



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 94598

(13) C2

(51) МПК (2011.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 11/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ДІАРИЛСЕЧОВИНИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

1

2

(21) а200807896

(22) 30.10.2006

(24) 25.05.2011

(86) РСТ/ЕР2006/010405, 30.10.2006

(31) 05024508.3

(32) 10.11.2005

(33) ЕР

(31) 05027449.7

(32) 15.12.2005

(33) ЕР

(31) 06007775.7

(32) 13.04.2006

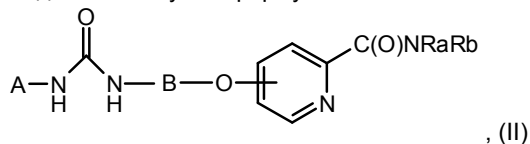
(33) ЕР

(46) 25.05.2011, Бюл.№ 10, 2011 р.

(72) ЗАНДНЕР ПЕТЕР, DE, ТІНЕЛЬ ХАННА, PL/DE,  
ХЮТТЕР ЙОАХІМ, DE, РІДЛЬ БЕРНД, DE, ДЕЛЬ-  
БЕКК МАРТИНА, DE, ШЕРМУЛІ РАЛЬФ, DE, ГРИМ-  
МІНГЕР ФРІДРІХ, DE(73) БАЄР ШЕРІНГ ФАРМА АКЦІЕНГЕЗЕЛЬШАФТ,  
DE

(56) WO 2004/113274 A2

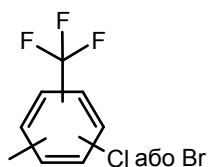
WO 03/068228 A

(57) 1. Застосування сполуки формули II або її  
фармацевтично прийнятної солі, поліморфу, соль-  
вату, гідрату або їх діастереізомерних форм для  
виробництва медикаменту для лікування, запобі-  
гання або контролювання легеневої гіпертензії, де  
згаданою сполукою формули II є:

в якій

Ra і Rb означають незалежно водень та C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
алкіл,

A означає

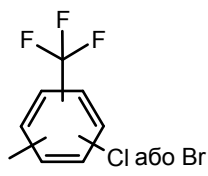
і В означає фенілен, фторзаміщений фенілен або  
дифторзаміщений фенілен.

2. Застосування за п. 1, де

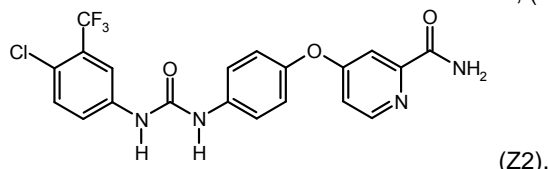
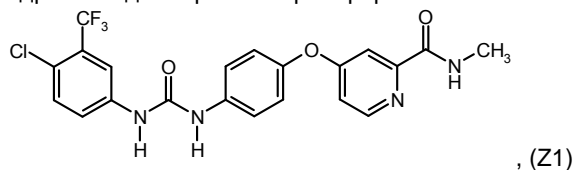
Ra означає водень,

Rb означає метил,

A означає



і В означає фенілен або фторзаміщений фенілен.

3. Застосування за п. 1, де сполука формули II  
також має структуру одної з формул Z1 або Z2,  
наведених нижче, або її сіль, поліморф, сольват,  
гідрат або діастереізомерна форма:4. Застосування за п. 3, де сполукою формули II є  
тозилатна сіль сполуки формули Z1.Представлений винахід відноситься до фар-  
мацевтичних композицій для лікування, запобіган-  
ня або контролювання легеневої гіпертензії, які  
містять щонайменше одну сполуку діарилсечови-ни, необов'язково поєднану з щонайменше одною  
додатковим терапевтичним агентом. Придатні  
комбінації включають, наприклад, BAY 43-9006  
сполуку діарилсечовини.

(13) C2

(11) 94598

(19) UA

ВАЗ 43-9006 відноситься до метиламідів 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-уреїдо]феноксипіридин-2-карбонової кислоти і є представником сполук діарилсечовини, які є сильнотоксичними протираковими та анти-ангіогенними агентами, що проявляють різні активності, включаючи інгібіторну дію на сигнальні молекули VEGFR, PDGFR, raf, p38, та/або fli-3 кінази. Див, наприклад, WO 2004/113274 та WO 2005/000284.

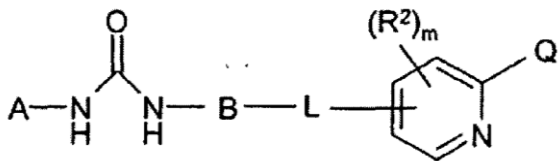
Легенева гіпертензія відноситься до захворювань, що характеризуються постійним підвищенням легеневого артеріального тиску (L.J. Rubin, The New England Journal of Medicine, 1997, 336(2), 111). Поточне лікування легеневої гіпертензії залежить від стадії та механізму захворювання. Типове лікування легеневої гіпертензії включає антикоагулянтну терапію, оксигенотерапію, стандартну терапію за допомогою вазодилататорів, трансплантацію і хірургічне втручання. Терапевтичні агенти, які на даний час використовуються для лікування легеневої гіпертензії, включають, наприклад, блокатори кальцієвих каналів та легеневі вазодилатори.

Даний винахід стосується фармацевтичних композицій для лікування, запобігання або контролювання легеневої гіпертензії, які містять щонайменше сполуку формули I і необов'язково щонайменше один додатковий терапевтичний агент.

Даний винахід може використовуватися, наприклад, шляхом введення сполуки діарилсечовини формули I та необов'язково додаткового терапевтичного агента, його фармацевтично-прийнятних солей та похідних, і т.д.

Сполуки структурної формули I, їх фармацевтично-прийнятні солі, поліморфи, сольвати, гідрати, метаболіти та проліки, включаючи діастереоізомерні форми (як окремі стереоізомери, так і суміші стереоізомерів) всі разом згадуються в даному тексті як "сполуки формули I".

Формула (I) є наступною:



в якій

Q означає  $-C(O)R_x$

$R_x$  означає гідрокси,  $C_{1-4}$  алкіл,  $C_{1-4}$  алкокси або  $NR_aR_b$ ,

$R_a$  і  $R_b$  означають незалежно:

a) водень;

b)  $C_{1-4}$  алкіл, необов'язково заміщений наступними групами:

- гідрокси,

-  $C_{1-4}$  алкокси,

- гетероарильна група, вибрана з піролу, фурану, тіофену, імідазолу, піразолу, тіазолу, оксазолу, ізоксазолу, ізотіазолу, триазолу, тетразолу, тіадіазолу, оксадіазолу, піридину, піримідину, піридазину, піразину, триазину, бензоксазолу, ізохіноліну, хіноліну та імідазопіримідину,

- гетероциклічна група, вибрана з тетрагідропірану, тетрагідрофурану, 1,3-діоксолану, 1,4-діоксану, морфоліну, тіоморфоліну, піперазину,

піперидину, піперидону, тетрагідропіримідину, пентаметилсульфіду, тетраметилсульфіду, дигідропірану, дигідрофурану та дигідротіофену,

- аміно,  $-NH_2$ , необов'язково заміщений одною або двома  $C_{1-4}$  алкільними групами, або

- феніл,

c) феніл, необов'язково заміщений

- галогеном, або

- аміно,  $-NH_2$ , необов'язково заміщений одною або двома  $C_{1-4}$  алкільними групами, або

d) - гетероарильна група, вибрана з піролу, фурану, тіофену, імідазолу, піразолу, тіазолу, оксазолу, ізоксазолу, ізотіазолу, триазолу, тетразолу, тіадіазолу, оксадіазолу, піридину, піримідину, піридазину, піразину, триазину, бензоксазолу, ізохіноліну, хіноліну та імідазопіримідину;

A означає необов'язково заміщений феніл, піридиніл, нафтил, бензоксазол, ізохінолін, хінолін або імідазопіримідин;

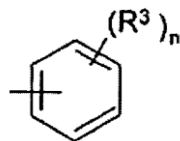
B означає необов'язково заміщений феніл або нафтил:

L означає місточкову групу, якою є  $-S-$  або  $-O-$ ;

m означає 0, 1, 2 або 3, і

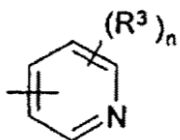
кожний  $R^2$  означає незалежно  $C_{1-5}$  алкіл,  $C_{1-5}$  галоалкіл,  $C_{1-3}$  алкокси, N-оксо або N-гідрокси.

Структури необов'язково заміщених фенільних залишків для A формули (I), які представляють особливий інтерес, включають структури формули 1xx:



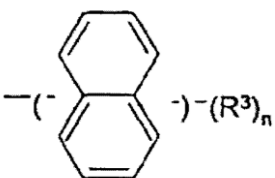
1xx

Структури необов'язково заміщених піридинільних залишків для A формули (I), які представляють особливий інтерес, включають структури формули 1x:



1x

Структури необов'язково заміщених нафтильних залишків для A формули (I), які представляють особливий інтерес, включають структури формули 1y:

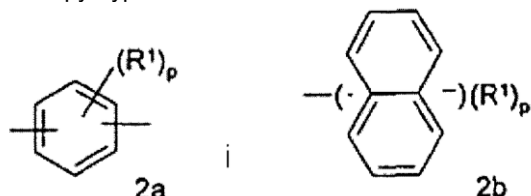


1y

Структура 1y представлена таким чином, що замісники  $R^3$  можуть знаходитися в будь-якому з кілець на будь-якому атомі вуглецю, який має валентність, що дозволяє йому мати атом водню як замісник. Зв'язок з сечовинною групою може також бути через будь-який атом вуглецю будь-якого з

кілець, який має валентність, що дозволяє йому мати атом водню як замісник.

В означає необов'язково заміщений феніл або нафтил. Структури необов'язково заміщених фенільних або нафтильних залишків для В формули (I), які представляють особливий інтерес, включають структури 2a і 2b:



Структури 2a і 2b представлені таким чином, що замісники  $R^1$  можуть знаходитися в структурі на будь-якому атомі вуглецю, який має валентність, що дозволяє йому мати атом водню як замісник, і зв'язок з сечовинною групою може бути через будь-який атом вуглецю в структурі, який має валентність, що дозволяє йому мати атом водню як замісник.

В одному з варіантів реалізації даного винаходу В є заміщеним щонайменше одним галогеном. В іншому варіанті втілення  $R_x$  означає  $NR_aR_b$ , а  $R_a$  і  $R_b$  означають незалежно водень або  $C_{1-4}$  алкіл, необов'язково заміщений гідроксилом, а L означає місточкову групу, якою є -S- або -O-.

Змінний індекс р означає 0, 1, 2, 3 або 4, зазвичай 0 або 1. Змінний індекс n означає 0, 1, 2, 3 або 4. Змінний індекс m означає 0, 1, 2 або 3, зазвичай 0.

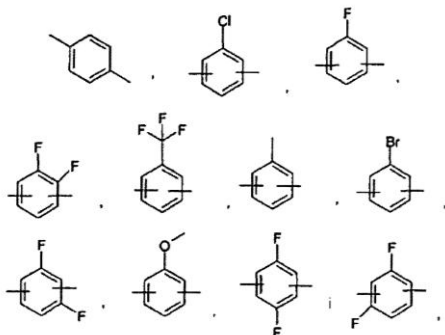
Кожний  $R^1$  означає незалежно: галоген,  $C_{1-5}$  галоалкіл,  $NO_2$ ,  $C(O)NR^4R^5$ ,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{1-6}$  діалкіламін,  $C_{1-3}$  алкіламін, CN, аміно, гідрокси або  $C_{1-3}$  алкокси. У тих випадках, коли він є присутнім,  $R^1$  в більшості випадків означає галоген, і серед галогенів зазвичай означає хлор або фтор, найчастіше - фтор.

Кожний  $R^2$  означає незалежно:  $C_{1-5}$  алкіл,  $C_{1-5}$  галоалкіл,  $C_{1-3}$  алкокси, N-оксо або N-гідрокси. У тих випадках, коли він є присутнім,  $R^2$  зазвичай означає метил або трифторметил. Кожний  $R^3$  є незалежно вибраним з галогену,  $R^4$ ,  $OR^4$ ,  $S(O)R^4$ ,  $C(O)R^4$ ,  $C(O)NR^4R^5$ , оксо, ціано або нітро ( $NO_2$ ).

$R^4$  і  $R^5$  є незалежно вибраними з водню,  $C_{1-6}$  алкілу та повністю галогенованого  $C_{1-6}$  алкіл.

Інші приклади А включають: 3-трет-бутилфеніл, 5-трет-бутил-2-метоксифеніл, 5-(трифторметил)-2-феніл, 3-(трифторметил)-4-хлорфеніл, 3-(трифторметил)-4-бромфеніл та 5-(трифторметил)-4-хлор-2-метоксифеніл.

Інші приклади В включають:



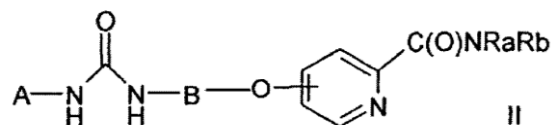
Переважно група сечовини -NH-C(O)-NH- і місточкова група, L, зв'язані не з сусідніми атомами вуглецю кільця в структурі В, а переважно розділені 1 або 2 атомами вуглецю, цієї структури.

Приклади  $R^1$  груп включають фтор, хлор, бром, метил,  $NO_2$ ,  $C(O)NH_2$ , метокси,  $SCH_3$ , трифторметил та метансульфоніл.

Приклади  $R^2$  груп включають метил, етил, пропіл, кисень та ціано.

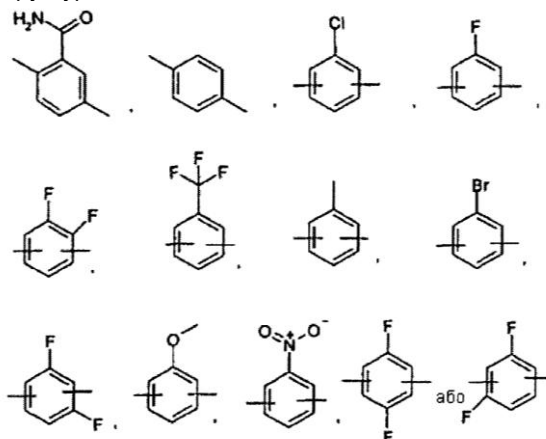
Приклади  $R^3$  груп включають трифторметил, метил, етил, пропіл, бутіл, ізопропіл, трет-бутил, хлор, фтор, бром, ціано, метокси, ацетил, трифторметансульфоніл, трифторметокси і трифторметилтіо.

Клас сполук, що є предметом даного винаходу, включає сполуки формули II, наведеної нижче



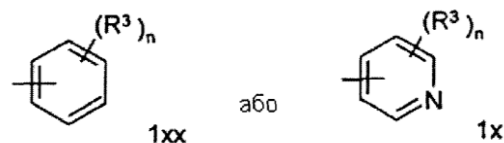
де  $R_a$  і  $R_b$  незалежно означають водень і  $C_{1-4}$  алкіл,

В у формулі II представлений наступними структурами



де група сечовини -NH-C(O)-NH- і киснева місточкова група зв'язані не з сусідніми атомами вуглецю кільця в структурі В, а переважно розділені 1 або 2 атомами вуглецю, цієї структури,

і А у формулі (II) означає

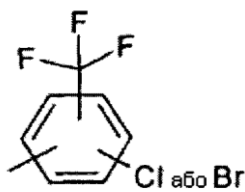


де змінний індекс n означає 0, 1, 2, 3 або 4.

$R^3$  означає трифторметил, метил, етил, пропіл, бутіл, ізопропіл, трет-бутил, хлор, фтор, бром, ціано, метокси, ацетил, трифторметансульфоніл, трифторметокси або трифторметилтіо.

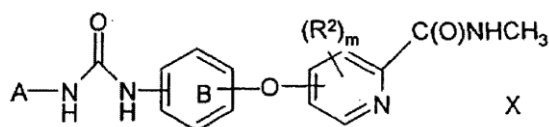
В підкласі таких сполук кожний замісник  $R^3$  на А у формулі II вибраний з хлору, трифторметилу, трет-бутилу або метокси.

В іншому підкласі таких сполук А у формулі II означає



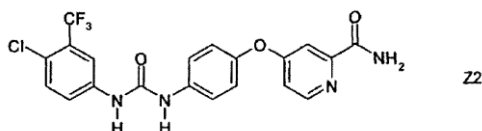
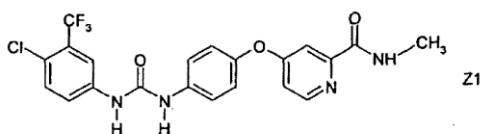
а В у формулі II означає фенілен, фторзаміщений фенілен або дифторзаміщений фенілен.

Інший клас сполук, що є предметом даного винаходу, включає сполуки, що мають структурну формулу X, представлену нижче, в якій фенільне кільце "В" необов'язково має один галогеновий замісник.



Для сполук формули X  $R^2$ , m і А є такими, як визначено вище для формули I. Перемінний індекс "m" переважно означає нуль, залишаючи C(O)NHCH<sub>3</sub> як єдиний замісник на піридинільному залишку. Переважними значеннями для А є заміщений феніл, який має щонайменше один замісник R<sup>3</sup>. R<sup>3</sup> переважно означає галоген, переважно Cl або F, трифторметил та/або метокси.

Підклас сполук, що є предметом даного винаходу, включає сполуки, що мають структурні формули Z1 і Z2, наведені нижче:



Найчастіше використовуваною сполукою формули I згідно з винаходом є метиламід 4{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]феноксипіридин-2-карбонової кислоти (BAY 43-9006) або п-толуолсульфонатна сіль метиламіду 4{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]феноксипіридин-2-карбонової кислоти (тозилатна сіль сполуки (I)). Більш переважно п-толуолсульфонатна сіль метиламіду 4{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]феноксипіридин-2-карбонової кислоти існує щонайменше на 80% у вигляді стабільного поліморфу I. Найбільш переважно п-толуолсульфонатна сіль метиламіду 4{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]феноксипіридин-2-карбонової кислоти існує щонайменше на 80% у вигляді стабільного поліморфу I та в мікронізованій формі.

Мікронізація може бути досягнута за допомогою стандартних методів подрібнення, переважно з використанням методу подрібнення в повітряно-молоті, відомого спеціалісту. Мікронізована форма може мати середній розмір частинок від 0,5 до 10 мкм, переважно від 1 до 6 мкм, більш переважно від 1 до 3 мкм. Зазначений розмір частинок є середнім значенням з розподілення частинок за розмірами, виміряного за допомогою лазерної дифракції, відомої фахівцю в даній галузі (вимірювальний прилад: HELOS, Sympatec).

Спосіб одержання п-толуолсульфонатної солі метиламіду 4{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]феноксипіридин-2-карбонової кислоти та її стабільного поліморфу I описаний в патентних заявках EP 0402313.1 і EP 0402313.0.

Коли будь-який залишок є "заміщеним", він може мати найбільшу кількість вказаних замісників, і кожний замісник може бути розташований в будь-якому придатному положенні на залишку і може бути приєднаний через будь-який придатний атом на заміснику. "Будь-яке придатне положення" означає будь-яке положення на залишку, що є хімічно доступним за допомогою засобів, відомих в даній галузі, або таких, що впливають з нього, і які не утворюють нестабільну молекулу, наприклад, непридатну для введення людині. Коли на залишку є два або більше замісників, кожний замісник визначається незалежно від будь-яких інших замісників замісник і може, відповідно, бути однаковим або різним.

Термін "необов'язково заміщений" означає, що залишок модифікований таким чином, що він може бути або незаміщеним, або заміщеним зазначеним(и) замісником(ами).

Зрозуміло, що термін "гідрокси" як замісник піридину включає 2-, 3- та 4-гідроксипіридин, а також включає такі структури, які згадуються в літературі як 1-оксипіридин, 1-гідроксипіридин або піридин-М-оксид.

Зміст таких понять як сполуки, солі і подібні, незалежно від того, вживаються вони в однині або множині, не змінюється.

Термін C<sub>1-6</sub> алкіл, якщо не зазначено інше, означає алкільні групи з лінійним, розгалуженим або циклічним ланцюгом, що має від одного до шести атомів вуглецю, причому розгалужений ланцюг має одне або кілька розгалужень. Такі групи включають, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, циклопропіл, циклобутил і подібні.

Термін C<sub>1-6</sub> галоалкіл, якщо не зазначено інше, означає насичений вуглеводневий радикал, що має до шести атомів вуглецю, який є заміщеним щонайменше одним атомом галогену, кількома атомами галогену аж до повного заміщення. Радикал може бути циклічним, лінійним або розгалуженим з одним або кількома розгалуженнями. Гало-замісник(и) включає(ють) фтор, хлор, бром або йод. Перевага надається фтору, хлору та бромові, і більша перевага надається фтору і хлору. Галогеновий(и) замісник(и) може(уть) бути розташований(и) на будь-якому придатному атомі вуглецю. Коли на даному залишку мається більше одного галогенового замісника, вони можуть бути однако-

вими або різними. Приклади таких галогенованих алкільних замісників включають, але не обмежуються ними, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2,2,2-трифторетил та 1,1,2,2-тетрафторетил, і подібні.

Термін  $C_{1-6}$  алкокси, якщо не зазначено інше, означає алкоксильну групу з циклічним, лінійним або розгалуженим ланцюгом, що має від одного до шести насичених атомів вуглецю, які можуть бути циклічними, лінійними або розгалуженими з одним або кількома розгалуженнями, і включає такі групи, як метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, бутокси, пентокси і подібні. Термін також охоплює галогеновані групи, такі як 2,2-дихлоретокси, трифторметокси, і подібні.

Гало або галоген означає фтор, хлор, бром або йод. Перевага надається фтору, хлору та бромові, і більша перевага надається фтору і хлору.

$C_{1-3}$  алкіламін, якщо не зазначено інше, означає метиламіно, етиламіно, пропіламіно або ізопропіламіно.

Приклади  $C_{1-6}$  діалкіламінів включають, але не обмежуються ними, діетиламіно, етил-ізопропіламіно, метил-ізобутиламіно та дигексиламіно.

Термін «гетероарил» стосується як моноциклічних, так і біциклічних гетероарильних кілець. Моноциклічний гетероарил означає ароматичне моноциклічне кільце, що має 5-6 кільцевих атомів та 1-4 гетероатоми, вибрані з N, O і S, атоми, що залишились, є атомами вуглецю. Коли в залишку мається більше одного гетероатому, вони вибираються незалежно один від іншого(их), так що вони можуть бути однаковими або різними. Моноциклічні гетероарильні кільця включають, але не обмежуються ними, пірол, фуран, тіофен, імідазол, піразол, тіазол, оксазол, ізоксазол, ізотіазол, триазол, тетразол, тіадіазол, оксадіазол, піридин, піримідин, піридазин, піразин і триазин.

Біциклічний гетероарил означає конденсовані біциклічні залишки, де одне з кілець вибрано з моноциклічних гетероарильних кілець, описаних вище, а інше кільце є або бензольним або іншим моноциклічним гетероарильним кільцем, описаним вище. Коли обидва кільця в біциклічному залишку є гетероарильними кільцями, вони можуть бути однаковими або різними доти, поки вони є хімічно доступними з огляду на відомі засоби. Біциклічні гетероарильні кільця включають синтетично доступні 5-5, 5-6, або 6-6 конденсовані біциклічні ароматичні структури, включаючи, але не обмежуючись ними, бензоксазол (конденсовані феніл та оксазол), хінолін (конденсовані феніл і піридин), імідазопіримідин (конденсовані імідазол і піримідин), і подібні.

Біциклічні гетероарильні залишки, там де вони зазначені, можуть бути частково насиченими. У цьому випадку будь-яке моноциклічне гетероарильне кільце, що описане вище, є повністю або частково насиченим, а друге кільце, що описане вище, є або повністю, або частково насиченим, або обидва кільця є частково насиченими.

Термін "гетероциклічна група", якщо не зазначено інше, означає моноциклічний та біциклічний залишки, що містять щонайменше один атом, виб-

раний з кисню, азоту та сірки, який є насиченим або частково насиченим, і включає, але не обмежується ними, тетрагідропіран, тетрагідрофуран, 1,3-діоксолан, 1,4-діоксан, морфолін, тіоморфолін, піперазин, піперидин, піперидон, тетрагідропіримідон, пентаметиленсульфід, тетраметиленсульфід, дигідропіран, дигідрофуран, дигідротіофен і подібні.

Термін " $C_{1-3}$  алкілфеніл" включає, наприклад, 2-метилфеніл, ізопропілфеніл, 3-фенілпропіл або 2-феніл-1-метилетил. Приклади заміщених алкілфенілів включають 2-[2-хлорфеніл]етил, 3,4-диметилфенілметил, і подібні. Якщо інакше не стверджується або не вказано, термін "арил" включає 6-12-членні моно- або біциклічні ароматичні вуглеводневі групи (наприклад, фенільну, нафталінову, азуленову, інденову групу), що мають 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6 замісників.

Сполуки формули (I) можуть мати один або кілька центрів асиметрії, в залежності від розташування та природи різних необхідних замісників. Асиметричні атоми вуглецю можуть бути в (R) або (S) конфігурації, або в (R,S) конфігурації. В певних випадках, асиметрія може бути наслідком обмеженого обертання навколо даного зв'язку, наприклад, центрального зв'язку двох конденсованих заміщених ароматичних кілець конкретних сполук. Замісники на кільці можуть також бути або в цис- або в транс- формі. Мається на увазі, що всі такі конфігурації (включаючи енантіомери та діастереомери), включені в обсяг даного винаходу. Перевага надається сполукам з абсолютною конфігурацією сполуки формули (I), яка створює більш бажану біологічну активність. Окремі, чисті або частково очищені ізомери, або рацемічні суміші сполук даного винаходу також включені в обсяг даного винаходу. Очищення зазначених ізомерів та розділення вказаних сумішей ізомерів може здійснюватися за стандартними методиками, відомими в даній галузі.

Оптичні ізомери можуть бути отримані шляхом розділення рацемічних сумішей у відповідності із загальноприйнятими методиками, наприклад, за допомогою утворення діастереоізомерних солей, використовуючи оптично-активну кислоту або основу, або шляхом утворення ковалентних діастереоізомерів. Прикладами придатних кислот є винна, діацетилвинна, дитолуолвинна та камфорсульфонові кислоти. Суміші діастереоізомерів можуть бути розділені на індивідуальні діастереомери на основі їх фізичних та/або хімічних відмінностей методами, відомими в даній галузі, наприклад, хроматографією або фракційною кристалізацією. Оптично-активні основи або кислоти потім вивільняють з розділених діастереоізомерних солей. Різні способи розділення оптичних ізомерів включають використання хіральної хроматографії (наприклад, хіральні ВЕРХ колонки), із звичайними модифікаціями або без них, оптимально вибраними для максимізації розділення енантіомерів. Придатні хіральні ВЕРХ колонки виробляються фірмою Diacel, наприклад, Chiracel OD та Chiracel OJ серед багатьох інших, всі з яких підбираються як заведено. Також є придатними ферментативне розділення, із модифікаціями або без них. Оптично-активні сполуки формули I, крім того, можуть

бути отримані хіральним синтезом з використанням оптично-активних вихідних речовин.

Даний винахід також стосується придатних форм сполук, що описані тут, таких як фармацевтично-прийнятні солі, метаболіти та проліки. Термін "фармацевтично-прийнятна сіль" стосується відносно нетоксичної, неорганічної або органічної кислотно-адитивної солі сполуки даного винаходу. Наприклад, див. S. M. Berge, та ін. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. Фармацевтично-прийнятні солі включають солі, що одержують взаємодією головної сполуки, що діє як основа, з неорганічною або органічною кислотою з утворенням солі, наприклад, солі хлористоводневої кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти, метансульфоновної кислоти, камфорсульфоновної кислоти, щавлевої кислоти, малеїнової кислоти, бурштинової кислоти та лимонної кислоти. Фармацевтично-прийнятні солі також включають солі, в яких головна сполука діє як кислота і взаємодіє з придатною основою з утворенням, наприклад, натрієвої, калієвої, кальцієвої, магнієвої, амонієвої та холінової солей. Фахівцями, крім того, буде визнано, що кислотно-адитивні солі заявлених сполук можуть бути отримані взаємодією сполук з придатною неорганічною або органічною кислотою будь-якими відомими способами. Альтернативно, солі лужних та лужноземельних металів одержують взаємодією сполук винаходу з придатною основою багатьма відомими способами.

Приклади солей сполук даного винаходу включають звичайні нетоксичні солі та солі четвертинного амонію, які утворюються, наприклад, з неорганічних або органічних кислот або основ за допомогою добре відомих методик. Наприклад, такі кислотно-адитивні солі включають ацетати, адипати, альгірати, аскорбати, аспартати, бензоати, бензолсульфонати, бісульфати, бутирати, цитрати, камфорати, камфорсульфонати, циннамати, циклопентанпропіонати, диілюконати, додецилсульфати, етансульфонати, фумарати, глюкогептаноати, гліцерофосфати, гемісульфати, гептаноати, гексаноати, гідрохлориди, гідроброміди, гідройодиди, 2-гідроксипансульфонати, ітаконати, лактати, малеати, манделати, метансульфонати, 2-нафталінсульфонати, нікотинати, нітрати, оксалати, памоати, пектинати, персульфати, 3-фенілпропіонати, пікрати, півалати, пропіонати, сукцинати, сульфонати, тартрати, тіоціанати, тозилати, трифторметансульфонати та ундеканати.

Основні солі включають солі лужних металів, такі як солі калію і натрію, солі лужноземельних металів, такі як солі кальцію і магнію, та солі амонію з органічними основами, такими як дициклогексиламін та N-метил-D-глюкамін. Крім того, групи, що містять основний азот, можуть бути кватернізовані такими агентами, як галогеніди нижчих алкілів, наприклад, метил-, етил-, пропіл- та бутилхлориди, -броміди та -йодиди; діалкілсульфати, такі як диметил-, діетил- та дибутилсульфат; і діамілсульфати, довголанцюгові галогеніди, такі як децил-, лаурил-, міристил- та стеарилхлориди, -броміди та -йодиди, арил- або аралкілгалогеніди, такі як бензил- та фенетилброміди та інші монозаміщені аралкілгалогеніди або полізаміщені аралкілгалогеніди.

Сольвати для цілей даного винаходу є такими формами сполук, в яких молекули розчинника утворюють комплекс у твердому стані, і включають, але не обмежуються ними, наприклад, метанол та етанол. Гідрати є специфічною формою сольватів, в яких молекулою розчинника є вода.

Певні фармакологічно-активні агенти можуть бути модифіковані лабільними функціональними групами, що розщеплюються після введення *in vivo* для забезпечення спорідненого активного агента та фармакологічно-інактивованої похідної групи. Такі похідні, зазвичай згадувані як проліки, можуть використовуватися, наприклад, для зміни фізико-хімічних властивостей активного агента, для цільової доставки до конкретної тканини, для зміни фармакокінетичних та фармакодинамічних властивостей активного агента, для послаблення небажаних побічних ефектів. Проліки даного винаходу включають, наприклад, естери придатних сполук цього винаходу, що є добре переносимими, фармацевтично-прийнятними естерами, такими як алкілові естери, у тому числі метиловий, етиловий, пропіловий, ізопропіловий, бутиловий, ізобутиловий або пентиловий естери. Можуть використовуватися інші естери, такі як, наприклад, феніл- $C_1-C_5$  алкіловий, хоча метиловому естеру надається більша перевага.

Методи, які можуть використовуватися для синтезу інших проліків, описані в наступній літературі по даній темі, яку включено в даний опис у вигляді посилань для характеристики цих методів синтезу:

- Higuchi, T.; Stella, V. вид. *Prodrugs As Novel Drug Delivery Systems*. ACS Symposium Series. American Chemical Society: Washington, DC (1975).
- Roche, E. B. *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*. American Pharmaceutical Association: Washington, DC (1977).
- Sinkula, A. A.; Yalkowsky, S. H. *J Pharm Sci*. 1975, 64, 181-210.
- Stella, V. J.; Charman, W. N. Naringrekar, V. R. *Drugs* 1985, 29, 455-473.
- Bundgaard, H., вид. *Design of Prodrugs*. Elsevier: New York (1985).
- Stella, V. J.; Himmelstein, K. J. *J. Med. Chem.* 1980, 23, 1275-1282.
- Han, H-K; Amidon, G. L. *AAPS Pharmsci* 2000, 2, 1-11.
- Denny, W. A. *Eur. J. Med. Chem.* 2001, 36, 577-595.
- Wermuth, C. G. y Wermuth, C. G. вид. *The Practice of Medicinal Chemistry*. Academic Press: San Diego (1996), 697-715.
- Balant, L. P.; Doelker, E. y Wolff, M. E. вид. *Burgers Medicinal Chemistry And Drug Discovery*. John Wiley & Sons: New York (1997), 949-982.

Метаболіти сполук даного винаходу включають окисдовані похідні сполук формули I, II, X, Z1 і Z2, в яких один або кілька атомів азоту заміщені гідроксильною групою; і які включають похідні, в яких атом азоту піридинової групи знаходиться у формі оксиду, згадувані у літературі як 1-оксипіридин, або мають гідроксильний замісник, згадувані у літературі як 1-гідроксипіридин.

Додаткові терапевтичні агенти

Сполуки формули I згідно з даним винаходом можуть бути скомбіновані з додатковими терапев-

тичними агентами, що використовуються на даний час для лікування, запобігання або контролювання легеневої гіпертензії, такими як, наприклад, але без обмеження ними, антикоагулянти, діуретики, серцеві глікозиди, блокатори кальцієвих каналів, вазодилататори, аналоги простоцикліну, антагоністи ендотеліну, інгібітори фосфодіестерази, інгібітори ендопептидази, ліпід-знижувальні агенти, інгібітори тромбоксану та інші терапевтичні агенти, що відомі для зниження легеневого артеріального тиску.

Приклади антикоагулянтів включають, але не обмежуються ними, наприклад, Варварин, придатний для лікування пацієнтів з легеневою гіпертензією, що мають підвищений ризик тромбозу та тромбоемболії.

Приклади блокаторів кальцієвих каналів включають, але не обмежуються ними, дилтіазем, фелодипін, амлодипін та ніфедипін, особливо придатний для вазореактивних пацієнтів з катетеризацією правих відділів серця.

Приклади вазодилататорів включають, але не обмежуються ними, наприклад, простаглілін, епопростенол, трепростиніл та оксид азоту (NO).

Приклади інгібіторів фосфодіестерази включають, але не обмежуються ними, зокрема, інгібітори фосфодіестерази V, такі як, наприклад, тадалафіл, сілденафіл та варденафіл.

Приклади антагоністів ендотеліну включають, але не обмежуються ними, наприклад, босентан та ситаксентан, переважно босентан.

Приклади аналогів простоцикліну включають, але не обмежуються ними, наприклад, іломедин, трепростиніл та епопростенол.

Приклади ліпід-знижувальних агентів включають, але не обмежуються ними, наприклад, інгібітори HMG CoA редуктази, такі як симвастатин, правастатин, аторвастатин, ловастатин, ітавастатин, флувастатин, пітавастатин, розувастатин, ZD-4522 і церивастатин.

Приклади діуретиків включають, але не обмежуються ними, наприклад, хлорталідон, індапамід, бендрофлуметіазид, метолазон, циклопентіазид, політіазид, мефрузид, ксимапід, хлортіазид та гідрохлортіазид, особливо придатні для контролю за периферійними набряками.

Приклади інших терапевтичних агентів, відомих для зниження легеневого артеріального тиску, включають, але не обмежуються ними, наприклад, ACE інгібітори, такі як еналаприл, раміприл, каптоприл, цилазаприл, трандолаприл, фозиноприл, квінаприл, мексиприл, лізиноприл та периндоприл, або AT II інгібітори, такі як лозартан, кандезартан, ірбезартан, ембузартан, валзартан та телмізартан, або ілопрост, бетапрост, L-аргінін, омапатрилат, кисень, особливо придатний для пацієнтів з гіпоксемією, викликаною станом спокою або фізичного навантаження, або дігосин, особливо придатний для покращення функціонування правого шлуночка у пацієнтів з правошлуночковою недостатністю.

Крім того, сполуки та комбінації згідно з даним винаходом можуть комбінуватися з інгібіторами кінази та/або інгібіторами еластази.

Приклади інгібіторів кінази включають, але не обмежуються ними, наприклад, BMS-354825, ка-

нертиніб, ерлотиніб, гефїтиніб, іматиніб, лапатиніб, лестортиніб, лонафарніб, пегаптаніб, пелїтиніб, семаксаніб, тандутиніб, типїфарніб, ваталаніб, лонїдамін, фасудил, лефлуномїд, борезомїб та глївек. Перевага надається глївеку.

#### Показання

Сполуки та комбінації згідно з даним винаходом можуть використовуватися для виробництва медикаменту для лікування, запобігання та контролювання легеневої гіпертензії. Також даний винахід передбачає способи лікування, запобігання та контролювання легеневої гіпертензії, які полягають у введенні ефективної кількості щонайменше однієї сполуки формули I та необов'язково щонайменше одного додаткового терапевтичного агенту згідно з винаходом. "Ефективна кількість" означає кількість сполуки, що є придатною для досягнення бажаного результату, наприклад для лікування, запобігання або контролювання захворювання або стану.

Термін "легенева гіпертензія" згідно з винаходом включає, але не обмежується ними, первинну легеневу гіпертензію, вторинну легеневу гіпертензію, спадкову легеневу гіпертензію, спорадичну легеневу гіпертензію, передкапілярну легеневу гіпертензію, легеневу артеріальну гіпертензію, ідіопатичну легеневу гіпертензію, тромботичну легеневу артеріопатію, плексогенну легеневу артеріопатію та легеневу гіпертензію, що є пов'язаною або залежною від лівошлуночкової дисфункції, захворювання морального клапана, конструктивного перикардиту, аортального стенозу, кардіоміопатії, медіастинального фіброзу, аномального легеневого венозного дренирування, легеневого венооклюзивного захворювання, судинного колагенозу, уродженого пороку серця, легеневої венозної гіпертензії, хронічного обструктивного легеневого захворювання, дифузного захворювання сполучної тканини легені, розладів дихання уві сні, альвеолярної гіпервентиляції, високогірної гіпоксії, неонатального легеневого захворювання, альвеолярно-капілярної дисплазії, серповидноклітинної хвороби, інших розладів коагуляції, хронічної тромбоемболії, захворювання сполучної тканини, вовчака, шистосомозу, саркоїдозу або легеневого капілярного гемангіоматозу.

У відповідності з даним винаходом може лікуватися будь-яка форма легеневої гіпертензії, включаючи, але не обмежуючись ними, слабку, наприклад, пов'язану з підвищенням середнього кров'яного тиску приблизно на 20-30 мм Hg у стані спокою; середню, наприклад, пов'язану з підвищенням на 30-39 мм Hg у стані спокою; та важку, наприклад, пов'язану з підвищенням на 40 мм Hg або більше у стані спокою.

Легенева гіпертензія включає легеневу артеріальну гіпертензію (ЛАГ), і включає первинну легенева гіпертензія (ПЛГ), ідіопатичну ЛАГ (ІЛАГ), спадкову ЛАГ (СЛАГ). Були опубліковані декілька систем класифікації для легеневої гіпертензії, включаючи Evian номенклатуру та класифікацію легеневої гіпертензії (ЛГ) (1998) та Перероблену номенклатуру та класифікацію ЛГ (2003). Див. роботу Lewis та ін., Chest, 2004, 126, 73-10, яка включена як посилання у всій свої повноті. У відповідності з представленим винаходом можна

будь-яку ЛГ, зазначену в цих класифікаційних схемах, лікувати, контролювати або запобігати їй. Фактори ризику та критерії діагностики для ЛГ описані в роботі McGoan та ін., Chest, 126, 14-34, 2004, яка включена як посилання у всій свої повноті.

Наступний перелік є класифікацією 2003 року, запропонованою Третьою Всесвітньою Конференцією з легеневої гіпертензії: ЛАГ, ІЛАГ, СЛАГ, судинний колагеноз, уроджені системні легеневі шунтування (значні, незначні, відновлювані або невідновлювані), портальна гіпертензія, медикаментозна та токсична гіпертензія, інші (глікогенова хвороба, хвороба Гоше, спадкова геморагічна телеангіектазія, гемоглобінопатії, мієлопроліферативні порушення, спленектомія), пов'язані із значними венозними або капілярними ураженнями, легенева венозна гіпертензія, легеневий капілярний гемангіоматоз, лівостороннє атріал-вентрикулярне серцеве захворювання, лівостороннє захворювання клапанів серця, легенева гіпертензія, пов'язана з гіпоксемією, COPD (хронічне обструктивне легеневе захворювання), дифузне захворювання сполучної тканини легені, розлади дихання уві сні, альвеолярна гіповентиляція, високогірна гіпоксія, ЛГ внаслідок хронічного тромбозного та/або емболічного захворювання, тромбоемболічної обструкції проксимальної легеневої артерії, тромбоемболічної обструкції дистальної легеневої артерії, легеневої емболії (рак, паразити, чужорідні матеріали), саркоїдозу, гістіоцитозу Х, лімфангіоматозу, здавлювання легневих судин (аденопатія, пухлина, фібромедіастиніт).

Будь-яке з вищезгаданих захворювань може бути пов'язане з підвищеним ризиком легеневої гіпертензії, включаючи суб'єктів, що мають, наприклад, уроджене захворювання серця (наприклад, синдром Ейзенменгера); захворювання лівих відділів серця; легеневе венозне захворювання (наприклад, фіброзне звуження тканини або закупорювання легневих вен та венул); легеневе артеріальне захворювання; захворювання, що викликає альвеолярну гіпоксію; фіброзне легеневе захворювання; синдром Вільямса; суб'єктів з ушкодженнями вен внаслідок ін'єкцій при медикаментозній залежності; легневим васкулітом (таким як синдромом Вегенера, Гудпасчура і Чурга-Страуса); емфіземою; хронічним бронхітом; кіфосколиозом; муковісцидозом; гіпервентиляцією внаслідок ожиріння та зупинкою дихання під час сну (синдромом апное); фіброзом легенів; саркоїдозом; силікозом; CREST (кальциноз шкіри, синдром Рейно; розлади перистальтики стравоходу; склеродактилія та телеангіектазія) та іншими захворюваннями сполучної тканини. Наприклад, суб'єкти, які мають мутацію BMPR2 (рецептора Н морфогенетичного протеїну кісток) мають 10-20% ризик протягом життя набуття FPAH. Суб'єктів із спадковою геморагічною телеангіектазією також ідентифікували як таких, що мають ризик IPAH, особливо тих, хто є носіями мутацій в ALK1. Див, McGoan та ін., Chest, 2004, 126, 14-34.

Згідно з винаходом термін "лікування" відноситься до введення фармацевтичної композиції після виникнення симптомів легеневої гіпертензії, в той час як "запобігання" відноситься до введення

перед виникненням симптомів, особливо, у пацієнтів з ризиком легеневої гіпертензії. Термін "контролювання" включає запобігання повторенню легеневої гіпертензії у пацієнтів, які страждають на легеневу гіпертензію.

#### Введення

Сполуки або комбінації лікарських речовин даного винаходу можуть вводитися в будь-якій формі будь-яким ефективним шляхом, включаючи, наприклад, оральний, парентеральний, ентеральний, внутрішньовенний, внутрішньоочеревинний, місцевий, трансдермальний (наприклад, з використанням будь-якого стандартного пластиру), очний, назальний, локальний, неоральний, такий як аерозольний, інгаляційний, підшкірний, внутрішньом'язовий, буккальний, сублінгвальний, ректальний, вагінальний, внутрішньоартеріальний та інтратекальний, і т.п. Вони можуть вводитися окремо або в комбінації з будь-яким(и) інгредієнтом(ами), активним(и) або неактивним(и).

Перевага надається оральному введенню.

Сполуки або комбінації лікарських речовин даного винаходу можуть бути перетворені відомими способами у звичайні композиції, які можуть бути рідкими або твердими композиціями, наприклад, але не обмежуючись лише ними, звичайні таблетки та таблетки з ентросолюбільним покриттям, капсули, пілюлі, порошки, гранули, еліксири, настойки, розчини, суспензії, сиропи тверді та рідкі аерозолі та емульсії.

Приклади твердих композицій для орального введення описані в заявках на тимчасовий патент US № 60/605,753 та 60/658,827.

Комбінації згідно з даним винаходом можуть вводитися в будь-який час та в будь-якій ефективній формі. Наприклад, сполуки можуть вводитися одночасно, наприклад, у вигляді одної композиції або стандартної дози (наприклад, як пілюля або рідина, що містить обидві композиції), або вони можуть вводитися як окремі композиції, але разом (наприклад, коли одна лікарська речовина вводиться внутрішньовенно, а інша вводиться орально або внутрішньом'язово). Лікарські речовини можуть також вводитися послідовно в різний час. Агенти можуть введені у лікарські форми стандартними шляхами для досягнення бажаних швидкостей вивільнення протягом тривалого періоду часу, наприклад, 12-годинного, 24-годинного. Це може досягатися шляхом використання агентів та/або їх похідних, які мають придатний період напіввиведення метаболітів, та/ шляхом використання композицій контрольованого вивільнення.

Комбінація лікарських речовин може бути синергічною, наприклад, коли спільна дія лікарських речовин є такою, що сукупний ефект є більшим, ніж алгебраїчна сума їх індивідуальних ефектів. Таким чином, можуть призначатися менші кількості лікарських засобів, наприклад, зменшуючи токсичність та інші шкідливі або небажані ефекти, та/або використовуючи ті ж самі кількості, які використовуються, коли агенти призначаються окремо, але досягаючи більшої ефективності.

Сполуки або комбінації лікарських речовин даного винаходу можуть бути додатково скомбіновані з будь-якою іншою придатною добавкою або фармацевтично-прийнятним носієм. Такі добавки



включають будь-які вже згадувані речовини, а також будь-які з речовин, що традиційно використовуються, такі, які описані в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Під ред. Gennaro та Gennaro, 20-е вид., Lippincott Williams & Wilkins, 2000); Theory and Practice of Industrial Pharmacy (Під ред. Lachman та ін., 3-є вид., Lippincott Williams & Wilkins, 1986); Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (Під ред. Swarbrick і Boylan, 2-е вид., Marcel Dekker, 2002). Вони можуть згадуватися тут як "фармацевтично-прийнятні носії", щоб зазначити, що вони поєднуються з активною лікарською речовиною і можуть вводитися безпечно суб'єкту для терапевтичних цілей.

Крім того, сполуки комбінації лікарських речовин згідно з даним винаходу можуть призначатися з іншими активними агентами або з іншими способами лікування, що використовуються для лікування будь-якого з вищезгаданих захворювань та/або станів.

Інші методи лікування згідно з винаходом включають, але не обмежуються ними, наприклад, хірургічне втручання, таке як септостомія, та лікування шляхом трансплантації легені. Артеріальна септостомія та лікування шляхом трансплантації легені можуть бути необхідними для пацієнтів з легеневою гіпертензією, які недостатньо мірою реагують на медикаментозне лікування.

Даний винахід також охоплює комбінацію щонайменше одної сполуки формули I та щонайменше одного іншого терапевтичного агента, згаданого вище, які є придатними для лікування захворювання або розладу. "Комбінації" для цілей даного винаходу включають:

- одноразові композиції або лікарські форми, які містять щонайменше одну сполуку формули I та щонайменше один інший терапевтичний агент, згаданий вище;
- комбіновані пакети, які містять щонайменше одну сполуку формули I та щонайменше один інший терапевтичний агент, згаданий вище, що повинні вводитися одночасно або послідовно;
- набори, які містять щонайменше одну сполуку формули I та щонайменше один інший терапевтичний агент, згаданий вище, упаковані окремо один від іншого, у вигляді стандартної дози або у вигляді незалежних стандартних доз, з інструкцією, в якій зазначено, що складові можуть вводитися одночасно або послідовно, або без такої інструкції; та
- окремі незалежні лікарські форми щонайменше одної сполуки формули I та щонайменше одного іншого терапевтичного агента, згаданого вище, які поєднують, щоб досягти терапевтичного ефекту, наприклад, лікування тих самих захворювань, при одночасному або послідовному введенні.

Доза кожного агента комбінації може вибиратися в залежності від іншого агента та/або типу захворювання та/або стану хвороби для того, щоб забезпечити необхідну терапевтичну активність. Наприклад, активні агенти в комбінації можуть подаватися та призначатися у фіксованій комбінації. "Фіксована комбінація" означає фармацевтичні форми, в яких компоненти присутні у фіксованому

співвідношенні, яке забезпечує необхідну ефективність. Ці кількості можуть бути визначені у звичайному порядку для конкретного пацієнта, коли використовуються різні параметри для вибору відповідного дозування (наприклад, тип захворювання, вік пацієнта, стан хвороби, стан здоров'я пацієнта, вага, і т.п.), або кількості можуть бути відносно стандартними.

Кількість призначеного активного інгредієнта може змінюватися в широких межах, виходячи з таких міркувань як конкретна сполука та застосовувана доза, спосіб та час введення, термін лікування, вік, стать та загальний стан пацієнта, якого лікують, характер та тривалість стану, який піддають лікуванню, швидкість метаболізму лікарського засобу та її виведення, можлива комбінація лікарських засобів і т.ін.

Перевага надається кількості сполуки формули I від 20 до 2000 мг, переважно від 40 до 800 мг, найбільш переважно від 50 до 600 мг.

Особлива перевага надається кількості п-толуолсульфонатної солі метиламіду 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]фенокси}піридин-2-карбонової кислоти у фармацевтичній композиції в межах від 27 до 2740 мг, переважно від 54 до 1096, більш переважно від 68 до 822 мг.

В іншому втіленні винаходу сполука формули I призначається в комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом в кількості, яку фахівець може визначити на свій професійний розсуд.

Фармацевтичну композицію згідно з винаходом приймають один або кілька, переважно до трьох, більш переважно до двох разів на день. Перевага надається пероральному шляху прийому. На кожний прийом кількість таблеток або капсул, що приймаються одночасно, не повинна перевищувати двох.

Тим не менш, в деяких випадках може бути корисним відхилятися від встановленої кількості в залежності від ваги тіла, індивідуального сприйняття активного інгредієнта, типу препарату та часу або інтервалу, протягом якого здійснюється прийом. Наприклад, в деяких випадках можуть бути достатніми менші, ніж вищезазначені мінімальні кількості, в той же час в інших випадках вища зазначена межа повинна бути перевищена. У випадку призначення відносно великих кількостей, може бути доцільним поділити ці кількості на декілька окремих індивідуальних доз протягом дня.

Комбінація може містити ефективні кількості щонайменше одної сполуки формули I та щонайменше одного іншого терапевтичного агента, згаданого вище, що забезпечує більший терапевтичний ефективність, ніж коли кожна сполука застосовується поодиночі. Комбінація може бути корисною для лікування, запобігання або контролювання легеневої гіпертензії, для яких терапевтичний ефект не спостерігається, коли агенти використовуються поодиночі, або посилений ефект спостерігається, коли вводиться комбінація.

Відносні кількості кожної сполуки в комбінації можуть також вибиратися в залежності від їх відповідних механізмів дії та біології захворювання. Відносні кількості кожної сполуки можуть змінюва-

тися в широких межах, і даний винахід включає комбінації для лікування, запобігання або контролювання легеневої гіпертензії, для яких кількості сполуки формули I та іншого терапевтичного агента можуть бути підібрані загальноприйнятим шляхом, так що обидва будуть міститися в більших кількостях.

Вивільнення одного або кількох агентів комбінації при необхідності також може контролюватися, забезпечуючи бажану терапевтичну активність, коли вони містяться в одноразовій дозованій формі, комбінованих пакетах, наборах або коли вони містяться в окремих незалежних лікарських формах.

Перевага надається комбінації, яка містить сполуку формули I та щонайменше одну сполуку, вибрану з групи, яку складають інгібітори фосфодіестерази V, антагоністи ендотеліну, аналоги простагліну, інгібітори кінази та інгібітори еластази. Більш переважно використовується комбінація, яка містить метиламід 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]феноксипіридин-2-карбонової кислоти (BAY 43-9006) або п-толуолсульфонатну сіль метиламіду 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]-феноксипіридин-2-карбонової кислоти і щонайменше одну сполуку, вибрану з групи, в яку входять тадалафіл, сілденафіл, варденафіл, босентан, ситаксентан, іломедин, трепростиніл та епопростенол. Найбільш переважно використовується комбінація, яка містить метиламід 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]феноксипіридин-2-карбонової кислоти (BAY 43-9006) або п-толуолсульфонатну сіль метиламіду 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]феноксипіридин-2-карбонової кислоти і босентан або варденафіл.

Приклади:

Вплив сполуки та комбінацій лікарських речовин згідно з винаходом досліджують *in vitro* на виділених легених артеріях щурів та *in vivo* у щурів, оброблених монокроталіном, з легеневою гіпертензією.

Виділені маленькі легеневі артерії

Щурів-самців лінії Wistar (250-300 г) анастезують ефіром і видаляють легені. Артерію лівої легені препарують і поміщають в охолоджений льодом буфер Krebs-Henseleit (КН) наступного складу (в ммоль/л): NaCl 112, KCl 5,9, CaCl<sub>2</sub> 2,0, MgCl<sub>2</sub> 1,2, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,2, NaHCO<sub>3</sub> 25, глюкоза 11,5, і не обов'язково сполуку/комбінацію, що піддають дослідженню, в концентрації від 10<sup>-10</sup> до 10<sup>-4</sup> моль/л.

Для вимірювання ізометричного напруження кільцеві сегменти, 2 мм довжиною, вводять в міограф з камерою для невеликих судин. Дві проволочки (діаметром 40 мкм) вводять через просвіт сегментів і встановлюють згідно з методикою, описаною Mulvanу та Halpern (Circulation Research 1977; 41 :19-26). Через 30 хвилин періоду врівноважування в насиченому киснем КН розчині при 37 °C та pH = 7,4, сегменти розтягують до їх оптимального діаметру просвіту для прояву активного натягу, який визначається на основі співвідношення: довжина внутрішньої окружності-натяг стінки сегментів шляхом встановлення їх довжини внутрішньої окружності до 90% від того значення, яке

судини повинні були б мати, якщо б вони піддавалися пасивному натягу, еквівалентному натягу, який створюється трансмуральним тиском 30 мм Hg.

Після цього сегменти промивають тричі КН розчином і залишають врівноважуватися протягом 30 хвилин. Потім перевіряють скорочуваність сегменту, піддаючи його дії ініціального розчину з високим вмістом K<sup>+</sup> (120 ммоль/л K<sup>+</sup> - КН розчин, який є ідентичним КН розчину, за винятком того, що NaCl замінений на KCl на еквімолярній основі).

Судини потім попередньо контрактують з використанням K<sup>+</sup> (50 ммоль/л) КН розчину. Коли контрактира стабілізується, будують криву реакції на накопичувальну дозу досліджуваної сполуки/комбінації. Стабілізована контрактира, викликана K<sup>+</sup> (50 ммоль/л) КН розчину, визначається як 100% напруження. Релаксація виражається як відсоток напруження.

Тиск в легеневій артерії у щурів, оброблених монокроталіном

Щурів-самців лінії Sprague Dawley (250-300 г) обробляють монокроталіном 60 мг/кг підшкірно (=день 0). На 14 день після ін'єкції монокроталіну вводять досліджувану сполуку/комбінацію. На 28 день вимірюють гемодинамічні параметри, тобто, тиск в правому шлуночку, системний кров'яний тиск, частоту серцевих скорочень, насичення киснем артерій та вен, і порівнюють з необробленими тваринами.

Результати:

Щурів, оброблених згаданим монокроталіном (MCT), рандомізують для отримання п-толуолсульфонатної солі метиламіду 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]-феноксипіридин-2-карбонової кислоти 10 мг/кг або носія через шлуночковий зонд один раз на день після виникнення помірної легеневої артеріальної гіпертензії, починаючи з 14 доби після ін'єкції MCT до 28 доби. У тварин з MCT-індукованою легеневою артеріальною гіпертензією лікування за допомогою п-толуолсульфонатної солі метиламіду 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]феноксипіридин-2-карбонової кислоти значно зменшує систолічний тиск в правому шлуночку, порівняно з тваринами, яким давали лише інертний носій (контроль: 25 ± 0,56 мм Hg; п-толуолсульфонатна сіль метиламіду 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]феноксипіридин-2-карбонової кислоти: 36,50 ± 1,50 мм Hg проти плацебо: 71,02 ± 5,38 мм Hg) (середнє ± SEM). Такий ефект п-толуолсульфонатної солі метиламіду 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]феноксипіридин-2-карбонової кислоти відповідає повному інгібуванню гіпертрофії правого шлуночка (правий шлуночок/лівий шлуночок + контрольне співвідношення перегородки: 0,26 ± 0,01; п-толуолсульфонатна сіль метиламіду 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]феноксипіридин-2-карбонової кислоти: 0,26 ± 0,01 проти плацебо: 0,54 ± 0,04).

Приклад 1: Таблетка швидкого вивільнення та необов'язково наступне плівкове покриття

1.1 Композиція таблетки, яка містить п-толуолсульфонатну сіль метиламіду 4-{4-[3-(4-хлор-3-

трифторметилфеніл)уреїдо]фенокси}піридин-2-карбонової кислоти

Композиція (мг/таблетка)	Таблетка А 5 мг	Таблетка В 20 мг	Таблетка С 20 мг	Таблетка D 400 мг
Ядро таблетки	Стадії а), b)	Стадії а), b), c) ii	Стадії а), b), c) i	Стадії а), b), c) i
Тозилатна сіль сполуки (I) мікронізована	68,5 мг	274,0 мг	274,0 мг	548,0 мг
Мікрористалічна целюлоза	4,0 мг	16,0 мг	16,0 мг	32,0 мг
Кроскармелоза натрію	9,1 мг	36,4 мг	36,4 мг	72,8 мг
Гіпромелоза (5сР)	2,55 мг	10,2 мг	10,2 мг	20,4 мг
Стеарат магнію	0,425 мг	1,7 мг	2,55 мг <sup>#1</sup> (1,70-2,55 мг)	5,10 мг
Лаурилсульфат натрію	0,425 мг	1,7 мг	1,7 мг	3,4 мг
Вага	85,0 мг	340,0 мг	340,85 мг (340,0-340,85мг)	681,70 мг
Плівкове покриття:				
Opadry Red YS2-15531 <sup>#3</sup>	-	10,0 мг	- <sup>#2</sup>	- <sup>#2</sup>
Гіпромелоза (5сР)	-	-	6,00 мг (4,8-7,2 мг)	9,0 мг (7,2-10,8 мг)
Macrogol 3350 (поліетилгліколь)	-	-	2,00 мг (1,6-2,4 мг)	3,0 мг (2,4-3,6 мг)
Діоксид титану	-	-	1,73 мг (1,384-2,076 мг)	1,6 мг (1,28-1,92 мг)
Оксид заліза (червоний)	-	-	0,27 мг (0,216-0,324 мг)	-
Оксид заліза (жовтий)	-	-	-	1,4 мг (1,12-1,68 мг)
Вага плівкового покриття	-	10,0 мг	10,0 мг (8,0-12,0 мг)	15,0 мг (12,0-18,0 мг)
Загальна вага таблетки	85,0 мг	350,0 мг	350,85 мг (348,0-352,85мг)	696,7 мг (348,0-352,85мг)
Форма таблетки	кругла	кругла	кругла	овальна
Розміри таблетки	діаметр: 6 мм	діаметр: 10 мм товщина: 4,5 (±0,3) мм	діаметр: 10 мм товщина: 4,5 (±0,3) мм	довжина: 18 мм ширина: 8 мм товщина: 8 мм

<sup>#1</sup> Інтервал вмісту стеарату Mg може застосовуватися згідно з умовами виробництва

<sup>#2</sup> Інтервал для плівкового покриття може застосовуватися згідно з умовами виробництва. Фіксоване співвідношення компонентів покриття 60 % (гіпромелоза) - 20 % (поліетилгліколь) - 17,3 % (діоксид титану) - 2,1 % оксид заліза

<sup>#3</sup> Opadry Red YS-15531 - готова до застосування комерційна покривна система.

## 1.2 Спосіб виробництва Стадія а) Грануляція

Мікронізований метиламід 4{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]фенокси}-піридин-2-карбонової кислоти, мікрористалічну целюлозу, кроскармелозу натрію та гіпромелозу змішують протягом 2 хвилин у мішалці з великими зсувними зусиллями для того, щоб отримати порошкову суміш. Лаурилсульфат натрію розчиняють у воді. Порошкову суміш гранулюють з розчином способом вологої грануляції, використовуючи мішалку з великими зсувними зусиллями. Процес грануляції закінчують, коли гранулят досягає „консистенції, подібної до снігових кульок". Масу вологого грануляту вимірюють, використовуючи 4 мм рашпіль, і потім сушать в сушарці з псевдозрідженим шаром при температурі на впускному отворі для повітря 80-100 °C доти, поки залишкова вологість не досягне 0,3 - 0,7 ваг.% (втрата при сушінні). Сухі грану-

ли просіюють, використовуючи сито з розмірами комірок 2 мм.

## Стадія b) Пресування таблеток

Гранулят змішують із стеаратом магнію та кроскармелозою натрію, використовуючи змішувач з перекиданням, протягом 5-10 хвилин. Суміш під-розділяють на одноразові дози і пресують до таблеток, використовуючи стандартний ротаційний таблетувальний прес при звичайній швидкості таблетування від 25,000 до 250,000 таблеток на годину.

## Стадія c) Покриття плівкою

Альтернатива і:

Гіпромелозу, поліетиленгліколь (Macrogol), діоксид титану та червоний оксид заліза змішують з очищеною водою, щоб отримати гомогенну покривну суспензію, яку напильють на таблетки в напильничній установці з перфорованим барабаном.

Альтернатива ii:  
Комерційно доступний Opadry Red YS-15531  
змішують з очищеною водою, щоб отримати гомо-

генну покривну суспензію, яку напилують на таб-  
летки в напилувальній установці з перфорованим  
барабаном.