



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96577 (13) C2

(51) МПК

C07D 473/04 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ГІДРОХЛОРИДНА СІЛЬ 1-[(3-ЦІАНОПІРИДИН-2-ІЛ)МЕТИЛ]-3-МЕТИЛ-7-(2-БУТИН-1-ІЛ)-8-(3-АМІНОПІПЕРИДИН-1-ІЛ)КСАНТИНУ, ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

1

(21) а200802500  
(22) 26.07.2006  
(24) 25.11.2011  
(86) РСТ/ЕР2006/064657, 26.07.2006  
(31) 10 2005 035 891.8  
(32) 30.07.2005  
(33) DE  
(46) 25.11.2011, Бюл.№ 22, 2011 р.  
(72) ПФРЕНГЛЕ ВАЛЬДЕМАР, DE, ЗІГЕР ПЕТЕР, DE  
(73) БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ ГМБХ, DE  
(56) WO 2006/048427 A, 11.05.2006  
WO 2005/085246 A, 15.09.2005  
WO 2004/018468 A2, 04.03.2004  
WO 02/068420 A, 06.09.2002  
WO 02/02560 A, 10.01.2002  
EP 1 338 595 A2, 27.08.2003  
(57) 1. Гідрохлоридна сіль 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-амінопіперидин-1-іл)ксантину.  
2. Гідрохлоридна сіль за п. 1, що являє собою моногідрохлоридну сіль або дигідрохлоридну сіль 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-амінопіперидин-1-іл]ксантину.  
3. Гідрохлоридна сіль за п. 1, що являє собою моногідрохлоридну сіль або дигідрохлоридну сіль 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-амінопіперидин-1-іл]ксантину у кристалічній негідратній формі.  
4. Гідрохлоридна сіль за п. 1, що являє собою моногідрохлорид 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-амінопіперидин-1-іл]ксантину.  
5. Гідрохлоридна сіль за п. 1, що являє собою дигідрохлорид 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-амінопіперидин-1-іл]ксантину.  
6. Гідрохлоридна сіль за п. 4, що являє собою моногідрохлоридну сіль 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-амінопіперидин-1-іл]ксантину з температурою плавлення  $265 \pm 5^\circ\text{C}$ .

2

7. Гідрохлоридна сіль за п. 5, що являє собою дигідрохлоридну сіль 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-амінопіперидин-1-іл]ксантину з температурою плавлення  $205 \pm 5^\circ\text{C}$   
8. Гідрохлоридна сіль за п. 4 або п. 6, що являє собою моногідрохлоридну сіль 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-амінопіперидин-1-іл]ксантину, яка на рентгенівській порошковій дифрактограмі має наступні характеристики значення d:  $10,38 \text{ \AA}$ ,  $8,99 \text{ \AA}$ ,  $6,80 \text{ \AA}$ ,  $5,19 \text{ \AA}$ ,  $4,44 \text{ \AA}$ ,  $4,31 \text{ \AA}$ ,  $3,98 \text{ \AA}$ ,  $3,93 \text{ \AA}$ ,  $3,57 \text{ \AA}$ ,  $3,50 \text{ \AA}$ .  
9. Гідрохлоридна сіль за п. 5 або п. 7, що являє собою дигідрохлоридну сіль 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-амінопіперидин-1-іл]ксантину, яка на рентгенівській порошковій дифрактограмі має наступні характеристики значення d:  
 $11,24 \text{ \AA}$ ,  $8,81 \text{ \AA}$ ,  $7,67 \text{ \AA}$ ,  $7,25 \text{ \AA}$ ,  $5,61 \text{ \AA}$ ,  $4,79 \text{ \AA}$ ,  $4,10 \text{ \AA}$ ,  $3,32 \text{ \AA}$ ,  $3,03 \text{ \AA}$ ,  $2,96 \text{ \AA}$ .  
10. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-9 для приготування лікарського засобу, придатного для лікування цукрового діабету типу I і типу II, артриту, ожиріння, відторгнення алотрансплантата й викликаного кальцитоніном остеопорозу.  
11. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-9 для приготування лікарського засобу, придатного для лікування цукрового діабету типу II і ожиріння.  
12. Фармацевтична композиція, що містить сіль за будь-яким із пп. 1-9 і необов'язково один або декілька інертних носіїв і/або розріджувачів.  
13. Фармацевтична композиція, що містить моногідрохлоридну сіль 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-амінопіперидин-1-іл]ксантину і необов'язково один або декілька інертних носіїв і/або розріджувачів.  
14. Фармацевтична композиція, що містить дигідрохлоридну сіль 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-амінопіперидин-1-

(13) C2

(11) 96577

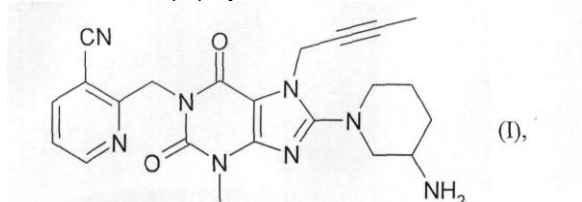
(19) UA

іл]ксантину і необов'язково один або декілька інертних носіїв і/або розріджувачів.

15. Фармацевтична композиція, що містить моногідрохлоридну сіль 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-

метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-амінопіперидин-1-іл]ксантину за будь-яким із пунктів 4, 6 або 8 і необов'язково один або декілька інертних носіїв і/або розріджувачів.

Даний винахід відноситься до нових заміщених ксантинів формули



їх таутомерам, енантіомерам, їхній сумішам, їхнім солям і їхнім гідратам, насамперед їх фізіологічно сумісним солям з неорганічними або органічними кислотами, такими, наприклад, як гідрохлориди, що володіють цінними фармакологічними властивостями, насамперед інгібуючою дією на активність дипептидилпептидази IV (DPP-IV), до їхнього одержання, їхньому застосуванню для профілактики або лікування захворювань або патологічних станів, які взаємозалежні з підвищеною активністю ферменту DPP-IV або які можна попередити або полегшити за рахунок зниження активності ферменту DPP-IV, насамперед цукрового діабету типу I або типу II, що містять одну зі сполук загальної формули (I) або одну з її фізіологічно сумісних солей лікарським засобом, а також до способу їхнього готування.

Похідні ксантинів, що володіють інгібуючою дією на фермент DPP-IV, вже відомі з WO 02/068420, WO 02/02560, WO 03/004496, WO 03/024965, WO 04/018468, WO 04/048379, JP 2003300977 і EP 1338595.

В основу дійсного винаходу було покладене завдання запропонувати нові сполуки формули I, насамперед їхні солі, з оптимальним для їхнього фармацевтичного застосування набором властивостей.

Поряд із власне ефективністю при певному показанні діюча речовина для можливості її застосування як лікарський засіб повинна за багатьма критеріями відповідати й іншим вимогам. Подібні критерії здебільшого пов'язані з фізико-хімічними властивостями діючої речовини.

У якості не обмежуючих прикладів подібних критеріїв можна назвати стабільне збереження вихідною речовиною своєї дії в різних навколишніх умовах, у процесі готування лікарського препарату й у складі кінцевих лікарських засобів. Тому лікарська діюча речовина, використовувана для готування лікарських композицій, повинна мати високу стабільність, що зберігається навіть у різних навколишніх умовах. Обов'язкове дотримання цієї вимоги обумовлено необхідністю виключити застосування лікарських композицій, у яких поряд із суто діючою речовиною присутні, наприклад, і продукти її розкладання. У такому разі вміст діючої

речовини в лікарських препаратах може виявитися менше зазначеного виробником.

У результаті абсорбції вологи вміст лікарської діючої речовини зменшується через обумовлене поглинанням води збільшення маси. Тому лікарські засоби, що проявляють схильність до поглинання вологи, необхідно захищати від вологи під час зберігання, наприклад, за рахунок додавання відповідних осушувачів або зберігання лікарського засобу в умовах, у яких він захищений від контакту з вологою. Крім цього поглинання вологи може привести до зменшення вмісту лікарської діючої речовини в процесі готування лікарського препарату, якщо лікарська діюча речовина не захищена від контакту з вологою й безпосередньо піддається впливу факторів навколишнього середовища. Із цієї причини лікарська діюча речовина переважно повинна володіти лише мінімально можливою гігроскопічністю.

Оскільки для одержання лікарської форми з постійно відтвореним вмістом у ній діючої речовини важливе значення має його кристалічна модифікація, споконвічно необхідно одержувати максимально повну інформацію про будь-який можливий поліморфізм діючої речовини, представленій в кристалічній формі. Якщо діюча речовина може існувати в різних поліморфних модифікаціях, то необхідно впевнитися в тім, що певна кристалічна модифікація діючої речовини не перетерпить ніяких змін у приготовленому пізніше на його основі лікарському препараті. У протилежному випадку подібні поліморфні перетворення можуть негативно позначитися на ефективності медикаменту і її відтворюваності. З урахуванням сказаного вище кращі діючі речовини, що характеризуються лише мінімальною схильністю до поліморфних перетворень.

Іншим критерієм, що за певних умов може мати особливо важливе значення залежно від обраної лікарської форми або обраної технології її готування, є розчинність діючої речовини. Так, наприклад, при готуванні лікарських форм у вигляді розчинів (наприклад, для інфузій) обов'язковою умовою є наявність у діючої речовини достатньої розчинності у фізіологічно сумісних розчинниках. Особливо важливе значення має й достатня розчинність діючої речовини, що включає до складу лікарських засобів, прийнятих усередину.

З огляду на вказане вище, ще одне завдання дійсного винаходу полягало в тому, щоб запропонувати лікарську діючу речовину, що не тільки мала би високу фармакологічну ефективність, але й у максимально можливому ступені задовольняла б за своїми фізико-хімічними властивостями розглянутим вище вимогам.

При створенні винаходу несподівано було встановлено, що зазначені вище завдання дозволяють вирішити пропоновані у винаході солі сполуки формули I із соляною кислотою, їх енантіомери, їхні суміші і їхні гідрати. Особливо кращі згідно із даним винаходом моно- і дигідрохлорид, а також їх енантіомери, їхні суміші і їхні гідрати.

Використовувані в описі даного винаходу й у формулі винаходу вираження "сіль із соляною кислотою" і "гідрохлорид" носять синонімічний характер.

Об'єктом винаходу відповідно до цього є солі 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-амінопіперидин-1-іл)ксантину із соляною кислотою, а також їх енантіомери, їхні суміші і їхні гідрати. До таких належать, наприклад, моно- і дигідрохлорид 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-амінопіперидин-1-іл]ксантину й 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(S)-3-амінопіперидин-1-іл]ксантину, а також їхні суміші, включаючи рацемати. Ще одним об'єктом винаходу є фармацевтичні композиції, що містять щонайменше одну із зазначених вище солей або один із зазначених вище гідратів, а також спосіб готування відповідних лікарських засобів.

Пропоновані у винаході сполуки загальної формули I і їх відповідні фармацевтично прийнятні солі з урахуванням їх здатності придушувати активність DPP-IV дозволяють впливати на всі ті патологічні стани або захворювання, на які можна впливати за рахунок придушення активності DPP-IV. Тому можна чекати, що пропоновані у винаході сполуки придатні для профілактики або лікування таких захворювань або патологічних станів, як цукровий діабет типу 1 і типу 2, преддіабет, зниження толерантності до глюкози або зміни рівня цукру в крові натще, діабетичні ускладнення (наприклад, ретинопатія, нефропатія або невропатія), метаболічний ацидоз або кетоз, реактивна гіпоглікемія, інсулінорезистентність, метаболічний синдром, дисліпідемія різного генезу, артрит, атеросклероз і родинні захворювання, ожиріння, відторгнення алотрансплантату й викликаний кальцитоніном остеопороз. Крім цього пропоновані у винаході сполуки дозволяють попереджати дегенерацію В-кліток, наприклад, апоптоз або некроз панкреатичних В-кліток. Пропоновані у винаході сполуки придатні далі для підвищення або відновлення функціональної активності панкреатичних кліток і поряд із цим для збільшення кількості й розміру панкреатичних В-кліток. Крім того, виходячи з тієї ролі, що грають глюкагоноподібні пептиди, такі, наприклад, як GLP-1 і GLP-2, і з урахуванням їх зв'язку з інгібуванням активності ферменту DPP-IV очікується, що пропоновані у винаході сполуки виявляться придатні крім іншого для досягнення седативного або ефекту, що усуває стан страху, і, крім того, виявляться здатні сприятливо впливати на кatabолічні стани після хірургічних операцій або на гормональні стресові реакції або дозволять знизити смертність і захворюваність після інфаркту міокарда. Крім цього пропоновані у винаході сполуки придатні для лікування всіх станів, взаємозалежних з вищеописаними ефектами й опосе-

редковуваних пептидом GLP-1 або GLP-2. Пропоновані у винаході сполуки так само можуть використатися в якості сечогінних або гіпотензивних засобів і придатні для попередження й лікування гострої недостатності. Пропоновані у винаході сполуки можуть далі використатися для лікування запальних захворювань дихальних шляхів. Так само вони придатні для попередження й терапії хронічних запальних захворювань кишечника, таких, наприклад, як синдром роздратованого кишечника (СРК), хвороба Крона або виразковий коліт, а також для застосування при панкреатиті. Крім цього очікується, що їх можна буде використати при будь-якому типі ушкоджень або порушень у шлунково-кишковому тракті, у тому числі, наприклад, і при колітах і ентеритах. Крім того, очікується, що інгібітори DPP-IV, а тим самим і пропоновані у винаході сполуки можна буде застосовувати для лікування безплідності або для поліпшення репродуктивної здатності людини або ссавців і насамперед у тому випадку, коли безплідність взаємозалежна з інсулінорезистентністю або із синдромом полікістозу яєчників. З іншого боку, ці сполуки здатні впливати на рухливість сперматозоїдів і тому можуть використатися в якості чоловічих контрацептивів. Такі сполуки здатні крім цього позитивно впливати на стани, пов'язані з дефіцитом соматотропних гормонів, що проявляються в карликовому рості, а також їх доцільно використати при всіх тих показаннях, при яких допускається застосування соматотропних гормонів. Пропоновані у винаході сполуки завдяки їх інгібуючій дії на активність DPP-IV придатні також для лікування різних аутоімунних захворювань, таких, наприклад, як ревматоїдний артрит, множинний склероз, тіреїдити, базедова хвороба й інші. Крім цього вони можуть використатися при вірусних захворюваннях, у тому числі, наприклад, і при ВІЛ-інфекціях, для стимуляції гемопоезу, при доброякісній гіперплазії простати, при гінгвітах, а також для лікування нейронних порушень і нейродегенеративних захворювань, таких, наприклад, як хвороба Альцгеймера. Пропоновані у винаході сполуки можна використати й для терапії пухлин, насамперед для зміни процесу інвазії пухлини, у тому числі й метастазування. Як приклад при цьому можна назвати їхнє застосування при Т-клітинних лімфомах, гострому лімфобластному лейкозі, клітинному раку щитовидної залози, базаліомі або раку молочної залози. До числа інших показань належать апоплексичний удар, ішемії різного генезу, хвороба Паркінсона й мігрень. Крім цього до інших показань належать фолікулярний і епідермолітичний гіперкератоз, підвищена проліферація кератиноцитів, псоріаз, енцефаломієліти, гломерулонефрити, ліподистрофії, а також психосоматичні, депресивні й нейропсихічні захворювання різного генезу.

Пропоновані у винаході сполуки можна також використати в сполученні з діючими речовинами інших типів. До подібного роду терапевтичних засобів, які можуть використатися в комбінації із пропонованими у винаході сполуками, належать, наприклад, антидіабетичні засоби, такі як метформін, сульфонілсечовини (наприклад, глібенкла-

мід, толбутамід, глімепірид), натеглінід, репаглінід, тіазолідиніони (наприклад, росіглітазон, піоглітазон), агоністи рецептора PPAR $\gamma$  (наприклад, GI 262570) і антагоністи рецептора PPAR $\gamma$ , модулятори рецептора PPAR $\gamma/\alpha$  (наприклад, KRP 297), модулятори рецептора PPAR $\gamma/\alpha/\delta$ , активатори AMPK, інгібітори ACC1 і ACC2, інгібітори DGAT, аноністи SMTS-рецептора, інгібітори 11 $\beta$ -HSD, аноністи або міметики FGF19, інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази (наприклад, акарбоза, воглібоза), інші інгібітори DPP-IV,  $\alpha_2$ -антагоністи, інсулін і його аналоги, GLP-1 і аналоги GLP-1 (наприклад, ексендин-4) або амілін. Поряд із зазначеними вище в комбінації із пропонуваними у винаході сполуками можуть також використатися інгібітори SGLT2, такі як T-1095 або KGT1251 (869682), інгібітори (білок-тирозин)-фосфатази 1, речовини, що впливають на дерегуляцію продукування глюкози в печінці, такі як інгібітори глюкозо-6-фосфатази, фруктозо-1,6-бісфосфатази або глікогенфосфорилази, антагоністи глюкагонового рецептора й інгібітори фосфоенолпіруваткарбоксикази, кінази глікогенсинтази (протеїнкінази) або піруватдегідрогенази, засоби, що знижують рівень ліпідів в крові, такі як інгібітори HMG- CoA-редуктази (наприклад, симвастатин, аторвастатин), фібрати (наприклад, безафібрат, фенофібрат), нікотинава кислота і її похідні, аноністи рецептора PPAR $\alpha$ , аноністи рецептора PPAR $\delta$ , інгібітори ACAT (наприклад, авасиміб) або інгібітори усмоктування холестерину, такі як езетиміб, речовини, що зв'язують жовчні кислоти, такі як коlestирамін, інгібітори подвздошного транспорту жовчних кислот, засоби, що підвищують рівень ліпопротеїнів високої щільності в крові, такі як інгібітори CETP або регулятори ABC1 або ж антагоністи LXR $\alpha$ , аноністи LXR $\beta$  або регулятори LXR $\alpha/\beta$ , або діючі речовини для лікування ожиріння, такі як сибутрамін, тетрагідроліпстатин, дексфенфлурамін або аксокіан, антагоністи рецептора каннабіноїду 1, антагоністи рецептора MCH-1, аноністи рецептора MC4, антагоністи NPY5 або NPY2 або  $\beta_3$ -агоністи, такі як SB-418790 або AD-9677, а також агоністи рецептора 5HT $_{2c}$ .

Крім цього в сполученні із пропонуваними у винаході сполуками можна використати медикаменти, що впливають на підвищений кров'яний тиск, такі, наприклад, як антагоністи AII або інгібітори ACE, диуретики,  $\alpha$ -блокатори, Ca-антагоністи й інші або їхні комбінації.

Для досягнення відповідної дії пропонувані у винаході сполуки доцільно вводити в організм від 1 до 4 разів у день у дозі, що при внутрішньовенному введенні становить від 1 до 100 мг, переважно від 1 до 30 мг, а при пероральному введенні становить від 1 до 1000 мг, переважно від 1 до 100 мг. Із цією метою пропонувані у винаході сполуки формули I, необов'язково в сполученні з діючими речовинами інших типів, переробляють разом з одним або декількома звичайними інертними носіями й/або розріджувачами, наприклад, з кукурудзяним крохмалем, лактозою, тростинним цукром, мікрокристалічною целюлозою, стеаратом магнію, полівінілпіролідом, лимонною кислотою, винною кислотою, водою, водою/етанолом, во-

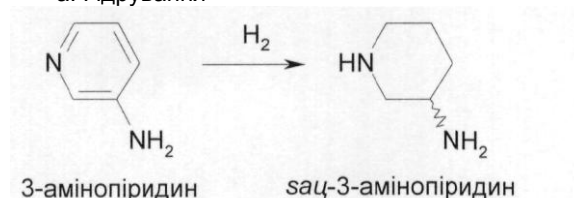
дою/гліцериним, водою/сорбітом, водою/поліетиленгліколем, пропіленгліколем, цетилстеариловим спиртом, карбоксиметилцелюлозою або жироміслючими речовинами, такими як твердий жир, або їхніми прийнятними сумішами, у звичайні галенові форми, такі як таблетки, драже, капсули, порошки, суспензії або супозиторії.

На прикладених до опису фіг. 1, 3, 5 і 8 показані рентгенівські порошкові дифрактограми сполук із прикладів 2 (безводна форма, а також моногідрат), 3 і 4, на фіг. 2, 6 і 9 показані діаграми, отримані при термоаналізі сполук із прикладів 2, 3, відповідно 4, а на фіг. 4, 7 і 10 показані сорбційні характеристики вільної основи, а також моно- і дигідрохлориду 1-[(3-ціанопіридин-2-іл) метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-(R)-амінопіперидин-1-іл)ксантину (приклади 2, 3 і 4).

Нижче винахід проілюстрований на прикладах.

#### Приклад 1

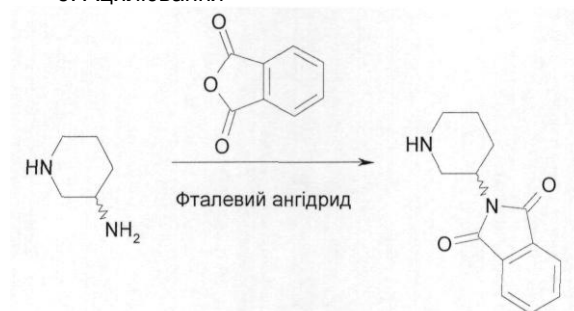
D-тарtrat (сіль) R-енантімеру 3-(фталімідо)піперидину  
а. Гідрування



У реактор для гідрування завантажують 10,00 кг (106,25 моля) 3-амінопіридину, 500 м технічного активованого вугілля й 65 л оцтової кислоти. Потім додають 50 м каталізатора Нішимури (наявний у продажі змішаний родієвоплатиновий каталізатор), суспендованого в 2,5 л оцтової кислоти, і після цього промивають 2,5 л оцтової кислоти. Далі гідрують при 50°C і тиску водню 100 бар до припинення поглинання водню, після чого гідрують ще протягом 30 хв при 50°C. Потім каталізатор і активоване вугілля відфільтровують і промивають 10 л оцтової кислоти.

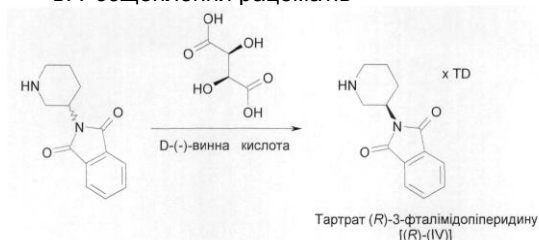
Подібна реакція успішно протікає й при не настільки високому тиску.

#### б. Ацилювання



У реактор завантажують 15,74 кг (106,25 моль) фталевого ангідриду й змішують із фільтратом з попередньої стадії гідрування. Після цього промивають 7,5 л оцтової кислоти й потім реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником, відганяючи при цьому протягом години близько 30% від усього кількості використаної оцтової кислоти. У завершення реакційну суміш охолоджують до 90°C.

## в. Розщеплення рацематів



До реакційного розчину для ацилювання при 90°C дозують нагрітий до 50°C розчин 11,16 кг D-(-)-винної кислоти (74,38 моль) в 50 л абсолютного етанолу. Далі промивають 10 л абсолютного етанолу й перемішують протягом 30 хв при 90°C, що супроводжується кристалізацією продукту. Після охолодження до 5°C продукт відокремлюють центрифугуванням і промивають абсолютним етанолом.

## г. Перекристалізація

Вологий сирий продукт нагрівають зі зворотним холодильником у суміші з 50 л ацетону й 90 л води до утворення розчину. Після цього розчин охолоджують до 5°C, що супроводжується викристалізуванням продукту. Далі суспензію перемішують протягом 30 хв при 5°C, продукт відокремлюють центрифугуванням і потім промивають сумішшю з 20 л ацетону й 10 л води. У завершення продукт сушать у сушильній шафі при 45°C в інертній атмосфері.

Вихід: 11,7-12,5 кг.

## Приклад 2

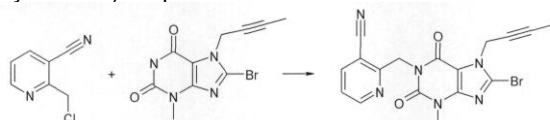
Одержання 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-амінопіперидин-1-іл]ксантину у вигляді основи

## а. 3-ціано-2-(хлорметил)піридин

165,5 м (0,98 моль) 2-гідроксиметил-3-піридинкарбоксаміду разом з 270 моль оксихлориду фосфору нагрівають до 90-100°C з витримкою при цій температурі протягом 1 год. Далі реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури й потім по краплях додають до приблизно 800 мол нагрітого до 50-60°C води. Після гідролізу оксихлориду фосфору при охолодженні нейтралізують розчином їдкого натру, що супроводжується випаданням продукту в осад. Продукт відфільтровують, промивають 300 мол води й потім сушать при 35-40°C.

Вихід: 122,6 м (82% від теорії).

б. 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-бромксантин

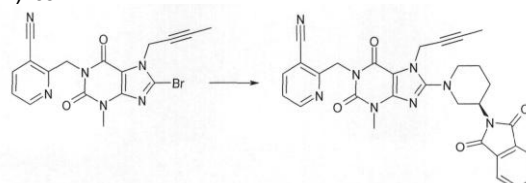


У реактор завантажують 202 м (0,68 моль) 3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-бромксантину, 188,5 м (1,36 моль) безводного карбонату калію й 1,68 л N-метил-2-піролідону й нагрівають до 70°C. Після цього по краплях додають 119 м (0,75 моль) 2-хлорметил-3-ціанопіридину в 240 моль N-метил-2-піролідину. Далі вміст реактора перемішують протягом 19 год при 70°C. По завершенні реакції до реакційної суміші додають 2,8 л води й охолоджу-

ють до 25°C. Продукт відфільтровують, промивають 2 л води й сушать у сушильній шафі при 70°C в інертній атмосфері.

Вихід: 257,5 м (91% від теорії).

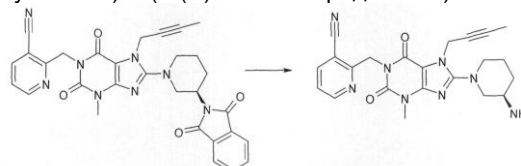
в. 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-(R)-фталімідопіперидин-1-іл)ксантин



У реактор завантажують 230 м (0,557 моль) 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-бромксантину, 318 м (0,835 моль) D-тарtrate 3-(фталімідо)піперидину й 1,15 л N-метил-2-піролідону. Потім вміст реактора нагрівають до 140°C. По досягненні цієї температури протягом 20 хв дозують 478 мол (2,78 моль) діізопропілетиламіну й потім реакційну суміш перемішують протягом 2 год при 140°C. Після цього реакційну суміш охолоджують до 75°C і розбавляють 720 мол метанолу. Потім при 68-60°C додають 2,7 л води й охолоджують до 25°C. Продукт відфільтровують і промивають 2 л води. Далі продукт сушать у сушильній шафі при 70°C в інертній атмосфері. Отриманий таким шляхом сирий продукт потім при кип'ятінні розмішують в 1 л метанолу, фільтрують у гарячому стані, промивають 200 мол метанолу й потім сушать при 70°C в інертній атмосфері.

Вихід: 275 м (88% від теорії).

г. 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-(R)-амінопіперидин-1-іл)ксантин



412,5 м (0,733 моль) 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-(R)-фталімідопіперидин-1-іл)ксантину нагрівають в 4125 мол толуолу до 80°C. Після цього при 75-80°C до суспензії додають 445 мол етанолуміну (7,33 моль). Для повного завершення реакції суміш перемішують протягом 2 год при 80-85°C, що супроводжується переходом твердих речовин у розчин. Після цього фази розділяють. Етанолуміну фазу двічі екстрагують теплим толуолом (порціями по 1 л). Об'єднані толуольні фази двічі промивають нагрітою до 75-80°C водою порціями по 2 л. Потім толуольні фази сушать над сульфатом натрію, фільтрують і після цього шляхом перегонки у вакуумі концентрують до об'єму приблизно 430 мол. Далі при 50-55°C дозують 1 л трет-бутилметилового ефіру й потім охолоджують до 0-5°C. Продукт виділяють шляхом фільтрації, потім промивають трет-бутилметилловим ефіром і сушать у сушильній шафі при 60°C.

Вихід: 273,25 м (86,2% від теорії).

Температура плавлення: 188±3°C (безводна форма).

Безводна форма 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-(R)-амінопіридин-1-іл)ксантину залишається стабільною при відносній вологості повітря до 50%, при відносній вологості повітря більше 50% ця форма поглинає близько 4% води й перетворюється при цьому в моногідрат, як це з усією очевидністю

треба з наведеної на фіг. 4 діаграми, що відображає сорбційні властивості зазначеної сполуки. При наступному зниженні відносної вологості знову до рівня 50% або нижче знову утвориться безводна форма, тобто перетворення в моногідрат носить повністю оборотний характер.

Таблиця 1

Дифракційні максимуми (рефлекси) і їхня інтенсивність (відносна), виявлені при аналізі безводної форми 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-(R)-амінопіридин-1-іл)ксантину рентгенівською порошковою дифрактометриєю

2 $\theta$ [°]	d <sub>hkl</sub> [Å]	Інтенсивність I/I <sub>0</sub> [%]
8,17	10,81	22
8,37	10,56	19
10,29	8,59	100
11,40	7,76	14
11,70	7,56	6
12,48	7,09	9
14,86	5,96	1
15,49	5,72	2
16,26	5,45	7
16,75	5,29	18
18,38	4,82	11
18,60	4,77	7
18,92	4,69	3
19,35	4,58	3
19,55	4,54	2
20,73	4,28	24
21,34	4,16	1
21,77	4,08	4
22,10	4,02	7
22,60	3,93	4
22,86	3,89	5
23,09	3,85	5
23,47	3,79	11
24,30	3,66	12
24,66	3,61	5
25,58	3,48	2
26,02	3,42	2
26,52	3,36	13
27,15	3,28	3
27,60	3,23	2
28,22	3,16	4
28,60	3,12	2
28,84	3,09	3
29,80	3,00	5
30,02	2,97	8

Таблиця 2

Дифракційні максимуми (рефлекси) і їхня інтенсивність (відносна), виявлені при аналізі моногідрату 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-(R)-амінопіридин-1-іл)ксантину рентгенівською порошковою дифрактометрією

2 $\theta$ [°]	d <sub>hkl</sub> [Å]	Інтенсивність I/I <sub>0</sub> [%]
8,00	11,05	12
8,45	10,46	26
9,27	9,54	5
10,43	8,48	100
11,45	7,72	23
11,74	7,53	4
12,53	7,06	6
15,91	5,57	8
16,01	5,53	7
16,73	5,30	29
16,94	5,23	17
17,99	4,93	11
18,43	4,81	15
18,95	4,68	7
19,31	4,59	2
20,54	4,32	36
20,85	4,26	30
21,86	4,06	19
22,13	4,01	8
22,70	3,91	7
22,96	3,87	15
23,43	3,79	8
24,56	3,62	18
25,45	3,50	2
25,84	3,44	14
25,99	3,43	14
26,58	3,35	6
26,88	3,31	4
28,06	3,18	3
29,04	3,07	4
29,29	3,05	9
30,22	2,96	6

## Приклад 3

Моногідрохлорид 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-амінопіридин-1-іл]ксантину

5,00 м 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-амінопіридин-1-іл]ксантину у вигляді основи розчиняють в 50 мол метанолу. Далі додають 3,0 мол 3,9-молярного розчину соляної кислоти в ізопропанолі. Після цього розчинник відганяють, залишок суспендують в 40 мол етилацетату й кип'ятять зі зворотним холодильником, що супроводжується утворенням осаду. Потім суміш охолоджують до кімнатної температури, осад відфільтровують, промивають невеликою кількістю етилацетату й сушать. У завершення продукт перекристалізовують з абсолютного етанолу.

Вихід: 2,7 м (50% від теорії).

Температура плавлення: 265±5°C (з розкладанням).

Отриманий таким шляхом моногідрохлорид проявляє менш виражену гігроскопічність і не перетерплює оборотного перетворення в гідратну фазу, що спостерігається у вільної основи при відносній вологості в інтервалі від 50 до 60% (див. сорбційну характеристику моногідрохлориду на фіг. 7). Моногідрохлорид починає поглинати воду лише при високій відносній вологості повітря (більше 80%). Залежні від вологості повітря рентгенівські порошкові дифрактограми моногідрохлориду свідчать про відсутність його фазового перетворення при відносній вологості понад 80%.

Таблиця 3

Дифракційні максимуми (рефлекси) і їхня інтенсивність (відносна), виявлені при аналізі безводної форми моногідрохлориду 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-амінопіперидин-1-іл]ксантину рентгенівською порошковою дифрактометрією

2 $\theta$ [°]	d <sub>hkl</sub> [Å]	Інтенсивність I/I <sub>0</sub> [%]
17,95	4,92	5
10,38	8,51	100
8,99	9,83	22
6,80	13,01	26
5,97	14,82	1
5,19	17,07	12
4,99	17,78	5
4,74	18,72	8
4,44	20,00	10
4,31	20,60	13
3,98	22,33	10
3,93	22,61	11
3,80	23,38	4
3,57	24,91	11
3,50	25,43	11
3,32	26,87	4
3,15	28,35	2
2,96	30,20	1
2,89	30,97	2
2,80	31,92	5
2,74	32,63	2
2,57	34,89	2

#### Приклад 4

Дигідрохлорид 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-амінопіперидин-1-іл]ксантину

1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-амінопіперидин-1-іл]ксантин у вигляді основи (1,00 м, 2,31 ммоль) розчиняють при температурі кипіння в 9,5 мол абсолютного етанолу й 0,5 мол иетип-трет-бутилового ефіру. Після цього додають 1,2 мол 3,9-молярного розчину соляної кислоти в ізопропанолі. При цьому утвориться осад. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрують, промивають невеликою кількістю метил-трет-бутилового ефіру й сушать.

Вихід: 1,04 м (89,0% від теорії).

Температура плавлення: 205±5°C (з розкладанням), починаючи із приблизно 150°C відбувається виділення газоподібного HCl.

Отриманий таким шляхом дигідрохлорид також проявляє лише незначну гігроскопічність і не перетерплює оборотного перетворення в гідратну фазу, що спостерігається у вільної основи при відносній вологості в інтервалі від 50 до 60% (див. сорбційну характеристику дигідрохлориду на фіг. 10). Дигідрохлорид безупинно поглинає деяку кількість води у всьому інтервалі зміни вологості повітря. Залежні від вологості повітря рентгенівські порошкові дифрактограми дигідрохлориду також свідчать про відсутність його фазового перетворення при відносній вологості в межах від 10 до 90%.



Таблиця 4

Дифракційні максимуми (рефлекси) і їхня інтенсивність (відносна), виявлені при аналізі безводної форми дигідрохлориду 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-амінопіперидин-1-іл]ксантину рентгенівською порошковою дифрактометриєю

$2\theta$ [°]	$d_{hkl}$ [Å]	Інтенсивність $I/I_0$ [%]
7,20	12,26	3
7,86	11,24	27
9,34	9,46	3
10,04	8,81	54
11,53	7,67	100
11,87	7,45	5
12,20	7,25	19
13,25	6,68	2
13,97	6,33	5
14,47	6,12	15
15,77	5,61	18
16,65	5,32	4
17,15	5,17	2
18,05	4,91	11
18,50	4,79	37
18,80	4,72	14
20,16	4,40	15
20,46	4,34	2
21,03	4,22	3
21,36	4,16	10
21,64	4,10	18
22,54	3,94	9
23,17	3,84	13
23,90	3,72	15
24,57	3,62	7
24,86	3,58	9
25,06	3,55	11
25,39	3,50	13
25,95	3,43	6
26,14	3,41	13
26,52	3,36	12
26,79	3,32	43
27,24	3,27	4
27,66	3,22	3
28,15	3,17	6
29,22	3,05	3
29,48	3,03	23
30,16	2,96	18

Температури плавлення визначали за допомогою ДСК із використанням для цього приладу фірми Mettler-Toledo (тип DSC 821). Температури плавлення відповідає температурний пік на ДСК-діаграмі. Вимір проводили при швидкості нагрівання 10 K/хв в атмосфері інертного газу (у струмі азоту). Вимір проводили при швидкості нагрівання 10 K/хв в атмосфері азоту.

Для одержання рентгенівських порошкових дифрактограм використали, за одним виключенням, рентгенівський порошок дифрактометр STOE STADI P. Цей дифрактометр працює з  $K_{\alpha 1}$ -випромінюванням міді ( $\lambda = 1,54056$  Å) і оснащений чутливим-позиційно-чутливим детектором.

Джерело рентгенівського випромінювання працювало при силі струму 40 mA й напрузі 40 кВ.

Для одержання рентгенівської порошкової дифрактограми моногідрату вільної основи використали рентгенівський порошок дифрактометр Bruker D8 Advance, на який надягали спеціальний осередок для створення й підтримки заданої вологості повітря фірми MRI. Дифрактограму записували при відносній вологості приблизно 72%. Дифрактометр Bruker D8 Advance працює з  $K_{\alpha}$ -випромінюванням міді ( $\lambda = 1,5418$  Å) і також оснащений чутливим-позиційно-чутливим детектором. Джерело рентгенівського випромінювання працювало при силі струму 30 mA й напрузі 40 кВ.

## Приклад 5

Драже зі вмістом діючої речовини 75 мг

Сполука з розрахунку на 1 ядро (корпус) драже:

діюча речовина	75,0 мг
фосфат кальцію	93,0 мг
кукурудзяний крохмаль	35,5 мг
полівінілпіролідон	10,0 мг
гідроксипропілметилцелюлоза	15,0 мг
стеарат магнію	1,5 мг
	230,0 мг

Одержання: Діючу речовину змішують із фосфатом кальцію, кукурудзяним крохмалем, полівінілпіролідон, гідроксипропілметилцелюлозою і половиною від зазначеної кількості стеарату магнію. З отриманої суміші на таблетировочній машині одержують пресовані продукти діаметром приблизно 13 мм, які протирають на відповідній машині через сито з розміром осередків 1,5 мм і змішують із іншою кількістю стеарату магнію. Із цього гранулята на таблетировочній машині пресують таблетки заданої форми.

Маса ядра: 230 мг.

Пуансон: діаметр 9 мм, з увігнутою робочою поверхнею.

На отримані таким шляхом ядра драже наносять плівкове покриття, що складається в основному з гідроксипропілметилцелюлози. Готові драже із плівковим покриттям полірують бджолиним воском.

Маса драже: 245 мг.

## Приклад 6

Таблетки зі вмістом діючої речовини 100 мг

Сполука з розрахунку на 1 таблетку:

діюча речовина	100,0 мг
лактоза	80,0 мг
кукурудзяний крохмаль	34,0 мг
полівінілпіролідон	4,0 мг
стеарат магнію	2,0 мг
	220,0 мг

Одержання: Діючу речовину змішують із лактозою й крохмалем і рівномірно воложать водяним розчином полівінілпіролідону. Після продавлювання вологої маси через сито (з розміром осередків 2,0 мм) і сушіння в ґратчастій сушильній шафі при 50°C продукт знову просівають через сито (з розміром осередків 1,5 мм) і домішують речовину, що змазує. Готову до пресування суміш переробляють у таблетки.

Маса таблетки: 220 мг.

Діаметр таблетки: 10 мм, двопрощинна із двосторонньою фасеткою й розділовою насічкою з однієї сторони.

## Приклад 7

Таблетки зі вмістом діючої речовини 150 мг

Сполука з розрахунку на 1 таблетку:

діюча речовина	150,0 мг
лактоза, порошкова	89,0 мг
кукурудзяний крохмаль	40,0 мг
колоїдна кремнієва кислота	10,0 мг
полівінілпіролідон	10,0 мг
стеарат магнію	1,0 мг
	300,0 мг

Одержання: Суміш діючої речовини з лактозою, кукурудзяним крохмалем і кремнієвою кислотою звожують 20%-ним водяним розчином

полівінілпіролідону й продавлюють через сито з розміром осередків 1,5 мм. Висушений при 45°C гранулят ще раз протирають через те ж саме сито й змішують із зазначеною кількістю стеарату магнію. Із цієї суміші пресують таблетки.

Маса таблетки: 300 мг.

Пуансон: діаметр 10 мм, із плоскою робочою поверхнею.

## Приклад 8

Твердожелатинові капсули зі вмістом діючої речовини 150 мг

Сполука з розрахунку на

1 капсулу:

діюча речовина	150,0 мг
кукурудзяний крохмаль,	
висушений	приблизно 180,0 мг
лактоза, порошкова	приблизно 87,0 мг
стеарат магнію	3,0 мг
	приблизно 420,0 мг

Одержання: Діючу речовину змішують із допоміжними речовинами, просівають через сито з розміром осередків 0,75 мм і змішують до гомогенності у відповідному апарату. Отриману суміш розфасовують у твердожелатинові капсули розміру 1.

Маса вмісту капсули: приблизно 320 мг.

Оболонка капсули: твердожелатинова капсула розміру 1.

## Приклад 9

Супозиторії зі вмістом діючої речовини 150 мг

Сполука з розрахунку на 1 свічу:

діюча речовина	150,0 мг
поліетиленгліколь 1500	550,0 мг
поліетиленгліколь 6000	460,0 мг
поліоксиетиленсорбітанмонос-	
теарат	840,0 мг
	2000,0 мг

Одержання: Після розплавлювання маси для супозиторіїв у ній гомогенно диспергують діючу речовину й розплавлену масу розливають по попередньо охолоджених формах.

## Приклад 10

Суспензія зі вмістом діючої речовини 50 мг

Сполука з розрахунку на 100 мл

суспензії:

діюча речовина	1,00 м
Na-сіль карбоксиметилцелюлози	0,10 м
метиловий ефір n-	
гідроксибензойної кислоти	0,05 м
пропіловий ефір n-	
гідроксибензойної кислоти	0,01 м
тростинний цукор	10,00 м
гліцерин	5,00 м
розчин сорбіту, 70%-ний	20,00 м
ароматизатор	0,30 м
вода, дистильована	до 100 мл

Одержання: Дистильовану воду нагрівають до 70°C. Далі в ній при перемішуванні розчиняють метиловий і пропіловий ефіри n-гідроксибензойної кислоти, а також гліцерин і натрієву сіль карбоксиметилцелюлози. Розчин охолоджують до кімнатної температури, при перемішуванні додають діючу речовину й диспергують до гомогенності. Після додавання й розчинення цукру, розчину сорбіту й ароматизатора суспензію для

видалення з її повітря вакумують при перемішуванні.

В 5 мол суспензії вміст діючої речовини становить 50 мг.

#### Приклад 11

Ампули зі вмістом діючої речовини 10 мг

Сполука:

діюча речовина 10,0 мг

0,01н. соляна кислота q.s.

двічі дистильована вода до 2,0 мол

Одержання: Діючу речовину розчиняють у необхідній кількості 0,01н. HCl, розчину додаванням повареної солі надають ізотонічності, після

чого стерилізують фільтрацією й розфасовують в 2-мілілітрові ампули.

#### Приклад 12

Ампули зі вмістом діючої речовини 50 мг

Сполука:

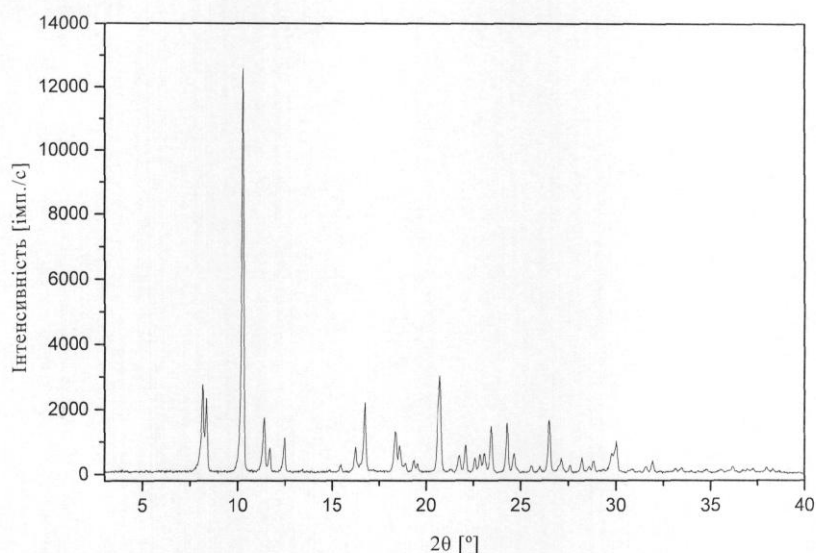
діюча речовина 50,0 мг

0,01н. соляна кислота q.s.

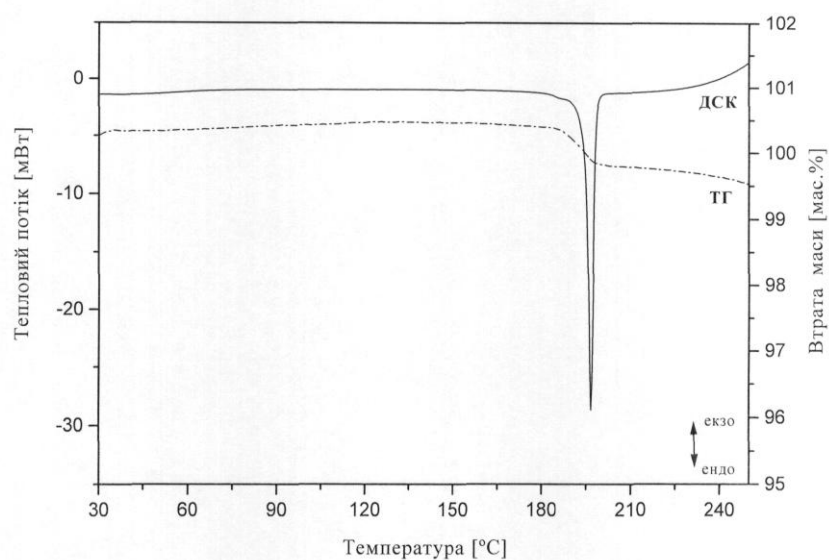
двічі дистильована вода до 10,0 мол

Одержання: Діючу речовину розчиняють у необхідній кількості 0,01н. HCl, розчину додаванням повареної солі надають ізотонічності, після чого стерилізують фільтрацією й розфасовують в 10-мілілітрові ампули.

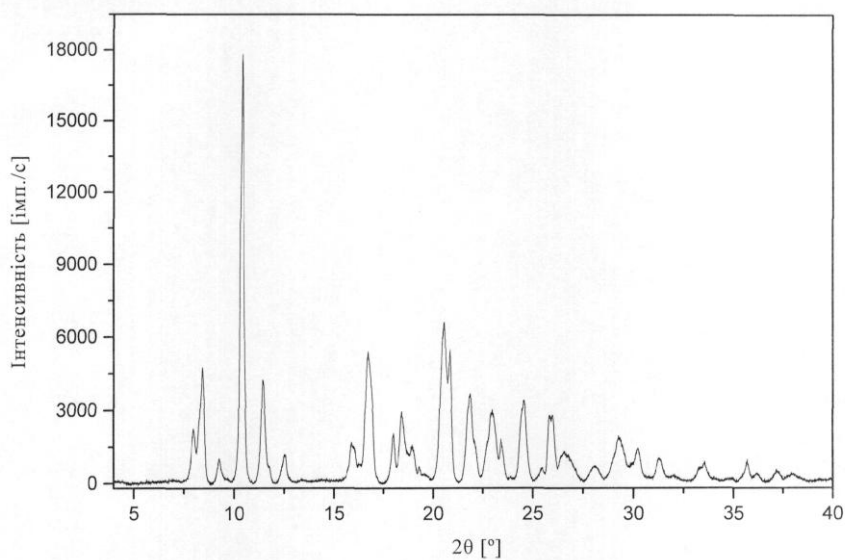
ФІГ. 1: Рентгенівська порошкова дифрактограма, отримана для безводної форми 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-(*R*)-амінопіперидин-1-іл)ксантину



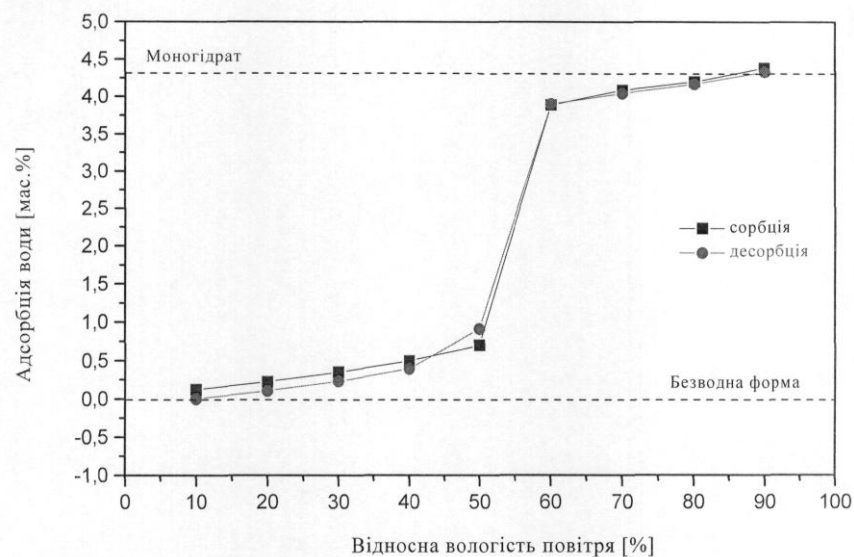
**ФІГ. 2:** Діаграма, отримана при термоаналізі безводної форми 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-(*R*)-амінопіперидин-1-іл)ксантину



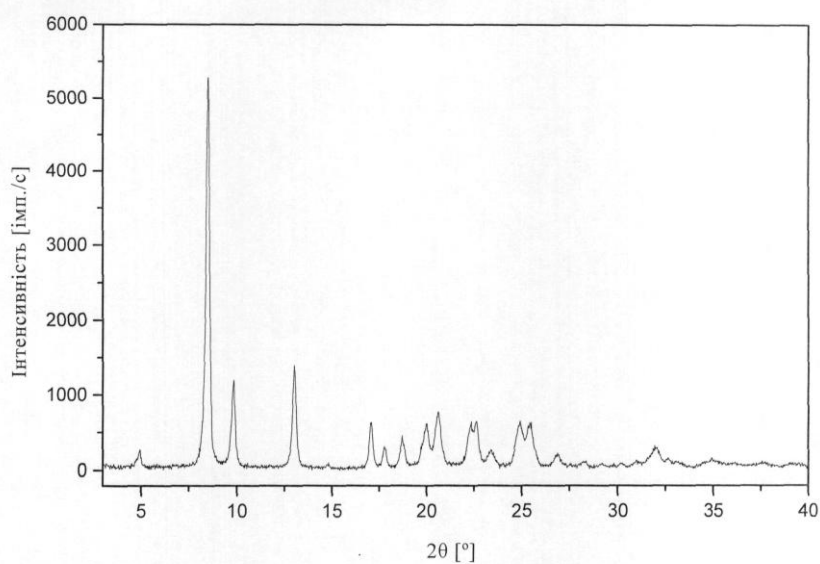
**ФІГ. 3:** Рентгенівська порошкова дифрактограма, отримана для моногідрату 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-(*R*)-амінопіперидин-1-іл)ксантину



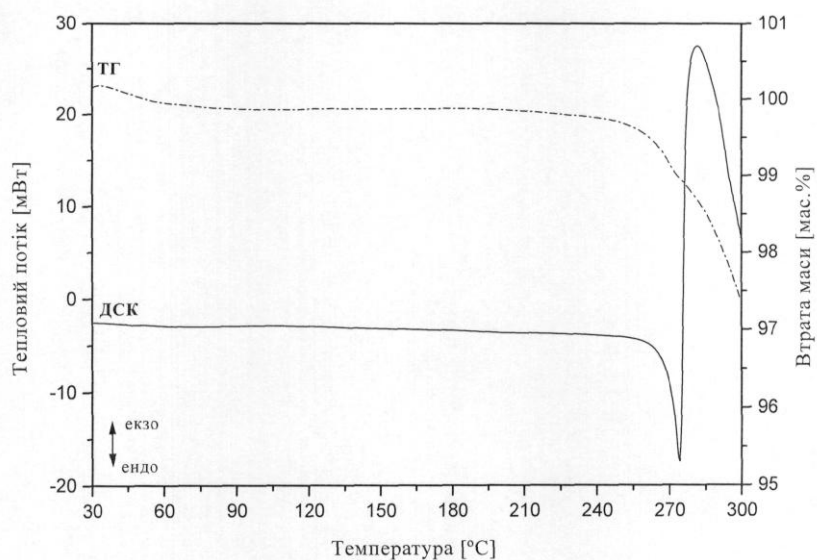
**ФІГ. 4:** Сорбційна характеристика 1-[(3-ціанопіридин-2-іл) метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-(*R*)-амінопіперидин-1-іл)ксантину у вигляді вільної основи



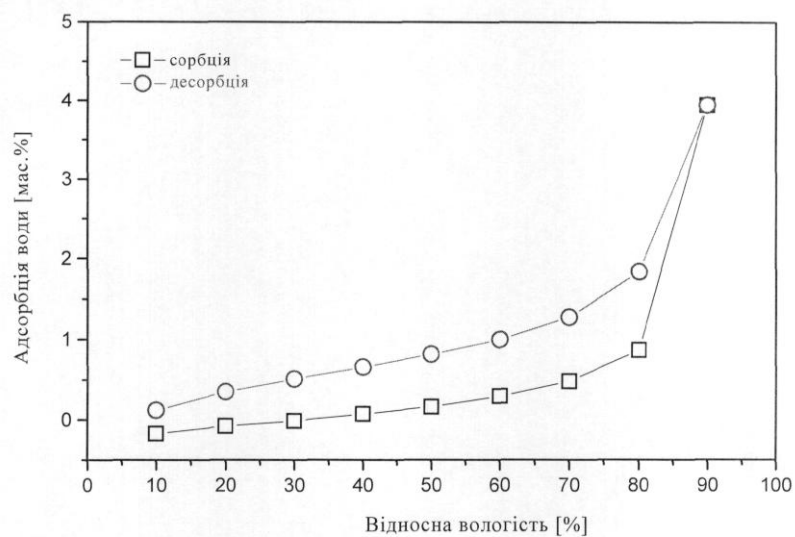
**ФІГ. 5:** Рентгенівська порошкова дифрактограма, отримана для моногідрохлориду 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(*R*)-3-амінопіперидин-1-іл]ксантину



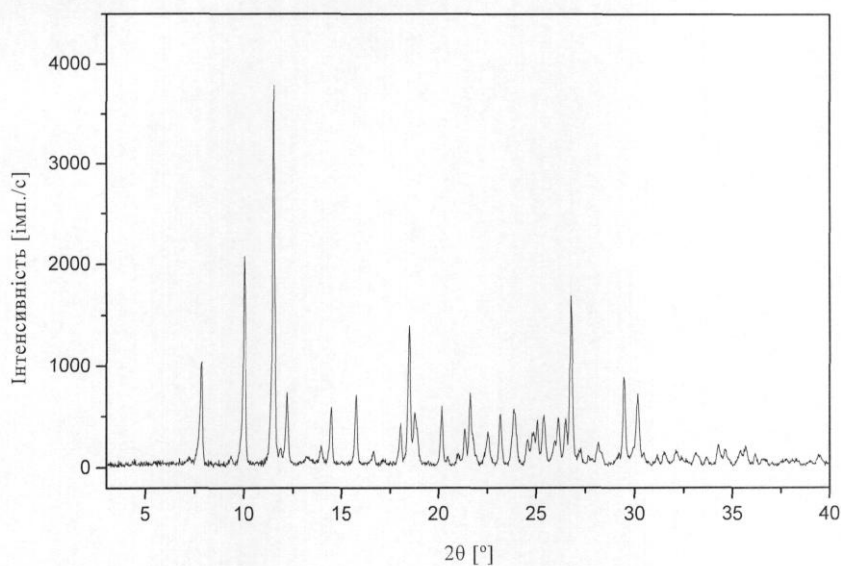
ФІГ. 6: Діаграма, отримана при термоаналізі моногідрохлориду 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-амінопіперидин-1-іл]ксантину



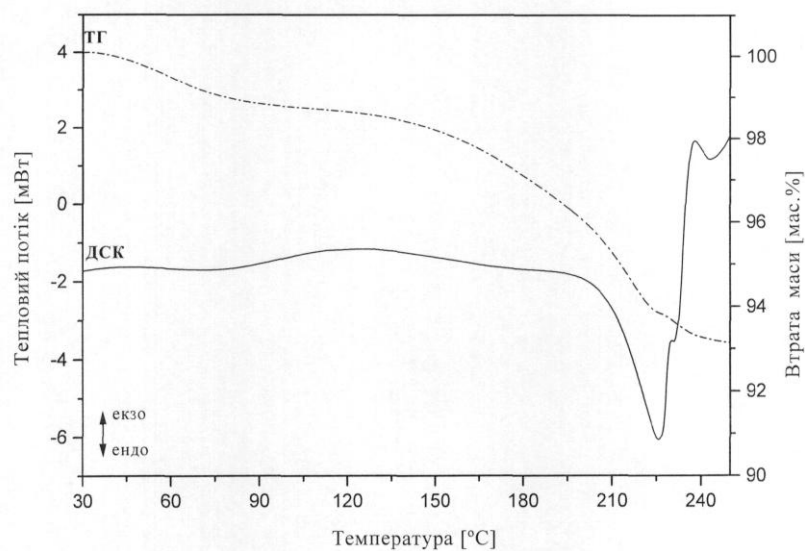
ФІГ. 7: Сорбційна характеристика моногідрохлориду 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-(R)-амінопіперидин-1-іл)ксантину



ФІГ. 8: Рентгенівська порошкова дифрактограма, отримана для дигідрохлориду 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(*R*)-3-амінопіперидин-1-іл]ксантину



ФІГ. 9: Діаграма, отримана при термоаналізі дигідрохлориду 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(*R*)-3-амінопіперидин-1-іл]ксантину



ФІГ. 10: Сорбційна характеристика дигідрохлориду 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-(*R*)-амінопіперидин-1-іл)ксантину

