



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 87524

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 47/10

A61K 31/428

A61K 31/506

A61K 47/14

A61K 47/26

A61P 25/00

A61P 37/00

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

(54) БЕНЗОТІАЗОЛВІСНА КОМПОЗИЦІЯ З МАКРОГОЛГЛІЦЕРИДОМ ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ

1

(21) a200704715

(22) 16.11.2005

(24) 27.07.2009

(86) РСТ/ЕР2005/056020, 16.11.2005

(31) 04105843.9

(32) 17.11.2004

(33) EP

(31) 60/628,998

(32) 18.11.2004

(33) US

(46) 27.07.2009, Бюл.№ 14, 2009 р.

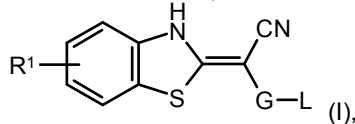
(72) ЕСПОЗИТО П'ЄРАНДРЕА, ІТ, КІККО ДЕНІЕЛА,  
ІТ, ДОНАТІ ЛУКА, ІТ, ЛЕОНАРДІ АНДРЕА, FR, БЕ-  
РТЕРО СТЕФАНІЯ, FR, ГОТТЛАН ЖАН-П'ЄР, FR,  
ГЕЙЯР ПАСКАЛЬ, FR, ЖАНКЛОД-ЕТТЕ ІЗАБЕЛЬ,  
СН, ГРАНДОЛІНІ СІМОНЕ, ІТ, МАЙО МАРІО, ІТ

(73) ЕЙРЕС ТРЕЙДІНГ С.А., СН

(56) WO 03/091249 A, 06.11.2003

WO 03/047570 A, 12.06.2003

WO 01/47920 A, 05.07.2001

(57) 1. Фармацевтична композиція, що містить  
бензотіазол формули (I):а також його таутомери, геометричні ізомери, оп-  
тично активні форми, наприклад енантіомери, діа-  
стереомери та рацемічні форми, а також фарма-  
цевтично прийнятні солі відповідних сполук, де:

G - піримідинільна група;

L - C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупа або аміногрупа, або 3-8-  
членний гетероциклоалкіл, що містить щонаймен-  
ше один гетероатом, вибраний з групи, яку скла-  
дають N, O та S;R<sup>1</sup> вибраний з групи, до якої входять або яку скла-  
дають водень, сульфоніл, аміногрупа, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл,  
C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупа,  
арил, галоген, ціаногрупа та гідроксил;  
та макрогол-гліцерид.

2

2. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що  
згаданий макрогол-гліцерид являє собою стеарої-  
лгліцерид.3. Композиція за п. 1 або п. 2, яка **відрізняється**  
тим, що згаданий макрогол-гліцерид являє собою  
Gelucire<sup>®</sup> 50/13.4. Композиція за будь-яким із попередніх пунктів,  
яка містить Gelucire<sup>®</sup> 50/13 в кількості від 40 %  
(мас.) до 95 % (мас.) відносно загальної маси ком-  
позиції.5. Композиція за будь-яким із попередніх пунктів,  
яка містить Gelucire<sup>®</sup> 50/13 в кількості від 40 %  
(мас.) до 60 % (мас.) відносно загальної маси ком-  
позиції.6. Композиція за будь-яким із попередніх пунктів,  
що містить бензотіазол в кількості від 5 % (мас.) до  
40 % (мас.) відносно загальної маси композиції.7. Композиція за будь-яким із попередніх пунктів,  
що містить бензотіазол в кількості від 20 % (мас.)  
до 40 % (мас.) відносно загальної маси композиції.8. Композиція за будь-яким із попередніх пунктів,  
яка **відрізняється** тим, що згаданим бензотіазо-  
лом є 1,3-бензотіазол-2-іл-[2-(4-морфолін-4-  
ілметилбензилокси)піримідин-4-іл]ацетонітрил.9. Композиція за будь-яким із попередніх пунктів,  
яка **відрізняється** тим, що згаданим бензотіазо-  
лом є мезилат 1,3-бензотіазол-2-іл-[2-(4-морфолін-  
4-ілметил-бензилокси)піримідин-4-іл]ацетонітрилу.10. Композиція за будь-яким із попередніх пунктів,  
яка додатково містить полоксамер.11. Композиція за будь-яким із попередніх пунктів,  
яка додатково містить полоксамер, причому зга-  
даним полоксамером є Полоксамер 188.12. Композиція за будь-яким із пп. 1-9, яка додат-  
ково містить поліетиленгліколь (PEG).13. Композиція за будь-яким із пп. 1-9, яка **відрі-  
зняється** тим, що містить щонайменше 20 % (мас.)  
мезилату 1,3-бензотіазол-2-іл-[2-(4-морфолін-4-  
ілметилбензилокси)піримідин-4-іл]ацетонітрилу та

(13) C2

(11) 87524

(19) UA

Gelucire® 50/13 в кількості від 40 % (мас.) до 80 % (мас.) відносно загальної маси композиції.

14. Композиція за будь-яким із попередніх пунктів, вибрана з групи композицій, які мають такий склад:

мезилат 1,3-бензотіазол-2-іл-[2-(4-морфолін-4-ілметилбензилокси)піримідин-4-іл]ацетонітрилу	20 % (мас.)
Gelucire® 50/13	80 % (мас.)
мезилат 1,3-бензотіазол-2-іл-[2-(4-морфолін-4-ілметилбензилокси)піримідин-4-іл]ацетонітрилу	30 % (мас.)
Gelucire® 50/13	70 % (мас.)
мезилат 1,3-бензотіазол-2-іл-[2-(4-морфолін-4-ілметилбензилокси)піримідин-4-іл]ацетонітрилу	40 % (мас.)
Gelucire® 50/13	60 % (мас.)
мезилат 1,3-бензотіазол-2-іл-[2-(4-морфолін-4-ілметилбензилокси)піримідин-4-іл]ацетонітрилу	20 % (мас.)
Gelucire® 50/13	40 % (мас.)
Lutrol® F68	40 % (мас.)
мезилат 1,3-бензотіазол-2-іл-[2-(4-морфолін-4-ілметилбензилокси)піримідин-4-іл]ацетонітрилу	20 % (мас.)
Gelucire® 50/13	40 % (мас.)
Lutrol® E6000	40 % (мас.)
та	
мезилат 1,3-бензотіазол-2-іл-[2-(4-морфолін-4-ілметилбензилокси)піримідин-4-іл]ацетонітрилу	5 % (мас.)
Gelucire® 50/13	95 % (мас.)

15. Застосування композиції за пп. 1-14 для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування розладу, вибраного з групи, яку складають аутоімунні розлади, респіраторні розлади, нейродегенеративні захворювання або розлади нейронної системи, запальні розлади, склеродерма та склеродермоподібні розлади, діабет, фіброз, рак та ендометріоз.

16. Застосування за п. 15, причому розлад вибраний з групи, яку складають розсіяний склероз, астма та ревматоїдний артрит.

17. Спосіб одержання композиції за пп. 1-14, який включає такі стадії:

одержання бензотіазолу формули (I);

додання бензотіазолу формули (I) до розплавленого препарату макрогол-гліцериду.

18. Спосіб за п. 17, який **відрізняється** тим, що бензотіазол додають до розплавленого препарату макрогол-гліцериду у порошковій формі при перемішуванні.

19. Спосіб за п. 17 або п. 18, який **відрізняється** тим, що бензотіазол додають до розплавленого препарату макрогол-гліцериду у порошковій формі

при перемішуванні і тим, що він додатково включає такі стадії:

охолодження гомогенної розплавленої дисперсії; подрібнення одержаної твердої речовини на частинки.

20. Спосіб за п. 19, який **відрізняється** тим, що стадія охолодження являє собою стадію розпилення у атмосфері CO<sub>2</sub>.

21. Спосіб за пп. 19, 20, який **відрізняється** тим, що він додатково включає стадію вільного сушіння після стадії подрібнення.

22. Спосіб за п. 17 або п. 18, який **відрізняється** тим, що бензотіазол додають до розплавленого препарату макрогол-гліцериду у порошковій формі при перемішуванні та тим, що він додатково включає стадію охолодження гомогенної розплавленої дисперсії шляхом розпилювального заморожування.

23. Спосіб за п. 17, який **відрізняється** тим, що бензотіазол додають до розплавленого препарату макрогол-гліцериду у формі водного розчину при перемішуванні.

Цей винахід стосується фармацевтичних композицій на основі макрогол-гліцеридів, що містять похідні бензотіазолу. Зокрема, винахід стосується композицій на основі стеароїлмакрогол-гліцеридів, що містять похідні бензотіазолу, способу їх одержання та застосування.

Макрогол-гліцериди, тобто насичені полігліколізовані гліцериди - це наповнювачі типу "Gelucire®". Gelucires® є напівтвердими наповнювачами, які одержують шляхом алкоголізу природних олій поліоксіетиленгліколями. Gelucires® являють собою суміш моно-, ди- та тригліцеридів (складні ефіри жирних кислот та гліцерину) та складних моно- та діефірів жирних кислот поліетиленгліколю (PEG або макрогол). Складні ефіри жирних кислот та гліцерину та складні ефіри поліетиленгліколю, присутні у Gelucires®, є похідними вищих жирних кислот (C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>).

Численна група Gelucires® характеризується широким діапазоном температур плавлення від приблизно 33°C до приблизно 64°C та значеннями

показника гідрофільно-ліпофільного балансу (HLB) від приблизно 1 до приблизно 14.

Природа та частка кожного компонента є характерними для конкретного різновиду Gelucires®. Різновиди Gelucires® позначаються двома числами, відділеними одне від одного скісною рисою; перше число вказує температуру плавлення, а друге - значення HLB.

Gelucires® застосовуються як наповнювачі у різноманітних лікарських формах, наприклад, у препаратах теофіліну (патент США №4,988,679), каптоприлу (патент США 5,433,951) або інгібітора ВІЛ-протеази (Онгст та ін. - Aungsi et al., 1994, Bull. Tech. Gattefosse, 87, 49-54).

До наявних на ринку Gelucires® належать Gelucire® 44/14, Gelucire® 50/13, Gelucire® 53/10, Gelucire® 50/02, Gelucire® 54/02 (постачається також під назвою Precirol®), Gelucire® 62/05, Gelucire® 64/02 (постачається також під назвою Precirol® WL 2155).

З'ясовано, що похідні бензотіазолу є корисними при лікуванні різноманітних розладів, наприклад, розладів автоімунної та нейронної систем, а також запальних розладів (WO 01/47920, WO 03/091249 та WO 03/047570). Перевага віддається пероральному шляху введення, особливо при хронічних розладах.

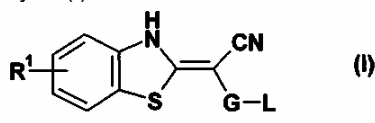
Предметом цього винаходу є фармацевтичні композиції на основі макрогол-гліцеридів, що містять похідні бензотіазолу. Зокрема, винахід стосується композицій на основі макрогол-стеароїл-гліцеридів, що містять похідні бензотіазолу, способів їх одержання та застосування.

Відповідно до одного варіанта здійснення цього винаходу, запропоновано фармацевтичну композицію макрогол-гліцериду, що містить похідні бензотіазолу.

Відповідно до іншого варіанта здійснення цього винаходу, запропоновано фармацевтичну композицію на основі макрогол-гліцериду, що додатково містить щонайменше один полоксамер як наповнювач.

Відповідно до іншого варіанта здійснення цього винаходу, запропоновано фармацевтичну композицію на основі макрогол-гліцериду, що додатково містить щонайменше один полоксамер та один поліетиленгліколь як наповнювач.

За першим аспектом, цей винахід пропонує фармацевтичну композицію на основі макрогол-гліцериду, що містить похідне бензотіазолу формули (I):



де R<sup>1</sup>, G та L визначені в описі винаходу.

За другим аспектом, цей винахід пропонує спосіб одержання фармацевтичної композиції на основі макрогол-гліцериду, який включає такі етапи:

- одержання похідного бензотіазолу формули (I);
- додання бензотіазолу формули (I) до розплавленого препарату макрогол-гліцериду.

Нижче подано визначення термінів, що означають різноманітні хімічні фрагменти та групи, з яких складаються сполуки за цим винаходом; ці терміни призначені для однозначного застосування в тексті опису та у формулі винаходу, якщо інше подане в явному вигляді визначення не передбачає більш широкого значення.

Термін "макрогол-гліцериди" означає насичені полігліколізовані гліцериди, наприклад, стеароїл-, лауроїл-, олеоїл-, лінеоїл-, каприлокапроїл-макрогол-гліцериди. Придатними макрогол-гліцеридами за цим винаходом є Gelucires®.

Термін "Gelucire®" означає насичений полігліколізований гліцерид, який являє собою суміш моно-, ди- та тригліцеридів (складних ефірів жирних кислот та гліцерину) та складних моно- та діефірів жирних кислот поліетиленгліколю (PEG або макроголу).

До прикладів Gelucires® належать Gelucire® 37/02, Gelucire® 37/06, Gelucire® 42/12, Gelucire® 44/14, Gelucire® 46/07, Gelucire® 48/09, Gelucire®

50/13, Gelucire® 53/10, Gelucire® 50/02, Gelucire® 54/02, Gelucire® 62/05 та Gelucire® 64/02; перевага віддається Gelucire® 50/13.

Термін "поверхнево-активна речовина" означає розчинну сполуку, яка знижує поверхневий натяг рідин або знижує міжповерхневий натяг на поверхні розділу між двома рідинами або між рідиною та твердою речовиною; поверхневий натяг є силою, яка діє на поверхню рідини та намагається зменшити площу цієї поверхні до мінімуму. Поверхнево-активні речовини іноді застосовуються у фармацевтичних композиціях, в тому числі у композиціях для постачання низькомолекулярних лікарських речовин та поліпептидів, із метою модифікування поглинання лікарської речовини або її надходження до цільових тканин. До широко відомих поверхнево-активних речовин належать полісорбати (похідні поліоксіетилену; Твіни), а також полоксамери.

Термін "полоксамери" означає блок-співполімери полі(етиленоксиду) та полі(пропіленоксиду), відомі як неіонні поверхнево-активні речовини, які надходять на ринок під торговою назвою "Плуроніки (Pluronic®)". До прикладів полоксамерів належать Полоксамер 407 (Lutrol® F127 або Pluronic® F127), Полоксамер 338 (Lutrol® F108 або Pluronic® F108), Полоксамер 108 (Lutrol® F-38 або Pluronic® F-38) та Полоксамер 188 (Lutrol® F68 або Pluronic® F68); перевага віддається Полоксамеру 188 або Полоксамеру 407.

Термін "лікування" в контексті цього винаходу означає будь-який сприятливий вплив на розвиток захворювання, в тому числі послаблення, зменшення, спад або зниження розвитку патологічного процесу після початку захворювання.

Термін "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл" означає алкільні групи, що містять 1-6 атомів вуглецю. Прикладами значень цього терміну є такі групи, як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил тощо.

Термін "арил" означає ненасичену ароматичну карбоциклічну групу, що містить від 6 атомів до 14 атомів вуглецю і включає один цикл (наприклад, феніл) або кілька конденсованих циклів (наприклад, нафтил). До арилів, яким віддається перевага, належать феніл, нафтил, фенантрин тощо.

Термін "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіларил" означає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, які має арильний замісник, в тому числі бензил, фенетил тощо.

Термін "гетероарил" означає моноциклічну гетероароматичну групу або біциклічну чи трициклічну гетероароматичну групу, що містить конденсовані цикли. До конкретних прикладів гетероароматичних груп належать факультативно заміщені піридил, піроліл, фурил, тініл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піразоліл, 1,2,3-тріазоліл, 1,2,4-тріазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,3,4-тріазиніл, 1,2,3-тріазиніл, бензофурил, [2,3-дигідро]бензофурил, ізобензофурил, бензотієніл, бензотріазоліл, ізобензотієніл, індоліл, ізотіндоліл, 3H-індоліл, бензімідазоліл, імідазо[1,2-a]піридил, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хінолізиніл, хіназолініл, фталазиніл, хіноксалініл, цинолініл, нафтирвдиніл, пірвдо[3,4-b]піридил, піридо[3,2-b]піридил,

піридо[4,3-b]піридил, хінолін, ізохінолін, тетразол, 5,6,7,8-тетрагідрохінолін, 5,6,7,8-тетрагідрізохінолін, пуриніл, птеридиніл, карбазоліл, ксантеніл та бензохінолін.

Термін "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероарил" означає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, який має гетероарильний замісник, в тому числі 2-фурилметил, 2-тієнілметил, 2-(1H-індол-3-іл)етил тощо.

Термін "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл" означає алкенільні групи, які за варіантом, якому віддається перевага, містять 2-6 атомів вуглецю та включають щонайменше 1 або 2 алкенільні ненасичені зв'язки. До алкенільних груп, яким віддається перевага, належать етеніл (-CH=CH<sub>2</sub>), н-2-пропеніл (аліл, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) тощо.

Термін "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніларил" означає C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенільні групи, заміщені арильним замісником, в тому числі 2-фенілвиніл тощо.

Термін "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілгетероарил" означає C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенільні групи, заміщені гетероарильним замісником, в тому числі 2-(3-піридиніл)виніл тощо.

Термін "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл" означає алкінільні групи, які за варіантом, якому віддається перевага, містять 2-6 атомів вуглецю та включають щонайменше 1 або 2 алкінільні ненасичені зв'язки, до алкінільних груп, яким віддається перевага, належать етиніл (-O≡CH), пропаргіл (-CH<sub>2</sub>C≡CH) тощо.

Термін "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініларил" означає C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінільні групи, заміщені арильним замісником, в тому числі фенілетиніл тощо.

Термін "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілгетероарил" означає C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінільні групи, заміщені гетероарильним замісником, в тому числі 2-тієнілетиніл тощо.

Термін "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл" означає насичену карбоциклічну групу, що містить 3-8 атомів вуглецю та включає один цикл (наприклад, циклогексил) або декілька конденсованих циклів (наприклад, норборніл). До циклоалкілів, яким віддається перевага, належать циклопентил, циклогексил, норборніл тощо.

Термін "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілциклоалкіл" означає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільні групи, заміщені циклоалкільним замісником, в тому числі циклогексилметил, циклопентилпропіл тощо.

Термін "гетероциклоалкіл" означає C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкільну групу, що відповідає поданому вище визначенню, в якій від 1 атому до 3 атомів вуглецю замінені гетероатомами, вибраними з групи, яку складають O, S, NR, де R визначений як водень або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл. До гетероциклоалкілів, яким віддається перевага, належать піролідін, піперидин, піперазин, 1-метилпіперазин, морфолін тощо.

Термін "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероциклоалкіл" означає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільні групи, заміщені гетероциклоалкільним замісником, в тому числі 2-(1-піролідиніл)етил, 4-морфолінілметил, (1-метил-4-піперидиніл)метил тощо.

Термін "карбокси(л)" означає групу -C(O)OH.

Термін "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілкарбоксил" означає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільні групи, заміщені карбоксильним замісником, в тому числі 2-карбоксietил тощо.

Термін "ацил" означає фугу -C(O)R, де R є H, "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл", "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіларил" або "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероарил", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніларил", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-

алкенілгетероарил", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініларил", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілгетероарил", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілциклоалкіл", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілацил" означає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільні групи, заміщені ацильним замісником, в тому числі 2-ацетилетил тощо.

Термін "арилацил" означає арильні групи, заміщені ацильним замісником, в тому числі 2-ацетилфеніл тощо.

Термін "гетероарилацил" означає гетероарил групи, заміщені ацильним замісником, в тому числі 2-ацетилпіридил тощо.

Термін "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-(гетеро)циклоалкілацил" означає 3-8-членні циклоалкільні або гетероциклоалкільні групи, заміщені ацильним замісником.

Термін "ацилокси[група]" означає групу -OC(O)R, де R є H, "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл", "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіларил" або "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероарил", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніларил", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілгетероарил", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініларил", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілгетероарил", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілциклоалкіл", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілацилокси[група]" означає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільні групи, заміщені ацилоксигрупою, в тому числі 2-(ацетилокси)етил тощо.

Термін "алкокси[група]" означає групу -O-R, де R є "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл", "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіларил" або "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероарил", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніларил", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілгетероарил", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініларил", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілгетероарил", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілциклоалкіл", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілалкокси[група]" означає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільні групи, заміщені алкоксигрупою, в тому числі 2-етоксіетил тощо.

Термін "алкоксикарбоніл" означає групу -C(O)OR, де R є "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл", "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіларил" або "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероарил", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніларил", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілгетероарил", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініларил", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілгетероарил", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілциклоалкіл", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілалкоксикарбоніл" означає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільні групи, заміщені алкоксикарбонільним замісником, в тому числі 2-(бензилоксикарбоніл)етил тощо.

Термін "амінокарбоніл" означає групу -C(O)NRR', де кожний з R, R' незалежно один від одного є водень, "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл", "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіларил" або "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероарил", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніларил", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілгетероарил", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініларил", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілгетероарил", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілциклоалкіл", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламінокарбоніл" означає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільні групи, заміщені амінокарбонільним замісником, в тому числі 2-(диметиламінокарбоніл)етил тощо.

Термін "ациламіно[група]" означає групу -NRC(O)R', де кожний з R, R' незалежно один від одного є водень, "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл", "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл", "гетероциклоа-



Термін "аміносультфоніл" означає групу  $-SO_2-NRR'$ , де кожний з R, R' незалежно один від одного є водень, "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл", "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіларил" або "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероарил", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніларил", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілгетероарил", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініларил", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілгетероарил", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілциклоалкіл", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламіносультфоніл" означає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільні групи, заміщені аміносультфонільним замісником, в тому числі 2-(циклогексиламіносультфоніл)етил тощо.

Термін "заміщений або незаміщений": якщо визначення індивідуального замісника не обмежене іншим чином, то вищезазначені групи, наприклад, "алкіл", "алкеніл", "алкініл", "арил" та "гетероарил" тощо, можуть бути факультативно заміщені замісниками в кількості від 1 до 5, вибраними з групи, яку складають факультативно заміщені: "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл", "циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіларил", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероарил", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілциклоалкіл", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероциклоалкіл", "аміногрупа", "амоній", "ацил", "ацилокси-", "ациламіногрупа", "амінокарбоніл", "алкоксикарбоніл", "урещогрупа", "карбамат", "арил", "гетероарил", "сультфоніл", "сультфоніл", "алкоксигрупа", "сультфаніл", "галоген", "карбоксил", тригалогенметил, ціаногрупа, гідроксил, меркапто-, нітрогрупа тощо. В альтернативних варіантах таке заміщення може охоплювати також випадки, коли сусідні замісники можуть бути піддані замиканню циклу, особливо коли сусідні функціональні замісники введені в реакцію з утворенням, наприклад, лактамів, лактонів, циклічних ангідридів, але також і ацеталів, тіоацеталів, аміналів, що утворюються шляхом замикання циклу, наприклад, із метою утворення захисної групи.

Вислів "фармацевтично прийнятні солі або комплекси" означає солі або комплекси визначених нижче сполук формули (I), які зберігають бажану біологічну активність. Необмежувальними прикладами таких солей є солі кислот, утворені з неорганічними кислотами (наприклад, із хлористоводневою, бромистоводневою, сірчаною, фосфорною, азотною кислотами тощо) та солі, утворені з органічними кислотами, наприклад, з оцтовою, щавлевою, винною, бурштиною, яблучною, фумаровою, малеїною, аскорбіною, бензойною, дубильною, памовою, альгіною, поліглутаміною, нафталінсультфоновою, нафталіндисультфоновою, метансультфоновою та полігалактуроновою кислотами. Вищезгадані сполуки можна застосовувати також у формі фармацевтично прийнятних четвертинних солей, відомих фахівцям, до яких, зокрема, належать четвертинні амонієві солі формули  $-NR,R',R''Z$ , де кожний з R, R', R'' незалежно один від одного є водень, алкіл або бензил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіларил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, а Z є протіон, в тому числі хлорид, бромід, йодид, -O-алкіл, толуолсультфонат, метилсультфонат, сультфонат, фосфат або карбоксилат (наприклад, бензоат, сукцинат, ацетат, гліколят, малеат, малат, фумарат, цитрат, тартрат,

аскорбат, цинамоат, манделоат та дифенілацетат).

Термін "енантімерний надлишок (ee)" стосується продуктів, одержаних шляхом асиметричного синтезу, тобто синтезу із застосуванням нерациональних вихідних матеріалів та/або реагентів або синтезу, який включає щонайменше одну енантіоселективну стадію, причому одержують надлишок одного енантімеру порядку щонайменше 52% ee.

Термін "інтерферон" або "IFN", що вживається у цьому описі, означає будь-яку сполуку, що у літературі визначається як такий агент, і включає, наприклад, інтерферони будь-яких типів, згадані у вищенаведеному розділі "Рівень техніки". Вищенаведене визначення включає, зокрема, α-IFN, β-IFN і γ-IFN. IFN-β за цим винаходом є інтерфероном, якому віддають перевагу. Придатний за цим винаходом β-IFN є наявним на ринку, наприклад, у формах продуктів Rebif® (фірма Serono), Avonex® (фірма Biogen) або Betaferon® (фірма Schering).

Термін "бета-інтерферон (бета-IFN або β-IFN)", що вживається у цьому описі, означає фібробластовий інтерферон, зокрема, людського походження, який одержують шляхом виділення з біологічних рідин або за допомогою методів рекомбінантних ДНК із прокаріотних або еукаріотних клітин-хазяїв, а також його солі, функціональні похідні, варіанти, аналоги і активні фрагменти. За варіантом, якому віддається перевага, бета-IFN означає рекомбінантний бета-1a-інтерферон.

Придатний за цим винаходом β-IFN є наявним на ринку, наприклад, як продукти Rebif® (фірма Serono), Avonex® (фірма Biogen) або Betaferon® (фірма Schering). За цим винаходом також віддається перевага застосуванню інтерферонів людського походження. Термін інтерферон, що вживається у цьому описі, охоплює також його солі, функціональні похідні, варіанти, аналоги та активні фрагменти.

Rebif® (рекомбінантний β-інтерферон) є останньою розробкою в галузі інтерференової терапії розсіяного склерозу (MS) та забезпечує значний прогрес у такому лікуванні. Rebif® являє собою інтерферон β 1a (IFN), що виробляється з клітинних ліній ссавців. Було виявлено, що β-1a-інтерферон при підшкірному введенні тричі на тиждень є ефективним засобом лікування рецидивного розсіяного склерозу з періодичними ремісіями (RRMS). β-1a-інтерферон може давати позитивний ефект при довготривалому перебігу розсіяного склерозу за рахунок зменшення кількості та тяжкості рецидивів та зниження тяжкості захворювання та активності захворювання, що характеризується показником MRI.

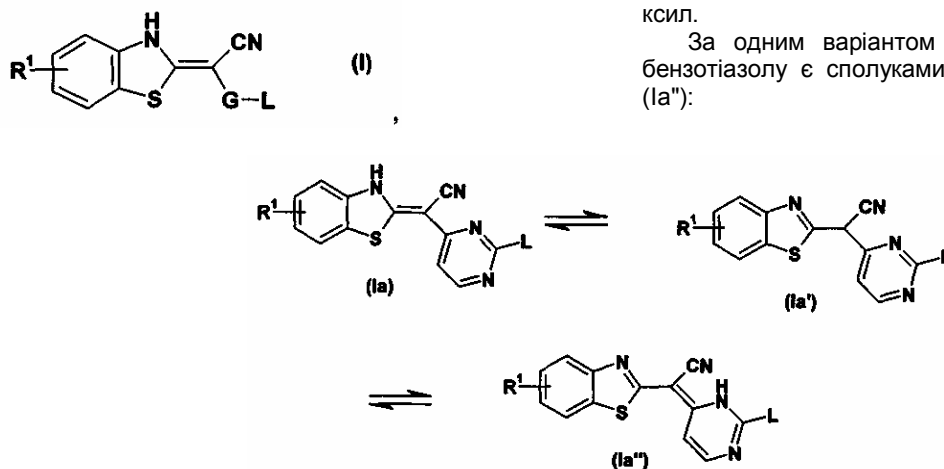
Дозування b-IFN для лікування рецидивного розсіяного склерозу за цим винаходом залежить від типу застосовуваного b-IFN.

Згідно з цим винаходом, якщо IFN є рекомбінантним blb-IFN, що продукується бактеріями E. Coli, наявним на ринку під торговельною назвою Betaseron®, то можна віддати перевагу його підшкірному введенню через день у дозах приблизно 250-300мкг, або від 8 MIU до 9,6 MIU на одного пацієнта.

Згідно з цим винаходом, якщо IFN є рекомбінантним bla-IFN, що продукується у клітинах яєчників китайського хом'яка (клітинах CHO), наявним на ринку під торговельною назвою Avonex®, то можна віддати перевагу його внутрішньом'язовому введенню один раз на тиждень у дозах приблизно 30-33мкг, або від 6 MIU до 6,6 MIU на одного пацієнта.

Згідно із цим винаходом, якщо IFN є рекомбінантним bla-IFN, що продукується у клітинах яєчників китайського хом'яка (клітинах CHO), наявним на ринку під торговельною назвою Rebif®, то можна віддати перевагу його підшкірному введенню тричі на тиждень (TIW) у дозах від 22мкг до 44мкг, або від 6 MIU до 12 MIU на одного пацієнта.

Бензотіазоли, застосовувані в даному винаході, мають формулу (I):



де  $R^1$  вибраний з групи, до якої входять або яку складають водень, сульфоніл, аміногрупа, факультативно заміщений  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, факультативно заміщений  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл, факультативно заміщений  $C_2$ - $C_6$ -алкініл або факультативно заміщена алкоксигрупа, факультативно заміщений арил, галоген, ціаногрупа або гідроксил;

L - аміногрупа формули  $-NR^3R^4$ , де кожен з  $R^3$  та  $R^4$  незалежно один від одного є H, факультативно заміщений  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, факультативно заміщений  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл, факультативно заміщений  $C_2$ - $C_6$ -алкініл, факультативно заміщена алкоксигрупа, факультативно заміщений арил, факультативно заміщений гетероарил, факультативно заміщений насичений або ненасичений 3-8-членний циклоалкіл, факультативно заміщений 3-8-членний гетероциклоалкіл (де згадані циклоалкіл, гетероциклоалкіл, факультативно заміщений арил або факультативно заміщений гетероарил можуть бути конденсовані з 1-2 додатковими факультативно заміщеними циклоалкілами, факультативно замі-

до них належать також таутомери, геометричні ізомери, оптично активні форми, наприклад, енантіомери, діастереомери та рацемічні форми, а також фармацевтично прийнятні солі відповідних сполук, де:

G - піримідинільна група;

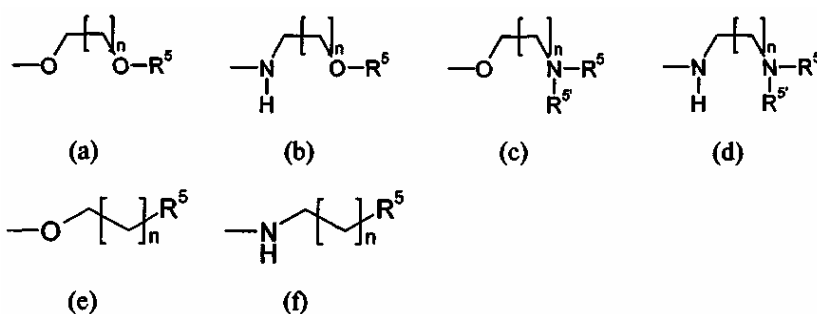
L - факультативно заміщена  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупа або аміногрупа, або факультативно заміщений 3-8-членний гетероциклоалкіл, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з посеред N, O, S;

$R^1$  вибраний з групи, до якої входять або яку складають водень, сульфоніл, аміногрупа, факультативно заміщений  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, факультативно заміщений  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл, факультативно заміщений  $C_2$ - $C_6$ -алкініл або факультативно заміщена алкоксигрупа, арил, галоген, ціаногрупа або гідроксил.

За одним варіантом здійснення, таутомери бензотіазолу є сполуками формул (Ia), (Ia') або (Ia''):

щеними гетероциклоалкілами, факультативно заміщеними арилами або факультативно заміщеними гетероарилами), факультативно заміщений  $C_1$ - $C_6$ -алкіларил, факультативно заміщений  $C_1$ - $C_6$ -алкілгетероарил, факультативно заміщений  $C_1$ - $C_6$ -алкеніларил, факультативно заміщений  $C_1$ - $C_6$ -алкенілгетероарил, факультативно заміщений  $C_1$ - $C_6$ -алкініларил, факультативно заміщений  $C_1$ - $C_6$ -алкінілгетероарил, факультативно заміщений  $C_1$ - $C_6$ -алкілциклоалкіл, факультативно заміщений  $C_1$ - $C_6$ -алкілгетероциклоалкіл, факультативно заміщений  $C_1$ - $C_6$ -алкенілциклоалкіл, факультативно заміщений  $C_1$ - $C_6$ -алкенілгетероциклоалкіл, факультативно заміщений  $C_1$ - $C_6$ -алкініл циклоалкіл, факультативно заміщений  $C_1$ - $C_6$ -алкінілгетероциклоалкіл; або  $R^3$  та  $R^4$  можуть утворювати цикл з азотом, до якого вони приєднані.

За одним варіантом здійснення, група L в бензотіазолах формули (I) вибрана з групи, яку складають:



де  $n = 1-10$ , за варіантом, якому віддається перевага, вибраний з-посеред 1, 2, 3, 4, 5 та 6;

$R^5$  та  $R^{5'}$  незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають Н, заміщений або незаміщений  $C_1-C_{10}$ -алкіл, заміщений або незаміщений арил або гетероарил, заміщений або незаміщений гетероциклоалкіл, заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкіларил та заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкілгетероарил.

До конкретних бензотіазаоацетонітрилів формули (I) належать:

1,3-бензотіазол-2-іл-[2-(4-морфолін-4-ілметилбензилокси)піримідин-4-іл]ацетонітрил;

1,3-бензотіазол-2-іл-[2-(2-піридин-3-ілетокси)піримідин-4-іл]ацетонітрил;

1,3-бензотіазол-2-іл-[2-(хінолін-6-ілокси)піримідин-4-іл]ацетонітрил;

1,3-бензотіазол-2-іл-[2-[(5-морфолін-4-ілтридин-3-іл)метокси]піримідин-4-іл]ацетонітрил;

1,3-бензотіазол-2-іл-[2-[(4-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-ілметил)бензил)окси]піримідин-4-іл]ацетонітрил;

1,3-бензотіазол-2-іл-[2-(гексилокси)піримідин-4-іл]ацетонітрил;

1,3-бензотіазол-2-іл-[2-[(3-(морфолін-4-ілметил)бензил)окси]піримідин-4-іл]ацетонітрил;

1,3-бензотіазол-2-іл-[2-[(3-(1H-імідазол-1-ілметил)бензил)окси]піримідин-4-іл]ацетонітрил;

1,3-бензотіазол-2-іл-[2-[(3-(піперидин-1-ілметил)бензил)окси]піримідин-4-іл]ацетонітрил;

1,3-бензотіазол-2-іл-[2-[(4-(2,6-диметилморфолін-4-іл)метил)бензил]окси]піримідин-4-іл]ацетонітрил;

(2Z)-1,3-бензотіазол-2(3H)-іліден[2-[(4-[(біс(2-метоксietил)аміно)метил]бензил)окси]піримідин-4-іл]ацетонітрил;

(2Z)-1,3-бензотіазол-2(3H)-іліден[2-[(4-[(4-трет-бутоксипіперидин-1-іл)метил]бензил)окси]піримідин-4-іл]ацетонітрил;

1,3-бензотіазол-2-іл-[2-[(4-[(бензиламіно)метил]бензил)окси]піримідин-4-іл]ацетонітрил;

1,3-бензотіазол-2-іл-[2-[(2-морфолін-4-ілпіридин-4-іл)метокси]піримідин-4-іл]ацетонітрил;

1,3-бензотіазол-2-іл-[2-[(2-піперидин-1-ілпіридин-4-іл)метокси]піримідин-4-іл]ацетонітрил;

1,3-бензотіазол-2-іл-[2-(2-морфолін-4-ілетокси)піримідин-4-іл]ацетонітрил;

1,3-бензотіазол-2(3H)-іліден[2-[(1,4-диметилпіперазин-2-іл)метокси]піримідин-4-іл]ацетонітрил;

1,3-бензотіазол-2-іл-[2-(2-(диметиламіно)етокси)піримідин-4-іл]ацетонітрил;

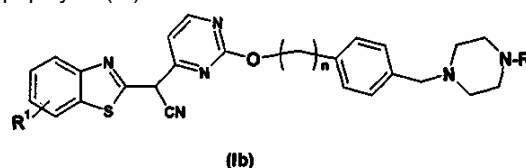
1,3-бензотіазол-2(3H)-іліден[2-[(4-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]бензил)окси]піримідин-4-іл]ацетонітрил;

1,3-бензотіазол-2-іл-[2-[3-(диметиламіно)пропокси]піримідин-4-іл]ацетонітрил;

1,3-бензотіазол-2-іл-[2-[2-(2-(диметиламіно)етокси)етокси]піримідин-4-іл]ацетонітрил;

1,3-бензотіазол-2-іл-[2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]піримідин-4-іл]ацетонітрил.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, бензотіазаоли формули (I) охоплюють бензотіазаоли формули (Ib):



де R у формулі (Ib) вибраний з групи, до якої входять або яку складають водень, заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкіл, заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкіларил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкілгетероарил, заміщений або незаміщений  $C_2-C_6$ -алкеніл, заміщений або незаміщений  $C_2-C_6$ -алкеніларил, заміщений або незаміщений  $C_2-C_6$ -алкенілгетероарил, заміщений або незаміщений  $C_2-C_6$ -алкініл, заміщений або незаміщений  $C_2-C_6$ -алкініларил, заміщений або незаміщений  $C_2-C_6$ -алкінілгетероарил, заміщений або незаміщений  $C_3-C_8$ -циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероциклоалкіл, заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкілциклоалкіл, заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкілгетероциклоалкіл, заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкілкарбоксил, ацил, заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкілацил, ацилоксигрупа, заміщена або незаміщена  $C_1-C_6$ -алкілацилоксигрупа, заміщена або незаміщена  $C_1-C_6$ -алкілалкоксигрупа, алкоксикарбоніл, заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкілалкоксикарбоніл, амінокарбоніл, заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкіламінокарбоніл, ациламіногрупа, заміщена або незаміщена  $C_1-C_6$ -алкілациламіногрупа, уреїдогрупа, заміщена або незаміщена  $C_1-C_6$ -алкілуреїдогрупа, аміногрупа, заміщена або незаміщена  $C_1-C_6$ -алкіламіногрупа, сульфенілоксигрупа, заміщена або незаміщена  $C_1-C_6$ -алкілсульфенілоксигрупа, сульфеніл, заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкілсульфеніл, сульфініл,

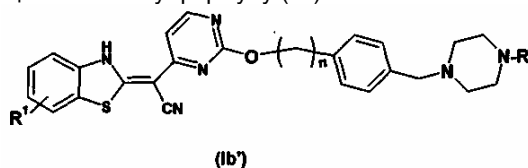


заміщений або незаміщений С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкілсульфініл, сульфаніл, заміщений або незаміщений С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкілсульфаніл, сульфоніламіногрупа, заміщена або незаміщена С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкілсульфоніламіногрупа;

R<sup>1</sup> вибраний з групи, до якої входять або яку складають Н, галоген, ціано-, нітро-, аміногрупа, заміщений або незаміщений С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл, зокрема, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкіл, наприклад, метил або етил або -CF<sub>3</sub>, заміщений або незаміщений С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкеніл, заміщений або незаміщений С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкініл, заміщений або незаміщений С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіларил, заміщений або незаміщений арил або заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкілгетероарил, -C(O)-OR<sup>2</sup>, -C(O)-R<sup>2</sup>, -C(O)-NR<sup>2</sup>R<sup>2</sup>, -(SO<sub>2</sub>)R<sup>2</sup>;

R<sup>2</sup> та R<sup>2</sup> незалежно один від одного вибрані з групи, до якої входять або яку складають водень, незаміщений або заміщений С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл, незаміщений або заміщений С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкеніл, незаміщений або заміщений С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкініл, незаміщений або заміщений арил, незаміщений або заміщений гетероарил, незаміщений або заміщений С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіларил, незаміщений або заміщений С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкілгетероарил. За варіантом, якому віддається перевага, R<sup>1</sup> - Н; а п є ціле число, вибране з посеред 0, 1, 2 та 3, за варіантом, якому віддається більша перевага, - 1 або 2.

Бензотіазоли формули (Ib), застосовувані у винаході, також охоплюють відповідні таутмери, що мають таку формулу (Ib'):



До конкретних прикладів сполук формули (I) належать такі:

1,3-бензотіазол-2-іл[2-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)метил)бензил)окси]-піримідин-4-іл]ацетонітрил;

1,3-бензотіазол-2-іл-2-[4-(4-бензилпіперазин-1-ілметил)бензилокси]-піримідин-4-іл]ацетонітрил;

(3Н-бензотіазол-2-іліден)-(2-[4-(4-етилпіперазин-1-ілметил)бензилокси]піримідин-4-іл]ацетонітрил;

(3Н-бензотіазол-2-іліден)-(2-[4-(4-2-метоксіетил)піперазин-1-ілметил]бензилокси]піримідин-4-іл]ацетонітрил;

1,3-бензотіазол-2-іл[2-((4-(4-бензилпіперазин-1-іл)метил)бензил)окси]піримідин-4-іл]ацетонітрил;

1,3-бензотіазол-2-іл[2-((4-(4-формілпіперазин-1-іл)метил)бензил)окси]піримідин-4-іл]ацетонітрил;

(2-[4-(4-(2-аміноацетил)піперазин-1-ілметил)бензилокси]піримідин-4-іл)-(3Н-бензотіазол-2-іліден)ацетонітрил;

[2-((4-(4-ацетилпіперазин-1-іл)метил)бензил)окси]піримідин-4-іл(1,3-бензотіазол-2-іл)ацетонітрил;

диметиламід 4-(4-{(3Н-бензотіазол-2-іліден)ціанометил}піримідин-2-ілоксиметил)бензил)піперазин-1-карбонової кислоти;

метиловий складний ефір 4-(4-{(3Н-бензотіазол-2-іліден)ціанометил}піримідин-2-ілоксиметил)бензил)піперазин-1-карбонової кислоти;

(3Н-бензотіазол-2-іліден)-(2-[4-(4-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметилпіперазин-1-ілметил)бензилокси]піримідин-4-іл]ацетонітрил;

(3Н-бензотіазол-2-іліден)-(2-[4-(4-гідроксіетил)піперазин-1-ілметил]бензилокси]піримідин-4-іл]ацетонітрил;

метиловий складний ефір [4-(4-{(3Н-бензотіазол-2-іліден)ціанометил}піримідин-2-ілоксиметил)бензил)піперазин-1-іл]оцтової кислоти;

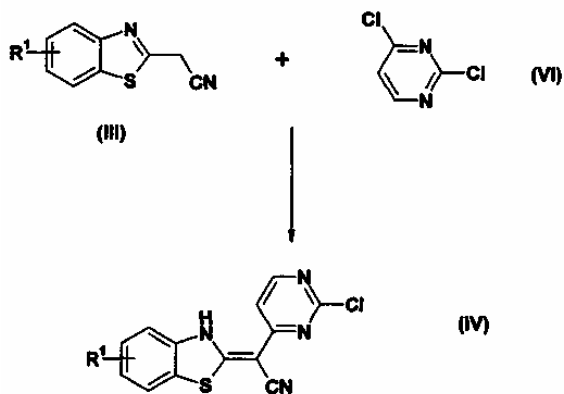
2-[4-(4-{(3Н-бензотіазол-2-іліден)ціанометил}піримідин-2-ілоксиметил)бензил)піперазин-1-іл]ацетамід;

1,3-бензотіазол-2-іл[2-((3-{(4-метилпіперазин-1-іл)метил)бензил}окси)піримідин-4-іл]ацетонітрил.

Бензотіазоли формули (I) синтезують за способами, розкритими у WO 01/47920, за варіантом, якому віддається перевага, за способами, розкритими у WO 03/091249.

Бензотіазоли формули (I) можуть бути синтезовані за способами, розкритими на поданих нижче Схемах I-VIII.

### Схема I



Для одержання піримідинбензотіазолів формули IV, вихідні сполуки формули III вводять у реакцію з відповідними заміщеними (активованими) піримідинами, наприклад, галогенпіримідинами, наприклад,

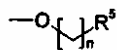
2,4-дихлорпіримідинами формули VI, як показано на вищенаведеній Схемі I. За варіантом, якому віддається перевага, такі реакції здійснюють у присутності відповідних основ, наприклад, гідриду натрію, гідриду калію тощо, у безводному інертному середовищі, за варіантом, якому віддається перевага, у полярному розчиннику, наприклад, DMF, DMA, MeCN або THF, при температурі в межах від приблизно -78°C до 100°C (Хабак та ін. - Chabaka et al, Pol. J. Chem. 1994, 1317-1326).

Бензотіазоли формули III наявні на ринку, наприклад, від фірми Maybridge Chemical Co. Ltd., або можуть бути одержані з наявних на ринку сполук за звичайними методиками.

Галогеновані піримідини, наприклад, 2,4-дихлорпіримідин формули VI, також наявні на ринку, наприклад, від фірм Aldrich, Fluka, Sigma тощо,

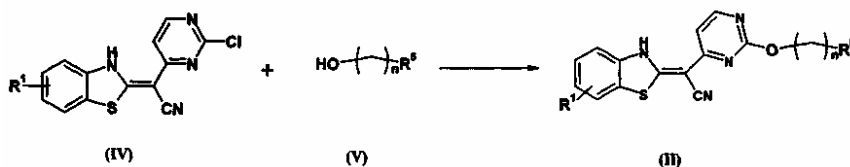
або можуть бути одержані за звичайними методами.

Для одержання кінцевих бензотіазолів формули (II), тобто бензотіазолів формули Ia, де L відповідає нижченаведеній формулі (g), та де n та R<sup>5</sup>



(g)

## Схема II

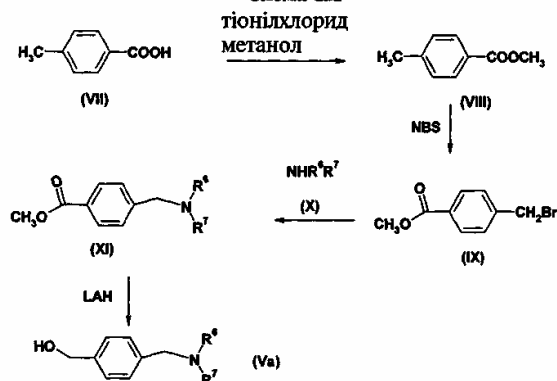


Цю реакцію за варіантом, якому віддається перевага, проводять у присутності розчинників, наприклад, DMF, DMA, NMP, DMSO або ACN, за варіантом, якому віддається найбільша перевага, в DMA або MeCN, у присутності відповідної основи, наприклад, трет-BuOK, CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у присутності або у відсутності CuI, NaN тощо, за варіантом, якому віддається найбільша перевага, NaN, при температурі в межах від приблизно 25°C до 120°C. За способом, якому віддається перевага, вихідні сполуки нагрівають при 25-100°C у розчині в MeCN у присутності NaN.

Проміжні сполуки формули (V) можна одержати з комерційних джерел або шляхом синтезу, показаного на Схемах III-VII.

За згаданими Схемами III та IV метиловий складний ефір п-толуїлової кислоти (Схема III) або його мета-шалот (Схема IV) застосовується як вихідний матеріал для одержання відповідних проміжних бензильових спиртів у 4-стадійному процесі, який включає одержання складного ефіру, бромовання метальної групи, алкілювання відповідним аміном та відновлення складного ефіру для одержання кінцевих заміщених бензильових спиртів.

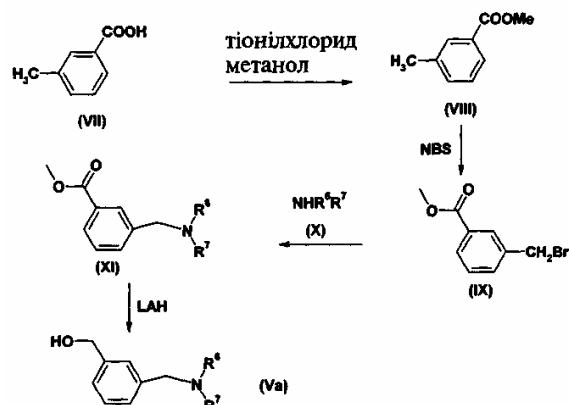
## Схема III



де R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> незалежно один від одного вибрані з-посеред R<sup>5</sup> та R<sup>5'</sup>, або R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати заміщений або незаміщений гетероарил чи заміщений або незаміщений гетероцикл.

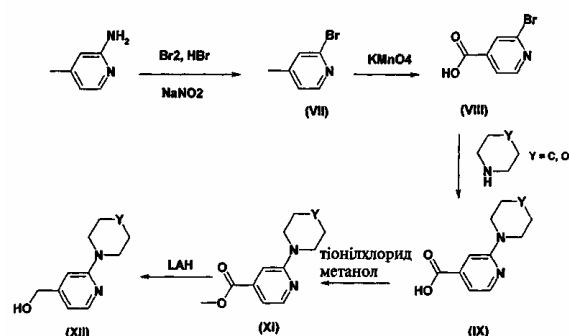
відповідають вищенаведеним визначенням, проміжні сполуки формули (IV) за варіантом, якому віддається перевага, вводять у реакцію з відповідними спиртами формули (V), як показано на нижченаведеній Схемі II.

## Схема IV



За наведеною нижче Схемою V, 2-аміно-4-метил-піридин застосовується як вихідний матеріал для одержання відповідних 4-гідроксиметилпіридинів у 5-стадійному процесі, який включає перетворення 2-аміногрупи у 2-бром, окиснювання, алкілювання відповідним аміном, одержання метилового складного ефіру та відновлення складного ефіру для одержання кінцевих заміщених 4-гідроксиметилпіридинів.

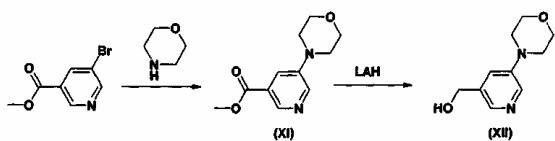
## Схема V



За наведеною нижче Схемою VI, метиловий складний ефір 5-бром-нікотинової кислоти застосовується як вихідний матеріал для одержання відповідних проміжних 2-гідроксиметилпіридинів у 2-стадійному процесі, який включає алкілювання відповідним аміном, одержання метилового складного ефіру та відновлення складного ефіру для

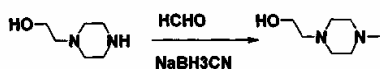
одержання кінцевих заміщених 2-гідроксиметилпіридинів.

Схема VI



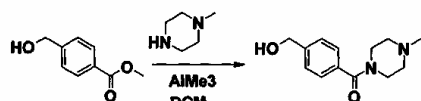
За наведеною нижче Схемою VII, вихідним матеріалом для одержання відповідного проміжного спирту шляхом відновлювального алкілювання є 1-(2-гідроксіетил)піперазин.

Схема VII



За наведеною нижче Схемою VIII, вихідним матеріалом для одержання відповідних проміжних бензилових спиртів шляхом сполучення з аміном у присутності триметилалюмінію є метиловий складний ефір 4-(гідроксиметил)бензойної кислоти.

Схема VIII



Наповнювачі

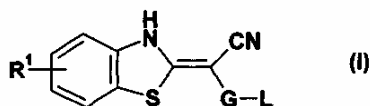
За одним варіантом здійснення цього винаходу, поверхнево-активними речовинами, які за варіантом, якому віддається перевага, застосовуються в композиціях на основі макрогліцеридів за цим винаходом, є полуксамери (Плуроніки).

До прикладів полуксамерів належать Pluronic® F77 (Полуксамер 217), Pluronic® F87 (Полуксамер 237), Pluronic® F88 (Полуксамер 238) та Pluronic® F68 (Полуксамер 188), особлива перевага віддається Pluronic® F68.

За одним варіантом здійснення цього винаходу, наповнювачем, який за варіантом, якому віддається перевага, застосовується в композиціях на основі макрогліцеридів за цим винаходом, є поліетиленгліколь, за варіантом, якому віддається перевага, полімер поліетиленоксиду, наприклад, PEG-2000, PEG-4000, PEG-6000, PEG-10000, PEG-20000, за варіантом, якому віддається більша перевага, PEG-6000.

Композиції на основі макрогліцеридів за цим винаходом

За одним варіантом здійснення, цей винахід пропонує фармацевтичну композицію, що містить бензотіазол формули (I):



а також його таутомери, геометричні ізомери, оптично активні форми, наприклад, енантіомери, діастереомери та рацемічні форми, а також фармацевтично прийнятні солі відповідних сполук, де G, L та R<sup>1</sup> відповідають вищенаведеному визначенню; та макрогліцерид.

За додатковим варіантом здійснення, цей винахід пропонує фармацевтичну композицію за цим

винаходом, де згаданий макрогліцерид є стеарол-гліцеридом.

За іншим додатковим варіантом здійснення, цей винахід пропонує фармацевтичну композицію за цим винаходом, де згаданим макрогліцеридом є Gelucire® 50/13.

За іншим додатковим варіантом здійснення, цей винахід пропонує фармацевтичну композицію за цим винаходом, яка містить Gelucire® 50/13 в кількості від 40% (мас.) до 95% (мас.) відносно загальної маси композиції, за варіантом, якому віддається перевага, 40-80% (мас.) відносно загальної маси композиції, в тому числі 40% (мас), 50% (мас), 60% (мас), 70% (мас.) та 80% (мас).

За іншим додатковим варіантом здійснення, цей винахід пропонує фармацевтичну композицію за цим винаходом, яка містить Gelucire® 50/13 в кількості від 40% (мас) до 60% (мас) відносно загальної маси композиції.

За іншим варіантом здійснення, цей винахід пропонує фармацевтичну композицію за цим винаходом, що містить бензотіазол в кількості від 5% (мас) до 40% (мас.) відносно загальної маси композиції, за варіантом, якому віддається перевага, від 20% (мас.) до 40% (мас.) відносно загальної маси композиції, в тому числі 20% (мас), 30% (мас.) та 40% (мас).

За іншим варіантом здійснення, цей винахід пропонує фармацевтичну композицію за цим винаходом, де згаданим бензотіазолом є 1,3-бензотіазол-2-іл-[2-(4-морфолін-4-ілметилбензилокси)піримідин-4-іл]ацетонітрил.

За іншим варіантом здійснення, цей винахід пропонує фармацевтичну композицію за цим винаходом, де згаданим бензотіазолом є мезилат 1,3-бензотіазол-2-іл-[2-(4-морфолін-4-ілметилбензилокси)піримідин-4-іл]-ацетонітрилу.

За іншим варіантом здійснення, цей винахід пропонує фармацевтичну композицію за цим винаходом, де згаданий бензотіазол є некристалічним, тобто кристалічність бензотіазолу становить менше ніж 50%, за варіантом, якому віддається перевага, від менше ніж приблизно 40% до 10%, за варіантом, якому віддається більша перевага, менше ніж або приблизно 5%.

За іншим варіантом здійснення, цей винахід пропонує фармацевтичну композицію за цим винаходом, яка додатково містить полуксамер.

За іншим варіантом здійснення, цей винахід пропонує фармацевтичну композицію за цим винаходом, яка додатково містить полуксамер, причому згаданим полуксамером є Полуксамер 188.

За іншим варіантом здійснення, цей винахід пропонує фармацевтичну композицію за цим винаходом, яка додатково містить поліетиленгліколь (PEG).

За додатковим варіантом здійснення, цей винахід пропонує фармацевтичну композицію за цим винаходом, яка додатково містить поліетиленгліколь (PEG), причому згаданим поліетиленгліколем є PEG-6000.

За іншим варіантом здійснення, цей винахід пропонує фармацевтичну композицію, яка містить щонайменше 20% (мас.) мезилату 1,3-бензотіазол-2-іл-[2-(4-морфолін-4-ілметилбензилокси)піримідин-4-іл]ацетонітрилу та

Gelucire® 50/13 в кількості від 40% (мас.) до 80% (мас.) відносно загальної маси композиції.

За іншим варіантом здійснення, цей винахід пропонує фармацевтичну композицію, вибрану з групи композицій, склад яких подано нижче:

мезилат 1,3-бензотіазол-2-іл-[2-(4-морфолін-4-ілметилбензилокси)піримідин-4-іл]ацетонітрилу	20% (мас),
Gelucire® 50/13	80% (мас);
мезилат 1,3-бензотіазол-2-іл-[2-(4-морфолін-4-ілметилбензилокси)піримідин-4-іл]ацетонітрилу	30% (мас),
Gelucire® 50/13	70% (мас);
мезилат 1,3-бензотіазол-2-іл-[2-(4-морфолін-4-ілметилбензилокси)піримідин-4-іл]ацетонітрилу	40% (мас),
Gelucire® 50/13	60% (мас);
мезилат 1,3-бензотіазол-2-іл-[2-(4-морфолін-4-ілметилбензилокси)піримідин-4-іл]ацетонітрилу	20% (мас),
Gelucire® 50/13	40% (мас),
Lutrol® F68	40% (мас);
мезилат 1,3-бензотіазол-2-іл-[2-(4-морфолін-4-ілметилбензилокси)піримідин-4-іл]ацетонітрилу	20% (мас),
Gelucire® 50/13	40% (мас),
Lutrol® E6000	40% (мас);
та	
мезилат 1,3-бензотіазол-2-іл-[2-(4-морфолін-4-ілметилбензилокси)піримідин-4-іл]ацетонітрилу	5% (мас),
Gelucire® 50/13	95% (мас).

Композиції за цим винаходом забезпечують підвищення як швидкості розчинності, так і біодоступності бензотіазолів за цим винаходом.

За іншим варіантом здійснення, цей винахід пропонує спосіб одержання композиції за цим винаходом, який включає такі стадії:

- одержання бензотіазолу формули (I);
- додання обчисленої кількості бензотіазолу формули (I) до розплавленого препарату макрогол-гліцериду.

У типових випадках препарат макрогол-гліцериду нагрівають при відповідній температурі при перемішуванні з метою одержання розплавленого препарату макрогол-гліцериду для застосування у спосіб за цим винаходом. Наприклад, препарати макрогол-гліцериду Gelucire® 50/13 можна розплавити шляхом нагрівання до приблизно 60-80°C, наприклад, до приблизно 60-70°C, протягом від приблизно 30хв до 1год, особливо від приблизно 30хв до 40хв при перемішуванні.

За додатковим варіантом здійснення, цей винахід пропонує спосіб одержання композиції, де згаданий бензотіазол у порошковій формі вводять у згаданий розплавлений препарат макрогол-гліцериду при перемішуванні.

За додатковим варіантом здійснення, цей винахід пропонує спосіб одержання композиції, де згаданий бензотіазол у порошковій формі вводять у згаданий розплавлений препарат макрогол-гліцериду при перемішуванні і де згаданий спосіб додатково включає такі стадії:

- охолодження гомогенної розплавленої дисперсії;
- подрібнення одержаної твердої речовини на частинки.

У типових випадках стадію охолодження проводять із метою забезпечення швидкого охолодження препарату, наприклад, на льодяній бані або шляхом виливання розплавленого препарату у рідкий азот. У типових випадках охолодження на льодяній бані можна виконувати протягом від приблизно 1год до 3год.

На стадії подрібнення одержують великі або дрібні частинки (порошок), залежно від типу застосовуваного подрібнювального устаткування. У типових випадках як подрібнювальне устаткування у

контексті цього винаходу можуть бути застосовані молоткові млини та/або лопаткові млини, наприклад, FitzMill®.

За іншим додатковим варіантом здійснення, цей винахід пропонує спосіб одержання композиції, де згаданий бензотіазол вміщений у порошковій формі у згаданий розплавлений препарат макрогол-гліцериду при перемішуванні, та де згаданий спосіб додатково включає стадію охолодження гомогенної розплавленої дисперсії шляхом застосування розпилювального заморожування або розпилювального твердіння.

У типових випадках композицію на основі Gelucire з доданим бензотіазолом перемішують або гомогенізують, після чого переносять у реактор. Наповнювач або суспензію у типових випадках витримують у реакторі при перемішуванні при температурі в межах від 50°C до 80°C.

Gelucire з доданим бензотіазолом передають із реактора у камеру охолодження шляхом створення у реакторі тиску (наприклад, 100мбар (0,01МПа) або вище) через систему подавальних трубопроводів, які підтримують при температурі, достатній для запобігання охолодженню одержаної суспензії у трубопроводах.

Gelucire з доданим бензотіазолом вводять у камеру охолодження через сопло у потоці азоту (розпилювального азоту) при досить високій температурі, наприклад, від 50°C до 80°C.

Холодний газоподібний азот (заморожувальний азот) подають у камеру охолодження у типових випадках при температурі від -50°C до +20°C, але за варіантом, якому віддається перевага, при температурі від -30°C до +10°C.

Температура сопла за варіантом, якому віддається перевага, підтримують на рівні вище 50°C з метою уникнення забивання. Відстань між реактором та соплом зводять до мінімуму з метою зниження перепаду тиску у подавальній комунікації.

Розмір сопла встановлюють залежно від в'язкості одержаної суспензії, наприклад, за варіантом, якому віддається перевага, для суспензії підвищеної в'язкості застосовують ширші сопла (отвір 1,4мм/насадок 2,2мм).

Одержані таким чином частинки або гранули потім збирають у камері збирання.

Перевагою способу розпилювального заморожування є досягнення високих виходів (у типових випадках приблизно 55% або більше), одержання частинок однорідної правильної форми та розміру, що забезпечує покращення профілю розчинності у порівнянні з об'ємним продуктом. Тому цей спосіб забезпечує додаткову перевагу, яка полягає в уникненні стадії подрібнення частинок.

За іншим додатковим варіантом здійснення, цей винахід пропонує спосіб одержання композиції, де згаданий бензотіазол вводять у згаданий розплавлений препарат макрогол-гліцериду при перемішуванні у формі водного розчину (тобто у розчиненій формі). У типових випадках бензотіазол розчиняють у воді, після чого додають до згаданого розплавленого препарату макрогол-гліцериду при перемішуванні з одержанням емульсії (масла у воді або води у маслі). Зокрема, спосіб додатково включає стадію розпилювання, на якій одержану емульсію розпилюють за допомогою розпилювача або капілярного сопла у присутності рідкого CO<sub>2</sub>. Прикладом способу розпилення, який може бути застосований на вищезгаданій стадії розпилювання, є спосіб, описаний у WO 2005/049192.

За іншим додатковим варіантом здійснення винаходу, спосіб одержання композиції за цим винаходом, де згаданий бензотіазол вводять у формі водного розчину, факультативно включає після стадії розпилювання додаткову стадію сублімаційного сушіння.

У типових випадках способами перемішування, які можуть застосовуватися в контексті цього винаходу, є вихрові способи перемішування.

За додатковим варіантом здійснення, цей винахід пропонує застосування бензотіазолвмісної композиції на основі макрогол-гліцериду за цим винаходом для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування розладів, вибраних з групи, до якої входять автоімунні розлади, наприклад, розсіяний склероз та ревматоїдний артрит, респіраторні розлади, наприклад, астма, нейродегенеративні захворювання або розлади нейронної системи, наприклад, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, епілепсія та судоми, хвороба Гантінгтона, розлади ЦНС, травматичні ураження мозку, а також ішемічні розлади та геморагічні інсульти, запальні розлади, склеродерма та склеродермоподібні розлади, рак, ендометріоз, фіброз, наприклад, фіброз легенів, та діабет.

За додатковим варіантом здійснення, цей винахід пропонує спосіб для лікування розладів, вибраних із групи, до якої входять автоімунні розлади, наприклад, розсіяний склероз та ревматоїдний артрит, респіраторні розлади, наприклад, астма, нейродегенеративні захворювання або розлади нейронної системи, запальні розлади, рак, ендометріоз, фіброз, наприклад, фіброз легенів, та діабет, який включає введення бензотіазолвмісної композиції на основі макрогол-гліцериду за цим винаходом в організм пацієнта, який потребує такого лікування.

Композиції, описані в цій заявці, можуть застосовуватися для лікування захворювання, особливо захворювання, вибраного з групи, до якої входять автоімунні розлади, наприклад, розсіяний склероз

та ревматоїдний артрит, респіраторні розлади, наприклад, астма, нейродегенеративні захворювання або розлади нейронної системи, наприклад, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, епілепсія та судоми, хвороба Гантінгтона, розлади ЦНС, травматичні ураження мозку, а також ішемічні розлади та геморагічні інсульти, запальні розлади, склеродерма та склеродермоподібні розлади, рак, ендометріоз, фіброз, наприклад, фіброз легенів, та діабет.

За іншим додатковим варіантом здійснення, цей винахід пропонує бензотіазолвмісні композиції на основі Gelucire, що мають покращену розчинність та/або біодоступність у порівнянні з необробленими бензотіазолами.

Бензотіазоли у складі композицій, описаних у цьому документі, можуть бути введені в організм пацієнта відповідно до цього винаходу різноманітними способами, в тому числі перорально, через слизові оболонки або іншими способами, зрозумілими для фахівця та добре відомими у галузі.

Дози, що вводяться конкретному пацієнту, варіюють залежно від різноманітних чинників, в тому числі від фармакокінетичних властивостей активної речовини, способу введення, стану та характеристик пацієнта (статі, віку, маси та розмірів тіла, стану здоров'я), ступеня розвитку симптомів, супутнього лікування, частоти застосування та бажаного ефекту.

Стандартні дози бензотіазолу у складі композиції на основі макрогол-гліцериду за цим винаходом становлять від 1мг до 3000мг, за варіантом, якому віддається перевага, від 10мг до 1000мг.

Бензотіазолвмісні композиції за цим винаходом можна вводити в організм пероральним шляхом у порошковій формі та факультативно у формі негайно виготовлюваних суспензій порошку у водному середовищі.

Композиції за цим винаходом можуть постачатися у формі твердих дозованих одиниць (порошку або гранул, придатних для диспергування, у капсулах, пакетах, таблетках) або у вигляді порошку чи гранул, які диспергують у воді перед введенням у формі водної суспензії.

У складі композицій за цим винаходом можуть бути застосовані усі наповнювачі, які звичайно застосовуються у твердих лікарських формах та відомі фахівцям у галузі, наприклад, диспергатори, поверхнево-активні речовини, заповнювачі, змащувальні речовини, в'язучі, розв'язувальні речовини тощо. У складі композицій за цим винаходом можуть бути застосовані усі наповнювачі, які звичайно застосовуються у лікарських формах суспензій на водній основі та відомі фахівцям у галузі, наприклад, диспергатори, поверхнево-активні речовини, загусники, змочувачі, суспензатори тощо.

За іншим аспектом, цей винахід пропонує такі нові сполуки:

1,3-бензотіазол-2-іл[2-(2-піридин-3-ілетокси)піримідин-4-іл]ацетонітрил;

1,3-бензотіазол-2-іл[2-(хінолін-6-ілокси)піримідин-4-іл]ацетонітрил;

1,3-бензотіазол-2-іл[2-[(5-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)метокси]піримідин-4-іл]ацетонітрил;

1,3-бензотіазол-2-іл[2-((3-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)бензил)окси)піримідин-4-іл]ацетонітрил;  
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-((4-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-ілметил)бензил)окси)піримідин-4-іл]ацетонітрил;  
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-(гексилокси)піримідин-4-іл]ацетонітрил;  
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-((3-(морфолін-4-ілметил)бензил)окси)піримідин-4-іл]ацетонітрил;  
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-((3-(1H-імідазол-1-ілметил)бензил)окси)піримідин-4-іл]ацетонітрил;  
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-((3-(піперидин-1-ілметил)бензил)окси)піримідин-4-іл]ацетонітрил;  
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-((4-(2,6-диметилморфолін-4-іл)метил)бензил)окси)піримідин-4-іл]ацетонітрил;  
 (2Z)-1,3-бензотіазол-2(3H)-іліден[2-((4-((біс(2-метоксіетил)аміно)метил)бензил)окси)піримідин-4-іл]ацетонітрил;  
 (2Z)-1,3-бензотіазол-2(3H)-іліден[2-((4-(4-трет-бутоксипіпервдин-1-іл)метил)бензил)окси)піримідин-4-іл]ацетонітрил;  
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-((4-((бензиламіно)метил)бензил)окси)піримідин-4-іл]ацетонітрил;  
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-((2-(морфолін-4-ілпіридин-4-іл)метокси)піримідин-4-іл]ацетонітрил;  
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-((2-(піперидин-1-ілпіридин-4-іл)метокси)піримідин-4-іл]ацетонітрил;  
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-(2-(морфолін-4-ілетокси)піримідин-4-іл]ацетонітрил;  
 1,3-бензотіазол-2(3H)-іліден[2-((1,4-диметилпіперазин-2-іл)метокси)піримідин-4-іл]ацетонітрил;  
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-2-(диметиламіно)етокси]піримідин-4-іл]ацетонітрил;  
 1,3-бензотіазол-2(3H)-іліден[2-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл)бензил)окси)піримідин-4-іл]ацетонітрил;  
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-2-(диметиламіно)пропокси]піримідин-4-іл]ацетонітрил;  
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-2-(2-(диметиламіно)етокси)етокси]піримідин-4-іл]ацетонітрил;  
 1,3-бензотіазол-2-іл[2-2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]піримідин-4-іл]ацетонітрил.

Інший аспект цього винаходу передбачає застосування цих сполук як лікарські засоби.

Інший аспект цього винаходу передбачає застосування сполук, розкритих у цій заявці, для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування автоімунних розладів, в тому числі розсіяного склерозу, запальних розладів, в тому числі ревматоїдного артриту, діабету, фіброзу, наприклад, фіброзу легенів, респіраторних розладів, наприклад, астми, раку, нейродегенеративних захворювань або розладів нейронної системи, наприклад, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, епілепсії та судом, хвороби Гантінгтона, розладів ЦНС, травматичних уражень мозку, а також ішемічних розладів та геморагічних інсультів, склеродермоподібних розладів, раку, ендометріозу, фіброзу, наприклад, фіброзу легенів, та діабету.

Сполуки за цим винаходом корисні для лікування автоімунних розладів, в тому числі розсіяного склерозу, запальних розладів, в тому числі ревматоїдного артриту, діабету, фіброзу, наприклад, фіброзу легенів, респіраторних розладів, наприклад, астми, раку, нейродегенеративних захворювань або розладів нейронної системи, наприклад, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, епілепсії та судом, хвороби Гантінгтона, розладів ЦНС, травматичних уражень мозку, а також ішемічних розладів та геморагічних інсультів, склеродермоподібних розладів, раку, ендометріозу, фіброзу, наприклад, фіброзу легенів, та діабету.

За іншим варіантом здійснення, сполуки та/або композиції за цим винаходом можуть бути застосовані для лікування автоімунних захворювань, особливо демієлінізуючих захворювань, наприклад, розсіяного склерозу, окремо або в поєднанні з додатковим засобом, корисним для лікування автоімунних захворювань, де згаданий додатковий засіб, наприклад, вибраний з нижче наведених сполук:

(а) інтерферони, наприклад, зв'язані або незв'язані інтерферони, що вводяться, наприклад, підшкірним, внутрішньом'язовим або пероральним шляхами, причому перевага віддається β-інтерферону;

(b) глатирамер, наприклад, у формі ацетату;

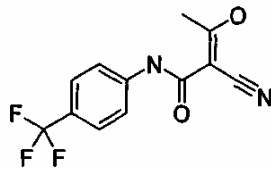
(c) імунодепресанти з факультативним антипроліферативним або протипухлинним ефектом, наприклад, мітоксантрон, метотрексат, азатіоприн, циклофосфамід, або стероїди, наприклад, метилпреднізолон, преднізон або дексаметазон, або засоби, що сприяють секреції стероїдів, наприклад, АСТН (адренокортикотропний гормон);

(d) інгібітори аденозин-деамінази, наприклад, кладрибін;

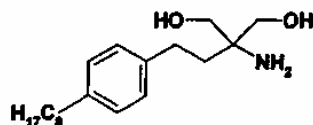
(e) інгібітори експресії VCAM-1 або антагоністи його ліганду, наприклад, антагоністи α4/β1-інтегрину VLA-4 та/або α-4-β-7-інтегринів, наприклад, наталізумаб (ANTEGREN).

Інші додаткові агенти, наприклад, протизапальні агенти (зокрема, для демієлінізуючих захворювань, наприклад, розсіяного склерозу) описані нижче.

Додатковим протизапальним агентом є терифлуномід, описаний у WO 02/080897.

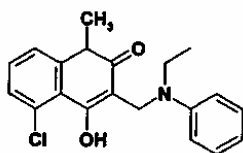


Ще одним додатковим протизапальним агентом є фінголімод, описаний у EP 727406, WO 2004/028251 та WO 2004/028251.

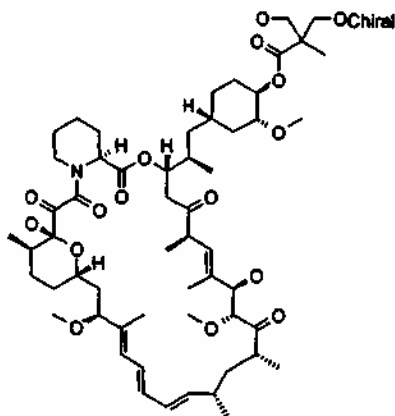


Ще одним додатковим протизапальним агентом є лакуїнімод, описаний у WO 99/55678.

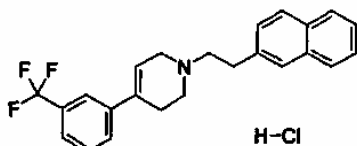
29



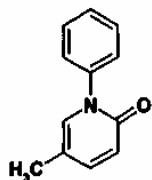
Ще одним додатковим протизапальним агентом є тензіролімус, описаний у WO 02/28866.



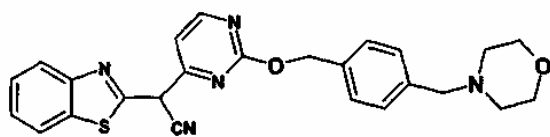
Ще одним додатковим протизапальним агентом є ксаліпроден, описаний у WO 98/48802.



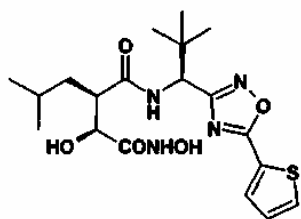
Ще одним додатковим протизапальним агентом є пірфенідон (продукт фірми Deskar), описаний у WO 03/068230.



Ще одним додатковим протизапальним агентом є нижченаведене похідне бензотіазолу, описане у WO 01/47920.



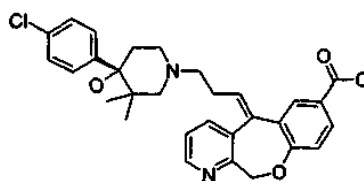
Ще одним додатковим протизапальним агентом є нижченаведене похідне гідроксамової кислоти, описане у WO 03/070711.



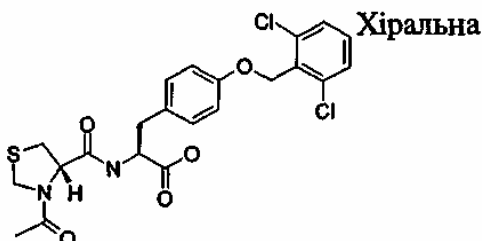
Ще одним додатковим протизапальним агентом є MLN3897, описаний у WO 2004/043965.

87524

30

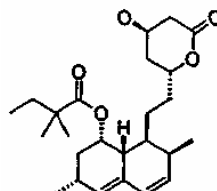


Ще одним додатковим протизапальним агентом є CDP323, описаний у WO 99/67230.

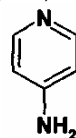


Ще одним додатковим протизапальним агентом є симвастатин, описаний у WO 01/45698.

Хіральна



Ще одним додатковим протизапальним агентом є фампридин, описаний у патенті США №5,540,938.



Усі джерела інформації, на які у цьому документі подано посилання, в тому числі журнальні статті або реферати, опубліковані та неопубліковані заявки на патенти США або інших країн, видані патенти США або інших країн або будь-які інші джерела включено до цього опису шляхом посилання у повному обсязі, в тому числі усі дані, таблиці, рисунки та текст вказаних джерел інформації. Крім того, повний зміст джерел інформації, на які дано посилання у джерелах, що на них дано посилання у цьому документі, також включено до цього документа шляхом посилання у повному їх обсязі.

Посилання на відомі стадії методів, стадії звичайних методів, відомі методи або звичайні методи жодним чином не означають, що будь-який аспект, опис або варіант здійснення цього винаходу є розкритим, описаним або мається на увазі у відповідній галузі техніки.

Вищенаведений опис конкретних варіантів здійснення забезпечує розкриття загальної суті цього винаходу у такій мірі, що інші дослідники із застосуванням знань, що лежать у межах компетенції фахівця у галузі (в тому числі змісту джерел інформації, на які в цьому описі є посилання), зможуть модифікувати та/або адаптувати такі конкретні варіанти до різноманітних випадків застосування без надмірної експериментальної праці та

без відходу від загальної концепції цього винаходу. Таким чином, такі адаптації та модифікації охоплюються поняттям діапазону еквівалентів розкритих варіантів, побудованих на інформації та рекомендаціях, представлених у цих варіантах. Слід мати на увазі, що застосовані в цьому описі вислови та терміни призначені для цілей опису та не мають обмежувального значення, так що вислови або терміни цього опису мають інтерпретуватися фахівцем у галузі у світлі поданих в описі інформації та рекомендацій у сполученні зі знаннями пересічного фахівця у галузі.

Цей винахід описано нижче за допомогою поданих прикладів, які не слід розглядати як такі, що будь-яким чином обмежують обсяг винаходу. Приклади подано з посиланнями на фігури, описані нижче.

На Фіг.1 показано профіль солюбілізації (виражений як концентрація у мкг/мл як функція часу, хв) у режимі перенасичення для Сполуки А у різних порошкоподібних (частинчастих) композиціях у порівнянні з необробленим порошком (як середовище для розчинення застосовано модельну тканинну рідину - Fed State Simulated Intestinal Fluid (FeSSIF), pH=5). Світлі ромби - дані для Сполуки А у формі твердого необробленого матеріалу; чорні квадрати - для Сполуки А у твердій порошковій композиції (1) на основі макрогол-гліцериду; світлі трикутники - для Сполуки А у твердій композиції (2) на основі макрогол-гліцериду; чорні ромби - для Сполуки А у твердій композиції (3) на основі макрогол-гліцериду; чорні трикутники - для Сполуки А у твердій композиції (4) на основі макрогол-гліцериду.

На Фіг.2 показано профіль солюбілізації (виражений як концентрація у мкг/мл як функція часу, хв) у режимі перенасичення для Сполуки А у різних порошкоподібних (частинчастих) композиціях у порівнянні з необробленим порошком (як середовище для розчинення застосовано модельну тканинну рідину - Fed State Simulated Intestinal Fluid (FeSSIF), pH=5). Світлі ромби - дані для Сполуки А у формі твердого необробленого матеріалу; чорні квадрати - для Сполуки А у твердій порошковій композиції (1) на основі макрогол-гліцериду; чорні кружки - для Сполуки А у твердій порошковій композиції (5) на основі макрогол-гліцериду.

На Фіг.3 показано профіль розчинення Сполуки А у FeSSIF, pH 5, у режимі занурення з різних порошкоподібних (частинчастих) композицій у порівнянні з необробленим порошком, одержаний за методикою випробувань за Фармакопеєю США (USP Dissolution Method II (Paddle)). Світлі ромби - дані для Сполуки А у формі твердого необробленого матеріалу; чорні ромби - для Сполуки А у твердій порошковій композиції (1) на основі макрогол-гліцериду; світлі трикутники - для Сполуки А у твердій порошковій композиції (2) на основі макрогол-гліцериду; світлі кружки - для Сполуки А у твердій порошковій композиції (3) на основі макрогол-гліцериду.

На Фіг.4 показано концентрацію в плазмі (нг/мл) Сполуки А після перорального введення собакам у дозі 10,6мг/кг у вигляді композицій за цим винаходом у порівнянні з необробленим твердим матеріалом після суспендування у сольовому

розчині із фосфатним буфером (PBS), виконаного безпосередньо перед застосуванням. Хрестики - дані для Сполуки А, суспензії необробленого матеріалу; чорні ромби - для Сполуки А, суспензії композиції (1) на основі макрогол-гліцериду; світлі квадрати - для Сполуки А, суспензії композиції (2) на основі макрогол-гліцериду.

На Фіг.5 показано установку для розпилювального заморожування, де (R2) означає термостатовану водяну баню, SD81 камеру охолодження, (A) - трубопровод подавання суспензії, (B) - джерело рідкого азоту, (C) - газоподібний азот, (D) - розпилювальний азот, (F) - первинну камеру збирання продукту, (H) - вторинну камеру збирання продукту та (G) - циклон.

На Фіг.6 показано (світлі трикутники) профіль солюбілізації (виражений як частка розчиненої речовини у функції часу, хв) у режимі перенасичення для Сполуки А у твердій порошковій композиції (2) на основі макрогол-гліцериду, одержаний способом розпилювального заморожування (як середовище для розчинення застосовано модельну тканинну рідину - Fed State Simulated Intestinal Fluid (FeSSIF) без лецитину).

На Фіг.7 показано стереомікроскопічні зображення композиції (2) та композиції (6), одержаних шляхом розпилювального заморожування.

Нижченаведені аббревіатури відповідають таким означенням: см (сантиметр), год (година), кг (кілограм), мг (міліграм), мкг (мікрограм), мкм (мікрометр), хв (хвилина), мм (міліметр), ммоль (мілімоль), мМ (мілімолярний), мл (мілілітр), мкл (мікролітр), АСН (ацетонітрил), АС (Площа під кривою), Да (дальтон), DMF (диметилформамід), DMSO (диметилсульфоксид), DSC (диференційна сканувальна калориметрія), FeSSIF (модельна тканинна рідина Fed State Simulated Intestinal Fluid), HLB (гідрофільно-ліпофільний баланс), РХВЕ (рідинна хроматографія високої ефективності), MS (мас-спектрометрія), MW (молекулярна маса), NMP (N-метил-2-піролідон), PBS (забуферений фосфатом фізіологічний розчин), ОФ-РХВЕ (рідинна хроматографія високої ефективності з оберненою фазою), об/хв (обертів на хвилину), THF (тетрагідрофуран).

Макрогол-гліцериди (Gelucires®) постачаються на ринок, наприклад, фірмою Gattefosse.

#### Приклад 1

Бензотіазолвмісна композиція (1) на основі макрогол-гліцериду

##### 1. Загальна методика одержання

Відповідну кількість Gelucire® у порошковій формі розплавляли на термостатованій водяній бані. Відповідну кількість бензотіазолу у порошковій формі (20% (мас.) в розрахунку на загальну масу композиції) диспергували у розплавленому наповнювачі. Масу перемішували протягом приблизно 30хв, доки не утворювалася гомогенна дисперсія. Суміш Gelucire® з лікарською речовиною потім охолоджували на льодяній бані, а одержану тверду масу механічно подрібнювали (розмелювали) до одержання грубозернистого порошку. Одержані таким чином частинки піддавали тонкому подрібненню за допомогою молоткового та/або лопаткового млина, наприклад, FitzMill®.



## 2. Бензотіазол

1,3-бензотіазол-2-іл-[2-(4-морфолін-4-ілметилбензилокси)піримідин-4-іл]ацетонітрил (Сполука А) синтезували, як описано у Прикладі 1 заявки WO 03/047570. Сполуку А використовували у формі мезилату, що має молекулярну масу 649,75Да, з відношенням сіль/основа, що дорівнює 1,42 (молекулярна маса Сполуки А у формі вільної основи дорівнює 457,55Да).

## 3. Наповнювачі

Gelucire® 50/13 (гліцериди стеароїлмакроголу-32) синтезували шляхом реакції алкохолізу/естерифікації, використовуючи як вихідні матеріали гідрогенізовану пальмову олію та PEG-1500. Gelucire® 50/13 серійно виготовляється фірмою Gattefosse. Переважною жирною кислотою є пальмітостеаринова кислота (C<sub>16</sub>-C<sub>18</sub>). Gelucire® 50/13 відповідає вимогам Європейської Фармакопеї, видання 4 (European Pharmacopoeia 4<sup>th</sup> edition), що стосуються "Стеароїл-макрогол-гліцеридів".

Типові властивості Gelucire® 50/13 перелічені нижче:

Інтервал плавлення (точка роси): 46,0-51,0°C;  
Значення HLB: 13.

4. Композиція (1) на основі макрогол-гліцериду  
Композиція (1) на основі стеароїлмакрогол-гліцериду мала такий склад:

Сполука А (мезилат)	20% (мас.)
Gelucire® 50/13	80% (мас.)

Композицію (1) виготовляли за загальною методикою Прикладу 1, розділ 1, з використанням 4г порошку Сполуки А та 16г порошку Gelucire® 50/13, а розплавлення матриці Gelucire® проводили на термостатованій бані при 60°C.

## 5. Фізико-хімічні характеристики

## 5.1. Вміст лікарської речовини

Вміст лікарської речовини у композиції (1), виміряний методом ОФ-РХВЕ, як описано нижче, становив 20,11%, коефіцієнт варіації 3,49%.

Стабільність композиції визначали шляхом вимірювання вмісту лікарського засобу після зберігання при 4°C або при 25°C протягом 3 місяців. Знайдено, що композиція (1) є стабільною, на що вказує вміст лікарської речовини через 3 місяці: 19,39%, коефіцієнт варіації 0,35% (зберігання при 4°C) та 19,51%, коефіцієнт варіації 0,91% (зберігання при 25°C).

## Аналіз методом ОФ-РХВЕ

Суміші ліпідних матриць із лікарською речовиною повністю розчиняли у метанолі, застосовуючи баню з обробкою ультразвуком протягом 2хв при кімнатній температурі. Потім проби центрифугували при 10000g протягом 5хв при 10°C. Одержані таким чином прозорі розчини аналізували методом ОФ-РХВЕ. Аналіз ОФ-РХВЕ виконували в режимі ізократичної РХВЕ. Колонка із сорбентом XtterraMSC8, 5мкм, 250x4,6мм (виробник фірма Waters), термостатована при 30°C; рухома фаза: H<sub>2</sub>O KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 20мМ - ACN 70% (за об'ємом) - 30% (за об'ємом), доведена до рН 4 за допомогою 10% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, швидкість потоку 1,2мл/хв.

Час елювання Сполуки А приблизно 7хв.

## 5.2. Термічний аналіз

З метою випробування однорідності суміші та стабільності лікарської речовини, введеної в матрицю, виконували аналіз методом диференціаль-

ної сканувальної калориметрії (DSC), як описано нижче. Поведінку «сліпих» проб (взятих окремо матриці Gelucire® або Сполуки А) при зміні температури зіставляли з поведінкою матриці Gelucire®, змішаної з бензотіазолом (композиції (1)).

Аналіз методом DSC свідчить, що згадана суміш є дуже однорідною, та що пік плавлення Сполуки А не зазнає жодних змін. Він вказує, що Сполука А диспергована у макроголовій матриці переважно у кристалічній формі (ступінь кристалічності становить приблизно 85%, згідно з результатами обчислень шляхом вимірювання відношення значень ентальпії для піків плавлення чистої Сполуки А та Сполуки А, диспергової у матриці композиції).

## Аналіз методом DSC

Аналізи методом DSC виконували як в режимі нагрівання, так і охолодження, використовуючи диференціальний сканувальний калориметр Pyris 1 (виробник фірма Perkin Elmer), у таких робочих режимах:

маса проби: 1-5мг;  
температурний діапазон: 0°C-250°C;  
швидкість сканування: 5°C/хв;  
місткість чашки: 50мкл (чашка з отворами);  
швидкість потоку продувального газу (N<sub>2</sub>): 20см<sup>3</sup>/хв.

## Приклад 2

Бензотіазолвмісна композиція (2) на основі макрогол-гліцериту

## 1. Загальна методика одержання

Композицію (2) одержують, як описано у Прикладі 1, розділ 1, де відповідну кількість 40% (мас.) бензотіазолу в розрахунку на загальну масу композиції диспергували у розплавленому наповнювачі.

## 2. Бензотіазол

Використовували Сполуку А, описану у Прикладі 1, розділ 1.

## 3. Наповнювачі

3.1. Gelucire® 50/13 (гліцериди стеароїлмакроголу-32)

Використовували Gelucire® 50/13, описаний у Прикладі 1, розділ 1.

4. Композиція (2) на основі макрогол-гліцериду  
Композиція (2) на основі стеароїлмакрогол-гліцериду мала такий склад:

Сполука А (мезилат)	40% (мас.)
Gelucire® 50/13	60% (мас.)

Композицію (2) виготовляли за загальною методикою Прикладу 2, розділ 1, в якій використовували 2г порошку Сполуки А та 3г порошку Gelucire® 50/13, а розплавлення матриці Gelucire® проводили на термостатованій бані при 60°C.

## 5. Фізико-хімічні характеристики

## 5.1. Вміст лікарської речовини

Вміст лікарської речовини визначали за допомогою ОФ-РХВЕ, як описано вище. Вміст лікарської речовини у композиції (2) становив 39,90%, коефіцієнт варіації 1,26%.

Стабільність композиції визначали шляхом вимірювання вмісту лікарського засобу після зберігання при 4°C або при 25°C протягом 2 місяців. Знайдено, що композиція (2) є стабільною, на що вказує вміст лікарської речовини через 2 місяці: 39,76%, коефіцієнт варіації 2,56% (зберігання при

4°C) та 38,56%, коефіцієнт варіації 1,09% (зберігання при 25°C).

## 5.2. Термічний аналіз

Аналіз методом DSC виконували, як описано вище, причому не виявлено значущих відмінностей у поведінці композиції при зміні температури на протязі щонайменше 7 місяців.

### Приклад 3

Бензотіазолвмісна композиція (3) на основі макрогол-гліцериду

#### 1. Загальна методика одержання

Композицію (3) одержували, як описано у Прикладі 1, розділ 1, причому суміш 50:50 (мас.) Gelucire® та Полоксамеру розплавляли на термостатованій водяній бані, та диспергували у розплавленому наповнювачі відповідну кількість бензотіазолу (20% (мас.) в розрахунку на загальну масу композиції).

#### 2. Бензотіазол

Використовували Сполуку А, описану у Прикладі 1, розділ 1.

#### 3. Наповнювачі

3.1. Gelucire® 50/13 (гліцериди стеароїлмакрополу-32)

Використовували Gelucire® 50/13, описаний у Прикладі 1, розділ 1.

3.2. Lutrol® F68 (Полоксамер 188, Pluronic, Synperonic)

Lutrol® F68 (блок-співполімер поліоксietилену з поліоксипропіленом), який постачається на ринок фірмою BASF, являє собою блок-співполімер поліетиленоксиду та поліпропіленоксиду. Він включений до реєстру неактивних інгредієнтів (inactive Ingredients Guide) Федерального управління з нагляду за харчовими та лікарськими засобами США (FDA) (для внутрішньовенних ін'єкцій, інгаляцій, офтальмологічних препаратів, порошоків для перорального застосування, розчинів, суспензій та сиропів, а також для препаратів для місцевого застосування). Включений до переліку лікарських засобів для непарентерального застосування, ліцензованих у Великобританії. (Європейська Фармакопея - European Pharmacopoeia 4, p.1777; Фармакопея США - USP 24 NF19 p.2492-2493).

У Pluronic® F68 частка поліоксietилену (гідрофільного компонента) становить 80%, а молекулярна маса гідрофобного компонента (поліоксипропілену) становить приблизно 1967Да.

Типові властивості Pluronic® F68 перелічені нижче:

середня молекулярна маса: 8400;  
температура плавлення/плинності: 52°C;  
фізичний стан при 20°C: твердий;  
в'язкість (за Брукфілдом), сПз: 1000 [рідини при 25°C, пасти при 60°C та тверді продукти при 77°C];

поверхневий натяг, дин/см при 25°C:

у концентрації 0,1%: 50,3;

у концентрації 0,01%: 51,2;

у концентрації 0,001%: 53,6;

міжповерхневий натяг, дин/см при 25°C на поверхні розділу з Nujol:

у концентрації 0,1%: 19,8;

у концентрації 0,01%: 24,0;

у концентрації 0,001%: 26,0;

змочування за Дрейвзом (Draves), секунд при 25°C:

у концентрації 1,0%: >360;

у концентрації 0,1%: >360;

висота піни:

за Росс-Майлзом, у концентрації 0,1%, мм при 50°C: 35;

за Росс-Майлзом, у концентрації 0,1%, мм при 26°C: 40;

у динамічному режимі, у концентрації 0,1%, мм при 400мл/хв: >600;

температура помутніння водного розчину, °C: у концентрації 1%: >100;

у концентрації 10%: >100;

HLB (гідрофільно-ліпофільний баланс): 29.

4. Композиція (3) на основі макрогол-гліцериду  
Композиція (3) на основі стеароїлмакрогол-гліцериду мала такий склад:

Сполука А (мезилат) 20% (мас);

Gelucire® 50/13 40% (мас);

Lutrol® F68 40% (мас).

Композицію (3) виготовляли за загальною методикою Прикладу 2, розділ 1 з використанням 1,2г порошку Сполуки А, 2,4г порошку Gelucire® 50/13 та 2,4г Lutrol® F68; розплавлення матриці Gelucire® виконували на термостатованій бані при 60°C.

#### 5. Фізико-хімічні характеристики

##### 5.1. Вміст лікарської речовини

Вміст лікарської речовини визначали за допомогою ОФ-РХВЕ, як описано вище. Вміст лікарської речовини у композиції (3) становив 18,99%, коефіцієнт варіації 2,16%.

##### 5.2. Термічний аналіз

Аналіз методом DSC виконували, як описано вище; на основі результатів зроблено ті самі висновки, як у Прикладі 1.

### Приклад 4

Бензотіазолвмісна композиція (4) на основі макрогол-гліцериду

#### 1. Загальна методика одержання

Композицію (4) одержували, як описано у Прикладі 1, розділ 1, при цьому суміш 50:50 (мас.) Gelucire® та поліетилену (PEG) розплавляли на термостатованій водяній бані, та диспергували у розплавленому наповнювачі відповідну кількість бензотіазолу (20% (мас.) в розрахунку на загальну масу композиції).

#### 2. Бензотіазол

Використовували Сполуку А, описану у Прикладі 1, розділ 1.

#### 3. Наповнювачі

3.1. Gelucire® 50/13 (гліцериди стеароїлмакрополу-32) Використовували Gelucire® 50/13, описаний у Прикладі 1, розділ 1.

#### 3.2. Lutrol® E6000 (Поліетиленгліколь)

Lutrol® E6000, який постачається на ринок фірмою BASF, являє собою високомолекулярний поліетиленоксид (суміш полімерів різних ступенів полімеризації).

Типові властивості LutroP E6000 перелічені нижче:

молекулярна маса: 5400-6600;

гідроксильне число: 16-22;

температура твердіння: 55-61°C;

в'язкість (50% водний розчин; 20°C): 200-270мПа·с;

pH (5% водний розчин): 4,5-7,5;

вміст води за Фішером: ≤0,2%.

4. Композиція (4) на основі макрогол-гліцериду

Композиція (4) на основі стеароїлмакрогол-гліцериду мала такий склад:

Сполука А (мезилат) 20% (мас);

Gelucire® 50/13 40% (мас);

Lutrol® E6000 40% (мас).

Композицію (4) виготовляли за загальною методикою Прикладу 2, розділ 1, при цьому використовували 1,2г порошку Сполуки А, 2,4г порошку Gelucire® 50/13 та 2,4г порошку Lutrol® E6000; розплавлення матриці Gelucire® виконували на термостатованій бані при 60°C.

5. Фізико-хімічні характеристики

5.1. Вміст лікарської речовини

Вміст лікарської речовини визначали за допомогою ОФ-РХВЕ, як описано вище. Вміст лікарської речовини у композиції (4) становив 20,26%, коефіцієнт варіації 2,85%.

5.2. Термічний аналіз

Аналіз методом DSC виконували, як описано вище; на основі результатів зроблено ті самі висновки, як у Прикладі 1.

Приклад 5

Композиція (5) на основі макрогол-гліцериду

1. Загальна методика одержання

Виготовляли концентрований водний розчин бензотіазолу формули (I). Потім розчин бензотіазолу вводили у розплавлену матрицю Gelucire® 50/13 при інтенсивному перемішуванні. Одержану таким чином емульсію потім розпилювали із застосуванням різних типів сопел, використовуючи технологію розпилювання із застосуванням рідкого CO<sub>2</sub>. Одержані таким чином мікросфери в разі потреби факультативно сушили (наприклад, методом сублімаційного сушіння) для видалення залишкової води з мікросферичного продукту.

2. Бензотіазол

Використовували Сполуку А, описану у Прикладі 1, розділ 1.

3. Наповнювачі

3.1. Gelucire® 50/13 (гліцериди стеароїлмакроголу-32)

Використовували Gelucire® 50/13, описаний у Прикладі 1, розділ 1.

4. Композиція (5) на основі макрогол-гліцериду

Композиція (5) на основі стеароїлмакрогол-гліцериду мала такий склад:

Сполука А (мезилат) 5% (мас.)

Gelucire® 50/13 95% (мас.)

Композицію (5) виготовляли за загальною методикою Прикладу 5, розділ 1, причому виготовляли 5мл концентрованого водного розчину Сполуки А (200мг/мл) та виливали цей розчин у 18г розплавленого Gelucire® 50/13 при інтенсивному перемішуванні (вихровим методом). Розплавлення матриці Gelucire® виконували на термостатованій бані при 70°C.

Виготовляли дві партії продукту: одну партію одержували із застосуванням розпилення за допомогою капілярного сопла (діаметр частинок за даними оптичної мікроскопії 100-200мкм), а другу партію одержували із застосуванням розпилення

за допомогою пульверизаційного сопла (діаметр частинок за даними оптичної мікроскопії 50-100мкм).

Для розпилення застосовували спосіб, описаний у патенті WO 2005/049192, з використанням таких режимів:

Партія, одержана із застосуванням капілярного сопла:

діаметр сопла для продукту (капіляра) = 0,25мм;

діаметр сопла для рідкого CO<sub>2</sub> = 0,25мм;

температура сопла для продукту = 90°C;

температура камери = 75°C;

тиск газоподібного CO<sub>2</sub> у подавальному резервуарі=2,7 бар (0,27МПа);

тиск рідкого CO<sub>2</sub> = приблизно 60 бар (6МПа).

Партія, одержана із застосуванням пульверизаційного сопла:

діаметр сопла для рідкого CO<sub>2</sub> = 0,25мм;

температура сопла для продукту = 90°C;

температура камери = 75°C;

тиск газоподібного CO<sub>2</sub> у подавальному резервуарі = 2,7 бар (0,27МПа);

тиск газоподібного CO<sub>2</sub> у соплі для продукту=5 бар (0,25МПа);

тиск рідкого CO<sub>2</sub> = приблизно 60 бар (6МПа).

5. Фізико-хімічні характеристики

5.1. Вміст лікарської речовини

Вміст лікарської речовини визначали за допомогою ОФ-РХВЕ, як описано вище. Вміст лікарської речовини у композиції (5) становив 4,87%.

5.2. Термічний аналіз

Аналіз методом DSC посвідчив, що Сполука А диспергована у згаданій макрогол-гліцеридній матриці у некристалічній формі (аморфної модифікації або твердого молекулярного розчину), оскільки аналіз методом DSC виявив відсутність залишкової кристалічності або її мінімальну кількість (менше ніж 5%).

5.3. Розмір частинок

Дослідження методом оптичної мікроскопії показало, що частинки композиції мали середній діаметр від приблизно 50мкм до 200мкм, залежно від використаного типу сопла.

Приклад 6

Солюбілізація бензотіазолвмісних композицій на основі макрогол-гліцериду

Бензотіазолвмісні композиції (1), (2), (3), (4) на основі макрогол-гліцериду та необроблену лікарську речовину (сполука А) зіставляли за характеристиками профілів солюбілізації лікарської речовини у середовищі FeSSIF (Fed State Simulated Intestinal Fluid, pH=5), у режимі перенасичення, як описано у поданій нижче методиці.

Профілі солюбілізації у режимі перенасичення, показані на Фіг.1, свідчать, що кількість Сполуки А, розчиненої у початковий період (тобто за перші 2год) із композицій на основі макрогол-гліцериду за цим винаходом значно перевищує кількість, розчинену з необробленої лікарської речовини за той самий період часу.

Бензотіазолвмісну композицію (5) на основі макрогол-гліцериду, одержану способом розпилення, бензотіазолвмісну композицію (1) на основі макрогол-гліцериду, одержану способом кріоподрібнення, та необроблений бензотіазол (Сполука

А) зіставляли за характеристиками профілів солюбілізації у середовищі FeSSIF (Fed State Simulated Intestinal Fluid, pH=5), у режимі перенасичення.

Профілі солюбілізації, показані на Фіг.2, свідчать, що згадана композиція (5) на основі макрогол-гліцериду відзначається підвищеною та більш тривалою солюбілізацією у порівнянні із криоподрібною композицією (2) та обидві композиції значно перевершують необроблений матеріал.

Покращені профілі солюбілізації композицій (1)-(5) на основі Gelucire у порівнянні з необробленим матеріалом свідчать, що композиції на основі Gelucire покращують солюбілізацію бензотіазолів за цим винаходом.

Покращений профіль солюбілізації високодисперсної композиції (5), виготовленої способом, який сприяє диспергуванню Сполуки А у згаданому макрогол-гліцериді в аморфному стані, показує, що в цьому випадку можна досягти ще вищої концентрації лікарської речовини в розчині у FeSSIF і, отже, забезпечити більшу кількість лікарської речовини, доступної для засвоєння.

Кінетика солюбілізації в режимі перенасичення:

Відважені кількості композицій Сполуки А на основі макрогол-гліцериду у порошковій формі або необробленого порошку Сполуки А додавали до розчинника при перемішуванні з розрахунком на постійне підтримання у середовищі розчинення значного надлишку Сполуки А (який значно перевищує значення розчинності, що досягається у стані рівноваги). Відбирали проби середовища розчинення у різні моменти часу та аналізували їх для визначення концентрації Сполуки А.

Склянка з магнітною мішалкою (320об/хв).

Середовище розчинення: Fed State Simulated Intestinal Fluid pH=5 (50мл).

Температура: 37°C.

Умови перенасичення: 4мг/мл (теоретична максимальна кількість Сполуки А, доданої до середовища розчинення, що вказує на надлишок Сполуки А).

Бензотіазолвмісні композиції (1), (2), (3) на основі макрогол-гліцериду та необроблений матеріал (Сполука А) зіставляли за характеристиками профілів їх розчинності у FeSSIF pH 5, в режимі занурення, згідно з Фармакопеею США (USP XXVII Drug Dissolution Method II (Paddle)), як описано у поданій нижче методиці.

При випробуванні розчинності лікарської речовини вимірюється кількість розчиненої речовини, тобто речовини, що вивільнюється з необробленого твердого матеріалу або з композицій у середовище розчинення в умовах нижче рівноважної розчинності ("режим занурення"); кількість Сполуки А виражають у відсотках загальної кількості лікарської речовини, що вивільнилася у посудину з розчинником, у порівнянні із загальною кількістю речовини, внесеної у посудину в момент часу  $t_0$ .

Профіль розчинності, показаний на Фіг.3, свідчить про значне підвищення швидкості розчинення лікарської речовини з композицій за цим винаходом.

Дві партії бензотіазолвмісної композиції (5) на основі макрогол-гліцериду - одну, виготовлену із застосуванням капілярного сопла, другу - із застосуванням пульверизаційного сопла, а також необроблений матеріал (Сполука А) зіставляли за характеристиками профілю розчинності у FeSSIF, pH 5, в режимі занурення, згідно з Фармакопеею США (USP XXVII Drug Dissolution Method II (Paddle)), як описано у поданій нижче методиці.

Швидкість розчинення лікарської речовини з бензотіазолвмісних композицій (5) на основі макрогол-гліцериду значно підвищена у порівнянні з необробленою лікарською речовиною. Крім того, виявлено відмінності профілів розчинності для мікросфер, виготовлених із застосуванням різних типів сопел, причому більша ефективність розчинення досягається для мікросфер меншого розміру, одержаних із застосуванням пульверизаційного сопла.

Швидкість розчинення в режимі занурення:

Відважені кількості композицій Сполуки А на основі макрогол-гліцериду у порошковій формі або необробленого порошку Сполуки А додавали до відміряного об'єму середовища розчинення, вміщеного у посудину за USP XXVII Drug Dissolution Apparatus, Type II (Paddle). Режими занурення обчислювали, як вказано нижче.

Умови випробування за USP XXVII Drug Dissolution Method II (Paddle):

швидкість обертання лопаткової мішалки: 100об/хв;

середовище: Fed State Simulated Intestinal Fluid pH=5 (200мл);

температура: 37°C;

умови занурення:  $<0,2c_s$  ( $c_s$  = концентрація розчину лікарської речовини у присутності її надлишку після 24год витримування при кімнатній температурі).

Приклад 7

Фармакокінетичний профіль бензотіазолвмісних композицій на основі макрогол-гліцериду

Композиції на основі макрогол-гліцериду вводили перорально собакам-гончакам у вигляді суспензій у PBS, що виготовлялися безпосередньо перед введенням, у дозі 10,6мг/кг за методикою, описаною нижче, шляхом згодовування в об'ємі 2мл/кг, а необроблений матеріал - шляхом примусового введення в горло.

Композиції вводили тваринам, які голодували протягом ночі (тобто протягом приблизно 16год) перед введенням; доступ до їжі давався через 4год після введення.

Композицію (1) та композицію(2) на основі макрогол-гліцериду вводили перорально, як описано вище. Інтервал виведення між введенням композиції (1) та композиції (2) становив щонайменше 1 тиждень.

Використовували 6 собак-гончаків (3 самці та 3 самки) з масою тіла 10-13кг у віці від 9 місяців до 12 місяців. Тварин перед введенням досліджуваних композицій зважували натщесерце та реєстрували масу тіла.

Експерименти виконували за поданою нижче схемою:

	Період 1	Період 2
Спосіб введення	перорально	перорально
Доза (мг/кг)	10,6 (Композиція 1)	10,6 (Композиція 2)

Відбирання проб крові та плазми

Проби крові (об'єм щонайменше 2,5мл) відбирали з яремної вени у гепаринізовані пробірки перед введенням досліджуваної композиції та після її введення у нижчезазначені моменти часу: 0год (перед введенням), 0,25год, 0,5год, 1год, 1,5год, 2год, 3год, 4год, 5год, 6год, 8год, 12год, 24год, 32год та 48год після введення.

Кров центрифугували не пізніше як через 15хв при приблизно 2500g при +4°C протягом 10хв. Клітини крові відкидали, а одержану плазму ділили на 3 аліквоти (кожна об'ємом щонайменше 0,3мл).

Концентрації Сполуки А (вільної основи Сполуки А, мезилату) у пробах плазми невідомих собак визначали методом високоефективної рідинної хроматографії з мас-спектрометрією (PXBE/MC).

Нижчезазначені фармакокінетичні параметри одержували або обчислювали з індивідуальних значень концентрації Сполуки А у плазмі у функції часу після введення, використовуючи програмний продукт WinNonlinprogram, версія 3.1 (Pharsight Corporation, Palo Alto, CA, USA):

Stax: знайдене максимальне значення концентрації.

tmax: час від моменту введення, що відповідає знайденому значенню Stax.

tz: останній час відбирання проби, що відповідає концентрації, яка піддається виявленню.

Cz: значення концентрації, одержане у момент часу tz.

AUCz: площа під кривою часової залежності концентрації у плазмі до моменту відбирання проби tz, обчислена за логарифмічно-лінійним трапецеїдальним правилом.

t1/2: кінцевий період напіввиведення.

AUC: площа під кривою часової залежності концентрації у плазмі, екстрапольованою до нескінченності.

F: абсолютна біодоступність при пероральному введенні, обчислена як відношення нормалізованих значень AUC. Застосовано значення AUC при внутрішньовенному введенні, одержане при фармакокінетичному дослідженні на собаках із застосуванням необробленої сполуки А.

Фармакокінетичні дані, представлені на Фіг.4, свідчать, що засвоєння Сполуки А при пероральному введенні значно підвищується при введенні у формі композиції на основі макрогліцериду за цим винаходом, біодоступність при цьому зростає від значення, меншого за 15% (Сполука А у воді для ін'єкцій) до приблизно 30% та вище (композиція (1) та композиція (2)).

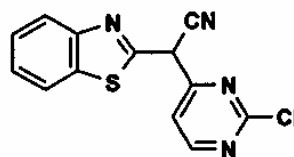
Сполуки за Прикладами 8-28 синтезували способами, ілюстрованими вище на Схемах I-VIII.

Характеристики PXBE, ЯМР та MC, подані у прикладах, описаних нижче, були одержані за такими методиками: PXBE: колонка Waters Symmetry C8, 50х4,6мм, режими елюювання: (а) MeCN/H<sub>2</sub>O

0,09% TFA, 0-100% (10хв); (b) MeCN/H<sub>2</sub>O, 5-100% (8хв), детектування на довжині хвилі, що відповідає максимальній чутливості, в діапазоні 230-400нм; мас-спектри: прилад PE-SCIEX API 150 EX (APCI та ESI), PX/MC спектри: прилад Waters ZMD (ES); <sup>1</sup>H-ЯМР: прилад Bruker DPX-300МГц.

Очищення виконували у таких умовах: система для препаративної PXBE Waters Prep LC 4000 System, обладнана колонками Prep Nova-Pak®HR C186мкм 60А, 40х30мм (до 100мг) або 40х300мм (до 1г). Усі операції очищення виконували при градієнтному елююванні сумішами MeCN/H<sub>2</sub>O 0,09% TFA.

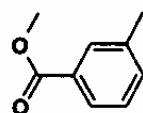
Проміжна сполука 1: Одержання 1,3-бензотіазол-2-іл-(2-хлор-4-піримідиніл)-ацетонітрилу



До суспензії NaH (60% у маслі, 9,2г, 0,23моль) у безводному THF (200мл) при перемішуванні додавали краплями у інертній атмосфері розчин 1,3-бензотіазол-2-іл-ацетонітрилу (20г, 0,15моль) у безводному THF (200мл). Після перемішування протягом 1год 30хв при кімнатній температурі додавали краплями розчин 2,4-дихлорпіримідину (17,1г, 0,15моль) у безводному THF (200мл). Одержану реакційну суміш залишали при перемішуванні у інертній атмосфері при кімнатній температурі до повного зникнення вихідних матеріалів. Гасили реакцію додаванням води, та випарювали THF. Додавали воду, і одержану суспензію злегка підкислювали їм водним розчином HCl. Одержаний осад відфільтровували та ретельно промивали водою до нейтрального стану, а потім гексаном для видалення масла. Одержану неочищену тверду речовину сушили у вакуумі при 40°C, одержуючи 28г (84%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-коричневого порошку: т.пл. 246°C з розкладом; MS: 286,8 (M+1); PXBE (Режим а, 268нм) 97%, час затримання 5,66хв; <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,25 (br s, 1H, обмінний), 8,09 (d, J=4,14Гц, 1H), 7,90 (d, J=7,53Гц, 1H), 7,61 (d, J=7,92Гц, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,96 (br d, 1H). CHN-аналіз (елементний аналіз): C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>4</sub>S: Обчислено: C, 54,19%, H 2,48%, N 19,45%; Знайдено: C 53,35%, H 2,77%, N 17,62%.

Проміжна сполука 2: Одержання (3-морфолін-4-ілметилфеніл)-метанолу

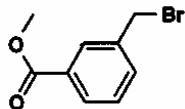
Стадія 1: Метил-м-толуїлат



До розчину м-толуїлової кислоти (175г, 1,28моль) у метанолі (2л) при перемішуванні додавали краплями тіонілхлорид (612г, 5,14моль) при 5°C. Одержану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі, після чого розчинник випарювали. Одержаний залишок обробляли 10% водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (pH~8). Одержаний

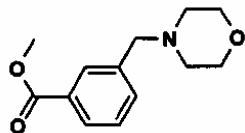
продукт екстрагували етилацетатом, промивали водою та сушили. Розчинник видаляли, а неочищений продукт очищали хроматографією на колонці (петролейний ефір/етилацетат), одержуючи метил-м-толуїлат у вигляді безбарвної рідини (180г, 93%).

Стадія 2: метил-3-(бромметил)бензоат



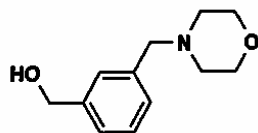
До суміші метил-м-толуїлату (180г, 1,2моль) та N-бромсукциніміду (235г, 1,32моль) у  $\text{CCl}_4$  (2л) додавали частинами пероксид бензоїлу (18г, по 0,1 кількості за один раз) при  $50^\circ\text{C}$ . Одержану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5год. Після цього суміш залишали для охолодження до  $40^\circ\text{C}$ , а одержану тверду речовину відфільтровували. Фільтрат концентрували, одержуючи метил-3-(бромметил)-бензоат (252г, 91%) у вигляді світло-жовтої рідини.

Стадія 3: метил-3-(морфолін-4-ілметил)-бензоат



До розчину морфоліну (80г, 0,91моль) та триетиламіну (232г, 2,29моль) у EtOH (1750мл) додавали краплями при  $0^\circ\text{C}$  розчин метил-3-(бромметил)-бензоату (252г, 1,1034моль) у безводному спирті (250мл). Одержану суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім суміш концентрували, а одержаний залишок розчиняли у 1,5-н. розчині HCl (3л), після чого промивали діетиловим ефіром (тричі) та етилацетатом. Розчин нейтралізували 10% водним розчином NaOH та підлугувували до pH=8, додаючи 10% водний розчин  $\text{NaHCO}_3$ . Одержаний продукт екстрагували  $\text{CHCl}_3$ , промивали водою та розсолом, після чого сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Розчинник видаляли, а неочищений продукт очищали хроматографією на колонці з  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , одержуючи метил-3-(морфолін-4-ілметил)бензоат (150г, 70%) у вигляді коричневої рідини.

Стадія 4: (3-морфолін-4-ілметилфеніл)-метанол

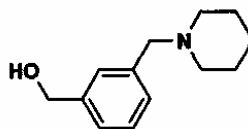


До суміші алюмогідриду літію (LAN) (36 г, 0,957 моль) із безводним THF (1750мл) додавали краплями при  $0^\circ\text{C}$  у атмосфері азоту розчин N-(3-метоксикарбонілбензил)броміду (150г, 0,638 моль) у безводному THF (250мл). Одержану суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі у атмосфері азоту, після чого гасили 10% водним розчином NaOH. Одержану тверду речовину відфільтровували, а фільтрат концентрували. Одержаний залишок розчиняли у DCM (1л) та промивали водою. Розчинник випарювали, одержуючи N-

(3-гідроксиметилбензил)-морфолін (96г, 73%) у вигляді світло-жовтої рідини.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,28-7,23 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 2H), 5,14 (t,  $J=5,65\text{Гц}$ , 1H), 4,47 (d,  $J=5,84\text{Гц}$ , 2H), 3,57-3,54 (m, 4H), 3,42 (s, 2H), 2,34-2,31 (m, 4H).

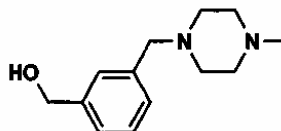
Застосовуючи цю методику, описану у вищезазначеному прикладі, та відповідні вихідні матеріали та реагенти, можна одержати такі додаткові пара-або мета-заміщені похідні бензильового спирту.

Проміжна сполука 3: (3-піперидин-1-ілметилфеніл)-метанол



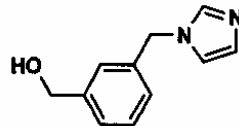
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,26-7,21 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 2H), 5,14 (t,  $J=5,65\text{Гц}$ , 1H), 4,47 (d,  $J=5,65\text{Гц}$ , 2H), 3,38 (s, 2H), 2,32-2,25 (m, 4H), 1,60-1,36 (m, 6H).

Проміжна сполука 4: (3-(4-метилпіперазин-1-ілметилфеніл)-метанол



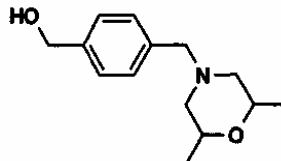
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,27-7,11 (m, 4H), 5,17-5,13 (m, 1H), 4,48-4,46 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,41-2,21 (m, 8H), 2,13 (s, 3H).

Проміжна сполука 5: (3-імідазоліл-1-ілметилфеніл)-метанол



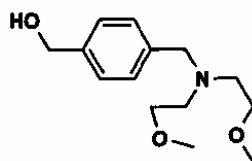
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,73 (s, 1H), 7,32-7,20 (m, 3H), 7,16-7,15 (m, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,20 (t,  $J=5,65\text{Гц}$ , 1H), 5,17 (s, 2H), 4,46 (d,  $J=5,65\text{Гц}$ , 2H).

Проміжна сполука 6: (4-(2,6-диметилморфолін-4-ілметил)феніл)-метанол



$M^*(\text{ES})$ : 236,0.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,7-7,20 (m, 4H), 5,12 (t,  $J=5,7\text{Гц}$ , 1H), 4,46 (d,  $J=5,7\text{Гц}$ , 2H), 3,56-3,50 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,65-2,61 (m, 2H), 2,50-2,48 (m, 1H), 1,64-1,57 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H).

Проміжна сполука 7: (4-((біс-(2-метоксіетил)аміно)метил)феніл)-метанол

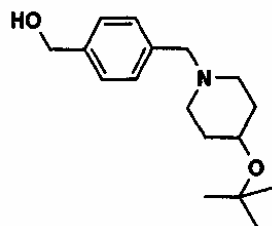


$M^*(\text{ES})$ : 254,2.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,23 (s, 4H), 5,11 (t,  $J=5,65\text{Гц}$ , 1H), 4,45 (d,  $J=5,65\text{Гц}$ , 2H),

45

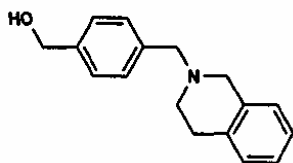
3,59 (s, 2H), 3,40-3,36 (m, 4H), 3,19 (s, 6H), 2,61-2,57 (m, 4H).

Проміжна сполука 8: (4-(4-трет-бутоксипіпервдин-1-ілметил)феніл)-метанол



$M^+(ES)$ : 278,2.  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,25-7,18 (m, 4H), 5,11 (t,  $J=5,65$ Гц, 1H), 4,45 (d,  $J=5,65$ Гц, 2H), 3,47-3,38 (m, 2H), 2,65-2,62 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,64-1,58 (m, 2H), 1,41-1,29 (m, 2H), 1,10 (s, 9H).

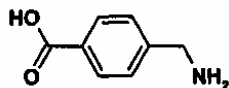
Проміжна сполука 9: (4-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-ілметил)феніл)-метанол



$^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,31-7,25 (m, 4H), 7,09-7,03 (m, 3H), 6,98-6,96 (m, 1H), 5,14 (t,  $J=5,47$ Гц, 1H), 4,47 (d,  $J=5,47$ Гц, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,79 (t,  $J=5,65$ Гц, 1H), 2,66-2,62 (m, 2H).

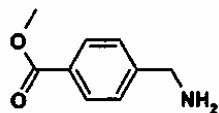
Проміжна сполука 10: Одержання трет-бутилового складного ефіру бензил-(4-гідроксиметилбензил)-карбаїнової кислоти

Стадія 1: 4-(амінометил)-бензойна кислота



Суміш 4-ціанобензойної кислоти (500г, 3,4моль) та нікелю Ренея (100г) у метанолі (5л) гідрували під тиском 10кг/см<sup>2</sup> протягом 16год. Каталізатор видаляли фільтруванням, після чого видаляли розчинник під зниженим тиском, одержуючи 4-(амінометил)-бензойну кислоту (430г, 84%) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 2: Метил-4-(амінометил)-бензоат

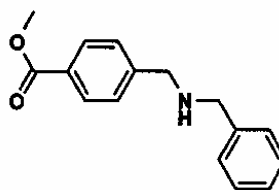


До розчину 4-(амінометил)-бензойної кислоти (300г, 1,98моль) у метанолі (5л) додавали тіонілхлорид (473г 3,97моль). Одержану реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 6год, після чого видаляли розчинник під зниженим тиском, одержуючи неочищений продукт. Неочищений продукт очищали шляхом кислотно-основної обробки, одержуючи метил-4-(амінометил)-бензоат (300г, 92%) у вигляді рідини.

Стадія 3: N-(4-метоксикарбонілбензил)-бензиламін

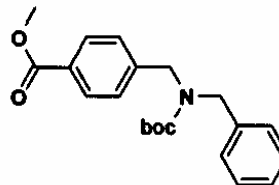
87524

46



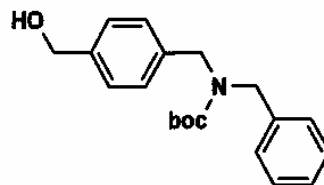
Суміш метил-4-(амінометил)-бензоату (50г, 0,302моль) та бензальдегіду (32г, 0,302моль) у EtOH (1л) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5год. Після охолодження до кімнатної температури додавали частинами  $NaBH_4$  (11,5г, 0,302моль). Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10год. Розчинник видаляли під зниженим тиском, а сполуку очищали шляхом кислотно-основної обробки, одержуючи N-(4-метоксикарбонілбензил)-бензиламін (25г, 33%).

Стадія 4: 4-метоксикарбоніл-[N-(BOC)-N-(бензил)-бензиламін]



До суміші N-(4-метоксикарбонілфеніл)-бензіламіну (25г, 0,098моль) та  $CH_2Cl_2$  (500мл) додавали діізопропілетиламін (38г, 0,294моль) та  $(BOC)_2O$  (32г, 0,147моль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 5год розчинник видаляли під зниженим тиском. Потім одержаний неочищений продукт очищали хроматографією, використовуючи суміш хлороформ/метанол (9/1), і одержували 4-метоксикарбоніл-[N-(BOC)-N-(бензил)-бензиламін] (27г, 78%) у вигляді рідини.

Стадія 5: Трет-бутил-N'-[(4-гідроксиметил)бензил]-N-(бензил)-карбамат

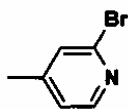


До суспензії ЛАН (4г, 0,105моль) у безводному THF (150 мл) додавали розчин 4-метоксикарбоніл-N-[BOC]-N-(бензил)-бензіламіну (25г, 0,070моль) у безводному THF (25мл) при перемішуванні при -40°C. Одержану реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 2год. Потім її гасили доданням 20мл 10% водного розчину NaOH, а одержаний осад відфільтровували. Фільтрат концентрували, а одержаний залишок очищали хроматографією на колонці (хлороформ/метанол, 9:1), одержуючи 16г (65%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді рідини.

Хроматографія в тонкому шарі (ХТШ) - хлороформ/метанол (9/1):  $R_f=0,6$ .  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,50-7,00 (m, 9H), 5,15 (t,  $J=5,65$ Гц, 1H), 4,48 (d,  $J=5,65$ Гц, 2H), 4,40-4,15 (m, 4H), 1,40 (s, 9H).

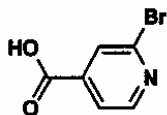
Проміжна сполука 11: Одержання (2-піперидин-1-іл-піридин-4-іл)-метанолу

## Стадія 1: 2-бром-4-метилпіридин



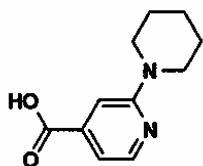
До розчину 2-аміно-4-метилпіридину (120г, 1,1моль) у 48% розчині HBr (1,5л) при -20°C додавали краплями бром (160мл, 3,11моль). Одержану реакційну суміш перемішували протягом 3год при температурі від -15°C до -20°C. До вищезазначеної суміші додавали частинами водний розчин NaNO<sub>2</sub> (204г, 2,95моль). Потім одержану реакційну суміш залишали для нагрівання до кімнатної температури протягом 3год. Додавали 20% водний розчин NaOH (1,2кг NaOH на 2л води) та підвищували pH до 12, підтримуючи температуру біля 0°C. Одержану реакційну суміш екстрагували діетиловим ефіром (3x250мл), промивали водою, розсолом та сушили. Розчинник видаляли та очищали фракційною перегонкою, одержуючи 2-бром-4-метилпіридин (164г, 86%) у вигляді блідо-жовтої рідини.

## Стадія 2: 2-бромізонікотинова кислота



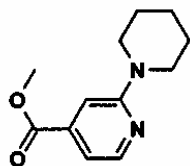
До суміші 2-бром-4-піколіну (300г, 1,74моль) та суміші піридин/вода (1л кожного) при 95°C додавали KMnO<sub>4</sub> (200г), розчинений у воді (1л). Додатково додавали KMnO<sub>4</sub> (2кг) порціями (приблизно 20мг кожного разу) протягом 4 днів. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та відфільтровували твердий MnO<sub>2</sub>. Фільтрат повністю випарювали під зниженим тиском та підкислювали 6-н. розчином HCl. Одержаний твердий продукт відфільтровували, промивали водою та сушили, одержуючи 2-бром-ізонікотинову кислоту (166г, 47%).

## Стадія 3: 2-піперидин-1-іл-ізонікотинова кислота



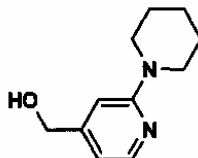
Суміш 2-бромізонікотинової кислоти (40г, 0,198моль) та піперидину (200мл) нагрівали зі зворотним холодильником при 105°C протягом 24год у атмосфері азоту. Надлишок піперидину дистильовали у вакуумі, а неочищений залишок розводили водою (500мл) та екстрагували хлороформом (3x250мл), промивали розсолом та сушили. Розчинник видаляли у вакуумі, одержуючи 2-піперидин-1-іл-ізонікотинову кислоту (35г, 85%) у вигляді твердої речовини.

## Стадія 4: метил-2-піперидин-1-іл-ізонікотинат



Суміш 2-піперидин-1-іл-ізонікотинової кислоти (30г, 0,145моль) із метанолом (500мл) охолоджували до 0°C, а потім додавали тіонілхлорид (42мл). Одержану реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 20год. Розчинник видаляли у вакуумі, а одержаний залишок розчиняли у EtOAc (500мл). Органічний шар промивали 10% водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, водою, розсолом та сушили. Розчинник видаляли у вакуумі, одержуючи метил-2-піперидин-1-іл-ізонікотинат (18г, 56%) у вигляді жовтої рідини.

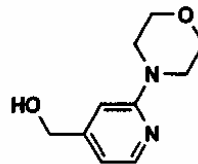
## Стадія 5: (2-піперидин-1-іл піридин-4-іл)-метанол



До суспензії LAN (5,5г, 0,145 моль) у безводному THF (500мл) при 0°C додавали метил-2-піперидин-1-іл-ізонікотинат (18г, 0,095моль) у безводному THF (100мл) у атмосфері азоту. Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4год та гасили 10% водним розчином NaOH при -20°C. Одержану тверду речовину відфільтровували, промивали THF та концентрували. Одержаний залишок розчиняли у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250мл), промивали водою, розсолом та сушили. Розчинник видаляли у вакуумі, а неочищений продукт очищали хроматографією на колонці із силікагелем (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 9:1), одержуючи (2-піперидин-1-ілпіридин-4-іл)метанол (12г, 65%). <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,98 (d, J=5,2Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,51 (br d, 1H), 5,24 (t, J=5,2Гц, 1H), 4,41 (d, J=5,2Гц, 2H), 3,49-3,46 (m, 4H), 1,58-1,50 (m, 6H).

Аналогічним чином можна одержати такі проміжні сполуки.

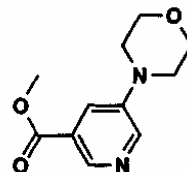
Проміжна сполука 12: N-(4-гідроксиметилпіридин-2-іл)морфолін



<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,04 (d, J=5,1Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,62 (d, J=5,1Гц, 1H), 5,29 (t, J=5,7Гц, 1H), 4,43 (d, J=5,7Гц, 2H), 3,69-3,66 (m, 4H), 3,41-3,38 (m, 4H).

Проміжна сполука 13: Одержання (5-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)метанолу

## Стадія 1: Метил-5-морфолін-4-ілнікотинат

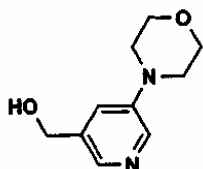


До суміші метил-5-бромнікотинату (10г, 0,045моль) та морфоліну (4,6г, 0,054моль) у безводному толуолі (100мл) додавали при перемішуванні у атмосфері аргону плавлений CsCO<sub>3</sub> (30г, 0,09моль). До цієї суміші додавали BINAP (0,45г, 0,0005моль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,22г, 0,00015моль), після



чого одержану реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником при 110°C протягом 50 год. Одержану реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили діетиловим ефіром (400мл) та фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували у вакуумі та очищали флеш-хроматографією на колонці ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 4:1), одержуючи 4,2г (41%) метил-5-морфолін-4-ілнікотинату у вигляді рідини. ХТШ - хлороформ/метанол (8/2):  $R_f=0,7$ .

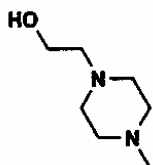
Стадія 2: (5-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)метанол



До суспензії ЛАН (1г, 0,027моль) у безводному THF (70мл) додавали метил-5-морфолін-4-ілнікотинат (4г, 0,018моль) у безводному THF (10мл) при -40°C при перемішуванні. Одержану реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 2 год, після чого гасили доданням 6мл 10% водного розчину NaOH при -40°C. Одержану реакційну суміш залишали при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 30хв, фільтрували через целіт, промивали THF та концентрували, одержуючи 2,8г (80%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді рідини.

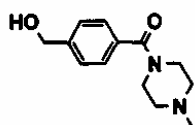
ХТШ - хлороформ/метанол (8/2):  $R_f=0,55$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,17 (d,  $J=2,6\text{Гц}$ , 1H), 7,97 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,24 (t,  $J=5,6\text{Гц}$ , 1H), 4,47 (d,  $J=5,6\text{Гц}$ , 2H), 3,75-3,72 (m, 4H), 3,15-3,12 (m, 4H).

Проміжна сполука 14: 2-(4-метилпіперазин-1-іл)-етанол



До THF (30мл) додавали N-(2-гідроксіетил)-піперазин (500мг, 3,84ммоль), розчин формальдегіду (3117мг, 38,41ммоль) та ціанборгідрид натрію (1207мг, 19,20ммоль). Одержану суміш нагрівали при перемішуванні при 50°C протягом ночі. Після охолодження додавали деяку кількість води, а одержану суміш екстрагували DCM (тричі). Органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4$  та випарювали. Одержаний залишок очищали через шар силікагелю, використовуючи суміш  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  9:1 як елюент, і одержували масло (370мг, вихід 67%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  4,45 (t,  $J=5,3\text{Гц}$ , 1H), 3,51-3,45 (m, 2H), 3,02-2,84 (m, 4H), 2,71-2,64 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,58-2,53 (m, 2H), 2,47-2,43 (m, 2H).

Проміжна сполука 15: {4-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]феніл}-метанол

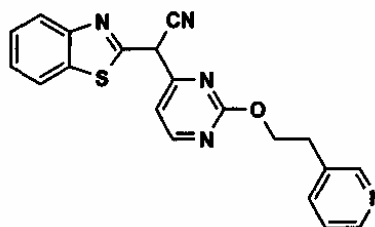


До розчину N-метилпіперазину (3,33мл, 30,09ммоль) додавали розчин триметилалюмінію

у гептані (15,04мл, 30,09ммоль), і одержану суміш перемішували 10хв при кімнатній температурі. До цього розчину додавали розчин метилового складного ефіру 4-(гідроксиметил)-бензойної кислоти (1000мг, 6,02ммоль) у DCE, і одержану суміш нагрівали зі зворотним холодильником у інертній атмосфері протягом 3 год. Одержану суміш розводили DCM, після чого додавали воду. Одержану суспензію фільтрували через целіт. Фільтрат промивали розчином 5%  $\text{NaHCO}_3$  (двічі), а потім водою та розсоллом. Органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4$ , випарювали та сушили при 40°C у вакуумі, одержуючи 307мг (вихід 21%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,45-7,37 (m, 4H), 5,33 (t,  $J=5,6\text{Гц}$ , 1H), 4,58 (br d, 2H), 3,77-3,50 (m, 4H), 2,46-2,30 (m, 4H), 2,26 (s, 3H).

Приклад 8

1,3-бензотіазол-2-іл[2-(2-піридин-3-ілетокси)піримідин-4-іл]ацетонітрил

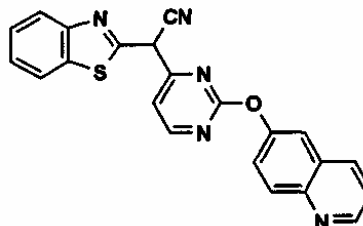


До розчину проміжної сполуки 1 (0,200г, 0,7ммоль) у DMA (3мл) додавали 3-(2-гідроксіетил)піридин (0,172г, 1,4ммоль), карбонат цезію (1,14г, 3,5ммоль) та йодид міді (0,133г, 0,7ммоль), і одержану суспензію струшували при 100°C протягом 19 днів. Після охолодження до кімнатної температури розчинник випарювали. Одержаний залишок промивали декілька разів водою, після чого відфільтровували та сушили при 40°C у вакуумі. Одержану тверду речовину розчиняли у суміші  $\text{DCM}/\text{TFA}$  та додавали діетиловий ефір. Одержаний осад відфільтровували, промивали діетиловим ефіром (тричі). Після очищення препаративною PXBE та сушіння у вакуумі при 40°C одержали 121мг (29%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого порошку.

M (ESI): 371,8;  $\text{M}^+$  (ESI): 374,0; PXBE (Режим b, детектування на максимальній чутливості) 96,1%; час затримання 1,89хв.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,90 (дуже широкий d, 1H), 8,31 (br d, 1H), 7,88-7,73 (m, 4H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,67 (br d, 1H), 4,94 (br t, 2H), 3,36-3,32 (m, 2H). CHN-аналіз:  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{OS}\cdot 2\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2\cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$ . Обчислено: C 47,64%, H 2,90%, N 11,57%; знайдено: C 47,62%, H 3,21%, N 11,75%.

Приклад 9

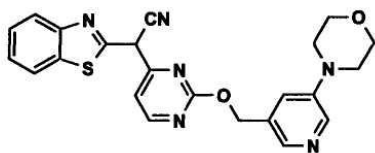
1,3-бензотіазол-2-іл[2-(хінолін-6-ілетокси)піримідин-4-іл]-адетонітрил



Вказану в заголовку сполуку одержали, використовуючи ту ж саму методику, описану у вищенаведеному Прикладі 8, причому замість 3-(2-гідроксіетил)піридину використовували 2-нафтол. Вихід 16%;  $M^+$  (ESI): 396,0; PXBE (Режими а, детектування на максимальній чутливості) 99,4%; Час затримання: 3,47хв.  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,06 (m, 1H), 8,51-8,48 (m, 1H), 8,26 (br d, 1H), 8,21 (d, J=9Гц, 1H), 8,02 (d, J=2,3Гц, 1H), 7,80 (dd, J=2,3Гц, J=9Гц, 1H), 7,69 (dd, J=4,1Гц, J=8,3Гц, 1H), 7,52 (d, J=7,9Гц, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 6,92 (br d, 1H), 6,64 (br d, 1H).

## Приклад 10

1,3-бензотіазол-2-іл[2-[(5-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-метокси]піримідин-4-іл]ацетонітрил

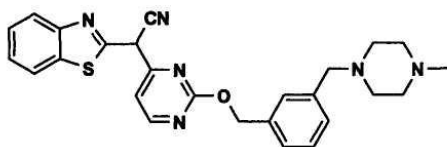


До суспензії NaH (60% у маслі, 245мг, 6,14ммоль) у безводному ACN (3мл) додавали розчин (3-морфолін-4-ілфеніл)метанолу (596мг, 3,07ммоль) у безводному ACN (3мл). Одержану суспензію перемішували 1год при кімнатній температурі у інертній атмосфері. Додавали частинами Проміжну сполуку 1 (440мг, 1,53ммоль), і одержану суспензію перемішували при 80°C у інертній атмосфері. Через 4год реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та гасили додаванням води. Розчинники випарювали, а одержаний залишок розчиняли у воді. Додавали 2мл EtOAc та циклогексану для відділення залишкового масла від NaH, і одержаний розчин витримували при 4°C протягом доби. Одержаний осад відфільтровували та промивали водою до одержання нейтральної реакції pH, після чого циклогексаном, одержуючи 542мг неочищеної основи.

Неочищену основу розчиняли у MeOH (5мл) та додавали 100мл метансульфонової кислоти. Сіль осаджували та відфільтровували, після чого промивали ефіром та сушили у вакуумі при 30°C, одержуючи 642мг (вихід 43%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого порошку. Вихід 43%;  $M^+$  (ESI): 443,0;  $M^+$  (ES): 445,2; PXBE (Режим b, детектування на максимальній чутливості) 98,8%; час затримання 2,22 хв.  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,47-8,43 (m, 2H), 8,32 (br d, 1H), 8,00 (br d, 1H), 7,95 (d, J=7,9Гц, 1H), 7,73 (d, J=7,9Гц, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 6,80 (br d, 1H), 5,77 (s, 2H), 3,76-3,73 (m, 4H), 3,40-3,37 (m, 4H), 2,33 (s, 6H).

## Приклад 11

1,3-бензотіазол-2-іл[2-[(3-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]-бензил)окси]піримідин-4-іл]ацетонітрил

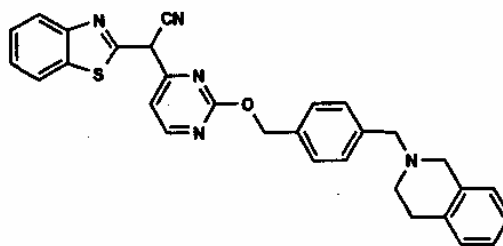


Вказану в заголовку сполуку одержали, використовуючи методику, описану у вищенаведеному Прикладі 10, причому замість (3-морфолін-4-ілфеніл)метанолу використовували {3-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]феніл}метанол. Вихід

43%;  $M^+$  (ESI): 469,0;  $M^+$  (ESI): 471,2; PXBE (Режими b, детектування на максимальній чутливості) 96,7%; час затримання 2,49хв.  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,94 (d, J=7,9Гц, 1H), 7,88 (br s, 1H), 7,74 (br d, 1H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,46-7,35 (m, 3H), 7,28-7,23 (m, 1H), 6,71 (br d, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,72 (br s, 2H), 3,50-3,40 (m, 8H), 2,75 (s, 3H).

## Приклад 12

1,3-бензотіазол-2-іл[2-[[4-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-ілметил)бензил]окси]тримідин-4-іл]ацетонітрил

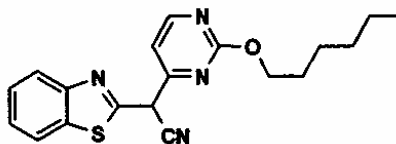


Вказану в заголовку сполуку одержали, використовуючи методику, описану у вищенаведеному Прикладі 10, причому замість (3-морфолін-4-ілфеніл)метанолу використовували [4-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-ілметил)феніл]метанол.

Вихід 30%;  $M^+$  (ESI): 503,0; PXBE (Режим b, детектування на максимальній чутливості) 100%; час затримання 3,11хв.  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,10,13 (дуже широкий s, 1H), 7,95-7,92 (m, 2H), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,69 (d, J=7,9Гц, 2H), 7,61 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 4H), 7,10-7,07 (m, 1H), 6,72 (br d, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,40-4,24 (m, 2H), 3,70-3,58 (m, 1H), 3,42-3,24 (m, 1H), 3,12-2,99 (m, 2H). CHN-аналіз:  $C_{30}H_{25}N_5OS \cdot 2C_2HF_3O_2 \cdot 1H_2O$ , обчислено: C 54,47%, H 3,90%, N 9,34%; знайдено: C 54,36%, H 4,01%, N 8,93%.

## Приклад 13

1,3-бензотіазол-2-іл[2-(гексилокси)піримідин-4-іл]-ацетонітрил

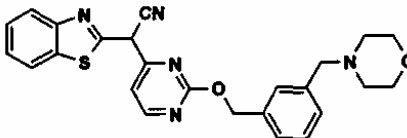


Вказану в заголовку сполуку одержали, використовуючи методику, описану у вищенаведеному Прикладі 10, причому замість (3-морфолін-4-ілфеніл)метанолу використовували гексан-1-ол.

Вихід 11%;  $M^+$  (ESI): 350,6;  $M^+$  (ESI): 353,2; PXBE (Режимна, детектування на максимальній чутливості) 98,1%; час затримання 6,60хв.  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,56 (br s, 1H), 7,85 (br d, 1H), 7,72-7,69 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,56 (br d, 1H), 4,60 (br t, 2H), 1,1,80-1,76 (m, 2H), 1,50-1,20 (m, 6H), 0,83 (br t, 3H).

## Приклад 14

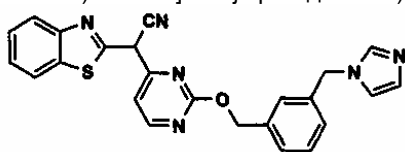
1,3-бензотіазол-2-іл[2-[[3-(морфолін-4-ілметил)бензил]окси]піримідин-4-іл]ацетонітрил



Вказану в заголовку сполуку одержали, використовуючи методику, описану у вищенаведеному Прикладі 10, причому замість (3-морфолін-4-ілфеніл)метанола використовували (3-морфолін-4-ілметилфеніл)-метанол. Вихід 72%;  $M^+$  (ESI): 456,0;  $M^+$  (ESI): 458; PXBE (Режим b, детектування на максимальній чутливості): 99,6%, час затримання 2,35хв.  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,92 (br s, 1H), 7,93-7,91 (m, 2H), 7,74-7,65 (m, 3H), 7,59-7,49 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 6,74 (br d, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,05-3,75 (m, 2H), 3,65-3,50 (m, 2H), 3,30-3,02 (m, 4H). CHN-аналіз:  $C_{25}H_{23}N_5O_2S \cdot 2C_2HF_3O_2 \cdot 1H_2O$ , обчислено: C 49,50%, H 3,87%, N 9,95%; знайдено: C 49,81%, H 3,87%, N 9,96%.

#### Приклад 15

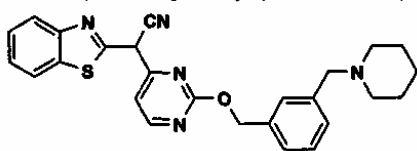
1,3-бензотіазол-2-іл(2-[[3-(1H-імідазол-1-ілметил)-бензил]окси]піримідин-4-іл)ацетонітрил



Вказану в заголовку сполуку одержали, використовуючи методику, описану у вищенаведеному Прикладі 10, причому замість (3-морфолін-4-ілфеніл)метанола використовували (3-імідазоліл-1-ілметилфеніл)-метанол. Вихід 41%;  $M^+$  (ES): 437,2;  $M^+$  (ES): 439,0; PXBE (Режим b, детектування на максимальній чутливості) 100%; час затримання 2,41хв.  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,26 (s, 1H), 7,93-7,84 (m, 2H), 7,78 (t, J=1,5Гц, 1H), 7,76 (d, J=7,9Гц, 1H), 7,67 (t, J=1,5Гц, 1H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 6,72 (br d, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,47 (s, 2H).

#### Приклад 16

1,3-бензотіазол-2-іл(2-[[3-(піперидин-1-ілметил)бензил]окси]піримідин-4-іл)ацетонітрил

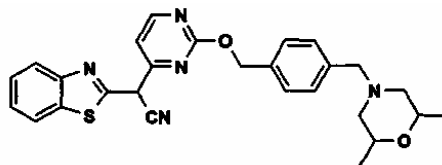


Вказану в заголовку сполуку одержали, використовуючи методику, описану у вищенаведеному Прикладі 10, причому замість (3-морфолін-4-ілфеніл)метанола використовували (3-піперидин-1-ілметилфеніл)-метанол.

Вихід 35%;  $M^+$  (ES): 454,4;  $M^+$  (ES): 456,5; PXBE (Режим b, детектування на максимальній чутливості) 91,3%; час затримання 2,50хв.  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,35 (br s, 1H), 7,93-7,91 (m, 2H), 7,74-7,64 (m, 3H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,48-7,40 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 6,73 (br d, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,30-3,26 (m, 2H), 2,87-2,83 (m, 2H), 1,75-1,49 (m, 5H), 1,29-1,16 (m, 1H).

#### Приклад 17

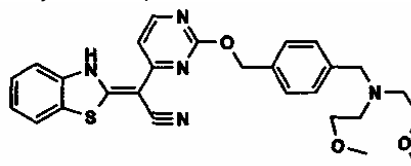
13-бензотіазол-2-іл[2-[[4-[(2,6-диметилморфолін-4-іл)метил]бензил]окси]піримідин-4-іл]ацетонітрил



Вказану в заголовку сполуку одержали, використовуючи методику, описану у вищенаведеному Прикладі 10, причому замість (3-морфолін-4-ілфеніл)метанола використовували (4-(2,6-диметилморфолін-4-ілметил)феніл)метанол. Вихід 15%;  $M^+$  (ES): 486,2; PXBE (Режим b, детектування на максимальній чутливості): 99%, час затримання 2,48хв.  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,29 (дуже широкий s, 1H), 7,92-7,90 (m, 2H), 7,73 (d, J=7,9Гц, 1H), 7,66 (d, J=7,9Гц, 2H), 7,56 (d, J=7,9Гц, 2H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 6,72 (br d, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,78-3,73 (m, 2H), 3,23 (d, J=11,7Гц, 2H), 2,66 (t, J=11,7Гц, 2H), 1,07 (s, 3H), 1,04 (s, 3H). CHN-аналіз:  $C_{27}H_{27}N_5O_2S \cdot 2C_2HF_3O_2 \cdot 1,2H_2O$ , обчислено: C 50,64%, H 4,30%, N 9,52%; знайдено: C 50,98%, H 4,80%, N 9,68%.

#### Приклад 18

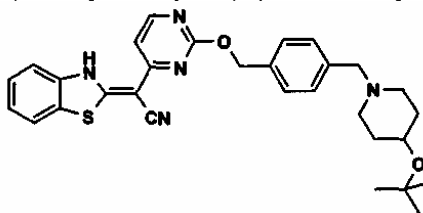
1,3-бензотіазол-2(3H)-іліден[2-[[4-[[біс(2-метоксіетил)-аміно]-метил]бензил]окси]піримідин-4-іл]ацетонітрил



Вказану в заголовку сполуку одержали, використовуючи методику, описану у вищенаведеному Прикладі 10, причому замість (3-морфолін-4-ілфеніл)метанола використовували (4-[[біс(2-метоксіетил)аміно]-метил]феніл)метанол. Вихід 7%;  $M^+$  (ES): 504,2; PXBE (Режим b, детектування на максимальній чутливості): 99%, час затримання 2,51хв.  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,59 (br s, 1H), 7,94 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,88 (br d, 1H), 7,73 (d, J=8,2Гц, 1H), 7,66 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,60 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 6,72 (br d, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,65-3,63 (m, 4H), 3,33-3,21 (m, 10H). CHN-аналіз:  $C_{27}H_{29}N_5O_3S \cdot 2C_2HF_3O_2$ . Обчислено: C 50,89%, H 4,27%, N 9,57%; знайдено: C 50,98%, H 4,48%, N 9,83%.

#### Приклад 19

1,3-бензотіазол-2(3H)-іліден[2-[[4-[[4-трет-бутоксі-піперидин-1-іл)метил]бензил]окси]піримідин-4-іл]ацетонітрил

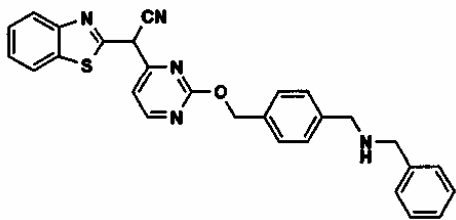


Вказану в заголовку сполуку одержали, використовуючи методику, описану у вищенаведеному Прикладі 10, причому замість (3-морфолін-4-ілфеніл)метанола використовували (4-(4-трет-бутоксіпіперидин-1-ілметил)феніл)метанол. Вихід

66%;  $M^+$  (ES): 526,3;  $M^+$  (ES): 528,2; PXBE (Режим b, детектування на максимальній чутливості) 99,2%; час затримання 2,93хв.  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,38-9,29 (m, 1H), 7,93-7,91 (m, 2H), 7,73 (d,  $J=7,9$ Гц, 1H), 7,67-7,63 (m, 2H), 7,58 (d,  $J=8,3$ Гц, 1H), 7,53 (d,  $J=8,3$ Гц, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 6,73 (br d, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,35-4,28 (m, 2H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,32-2,97 (m, 4H), 1,88-1,42 (m, 4H), 1,12 (d,  $J=7,6$ Гц, 9H). CHN-аналіз:  $C_{30}H_{33}N_5O_2S \cdot 2C_2H_5F_3O_2 \cdot 0,6 \cdot H_2O$ . Обчислено: C 53,27%, H 4,76%, N 9,14%; знайдено: C 53,27%, H 4,96%, N 9,23%.

## Приклад 20

1,3-бензотіазол-2-іл[2-((4-(бензиламіно)метил)бензил)-окси]піримідин-4-іл]ацетонітрил

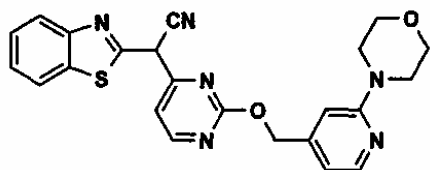


Вказану в заголовку сполуку одержали, використовуючи методику, описану у вищенаведеному Прикладі 10, причому замість (3-морфолін-4-ілфеніл)метанолу використовували трет-бутиловий складний ефір бензил-(4-гідроксиметилбензил)карбамінової кислоти. Стадію відщеплення захисної групи Вос виконували, використовуючи методику, описану нижче.

До розчину неочищеної основи (0,5г, 0,9ммоль) у DCM (18мл) у інертній атмосфері додавали діетиленфосфат трифториду бору (0,33мл, 2,6ммоль), і одержаний розчин перемішували 1год при кімнатній температурі. Додавали до реакційної суміші воду, та відкидали органічну фазу. Осад, що утворювався у водній фазі, відфільтровували та розчиняли у MeOH. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, а фільтрат концентрували майже досуха при кімнатній температурі. Одержаний залишок очищали препаративною PXBE. Очищені фракції збирали та ліофілізували, одержуючи 0,055г (11%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого порошку. Вихід 11%;  $M^+$  (ES): 476,2;  $M^+$  (ES): 478,2; PXBE (Режим b, детектування на максимальній чутливості) 97,5%; час затримання 2,75хв.  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,22 (br s, 1H), 7,94 (d,  $J=7,5$ Гц, 1H), 7,73 (br d, 1H), 7,63 (br d, 2H), 7,54 (d,  $J=8,3$ Гц, 2H), 7,46-7,39 (m, 7H), 7,28-7,23 (m, 1H), 6,72 (br d, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,20-4,16 (m, 4H).

## Приклад 21

1,3-бензотіазол-2-іл[2-((2-морфолін-4-ілдіридин-4-іл)-метокси]піримідин-4-іл]ацетонітрил

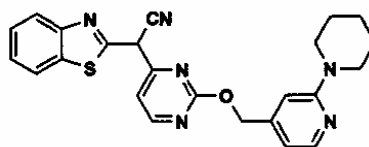


Вказану в заголовку сполуку одержали, використовуючи методику, описану у вищенаведеному Прикладі 10, причому замість (3-морфолін-4-

ілфеніл)метанолу використовували N-(4-гідроксиметилпіридин-2-іл)морфолін. Вихід 16%;  $M^+$  (ES): 443,0;  $M^+$  (ES): 445,0; PXBE (Режим b, детектування на максимальній чутливості) 94,4%; час затримання 2,23хв.  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,10 (d,  $J=6,4$ Гц, 1H), 7,99-7,96 (m, 2H), 7,73 (d,  $J=7,9$ Гц, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,07 (br d, 1H), 6,78 (br d, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,73-3,65 (m, 8H).

## Приклад 22

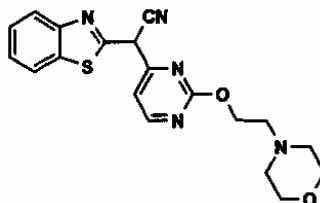
1,3-бензотіазол-2-іл[2-((2-піперидин-1-ілпіридин-4-іл)-метокси]тримідин-4-іл]ацетонітрил



Вказану в заголовку сполуку одержали, використовуючи методику, описану у вищенаведеному Прикладі 10, причому замість (3-морфолін-4-ілфеніл)метанолу використовували (2-піперидин-1-ілпіридин-4-іл)метанол. Вихід 39%;  $M^+$  (ES): 441,1;  $M^+$  (ES): 443,6,2; PXBE (Режим b, детектування на максимальній чутливості) 100%; час затримання 2,60 хв.  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,05-8,01 (m, 2H), 7,98 (d,  $J=7,9$ Гц, 1H), 7,73 (d,  $J=7,9$ Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,04 (br d, 1H), 6,83 (br d, 1H), 5,76 (s, 2H), 3,72-3,62 (m, 4H), 2,37 (s, 6H), 1,70-1,54 (m, 6H).

## Приклад 23

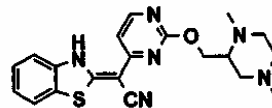
1,3-бензотіазол-2-іл[2-(2-морфолін-4-ілетокси)піримідин-4-іл]ацетонітрил



Вказану в заголовку сполуку одержали, використовуючи методику, описану у вищенаведеному Прикладі 10, причому замість (3-морфолін-4-ілфеніл)метанолу використовували 4-(2-гідроксietил)морфолін. Вихід 72%;  $M^+$  (ES): 380,2; PXBE (Режим b, детектування на максимальній чутливості): 100%, час затримання 1,86хв.  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,28 (дуже широкий s, 1H), 7,99 (br d, 1H), 7,88 (d,  $J=7,9$ Гц, 1H), 7,72 (d,  $J=7,9$ Гц, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 6,78 (br d, 1H), 5,01-4,88 (m, 2H), 4,15-3,10 (m, 8H), 3,76-3,65 (m, 2H).

## Приклад 24

1,3-бензотіазол-2(3H)-іліден[2-((1,4-диметилпіперазин-2-іл)метокси]піримідин-4-іл]ацетонітрил

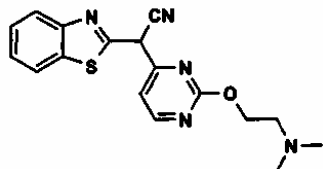


Вказану в заголовку сполуку одержали, використовуючи методику, описану у вищенаведеному Прикладі 10, причому замість (3-морфолін-4-ілфеніл)метанолу використовували 1,4-диметил-2-(гідроксиметил)піперазин. Вихід 36%;  $M^+$  (ES): 394,8; PXBE (Режим b, детектування на максима-

льній чутливості): 97,6%, час затримання 1,67хв.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,00 (br d, 1H), 7,90 (d,  $J=7,9\text{Гц}$ , 1H), 7,72 (d,  $J=7,9\text{Гц}$ , 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 6,79 (br d, 1H), 4,84-4,70 (m, 2H), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,45-3,41 (m, 1H), 3,25-3,07 (m, 4H), 2,90-2,70 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

Приклад 25

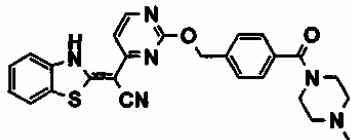
1,3-бензотіазол-2-іл{2-[2-(диметиламіно)етокси]піримідин-4-іл}ацетонітрил



Вказану в заголовку сполуку одержали, використовуючи методику, описану у вищенаведеному Прикладі 10, причому замість (3-морфолін-4-ілфеніл)метанолу використовували 2-диметиламіноетанол. Вихід 66%;  $M^+$  (ES): 339; PXBE (Режим b, детектування на максимальній чутливості): 100%, час затримання 1,80хв.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,84 (br s, 1H), 8,00 (br d, 1H), 7,89 (d,  $J=7,9\text{Гц}$ , 1H), 7,72 (d,  $J=7,9\text{Гц}$ , 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 6,79 (br d, 1H), 4,96-4,86 (m, 2H), 3,70-3,60 (m, 2H), 2,91 (s, 3H).

Приклад 26

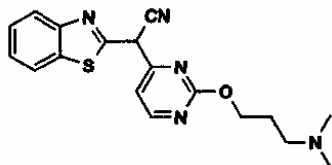
1,3-бензотіазол-2(3H)-іліден[2-({4-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]бензил}окси)піримідин-4-іл}ацетонітрил



Вказану в заголовку сполуку одержали, використовуючи методику, описану у вищенаведеному Прикладі 10, причому замість (3-морфолін-4-ілфеніл)метанолу використовували {4-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]-феніл}метанол. Вихід 44%;  $M^+$  (ES): 485,5; PXBE (Режим b, детектування на максимальній чутливості): 100%, час затримання 2,21хв.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,88 (br s, 1H), 7,93 (br d, 1H), 7,95-7,84 (дуже широкий d, 1H), 7,73 (br d, 1H), 7,67 (d,  $J=8,3\text{Гц}$ , 2H), 7,52 (d,  $J=8,3\text{Гц}$ , 2H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 6,73 (br d, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,50-3,00 (m, 8H), 2,81 (s, 3H).

Приклад 27

1,3-бензотіазол-2-іл(2-[3-(диметиламіно)пропокси]-піримідин-4-іл)ацетонітрил



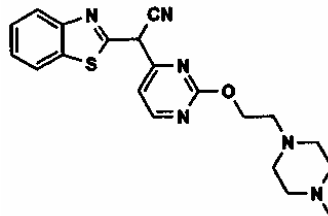
Вказану в заголовку сполуку одержали, використовуючи методику, описану у вищенаведеному Прикладі 10, причому замість (3-морфолін-4-ілфеніл)метанолу використовували 3-диметиламіно-1-пропанол. Вихід 65%;  $M^+$  (ES): 353,2; PXBE (Режим b, детектування на максимальній чутливості): 100%, час затримання 1,77хв.  $^1\text{H}$

ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,46 (br s, 1H), 7,94-7,82 (m, 2H), 7,74 (br d, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 6,70 (br d, 1H), 4,73-4,62 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 2H), 2,83-2,82 (m, 6H), 2,28-2,18 (m, 2H).

CHN-аналіз:  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS}\cdot 2\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2\cdot 1\text{H}_2\text{O}$ . Обчислено: C 44,08%, H 3,87%, N 11,68%; знайдено: C 43,71%, H 4,01%, N 11,67%.

Приклад 28

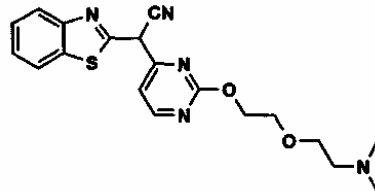
1,3-бензотіазол-2-іл{2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-етокси]-піримідин-4-іл}ацетонітрил



Вказану в заголовку сполуку одержали, використовуючи методику, описану у вищенаведеному Прикладі 10, причому замість (3-морфолін-4-ілфеніл)метанолу використовували 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанол. Вихід 7%;  $M^+$  (ES): 393,2;  $M^+$  (ES): 395,1; PXBE (Режими b, детектування на максимальній чутливості) 97,4%; час затримання 1,64хв.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,94-7,88 (m, 2H), 7,75 (d,  $J=7,9\text{Гц}$ , 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 6,71 (br d, 1H), 4,83 (br t, 2H), 3,58-3,05 (m, 8H), 2,92-2,68 (m, 5H).

Приклад 29

1,3-бензотіазол-2-іл(2-[2-(диметиламіно)етокси]етокси)-піримідин-4-іл)ацетонітрил



Вказану в заголовку сполуку одержали, використовуючи методику, описану у вищенаведеному Прикладі 10, причому замість (3-морфолін-4-ілфеніл)метанолу використовували 2-[2-(диметиламіно)етокси]етанол. Вихід 56%;  $M^+$  (ES): 384,2; PXBE (Режими b, детектування на максимальній чутливості): 99%, час затримання 1,77хв.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,38 (br s, 1H), 7,99-7,97 (m, 1H), 7,95-7,93 (m, 1H), 7,77 (d,  $J=7,9\text{Гц}$ , 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 1), 6,78 (br d, 1H), 4,86-4,77 (m, 2H), 3,98-3,91 (m, 2H), 3,84-3,81 (m, 2H), 3,33-3,28 (m, 2H), 2,81-2,80 (m, 6H), 2,38 (s, 6H).

Приклад 30

Одержання бензотіазолвмісних композицій (2) та (6) на основі макрогол-глідерида шляхом розпилювального заморожування

1. Загальна методика одержання

Відповідну кількість Gelucire у порошковій формі розплавляли на термостатованій водянній бані (R2) (Фіг.5). Відповідну кількість бензотіазолу (Сполука А) у порошковій формі, факультативно подрібненого на повітряно-струминному млині (40% (мас.) в розрахунку на загальну масу композиції для композиції (2) та 30% (мас.) в розрахунку на загальну масу композиції для композиції (6))

диспергували у розплавленому наповнювачі. Масу перемішували протягом приблизно 30хв, до утворення однорідної дисперсії. Потім суміш Gelucire з бензотіазолом перемішували протягом 5хв, використовуючи гомогенізатор (IKA, модель T25-basic, Turrax®) при максимальній швидкості (24000об/хв), після чого переносили у реактор (R2).

Наповнювач/суспензію витримували в реакторі (R2) при перемішуванні при температурі приблизно 80°C. Температуру регулювали за допомогою нагрівача Digitemp 2000 та контролювали за допомогою термометра.

Суміш бензотіазолу з Gelucire транспортували з реактора (R2) до камери охолодження SD81 шляхом підвищення тиску в реакторі, за варіантом, якому віддається перевага, до 100мбар (0,01МПа) або вище, через подавальні трубопроводи (А), температуру яких підтримували на рівні, достатньому для запобігання охолодження суспензії у трубах. За альтернативним варіантом, для транспортування суспензії з реактора до камери охолодження SD81 можна застосовувати перистальтичний насос.

Потім суміш бензотіазолу з Gelucire вводили у камеру охолодження SD81 через сопло у потоці азоту (розпилювального азоту), за варіантом, якому віддається перевага, при температурі в межах від 50°C до 80°C. Для забезпечення відповідної температури розпилювального азоту застосовується електричний нагрівач опору як альтернативний варіант, якому віддається перевага перед пропусканням газу через змійовик, вміщений на нагрівальній бані.

Холодний газоподібний азот (азот для заморожування), одержуваний шляхом змішування азоту, випарюваного з джерела рідкого азоту (В), з газоподібним азотом кімнатної температури (С), подають у камеру охолодження SD81 при температурі від -50°C до +20°C, за варіантом, якому віддається перевага, при температурі від -30°C до +10°C.

Усі трубопроводи для циркуляції азоту були ретельно ізолювані з метою зведення до мінімуму теплообміну із зовнішнім середовищем та сприяння підтриманню заданих значень температури.

Температуру на вході та виході камери охолодження SD81 контролювали за допомогою платинових термометрів Pt100. Температуру сопла за варіантом, якому віддається перевага, підтримували на рівні вище 50°C із метою уникнення забивання.

Відстань між реактором та соплом має бути якомога меншою з метою зменшення перепаду тиску у подавальній комунікації.

За варіантом, якому віддається перевага, для розпилення суспензій підвищеної в'язкості, наприклад, суспензії для виготовлення композиції (2), застосовуються сопла збільшеного діаметра (отвір 1,4мм, ковпачок 2,2мм).

Одержані таким чином частинки або гранули нагромаджуються у камері збирання F, а потім у камері H після відділення від газового потоку у циклоні G.

## 2. Бензотіазол

1,3-бензотіазол-2-іл-[2-(4-морфолін-4-ілметилбензилокси)піримідин-4-іл]ацетонітрил (Сполуку А) синтезували, як описано у Прикладі 1 заявки WO 03/047570. Сполуку А використовували у формі мезилату, що має молекулярну масу 649,75Да, з відношенням сіль/основа, що дорівнює 1,42 (молекулярна маса Сполуки А у формі вільної основи дорівнює 457,55Да).

### 3. Наповнювачі

Gelucire 50/13 (гліцериди стеароїлмакроголу-32) відповідав опису, поданому у Прикладі 1.

4. Композиції (2) та (6) на основі макрогол-гліцериду

Гранули композиції (2) на основі стеароїлмакрогол-гліцериду мали склад, описаний у Прикладі 2. Гранули композиції (6) на основі стеароїлмакрогол-гліцериду мали такий склад:

Сполука А (мезилат)	30% (мас.)
Gelucire 50/13	70% (мас.)

Композиція (2) та композиція (6) виготовляли за поданою вище загальною методикою.

Для виготовлення композиції (2) використовували 80г порошку Сполуки А та 120г порошку Gelucire 50/13, розплавлення матриці Gelucire виконували на термостатованій бані при 60°C.

Для виготовлення композиції (6) використовували 30г порошку Сполуки А та 70г порошку Gelucire 50/13, розплавлення матриці Gelucire виконували на термостатованій бані при 60°C.

Вихід композицій (2) та (6) становив відповідно 64% та 55%.

### 5. Фізико-хімічні характеристики

#### 5.1. Вміст лікарської речовини

Вміст лікарської речовини визначали за допомогою ОФ-РХВЕ (37,6% для композиції (2), одержаної шляхом розпилювального заморожування).

#### 5.2. Термічний аналіз

Термічний аналіз виконували методом DSC та порошкової рентгенографії.

#### 5.4. Морфологія частинок

Морфологію частинок композицій (2) та (6), одержаних шляхом розпилювального заморожування, аналізували за допомогою стереомікроскопії сухого матеріалу (прилад STEMI 2000-C, фірма Carl Zeiss, збільшення 16). Виявлено, що форма та розмір частинок є досить однорідними.

Частинки композиції (2), одержаної шляхом розпилювального заморожування, виявляють підвищену однорідність форми та розміру у порівнянні з частинками тієї самої композиції (2), одержаної за способом, описаним у Прикладі 2, перед подрібненням (Фіг.7).

Цей факт вказує, що спосіб за Прикладом 30 забезпечує однорідність частинок без необхідності у стадії подрібнення.

#### 5.5. Випробування розчинності in vitro

Випробування солюбілізації композиції (2) виконували, використовуючи прилад для випробування розчинності за USP II (лопаткова мішалка). Середовищем розчинення була модельна тканинна рідина FeSSIF (Fed State Simulated Intestinal Fluid, без лецитину), швидкість обертання становила 75об/хв.

Виявлено, що профіль розчинення був дуже швидким, причому через 1год розчинилося понад

80% лікарської речовини (Фіг.6), та покращеним у порівнянні з необробленим матеріалом.

#### Приклад 31

Модель експериментального алергічного енцезфаломієліту (ЕАЕ)

Сполуки та/або композиції за цим винаходом можна оцінювати за їхньою активністю у моделі розсіяного склерозу мишей.

#### Тварини

Застосовувалися самки мишей лінії C57BL/6NCrIBR. Мишей тримали у дротяних клітках (32смх14см, висота 13см), обладнаних годівницями з нержавіючої сталі, і годували стандартним кормом (4RF21, фірма Charles River, Італія) при вільному доступі до води. Починаючи з 7-го дня, на дно клітки також щоденно клали вологі гранули. На додаток до автоматичної системи подавання води застосовували пластикові пляшки.

#### Методика експерименту

Мишей імунізували (у день 0) шляхом підшкірної ін'єкції у лівий бік 0,2мл емульсії, що складалася з 200мг пептиду MOG35-55 (фірма Neosystem, Strasbourg, Франція) у повному допоміжному середовищі за Фрейндом (CFA, фірма Difco, Detroit, U.S.A.), що містило 0,5мг *Mycobacterium tuberculosis*. Безпосередньо після імунізації тварини одержували внутрішньоочеревинну ін'єкцію 500нг коклюшного токсину (фірма List Biological Lab., Campbell, CA, U.S.A.), розчиненого у 400мл буфера (0,5M NaCl, 0,017% Тритон X-100, 0,015M Трис, pH=7,5). На 2 день тварини одержували другу ін'єкцію 500нг коклюшного токсину.

На 7 день миші одержували другу дозу 200мг пептиду MOG35-55 у CFA, яку вводили підшкірно у правий бік. Починаючи приблизно з 8-10-го дня ця процедура спричиняла прогресивний параліч, який починався із хвоста і поширювався до передніх кінцівок.

Тварин поодиноці зважували та перевіряли на присутність паралічу, який оцінювали за поданою нижче шкалою оцінок (1):

0 = відсутність ознак захворювання

0,5 = частковий параліч хвоста

1 = параліч хвоста

1,5 = параліч хвоста + частковий односторонній параліч задньої кінцівки

2 = параліч хвоста + двостороння слабкість або частковий параліч задніх кінцівок

2,5 = параліч хвоста + частковий параліч задніх кінцівок (опущений таз)

3 = параліч хвоста + повний параліч задніх кінцівок

3,5 = параліч хвоста + параліч задніх кінцівок + нетримання сечі

4 = параліч хвоста + параліч задніх кінцівок + слабкість або частковий параліч передніх кінцівок

5 = передсмертний стан або смерть

Смертність та клінічні ознаки перевірялися щоденно у кожній піддослідній групі працівником, якому було невідомо про обробку, яку одержували тварини.

Щоденне лікування сполуками, їхнім носієм або сполукою порівняння починали з 7 дня та продовжували протягом 15 або 21 послідовних днів у всіх групах.

Гістопатологічне дослідження

Наприкінці періоду лікування кожну тварину анестезували пентобарбіталом натрію та піддавали транскардіальній перфузії з фіксацією 4% розчином параформальдегіду через лівий шлуночок. Потім обережно виділяли фіксовані спинні мозки.

Частини спинного мозку заливали у парафінові блоки. Виготовляли зрізи та виконували забарвлення їх гематоксиліном та еозином та CD45 для виявлення запалення, а також препаратом Kluver-PAS (барвник Luxol fast blue плюс періодна кислота за Шиффом) та забарвлення за Бельховським (Bielchowski) для детектування демієлінізації та втрати аксонів.

У спинному мозку кожної тварини вимірювали загальну площу усіх зрізів як кількість точок перетину ліній сітки 10х10 при збільшенні, що відповідало розміру кожної сітки 0,4ммх0,4мм. Підраховували кількість навколосудинних запальних інфільтратів у кожному зрізі для одержання загального значення для кожної тварини та визначали кількість інфільтратів на 1мм<sup>2</sup>. Вимірювали показники демієлінізації та втрати аксонів для кожної тварини як кількість точок перетину ліній сітки 10х10 при збільшенні, що відповідало розміру кожної сітки 0,1ммх0,1мм та виражали одержані результати як відсоткову частку загальної площі демієлінізації відносно загальної площі зрізів.

#### Оцінювання даних та статистичний аналіз

Результати клінічних та гістопатологічних досліджень виражали як середні значення ( $\pm$ СКВ) оцінок для кожної піддослідної групи тварин. Значення, одержані для оброблених лікарським засобом груп, порівнювали з результатами для позитивної контрольної групи. Значущість відмінностей між групами стосовно до клінічних оцінок аналізували шляхом одностороннього аналізу ANOVA, після якого в разі значущості ( $p < 0,05$ ) виконували тест Фішера.

Відмінності між групами стосовно до присутності навколосудинних запальних інфільтратів та ступеня демієлінізації та втрати аксонів у спинному мозку, а також дані про масу тіла аналізували шляхом одностороннього аналізу ANOVA, після якого в разі значущості ( $p < 0,05$ ) виконували тест Фішера.

#### Приклад 32

#### Модель астми

Сполуки та/або композиції за цим винаходом можна оцінювати за їхньою активністю у моделі захворювання, пов'язаного із запаленням легенів, наприклад, астми.

Можна спостерігати вплив сполук та/або композицій за цим винаходом на реактивність дихальних шляхів на провокацію метахоліном, запалення дихальних шляхів, еозинофілію та продукування слизу. У цій моделі можна спостерігати також вплив сполук та/або композицій за цим винаходом на IL-2 та IFN- $\gamma$ , що продукуються легеневими лімфоцитами, добутими за допомогою BAL.

Мишей лінії Balb/c імунізували внутрішньоочеревинним введенням 10мг яєчного альбуміну (OVA) у 0,2мл розчину галуни. Через 14 днів вводили перорально сполуки або композиції за цим винаходом (20мг/кг, 45мг/кг, 70мг/кг та 100мг/кг) або носій (0,9% NaCl) за 1год до та через 4год після назальної провокації OVA. Цю процедуру

виконували щоденно протягом 5 днів. Як порівняльну лікувальну сполуку можна застосовувати дексаметазон у дозі 0,5мг/кг. Контрольних тварин сенсibiliзували сольовим розчином та провокували щоденно протягом 5 днів тільки 0,9% розчином NaCl.

Реактивність дихальних шляхів вимірювали через 24год після останньої провокації OVA шляхом реєстрації кривих респіраторного тиску за допомогою плетизмографії цілого тіла як реакції на інгаляцію метахоліну у концентрації  $3 \times 10^{-2}$ М, контрольованої на протязі 15-хвилинного періоду. Цей спосіб забезпечує вимірювання характеристик спонтанного дихання незафіксованої миші у плексигласовій камері. Реактивність дихальних шляхів виражають як змінну величину, відому під назвою збільшеної паузи (Penh), - обчислювану величину, яка корелює з вимірюванням опору дихальних шляхів, імпедансу та внутрішньоплеврального тиску у тієї самої миші.  $Penh = (Te/Tr - 1) \times Pef/Pif$  (Te - час видиху; Tr - час релаксації; Pef - пікове значення потоку при видиханні; Pif - пікове значення потоку при вдиханні).

Через 72год після дії OVA виконують бронхоальвеолярне промивання (BAL). Після загального підрахунку клітин виготовляють препарати для мікроскопії, забарвлюють їх та диференційно визначають еозинофіли, нейтрофіли та мононуклеари шляхом рахування щонайменше 200 клітин у кожному препараті та реєстрації результатів як кількості клітин кожного типу.

Через 2 дні після останньої провокації мишей умертвляють. Легені обережно розправляють шляхом вливання препарату OCT (Optimum cutting tissue) (TissueTeck, Miles Inc.), занурюють у OCT, заморожують та виготовляють зрізи замороженої тканини. Здійснюють різні види забарвлення: А) за May-GrunWald-Giemsa для оцінки інфільтрації клітин (виявляється як синій колір), В) діамінобензидином для оцінки інфільтрації еозинофілів (коричневий колір) та С) за Шиффом барвником Alcian Blue/періодною кислотою для виявлення продукування слизу (синій колір). Визначають гістологічні зміни у зрізах за допомогою оптичної мікроскопії. Відбирають типові картини поля зору при мікроскопії.

Загальну масу лейкоцитів, добутих із дихальних шляхів при BAL, стимулюють *in vitro* антитілом анти-CD3 протягом 48год. Кількісно визначають секретовані IL-4, IL-5, IL-2, IFN- $\gamma$  та TNF- $\alpha$  у надосадовій рідині, використовуючи набір для цитометрії цитокінів (CBA) (BD PharMingen).

#### Приклад 33

##### Модель ендометрит

Сполуки та/або композиції за цим винаходом можна оцінювати за їхньою активністю у моделі ендометріозу у мишей або пацюків.

##### Модель ендометріозу у мишей:

Для встановлення захворювання тканину людського ендометрія вводять безшерстим мишам із видаленими яєчниками (Брунер-Тран та ін. - Вгіпер-Тран et al, 2002, Ann. NYAcad. Sci., 955: 328-339).

Проби ендометрія, взяті шляхом біопсії у нормальних добровольців та у пацієнток з ендометрі-

озом, нарізали на дрібні шматочки та культивували у присутності естрадіолу протягом 24год. Оброблені тканини вводили підшкірно або внутрішньоочеревинно безшерстим мишам із видаленими яєчниками та з імплантатом естрадіолу. Протягом 2-4 днів після ін'єкції у тварин з'являлися еktopічні ендометріозні ураження. Лікування або прогестероном, або інгібувальною сполукою чи композицією за цим винаходом починали через 10-12 днів після ін'єкції тканини. Сполуки вводили кожній тварині у дозі 10мг/кг та 30мг/кг протягом 30 днів. У попередній роботі з використанням цієї моделі було з'ясовано, що лікування прогестероном запобігає розвитку захворювання, тому таке лікування було використане як контроль. Після завершення лікування тварин умертвляли, вимірювали розмір та кількість уражень, які розвивалися під впливом трансплантованої тканини як у місцях підшкірного, так і внутрішньоочеревинного введення.

Оцінювали вплив сполуки та/або композиції за цим винаходом на регрес встановленого захворювання.

##### Модель ендометріозу у пацюків:

Ендометріоз викликають у пацюків, як описано раніше (Д'Антоніо та ін. - D'Antonio et al, 2000, J. Reprod. Immunol. 48: 81-98).

Коротко, фрагмент аутологічного рогу матки трансплантували на внутрішню поверхню стінки шлунка пацюка. Через 3 тижні після трансплантації визначали розмір та життєздатність приживленої тканини. Через тиждень після підтвердження приєднання тканини починали лікування.

Контрольна група тварин одержувала тільки носій. Сполуки та/або композиції за цим винаходом вводили перорально (po) у дозах 10мг/кг та 30мг/кг на добу. Лікування згаданими сполуками та/або композиціями виконували протягом 9 днів, через 2год після останнього лікування тварин анестезували та відбирали проби крові. Вимірювали площу поверхні уражень ендометріозного типу, ураження ендометріозного типу промивали PBS, також збирали промивну рідину після контрастального промивання матки для визначення цитокінів. Ураження ендометріозного типу та селезінку видаляли відповідно для гістології та для вимірювання активності NK-клітин.

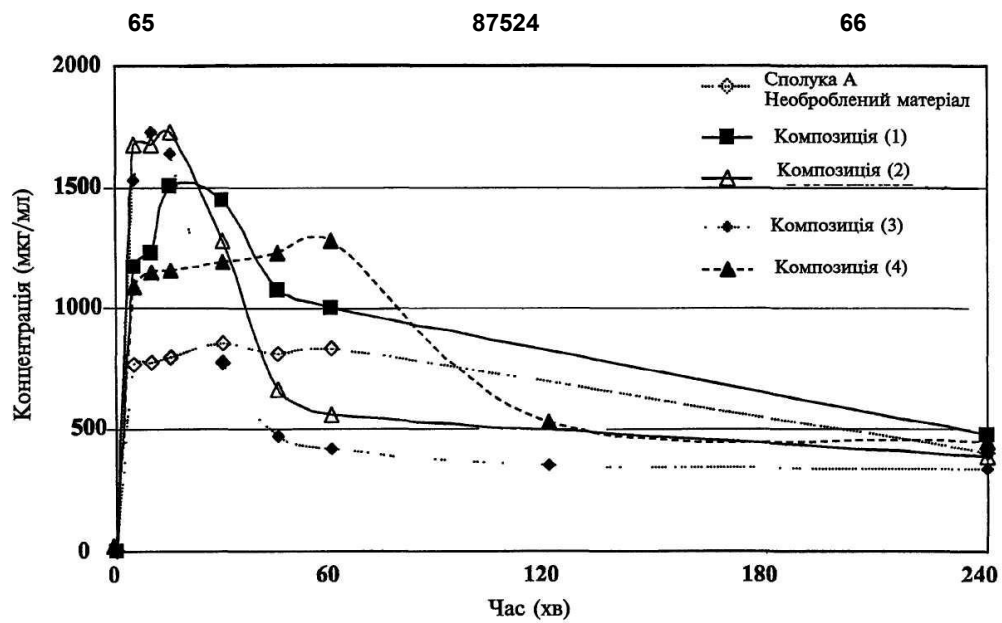
#### Приклад 34

##### Модель фіброзу

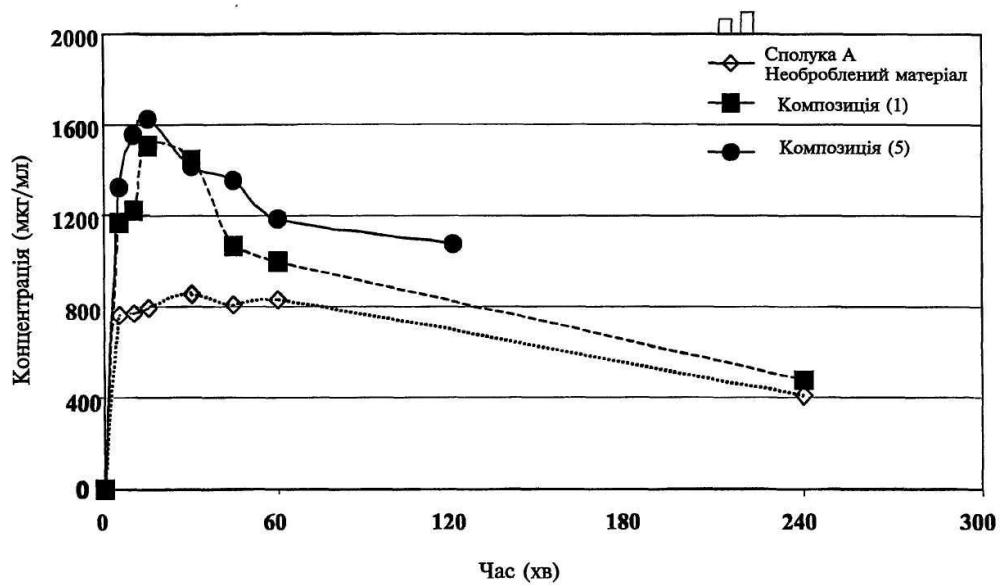
Сполуки та/або композиції за цим винаходом можна піддати описаним нижче випробуванням із метою демонстрації їх корисності для лікування склеродерми та її терапевтичних проявів, наприклад, системного склерозу, склеродермоподібних розладів або синусної склеродерми.

Моделі фіброзу, описані у заявці WO 03/047570, можуть бути застосовані для визначення втрати маси тіла мишей, у яких звичайним способом спровоковано індукований блеоміцином фіброз легенів, для аналізу локальних фіброзних уражень, які гістологічно виявляються на 17-й день після введення блеоміцину, для специфічного визначення вмісту гідроксипроліну у легенях мишей, оброблених блеоміцином.

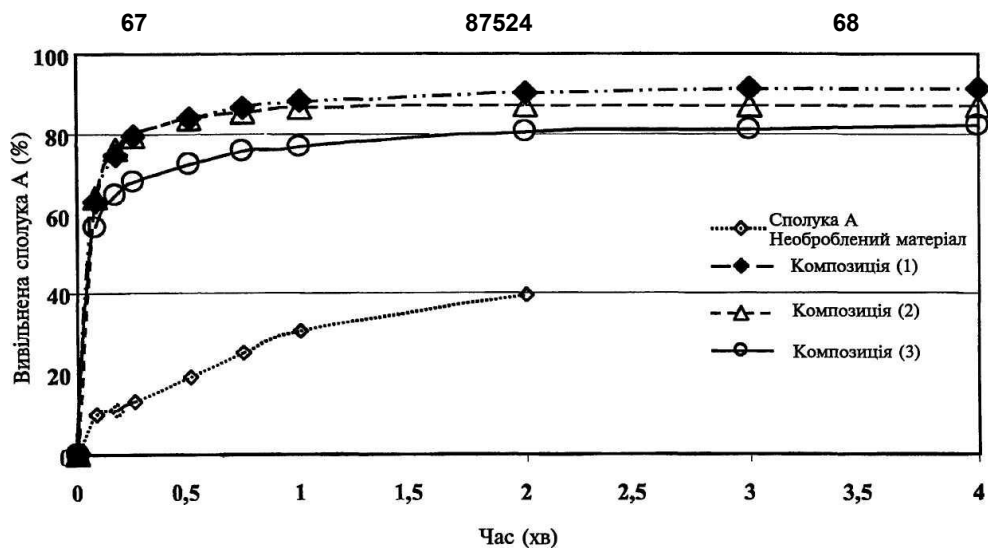




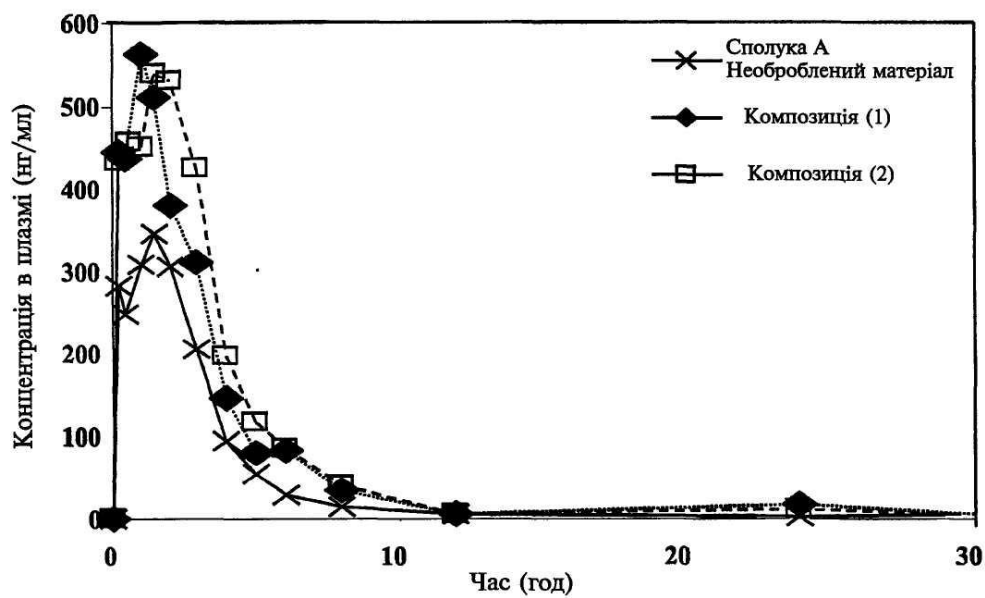
ФІГ. 1



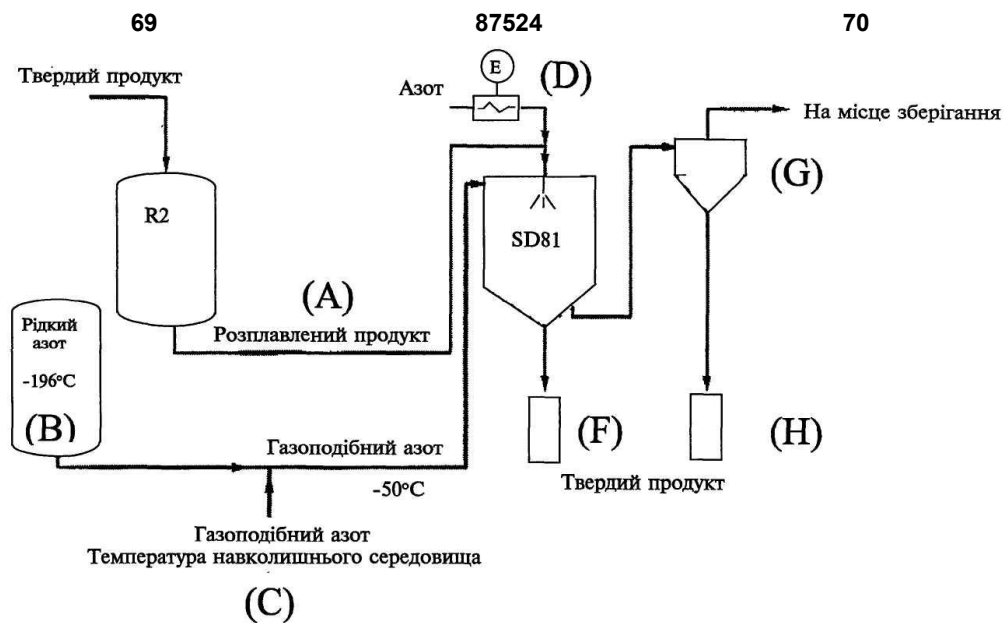
ФІГ. 2



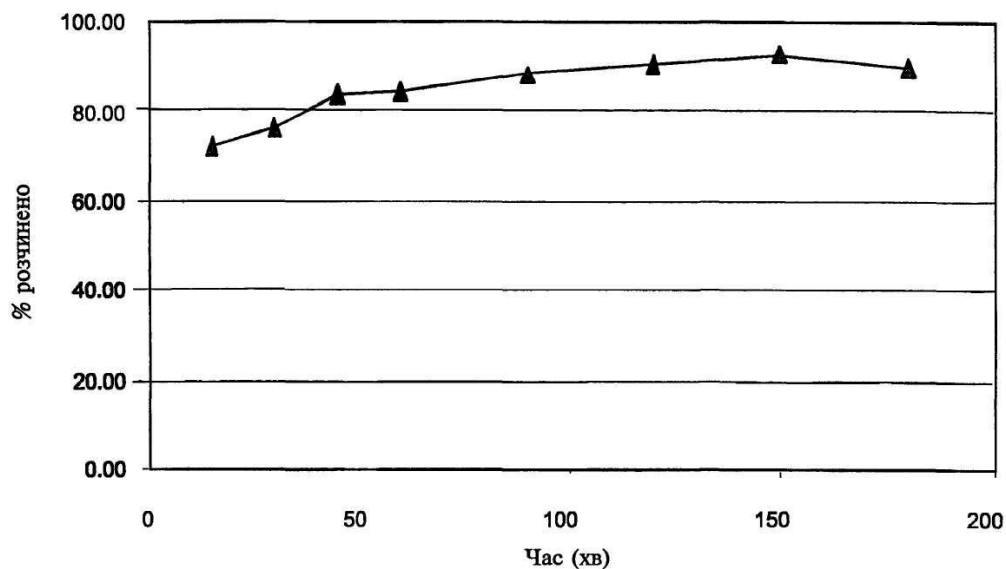
ФІГ. 3



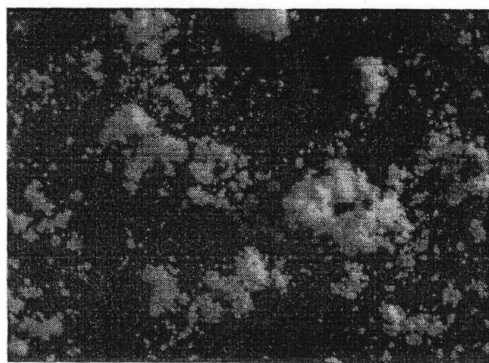
ФІГ. 4



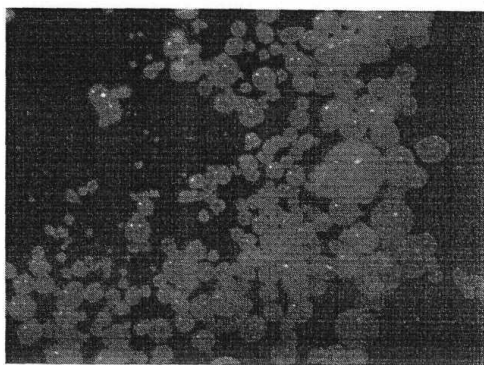
ФІГ. 5



ФІГ. 6



Композиція (2)



Композиція (6)

ФІГ. 7

