



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 102855

(13) C2

(51) МПК

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2011 00982	(72) Винахідник(и):	Ческо-Канчіан Серджіо (US), Грімм Джеффрі С. (US), Мані Неєлакандха С. (US), Мейпс Крістофер М. (US), Палмер Девід К. (US), Піппел Деніел Дж. (US), Сяо Тун (US), Броджині Дієго (CH), Лохнер Зузанне (DE)
(22) Дата подання заявки:	29.06.2009	(73) Власник(и):	ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium (BE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	27.08.2013	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/076,759	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2007244126 (A1), 18.10.2007 WO 2007117400 (A2), 18.10.2007 WO 2005044807 (A2), 19.05.2005 US 5945422 (A), 31.08.1999
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	30.06.2008		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.05.2011, Бюл.№ 9		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	27.08.2013, Бюл.№ 16		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2009/049033, 29.06.2009		

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ БЕНЗОІМІДАЗОЛ-2-ІЛПІРИМІДИНОВИХ ПОХІДНИХ

(57) Реферат:

Даний винахід спрямований на створення способу отримання бензоімідазол-2-ілпіримідинових похідних, що можуть знайти застосування як модулятори гістамінового рецептора H₄, а також на отримання кристалічного гемітартрата [5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-аміну.

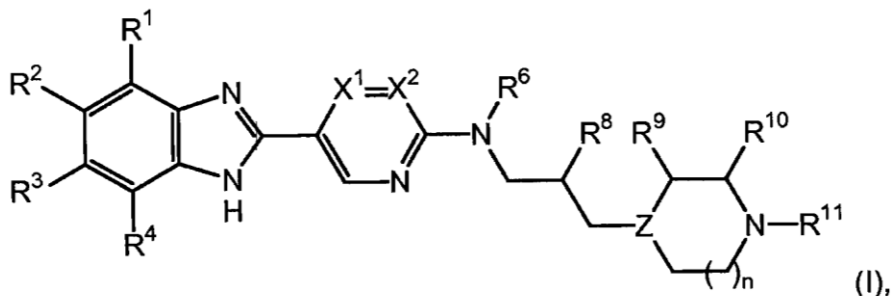
UA 102855 C2

Галузь винаходу

Даний винахід спрямований на отримання бензоімідазол-2-ілпіримідинових похідних, які можуть знайти застосування як модулятори гістамінового рецептора H₄, і створення нових способів отримання подібних сполук.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Даний винахід спрямований на створення способу отримання сполук формули (I)



де

кожний з R¹, R², R³ і R⁴ незалежно вибраний із групи, яка включає H, C₁₋₄ алкіл, C₂₋₄алкеніл, C₂₋₄алкініл, феніл, -CF₃, -OCF₃, -CN, галоген, -NO₂, -OC₁₋₄алкіл, -SC₁₋₄алкіл, -S(O)C₁₋₄алкіл, -SO₂C₁₋₄алкіл, -C(O)C₁₋₄алкіл, -C(O)феніл, -C(O)NR^aR^b, -CO₂C₁₋₄алкіл, -CO₂H, -C(O)NR^aR^b і -NR^aR^b; де R^a і R^b кожен незалежно вибраний із групи, яка включає H, C₁₋₄алкіл і C₃₋₇циклоалкіл;

X¹ являє собою C-R^c; де R^c вибраний із групи, яка включає H, метил, гідроксиметил, диметиламінометил, етил, пропіл, ізопропіл, -CF₃, циклопропіл і циклобутил; і X² являє собою N; n дорівнює 1 або 2;

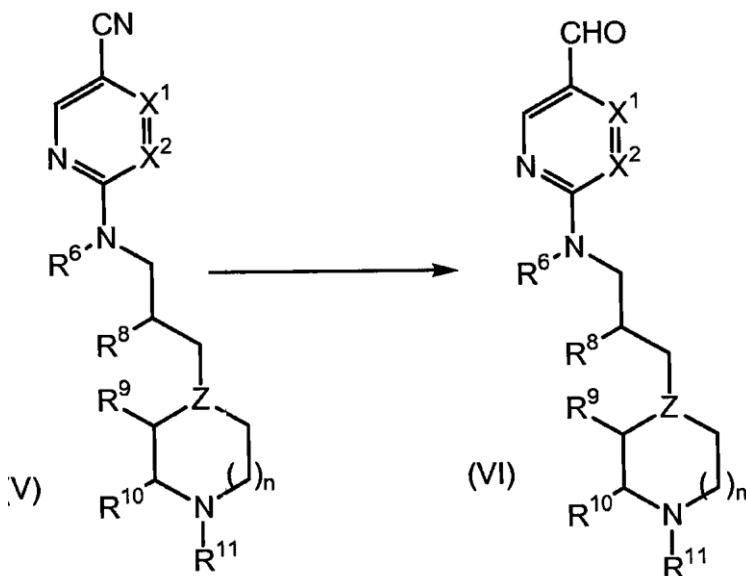
Z вибраний із групи, яка включає N, CH і C(C₁₋₄алкіл);

R⁶ вибраний із групи, яка включає H, C₁₋₆алкіл і моноциклічний циклоалкіл;

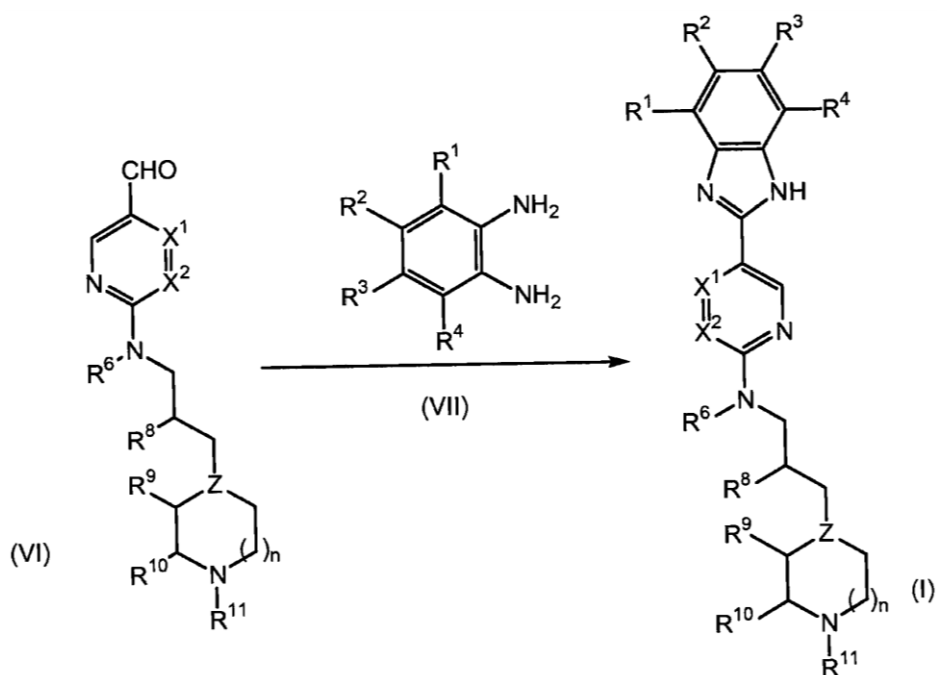
R⁸ вибраний із групи, яка включає H і C₁₋₄алкіл;

R⁹, R¹⁰ і R¹¹ кожен незалежно вибраний із групи, яка включає H і C₁₋₄алкіл;

або їх фармацевтично прийнятних солей, фармацевтично прийнятних проліків і фармацевтично активних метаболітів, що включає наступні стадії:

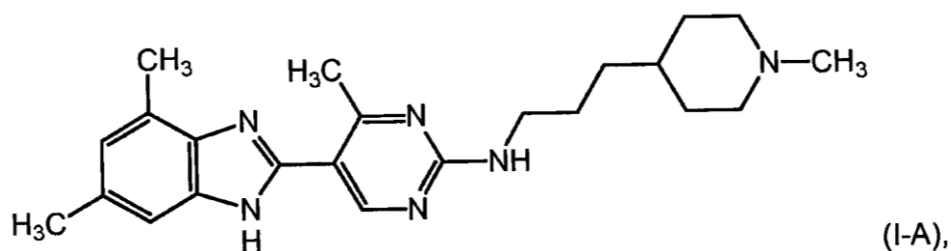


взаємодію сполуки формули (V) із системою відновлювального агента у відповідному розчиннику при температурі в діапазоні від приблизно 0°C до приблизно 25°C з утворенням відповідної сполуки формули (VI); і



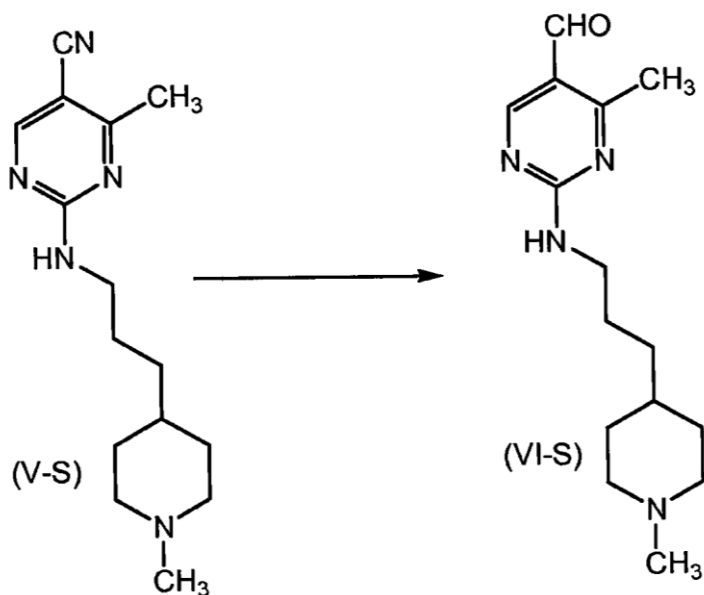
5 взаємодію сполуки формули (VI) зі сполукою формули (VII) у присутності відповідним чином вибраного окиснюючого агента або системи окиснюючого агента у воді або у відповідному органічному розчиннику, при температурі в діапазоні від приблизно 25°C до приблизно 100°C.

В одному зі здійснень даний винахід спрямований на створення способу отримання сполуки формули (I-A)

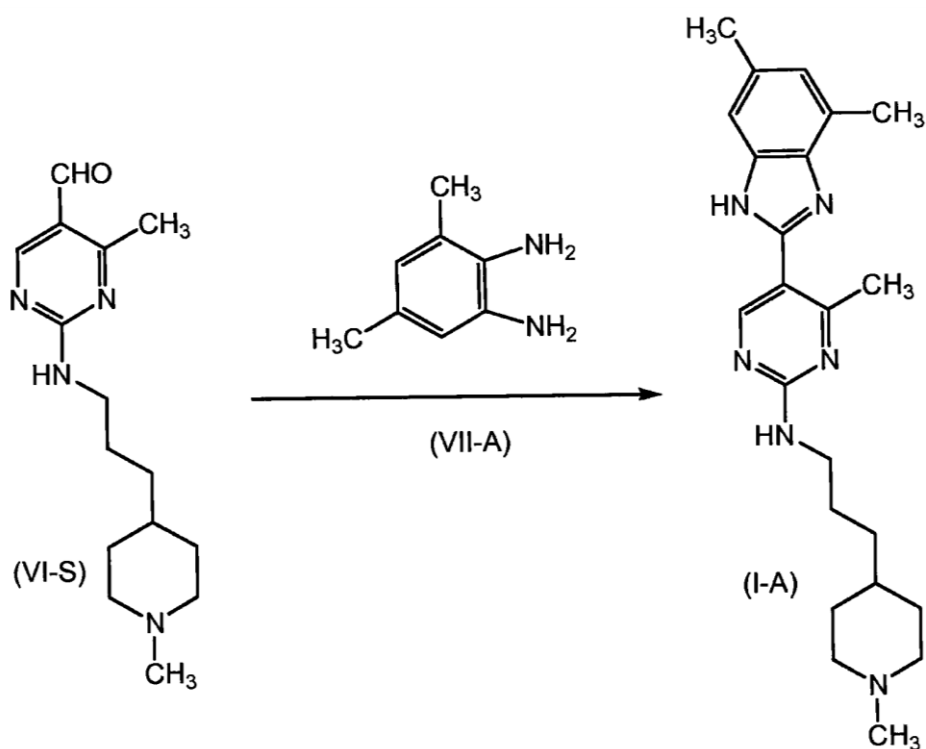


10 (також відомої як [5-(4,6-диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-амін), а також її фармацевтично прийнятних солей, фармацевтично прийнятних проліків і фармацевтично активних метаболітів, що включає наступні стадії:

15



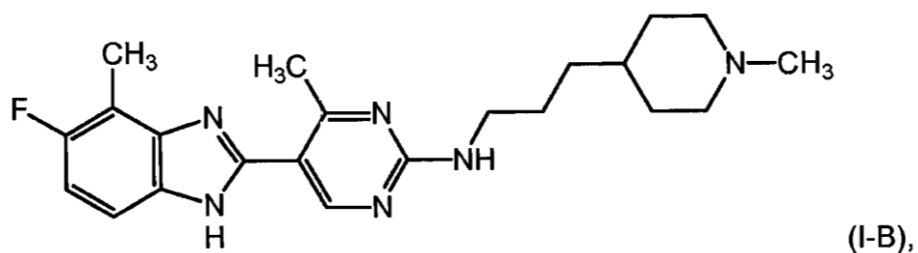
5 взаємодію сполуки формули (V-S) із системою відновлювального агента у відповідному розчиннику при температурі в діапазоні від приблизно 0°C до приблизно 25°C з утворенням відповідної сполуки формули (VI-S); і



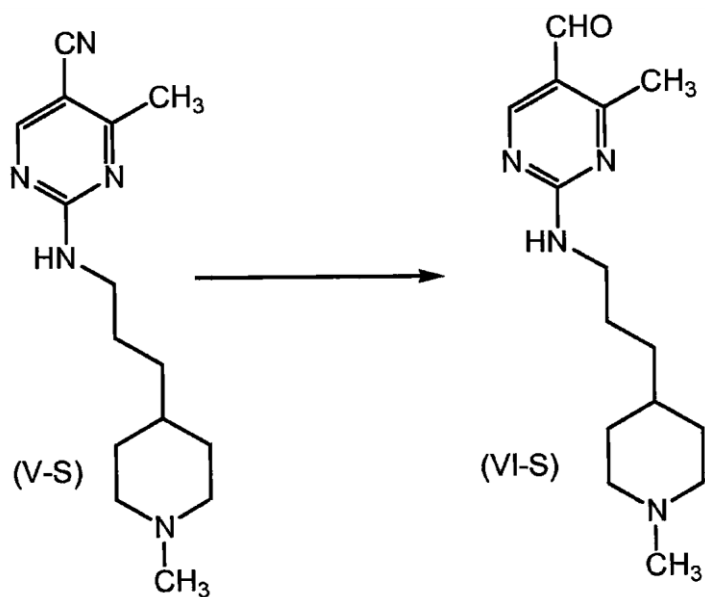
10 взаємодію сполуки формули (VI-S) зі сполукою формули (VII-A) у присутності відповідним чином вибраного окиснючого агента або системи окиснючого агента у воді або у відповідному органічному розчиннику, при температурі в діапазоні від приблизно 25°C до приблизно 100°C з утворенням сполуки формули (I-A).

В іншому здійсненні даний винахід спрямований на створення способу отримання сполуки формули (I-B)

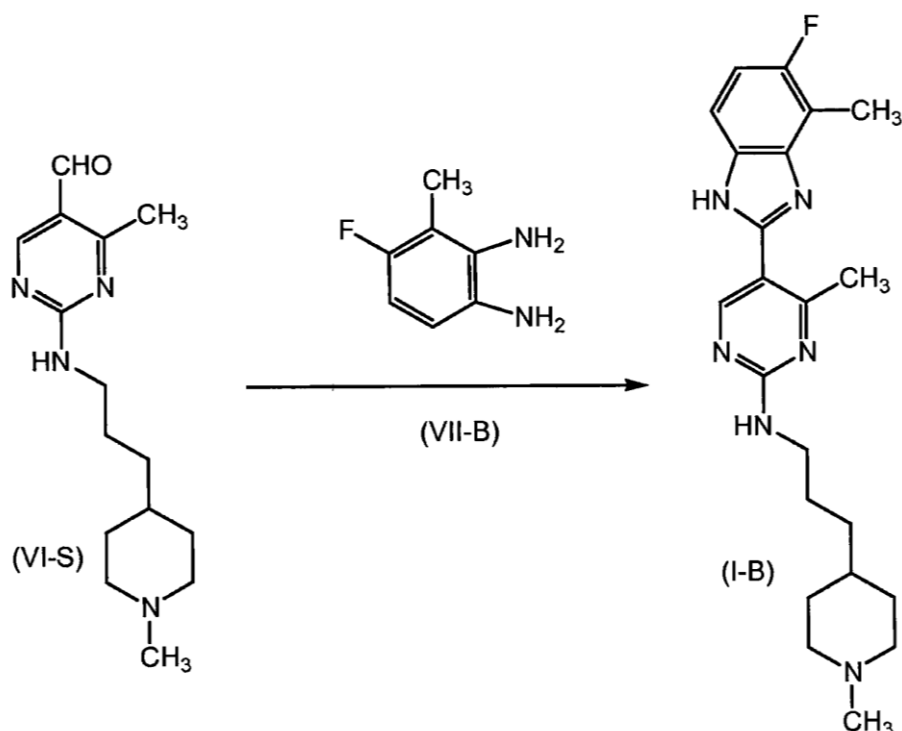
15



(також відомої як [5-(5-фтор-4-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-амін), а також її фармацевтично прийнятних солей, фармацевтично прийнятних проліків і фармацевтично активних метаболітів, що включає наступні стадії:



10 взаємодію сполуки формули (V-S) із системою відновлювального агента у відповідному розчиннику при температурі в діапазоні від приблизно 0°C до приблизно 25°C з утворенням відповідної сполуки формули (VI-S); і



взаємодію сполуки формули (VI-S) зі сполукою формули (VII-B) у присутності відповідним чином вибраного окиснюючого агента або системи окиснюючого агента у воді або у відповідному органічному розчиннику, при температурі в діапазоні від приблизно 25°C до приблизно 100°C з утворенням сполуки формули (I-B).

Даний винахід спрямований на продукти, які отримуються відповідно до будь-якого з описаних у даному документі способів. Даний винахід далі спрямований на отримання кристалічного гемітартрата сполуки формули (I-A). Даний винахід далі спрямований на створення способу отримання кристалічного гемітартрата сполуки формули (I-A). Даний винахід далі спрямований на створення способу рекристалізації гемітартрата сполуки формули (I-A).

В подальшому загальному аспекті даний винахід належить до фармацевтичних композицій, кожна з яких містить: (а) ефективну кількість щонайменше одного з агентів, вибраних зі сполук формули (I), отриманих відповідно до описаних в даному документі способів; а також їх фармацевтично прийнятних солей, фармацевтично прийнятних проліків і фармацевтично активних метаболітів; і (б) фармацевтично прийнятний наповнювач.

В іншому загальному аспекті даний винахід спрямований на спосіб лікування пацієнта, що страждає від або діагностованого захворюванням, розладом або медичним станом, який опосередковується активністю гістамінового рецептора H_4 , який полягає у введенні потребуючому подібного лікування пацієнту ефективної кількості щонайменше однієї зі сполук формули (I), або фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично прийнятних проліків або фармацевтично активного метаболіту подібної сполуки, причому сполука формули (I), її фармацевтично прийнятна сіль, проліки або метаболіт отримані відповідно до способів, викладених в даному документі. У ряді здійснень способу, що складає предмет даного винаходу, згадані захворювання, розлад або медичний стан являють собою запалення. Використовуваний у даній заявці термін «запалення» належить до реакції, що розвивається у відповідь на вивільнення гістаміну, що у свою чергу викликається щонайменше одним стимулом. Прикладами подібних стимулів є імунологічні стимули і не-імунологічні стимули.

В іншому загальному аспекті даний винахід спрямований на спосіб модуляції активності гістамінового рецептора H_4 , який полягає в дії на гістаміновий рецептор H_4 ефективною кількістю щонайменше однієї зі сполук формули (I), її фармацевтично прийнятної солі, проліків або метаболіту, причому сполука формули (I), її фармацевтично прийнятна сіль, проліки або метаболіт отримані відповідно до способів, викладених в даному документі.

Додаткові варіанти здійснення даного винаходу, його особливості і переваги стануть зрозумілі з приведеного далі докладного опису і практичного здійснення винаходу.

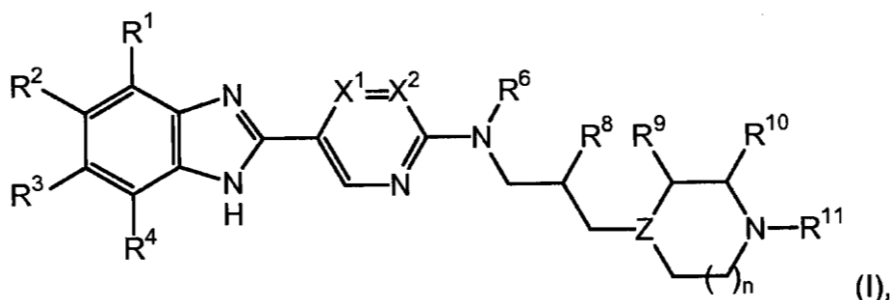
КОРОТКИЙ ОПИС ФІГУР

На фіг. 1 приведена порошкова дифрактограма для кристалічного гемітартрату сполуки формули (I-A).

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Даний винахід спрямований на створення способу отримання сполук формули (I)

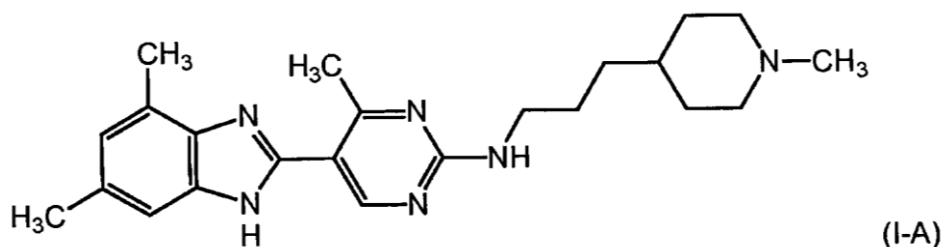
5



де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , R^6 , R^8 , Z , n , R^9 , R^{10} і R^{11} вибрані відповідно до приведенного в даному документі опису. Здійснення сполук відповідно до даного винаходу можуть знайти застосування як модулятори гістамінового рецептора H_4 .

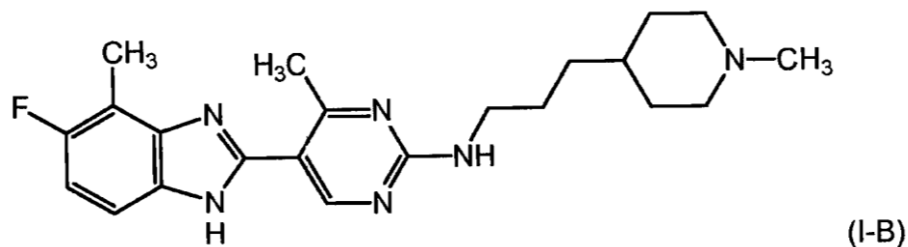
10

В одному здійсненні даного винаходу сполука формули (I) вибрана з групи, яка включає сполука формули (I-A)



15

а також її фармацевтично прийнятні солі; і сполука формули (I-B)



20

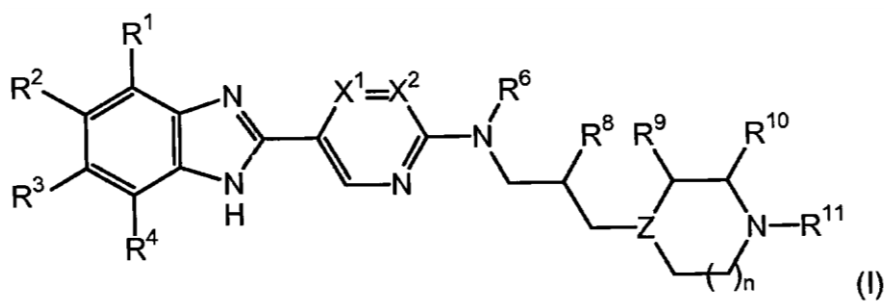
а також її фармацевтично прийнятні солі.

У ряді здійснень сполук формули (I) кожний з R^{1-4} незалежно вибраний з наступної групи замісників: H, метил, трет-бутил, метокси, $-CF_3$, $-CN$, фтор, хлор, метоксикарбоніл або бензоїл. У ряді здійснень X^2 являє собою N. В інших здійсненнях X^1 являє собою N. У ряді здійснень R^6 являє собою H, метил, етил, CF_3 , циклопропіл або циклобутил. В інших здійсненнях R^6 являє собою H або метил. У ряді здійснень n дорівнює 1. У ряді здійснень Z являє собою N або CH. В інших здійсненнях Z являє собою CH. У ряді здійснень R^8 являє собою H, метил, етил, пропіл, ізопропіл, циклопропіл або циклобутил. В інших здійсненнях R^8 являє собою H або метил. У ряді здійснень R^9 являє собою H. У ряді здійснень R^9 і R^{10} кожен незалежно являє собою H або метил. В інших здійсненнях R^9 і R^{10} обоє являють собою H. У ряді здійснень R^{11} являє собою H або метил. В інших здійсненнях R^{11} являє собою метил.

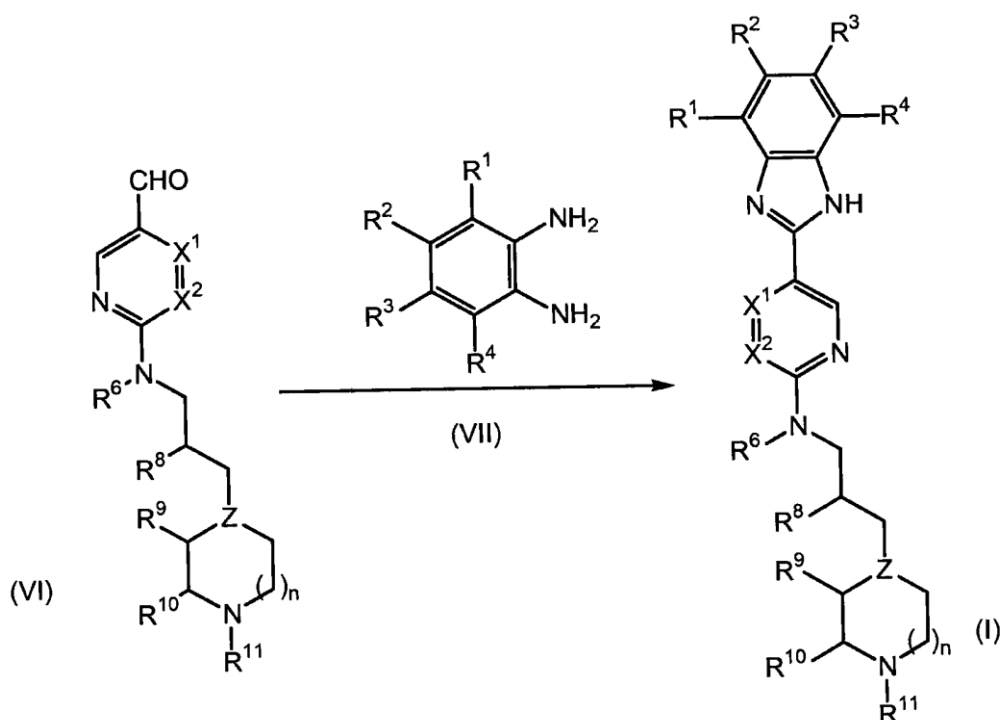
25

30

В одному здійсненні даний винахід спрямований на створення способу отримання сполук формули (I)

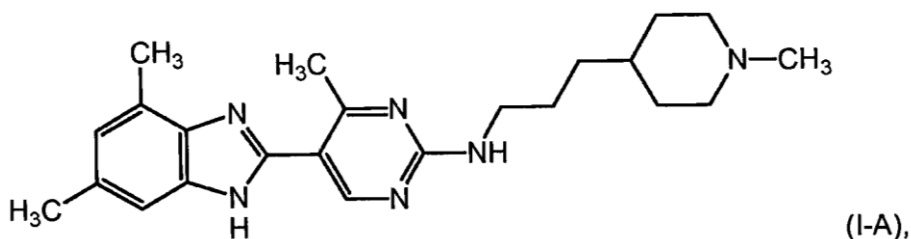


де $R^1, R^2, R^3, R^4, X^1, X^2, R^6, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ і n вибрані відповідно до приведеного в даному документі опису; а також їх фармацевтично прийнятних солей, фармацевтично прийнятних проліків і фармацевтично активних метаболітів, що включає наступні стадії:

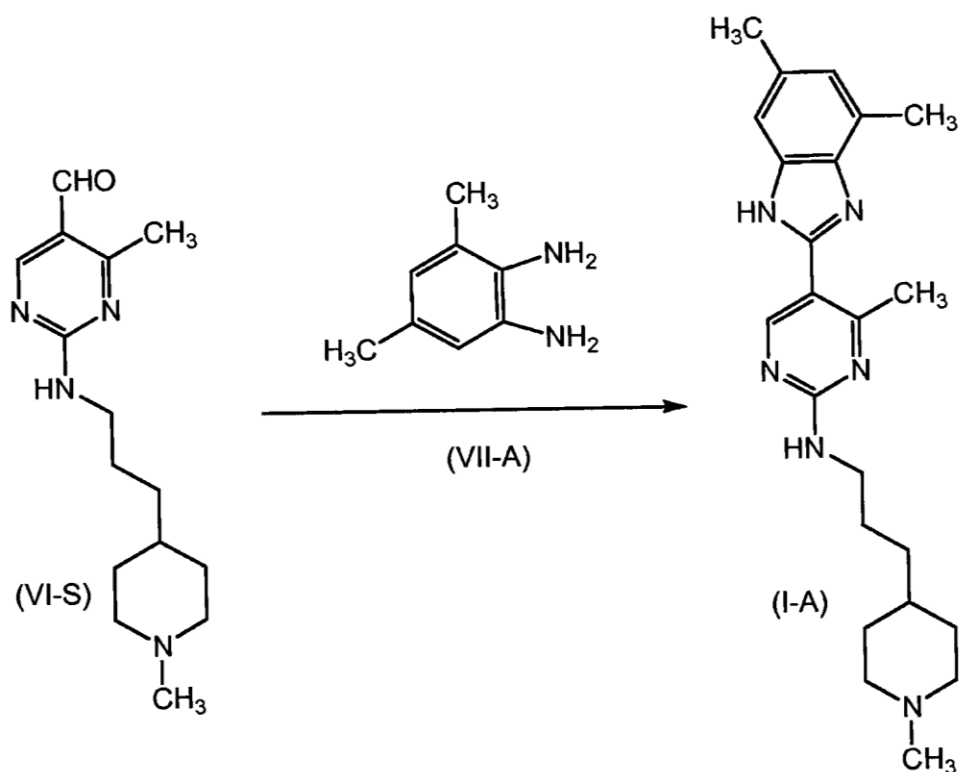


взаємодію сполуки формули (VI) зі сполукою формули (VII) у присутності відповідним чином вибраного окиснюючого агента або системи окиснюючого агента у воді або у відповідному органічному розчиннику, при температурі в діапазоні від приблизно 25°C до приблизно 100°C з утворенням відповідної сполуки формули (I).

В іншому здійсненні даний винахід спрямований на створення способу отримання сполуки формули (I-A)

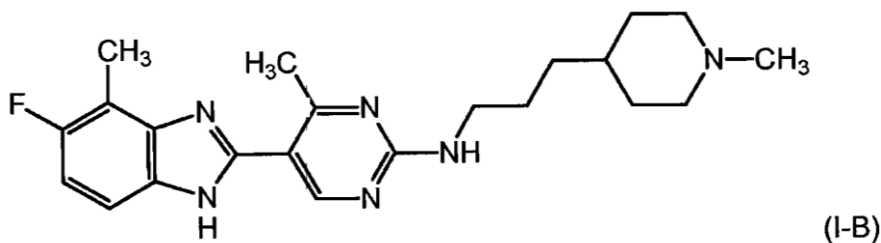


(також відомої як [5-(4,6-диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-амін), а також її фармацевтично прийнятних солей, фармацевтично прийнятних проліків і фармацевтично активних метаболітів, що включає наступні стадії:



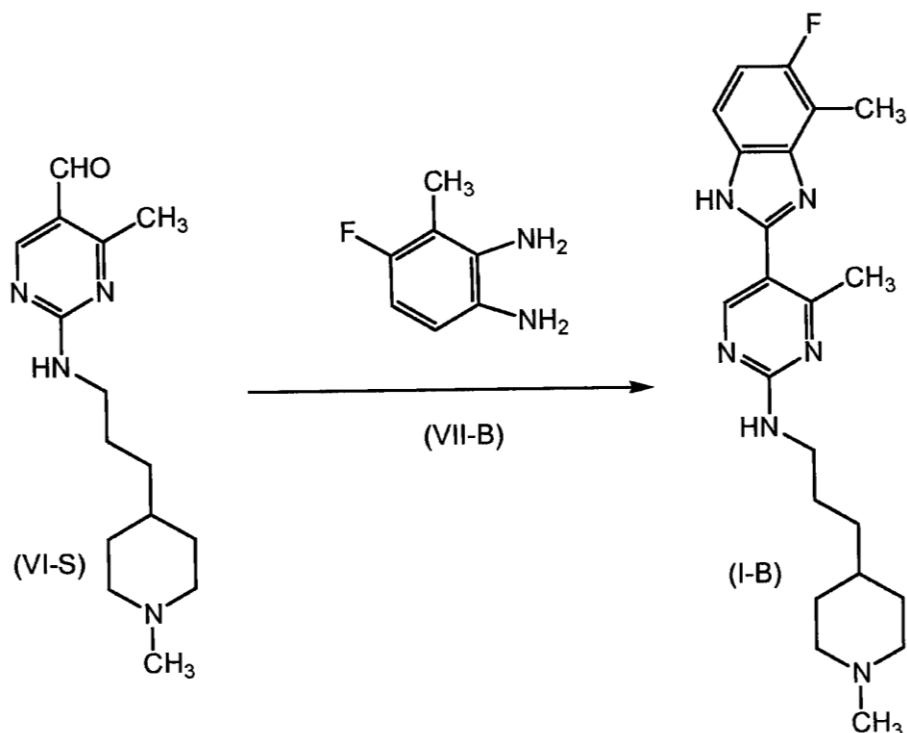
5 взаємодію сполуки формули (VI-S) зі сполукою формули (VII-A) у присутності відповідним чином вибраного окиснючого агента або системи окиснючого агента у воді або у відповідному органічному розчиннику, при температурі в діапазоні від приблизно 25°C до приблизно 100°C з утворенням відповідної сполуки формули (I-A).

В іншому здійсненні даний винахід спрямований на створення способу отримання сполуки формули (I-B)



10 (також відомої як [5-(5-фтор-4-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-амін), а також її фармацевтично прийнятних солей, фармацевтично прийнятних проліків і фармацевтично активних метаболітів, що включає наступні стадії:

15



взаємодію сполуки формули (VI-S) зі сполукою формули (VII-B) у присутності відповідним чином вибраного окиснюючого агента або системи окиснюючого агента у воді або у відповідному органічному розчиннику, при температурі в діапазоні від приблизно 25°C до приблизно 100°C з утворенням відповідної сполуки формули (I-B).

Даний винахід може бути більш повно оцінений з нижченаведеного опису, що включає глосарій термінів і заключні приклади. Для стислості зміст усіх цитованих публікацій, включаючи патенти, включені в даний опис за допомогою посилання.

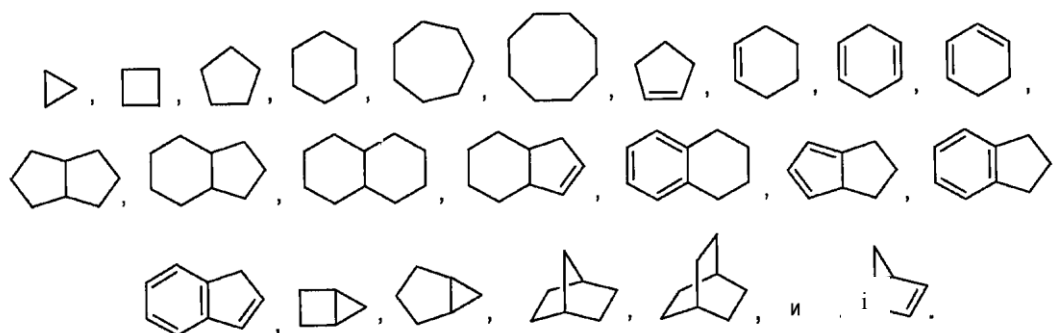
Терміни «який включає», «який містить», «який складається» використовуються в даному документі в їх відкритому, необмеженому значенні.

Використовувані в даній заявці терміни «галоген» і «гало» означають хлор, фтор, або бром йод. Використовуваний у даній заявці термін «гало» також означає хлор-, фтор-, бром- або йод-.

Використовуваний у даній заявці термін «алкіл» належить до алкільної групи з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 12 атомів вуглецю. Приклади алкільних груп включають: метил (Me, що також може бути показаний у структурі за допомогою символу «/»), етил (Et), н-пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл (tBu), пентил, ізопентил, трет-пентил, гексил, ізогексил, а також групи, що у світлі знань, що є у фахівця в даній галузі і приведених у даному документі описів, можуть вважатися еквівалентними будь-якій з перерахованих вище груп.

Використовуваний у даній заявці термін «алкеніл» належить до алкенільної групи з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить від 2 до 12 атомів вуглецю. (Подвійний зв'язок в алкенільній групі утворений двома sp^2 -гібридизованими атомами вуглецю.) Приклади алкенільних груп включають: проп-2-еніл, бут-2-еніл, бут-3-еніл, 2-метилпроп-2-еніл, гекс-2-еніл, а також групи, що у світлі знань, які є у фахівця в даній галузі і приведених у даному документі описів, можуть вважатися еквівалентними будь-якій з перерахованих вище груп.

Використовуваний у даній заявці термін «циклоалкіл» належить до насиченого або частково насиченого моноциклічного, конденсованого поліциклічного або спіро-поліциклічного карбоциклу, що містить від 3 до 12 атомів вуглецю на карбоцикл. Типові приклади циклоалкільних груп включають наступні сполуки у вигляді відповідним чином зв'язаних фрагментів:



Якщо деяка група (наприклад, алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл і т. д.) описується як «заміщена», дана група може нести один або декілька замісників, наприклад, від
 5 одного до п'яти замісників, або від одного до трьох замісників, або від одного до двох замісників, незалежно вибраних із приведенного списку замісників.

Стосовно замісників термін «незалежно» означає, що при можливості ввести більше одного з подібних замісників замісники, що вводяться, можуть бути однакові або різні.

Кожна з приведених у даній заявці формул представляє сполуки зі структурами, показаними
 10 даною структурною формулою, так і визначені варіації або форми подібних структур. Зокрема, сполуки кожної з приведених у даній заявці формул можуть мати асиметричні центри і тому існувати в різних енантімерних формах. Всі оптичні ізомери і стереоізомери сполук приведеної загальної формули, а також будь-які їх суміші, вважаються представленими в рамках даної формули. Таким чином, будь-яка формула, що приводиться в даній заявці, представляє
 15 рацемат, одну або більше енантімерних форм, одну або більше діастереомерних форм, одну або більше атропізомерних форм вказаної сполуки, а також їх суміші.

Крім того, деякі структури можуть існувати у формі геометричних ізомерів (наприклад, цис- і транс-ізомери), у формі таутомерів або у формі атропізомерів. Крім того, кожна приведена в даній заявці формула, крім власне сполуки, також покриває її гідрати, сольвати і поліморфи, а
 20 також їх суміші.

Згадування хімічної сполуки в даній заявці означає відсилання до будь-якої з: (а) буквально вказаної форми даної хімічної сполуки; і (б) будь-якої форми згаданої хімічної сполуки в тому середовищі, де дана сполука знаходиться на момент згадування. Наприклад, згадування в даній заявці такої сполуки, як R-COOH, включає відсилання до будь-якої з, наприклад, наступної
 25 форм: R-COOH_(s), R-COOH_(sol) і R-COO⁻_(sol). У приведеному прикладі R-COOH_(s) належить до твердої сполуки, наприклад, у вигляді таблетки або іншої твердої фармацевтичної форми або композиції; R-COOH_(sol) належить до недисоційованої форми сполуки в розчиннику; і R-COO⁻_(sol) належить до дисоційованої форми сполуки в розчиннику, такої як дисоційована форма сполуки у водному середовищі, незалежно від того, чи отримана дана дисоційована форма з R-COOH, з її або солі з будь-якої іншої сполуки, що дають R-COO⁻ при дисоціації в середовищі, яке розглядається. В іншому прикладі такий вираз, як «дія на хімічну сполуку сполукою формули R-COOH» означає дію на згадану хімічну сполуку формою або формами сполуки R-COOH, яка існує або які існують у тому середовищі, де відбувається описуваний вплив. У цьому зв'язку, якщо подібна хімічна сполука знаходиться, наприклад, у водному середовищі, мається на увазі,
 30 що згадана сполука R-COOH знаходиться в тому ж середовищі, і тому на згадану хімічну сполуку діють такі реагенти, як R-COOH_(aq) і (або) R-COO⁻_(aq), де нижній індекс «(aq)» означає «водний», відповідно до його загальноприйнятого значення в хімії і біохімії. У приведених прикладах використовуваної номенклатури була використана карбоксильна функціональна група, однак цей вибір ніяким чином не є обмеженням і був зроблений тільки для ілюстрації.
 40 Мається на увазі, що аналогічні приклади можуть бути приведені і для інших функціональних груп, включаючи без обмежень такі групи, як гідроксильна група, азотна основна група, наприклад, в амінах, а також будь-які інші групи, що відомим чином взаємодіють або перебудовуються в середовищі, що містить дану сполуку. Подібні взаємодії і перебудови включають, крім іншого, дисоціацію, асоціацію, таутомеризм, сольволіз, включаючи гідроліз, сольватацію, включаючи гідратацію, протонування і депротонування. В іншому прикладі цвітер-іонна сполука включається в сферу дії даного винаходу шляхом відсилання до сполуки, що може утворювати цвітер-іон, навіть якщо вона явно не називається у цвітер-іонній формі. Терміни «цвітер-іон», «цвітер-іони», а також їхні синоніми «цвітер-іонна сполука» і «цвітер-іонні сполуки» є стандартними рекомендованими IUPAC термінами, що добре відомі і входять у
 45 стандартний набір визначених наукових термінів. У цьому зв'язку в Словнику хімічних об'єктів біологічного інтересу (ChEBI) терміну «цвітер-іон» привласнений унікальний ідентифікатор

CHEBI:27369 (див., наприклад, онлайн-версію словника на сайті <http://www.ebi.ac.uk/chebi/init.do>). Як, у цілому, добре відомо, цвітер-іон або цвітер-іонна сполука являє собою в цілому нейтральну сполуку, яка має формальні одиничні заряди протилежних знаків. Іноді до подібних сполук також застосовується термін «внутрішні солі». У ряді джерел такі сполуки називаються «дипольними іонами», хоча в інших джерелах останній термін вважається неадекватним. Як конкретний приклад аміноетанова кислота (амінокислота гліцин) має формулу $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$ і в ряді середовищ (у даному випадку в нейтральному середовищі) існує у формі цвітер-іона $^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{COO}^-$. Цвітер-іони, цвітер-іонні сполуки, внутрішні солі і дипольні іони у відомих і усталених значеннях перерахованих термінів потрапляють у сферу дії даного винаходу, як легко зможуть визначити фахівці в даній галузі. Оскільки немає необхідності називати кожне окреме здійснення даного винаходу, що може уявити собі фахівець в даній галузі, у даній заявці не приводяться явно структури цвітер-іонних сполук, споріднених сполукам, що складають предмет даного винаходу. Проте, усі такі структури є частиною здійснень даного винаходу, якщо сполуки, що згадуються в розкритті винаходу, можуть утворювати цвітер-іони. У даній заявці не приводиться подальших прикладів у цьому зв'язку, оскільки можливі взаємодії і перебудови в кожному конкретному середовищі добре відомі фахівцям в даній галузі.

Кожна з приведених у даній заявці формул також представляє як немічені, так і ізотопно-мічені форми відповідних сполук. Ізотопно-мічені сполуки мають структури, що відповідають представленим у даній заявці формулам, за винятком того, що один або більше атомів у них замінені атомом, що має визначену атомну масу або масове число. Приклади ізотопів, що можуть бути введені в сполуки даного винаходу, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору, хлору і йоду, такі як ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{125}I , відповідно. Подібні ізотопно-мічені сполуки корисні при вивченні метаболізму (наприклад, з використанням ^{14}C), кінетики реакцій (наприклад, з використанням ^2H або ^3H), для способів детектування або отримання зображень [таких як позитронно-емісійна томографія (PET) або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (SPECT)], включаючи аналіз розподілу ліків або субстрату по тканинах, або при радіотерапії пацієнтів. Зокрема, сполуки, мічені ^{18}F або ^{11}C , можуть виявитися особливо переважними для досліджень способами PET або SPECT. Крім того, заміщення важкими ізотопами, такими як дейтерій (тобто ^2H), може дати визначені терапевтичні переваги як наслідок більшої метаболічної стабільності сполук, наприклад, підвищений період напіввиведення *in vivo* або зниження необхідного дозування. Ізотопно-мічені сполуки даного винаходу і їх проліки, як правило, можуть бути отримані шляхом здійснення процедур відповідно до схем або прикладів і способів отримання, описаних нижче, шляхом заміни реагенту, який не містить мічених атомів, на легкодоступний реагент із міченими атомами.

Під час обговорення будь-якої приведеної в даній заявці формули вибір конкретного фрагмента зі списку можливих варіантів для конкретної хімічної змінної не означає фіксування такого вибору фрагмента для даної змінної в інших формулах. Іншими словами, якщо яка-небудь хімічна змінна присутня у формулі більше ніж в одному місці, вибір варіанта для неї зі списку можливих в одному місці не залежить від вибору варіанта для тієї ж змінної в іншому місці формули, якщо не вказане інше.

Як перший приклад по використуваній для позначення замісників термінології, якщо замісник $S^1_{\text{приклад}}$ являє собою один з S_1 і S_2 , і замісник $S^2_{\text{приклад}}$ являє собою один з S_3 і S_4 , то вказані варіанти позначення замісників включають варіанти здійснення даного винаходу відповідно до наступних наборів: $S^1_{\text{приклад}}$ являє собою S_1 , і $S^2_{\text{приклад}}$ являє собою S_3 ; $S^1_{\text{приклад}}$ являє собою S_1 , і $S^2_{\text{приклад}}$ являє собою S_4 ; $S^1_{\text{приклад}}$ являє собою S_2 , і $S^2_{\text{приклад}}$ являє собою S_3 ; $S^1_{\text{приклад}}$ являє собою S_2 , і $S^2_{\text{приклад}}$ являє собою S_4 ; а також еквіваленти кожного з перерахованих наборів замісників. Тому для стислості викладу без обмеження спільності в даній заявці використовується скорочена термінологія: « $S^1_{\text{приклад}}$ являє собою один з S_1 і S_2 , а $S^2_{\text{приклад}}$ являє собою один з S_3 і S_4 ». Приведений вище перший приклад по використуваній для позначення замісників термінології, наданий у загальних термінах, ілюструє різні варіанти позначення замісників, описані в даній заявці. Описаний вище спосіб позначення замісників поширюється, якщо застосовно, на групи і центри, такі як R^{1-11} , X^1 , X^2 , на змінну n , а також на будь-які інші загальні позначення замісників, використувані в даній заявці.

Крім того, якщо для будь-якого учасника хімічної структури або замісника приводиться більше ніж один варіант, варіанти здійснення даного винаходу включають різні сполучення варіантів зі списків можливих замісників, а також їхні еквіваленти. Як другий приклад по використуваній для позначення замісників термінології, якщо в даній заявці вказано, що замісник $S_{\text{приклад}}$ являє собою один з S_1 , S_2 і S_3 , даний перелік включає варіанти здійснення

даного винаходу, у яких $S_{\text{приклад}}$ являє собою S_1 ; $S_{\text{приклад}}$ являє собою S_2 ; $S_{\text{приклад}}$ являє собою S_3 ; $S_{\text{приклад}}$ являє собою один з S_1 і S_2 ; $S_{\text{приклад}}$ являє собою один з S_1 і S_3 ; $S_{\text{приклад}}$ являє собою один з S_2 і S_3 ; $S_{\text{приклад}}$ являє собою один з S_1 , S_2 і S_3 ; і $S_{\text{приклад}}$ являє собою будь-який еквівалент кожного з перерахованих варіантів. Тому для стислості викладу без обмеження спільності в даній заявці

використовується скорочена термінологія: « $S_{\text{приклад}}$ являє собою один з S_1 , S_2 і S_3 ». Приведений вище другий приклад по використуваній для позначення замісників термінології, наданий у загальних термінах, ілюструє різні варіанти позначення замісників, описані в даній заявці. Описаний вище спосіб позначення замісників поширюється, якщо застосовно, на групи і центри, такі як R^{1-11} , X^1 , X^2 , на змінну n , а також на будь-які інші загальні позначення замісників, використовувани в даній заявці.

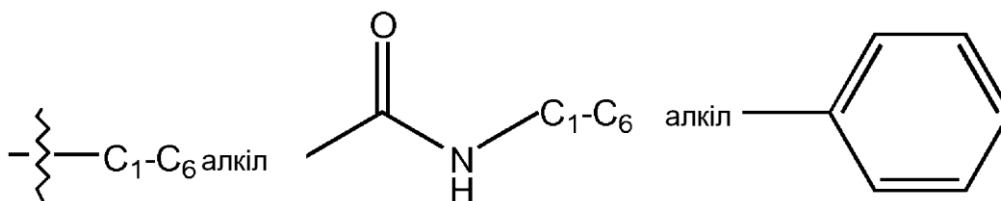
Номенклатура « C_{i-j} », де $j > i$, використовується в даній заявці для позначення класу замісників, включає варіанти здійснення даного винаходу, для яких незалежно здійснена кожна і всі можливі кількості атомів вуглецю, від i до j , включаючи i і j . Як приклад, термін « C_{1-3} » незалежно належить до варіантів здійснення, у яких є один атом вуглецю (C_1), варіантів здійснення, у яких є два атоми вуглецю (C_2), і варіантів здійснення, у яких є три атоми вуглецю (C_3).

Використовуваний у даній заявці термін « C_{n-m} алкіл» означає лінійний або розгалужений аліфатичний ланцюг з повною кількістю N вуглецевих центрів у ланцюзі, що задовольняє умові $n \leq N \leq m$, де $m > n$.

Будь-яке згадування в даній заявці дивалентного замісника включає різні варіанти приєднання згаданого замісника, якщо є більше однієї такої можливості. Наприклад, згадування дивалентного замісника -A-B-, де $A \neq B$, у даній заявці належить до такого дивалентного замісника -A-B-, де фрагмент A приєднується до першого заміщуваного центра і фрагмент B приєднується до другого заміщуваного центра, а також до такого дивалентного замісника -A-B-, де фрагмент A приєднується до другого заміщуваного центра і фрагмент B приєднується до першого заміщуваного центра.

Відповідно до приведенного вище розуміння по позначенню замісників і використуваній номенклатурі мається на увазі, що в даній заявці явне згадування деякого набору можливостей означає, при наявності хімічного змісту і якщо не вказане інше, незалежно відсилання до всіх можливих варіантів здійснення даного набору, а також відсилання до всіх і кожного можливого варіанту здійснення підмножин явно вказаного набору можливих варіантів.

У рамках використуваної в розкритті даного винаходу стандартної номенклатури першою вказується кінцева частина описуваного бічного ланцюга, потім перелічуються наступні функціональні групи в напрямку до точки приєднання замісника. Так, наприклад, опис замісника «феніл- C_1 - C_6 алкіламінокарбоніл- C_1 - C_6 алкіл» належить до групи наступної формули



Наступні скорочення використані в специфікації, зокрема, у схемах і прикладах:

DDQ =	2,3-дихлор-5,6-диціанобензохінон
Dibal-H, DIBAL-H =	діізобутилалюмогідрид
DMA =	диметилацетамід
DME =	1,2-диметоксіетан
DMF =	N,N-диметилформамід
EtOH =	етанол
HPLC =	високоєфективна рідинна хроматографія
IPA =	ізопропіловий спирт
2-Me-THF =	2-метилтетрагідрофуран
MTBE =	метил-т-бутиловий ефір
NMM =	N-метилморфолін
NMP =	1-метил-2-піролідинон
OXONE [®] =	потрійна сіль калію пероксомоносульфату
Нікель Ренея [®] =	алюмонікелевий сплав
Red-Al =	біс(2-метоксіетокси)алюмогідрид натрію
TEA =	триетиламін

TEMPO[®] = стабільний радикал 2,2,6,6-тетраметил-1-піперидинілоксил
 THF = тетрагідрофуран
 XRD = рентгенівська дифракція/дифрактометрія

Використовуваний у даній заявці термін «ізольована форма», якщо інше не обговорено особливо, означає, що обговорювана сполука присутня у формі, відділеній від будь-якої твердої суміші з іншою сполукою або сполуками, системи розчинника або біологічного середовища. В одному зі здійснень даного винаходу сполука формули (I) отримана у вигляді ізольованої форми. В іншому здійсненні даного винаходу сполука формули (I-A) отримана у вигляді ізольованої форми. В іншому здійсненні даного винаходу сполука формули (I-B) отримана у вигляді ізольованої форми.

Використовуваний у даній заявці термін «суттєво чистий», якщо інше не обговорено особливо, означає, що мольна частка сторонніх домішок у виділеній сполуці складає менше ніж приблизно 5 мольних відсотків, наприклад, складає менше ніж приблизно 2 мольних відсотки. В одному зі здійснень даного винаходу мольна частка сторонніх домішок складає менше ніж приблизно 0,5 мольних відсотків, наприклад, складає менше ніж приблизно 0,1 мольних відсотків. В одному зі здійснень даного винаходу сполука формули (I) отримана у вигляді суттєво чистої сполуки. В іншому здійсненні даного винаходу сполука формули (I-A) отримана у вигляді суттєво чистої сполуки. В іншому здійсненні даного винаходу сполука формули (I-B) отримана у вигляді суттєво чистої сполуки.

Використовуваний у даній заявці при описі сполуки формули (I) термін «суттєво вільний від відповідної солі (солей)», якщо інше не обговорено особливо, означає, що мольна частка відповідних сольових форм у виділеній у вигляді вільної основи сполуці формули (I) складає менше ніж приблизно 5 мольних відсотків, наприклад, складає менше ніж приблизно 2 мольних відсотки. В одному зі здійснень даного винаходу мольна частка відповідних сольових форм складає менше ніж приблизно 0,5 мольних відсотків, наприклад, складає менше ніж приблизно 0,1 мольних відсотків. В одному зі здійснень даного винаходу сполука формули (I) отримана у формі, суттєво вільній від відповідної солі. В іншому здійсненні даного винаходу сполука формули (I-A) отримана у формі, суттєво вільній від відповідної солі. В іншому здійсненні даного винаходу сполука формули (I-B) отримана у формі, суттєво вільній від відповідної солі.

Даний винахід також включає фармацевтично прийнятні солі сполук, представлених формулою (I), наприклад, описаних вище, а також конкретних сполук, описаних у даній заявці.

Термін «фармацевтично прийнятна сіль» означає сіль вільної кислоти або основи сполуки, представленої формулою (I), яка є нетоксичною, біологічно переносимою або іншим способом біологічно прийнятною для призначення пацієнту. Див., наприклад, роботу S.M. Berge, et al., «Pharmaceutical Salts», J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, і довідник Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002. Прикладами фармацевтично прийнятних солей є ті солі, що мають фармакологічний ефект і припустимі для контакту з тканинами пацієнтів без надмірної подразнюючої, токсичної або алергійної реакції. Сполука формули (I) може мати в достатньому ступені кислотну групу, у достатньому ступені основну групу або обидва типи функціональних груп і взаємодіяти відповідним чином із рядом неорганічних або органічних основ, а також неорганічних або органічних кислот з утворенням фармацевтично прийнятних солей. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають наступні солі: сульфати, піросульфати, бісульфати, сульфіти, бісульфіти, фосфати, моногідрогенфосфати, дигідрогенфосфати, метафосфати, пірофосфати, хлориди, броміди, йодиди, ацетати, пропіонати, деканоати, каприлати, акрилати, формати, ізобутирати, капроати, гептаноати, пропіолати, оксалати, малонати, сукцинати, суберати, себакати, фумарати, малеати, бутин-1,4-діоати, гексин-1,6-діоати, бензоати, хлорбензоати, метилбензоати, динітробензоати, гідроксибензоати, метоксибензоати, фталати, сульфонати, ксиленсульфонати, фенілацетати, фенілпропіонати, фенілбутирати, цитрати, лактати, γ-гідроксибутирати, гліколяти, тартрати, метансульфонати, пропансульфонати, нафталін-1-сульфонати, нафталін-2-сульфонати і манделати.

Якщо сполука формули (I) містить основний атом азоту, то бажана фармацевтично прийнятна сіль може бути отримана по будь-який відповідний відомій фахівцям методиці, наприклад, обробкою вільної основи неорганічною кислотою, такою як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, сульфамінова кислота, азотна кислота, борна кислота, фосфорна кислота і подібні до них, або органічною кислотою, такою як оцтова кислота, фенілоцтова кислота, пропіонова кислота, стеаринова кислота, молочна кислота, аскорбінова кислота, малеїнова кислота, гідроксималеїнова кислота, ізетіонова кислота, бурштинова кислота, валеріанова кислота, фумарова кислота, маленова кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, гліколева кислота, саліцилова кислота, олеїнова кислота, пальмітинова

кислота, лауринова кислота, піранозидиловою кислотою, такою як глюкуронова кислота або галактуринова кислота, альфа-гідроксикислотою, такою як мигдальна кислота, лимонна кислота або винна кислота, амінокислотою, такою як аспарагінова кислота або глутамінова кислота, ароматичною кислотою, такою як бензойна кислота, 2-ацетоксибензойна кислота, нафтойна кислота або корична кислота, сульфоновною кислотою, такою як лаурилсульфоновна кислота, п-толуолсульфоновна кислота, метансульфоновна кислота, етансульфоновна кислота, будь-якою сумісною сумішшю кислот, таких як приведені в прикладах даного документа, і будь-якою іншою кислотою або сумішшю кислот, що розглядаються як еквівалентні або прийнятні замінники у світлі даної технології.

Якщо сполука формули (I) є кислотою, такою як карбонова кислота або сульфоновна кислота, то бажана фармацевтично прийнятна сіль може бути отримана будь-яким відповідним способом, наприклад, обробкою вільної кислоти неорганічною або органічною основою, такою як амін (первинний, вторинний або третинний), гідроксид лужного металу, гідроксид лужноземельного металу, будь-якою сумісною сумішшю основ, таких як приведені в прикладах даного документа, і будь-якою іншою основою і сумішшю основ, що розглядаються як еквівалентні або прийнятні замінники у світлі в даній технології. Характерні приклади відповідних солей включають органічні солі - похідні амінокислот, таких як гліцин і аргінін, амонієві солі, карбонати, бікарбонати, первинні, вторинні і третинні аміни, і циклічні аміни, піролідини, піперидин, морфолін і піперазин, і неорганічні солі - похідні натрію, кальцію, калію, магнію, марганцю, заліза, міді, цинку, алюмінію і літію.

Даний винахід також належить до способів лікування з використанням фармацевтично прийнятних проліків сполук формули (I). Використовуваний у даній заявці термін «проліки» означає попередник вказаної сполуки, що після введення пацієнту дає необхідну сполуку *in vivo* за допомогою хімічного або фізіологічного процесу, такого як сольовіліз або ферментативне розщеплення, або при фізіологічних умовах (наприклад, проліки, приведені до певного фізіологічного значення pH, перетворюється в сполуку формули (I)). «Фармацевтично прийнятні проліки» означає проліки, які є нетоксичними, біологічно переносимими і іншим способом біологічно припустимими для призначення пацієнту. Характерні процедури вибору й отримання відповідних цілям даного винаходу похідних-проліків описані, наприклад, у книзі «Design of Prodrugs», ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Приклади проліків включають сполуки, що мають амінокислотний залишок або поліпептидний ланцюг із двох або більше (наприклад, двох, трьох або чотирьох) амінокислотних залишків, ковалентно зв'язаних по амідному або ефірному зв'язку з вільною аміногрупою, гідроксигрупою, або групою карбонової кислоти сполуки формули (I). Приклади амінокислотних залишків включають двадцять існуючих у природі амінокислот, що звичайно позначаються трьома буквами, а також 4-гідроксипролін, гідроксилізін, демозин, ізодемозин, 3-метилгістидин, норвалін, бета-аланін, гамма-аміномасляну кислоту, цитрулін гомоцистеїн, гомосерин, орнітин і метіонінсульфон.

Додаткові типи проліків можуть бути отримані, наприклад, при використанні вільних карбоксильних груп структур формули (I) для отримання амідних або алкілефірних похідних. Приклади амідів включають похідні амонію, первинних C₁₋₆алкіламінів і вторинних ді(C₁₋₆алкіл)амінів. Вторинні аміни включають 5- або 6-членні циклічні гетероциклоалкільні або гетероарильні фрагменти. Приклади амідів включають похідні амонію, C₁₋₃алкіл первинних амінів і ді(C₁₋₂алкіл)амінів. Приклади ефірів для цілей даного винаходу включають C₁₋₇алкіл, C₅₋₇циклоалкіл, феніл, і феніл(C₁₋₆алкіл) ефіри. Кращі ефіри включають метилові ефіри. Проліки також можуть бути отримані функціоналізацією вільних гідроксильних груп з використанням груп, що включають гемісукцинати, фосфатні ефіри, диметиламіноацетати і фосфорилосиметиллоксикарбоніли, відповідно до процедур, описаних в роботі Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115. Для отримання проліків можуть також використовуватися карбаматні похідні гідроксильних і аміногруп. Карбонатні похідні, сульфонатні ефіри і сульфатні ефіри гідроксигруп можуть також давати проліки. Також для отримання проліків можлива функціоналізація гідроксигруп до (ацилокси)метил- і (ацилокси)етил ефірів, де ацильна група може бути алкілефіром, можливо, заміщеним однією або більше ефірними, аміно- або карбоксильними функціональними групами, або де згадана ацильна група являє собою ефір амінокислоти, як описано вище. Проліки цього типу можна одержати, слідуючи процедурам, описаним у роботі J. Med. Chem. 1996, 39, 10. Вільні аміни також можуть бути хімічно трансформовані в аміді, сульфонаміді або фосфонаміді. Усі перераховані фрагменти проліків можуть мати у своїй структурі додаткові функціональні групи, такі як ефірні, аміно- і карбоксильні групи.

Фармацевтично активні метаболіти також можуть використовуватися в способах, що складають предмет даного винаходу. «Фармацевтично активний метаболіт» означає фармакологічно активний продукт метаболізму в організмі сполуки формули (I) або її солі. Проліки й активні метаболіти сполуки можуть бути визначені за допомогою звичайних способів, відомих і доступних фахівцям в даній галузі. Див., наприклад, роботи Bertolini, et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan, et al., J. Pharm. Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv. Drug Res. 1984, 13, 224-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985) і Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen, et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі, фармацевтично прийнятні проліки і фармацевтично активні метаболіти (які спільно називаються «агенти»), що складають предмет даного винаходу, можуть знайти застосування як модулятори гістамінового рецептора H_4 у способах даного винаходу. Згадані агенти можуть використовуватися в способах, що складають предмет даного винаходу, для лікування або профілактики медичних станів, захворювань або розладів, опосередковуваних модуляцією гістамінового рецептора H_4 , у тому числі описаних у даній заявці. Таким чином, агенти відповідно до даного винаходу можуть застосовуватися як протизапальні агенти. Симптоми і хворобливі стани також включаються в коло згаданих «медичних станів, захворювань або розладів».

Відповідно, даний винахід належить до способів застосування описуваних у даній заявці фармацевтичних агентів для лікування пацієнтів, що страждають від або діагностованих захворюванням, розладом або медичним станом, опосередковуваним активністю гістамінового рецептора H_4 , таким як запалення.

В іншому здійсненні агент відповідно до даного винаходу вводиться пацієнту для лікування запалення. Запалення може бути пов'язане з різними захворюваннями, розладами і станами, такими як запальні розлади, алергійні розлади, дерматологічні розлади, аутоімунні захворювання, лімфатичні розлади і імунodefіцитні розлади, включаючи більш конкретні стани і захворювання, перераховані нижче. У плані виникнення і розвитку запалення, до запальних або до опосередковуваних запаленням захворювань і станів належать, крім іншого, гостре запалення, алергійне запалення і хронічне запалення.

Типові приклади запалень, для лікування яких може застосовуватися модулюючий гістаміновий рецептор H_4 агент відповідно до даного винаходу, включають запалення, пов'язані з одним або декількома з таких станів, як: алергія, астма, синдром сухого ока, хронічне обструктивне захворювання легень (COPD), атеросклероз, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, запальні захворювання кишечника (включаючи коліт, хворобу Крона і виразковий коліт), псоріаз, прурит, короста, шкірний свербіж, atopічний дерматит, алергійний сип (кропивниця), запалення очей, кон'юнктивіт, носові поліпи, алергійний риніт, носовий свербіж, склеродермія, аутоімунні тироїдні захворювання, імунно-опосередковуваний цукровий діабет (також відомий як діабет 1 типу) і вочак, що характеризуються надлишковим або затягнутим в часі запаленням на одній зі стадій захворювання. Інші аутоімунні захворювання, які ведуть до запалення, включають такі захворювання, як тяжка псевдопаралітична міастенія (Myasthenia gravis), аутоімунні нейропатії, синдром Гійана-Барре (Guillain-Barré), аутоімунний увеїт, аутоімунна гемолітична анемія, злоякісна анемія, аутоімунна тромбоцитопенія, скроневий артеріїт, антифосфоліпідний синдром, васкулітиди, такі як гранулематоз Вегенера, хвороба Беце (Behcet), герпетичний дерматит, пухирчатка звичайна, вітиліго, первинний біліарний цироз печінки, аутоімунний гепатит, аутоімунний оофорит і орхіт, аутоімунне захворювання надниркових залоз, поліміозит, дерматоміозит, спондилоартропатії, анкілозуючий спондилоартрит і синдром С'єргена.

Свербіж, для лікування якого може застосовуватися модулюючий гістаміновий рецептор H_4 агент відповідно до даного винаходу, включає свербіж, який є симптомом алергійних шкірних захворювань (таких як atopічний дерматит і кропивниця) інших розладів метаболізму (таких як хронічна ниркова недостатність, гепатичний холестаз і цукровий діабет).

В іншому здійсненні агент відповідно до даного винаходу вводиться пацієнту для лікування таких захворювань, як алергія, астма, аутоімунні захворювання або свербіж.

Використовуваний у даній заявці термін «лікувати» або «лікування» належить до введення агента або композиції відповідно до даного винаходу пацієнту для отримання бажаного терапевтичного або профілактичного ефекту за допомогою модуляції активності гістамінового рецептора H_4 . Лікування включає повертання протікання, поліпшення, полегшення, уповільнення прогресування, зменшення чутливості або запобігання захворювання, розладу або стану, або одного або більш симптомів такого захворювання, розладу або стану, зумовленого модуляцією активності гістамінового рецептора H_4 . Використовуваний у даній

заявці термін «пацієнт» належить до представника ссавців, який потребує такого лікування, наприклад, до людини. «Модулятори» включають одночасно інгібітори й активатори, причому термін «інгібітори» належить до сполук, що знижують, блокують, інактивують, знижують чутливість або знижують рівень експресії або активність гістамінового рецептора H_4 , а «активатори» являють собою сполуки, які підвищують, активують, полегшують, підвищують чутливість або підвищують рівень експресії або активність гістамінового рецептора H_4 .

У способах лікування відповідно до даного винаходу пацієнтам, що страждають від або діагностованим подібним захворюванням, розладом або медичним станом, вводиться ефективна кількість щонайменше одного фармацевтичного агента відповідно до даного винаходу. «Ефективна кількість» означає кількість або дозування, достатню для досягнення в загальному бажаного терапевтичного або профілактичного ефекту для пацієнта, який потребує такого лікування при вказаному захворюванні, розладі або стані. Ефективні кількості або дозування агентів відповідно до даного винаходу можуть бути визначені стандартними способами, такими як моделювання, дослідження зі збільшенням дози або клінічні дослідження, а також шляхом прийняття до уваги стандартних факторів, таких як спосіб або шлях введення або доставки ліків, фармакокінетика агента, ступінь тяжкості і характер перебігу хвороби, розлади або стани, поточна або передуюча терапії пацієнта, стан здоров'я і реакція на ліки пацієнта, а також здоровий глузд лікуючого лікаря. Типова доза може знаходитися в діапазоні від приблизно 0,01 до приблизно 200 мг агента на кг ваги тіла пацієнта на день або у будь-якому меншому діапазоні, що входить у вказаний; наприклад, від приблизно 0,05 до приблизно 100 мг/кг/день або у будь-якому меншому діапазоні, який входить в вказаний; або, наприклад, від приблизно 1 до приблизно 35 мг/кг/день або у будь-якому меншому діапазоні, який входить у вказаний; у вигляді одноразового дозування або дробового введення (наприклад, два, три або чотири рази на день). Для пацієнта вагою 70 кг типовий діапазон відповідних дозувань складає від приблизно 0,05 до приблизно 7 г/день, або будь-який менший діапазон, який входить у вказаний; наприклад, від приблизно 0,1 до приблизно 2,5 г/день, або будь-який менший діапазон, який входить у вказаний; наприклад, від приблизно 0,2 до приблизно 1,0 г/день, або будь-який менший діапазон, який входить у вказаний.

Після поліпшення стану пацієнта, полегшення симптомів захворювання або розладу дозування може бути скориговане для профілактичного або підтримуючого лікування. Наприклад, дозування, частота введення або і те й інше можуть бути знижені в залежності від симптомів до рівня, при якому підтримується бажаний терапевтичний або профілактичний ефект від прийому препарату. Зрозуміло, якщо симптоми полегшені до прийнятного рівня, лікування можна припинити. Однак при наявності рецидивів симптомів пацієнту може знадобитися довгострокове періодичне лікування.

Крім того, агенти відповідно до даного винаходу можуть застосовуватися в поєднанні з додатковими активними компонентами для лікування перерахованих вище станів. Згадані додаткові активні компоненти можуть уводитися пацієнту окремо від активного агента формули (I) або входити одночасно з подібним агентом до складу фармацевтичної композиції згідно із даним винаходом. В одному з прикладів здійснення згадані додаткові активні компоненти являють собою компоненти, для яких відома або виявлена ефективність у лікуванні станів, розладів або хвороб, опосередковуваних активністю гістамінового рецептора H_4 , такі як інший модулятор гістамінового рецептора H_4 або сполука з активністю проти іншої мішені, зв'язаної з даним конкретним станом, розладом або захворюванням. Згадане поєднання компонентів може служити для підвищення ефективності (наприклад, шляхом включення до складу даної комбінації сполуки, що підвищує ефективність або активність агента відповідно до даного винаходу), ослаблення одного або декількох побічних ефектів або зниження необхідного дозування агента відповідно до даного винаходу.

Застосовно до модулювання цільового рецептора «ефективна кількість» означає кількість, достатня для впливу на активність подібного рецептора. Вимірювання активності цільового рецептора може бути виконане стандартними аналітичними способами. Модуляція цільового рецептора може бути корисна в ряді обставин, включаючи проведення аналізів.

Агенти даного винаходу використовуються, самостійно або в поєднанні з одним або більше додатковим активним компонентом, для приготування фармацевтичних композицій, що відповідають цілям даного винаходу. До складу фармацевтичної композиції, яка відповідає цілям даного винаходу, входить ефективна кількість щонайменше одного агента відповідно до даного винаходу. Ряд здійснень фармацевтичних композицій, які відповідають цілям даного винаходу, також мають у своєму складі фармацевтично прийнятний наповнювач.

Термін «фармацевтично прийнятний наповнювач» означає нетоксичну, біологічно переносиму і по інших параметрах біологічно припустиму для введення пацієнту речовину, таку

як інертна речовина, що додається у фармакологічну композицію або іншим способом використовується як засіб доставки, носія або розріджувача для полегшення введення агента і сумісна з останнім. Приклади наповнювачів включають карбонат кальцію, фосфат кальцію, різні цукри і типи крохмалів, похідні целюлози, желатин, рослинні олії і поліетиленгліколи.

5 Форми доставки фармацевтичних композицій, що містять одну або більше одиниць дозування фармацевтичних агентів, можуть бути приготовлені з використанням відповідних фармацевтичних наповнювачів і способів приготування, відомих фахівцям сьогодні або доступних у майбутньому. Описувані композиції можуть відповідно до цілей даного винаходу вводитися будь-яким відповідним шляхом, наприклад, перорально, парентерально, ректально,

10 місцево, в очі або через інгалятор. Композиція може бути приготовлена у формі таблеток, капсул, саше, драже, порошоків, гранул, пастилок, порошоків для відновлення, рідких препаратів або супозиторіїв. В одному з прикладів композиції формулюються для внутрішньовенного уливання, місцевого застосування або перорального введення.

15 Для перорального введення сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути приготовлені у формі таблеток або капсул, а також у формі розчину, емульсії або суспензії. Для готування композицій для перорального введення активні компоненти можуть вводитися в композиції в кількостях, які забезпечують дозування, наприклад, у діапазоні від приблизно 0,01 до приблизно 200 мг/кг/день, або в будь-якому меншому діапазоні, який входить в нього;

20 наприклад, у діапазоні від приблизно 0,05 до приблизно 100 мг/кг/день, або в будь-якому меншому діапазоні, який входить в нього; або, наприклад, у діапазоні від приблизно 0,05 до приблизно 50 мг/кг/день, або в будь-якому меншому діапазоні, який входить в нього; або, наприклад, у діапазоні від приблизно 0,05 до приблизно 25 мг/кг/день, або в будь-якому меншому діапазоні, який входить в нього; або, наприклад, у діапазоні від приблизно 0,1 до

25 приблизно 10 мг/кг/день, або в будь-якому меншому діапазоні, який входить в нього.

 Таблетки для перорального введення можуть включати агент і інші активні компоненти, змішані із сумісними фармацевтично прийнятними наповнювачами, такими як розріджувачі, речовини для поліпшення крихкості таблеток, зв'язувальні агенти, змащувальні речовини, підсолоджувачі, смакові добавки, барвники і консерванти. Відповідні інертні наповнювачі

30 включають карбонати натрію і кальцію, фосфати натрію і кальцію, лактозу, крохмаль, цукор, глюкозу, метилцелюлозу, стеарат магнію, манітол, сорбітол і т. д. Приклади рідких наповнювачів для перорального введення включають етанол, гліцерин, воду і т. п. Приклади компонентів для поліпшення крихкості таблеток включають крохмаль, полівінілпіролідон (PVP), крохмалю натрію гліколят, мікрокристалічну целюлозу й альгінову кислоту. Зв'язувальні агенти

35 можуть включати крохмаль і желатин. Функції змащувального агента, якщо він присутній, може виконувати стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. При необхідності таблетки можуть бути покриті матеріалом, таким як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат, для уповільнення усмоктування в шлунково-кишковому тракті, або можуть мати енттеросолюбильну оболонку.

40 Капсули для перорального застосування включають тверді і м'які желатинові капсули. Для приготування твердих желатинових капсул активні компоненти можуть бути змішані з твердим, напіврідким або рідким розріджувачем. М'які желатинові капсули можуть бути приготовлені шляхом змішування активного компонента з водою, маслом, таким як арахісова або маслинова олія, вазеліновим маслом, сумішшю моно- і дигліцеридів коротколанцюжкових жирних кислот,

45 поліетиленгліколем 400 або пропіленгліколем.

 Можливі рідини для перорального застосування включають суспензії, розчини, емульсії або сиропи, або можуть бути ліофілізовані і постачатися в сухому вигляді для відновлення водою або іншим відповідним носієм перед використанням. До складу подібних рідких композицій можуть входити наступні компоненти: фармацевтично прийнятні наповнювачі, такі як

50 суспендуючі агенти (наприклад, сорбітол, метилцелюлоза, альгінат натрію, желатин, гідроксіетилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гелеподібний стеарат алюмінію і т. д.); неводні носії, наприклад, олії (наприклад, мигдальна олія або фракціонована кокосова олія), пропіленгліколь, етиловий спирт або вода; консерванти (наприклад, метил- або пропіл-п-гідроксибензоат або сорбінова кислота); змочувальні агенти, такі як лецитин; а також, при

55 необхідності, ароматизатори або барвники.

 Активні агенти, що складають предмет даного винаходу, можуть також вводитися пацієнту непероральними шляхами. Наприклад, сполуки можуть бути сформульовані для ректального застосування у вигляді супозиторіїв. У випадку композицій для парентерального введення, включаючи внутрішньовенне, внутрішньом'язове, внутрішньоочеревинне або підшкірне

60 введення, агенти відповідно до даного винаходу можуть бути приготовлені у формі стерильних

водних розчинів або суспензій, з додаванням відповідних буферних розчинів до отримання необхідних значень рН і ізотонічності, або у вигляді парентерально прийнятного масла. Відповідні рідкі носії включають розчин Рінгера і ізотонічний розчин хлориду натрію. Подібні лікарські форми можуть бути приготовлені у вигляді однодозової форми, такої як ампула або

одноразове пристосування для ін'єкцій, у вигляді багатодозової форми, такої як флакони, з яких може бути відібрана необхідна кількість препарату, або у твердій формі або у формі первинного концентрату, що може бути використаний для приготування сполук для ін'єкцій. Характерні дози для ін'єкцій знаходяться в діапазоні від приблизно 1 до 1000 мкг/кг/хв агента у вигляді суміші з фармацевтичним носієм протягом проміжку часу від декількох хвилин до декількох днів.

Для місцевого застосування агенти можуть бути змішані з фармацевтичним носієм у концентрації від приблизно 0,1% до приблизно 10% препарату в носії. Відповідно до іншого способу введення агентів, що складають предмет даного винаходу, можуть використовуватися пластири для трансдермальної доставки препарату.

В альтернативному варіанті з метою даного винаходу агенти можуть уводитися шляхом інгаляції, через ніс або рот, наприклад, у вигляді спрею, який також містить відповідний носій.

Далі приклади агентів, що можуть застосовуватися в способах, що складають предмет даного винаходу, будуть описані з посиланням на приведені нижче типові синтетичні схеми для їхнього загального отримання і конкретні приклади, які йдуть за ними. Як визначають фахівці в даній галузі, для отримання різних сполук, що розкриваються в даній заявці, можуть бути відповідним чином вибрані вихідні матеріали, так щоб необхідні в кінцевій сполуці замісники могли бути проведені через схему реакції при наявності або під час відсутності захисту, у залежності від ситуації, з утворенням бажаного продукту. Як альтернатива може бути або необхідно бажано ввести на місце бажаного замісника відповідну групу, що може бути проведена через схему реакції і потім замінена відповідним чином на необхідний замісник. Якщо не вказане інше, усі змінні у формулах визначаються відповідно до поданого вище опису формули (I).

Багаторазово використовувані в даному письмовому викладі такі терміни, як «піддавати взаємодії» і «підданий взаємодії», з метою даного викладу належать до хімічної сполуки або форми, що являють собою: (а) вказану в тексті опису хімічну сполуку або форму, і (б) кожен з можливих форм даної хімічної сполуки, у яких вона може бути присутньою у середовищі, яке розглядається при описі сполуки.

Фахівець в даній галузі визначить, що, якщо інше не вказано особливо, всі стадії хімічних перетворень, які описуються, проводяться у відповідних умовах і слідуючи відомим методам для отримання шуканого продукту. Фахівець в даній галузі також визначить, що там, де в специфікаціях, що нижче приводяться, і пунктах формули винаходу реагент або клас/тип реагентів (наприклад, основа, розчинник і т. д.) згадується більше ніж для однієї стадії процесу, індивідуальні реагенти незалежно вибираються для кожної реакційної стадії і можуть бути однаковими або відрізнятися один від одного. Наприклад, якщо органічна або неорганічна основа вказується як реагент для двох стадій процесу, вибрана для першої стадії органічна або неорганічна основа може бути такою ж або відрізнятися від органічної або неорганічної основи, що використовується в другій реакції. Далі фахівець в даній галузі також визначить, що якщо реакційна стадія відповідно до даного винаходу може бути проведена в різних розчинниках або системах розчинників, згадана реакційна стадія також може бути проведена в сумішах відповідних розчинників або систем розчинників.

Для більшої стислості опису ряд кількісних виразів, які приводяться в даній заявці, дається без модифікатора «приблизно». Мається на увазі, що незалежно від того, чи вказується модифікатор «приблизно» явно або ні, кожне чисельне значення, що приводиться в даній заявці, належить до конкретного приведенного значення, а також до наближення до даного приведенного значення, що може бути розумним чином оцінено будь-яким фахівцем, включаючи наближення, пов'язані з умовами проведення експерименту і (або) вимірювання для подібного приведенного значення. При указівці виходу сполуки у відсотках вихід, що приводиться, належить до маси структурної одиниці, для якої вказується вихід, стосовно максимально досяжної кількості даної структурної одиниці в конкретних стехіометричних умовах. Якщо не вказане інше, концентрації, які приводяться у відсотках, належать до масових співвідношень.

Для більшої стислості опису ряд кількісних виразів, що приводяться в даній заявці, дається у вигляді діапазону від приблизно кількості X до приблизно кількості Y. Мається на увазі, що при вказівці діапазону значень згаданий діапазон не обмежується вказаними верхньою і нижньою границями, але включає повний діапазон від приблизно кількості X до приблизно кількості Y або будь-який менший діапазон, який входить у нього.

Приклади відповідних цілям даного винаходу розчинників, основ, температур і інших умов проведення реакції і використовуваних компонентів даються в приведених нижче докладних описах. Фахівець в даній галузі визначить, що перелік згаданих прикладів ніяким чином не покликаний обмежити даний винахід, розкритий в пунктах формули винаходу, які приводяться далі.

Використовуваний у даній заявці термін «апротонний розчинник», якщо інше не обговорено особливо, означає будь-який розчинник, не здатний надати вільний протон. Відповідні приклади включають, крім іншого, такі розчинники, як DMF, 1,4-діоксан, THF, ацетонітрил, піридин, дихлоретан, дихлорметан, MTBE, толуол і ацетон.

Використовуваний у даній заявці термін «відхідна група», якщо інше не обговорено особливо, означає нейтральний або заряджений атом/групу атомів, які залишають молекулу в ході реакції заміщення або витиснення. Приклади подібних груп, які відповідають цілям даного винаходу, включають, крім іншого, Br, Cl, I, мезилат, тозилат, ціано і трифлат.

Використовуваний у даній заявці термін «захисна група для азоту», якщо інше не обговорено особливо, означає групу, що може бути приєднана до атома азоту для захисту згаданого атома азоту від взаємодії і яка може бути потім легко знята після проведення реакції. Типові відповідні цілям даного винаходу приклади захисних груп для азоту включають, крім іншого, наступної групи: карбамати (групи, що містять фрагмент $-C(O)O-R$, де R являє собою, наприклад, метил, етил, т-бутил, бензил, фенолетил, $CH_2=CH-CH_2-$ і 2,2,2-трихлоретил); аміді (групи, що містять фрагмент $-C(O)-R'$, де R' являє собою, наприклад, метил, фенол, трифторметил і т-бутил (півалол)); N-сульфонільні похідні (групи, що містять фрагмент $-SO_2-R''$, де R'' являє собою, наприклад, метил, толіл, фенол, трифторметил, 2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-іл- і 2,3,6-триметил-4-метоксибензол). Інші відповідні цілям даного винаходу приклади захисних груп для азоту описані в стандартній довідковій літературі, наприклад, у книгах P.G.M. Wuts & T. W. Greene *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 2007, і *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973.

Фахівець в даній галузі визначить, що якщо реакційна стадія відповідно до даного винаходу може бути проведена в різних розчинниках або системах розчинників, згадана реакційна стадія також може бути проведена в сумішах відповідних розчинників або систем розчинників.

У тих випадках, коли способи отримання сполук відповідно до даного винаходу приводять до утворення суміші стереоізомерів, ці ізомери можуть бути ізольовані за допомогою широко відомих способів, таких як препаративна хроматографія. Сполуки можуть бути отримані у формі рацематів, або індивідуальні енантіомери можуть бути отримані в результаті енантіоспецифічного синтезу або за допомогою розділення. Сполуки можуть, наприклад, бути розділені на енантіомери, які їх складають, за допомогою стандартних способів, таких як формування діастереомерних пар шляхом утворення солей з оптично активними кислотами, такими як, наприклад, (-)-ди-п-толуїл-D-виннокам'яна кислота і (або) (+)-ди-п-толуїл-L-виннокам'яна кислота з наступною фракційною кристалізацією і відновленням вільної основи. Сполуки можуть також бути розділені за допомогою утворення діастереомерних ефірів або амідів з наступним хроматографічним розділенням і видаленням хірального партнера. В альтернативному здійсненні сполуки можуть бути розділені за допомогою хіральної колонки для HPLC.

У ході процесів отримання сполук, що складають предмет даного винаходу, може виникнути необхідність у захисті чутливих або реакційних груп на кожній з розглянутих молекул. Для цих цілей можуть використовуватися відповідні захисні групи, наприклад, описані в книгах *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; і P.G.M. Wuts & T. W. Greene *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 2007. Захисні групи можуть потім бути вилучені на будь-який зручний для цього стадії з застосуванням відомих фахівцям способів.

Даний винахід спрямований на спосіб отримання сполук формули (I), показаний на Схемі 1 нижче.

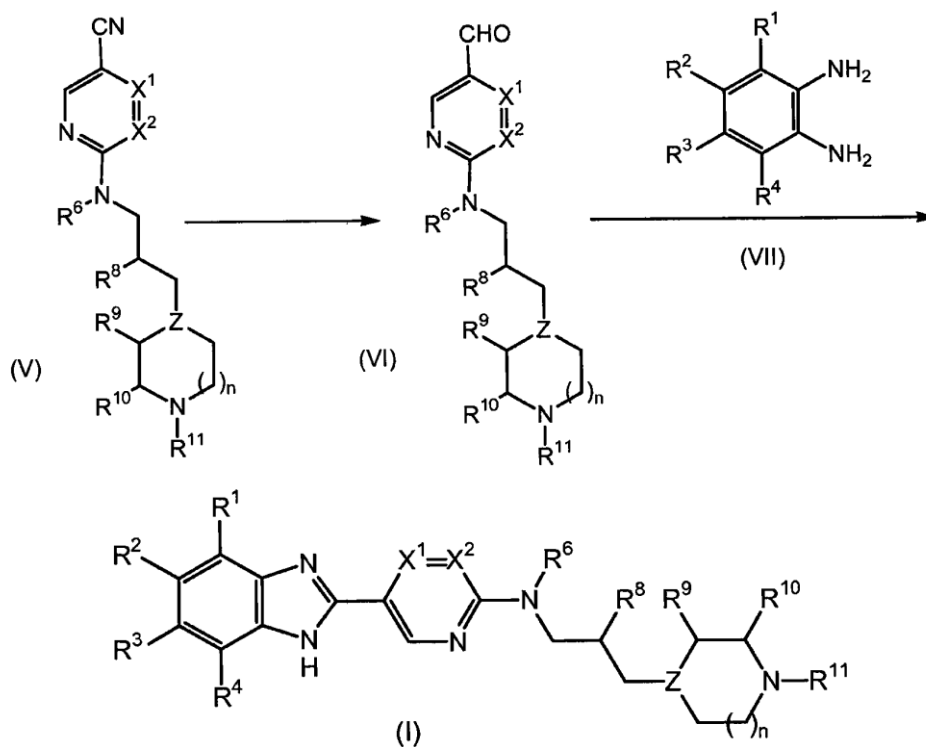


Схема 1

Звертаючи до Схеми 1, сполуку формули (V), яка несе відповідні замісники, відому сполуку або сполуку, отриману відомими способами, піддають взаємодії з відповідним чином вибраною системою відновлювального агента, такою як DIBAL-H, Нікель Ренея® і джерела водню, такого як газоподібний H_2 , мурашина кислота або будь-яке інше джерело водню, що у даних умовах поводить себе як газоподібний H_2 і мурашина кислота, Red-Al, боргідриду натрію, гідриду міді або триетилборгідриду літію, з утворенням відповідної сполуки формули (VI). У ряді здійснень даного винаходу застосовують DIBAL-H або Нікель Ренея® і джерела водню. Якщо згадана система відновлювального агента являє собою одиночний агент, такий як DIBAL-H, система відновлювального агента є присутньою у кількості в діапазоні від приблизно 1,0 до приблизно 5,0 молярних еквівалентів (стосовно мольної кількості сполуки формули (V)). У ряді здійснень система присутня в кількості в діапазоні від приблизно 2,0 до приблизно 3,0 молярних еквівалентів. В інших здійсненнях система присутня в кількості приблизно 2,5 молярних еквівалентів. В іншому прикладі згадана система відновлювального агента являє собою Нікель Ренея® і джерело водню, і Нікель Ренея® присутній у кількості в діапазоні від приблизно 1,0 до приблизно 10,0 молярних еквівалентів, наприклад, у кількості приблизно 200% мас. В іншому прикладі згаданим джерелом водню служить мурашина кислота, і мурашина кислота присутня в надлишку, наприклад, у кількості приблизно 40 молярних еквівалентів.

Приклади розчинників, які відповідають цілям даного винаходу, включають наступні розчинники. Якщо як систему відновлювального агента використовують DIBAL-H, відновлення може бути проведене в органічному розчиннику, такому як THF, толуол, 2-Me-THF, DME або MTBE. Такий органічний розчинник може бути безводним органічним розчинником, таким як THF або толуол. В іншому прикладі, коли як систему відновлювального агента використовують Нікель Ренея® і джерелом водню служить мурашина кислота, відновлення проводять у воді. Температуру проведення реакції вибирають у діапазоні від приблизно 0°C до приблизно 25°C . У ряді здійснень даного винаходу, коли як систему відновлювального агента використовують DIBAL-H, температуру проведення реакції вибирають у діапазоні від приблизно 5°C до приблизно 10°C . В інших здійсненнях, коли як систему відновлювального агента використовують Нікель Ренея® і джерело водню, таке як мурашина кислота, температуру проведення реакції вибирають такою, що приблизно дорівнює кімнатній температурі.

Сполуку формули (VI) піддають взаємодії з відповідним чином заміщеною сполукою формули (VII) з утворенням сполуки формули (I), причому згадана сполука формули (VII) є присутньою у вигляді вільної основи або у вигляді її відповідної сольової форми, відомої сполуки або сполуки, отриманої відомими способами. Сполука формули (VII) є присутньою у

кількості в діапазоні від приблизно 1,0 до приблизно 1,25 молярних еквівалентів, наприклад, у кількості в діапазоні від приблизно 1,0 до приблизно 1,1 молярних еквівалентів, наприклад, приблизно 1,01 молярних еквівалентів. Описану реакцію проводять у присутності відповідним чином вибраного окиснюючого агента або системи окиснюючого агента, такого як Na_2SO_3 /повітря, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ /повітря, NaHSO_3 /повітря, DDQ, OXONE[®] або TEMPO[®] у поєднанні з гіпохлоритом натрію, наприклад, Na_2SO_3 /повітря або $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ /повітря. Використовуваний у даній заявці термін «система окиснюючого агента» означає, у цілому, будь-який подібний окиснючий агент або систему окиснюючого агента. Подібний окиснючий агент або система окиснюючого агента присутній у кількості в діапазоні від приблизно 0,9 до приблизно 1,5 молярних еквівалентів, наприклад, у кількості в діапазоні від приблизно 0,95 до приблизно 1,3 молярних еквівалентів, наприклад, у кількості приблизно 1,3 молярних еквівалентів, або, в іншому прикладі, у кількості приблизно 1,0 молярних еквівалентів. Середовищем для проведення описуваної реакції служить вода в одних здійсненнях або органічний розчинник в інших здійсненнях. Приклади подібних органічних розчинників включають DMF, NMP, DMA, ацетонітрил і етанол. У ряді прикладів реакційне середовище являє собою DMF, у ряді інших прикладів воно являє собою воду. Описувану реакцію проводять при температурі в діапазоні від приблизно 25°C до приблизно 100°C, наприклад, при температурі в діапазоні від приблизно 55°C до приблизно 65°C.

Фахівець в даній галузі визначить, що коли сполуку формули (VI) піддають взаємодії зі сполукою формули (VII) у вигляді її відповідної сольової форми й в органічному розчиннику, то реакцію проводять у присутності відповідним чином вибраної органічної або неорганічної основи, такої як NMM, TEA або K_2CO_3 , наприклад, K_2CO_3 . Фахівець в даній галузі далі визначить, що згадана основа присутня для нейтралізації сольової форми сполуки формули (VII), що приводить до вивільнення діамінової сполуки формули (VII). Фахівець в даній галузі далі визначить, що сполука формули (VI) може бути альтернативно піддана взаємодії зі сполукою формули (VII) у вигляді її відповідної сольової форми й у воді, у присутності відповідним чином вибраної кислоти, такої як HCl, H_2SO_4 , а також будь-якої іншої кислоти, що в умовах описуваної реакції поводить як кожна з цих кислот.

В одному зі здійснень даний винахід спрямований на спосіб отримання сполук формули (I-A), показаний на Схемі 2 нижче.

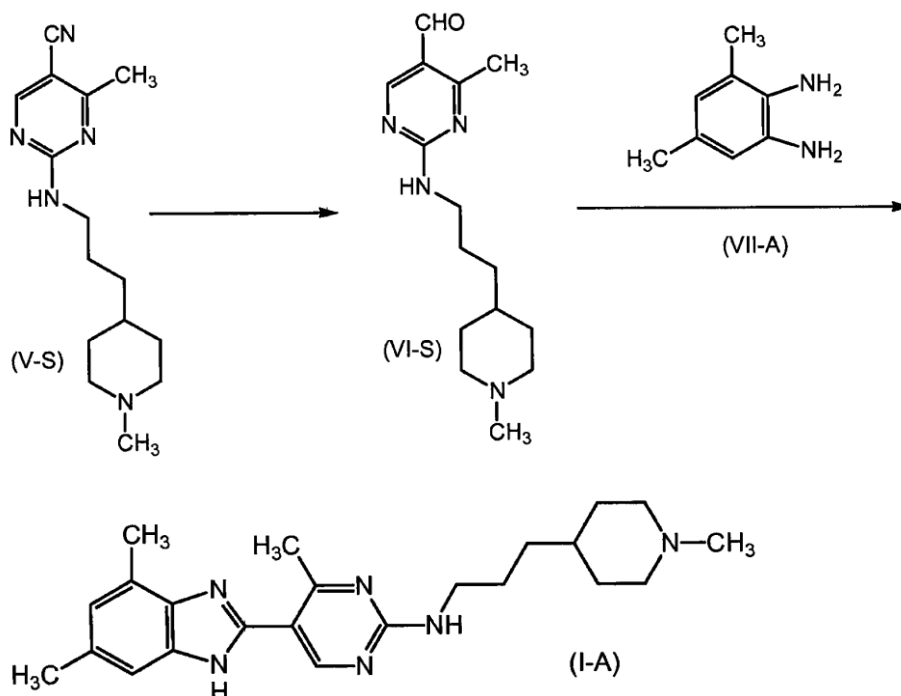


Схема 2

Звертаючись до Схеми 2, відповідним чином заміщену сполуку формули (V-S), відому сполуку або сполуку, отриману відомими способами, піддають взаємодії з відповідним чином вибраною системою відновлювального агента з утворенням сполуки формули (VI-S). Приклади системи відновлювального агента включають DIBAL-H, Нікель Ренея[®] і джерело водню, таке як

газоподібний H_2 , мурашина кислота або будь-яке інше джерело водню, що у даних умовах поводить як газоподібний водень і мурашина кислота, Red-Al, боргідриду натрію, гідриду міді або триетилборгідриду літію. У ряді здійснень даного винаходу система відновлювального агента являє собою DIBAL-H або Нікель Ренея® і джерело водню.

Якщо згадана система відновлювального агента являє собою одиночний агент, такий як DIBAL-H, система відновлювального агента присутня у кількості в діапазоні від приблизно 1,0 до приблизно 5,0 молярних еквівалентів (стосовно мольної кількості сполуки формули (V-S)). В інших здійсненнях система присутня в кількості в діапазоні від приблизно 2,0 до приблизно 3,0 молярних еквівалентів. В інших здійсненнях система присутня в кількості приблизно 2,5 молярних еквівалентів.

В інших здійсненнях згадана система відновлювального агента являє собою Нікель Ренея® і джерело водню, і Нікель Ренея® присутній у кількості в діапазоні від приблизно 1,0 до приблизно 10,0 молярних еквівалентів, наприклад, у кількості приблизно 200% мас. В інших здійсненнях згаданим джерелом водню служить мурашина кислота, і мурашина кислота присутня в надлишку, наприклад, у кількості приблизно 40 молярних еквівалентів.

Приклади розчинників для проведення описуваної реакції включають наступні розчинники. Систему відновлювального агента DIBAL-H використовують в органічному розчиннику, такому як THF, толуол, 2-Me-THF, DME або MTBE. У ряді здійснень згаданий органічний розчинник може бути безводним органічним розчинником, таким як THF або толуол. Систему відновлювального агента Нікель Ренея® плюс джерело водню, таке як мурашина кислота, застосовують у воді, яка використовується як розчинник. Температуру проведення реакції вибирають у діапазоні від приблизно 0°C до приблизно 25°C. Коли як систему відновлювального агента використовують DIBAL-H, температуру проведення реакції вибирають у діапазоні від приблизно 5°C до приблизно 10°C. В іншому прикладі, коли як систему відновлювального агента використовують Нікель Ренея® і джерело водню, таке як мурашина кислота, температуру проведення реакції вибирають такою, що приблизно дорівнює кімнатній температурі.

Сполуку формули (VI-S) піддають взаємодії з відповідним чином заміщеною сполукою формули (VII-A) з утворенням сполуки формули (I-A), причому згадана сполука формули (VII-A) може бути присутньою у вигляді вільної основи або у вигляді її відповідної сольової форми, відомої сполуки або сполуки, отриманої відомими способами. Сполука формули (VII-A) присутня у кількості в діапазоні від приблизно 1,0 до приблизно 1,25 молярних еквівалентів. У ряді здійснень сполука формули (VII-A) присутня у кількості в діапазоні від приблизно 1,0 до приблизно 1,1 молярних еквівалентів. В інших здійсненнях сполука формули (VII-A) присутня у кількості приблизно 1,01 молярних еквівалентів. Описану реакцію проводять у присутності відповідним чином вибраного окиснюючого агента або системи окиснюючого агента такого як Na_2SO_3 /повітря, $Na_2S_2O_5$ /повітря, $NaHSO_3$ /повітря DDQ, OXONE® або TEMPO® у поєднанні з гіпохлоритом натрію. У ряді здійснень згадана система окиснюючого агента являє собою Na_2SO_3 /повітря або $Na_2S_2O_5$ /повітря. Подібний окиснюючий агент або система окиснюючого агента присутня у кількості в діапазоні від приблизно 0,90 до приблизно 1,5 молярних еквівалентів. У ряді здійснень окиснюючий агент або система окиснюючого агента присутня у кількості в діапазоні від приблизно 0,95 до приблизно 1,3 молярних еквівалентів. В інших здійсненнях окиснюючий агент або система окиснюючого агента присутня у кількості приблизно 1,3 молярних еквівалентів, і в інших здійсненнях окиснюючий агент або система окиснюючого агента присутня у кількості приблизно 1,0 молярних еквівалентів. Середовищем для проведення описуваної реакції служить вода або органічний розчинник, такий як DMF, NMP, DMA, ацетонітрил і етанол. У ряді здійснень середовище являє собою DMF, в інших прикладах застосовується водне середовище. Описувану реакцію проводять при температурі в діапазоні від приблизно 25°C до приблизно 100°C. У ряді здійснень реакцію проводять при температурі в діапазоні від приблизно 55°C до приблизно 65°C.

Фахівець в даній галузі визначить, що коли сполуку формули (VI-S) піддають взаємодії зі сполукою формули (VII-A) у вигляді її відповідної сольової форми й в органічному розчиннику, то реакцію проводять у присутності відповідним чином вибраної органічної або неорганічної основи, такої як NMM, TEA або K_2CO_3 , наприклад, K_2CO_3 . Фахівець в даній галузі далі визначить, що згадана основа присутня для нейтралізації сольової форми сполуки формули (VII-A), що приводить до вивільнення діамінової сполуки формули (VII-A). Фахівець в даній галузі далі визначить, що сполука формули (VI-A) може бути альтернативно піддана взаємодії зі сполукою формули (VII-A) у вигляді її відповідної сольової форми й у воді, у присутності відповідним чином вибраної кислоти, такої як HCl, H_2SO_4 , а також будь-якої іншої кислоти, що в умовах описуваної реакції поводить як соляна і сірчана кислоти.

В одному зі здійснень даний винахід спрямований на спосіб отримання сполук формули (I-B), показаний на Схемі 3 нижче.

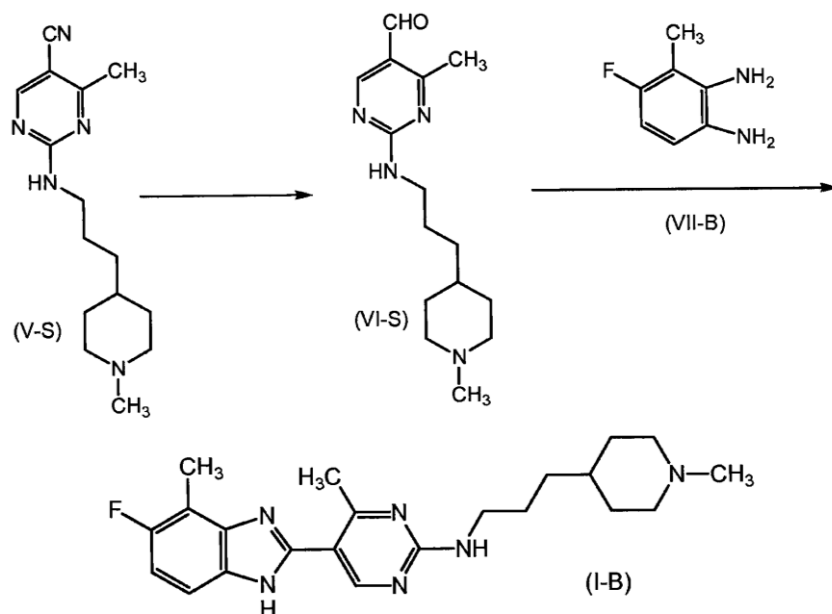


Схема 3

5

Звертаючи до Схеми 3, відповідним чином заміщену сполуку формули (V-S), відому сполуку або сполуку, отриману відомими способами, піддають взаємодії з відповідним чином вибраною системою відновлювального агента такий як DIBAL-H, Нікель Ренея[®] і джерело водню, таке як газоподібний H₂, мурашина кислота або будь-яке інше джерело водню, що у даних умовах поводить

10

як газоподібний водень і мурашина кислота, Red-Al, боргідриду натрію, гідриду міді або триетилборгідриду літію, з утворенням сполуки формули (VI-S). У ряді здійснень даного винаходу система відновлювального агента являє собою DIBAL-H або Нікель Ренея[®] і джерело водню.

15

В одному зі здійснень, де згадана система відновлювального агента являє собою одиночний агент, такий як DIBAL-H, система відновлювального агента є присутня у кількості в діапазоні від приблизно 1,0 до приблизно 5,0 молярних еквівалентів (стосовно мольної кількості сполуки формули (V-S)). В іншому здійсненні система присутня в кількості в діапазоні від приблизно 2,0 до приблизно 3,0 молярних еквівалентів, і в інших здійсненнях система присутня в кількості приблизно 2,5 молярних еквівалентів.

20

Якщо згадана система відновлювального агента являє собою Нікель Ренея[®] і джерело водню, Нікель Ренея[®] присутній у кількості в діапазоні від приблизно 1,0 до приблизно 10,0 молярних еквівалентів, наприклад, у кількості приблизно 200% мас. Якщо згаданим джерелом водню служить мурашина кислота, мурашина кислота присутня в надлишку, наприклад, у кількості приблизно 40 молярних еквівалентів мурашиної кислоти.

25

Приклади розчинників для проведення описуваної реакції включають наступні розчинники. Якщо як систему відновлювального агента використовують DIBAL-H, як розчинник використовують органічні розчинники, такі як THF, толуол, 2-Ме-THF, DME або MTBE. У ряді здійснень такий органічний розчинник може бути безводним органічним розчинником, таким як THF або толуол. Коли як систему відновлювального агента використовують Нікель Ренея[®] і джерелом водню служить мурашина кислота, як розчинник, як правило, використовують воду.

30

Температуру проведення реакції вибирають у діапазоні від приблизно 0°C до приблизно 25°C. У ряді здійснень даного винаходу, коли як систему відновлювального агента використовують DIBAL-H, температуру проведення реакції вибирають у діапазоні від приблизно 5°C до приблизно 10°C. В інших здійсненнях, коли як систему відновлювального агента використовують Нікель Ренея[®] і джерело водню, таке як мурашина кислота, температуру проведення реакції вибирають такою, що приблизно дорівнює кімнатній температурі.

35

Сполуку формули (VI-S) піддають взаємодії з відповідним чином заміщеною сполукою формули (VII-B), причому згадана сполука формули (VII-B) присутня у вигляді вільної основи або у вигляді її відповідної сольової форми, відомої сполуки або сполуки, отриманої відомими способами, з утворенням сполуки формули (I-B). Сполука формули (VII-B) присутня у кількості в

40

діапазоні від приблизно 1,0 до приблизно 1,25 молярних еквівалентів. У ряді здійснень сполука формули (VII-B) присутня у кількості в діапазоні від приблизно 1,0 до приблизно 1,1 молярних еквівалентів. В інших здійсненнях сполука формули (VII-B) присутня у кількості приблизно 1,01 молярних еквівалентів. Описану реакцію проводять у присутності відповідним чином вибраного окиснючого агента або системи окиснючого агента такого як Na_2SO_3 /повітря, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ /повітря, NaHSO_3 /повітря, DDQ, OXONE® або TEMPO® у поєднанні з гіпохлоритом натрію. У ряді здійснень згадана система окиснючого агента являє собою Na_2SO_3 /повітря або $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ /повітря. Подібний окиснючий агент або система окиснючого агента присутня у кількості в діапазоні від приблизно 0,90 до приблизно 1,5 молярних еквівалентів. У ряді здійснень окиснючий агент або система окиснючого агента присутня у кількості в діапазоні від приблизно 0,95 до приблизно 1,3 молярних еквівалентів. В інших здійсненнях окиснючий агент або система окиснючого агента присутня у кількості приблизно 1,3 молярних еквівалентів, і в інших здійсненнях окиснючий агент або система окиснючого агента присутня у кількості приблизно 1,0 молярних еквівалентів. Середовищем для проведення описуваної реакції служить вода або органічний розчинник, такий як DMF, NMP, DMA, ацетонитрил і етанол. У ряді здійснень середовище являє собою DMF. Описувану реакцію проводять при температурі в діапазоні від приблизно 25°C до приблизно 100°C. В інших здійсненнях описувану реакцію проводять при температурі в діапазоні від приблизно 55°C до приблизно 65°C.

Фахівець в даній галузі визначить, що коли сполуку формули (VI-S) піддають взаємодії зі сполукою формули (VII-B) у вигляді її відповідної сольової форми й в органічному розчиннику, то реакцію проводять у присутності відповідним чином вибраної органічної або неорганічної основи, такої як NMM, TEA або K_2CO_3 . У ряді здійснень як таку основу використовують K_2CO_3 . Фахівець в даній галузі далі визначить, що згадана основа присутня для нейтралізації сольової форми сполуки формули (VII-B), що приводить до вивільнення діамінової сполуки формули (VII-B). Фахівець в даній галузі далі визначить, що сполука формули (VI-B) може бути альтернативно піддана взаємодії зі сполукою формули (VII-A) у вигляді її відповідної сольової форми й у воді, у присутності відповідним чином вибраної кислоти, такої як HCl, H_2SO_4 , а також будь-якої іншої кислоти, що в умовах описуваної реакції поведуться як соляна і сірчана кислоти.

Приведені в даній заявці порошкові дифрактограми одержали з використанням дифрактометричної системи XPERT-PRO. Зразок вміщували в стандартний тримач зразка для дифрактометра й аналізували при температурі 25°C. Зразок сканували від $4,01^\circ 2\theta$ до $40,98^\circ 2\theta$ із кроком $0,0170^\circ 2\theta$ і часом на точку 17,44 секунд. Напруга і струм приладу складали 45 кВ і 40 мА, відповідно.

Даний винахід далі спрямований на отримання кристалічного гемітартрата сполуки формули (I-A). Згаданий кристалічний гемітартрат сполуки формули (I-A) може бути охарактеризований, наприклад, його порошковою дифрактограмою, приклад якої приведений на фіг. 1, включеному в даний документ.

В одному зі здійснень даного винаходу згаданий кристалічний гемітартрат сполуки формули (I-A) може бути охарактеризований його порошковою дифрактограмою, що має піки, перераховані в приведеній нижче Таблиці 1.

Таблиця 1

Дифрактометричні піки

Положення [$^\circ 2\theta$]	Ширина на напіввисоті [$^\circ 2\theta$]	Міжплощинна відстань [Å]	Відносна інтенсивність [%]
6,49	0,15	13,62	100
8,58	0,17	10,30	48
9,17	0,20	9,64	5
10,35	0,13	8,55	10
10,75	0,20	8,23	23
12,92	0,20	6,85	4
15,37	0,40	5,77	1
16,72	0,40	5,30	6
17,46	0,20	5,08	6
18,89	0,17	4,70	9
20,72	0,54	4,29	2
22,14	0,40	4,02	4
23,60	0,22	3,77	24
25,92	0,80	3,44	2
28,09	0,54	3,18	1
29,88	0,27	2,99	1
35,53	0,80	2,53	0,2

- 5 В одному зі здійснень даного винаходу згаданий кристалічний гемітарtrat сполуки формули (I-A) характеризується його порошковою дифрактограмою, що має пік з відносною інтенсивністю, яка більша або дорівнює приблизно 5%, перераховані в приведеній нижче Таблиці 2.

Таблиця 2

Дифрактометричні піки

Положення [2θ]	Ширина на напіввисоті [2θ]	Міжплощинна відстань [Å]	Відносна інтенсивність [%]
6,49	0,15	13,62	100
8,58	0,17	10,30	48
9,17	0,20	9,64	5
10,35	0,13	8,55	10
10,75	0,20	8,23	23
16,72	0,40	5,30	6
17,46	0,20	5,08	6
18,89	0,17	4,70	9
23,60	0,22	3,77	24

- 10 В одному зі здійснень даного винаходу згаданий кристалічний гемітарtrat сполуки формули (I-A) характеризується його порошковою дифрактограмою, що має пік з відносною інтенсивністю, яка більша або дорівнює приблизно 10%, перераховані в приведеній нижче Таблиці 3.

Таблиця 3

Дифрактометричні піки

Положення [2θ]	Ширина на напіввисоті [2θ]	Міжплощинна відстань [Å]	Відносна інтенсивність [%]
6,49	0,15	13,62	100
8,58	0,17	10,30	48
10,35	0,13	8,55	10
10,75	0,20	8,23	23
23,60	0,22	3,77	24

- 15 В одному зі здійснень даного винаходу згаданий кристалічний гемітарtrat сполуки формули (I-A) характеризується його порошковою дифрактограмою, що має пік з відносною інтенсивністю, яка більша або дорівнює приблизно 20%, перераховані в приведеній нижче Таблиці 4.

Таблиця 4

Дифрактометричні піки

Положення [2θ]	Ширина на напіввисоті [2θ]	Міжплощинна відстань [Å]	Відносна інтенсивність [%]
6,49	0,15	13,62	100
8,58	0,17	10,30	48
10,75	0,20	8,23	23
23,60	0,22	3,77	24

- 20 Даний винахід далі спрямований на спосіб отримання гемітарtrату сполуки формули (I-A). Згаданий гемітарtrat сполуки формули (I-A) може бути отриманий відповідно до наступної процедури.

- 25 Сполуку формули (I-A) розчиняють в органічному розчиннику, такому як денатурований етанол, метанол або IPA. У ряді здійснень для розчинення використовують денатурований етанол. В інших здійсненнях для розчинення використовують суміш денатурованого етанолу і ізопропанолу.

Необов'язково додатково з отриманого розчину сполуки формули (I-A) видаляють воду. У ряді здійснень воду видаляють азеотропічно, наприклад, шляхом додавання відповідним чином вибраного органічного розчинника, такого як циклогексан, до приготовленого розчину сполуки формули (I-A) з наступною азеотропною перегонкою отриманої суміші.

Після видалення води або без видалення води приготовлений розчин сполуки формули (I-A) нагрівають до температури в діапазоні від приблизно 35°C до приблизно точки кипіння використаного розчинника, наприклад, до температури приблизно 50°C, і до нагрітої суміші додають L-виннокам'яну кислоту. L-Виннокам'яну кислоту додають у кількості в діапазоні від приблизно 0,25 до приблизно 1,0 молярних еквівалентів. У ряді здійснень кислоту додають у кількості приблизно 0,5 молярних еквівалентів.

Отриману суміш з доданою L-виннокам'яною кислотою нагрівають до температури в діапазоні від приблизно 50°C до приблизно точки кипіння використаного розчинника. У ряді здійснень суміш нагрівають до температури приблизно 50°C. В інших здійсненнях суміш нагрівають до температури в діапазоні від приблизно 70°C до приблизно 75°C. У деяких випадках отриману суміш додатково фільтрують. Після фільтрування або без фільтрування одержують розчин тартрату.

Здійснення даного винаходу в деяких випадках додатково включають одну або дві описаних нижче стадії для отримання гемітартрату сполуки формули (I-A) у твердому вигляді.

Охолодження отриманого розчину тартрату. У ряді здійснень згадане охолодження проводять до температури нижче кімнатної. В інших здійсненнях згадане охолодження проводять до температури в діапазоні від приблизно 0°C до приблизно -5°C. Гемітартрат сполуки формули (I-A) випадає в осад. Отриманий осад може додатково бути далі ізольований. Для цього отриманий осад промивають холодним органічним розчинником і потім можливо додатково висушують осад відповідно до відомих способів, наприклад, під вакуумом і (або) при підвищеній температурі.

Даний винахід далі спрямований на спосіб рекристалізації гемітартрату сполуки формули (I-A). У ряді здійснень згадану рекристалізацію проводять у такий спосіб.

Гемітартрат сполуки формули (I-A) розчиняють у суміші води й органічного розчинника, такого як денатурований етанол, і в деяких випадках додатково фільтрують отриману суміш. Типові приклади подібних сумішей вода/органічний розчинник даються сумішшю складу приблизно 1% (об./об.) води/денатурований етанол; сумішшю води і денатурованого етанолу, у якій вода присутня в кількості від приблизно 1,0% до приблизно 1,5% мас.; і сумішшю води і денатурованого етанолу, у якій вода присутня в кількості приблизно 1,4% мас. З приготовленої в такий спосіб суміші видаляють воду з отриманням суміші, що має точку кипіння в діапазоні від приблизно 70°C до приблизно 80°C. У ряді здійснень згадана точка кипіння знаходиться в діапазоні від приблизно 70°C до приблизно 75°C. В інших здійсненнях згадана точка кипіння знаходиться в діапазоні від приблизно 78°C до приблизно 80°C. Згадане видалення води в ряді здійснень проводять шляхом азеотропної перегонки. Отриману суміш потім у деяких випадках додатково фільтрують.

Здійснення даного винаходу в деяких випадках додатково включають одну або дві описаних нижче стадії для отримання гемітартрату сполуки формули (I-A) у рекристалізованому вигляді. Охолодження отриманої суміші, при цьому кристалічний гемітартрат сполуки формули (I-A) випадає в осад. Наприклад, згадане охолодження проводять до температури приблизно 0°C. Наступна ізоляція отриманого осаду. Наприклад, отриманий осад фільтрують і потім можливо додатково промивають холодним органічним розчинником. Промитий осад потім у деяких випадках додатково висушують відповідно до відомих способів, наприклад, під вакуумом і (або) при підвищеній температурі.

В іншому аспекті даний винахід спрямований на спосіб рекристалізації гемітартрату сполуки формули (I-A), проведений у такий спосіб.

Гемітартрат сполуки формули (I-A) розчиняють у такій суміші органічних розчинників, як суміш метанолу і денатурованого етанолу. Отриману суміш необов'язково додатково нагрівають до температури вищій, ніж приблизно кімнатна температура. Приклади подібних температур включають температуру, яка приблизно дорівнює точці кипіння використаного розчинника, і температуру в діапазоні від приблизно 50°C до приблизно 60°C. Потім отриману суміш у деяких випадках додатково фільтрують.

Потім приготовлену в такий спосіб суміш охолоджують, при цьому кристалічний гемітартрат сполуки формули (I-A) випадає в осад. У ряді здійснень згадане охолодження проводять до температури приблизно 0°C. У ряді здійснень згадане охолодження проводять ступінчасто. Потім отриманий у такий спосіб осад ізолюють. У ряді здійснень згадану ізоляцію проводять шляхом фільтрування, і ізольований у такий спосіб осад у деяких випадках додатково

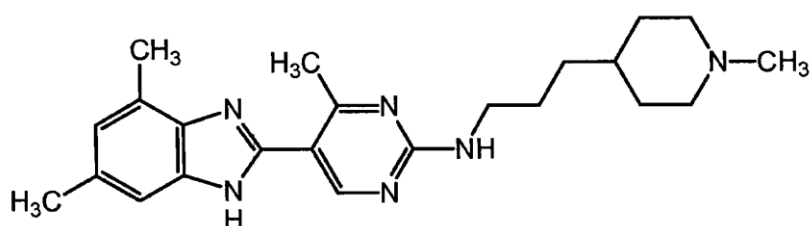
промивають холодним органічним розчинником. Отриманий залишок у деяких випадках додатково висушують відповідно до відомих способів, наприклад, під вакуумом і (або) при підвищеній температурі.

Приклади, які йдуть нижче, приводяться для полегшення розуміння суті даного винаходу і ніяк не покликані обмежити даний винахід, розкритий в пунктах формули винаходу, які приводяться далі.

У приведених нижче прикладах деякі продукти синтезу згадуються як ізольовані у вигляді залишку. Фахівець в даній галузі визначить, що термін «залишок» не обмежує фізичний стан, у якому був виділений продукт, і може включати, наприклад, твердий продукт, олію, піну, смолу або сироп.

У Прикладі 1, СТАДІЯХ A-D описані протоколи/процедури для синтезу шуканої сполуки. Слідуючи описаним нижче протоколам/процедурам, було отримано декілька партій згаданих сполук. Приведені наприкінці розділу з описом синтезу фізичні характеристики отриманих сполук (наприклад, МС⁺, ¹H ЯМР і т. д.) являють собою перелік фізичних характеристик, виміряних для представницького зразка отриманої сполуки.

Приклад 1: [5-(4,6-диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-амін



СТАДІЯ A:

У реактор об'ємом 100 л зі скляною футерівкою вмістили 2-метил-4-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіламіно]-бензонітрil (5,41 кг, 19,8 моль) і толуол (47,13 кг). Отриману суспензію при перемішуванні остудили до температури в діапазоні від приблизно 0 до приблизно -5°C. Потім, використовуючи надлишковий тиск азоту, додали 1,0 М розчин діізобутилалюмогідриду (DIBAL-H) у толуолі (40,55 кг, 47,33 моль), підтримуючи температуру суміші рівною <2°C. Потім отриману суміш підігріли до температури приблизно 5-10°C, контролюючи хід реакції за допомогою ВЕРХ. Після завершення реакції протягом 30 хвилин додали холодний етилацетат (4,89 кг) і отриману суміш перемішали протягом 15-20 хвилин. Отриману суміш (яка містить 2-метил-4-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіламіно]-бензальдегід) перенесли в скляну посудину об'ємом 100 л, змивши залишки толуолом (1,00 кг).

СТАДІЯ B:

У реактор зі сплаву Hastelloy об'ємом 100 л і в реактор об'ємом 100 л зі скляною футерівкою вмістили холодну суміш води із сірчаною кислотою (по 27,05 кг/2,26 кг у кожну посудину). Отримані водні розчини кислоти при перемішуванні остудили до температури приблизно 2-5°C. Постійно підтримуючи температуру суміші <30°C, у кожну із посудин з водним розчином сірчаної кислоти додали по 50% (по об'єму) суміші, виготовленої на СТАДІЇ A вище. В отриманих суспензіях перевірили pH (цільова pH 4-5) і потім перемішували їх при температурі приблизно 20-25°C протягом приблизно 1,5-2 год. Потім отримані суспензії остудили до температури приблизно 10-15°C і довели їх р до pH~11-12, додаючи 6 Н розчин гідроксиду натрію (16,12 кг, 81,42 моль) протягом 20 хвилин. Отримані суміші перемішали протягом додаткових 15-20 хвилин, потім перемішування виключили і дали фазам розшаруватися.

Верхні шари з органічною фазою в кожній посудині зняли за допомогою зниженого тиску й об'єднали. Водну фазу і середні маслянисті фази в кожній із посудин злили через кран на дні й утилізували. Об'єднані органічні фази сконцентрували при температурі приблизно 40°C і одержали тверду речовину. Отриману тверду речовину перенесли в піддони для сушіння і висушили протягом ночі при тиску 8,0 кПа (60 торр) і температурі 30-35°C, одержавши твердий 2-метил-4-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіламіно]-бензальдегід.

СТАДІЯ C:

У реакторі об'ємом 100 л зі скляною футерівкою розчинили метабисульфит натрію (Na₂S₂O₅) (1,96 кг, 9,79 моль) в очищеній воді (54,63 кг) і потім додали 3,5-диметил-1,2-бензолдіамін-2HCl (2,07 кг, 9,86 моль), перемішавши отриману суміш при температурі приблизно 20-25°C до повного розчинення. Потім послідовно додали концентровану соляну кислоту (1,65 кг, 16,79

моль) і 2-метил-4-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіламіно]-бензальдегід, отриманий на СТАДІІ В вище (2,74 кг, 9,79 моль), перемішавши отриману суміш при температурі приблизно 23-27°C до повного розчинення. Температуру отриманої суміші довели до приблизно 57-62°C і контролювали хід реакції за допомогою ВЕРХ.

По закінченні реакції суміш остудили до температури приблизно 20-25°C, потім половину її об'єму (~30 л) через насос з вимірником перенесли в скляний реактор об'ємом 50 л з мішалкою, що містить розчин карбонату калію (3,9 кг, 28,2 моль) в очищеній воді (15 кг), що призвело до випадання осаду. Розчин з осадом, що випав, перемішували протягом ще приблизно 1 год., потім дали йому відстоятися. З реактора об'ємом 50 л видалили верхній шар прозорого супернатанту (~20 л) і додали очищену воду (~20 кг). Отриману суміш перемішували протягом 10 хвилин, відфільтрували, промили водою (13 кг) і висушили при температурі 35-40°C при зниженому тиску, одержавши твердий [5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-амін.

МС: $[M+H]^+ = 393$

^1H ЯМР (600 МГц, метанол- d_6) δ pp, 1,38-1,43 (м, 2H); 1,43-1,52 (м, 2H); 1,53-1,61 (уш м, 1H); 1,64-1,71 (м, 2H); 1,90-1,96 (уш м, 2H); 2,42 (с, 3H); 2,53 (с, 3H); 2,54 (с, 3H); 2,74 (с, 3H); 2,78-2,86 (уш м, 2H); 3,15-3,36 (м, 2H); 3,36-3,47 (м, 2H) 4,35 (с, 1H); 6,90 (с, 1H); 7,20 (с, 1H); 8,44 (уш. с, 1H)

СТАДІЯ D: Отримання гемітартрата [5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-аміну

У реакторі зі сплаву Hastelloy об'ємом 100 л розчинили отриманий на СТАДІІ С вище [5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-амін (6,58 кг, 15,56 моль) у денатурованому етанолі (31,00 кг, 95/5 етанол/2-пропанол) при температурі приблизно 48-52°C. Після перемішування протягом 15 хвилин отриманий мутний розчин остудили до температури приблизно 25-30°C. Потім додали сульфат магнію (0,60 кг) і перемішували отриману суміш протягом додаткових 30 хвилин. Сульфат магнію відфільтрували на шарі Целіту® (0,30 кг), отриманий прозорий розчин (вологість KF = 0,22%) перенесли в чистий реактор об'ємом 100 л зі скляною футерівкою і нагріли до температури приблизно 48-52°C. У реактор протягом 20 хвилин додавали розчин L-виннокам'яної кислоти (1,16 кг, 7,73 моль) у денатурованому етанолі (10,0 кг). Отриману суміш нагріли до температури приблизно 70-75°C і витримали протягом 1 год. Отриману кашку жовтого кольору протягом 2 год. охолоджували до температури приблизно 0-5°C і витримували 20 хвилин. Продукт, що випав в осад, відфільтрували, промили холодним денатурованим етанолом (5,20 кг) і висушили при температурі приблизно 75-80°C при зниженому тиску, одержавши [5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-амін у вигляді його відповідної твердої гемітартратної солі.

СТАДІЯ E: Рекристалізація

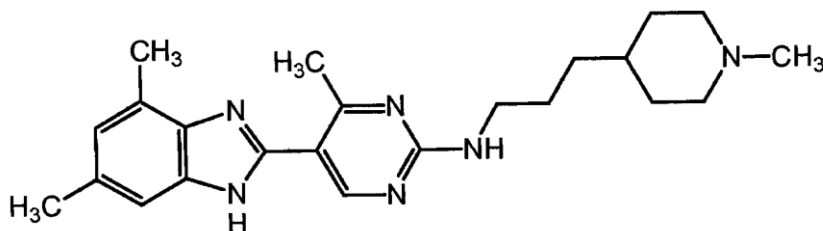
У реакторі зі сплаву Hastelloy об'ємом 100 л розчинили отриманий на Стадії D вище гемітарtrat [5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-аміну (5,19 кг, 11,10 моль) у суміші денатурованого етанолу (32,40 кг, 95/5 етанол/2-пропанол) і води (2,62 кг) при температурі приблизно 75-78°C. Отриманий розчин остудили до температури приблизно 50-55°C і тонко відфільтрували (для видалення сторонніх частинок) у чистий реактор об'ємом 100 л зі скляною футерівкою, змивши залишки денатурованим етанолом (4,15 кг). Потім додали денатурований етанол (25,62 кг) і отриманий розчин при перемішуванні нагріли до температури приблизно 78-80°C, атмосферною перегонкою відігнавши приблизно 51 л розчинника. Отриманий розчин остудили до температури приблизно 55-60°C, додали ще одну порцію денатурованого етанолу (27,63 кг) і знову довели температуру суміші до приблизно 78-80°C, атмосферною перегонкою відігнавши приблизно 27 л розчинника. Отриманий розчин потім остудили до температури приблизно 50-55°C, внесли зародки кристалізації (2,0 г, 4,3 ммоль), остудили далі до температури приблизно 18-22°C і перемішували протягом 1 год. Осад, що випав, відфільтрували, промили денатурованим спиртом (5,00 кг) і висушили при температурі приблизно 75-80°C при зниженому тиску, одержавши твердий гемітарtrat [5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-аміну.

Т.пл 179°C

Спектр ^1H ЯМР зразка гемітартрата [5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-аміну мав наступні лінії:

^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm 1,34-1,75 (м, о, 7H); 1,88-1,99 (уш м, 2H); 2,42 (с, 3H); 2,53 (с, 3H); 2,54 (с, 3H); 2,75 (с, 3H); 2,76-2,89 (о, м, 2H); 3,35-3,48 (м, 4H); 4,35 (с, 1H); 6,90 (с, 1H); 7,20 (с, 1H); 8,44 (уш. с, 1H)

Приклад 2: [5-(4,6-диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-амін



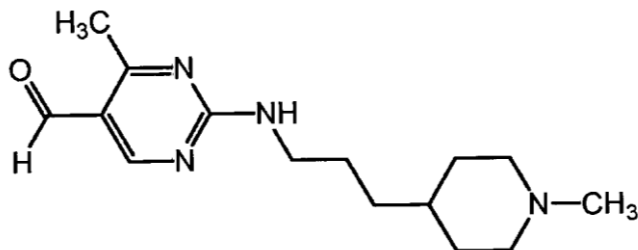
5

У колбу об'ємом 4 мл помістили 3,5-диметилбензол-1,2-діамін• 2HCl (69 мг, 0,33 ммоль), 4-метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіламіно]-піримідин-5-карбальдегід (92 мг, 0,33 ммоль), 2,3-дихлор-5,6-диціано-п-бензохінон (75 мг, 0,33 ммоль) і DMF (2 мл). Після додавання триетиламіну (0,09 мл, 0,66 ммоль) отриману суміш протягом 5 годин перемішували при кімнатній температурі. Потім отриману суміш розбавили 1 Н розчином NaOH (7,5 мл) і дихлорметаном (7,5 мл). Відділений органічний шар сконцентрували й очистили флеш-хроматографією, одержавши шукану сполуку.

МС: $[M+H]^+ = 393$

^1H ЯМР (600 МГц, Метанол- d_6) δ pp, 1,38-1,43 (м, 2H); 1,43-1,52 (м, 2H); 1,53-1,61 (уш м, 1H); 1,64-1,71 (м, 2H); 1,90-1,96 (уш м, 2H); 2,42 (с, 3H); 2,53 (с, 3H); 2,54 (с, 3H); 2,74 (с, 3H); 2,78-2,86 (уш м, 2H); 3,15-3,36 (м, 2H); 3,36-3,47 (м, 2H) 4,35 (с, 1H); 6,90 (с, 1H); 7,20 (с, 1H); 8,44 (уш. с, 1H)

Приклад 3: 4-метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіламіно]-піримідин-5-карбальдегід

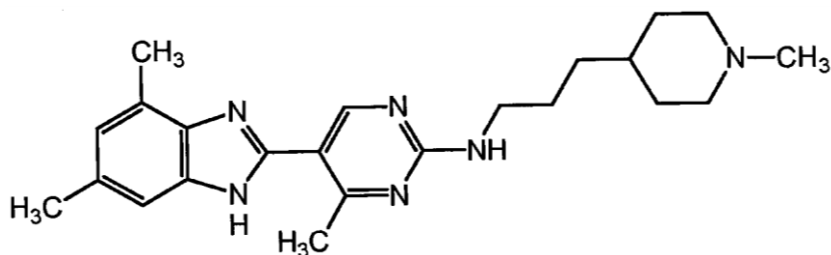


20

У реактор об'ємом 5 л із сорочкою і установленими верхньопривідною механічною мішалкою, вводом для подачі газоподібного азоту, термопарним датчиком температури і поршневим насосом фірми J-Кет помістили розчин 4-метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіламіно]-піримідин-5-карбонітрилу (160,0 г, 585 ммоль) у THF (1,6 л). Отриману суміш остудили до температури 5°C і за допомогою поршневого насоса протягом 2,33 годин додали діізобутилалюмогідрид (DIBAL-H) (1 М розчин у толуолі, 1,755 л, 1,755 моль), підтримуючи температуру суміші <8°C. Потім отриману суміш протягом 40 хвилин прогрівали до температури 20°C і протягом додаткових 3 годин витримували при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш погасили водним розчином H_2SO_4 (110 мл сірчаною кислоти у воді, повний об'єм 2 л). Гасіння робили протягом 1 години при температурі сорочки 0°C і внутрішній температурі суміші 20-30°C, цей процес йшов зі значним виділенням тепла. (Також була перевірену можливість гасіння зілля Рошеля. Цей підхід виявився успішним, але вимагав тривалого перемішування (після гасіння) для отримання двох прозорих шарів. Також використовували гасіння HCl, результати виявилися аналогічними гасінню сірчаною кислотою.) Отриману суміш перемішали протягом 45 хвилин і обережно злили водний шар з завислими твердими частинками. рН знятої водної фази довели до рН~10,6 за допомогою 50% розчину NaOH (336 мл). Шляхом екстрагування водної фази (2x2 л дихлорметану) і концентрування об'єднаних органічних фаз одержали масло, що використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

МС (EPI): розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_5$: 276,20; отримано m/z: 277,1 $[M+H]^+$.

Приклад 4: [5-(4,6-диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-амін



У конічну колбу об'ємом 2 л помістили 3,5-диметилбензол-1,2-діамін •2HCl (54,85 г, 262,3 ммоль) і Na₂S₂O₅ (64,82 г, 341,0 ммоль), а також розчин 4-метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіламіно]-піримідин-5-карбальдегіду (отриманого в Прикладі 3 вище) (72,5 г, 262,3 ммоль) у DMF (725 мл). Після додавання триетиламіну (73,1 мл, 524,6 ммоль) отриману суміш при перемішуванні нагріли на плитці до температури 90°C і витримували при цій температурі протягом 2 годин. Потім отриману суміш сконцентрували практично досуха і розділили між дихлорметаном (0,7 л) і 1 Н розчином NaOH (1 л). Отриману суміш перемішували протягом 1 години і потім відфільтрували, відділивши рясний твердий залишок, що утворився. Відділений твердий залишок висушили і потім розділили між хлороформом (700 мл) і насиченим водним розчином NaHCO₃ (700 мл). Фази відділили одну від одної, органічну фазу висушили над сульфатом натрію і сконцентрували, одержавши залишок. Залишок рекристалізували з гарячої суміші гептан/етилацетат (1,8:1, повний об'єм 840 мл) з первинною гарячою фільтрацією (відділили ~1 г маслянистого залишку) і кінцевим промиванням залишку на фільтрі сумішшю гептан/етилацетат (3:1, повний об'єм 250 мл), одержавши шукану сполуку у вигляді кристалічної твердої речовини.

¹H-ЯМР: (400 МГц, CD₃OD) δ, 8,43 (с, 1H); 7,20 (с, 1H); 6,89 (с, 1H); 3,42 (т, J = 7,0, 2H); 2,89-2,82 (м, 2H); 2,54 (с, 3H); 2,53 (с, 3H); 2,42 (с, 3H); 2,24 (с, 3H); 2,03-1,94 (м, 2H); 1,77-1,70 (м, 2H); 1,69-1,61 (м, 2H); 1,38-1,18 (м, 5H).

МС (EPI): розраховано для C₂₃H₃₂N₆: 392,27; отримано m/z: 393,2 [M+H]⁺.

Елементний аналіз для C₂₃H₃₂N₆• 0,25H₂O: Розраховано: С, 69,58; Н, 8,25; N, 21,17; Отримано: С, 69,45; Н, 8,06; N, 21,30.

Приклад 5: Гемітарtrat [5-(4,6-диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-аміну

У реактор об'ємом 50 мл із встановленою верхньопривідною механічною мішалкою, краплинною лійкою, зворотним холодильником, термopарним датчиком температури і динамічним вводом для подачі газоподібного азоту помістили [5-(4,6-диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-аміні (1,01 г, 2,58 ммоль) і EtOH (15 мл, абсолютний). Отриманий гетерогенний розчин нагріли до температури 50°C, при цьому суміш перетворилася в однорідний розчин. Потім при температурі 50°C протягом 2 хвилин по краплях додавали розчин L-виннокам'яної кислоти (0,193 г, 1,29 ммоль) у EtOH (5,0 мл, абсолютний). У місці додавання кислоти спостерігали невелике помутніння, однак постійний осад не утворювався. Після додавання кислоти отриманий однорідний розчин витримували при температурі 50°C протягом 30 хвилин. Потім отриманий розчин остидили до температури приблизно 20°C, і після витримання протягом приблизно 30 хвилин у розчині почалася нуклеація осаду. Отриману суміш витримували при температурі приблизно 20°C протягом 4,5 годин. Твердий осад, що утворився, відфільтрували з відсмоктуванням і висушували у вакуумній печі під стандартним вакуумом з магістралі при температурі 50°C протягом 2,5 днів. Після повного видалення розчинника одержали шукану сполуку у вигляді кристалічної твердої речовини.

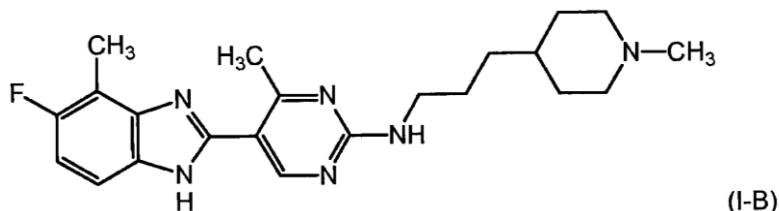
Приклад 6: Рекристалізація гемітарtrату [5-(4,6-диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-аміну

Представницький приклад гемітарtrату сполуки формули (I-A), приготовленого в Прикладі 5 вище, рекристалізували в такий спосіб. У круглодонну колбу об'ємом 500 мл із встановленою верхньопривідною механічною мішалкою, зворотним холодильником і датчиком температури помістили гемітарtrat [5-(4,6-диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-аміну (8,03 г, 17,2 ммоль) і EtOH (160 мл, абсолютний). Отриману неоднорідну суміш нагріли до температури кипіння використуваного розчинника (77,3°C). Підтримуючи кипіння, через шприц по краплях додали H₂O (1,6 мл) і одержали однорідний розчин. Отриманий розчин кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин і потім протягом 90 хвилин остидили до температури приблизно 21,3°C. Після досягнення вказаної температури і 30-хвилинної витримки в розчині почалася нуклеація осаду. Отриману суміш

витримували при вказаній температурі протягом додаткових 4 годин. Твердий осад, що утворився, відфільтрували з відсмоктуванням і висушували при кімнатній температурі під стандартним вакуумом з магістралі протягом 20 годин. Отриманий залишок потім далі висушували при температурі 50°C у вакуумній печі протягом 20 годин, одержавши шукану

сполуку у вигляді кристалічної твердої речовини.

Приклад 8: [5-(5-фтор-4-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-амін



У конічну колбу об'ємом 2 л помістили 4-фтор-3-метилбензол-1,2-діамін•HCl (46,32 г, 262,3 ммоль), Na₂S₂O₅ (64,82 г, 341,0 ммоль) і 4-метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіламіно]-піримідин-5-карбальдегід (72,5 г, 262,3 ммоль) у DMF (725 мл). Потім в отриману суміш додали триетиламін (36,6 мл, 262,3 ммоль), при перемішуванні нагріли суміш на плитці до температури 90°C і витримали її при цій температурі протягом 2 годин. Потім отриману суміш сконцентрували практично досуха і розділили між дихлорметаном (1 л) і 1 Н розчином NaOH (1 л). Після розділення шарів водну фазу повторно екстрагували дихлорметаном (1 л). Потім об'єднані органічні фази промили насиченим водним розчином NaHCO₃ (1,6 л). Після цього органічні фази екстрагували 1 М одно/двоосновним фосфатним буфером (pH 5,62, 1,23 л). Потім 50% розчином NaOH (80 мл) pH водної фази довели до pH 10,8, отриманий неоднорідний шар екстрагували дихлорметаном (1,5 л і 500 мл), і об'єднані органічні фази сконцентрували, одержавши шукану сполуку.

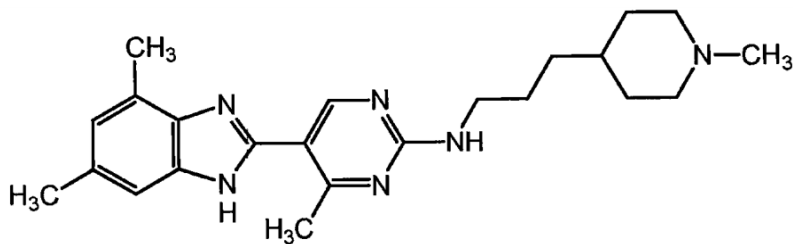
Шукану сполуку рекристалізували з гарячої суміші гептан/етилацетат (2:1, повний об'єм 1,15 л) з первинною гарячою фільтрацією і кінцевим промиванням залишку на фільтрі сумішшю гептан/етилацетат (3:1, повний об'єм 250 мл), одержавши шукану сполуку у вигляді кристалічної твердої речовини.

¹H-ЯМР: (400 МГц, CD₃OD) δ, 8,45 (с, 1H); 7,37 (дд, J = 8,8; 4,4, 1H); 6,99 (дд, J = 10,3; 8,8, 1H); 3,42 (т, J = 7,0, 2H); 2,89-2,82 (м, 2H); 2,54 (с, 3H); 2,49 (д, J = 1,6, 3H); 2,24 (с, 3H); 2,03-1,94 (м, 2H); 1,77-1,70 (м, 2H); 1,69-1,61 (м, 2H); 1,38-1,18 (м, 5H).

МС (EPI): розраховано для C₂₂H₂₉FN₆: 396,2; отримано m/z: 397,2 [M+H]⁺

Елементний аналіз для C₂₂H₂₉FN₆: Розраховано: C, 66,64; H, 7,37; N, 21,19. Отримано: C, 66,31; H, 7,61; N, 21,19.

Приклад 9: [5-(4,6-диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-амін



СТАДІЯ А:

4-метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіламіно]-піримідин-5-карбонітрил (10,0 г, 36,6 ммоль) перемішали із сухим толуолом (80,7 г) в атмосфері азоту. Потім при температурі 3-10°C протягом 80 хвилин додавали діізобутиллаюмогідрид (DIBAL-H) (20% розчин у толуолі) (62,6 г, 88,0 ммоль). Отриману суміш витримували при температурі 10-20°C протягом 65 хвилин і потім протягом 15 хвилин додавали в неї етилацетат (9,0 г, 102,1 ммоль). Після 30-хвилинного перемішування при кімнатній температурі жовтий розчин, що вийшов, протягом 60 хвилин по краплях додавали до розчину 37% водної соляної кислоти (16,0 г, 162,4 ммоль) у воді (70,0 г) при температурі приблизно 20°C (екзотермічна реакція, виділення газу). Отриману двофазну суміш протягом ночі перемішували при кімнатній температурі і потім протягом 20 хвилин

додавали гідроксид натрію (30% розчин у воді) (34,1 г, 255,8 ммоль), що призвело до утворення третього шару (жовтогаряче масло). Отриману суміш перемішували при температурі 35-40°C протягом 30 хвилин, потім шарам дали розділитися і видалили водяний шар і середній жовтогарячий шар. Тoluольну органічну фазу, яка залишилася, екстрагували сумішшю 37% водної соляної кислоти (3,60 г, 36,5 ммоль) і води (60,4 г) при кімнатній температурі. Отриманий водяний шар (який містить 4-метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіламіно]-піримідин-5-карбальдегід) використовували на наступній стадії без подальшого очищення або виділення продукту.

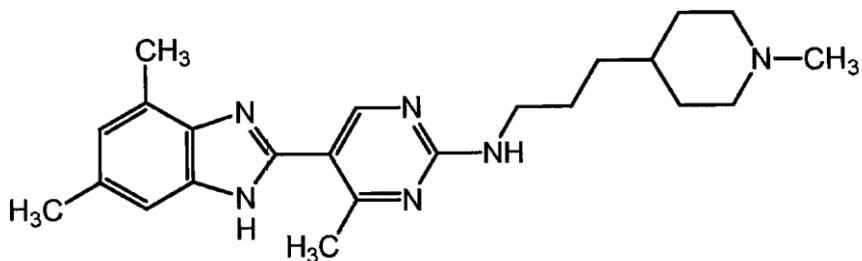
СТАДІЯ В:

У чистому реакторі розмішали метабісульфіт натрію (4,87 г, 25,6 ммоль) і 3,5-диметилбензол-1,2-діамін • 1,5HCl (4,87 г, 25,6 ммоль) у воді (64,9 г) і додали 37% водяну соляну кислоту (3,61 г, 36,5 ммоль). До отриманої суміші при кімнатній температурі протягом 9 хвилин додавали водну фазу, отриману на СТАДІЇ А вище (помірно екзотермічна реакція). Потім отриману суміш нагріли до температури 55-65°C і витримали при вказаній температурі протягом 2-3 годин (відкритий реактор, O₂ з повітря). По завершенні реакції (контрольованої за допомогою ВЕРХ) отриману суміш остудили до кімнатної температури і профільтрували для видалення нерозчинних солей, що випали в осад.

СТАДІЯ С:

Карбонат калію (25,3 г, 183,0 ммоль) при кімнатній температурі розчинили у воді (100,0 г), додали 2-метилтетрагідрофуран (9,0 г) і потім протягом 60 хвилин по краплях додавали отриманий на Стадії В фільтрат, що призвело до осадження шуканого продукту. Отриману суспензію протягом ночі перемішували при кімнатній температурі, осад відділили фільтруванням і промили водою (60,5 г), одержавши шукану сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Приклад 10: [5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-амін



СТАДІЯ А:

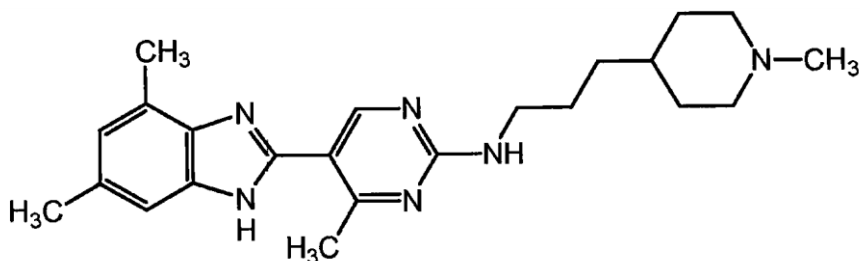
4-метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіламіно]-піримідин-5-карбальдегід (отриманий з 4-метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіламіно]-піримідин-5-карбонітрилу відновленням над Нікелем Ренея) (20,0 г, 72,4 ммоль) при кімнатній температурі розмішали у воді (60,0 г). Потім по краплях додали соляну кислоту (37% водний розчин) до повного розчинення твердого осаду (10,0 г, 101,5 ммоль).

СТАДІЯ В :

У реактор об'ємом 1 л помістили сульфід натрію (9,15 г, 72,6 ммоль) і 3,5-диметилбензол-1,2-діамін • 2HCl (15,2 г, 72,7 ммоль). Тверді речовини при кімнатній температурі розмішали у воді (120,0 г) і додали соляну кислоту (37% водний розчин, 4,25 г, 43,1 ммоль) і потім воду (20,0 г). Отриману суміш перемішали протягом приблизно 5 хвилин і потім нагріли до температури 45-50°C. Протягом 40 хвилин двома порціями додавали приготовлений на Стадії А розчин і отриману суміш перемішували (відкритий реактор, O₂ з повітря) протягом 2 год. 20 хвилин при температурі 55-62°C. Потім отриману суміш остудили до температури 45°C і додали гідроксид натрію (30% водний розчин) (11,5 г, 86,3 ммоль) і потім 2-метилтетрагідрофуран (200,0 г). Після коректування pH гідроксидом натрію (30% водний розчин) (27,3 г, 204,8 ммоль) отриману двофазну суміш перемішували при температурі 45-52°C протягом 25 хвилин. Фази, що утворилися, розділили і водний шар злили. До органічної фази додали воду (100,0 г) і отриману суміш перемішували при температурі 45-52°C протягом 20 хвилин. Фазам, що утворилися, знову дали розшаруватися і злили водний шар. До органічної фази, що залишилася, протягом приблизно 60 хвилин при температурі 50°C по краплях додавали циклогексан (122,0 г). Після додавання циклогексану отриману суміш повільно остудили до кімнатної температури, що призвело до спонтанного початку кристалізації. Отриману суміш витримали при температурі 0°C

протягом 2 годин, фільтрацією відділили твердий осад, промили його циклогексаном (61,0 г) і висушили при зниженому тиску при температурі 65°C, одержавши шукану сполуку у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

Приклад 11: [5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-амін



СТАДІЯ А:

4-метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіламіно]-піримідин-5-карбальдегід (отриманий з 4-метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіламіно]-піримідин-5-карбонітрилу відновленням над Нікелем Ренея) (22,5 г, 81,4 ммоль) при кімнатній температурі розмішували у воді (67,7 г). Потім по краплях додали соляну кислоту (37% водний розчин) (9,67 г, 98,1 ммоль) до повного розчинення твердого осаду.

СТАДІЯ В:

У реактор об'ємом 500 мл помістили сульфід натрію (10,30 г, 81,8 ммоль) і 3,5-диметилбензол-1,2-діамін• 2HCl (17,10 г, 81,7 ммоль). Тверді речовини при кімнатній температурі розмішували у воді (135,6 г) і додали соляну кислоту (37% водний розчин) (6,40 г, 64,9 ммоль) у воді (21,6 г). Отриману суміш протягом 20 хвилин нагрівали до температури 45-50°C. В отриману суміш протягом 30 хвилин по краплях додавали приготовлений на Стадії А розчин. Потім отриману суміш витримували при температурі 60°C протягом 2,5 год. (відкритий реактор, O₂ повітря). По завершенні реакції (контрольованої за допомогою ВЕРХ) отриману суміш профільтрували для видалення нерозчинних солей, що випали в осад.

СТАДІЯ С:

У чистому реакторі об'ємом 500 мл розчинили карбонат калію (56,27 г, 407,2 ммоль) у воді (202,5 г) і при кімнатній температурі додали 2-метилтетрагідрофуран (20,3 г). Потім протягом 2 годин по краплях додавали отриманий на СТАДІЇ В вище фільтрат. Отриману суспензію жовтуватого кольору протягом ночі перемішували при кімнатній температурі, осад, що випав, відділили фільтруванням і промили водою.

Потім у реактор помістили вологий продукт/осад (49,26 г) і 2-метилтетрагідрофуран (200,0 г) і нагріли отриману суміш до температури 50°C для розчинення осаду. Отриманий розчин двічі промили сумішшю гідроксиду натрію (30% водний розчин) (7,58 г, 60,6 ммоль і 7,56, 60,8 ммоль, відповідно) з водою (40,0 м і 40,5 г, відповідно) при температурі 45-55°C і потім один раз промили водою (40,1 г). Після видалення водної фази протягом 50 хвилин при температурі 50°C по краплях додавали циклогексан (135,0 г), що призвело до спонтанного початку кристалізації. Отриману суміш потім повільно остудили до температури 0°C і витримали при вказаній температурі протягом 1 год. Твердий осад відділили фільтрацією, промили його циклогексаном (60,0 г) і висушили при зниженому тиску при температурі 65°C, одержавши шукану сполуку у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

Приклад 12: Гемітарtrat [5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-аміну

У реактор об'ємом 2 л в атмосфері азоту помістили [5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-амін (200,0 г, 486 ммоль). У реактор послідовно додали денатурований етанол (770,0 г), потім ізопропанол (230 г) і нагріли отриману суміш до температури 45°C, одержавши прозорий жовтий розчин. До отриманого розчину протягом 70 хвилин при температурі 40-50°C додавали розчин L-(+)-виннокам'яної кислоти (36,5 г, 243 ммоль) у денатурованому етанолі (294,0 г). Отриманий розчин витримали при температурі 40-50°C протягом 75 хвилин, що призвело до початку кристалізації. Отриману суспензію повільно остудили до температури 15°C, протягом ночі витримали при вказаній температурі, і потім остудили далі до температури 0°C. Після витримування при температурі 0°C протягом 3 год. 15 хвилин шукану сполуку у вигляді осаду відділили фільтруванням, промили холодним денатурованим етанолом (400 г) і висушили при зниженому тиску при

температурі 45°C, одержавши шукану сполуку у вигляді кристалічної твердої речовини жовтуватого кольору.

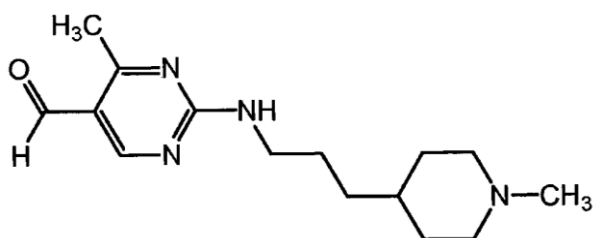
Приклад 13: Гемітарtrat [5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-аміну

[5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-амін (4,6 г, 10,8 ммоль) розчинили в денатурованому етанолі (24,3 г) при температурі 40-50°C. Потім додали циклогексан (15,6 г) і отриману суміш нагріли до точки кипіння при атмосферному тиску, щоб відігнати розчинник. Азеотропну перегонку продовжували доти, поки температура кипіння суміші не досягла 75°C. Після перегонки додали денатурований етанол (12,5 г) і отриманий розчин при перемішуванні нагріли до температури 40-50°C. Потім протягом 45 хвилин додали розчин L-(+)-виннокам'яної кислоти (0,80 г, 5,4 ммоль) у денатурованому етанолі (6,7 г), витримали отриману суміш при температурі 40-50°C протягом 40 хвилин і потім внесли кристали-зародки шуканого гемітарtrату. Отриману суспензію витримали при температурі 40-50°C протягом 4 год., потім повільно остудили до кімнатної температури і протягом ночі витримали при кімнатній температурі. Отриману суміш потім протягом 30-60 хвилин остудили до температури 0°C, осад, що випав, зібрали фільтруванням, промили денатурованим етанолом (10,0 г) у два прийоми і висушили при зниженому тиску при температурі 40-50°C, одержавши шукану сполуку у вигляді кристалічної твердої речовини білого кольору.

Приклад 14: Рекристалізація гемітарtrату [5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-аміну

У реактор об'ємом 500 мл помістили гемітарtrat [5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-аміну (24,0 г, 25,7 ммоль) і метанол (63,0 г). Отриману суміш витримували при температурі 50°C протягом 15 хвилин до повного розчинення твердого осаду. Потім додали денатурований етанол (105,0 г) і отриману суміш профільтрували (при температурі 50°C) для видалення частинок, що не розчинилися. Зібраний фільтрат на короткий час нагріли до точки кипіння, остудили до температури приблизно 60°C і потім внесли кристали-зародки шуканого гемітарtrату. Для кристалізації отриману суміш витримали відповідно до наступного профілю температури: 1 год. при температурі 60°C, охолодження до температури 40°C протягом 2 год., нагрівання до температури 50°C протягом 1 год., охолодження до температури 30°C протягом 2 год., нагрівання до температури 40°C протягом 1 год., охолодження до температури 20°C протягом 2 год., нагрівання до температури 30°C протягом 1 год., охолодження до температури 10°C протягом 2 год., нагрівання до температури 20°C протягом 1 год., потім охолодження до температури 0°C протягом 2 год. Отриману суспензію витримували при температурі 0°C протягом 7 год., потім твердий осад, що випав, відділили фільтрацією з відсмоктуванням, промили денатурованим етанолом (3×30,0 г) і висушили in vacuo при температурі 40°C, одержавши шукану сполуку у вигляді кристалічної твердої речовини білого кольору.

Приклад 15: 4-метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіламіно]-піримідин-5-карбальдегід



У приведеній нижче процедурі представлений протокол отримання шуканої сполуки. Шукану сполуку одержували декілька разів, слідуючи приведеному нижче протоколу.

У посудину при кімнатній температурі помістили мурашину кислоту (800 мл) і 4-метил-2-(3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрил (100 г), отриману суміш перемішали до отримання прозорого розчину і потім остудили до температури 10-15°C. Додали воду (200 мл) і отриману суміш остудили до температури в діапазоні від -2 до 0°C. Потім, підтримуючи температуру суміші в діапазоні від -2 до 0°C, додали Нікель Ренея® (160 г) і перемішували отриману суміш при вказаній температурі протягом 2-3 годин. Потім отриману суміш відфільтрували для відділення Нікелю Ренея® і промили осад, що залишився на фільтрі, водою (100мл). Отриманий фільтрат остудили до температури 0-5°C і повільно обробили 50% розчином карбонату натрію у воді (3,0 л) до отримання рН розчину в межах рН~10. Потім

додали толуол (400 мл), отриману суміш перемішали при кімнатній температурі протягом приблизно 30 хвилин і потім дали їй відстоятися протягом приблизно 1 години. Шари, що утворилися, розділили і водну фазу промили толуолом (400 мл ×2). Об'єднані толуольну фазу і змив перегнали при температурі 55-60°C для видалення толуолу, одержавши шукану сполуку у вигляді маслянистого залишку.

До отриманого залишку додали гексан (100 мл), отриману суміш перемішували протягом 30 хвилин і потім перегнали під вакуумом, одержавши залишок. До отриманого залишку додали гексан (200 мл), отриману суміш остудили до температури 10-15°C і потім перемішували при вказаній температурі протягом 1 години, що призвело до випадання осаду. Отриману суміш відфільтрували, осад, що залишився на фільтрі, промили гексаном (50 мл) і потім висушили спочатку при зниженому тиску і потім у відкритій печі при температурі 30-35°C, одержавши шукану сполуку у вигляді твердої речовини білувато-світло-жовтого кольору.

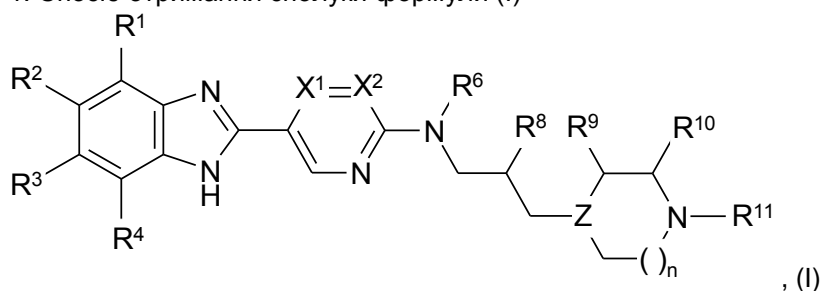
Приклад 16. Композиція для перорального застосування

Як конкретне здійснення лікарської форми для перорального застосування, 100 мг отриманої в Прикладі 1 сполуки розмішують з досить тонко подрібненою лактозою до отримання загальної маси в діапазоні від 580 до 590 мг для заповнення твердої желатинової капсули розміру O.

Наведений вище технічний опис містить дані про принципи, що лежать в основі даного винаходу, і ілюструють його приклади, однак варто розуміти, що практичне застосування винаходу поширюється на всі звичайні варіації, адаптації і (або) модифікації, відповідно до нижчеподаних пунктів формули винаходу і їх еквівалентів.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб отримання сполуки формули (I)



де

R^1 , R^2 , R^3 і R^4 кожен незалежно вибраний із групи, яка включає H, C_{1-4} алкіл, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, феніл, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, галоген, $-NO_2$, $-OC_{1-4}$ алкіл, $-SC_{1-4}$ алкіл, $-S(O)C_{1-4}$ алкіл, $-SO_2C_{1-4}$ алкіл, $-C(O)C_{1-4}$ алкіл, $-C(O)$ феніл, $-C(O)NR^aR^b$, $-CO_2C_{1-4}$ алкіл, $-CO_2H$, $-C(O)NR^aR^b$ і $-NR^aR^b$; де R^a і R^b кожен незалежно вибраний із групи, яка включає H, C_{1-4} алкіл і C_{3-7} циклоалкіл;

X^1 являє собою $C-R^c$; де R^c вибраний із групи, яка включає H, метил, гідроксиметил, диметиламінометил, етил, пропіл, ізопропіл, $-CF_3$, циклопропіл і циклобутил;

X^2 являє собою N;

n дорівнює 1 або 2;

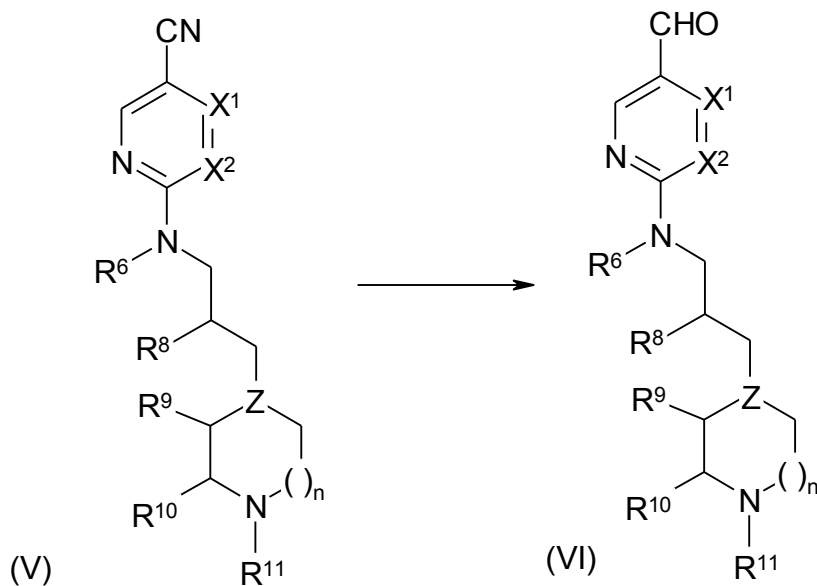
Z вибраний із групи, яка включає N, CH і $C(C_{1-4}$ алкіл);

R^6 вибраний із групи, яка включає H, C_{1-6} алкіл і моноциклічний циклоалкіл;

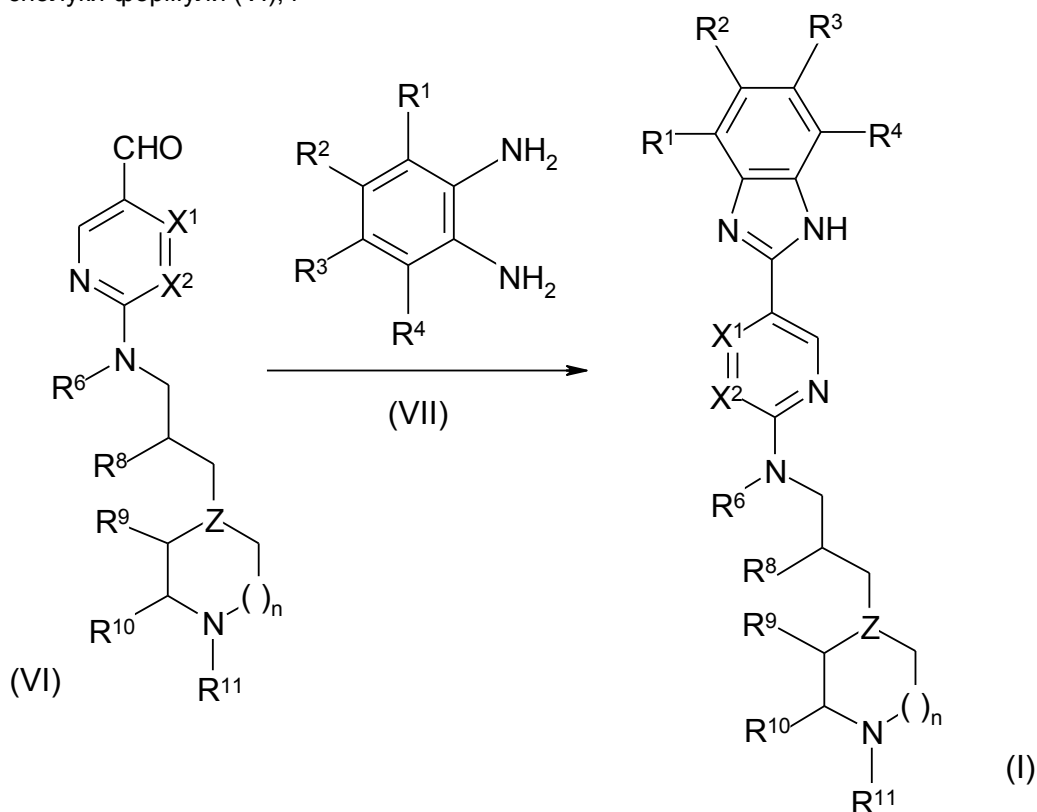
R^8 вибраний із групи, яка включає H і C_{1-4} алкіл;

R^9 , R^{10} і R^{11} кожен незалежно вибраний із групи, яка включає H і C_{1-4} алкіл;

або її фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично прийнятних проліків або фармацевтично активного метаболіту, в якому здійснюють наступні стадії:



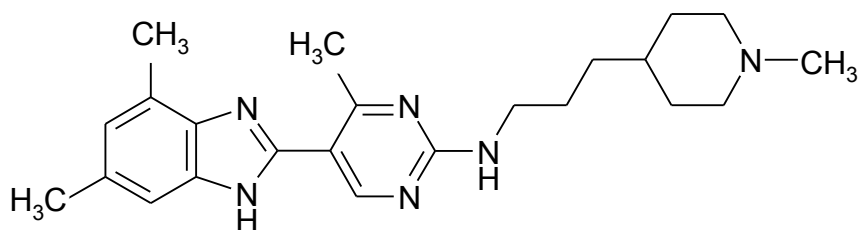
взаємодію сполуки формули (V) із системою відновлювального агента у відповідному розчиннику при температурі в діапазоні від приблизно 0 °C до приблизно 25 °C з утворенням сполуки формули (VI); і



5

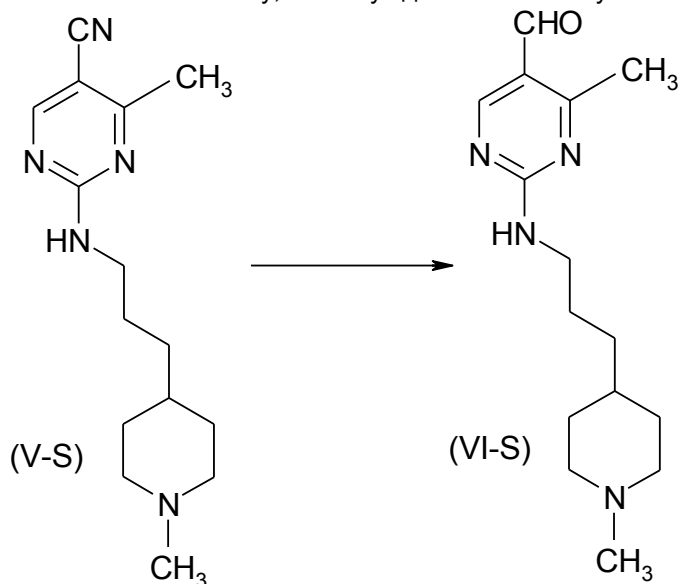
взаємодію сполуки формули (VI) зі сполукою формули (VII) у присутності системи окиснюючого агента у відповідному розчиннику, при температурі в діапазоні від приблизно 25 °C до приблизно 100 °C.

2. Спосіб отримання сполуки формули (I-A)

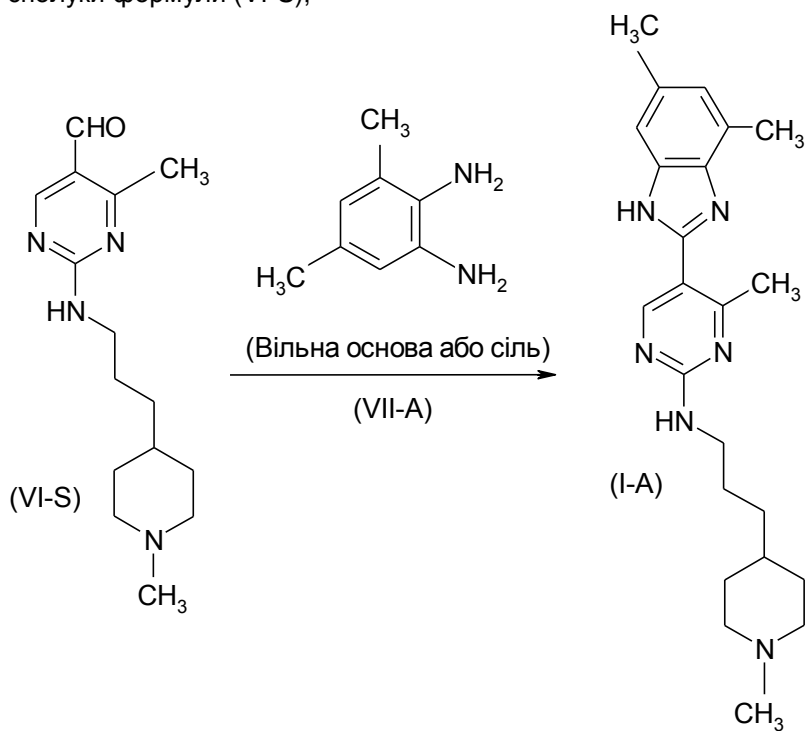


(I-A)

або її фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично прийнятних проліків і фармацевтично активного метаболіту, в якому здійснюють наступні стадії:



- 5 взаємодію сполуки формули (V-S) із системою відновлювального агента у відповідному розчиннику при температурі в діапазоні від приблизно 0 °C до приблизно 25 °C з утворенням сполуки формули (VI-S);



- 10 взаємодію сполуки формули (VI-S) зі сполукою формули (VII-A) у присутності системи окиснюючого агента у відповідному розчиннику, при температурі в діапазоні від приблизно 25 °C до приблизно 100 °C з утворенням сполуки формули (I-A).

3. Спосіб за п. 2, де згадану систему відновлювального агента вибирають із групи, яка складається з DIBAL-H, Нікелю Ренея® і джерела водню.

4. Спосіб за п. 2, де згадана система відновлювального агента являє собою DIBAL-H; причому DIBAL-H використовують у кількості в діапазоні від приблизно 1,0 до приблизно 5 молярних еквівалентів; і розчинник для взаємодії сполуки формули (V-S) вибирають із групи, яка складається з безводного толуолу і безводного THF.

5. Спосіб за п. 4, де DIBAL-H використовують у кількості приблизно 2,5 молярного еквівалента.

6. Спосіб за п. 2, де згадана система відновлювального агента являє собою Нікель Ренея® і джерело водню; причому згадане джерело водню являє собою мурашину кислоту; і розчинник для взаємодії сполуки формули (V-S) являє собою воду.

7. Спосіб за п. 6, де Нікель Ренея® використовують у кількості приблизно 200 % мас., а мурашина кислота присутня в надлишку.

8. Спосіб за п. 2, де сполуку формули (V-S) піддають взаємодії із системою відновлювального агента при температурі в діапазоні від приблизно 5 °C до приблизно 25 °C.

9. Спосіб за п. 2, де сполуку формули (VII-A) використовують у формі відповідної вільної основи.

10. Спосіб за п. 2, де сполуку формули (VII-A) використовують у кількості в діапазоні від приблизно 1 до приблизно 1,25 молярного еквівалента.

11. Спосіб за п. 10, де сполуку формули (VII-A) використовують у кількості в діапазоні від приблизно 1 до приблизно 1,1 молярного еквівалента.

12. Спосіб за п. 2, де згадану систему окиснюючого агента вибирають із групи, яка складається з $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ /повітря і Na_2SO_3 /повітря.

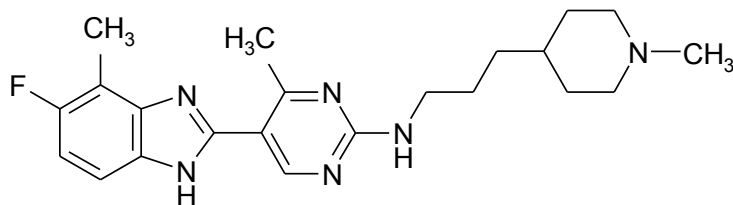
13. Спосіб за п. 2, де згаданий окиснюючий агент або систему окиснюючого агента використовують у кількості в діапазоні від приблизно 0,90 до приблизно 1,5 молярного еквівалента.

14. Спосіб за п. 13, де згадану систему окиснюючого агента використовують у кількості приблизно 1 молярний еквівалент.

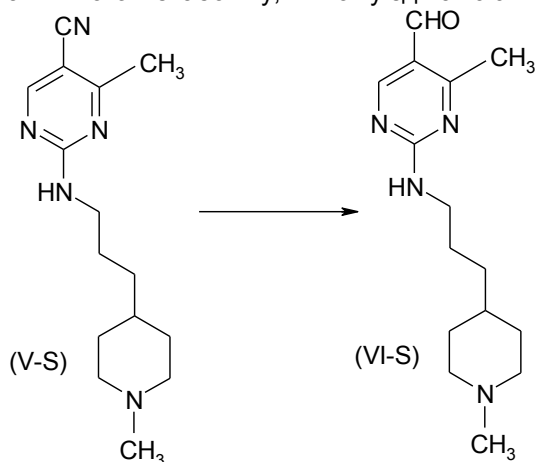
15. Спосіб за п. 2, де сполуку формули (VI-S) піддають взаємодії зі сполукою формули (VII-A) у воді.

16. Спосіб за п. 2, де сполуку формули (VI-S) піддають взаємодії зі сполукою формули (VII-A) при температурі в діапазоні від приблизно 55 °C до приблизно 65 °C.

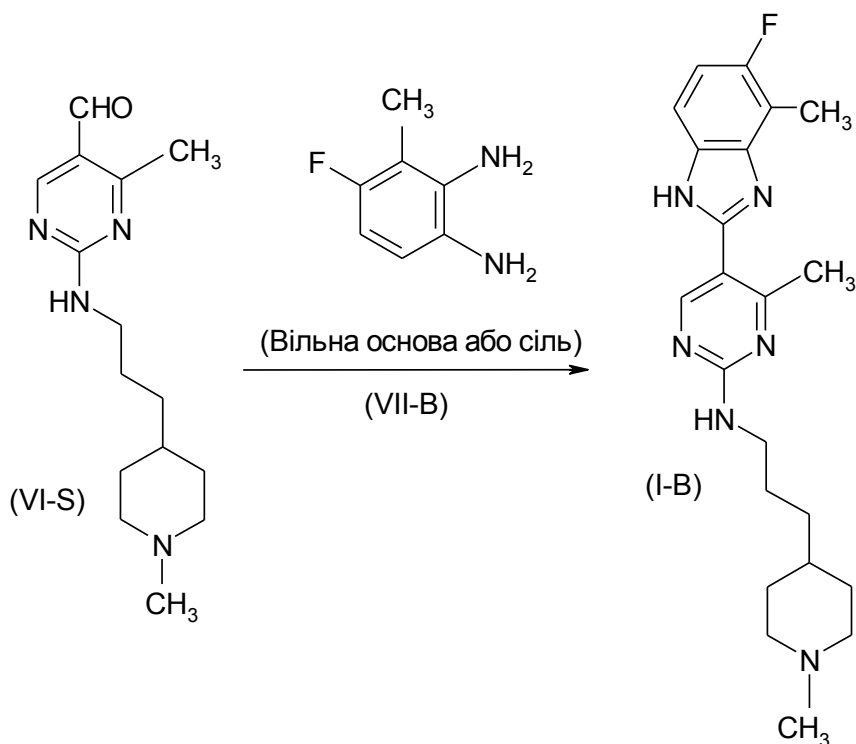
17. Спосіб отримання сполуки формули (I-B)



або її фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично прийнятних проліків і фармацевтично активного метаболіту, в якому здійснюють наступні стадії:



взаємодію сполуки формули (V-S) із системою відновлювального агента у відповідному розчиннику при температурі в діапазоні від приблизно 0 °C до приблизно 25 °C; з утворенням сполуки формули (VI-S); і



взаємодію сполуки формули (VI-S) зі сполукою формули (VII-B) у присутності системи окиснюючого агента у відповідному розчиннику, при температурі в діапазоні від приблизно 25 °C до приблизно 100 °C, з утворенням сполуки формули (I-B).

18. Спосіб за п. 17, де згадану систему відновлювального агента вибирають із групи, яка складається з DIBAL-H, Нікелю Ренея® і джерела водню.

19. Спосіб за п. 17, де згадана система відновлювального агента являє собою DIBAL-H; причому DIBAL-H використовують у кількості в діапазоні від приблизно 1 до приблизно 5 молярних еквівалентів; і розчинник для взаємодії сполуки формули (V-S) вибирають із групи, яка складається з безводного THF і безводного толуолу.

20. Спосіб за п. 19, де DIBAL-H використовують у кількості приблизно 2,5 молярного еквівалента.

21. Спосіб за п. 17, де згадана система відновлювального агента являє собою Нікель Ренея® і джерело водню; причому згадане джерело водню являє собою мурашину кислоту; і розчинник для взаємодії сполуки формули (V-S) являє собою воду.

22. Спосіб за п. 21, де Нікель Ренея® використовують у кількості приблизно 20 % мас., а мурашина кислота присутня в надлишку.

23. Спосіб за п. 17, де сполуку формули (V-S) піддають взаємодії із системою відновлювального агента при температурі в діапазоні від приблизно 5 °C до приблизно 25 °C.

24. Спосіб за п. 17, де сполуку формули (VII-B) використовують у формі відповідної вільної основи.

25. Спосіб за п. 17, де сполуку формули (VII-B) використовують у кількості в діапазоні від приблизно 1 до приблизно 1,25 молярного еквівалента.

26. Спосіб за п. 25, де сполуку формули (VII-B) використовують у кількості в діапазоні від приблизно 1 до приблизно 1,1 молярного еквівалента.

27. Спосіб за п. 17, де згадану систему окиснюючого агента вибирають із групи, яка складається з Na₂S₂O₅/повітря і Na₂SO₃/повітря.

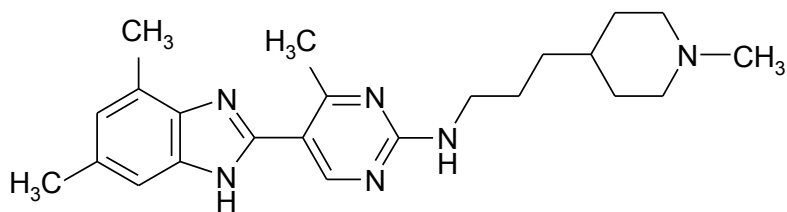
28. Спосіб за п. 17, де згадану систему окиснюючого агента використовують у кількості в діапазоні від приблизно 0,90 до приблизно 1,5 молярного еквівалента.

29. Спосіб за п. 28, де згадану систему окиснюючого агента використовують у кількості приблизно 1 молярний еквівалент.

30. Спосіб за п. 17, де сполуку формули (VI-S) піддають взаємодії зі сполукою формули (VII-B) у воді.

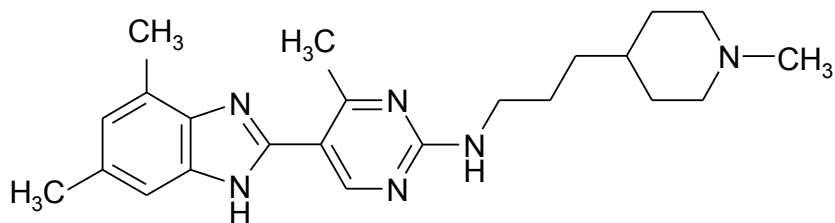
31. Спосіб за п. 17, де сполуку формули (VI-S) піддають взаємодії зі сполукою формули (VII-B) при температурі в діапазоні від приблизно 55 °C до приблизно 65 °C.

32. Кристалічний гемітарtrat сполуки формули (I-A)



(I-A).

33. Кристалічний гемітарtrat сполуки формули (I-A)

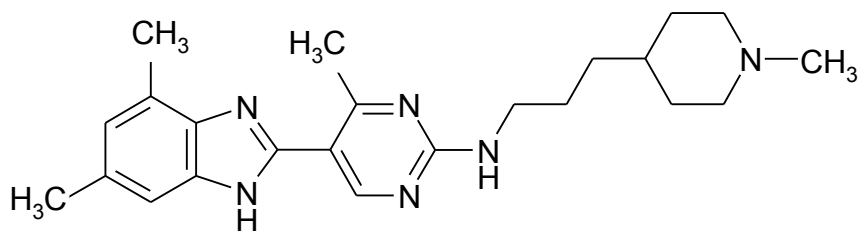


, (I-A)

порошкова дифрактограма якого містить наступні дифракційні піки:

Положення [$^{\circ}2\theta$]	Міжплощинна відстань [Å]
6,49	13,62
8,58	10,30
9,17	9,64
10,35	8,55
10,75	8,23
16,72	5,30
17,46	5,08
18,89	4,70
23,60	3,77

5 34. Спосіб отримання гемітартрату сполуки формули (I-A)



, (I-A)

в якому здійснюють наступні стадії:

розчинення сполуки формули (I-A) в органічному розчиннику з отриманням розчину;
 нагрівання згаданого розчину до першої температури в діапазоні від приблизно 35 °C до
 10 приблизно точки кипіння використовуваного розчинника;

додавання L-виннокам'яної кислоти з утворенням розчину тартрату; і
 нагрівання згаданого розчину тартрату до другої температури в діапазоні від приблизно 50 °C
 до приблизно точки кипіння використовуваного розчинника з отриманням гарячої суміші.

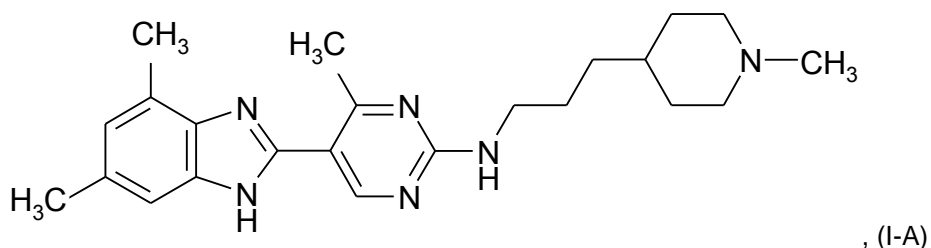
35. Спосіб за п. 34, де згадана перша температура згаданого нагрівання складає приблизно
 15 50 °C.

36. Спосіб за п. 34, де L-виннокам'яну кислоту додають у кількості приблизно 0,5 молярного
 еквівалента.

37. Спосіб за п. 34, де згадана друга температура являє собою температуру в діапазоні від
 приблизно 70 °C до приблизно 75 °C.

20 38. Спосіб за п. 34, в якому додатково здійснюють стадію охолодження згаданої гарячої суміші
 до температури в діапазоні від приблизно 0 °C до приблизно -5 °C.

39. Спосіб рекристалізації гемітартрату сполуки формули (I-A)



в якому здійснюють наступні стадії:

розчинення гемітартрату сполуки формули (I-A) у суміші води й органічного розчинника або суміші органічних розчинників; і

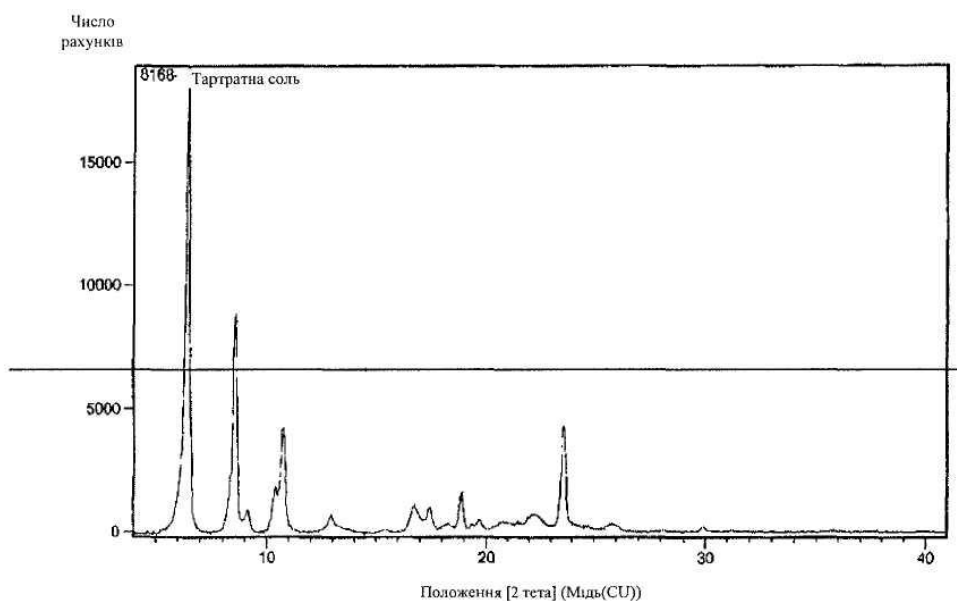
- 5 видалення достатньої кількості води з отриманням суміші, що має точку кипіння в діапазоні від приблизно 78 °C до приблизно 80 °C.

40. Спосіб за п. 39, де згаданий гемітартрат сполуки формули (I-A) розчиняють у суміші одного з наступних складів: суміш води і денатурованого етанолу; і суміш метанолу і денатурованого етанолу.

- 10 41. Спосіб за п. 40, де згаданий гемітартрат сполуки формули (I-A) розчиняють у суміші води і денатурованого етанолу; причому воду в згаданій суміші використовують в кількості від приблизно 1 % до приблизно 1,5 % мас.

42. Спосіб за п. 41, де згадану воду використовують в кількості приблизно 1,4 % мас.

- 15 43. Спосіб за п. 39, де згадане розчинення проводять у суміші води й органічного розчинника; і додатково здійснюють стадію нагрівання згаданого гемітартрату сполуки формули (I-A) у згаданій суміші води й органічного розчинника для азеотропного видалення води.



Порошкова дифрактограма для зразка кристалічного гемітартрату сполуки формули (I-A)

Фіг. 1

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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

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