH₂)₁₉-, -(CH₂)₂₀- тощо), який необов'язково має 1 - 3 замісники (бажано, атом галогену, гідрокси тощо); (2) необов'язково заміщений алкенілен:

зокрема, C₂₋₂₀-алкенілен (наприклад, -CH=CH-, -CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CF=CH-, -C(CH₃)₂-CH=CH-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂- тощо), який необов'язково має 1 - 3 замісники (бажано, атом галогену, гідрокси тощо); (3) необов'язково заміщену алкінілен:

зокрема, C₂₋₂₀-алкінілен (наприклад, -C≡C-, -CH₂-C≡C-, -CH₂-C≡C-CH₂-CH₂- тощо), який необов'язково має 1 - 3 замісники (бажано, атом галогену, гідрокси тощо); (4) -(CH₂)_{w1a}O(CH₂)_{w2a}-, -(CH₂)_{w1a}S(CH₂)_{w2a}-, -(CH₂)_{w1a}CO(CH₂)_{w2a}-, -(CH₂)_{w1a}SO(CH₂)_{w2a}-, -(CH₂)_{w1a}SO₂(CH₂)_{w2a}-, -(CH₂)_{w1a}NR⁴⁰(CH₂)_{w2a}-, (5) -(CH₂)_{w3a}CO-, -(CH₂)_{w3a}CONR⁴⁰(CH₂)_{w4a}-, -(CH₂)_{w3a}NR⁴⁰CO(CH₂)_{w4a}-, -(CH₂)_{w3a}SO₂NR⁴⁰(CH₂)_{w4a}-, -(CH₂)_{w3a}NR⁴⁰SO₂(CH₂)_{w4a}-, -(CH₂)_{w3a}COO(CH₂)_{w4a}-, (6) -(CH₂)_{w5a}NR⁴⁰CONR^{40b}(CH₂)_{w6a}-;

де R⁴⁰ є таким як зазначено вище; R^{40b} має таке ж визначення як R⁴⁰; w1a та w2a кожен дорівнює цілому від 0 до 19, та w1a + w2a дорівнює 0 - 19; w3a та w4a кожен дорівнює цілому від 0 - 18, та w3a+w4a дорівнює 0 - 18; w5a та w6a кожен дорівнює цілому від 0 - 17, та w5a+w6a дорівнює 0 - 17.

Вищенаведеним "спейсером, який має 1 - 20 атомів у основному ланцюгу" бажано є "спейсер, який має 1 - 8 атомів у основному ланцюгу".

(1) C₁₋₈-алкілен, який необов'язково має 1 - 3 замісники (бажано, атом галогену, гідрокси тощо) (наприклад, -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH(OH)-(CH₂)₂-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -CHCH₃-, -C(CH₃)₂-, -CH(CF₃)-, -(CH(CH₃))₂-, -(CF₂)₂-, -(CH₂)₂C(CH₃)₂-, -(CH₂)₃C(CH₃)₂- тощо); (2) C₂₋₈-алкенілен, який необов'язково має 1 - 3 замісники (бажано, атом галогену, гідрокси тощо) (наприклад, -CH=CH-, -CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CF=CH-, -C(CH₃)₂-CH=CH-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂- тощо); (3) C₂₋₈-алкінілен (наприклад, -C≡C-, -CH₂-C≡C-, -CH₂-C≡C-CH₂-CH₂- тощо), який необов'язково має 1 - 3 замісники (бажано, атом галогену, гідрокси тощо); (4) -(CH₂)_{w1}O(CH₂)_{w2}-, -(CH₂)_{w1}S(CH₂)_{w2}-, -(CH₂)_{w1}CO(CH₂)_{w2}-, -(CH₂)_{w1}SO(CH₂)_{w2}-, -(CH₂)_{w1}SO₂(CH₂)_{w2}-, -(CH₂)_{w1}NR⁴⁰(CH₂)_{w2}-, (5) -(CH₂)_{w3}CO-, -(CH₂)_{w3}CONR⁴⁰(CH₂)_{w4}-, -(CH₂)_{w3}NR⁴⁰CO(CH₂)_{w4}-, -(CH₂)_{w3}SO₂NR⁴⁰(CH₂)_{w4}-, -(CH₂)_{w3}NR⁴⁰SO₂(CH₂)_{w4}-, -(CH₂)_{w3}COO(CH₂)_{w4}-, (6) -(CH₂)_{w5}NR⁴⁰CONR^{40b}(CH₂)_{w6}-;

де R⁴⁰ є таким як зазначено вище; R^{40b} має таке ж визначення як R⁴⁰; w1 та w2 кожен дорівнює цілому від 0 - 5, та w1+w2 дорівнює 0 - 7; w3 та w4 кожен дорівнює цілому від 0 - 4, та w3+w4 дорівнює 0 - 6; w5 та w6 кожен дорівнює цілому від 0 - 3, та w5+w6 дорівнює 0 - 5, тощо.

"Спейсер, який має 1 - 20 атомів у основному ланцюгу" бажано є одним з (1) - (6).

(1) -SO₂-; (2) -SO₂-N(R⁷)-, де R⁷ означає атом водню або необов'язково заміщену вуглеводневу групу, та "необов'язково заміщеною вуглеводневою групою" для R⁷ є групи подібні до "необов'язково заміщеної вуглеводневої групи" для R⁴⁰; (3) -N(R⁸)-SO₂-, де R⁸ означає атом водню або необов'язково заміщену вуглеводневу групу, та необов'язково заміщеною вуглеводневою групою" для R⁸, є групи подібні до "необов'язково заміщеної вуглеводневої групи" для R⁴⁰; (4) -N(R⁹)-, де R⁹ означає атом водню або необов'язково заміщену вуглеводневу групу, та необов'язково заміщеною вуглеводневою групою" для R⁹, є групи подібні до "необов'язково заміщеної вуглеводневої групи" для R⁴⁰; (5) -O-; (6) необов'язково заміщений алкілен, бажано C₁₋₈-алкілен, який необов'язково має 1 - 3 замісники (бажано, атом галогену, гідрокси тощо) (наприклад, -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH(OH)-(CH₂)₂-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -CHCH₃-, -C(CH₃)₂-, -CH(CF₃)-, -(CH(CH₃))₂-, -(CF₂)₂-, -(CH₂)₂C(CH₃)₂-, -(CH₂)₃C(CH₃)₂- тощо).

У формулі (A2), X бажано є -SO₂-, -SO₂-N(R⁷)- (де R⁷ є таким як зазначено вище), -N(R⁸)-SO₂- (де R⁸ є таким як зазначено вище), -N(R⁹)- (де R⁹ є таким як зазначено вище) або -O-, зокрема бажано -SO₂-.

Y бажано є зв'язком для C₁₋₈-алкілену (наприклад, -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -CHCH₃-, -C(CH₃)₂-, -CH(CF₃)-, -(CH(CH₃))₂-, -(CH₂)₂C(CH₃)₂-, -(CH₂)₃C(CH₃)₂- тощо).

У вищенаведеній формулі (A2), R¹ означає необов'язково заміщену вуглеводневу групу або необов'язково заміщену гетероциклічну групу.

"Необов'язково заміщеною вуглеводневою групою", є групи подібні до вищенаведеної "необов'язково заміщеної вуглеводневої групи" для R⁴⁰.

“Гетероциклічною групою” “необов’язково заміщеної гетероциклічної групи” є, наприклад, 3 - 8-членна гетероциклічна група (бажано 5- або 6-членна гетероциклічна група), яка містить 1 - 4 гетероатоми, вибрані з атому азоту (необов’язково окисленого), атому кисню, атому сірки (необов’язково моно- або ди-окисленого) тощо; або група, утворена конденсуванням 3 - 8-членної гетероциклічної групи (бажано 5- або 6-членної гетероциклічної групи), яка містить 1 - 4 гетероатоми, вибрані з атому азоту (необов’язково окисленого), атому кисню, атому сірки (необов’язково моно- або ди-окисленого) тощо, та бензольного кільця або 3 - 8-членної гетероциклічної групи (бажано 5- або 6-членної гетероциклічної групи), яка містить 1 - 4 гетероатоми, вибрані з атому азоту (необов’язково окисленого), атому кисню, атому сірки (необов’язково моно- або ди-окисленого) тощо, бажано група, утворена конденсуванням 5- або 6-членної гетероциклічної групи та 5- або 6-членного кільця, яка містить 1 - 4 гетероатоми вибрані з атому азоту (необов’язково окисленого), атому кисню, атому сірки (необов’язково моно- або ди-окисленого) тощо.

Зокрема, використовують азіридиніл (наприклад, 1- або 2-азіридиніл), азіриніл (наприклад, 1- або 2-азіриніл), азетил (наприклад, 2-, 3- або 4-азетил), азетидиніл (наприклад, 1-, 2- або 3-азетидиніл), пергідроазепиніл (наприклад, 1-, 2-, 3- або 4-пергідроазепиніл), пергідрозоциніл (наприклад, 1-, 2-, 3-, 4- або 5-пергідрозоциніл), піроліл (наприклад, 1-, 2- або 3-піроліл), піразоліл (наприклад, 1-, 3-, 4- або 5-піразоліл), імідазоліл (наприклад, 1-, 2-, 4- або 5-імідазоліл), тріазоліл (наприклад, 1,2,3-тріазол-1-, 4- або -5-іл, 1,2,4-тріазол-1-, 3-, 4- або 5-іл), тетразоліл (наприклад, тетразол-1-, 2- або 5-іл), фурил (наприклад, 2- або 3-фурил), тієніл (наприклад, 2- або 3-тієніл), тіоніл, де атом сірки є окисленим (наприклад, 2- або 3-тієніл-1,1-діоксид), оксазоліл (наприклад, 2-, 4- або 5-оксазоліл), ізоксазоліл (наприклад, 3-, 4- або 5-ізоксазоліл), оксадіазоліл (наприклад, 1,2,3-оксадіазол-4- або 5-іл, 1,2,4-оксадіазол-3- або 5-іл, 1,2,5-оксадіазол-3-іл, 1,3,4-оксадіазол-2-іл), тіазоліл (наприклад, 2-, 4- або 5-тіазоліл), ізотіазоліл (наприклад, 3-, 4- або 5-ізотіазоліл), тіадіазоліл (наприклад, 1,2,3-тіадіазол-4- або 5-іл, 1,2,4-тіадіазол-3- або 5-іл, 1,2,5-тіадіазол-3-іл, 1,3,4-тіадіазол-2-іл), піролідиніл (наприклад, 1-, 2- або 3-піролідиніл), піридил (наприклад, 2-, 3- або 4-піридил), піридил де атом азоту є окисленим (наприклад, 2-, 3- або 4-піридил-N-оксид), піридазиніл (наприклад, 3- або 4-піридазиніл), піридазиніл де один або обидва атоми азоту є окисленими (наприклад, 3-, 4-, 5- або 6-піридазиніл-N-оксид), піримідиніл (наприклад, 2-, 4- або 5-піримідиніл), піримідиніл, де один або обидва атоми азоту є окисленими (наприклад, 2-, 4-, 5- або 6-піримідиніл-N-оксид), піразиніл, піперидиніл (наприклад, 1-, 2-, 3- або 4-піперидиніл), піперазиніл (наприклад, 1- або 2-піперазиніл), індоліл (наприклад, 3H-індол-2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-іл), піраніл (наприклад, 2-, 3- або 4-піраніл), тіопіраніл (наприклад, 2-, 3- або 4-тіопіраніл), тіопіраніл де атом сірки є окисленим (наприклад, 2-, 3- або 4-тіопіраніл-1,1-діоксид), морфолініл (наприклад, 2-, 3- або 4-морфолініл), тіоморфолініл, хіноліл (наприклад, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-хіноліл), ізохіноліл, піrido[2.3-d]піримідиніл (наприклад, піrido[2.3-d]піримідин-2-іл), нафтирідиніл, такий як 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6- або 2,7-нафтирідиніл тощо (наприклад, 1,5-нафтирідин-2- або 3-іл), тієно[2.3-d]піридил (наприклад, тієно[2.3-d]піридин-3-іл), піразинохіноліл (наприклад, піразино[2.3-d]хінолін-2-іл), хроменіл (наприклад, 2H-хромен-2- або 3-іл), 2-бензо[b]тієніл, 3-бензо[b]тієніл, 2-бензо[b]фураніл, 3-бензо[b]фураніл, 2,3-дигідро-1-бензофураніл, 2,1,3-бензотіадіазоліл, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5- або -6-іл, 1,3-бензотіазол-6-іл, 1,1-діоксидо-2,3-дигідро-1-бензотієн-6-іл, 1-бензотієніл тощо.

Приклади “замісника” гетероциклічної групи включають групи подібні до замісників, вибраних з вищенаведеної замісничкової групи В. Кількість замісників дорівнює, наприклад, 1 - 5, бажано 1 - 3.

R¹ означає бажано необов’язково заміщену алкільну групу, необов’язково заміщену арильну групу, необов’язково заміщену аралкільну групу, необов’язково заміщену тієнільну групу або необов’язково заміщену піридиліну групу, більш бажано необов’язково заміщену алкільну групу, необов’язково заміщену арильну групу, необов’язково заміщену аралкільну групу або необов’язково заміщену піридиліну групу, зокрема бажано необов’язково заміщену арильну групу або необов’язково заміщену піридиліну групу.

Зокрема, R¹ означає бажано [1] C₁₋₆-алкіл (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, гексил тощо), [2] C₆₋₁₄-арил (наприклад, феніл тощо), необов’язково заміщену 1 - 5 (бажано 1 - 3) замісниками, вибраними з (i) галоген (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (ii) гідрокси, (iii) ціано, (iv) C₁₋₆-алкіл (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, гексил тощо), необов’язково заміщену 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (v) C₁₋₆-алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, пентилокси, гексилокси тощо), необов’язково заміщену 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами

(наприклад, фтор, хлор, бром, йод) та (vi) феніл, або [3] (незаміщену) тієніл групу або [4] ап (незаміщену) піридил групу,

зокрема бажано C_{6-14} -арил (наприклад, феніл тощо), необов'язково заміщену 1 - 5 (бажано 1 - 3) замісниками, вибраними з галогену, гідрокси та C_{1-6} -алкілу або (незаміщену) піридину групу.

У вищенаведеній формулі ($A2$), R^2 , R^3 та R^4 є однаковими або різними та кожен означає атом водню або необов'язково заміщену вуглеводневу групу, необов'язково заміщену тієнільну групу, необов'язково заміщену бензо[b]тієнільну групу, необов'язково заміщену фурильну групу, необов'язково заміщену піридину групу, необов'язково заміщену піразозоліл, необов'язково заміщену піримідинілу групу, ацильну групу, атом галогену, ціаногрупу або нітрогрупу, бажано, атом водню або необов'язково заміщену вуглеводневу групу, необов'язково заміщену тієнільну групу, необов'язково заміщену бензо[b]тієнільну групу, необов'язково заміщену фурильну групу, необов'язково заміщену піридину групу, ацильну групу, атом галогену, ціаногрупу або нітрогрупу.

“Необов'язково заміщеною вуглеводневою групою” для R^2 , R^3 або R^4 , є групи подібні до вищезгаданої “необов'язково заміщеної вуглеводневої групи” для R^{40} .

“Тієнільною групою” “необов'язково заміщеної тієнільної групи” для R^2 , R^3 або R^4 є 2- або 3-тієніл.

Приклади “замісників” тієнільної групи включають групи подібні до замісників, вибраних з вищенаведеної замісничкової групи В. Кількість замісників доівноє 1 - 3.

“Бензо[b]тієнілною групою” “необов'язково заміщеної бензо[b]тієнільної групи” для R^2 , R^3 або R^4 є 2- або 3-бензо[b]тієніл.

Приклади “замісників” бензо[b]тієнільної групи включають групи подібні до замісників, вибраних з вищенаведеної замісничкової групи В. Кількість замісників дорівнює, наприклад, 1 - 5, бажано 1 - 3.

“Фурилом” “необов'язково заміщеного фурилу” для R^2 , R^3 або R^4 є 2- або 3-фурил.

Приклади “замісників” фурилу включають групи подібні до замісників, вибраних з вищенаведеної замісничкової групи В. Кількість замісників дорівнює 1 - 3.

“Піридиллом” “необов'язково заміщеного піридилу” для R^2 , R^3 або R^4 є 2-, 3- або 4-піридил.

Приклади “замісників” піридил включають групи подібні до замісників, вибраних з вищенаведеної замісничкової групи В. Кількість замісників дорівнює 1 - 3.

“Піразозолілом” “необов'язково заміщеного піразозолілу” для R^2 , R^3 або R^4 є 3- або 4-піразоліл.

Приклади “замісників” піразозоліл включають групи подібні до замісників, вибраних з вищенаведеної замісничкової групи В. Кількість замісників дорівнює 1 - 3.

“Піримідинілом” “необов'язково заміщеного піримідинілу” для R^2 , R^3 або R^4 є 2-, 4- або 5-піримідиніл.

Приклади “замісників” піримідиніл включають групи подібні до замісників, вибраних з вищенаведеної замісничкової групи В. Кількість замісників дорівнює 1 - 3.

“Ацилом” для R^2 , R^3 або R^4 є ацил, який містить 1-20 атомів вуглецю, який походить від органічної карбонової кислоти. Використовують, наприклад, C_{1-7} -алканойли (наприклад, форміл; C_{1-6} -алкіл-карбоніл, такі як ацетил, пропіоніл, бутирил, ізобутирил, пентанойл, гексанойл, гептанойл тощо; тощо), C_{6-14} -арил-карбоніли (наприклад, бензойл, нафталенкарбоніл тощо), C_{1-6} -алкокси-карбоніли (наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, бутоксикарбоніл, ізобутоксикарбоніл, втор-бутоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл тощо), C_{6-14} -арилокси-карбоніли (наприклад, феноксикарбоніл), C_{7-19} -аралкіл-карбоніли (наприклад, феніл- C_{1-4} -алкілкарбоніл, такий як бензилкарбоніл, фенетилкарбоніл, фенілпропілкарбоніл тощо, нафтил- C_{1-4} -алкілкарбоніл, такий як бензгідрілкарбоніл, нафтилетилкарбоніл тощо, тощо), C_{7-19} -аралкілокси-карбоніли (наприклад, феніл- C_{1-4} -алкілоксикарбоніл, такий як бензилоксикарбоніл тощо, тощо), 5- або 6-членний гетероцикліл-карбоніл або їх конденсовані гетероцикліл-карбоніли (наприклад, піролілкарбоніл, такий як 2- або 3-піролілкарбоніл тощо; піразолілкарбоніл, такий як 3-, 4- або 5-піразолілкарбоніл тощо; імідазолілкарбоніл, такий як 2-, 4- або 5-імідазолілкарбоніл тощо; тріазолілкарбоніл, такий як 1,2,3-тріазол-4-ілкарбоніл, 1,2,4-тріазол-3-ілкарбоніл тощо; тетразолілкарбоніл, такий як 1H- або 2H-тетразол-5-ілкарбоніл тощо; фурилкарбоніл, такий як 2- або 3-фурилкарбоніл тощо; тієнілкарбоніл, такий як 2- або 3-тієнілкарбоніл тощо; оксазолілкарбоніл, такий як 2, 4- або 5-оксазолілкарбоніл тощо; ізоксазолілкарбоніл, такий як 3-, 4- або 5-ізоксазолілкарбоніл тощо; оксадіазолілкарбоніл, такий як 1,2,3-оксадіазол-4- або 5-ілкарбоніл, 1,2,4-оксадіазол-3- або 5-ілкарбоніл, 1,2,5-оксадіазол-3- або 4-ілкарбоніл, 1,3,4-оксадіазол-2-ілкарбоніл тощо; тіазолілкарбоніл, такий як 2-, 4- або 5-тіазолілкарбоніл тощо; ізотіазолілкарбоніл, такий як 3-, 4-

або 5-ізотіазолілкарбоніл тощо; тіадіазолілкарбоніл, такий як 1,2,3-тіадіазол-4- або 5-ілкарбоніл, 1,2,4-тіадіазол-3- або 5-ілкарбоніл, 1,2,5-тіадіазол-3- або 4-ілкарбоніл, 1,3,4-тіадіазол-2-ілкарбоніл тощо; піролідінілкарбоніл, такий 2- або 3-піролідінілкарбоніл тощо; піридилкарбоніл, такий як 2, 3- або 4-піридилкарбоніл тощо; піридилкарбоніл, де атом азоту є окисленим, такий як 2-, 3- або 4-піридил-N-оксидокарбоніл тощо; піридазинілкарбоніл, такий як 3- або 4-піридазинілкарбоніл тощо; піридазинілкарбоніл де один або обидва атоми азоту є окисленими, такий як 3-, 4-, 5- або 6-піридазиніл-N-оксидокарбоніл тощо; піримідинілкарбоніл, такий як 2-, 4- або 5-піримідинілкарбоніл тощо; піримідинілкарбоніл де один або обидва атоми азоту є окисленими, такий як 2-, 4-, 5- або 6-піримідиніл-N-оксидокарбоніл тощо; піразинілкарбоніл; піперидинілкарбоніл, такий як 2-, 3- або 4-піперидинілкарбоніл тощо; піперазинілкарбоніл; індолілкарбоніл, такий як 3H-індол-2- або 3-ілкарбоніл тощо; піранілкарбоніл, такий як 2-, 3- або 4-піранілкарбоніл тощо; тіопіранілкарбоніл, такий як 2-, 3- або 4-тіопіранілкарбоніл тощо; хінолілкарбоніл, такий як 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-хінолілкарбоніл тощо; ізохінолілкарбоніл; піrido[2.3-d]піримідинілкарбоніл (наприклад, піrido[2.3-d]піримідин-2-ілкарбоніл); нафтирідинілкарбоніл (наприклад, 1,5-нафтирідин-2- або 3-ілкарбоніл), такий як 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6- або 2,7-нафтирідинілкарбоніл тощо; тісно[2.3-d]піридилкарбоніл (наприклад, тісно[2.3-d]піридин-3-ілкарбоніл); піразинохінолілкарбоніл (наприклад, піразино[2.3-b]хінолін-2-ілкарбоніл); 5- або 6-членної гетероцикліл-карбоніл (наприклад, 5- або 6-членної гетероцикліл-карбоніл, який містить 1 - 4 гетероатоми, такі як атом азоту (необов'язково окисленого), атом кисню, атом сірки (необов'язково моно або діоксилени) тощо, такий як хроменілкарбоніл (наприклад, 2H-хромен-2- або 3-ілкарбоніл тощо) тощо), 5- або 6-членний гетероцикліл-ацетил (наприклад, 5- або 6-членної гетероцикліл-ацетил, який містить 1 - 4 гетероатоми, такі як атом азоту (необов'язково окислений), атом кисню, атом сірки (необов'язково моно або діоксилени) тощо, такий як 2-піролілацетил, 3-імідазолілацетил, 5-ізоксазолілацетил тощо, тощо).

Наприклад, коли вищенаведений ацил означає алканойл або алкокси-карбоніл, ацил є необов'язково заміщеним 1 - 3 замісниками, вибраними з алкілтію (наприклад, C₁₋₄-алкілтію, такий як метилтію, етилтію, н-пропілтію, ізопропілтію тощо, тощо), галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), алкокси (наприклад, C₁₋₆-алкокси, такий як метокси, етокси, н-пропокси, трет-бутокси, н-гексилокси тощо, тощо), нітрогрупи, алкокси-карбонілів (наприклад, C₁₋₆-алкокси-карбоніл, такий як метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, н-пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, н-бутоксикарбоніл, ізобутоксикарбоніл, втор-бутоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл тощо, тощо), алкіламіно групи (наприклад, моно- або ди-C₁₋₆-алкіламіно, такий як метиламіно, етиламіно, н-пропіламіно, н-бутиламіно, трет-бутиламіно, н-пентиламіно, н-гексиламіно, диметиламіно, диетиламіно, метилетиламіно, ди-(н-пропіл)аміно, ди-(н-бутил)аміно тощо, тощо), алкоксиіміно (наприклад, C₁₋₆-алкоксиіміно, такий як метоксиіміно, етоксиіміно, н-пропоксиіміно, трет-бутоксиіміно, н-гексилокси-іміно тощо, тощо) та гідроксиіміно.

Коли вищезгаданий ацил означає арил-карбоніл, арилокси-карбоніл, аралкіл-карбоніл, аралкілоксикарбоніл, 5- або 6-членний гетероцикліл-карбоніл або 5- або 6-членний гетероцикліл-ацетил, ацил є необов'язково заміщеним 1 - 5 (бажано 1 - 3) вибраними з алкілу (наприклад, C₁₋₆-алкілу, такого як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, втор-пентил, ізопентил, неопентил, н-гексил, ізогексил тощо, C₃₋₆ циклоалкілу, такого як циклогексил тощо), алкенілу (наприклад, C₂₋₆-алкенілу, такого як аліл, ізопропеніл, ізобутеніл, 1-метилаліл, 2-пентеніл, 2-гексеніл тощо, тощо), алкінілу (наприклад, C₂₋₆-алкінілу, такого як проапріл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 3-пентиніл, 3-гексиніл тощо, тощо), алкокси (наприклад, C₁₋₆-алкокси, такого як метокси, етокси, н-пропокси, трет-бутокси, н-гексилокси тощо, тощо), ацилу [наприклад, C₁₋₇-алканойлу, такого як форміл, ацетил, пропіоніл, бутирил, ізобутирил, пентаноїл, гексаноїл, гептаноїл тощо; C₆₋₁₄-арил-карбонілу, такого як бензоїл, нафталенкарбоніл тощо; C₁₋₆-алкокси-карбонілу, такого як метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, бутоксикарбоніл, ізобутоксикарбоніл, втор-бутоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл тощо; C₆₋₁₄-арилокси-карбонілу, такого як феноксикарбоніл тощо; C₇₋₁₉-аралкіл-карбонілу, такого як фенол-C₁₋₄-алкіл-карбоніл (наприклад, бензилкарбоніл, фенотилкарбоніл, фенолпропілкарбоніл тощо) тощо; C₇₋₁₉-аралкілокси-карбонілу, такого як фенол-C₁₋₄-алкілокси-карбоніл (наприклад, бензилоксикарбоніл тощо) тощо], нітро, аміно, гідрокси, ціано, сульфамойл, меркапто, галоген (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), та алкілтію (C₁₋₄-алкілтію, такого як метилтію, етилтію, н-пропілтію, ізобутилтію тощо, тощо).

“Атомом галогену” для R², R³ або R⁴ є атом фтору, атом хлору, атом бромов та атом йоду.

R² означає бажано атом водню, необов'язково заміщену вуглеводневу групу, необов'язково заміщену тісильну групу, необов'язково заміщену бензо[b]тісильну групу, необов'язково заміщену фурильну групу, необов'язково заміщену піридилну групу, необов'язково заміщену пірадозоліл або необов'язково заміщену піримідинильну групу, більш бажано атом водню,

необов'язково заміщену вуглеводневу групу, необов'язково заміщену тієнільну групу, необов'язково заміщену бензо[b]тієнільну групу, необов'язково заміщену фурильну групу або необов'язково заміщену піридилну групу, більш бажано атом водню, необов'язково заміщену вуглеводневу групу або необов'язково заміщену піридилну групу, зокрема бажано атом водню, необов'язково заміщену арильну групу або необов'язково заміщену піридилну групу.

Зокрема, R^2 бажано означає

[1] атом водню, [2] C_{6-14} -арил (наприклад, феніл), необов'язково заміщений 1 - 5 (бажано 1 - 3) замісниками, вибраними з (i) атому галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду), (ii) ціано, (iii) аміно, необов'язково заміщеного 1 або 2 вибраними з C_{1-6} -алкілу (наприклад, метилу, етилу тощо) та ацетилу, (iv) C_{1-6} -алкілу (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, гексил тощо), необов'язково заміщеного 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (v) C_{1-6} -алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, пентилокси, гексилокси тощо), необов'язково заміщеного 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (vi) фенокси, (vii) C_{1-6} -алкілтіо (наприклад, метилтіо, етилтіо тощо), необов'язково заміщеного 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (viii) ацетилу та (ix) амінокарбонілу, або [3] тієніл, бензо[b]тієніл, фурил, піридил, пірадозоліл або піримідиніл, кожен з яких є необов'язково заміщеним 1 - 3 замісниками, вибраними з галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), C_{1-6} -алкокси (наприклад, метокси, етокси тощо) та C_{1-6} -алкілу (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізобутіл тощо) (бажано 1 - 3 C_{1-6} -алкокси) [бажано тієніл, бензо[b]тієніл, фурил або піридил, кожен з яких є необов'язково заміщеною 1 - 3 C_{1-6} -алкокси],

зокрема бажано [1] (i) атом водню або (ii) C_{6-14} -арил (наприклад, феніл), необов'язково заміщений 1 - 5 (бажано 1 - 3) атомами галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду) або [2] піридин, необов'язково заміщений 1 - 3 атомами галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду).

R^3 та R^4 бажано є однаковими або різними та кожен означає атом водню або необов'язково заміщену вуглеводневу групу, ацильну групу, атом галогену, ціаногрупу або нітрогрупу.

Серед них бажаними є атом водню, C_{1-6} -алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізобутіл тощо), C_{6-14} -арил (наприклад, феніл тощо), C_{1-6} -алкіл-карбоніл (наприклад, ацетил, пропіоніл, бутирил, ізобутирил, пентаноїл, гексаноїл, гептаноїл тощо), атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду), ціаногрупа та нітрогрупа, зокрема, атом водню, C_{1-6} -алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізобутіл тощо), C_{1-6} -алкіл-карбоніл (наприклад, ацетил, пропіоніл, бутирил, ізобутирил, пентаноїл, гексаноїл, гептаноїл тощо), атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду), ціаногрупа та нітрогрупа.

У вищенаведеній формулі (A2), R^5 означає атом водню або необов'язково заміщену вуглеводневу групу.

Приклади "необов'язково заміщеної вуглеводневої групи" для R^5 включають групи подібні до "необов'язково заміщеної вуглеводневої групи" для вищенаведеного R^{40} .

R^5 бажано означає C_{1-6} -алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізобутіл тощо).

Коли сполука, представлена вищенаведеною формулою (A2) має ізомери, такі як оптичний ізомер, стереоізомер, позиційний ізомер, ротаційний ізомер тощо, та будь-які ізомери та суміші є включеними у сполуку (A2). Наприклад, коли сполука (A2) має оптичний ізомер, оптичний ізомер відділений від рацемату також є включеним у сполуку (A2). Ці ізомери одержують як окремі продукти відомими способами синтезу або відокремлення (наприклад, концентрування, екстрагування розчинником, колоночною хроматографією, перекристалізацією тощо), тощо.

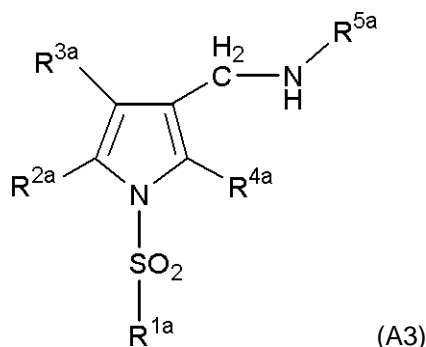
Сполука (A2) може знаходитись у формі кристалу, та окремий кристал та їх суміш є включеними у сполуку (A2). Кристали одержують шляхом кристалізації за відомими способами.

Сполука (A2) може знаходитись у формі сольвату (наприклад, гідрат тощо) або несольвату, обидва є включеними у сполуку (A2).

Сполука мічена ізотопом (наприклад, 3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I тощо) також є включеною у сполуку (A2).

Сполука представлена вищенаведеною формулою (A2) одержують, наприклад, за способом описаним у WO 2006/036024.

Окрім цього, бажані приклади непептидного фармацевтично активного інгредієнта, який містить первинну або вторинну аміногрупу, включають сполуку, описану у WO 2007/026916, представлену наступною формулою (A3), та її сіль.



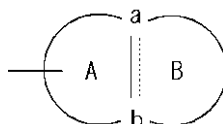
де R^{1a} означає моноциклічну гетероциклічну групу, яка містить азот, необов'язково конденсовану з бензольним кільцем або гетероциклом, моноциклічну гетероциклічну групу, яка містить азот, необов'язково конденсовану з бензольним кільцем або гетероциклом, який

5 містить азот, необов'язково конденсовану з бензольним кільцем або гетероциклом, який необов'язково має заміник(и), R^{2a} означає необов'язково заміщений C_{6-14} -арил, необов'язково заміщену тієнільну групу або необов'язково заміщену піридинильну групу, R^{3a} та R^{4a} кожен є атомом водню, або один з R^{3a} та R^{4a} означає атом водню, та інший означає необов'язково заміщену нижчу алкільну групу, ацильну групу, атом галогену, ціаногрупу або нітрогрупу, та R^{5a}

10 означає алкільну групу.

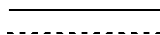
У формулі (A3), "азот-вмісною моноциклічною гетероциклічною групою, необов'язково конденсованою з бензольним кільцем або гетероциклом" для R^{1a} є:

- (1) азот-вмісна моноциклічна гетероциклічна група, та
- (2) конденсована кільцева група, представлена формулою:



де кільце A означає моноциклічну гетероциклічну групу, яка містить азот, кільце B означає бензольне кільце або гетероцикл, а та b кожен є атомом в голові містка, що складає кільце

20 (наприклад, атом вуглецю, атом азоту тощо), та



показує простий зв'язок або подвійний зв'язок, при умові, що зв'язок до $-SO_2-$ групи у формулі (A3) відбувається через атом присутній в кільці A (атом кільця), який не є одним з атомів а та b, які є атомами в голові містка, що складає кільце.

Як вказано у даному документі, кільце A може містити тільки, атом що складає кільце A (атом кільця), щонайменше один (бажано 1 - 4, більш бажано 1 або 2) атоми азоту, та один або обидва атоми кінця мостика, що складає кільце, а та b можуть бути атомами азоту.

30 "Азот-вмісна моноциклічна гетероциклічна група, необов'язково конденсована з бензольним кільцем або гетероциклом" яка необов'язково має заміник(и), та замісник(и) знаходяться у кільці A або кільці B.

"Азот-вмісною моноциклічною гетероциклічною групою" "азот-вмісної моноциклічної гетероциклічної групи, необов'язково конденсованої з бензольним кільцем або гетероциклом" та вищенаведеного кільця A, є, наприклад, ароматична азот-вмісна моноциклічна гетероциклічна група, насичена або ненасичена не-ароматична азот-вмісна моноциклічна гетероциклічна група (аліфатична азот-вмісна моноциклічна гетероциклічна група) тощо яка містить, як атом, що складає кільце (атом кільця), щонайменше один (бажано 1 - 4, більш бажано 1 або 2) атом азоту.

40 "Ароматична азот-вмісна моноциклічна гетероциклічна група" бажано представлена наступними, наприклад, ароматичні азот-вмісні моноциклічні гетероциклічна групи, такі як піроліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, імідазоліл (1H-імідазол-1-іл, 1H-імідазол-4-іл тощо), піразоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, фуразаніл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,2,3-тріазоліл, 1,2,4-тріазоліл (1,2,4-тріазол-1-іл, 1,2,4-тріазол-4-іл тощо), тетразоліл, піридил (2-, 3- або 4-піридил тощо), піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, тріазиніл тощо, та її N-оксидними формами. Серед них, бажаною є 5-

або 6-членна ароматична азот-вмісна моноциклічна гетероциклічна група, та тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, піридил, піримідиніл та піридазиніл, та особливо бажаним є піридил.

“Насиченою або ненасиченою не-ароматичною азот-вмісною моноциклічною гетероциклічною групою” є частково відновлені форми (наприклад, імідазолініл, тетрагідропіримідиніл тощо) вищенаведеної “ароматичної азот-вмісної моноциклічної гетероциклічної групи” та, наприклад, азетидиніл, піролідиніл, піперидил (2-, 3- або 4-піперидил), морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл (1-піперазиніл тощо), гомопіперазиніл тощо. Серед них, бажаною є 5- або 6-членна не-ароматична азот-вмісна моноциклічна гетероциклічна група.

“Гетероциклом” необов'язково конденсованим з азот-вмісною моноциклічною гетероциклічною групою, є, наприклад, ароматичний гетероцикл або не-ароматичний гетероцикл.

“Ароматичним гетероциклом” є, наприклад, 5- або 6-членні ароматичні гетеромоноциклічні кільця, такі як фуран, тіофен, пірол, оксазол, ізоксазол, тіазол, ізотіазол, імідазол, піразол, 1,2,3-оксадіазол, 1,2,4-оксадіазол, 1,3,4-оксадіазол, фуразан, 1,2,3-тіадіазол, 1,2,4-тіадіазол, 1,3,4-тіадіазол, 1,2,3-тріазол, 1,2,4-тріазол, тетразол, піридин, піридазин, піримідин, піразин, тріазин тощо та, наприклад, 8-12-членні ароматичні конденсовані гетероцикли, такі як бензофуран, ізобензофуран, бензо[b]тіофен, індол, ізоіндол, 1H-індазол, бензіндазол, бензоксазол, 1,2-бензоізоксазол, бензотіазол, бензопіран, 1,2-бензоізотіазол, 1H-бензотріазол, хінолін, ізохінолін, цинолін, хіназолін, хіноксалін, фталазин, нафтирідин, пурин, птеридин, карбазол, α -карболін, β -карболін, γ -карболін, акридин, феноксатин, фенотіазин, феназин, феноксатин, тіантрен, фенантридин, фенантрон, індолізин, піроло[1.2-b]піридазин, піразоло[1.5-a]піридин, імідазо[1.2-a]піридин, імідазо[1.5-a]піридин, імідазо[1.2-b]піридазин, імідазо[1.2-a]піримідине, 1,2,4-тріазоло[4,3-a]піридин, 1,2,4-тріазоло[4,3-b]піридазин тощо (бажано, гетеро цикл, де вищенаведене 5- або 6-членне ароматичне гетеромоноциклічне кільце є конденсованим з бензольним кільцем або гетеро циклом, де два однокланкових або різних гетероциклів вищенаведеної 5- або 6-членного ароматичного гетеромоноциклічного кільця є конденсованими, більш бажано гетероцикл, де вищенаведене 5- або 6-членне ароматичне гетеромоноциклічне кільце є конденсованим з бензольним кільцем, бажано є імідазопіримідинілом тощо) тощо.

“Не-ароматичним гетероциклом” є, наприклад, 3-8-членні насичені або ненасичені не-ароматичні гетероцикли, такі як оксиран, азетидин, оксетан, тіетан, піролідин, тетрагідрофуран, тіоран, піперидин, тетрагідропіран, морфолін, тіоморфолін, піперазин, 3-гексагідроциклопента[с]пірол, гомопіперидин, гомопіперазин тощо, або не-ароматичні гетероцикли, де подвійні зв'язки вищенаведеного ароматичного гетеромоноциклічного кільця або ароматичного конденсованого гетероциклу є частково або повністю насиченими, такі як дигідропіридин, дигідропіримідине, 1,2,3,4-тетрагідрохінолін, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін тощо.

Бажаною азот-вмісною моноциклічною гетероциклічною групою, конденсованою з бензольним кільцем або гетероциклом, є, наприклад, азот-вмісні ароматичні конденсовані гетероциклічні групи, такі як 8- 6-членні (бажано 8- 12-членні) азот-вмісні ароматичні біциклічні конденсовані гетероциклічні групи, такі як 2- або 3-індоліл, 1- або 3-ізоіндоліл, 1H-індазол-3-іл, 2-бензімідазоліл, 2-бензоксазоліл, 3-бензоізоксазоліл, 2-бензотіазоліл, 3-бензоізотіазоліл, 2-, 3- або 4-хінолін, 1-, 3- або 4-ізохінолін, 3- або 4-цинолін, 2- або 4-хіназолініл, 2- або 3-хіноксалініл, 1- або 4-фталазиніл, нафтирідиніл, пуриніл, птеридиніл, 1,7-фенантролін-2-, 3- або 4-іл, 1-, 2- або 3-індолізиніл, піроло[1.2-b]піридазиніл, піразоло[1.5-a]піридил, імідазо[1.2-a]піридил, імідазо[1.2-b]піразоліл, імідазо[1.5-a]піридил, імідазо[4.5-c]піридил, піразоло[1.5-a]піримідиніл, піразоло[1,5-c]піримідиніл, піразоло[3.4-d]піримідиніл, імідазо[1.2-b]піридазиніл, імідазо[1,5-b]піридазиніл, піразоло[3.4-b]піридил, імідазо[1.2-a]піримідиніл, 1,2,4-тріазоло[4,3-a]піридил, 1,2,4-тріазоло[4,3-b]піридазиніл, [1.2.4]тріазоло[1.2-a]піридазиніл, [1.2.3]тріазоло[1.5-a]піримідиніл, [1.2.4]тріазоло[1,5-c]піримідиніл, [1.2.4]тріазоло[1.5-a]піридил, [1.2.4]тріазоло[4,3-a]піридил, піразоло[5,1-b]тіазоліл, піроло[2,1-f][1.2.4]тріазиніл, піроло[1.2-b]піридазиніл, піроло[2.3-d]піримідиніл, піроло[2.3-b]піридил, тієно[3.2-b]піримідиніл, тієно[2.3-b]піридил, тієно[2,3-c]піридил, тієно[3.2-b]піридил, тієно[3,2-c]піридил, піридо[2.3-b]піразил, піридо[3.4-b]піразил, піридо[2.3-d]піримідиніл, піридо[3.2-d]піримідиніл, піридо[4.3-d]піримідиніл тощо, тощо. Азот-вмісним ароматичним конденсованим гетероциклом є конденсований піридин, де кільце піридину конденсоване з одним або двома (бажано одним) з вищенаведених 5- або 6-членних азот-вмісних ароматичних моноциклічних гетероциклів, або одним або двома (бажано одним) бензольним кільцем (коли конденсоване з бензольним кільце, кільце піридину має зв'язок); бажано конденсований піримідин, де кільце піримідину конденсоване з одним або двома (бажано одним) з вищенаведених 5- або 6-членних азот-вмісних ароматичних

моноциклічних гетероциклів, або одним або двома (бажано одним) бензольним кільцем (коли конденсоване з бензольним кільцем, кільце піримідину має зв'язок).

“Не-ароматичним азот-вмісним гетероциклом” є, наприклад, 3-8-членний (бажано 5- або 6-членний) азот-вмісний насичений або ненасичений (бажано насичений) не-ароматичний гетероцикл (аліфатичний азот-вмісний гетероцикл), такий як азетидин, піролідин, імідазолідин, тiazолідин, оксазолідин, піперидин, морфолін, тіоморфолін, піперазин тощо, або азот-вмісний не-ароматичний гетероцикл, де подвійні зв'язки вищенаведеного азот-вмісного ароматичного моноциклічного гетероциклу або азот-вмісного ароматичного конденсованого гетероциклу є частково або повністю насиченими, такий як 1,2,3,4-тетрагідрокінолін, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін тощо.

“Азот-вмісною моноциклічною гетероциклічною групою, необов'язково конденсованою з бензольним кільцем або гетероциклом” є 5- або 6-членна ароматична азот-вмісна моноциклічна гетероциклічна група, вибрана з вищенаведених. Серед них бажаними є 6-членна ароматична азот-вмісна гетероциклічна група, така як піридил (наприклад, 2-, 3- або 4-піридил тощо), піримідиніл (наприклад, 2-, 4- або 5-піримідиніл тощо), піридазиніл (наприклад, 3- або 4-піридазиніл тощо) тощо, та особливо бажаним є піридил.

Замісником “азот-вмісної моноциклічної гетероциклічної групи, необов'язково конденсованої з бензольним кільцем або гетероциклом” є замісники вищезгаданої замісникової групи А та (50) C_{1-6} -алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, втор-пентил, ізопентил, неопентил, н-гексил, ізогексил тощо), який необов'язково містить 1-3 атоми галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (51) C_{2-6} -алкеніл (наприклад, аліл, ізопропеніл, ізобутеніл, 1-метилаліл, 2-пентеніл, 2-гексеніл тощо), який необов'язково містить 1-3 атоми галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (52) C_{2-6} -алкініл (наприклад, проапріл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 3-пентиніл, 3-гексиніл тощо), (53) C_{1-6} -алкіл, заміщений 1 - 3 гідрокси (наприклад, гідроксиметил, гідроксиетил тощо) тощо.

Замісник може знаходитись у положенні заміщення, та кількість замісників дорівнює 1 - 5, бажано 1 - 3.

“ C_{6-14} -арил” “необов'язково заміщеного C_{6-14} -арилу” для R^{2a} означає, наприклад, феніл, 1-нафтил, 2-нафтил, 2-біфеніліл, 3-біфеніліл, 4-біфеніліл, 2-антрил тощо.

Необов'язковим замісником “ C_{6-14} -арилу” є групи, подібні до замісників “азот-вмісної моноциклічної гетероциклічної групи, необов'язково конденсованої з бензольним кільцем або гетероциклом” для вищенаведеного R^{1a} .

Кількість замісників дорівнює 1 - 5, бажано 1 - 3.

“Тієнілом” “необов'язково заміщеного тієнілу” для R^{2a} є 2- або 3-тієніл.

Необов'язковим замісником “тієнілу” є групи, подібні до замісників “азот-вмісної моноциклічної гетероциклічної групи, необов'язково конденсованої з бензольним кільцем або гетероциклом” для вищенаведеного R^{1a} .

Кількість замісників дорівнює 1 - 4, бажано 1 - 3.

“Піридиллом” “необов'язково заміщеного піридилу” для R^{2a} є 2-, 3- або 4-піридил, або біпіридил (наприклад, 2,3'-біпіридин-5-іл).

Необов'язковим замісником “піридилу” є групи, подібні до замісників “азот-вмісної моноциклічної гетероциклічної групи, необов'язково конденсованої з бензольним кільцем або гетероциклом” для вищенаведеного R^{1a} необов'язково.

Кількість замісників дорівнює 1 - 4, бажано 1 - 3.

“Нижчим алкілом” “необов'язково заміщеного нижчого алкілу” для R^{3a} або R^{4a} є наприклад, C_{1-4} -алкіл, такий як метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил тощо.

Необов'язковим замісником “нижчого алкілу” є замісники вищезгаданої замісникової групи А тощо.

Кількість замісників дорівнює 1 - 3.

Приклади “ацилу” для R^{3a} або R^{4a} включають ацили, подібні до наведених як “ацил” для R^2 , R^3 або R^4 вищенаведеної формули (A2).

“Атомом галогену” для R^{3a} або R^{4a} є атом фтору, атом хлору, атом броду та атом йоду.

“Алкілом” для R^{5a} є, наприклад, C_{1-6} -алкіл (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил тощо) тощо.

R^{1a} бажано означає “азот-вмісну моноциклічну гетероциклічну групу, необов'язково конденсовану з бензольним кільцем або гетероциклом” (наприклад, 5 або 6-членна ароматична азот-вмісна моноциклічна гетероциклічна група, така як тiazоліл, імідазоліл, піразоліл, піридил, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл тощо, тощо), необов'язково заміщену 1 - 3 замісниками, вибраними з (i) галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (ii) гідрокси, (iii) ціано, (iv) C_{1-6} -алкілу (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил,

пентил, гексил тощо), необов'язково заміщену 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (v) C_{1-6} -алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, пентилокси, гексилокси тощо), необов'язково заміщеного 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (vi) аміно групи, необов'язково заміщеної C_{1-6} -алкілом (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил тощо), (vii) оксо та (viii) C_{1-6} -алкокси-карбонілу (наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл тощо).

R^{1a} бажано означає "азот-вмісну моноциклічну гетероциклічну групу, необов'язково конденсовану з бензольним кільцем або гетероциклом" (наприклад, 5 або 6-членна ароматична азот-вмісна моноциклічна гетероциклічна група, така як тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, піридил, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл тощо, тощо), необов'язково заміщену 1 - 3 замісниками, вибраними з (i) галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (ii) гідрокси, (iii) ціано, (iv) C_{1-6} -алкілу (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил тощо), необов'язково заміщеного 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (v) C_{1-6} -алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, пентилокси, гексилокси тощо), необов'язково заміщеного 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (vi) аміно групи, необов'язково заміщеної C_{1-6} -алкілом (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил тощо) та (vii) оксо.

R^{1a} бажано означає 6-членну азот-вмісну моноциклічну гетероциклічну групу (наприклад, піридил (наприклад, 2-, 3- або 4-піридил тощо), піримідиніл (наприклад, 2-, 4- або 5-піримідиніл тощо), піридазиніл (наприклад, 3- або 4-піридазиніл тощо) тощо), необов'язково заміщені 1 - 3 замісниками, вибраними з (i) галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (ii) гідрокси, (iii) ціано, (iv) C_{1-6} -алкілу (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил тощо), необов'язково заміщеними 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (v) C_{1-6} -алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, пентилокси, гексилокси тощо), необов'язково заміщеного 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами (наприклад, фтор, хлор, бром, йод) та (vi) аміно групи, необов'язково заміщеної C_{1-6} -алкілом C_{1-6} -алкілом (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил тощо), та особливо бажаним є піридил, необов'язково заміщений 1 - 3 замісниками, вибраними з (i) C_{1-6} -алкілу (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил тощо), необов'язково заміщеного 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами (наприклад, фтор, хлор, бром, йод) та (ii) C_{1-6} -алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, пентилокси, гексилокси тощо), необов'язково заміщеного 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами (наприклад, фтор, хлор, бром, йод).

R^{2a} означає [1] C_{6-14} -арил (наприклад, феніл), необов'язково заміщений 1 - 5 (бажано 1 - 3) замісниками, вибраними з (i) атому галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (ii) ціано, (iii) C_{1-6} -алкілу (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил тощо), необов'язково заміщеного 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (iv) C_{1-6} -алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, пентилокси, гексилокси тощо), необов'язково заміщеного 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (v) ацетилу, (vi) C_{3-7} -циклоалкілу (наприклад, циклопропіл, циклобутіл, циклопентил, циклогексил, циклогептил тощо), (vii) C_{1-6} -алкілсульфонілу (наприклад, метилсульфоніл, етилсульфоніл тощо), (viii) C_{1-6} -алкілу, заміщеного 1 - 3 гідрокси (наприклад, гідроксиметил, гідроксиетил тощо), (ix) C_{1-6} -алкілтію (наприклад, метилтію, етилтію, пропілтію, ізопропілтію, бутилтію, ізобутилтію, втор-бутилтію, пентилтію, гексилтію тощо), необов'язково заміщеного 1 - 5 (бажано 1 - 3) атомами галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод) та (x) C_{1-6} -алкілсульфінілу (наприклад, метилсульфініл, етилсульфініл тощо),

[2] тіоніл, необов'язково заміщений 1 - 3 замісниками, вибраними з (i) атом галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (ii) ціано, (iii) C_{1-6} -алкіл (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил тощо), необов'язково заміщену 1 - 5 (бажано 1 - 3) галоген (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (iv) C_{1-6} -алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, пентилокси, гексилокси тощо), необов'язково заміщеного 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами (наприклад, фтор, хлор, бром, йод) та (v) ацетилу, або

[3] піридин, необов'язково заміщений 1 - 4 замісниками, вибраними з (i) атому галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (ii) ціано, (iii) нижчого (зокрема C_{1-6}) алкілу (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил тощо),

необов'язково заміщеного 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (iv) C_{1-6} -алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, пентилокси, гексилокси тощо), необов'язково заміщеного 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (v) ацилу (наприклад, ацетил), (vi) нітро та (vii) аміно.

Серед них, R^{2a} бажано означає [1] C_{6-14} -арил (наприклад, феніл) необов'язково заміщену 1 - 5 (бажано 1 - 3) замісниками, вибраними з (i) атом галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (ii) ціано, (iii) C_{1-6} -алкіл (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил тощо), необов'язково заміщений 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (iv) C_{1-6} -алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, пентилокси, гексилокси тощо), необов'язково заміщений 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами (наприклад, фтор, хлор, бром, йод) та (v) ацетил,

[2] тіоніл, необов'язково заміщений 1 - 3 замісниками, вибраними з (i) атому галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (ii) ціано, (iii) C_{1-6} -алкілу (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил тощо), необов'язково заміщеного 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (iv) C_{1-6} -алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, пентилокси, гексилокси тощо), необов'язково заміщеного 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами (наприклад, фтор, хлор, бром, йод) та (v) ацетилу, або

[3] піридин, необов'язково заміщений 1 - 4 замісниками, вибраними з (i) атому галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (ii) ціано, (iii) нижчого (зокрема C_{1-6}) алкілу (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил тощо), необов'язково заміщеного 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (iv) C_{1-6} -алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, пентилокси, гексилокси тощо), необов'язково заміщеного 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (v) ацилу (наприклад, ацетил), (vi) нітро та (vii) аміно.

Зокрема, R^{2a} означає [1] феніл, необов'язково заміщений 1 - 5 (бажано 1 - 3) замісниками, вибраними з (i) атом галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод) та (ii) C_{1-6} -алкіл (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил тощо), необов'язково заміщений 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами (наприклад, фтор, хлор, бром, йод),

[2] тіоніл, необов'язково заміщений 1 - 3 замісниками, вибраними з (i) атому галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод) та (ii) C_{1-6} -алкілу (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил тощо), необов'язково заміщеного 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), або

[3] піридин, необов'язково заміщений 1 - 4 замісниками, вибраними з (i) атому галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод) та (ii) нижчого (зокрема C_{1-6}) алкілу (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил тощо), необов'язково заміщеного 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами бажано (наприклад, фтор, хлор, бром, йод).

Серед вищенаведених, бажані варіанти втілення R^{2a} включають [1] феніл необов'язково заміщений 1 - 5 замісниками, вибраними з (i) атому галогену та (ii) C_{1-6} -алкілу, необов'язково заміщеного 1 - 5 атомами галогену, [2] піридин, необов'язково заміщений 1 - 4 замісниками, вибраними з нижчого (C_{1-6})-алкілу, атому галогену, алкокси (C_{1-6} -алкокси), ціано, ацилу (наприклад, ацетил), нітро та аміно, тощо.

R^{2a} бажано означає феніл, 2-фторфеніл, 2-метилфеніл, 2-фторпіридин-3-іл, 3-фторпіридин-4-іл, 2-хлорпіридин-3-іл, 6-хлорпіридин-3-іл, 4-метилпіридин-3-іл, 2-метилпіридин-3-іл, 3-метилпіридин-2-іл, 2-трифторметилпіридин-3-іл та 6'-хлор-2,3'-біпіридин-5-іл.

Бажано R^{3a} та R^{4a} кожен є атомом водню, або один з R^{3a} та R^{4a} означає атом водню та інший означає C_{1-6} -алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізобутил тощо), C_{1-6} -алкіл-карбоніл (наприклад, ацетил, пропіоніл, бутирил, ізобутирил, пентаноїл, гексаноїл, гептаноїл тощо), атом галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), ціаногрупу або нітрогрупу. Сполука, де обидва R^3 та R^4 є атомами водню, є особливо бажаною.

"Алкіл" для R^{5a} бажано означає метил або етил, та більш бажано метил.

Вищенаведені бажані варіанти втілення замісників для R^{1a} - R^{5a} можна необов'язково комбінувати для досягнення бажаного варіанту сполуки (A3).

Серед сполук (A3), сполука, де

R^{1a} означає 5-6-членну ароматичну азот-вмісну моноциклічну гетероциклічну групу (наприклад, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, піридил, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл тощо) або імідазо[1.2-а]піримідиніл, необов'язково заміщені 1 - 3 замісниками, вибраними з (i) галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (ii) гідрокси, (iii) ціано, (iv) C_{1-6} -алкілу (наприклад, метил,

етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил тощо), необов'язково заміщеного 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (v) C_{1-6} -алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, пентилокси, гексилокси тощо), необов'язково заміщеного 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (vi) аміно гурпи, необов'язково заміщеної C_{1-6} -алкілом (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил тощо) та (vii) C_{1-6} -алкокси-карбонілу (наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл тощо);

R^{2a} означає [1] C_{6-14} -арил (наприклад, феніл) необов'язково заміщену 1 - 5 (бажано 1 - 3) замісниками, вибраними з (i) атому галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (ii) ціано, (iii) C_{1-6} -алкілу (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил тощо), необов'язково заміщену 1 - 5 (бажано 1 - 3) галоген (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (iv) C_{1-6} -алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, пентилокси, гексилокси тощо), необов'язково заміщену 1 - 5 (бажано 1 - 3) галоген (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (v) ацетил, (vi) C_{3-7} -циклоалкілу (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил тощо), (vii) C_{1-6} -алкілсульфонілу (наприклад, метилсульфоніл, етилсульфоніл тощо), (viii) C_{1-6} -алкілу, заміщеного 1 - 3 гідрокси (наприклад, гідроксиметил, гідроксиетил тощо), (ix) C_{1-6} -алкілтію (наприклад, метилтію, етилтію, пропілтію, ізопропілтію, бутилтію, ізобутилтію, втор-бутилтію, пентилтію, гексилтію тощо), необов'язково заміщеного 1 - 5 (бажано 1 - 3) атомами галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод) та (x) C_{1-6} -алкілсульфінілу (наприклад, метилсульфініл, етилсульфініл тощо),

[2] тіоніл, необов'язково заміщений 1 - 3 замісниками, вибраними з (i) атом галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (ii) ціано, (iii) C_{1-6} -алкіл (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил тощо), необов'язково заміщену 1 - 5 (бажано 1 - 3) галоген (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (iv) C_{1-6} -алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, пентилокси, гексилокси тощо), необов'язково заміщену 1 - 5 (бажано 1 - 3) галоген (наприклад, фтор, хлор, бром, йод) та (v) ацетил,

[3] піридин, необов'язково заміщений 1 - 4 замісниками, вибраними з (i) атому галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (ii) ціано, (iii) нижчого (зокрема C_{1-6} -)алкілу (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил тощо), необов'язково заміщеного 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (iv) C_{1-6} -алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, пентилокси, гексилокси тощо), необов'язково заміщеного 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (v) ацилу (наприклад, ацетил), (vi) нітро та (vii) аміно, або

[4] біпіридил, необов'язково заміщений 1 - 3 атоми галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод);

R^{3a} та R^{4a} кожен є атомом водню, або один з R^{3a} та R^{4a} означає атом водню та інший означає C_{1-6} -алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізобутил тощо), C_{1-6} -алкіл-карбоніл (наприклад, ацетил, пропіоніл, бутирил, ізобутирил, пентаноїл, гексаноїл, гептаноїл тощо), атом галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), ціаногрупу або нітрогрупу;

R^{5a} бажано означає метил або етил,

сполука де, наприклад,

R^{1a} означає піридин, необов'язково заміщений 1 - 3 замісниками, вибраними з (i) C_{1-6} -алкілу (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил тощо), необов'язково заміщений 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами (наприклад, фтор, хлор, бром, йод) та (ii) C_{1-6} -алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, пентилокси, гексилокси тощо), необов'язково заміщеного 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами (наприклад, фтор, хлор, бром, йод),

R^{2a} означає [1] феніл, необов'язково заміщений 1 - 5 (бажано 1 - 3) замісниками, вибраними з (i) атом галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод) та (ii) C_{1-6} -алкілу (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил тощо), необов'язково заміщеного 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами (наприклад, фтор, хлор, бром, йод),

[2] тіоніл, необов'язково заміщений 1 - 3 замісниками, вибраними з (i) атому галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод) та (ii) C_{1-6} -алкілу (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил тощо), необов'язково заміщеного 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), або

[3] піридин, необов'язково заміщений 1 - 4 замісниками, вибраними з (i) атом галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод) та (ii) нижчого (зокрема C₁₋₆) алкілу (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, гексил тощо), необов'язково заміщеного 1 - 5 (бажано 1 - 3) галогенами (наприклад, фтор, хлор, бром, йод),

5 R^{3a} та R^{4a} кожен є атомом водню, та R^{5a} бажано означає метил.

Коли сполука, представлена вищенаведеною формулою (A3), має ізомери, такі як оптичний ізомер, стереоізомер, позиційний ізомер, ротаційний ізомер тощо, будь-які з цих ізомерів та їх суміші є включеними в сполуку (A3). Наприклад, коли сполука (A3) має оптичний ізомер, оптичний ізомер, відділений від рацемату також є включеним у сполуку (A3). Ці ізомери одержують як окремі продукти за відомим способом синтезу або відокремлення (наприклад, концентруванням, екстрагуванням розчинником, хроматографією на колонці, перекристалізацією тощо), тощо.

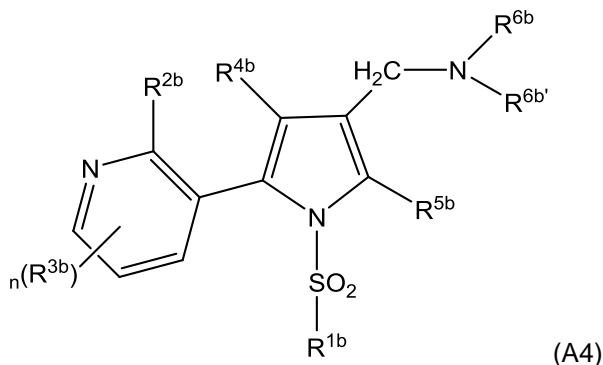
Сполука (A3) може знаходитись у формі кристалу, та окремий кристал та їх суміш є включеними у сполуку (A3). Кристали одержують шляхом кристалізації за відомим способом.

15 Сполука (A3) може знаходитись у формі сольвату (наприклад, гідрат тощо) або несольвату, обидва є включеними у сполуку (A3).

Сполука мічена ізотопом (наприклад, ³H, ¹⁴C, ³⁵S, ¹²⁵I тощо) також є включеною у сполуку (A3).

20 Сполуку представлену вищенаведеною формулою (A3) одержують, наприклад, за способом описаним у WO 2007/026916.

Окрім цього, бажані приклади непептидного фармацевтично активного інгредієнта, який містить первинну або вторинну аміногрупу, також включає сполуку та її сіль, описану у WO 2008/108380, представлену наступною формулою (A4).



де R^{1b} означає необов'язково заміщену циклічну групу, R^{2b} означає замісник, R^{3b} означає необов'язково заміщену алкільну групу, ацильну групу, необов'язково заміщений гідрокси, необов'язково заміщену аміногрупу, атом галогену, ціаногрупу або нітрогрупу, R^{4b} та R^{5b} кожен означає атом водню, необов'язково заміщену алкільну групу, ацильну групу, необов'язково заміщений гідрокси, необов'язково заміщену аміногрупу, атом галогену, ціаногрупу або нітрогрупу, R^{6b} та R^{6b'} кожен є атомом водню або алкілом, та n дорівнює цілому від 0 до 3.

Приклади "необов'язково заміщеної циклічної групи" для R^{1b} у формулі (A4) включають арил, алікільну вуглеводневу групу та гетероциклічну групу, кожна з яких є необов'язково заміщеною.

35 Приклади арилу "необов'язково заміщеного арилу" для R^{1b} включають C₆₋₁₄-арил, такий як феніл, 1-нафтил, 2-нафтил, 2-біфеніліл, 3-біфеніліл, 4-біфеніліл, 2-антрил тощо.

Приклади замісників арилу включають (1) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом броду, атом йоду тощо), (2) нітро, (3) ціано, (4) гідрокси, (5) C₁₋₆-алкокси, який необов'язково містить 1 - 5 (бажано 1 - 3) атом галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод) (наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, пентилокси, гексилокси, фформетокси тощо), (6) C₆₋₁₄-арилокси (наприклад, фенілокси, нафтилокси тощо), (7) C₇₋₁₆-аралкілокси (наприклад, бензилокси, фенетилокси, дифенілметилокси, 1-нафтилметилокси, 2-нафтилметилокси, 2,2-дифенілетилокси, 3-фенілпропілокси, 4-фенілбутилокси, 5-фенілпентилокси тощо), (8) меркапто, (9) C₁₋₆-алкілтіо, який необов'язково містить 1 - 5 (бажано 1 - 3) атомів галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод) (наприклад, метилтіо, дифторметилтіо, трифторметилтіо, етилтіо, пропілтіо, ізопропілтіо, бутилтіо, 4,4,4-трифторбутилтіо, пентилтіо, гексилтіо тощо), (10) C₆₋₁₄-арилтіо (наприклад, фенілтіо, нафтилтіо тощо), (11) C₇₋₁₆-аралкілтіо (наприклад, бензилтіо, фенетилтіо, дифенілметилтіо, 1-нафтилметилтіо, 2-нафтилметилтіо, 2,2-дифенілетилтіо, 3-фенілпропілтіо, 4-фенілбутилтіо, 5-фенілпентилтіо тощо), (12) аміно, (13) моно-C₁₋₆-алкіламіно (наприклад,

метиламіно, етиламіно тощо), (14) моно- C_{6-14} -ариламіно (наприклад, феніламіно, 1-нафтиламіно, 2-нафтиламіно тощо), (15) моно- C_{7-16} -аралкіламіно (наприклад, бензиламіно тощо), (16) ди- C_{1-6} -алкіламіно (наприклад, диметиламіно, диетиламіно тощо), (17) ди- C_{6-14} -ариламіно (наприклад, дифеніламіно тощо), (18) ди- C_{7-16} -аралкіламіно (наприклад, 5
добензиламіно тощо), (19) форміл, (20) C_{1-6} -алкіл-карбоніл (наприклад, ацетил, пропіоніл тощо), (21) C_{6-14} -арил-карбоніл (наприклад, бензоіл, 1-нафтоіл, 2-нафтоіл тощо), (22) карбоксил, (23) C_{1-6} -алкокси-карбоніл (наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл тощо), (24) C_{6-14} -арилокси-карбоніл (наприклад, феноксикарбоніл тощо), (25)
10 карбамоїл, (26) тіокарбамоїл, (27) моно- C_{1-6} -алкіл-карбамоїл необов'язково заміщеного гідроксил (наприклад, метилкарбамоїл, етилкарбамоїл, 2-гідроксиетилкарбамоїл тощо, бажано моно- C_{1-6} -алкіл-карбамоїл), (28) ди- C_{1-6} -алкіл-карбамоїл (наприклад, диметилкарбамоїл, диетилкарбамоїл, етилметилкарбамоїл тощо), (29) C_{6-14} -арил-карбамоїл (наприклад, фенілкарбамоїл, 1-нафтилкарбамоїл, 2-нафтилкарбамоїл тощо), (30) C_{1-6} -алкілсульфоніл (наприклад, метилсульфоніл, етилсульфоніл тощо), (31) C_{6-14} -арилсульфоніл (наприклад, фенілсульфоніл, 1-нафтилсульфоніл, 2-нафтилсульфоніл тощо), (32) C_{1-6} -алкілсульфініл (наприклад, метилсульфініл, етилсульфініл тощо), (33) C_{6-14} -арилсульфініл (наприклад, фенілсульфініл, 1-нафтилсульфініл, 2-нафтилсульфініл тощо), (34) форміламіно, (35) C_{1-6} -алкіл-карбоніламіно (наприклад, ацетиламіно тощо), (36) C_{6-14} -арил-карбоніламіно (наприклад, бензоїламіно, нафтоїламіно тощо), (37) C_{1-6} -алкокси-карбоніламіно (наприклад, метоксикарбоніламіно, етоксикарбоніламіно, пропоксикарбоніламіно, бутоксикарбоніламіно тощо), (38) C_{1-6} -алкілсульфоніламіно (наприклад, метилсульфоніламіно, етилсульфоніламіно тощо), (39) C_{6-14} -арилсульфоніламіно (наприклад, фенілсульфоніламіно, 2-нафтилсульфоніламіно, 1-нафтилсульфоніламіно тощо), (40) C_{1-6} -алкіл-карбонілокси (наприклад, ацетокси, пропіонілокси тощо), (41) C_{6-14} -арил-карбонілокси (наприклад, бензоїлокси, нафтилкарбонілокси тощо), (42) C_{1-6} -алкокси-карбонілокси (наприклад, метоксикарбонілокси, етоксикарбонілокси, пропоксикарбонілокси, бутоксикарбонілокси тощо), (43) моно- C_{1-6} -алкіл-карбамоїлокси (наприклад, метилкарбамоїлокси, етилкарбамоїлокси тощо), (44) ди- C_{1-6} -алкіл-карбамоїлокси (наприклад, диметилкарбамоїлокси, диетилкарбамоїлокси тощо), (45) C_{6-14} -арил-карбамоїлокси (наприклад, фенілкарбамоїлокси, нафтилкарбамоїлокси тощо), (46) 5- 7-членний насичений циклічний аміно, який необов'язково містить, окрім одного атому азоту та атому вуглецю, 1 або 2 види 1 - 4 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому сірки та атому кисню (наприклад, піролідин-1-іл, піперидино, піперазин-1-іл, морфоліно, тіоморфоліно, гексагідроазепін-1-іл тощо), (47) 5-10-членна ароматична гетероциклічна група, яка містить, окрім атому вуглецю, 1 або 2 види 1 - 4 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому сірки та атому кисню (наприклад, 2-тієніл, 3-тієніл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 2-хіноліл, 3-хіноліл, 4-хіноліл, 5-хіноліл, 8-хіноліл, 1-ізохіноліл, 3-ізохіноліл, 4-ізохіноліл, 5-ізохіноліл, 1-індоліл, 2-індоліл, 3-індоліл, 2-бензотіазоліл, 2-бензо[b]тієніл, 3-бензо[b]тієніл, 2-бензо[b]фураніл тощо), яка є необов'язково заміщеною 1 - 3 C_{1-6} -алкілами (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл тощо), (48) C_{1-3} -алкілендіокси (наприклад, метилендіокси, етилендіокси тощо), (49) C_{3-7} -циклоалкіл (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил тощо), (50) C_{1-6} -алкіл який необов'язково містить 1 - 5 (бажано 1 - 3) атомів галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод) або гідрокси (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, втор-пентил, ізопентил, неопентил, н-гексил, ізогексил, гідроксиметил тощо, бажано C_{1-6} -алкіл, який необов'язково містить 1 - 5 (бажано 1 - 3) атомів галогену), (51) C_{2-6} -алкеніл (наприклад, аліл, ізопропеніл, ізобутеніл, 1-метилаліл, 2-пентеніл, 2-гексеніл тощо), який необов'язково містить 1 - 5 (бажано 1 - 3) атомів галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (52) C_{2-6} -алкініл (наприклад, проапріл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 3-пентиніл, 3-гексиніл тощо), (53) C_{6-14} -арил (наприклад, феніл тощо), який необов'язково містить 1 - 5 (бажано 1 - 3) атомів галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (54) C_{7-16} -аралкіл (наприклад, бензил, фенетил тощо), який необов'язково містить 1 - 5 (бажано 1 - 3) атомів галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), (55) оксо (у даному документі посилаються як на замісникову групу C), тощо.

Замісник може знаходитись у придатному положенні, та кількість замісників дорівнює 1 - 5, бажано 1 - 3.

55 Приклади аліциклічної вуглеводневої групи "необов'язково заміщеної аліциклічної вуглеводневої групи" для R^{1b} включає C_{3-14} -циклоалкіл, такий як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, пергідронафтил, пергідроантраніл, біцикло[2,2,1]гептил тощо (бажано C_{3-7} -циклоалкіл), C_{3-14} -циклоалкеніл, такий як циклопропеніл, циклобутен-1- або 3-іл, циклопентен-1-, 3- або 4-іл, циклогексен-1- або 3-іл тощо (бажано C_{3-7} -циклоалкеніл) тощо.

Приклади замісників аліциклічної вуглеводневої групи включають групи, подібні до замісників, вибраних з вищенаведеної замісничкової групи С. Замісник може знаходитись у придатному положенні, та кількість замісників дорівнює 1 - 5, бажано 1 - 3.

Приклади гетероциклічної групи "необов'язково заміщеної гетероциклічної групи" для R^{1b} включають 4-7-членну не-ароматичну гетероциклічну групу (бажано, 4-6-членну не-ароматичну гетероциклічну групу), яка містить 1 - 3 гетероатоми, вибрані з атому азоту, атому кисню, атому сірки тощо, таку як оксираніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, піролідиніл, тетрагідрофурил, тіоланіл, піперидил, тетрагідропіраніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, гомоморфолініл, гомопіперазиніл тощо, та гетероарил (бажано, 5- або 6-членної ароматична гетероциклічна група або їх конденсоване кільце), такий як піроліл (наприклад, 1-, 2- або 3-піроліл), піразоліл (наприклад, 1-, 3-, 4- або 5-піразоліл), імідазоліл (наприклад, 1-, 2-, 4- або 5-імідазоліл), тріазоліл (наприклад, 1,2,3-тріазол-4-іл, 1,2,3-тріазол-1-іл, 1,2,3-тріазол-5-іл, 1,2,4-тріазол-1-іл, 1,2,4-тріазол-3-іл, 1,2,4-тріазол-4-іл, 1,2,4-тріазол-5-іл), тетразоліл (наприклад, тетразол-1-, 2- або 5-іл), фурил (наприклад, 2- або 3-фурил), тієніл (наприклад, 2- або 3-тієніл), оксазоліл (наприклад, 2-, 4- або 5-оксазоліл), ізоксазоліл (наприклад, 3-, 4- або 5-ізоксазоліл), оксадіазоліл (наприклад, 1,2,3-оксадіазол-4- або 5-іл, 1,2,4-оксадіазол-3- або 5-іл, 1,2,5-оксадіазол-3-іл, 1,3,4-оксадіазол-2-іл), тіазоліл (наприклад, 2-, 4- або 5-тіазоліл), ізотіазоліл (наприклад, 3-, 4- або 5-ізотіазоліл), тіадіазоліл (наприклад, 1,2,3-тіадіазол-4- або 5-іл, 1,2,4-тіадіазол-3- або 5-іл, 1,2,5-тіадіазол-3-іл, 1,3,4-тіадіазол-2-іл), піридил (наприклад, 1-, 2-, 3- або 4-піридил), піридазиніл (наприклад, 1-, 3- або 4-піридазиніл), піримідиніл (наприклад, 1-, 2-, 4- або 5-піримідиніл), піразиніл (наприклад, 1- або 2-піразиніл), бензофурил (наприклад, 2- або 3-бензофурил), бензотієніл (наприклад, 2- або 3-бензотієніл), ізоіндоліл (наприклад, 1- або 3-ізоіндоліл), бензімідазоліл (наприклад, 2-бензімідазоліл), бензоксазоліл (наприклад, 2-бензоксазоліл), бензізоксазоліл (наприклад, 3-бензізоксазоліл), бензотіазоліл (наприклад, 2-бензотіазоліл), бензізотіазоліл (наприклад, 3-бензізотіазоліл), цинолініл (наприклад, 3- або 4-цинолініл), хіназолініл (наприклад, 2- або 4-хіназолініл), хіноксалініл (наприклад, 2- або 3-хіноксалініл), фталазиніл (наприклад, 1- або 4-фталазиніл), птеридиніл, індоліл (наприклад, 3Н-індол-2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-іл), хіноліл (наприклад, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-хіноліл), ізохіноліл (наприклад, 1-, 3- або 4-ізохіноліл), піридо[2.3-d]піримідиніл (наприклад, піридо[2.3-d]піримідин-2-іл), нафтирідиніл, такий як 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6- або 2,7-нафтирідиніл тощо (наприклад, 1,5-нафтирідин-2- або 3-іл), тієно[2.3-d]піридил (наприклад, тієно[2.3-d]піридин-3-іл), піразинохіноліл (наприклад, піразино[2.3-d]хінолін-2-іл), імідазо[1.2-a]піридил, імідазо[2.1-b]тіазоліл, імідазо[1.2-a]піримідиніл, імідазо[1.2-b]піридазиніл, імідазо[1.2-a]імідазоліл, імідазо[2.1-b](1,3,4)тіадіазоліл, піразоло[1.5-a]піримідиніл, піразоло[5,1-b]тіазоліл або піразоло[1.5-a]піридил тощо.

Приклади замісників гетероциклічної групи включають групи, подібні до замісників, вибраних з вищенаведеної замісничкової групи С. Замісник може знаходитись у придатному положенні, та кількість замісників дорівнює 1 - 5, бажано 1 - 3.

R^{1b} означає бажано "необов'язково заміщений арил або гетероарил".

Приклади "замісника" для R^{2b} включають електронакцепторну групу та електрондонорну групу, зокрема бажаною є електронакцепторна група.

Приклади електронакцепторної групи включають атом галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), ціаногрупу, ацильну групу, галогеноалкіл (наприклад, а галогено(C_{1-3})алкіл, такий як фторметил, хлорметил, бромметил, йодметил, дифторметил, трифторметил тощо) тощо.

Приклади вищенаведеного "ацилу" включають ацильну групу, яка є похідною від необов'язково заміщеної карбонової кислоти, необов'язково заміщену оксикарбонову кислоту, необов'язково заміщену сульфоновою кислотою, необов'язково заміщену сульфінною кислотою, тощо, наприклад, групу, представлену формулою $-S(O)_p-R^{7b}$, де p дорівнює 1 або 2, та R^{7b} означає гідроксильну групу, вуглеводневу групу, яка необов'язково має замісник(и), або гетероциклічну групу, яка необов'язково має замісник(и), групу, представлену формулою $-COOR^{8b}$ де R^{8b} означає атом водню, а вуглеводнева група, яка необов'язково має замісник(и) або гетероциклічну групу, яка необов'язково має замісник(и), групу, представлену формулою $-CONR^{9b}R^{10b}$ де R^{9b} та R^{10b} є однаковими або різними та кожен означає атом водню, а вуглеводнева група, яка необов'язково має замісник(и) або гетероциклічну групу, яка необов'язково має замісник(и), групу, представлену формулою $-SO_2NH-R^{11b}$ де R^{11b} означає атом водню, а вуглеводневу групу, яка необов'язково має замісник(и) або гетероциклічну групу, яка необов'язково має замісник(и), групу, представлену формулою $-CO-R^{12b}$ де R^{12b} означає атом водню, вуглеводневу групу, яка необов'язково має замісник(и) або гетероциклічну групу, яка необов'язково має замісник(и), тощо.

Приклади "вуглеводневої групи" "вуглеводневої групи, яка необов'язково має замісник(и)" для R^{7b} , R^{8b} , R^{9b} , R^{10b} , R^{11b} або R^{12b} включає ланцюгову або циклічну вуглеводневу групу

(наприклад, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, аралкіл тощо). Серед них, бажаною є ланцюгова або циклічна вуглеводнева група, яка містить 1 - 16 атомів вуглецю тощо.

Приклади "алкілу" включають C_{1-6} -алкіл (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил тощо) тощо.

5 Приклади "алкенілу" включають C_{2-6} -алкеніл (наприклад, виніл, аліл, ізопропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 2-метил-2-пропеніл, 1-метил-2-пропеніл, 2-метил-1-пропеніл тощо) тощо.

Приклади "алкінілу" включають C_{2-6} -алкініл (наприклад, етиніл, проапріл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 1-гексиніл тощо) тощо.

10 Приклади "циклоалкілу" включають C_{3-7} -циклоалкіл (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил тощо) тощо.

Приклади "арилу" включають C_{6-14} -арил (наприклад, феніл, 1-нафтил, 2-нафтил, 2-біфеніліл, 3-біфеніліл, 4-біфеніліл, 2-антрил тощо) тощо.

15 Приклади "аралкілу" включають C_{7-16} -аралкіл (наприклад, феніл- C_{1-6} -алкіл, нафтил- C_{1-6} -алкіл або дифеніл- C_{1-4} -алкіл тощо, такий як бензил, фенетил, дифенілметил, 1-нафтилметил, 2-нафтилметил, 2,2-дифенілметил, 3-фенілпропіл, 4-фенілбутил, 5-фенілпентил тощо) тощо.

Коли вищезгадана "вуглеводнева група" "вуглеводневої групи, яка необов'язково має замісник(и)" для R^{7b} , R^{8b} , R^{9b} , R^{10b} , R^{11b} або R^{12b} означає алкіл, алкеніл або алкініл, група може бути заміщеною 1 - 3 замісниками, вибраними з (1) атому галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду тощо), (2) нітро, (3) ціано, (4) гідрокси, (5) C_{1-6} -алкокси, який необов'язково містить 1-3 атоми галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду) (наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, пентилокси, гексилокси, фторметокси тощо), (6) C_{6-14} -арилокси (наприклад, фенілокси, нафтилокси тощо), (7) C_{7-16} -аралкілокси (наприклад, бензилокси, фенетилокси, дифенілметилокси, 1-нафтилметилокси, 2-нафтилметилокси, 2,2-дифенілетилокси, 3-фенілпропілокси, 4-фенілбутилокси, 5-фенілпентилокси тощо), (8) меркапто, (9) C_{1-6} -алкілтіо, який необов'язково містить 1-3 атоми галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду) (наприклад, метилтіо, дифторметилтіо, трифторметилтіо, етилтіо, пропілтіо, ізопропілтіо, бутилтіо, 4,4,4-трифторбутилтіо, пентилтіо, гексилтіо тощо), (10) C_{6-14} -арилтіо (наприклад, фенілтіо, нафтилтіо тощо), (11) C_{7-16} -аралкілтіо (наприклад, бензилтіо, фенетилтіо, дифенілметилтіо, 1-нафтилметилтіо, 2-нафтилметилтіо, 2,2-дифенілетилтіо, 3-фенілпропілтіо, 4-фенілбутилтіо, 5-фенілпентилтіо тощо) (12) аміно, (13) моно- C_{1-6} -алкіламіно (наприклад, метиламіно, етиламіно тощо), (14) моно- C_{6-14} -ариламіно (наприклад, феніламіно, 1-нафтиламіно, 2-нафтиламіно тощо), (15) моно- C_{7-16} -аралкіламіно (наприклад, бензиламіно тощо), (16) ди- C_{1-6} -алкіламіно (наприклад, диметиламіно, диетиламіно тощо), (17) ди- C_{6-14} -ариламіно (наприклад, дифеніламіно тощо), (18) ди- C_{7-16} -аралкіламіно (наприклад, дибензиламіно тощо), (19) форміл, (20) C_{1-6} -алкіл-карбоніл (наприклад, ацетил, пропіоніл тощо), (21) C_{6-14} -арил-карбоніл (наприклад, бензоїл, 1-нафтоїл, 2-нафтоїл тощо), (22) карбоксил, (23) C_{1-6} -алкокси-карбоніл (наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл тощо), (24) C_{6-14} -арилокси-карбоніл (наприклад, феноксикарбоніл тощо), (25) карбамоїл, (26) тіокарбамоїл, (27) моно- C_{1-6} -алкіл-карбамоїл (наприклад, метилкарбамоїл, етилкарбамоїл тощо), (28) ди- C_{1-6} -алкіл-карбамоїл (наприклад, диметилкарбамоїл, диетилакарбамоїл, етилметилкарбамоїл тощо), (29) C_{6-14} -арил-карбамоїл (наприклад, фенілкарбамоїл, 1-нафтилкарбамоїл, 2-нафтилкарбамоїл тощо), (30) C_{1-6} -алкілсульфоніл (наприклад, метилсульфоніл, етилсульфоніл тощо), (31) C_{6-14} -арилсульфоніл (наприклад, фенілсульфоніл, 1-нафтилсульфоніл, 2-нафтилсульфоніл тощо), (32) C_{1-6} -алкілсульфініл (наприклад, метилсульфініл, етилсульфініл тощо), (33) C_{6-14} -арилсульфініл (наприклад, фенілсульфініл, 1-нафтилсульфініл, 2-нафтилсульфініл тощо), (34) форміламіно, (35) C_{1-6} -алкіл-карбоніламіно (наприклад, ацетиламіно тощо), (36) C_{6-14} -арил-карбоніламіно (наприклад, бензоїламіно, нафтоїламіно тощо), (37) C_{1-6} -алкокси-карбоніламіно (наприклад, метоксикарбоніламіно, етоксикарбоніламіно, пропоксикарбоніламіно, бутоксикарбоніламіно тощо), (38) C_{1-6} -алкілсульфоніламіно (наприклад, метилсульфоніламіно, етилсульфоніламіно тощо), (39) C_{6-14} -арилсульфоніламіно (наприклад, фенілсульфоніламіно, 2-нафтилсульфоніламіно, 1-нафтилсульфоніламіно тощо), (40) C_{1-6} -алкіл-карбонілокси (наприклад, ацетокси, пропіонілокси тощо), (41) C_{6-14} -арил-карбонілокси (наприклад, бензоїлокси, нафтилкарбонілокси тощо), (42) C_{1-6} -алкокси-карбонілокси (наприклад, метоксикарбонілокси, етоксикарбонілокси, пропоксикарбонілокси, бутоксикарбонілокси тощо), (43) моно- C_{1-6} -алкіл-карбамоїлокси (наприклад, метилкарбамоїлокси, етилкарбамоїлокси тощо), (44) ди- C_{1-6} -алкіл-карбамоїлокси (наприклад, диметилкарбамоїлокси, диетилакарбамоїлокси тощо), (45) C_{6-14} -арил-карбамоїлокси (наприклад, фенілкарбамоїлокси, нафтилкарбамоїлокси тощо), (46) 5-7-членний насичений циклічний аміно, який необов'язково містить, окрім одного

атому азоту та атому вуглецю, 1 або 2 види 1 - 4 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому сірки та атому кисню (наприклад, піролідін-1-іл, піперидино, піперазин-1-іл, морфоліно, тіоморфоліно, гексагідроазепін-1-іл тощо), (47) 5-10-членна ароматична гетероциклічна група, яка містить, окрім атому вуглецю, 1 або 2 види 1 - 4 гетероатомів, вибраних з атом азоту, атом сірки та атом кисню (наприклад, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 2-хіноліл, 3-хіноліл, 4-хіноліл, 5-хіноліл, 8-хіноліл, 1-ізохіноліл, 3-ізохіноліл, 4-ізохіноліл, 5-ізохіноліл, 1-індоліл, 2-індоліл, 3-індоліл, 2-бензотіазоліл, 2-бензо[b]тієніл, 3-бензо[b]тієніл, 2-бензо[b]фураніл, 3-бензо[b]фураніл тощо), (48) C₁₋₃-алкілендіокси (наприклад, метилендіокси, етилендіокси тощо), (49) C₃₋₇-циклоалкіл (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил тощо) тощо.

Окрім цього, коли "вуглеводнева група" "вуглеводневої групи, яка необов'язково має замісник(и)" для R^{7b}, R^{8b}, R^{9b}, R^{10b}, R^{11b} або R^{12b} означає циклоалкіл, арил або аралкіл, група може бути заміщеною 1 - 5 (бажано 1 - 3) замісниками, вибраними з (1) атому галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду тощо), (2) нітро, (3) ціано, (4) гідрокси, (5) C₁₋₆-алкокси, який необов'язково містить 1-3 атоми галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду) (наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, пентилокси, гексилокси, фторметокси тощо), (6) C₆₋₁₄-арилокси (наприклад, фенілокси, нафтилокси тощо), (7) C₇₋₁₆-аралкілокси (наприклад, бензилокси, фенетилокси, дифенілметилокси, 1-нафтилметилокси, 2-нафтилметилокси, 2,2-дифенілетилокси, 3-фенілпропілокси, 4-фенілбутилокси, 5-фенілпентилокси тощо), (8) меркапто, (9) C₁₋₆-алкілтіо який необов'язково містить 1-3 атоми галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду) (наприклад, метилтіо, дифторметилтіо, трифторметилтіо, етилтіо, пропілтіо, ізопропілтіо, бутилтіо, 4,4,4-трифторбутилтіо, пентилтіо, гексилтіо тощо), (10) C₆₋₁₄-арилтіо (наприклад, фенілтіо, нафтилтіо тощо), (11) C₇₋₁₆-аралкілтіо (наприклад, бензилтіо, фенетилтіо, дифенілметилтіо, 1-нафтилметилтіо, 2-нафтилметилтіо, 2,2-дифенілетилтіо, 3-фенілпропілтіо, 4-фенілбутилтіо, 5-фенілпентилтіо тощо), (12) аміно, (13) моно-C₁₋₆-алкіламіно (наприклад, метиламіно, етиламіно тощо), (14) моно-C₆₋₁₄-ариламіно (наприклад, феніламіно, 1-нафтиламіно, 2-нафтиламіно тощо), (15) моно-C₇₋₁₆-аралкіламіно (наприклад, бензиламіно тощо), (16) ди-C₁₋₆-алкіламіно (наприклад, диметиламіно, диетиламіно тощо), (17) ди-C₆₋₁₄-ариламіно (наприклад, дифеніламіно тощо), (18) ди-C₇₋₁₆-аралкіламіно (наприклад, дибензиламіно тощо), (19) формілу, (20) C₁₋₆-алкіл-карбонілу (наприклад, ацетил, пропіоніл тощо), (21) C₆₋₁₄-арил-карбонілу (наприклад, бензоїл, 1-нафтоїл, 2-нафтоїл тощо), (22) карбоксилу, (23) C₁₋₆-алкокси-карбонілу (наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл тощо), (24) C₆₋₁₄-арилокси-карбонілу (наприклад, феноксикарбоніл тощо), (25) карбамоїл, (26) тіокарбамоїлу, (27) моно-C₁₋₆-алкіл-карбамоїлу (наприклад, метилкарбамоїл, етилкарбамоїл тощо), (28) ди-C₁₋₆-алкіл-карбамоїлу (наприклад, диметилкарбамоїл, диетилкарбамоїл, етилметилкарбамоїл тощо), (29) C₆₋₁₄-арил-карбамоїлу (наприклад, фенілкарбамоїл, 1-нафтилкарбамоїл, 2-нафтилкарбамоїл тощо), (30) C₁₋₆-алкілсульфонілу, який необов'язково містить 1-3 атоми галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду) (наприклад, метилсульфоніл, етилсульфоніл, трифторметилсульфоніл тощо), (31) C₆₋₁₄-арилсульфонілу (наприклад, фенілсульфоніл, 1-нафтилсульфоніл, 2-нафтилсульфоніл тощо), (32) C₁₋₆-алкілсульфінілу (наприклад, метилсульфініл, етилсульфініл тощо), (33) C₆₋₁₄-арилсульфінілу (наприклад, фенілсульфініл, 1-нафтилсульфініл, 2-нафтилсульфініл тощо), (34) форміламіно, (35) C₁₋₆-алкіл-карбоніламіно (наприклад, ацетиламіно тощо), (36) C₆₋₁₄-арил-карбоніламіно (наприклад, бензоїламіно, нафтоїламіно тощо), (37) C₁₋₆-алкокси-карбоніламіно (наприклад, метоксикарбоніламіно, етоксикарбоніламіно, пропоксикарбоніламіно, бутоксикарбоніламіно тощо), (38) C₁₋₆-алкілсульфоніламіно (наприклад, метилсульфоніламіно, етилсульфоніламіно тощо), (39) C₆₋₁₄-арилсульфоніламіно (наприклад, фенілсульфоніламіно, 2-нафтилсульфоніламіно, 1-нафтилсульфоніламіно тощо), (40) C₁₋₆-алкіл-карбонілокси (наприклад, ацетокси, пропіонілокси тощо), (41) C₆₋₁₄-арил-карбонілокси (наприклад, бензоїлокси, нафтилкарбонілокси тощо), (42) C₁₋₆-алкокси-карбонілокси (наприклад, метоксикарбонілокси, етоксикарбонілокси, пропоксикарбонілокси, бутоксикарбонілокси тощо), (43) моно-C₁₋₆-алкіл-карбамоїлокси (наприклад, метилкарбамоїлокси, етилкарбамоїлокси тощо), (44) ди-C₁₋₆-алкіл-карбамоїлокси (наприклад, диметилкарбамоїлокси, диетилкарбамоїлокси тощо), (45) C₆₋₁₄-арил-карбамоїлокси (наприклад, фенілкарбамоїлокси, нафтилкарбамоїлокси тощо), (46) 5- 7-членного насиченого циклічного аміно, який необов'язково містить, окрім одного атому азоту та атому вуглецю, 1 або 2 види 1 - 4 гетероатомів, вибраних з атом азоту, атом сірки та атом кисню (наприклад, піролідін-1-іл, піперидино, піперазин-1-іл, морфоліно, тіоморфоліно, гексагідроазепін-1-іл тощо), (47) 5-10-членної ароматичної гетероциклічної групи, яка містить, окрім атому вуглецю, 1

або 2 види 1 - 4 гетероатомів, вибраних з атом азоту, атом сірки та атом кисню (наприклад, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 2-хіноліл, 3-хіноліл, 4-хіноліл, 5-хіноліл, 8-хіноліл, 1-ізохіноліл, 3-ізохіноліл, 4-ізохіноліл, 5-ізохіноліл, 1-індоліл, 2-індоліл, 3-індоліл, 2-бензотіазоліл, 2-бензо[b]тієніл, 3-бензо[b]тієніл, 2-бензо[b]фураніл, 3-бензо[b]фураніл тощо),
 5 (48) C₁₋₃-алкілендіокси (наприклад, метилендіокси, етилендіокси тощо), (49) C₃₋₇-циклоалкілу (наприклад, циклопропіл, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил тощо), (50) C₁₋₆-алкілу (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, втор-пентил, ізопентил, неопентил, н-гексил, ізогексил тощо), який необов'язково містить 1-3 атоми галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду) або
 10 гідрокси, (51) C₂₋₆-алкенілу (наприклад, аліл, ізопропеніл, ізобутеніл, 1-метилаліл, 2-пентеніл, 2-гексеніл тощо), який необов'язково містить 1-3 атоми галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду), (52) C₂₋₆-алкінілу (наприклад, проапріл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 3-пентиніл, 3-гексиніл тощо), (53) моно-C₃₋₇-циклоалкіл-карбамоїл (наприклад, циклопропілкарбамоїл, циклобутилкарбамоїл тощо), та (54) 5- або 10-членного гетероцикліл-карбонілу, який містить, окрім атому вуглецю, 1 або 2 види 1 - 4 гетероатомів, вибраних з атом азоту, атом сірки та атом кисню (наприклад, 4-морфолінокарбоніл тощо) (у даному документі посилаються як на замісникову групу D) тощо.

Приклади "гетероциклічної групи" "гетероциклічної групи, необов'язково має замісник(и)" для R^{7b}, R^{8b}, R^{9b}, R^{10b}, R^{11b} або R^{12b} включають 3- 8-членну гетероциклічну групу (бажано 5- або 6-членну гетероциклічну групу), яка містить 1 - 4 гетероатоми, вибрані з атому азоту (необов'язково окисненого), атому кисню, атому сірки (необов'язково моно- або ди-окисненого) тощо, або групу, де 3- або 8-членна гетероциклічна група (бажано 5- або 6-членна гетероциклічна група), яка містить 1 - 4 гетероатоми вибрані з атому азоту (необов'язково окисненого), атому кисню, атому сірки (необов'язково моно- або ди-окисненого) тощо є
 25 конденсованою з бензольним кільцем або 3- 8-членною кільцевою групою (бажано 5- або 6-членною кільцевою групою), яка містить 1 - 4 гетероатоми, вибрані з атому азоту (необов'язково окисненого), атому кисню, атому сірки (необов'язково моно- або ди-окисненого) тощо, бажано групи, де 5- або 6-членна гетероциклічна група є конденсованою з 5- або 6-членим кільцем, яке необов'язково містить 1 - 4 гетероатоми, вибрані з атому азоту (необов'язково окисненого),
 30 атому кисню, атому сірки (необов'язково моно- або ди-окисненого) тощо.

Їх конкретні приклади включають азіридиніл (наприклад, 1- або 2-азіридиніл), азіриніл (наприклад, 1- або 2-азіриніл), азетил (наприклад, 2-, 3- або 4-азетил), азетидиніл (наприклад, 1-, 2- або 3-азетидиніл), пергідроазепиніл (наприклад, 1-, 2-, 3- або 4-пергідроазепиніл), пергідроазоциніл (наприклад, 1-, 2-, 3-, 4- або 5-пергідроазоциніл), піроліл (наприклад, 1-, 2- або
 35 3-піроліл), піразоліл (наприклад, 1-, 3-, 4- або 5-піразоліл), імідазоліл (наприклад, 1-, 2-, 4- або 5-імідазоліл), тріазоліл (наприклад, 1,2,3-тріазол-1-, 4- або -5-іл, 1,2,4-тріазол-1-, 3-, 4- або 5-іл), тетразоліл (наприклад, тетразол-1-,2- або 5-іл), фурил (наприклад, 2- або 3-фурил), тієніл (наприклад, 2- або 3-тієніл), тієніл де атом сірки є окисленим (наприклад, 2- або 3-тієніл-1,1-діоксид), оксазоліл (наприклад, 2-, 4- або 5-оксазоліл), ізоксазоліл (наприклад, 3-, 4- або 5-ізоксазоліл), оксадіазоліл (наприклад, 1,2,3-оксадіазол-4- або 5-іл, 1,2,4-оксадіазол-3- або 5-іл, 1,2,5-оксадіазол-3-іл, 1,3,4-оксадіазол-2-іл), тіазоліл (наприклад, 2-, 4- або 5-тіазоліл), ізотіазоліл (наприклад, 3-, 4- або 5-ізотіазоліл), тіадіазоліл (наприклад, 1,2,3-тіадіазол-4- або 5-іл, 1,2,4-тіадіазол-3- або 5-іл, 1,2,5-тіадіазол-3-іл, 1,3,4-тіадіазол-2-іл), піролідиніл (наприклад, 1-, 2- або 3-піролідиніл), піридил (наприклад, 2-, 3- або 4-піридил), піридин, де атом азоту є окисленим (наприклад, 2-, 3- або 4-піридил-N-оксид), піридазиніл (наприклад, 3- або 4-піридазиніл), піридазиніл де один або обидва атоми азоту є окисленими (наприклад, 3-, 4-, 5- або 6-піридазиніл-N-оксид), піримідиніл (наприклад, 2-, 4- або 5-піримідиніл), піримідиніл, де один або обидва атоми азоту є окисленими (наприклад, 2-,4-,5- або 6-піримідиніл-N-оксид), піразиніл, піперидиніл (наприклад, 1-, 2-, 3- або 4-піперидиніл), піперазиніл (наприклад, 1- або 2-піперазиніл), індоліл (наприклад, 3Н-індоле-2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-іл), піраніл (наприклад, 2-, 3- або 4-піраніл), тіопіраніл (наприклад, 2-, 3- або 4-тіопіраніл), тіопіраніл де атом сірки є окисленим (наприклад, 2-, 3- або 4-тіопіраніл-1,1-діоксид), морфолініл (наприклад, 2-, 3- або 4-морфолініл), тіоморфолініл, хіноліл (наприклад, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-хіноліл), ізохіноліл, піrido[2.3-d]піримідиніл (наприклад, піrido[2.3-d]піримідин-2-іл), нафтиридиніл, такий як 1,5-,
 50 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6- або 2,7-нафтиридиніл тощо (наприклад, 1,5-нафтиридин-2- або 3-іл), тієно[2.3-d]піридил (наприклад, тієно[2.3-d]піридин-3-іл), піразиноїхіноліл (наприклад, піразиної[2.3-d]хінолін-2-іл), хроменіл (наприклад, 2Н-хромен-2- або 3-іл), 2-бензо[b]тієніл, 3-бензо[b]тієніл, 2-бензо[b]фураніл, 3-бензо[b]фураніл тощо.

Приклади “замісника” гетероциклічної групи включають групи, подібні до замісників, вибраних з вищенаведеної замісничкової групи D. Кількість замісників дорівнює 1 - 5, бажано 1 - 3.

Серед вищенаведених груп, електронакцепторною групою бажано є атом галогену, ціаногрупа, ацильна група або трифторметил.

Приклади електрондонорної групи включають C_{1-6} -алкіл (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, гексил тощо), C_{1-6} -алкілтіо (наприклад, метилтіо, етилтіо, пропілтіо, ізопропілтіо, бутилтіо, пентилтіо, гексилтіо тощо), C_{1-6} -алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, пентилокси, гексилокси тощо), групу, представлену $-NR^{13b}R^{14b}$, де R^{13b} та R^{14b} є однаковими або різними та кожен означає атом водню або алкіл, тощо. Приклади алкілу, для R^{13b} або R^{14b} включають C_{1-6} -алкіл, такий як метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, гексил тощо, зокрема бажано C_{1-3} -алкіл.

Серед вищенаведених груп, електрондонорною групою бажано є C_{1-3} -алкіл, C_{1-3} -алкілтіо, або група, представлена формулою $-NR^{13b}R^{14b}$, де кожен символ є таким як зазначено вище.

У вищевведеній групі “замісник” для R^{2b} означає бажано, наприклад, електронакцепторну групу або електрондонорну групу, яка містить не більше, ніж 7 атомів та має порівняно незначну молекулярну масу.

У формулі (A4), R^{3b} означає необов'язково заміщену алкільну групу, ацильну групу, необов'язково заміщений гідрокси, необов'язково заміщену аміногрупу, атом галогену, ціаногрупу або нітрогрупу. R^{3b} бажано означає алкіл, необов'язково заміщений галогеном, ацильну групу, атом галогену, ціаногрупу або нітрогрупу.

R^{4b} та R^{5b} є однаковими або різними та кожен означає атом водню, необов'язково заміщену алкільну групу, ацильну групу, необов'язково заміщений гідрокси, необов'язково заміщену аміногрупу, атом галогену, ціаногрупу або нітрогрупу. Бажано, R^{4b} та R^{5b} є однаковими або різними та кожен означає атом водню, алкіл, необов'язково заміщений галогеном, ацильну групу, атом галогену, ціаногрупу або нітрогрупу.

Приклади “алкілу” “необов'язково заміщеного алкілу” для R^{3b} , R^{4b} або R^{5b} включають C_{1-6} -алкіл, такий як метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, гексил тощо. Приклади “замісників” алкілу включають групи, подібні до замісників, які може мати вищезгадана “вуглеводнева група” для R^{7b} , R^{8b} , R^{9b} , R^{10b} , R^{11b} або R^{12b} коли вона означає алкіл, алкеніл або алкініл. Кількість замісників дорівнює 1 - 5, бажано 1 - 3.

Бажані приклади замісників алкілу для R^{3b} , R^{4b} або R^{5b} включають галоген (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду). Кількість атом галогену як замісників складає 1 - 5, бажано 1 - 3.

Приклади “ацилу” для R^{3b} , R^{4b} або R^{5b} включають ацил, який містить 1-20 атомів вуглецю, який походить від органічних карбонових кислот, наприклад, C_{1-7} -алканойл (наприклад, форміл, C_{1-6} -алкіл-карбоніл, такий як ацетил, пропіоніл, бутирил, ізобутирил, пентанойл, гексанойл, гептанойл тощо; тощо), C_{6-14} -арил-карбонілі (наприклад, бензойл, нафталенкарбоніл тощо), C_{1-6} -алкокси-карбонілі (наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, бутоксикарбоніл, ізобутоксикарбоніл, втор-бутоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл тощо), C_{6-14} -арилокси-карбонілі (наприклад, феноксикарбоніл), C_{7-19} -аралкіл-карбонілі (наприклад, феніл- C_{1-4} -алкілкарбоніл, такий як бензилкарбоніл, фенетилкарбоніл, фенілпропілкарбоніл тощо, нафтил- C_{1-4} -алкілкарбоніл, такий як бензгідрілкарбоніл, нафтилетилкарбоніл тощо, тощо), C_{7-19} -аралкілокси-карбонілі (наприклад, феніл- C_{1-4} -алкілоксикарбоніл, такий як бензилоксикарбоніл тощо, тощо), 5- або 6-членні гетероциклі-карбонілі або їх конденсовані гетероциклі-карбонілі (наприклад, піролілкарбоніл, такий як 2- або 3-піролілкарбоніл тощо; піразолілкарбоніл, такий як 3-, 4- або 5-піразолілкарбоніл тощо; імідазолілкарбоніл, такий як 2-, 4- або 5-імідазолілкарбоніл тощо; тріазолілкарбоніл, такий як 1,2,3-тріазол-4-ілкарбоніл, 1,2,4-тріазол-3-ілкарбоніл тощо; тетразолілкарбоніл, такий як 1Н- або 2Н-тетразол-5-ілкарбоніл тощо; фурилкарбоніл, такий як 2- або 3-фурилкарбоніл тощо; тієнілкарбоніл, такий як 2- або 3-тієнілкарбоніл тощо; оксазолілкарбоніл, такий як 2-, 4- або 5-оксазолілкарбоніл тощо; ізоксазолілкарбоніл, такий як 3-, 4- або 5-ізоксазолілкарбоніл тощо; оксадіазолілкарбоніл, такий як 1,2,3-оксадіазол-4- або 5-ілкарбоніл, 1,2,4-оксадіазол-3- або 5-ілкарбоніл, 1,2,5-оксадіазол-3- або 4-ілкарбоніл, 1,3,4-оксадіазол-2-ілкарбоніл тощо; тіазолілкарбоніл, такий як 2-, 4- або 5-тіазолілкарбоніл тощо; ізотіазолілкарбоніл, такий як 3-, 4- або 5-ізотіазолілкарбоніл тощо; тіадіазолілкарбоніл, такий як 1,2,3-тіадіазол-4- або 5-ілкарбоніл, 1,2,4-тіадіазол-3- або 5-ілкарбоніл, 1,2,5-тіадіазол-3- або 4-ілкарбоніл, 1,3,4-тіадіазол-2-ілкарбоніл тощо; піролідінілкарбоніл, такий як 2- або 3-піролідінілкарбоніл тощо; піридилкарбоніл, такий як 2-, 3- або 4-піридилкарбоніл тощо; піридилкарбоніл, де атом азоту є

окисленим, такий як 2, 3- або 4-піридил-N-оксидокarbonіл тощо; піридазинілкаrbonіл, такий як 3- або 4-піридазинілкаrbonіл тощо; піридазиніл, де один або обидва атоми азоту є окисленими, такий як 3-, 4-, 5- або 6-піридазиніл-N-оксидокarbonіл тощо; піримідинілкаrbonіл, такий як 2-, 4- або 5-піримідинілкаrbonіл тощо; піримідинілкаrbonіл, де один або обидва атоми азоту є окисленими, такий як 2-, 4-, 5- або 6-піримідиніл-N-оксидокarbonіл тощо; піразинілкаrbonіл; піперидинілкаrbonіл, такий як 2-, 3- або 4-піперидинілкаrbonіл тощо; піперазинілкаrbonіл; індолілкаrbonіл, такий як 3H-індол-2- або 3-ілкаrbonіл тощо; піранілкаrbonіл, такий як 2-, 3- або 4-піранілкаrbonіл тощо; тіопіранілкаrbonіл, такий як 2-, 3- або 4-тіопіранілкаrbonіл тощо; хінолілкаrbonіл, такий як 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-хінолілкаrbonіл тощо; ізохінолілкаrbonіл; піридо[2.3-d]піримідинілкаrbonіл (наприклад, піридо[2.3-d]піримідин-2-ілкаrbonіл); нафтирідинілкаrbonіл (наприклад, 1,5-нафтирідин-2- або 3-ілкаrbonіл) такий як 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6- або 2,7-нафтирідинілкаrbonіл тощо; тієно[2.3-d]піридилкаrbonіл (наприклад, тієно[2.3-d]піридин-3-ілкаrbonіл); піразинохінолілкаrbonіл (наприклад, піразино[2.3-b]хінолін-2-ілкаrbonіл); 5- або 6-членної гетероциклілкаrbonіли (наприклад, 5- або 6-членної гетероциклілкаrbonіл, який містить 1 - 4 гетероатоми, такі як атом азоту (необов'язково окисленого), атом кисню, атом сірки (необов'язково моно- або ди-окисленого) тощо, такий як хроменілкаrbonіл (наприклад, 2H-хромен-2- або 3-ілкаrbonіл тощо) тощо), 5- або 6-членний гетероциклілкаrbonіл-ацетил (наприклад, 5- або 6-членний гетероциклілкаrbonіл-ацетил, який містить 1 - 4 гетероатоми, такі як атом азоту (необов'язково окисленого), атом кисню, атом сірки (необов'язково моно- або ди-окисленого) тощо, такий як 2-піролілацетил, 3-імідазолілацетил, 5-ізоксазолілацетил тощо), тощо.

Замісником ацилу, наприклад, коли вищенаведений ацил означає алканойл або алкоксикаrbonіл, необов'язково є 1 - 3 алкілтію групи (наприклад, C₁₋₄-алкілтію, такий як метилтію, етилтію, н-пропілтію, ізопропілтію тощо, тощо), галоген (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), алкокси (наприклад, C₁₋₆-алкокси, такий як метокси, етокси, н-пропокси, трет-бутокси, н-гексилокси тощо, тощо), нітрогрупа, алкоксикаrbonіл (наприклад, C₁₋₆-алкоксикаrbonіл, такий як метоксикаrbonіл, етоксикаrbonіл, н-пропоксикаrbonіл, ізопропоксикаrbonіл, н-бутоксикаrbonіл, ізобутоксикаrbonіл, втор-бутоксикаrbonіл, трет-бутоксикаrbonіл тощо, тощо), алкіламіно група (наприклад, моно- або ди-C₁₋₆-алкіламіно такий як метиламіно, етиламіно, н-пропіламіно, н-бутиламіно, трет-бутиламіно, н-пентиламіно, н-гексиламіно, диметиламіно, диетиламіно, метилетиламіно, ді-(н-пропіл)аміно, ди-(н-бутил)аміно тощо, тощо), алкоксиіміно (наприклад, C₁₋₆-алкоксиіміно такий як метоксиіміно, етоксиіміно, н-пропоксиіміно, трет-бутоксиіміно, н-гексилоксиіміно тощо) або гідроксиіміно.

Коли вищезгаданий ацил означає арилкаrbonіл, арилоксикаrbonіл, аралкілкаrbonіл, аралкілоксикаrbonіл, 5- або 6-членний гетероциклілкаrbonіл або 5- або 6-членний гетероциклілкаrbonіл-ацетил, він є необов'язково заміщеним 1 - 5 (бажано 1 - 3) алкілом (наприклад, C₁₋₆-алкіл, такий як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, втор-пентил, ізопентил, неопентил, н-гексил, ізогексил тощо, C₃₋₆ циклоалкіл, такий як циклогексил тощо, тощо), алкенілом (наприклад, C₂₋₆-алкеніл, такий як аліл, ізопропеніл, ізобутеніл, 1-метилаліл, 2-пентеніл, 2-гексеніл тощо, тощо), алкінілом (наприклад, C₂₋₆-алкініл, такий як проапріл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 3-пентиніл, 3-гексиніл тощо, тощо), алкокси (наприклад, C₁₋₆-алкокси, такий як метокси, етокси, н-пропокси, трет-бутокси, н-гексилокси тощо, тощо), ацилом [наприклад, C₁₋₇-алканойл, такий як форміл, ацетил, пропіоніл, бутирил, ізобутирил, пентаноїл, гексаноїл, гептаноїл тощо; C₆₋₁₄-арилкаrbonіл, такий як бензоїл, нафталенкаrbonіл тощо; C₁₋₆-алкоксикаrbonіл, такий як метоксикаrbonіл, етоксикаrbonіл, пропоксикаrbonіл, ізопропоксикаrbonіл, бутоксикаrbonіл, ізобутоксикаrbonіл, втор-бутоксикаrbonіл, трет-бутоксикаrbonіл тощо; C₆₋₁₄-арилоксикаrbonіл, такий як феноксикаrbonіл тощо; C₇₋₁₉-аралкілкаrbonіл, такий як феніл-C₁₋₄-алкілкаrbonіл (наприклад, бензилкаrbonіл, фенетилкаrbonіл, фенілпропілкаrbonіл тощо) тощо; C₇₋₁₉-аралкілоксикаrbonіл, такий як феніл-C₁₋₄-алкілоксикаrbonіл (наприклад, бензилоксикаrbonіл тощо) тощо, тощо], нітро, аміно, гідрокси, ціано, сульфамойл, меркапто, галоген (наприклад, фтор, хлор, бром, йод) або алкілтію (C₁₋₄-алкілтію такий як метилтію, етилтію, н-пропілтію, ізобутилтію тощо, тощо).

Приклади "необов'язково заміщеного гідрокси" для R^{3b}, R^{4b} або R^{5b} включають групу, представлену -OR^{16b}, де R^{16b} означає атом водню, необов'язково заміщену вуглеводневу групу, необов'язково заміщену гетероциклічну групу або ацильну групу.

Приклади "необов'язково заміщеної вуглеводневої групи" для R^{16b} включають групи подібні до "необов'язково заміщеної вуглеводневої групи" для вищенаведених R^{7b}, R^{8b}, R^{9b}, R^{10b}, R^{11b} або R^{12b}.

Приклади “необов’язково заміщеної гетероциклічної групи” для R^{16b} включають групи подібні до “необов’язково заміщеної гетероциклічної групи” для вищенаведених R^{7b} , R^{8b} , R^{9b} , R^{10b} , R^{11b} або R^{12b} .

Приклади “ацилу” для R^{16b} включають групи, замісники подібні до “ацилу” для R^{2b} .

5 Приклади “необов’язково заміщеної аміно групи” для R^{3b} , R^{4b} або R^{5b} включають групу, представлену $-NR^{17b}R^{18b}$, де R^{17b} та R^{18b} є однаковими або різними та кожен означає атом водню, необов’язково заміщену вуглеводневу групу, необов’язково заміщену гетероциклічну групу або ацильну групу.

10 Приклади “необов’язково заміщеної вуглеводневої групи” для R^{17b} або R^{18b} включають групи, подібні до “необов’язково заміщеної вуглеводневої групи” для вищенаведених R^{7b} , R^{8b} , R^{9b} , R^{10b} , R^{11b} або R^{12b} .

Приклади “необов’язково заміщеної гетероциклічної групи” для R^{17b} або R^{18b} включають групи, подібні до “необов’язково заміщеної гетероциклічної групи” для вищенаведених R^{7b} , R^{8b} , R^{9b} , R^{10b} , R^{11b} або R^{12b} .

15 Приклади “необов’язково заміщеного ацилу” для R^{17b} або R^{18b} включають групи подібні до “ацилу” для R^{2b} .

Приклади “атому галогену” для R^{3b} , R^{4b} або R^{5b} включають фтор, хлор, бром та йод.

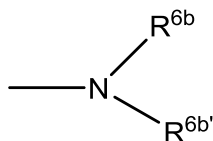
20 У формулі (A4), R^{3b} є необов’язково заміщеною у будь-якому положенні піридинового кільця. Кількість (тобто, n) замісників R^{3b} дорівнює 0 - 3. Коли n дорівнює 2 або 3, кожен з R^{3b} є однаковим або різним.

Бажано, n дорівнює 0.

Бажано, R^{4b} та R^{5b} є однаковими або різними та кожен означає атом водню або атом галогену.

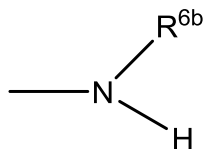
25 Приклади “алкілу” для R^{6b} або $R^{6b'}$ включають C_{1-6} -алкіл, такий як метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, гексил тощо, бажано C_{1-3} -алкіл, зокрема бажано метил.

Бажаним варіантом втілення часткової структури формули (A4):



30

є



35 де R^{6b} означає алкільну групу.

Коли сполука, представлена вищенаведеною формулою (A4), має ізомери, такі як оптичний ізомер, стереоізомер, позиційний ізомер, ротаційний ізомер тощо, будь-які ізомери та суміші є включеними у сполуку (A4). Наприклад, коли сполука (A4) has an оптичний ізомер, an оптичний ізомер відділений від рацемату також є включеним у сполуку (A4). Ці ізомери одержують як окремі продукти шляхом синтезу або відокремлення (наприклад, концентрування, екстрагування розчинником, хроматографією на колонці, перекристалізація тощо), тощо відомими per se.

40 Сполука (A4) може знаходитись у формі кристалу, та окремий кристал та їх суміш є включеними у сполуку (A4). Кристали одержують шляхом кристалізації за відомим способами.

Сполука (A4) може знаходитись у формі сольвату (наприклад, гідрат тощо) або несольвату, обидва є включеними у сполуку (A4).

Сполука мічена ізотопом (наприклад, 3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I тощо) також є включеною у сполуку (A4).

50 Сполуку представлену вищенаведеною формулою (A4) одержують, наприклад, за способом описаним у WO 2008/108380.

У фармацевтичній композиції даного винаходу, бажані приклади непептидного фармацевтично активного інгредієнта, який містить первинну або вторинну аміногрупу, включають наступні сполуки.

- N-метил-1-{1-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-5-феніл-1H-пірол-3-іл}метанамін або його сіль,
 1-{1-[(4-фторфеніл)сульфоніл]-5-феніл-1H-пірол-3-іл}-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[1-(метилсульфоніл)-5-феніл-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-{1-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]-5-феніл-1H-пірол-3-іл}-N-метилметанамін або його сіль,
 5 1-{1-[(4-фторфеніл)сульфоніл]-2-метил-5-феніл-1H-пірол-3-іл}-N-метилметанамін або його сіль,
 1-{5-(4-фторфеніл)-1-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-1H-пірол-3-іл}-N-метилметанамін або його сіль,
 N-метил-1-{5-(3-метилфеніл)-1-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-1H-пірол-3-іл}метанамін або його сіль,
 10 N-метил-1-{5-(3-фторфеніл)-1-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-1H-пірол-3-іл}метанамін або його сіль,
 N-метил-1-{1-[(2-метилфеніл)сульфоніл]-5-феніл-1H-пірол-3-іл}метанамін або його сіль,
 N-метил-1-(5-феніл-1-[(4-(трифторметил)феніл)сульфоніл]-1H-пірол-3-іл)метанамін або його сіль,
 15 1-{1-[(4-фтор-2-метилфеніл)сульфоніл]-5-феніл-1H-пірол-3-іл}-N-метилметанамін або його сіль,
 N,N-диметил-1-(5-феніл-1-[(4-(трифторметил)феніл)сульфоніл]-1H-пірол-3-іл)метанамін або його сіль,
 20 1-[5-(4-фторфеніл)-1-(фенілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 N-метил-1-[5-(2-метилфеніл)-1-(4-метилфенілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 1-{5-(4-фторфеніл)-1-[(4-фторфеніл)сульфоніл]-1H-пірол-3-іл}-N-метилметанамін або його сіль,
 25 1-(5-(4-фторфеніл)-1-[(4-(трифторметил)феніл)сульфоніл]-1H-пірол-3-іл)-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[1-[(4-фторфеніл)сульфоніл]-5-(4-метоксифеніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-{1-[(4-фторфеніл)сульфоніл]-5-[2-(трифторметил)феніл]-1H-пірол-3-іл}-N-метилметанамін
 30 або його сіль,
 N-метил-1-{1-(4-метилфеніл)сульфоніл}-5-[2-(трифторметил)феніл]-1H-пірол-3-іл}метанамін або його сіль,
 N-метил-1-[2-метил-5-феніл-1-(фенілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 1-(5-(2,4-дифторфеніл)-1-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]-1H-пірол-3-іл)-N-метилметанамін або
 35 його сіль,
 1-[1-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]-5-(4-феноксифеніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[1-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]-5-(2-нафтил)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 40 3-{1-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]-4-[(метиламіно)метил]-1H-пірол-2-іл}анілін або її сіль,
 1-{1-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]-5-піридин-3-іл-1H-пірол-3-іл}-N-метилметанамін або його сіль,
 1-{1-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-5-феніл-1H-пірол-3-іл}метанамін або його сіль,
 N-метил-1-{4-метил-1-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-5-феніл-1H-пірол-3-іл}метанамін або його
 45 сіль,
 3-{4-[(метиламіно)метил]-1-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-1H-пірол-2-іл}бензонітрил або його сіль,
 4-{4-[(метиламіно)метил]-1-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-1H-пірол-2-іл}бензонітрил або його сіль,
 50 N-метил-1-[1-(фенілсульфоніл)-5-(3-тієніл)-1H-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 N-метил-1-[5-феніл-1-(фенілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 1-{1-[(4-фторфеніл)сульфоніл]-5-(3-тієніл)-1H-пірол-3-іл}-N-метилметанамін або його сіль,
 1-{1-[(3-хлорфеніл)сульфоніл]-5-феніл-1H-пірол-3-іл}-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[1-[(3-хлорфеніл)сульфоніл]-5-(3-тієніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 55 1-[1-[(3-хлорфеніл)сульфоніл]-5-(4-фторфеніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-{1-[(4-хлорфеніл)сульфоніл]-5-феніл-1H-пірол-3-іл}-N-метилметанамін або його сіль,
 1-{1-[(3,4-дифторфеніл)сульфоніл]-5-феніл-1H-пірол-3-іл}-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[1-(2,3-дигідро-1-бензофуран-5-ілсульфоніл)-5-феніл-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або
 60 його сіль,

- 1-[1-(бутилсульфоніл)-5-феніл-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[1-[(4-ізопропоксифеніл)сульфоніл]-5-феніл-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[1-[(3-метоксифеніл)сульфоніл]-5-феніл-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 5 3-[(4-[(метиламіно)метил]-2-феніл-1Н-пірол-1-іл)сульфоніл]бензонітрил або його сіль,
 N-метил-1-[5-феніл-1-(3-тієнілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 1-[5-(3-фурил)-1-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[1-[(2,5-дихлор-3-тієніл)сульфоніл]-5-феніл-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 10 1-(2-хлор-5-феніл-1-[(4-(трифторметил)феніл)сульфоніл]-1Н-пірол-3-іл)-N-метилметанамін
 або його сіль,
 1-[1-[(3-хлорфеніл)сульфоніл]-2-метил-5-феніл-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 N-метил-1-(5-феніл-1-[(4-(трифторметокси)феніл)сульфоніл]-1Н-пірол-3-іл)метанамін або
 15 його сіль,
 N-метил-1-[5-феніл-1-(2-тієнілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 N-метил-1-[2-метил-1-(фенілсульфоніл)-5-(3-тієніл)-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 1-[5-(4-фторфеніл)-2-метил-1-(фенілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 20 N-етил-1-[5-(4-фторфеніл)-2-метил-1-(фенілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]метиламін або його сіль,
 1-[2,4-диметил-5-феніл-1-(фенілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 N-метил-1-[5-феніл-1-(фенілсульфоніл)-4-пропіл-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 1-[4,5-дифеніл-1-(фенілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 25 1-[2-хлор-5-феніл-1-(фенілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[2-фтор-5-феніл-1-(фенілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[2-хлор-4-фтор-5-феніл-1-(фенілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[4-фтор-5-феніл-1-(фенілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 30 N-метил-1-[2-метил-1-[(3-метилфеніл)сульфоніл]-5-феніл-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 N-метил-1-[1-(2-метилпіримідин-5-ілсульфоніл)-5-феніл-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 N-метил-1-[4-метил-1-(3-метилфеніл)сульфоніл]-5-феніл-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 35 1-[1-(4-фторфеніл)сульфоніл]-4-метил-5-феніл-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 N-метил-1-[2-метил-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-5-феніл-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 40 1-[4-хлор-2-метил-5-феніл-1-(фенілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[5-бутил-1-(фенілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[5-циклогексил-1-(фенілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[5-циклопропіл-1-(фенілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 45 N-метил-1-(1-[(3-(метилсульфоніл)феніл)сульфоніл]-5-феніл-1Н-пірол-3-іл)метанамін або його сіль,
 1-(1-[(3-(етилсульфоніл)феніл)сульфоніл]-5-феніл-1Н-пірол-3-іл)-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[1-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілсульфоніл)-5-феніл-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін
 50 або його сіль,
 2-[(4-[(метиламіно)метил]-2-феніл-1Н-пірол-1-іл)сульфоніл]бензонітрил або його сіль,
 4-[(4-[(метиламіно)метил]-2-феніл-1Н-пірол-1-іл)сульфоніл]бензонітрил або його сіль,
 метил 2-[(4-[(метиламіно)метил]-2-феніл-1Н-пірол-1-іл)сульфоніл]бензоат або її сіль,
 метил 2-[(4-[(метиламіно)метил]-2-феніл-1Н-пірол-1-іл)сульфоніл]бензоат або її сіль,
 55 метил 3-[(4-[(метиламіно)метил]-2-феніл-1Н-пірол-1-іл)сульфоніл]бензоат або її сіль,
 метил 3-[(4-[(метиламіно)метил]-2-феніл-1Н-пірол-1-іл)сульфоніл]бензоат або її сіль,
 2-хлор-4-[(4-[(метиламіно)метил]-2-феніл-1Н-пірол-1-іл)сульфоніл]бензонітрил або його сіль,
 [1-(1,3-бензотіазол-6-ілсульфоніл)-5-феніл-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,

- 1-{1-[(1,1-діоксид-2,3-дигідро-1-бензотієн-6-іл)сульфоніл]-5-феніл-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[1-(1-бензотієн-2-ілсульфоніл)-5-феніл-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 N-метил-1-{1-[(4-(метилсульфоніл)феніл)сульфоніл]-5-феніл-1H-пірол-3-іл]метанамін або
 5 його сіль,
 1-[3-({4-[(метиламіно)метил]-2-феніл-1H-пірол-1-іл}сульфоніл)феніл]етанон або її сіль,
 N-метил-1-{1-[(3-нітрофеніл)сульфоніл]-5-феніл-1H-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 N-метил-1-[5-феніл-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 1-{1-[(6-метоксипіридин-3-іл)сульфоніл]-5-феніл-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його
 10 сіль,
 N-метил-1-[1-(4-метиламінопіридин-3-ілсульфоніл)-5-феніл-1H-пірол-3-іл]метанамін або його
 сіль,
 N-метил-1-[1-(2-метиламінопіридин-3-ілсульфоніл)-5-феніл-1H-пірол-3-іл]метанамін або його
 сіль,
 15 N-метил-1-[1-(2-метиламінопіримідин-5-ілсульфоніл)-5-феніл-1H-пірол-3-іл]метанамін або
 його сіль,
 1-[5-(2-фторфеніл)-1-{3-(метилсульфоніл)феніл}сульфоніл]-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін
 або його сіль,
 1-[1-{3-(етилсульфоніл)феніл}сульфоніл]-5-(2-фторфеніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін
 20 або його сіль,
 2-{[2-(2-фторфеніл)-4-[(метиламіно)метил]-1H-пірол-1-іл]сульфоніл}бензонітрил або його
 сіль,
 4-{[2-(2-фторфеніл)-4-[(метиламіно)метил]-1H-пірол-1-іл]сульфоніл}бензонітрил або його
 сіль,
 25 1-[5-(2-фторфеніл)-1-{(2-фторфеніл)сульфоніл]-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його
 сіль,
 1-[5-(2-фторфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 N-метил-1-{1-[(3-(метилсульфоніл)феніл)сульфоніл]-5-[2-(трифторметил)феніл]-1H-пірол-3-
 іл]метанамін або його сіль,
 30 N-метил-1-{1-(піридин-3-ілсульфоніл)-5-[2-(трифторметил)феніл]-1H-пірол-3-іл]метанамін
 або його сіль,
 N-метил-1-[5-(2-метилфеніл)-1-{3-(метилсульфоніл)феніл}сульфоніл]-1H-пірол-3-
 іл]метанамін або його сіль,
 N-метил-1-[1-(фенілсульфоніл)-5-(піридин-2-іл)-1H-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 35 1-{1-[(3,4-дифторфеніл)сульфоніл]-5-(піридин-2-іл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або
 його сіль,
 1-[1-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілсульфоніл)-4-метил-5-феніл-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін
 або його сіль,
 1-{1-[(2,5-диметоксифеніл)сульфоніл]-4-метил-5-феніл-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або
 40 його сіль,
 1-[1-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілсульфоніл)-4-метил-5-феніл-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін
 або його сіль,
 1-(1-{3-(метилсульфоніл)феніл}сульфоніл)-4-метил-5-феніл-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін
 або його сіль,
 45 N-метил-1-[4-метил-5-феніл-1-(3-тієнілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 N-метил-1-[4-метил-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-5-феніл-1H-пірол-3-іл]метанамін або його
 сіль,
 N-метил-1-[4-метил-1-(піридин-2-ілсульфоніл)-5-феніл-1H-пірол-3-іл]метанамін або його
 сіль,
 50 1-{1-[(1,2-диметил-1H-імідазол-4-іл)сульфоніл]-4-метил-5-феніл-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін
 або його сіль,
 1-{1-[(5-хлор-1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)сульфоніл]-4-метил-5-феніл-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін
 або його сіль,
 1-{1-[(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)сульфоніл]-4-метил-5-феніл-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін
 55 метилметанамін або його сіль,
 1-{1-[(2,4-диметил-1,3-тіазол-5-іл)сульфоніл]-4-метил-5-феніл-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін
 метилметанамін або його сіль,
 [5-(2-фторфеніл)-4-метил-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або
 його сіль,
 60 N-метил-[2-метил-1-(фенілсульфоніл)-5-(3-піридил)-1H-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,

- N-метил-[2-метил-5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-1-(фенілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 N-метил-1-[4-метил-1-(фенілсульфоніл)-5-(3-тієніл)-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 1-[5-феніл-1-({4-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[5-феніл-1-({3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[5-(2-фторфеніл)-1-({3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}сульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 N-метил-1-[4-метил-5-феніл-1-(фенілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 1-{1-[(3-хлорфеніл)сульфоніл]-4-метил-5-феніл-1Н-пірол-3-іл}-N-метилметанамін або його сіль,
 5-({4-[(метиламіно)метил]-2-феніл-1Н-пірол-1-іл}сульфоніл)піримідин-2-амін або його сіль,
 1-[(імідазо[1.2-а]піримідин-6-ілсульфоніл)-5-феніл-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 N-метил-1-[1-(піридазин-3-ілсульфоніл)-5-феніл-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 N,N-диметил-1-[5-феніл-1-(фенілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 N,N-диметил-1-[5-феніл-1-(3-тієнілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 N,N-диметил-1-[5-феніл-1-(3-піридинсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 1-[4-етил-5-феніл-1-(фенілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[4-ізопропіл-5-феніл-1-(фенілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 2-({4-[(метиламіно)метил]-2-феніл-1Н-пірол-1-іл}сульфоніл)бензойної кислоти або її сіль,
 3-({4-[(метиламіно)метил]-2-феніл-1Н-пірол-1-іл}сульфоніл)бензойної кислоти або її сіль,
 3-({4-[(метиламіно)метил]-2-феніл-1Н-пірол-1-іл}сульфоніл)бензамід або її сіль,
 N-циклопропіл-3-({4-[(метиламіно)метил]-2-феніл-1Н-пірол-1-іл}сульфоніл)бензамід або її сіль,
 N-метил-3-({4-[(метиламіно)метил]-2-феніл-1Н-пірол-1-іл}сульфоніл)бензамід або її сіль,
 N,N-диметил-3-({4-[(метиламіно)метил]-2-феніл-1Н-пірол-1-іл}сульфоніл)бензамід або її сіль,
 N-метил-1-(1-{3-(морфолін-4-ілкарбоніл)феніл}сульфоніл)-5-феніл-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 2-[3-({4-[(метиламіно)метил]-2-феніл-1Н-пірол-1-іл}сульфоніл)феніл]пропан-2-ол або її сіль,
 2-фтор-4-({4-[(метиламіно)метил]-2-феніл-1Н-пірол-1-іл}сульфоніл)бензонітрил або його сіль,
 N-метил-1-(5-феніл-1-{3-(1Н-тетразол-5-іл)феніл}сульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 2-({4-[(метиламіно)метил]-2-(піридин-3-іл)-1Н-пірол-1-іл}сульфоніл)бензонітрил або його сіль,
 N-метил-1-(1-{3-(метилсульфоніл)феніл}сульфоніл)-5-(3-тієніл)-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 N-метил-1-(1-{3-(метилсульфоніл)феніл}сульфоніл)-5-(піридин-3-іл)-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 1-[1-(2-хлорпіридин-3-ілсульфоніл)-5-феніл-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 N-метил-1-[1-(5-метил-3-піридинсульфоніл)-5-феніл-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 5-({4-[(метиламіно)метил]-2-феніл-1Н-пірол-1-іл}сульфоніл)піридин-2-ол або її сіль,
 5-({4-[(метиламіно)метил]-2-феніл-1Н-пірол-1-іл}сульфоніл)піридин-2-карбонітрил або його сіль,
 N-метил-1-{1-[(6-метилпіридин-3-іл)сульфоніл]-5-феніл-1Н-пірол-3-іл}метанамін або його сіль,
 N-метил-1-[1-(піридин-3-ілсульфоніл)-5-(3-тієніл)-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 1-[5-(4-фторфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 N-метил-1-[5-(2-метилфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 1-[5-(4-фтор-2-метилфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 N-метил-1-[5-(4-метил-3-тієніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 3-[4-[(метиламіно)метил]-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-2-іл]бензонітрил або його сіль,
 1-[5-(2-хлорфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,

- 1-[5-(2,4-дифторфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[5-(2,5-дифторфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 5 1-[5-(4-хлор-2-фторфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[5-(3-фторфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 N-метил-1-[1-(фенілсульфоніл)-5-(піримідин-5-іл)-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 N-метил-1-[1-(фенілсульфоніл)-5-(піридин-3-іл)-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 10 {1-[5-(2-фторфеніл)-2-метил-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 2,2,2-трифтор-N-({1-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-5-феніл-1Н-пірол-3-іл}метил)етанамін або його сіль,
 N-метил-1-{1-[6-(метиламіно)піридин-3-ілсульфоніл]-5-феніл-1Н-пірол-3-іл}метанамін або
 15 його сіль,
 N-метил-1-{1-[2-(метиламіно)піридин-3-ілсульфоніл]-5-феніл-1Н-пірол-3-іл}метанамін або його сіль,
 N-метил-1-{1-[2-(метиламіно)піримідин-3-ілсульфоніл]-5-феніл-1Н-пірол-3-іл}метанамін або його сіль,
 20 N-метил-1-[2-метил-5-феніл-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 N-метил-1-[1-(2-метилпіримідин-5-ілсульфоніл)-5-феніл-1Н-пірол-3-іл]-метанамін або його сіль,
 N-метил-1-[4-метил-5-феніл-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його
 25 сіль,
 N-метил-1-[4-метил-5-феніл-1-(піридин-2-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 N-метил-1-[5-феніл-1-(придазин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 N-метил-1-(5-феніл-1-[[5-(трифторметил)піридин-3-іл]сульфоніл]-1Н-пірол-3-іл)метанамін
 30 або його сіль,
 N-метил-1-{1-[(2-метилпіридин-3-іл)сульфоніл]-5-феніл-1Н-пірол-3-іл}метанамін або його сіль,
 1-[5-(2,6-дифторфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 35 1-[5-(4-циклогексилфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[4-фтор-5-феніл-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[4-фтор-5-феніл-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[4-фтор-5-феніл-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 40 1-[5-(2-фторфеніл)-1-[(6-метилпіридин-3-іл)сульфоніл]-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[5-(2-фторфеніл)-1-(піридин-2-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[5-(2-фторфеніл)-1-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)сульфоніл]-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін
 або його сіль,
 45 N-метил-1-[5-(2-метилфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 1-[4-хлор-5-(2-фторфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або
 його сіль,
 1-[4-фтор-5-(2-фторфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або
 50 його сіль,
 1-[4-фтор-5-(2-метилфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або
 його сіль,
 1-[2-хлор-5-(2,6-дифторфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін
 або його сіль,
 55 1-[2-хлор-5-(2-фторфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або
 його сіль,
 1-{1-[(5-бромпіридин-3-іл)сульфоніл]-5-феніл-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 5-({4-[(метиламіно)метил]-2-феніл-1Н-пірол-1-іл}сульфоніл)нікотинонітрил або його сіль,
 метил 5-({4-[(метиламіно)метил]-2-феніл-1Н-пірол-1-іл}сульфоніл)нікотинат або її сіль,

- N-метил-1-{1-[(5-метилпіридин-3-іл)сульфоніл]-5-феніл-1H-пірол-3-іл}метанамін або його сіль,
 1-[5-(2,4-диметилфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 5 N-метил-1-{5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл}метанамін або його сіль,
 (2-{4-[(метиламіно)метил]-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-2-іл}феніл)метанол або її сіль,
 N-метил-1-[5-(4-метил-3-тієніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 10 N-метил-1-(5-феніл-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл)метанамін або його сіль,
 1-[5-мезитил-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 N-метил-1-{5-[2-(метилтіо)феніл]-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл}метанамін або його сіль,
 N-метил-1-{5-[2-(метилсульфоніл)феніл]-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл}метанамін
 15 або його сіль,
 2-{4-[(метиламіно)метил]-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-2-іл}бензонітрил або його сіль,
 1-[5-(2,6-диметилфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 N-метил-1-{5-[2-(метилсульфоніл)феніл]-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл}метанамін
 20 або його сіль,
 2-(2-фторфеніл)-4-{(метиламіно)метил]-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл}карбонітрил або його сіль,
 5-(2-фторфеніл)-3-{(метиламіно)метил]-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-2-іл}карбонітрил або його сіль,
 25 4-{4-[(метиламіно)метил]-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-2-іл}бензонітрил або його сіль,
 4-фтор-3-{4-[(метиламіно)метил]-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-2-іл}бензонітрил або його сіль,
 1-[5-(2-фтор-5-метоксифеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 30 1-(2-фтор-3-{4-[(метиламіно)метил]-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-2-іл}феніл)етанон або її сіль,
 1-[5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[5-(3-фторпіридин-4-іл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або
 35 його сіль,
 1-[5-(2-хлорпіридин-3-іл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[5-(6-хлорпіридин-3-іл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або
 40 його сіль,
 1-[5-(6'-хлор-2,3'-біпіридин-5-іл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-{5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-[(6-метоксипіридин-3-іл)сульфоніл]-1H-пірол-3-іл}-N-метилметанамін або його сіль,
 (2-фтор-3-{4-[(метиламіно)метил]-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-2-іл}феніл)метанол
 45 або її сіль,
 1-(2-фтор-3-{4-[(метиламіно)метил]-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-2-іл}феніл)етанол або її сіль,
 1-[5-(2-фтор-3-метоксифеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 50 1-[5-(2-фтор-6-метоксифеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[5-[4-(диформетокси)феніл]-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 N-метил-1-[5-(4-метилпіридин-3-іл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]метанамін або
 55 його сіль,
 N-метил-1-[5-(2-метилпіридин-3-іл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 1-[5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-[(6-метилпіридин-3-іл)сульфоніл]-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,

- 1-[4-хлор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
N-метил-1-[1-(піридин-3-ілсульфоніл)-5-(2-тієніл)-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
N-метил-1-[5-(3-метилпіридин-2-іл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
2-фтор-3-{4-[(метиламіно)метил]-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-2-іл}бензонітрил або його сіль,
4-{4-[(метиламіно)метил]-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-2-іл}тіофен-3-карбонітрил або його сіль,
1-[5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-(фенілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
1-{1-[(2-фторфеніл)сульфоніл]-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1Н-пірол-3-іл}-N-метилметанамін або його сіль,
1-[5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-(2-фурилсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
1-(5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-{[3-(метилсульфоніл)феніл]сульфоніл}-1Н-пірол-3-іл)-N-метилметанамін або його сіль,
1-[5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-(2-тієнілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
1-[1-(1,3-бензодіоксол-5-ілсульфоніл)-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
1-(4-хлор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-{[3-(метилсульфоніл)феніл]сульфоніл}-1Н-пірол-3-іл)-N-метилметанамін або його сіль,
1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
1-[5-(2-хлорпіридин-3-іл)-1-{[6-метилпіридин-3-іл]сульфоніл}-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
3-{1-[(3-фторфеніл)сульфоніл]-4-[(метиламіно)метил]-1Н-пірол-2-іл}піридин-2-карбонітрил або його сіль,
1-[5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-{[3-метоксифеніл]сульфоніл}-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
1-{1-[(3-фторфеніл)сульфоніл]-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1Н-пірол-3-іл}-N-метилметанамін або його сіль,
1-[5-(2-фтор-6-метилпіридин-3-іл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
3-[4-[(метиламіно)метил]-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-2-іл]піридин-2-карбонітрил або його сіль,
1-[5-(2-хлорпіридин-3-іл)-1-(фенілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
3-[4-[(метиламіно)метил]-1-(фенілсульфоніл)-1Н-пірол-2-іл]піридин-2-карбонітрил або його сіль,
1-[5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-(3-тієнілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
3-{[2-(2-фторпіридин-3-іл)-4-[(метиламіно)метил]-1Н-пірол-1-іл]сульфоніл}бензонітрил або його сіль,
1-[3-{[2-(2-фторпіридин-3-іл)-4-[(метиламіно)метил]-1Н-пірол-1-іл]сульфоніл}феніл]етанон або її сіль,
1-{1-[(4-фторфеніл)сульфоніл]-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1Н-пірол-3-іл}-N-метилметанамін або його сіль,
1-{1-[(2,3-дифторфеніл)сульфоніл]-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1Н-пірол-3-іл}-N-метилметанамін або його сіль,
1-{1-[(3,4-дифторфеніл)сульфоніл]-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1Н-пірол-3-іл}-N-метилметанамін або його сіль,
1-{1-[(3-фтор-4-метилфеніл)сульфоніл]-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1Н-пірол-3-іл}-N-метилметанамін або його сіль,
1-{1-[(2,5-дифторфеніл)сульфоніл]-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1Н-пірол-3-іл}-N-метилметанамін або його сіль,
1-[5-(2-фторпіридин-3-іл)-4-метил-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
1-[5-(2-фторпіридин-3-іл)-4-метил-1-(фенілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,

- 1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 5 1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-(фенілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[4-фтор-1-(фенілсульфоніл)-5-[2-(трифторметил)піридин-3-іл]-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 10 1-[4-фтор-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-5-[2-(трифторметил)піридин-3-іл]-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[5-(2-хлорпіридин-3-іл)-4-фтор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 3-[3-фтор-4-[(метиламіно)метил]-1-(фенілсульфоніл)-1Н-пірол-2-іл]піридин-2-карбонітрил або його сіль,
 15 1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-[(3-метоксифеніл)сульфоніл]-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[4-фтор-1-[(3-фторфеніл)сульфоніл]-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[5-(2-хлорпіридин-3-іл)-4-фтор-1-[(3-метоксифеніл)сульфоніл]-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 20 1-[5-(2-хлорпіридин-3-іл)-4-фтор-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[5-(2-хлорпіридин-3-іл)-4-фтор-1-[(3-фторфеніл)сульфоніл]-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 25 3-[(2-(2-хлорпіридин-3-іл)-3-фтор-4-[(метиламіно)метил]-1Н-пірол-1-іл)сульфоніл]бензонітрил або його сіль,
 3-[3-фтор-1-[(3-метоксифеніл)сульфоніл]-4-[(метиламіно)метил]-1Н-пірол-2-іл]піридин-2-карбонітрил або його сіль,
 3-[3-фтор-1-[(3-фторфеніл)сульфоніл]-4-[(метиламіно)метил]-1Н-пірол-2-іл]піридин-2-карбонітрил або його сіль,
 30 3-[1-[(3-ціанофеніл)сульфоніл]-3-фтор-4-[(метиламіно)метил]-1Н-пірол-2-іл]піридин-2-карбонітрил або його сіль,
 3-[3-фтор-4-[(метиламіно)метил]-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-2-іл]піридин-2-карбонітрил або його сіль,
 35 3-[(3-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)-4-[(метиламіно)метил]-1Н-пірол-1-іл)сульфоніл]бензонітрил або його сіль,
 1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-[(3-(метилсульфоніл)феніл)сульфоніл]-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 3-[(3-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)-4-[(метиламіно)метил]-1Н-пірол-1-іл)сульфоніл]-N-(2-гідроксиетил)бензамід або її сіль,
 40 [3-[(3-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)-4-[(метиламіно)метил]-1Н-пірол-1-іл)сульфоніл]феніл]метанол або її сіль,
 3-[(3-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)-4-[(метиламіно)метил]-1Н-пірол-1-іл)сульфоніл]бензил ацетат або її сіль,
 45 1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-(3-фурилсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-(3-фурилсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-[(3-[(метилсульфоніл)метил]феніл)сульфоніл]-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 50 1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-[(3-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)сульфоніл]-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 3-[(2-(2-хлорпіридин-3-іл)-4-[(метиламіно)метил]-1Н-пірол-1-іл)сульфоніл]бензонітрил або його сіль,
 55 1-[1-(циклогксилсульфоніл)-4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-(піперидин-1-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[1-[(2,6-дифторфеніл)сульфоніл]-4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 60

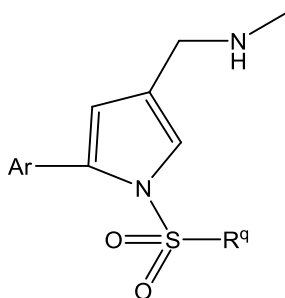
- 1-{4-хлор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)сульфоніл]-1Н-пірол-3-іл}-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-(2-тієнілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 5 1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-(2-фурилсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-(3-тієнілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 10 1-{4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)сульфоніл]-1Н-пірол-3-іл}-N-метилметанамін або його сіль,
 Метил 5-({3-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)-4-[(метиламіно)метил]-1Н-пірол-1-іл}сульфоніл)-2-фууроат або її сіль,
 [5-({3-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)-4-[(метиламіно)метил]-1Н-пірол-1-іл}сульфоніл)-2-фурил]метанол або її сіль,
 15 [5-({3-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)-4-[(метиламіно)метил]-1Н-пірол-1-іл}сульфоніл)-2-фурил]метилацетат або її сіль,
 1-[4-фтор-1-[(5-(форметил)-2-фурил)сульфоніл]-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 5-({3-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)-4-[(метиламіно)метил]-1Н-пірол-1-іл}сульфоніл)-2-furamid або її сіль,
 20 5-({3-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)-4-[(метиламіно)метил]-1Н-пірол-1-іл}сульфоніл)-2-furонітрил або його сіль,
 1-[1-[(5-(диформетил)-2-фурил)сульфоніл]-4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 25 1-[5-({3-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)-4-[(метиламіно)метил]-1Н-пірол-1-іл}сульфоніл)-2-фурил]етанол або її сіль,
 1-[5-({3-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)-4-[(метиламіно)метил]-1Н-пірол-1-іл}сульфоніл)-2-фурил]етанон або її сіль,
 1-{4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-[(2-метилфуран-3-іл)сульфоніл]-1Н-пірол-3-іл}-N-метилметанамін або його сіль,
 30 1-[1-[(5-хлор-2-тієніл)сульфоніл]-4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[1-[(5-бром-2-тієніл)сульфоніл]-4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 35 1-[1-[(4-бром-3-тієніл)сульфоніл]-4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 4-({3-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)-4-[(метиламіно)метил]-1Н-пірол-1-іл}сульфоніл)тіофен-3-карбонітрил або його сіль,
 Метил 3-({3-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)-4-[(метиламіно)метил]-1Н-пірол-1-іл}сульфоніл)тіофен-2-карбоксилат або її сіль,
 40 1-{5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-[(5-ізоксазол-5-іл-2-тієніл)сульфоніл]-1Н-пірол-3-іл}-N-метилметанамін або його сіль,
 1-{1-[(1-етил-1Н-піразол-4-іл)сульфоніл]-4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1Н-пірол-3-іл}-N-метилметанамін або його сіль,
 45 1-{1-[(1,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)сульфоніл]-4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1Н-пірол-3-іл}-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[1-[(1-(диформетил)-1Н-піразол-4-іл)сульфоніл]-4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-{4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-[(1-метил-1Н-імідазол-2-іл)сульфоніл]-1Н-пірол-3-іл}-N-метилметанамін або його сіль,
 50 1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-(1,3-тіазол-2-іл)сульфоніл]-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-{4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-[(6-метоксипіридин-3-іл)сульфоніл]-1Н-пірол-3-іл}-N-метилметанамін або його сіль,
 55 1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-(піридин-2-іл)сульфоніл]-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[1-[(2-хлорпіридин-3-іл)сульфоніл]-4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 60 2-({3-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)-4-[(метиламіно)метил]-1Н-пірол-1-іл}сульфоніл)бензонітрил або його сіль,

4-({3-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)-4-[(метиламіно)метил]-1H-пірол-1-іл}сульфоніл)фенол або її сіль,
 1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-(морфолін-4-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 5 1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-(піролідін-1-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-(1,3-тіазол-2-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 3-{1-(2-фурилсульфоніл)-4-[(метиламіно)метил]-1H-пірол-2-іл}піридин-2-карбонітрил або його сіль,
 10 3-{1-(3-фурилсульфоніл)-4-[(метиламіно)метил]-1H-пірол-2-іл}піридин-2-карбонітрил або його сіль,
 3-[4-[(метиламіно)метил]-1-(2-тієнілсульфоніл)-1H-пірол-2-іл]піридин-2-карбонітрил або його сіль,
 15 3-[4-[(метиламіно)метил]-1-(3-тієнілсульфоніл)-1H-пірол-2-іл]піридин-2-карбонітрил або його сіль,
 3-{1-[(2,6-дифторфеніл)сульфоніл]-4-[(метиламіно)метил]-1H-пірол-2-іл}піридин-2-карбонітрил або його сіль,
 3-{1-[(2,4-дифторфеніл)сульфоніл]-4-[(метиламіно)метил]-1H-пірол-2-іл}піридин-2-карбонітрил або його сіль,
 20 3-[4-[(метиламіно)метил]-1-[(2-метилфеніл)сульфоніл]-1H-пірол-2-іл]піридин-2-карбонітрил або його сіль,
 3-{1-[(2-хлорфеніл)сульфоніл]-4-[(метиламіно)метил]-1H-пірол-2-іл}піридин-2-карбонітрил або його сіль,
 25 3-{1-[(2-фторфеніл)сульфоніл]-4-[(метиламіно)метил]-1H-пірол-2-іл}піридин-2-карбонітрил або його сіль,
 3-{1-[(2-ціанофеніл)сульфоніл]-4-[(метиламіно)метил]-1H-пірол-2-іл}піридин-2-карбонітрил або його сіль,
 3-{1-[(6-метоксипіридин-3-іл)сульфоніл]-4-[(метиламіно)метил]-1H-пірол-2-іл}піридин-2-карбонітрил або його сіль,
 30 1-метил-3-[4-[(метиламіно)метил]-1-(фенілсульфоніл)-1H-пірол-2-іл]піридин-2(1H)-он або її сіль,
 3-[4-[(диметиламіно)метил]-1-(фенілсульфоніл)-1H-пірол-2-іл]-1-метилпіридин-2(1H)-он або її сіль,
 35 3-[4-[(метиламіно)метил]-1-(фенілсульфоніл)-1H-пірол-2-іл]піридин-2(1H)-он або її сіль,
 1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-[(6-фторпіридин-2-іл)сульфоніл]-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-[(6-метоксипіридин-2-іл)сульфоніл]-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 40 1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-[(6-метилпіридин-2-іл)сульфоніл]-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль.

Окрім цього, сполуки, показані на Таблицях 1-1 - 1-4 та їх солі є бажаними фармацевтично активними інгредієнтами, які містить первинну або вторинну аміногрупу у фармацевтичній композиції даного винаходу.

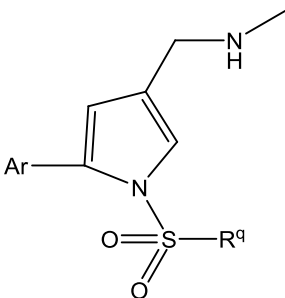
45

[Таблиця 1-1]



Ar	R ^q	PX/MC	
		ВЕРХ чистота (%)	m/e (M ⁺ +1)
3-піридил	метокси	97	358
3-тієніл	метокси	96	363
п-толіл	метокси	96	371
4-ціанофеніл	метокси	100	382
3,5-диметилфеніл	метокси	96	385
4-метоксифеніл	метокси	97	387
4-хлорфеніл	метокси	91	391
4-ацетилфеніл	метокси	98	399
3-ацетилфеніл	метокси	97	399
4-амінокарбонілфеніл	метокси	98	400
4-(N,N-диметиламіно)феніл	метокси	98	400
4-(метилтіо)феніл	метокси	81	403
бензо[b]тіофен-2-іл	метокси	99	413
3-(ацетиламіно)феніл	метокси	93	414
2,4-диметоксифеніл	метокси	97	417
3-(трифторметил)феніл	метокси	94	425
4-(трифторметокси)феніл	метокси	87	441
2-ізопропоксифеніл	метокси	99	415
3-(6-метокси)піридил	метокси	93	388
3-ціанофеніл	метокси	98	382
3-фурил	метил	98	331

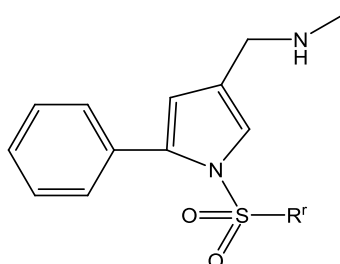
[Таблиця 1-2]



Ar	R ^q	PX/MC	
		ВЕРХ чистота (%)	m/e (M ⁺ +1)
3-піридил	метил	100	342
3-тієніл	метил	99	347
п-толіл	метил	96	355
4-ціанофеніл	метил	98	366
3,5-диметилфеніл	метил	93	369
4-метоксифеніл	метил	99	371
4-хлорфеніл	метил	93	375

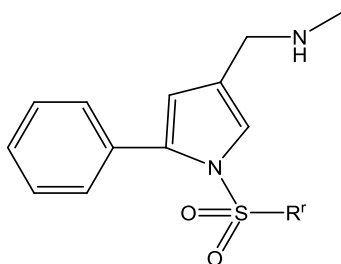
4-ацетилфеніл	метил	98	383
3-ацетилфеніл	метил	98	383
4-амінокарбонілфеніл	метил	98	384
4-(N,N-диметиламіно)феніл	метил	99	384
4-(метилтіо)феніл	метил	96	387
бензо[b]тіофен-2-іл	метил	99	397
3-(ацетиламіно)феніл	метил	89	398
2,4-диметоксифеніл	метил	99	401
3-(трифторметил)феніл	метил	81	409
4-(трифторметокси)феніл	метил	89	425
2-ізопропоксифеніл	метил	92	399
3-(гідроксиметил)феніл	метил	91	371
3-(6-метокси)піридил	метил	99	372
3-ціанофеніл	метил	98	366

[Таблиця 1-3]



R ^r	PX/MC	
	ВЕРХ чистота(%)	m/e (M ⁺ +1)
4-біфеніл	100	403
м-толуїл	100	341
2,4-дихлорфеніл	100	395
2-метокси-4-метилфеніл	100	371
2-хлорфеніл	100	361
4-карбоксифеніл	99	371
3,5-диметилфеніл	100	355
3,5-дихлорфеніл	93	395
4-трет-бутилфеніл	99	383
н-пропіл	99	293
етил	100	279
3,4-диметоксифеніл	95	387
3-хлорфеніл	100	361
4-ціанофеніл	98	352
3-ціанофеніл	98	352
2-ціанофеніл	99	352
2,1,3-бензотіадіазол-4-іл	96	385
3,4-дихлорфеніл	99	395
3-тієніл	96	333
феніл	100	327

[Таблиця 1-4]



R ^r	PX/MC	
	ВЕРХ чистота (%)	m/e (M ⁺ +1)
1-нафтил	97	377
п-стирил	99	353
4-етилфеніл	100	355
2,5-дихлорфеніл	99	395
ізопропіл	100	293
2-(1-нафтил)етил	99	405
2-нафтил	99	377
2,4,6-триметилфеніл	100	369
4-бромфеніл	99	405

Серед них, бажаними є наступні сполуки:

- 5 N-метил-1-[1-(фенілсульфоніл)-5-(3-тієніл)-1H-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 N-метил-1-[5-феніл-1-(3-тієнілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,
 N-метил-1-(1-[[3-(метилсульфоніл)феніл]сульфоніл]-5-феніл-1H-пірол-3-іл)метанамін або
 його сіль,
 1-[1-(1-бензотієн-2-ілсульфоніл)-5-феніл-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 1-[5-(2-фторфеніл)-1-[[3-(метилсульфоніл)феніл]сульфоніл]-1H-пірол-3-іл]-N-
 10 метилметанамін або його сіль,
 1-[5-(2-фторфеніл)-1-[(2-фторфеніл)сульфоніл]-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його
 сіль,
 N-метил-3-((4-[(метиламіно)метил]-2-феніл-1H-пірол-1-іл)сульфоніл)бензамід або її сіль,
 1-[5-(2-фторфеніл)-1-[(6-метилпіридин-3-іл)сульфоніл]-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або
 15 його сіль,
 1-[4-фтор-5-феніл-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 N-метил-1-[5-(4-метил-3-тієніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]метанамін або його
 сіль,
 1-[5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або
 20 його сіль,
 1-[5-(2-фторфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 N-метил-1-[5-(2-метилфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]метанамін або його
 сіль,
 1-[5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-(фенілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 25 1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін
 або його сіль,
 1-[5-(2-хлорпіридин-3-іл)-1-(фенілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,
 3-[4-[(метиламіно)метил]-1-(фенілсульфоніл)-1H-пірол-2-іл]піридин-2-карбонітрил або його
 сіль, або
 30 1-[1-[(4-фторфеніл)сульфоніл]-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або
 його сіль
 1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-(3-фурилсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін
 або його сіль,
 1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-[(2-метилфуран-3-іл)сульфоніл]-1H-пірол-3-іл]-N-
 35 метилметанамін або його сіль,
 1-[1-[[1-(диформетил)-1H-піразол-4-іл]сульфоніл]-4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1H-пірол-3-
 іл]-N-метилметанамін або його сіль,

1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-(піридин-2-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль.

Найбільш бажаним є фармацевтично активний інгредієнт, який містить первинну або вторинну аміногрупу у фармацевтичній композиції даного винаходу є:

5 1-[5-(2-фторфеніл)-1-[(6-метилпіридин-3-іл)сульфоніл]-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,

1-[4-фтор-5-феніл-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль, N-метил-1-[5-(4-метил-3-тієніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль,

10 1-[5-(2-фторфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль, N-метил-1-[5-(2-метилфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль, та

1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,

15 та більш бажаними є:

1-[5-(2-фторфеніл)-1-[(6-метилпіридин-3-іл)сульфоніл]-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль,

1-[4-фтор-5-феніл-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль, N-метил-1-[5-(4-метил-3-тієніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його

20 сіль, 1-[5-(2-фторфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль, та

N-метил-1-[5-(2-метилфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]метанамін або його сіль.

25 Приклади солі вищенаведеного “непептидного фармацевтично активного інгредієнта, який містить первинну або вторинну аміногрупу” включають сіль металів, амонійну сіль, сіль з органічною основою, сіль з неорганічною основою, сіль з органічною кислотою, сіль з основною або кислотною амінокислотою тощо.

30 Бажані приклади солей металів включають солі лужних металів, такі як сіль натрію, сіль калію тощо; солі лужно-земельних металів, такий як сіль кальцію, сіль магнію, сіль барію тощо; сіль алюмінію тощо. Бажані приклади солі з органічною основою включають солі триметиламіну, триетиламіну, піридину, піколіну, 2,6-лутидину, етаноламіну, диетаноламіну, триетаноламіну, циклогексиламіну, дициклогексиламіну, N,N'-добензилетилендіаміну тощо. Бажані приклади солі з неорганічною кислотою включають солі хлорводневої

35 кислоти, бромводневої кислоти, азотної кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти тощо. Бажані приклади солі з органічною кислотою включають солі адипінової кислоти, аскорбінової кислоти, бензойної кислоти, олеїнової кислоти, бурштинової кислоти, оцтової кислоти, винної кислоти, сорбінової кислоти, фумарової кислоти, молочної кислоти, малеїнової кислоти, малонової кислоти, ангідриду лимонної кислоти, ангідриду малеїнової кислоти, фталевої кислоти, фталевого ангідриду, яблучної кислоти, мурашиної кислоти, трифтороцтової

40 кислоти, щавелевої кислоти, метансульфонової кислоти, бензолсульфонової кислоти, п-толуолсульфонової кислоти тощо. Бажані приклади солі з основою аміно кислотою включають солі аргініну, лізину, орнітину тощо, та бажані приклади солі з кислотною амінокислотою включають солі аспарагінової та глутамінової кислоти тощо.

45 Серед них, для фармацевтичної композиції даного винаходу бажаними є солі органічної кислоти. Приклади солі органічної кислоти для такого непептидного фармацевтично активного інгредієнта, який містить первинну або вторинну аміногрупу, включають солі адипінової кислоти, аскорбінової кислоти, бензойної кислоти, олеїнової кислоти, бурштинової кислоти, оцтової кислоти, винної кислоти, сорбінової кислоти, фумарової кислоти, молочної кислоти, малеїнової

50 кислоти, малонової кислоти, ангідриду лимонної кислоти, малеїнового ангідриду, фталевого ангідриду, яблучної кислоти тощо. Серед солей органічної кислоти бажаною є сіль ненасиченої карбонової кислоти. Приклади солі ненасиченої карбонової кислоти включають солі фумарової кислоти, сорбінової кислоти, малеїнової кислоти, олеїнової кислоти, бурштинової кислоти, винної кислоти тощо. Серед них, солі фумарової кислоти, бурштинової кислоти та винної

55 кислоти є бажаними.

У фармацевтичній композиції даного винаходу (фармацевтична композиція, яка містить щонайменше непептидний фармацевтично активний інгредієнт, який містить первинну або вторинну аміногрупу, наповнювач та кислоту), вміст (%) “фармацевтично активного інгредієнта, який містить первинну або вторинну аміногрупу або її сіль” бажано становить 0,1 - 80%, більш

бажано 0,1 - 60%, зокрема бажано 0,1 - 50% (у даному описі, “%” означає мас.% доки не вказано протилежне).

[2. Наповнювач (другий компонент)]

Бажаним “наповнювачем”, який є другим компонентом фармацевтичної композиції даного винаходу, є наповнювач з рН 4,5 або більше при розчиненні або диспергуванні у воді.

Приклади такого наповнювача включають манітол, кроскармелозу натрію, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, поліетиленгліколь, полівінілпіролідон, кристалічну целюлозу, лактозу, цукрозу, крохмаль, кукурудзяний крохмаль, оксид титану (TiO_2), світла безводна кремнієва кислота тощо. Ці наповнювачі використовують по однині або у комбінації з двох або більше видів. Серед них, бажаним наповнювачем є манітол, гідроксипропілцелюлоза та кристалічна целюлоза.

Вміст (%) наповнювача у всій фармацевтичній композиції даного винаходу бажано становить 20 - 99,8%, більш бажано 40 - 99,8%, зокрема бажано 50 - 99,8%.

У фармацевтичній композиції даного винаходу, співвідношення змішування “наповнювача” до “непептидного фармацевтично активного інгредієнта, який містить первинну або вторинну аміногрупу або її сіль” (посилаються як на “фармацевтично активний інгредієнт”) бажано становить: фармацевтично активний інгредієнт:наповнювач = 1:0,25 - 1:998, більш бажано 1:0,67 - 1:998, зокрема бажано 1:1 - 1:998. Вищенаведені співвідношення змішування є масовими співвідношеннями.

[3. Кислотний компонент (третій компонент)]

У даному документі, термін кислота має загальне значення. Зокрема, наприклад, цей термін може ґрунтуватись на значенні рKa (логарифм реципрокного розведення константи кислотної дисоціації) сполуки. “Кислота” означає сполуку, яка містить часткову структуру з рKa не більше ніж 6,5 (бажано не більше ніж 5,5). Кислота даного винаходу може бути або твердою або рідкою при температурі навколишнього середовища (15 – 25°C). Вищенаведені “часткова структура з рKa” стосується часткової структури, яка є донором H^+ .

Вищенаведений “непептичний фармацевтично активний інгредієнт, який містить первинну або вторинну аміногрупу (перший компонент)” має “первинну або вторинну аміногрупу з високою нуклеофільністю”. Таким чином, коли наповнювач містить слідову кількість основи, основний компонент діє як лужний каталізатор та є висока імовірність виникнення проблем приєднання Мікаеля, наприклад, фумарової кислоти тощо до α або β -ненасиченого карбонілу (реакція нуклеофільного приєднання вуглецю на кінці кон'югованої системи в поєднанні з електрон-акцепторним замісником) тощо.

Приклади вищенаведеної основної сполуки, яка міститься у наповнювачі, та може діяти як основний каталізатор включають основну сіль, оксид та гідроксид, такий як карбонати металів, такі як гідрокарбонати лужних металів (наприклад, гідрокарбонат натрію тощо), карбонати лужних металів (наприклад, карбонат натрію, карбонат калію тощо), карбонати лужноземельних металів (наприклад, карбонат кальцію, карбонат магнію тощо) тощо; дисілі гідрофосфатів, такі як гідрофосфати одновалентних лужних металів (наприклад, гідрофосфат натрію, гідрофосфат калію, тощо) тощо; силікати, такі як силікат кальцію, силікат магнію тощо; оксиди металів, такі як оксид магнію тощо; гідроксиди металів, такі як гідроксид натрію, гідроксид кальцію, магнію гідроксид, алюмінію гідроксид тощо; цитрати, такі як натрію цитрат тощо; тартрати, такі як натрію dl- та l-тартрати тощо; пантотенати, такі як пантотенат кальцію тощо.

Тому, стабілізатор додають до фармацевтичної композиції даного винаходу. Стабілізатор стабілізує фармацевтичну композицію шляхом запобігання реагування аміно групи непептидного фармацевтично активного інгредієнта, який містить первинну або вторинну аміногрупу, з α або β -ненасиченим карбонілом. Як стабілізатор використовують будь-яку сполуку, яка є кислотою, яка може бути донором протонів шляхом віддавання H^+ , аміно групою непептидного фармацевтично активного інгредієнта, який містить первинну або вторинну аміногрупу, бажано є органічна кислота або її сіль (зокрема, органічна кислота).

Зокрема, фармацевтична композиція даного винаходу зазвичай містить кислоту (третій компонент) як стабілізатор, окрім фармацевтичної композиції, яка містить непептичний фармацевтично активний інгредієнт, який містить первинну або вторинну аміногрупу (перший компонент) та наповнювач (другий компонент).

“Кислотою” даного винаходу є неорганічна кислота, така як хлорводнева кислота, бромводнева кислота, азотна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота тощо, або органічна кислота, подібна до органічної кислоти наведеної для вищенаведеної “солі органічної кислоти непептидного фармацевтично активного інгредієнта, який містить первинну або вторинну аміногрупу”. Особливо бажані приклади кислот включають істинні органічні кислоти, такі як адипінова кислота, аскорбінова кислота, бензойна кислота, олеїнова кислота, бурштинова

кислота, оцтова кислота, винна кислота, сорбінова кислота, фумарова кислота, молочна кислота, малеїнова кислота, маленова кислота, ангідрид лимонної кислоти, малеїновий ангідрид, фталевий ангідрид, яблучна кислота тощо. Окрім цього, органічна кислота, така як мурашина кислота, трифтороцтова кислота, фталева кислота, щавелева кислота, метансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота тощо також застосовується для стабілізації фармацевтичної композиції.

Органічна кислота може бути представлена сіллю. Приклади солі органічної кислоти включають натрію аскорбат, натрію фумарат, та солі подібні до прикладів солей вищенаведеної “солі органічної солі неперитидного фармацевтично активного інгредієнта, який містить первинну або вторинну аміногрупу”. Серед них, бажаними є солі подібні до прикладів солей вищенаведеної “сілі органічної кислоти неперитидного фармацевтично активного інгредієнта, який містить первинну або вторинну аміногрупу”. Окрім цього, бажаною є сіль органічної кислоти, подібної до вищенаведених органічних кислот.

Ці органічні кислоти та їх солі використовують по однині або одночасно два або кілька видів. Окрім цього, органічна кислота для вищенаведеної “сілі органічної кислоти неперитидного фармацевтично активного інгредієнта, який містить первинну або вторинну аміногрупу” та органічна кислота, яку використовують як стабілізатор, можуть бути однаковими або різними.

Бажаною органічною кислотою для вищенаведеної “сілі органічної кислоти неперитидного фармацевтично активного інгредієнта, який містить первинну або вторинну аміногрупу”, є фумарова кислота, маленова кислота, ангідрид лимонної кислоти, малеїновий ангідрид, бурштинова кислота та винна кислота, більш бажаною є фумарова кислота, ангідрид лимонної кислоти, бурштинова кислота, винна кислота, та більш бажаною є фумарова кислота, бурштинова кислота та винна кислота.

pH наповнювача або кислоти вимірювали за наступних умов. Зокрема, pH водного розчину або дисперсії, отриманої розчиненням або диспергуванням наповнювачі у воді при 1 %м/о вимірювали при 25°C наявним у продажу pH метром.

У фармацевтичній композиції даного винаходу, значення pKa “неперитидного фармацевтично активного інгредієнта, який містить первинну або вторинну аміногрупу” для стабілізації фармацевтичної композиції бажано є вищим, ніж у доданої “органічної кислоти або її солі”.

Зокрема, різниця між значеннями pKa “неперитидного фармацевтично активного інгредієнта, який містить первинну або вторинну аміногрупу” та “органічної кислоти” бажано становить не менше ніж 4, більш бажано не менше ніж 5, зокрема бажано не менше ніж 6.

Наприклад, коли фармацевтично активний інгредієнт представлено формулою (A2), як кислоту бажано використовують “органічну кислоту”. Приклади “органічної кислоти” включають істивні органічні кислоти, такі як адипінова кислота, аскорбінова кислота, бензойна кислота, олеїнова кислота, бурштинова кислота, оцтова кислота, винна кислота, сорбінова кислота, фумарова кислота, молочна кислота, малеїнова кислота, маленова кислота, лимонна кислота, яблучна кислота тощо. Окрім цього, органічні кислоти, такий як мурашина кислота, трифтороцтова кислота, фталева кислота, щавелева кислота, метансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота тощо також використовують для стабілізації фармацевтичної композиції. Серед них, бажаною є фумарола кислота.

Вміст (%) кислоти у всій фармацевтичній композиції даного винаходу бажано дорівнює 0,1 - 20% (більш бажано 0,1 - 19%), більш бажано 1 - 10%, зокрема бажано 2 - 10%. У іншому варіанті втілення, дорівнює 0,01 - 50%, бажано 0,05 - 19%, більш бажано 0,1 - 10%.

У фармацевтичній композиції даного винаходу, співвідношення змішування “кислоти” до “неперитидного фармацевтично активного інгредієнта, який містить первинну або вторинну аміногрупу” (посилаються як на “фармацевтично активний інгредієнт”) бажано є фармацевтично активний інгредієнт:кислота=1:0,00125 - 1:200, більш бажано 1:0,0167 - 1:200, зокрема бажано 1:0,04 - 1:100.

У фармацевтичній композиції даного винаходу, співвідношення змішування “кислоти” до “наповнювача” бажано є наповнювач:кислота=1:0,0001 - 1:1, більш бажано 1:0,01 - 1:0,5, зокрема бажано 1:0,02 - 1:0,2.

При одержанні фармацевтичної композиції даного винаходу, “кислоту” додають як порошок на стадії гранулювання або змішування. Окрім цього, кислота можна розбризкувати розчиненням або диспергуванням у зв'язувальному розчині на стадії гранулювання або у розчині для нанесення плівки на стадії нанесення плівки.

Вищенаведений “зв'язувальний розчин” одержували шляхом розчинення зв'язувальної речовини у водному розчині. Приклади “зв'язувальної речовини” включають: гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, кристалічна целюлоза, крохмаль,

полівінілпіролідон, порошок гуміарабіку, желатин, пулулан, низько-заміщена гідроксипропілцелюлоза тощо.

Вищенаведений "розчин для нанесення плівки" одержували, наприклад, шляхом розчинення або суспендування полімеру для нанесення плівки у розчиннику. Розчин для нанесення плівки також може містити барвник (бажано, оксид заліза (III) та жовтий оксид заліза), агент, що захищає від світла, (бажано, оксид титану) тощо. Приклади "полімера для нанесення плівки" включають наступні: гідроксипропілметилцелюлоза, етилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза ацетат сукцинат, акрилова смола (співполімер метакрилова кислота-акрилова кислота, співполімер аміноалкілметакрилат тощо), шелак, полівініл ацетат фталат, гуміарабік, ацетат фталат целюлози, гідроксипропілметилцелюлози фталат, карбоксиметилетил целюлоза тощо. Приклади "розчинника" включають воду, спирти (наприклад, етанол, ізопропіловий спирт, н-пропіловий спирт, метанол, тощо), ацетон, етилацетат, дихлорметан, хлороформ, гексан, толуол, гептан тощо. Кількість використаного "полімера для нанесення плівки" визначають в залежності від виду твердої лікарської форми. Наприклад, коли тверда лікарська форма представлена таблеткою, кількість становить приблизно 0,5 - 10 мас.% таблетки. Температура розпилення зазвичай становить 25 - 80°C, час розпилення зазвичай становить 5 хв. - 24 год., та умови висушування 30 - 80°C протягом приблизно 1 хв. - 24 год. Плівочний шар даного винаходу зазвичай утворюють у співвідношенні 1 - 10 мас.ч., бажано 2 - 6 мас.ч. на 100 мас.ч. твердої лікарської форми (бажано таблетки, більш бажано овальної або круглої таблетки) даного винаходу.

Застосування фармацевтичної композиції даного винаходу як більш стабільної фармацевтичної композиції, вміст розкладеного продукту фармацевтично активного інгредієнта у всій фармацевтичній композиції бажано не перевищує, згідно з рекомендаціями ICH, 1,0% та загальна денна доза становить 5 мкг при введенні фармацевтично активного інгредієнта на добу становить <1 мг, нижчий рівень 0,5% та загальна денна доза становить 20 мкг, коли фармацевтично активний інгредієнт вводять на добу у кількості 1 мг – 10 мг, нижчий рівень 0,2% та загальна добова ін'єкція становить 2 мг, коли фармацевтично активний інгредієнт вводять на добу у кількості >10 мг – 2 г, 0,10%, коли фармацевтично активний інгредієнт вводять на добу у кількості >2 г, нижчий рівень 1,0% та загальна денна доза становить 50 мкг, коли фармацевтично активний інгредієнт вводять на добу у кількості <10 мг, нижчий рівень 0,5% та загальна денна доза становить 200 мкг, коли фармацевтично активний інгредієнт вводять на добу у кількості 10 мг – 100 мг, нижчий рівень 0,2% та загальна денна доза становить 3 мг, коли фармацевтично активний інгредієнт вводять на добу у кількості >100 мг – 2 г, та 0,15% коли фармацевтично активний інгредієнт вводять на добу у кількості >2 г.

Середовище зберігання фармацевтичного продукту після його потрапляння на ринок важко контролювати. Тому для підтримання якості фармацевтичного продукту, вміст розкладеного продукту бажано є якомога меншим при будь-якій температурі та вологості (60°C, 40°C, 75% RH, 30°C, 65% RH тощо) та у будь-якому пакуванні (відкрита пляшка, закрита пляшка тощо).

Фармацевтична композиція даного винаходу показує невеликий вміст продукту розкладання за будь-яких умов (60°C, 40°C, 75% RH, 30°C, 65% RH тощо), як у відкритій, так і у закритій пляшці.

Таким чином, фармацевтична композиція даного винаходу зберігає стабільність при зберіганні та може підтримувати високу якість за будь-яких умов.

Фармацевтична композиція даного винаходу має низьку токсичність, та є безпечною для орального або парентерального введення (наприклад, місцево, ректально, внутрішньовенно тощо) за відомим способом як сама по собі, так і у формі фармацевтичної композиції, яка містить фармацевтично прийнятний носій, наприклад, лікарської форми, такої як таблетка (ядро таблетки, таблетка з цукровим покриттям, таблетка з плівковим покриттям тощо), порошок, гранули, капсула (включаючи м'яку капсулу), орально дизінтегруюча таблетка, рідина, ін'єкція, супозиторій, лікарська форма з уповільненим вивільненням, пластир тощо. Фармацевтична композиція даного винаходу бажано вводять як оральну лікарську форму, таку як таблетка, гранули, капсула тощо. Серед них, бажаною є тверда лікарська форма, така як таблетка, капсула тощо, особливо бажаною є таблетка з цукровим покриттям, таблетка з плівковим покриттям тощо, та найбільш бажаною є таблетка з плівковим покриттям.

Приклади фармакологічно прийнятного носія для виготовлення фармацевтичної композиції даного винаходу включають різноманітні органічні та неорганічні носії які зазвичай використовують як матеріали для виготовлення. Наприклад, наповнювач, лубрикант, зв'язувальний агент, дезінтегрант, водорозчинний полімер та основна неорганічна сіль для твердаих лікарських фор; розчинник, солюбілізатор, суспендувальний агент, агент, що надає

ізотонічності, буферувальний агент та пом'якшувач для рідкої лікарської форми тощо. У разі необхідності, також додають звичайні добавки, такий як консерванти, антиоксидант, барвник, підсолоджувач, піноутворювач, коригент тощо.

Приклади "лубриканта" включають стеарат магнію, естер цукрози та жирної кислоти, поліетиленгліколь, тальк, стеаринова кислота тощо.

Приклади "зв'язувального агента" включають: гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, кристалічна целюлоза, крохмаль, полівінілпіролідон, гуміарабік порошок, желатин, пуллан, низько-заміщена гідроксипропілцелюлоза тощо.

Приклади "дезінтегранта" включають (1) кросповідон, (2) дезінтегранти, що згадуються як супер дезінтегранти, такі як натрій кроскармелоза (FMC-Asahi Kasei), кальцій кармелоза (Gotoku Yakuhi) тощо, (3) натрію карбоксиметилкрохмаль (наприклад, виробництва Matsutani Chemical Industry Co., Ltd.), (4) низько-заміщена гідроксипропілцелюлоза (наприклад, виробництва Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), (5) кукурудзяний крохмаль тощо. "Кросповідон" може бути будь-яким поперечно зшитим полімером з хімічною назвою гомополімер 1-етеніл-2-піролідінону, включаючи полівінілполіпіролідон (PVPP) та гомополімер 1-виніл-2-піролідінону. Їх конкретні приклади включають Kollidon CL (виробництва BASF), Polyplasdone XL (виробництва ISP), Polyplasdone XL-10 (виробництва ISP), Polyplasdone INF-10 (виробництва ISP) тощо.

Приклади "водорозчинного полімера" включають етанол-розчинний водорозчинний полімер [наприклад, похідні целюлози, такі як гідроксипропілцелюлоза (у даному документі інколи посилаються як на HPC) тощо, полівінілпіролідон тощо], етанол-нерозчинний водорозчинний полімер [наприклад, похідна целюлози, така як гідроксипропілметилцелюлоза (у даному документі інколи посилаються як на HPMC), метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза натрію тощо, натрію поліакрилат, полівініловий спирт, альгінат натрію, гуарова смола тощо] тощо.

Приклади "основної неорганічної солі" включають основні неорганічні солі натрію, калію, магнію та/або кальцію. Бажаними є основні неорганічні солі магнію та/або кальцію. Більш бажаною є основна неорганічна сіль магнію. Приклади основної неорганічної солі натрію включають карбонат натрію, гідрокарбонат натрію, гідрофосфат натрію тощо. Приклади основної неорганічної солі калію включають карбонат калію, гідрокарбонат калію тощо. Приклади основної неорганічної солі магнію включають важкий карбонат магнію, карбонат магнію, магнію оксид, магнію гідроксид, магнію алюмінометасилікат, силікат магнію, магнію алюмінат, штучний гідроталькіт $[Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O]$ та гідроксид алюмінію магнію, бажано, важкий карбонат магнію, карбонат магнію, магнію оксид, магнію гідроксид тощо. Приклади основної неорганічної солі кальцію включають осажденний карбонат кальцію, гідроксид кальцію тощо.

Приклади "розчинника" включають воду для ін'єкцій, спирт, пропіленгліколь, макрогол, кунжутна олія, кукурудзяна олія, оливкова олія тощо.

Приклади "солубілізатора" включають поліетиленгліколь, пропіленгліколь, бензил бензоат, етанол, трісамінометан, холестерин, триетаноламін, карбонат натрію, натрію цитрат тощо.

Приклади "суспендувальний агент" включають поверхнево-активні речовини, такі як стеарилтриетаноламін, натрію лаурилсульфат, лауриламинопропіонова кислота, лецитин, бензалконію хлорид, бензетонію хлорид, гліцерин моностеарат тощо; гідрофільні полімери, такі як полівініловий спирт, полівінілпіролідон, натрію карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза тощо.

Приклади "ізотонічний агент" включають глюкозу, D-сорбітол, хлорид натрію, гліцерин, D-манітол, тощо.

Приклади "буферувального агента" включають буфери, такі як фосфатний, ацетатний, карбонатний, цитратний, тощо.

Приклади "пом'якшувача" включають бензиловий спирт, тощо.

Приклади "консервантів" включають параоксибензоати, хлорбутанол, бензиловий спирт, фенетилловий спирт, дегідрооцтову кислоту, сорбінову кислоту, тощо.

Приклади "антиоксидантів" включають сульфід, аскорбінову кислоту, α -токоферол, тощо.

Приклади "барвників" включають їстівні фарбники, такі як харчовий жовтий № 5, харчовий червоний № 2, харчовий блакитний № 2 тощо; їстівні алізаринові барвники, оксид заліза червоний, жовтий оксид заліза, тощо.

Приклади "підсолоджувачів" включають сахарин натрію, дикалію гліциррізинат, аспартам, стевія, тауматин, тощо.

Приклади "піноутворювачів" включають бікарбонат натрію тощо.

Як "коригент" використовують будь-яку штучну сполуку та природну сполуку. Приклади включають коригенти, такі як лимон, лайм, апельсин, ментол, полуниця тощо.

Фармацевтична композиція даного винаходу не повинна містити окислювач.

Фармацевтичну композицію даного винаходу формують у лікарську форму для орального введення (таблетка з плівковим покриттям), наприклад, шляхом додавання по мірі необхідності фармакологіно прийняттого носія, такого як зв'язувальний агент, дезінтегрант, лубрикант тощо, до гранульованого порошку, який містить вищезгадані перший-третій компоненти, таблетуванням отриманої суміші за відомим способом (одержання ядра таблетки (ядро)) та, у разі потреби, покриванням таблетки за відомим способом з метою маскування самку, кишковий покриттям або покриттям для уповільненого вивільнення. Коли фармацевтична композиція даного винаходу, наприклад, сформульована у орально дезінтегруючу таблетку, вищезгадану композицію, яка містить вищезгадані перший-третій компоненти, одержують за відомим способом. Більш того, таку таблетку одержують за способом, який включає нанесення на ядро, яке містить кристалічну целюлозу та лактозу, фармацевтичної композиції даного винаходу, утворюючи кишковий покривний шар за відомим способом, щоб отримати дрібні гранули, змішування отриманих дрібних гранул з добавками та формування суміші.

Більш бажаною є таблетка з плівковим покриттям.

Окрім цього, матеріал ядра, який містить кислоту, та шар, який містить фармацевтично активний інгредієнт, не потрібно розділяти розділяючим шаром.

Приклади вищенаведеного “кишкового покривного шару” включають шар, який складається з одного або кількох видів водної кишкової полімерної основи, такої як ацетат фталат целюлози (CAP), гідроксипропілметилцелюлози фталат, гідроксиметилцелюлози ацетат сукцинат, метакрилова кислота співполімер [наприклад, Eudragit L30D-55 (торгова назва; виробництва Roehm), Kollicoat MAE30DP (торгова назва; виробництва BASF), Polyquid PA30 (торгова назва; виробництва Sanyo chemical industries, Ltd.) тощо], карбоксиметилетилцелюлоза, шелак тощо; sustained-release base такий як метакрилова кислота співполімер [наприклад, Eudragit NE30D (торгова назва), Eudragit RL30D (торгова назва), Eudragit RS30D (торгова назва) тощо] тощо; водорозчинного полімеру; пластифікатору, такого як триетил цитрат, поліетиленгліколь, ацетильований моногліцерид, триацетин, касторова олія тощо.

Приклади вищенаведеної “добавки” включають водо-розчинний цукровий спирт (наприклад, сорбітол, манітол та малтітол, відновлені сахариди крохмалю, ксилітол, відновлена паратиноза, еритритол тощо), кристалічну целюлозу (наприклад, Ceolus KG 801, Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 301, Avicel PH 302, Avicel RC-591 (кристалічну целюлозу, кармелозу натрію) тощо), низько-заміщену гідроксипропілцелюлозу (наприклад, LH-22, LH-32, LH-23, LH-33 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) та їх суміші) тощо. Більш того, також застосовують зв'язувальний агент, піноутворювач, підсолоджувач, коригент, лубрикант, барвник, стабілізатор, наповнювач, дезінтегрант тощо.

Фармацевтична композиція даного винаходу має переваги щодо стабільності при зберіганні. Зокрема, коли фармацевтична композиція даного винаходу містить сполуку, представлену вищенаведеною формулою (A2) або (A3), як фармацевтично активний інгредієнт, така фармацевтична композиція є придатною для лікування або профілактики пептичної виразки (наприклад, виразки шлунку, виразки викликані постопераційним стресом, дуоденальної виразки, анастомозної виразки, виразки, викликані не стероїдним протизапальним агентом тощо); синдрому Золінгера-Елісона; гастриту; ерозійного езофагіту; рефлюксного езофагіту, такого як ерозійного рефлюксного езофагіту тощо; симптоматичної гастроезофагальної рефлюксної хвороби (Симптоматична ГЕРХ), такої як неерозійний езофагальний рефлюкс, езофагійний рефлекс, що не супроводжується езофагітом тощо; функціональної диспепсії; проблеми стравоходу Барета; раку шлунку (включаючи рак шлунку, пов'язаний з виробленням інтерлейкіна-1 β , внаслідок поліморфізму інтерлейкіна-1); MALT лімфоми шлунку; підвищеної кислотності; кровотечі верхнього відділу кишечника, викликані пептичною виразкою, виразки, викликані гострим стресом, геморагічного гастриту, інвазивного стресу (наприклад, стресу, викликаного значною операцією, яка потребує інтенсивної післяопераційної терапії, або цереброваскулярним розладом, травмою голови, порушенням роботи багатьох органів або значними опіками, які потребують інтенсивного лікування) тощо; розладів дихальних шляхів; астми; а також у ссавців (наприклад, людини, мавпи, вівці, бика, коня, собаки, kota, кроля, щура, миші тощо), перед анестезією, знищення або допомоги в знищенні *Helicobacter pylori* тощо.

Хоча доза фармацевтичної композиції даного винаходу різниться в залежності від об'єкта введення, шляху введення, хвороби тощо, для орального введення дорослій людині (60 кг) як, наприклад, препарату проти виразки, доза бажано дорівнює від приблизно 0,5 до приблизно 1500 мг/добу, бажано від приблизно 5 до приблизно 150 мг/добу, як фармацевтично активний інгредієнт. Фармацевтичну композицію даного винаходу вводять один раз на добу або 2 – 3 частинами на добу.

Фармацевтичну композицію даного винаходу використовують у комбінації з іншим активним інгредієнтом, при умові, що не зменшується активність непептидного фармацевтично активного інгредієнта, який містить первинну або вторинну аміногрупу.

Приклади "іншого активного інгредієнта" включають сполуку активну проти *Helicobacter pylori*, імідазол, солі вісмуту, хінолон тощо.

Приклади "сполуки активної проти *Helicobacter pylori*" включають пеніцилінові антибіотики (наприклад, амоксицилін, бензил пеніцилін, піперацилін, мецилінам, ампіцилін, темоцилін, бакампіцилін, аспоксицилін, султаміцилін, ленампіцилін, тощо), цефеми (наприклад, цефіксим, цефаклор, тощо), макроліди (наприклад, ерітроміцин, кларітроміцин, рокітроміцин, рокітаміцин, флуристроміцин, телітроміцин, тощо), тетрацикліни (наприклад, тетрациклін, міноциклін, стрептоміцин тощо), аміноглікозиди (наприклад, гентаміцин, амікацин тощо), іміпенем тощо. Серед них, бажаними є пеніцилінові антибіотики, макроліди тощо.

Приклади "імідазолів" включають метронідазол, міконазол тощо.

Приклади "солі вісмуту" включають ацетат вісмуту, цитрат вісмуту, субсаліцилат вісмуту тощо.

Приклади "хінолонів" включають офлоксацин, циплоксацин тощо.

Зокрема, для знищення *Helicobacter pylori*, фармацевтична композиція даного винаходу, де фармацевтично активним інгредієнтом є сполука представлена вищенаведеними формулами (A2), (A3) або (A4), бажано містить пеніцилінові антибіотики (наприклад, амоксицилін тощо) та ерітроміцини (наприклад, кларітроміцин тощо). Для знищення *Helicobacter pylori*, хоча фармацевтична композиція даного винаходу, яка сама по собі має активність проти *H. pylori* (бактеріостатичну або бактерицидну дію), вона може покращувати антибактеріальну дію інших антибіотиків шляхом регулювання їх рН у шлунку тощо, таким чином покращуючи антибактеріальну дію антибіотиків, використаних у комбінації.

Окрім цього, фармацевтичну композицію даного винаходу використовують у комбінації з покращувачем моторики шлунку, лікарським засобом, який впливає на нижній езофагальний сфінктер (наприклад, тимчасовий інгібітор релаксації нижнього езофагального сфінктеру, тощо), відкривачем C1C-2 каналу (агент, що прискорює секрецію шлункового соку), антагоністом H2 рецептора гістаміну, антацид, седативним лікарським засобом, шлунковим лікарським засобом або не стероїдним протизапальним лікарським засобом (NSAID).

Приклади "покращувача моторики шлунку" включають домперідон, метоклопрамід, мозаприд, ітоприд, тегасерод тощо.

Приклади "лікарського засобу, який впливає на нижній езофагальний сфінктер" включають агоністи рецептора GABA-B, такі як баклофен, його оптично активна форма, тощо.

Приклади "відкривача C1C-2 каналу (агента, що прискорює секрецію шлункового соку)" включають лубіпростон тощо.

Приклади "антагоніста H2 рецептора гістаміну" включають циметидин, ранітидин, фамотидин, роксатидин, нізатидин, лафутидин тощо.

Приклади "антациду" включають гідрокарбонат натрію, алюмінію гідроксид тощо.

Приклади "седативного лікарського засобу" включають дізепам, хордіазепоксид тощо.

Приклади "шлункового лікарського засобу" включають горечавку жовту, сверцію японську, діастазу тощо.

Приклади "не стероїдного протизапального лікарського засобу" включають аспірін, індометацин, ібупрофен, мефенамінову кислоту, діклофенак, етодолак, піроксикам, целекоксиб тощо.

Фармацевтична композицію даного винаходу також використовують у комбінації з наступними медикаментами.

(i) інгібітор протонної помпи, наприклад, омепразол, езомепразол, пантопразол, рабепразол, тенатопразол, ілапразол та лансопразол;

(ii) оральний комбінований антацидний лікарський засіб, наприклад, Maalox (зареєстрована торгова марка), Aludrox (зареєстрована торгова марка) та Gaviscon (зареєстрована торгова марка);

(iii) протектор слизової оболонки, наприклад, полапрецинк, екабет натрію, ребаміпід, тепренон, цетраксат, сукралфат, хлорфілін-мідь та плаунотол;

(iv) антигастрин, наприклад, вакцина антигастрину, ітриглумід та Z-360;

(v) антагоніст 5-HT₃, наприклад, доласетрон, палоносетрон, алосетрон, азасетрон, рамосетрон, мітразапін, гранісетрон, тропісетрон, E-3620, ондансетрон та індісетрон;

(vi) агоніст 5-HT₄, наприклад, тегасерод, мозаприд, цинітаприд та окситриптан;

(vii) проносне, наприклад, Trifyba (зареєстрована торгова марка), Fybogel (зареєстрована торгова марка), Konsyl (зареєстрована торгова марка), Isogel (зареєстрована торгова марка),

Regulan (zareєстрована торгова марка), Celevac (zareєстрована торгова марка) та Normacol (zareєстрована торгова марка);

(viii) GABA_B агоніст, наприклад, баклофен та AZD-3355;

(ix) GABA_B антагоніст, наприклад, GAS-360 та SGS-742;

5 (x) блокатор кальцієвих каналів, наприклад, аранідипін, лацидипін, фалодипін, азелнідипін, клінідипін, ломерізін, ділтіазем, галопаміл, ефонідипін, нізолдипін, амлодипін, лерканідипін, бевантолол, нікардипін, ізрадипін, бенідипін, верапаміл, нітрендипін, барнідипін, пропавенон, манідипін, бепридил, ніфедипін, нівладипін, німодипін та фазудил;

(xi) антагоніст допаміну, наприклад, метоклопрамід, домперідон та левосультілід;

10 (xii) антагоніст тахікініну (NK), зокрема, антагоніст NK-3, NK-2 та NK-1, наприклад, непадутант, саредутант, талнетант, (α R,9R)-7-[3,5-біс(трифторметил)бензил]-8,9,10,11-тетрагідро-9-метил-5-(4-метилфеніл)-7H-[1,4]діазоціно[2.1-g][1,7]нафтирідине-6,13-діон (ТАК-637),

15 5-[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етокси-3-(4-фторфеніл)-4-морфолініл]метил]-1,2-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-он (МК-869), ланепітант, дапітант та 3-[[2-метокси-5-(трифторметокси)феніл]метиламіно]-2-феніл-піперидин (2S,3S);

(xiii) інгібітор синтази оксида азоту, наприклад, GW-274150, тіларгінін, P54, гуанідіоетилдисульфід та нітрофлурбіпрофен;

(xiv) антагоніст ванілоїдного рецептора 1, наприклад, AMG-517 та GW-705498;

(xv) агоніст греліну, наприклад, капроморелін та TZP-101;

20 (xvi) стимулятор вивільнення AChE, наприклад, Z-338 та KW-5092;

(xvii) терапевтичний агент проти безсоння (етізолам, зопіклон, тріазолам, золпідем, рамелтеон, індіплон тощо),

(xviii) конкурентний блокатор секреції іонів калію (P-CAB),

(xix) агоніст мелатоніну,

25 (xx) мелатонін, тощо.

Вищенаведені медикаменти (i) - (xx) можна використовувати у комбінації шляхом додавання до фармацевтичної композиції даного винаходу. Альтернативно, вищенаведені медикаменти (i) - (xx) та фармацевтичну композицію даного винаходу одержують окремо та вводять об'єкту одночасно або поступово.

30 Далі, другий об'єкт даного винаходу детально описується за допомогою конкретних варіантів втілення.

Тверда лікарська форма другого об'єкта даного винаходу містить фармацевтично активний інгредієнт, оксид титану, пластифікатор та ланцюгову органічну кислоту, та є твердою лікарською формою з покращеною стабільністю при опроміненні світлом.

35 Коли фармацевтично активний інгредієнт нестабільний до опромінення світлом включають у композицію, оксид титану (TiO₂) зазвичай використовують разом з агентом для нанесення плівки (також посилаються як на покривний агент) для захисту з метою забезпечення стабільності лікарської форми до опромінення світлом. Однак, TiO₂ забезпечує захист завдяки високому показнику заломлення, проте він також має сильну окислювальну дію викликану утворенням дірок при опроміненні світлом. Причиною вважається те, що 1) оксид титану у покривному агенті, такому як поліетиленгліколь тощо, розкладаються внаслідок вільних радикалів, 3) продукт розкладання спиртів (наприклад, поліетиленгліколь тощо), наприклад, альдегіди, такі як формальдегід, ацетоальдегід тощо, кислота, така як мурашина кислота тощо, та пероксид у покривному агенті також викликає розкладання лікарського засобу. Для покращення стабільності лікарської форми до опромінення світлом, таким чином необхідно пригнітити утворення продуктів розкладання, в результаті їх сильної окислювальної дії під час екранування світла TiO₂. Зазвичай як засіб для пригнічення утворення продуктів розкладання застосовують спосіб, який включає утворення проміжного шару між плівковим покриттям та ядром таблетки, та спосіб, який включає видалення PEG (пластифікатор) з плівкового покриття. Однак, ці способи можуть зменшити продуктивність протягом нанесення плівки, що може вплинути на кінцевий вид таблетки з плівковим покриттям.

Винахідники виявили, що ефект пригнічення утворення продуктів розкладання при опроміненні світлом шляхом додавання ланцюгової органічної кислоти до твердої лікарської форми (ядра або плівки), без зменшення продуктивності протягом нанесення плівки.

Тверда лікарська форма даного винаходу з покращеною стабільністю до світла пояснюється далі.

[Фармацевтично активний інгредієнт (компонент I)]

60 Форма фармацевтично активного інгредієнта використаного у даному винаході може бути твердою, порошком, кристалом, олією, розчином тощо, та її ефективність не є обмеженою.

Наприклад, можна використовувати один або кілька видів компонентів, вибраних з наступних: харчові добавки, жарознижуючий анальгетичний протизапальний лікарський засіб, психотропний лікарський засіб, заспокійливе, антидепресант, гіпнosedативне, протиспазмолічний лікарський засіб, активний агент, що впливає на центральну нервову систему, агент, що покращує метаболізм мозку, агент, що покращує кровообіг у мозку, агент проти епілепсії, стимулятор симпатичних нервів, лікарський засіб, що сприяє травленню, антацид, агент проти виразки, відхаркуючий засіб проти кашлю, протиблювотне, дихальний стимулятор, бронходилататор, агент проти алергії, лікарський засіб для зубів та ротової порожнини, антигістамін, кардіотонічний агент, агент проти аритмії, діуретик, протигіпертонічний агент, вазоконстриктор, коронарний вазоділататор, периферійний вазоділататор, агент, що знижує рівень жиру, жовчогінний засіб, антибіотик, хіміотерапевтичний агент, агент проти діабету, агент проти остеопорозу, лікарський засіб проти ревматизму, релаксанти скелетних м'язів, гормональне, наркотичний алкалоїд, лікарський сульфамідний препарат, терапевтичний засіб проти подагри, антикоагулянт, агент проти злоякісної пухлини, терапевтичний засіб проти хвороби Альцгеймера, калієвий конкурентний інгібітор секреції кислоти тощо.

Приклади харчових добавок включають вітаміни, такі як вітамін А, вітамін D, вітамін Е (d-α-токоферол ацетат тощо), вітамін В1 (дибензоїлтіамін, фурсултіамін гідрохлорид тощо), вітамін В2 (рібовлавін бутират тощо), вітамін В6 (піридоксин гідрохлорид тощо), вітамін С (аскорбінова кислота, натрію L-аскорбат тощо), вітамін В12 (гідроксокобаламін ацетат, ціанокобаламін тощо), мінерали, такі як кальцій, магній, залізо тощо, білок, амінокислота, олігосахарид, лікарську сировину тощо.

Приклади жарознижуючого анальгетичного протизапального лікарського засобу включають аспірін, ацетамінофен, етензамід, ібупрофен, дифенгідрамін гідрохлорид, dl-хлорфенірамін maleат, дигідрокодеїнфосфат, носкапін, метилефедрин гідрохлорид, фенілпропаноламін гідрохлорид, кафеїн, безводний кафеїн, серапептаза, лізозім хлорид, толфенамова кислота, мефенамінова кислота, диклофенак натрію, флуфенамова кислота, саліциламід, амінопірін, кетопрофен, індометацин, буколом, пентазоцин тощо.

Приклади психотропного лікарського засобу включають хлорпромазин, резерпін тощо.

Приклади заспокійливого включають алпрозолам, хлордіазероксид, дізепам тощо.

Приклади антидепресанта включають іміпрамін, мапротилін гідрохлорид, амфетамін тощо.

Приклади гіпнosedативного включають естазолам, нітразепам, дізепам, перлапін, фенобарбітал натрію тощо.

Приклади антиконвульсанта включають скополамін гідробромід, дифенгідрамін гідрохлорид, папаверин гідрохлорид, меклізін гідрохлорид, дименгідрінат тощо.

Приклади активного агента, що впливає на центральну нервову систему, включають цитіколін тощо.

Приклади агента, що покращує метаболізм мозку, включають меклофеноксат гідрохлорид тощо.

Приклади агента, що покращує кровообіг у мозку, включають вінпроцетин тощо.

Приклади агента проти епілепсії включають фенітоїн, карбамазепін тощо.

Приклади стимулятора симпатичних нервів включають ізопротеренол гідрохлорид тощо.

Приклади лікарського засобу, що сприяє травленню включають шлункові та кишкові, такі як діастаза, сахарований пепсин, екстракт скополії, целюлоза AP3, ліпаза AP, олія касії тощо, вітрогінне, таке як берберин хлорид, резистентні лактобацили, біфідобактерії тощо.

Приклади антацидну включають карбонат магнію, гідрокарбонат натрію, алюмометасілікат магнію, штучний гідроталькіт, осажденний карбонат кальцію, магнію оксид тощо.

Приклади агента проти виразки включають лансопразол, омепразол, рабепразол, пантопразол, ілапразол, тенатопразол, фамотидин, циметидин, ранітидин гідрохлорид тощо.

Приклади відхаркуючого засобу проти кашлю включають клоперастин гідрохлорид, декстрометорфан гідробромід, теофілін, гуайаколсульфонат калію, гуайфенезин, кодеїн фосфат тощо.

Приклади протиблювотного включають дифенідол гідрохлорид, метоклопрамід тощо.

Приклади дихального стимулятора включають левалорфан тартрат тощо.

Приклади бронходилататора включають теофілін, салбутамол сульфат тощо.

Приклади агента проти алергії включають амлексанокс, сератродаст тощо.

Приклади лікарського засобу для зубів та ротової порожнини включають окситетрациклін, тріамцінолон ацетонід, хлоргексидин гідрохлорид, лідокаїн тощо.

Приклади антигістаміну включають дифенгідрамін гідрохлорид, прометазин, ізотіпендил гідрохлорид, dl-хлорфенірамін maleат тощо.

Приклади кардіотонічного агента включають кафеїн, дігосин тощо.

Приклади агента проти аритмії включають прокаїнамід гідрохлорид, пропранолол гідрохлорид, піндолол тощо.

Приклади діуретика включають тіазид, такий як ізосорбід, фуросемід, HCTZ тощо, тощо.

5 Приклади протигіпертонічного агента включають делаприл гідрохлорид, каптоприл, гексаметонію бромід, гідралазин гідрохлорид, лабеталол гідрохлорид, манідипін гідрохлорид, кандесартанцилексетил, метилдопа, лосартан, валсартан, епросартан, арбесартан, тасосартан, телмісартан тощо.

Приклади вазоконстриктора включають фенілефрин гідрохлорид тощо.

10 Приклади коронарного вазоділататора включають карбохромен гідрохлорид, молсідомін, верапаміл гідрохлорид тощо.

Приклади периферійного вазоділататора включають цинарізин тощо.

Приклади агента, що знижує рівень жиру включають церівастатин натрію, симвастатин, правастатин натрію тощо.

Приклади жовчогінного засобу включають дегідрохолінову кислоту, трепібутон тощо.

15 Приклади антибіотика включають цефеми, такі як цефалексин, цефаклор, амоксицилін, півмецилінам гідрохлорид, цефотіам гексетил гідрохлорид, цефадроксил, цефіксим, цефдіторен півоксил, цефтерам півоксил, цефподоксим проксетил, цефотіам гідрохлорид, цефозопран гідрохлорид, цефменоксим гідрохлорид, фецсулодин натрію тощо, синтетичні антибактеріальні агенти, такі як ампіцилін, циклацилін, сулбеніцилін натрію, налдіксінова кислота, еноксацин тощо, монобактеріальні антибіотики, такі як карумонам натрію тощо, пенемові та карбапенемові антибіотики тощо.

Приклади хіміотерапевтичного агента включають суфаметізол, суфаметізол гідрохлорид, тіазосульфен тощо.

25 Приклади агента проти діабету включають тобутамід, піоглітазон гідрохлорид, воглібоза, глібенкламід, троглітазон, розіглітазон малеат, акарбоза, міглітол, еміглітат тощо.

Приклади агента проти остеопорозу включають апрафлавон тощо.

Приклади релаксанта скелетних м'язів включають метокарбамол тощо.

Приклади лікарського засобу проти ревматизму включають метотрексат, баціламін тощо.

30 Приклади гормонального включають ліотиронін натрію, дексаметазон натрію фосфат, преднізолон, оксендолон, леупрорелін ацетат тощо.

Приклади наркотичного алкалоїда включають опіум, гідрохлорид морфіну, таволгу, гідрохлорид оксикодону, гідрохлорид опіумного алкалоїда, гідрохлорид кокаїну тощо.

Приклади лікарського сульфамідного препарату включають сульфамін, сульфізомідин, сульфаметизол тощо.

35 Приклади терапевтичного лікарського засобу проти подагри включають алопуринол, колхіцин тощо.

Приклади антикоагулянта включають дикумарол тощо.

Приклади агента проти злоякісної пухлини включають 5-фторурацил, урацил, мітоміцин тощо.

40 Приклади терапевтичного засобу проти хвороби Альцгеймера включають ідебенон, вінпроцетин тощо.

Приклади калієвого конкурентного інгібітора секреції кислоти (P-CAB) включають сполуку, представлену вищенаведеною формулою (A1), формулою (A2), формулою (A3) або формулою (A4) тощо.

45 Серед вищенаведених фармацевтично активних інгредієнтів, фармацевтично активним інгредієнтом, придатним для здійснення винаходу, є фармацевтично активний інгредієнт нестабільний до опромінення світлом. Наприклад, даний винахід є ефективним для фармацевтично активного інгредієнта, представленого вищенаведеною формулою (A1), формулою (A2), формулою (A3) або формулою (A4), які відносяться до "фармацевтично активного інгредієнта, нестабільного до опромінення світлом". Тобто, даний винахід має значний вплив на покращення стабільності фармацевтично активного інгредієнта, представленого вищенаведеною формулою (A1), формулою (A2), формулою (A3) або формулою (A4), нестабільного до опромінення світлом.

[Оксид титану (компонент II)]

55 У даному винаході, оксид титану має покращений екрануючий ефект проти світла. Розмір частинки оксида титану використаного у даному винаході зазвичай дорівнює приблизно 0,01 - приблизно 1,5 мкм, бажано приблизно 0,1 - приблизно 0,7 мкм. Коли оксид титану додають до покривного агента для таблетки з плівковим покриттям тощо, вміст оксида титану є достатнім для досягнення ефекту екранування фармацевтичної композиції, який бажано становить

приблизно 5 - приблизно 30 мас.%, більш бажано приблизно 5 - приблизно 20 мас.% покривного агента.

[Пластифікатор (компонент III)]

Приклади використаного “пластифікатора” у даному винаході включають пластифікатори, які зазвичай використовують у фармацевтичних лікарських формах. Зокрема, наприклад, естери, такі як триетил цитрат, три гліцерид з середньою довжиною ланцюга, диетил фталат, дибутил фталат, триацетин (триацетил гліцерин), бутил фталат, бутил гліколат, гліцерил каприлат тощо; спирти, такі як гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь тощо, тощо. Бажаним пластифікатором є сполука хімічної формули $[\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}]$ (n = ціле від 2 до 870)), та особливо бажаним є поліетиленгліколь (PEG). Приклади PEG які постійно використовують як пластифікатор включають макрогол (виробництва Sanyo chemical industries, Ltd.). Хоча середня молекулярна маса PEG не є строго обмеженою, бажано вона складає не менше ніж 200, більш бажано 200 – 20000, з огляду на те, що менша молекулярна маса підвищує гігроскопічність. Коли PEG додають до покривного агента для таблеток з плівковим покриттям тощо, вміст PEG бажано становить приблизно 5 - приблизно 30 мас.%, бажано приблизно 10 - 25 мас.%, більш бажано приблизно 10 - приблизно 20 мас.% покривного агента.

[Ланцюгова органічна кислота (компонент IV)]

У твердій лікарській формі даного винаходу, оксид титану використовують для екранування. Однак, відомо, що з огляду на те, що оксид титану має сильну окислювальну дію як згадувалось вище, коли покривний агент, який містить агент, що захищає від світла, такий як оксид титану тощо, та пластифікатор, такий як поліетиленгліколь тощо, наносять на таблетку, яка містить лікарську речовину, протягом формування лікарської форми речовини нестабільної до світла, то отримана таблетка з плівковим покриттям є нижчою за рангом порівняно з таблеткою перед нанесенням покриття стабільного до світла. Даний винахід ефективно пригнічує, без зменшення продуктивності протягом нанесення плівки, утворення продукту розкладання при опроміненні світлом шляхом додавання органічної кислоти, зокрема, ланцюгової органічної кислоти, разом з оксидом титану до, наприклад, твердої лікарської форми, такої як плівковий покривний агент тощо. Приклади ланцюгової органічної кислоти включають адипінову кислоту, олеїнову кислоту, бурштинову кислоту, оцтову кислоту, винну кислоту, сорбінову кислоту, фумарову кислоту, молочну кислоту, малеїнову кислоту, малонову кислоту, лимонну кислоту, яблучну кислоту тощо. Ці органічні кислоти використовують як по однині, або два або кілька їх видів одночасно. Ланцюгова органічна кислота бажано має рН 6,0 або нижче при розчиненні або диспергуванні у воді. Ланцюгова органічна кислота бажано є фумаровою кислотою, лимонною кислотою, бурштиною кислотою або винною кислотою, більш бажано фумаровою кислотою, бурштиною кислотою або винною кислотою.

рН ланцюгової органічної кислоти вимірюють за наступних умов. Зокрема, рН водного розчину або дисперсії, одержаних шляхом розчинення або диспергування мішені вимірювання у воді при 1 %м/о, вимірювали при 25°C наявним у продажу рН-метром.

Вміст (%) ланцюгової органічної кислоти у всій фармацевтичній композиції даного винаходу бажано становить 0,1 - 20% (більш бажано 0,1 - 19%), більш бажано 1 - 10%, зокрема бажано 2 - 10%. У іншому варіанті втілення, становить 0,01 - 50%, бажано 0,05 - 19%, більш бажано 0,1 - 10%.

Під час одержання фармацевтичної композиції даного винаходу, “ланцюгову органічну кислоту” додають як порошок на стадії гранулювання або змішування. Окрім цього, ланцюгова органічна кислота може бути нанесена шляхом розчинення або диспергування у зв'язувальному розчині на стадії гранулювання або у розчині для нанесення плівки на стадії нанесення плівки.

Тверда лікарська форма, яка містить фармацевтично активний інгредієнт даного винаходу, має низьку токсичність, та може бути введена орально або парентерально (наприклад, місцево, ректально, внутрішньовенно тощо) як сама по собі, так і у формі фармацевтичної композиції, яка містить фармакологічно прийнятний носій, за відомим способом, наприклад, як лікарська форма, така як таблетка (ядро таблетки, таблетка з цукровим покриттям, таблетка з плівковим покриттям тощо), порошок, гранули, капсула (включаючи м'яку капсулу), орально дизінтегруюча таблетка, супозиторій, лікарська форма з уповільненим вивільненням тощо. Фармацевтична композиція даного винаходу бажано є оральною лікарською формою, такою як таблетка, гранули, капсула тощо. Серед них, таблетка та капсула є бажаними, та особливо бажаними є таблетка з цукровим покриттям та таблетка з плівковим покриттям.

Фармакологічно прийнятний носій, для використання у виготовленні фармацевтичної композиції даного винаходу, може бути представлений сполуками, наведеними відповідно у першому об'єкті винаходу.

Фармацевтична композиція даного винаходу не повинен містити окислювач.

Як один варіант втілення даного винаходу, приклад, де тверду лікарську форму, яка містить фармацевтично активний інгредієнт, оксид титану, пластифікатор та ланцюгову органічну кислоту, як вказано вище, наносять на таблетку з плівковим покриттям, пояснюють наступним чином. Таблетку з плівковим покриттям одержують шляхом покриття ядра таблетки (ядра), яке

5 містить фармацевтично активний інгредієнт, плівковим шаром, який містить наступний плівковий полімер. Зазвичай, фармацевтично активний інгредієнт міститься у ядрі, проте оксид титану, ланцюгова органічна кислота та пластифікатор можуть знаходитись у ядрі та/або плівковому покритті. Зокрема, оксид титану та пластифікатор бажано містяться у плівковому покритті. Окрім цього, ядро, яке містить ланцюгову органічну кислоту, та шар, який містить

10 активний інгредієнт, не потрібно розділяти окремим шаром.

Розчин для нанесення плівки розпилюють на тверду лікарську форму (бажано таблетку, більш бажано овальну або круглу таблетку), та висушували по мірі необхідності. "Розчин для нанесення плівки" одержували шляхом, наприклад, розчинення або суспендування плівкового полімеру у розчиннику. Розчин для нанесення плівки також може містити, наприклад, барвник

15 (бажано, оксид заліза (III) та жовтий оксид заліза), агент, що захищає від світла, (бажано, оксид титану) тощо. Приклади "плівкового полімера" включають наступні: гідроксипропілметилцелюлоза, етилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза ацетат сукцинат, акрилові смоли (співполімер метакрилова кислота - акрилова кислота, аміноалкілметакрилат співполімер тощо),

20 шелак, полівініл ацетатфталат, гуміарабік, ацетатфталат целюлози, гідроксипропілметилцелюлози фталат, карбоксиметилетилцелюлоза тощо. Приклади "розчинника" включають воду, спирти (наприклад, етанол, ізопропіловий спирт, н-пропіл спирт, метанол тощо), ацетон, етилацетат, дихлорметан, хлороформ, гексан, толуол, гептан тощо. Кількість використаного "плівкового полімера" залежить від виду твердої лікарської форми та,

25 коли тверда лікарська форма є таблеткою, кількість дорівнює, наприклад, приблизно 0,5 - 10 мас.% таблетки. Температура розпилення зазвичай становить 25 - 80°C, час розпилення зазвичай становить 5 хв. - 24 год., та умови висушування є наступними 30 - 80°C протягом приблизно 1 хв. - 24 год. Плівковий шар даного винаходу одержують зазвичай у співвідношенні 1 - 10 мас.ч., бажано 2 - 6 мас.ч. на 100 мас.ч. твердої лікарської форми (бажано таблетки,

30 більш бажано овальної або круглої таблетки) даного винаходу.

Фармацевтична композиція даного винаходу може бути сформульована у лікарську форму для орального введення (таблетку з плівковим покриттям) шляхом, наприклад, додавання до неї, у разі потреби, наповнювача до вищезгаданого компонента I та компонента IV, щоб отримати гранульований порошок, додавання, у разі потреби, зв'язувального агента,

35 дезінтегранта, лубриканта тощо, таблетування отриманої суміші за відомим способом, та, у разі потреби, нанесення покриття на таблетку за відомим способом з метою маскування смаку, кишкового покриття або покриття для уповільненого вивільнення.

Ядро таблетки фармацевтичної композиції даного винаходу одержують шляхом додавання наповнювача та вищезгаданого компонента IV (ланцюгової органічної кислоти) до вищенаведеного компонента I (фармацевтично активного інгредієнта), додавання, у разі потреби, зв'язувального агента, просіювання одержаного гранульованого порошку, додавання, у разі потреби, дезінтегранта та, у разі потреби, лубриканта, перемішування суміші, та штампування одержаної суміші порошку. Отримане ядро таблетки може бути сформоване у

45 таблетку з плівковим покриттям фармацевтичної композиції даного винаходу шляхом нанесення покриття на ядро таблетки за відомим способом.

Зв'язувальний агент додають шляхом розпилення його водного розчину тощо.

Нанесення покриття за відомим способом включає, наприклад, окреме приготування покривного розчину, використовуючи диспергатор або струшувач, тощо, та розпилення та нанесення розчину на таблетки, завантажені у пристрій для нанесення плівки.

Приклади вищенаведеного "наповнювача", "зв'язувального агента", "дезінтегранта" та "лубриканта" відповідно включають групи подібні до прикладів наведених для вищенаведеного першого об'єкту винаходу.

Фармацевтична композиція даного винаходу має покращену стабільність при опроміненні світлом. Фармацевтична композиція даного винаходу використовують таким же чином як

55 вищенаведений перший об'єкт винаходу.

Фармацевтична композиція даного винаходу може мати характеристики як першого, так і другого об'єктів винаходу.

ПРИКЛАДИ

Представлений винахід Представлений винахід пояснюється більш докладно наступним

60 посиланням на приклади, Порівняльні Приклади та Експериментальні Приклади, які не можуть

тлумачитись як вичерпні. У рецептурах, описаних як Приклади, продукти, які відповідають Фармакопеї і продукти які відповідають Японським Фармацевтичним екціпієнтам використовувалися як компоненти, що є іншими, ніж активний інгредієнт (допоміжні речовини). У наступних Прикладах і Порівняльних Прикладах, Японській Фармакопеї 15-ого видання або Японських Фармацевтичних екціпієнтах 2003 використовувалися подібні продукти як допоміжні речовини для лікарських засобів (наприклад, лактоза, D-маніт, гідроксипропілцелюлоза, кросповідон, стеарат магнію, кристалічна целюлоза).

Якщо не вказано інакше, надалі % означає мас. %.

По перше, оцінки стабільності фармацевтичної композиції згідно з першим об'єктом представленого винаходу, що містить непептидний фармацевтично активний інгредієнт, який містить первинну або вторинну аміногрупу, наповнювач та кислоту пояснюються Прикладами 1 - 44 та Порівняльними Прикладами 1 - 6.

Порівняльний Приклад 1 (зразок 1)

Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить 1-[5-(2-фторфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанаміну фумарат (надалі буде згадуватись як сполука А) одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції, наведеному у Таблиці 2-1.

Тобто, сполуку А (24,491 г), маніт (4350,0 г) і кристалічну целюлозу (540,0 г) поміщали у сушарку-гранулятор з псевдозрідженим шаром (FD-5S, виробництва POWREX CORPORATION) і попередньо нагрівали та змішували. Суміш гранулювали при розпиленні водного розчину (2700,0 г) гідроксипропілцелюлози (162,0 г), одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок (4568,0 г) пропускали через млин з приводом (P-3, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho), одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. Відсортований за розмірами частинок порошок (4230,0 г), кроскармелозу натрію (225,0 г) та стеарат магнію (45,007 г) поміщали до змішувача барабанного типу (TM-15S, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho) і перемішували, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 12HUK, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон діаметром 9 мм, одержуючи таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 300 мг на таблетку).

Таблица 2-1

Композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку А (зразок 1)

композиція	кількість (мг)
1) сполука А*	1,336
2) маніт	241,664
3) кристалічна целюлоза	30
4) гідроксипропілцелюлоза	9
5) кроскармелоза	15
6) стеарат магнію	3
Загалом	300,0

* При необхідності, вміст змінювали, використовуючи маніт як коригуючий компонент.

Порівняльний Приклад 2 (зразок 2)

Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка) (зразок 1, 3300,0 г), одержану у Порівняльному Прикладі 1 поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-500, виробництва POWREX CORPORATION) і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 312 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (1372,0 г), який має композиція співвідношення, наведене у Таблиці 2-2. Одержану таблетку з плівковим покриттям поміщали до щільно закритої скляної колби і зберігали при 60°C протягом 2 тижнів і при 40°C, 75% RH протягом 2 або 6 місяців. Таблетку з плівковим покриттям поміщали до скляної колби, і зберігали у відкритій колбі при 40°C, 75% RH протягом 6 місяців.

Таблиця 2-2

Композиція водного розчину плівкового покриття

композиція	кількість (мг)
1) гідроксипропілметилцелюлоза	10,8
2) оксид титану	1
3) оксид заліза (III)	0,2
4) очищена вода	108
Загалом	120,0

Приклад 1 (зразок 3)

5 Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку А, одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції наведеному у Таблиці 3.

Тобто, сполуку А (4,01 г), маніт (722,6 г) і кристалічну целюлозу (90,6 г) поміщали у сушарку-гранулятор з псевдозрідженим шаром (LAB-1, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали та перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (452,4 г) гідроксипропілцелюлози (27,0 г) і фумарову кислоту (2,4 г), одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок пропускали через 16M (1000 мкм) сито, одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. До відкоригованого за розміром частинок порошку (564,3 г) додавали натрій кроскармелозу (30,00 г) та стеарат магнію (6,000 г) і суміш перемішували у ємності, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 19K, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон діаметром 9 мм, одержуючи таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 300 мг на таблетку). Частину одержаної таблетки з пласкою поверхнею (таблетка) використовували для дослідження на цілість. Тобто, пласку таблетку (таблетка) поміщали у щільно закриту скляну колбу і зберігали при 60°C протягом 2 тижнів.

Таблиця 3

Композиція таблетки з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку А (зразок 3)

композиція	кількість (мг)
1) сполука А	1,336
2) маніт	240,864
3) кристалічна целюлоза	30
4) гідроксипропілцелюлоза	9
5) фумарова кислота	0,8
6) натрій кроскармелоза	15
7) стеарат магнію	3
загалом	300,0

Приклад 2 (зразок 4)

20 Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку А, одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції наведеному у Таблиці 4.

25 Тобто, сполуку А (4,01 г), маніт (635,2 г), кристалічну целюлозу (90,0 г) і фумарову кислоту (90,1 г) поміщали у сушарку-гранулятор з псевдозрідженим шаром (LAB-1, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали та перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (450,0 г) гідроксипропілцелюлози (27,0 г), одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок пропускали через 16M (1000 мкм) сито, одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. До відкоригованого за розміром частинок порошку (564,2 г) додавали натрій кроскармелозу (30,00 г) та стеарат магнію (6,000 г) і суміш перемішували у ємності, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 19K, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон діаметром 9 мм, одержуючи таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 300 мг на таблетку). Частину одержаної таблетки з пласкою поверхнею (таблетка) використовували для дослідження на цілість. Тобто, пласку

таблетку (таблетка) поміщали у щільно закриту скляну колбу і зберігали при 60°C протягом 2 тижнів.

Таблиця 4

Композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку А (зразок 4)

композиція	кількість (мг)
1) сполука А	1,336
2) маніт	211,664
3) кристалічна целюлоза	30
4) гідроксипропілцелюлоза	9
5) фумарова кислота	30
6) натрій кроскармелоза	15
7) стеарат магнію	3
Загалом	300,0

5 Приклад 3 (зразок 5)

Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку А, одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції наведеному у Таблиці 5.

Тобто, сполуку А (4,01 г), маніт (635,0 г), кристалічну целюлозу (90,0 г) і фумарову кислоту (87,7 г) поміщали у сушарку-гранулятор з псевдозрідженим шаром (LAB-1, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали та перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (452,4 г) гідроксипропілцелюлози (27,0 г) і фумарову кислоту (2,4 г), одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок пропускали через 16M (1000 мкм) сито, одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. До відкоригованого за розміром частинок порошку (564,1 г) додавали натрій кроскармелозу (30,20 г) та стеарат магнію (6,000 г) і суміш перемішували у ємності, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 19K, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон діаметром 9 мм, одержуючи таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 300 мг на таблетку). Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка) поміщали у щільно закриту скляну колбу і зберігали при 60°C протягом 2 тижнів.

Таблиця 5

Композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку А (зразок 5)

композиція	кількість (мг)
1) сполука А	1,336
2) маніт	211,664
3) кристалічна целюлоза	30
4) гідроксипропілцелюлоза	9
5) фумарова кислота	30
6) натрій кроскармелоза	15
7) стеарат магнію	3
Загалом	300,0

Приклад 4 (зразок 6)

Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку А, одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції наведеному у Таблиці 6.

Тобто, сполуку А (2,6719 г), маніт (481,8 г), кристалічну целюлозу (60,0 г) і фумарову кислоту (1,61 г) поміщали у сушарку-гранулятор з псевдозрідженим шаром (LAB-1, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали та перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (300,0 г) гідроксипропілцелюлози (18,0 г), одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок пропускали через 16M (1000 мкм) сито, одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. До відкоригованого за розміром частинок порошку (507,8 г) додавали натрій кроскармелозу (27,00 г) та стеарат магнію

(5,4000 г) і суміш перемішували у ємності, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 19K, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон діаметром 9 мм, одержуючи таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 300 мг на таблетку).

5

Таблиця 6

Композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку А (зразок 6)

композиція	кількість (мг)
1) сполука А	1,336
2) маніт	240,864
3) кристалічна целюлоза	30
4) гідроксипропілцелюлоза	9
5) фумарова кислота	0,8
6) натрій кроскармелоза	15
7) стеарат магнію	3
Загалом	300,0

Приклад 5 (зразок 7)

Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку А, одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції наведеному у Таблиці 7.

10 Тобто, сполуку А (2,6724 г), маніт (480,3 г), кристалічну целюлозу (60,0 г) і фумарову кислоту (3,01 г) поміщали у сушарку-гранулятор з псевдозрідженим шаром (LAB-1, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали та перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (300,0 г) гідроксипропілцелюлози (18,0 г), одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок пропускали через 16M (1000 мкм)

15 сито, одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. До відкоригованого за розміром частинок порошку (507,9 г) додавали натрій кроскармелозу (27,00 г) та стеарат магнію (5,4000 г) і суміш перемішували у ємності, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 19K, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон діаметром 9 мм, одержуючи

20 таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 300 мг на таблетку).

Таблиця 7

Композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку А (зразок 7)

композиція	кількість (мг)
1) сполука А	1,336
2) маніт	240,164
3) кристалічна целюлоза	30
4) гідроксипропілцелюлоза	9
5) фумарова кислота	1,5
6) натрій кроскармелоза	15
7) стеарат магнію	3
Загалом	300,0

Приклад 6 (зразок 8)

25 Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку А, одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції наведеному у Таблиці 8.

Тобто, сполуку А (2,6721 г), маніт (477,3 г), кристалічну целюлозу (60,0 г) і фумарову кислоту (6,01 г) поміщали у сушарку-гранулятор з псевдозрідженим шаром (LAB-1, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали та перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (300,0 г) гідроксипропілцелюлози (18,0 г), одержуючи

30 гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок пропускали через 16M (1000 мкм) сито, одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. До відкоригованого за розміром частинок порошку (507,7 г) додавали натрій кроскармелозу (27,00 г) та стеарат магнію

(5,4000 г) і суміш перемішували у ємності, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 19K, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон діаметром 9 мм, одержуючи таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 300 мг на таблетку).

5

Таблиця 8

Композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку А (зразок 8)

композиція	кількість (мг)
1) сполука А	1,336
2) маніт	238,664
3) кристалічна целюлоза	30
4) гідроксипропілцелюлоза	9
5) фумарова кислота	3
6) натрій кроскармелоза	15
7) стеарат магнію	3
Загалом	300,0

Приклад 7 (зразок 9)

Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку А, одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції наведеному у Таблиці 9.

10 Тобто, сполуку А (2,6715 г), маніт (469,3 г), кристалічну целюлозу (60,0 г) і фумарову кислоту (14,00 г) поміщали у сушарку-гранулятор з псевдозрідженим шаром (LAB-1, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали та перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (300,0 г) гідроксипропілцелюлози (18,0 г), одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок пропускали через 16М (1000 мкм)

15 сито, одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. До відкоригованого за розміром частинок порошку (507,5 г) додавали натрій кроскармелозу (27,00 г) та стеарат магнію (5,4000 г) і суміш перемішували у ємності, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 19K, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон діаметром 9 мм, одержуючи

20 таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 300 мг на таблетку).

Таблиця 9

Композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку А (зразок 9)

композиція	кількість (мг)
1) сполука А	1,336
2) маніт	234,664
3) кристалічна целюлоза	30
4) гідроксипропілцелюлоза	9
5) фумарова кислота	7
6) натрій кроскармелоза	15
7) стеарат магнію	3
Загалом	300,0

Приклад 8 (зразок 10)

25 Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку А, одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції наведеному у Таблиці 10.

Тобто, сполуку А (20,04 г), маніт (451,0 г), кристалічну целюлозу (60,0 г) і фумарову кислоту (15,0 г) поміщали у сушарку-гранулятор з псевдозрідженим шаром (LAB-1, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали та перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (300,0 г) гідроксипропілцелюлози (18,0 г), одержуючи

30 гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок пропускали через 16М (1000 мкм) сито, одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. До відкоригованого за розміром частинок порошку (526,4 г) додавали натрій кроскармелозу (28,00 г) та стеарат магнію

(5,60 г) і суміш перемішували у ємності, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 19K, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон діаметром 8 мм, одержуючи таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 200 мг на таблетку).

5

Таблиця 10

Композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку А (зразок 10)

композиція	кількість (мг)
1) сполука А	6,68
2) маніт	150,32
3) кристалічна целюлоза	20
4) гідроксипропілцелюлоза	6
5) фумарова кислота	5
6) натрій кроскармелоза	10
7) стеарат магнію	2
Загалом	200,0

Приклад 9 (зразок 11)

Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку А, одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції наведеному у Таблиці 11.

10 Тобто, сполуку А (80,16 г), маніт (390,9 г), кристалічну целюлозу (60,0 г) і фумарову кислоту (15,0 г) поміщали у сушарку-гранулятор з псевдозрідженим шаром (LAB-1, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали та перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (300,0 г) гідроксипропілцелюлози (18,0 г), одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок пропускали через 16М (1000 мкм)

15 сито, одержуючи відкоригований за розміром частинок. До відкоригованого за розміром частинок порошку (526,4 г) додавали натрій кроскармелозу (28,00 г) та стеарат магнію (5,60 г), і суміш перемішували у ємності, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 19K, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон діаметром 8 мм, одержуючи таблетки з

20 пласкою поверхнею (таблетки, 200 мг на таблетку).

Таблиця 11

Композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку А (зразок 11)

композиція	кількість (мг)
1) сполука А	26,72
2) маніт	130,28
3) кристалічна целюлоза	20
4) гідроксипропілцелюлоза	6
5) фумарова кислота	5
6) натрій кроскармелоза	10
7) стеарат магнію	2
Загалом	200,0

Приклад 10 (зразок 12)

25 Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку А, одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції наведеному у Таблиці 12.

Тобто, сполуку А (160,32 г), маніт (310,7 г), кристалічну целюлозу (60,6 г) і фумарову кислоту (15,0 г) поміщали у сушарку-гранулятор з псевдозрідженим шаром (LAB-1, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали та перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (300,0 г) гідроксипропілцелюлози (18,0 г), одержуючи

30 гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок пропускали через 16М (1000 мкм) сито, одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. До відкоригованого за розміром частинок порошку (526,4 г) додавали натрій кроскармелозу (28,00 г) та стеарат магнію

(5,60 г), і суміш перемішували у ємності, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 19K, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон діаметром 8 мм, одержуючи таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 200 мг на таблетку).

5

Таблиця 12

Композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку А (зразок 12)

композиція	кількість (мг)
1) сполука А	53,44
2) маніт	103,56
3) кристалічна целюлоза	20
4) гідроксипропілцелюлоза	6
5) фумарова кислота	5
6) натрій кроскармелоза	10
7) стеарат магнію	2
Загалом	200,0

Приклад 11 (зразок 13)

Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку А, одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції наведеному у Таблиці 13.

10 Тобто, сполуку А (160,32 г), маніт (265,7 г), кристалічну целюлозу (60,0 г) і фумарову кислоту (60,0 г) поміщали у сушарку-гранулятор з псевдозрідженим шаром (LAB-1, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали та перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (300,0 г) гідроксипропілцелюлози (18,0 г), одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок пропускали через 16M (1000 мкм)

15 сито, одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. До відкоригованого за розміром частинок порошку (526,4 г) додавали натрій кроскармелозу (28,00 г) та стеарат магнію (5,60 г) і суміш перемішували у ємності, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 19K, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон діаметром 8 мм, одержуючи

20 таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 200 мг на таблетку).

Таблиця 13

Композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку А (зразок 13)

композиція	кількість (мг)
1) сполука А	53,44
2) маніт	88,56
3) кристалічна целюлоза	20
4) гідроксипропілцелюлоза	6
5) фумарова кислота	20
6) натрій кроскармелоза	10
7) стеарат магнію	2
Загалом	200,0

Приклад 12 (зразок 14)

Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку А, одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції наведеному у Таблиці 14.

25 Тобто, сполуку А (80,890 г), маніт (4065,0 г), кристалічну целюлозу (528,0 г) і фумарову кислоту (132,0 г) поміщали у сушарку-гранулятор з псевдозрідженим шаром (FD-5S, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали та перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (2640,0 г) гідроксипропілцелюлози (158,4 г),

30 одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок (4550,0 г) пропускали через млин з приводом (P-3, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho), одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. Відсортований за розмірами частинок порошок

- (4239,0 г), натрій кроскармелозу (225,5 г) та стеарат магнію (45,10 г) поміщали до змішувача барабанного типу (TM-15S, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho) і перемішували, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 12HUK, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон діаметром 8 мм, одержуючи таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 220 мг на таблетку).

Таблиця 14

Композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку А (зразок 14)

композиція	кількість (мг)
1) сполука А*	3,34
2) маніт	169,36
3) кристалічна целюлоза	22
4) гідроксипропілцелюлоза	6,6
5) фумарова кислота	5,5
6) натрій кроскармелоза	11
7) стеарат магнію	2,2
Загалом	220,0

* При необхідності, вміст змінювали, використовуючи маніт як коригуючий компонент.

- 10 Приклад 13 (зразок 15)

Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку А, одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції наведеному у Таблиці 15.

- 15 Тобто, сполуку А (161,8 г), маніт (3984,0 г), кристалічну целюлозу (528,0 г) і фумарову кислоту (132,0 г) поміщали у сушарку-гранулятор з псевдозрідженим шаром (FD-5S, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали та перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (2640,0 г) гідроксипропілцелюлози (158,4 г), одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок (4550,0 г) пропускали через млин з приводом (P-3, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho), одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. Відсортований за розмірами частинок порошок
- 20 (4239,0 г), натрій кроскармелоза (225,5 г) та стеарат магнію (45,1 г) поміщали до змішувача барабанного типу (TM-15S, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho), і змішували, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 12HUK, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон діаметром 8 мм, одержуючи таблетки з пласкою поверхнею (таблетки,
- 25 220 мг на таблетку).

Таблиця 15

Композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку А (зразок 15)

композиція	кількість (мг)
1) сполука А*	6,68
2) маніт	166,02
3) кристалічна целюлоза	22
4) гідроксипропілцелюлоза	6,6
5) фумарова кислота	5,5
6) натрій кроскармелоза	11
7) стеарат магнію	2,2
Загалом	220,0

* При необхідності, вміст змінювали, використовуючи маніт як коригуючий компонент.

- 30 Приклад 14 (зразок 16)

Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку А, одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції наведеному у Таблиці 16.

Тобто, сполуку А (323,5 г), маніт (3824,0 г), кристалічну целюлозу (528,0 г) і фумарову кислоту (132,0 г) поміщали у сушарку-гранулятор з псевдозрідженим шаром (FD-5S, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали та перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (2640,0 г) гідроксипропілцелюлози (158,4 г), одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок (4550,0 г) пропускали через млин з приводом (P-3, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho), одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. Відсортований за розмірами частинок порошок (4239,0 г), натрій кроскармелоза (225,5 г) та стеарат магнію (45,1 г) поміщали до змішувача барабанного типу (TM-15S, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho), і змішували, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 12HUK, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон діаметром 8 мм, одержуючи таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 220 мг на таблетку).

Таблиця 16

Композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку А (зразок 16)

композиція	кількість (мг)
1) сполука А*	13,36
2) маніт	159,34
3) кристалічна целюлоза	22
4) гідроксипропілцелюлоза	6,6
5) фумарова кислота	5,5
6) натрій кроскармелоза	11
7) стеарат магнію	2,2
Загалом	220,0

15

* При необхідності, вміст змінювали, використовуючи маніт як коригуючий компонент.

Приклад 15 (зразок 17)

Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку А, одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції наведеному у Таблиці 17.

20

Тобто, сполуку А (647,1 г), маніт (3504,0 г), кристалічну целюлозу (528,0 г) і фумарову кислоту (132,0 г) поміщали у сушарку-гранулятор з псевдозрідженим шаром (FD-5S, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали та перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (2640,0 г) гідроксипропілцелюлози (158,4 г), одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок (4550,0 г) пропускали через млин з приводом (P-3, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho), одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. Відсортований за розмірами частинок порошок (4239,0 г), натрій кроскармелоза (225,5 г) та стеарат магнію (45,1 г) поміщали до змішувача барабанного типу (TM-15S, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho), і змішували, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 12HUK, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон діаметром 8 мм, одержуючи таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 220 мг на таблетку).

25

30

Таблиця 17

Композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку А (зразок 17)

композиція	кількість (мг)
1) сполука А*	26,72
2) маніт	145,98
3) кристалічна целюлоза	22
4) гідроксипропілцелюлоза	6,6
5) фумарова кислота	5,5
6) натрій кроскармелоза	11
7) стеарат магнію	2,2
Загалом	220,0

* При необхідності, вміст змінювали, використовуючи маніт як коригуючий компонент.

Приклад 16 (зразок 18)

- 5 Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка) (зразок 3, 299,95 г), одержану у Прикладі 1, поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (НСТ-MINI тип, виробництва Freund Corporation), і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 312 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (136,9 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 18. Одержану таблетку з плівковим покриттям поміщали до щільно закритої скляної колби і зберігали при 60°C протягом 2 тижнів, і 10 при 40°C, 75% RH протягом 2 або 6 місяців. Таблетку з плівковим покриттям поміщали до скляної колби і зберігали у відкритій колбі при 40°C, 75% RH протягом 2 або 6 місяців.

Таблиця 18

Композиція водного розчину плівкового покриття

композиція	кількість (мг)
1) гідроксипропілметилцелюлоза	10,8
2) оксид титану	1
3) оксид заліза (III)	0,2
4) очищена вода	108
Загалом	120,0

Приклад 17 (зразок 19)

- 15 Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка) (зразок 4, 250,0 г), одержану у Прикладі 2, поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (НСТ-MINI тип, виробництва Freund Corporation), і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 312 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (103,1 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 19. Одержану таблетку з плівковим покриттям поміщали до щільно закритої скляної колби і зберігали при 60°C протягом 2 тижнів, і 20 при 40°C, 75% RH протягом 2 або 6 місяців. Таблетку з плівковим покриттям поміщали до скляної колби, і зберігали у відкритій колбі при 40°C, 75% RH протягом 2 або 6 місяців.

Таблиця 19

Композиція водного розчину плівкового покриття

композиція	кількість (мг)
1) гідроксипропілметилцелюлоза	10,8
2) оксид титану	1
3) оксид заліза (III)	0,2
4) очищена вода	108
Загалом	120,0

25 Приклад 18 (зразок 20)

- Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 3 (зразок 5, 300,0 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (НСТ-MINI тип, виробництва Freund Corporation), і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 312 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (126,6 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 20. Одержану таблетку з плівковим покриттям поміщали до щільно закритої скляної колби і зберігали при 60°C протягом 2 тижнів, і 30 при 40°C, 75% RH протягом 2 або 6 місяців. Таблетку з плівковим покриттям поміщали до скляної колби, і зберігали у відкритій колбі при 40°C, 75% RH протягом 2 або 6 місяців.

Таблиця 20

Композиція водного розчину плівкового покриття

композиція	кількість (мг)
1) гідроксипропілметилцелюлоза	10,8
2) оксид титану	1
3) оксид заліза (III)	0,2
4) очищена вода	108
Загалом	120,0

Приклад 19 (зразок 21)

- 5 Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 4 (зразок 6, 300,0 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (НСТ-MINI тип, виробництва Freund Corporation), і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 312 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (145,0 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 21. Одержану таблетку з плівковим покриттям поміщали до щільно закритої скляної колби і зберігали при 60°C протягом 2 тижнів, і
- 10 при 40°C, 75% RH протягом 2 або 6 місяців. Таблетку з плівковим покриттям поміщали до скляної колби, і зберігали у відкритій колбі при 40°C, 75% RH протягом 2 або 6 місяців.

Таблиця 21

Композиція водного розчину плівкового покриття

композиція	кількість (мг)
1) гідроксипропілметилцелюлоза	10,8
2) оксид титану	1
3) оксид заліза (III)	0,2
4) очищена вода	108
Загалом	120,0

Приклад 20 (зразок 22)

- 15 Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 5 (зразок 7, 300,1 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (НСТ-MINI тип, виробництва Freund Corporation), і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 312 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (143,5 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 22. Одержану таблетку з плівковим покриттям поміщали до щільно закритої скляної колби і зберігали при 60°C протягом 2 тижнів, і
- 20 при 40°C, 75% RH протягом 2 або 6 місяців. Таблетку з плівковим покриттям поміщали до скляної колби, і зберігали у відкритій колбі при 40°C, 75% RH протягом 2 або 6 місяців.

Таблиця 22

Композиція водного розчину плівкового покриття

композиція	кількість (мг)
1) гідроксипропілметилцелюлоза	10,8
2) оксид титану	1
3) оксид заліза (III)	0,2
4) очищена вода	108
Загалом	120,0

25 Приклад 21 (зразок 23)

- Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 6 (зразок 8, 300,1 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (НСТ-MINI тип, виробництва Freund Corporation), і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 312 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (158,3 г), який має

співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 23. Одержану таблетку з плівковим покриттям поміщали до щільно закритої скляної колби і зберігали при 60°C протягом 2 тижнів, і при 40°C, 75% RH протягом 2 або 6 місяців. Таблетку з плівковим покриттям поміщали до скляної колби, і зберігали у відкритій колбі при 40°C, 75% RH протягом 2 або 6 місяців.

5

Таблиця 23

Композиція водного розчину плівкового покриття

композиція	кількість (мг)
1) гідроксипропілметилцелюлоза	10,8
2) оксид титану	1
3) оксид заліза (III)	0,2
4) очищена вода	108
Загалом	120,0

Приклад 22 (зразок 24)

Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 7 (зразок 9, 300,0 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (НСТ-MINI тип, виробництва Freund Corporation), і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 312 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (138,1 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 24. Одержану таблетку з плівковим покриттям поміщали до щільно закритої скляної колби і зберігали при 60°C протягом 2 тижнів, і при 40°C, 75% RH протягом 2 або 6 місяців. Таблетку з плівковим покриттям поміщали до скляної колби, і зберігали у відкритій колбі при 40°C, 75% RH протягом 2 або 6 місяців.

10

15

Таблиця 24

Композиція водного розчину плівкового покриття

композиція	кількість (мг)
1) гідроксипропілметилцелюлоза	10,8
2) оксид титану	1
3) оксид заліза (III)	0,2
4) очищена вода	108
Загалом	120,0

Приклад 23 (зразок 25)

Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 8 (зразок 10, 350,1 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (НСТ-MINI тип, виробництва Freund Corporation), і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 209 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (192,0 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 25. Одержану таблетку з плівковим покриттям поміщали до щільно закритої скляної колби і зберігали при 60°C протягом 2 тижнів, і при 40°C, 75% RH протягом 2 місяців. Таблетку з плівковим покриттям поміщали до скляної колби, і зберігали у відкритій колбі при 40°C, 75% RH протягом 2 місяців.

20

25

Таблиця 25

Композиція водного розчину плівкового покриття

композиція	кількість (мг)
1) гідроксипропілметилцелюлоза	6,732
2) макроголь 6000	1,350
3) оксид титану	0,9
4) оксид заліза (III)	0,018
5) очищена вода	90
Загалом	99,0

Приклад 24 (зразок 26)

Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 9 (зразок 11, 350,0 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (НСТ-MINI тип, виробництва Freund Corporation), і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 209 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (182,3 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 26. Одержану таблетку з плівковим покриттям поміщали до щільно закритої скляної колби і зберігали при 60°C протягом 2 тижнів, і при 40°C, 75% RH протягом 2 місяців. Таблетку з плівковим покриттям поміщали до скляної колби, і зберігали у відкритій колбі при 40°C, 75% RH протягом 2 місяців.

Таблиця 26

Композиція водного розчину плівкового покриття

композиція	кількість (мг)
1) гідроксипропілметилцелюлоза	6,732
2) макроголь 6000	1,350
3) оксид титану	0,9
4) оксид заліза (III)	0,018
5) очищена вода	90
Загалом	99,0

Приклад 25 (зразок 27)

Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 10 (зразок 12, 350,1 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (НСТ-MINI тип, виробництва Freund Corporation), і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 209 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (189,0 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 27. Одержану таблетку з плівковим покриттям поміщали до щільно закритої скляної колби і зберігали при 60°C протягом 2 тижнів, і при 40°C, 75% RH протягом 2 місяців. Таблетку з плівковим покриттям поміщали до скляної колби, і зберігали у відкритій колбі при 40°C, 75% RH протягом 2 місяців.

Таблиця 27

Композиція водного розчину плівкового покриття

композиція	кількість (мг)
1) гідроксипропілметилцелюлоза	6,732
2) макроголь 6000	1,350
3) оксид титану	0,9
4) оксид заліза (III)	0,018
5) очищена вода	90
Загалом	99,0

Приклад 26 (зразок 28)

Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 11 (зразок 13, 240,1 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (НСТ-MINI тип, виробництва Freund Corporation), і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 209 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (126,3 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 28. Одержану таблетку з плівковим покриттям поміщали до щільно закритої скляної колби і зберігали при 60°C протягом 2 тижнів, і при 40°C, 75% RH протягом 2 місяців. Таблетку з плівковим покриттям поміщали до скляної колби, і зберігали у відкритій колбі при 40°C, 75% RH протягом 2 місяців.

Таблиця 28

Композиція водного розчину плівкового покриття

композиція	кількість (мг)
1) гідроксипропілметилцелюлоза	6,732
2) макроголь 6000	1,350
3) оксид титану	0,9
4) оксид заліза (III)	0,018
5) очищена вода	90
Загалом	99,0

Приклад 27 (зразок 29)

- 5 Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 12 (зразок 14, 3300,0 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-500, виробництва POWREX CORPORATION) і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 229 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (1480,9 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 29. Таблетку з плівковим покриттям поміщали до скляної колби, і зберігали у відкритій колбі при 40°C, 75% RH протягом 2
- 10 місяців.

Таблиця 29

Композиція водного розчину плівкового покриття

композиція	кількість (мг)
1) гідроксипропілметилцелюлоза	6,6
2) макроголь 6000	1,5
3) оксид титану	0,75
4) жовтий оксид заліза	0,075
5) оксид заліза (III)	0,075
6) очищена вода	81
Загалом	90,0

Приклад 28 (зразок 30)

- 15 Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 13 (зразок 15, 3300,0 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-500, виробництва POWREX CORPORATION) і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 229 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (1501,0 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 30. Таблетку з плівковим покриттям поміщали до скляної колби, і зберігали у закритій колбі або відкритій колбі при 40°C, 75% RH
- 20 протягом 2 місяців.

Таблиця 30

Композиція водного розчину плівкового покриття

композиція	кількість (мг)
1) гідроксипропілметилцелюлоза	6,6
2) макроголь 6000	1,5
3) оксид титану	0,75
4) жовтий оксид заліза	0,075
5) оксид заліза (III)	0,075
6) очищена вода	81
Загалом	90,0

Приклад 29 (зразок 31)

- 25 Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 14 (зразок 16, 3300,0 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-500, виробництва POWREX CORPORATION) і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 229 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (1501,0 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 30. Таблетку з плівковим покриттям поміщали до скляної колби, і зберігали у відкритій колбі при 40°C, 75% RH протягом 2 місяців.

- 5 CORPORATION) і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 229 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (1514,0 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 31. Таблетку з плівковим покриттям поміщали до скляної колби, і зберігали у закритій колбі або відкритій колбі при 40°C, 75% RH протягом 2 місяців.

Таблиця 31

Композиція водного розчину плівкового покриття

композиція	кількість (мг)
1) гідроксипропілметилцелюлоза	6,6
2) макроголь 6000	1,5
3) оксид титану	0,75
4) жовтий оксид заліза	0,075
5) оксид заліза (III)	0,075
6) очищена вода	81
Загалом	90,0

Приклад 30 (зразок 32)

- 10 Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 15 (зразок 17, 3300,0 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-500, виробництва POWREX CORPORATION) і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 229 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (1374,0 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 32. Таблетку з плівковим покриттям поміщали до скляної колби, і зберігали у закритій колбі або відкритій колбі при 40°C, 75% RH
- 15 протягом 2 місяців.

Таблиця 32

Композиція водного розчину плівкового покриття

композиція	кількість (мг)
1) гідроксипропілметилцелюлоза	6,6
2) макроголь 6000	1,5
3) оксид титану	0,75
4) жовтий оксид заліза	0,075
5) оксид заліза (III)	0,075
6) очищена вода	81
Загалом	90,0

Порівняльний Приклад3 (зразок 33)

- 20 Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить N-метил-1-[5-(2-метилфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]метанаміну фумарат (надалі буде згадуватись як сполука В), одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції, наведеному у Таблиці 33.

- 25 Тобто, сполуку В (2,680 г), маніт (483,320 г) і кристалічну целюлозу (60,0 г) поміщали у сушарку-гранулятор з псевдозрідженим шаром (LAB-1, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали та перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (300,0 г) гідроксипропілцелюлози (18,0 г), одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок пропускали через 16M (1000 мкм) сито, одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. До відкоригованого за розмірами частинок порошку (507,6 г) додавали натрій кроскармелозу (27,00 г) та стеарат магнію (5,400 г) і
- 30 перемішували, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 19K, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон діаметром 9 мм, одержуючи таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 300 мг на таблетку).

Таблиця 33

Композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку В

композиція	кількість (мг)
1) сполука В	1,340
2) маніт	241,66
3) кристалічна целюлоза	30
4) гідроксипропілцелюлоза	9
5) натрій кроскармелоза	15
6) стеарат магнію	3
загалом	300,0

Порівняльний Приклад 4 (зразок 34)

- 5 Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Порівняльному Прикладі і3 (зразок 33, 200,0 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-200, виробництва POWREX CORPORATION) і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 312 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (96,8 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 34. Одержану таблетку з плівковим покриттям поміщали до щільно закритої скляної колби і зберігали при 40°C, 75% RH протягом 2 місяців. Таблетку з плівковим покриттям поміщали до скляної колби, і зберігали у відкритій колбі при 40°C, 75% RH протягом 2 місяців.

Таблиця 34

композиція водного розчину плівкового покриття

композиція	кількість (мг)
1) гідроксипропілметицелюлоза	8,8
2) поліетиленгліколь	2
3) оксид титану	1
4) оксид заліза (III)	0,2
5) очищена вода	108
загалом	120,0

Приклад 31 (зразок 35)

- 15 Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка)і, що містить сполуку В, одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції, наведеному у Таблиці 35.

- 20 Тобто, сполуку В (24,54 г), маніт (4223,0 г), кристалічну целюлозу (540,0 г) і фумарову кислоту (126,0 г) поміщали у сушарку-гранулятор з псевдозрідженим шаром (FD-5S, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали та перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (2700,0 г) гідроксипропілцелюлози (162,0 г), одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок (4568,0 г) пропускали через млин з приводом (P-3, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho), одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. Відсортований за розмірами частинок порошок (4230,0 г), натрій кроскармелоза (225,0 г) та стеарат магнію (45,00 г) поміщали до змішувача барабанного типу (TM-15S, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho) і перемішували, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 12HUK, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон діаметром 9 мм, одержуючи таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 300 мг на таблетку).

30

Таблиця 35

Композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку В

композиція	кількість (мг)
1) сполука В	1,340
2) маніт	234,66
3) кристалічна целюлоза	30
4) гідроксипропілцелюлоза	9
5) фумарова кислота	7
6) натрій кроскармелоза	15
7) стеарат магнію	3
загалом	300,0

Приклад 32 (зразок 36)

- 5 Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 31 (зразок 35, 3300,0 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-500, виробництва POWREX CORPORATION) і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 312 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (1432,0 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 34. Одержану таблетку з плівковим покриттям поміщали до щільно закритої скляної колби і зберігали при 40°C, 75% RH протягом 2
- 10 місяців. Таблетку з плівковим покриттям поміщали до скляної колби, і зберігали у відкритій колбі при 40°C, 75% RH протягом 2 місяців.

Приклад 33 (зразок 37)

- 15 Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку В, одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції, наведеному у Таблиці 36.
- Тобто, сполуку В (5,360 г), маніт (479,2 г) і кристалічну целюлозу і (60,00 г) поміщали у сушарку-гранулятор з псевдозрідженим шаром (LAB-1, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали та перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (301,4 г) гідроксипропілцелюлози (18,0 г) і фумарову кислоту (0,60 г), одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок пропускали через 16M (1000 мкм)
- 20 сито, одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. До відкоригованого за розмірами частинок порошку (465,3 г) додавали натрій кроскармелозу (24,75 г) та стеарат магнію (4,950 г) , і перемішували, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 19K, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон діаметром 7 мм, одержуючи таблетки с
- 25 пласкою поверхнею (таблетки, 150 мг на таблетку).

Таблиця 36

Композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку В

композиція	кількість (мг)
1) сполука В	1,340
2) маніт	119,81
3) кристалічна целюлоза	15
4) гідроксипропілцелюлоза	4,5
5) фумарова кислота	0,35
6) натрій кроскармелоза	7,5
7) стеарат магнію	1,5
загалом	150,0

Приклад 34 (зразок 38)

- 30 Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 33 (зразок 37, 180,3 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-200, виробництва POWREX CORPORATION) і одержували таблетки з плівковим покриттям (таблетка, 156,1 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (75,0 г), який має співвідношення

компонентів композиції, наведене у Таблиці 37. Одержану таблетку з плівковим покриттям поміщали до щільно закритої скляної колби і зберігали при 40°C, 75% RH протягом 2 місяців. Таблетку з плівковим покриттям поміщали до скляної колби, і зберігали у відкритій колбі при 40°C, 75% RH протягом 2 місяців.

5

Таблиця 37

композиція водного розчину плівкового покриття

композиція	кількість (мг)
1) гідроксипропілметицелюлоза	4,47
2) макроголь 6000	1,02
3) оксид титану	0,508
4) жовтий оксид заліза	0,051
5) оксид заліза	0,051
6) очищена вода	54,9
загалом	61,0

Приклад 35 (зразок 39)

Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку В, одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції, наведеному у Таблиці 38.

10 Тобто, сполуку В (24,54 г), маніт (4223,0 г), кристалічну целюлозу (540,0 г) і фумарову кислоту (126,0 г) поміщали у сушарку-гранулятор з псевдозрідженим шаром (FD-5S, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали та перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (2700,0 г) гідроксипропілцелюлози (162,0 г), одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок (4568,0 г) пропускали

15 через млин з приводом (P-3, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho), одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. Відсортований за розмірами частинок порошок (4230,0 г), натрій кроскармелоза (225,0 г) та стеарат магнію (45,00 г) поміщали до змішувача барабанного типу (TM-15S, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho) і перемішували, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи

20 роторну таблетувальну машину (COLLECT 12HUK, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.) використовуючи пуансон діаметром 7 мм, одержуючи таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 150 мг на таблетку).

Таблиця 38

Композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку В

композиція	кількість (мг)
1) сполука В	0,67
2) маніт	117,33
3) кристалічна целюлоза	15
4) гідроксипропілцелюлоза	4,5
5) фумарова кислота	3,5
6) натрій кроскармелоза	7,5
7) стеарат магнію	1,5
загалом	150,0

25 Приклад 36 (зразок 40)

Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 35 (зразок 39, 3300,0 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-500, виробництва POWREX CORPORATION), і таблетки з плівковим покриттям (приблизно 156 мг на таблетку) одержували розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (1470,0 г), який має

30 співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 34. Одержану таблетку з плівковим покриттям поміщали до щільно закритої скляної колби і зберігали при 40°C, 75% RH протягом 2 місяців. Таблетку з плівковим покриттям поміщали до скляної колби, і зберігали у відкритій колбі при 40°C, 75% RH протягом 2 місяців.

Приклад 37 (зразок 41)

Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку В, одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції, наведеному у Таблиці 39.

Тобто, сполуку В (245,4 г), маніт (4003,0 г), кристалічну целюлозу (540,0 г) і фумарову кислоту (126,0 г) поміщали у сушарку-гранулятор з псевдозрідженим шаром (FD-5S, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали та перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (2700,0 г) гідроксипропілцелюлози (162,0 г), одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок (4568,0 г) пропускали через млин з приводом (P-3, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho), одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. Відсортований за розмірами частинок порошок (4230,0 г), натрій кроскармелоза (225,0 г) та стеарат магнію (45,00 г) поміщали до змішувача барабанного типу (TM-15S, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho) і перемішували, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 12HUK, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон діаметром 9 мм, одержуючи таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 300 мг на таблетку).

Таблиця 39

Композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку В

композиція	кількість (мг)
1) сполука В	13,4
2) маніт	222,6
3) кристалічна целюлоза	30
4) гідроксипропілцелюлоза	9
5) фумарова кислота	7
6) натрій кроскармелоза	15
7) стеарат магнію	3
загалом	300,0

Приклад 38 (зразок 42)

Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 37 (зразок 41, 3300,0 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-500, виробництва POWREX CORPORATION) і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 312 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (1425,0 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 34. Одержану таблетку з плівковим покриттям поміщали до щільно закритої скляної колби і зберігали при 40°C, 75% RH протягом 2 місяців. Таблетку з плівковим покриттям поміщали до скляної колби, і зберігали у відкритій колбі при 40°C, 75% RH протягом 2 місяців.

Приклад 39 (зразок 43)

Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку В, одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції, наведеному у Таблиці 40.

Тобто, сполуку В (981,5 г), маніт (3267,0 г), кристалічну целюлозу (540,0 г) і фумарову кислоту (126,0 г) поміщали у сушарку-гранулятор з псевдозрідженим шаром (FD-5S, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали та перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (2700,0 г) гідроксипропілцелюлози (162,0 г), одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок (4568,0 г) пропускали через млин з приводом (P-3, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho), одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. Відсортований за розмірами частинок порошок (4230,0 г), натрій кроскармелозу (225,0 г) та стеарат магнію (45,00 г) поміщали до змішувача барабанного типу (TM-15S, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho) і перемішували, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 12HUK, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон діаметром 9 мм, одержуючи таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 300 мг на таблетку).

Таблиця 40

Композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку В

композиція	кількість (мг)
1) сполука В	53,6
2) маніт	182,4
3) кристалічна целюлоза	30
4) гідроксипропілцелюлоза	9
5) фумарова кислота	7
6) натрій кроскармелоза	15
7) стеарат магнію	3
загалом	300,0

Приклад 40 (зразок 44)

5 Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 39 (зразок 43, 3300,0 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-500, виробництва POWREX CORPORATION) і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 312 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (1417,2 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 34. Одержану таблетку з плівковим покриттям поміщали до щільно закритої скляної колби і зберігали при 40°C, 75% RH протягом 2
10 місяців. Таблетку з плівковим покриттям поміщали до скляної колби, і зберігали у відкритій колбі при 40°C, 75% RH протягом 2 місяців.

Порівняльний Приклад 5 (зразок 45)

15 Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить 1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанаміну фумарат (надалі буде згадуватись як сполука С) одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції, наведеному у Таблиці 41.

20 Тобто, сполуку С (2.318 г), маніт (483,7 г) і кристалічну целюлозу (60,0 г) поміщали у сушарку з псевдозрідженим шаром (LAB-1, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали та перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (300,0 г) гідроксипропілцелюлози (18,0 г), одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок пропускали через 16М (1000 мкм) сито, одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. До відкоригованого за розміром частинок порошку (507,6 г) додавали натрій кроскармелозу (27,0 г) та стеарат магнію (5,40 г) і перемішували у ємності, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи
25 роторну таблетувальну машину (COLLECT 19K, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон діаметром 9 мм, одержуючи таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 300 мг на таблетку).

Таблиця 41

Композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку С

композиція	кількість (мг)
1) сполука С	1,159
2) маніт	238,841
3) кристалічна целюлоза	30
4) гідроксипропілцелюлоза	9
5) натрій кроскармелоза	5
6) стеарат магнію	3
загалом	300,0

30 Порівняльний Приклад 6 (зразок 46)

Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Порівняльному Прикладі 5 (зразок 45, 200,0 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (Hicoater mini, виробництва Freund Corporation), і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 312 мг на

- таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (136.3 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 42. Одержану таблетку з плівковим покриттям поміщали до щільно закритої скляної колби і зберігали при 40°C, 75% RH протягом 1 місяця. Таблетку з плівковим покриттям поміщали до скляної колби, і зберігали у відкритій колбі при 40°C, 75% RH протягом 1 місяця.

Таблиця 42

композиція водного розчину плівкового покриття

композиція	кількість (мг)
1) гідроксипропілметилцелюлоза	8,8
2) поліетиленгліколь	2
3) оксид титану	1
4) оксид заліза	0,2
5) очищена вода	108
загалом	120,0

Приклад 41 (зразок 47)

- Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку С одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції, наведеному у Таблиці 43.

- Тобто, сполуку С (2.318 г), маніт (482,082 г) і кристалічну целюлозу (60 г) поміщали у сушарку-гранулятор з псевдозрідженим шаром (LAB-1, виробництва POWREX CORPORATION), попередньо нагрівали і перемішували. Одержували гранульований порошок, розпилюючи на нього водний розчин (300,0 г) винної кислоти (1,60 г) і гідроксипропілцелюлози (18,0 г). Одержаний гранульований порошок пропускали через 16M (1000 мкм) сито, одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. До відкоригованого за розміром частинок порошку (451,2 г) додавали натрій кроскармелозу (24,08 г) та стеарат магнію (4,81 г), і перемішували у ємності, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 19K, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон діаметром 9 мм, одержуючи таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 300 мг на таблетку).

Таблиця 43

Композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку С

композиція	кількість (мг)
1) сполука С	1,159
2) маніт	241,041
3) кристалічна целюлоза	30
4) гідроксипропілцелюлоза	9
5) винна кислота	0,8
6) натрій кроскармелоза	15
7) стеарат магнію	3
загалом	300,0

Приклад 42 (зразок 48)

- Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 41 (зразок 47, 200,23 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (Hicoater mini, виробництва Freund Corporation), і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 312 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (101,7 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 42. Одержану таблетку з плівковим покриттям поміщали до щільно закритої скляної колби і зберігали при 40°C, 75% RH протягом 1 місяця.

Приклад 43 (зразок 49)

Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку С одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції, наведеному у Таблиці 44.

- Тобто, сполуку С (6,954 г), маніт (477.4 г) і кристалічну целюлозу (60 г) поміщали у сушарку-гранулятор з псевдозрідженим шаром (LAB-1, виробництва POWREX CORPORATION), попередньо нагрівали і перемішували. Одержували гранульований порошок, розпилюючи на нього водний розчин (300,0 г) винної кислоти (1,60 г) і гідроксипропілцелюлози (18,0 г).
- 5 Одержаний гранульований порошок пропускали через 16М (1000 мкм) сито, одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. До відкоригованого за розмірами частинок порошку (376,0 г) додавали натрій кроскармелозу (20,00 г) та стеарат магнію (4,00 г) і перемішували, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 19K, виробництва Kikusui
- 10 Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон з діаметром 6 мм, одержуючи таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 100 мг на таблетку).

Таблиця 44

Композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку С

композиція	кількість (мг)
1) сполука С	1,159
2) маніт	79,5743
3) кристалічна целюлоза	30
4) гідроксипропілцелюлоза	3
5) винна кислота	0,2667
6) натрій кроскармелоза	5
7) стеарат магнію	1
загалом	100,0

- Приклад 44 (зразок 50)
- 15 Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 43 (зразок 49, 280,03 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (Hicoater mini, виробництва Freund Corporation), і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 104 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (115,4 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 42. Одержану таблетку з плівковим
- 20 покриттям поміщали до щільно закритої скляної колби і зберігали при 40°C, 75% RH протягом 1 місяця. Таблетку з плівковим покриттям поміщали до скляної колби, і зберігали у відкритій колбі при 40°C, 75% RH протягом 1 місяця.
- Експериментальний Приклад 1 (спосіб визначення розкладеного продукту)
- 25 Таблетки з плівковим покриттям Порівняльного Прикладу 2, Прикладів 1 - 3 і Прикладів 16 – 30 досліджували протягом утворення продукту розкладання U-6 сполуки А (відносний час затримки: приблизно 0,70) та інших продуктів розкладання перед зберіганням (на початку) і після зберігання. Розкладений продукт досліджували шляхом екстрагування таблеток сумішшю 0,05 моль/л фосфорна кислота/MeCN (19:1) або сумішшю вода/MeCN (19:1) за допомогою ВЕРХ. Умови дослідження за допомогою ВЕРХ є наступними.
- 30 детектор: спектрофотометр ультрафіолетового діапазону поглинання (вимірювання при довжині хвилі: 230 нм)
колонка: CAPCELL PAK C18 MGII, 3 мкм, 4,6 мм в. д.×150 мм (виробництва Shiseido Co., Ltd.)
температура в колонці: фіксована температура приблизно 25°C
- 35 рухома фаза А : суміш 0,05 моль/л натрій-фосфатний буфер (pH 6,0)/ацетонітрил (95:5)
рухома фаза В : суміш 0,05 моль/л натрій-фосфатний буфер (pH 6,0)/ацетонітрил (40:60)
витрата рухомої фази: градієнт густини контролювали шляхом зміни співвідношення суміші рухомої фази А і рухомої фази В як наведено нижче.

Таблиця 45

час (хв.) після ін'єкції	рухома фаза А (%)	рухома фаза В (%)
0	100	0
10	80	20
60	70	3
110	0	100
110,1	100	0
120	100	0

Діапазон вимірювання площі піку: 110 хв.

Результати експерименту 1

- 5 Визначали продукти розкладання перед зберіганням і після зберігання при 60°C протягом 2 тижнів і результати загалом продукту розкладання і U-6, що значно підвищувались у відсутності органічної кислоти, наведені у Таблиці 46.

Таблиця 46

Продукт розкладання після зберігання при 60°C протягом 2 тижнів

Зразок	таблетка або таблетка з плівковим покриттям	Концен-трація сполук и А (%)	Концен-трація органічної кислоти	Стан зберігання	До зберігання		Після зберігання	
					загальний вміст продукту розкладання (%)	продукт розкладання U-6 (%)	загальний вміст продукту розкладання (%)	продукт розкладання U-6 (%)
зразок 2 (порівняльний контроль)	таблетка з плівковим покриттям	0,4	0	закрита скляна пляшка	0,68	0,31	2,00	1,48
зразок 3	таблетка	0,4	0,3	закрита скляна пляшка	0,92	0,27	1,20	0,55
зразок 4	таблетка	0,4	10	закрита скляна пляшка	0,90	0,25	1,12	0,48
зразок 5	таблетка	0,4	10	закрита скляна пляшка	0,91	0,27	1,16	0,48
зразок 18	таблетка з плівковим покриттям	0,4	0,3	закрита скляна пляшка	0,88	0,26	1,15	0,54
зразок 19	таблетка з плівковим покриттям	0,4	10	закрита скляна пляшка	0,89	0,26	1,11	0,49
зразок 20	таблетка з плівковим покриттям	0,4	10	закрита скляна пляшка	0,88	0,26	1,12	0,48
зразок 21	таблетка з плівковим покриттям	0,4	0,3	закрита скляна пляшка	0,91	0,28	1,90	1,28
зразок 22	таблетка з плівковим покриттям	0,4	0,5	закрита скляна пляшка	0,95	0,28	1,65	1,04
зразок 23	таблетка з плівковим покриттям	0,4	1,0	закрита скляна пляшка	0,86	0,26	1,41	0,85

зразок 24	таблетка з плівковим покриттям	0,4	2,3	закрита скляна пляшка	0,86	0,26	1,07	0,30
зразок 25	таблетка з плівковим покриттям	3,3	2,5	закрита скляна пляшка	0,76	0,25	0,80	0,30
зразок 26	таблетка з плівковим покриттям	13,4	2,5	закрита скляна пляшка	0,74	0,25	0,77	0,27
зразок 27	таблетка з плівковим покриттям	26,7	2,5	закрита скляна пляшка	0,60	0,20	0,61	0,20
зразок 28	таблетка з плівковим покриттям	26,7	10	закрита скляна пляшка	0,61	0,20	0,61	0,20

Результати експерименту 2

5 Визначали продукти розкладання перед зберіганням і після зберігання при 40°C, 75% RH протягом 2 місяців і результати загалом продукту розкладання і U-6, що значно підвищувались у відсутності органічної кислоти, наведені у Таблиці 47.

Таблиця 47

Продукт розкладання після зберігання при 40°C, ВВ 75% протягом 2 тижнів

Зразок	таблетка або таблетка з плівковим покриттям	Концентрація сполуки A (%)	Концентрація органічної кислоти	Стан зберігання	До зберігання		Після зберігання	
					загальний вміст продукту розкладання (%)	продукт розкладання U-6 (%)	загальний вміст продукту розкладання (%)	продукт розкладання U-6 (%)
зразок 2 (порівняльний контроль)	таблетка з плівковим покриттям	0,4	0	закрита скляна пляшка	0,68	0,31	1,91	1,38
зразок 18	таблетка з плівковим покриттям	0,4	0,3	закрита скляна пляшка	0,88	0,26	1,11	0,47
				відкрита скляна пляшка	0,88	0,26	0,99	0,39
зразок 19	таблетка з плівковим покриттям	0,4	10	закрита скляна пляшка	0,89	0,26	1,03	0,44
				відкрита скляна пляшка	0,89	0,26	1,38	0,37
зразок 20	таблетка з плівковим покриттям	0,4	10	закрита скляна пляшка	0,88	0,26	1,08	0,47
				відкрита скляна пляшка	0,88	0,26	1,09	0,37
зразок 21	таблетка з плівковим покриттям	0,4	0,3	закрита скляна пляшка	0,91	0,28	1,90	1,08
				відкрита скляна пляшка	0,91	0,28	1,17	0,52

зразок 22	таблетка з плівковим покриттям	0,4	0,5	закрита скляна пляшка	0,95	0,28	1,47	0,87
				відкрита скляна пляшка	0,95	0,28	1,00	0,46
зразок 23	таблетка з плівковим покриттям	0,4	1,0	закрита скляна пляшка	0,86	0,26	1,45	0,74
				відкрита скляна пляшка	0,86	0,26	0,97	0,40
зразок 24	таблетка з плівковим покриттям	0,4	2,3	закрита скляна пляшка	0,86	0,26	1,01	0,43
				відкрита скляна пляшка	0,86	0,26	1,08	0,35
зразок 25	таблетка з плівковим покриттям	3,3	2,5	закрита скляна пляшка	0,76	0,25	0,95	0,32
				відкрита скляна пляшка	0,76	0,25	0,81	0,30
зразок 26	таблетка з плівковим покриттям	13,4	2,5	закрита скляна пляшка	0,74	0,25	0,84	0,30
				відкрита скляна пляшка	0,74	0,25	0,80	0,28
зразок 27	таблетка з плівковим покриттям	26,7	2,5	закрита скляна пляшка	0,60	0,20	0,78	0,30
				відкрита скляна пляшка	0,60	0,20	0,74	0,28
зразок 28	таблетка з плівковим покриттям	26,7	2,5	закрита скляна пляшка	0,61	0,20	0,87	0,29
				відкрита скляна пляшка	0,61	0,20	1,23	0,39
зразок 29	таблетка з плівковим покриттям	1,5	2,5	закрита скляна пляшка	0,74	0,31	0,98	0,45
				відкрита скляна пляшка	0,74	0,31	0,75	0,35
зразок 30	таблетка з плівковим покриттям	3,0	2,5	закрита скляна пляшка	0,71	0,29	0,81	0,34
				відкрита скляна пляшка	0,71	0,29	0,70	0,30

зразок 31	таблетка з плівковим покриттям	6,1	2,5	закрита скляна пляшка	0,79	0,29	0,83	0,32
				відкрита скляна пляшка	0,79	0,29	0,75	0,29
зразок 32	таблетка з плівковим покриттям	12,1	2,5	закрита скляна пляшка	0,68	0,27	0,72	0,29
				відкрита скляна пляшка	0,68	0,27	0,74	0,27

Результати експерименту 3

5 Визначали продукти розкладання перед зберіганням і після зберігання при 40°C, 75% RH протягом 6 місяців і результати щодо загальної кількості продукту розкладання і U-6, що значно підвищені у відсутності органічної кислоти, наведені у Таблиці 48.

Таблиця 48

Продукт розкладання після зберігання при 40°C, ВВ 75% протягом 6 місяців

Зразок	Таблетка або таблетка з плівковим покриттям	Концентрація сполук A (%)	Концентрація органічної кислоти	Стан зберігання	До зберігання		Після зберігання	
					Загальний вміст продукту розкладання (%)	продукт розкладання U-6 (%)	загальний вміст продукту розкладання (%)	продукт розкладання U-6 (%)
зразок 2 (порівняльний контроль)	таблетка з плівковим покриттям	0,4	0	закрита скляна пляшка	0,68	0,31	2,80	2,07
				відкрита скляна пляшка	0,68	0,31	3,19	2,1
зразок 18	таблетка з плівковим покриттям	0,4	0,3	закрита скляна пляшка	0,88	0,26	1,45	0,65
				відкрита скляна пляшка	0,88	0,26	1,18	0,50
зразок 19	таблетка з плівковим покриттям	0,4	10	закрита скляна пляшка	0,89	0,26	1,03	0,54
				відкрита скляна пляшка	0,89	0,26	1,49	0,46
зразок 20	таблетка з плівковим покриттям	0,4	10	закрита скляна пляшка	0,88	0,26	1,21	0,58
				відкрита скляна пляшка	0,88	0,26	1,77	0,48

зразок 21	таблетка з плівковим покриттям	0,4	0,3	закрита скляна пляшка	0,91	0,28	2,66	1,77
				відкрита скляна пляшка	0,91	0,28	1,59	0,87
зразок 22	таблетка з плівковим покриттям	0,4	0,5	закрита скляна пляшка	0,95	0,28	2,32	1,45
				відкрита скляна пляшка	0,95	0,28	1,50	0,66
зразок 23	таблетка з плівковим покриттям	0,4	1,0	закрита скляна пляшка	0,86	0,26	1,92	1,12
				відкрита скляна пляшка	0,86	0,26	1,16	0,58
зразок 24	таблетка з плівковим покриттям	0,4	2,3	закрита скляна пляшка	0,86	0,26	1,29	0,65
				відкрита скляна пляшка	0,86	0,26	1,15	0,49

При додаванні органічної кислоти, підвищення продукту розкладання U-6 стримувалось незалежно від умов зберігання і стану цілісності. Особливо, підвищення продукту розкладання U-6, яке значно підвищується при відсутності органічної кислоти, значно стримувалось.

Кількість U-6 значно зменшувалася, коли додавали фумарову кислоту під час гранулювання, використовуючи будь-яке додавання розчину/дисперсії, включаючи розчинену або дисперговану у воді фумарову кислоту, та розчину або дисперсії, що розпилюється, додавання порошку, включаючи додавання органічної кислоти у вигляді порошку, і комбіноване додавання розчину/дисперсії та порошку.

Підвищення розкладеного продукту стримувалось при підвищенні концентрації органічної кислоти в таблетці. Коли концентрація органічної кислоти складала 1% або більше, значно стримувалось підвищення U-6. Коли концентрація складала 2% або більше, стримуючий ефект продовжував значно підвищуватись.

При додаванні органічної кислоти, спостерігався значний стримуючий ефект розкладання продукту в обох, як у таблетці з пласкою поверхнею (таблетка), так і у таблетці з плівковим покриттям, та у таблетці з пласкою поверхнею (таблетка) і у таблетці з плівковим покриттям не спостерігалось відмінності у степені підвищення.

При додаванні органічної кислоти, спостерігався стримуючий ефект розкладання продукту незалежно від концентрації сполуки А.

Експериментальний Приклад 2 (спосіб визначення кількості розкладеного продукту)

Таблетки з плівковим покриттям Порівняльного Приклад 4 досліджували протягом утворення продукту розкладання U-1 сполуки В (відносний час затримки: приблизно 0,75) та інших продуктів розкладання, перед зберіганням (на початку) і після зберігання (зразок 34). Розкладений продукт визначали шляхом екстракції таблеток сумішшю вода/MeCN (1:3) за допомогою ВЕРХ. Умови дослідження за допомогою ВЕРХ є наступними.

детектор: спектрофотометр ультрафіолетового діапазону поглинання (вимірювання при довжині хвилі: 230 нм)

колонка: CAPCELL PAK C18 MGII, 3 мкм, 4,6 мм в.д.×100 мм (виробництва Shiseido Co., Ltd.)

температура в колонці: фіксована температура приблизно 40°C

рухома фаза А: суміш 0,05 моль/л натрій-фосфатний буфер (pH 7,0)/ацетонітрил (9:1)

рухома фаза В: суміш 0,05 моль/л натрій-фосфатний буфер (pH 7,0)/ацетонітрил (2:3)

витрата рухомої фази: градієнт густини контролювали шляхом зміни співвідношення суміші рухомої фази А і рухомої фази В наступним чином.

Таблиця 49

час (хв.) після ін'єкції	рухома фаза А (%)	рухома фаза В (%)
0	100	0
100	0	100
100,1	100	0
110	100	0
Діапазон вимірювання площі піку: 100 хв.		

Експериментальний Приклад 3 (спосіб визначення кількості розкладеного продукту)

- 5 Таблетки з плівковим покриттям Прикладів 32, 34, 36, 38 і 40 досліджували протягом утворення продукту розкладання U-1 сполуки В (відносний час затримки: приблизно 0,75) та інших продуктів розкладання, перед зберіганням (на початку) і після зберігання. Розкладений продукт визначали шляхом екстракції таблеток сумішшю вода/MeCN (1:3) за допомогою ВЕРХ. Умови дослідження за допомогою ВЕРХ є наступними.

- 10 детектор: спектрофотометр ультрафіолетового діапазону поглинання (вимірювання при довжині хвилі: 230 нм)

колонка: CAPCELL PAK C18 MGII, 3 мкм, 4,6 мм в.д.×100 мм (виробництва Shiseido Co., Ltd.)

температура в колонці: фіксована температура приблизно 40°C

рухома фаза А: суміш 0,03 моль/л натрій-фосфатний буфер (pH 7,0)/ацетонітрил (9:1)

рухома фаза В: суміш 0,03 моль/л натрій-фосфатний буфер (pH 7,0)/ацетонітрил (2:3)

- 15 витрата рухомої фази: градієнт густини контролювали шляхом зміни співвідношення суміші рухомої фази А і рухомої фази В таким самим чином як у Таблиці 49.

Результати експерименту 4

- 20 Визначали продукти розкладання перед зберіганням і після зберігання у закритій колбі або у відкритій колбі при 40°C, 75% RH протягом 2 місяців, і результати загалом продукту розкладання і U-1, що значно підвищувались у відсутності органічної кислоти, наведені у Таблиці 50.

Таблиця 50

Продукт розкладання після зберігання при 40°C, ВВ 75% протягом 2 місяців

Зразок	Таблетка або таблетка з плівковим покриттям	Концентрація сполуки В (%)	Концентрація органічної кислоти	Стан зберігання	До зберігання		Після зберігання	
					загальний вміст продукту розкладання (%)	продукт розкладання U-1 (%)	загальний вміст продукту розкладання (%)	продукт розкладання U-1 (%)
зразок 34 (порівняльний контроль)	таблетка з плівковим покриттям	0,4	0	закрита скляна пляшка	2,45	0,86	5,06	3,14
				відкрита скляна пляшка	2,45	0,86	5,93	3,51
зразок 36	таблетка з плівковим покриттям	0,4	2,3	закрита скляна пляшка	2,25	0,79	4,56	2,01
				відкрита скляна пляшка	2,36	0,87	3,14	1,36
зразок 38	таблетка з плівковим покриттям	0,9	0,2	закрита скляна пляшка	1,86	0,71	2,75	1,22
				відкрита скляна пляшка	1,86	0,71	2,37	1,10

зразок 40	таблетка з плівковим покриттям	0,4	2,3	закрита скляна пляшка	2,33	0,81	5,18	2,11
				відкрита скляна пляшка	2,33	0,81	3,34	1,27
зразок 42	таблетка з плівковим покриттям	4,5	2,3	закрита скляна пляшка	2,23	0,78	2,60	0,92
				відкрита скляна пляшка	2,23	0,78	2,18	0,81
зразок 44	таблетка з плівковим покриттям	17,9	2,3	закрита скляна пляшка	2,25	0,80	2,40	0,90
				відкрита скляна пляшка	2,25	0,80	2,21	0,79

При додаванні органічної кислоти, незалежно від умов зберігання і стану цілісності, стримували підвищення кількості розкладеного продукту U-1. Зокрема, підвищення кількості розкладеного продукту U-1, що значно підвищується у відсутності органічної кислоти, значно стримувалось.

Кількість U-1 значно зменшувалась, коли під час гранулювання додавали фумарову кислоту, використовуючи будь-яке додавання розчину/дисперсії, включаючи розчинену або дисперговану у воді фумарову кислоту, та розчину або дисперсії, що ропилується, додавання порошку, включаючи додавання органічної кислоти у вигляді порошку, і комбіноване додавання розчину/дисперсії та порошку.

Внаслідок додавання органічної кислоти, спостерігався стримуючий ефект розкладання продукту незалежно від концентрації сполуки В.

Експериментальний Приклад 4 (спосіб визначення кількості розкладеного продукту)

Таблетки з плівковим покриттям Порівняльного Прикладу 6 та Прикладів 42 і 44 досліджували протягом утворення продукту розкладання сполуки С, перед зберіганням (на початку) і після зберігання. Кількість продукту розкладання U-2 (відносний час затримки: приблизно 0,6), продукту розкладання U-3 (відносний час затримки: приблизно 0,8) та інших продуктів розкладання визначали шляхом екстракції таблеток сумішшю 0,02 моль/л фосфатний буфер (pH 7,0)/ацетонітрил (2:1) за допомогою ВЕРХ. Умови дослідження за допомогою ВЕРХ є наступними.

детектор: спектрофотометр ультрафіолетового діапазону поглинання (вимірювання при довжині хвилі: 230 нм)

колонка: Zorbax Eclipse XDB-C18, 5 мкм, 4,6 мм в.д.×150 мм (виробництва Agilent)

температура в колонці: фіксована температура приблизно 25°C

рухома фаза А: суміш 0,02 моль/л фосфатний буфер (pH 7,0)/ацетонітрил (19:1)

рухома фаза В: суміш ацетонітрил/0,02 моль/л фосфатний буфер (pH 7,0) (3:2)

витрата рухомої фази: градієнт густини контролювали шляхом зміни співвідношення суміші рухомої фази А і рухомої фази В наступним чином.

Таблиця 51

час (хв.) після ін'єкції	рухома фаза А (%)	рухома фаза В (%)
0	100	0
5	100	0
80	0	100
81	100	0
90	100	0
Діапазон вимірювання площі піку: 80 хв.		

Результати експерименту 5

Кількість продуктів розкладання визначали перед зберіганням і після зберігання у закритій скляній колбі при 40°C, 75% RH протягом 1 місяця, і загальну кількість розкладеного продукту та

кількості U-2 і U-3, що значно підвищувались у відсутності органічної кислоти, наведені у Таблиці 52.

Таблиця 52

Продукт розкладання після зберігання при 40°C, ВВ 75% протягом 1 місяців

Зразок	Концен-трація сполук и (%)	Концен-трація органічн ої кислоти	Стан зберіган-ня	До зберігання			Після зберігання		
				загальний вміст продукту розкладан-ня (%)	продукт розклада-н-ня U-2 (%)	продукт розклада-н-ня U-3 (%)	загальни й вміст продукту розклада-н-ня (%)	продукт розклада-н-ня U-2 (%)	продукт розклада-н-ня U-3 (%)
зразок 46 (порівняль-ний контроль)	0,4	0	закрита скляна пляшка	3,23	0,54	1,55	12,47	2,99	7,50
			відкрит а скляна пляшка	3,23	0,54	1,55	7,68	2,38	3,76
зразок 48	0,4	0,3	закрита скляна пляшка	0,87	0,10	0,10	2,39	0,31	0,98
зразок 50	1,2	0,3	закрита скляна пляшка	1,13	0,11	0,13	3,89	0,38	1,62
			відкрит а скляна пляшка	1,13	0,11	0,13	4,32	0,63	2,29

5 Внаслідок додавання органічної кислоти, підвищення кількостей розкладених продуктів U-2 та U-3 стримувалось незалежно від умов зберігання і стану цілісності. Зокрема, підвищення кількостей розкладених продуктів U-2 та U-3, що значно підвищувались у відсутності органічної кислоти, значно стримувались.

10 Внаслідок додавання органічної кислоти, спостерігався стримуючий ефект незалежно від концентрації сполуки С.

Тверда препаративна форма представленого винаходу, що містить фармацевтично активний інгредієнт, оксид титану, пластифікатор і ланцюгову органічну кислоту, яка представляє собою другий об'єкт представленого винаходу, оцінювали на стабільність під час світлового опромінювання. Результати пояснюються наведеними нижче Прикладами 45 - 71 та 15 Порівняльними Прикладами 7 - 9.

Приклад 45 (зразок 51)

20 Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить 1-[5-(2-фторфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанаміну фумарат (надалі буде згадуватись як сполука А) одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції, наведеному у Таблиці 53.

25 Тобто, сполуку А (24,340 г), маніт (4350,2 г) і кристалічну целюлозу (540,1 г) поміщали у сушарку-гранулятор з псевдозрідженим шаром (FD-5S, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали та перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (2700,0 г) гідроксипропілцелюлози (162,1 г), одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок (4568,1 г) пропускали через млин з приводом (Р-3, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho), одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок (Партію 1).

30 Сполуку А (24,341 г), маніт (4350,0 г) і кристалічну целюлозу (540,0 г) поміщали у сушарку-гранулятор з псевдозрідженим шаром (FD-5S, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали та перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (2700,0 г) гідроксипропілцелюлози (162,0 г), одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок (4568,1 г) пропускали через млин з приводом (Р-3, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho), одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок (Партію 2).

- Відсортовані за розмірами частинок порошки (Партію 1 та Партію 2, 8460,0 г), натрій кроскармелоза (450,0 г) та стеарат магнію (90,007 г) поміщали до змішувача барабанного типу (TM-60S, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho) і перемішували, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (AQUARIUS 08242L2JI, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон діаметром 9 мм, одержуючи таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 300 мг на таблетку).

Таблиця 53

композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку А (зразок 51)

композиція	кількість (мг)
1) сполука А*	1,336
2) маніт	241,664
3) кристалічна целюлоза	30
4) гідроксипропілцелюлоза	9
5) кроскармелоза	15
6) стеарат магнію	3
Загалом	300,0

- * При необхідності, вміст змінювали, використовуючи маніт як коригуючий компонент.
Приклад 46 (зразок 52)
Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 45 (зразок 51, 30,0 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-200, виробництва POWREX CORPORATION) і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 312 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (65,9 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 54. Одержані таблетки з плівковим покриттям поміщали до пластмасової чашки Петрі (45 чашка для зразків, виробництва Shinwa Kagaku), і піддавали дії ксенонового освітлення (1200000 люкс/год.), використовуючи камеру сонячної радіації для прискорених досліджень з ксеноновою лампою (SX75, виробництва Suga Test Instruments).

Таблиця 54

Композиція водного розчину плівкового покриття

композиція	кількість (мг)
1) гідроксипропілметилцелюлоза	8,8
2) макроголь6000	2
3) оксид титану	1
4) оксид заліза (III)	0,2
5) очищена вода	108
Загалом	120,0

Приклад 47 (зразок 53)

- Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 45 (зразок 51, 30,0 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-200, виробництва POWREX CORPORATION) і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 312 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (66,2 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 55. Одержані таблетки з плівковим покриттям поміщали до пластмасової чашки Петрі (45 чашка для зразків, виробництва Shinwa Kagaku), і зразки, що екрановані алюмінієвою фольгою, та неекрановані зразки піддавали дії ксенонового випромінювання (1200000 люкс/год.).

Таблиця 55

Композиція водного розчину плівкового покриття

композиція	кількість (мг)
1) гідроксипропілметилцелюлоза	8,595
2) макроголь 6000	1,953
3) оксид титану	0,977
4) оксид заліза (III)	0,195
5) фумарова кислота	0,28
6) очищена вода	108
Загалом	120,0

Приклад 48 (зразок 54)

- 5 Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 45 (зразок 51, 30,0 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-200, виробництва POWREX CORPORATION) та одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 312 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (75,1 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 56. Одержані таблетки з плівковим покриттям поміщали до пластмасової чашки Петрі (45 чашка для зразків, виробництва Shinwa Kagaku) та піддавали дії ксенонового випромінювання (1200000 люкс/год.), використовуючи камеру сонячної радіації для прискорених досліджень з ксеновою лампою (SX75, виробництва Suga Test Instruments).

Таблиця 56

Композиція водного розчину плівкового покриття

композиція	кількість (мг)
1) гідроксипропілметилцелюлоза	8,389
2) макроголь 6000	1,907
3) оксид титану	0,953
4) оксид заліза (III)	0,191
5) фумарова кислота	0,56
6) очищена вода	108
Загалом	120,0

15 Приклад 49 (зразок 55)

Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку А, одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції, наведеному у Таблиці 57.

- 20 Тобто, сполуку А (2,4074 г), маніт (432,3 г), кристалічну целюлозу (54,0 г) і фумарову кислоту (2,70 г) поміщали у сушарку-гранулятор з псевдозрідженим шаром (LAB-1, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали та перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (270,0 г) гідроксипропілцелюлози (16,2 г), одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок пропускали через 16М (1000 мкм) сито, одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. натрій кроскармелоза (22,50 г) та стеарат магнію (4,5011 г) додавали до відсортованого за розміром частинок порошку (423,0 г), і перемішували, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 19K, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон діаметром 9 мм, одержуючи таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 300 мг на таблетку).

Таблиця 57

композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку А (зразок 55)

композиція	кількість (мг)
1) сполука А*	1,336
2) маніт	240,164
3) кристалічна целюлоза	30
4) гідроксипропілцелюлоза	9
5) фумарова кислота	1,5
6) натрій кроскармелоза	15
7) стеарат магнію	3
Загалом	300,0

* При необхідності, вміст змінювали, використовуючи маніт як коригуючий компонент.

Приклад 50 (зразок 56)

5 Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку А, одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції, наведеному у Таблиці 58.

Тобто, сполуку А (2,4080 г), маніт (429,6 г), кристалічну целюлозу (54,0 г) і фумарову кислоту (5,40 г) поміщали у сушарку-гранулятор з псевдозрідженим шаром (LAB-1, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали та перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (270,0 г) гідроксипропілцелюлози (16,2 г), одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок пропускали через 16М (1000 мкм) сито, одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. До відсортованого за розміром частинок порошку (423,0 г) додавали натрій кроскармелозу (22,50 г) та стеарат магнію (4,5012 г) і перемішували, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 19К, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон діаметром 9 мм, одержуючи таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 300 мг на таблетку).

Таблиця 58

композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку А (зразок 56)

композиція	кількість (мг)
1) сполука А*	1,336
2) маніт	238,664
3) кристалічна целюлоза	30
4) гідроксипропілцелюлоза	9
5) фумарова кислота	3
6) натрій кроскармелоза	15
7) стеарат магнію	3
Загалом	300,0

* При необхідності, вміст змінювали, використовуючи маніт як коригуючий компонент.

Приклад 51 (зразок 57)

Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку А, одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції, наведеному у Таблиці 59.

Тобто, сполуку А (2,4095 г), маніт (422,4 г), кристалічну целюлозу (54,0 г) і фумарову кислоту (12,60 г) поміщали у сушарку-гранулятор з псевдозрідженим шаром (LAB-1, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали та перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (270,0 г) гідроксипропілцелюлози (16,2 г), одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок пропускали через 16М (1000 мкм) сито, одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. До відсортованого за розміром частинок порошку (423,0 г) додавали натрій кроскармелозу (22,50 г) та стеарат магнію (4,5017 г) і перемішували, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 19К, виробництва Kikusui

Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон діаметром 9 мм, одержуючи таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 300 мг на таблетку).

Таблиця 59

композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку А (зразок 57)

композиція	кількість (мг)
1) сполука А*	1,336
2) маніт	234,664
3) кристалічна целюлоза	30
4) гідроксипропілцелюлоза	9
5) фумарова кислота	7
6) натрій кроскармелоза	15
7) стеарат магнію	3
Загалом	300,0

5 * При необхідності, вміст змінювали, використовуючи маніт як коригуючий компонент.

Приклад 52 (зразок 58)

Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 49 (зразок 55, 100,0 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-200, виробництва POWREX CORPORATION) і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 312 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (49,2 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 60. Одержані таблетки з плівковим покриттям поміщали до пластмасової чашки Петрі (45 чашка для зразків, виробництва Shinwa Kagaku) і піддавали дії ксенонового випромінювання (1200000 люкс/год.), використовуючи камеру сонячної радіації для прискорених досліджень з ксеноновою лампою (SX75, виробництва Suga Test Instruments).

Таблиця 60

Композиція водного розчину плівкового покриття

композиція	кількість (мг)
1) гідроксипропілметилцелюлоза	8,8
2) макроголь 6000	2
3) оксид титану	1
4) оксид заліза (III)	0,2
5) очищена вода	108
Загалом	120,0

Приклад 53 (зразок 59)

Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 50 (зразок 56, 100,0 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-200, виробництва POWREX CORPORATION) і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 312 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (61,4 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 61. Одержані таблетки з плівковим покриттям поміщали до пластмасової чашки Петрі (45 чашка для зразків, виробництва Shinwa Kagaku) і піддавали дії ксенонового випромінювання (1200000 люкс/год.), використовуючи камеру сонячної радіації для прискорених досліджень з ксеноновою лампою (SX75, виробництва Suga Test Instruments).

Таблиця 61

Композиція водного розчину плівкового покриття

композиція	кількість (мг)
1) гідроксипропілметилцелюлоза	8,8
2) макроголь 6000	2
3) оксид титану	1
4) оксид заліза (III)	0,2
5) очищена вода	108
Загалом	120,0

Приклад 54 (зразок 60)

- 5 Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 51 (зразок 57, 100,0 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-200, виробництва POWREX CORPORATION) і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 312 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (59,5 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 62. Одержані таблетки з плівковим покриттям
- 10 поміщали до пластмасової чашки Петрі (45 чашка для зразків, виробництва Shinwa Kagaku) і піддавали дії ксенонового випромінювання (1200000 люкс/год.), використовуючи камеру сонячної радіації для прискорених досліджень з ксеноновою лампою (SX75, виробництва Suga Test Instruments).

Таблиця 62

Композиція водного розчину плівкового покриття

композиція	кількість (мг)
1) гідроксипропілметилцелюлоза	8,8
2) макроголь 6000	2
3) оксид титану	1
4) оксид заліза (III)	0,2
5) очищена вода	108
Загалом	120,0

- 15 Порівняльний Приклад 7 (зразок 61)

Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку А, одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції, наведеному у Таблиці 63.

- 20 Тобто, сполуку А (24,491 г), маніт (4350,0 г) і кристалічну целюлозу (540,0 г) поміщали у сушарку-гранулятор з псевдозрідженим шаром (FD-5S, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали та перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (2700,0 г) гідроксипропілцелюлози (162,0 г), одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок (4568,0 г) пропускали через млин з приводом (Р-3, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho), одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. Відсортований за розмірами частинок порошок (4230,0 г), натрій кроскармелоза
- 25 (225,0 г) та стеарат магнію (45,007 г) поміщали до змішувача барабанного типу (ТМ-15S, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho) і перемішували, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 12HUK, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон діаметром 9
- 30 мм, одержуючи таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 300 мг на таблетку).

Таблиця 63

Композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку А (зразок 61)

композиція	кількість (мг)
1) сполука А*	1,336
2) маніт	241,664
3) кристалічна целюлоза	30
4) гідроксипропілцелюлоза	9
5) кроскармелоза	15
6) стеарат магнію	3
Загалом	300,0

* При необхідності, вміст змінювали, використовуючи маніт як коригуючий компонент.

Порівняльний Приклад 8 (зразок 62)

- 5 Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Порівняльному Прикладі 7 (зразок 61, 3300,0 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-500, виробництва POWREX CORPORATION) і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 312 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (1372,0 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 64. Одержані таблетки з плівковим покриттям поміщали до пластмасової чашки Петрі (45 чашка для зразків, виробництва Shinwa Kagaku) і піддавали дії ксенонового випромінювання (1200000 люкс/год.), використовуючи камеру сонячної радіації для прискорених досліджень з ксеноною лампою (SX75, виробництва Suga Test Instruments).

Таблиця 64

Композиція водного розчину плівкового покриття

композиція	кількість (мг)
1) гідроксипропілметилцелюлоза	10,8
2) оксид титану	1
3) оксид заліза (III)	0,2
4) очищена вода	108
Загалом	120,0

15

Приклад 55 (зразок 63)

Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку А, одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції, наведеному у Таблиці 65.

- 20 Тобто, сполуку А (641,28 г), маніт (3503,52 г), фумарову кислоту (132,0 г) і кристалічну целюлозу (528,0 г) поміщали до сушарки-гранулятора з псевдозрідженим шаром (FD-5S, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали і перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (2640,0 г) гідроксипропілцелюлози (158,4 г), одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок (4653,0 г) пропускали через млин з приводом (P-3, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho), одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. Відсортований за розмірами частинок порошок (4342,8 г), натрій кроскармелоза (231,0 г) та стеарат магнію (46,2 г) поміщали до змішувача барабанного типу (TM-15S, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho) і перемішували, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 12HUK, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.),
- 30 використовуючи пуансон діаметром 6,5 мм, одержуючи таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 110 мг на таблетку). Одержані таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 3300,0 г) поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-500, виробництва POWREX CORPORATION) і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 114,4 мг на таблетку), розпилюючи розчин для нанесення плівкового покриття (1380,0 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 66.
- 35

Таблиця 65

композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку А

композиція	кількість (мг)
1) сполука А	13,36
2) маніт	72,99
3) кристалічна целюлоза	11
4) гідроксипропілцелюлоза	3,3
5) фумарова кислота	2,75
6) натрій кроскармелоза	5,5
7) стеарат магнію	1,1
загалом	110,0

Таблиця 66

композиція водного розчину плівкового покриття

композиція	кількість (мг)
1) гідроксипропілметилцелюлоза	6,6
2) макроголь 6000	1,5
3) оксид титану	0,75
4) жовтий оксид заліза	0,075
5) оксид заліза	0,075
6) очищена вода	81
загалом	90,0

Приклад 56 (зразок 64)

- 5 Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку А, одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції, наведеному у Таблиці 67.
- Тобто, сполуку А (641,28 г), маніт (3503,52 г), фумарову кислоту (132,0 г) і кристалічну целюлозу (528,0 г) поміщали до сушарки-гранулятора з псевдозрідженим шаром (FD-5S, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали і перемішували.
- 10 гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (2640,0 г) гідроксипропілцелюлози (158,4 г), одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок (4653,0 г) пропускали через млин з приводом (P-3, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho), одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. Відсортований за розмірами частинок порошок (4342,8 г), натрій кроскармелоза (231,0 г) та стеарат магнію (46,2 г) поміщали до змішувача
- 15 барабанного типу (TM-15S, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho) і перемішували, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 12HUK, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.) використовуючи пуансон діаметром 7 мм, одержуючи таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 165 мг на таблетку). Одержані таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 3300,0 г) поміщали до
- 20 машини для нанесення плівкового покриття (DRC-500, виробництва POWREX CORPORATION) та одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 171,6 мг на таблетку), розпилюючи розчин для нанесення плівкового покриття (1380,0 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 66.

Таблиця 67

композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку А

композиція	кількість (мг)
1) сполука А	20,04
2) маніт	109,485
3) кристалічна целюлоза	16,5
4) гідроксипропілцелюлоза	4,95
5) фумарова кислота	4,125
6) натрій кроскармелоза	8,25
7) стеарат магнію	1,65
загалом	165,0

Приклад 57 (зразок 65)

Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку А, одержували як наведено
5 нижче при співвідношенні компонентів композиції, наведеному у Таблиці 68.

Тобто, сполуку А (641,28 г), маніт (3503,52 г), фумарову кислоту (132,0 г) і кристалічну
целюлозу (528,0 г) поміщали до сушарки-гранулятора з псевдозрідженим шаром (FD-5S,
виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали і перемішували. Суміш
гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (2640,0 г) гідроксипропілцелюлози (158,4 г),
10 одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок (4653,0 г) пропускали
через млин з приводом (P-3, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho), одержуючи
відсортований за розмірами частинок порошок. Відсортований за розмірами частинок порошок
(4342,8 г), натрій кроскармелоза (231,0 г) та стеарат магнію (46,2 г) поміщали до змішувача
15 барабанного типу (TM-15S, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho) і перемішували,
одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи
роторну таблетувальну машину (COLLECT 12HUK, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.),
використовуючи пуансон діаметром 9,5 мм, одержуючи таблетки з пласкою поверхнею
(таблетки, 330 мг на таблетку). Одержані таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 3300,0 г)
20 поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-500, виробництва POWREX
CORPORATION) і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 343,2 мг на таблетку)
розпилюючи розчин для нанесення плівкового покриття (1380,0 г), який має співвідношення
компонентів композиції, наведене у Таблиці 66.

Таблиця 68

композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку А

композиція	кількість (мг)
1) сполука А	40,08
2) маніт	218,97
3) кристалічна целюлоза	33
4) гідроксипропілцелюлоза	9,9
5) фумарова кислота	8,25
6) натрій кроскармелоза	16,5
7) стеарат магнію	3,3
загалом	330,0

25 Приклад 58 (зразок 66)

Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку А, одержували як наведено
нижче при співвідношенні компонентів композиції, наведеному у Таблиці 69.

Тобто, сполуку А (641,28 г), маніт (3503,52 г), фумарову кислоту (132,0 г) і кристалічну
целюлозу (528,0 г) поміщали до сушарки-гранулятора з псевдозрідженим шаром (FD-5S,
30 виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали і перемішували. Суміш
гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (2640,0 г) гідроксипропілцелюлози (158,4 г),
одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок (4653,0 г) пропускали

- через млин з приводом (P-3, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho), одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. Відсортований за розмірами частинок порошок (4342,8 г), натрій кроскармелоза (231,0 г) та стеарат магнію (46,2 г) поміщали до змішувача барабанного типу (TM-15S, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho) і перемішували, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 12HUK, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон діаметром 14×8 мм, одержуючи таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 440 мг на таблетку). Одержані таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 3300,0 г) поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-500, виробництва POWREX CORPORATION) і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 457,6 мг на таблетку), розпилюючи розчин для нанесення плівкового покриття (1380,0 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 66.

Таблиця 69

композиція таблетки з пласкою
поверхнею (таблетка), що містить сполуку А

КОМПОЗИЦІЯ	КІЛЬКІСТЬ (МГ)
1) сполука А	53,44
2) маніт	291,96
3) кристалічна целюлоза	44
4) гідроксипропілцелюлоза	13,2
5) фумарова кислота	11
6) натрій кроскармелоза	22
7) стеарат магнію	4,4
загалом	440

- 15 Приклад 59 (зразок 67)

Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку А, одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції, наведеному у Таблиці 70.

- Тобто, сполуку А (881,76 г), маніт (3263,04 г), фумарову кислоту (132,0 г) і кристалічну целюлозу (528,0 г) поміщали до сушарки-гранулятора з псевдозрідженим шаром (FD-5S, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали і перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (2640,0 г) гідроксипропілцелюлози (158,4 г), одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок (4653,0 г) пропускали через млин з приводом (P-3, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho), одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. Відсортований за розмірами частинок порошок (4342,8 г), натрій кроскармелоза (231,0 г) та стеарат магнію (46,2 г) поміщали до змішувача барабанного типу (TM-15S, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho) і перемішували, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 12HUK, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон діаметром 6,5 мм одержуючи таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 120 мг на таблетку). Одержані таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 3300,0 г) поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-500, виробництва POWREX CORPORATION) і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 124,8 мг на таблетку), розпилюючи розчин для нанесення плівкового покриття (1380 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 66.

35

Таблиця 70

композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку А

композиція	кількість (мг)
1) сполука А	20,04
2) маніт	74,16
3) кристалічна целюлоза	12
4) гідроксипропілцелюлоза	3,6
5) фумарова кислота	3
6) натрій кроскармелоза	6
7) стеарат магнію	1,2
загалом	120

Приклад 60 (зразок 68)

- 5 Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку А, одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції, наведеному у Таблиці 71.
- 10 Тобто, сполуку А (881,76 г), маніт (3263,04 г), фумарову кислоту (132,0 г) і кристалічну целюлозу (528,0 г) поміщали до сушарки-гранулятора з псевдозрідженим шаром (FD-5S, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали і перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (2640,0 г) гідроксипропілцелюлози (158,4 г), одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок (4653,0 г) пропускали
- 15 через млин з приводом (P-3, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho), одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. Відсортований за розмірами частинок порошок (4342,8 г), натрій кроскармелозу (231,0 г) та стеарат магнію (46,2 г) поміщали до змішувача барабанного типу (TM-15S, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho) і перемішували, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 12HUK, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.)
- 20 використовуючи пуансон діаметром 7 мм, одержуючи таблетки с пласкою поверхнею (таблетки, 160 мг на таблетку). Одержані таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 3300,0 г) поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-500, виробництва POWREX CORPORATION) і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 166,4 мг на таблетку), розпилюючи розчин для нанесення плівкового покриття (1380 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 66.

Таблиця 71

композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку А

композиція	кількість (мг)
1) сполука А	26,72
2) маніт	98,88
3) кристалічна целюлоза	16
4) гідроксипропілцелюлоза	4,8
5) фумарова кислота	4
6) натрій кроскармелоза	8
7) стеарат магнію	1,6
загалом	160

25 Приклад 61 (зразок 69)

Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку А, одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції, наведеному у Таблиці 72.

- 30 Тобто, сполуку А (881,76 г), маніт (3263,04 г), фумарову кислоту (132,0 г) і кристалічну целюлозу (528,0 г) поміщали до сушарки-гранулятора з псевдозрідженим шаром (FD-5S, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали і перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (2640,0 г) гідроксипропілцелюлози (158,4 г), одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок (4653,0 г) пропускали

- через млин з приводом (P-3, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho), одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. Відсортований за розмірами частинок порошок (4342,8 г), натрій кроскармелозу (231,0 г) та стеарат магнію (46,2 г) поміщали до змішувача барабанного типу (TM-15S, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho) і перемішували, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 12HUK, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон діаметром 8 мм, одержуючи таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 240 мг на таблетку). Одержані таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 3300,0 г) поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-500, виробництва POWREX CORPORATION) і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 249,6 мг на таблетку), розпилюючи розчин плівкового покриття (1380 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 66.

Таблиця 72

композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку А

композиція	кількість (мг)
1) сполука А	40,08
2) маніт	148,32
3) кристалічна целюлоза	24
4) гідроксипропілцелюлоза	7,2
5) фумарова кислота	6
6) натрій кроскармелоза	12
7) стеарат магнію	2,4
загалом	240

15 Приклад 62 (зразок 70)

Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку А, одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції, наведеному у Таблиці 73.

- Тобто, сполуку А (881,76 г), маніт (3263,04 г), фумарову кислоту (132,0 г) і кристалічну целюлозу (528,0 г) поміщали до сушарки-гранулятора з псевдозрідженим шаром (FD-5S, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали і перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (2640,0 г) гідроксипропілцелюлози (158,4 г), одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок (4653,0 г) пропускали через млин з приводом (P-3, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho), одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. Відсортований за розмірами частинок порошок (4342,8 г), натрій кроскармелозу (231,0 г) та стеарат магнію (46,2 г) поміщали до змішувача барабанного типу (TM-15S, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho) і перемішували, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 12HUK, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон діаметром 9,5 мм, одержуючи таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 320 мг на таблетку). Одержані таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 3300,0 г) поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-500, виробництва POWREX CORPORATION) і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 332,8 мг на таблетку), розпилюючи розчин для нанесення плівкового покриття (1380 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 66.

Таблиця 73

композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку А

композиція	кількість (мг)
1) сполука А	53,44
2) маніт	197,76
3) кристалічна целюлоза	32
4) гідроксипропілцелюлоза	9,6
5) фумарова кислота	8
6) натрій кроскармелоза	16
7) стеарат магнію	3,2
загалом	320

Приклад 63 (зразок 71)

- 5 Таблетку з пласкою поверхнею (таблетка), що містить сполуку А, одержували як наведено нижче при співвідношенні компонентів композиції, наведеному у Таблиці 74.
- 10 Тобто, сполуку А (961,92 г), маніт (3182,88 г), фумарову кислоту (132,0 г) і кристалічну целюлозу (528,0 г) поміщали до сушарки-гранулятора з псевдозрідженим шаром (FD-5S, виробництва POWREX CORPORATION) і суміш попередньо нагрівали і перемішували. Суміш гранулювали, розпилюючи на неї водний розчин (2640,0 г) гідроксипропілцелюлози (158,4 г), одержуючи гранульований порошок. Одержаний гранульований порошок (4653,0 г) пропускали
- 15 через млин з приводом (P-3, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho), одержуючи відсортований за розмірами частинок порошок. Відсортований за розмірами частинок порошок (4342,8 г), натрій кроскармелозу (231,0 г) та стеарат магнію (46,2 г) поміщали до змішувача барабанного типу (TM-15S, виробництва Showa Kagaku Kikai Kosakusho) і перемішували, одержуючи порошкоподібну суміш. Порошкоподібну суміш таблетували, використовуючи роторну таблетувальну машину (COLLECT 12HUK, виробництва Kikusui Seisakusho, Ltd.), використовуючи пуансон діаметром 8 мм, одержуючи таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 220 мг на таблетку). Одержані таблетки з пласкою поверхнею (таблетки, 3300,0 г) поміщали до
- 20 машини для нанесення плівкового покриття (DRC-500, виробництва POWREX CORPORATION) і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 228,8 мг на таблетку), розпилюючи розчин для нанесення плівкового покриття (1380 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 66.

Таблиця 74

композиція таблетки з пласкою поверхнею
(таблетка), що містить сполуку А

композиція	кількість (мг)
1) сполука А	40,08
2) маніт	132,62
3) кристалічна целюлоза	22
4) гідроксипропілцелюлоза	6,6
5) фумарова кислота	5,5
6) натрій кроскармелоза	11
7) стеарат магнію	2,2
загалом	220

25 Приклад 64 (зразок 72)

- Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 12 (зразок 14, 3300,0 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-500, виробництва POWREX CORPORATION) і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 229 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (1480,9 г), який має
- 30 співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 29. Одержані таблетки з плівковим покриттям піддавали дії ксенонового опромінювання (1200000 люкс/год.) використовуючи ксенонову лампу (SX75, виробництва Suga Test Instruments).

Приклад 65 (зразок 73)

Таблетки з плоскою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 13 (зразок 15, 3300,0 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-500, виробництва POWREX CORPORATION) і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 229 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (1501,0 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 30. Одержані таблетки з плівковим покриттям піддавали дії ксенонового опромінювання (1200000 люкс/год.), використовуючи камеру сонячної радіації для прискорених досліджень з ксеноновою лампою (SX75, виробництва Suga Test Instruments).

Приклад 66 (зразок 74)

Таблетки з плоскою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 14 (зразок 16, 3300,0 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-500, виробництва POWREX CORPORATION) і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 229 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (1514,0 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 31. Одержані таблетки з плівковим покриттям піддавали дії ксенонового опромінювання (1200000 люкс/год.), використовуючи камеру сонячної радіації для прискорених досліджень з ксеноновою лампою (SX75, виробництва Suga Test Instruments).

Приклад 67 (зразок 75)

Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 15 (зразок 17, 3300,0 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-500, виробництва POWREX CORPORATION) і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 229 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (1374,0 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 32. Одержані таблетки з плівковим покриттям піддавали дії ксенонового опромінювання (1200000 люкс/год.), використовуючи камеру сонячної радіації для прискорених досліджень з ксеноновою лампою (SX75, виробництва Suga Test Instruments).

Порівняльний Приклад 9 (зразок 76)

Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Порівняльному Прикладі3 (зразок 33, 200,0 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-200, виробництва POWREX CORPORATION) і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 312 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (96,8 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 34. Одержані таблетки з плівковим покриттям піддавали дії ксенонового опромінювання (1200000 люкс/год.), використовуючи камеру сонячної радіації для прискорених досліджень з ксеноною лампою (SX75, виробництва Suga Test Instruments).

Приклад 68 (зразок 77)

Таблетки з плоскою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 31 (зразок 35, 3300,0 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-500, виробництва POWREX CORPORATION) і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 312 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (1432,0 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 34. Одержані таблетки з плівковим покриттям піддавали дії ксенонового опромінювання (1200000 люкс/год.), використовуючи камеру сонячної радіації для прискорених досліджень з ксеноновою лампою (SX75, виробництва Suga Test Instruments).

Приклад 69 (зразок 78)

Таблетки з плоскою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 35 (зразок 39, 3300,0 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-500, виробництва POWREX CORPORATION), і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 156 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (1470,0 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 37. Одержані таблетки з плівковим покриттям піддавали дії ксенонового опромінювання (1200000 люкс/год.), використовуючи камеру сонячної радіації для прискорених досліджень з ксеноновою лампою (SX75, виробництва Suga Test Instruments).

Приклад 70 (зразок 79)

Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 37 (зразок 41, 3300,0 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-500, виробництва POWREX CORPORATION) і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 312 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (1425,0 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 37. Одержані таблетки з плівковим

покриттям піддавали дії ксенонового опромінювання (1200000 люкс/год.), використовуючи камеру сонячної радіації для прискорених досліджень з ксеноною лампою (SX75, виробництва Suga Test Instruments).

Приклад 71 (зразок 80)

- 5 Таблетки з пласкою поверхнею (таблетки), одержані у Прикладі 39 (зразок 43, 3300,0 г), поміщали до машини для нанесення плівкового покриття (DRC-500, виробництва POWREX CORPORATION) і одержували таблетки з плівковим покриттям (приблизно 312 мг на таблетку), розпилюючи на них розчин для нанесення плівкового покриття (1417,2 г), який має співвідношення компонентів композиції, наведене у Таблиці 37.
- 10 Одержані таблетки з плівковим покриттям піддавали дії ксенонового опромінювання (1200000 люкс/год.), використовуючи камеру сонячної радіації для прискорених досліджень з ксеноною лампою (SX75, виробництва Suga Test Instruments).

Експериментальний Приклад 5 (спосіб визначення кількості розкладеного продукту)

- 15 Таблетки з плівковим покриттям Прикладів 46 - 48, Прикладів 52 - 54, Прикладів 64 - 67 та Порівняльного Прикладу 8 досліджували протягом утворення продукту розкладання сполуки А, перед піддаванням дії ксеноновим випромінюванням і після піддавання дії ксеноновим випромінюванням. Кількість продукту розкладання U-6 визначали шляхом екстракції таблеток сумішшю 0,05 моль/л фосфорна кислота/MeCN (19:1) або вода/MeCN (19:1) за допомогою ВЕРХ. Умови дослідження за допомогою ВЕРХ є наступними.

- 20 детектор: спектрофотометр ультрафіолетового діапазону поглинання (вимірювання при довжині хвилі: 230 нм)
 колонка: CAPCELL PAK C18 MGII, 3 мкм, 4,6 мм в.д.×150 мм (виробництва Shiseido Co., Ltd.)
 температура в колонці: фіксована температура приблизно 25°C
 рухома фаза А: суміш 0,05 моль/л натрій-фосфатний буфер (рН 6,0)/ацетонітрил (95:5)
 25 рухома фаза В: суміш 0,05 моль/л натрій-фосфатний буфер (рН 6,0)/ацетонітрил (40:60)
 витрата рухомої фази: градієнт густини контролювали шляхом зміни співвідношення суміші рухомої фази А і рухомої фази В наступним чином.

Таблиця 75

час (хв.) після ін'єкції	рухома фаза А (%)	рухома фаза В (%)
0	100	0
10	80	20
60	70	30
110	0	100
110,1	100	0
120	100	0

- 30 Діапазон вимірювання площі піку: 110 хв.

Результати експерименту 6

- Кількість продукту розкладання U-6 сполуки А (відносний час затримки: приблизно 0,7) та інших продуктів розкладання визначали перед піддаванням дії ксеноновим випромінюванням і після піддавання дії ксеноновим випромінюванням, і результати загальної кількості розкладених продуктів наведені у Таблиці 76.
- 35

Таблиця 76

Зразок	PEG доданий до плівкової частини	Концентрація сполука (%)	Концентрація органічної кислоти (%)		загальний вміст продукту розкладання (%)	
			ядро таблетки	плівка	до опромінення ксеноновим світлом	після опромінення ксеноновим світлом
зразок 52	доданий	0,4	0	0	0,70,	1,59
зразок 53	доданий	0,4	0	2,3	0,71	1,05
зразок 54	доданий	0,4	0	4,7	0,85	0,84
зразок 58	доданий	0,4	0,5	0	0,84	1,15
зразок 59	доданий	0,4	1,0	0	0,85	1,03

Продовження таблиці 76

зразок 60	доданий	0,4	2,3	0	0,83	0,92
зразок 72	доданий	1,5	2,5	0	0,74	0,76
зразок 73	доданий	3,0	2,5	0	0,71	0,73
зразок 74	доданий	6,1	2,5	0	0,79	0,74
зразок 75	доданий	12,1	2,5	0	0,68	0,70
зразок 62 Порівняльний приклад	не доданий	0,4	0	0	1,00	1,12

* концентрація органічної кислоти (%) в ядрі таблетки = (маса органічної кислоти, що міститься в ядрі таблетки/маса таблетки)×100

* концентрація органічної кислоти (%) в плівці = (маса органічної кислоти, що міститься в плівці/маса плівки)×100

* концентрація сполукb (%) = (маса доданий сполуки /маса таблетки)×100

Навіть після додавання PEG до плівкового компонента, утворення продукту розкладання після опромінення світлом пригнічувалось шляхом додавання органічної кислоти.

5 Навіть після додавання органічної кислоти до ядра або плівкової частини таблетки, спостерігали пригнічення утворення продукту розкладання. При додаванні до ядра пригнічення утворення продукту розкладання становило 2,3% або вище. При додаванні до плівкової частини таблетки пригнічення утворення продукту розкладання становило 4,7% або вище.

Навіть після додавання PEG до плівкового компонента рівень стабілізації дорівнював або був вищим, ніж при відсутності PEG, при додаванні органічної кислоти.

10 З огляду на те, що утворення продукту розкладання може бути пригнічено додаванням органічної кислоти, можна передбачити пригнічення зміни зовнішнього вигляду після світлового опромінення. Таким чином, забезпечується фармацевтична композиція високої якості з підвищеною стабільністю до світла.

Експериментальний Приклад 6 (спосіб визначення кількості розкладеного продукту)

15 Таблетку з плівковим покриттям (зразок 76), одержану у Порівняльному Прикладі 9, досліджували на утворення продукту розкладання сполуки В перед та після ксенонового опромінення. Розкладений продукт визначали шляхом екстрагування таблетки сумішшю вода/MeCN (1:3) за допомогою ВЕРХ. Умови дослідження за допомогою ВЕРХ є наступними.

20 детектор: спектрофотометр ультрафіолетового діапазону поглинання (вимірювання при довжині хвилі: 230 нм)

колонка: CAPCELL PAK C18 MGII, 3 мкм, 4,6 мм в.д.×100 мм (виробництва Shiseido Co., Ltd.)

температура в колонці: фіксована температура приблизно 40°C

рухома фаза А: суміш 0,05 моль/л натрій-фосфатний буфер (pH 7,0)/ацетонітрил (9:1)

рухома фаза В: суміш ,05 моль/л натрій-фосфатний буфер (pH 7,0)/ацетонітрил (2:3)

25 витрата рухомої фази: градієнт густини контролювали шляхом зміни співвідношення суміші рухомої фази А і рухомої фази В наступним чином.

Таблиця 77

час (хв.) після ін'єкції	рухома фаза А (%)	рухома фаза В (%)
0	100	0
100	0	100
100,1	100	0
110	100	0

Діапазон вимірювання площі піку: 100 хв.

Експериментальний Приклад 7 (спосіб визначення кількості розкладеного продукту)

30 Таблетки з плівковим покриттям, одержані у Прикладах 68 - 71 (зразки 77, 78, 79 і 80), досліджували на утворення продукту розкладання сполуки В перед та після ксенонового опромінення. Продукти розкладання визначали шляхом екстракції таблеток сумішшю вода /MeCN (1:3) за допомогою ВЕРХ. Умови дослідження за допомогою ВЕРХ є наступними.

детектор: спектрофотометр ультрафіолетового діапазону поглинання (вимірювання при довжині хвилі: 230 нм)
 колонка: CAPCELL PAK C18 MGII, 3 мкм, 4,6 мм в.д.×100 мм (виробництва Shiseido Co., Ltd.)
 температура в колонці: фіксована температура приблизно 40°C
 рухома фаза А: суміш 0,03 моль/л натрій-фосфатний буфер (pH 7,0)/ацетонітрил (9:1)
 рухома фаза В: суміш 0,03 моль/л натрій-фосфатний буфер (pH 7,0)/ацетонітрил (2:3)
 витрата рухомої фази: градієнт густини контролювали шляхом зміни співвідношення суміші рухомої фази А і рухомої фази В наступним чином.

Таблиця 78

час (хв.) після ін'єкції	рухома фаза А (%)	рухома фаза В (%)
0	100	0
100	0	100
100,1	100	0
110	100	0

Діапазон вимірювання площі піку: 100 хв.

Результати експерименту 7

Кількість продуктів розкладання таблеток з плівковим покриттям вимірювали перед та після ксенонового опромінення, і результати загальної кількості продуктів розкладання наведені у Таблиці 79.

Таблиця 79

Продукт розкладання після опромінення ксеноновим світлом

Зразок	таблетка або таблетка з плівковим покриттям	Концентрація сполуки (%)	Концентрація органічної кислоти (%)		до зберігання	після зберігання
			ядро таблетки	плівка	загальний вміст продукту розкладання (%)	загальний вміст продукту розкладання (%)
зразок 76 (порівняльний контроль)	таблетка з плівковим покриттям	0,4	0	0	2,45	2,87
зразок 77	таблетка з плівковим покриттям	0,4	2,3	0	2,36	2,65
зразок 78	таблетка з плівковим покриттям	0,4	2,3	0	2,33	2,55
зразок 79	таблетка з плівковим покриттям	4,5	2,3	0	2,23	2,24
зразок 80	таблетка з плівковим покриттям	17,9	2,3	0	2,25	2,29

З огляду на те, що утворення продукту розкладання може бути пригнічено додаванням органічної кислоти, можна передбачити пригнічення зміни зовнішнього вигляду після світлового опромінення. Таким чином, забезпечується фармацевтична композиція високої якості з підвищеною стабільністю до світла.

Промислова придатність

Першим об'єктом даного винаходу є стабільна фармацевтична композиція, яка містить непептидний фармацевтично активний інгредієнт, який містить первинну або вторинну аміногрупу. Зокрема, забезпечується більш стабільна фармацевтична композиція завдяки пригніченню утворення продукту розкладання фармацевтично активного інгредієнта (не пептидного, який містить первинну або вторинну аміногрупу) у фармацевтичній композиції.

Відповідно до даного винаходу, більш того, одержують фармацевтичну композицію більш стабільну при зберіганні, завдяки пригніченню утворення продукту розкладання фармацевтично активного інгредієнта, як у відкритій, так і у закритій пляшці. Окрім цього, другим об'єктом даного винаходу є тверда лікарська форма з покращеною стабільністю фармацевтично

активного інгредієнта до опромінення світлом. Зокрема, тверду лікарську форму, стабільну до опромінення світлом, одержують шляхом, коли фармацевтично активний інгредієнт міститься у твердій лікарській формі, опромінення світлом, екранування світла та пригнічення збільшення в утворенні продукту розкладання.

Ця заявка базується на патентній заявці № 2008-194219 поданій у Японії, вміст якої включено як посилання у всій свої повноті.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Стабілізована фармацевтична композиція, яка містить непептидний фармацевтично активний інгредієнт, що містить первинну або вторинну аміногрупу, де непептидним фармацевтично активним інгредієнтом є 1-[5-(2-фторфеніл)-1-[(6-метилпіридин-3-іл)сульфоніл]-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль, 1-[4-фтор-5-феніл-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль, N-метил-1-[5-(4-метил-3-тієніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]метанамін або його сіль, 1-[5-(2-фторфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль, N-метил-1-[5-(2-метилфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]метанамін або його сіль, або 1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль, наповнювач та кислоту як стабілізатор.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, де кислотою є органічна кислота або її сіль.

3. Фармацевтична композиція за п. 2, де непептидний фармацевтично активний інгредієнт має значення рКа вище, ніж органічної кислоти або її солі.

4. Фармацевтична композиція за п. 1, де непептидним фармацевтично активним інгредієнтом є сіль органічної кислоти.

5. Фармацевтична композиція за п. 1, де наповнювач має значення pH 4,5 або вище при розчиненні або диспергуванні у воді.

6. Фармацевтична композиція за п. 1, де наповнювачем є одна або кілька сполук, вибраних з групи, яка складається з наступних сполук: манітол, натрій кроскармелоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропіл метилцелюлоза, поліетиленгліколь, полівінілпіролідон, кристалічна целюлоза, лактоза, цукроза, крохмаль, кукурудзяний крохмаль, оксид титану (TiO₂) та світла безводна кремнієва кислота.

7. Фармацевтична композиція за п. 1, де непептидним фармацевтично активним інгредієнтом є сіль ненасиченої карбонової кислоти.

8. Фармацевтична композиція за п. 2, де органічною кислотою є одна або кілька сполук, вибраних з групи, яка складається з адипінової кислоти, аскорбінової кислоти, бензойної кислоти, олеїнової кислоти, бурштинової кислоти, оцтової кислоти, винної кислоти, сорбінової кислоти, фумарової кислоти, молочної кислоти, малеїнової кислоти, маленової кислоти, лимонної кислоти та яблучної кислоти.

9. Фармацевтична композиція за п. 2, де органічною кислотою є одна або кілька сполук, вибраних з групи, яка складається з фумарової кислоти, бурштинової кислоти та винної кислоти.

10. Фармацевтична композиція за п. 1, де непептидним фармацевтично активним інгредієнтом є 1-[5-(2-фторфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль.

11. Фармацевтична композиція за п. 1, яка є твердою лікарською формою.

12. Стабілізована фармацевтична композиція, що містить 1-[5-(2-фторфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль, наповнювач та кислоту, вибрану з групи, що складається з фумарової кислоти, бурштинової кислоти та винної кислоти.

13. Фармацевтична композиція за п. 12, яка є твердою лікарською формою.

14. Спосіб стабілізування фармацевтичної композиції, яка містить непептидний фармацевтично активний інгредієнт, що містить первинну або вторинну аміногрупу, де непептидним фармацевтично активним інгредієнтом є 1-[5-(2-фторфеніл)-1-[(6-метилпіридин-3-іл)сульфоніл]-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль, 1-[4-фтор-5-феніл-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль, N-метил-1-[5-(4-метил-3-тієніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]метанамін або його сіль, 1-[5-(2-фторфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль, N-метил-1-[5-(2-метилфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]метанамін або його сіль, або 1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-

3-іл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін або його сіль, та наповнювач, який включає додавання кислоти до фармацевтичної композиції.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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

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