



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **118754**

(13) **C2**

(51) МПК

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2015 09634	(72) Винахідник(и):	Хікі Магалі Б. (US), Хорнс Штефан (CH), Лохнер Зузанне (DE), Конца Маттео (CH)
(22) Дата подання заявки:	06.03.2014	(73) Власник(и):	ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium (BE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	11.03.2019	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/773,706, 61/776,260, 61/784,909	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2012184740 A1, 19.07.2012 US 2007244126 A1, 18.10.2007 CAIRA M. R., "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE (19980101), vol. 198, doi:10.1007/3-540- 69178-2_5, ISSN 0340-1022, pages 163-208
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	06.03.2013, 11.03.2013, 14.03.2013		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.11.2015, Бюл.№ 22		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	11.03.2019, Бюл.№ 5		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2014/021130, 06.03.2014		

(54) БЕНЗІМІДАЗОЛ-2-ІЛПІРИМІДИНОВІ МОДУЛЯТОРИ ГІСТАМІНОВОГО РЕЦЕПТОРА H₄

(57) Реферат:

Бензімідазол-2-ілпіримідини, способи їхнього очищення, фармацевтичні композиції і способи лікування станів захворювання, порушень і патологічних станів, опосередкованих активністю гістамінових рецепторів H₄, включаючи алергію, астму, аутоімунні захворювання й свербіж.

UA 118754 C2

Ця заявка заявляє пріоритет щодо попередньої заявки на патент США 61/773,706, поданої 6 березня 2013 р., попередньої заявки на патент США 61/776,260, поданої 11 березня 2013 р., і попередньої заявки на патент США 61/784,909, поданої 14 березня 2013 р.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ ВІДНОСИТЬСЯ ВІНАХІД

5 Цей винахід відноситься до деяких бензімідазол-2-ілпіримідинів, способів їхнього очищення, фармацевтичних композицій, що містять зазначені сполуки, способів їхнього отримання й застосування для лікування станів захворювання, порушень і патологічних станів, опосередкованих активністю гістамінових рецепторів H_4 .

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

10 Гістаміновий рецептор H_4 (H_4R) являє собою один із ідентифікованих гістамінових рецепторів (для огляду див.: Fung-Leung, W.-P., et al., Curr. Opin. Invest. Drugs 2004, 5(11), 1174–1183; de Esch, I.J.P., et al., Trends Pharmacol. Sci. 2005, 26(9), 462–469). Рецептор виявлений у кістковому мозку й селезінці й експресується в еозинофілах, базофілах, тучних клітинах (Liu, C., et al., Mol. Pharmacol. 2001, 59(3), 420–426; Morse, K.L., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001, 15 296(3), 1058–1066; Hofstra, C.L., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003, 305(3), 1212–1221; Lippert, U., et al., J. Invest. Dermatol. 2004, 123(1), 116–123; Voehringer, D., et al., Immunity 2004, 20(3), 267–277), Т-клітинах $CD8^+$ (Gantner, F., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002, 303(1), 300–307), дендритних клітинах і синовіальних клітинах людини, отриманих від пацієнтів із ревматоїдним артритом (Ikawa, Y., et al., Biol. Pharm. Bull. 2005, 28(10), 2016–2018). Однак експресія в нейтрофілах і моноцитах вивчена менш добре (Ling, P., et al., Br. J. Pharmacol. 2004, 142(1), 161–171). Експресія рецептора, принаймні частково, контролюється різними запальними подразниками (Coge, F., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2001, 284(2), 301–309; Morse, et al., 2001), таким чином підтверджуючи, що активація рецептора H_4 впливає на запальні відповіді. У зв'язку з переважною експресією в імунокомпетентних клітинах під час імунної 20 відповіді рецептор H_4 тісно пов'язаний із регуляторними функціями гістаміну.

25 Біологічна активність гістаміну в контексті імунології й аутоімунних захворювань тісно пов'язана з алергічною відповіддю і її шкідливими ефектами, такими як запалення. Події, які спричиняють запальну відповідь, включають фізичну стимуляцію (включаючи травму), хімічну стимуляцію, інфекцію й інвазію чужорідним тілом. Запальна відповідь характеризується болем, підвищеною температурою, почервонінням, припухлістю, зниженням функції або комбінацією 30 цих ознак.

Дегрануляція тучних клітин (екзоцитоз) призводить до вивільнення гістаміну й запальної відповіді, яка спочатку може характеризуватися модульованою гістаміном шкірною реакцією типу «цвітіння». Широка низка імунологічних подразників (наприклад, алергени або антитіла) і 35 неімунологічних подразників (наприклад, хімічні сполуки) може спричинити активацію, рекрутування й дегрануляцію тучних клітин. Активація тучних клітин ініціює алергічні запальні відповіді, які, у свою чергу, призводять до рекрутування інших ефektorних клітин, які роблять додатковий внесок у запальну відповідь. Було продемонстровано, що гістамін індукує хемотаксис тучних клітин миші (Hofstra, et al., 2003). Хемотаксис не відбувається за використання тучних клітин, отриманих від мишей, нокаутних за рецептором H_4 . Крім того, 40 відповідь блокується H_4 -специфічним антагоністом, але не антагоністами рецепторів H_1 , H_2 або H_3 (Hofstra, et al., 2003; Thurmond, R.L., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004, 309(1), 404–413). Також була досліджена міграція тучних клітин до гістаміну *in vivo*, і було продемонстровано, що вона є залежною від рецептора H_4 (Thurmond, et al., 2004). Міграція тучних клітин може відігравати роль при алергічному риніті й алергії, де виявляється підвищення кількості тучних клітин (Kirby, J.G., et al., Am. Rev. Respir. Dis. 1987, 136(2), 379–383; Crimi, E., et al., Am. Rev. 45 Respir. Dis. 1991, 144(6), 1282–1286; Amin, K., et al., Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2000, 162(6), 2295–2301; Gauvreau, G.M., et al., Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2000, 161(5), 1473–1478; Kassel, O., et al., Clin. Exp. Allergy 2001, 31(9), 1432–1440). Крім того, відомо, що у відповідь на алергени відбувається перерозподіл тучних клітин у епітеліальній вистілці слизової оболонки носової порожнини (Fokkens, W.J., et al., Clin. Exp. Allergy 1992, 22(7), 701–710; Slater, A., et al., J. Laryngol. Otol. 1996, 110, 929–933). Отримані результати показують, що хемотаксична відповідь тучних клітин опосередковується гістаміновими рецепторами H_4 .

50 Було продемонстровано, що еозинофіли можуть здійснювати хемотаксис до гістаміну (O'Reilly, M., et al., J. Recept. Signal Transduction 2002, 22(1–4), 431–448; Buckland, K.F., et al., Br. J. Pharmacol. 2003, 140(6), 1117–1127; Ling et al., 2004). Було продемонстровано, що за використання H_4 -вибіркових лігандів хемотаксис еозинофілів, індукований гістаміном, опосередковується через рецептор H_4 (Buckland, et al., 2003; Ling et al., 2004). Експресія молекул адгезії $CD11b/CD18$ (LFA-1) і $CD54$ (ICAM-1) на клітинній поверхні еозинофілів 60 підвищується після обробки гістаміном (Ling, et al., 2004). Це підвищення блокується

антагоністами рецептора H_4 , але не антагоністами рецепторів H_1 , H_2 або H_3 .

H_4R також є важливим для дендритних клітин і Т-клітин. У дендритних клітинах людини, отриманих із моноцитів, стимуляція H_4R пригнічує продукування IL-12p70 і призводить до опосередкованого гістаміном хемотаксису (Gutzmer, R., et al., *J. Immunol.* 2005, 174(9), 5224–5232). Також була зареєстрована роль рецептора H_4 у Т-клітинах $CD8^+$. Gantner, et al., (2002) продемонстрували, що рецептори H_4 і H_2 контролюють індуковане гістаміном вивільнення IL-16 із Т-клітин $CD8^+$ людини. IL-16 був виявлений у бронхоальвеолярній рідині сенсibilізованих алергеном або гістаміном людей, хворих на астму (Mashikian, V.M., et al., *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998, 101 (6, Part 1), 786–792; Krug, N., et al., *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2000, 162(1), 105–111), і вважається важливим чинником у міграції клітин $CD4^+$. Активність рецептора в цих типах клітин свідчить про важливу роль у адаптаційних імунних відповідях, таких як відповіді, активні при аутоімунних захворюваннях.

Антагоністи рецептора H_4 виявляли здатність блокувати нейтрофілію *in vivo* в моделях індукованого зимозаном перитоніту або плевриту (Takeshita, K., et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 307(3), 1072–1078; Thurmond, R., et al., 2004). Крім того, антагоністи рецептора H_4 виявляли активність у широко використовуваній і добре охарактеризованій моделі коліту (Varga, C., et al., *Eur. J. Pharmacol.* 2005, 522(1–3), 130–138). Ці результати підтверджують висновок, що антагоністи рецептора H_4 мають потенціал протизапальної дії *in vivo*.

Іншою фізіологічною роллю гістаміну є його дія як медіатора свербіжу, і антагоністи рецептора H_1 не є повністю ефективними в клінічних умовах. Нещодавно було продемонстровано, що рецептор H_4 також залучений у індуковане гістаміном почухування у мишей (Bell, J.K., et al., *Br. J. Pharmacol.* 2004, 142(2), 374–380). Ефекти гістаміну можуть бути блоковані антагоністами H_4 . Ці результати підтверджують гіпотезу, що рецептор H_4 залучений у індукований гістаміном свербіж, і тому антагоністи рецептора H_4 будуть мати позитивні ефекти в лікуванні свербіжу.

Модуляція рецепторів H_4 контролює вивільнення медіаторів запалення й інгібує рекрутування лейкоцитів, таким чином сприяючи здатності запобігати й/або лікувати H_4 -опосередковані захворювання й патологічні стани, що включають шкідливі ефекти алергічних відповідей, такі як запалення. Сполуки згідно з цим винаходом мають властивості модуляції рецептора H_4 . Сполуки згідно з цим винаходом мають властивості інгібування рекрутування лейкоцитів. Сполуки згідно з цим винаходом мають протизапальні властивості.

Приклади керівництв, предметом яких є запалення, включають: Gallin, J.I.; Snyderman, R., *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 3rd ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 1999; Stvrtnova, V., et al., *Inflammation and Fever. Pathophysiology Principles of Diseases* (Textbook for Medical Students); Academic Press: New York, 1995; Cecil; et al. *Textbook Of Medicine*, 18th ed.; W.B. Saunders Co., 1988 і *Stedman's Medical Dictionary*.

Рівень техніки й матеріал, в якому розглядається запалення й патологічні стани, пов'язані з запаленням, можна знайти в статтях, таких як нижченаведені: Nathan, C., *Nature* 2002, 420(6917), 846–852; Tracey, K.J., *Nature* 2002, 420(6917), 853–859; Coussens, L.M., et al., *Nature* 2002, 420(6917), 860–867; Libby, P., *Nature* 2002, 420, 868–874; Benoist, C., et al., *Nature* 2002, 420(6917), 875–878; Weiner, H.L., et al., *Nature* 2002, 420(6917), 879–884; Cohen, J., *Nature* 2002, 420(6917), 885–891; Steinberg, D., *Nature Med.* 2002, 8(11), 1211–1217.

Таким чином, низькомолекулярні модулятори гістамінового рецептора H_4 згідно з цим винаходом контролюють вивільнення медіаторів запалення й інгібують рекрутування лейкоцитів, і можуть бути корисними в лікуванні запалення різної етіології, включаючи наступні патологічні стани й захворювання: запальні порушення, алергічні порушення, дерматологічні порушення, аутоімунне захворювання, лімфатичні порушення, свербіж і порушення, пов'язані з імунодефіцитом. Захворювання, порушення й патологічні стани, опосередковані активністю гістамінового рецептора H_4 , включають ті, які згадуються в цьому документі.

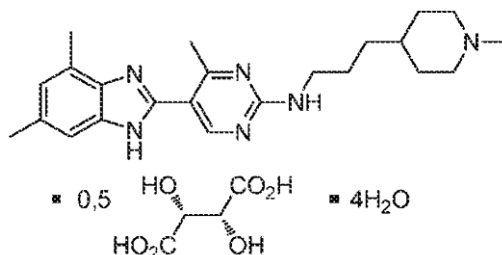
Модулятори гістамінового рецептора H_4 були описані, наприклад, у: патенті США 7,432,378; патенті США 7,507,737; патенті США 8,343,989; публікації заявки на патент США 2009/0137608; заявці на патент США 13/676,595 (патент США 8,598,189); патенті США 8,309,720; заявці на патент США 13/663,233; і публікації заявки на патент США 2011/0076324, всі з яких включені в цей документ шляхом посилання. Модулятори гістамінового рецептора H_4 також були описані, наприклад, у публікації заявки на патент США 2010/0029942; публікації заявки на патент США 2012/0184740; публікації заявки на патент США 2012/0178932 і WO2010/002777. Однак все ще зберігається необхідність у модуляторах гістамінового рецептора H_4 з бажаними фармацевтичними властивостями.

Що стосується специфічних форм таких модуляторів, активні фармацевтичні інгредієнти, які спочатку перебувають у формі вільної основи, для покращення їхніх фармацевтичних

властивостей часто перетворюють на форми їхніх солей. Зазвичай існує велика кількість солей, які можуть бути отримані з достатньо основної сполуки, як у випадку зі сполуками, описаними в цій заявці. Що стосується специфічних солей, їхнього специфічного сольовату, якщо такий існує, і специфічного ступеня сольватації, що призведе до деякого бажаного покращення фармацевтичних властивостей, вони часто є непрогнозованими. Це було визнано, наприклад, у публікації WO2012/060590, у якій стверджується, серед іншого, що «не існує загальної тенденції, наприклад, віддавати перевагу гідрату, а не ангідриду або навпаки для покращення фармацевтичних властивостей, включаючи стабільність лікарського засобу, гігроскопічність тощо», і що оптимізацію фармацевтичних властивостей необхідно виконувати індивідуально в кожному конкретному випадку. Фізичні фармацевтичні властивості, такі як гігроскопічність, кристалічність, температура плавлення, розчинність, швидкість розчинення й здатність домішок до сегрегації, можуть створювати проблеми прогнозування. Крім того, ідентифікація специфічної форми активної фармацевтичної сполуки, яка оптимально представляє такі властивості в бажаних композиціях цієї сполуки, може бути в деяких випадках важкодосяжною. Через ці обмеження, які фахівці в цій галузі можуть очікувати стосовно таких властивостей, і роль, яку вони відіграють у деяких аспектах фармацевтичної промисловості, все ще залишається необхідність у знаходженні специфічних форм деяких фармацевтичних сполук з покращеними властивостями, таких як наведені вище як ілюстрація.

СУТЬ ВИНАХОДУ

Цей винахід відноситься до гідратованого геміартрату бензімідазол-2-ілпіримідину, показаного в наступній структурній формулі, і способів його застосування, отримання й очищення.



Цей винахід також відноситься до фумарату й фосфату зазначеного бензімідазол-2-ілпіримідину.

У додатковому аспекті винахід відноситься до фармацевтичних композицій, кожна з яких містить ефективну кількість принаймні однієї з вищезазначених сполук.

В іншому аспекті винахід орієнтований на спосіб лікування суб'єкта, який страждає від або якому встановлений діагноз захворювання, порушення або патологічного стану, опосередкованого активністю гістамінового рецептора H_4 , що включає введення суб'єктові, який потребує такого лікування, ефективної кількості принаймні однієї з вищезазначених сполук або її фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично прийнятного пролікарського засобу або фармацевтично активного метаболіту такої сполуки. У деяких переважних варіантах втілення способу згідно з цим винаходом захворюванням, порушенням або патологічним станом є запалення. У цьому описі запалення відноситься до відповіді, яка розвивається внаслідок вивільнення гістаміну, яке в свою чергу спричинене принаймні одним подразником. Прикладами таких подразників є імунологічні подразники й неімунологічні подразники.

В іншому аспекті винахід орієнтований на спосіб модуляції активності гістамінового рецептора H_4 , що включає вплив на гістаміновий рецептор H_4 ефективної кількості принаймні однієї з вищезазначених сполук.

В іншому аспекті винахід орієнтований на отримання вищезазначених сполук, включаючи очищення.

Додаткові варіанти втілення, особливості й переваги цього винаходу будуть очевидні з наступного детального опису й використання цього винаходу на практиці.

КОРОТКИЙ ОПИС ФІГУР

Фіг. 1. Профіль рентгенодифракційного аналізу порошку (XRD) сполуки 2.2.

Фіг. 2. Порівняння профілів сегрегації домішок для сполук 2 і 3 (дивіться також приклад 5).

Фіг. 3. Порівняння профілів сегрегації домішок для сполук 2.1 і 3 (дивіться також приклад 7).

Фіг. 4. Профіль XRD сполуки 3.

Фіг. 5. Порівняння профілів сегрегації домішок для сполук 2 і 4 (дивіться також приклад 9).

Фіг. 6. Диференціальна скануюча калориметрія (DSC) і термогравіметричний аналіз (TGA) сполуки 2.1.

Фіг. 7. DSC і TGA сполуки 3.

Фіг. 8. DSC і TGA сполуки 2.2.

Фіг. 9. Профілі XRD сполук 2.1, 2.2 і 3.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

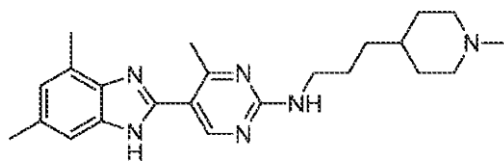
У контексті цього опису терміни «включає», «містить» і «складається з» використовують у їхньому відкритому, необмежувальному значенні.

Якщо в особливих випадках використання не наведене специфічне визначення, термін «нижчий алкіл» відноситься до алкільної групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю в ланцюзі. Приклади алкільних груп включають метил (Me), етил (Et), н-пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл (tBu), пентил, ізопентил, трет-пентил, гексил, ізогексил і групи, які з урахуванням компетентності в цій галузі й ідей винаходу, викладених у цьому документі, необхідно розглядати як еквівалентні будь-якому з вищенаведених прикладів. «C₁₋₄ алкіл» відноситься до алкільної групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю в ланцюзі.

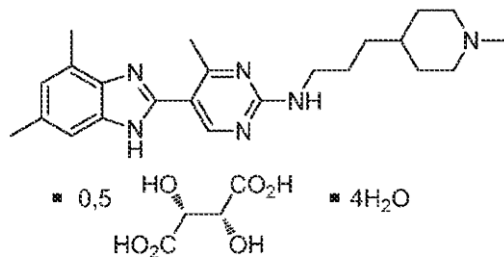
Будь-яка наведена в цьому документі формула також призначена представляти як радіоактивно немічені форми, так і мічені ізотопами форми сполук. Мічені ізотопами сполуки мають структури, зображені формулами, наведеними в цьому документі, за винятком випадків, коли один або більше атомів заміщені атомом, що має вибрану атомну масу або масове число. Приклади ізотопів, які можуть бути включені в сполуки згідно з цим винаходом, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору, хлору і йоду, такі як ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl і ¹²⁵I, відповідно. Такі мічені ізотопами сполуки корисні в дослідженнях метаболізму (переважно з ¹⁴C), дослідженнях кінетики реакцій (наприклад, з ²H або ³H), у способах виявлення або візуалізації [таких як позитронно-емісійна томографія (PET) або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (SPECT)], включаючи аналізи розподілу в тканинах лікарського засобу або субстрату, або в лікуванні пацієнтів із застосуванням радіоактивних засобів. Зокрема, сполука мічена ¹⁸F або ¹¹C може бути особливо переважною для досліджень PET або SPECT. Крім того, заміщення важкими ізотопами, такими як дейтерій (тобто ²H), може надати деякі терапевтичні переваги внаслідок більш високої метаболічної стабільності, наприклад, збільшення періоду напіврозпаду in vivo або зниження необхідної дози. Мічені ізотопами сполуки згідно з цим винаходом і їхні пролікарські засоби звичайно можуть бути отримані шляхом втілення способів, розкритих у схемах або в прикладах і препаратах, описаних нижче, шляхом заміщення загальнодоступного, міченого ізотопом реагенту на немічений ізотопом реагент.

При посиланні на будь-яку формулу, наведену в цьому документі, вибір конкретного фрагмента з переліку можливих видів для визначеного змінного елемента не призначений для визначення такого ж вибору виду для змінного елемента, що з'являється в іншому місці. Іншими словами, якщо змінний елемент з'являється у тій самій формулі більше одного разу, вибір виду з визначеного переліку не залежить від вибору виду для такого ж змінного елемента, що з'являється в іншому місці в формулі, якщо не встановлене інше.

Сполука 2 має активність модуляції рецептора H₄ описану, наприклад, у патенті США 7,507,737, патенті США 8,343,989, публікації заявки на патент США US2009/0137608 і заявки на патент США 13/676,595 (патент США 8,598,189), всі з яких включені в цей документ шляхом посилання:



2



3

У контексті цього винаходу було виявлено, що тетрагідрат гемітарtrate сполуки 2, який у цьому документі називається сполукою 3, має покращені бажані фізичні фармацевтичні властивості, які роблять його ще більш придатною хімічною речовиною для профілактики або лікування патологічних станів, захворювань або порушень, опосередкованих активністю рецептора H₄. Домішки у фармацевтичних препаратах є небажаними хімічними речовинами, які залишаються в активних фармацевтичних інгредієнтах після синтезу, утворюються під час виготовлення лікарського засобу або під час зберігання активних фармацевтичних інгредієнтів, введених або не введених до складу лікарських засобів, до застосування як лікарських засобів. Контроль фармацевтичних домішок є важливою проблемою для фармацевтичної промисловості. Було виявлено, що сполука 3 має властивості сегрегації домішок, що надає їй покращені фізичні фармацевтичні властивості, тому що її синтез дозволяє ефективніше видаляти домішки й/або видаляти домішки до такого ступеня, що в іншому випадку вимагало би більш трудомістких способів очищення.

Сполуку 3 можна вводити для лікування запалення. Запалення може бути пов'язане з різними захворюваннями, порушеннями або патологічними станами, такими як запальні порушення, алергічні порушення, дерматологічні порушення, аутоімунне захворювання, лімфатичні порушення й порушення, пов'язані з імунodefіцитом, включаючи більш специфічні патологічні стани й захворювання, наведені нижче. Що стосується початку й розвитку запалення, запальні захворювання або опосередковані запаленням захворювання або патологічні стани включають, серед іншого, гостре запалення, алергічне запалення й хронічне запалення.

Ілюстративні типи запалення, які піддаються лікуванню агентом, що модулює гістаміновий рецептор H₄ згідно з цим винаходом, включають запалення, спричинене або пов'язане з будь-яким із великої кількості патологічних станів, таких як алергія, астма, еозинофільна астма, сухість очей, хронічне обструктивне захворювання легень (COPD), атеросклероз, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, запальні захворювання кишечника (що включають коліт, хворобу Крона й виразковий коліт), псоріаз, свербіж, шкірний свербіж, atopічний дерматит, кропивницю (також відому як кропивна лихоманка), запалення очей, кон'юнктивіт, носові поліпи, алергічний риніт, носовий свербіж, паразитарні або грибкові інфекції (наприклад воші, короста, свербіж плавців, свербіж спортсменів, стопа атлета), гнійний гідраденіт, злоякісні захворювання, такі як лімфома (наприклад хвороба Ходжкіна), жовтяницю, поліцитемію, точкову долонно-підшовну кератодермію, захворювання щитовидної залози/гіперпаратиреоз, цукровий діабет, вітряну віспу, залізодефіцитну анемію, психіатричні захворювання, свербіж, індукований лікарськими засобами (наприклад алергії, фотодерматит, морфін, опіати, хлорохін); холестаза; свербіж, пов'язаний із вагітністю (наприклад холестаза вагітних, сверблячі папули й бляшки вагітних, гестаційний пемфігоїд); ксероз (також відомий як суха шкіра), сонячні опіки, лупу, коросту/рубці, укуси комах, отруту плюща/дуба, геморой, контактний дерматит, свербіж, пов'язаний із похилим віком, свербіж, пов'язаний із діалізом, склеродермію, аутоімунні захворювання щитовидної залози, імунно-опосередкований цукровий діабет (також відомий як діабет 1 типу) і вовчак, які характеризуються надмірним або тривалим запаленням на деякій стадії захворювання. Інші аутоімунні захворювання, які призводять до запалення, включають міастенію гравіс, аутоімунні нейропатії, такі як хвороба Гійєна — Барре, аутоімунний увеїт, аутоімунну гемолітичну анемію, перніціозну анемію, аутоімунну тромбоцитопенію, артеріїт скроневих артерій, антифосфоліпідний синдром, васкуліт, такий як гранульоматоз Вегенера, хворобу Бехчета, герпетиформний дерматит, звичайну пухирчатку, вітіліго, первинний біліарний цироз печінки, аутоімунний гепатит, аутоімунний оофорит і орхіт, аутоімунне захворювання надниркової залози, поліміозит, дерматомиозит, спондилоартропатії, такі як анкілозівний спондилоартрит, синдром Шегрена й свербіж.

Свербіж включає такий, що є симптомом алергічних шкірних захворювань (таких як atopічний дерматит і кропивниця) і інших метаболічних порушень (таких як хронічна ниркова недостатність, печінковий холестаза і цукровий діабет).

Сполуку 3 також можна вводити для лікування порушень настрою (включаючи, серед іншого, великий депресивний розлад, біполярний розлад, великий депресивний розлад, резистентний до лікування, і біполярний розлад, резистентний до лікування), тривожні розлади (включаючи, серед іншого, генералізований тривожний розлад, соціальну фобію й посттравматичний стресовий розлад).

Сполуку 3 також можна вводити з β-агоністом тривалої дії, що діє синергічним чином, щоб покращити функції легенів і астму при лікуванні астми.

В іншому варіанті втілення сполуку 3 вводять для лікування алергії, астми, аутоімунного захворювання або свербіжу.

Термін «лікувати» або «лікування» у контексті цього опису призначений для посилання на введення сполуки 3 суб'єктові з метою отримання терапевтичної або профілактичної користі через модуляцію активності гістамінового рецептора H₄. Лікування включає зворотний розвиток, полегшення, послаблення, інгібування прогресування, зниження тяжкості або запобігання захворюванню, порушенню або патологічному стану, або одному або більшій кількості симптомів такого захворювання, порушення або патологічного стану, опосередкованого через модуляцію активності гістамінового рецептора H₄. Термін «суб'єкт» відноситься до пацієнта-савця, що потребує такого лікування, наприклад до людини. «Модулятори» включають як інгібітори, так і активатори, де «інгібітори» відносяться до сполук, які знижують, попереджають, інактивують, десенсибілізують або пригнічують експресію або активність гістамінового рецептора H₄, і «активатори» є сполуками, які підвищують, активують, полегшують, сенсифікують або стимулюють експресію або активність гістамінового рецептора H₄.

У способах лікування згідно з цим винаходом ефективну кількість принаймні сполуки 3 вводять суб'єктові, який страждає від або якому встановлений діагноз захворювання, порушення або патологічного стану. «Ефективна кількість» означає кількість або дозу, звичайно достатню для досягнення бажаної терапевтичної або профілактичної користі у пацієнтів, що потребують такого лікування певного захворювання, порушення або патологічного стану. Ефективні кількості або дози сполуки 3 можуть бути визначені звичайними способами, такими як дослідження на моделях, дослідження підвищення дози або клінічні випробування, і з урахуванням звичайних чинників, наприклад, способу або шляху введення або доставки лікарського засобу, фармакокінетики агента, тяжкості й перебігу захворювання, порушення або патологічного стану, попередньої й поточної терапії суб'єкта, стану здоров'я суб'єкта, відповіді на лікарські засоби й рішення лікаря. Прикладом дози є доза, що перебуває в діапазоні від приблизно 0,001 до приблизно 200 мг еквівалента вільної основи на кг маси тіла суб'єкта на добу, краще приблизно від 0,01 до 7 мг/кг/доба, найкраще приблизно від 0,04 до 1,4 мг/кг/доба у вигляді однократних або розділених стандартних доз (наприклад, двічі на добу, тричі на добу, чотири рази на добу). Для людини з масою тіла 70 кг ілюстративний діапазон відповідної пероральної кількості дози еквівалента вільної основи становить від приблизно 0,05 до приблизно 300 мг/доба або краще від приблизно 1 до 50 мг/доба, ще краще від приблизно 3 до 30 мг/доба, найкращою є доза 3 мг/доба, або 10 мг/доба, або 30 мг/доба.

Якщо у пацієнта відбувається покращення захворювання, порушення або патологічного стану, дозу можна скоригувати для проведення профілактичної або підтримуючої терапії. Наприклад, доза або частота введення, або обидва чинники залежно від симптомів можуть бути знижені до рівня, на якому зберігається бажаний терапевтичний або профілактичний ефект. Безсумнівно, якщо симптоми були послаблені до належного рівня, лікування можна припинити. Однак пацієнти можуть потребувати періодичного лікування на тривалій основі при будь-якому рецидиві симптомів.

Крім того, сполука 3 може бути використана в комбінації з додатковими активними сполуками в лікуванні вказаних вище патологічних станів. Додаткові сполуки можна вводити зі сполукою 3 окремо або включати з таким агентом у фармацевтичну композицію згідно з цим винаходом як додатковий активний інгредієнт. В ілюстративному варіанті втілення додатковими активними сполуками є такі, що відомі або встановлені як ефективні в лікуванні патологічних станів, порушень або захворювань, опосередкованих активністю гістамінового рецептора H₄, такі як інший модулятор гістамінового рецептора H₄ або сполука, активна проти іншої мішені, пов'язаної з конкретним станом, порушенням або захворюванням. Комбінація може сприяти підвищенню ефективності (наприклад, шляхом включення в комбінацію сполуки, що посилює активність або ефективність агента згідно з цим винаходом), зменшенню одного або більше побічних ефектів або зниженню необхідної дози агента згідно з цим винаходом.

При посиланні на модуляцію рецептора-мішені «ефективна кількість» означає кількість, достатню для впливу на активність такого рецептора. Вимірювання активності рецептора-мішені може бути здійснене звичайними аналітичними способами. Модуляцію рецептора-мішені використовують у різних програмах, включаючи аналізи.

Сполуку 3 застосовують окремо або в комбінації з одним або більшою кількістю інших активних інгредієнтів для складання фармацевтичних композицій згідно з цим винаходом. Фармацевтична композиція згідно з цим винаходом містить ефективну кількість принаймні сполуки 3. Фармацевтично прийнятний наповнювач є частиною деяких варіантів втілення фармацевтичних композицій згідно з цим винаходом.

«Фармацевтично прийнятний наповнювач» відноситься до речовини, яка є нетоксичною, але є біологічно прийнятною або інакше біологічно придатною для введення суб'єктові, такої як інертна речовина, яку додають до фармакологічної композиції або яку інакше використовують

як наповнювач, носій або розріджувач для полегшення введення фармацевтичного агента і яка сумісна з таким агентом. Приклади наповнювачів включають карбонат кальцію, фосфат кальцію, різні цукри й типи крохмалю, похідні целюлози, желатин, рослинні олії й поліетиленгліколи.

Форми доставки фармацевтичних композицій, що містять одну або більше стандартних доз сполуки 3, можуть бути отримані з використанням відповідних фармацевтичних наповнювачів і способів складання композицій, які відомі або стають доступними фахівцям у цій галузі. Композиції можна вводити згідно зі способами винаходу відповідним шляхом доставки, наприклад, пероральним, парентеральним, ректальним, місцевим або очним шляхами або інгаляцією.

Препарат може бути у формі таблеток, капсул, саше, драже, порошоків, гранул, пастилок, відновлюваних порошоків, рідких препаратів або супозиторіїв. Переважно композиції розробляють для внутрішньовенної інфузії, місцевого введення або перорального введення.

Для перорального введення сполука 3 згідно з цим винаходом може бути запропонована у формі таблеток або капсул, або у вигляді розчину, емульсії або суспензії. Для отримання пероральних композицій сполуку 3 можна ввести в склад композиції з отриманням, наприклад, дозованої кількості еквівалента вільної основи від приблизно 0,05 до приблизно 50 мг/кг на добу або від приблизно 0,05 до приблизно 20 мг/кг на добу, або від приблизно 0,1 до приблизно 10 мг/кг на добу, найкраще 3 мг/доба, 10 мг/доба або 30 мг/доба.

Пероральні таблетки можуть включати агент і будь-які інші активні інгредієнти, змішані з сумісними фармацевтично прийнятними наповнювачами, такими як розріджувачі, розпушувачі, зв'язувальні агенти, ковзні агенти, підсолоджувачі, ароматизатори, барвники й консерванти. Відповідні інертні наповнювачі включають карбонат натрію й кальцію, фосфат натрію й кальцію, лактозу, крохмаль, цукор, глюкозу, метилцелюлозу, стеарат магнію, маніт, сорбіт тощо. Приклади рідких пероральних наповнювачів включають етанол, гліцерин, воду тощо. Крохмаль, полівінілпіролідон (PVP), крохмальгліколят натрію, мікрокристалічна целюлоза й альгінова кислота є прикладами розпушувачів. Зв'язувальні агенти можуть включати крохмаль і желатин. Ковзний агент, якщо присутній, може являти собою стеарат магнію, стеаринову кислоту або тальк. За бажання таблетки можуть бути покриті матеріалом, таким як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат, щоб сповільнити всмоктування в шлунково-кишковому тракті, або вони можуть бути покриті ентросолубільним покриттям.

У деяких варіантах втілення цього винаходу таблетки перебувають у формі таблеток, вкритих оболонкою, і вони містять сполуку 3, введену в таблетку разом із наповнювачем/зв'язувальною речовиною, яка в деяких варіантах втілення являє собою силіцифіковану мікрокристалічну целюлозу або колоїдний діоксид кремнію в кількостях у діапазоні від приблизно 65,5 мг/таблетка до приблизно 190,4 мг/таблетка, наповнювачем, який у деяких варіантах втілення являє собою маніт у кількостях у діапазоні від приблизно 21,0 мг/таблетка до приблизно 63 мг/таблетка, регулятором сипкості, який у деяких варіантах втілення являє собою колоїдний безводний оксид кремнію в кількостях у діапазоні від приблизно 0,3 мг/таблетка до приблизно 0,9 мг/таблетка, ковзною речовиною, яка в деяких варіантах втілення являє собою стеарат магнію в кількостях у діапазоні від приблизно 1,5 мг/таблетка до приблизно 4,5 мг/таблетка й агентом для нанесення плівкової оболонки, який у деяких варіантах втілення являє собою опадрай білий II 85F18422 у кількостях у діапазоні від приблизно 3,0 мг/таблетка до приблизно 9,0 мг/таблетка. Кількості сполуки 3 у варіантах втілення таких таблеток становлять 4,124 мг, 13,747 мг і 41,241 мг, або кількості, які відповідають кількостям 3 мг, 10 мг і 30 мг еквівалента вільної основи.

Капсули для перорального введення включають тверді й м'які желатинові капсули. Для отримання твердих желатинових капсул активний інгредієнт може бути змішаний з твердим, напівтвердим або рідким розріджувачем. М'які желатинові капсули можуть бути отримані шляхом змішування активного інгредієнта з водою, маслом, таким як арахісове масло або оливкова олія, рідким парафіном, сумішшю моно- і дигліцеридів жирних кислот з коротким ланцюгом, поліетиленгліколем 400 або пропіленгліколем.

Рідини для перорального введення можуть бути у формі суспензій, розчинів, емульсій або сиропів, або можуть бути ліофілізовані або представлені у вигляді сухого продукту для відновлення водою або іншим відповідним носієм перед застосуванням. Такі рідкі композиції можуть необов'язково містити: фармацевтично прийнятні наповнювачі, такі як агенти для суспендування (наприклад сорбіт, метилцелюлоза, альгінат натрію, желатин, гідроксиетилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, гель стеарату алюмінію тощо); неводні носії, наприклад олію (наприклад мигдалеву олію або фракціоновану кокосову олію), пропіленгліколь, етиловий спирт або воду; консерванти (наприклад метил- або пропіл-п-гідроксибензоат або

сорбінову кислоту); змочувальні агенти, такі як лецитин; і, за бажанням, ароматизатори або барвники.

Сполуку 3 також можна вводити шляхами, відмінними від перорального. Наприклад, композиції для ректального введення можуть бути створені у вигляді супозиторія. Для парентерального застосування, що включає внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, внутрішньоочеревинний або підшкірний шляхи введення, сполука 3 може бути запропонована у вигляді стерильних розчинів або суспензій у воді, забуферених до відповідного pH і ізотонічності, або в маслі, прийнятному для парентерального введення. Відповідні водні носії включають розчин Рінгера й ізотонічний розчин хлориду натрію. Такі форми можуть бути представлені в стандартній лікарській формі, такий як ампули або одноразові пристрої для ін'єкцій, у вигляді багатодозових форм, таких як флакони, з яких можна відбирати відповідну дозу, або в твердій формі або заздалегідь приготованому концентраті, який може бути використаний для приготування композиції для ін'єкції. Ілюстративні дози для інфузії варіюють у діапазоні від приблизно 1 до 1000 мкг/кг/хвилина агента, змішаного з фармацевтичним носієм, протягом періоду від декількох хвилин до декількох діб.

Для місцевого застосування сполуку 3 можна змішати з фармацевтичним носієм у концентрації від приблизно 0,1% до приблизно 10% лікарського засобу до носія. Для іншого способу введення сполуки 3 може бути використана композиція у вигляді пластиру для здійснення трансдермальної доставки.

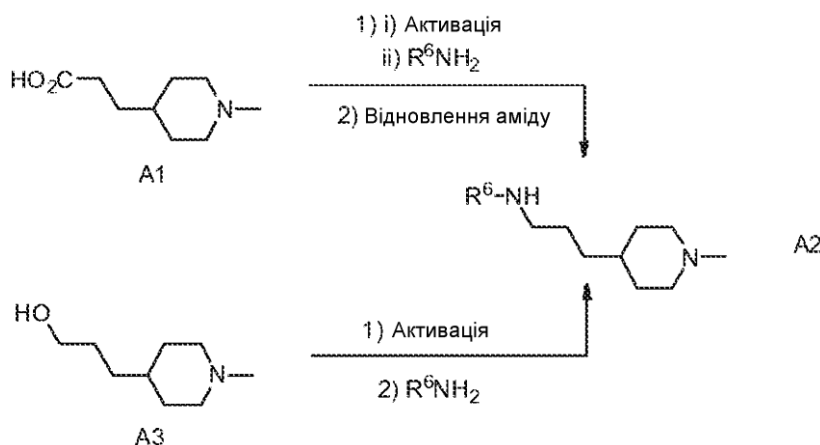
Введення сполуки 3 згідно зі способами цього винаходу можна виконувати шляхом інгаляції, через ніс або рот, наприклад в аерозольній композиції, яка також містить прийнятний носій.

Передбачається, що сполуки 4 і 5 також можна вводити так, як сполуки 3, 2.1 і 2.2 згідно зі способами застосування цього винаходу.

Приклади хімічних речовин, що використовуються в способах цього винаходу, зараз будуть описані шляхом посилання на ілюстративні схеми синтезу для їх загального отримання й специфічні приклади, наведені нижче. Фахівцям у цій галузі буде зрозуміло, що для отримання різних сполук, описаних у цьому документі, вихідні матеріали можуть бути вибрані відповідним чином, так що бажані замісники, зрештою, будуть перенесені через усі стадії схеми реакції з захистом або без нього за необхідності для отримання бажаного продукту. Альтернативно, може бути необхідно або бажано використати замість бажаного замісника відповідну групу, яка може бути перенесена через усі стадії схеми реакції й замінена, за необхідності, бажаним замісником.

На схемах, представлених нижче, фахівцям у цій галузі буде очевидно, що група R^6 може являти собою H або відповідну захисну групу азоту, таку як трет-бутоксикарбонільна група (Boc), і що захисна група замінюється на пізнішій стадії синтезу.

СХЕМА А

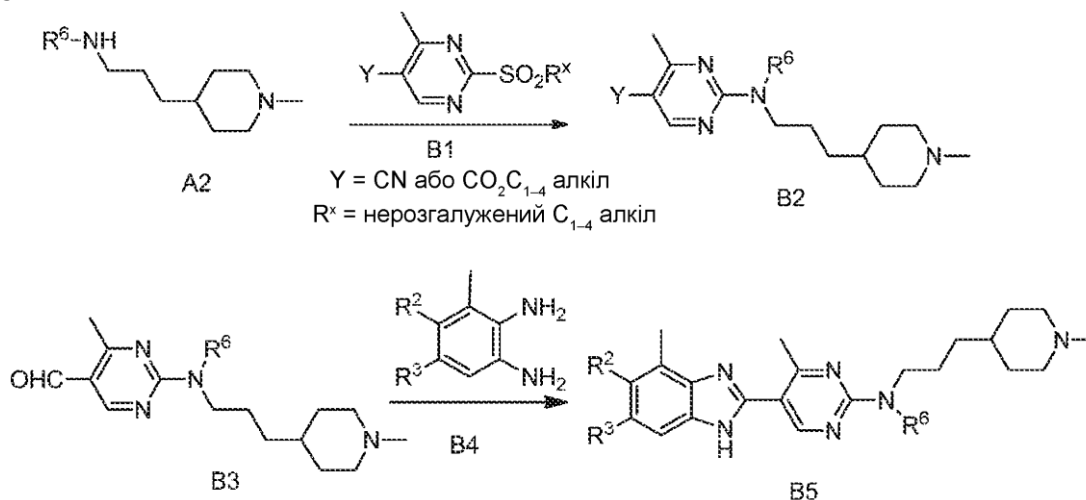


На схемі А аміни A2 є комерційно доступними, або їх отримують із кислот A1 або спиртів A3. Поєднання кислот A1 з амінами R^6NH_2 за присутності активуючих агентів, таких як дициклогексилкарбодіїмід, EDC/HOBt або карбонілдіїмідазол у розчиннику, такому як диметилформамід (ДМФА) або тетрагідрофуран (ТГФ), призводить до отримання відповідних амідів (не показано). Альтернативно, кислоти A1 активують до їхніх відповідних хлорангідридів і піддають взаємодії з амінами R^6NH_2 за присутності відповідної основи, такої як триетиламін або діізопропілетиламін у розчиннику, такому як дихлорметан (ДХМ) або ТГФ. Отримані аміді відновлюють до амінів A2 з використанням відповідних відновників, таких як $LiAlH_4$, у розчиннику, такому як ТГФ. Спирти A3 активують з використанням звичайних способів з утворенням, наприклад, алкілгалогенідів або алкілтозилатів. Заміщення на R^6NH_2 за присутності

відповідної основи, такої як NaN, NaOH, триетиламін або діізопропілетиламін, у розчиннику, такому як ДХМ або ТГФ, забезпечує отримання амінів А2. Альтернативно, аміни А2 отримують зі спиртів А3 шляхом реакції з фталімідом або відповідним замісником аміногрупи в умовах реакції Міцунобу. Якщо використовують фталімід, вільний амін виявляють за допомогою

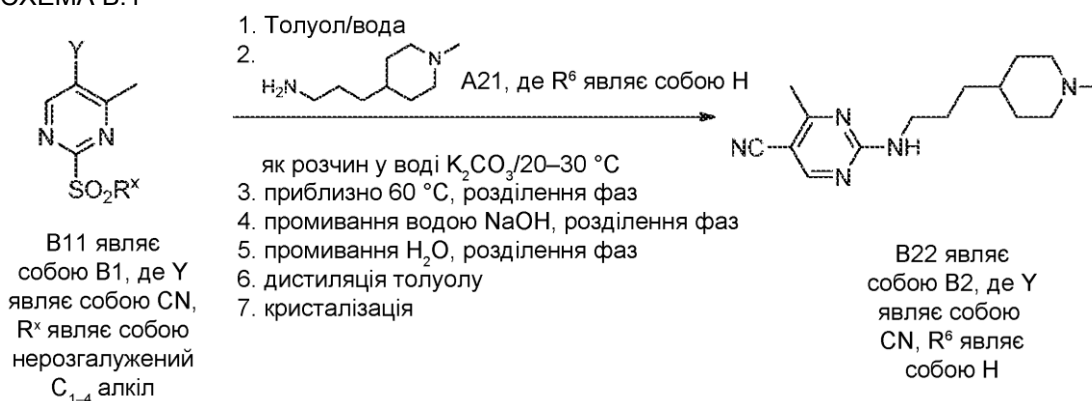
5 обробки гідрaziном.

СХЕМА В



На схемі В аміни А2 піддають взаємодії з піримідинами B1, які є комерційно доступними або які отримують шляхом окиснення комерційно доступних алкілсульфанілпіримідинів або іншими звичайними способами, у розчиннику, такому як піридин, ДМФА, MeOH або EtOH або їхній суміші, за температури приблизно в діапазоні між кімнатною температурою й температурою флегми розчинника, або в запаяній пробірці за температури не більше ніж приблизно 120 °С. У B4 і B5 R² може являти собою H або F, і R³ може являти собою CH₃ або H. 2-Амінопіримідини B2 перетворюють на альдегіди B3 шляхом відновлення Y-замісника відповідним відновником, таким як діізобутилалюмінійгідрид. Якщо Y являє собою естерну групу, відновлення призводить до отримання альдегідів B3 або відповідних спиртів (не показано). Коли отримують спирти, окиснення з використанням відповідного окиснювача, такого як MnO₂, періодат Десса — Мартіна, або умов реакції Сверна, призводить до отримання альдегідів B3. Конденсація альдегідів B3 з відповідним чином заміщеними діамінами B4 за присутності дегідратуючого агента, такого як NaH₂S₂O₅, у розчиннику, такому як ДМФА, MeOH або EtOH або їхній суміші, за температури приблизно в діапазоні між кімнатною температурою й температурою флегми розчинника, призводить до отримання сполуки формули B5.

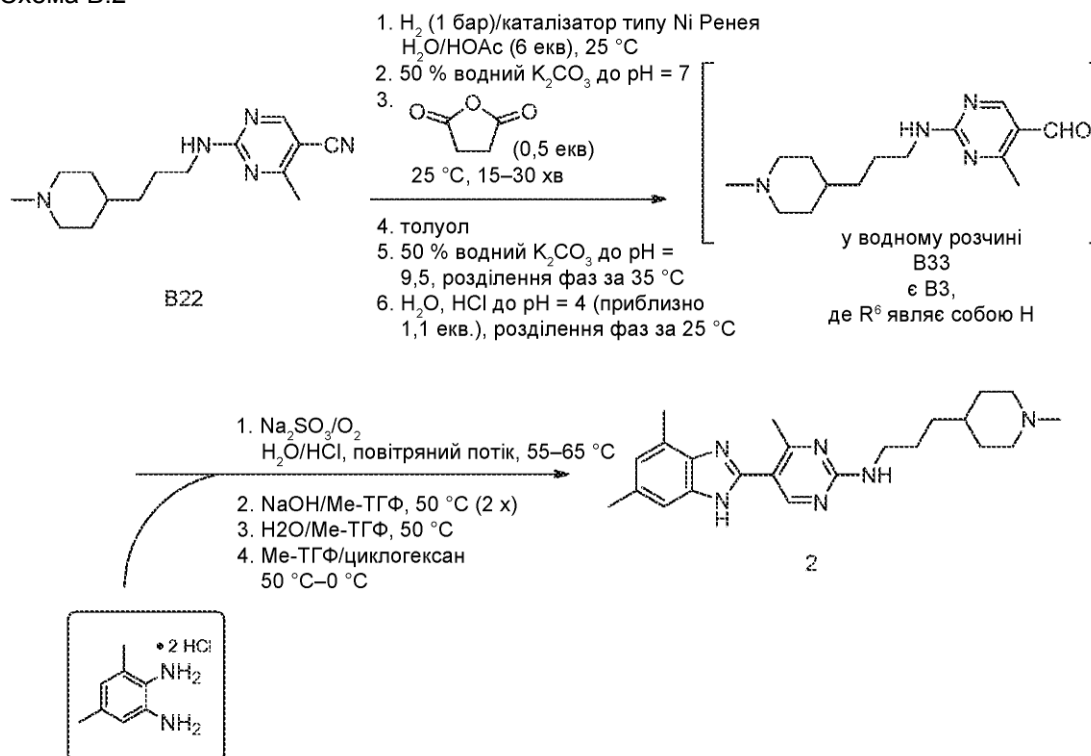
СХЕМА В.1



На додаток до способів синтезу для отримання сполуки B22, що представлені на схемі В, інші способи описані, наприклад, у публікації заявки на патент США US2010/0004450, патенті США 8,309,720, який в повному обсязі включено в цей документ шляхом посилання. Для ілюстративних необмежуваних цілей дивіться приклади 7, 10, 12, 16, 24 і 25 у цій публікації. В альтернативній процедурі для отримання B22 використовують сполуки A21 і B11 у системі двофазного розчинника, такого як toлуол і вода, разом з основою, такою як K₂CO₃, з нагріванням до температури приблизно 60–65 °С, як показано на схемі В.1. У варіанті втілення цієї реакції сполуку A21 у 10% водному розчині K₂CO₃ додають до розчину B11 у розчиннику, такому як toлуол. Реакційну суміш A21 і B11 нагрівають до температури в діапазоні від 60 °С до

- 65 °C. На наступній стадії після нагрівання протягом приблизно 20 хв за температури в діапазоні 60–65 °C видаляють водну частину, додають водний розчин 1 н. NaOH і нагрівають до температури в діапазоні 60–65 °C протягом приблизно 10 хвилин. Видаляють водний розчин NaOH, додають воду і нагрівають до температури в діапазоні 60–65 °C протягом приблизно 10 хвилин. На наступній стадії видаляють водний розчин, і органічний розчинник, що залишився, видаляють шляхом дистиляції. Сполуку B22 необов'язково очищають шляхом перекристалізації з розчинника, такого як толуол.

Схема В.2

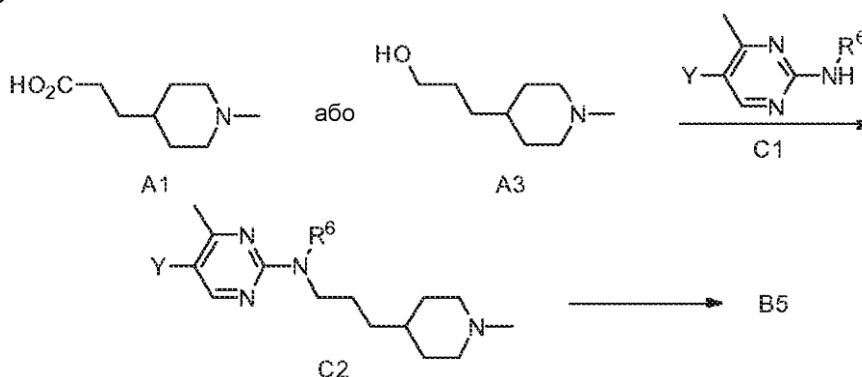


- Альтернативний спосіб виконання схеми В представлений на схемі В.2. Сполуку B33 згідно з цією схемою не виділяють. У методиці згідно з цією схемою використовують сполуку B22, каталізатор, який являє собою дрібнозернисту тверду речовину, що складається здебільшого з нікелю, отриманого з нікель-алюмінієвого сплаву, такого як нікель Ренея, і газоподібного водню в розчиннику, такому як водний розчин оцтової кислоти, за температури в діапазоні 20–40 °C. У варіантах втілення цієї методики використовують субстехіометричні кількості такого каталізатора. Це є корисною особливістю, причому наявність стехіометричної кількості каталізатора не є визначальною особливістю цієї методики. Багато способів, в яких використовують аналогічний каталізатор, залежать від присутності такого каталізатора в стехіометричних кількостях. Іншою особливістю цієї методики є використання янтарного ангідриду, що по суті дозволяє видалити домішку I1. Сполуку B22 відновлюють шляхом гідрогенізації з каталізатором, як зазначено вище. Після завершення такої гідрогенізації, про що свідчить залишок менше ніж приблизно 3% сполуки B22, каталізатор видаляють фільтрацією, і фільтрат нейтралізують до pH = 7 з використанням водного розчину K_2CO_3 (50% мас./мас.). Потім додають янтарний ангідрид і органічний розчинник, такий як, наприклад, толуол. Таким чином отримують двофазне органічно-водне середовище. У передбачуваному альтернативному варіанті втілення, що також призводить до отримання двофазного органічно-водного середовища, янтарний ангідрид розчиняють у органічному розчиннику, який потім додають у водне середовище. Такий ангідрид дериватизує домішку. На наступній стадії pH розчину коригують до приблизно 9,5 з використанням відповідної основи. У деяких варіантах втілення таку корекцію pH виконують з використанням водного розчину K_2CO_3 (50% мас./мас.) з наступним нагріванням до температури приблизно 35 °C протягом приблизно 15–30 хвилин. Після цього виконують розділення фаз органічного шару. Органічну частину реакційної суміші збирають, водну частину необов'язково повторно екстрагують розчинником, таким як толуол, і органічну частину, отриману в результаті другої екстракції, якщо виконують таку другу екстракцію, поєднують із першою органічною частиною. На наступній стадії органічну частину охолоджують до температури в діапазоні 15–25 °C, і pH коригують до приблизно 3,5–4 з використанням відповідної кислоти. У деяких варіантах втілення таку корекцію pH виконують

шляхом додавання 8% водного розчину HCl. На наступній стадії органічну й водну частини розділяють, і водна частина містить сполуку В33.

В окремій посудині за кімнатної температури перемішують сульфід натрію, 1,2-діаміно-3,5-диметилбензолу дигідрохлорид і воду. Додають хлористоводневу кислоту, і реакційну суміш нагрівають до 50 °С протягом 20 хвилин. Через розчин циркулює повітряний потік. До цього середовища протягом 1,5 год додають сполуку В33 у водному розчині з отриманням реакційної суміші, яка містить продукт реакції сполуки В33 і діамінодиметилбензолу. Реакційну суміш нагрівають до температури приблизно 55–60 °С протягом приблизно 1–2,5 год. На наступній стадії відфільтровують тверді речовини, і до фільтрату додають 2-метилтетрагідрофуран. На наступній стадії додають 30% водний розчин NaOH для корекції рН до приблизно 9,5–11,5. Реакційну суміш нагрівають до 45–50 °С протягом 15 хвилин. Після цього виконують низку стадій екстракції. Водний шар видаляють і утилізують, до органічного шару додають воду й 30% водний розчин NaOH, тим самим утворюючи двофазне середовище, яке нагрівають до 45–50 °С протягом 5–15 хв. Водний шар із цього двофазного середовища видаляють і утилізують, до органічного шару, що залишився, додають воду, тим самим утворюючи інше двофазне середовище, яке потім нагрівають до 45–50 °С протягом 5–15 хв. Водний шар із цього середовища видаляють і утилізують, додають циклогексан і органічний шар, який нагрівають до 45–50 °С, а потім отримують тверду сполуку 2 шляхом охолодження до 0–5 °С цього органічного шару, з якого кристалізують і виділяють за допомогою фільтрації сполуку 2.

СХЕМА С



На схемі С, кислоти А1 або спирти А3 можуть бути зв'язані з 2-амінопіримідинами С1 з використанням способів, представлених на схемі А, з отриманням амідів (не показано) і амінів С2. Амідів і сполуку С2 піддають обробці, як представлено на схемі В, з отриманням сполук формули В5.

Додаткові способи синтезу описані в патентах США 7,507,737 і 8,309,720, які включені в цей документ шляхом посилання. Додаткові способи синтезу описані в публікації заявки на патент США 2010/0029942.

Додаткові способи синтезу можуть бути сконструйовані з опису, наведеного в публікації заявки на патент США 2005/0070550 (патент США 7,432,378), яка включена в цей документ шляхом посилання.

Наступні приклади пропонуються для подальшої ілюстрації аспектів цього винаходу й різних переважних варіантів втілення.

Для отримання сполук, описаних в прикладах нижче, і відповідних аналітичних даних, дотримувались наступних експериментальних і аналітичних протоколів, якщо не вказано інше.

Якщо не вказано інше, реакційні суміші перемішували за допомогою магніту за кімнатної температури (к. т.). У випадках де розчини є «висушеними», їх звичайно сушать над висушуючим агентом, таким як Na₂SO₄ або MgSO₄. У випадках де суміші, розчини й екстракти були «концентрованими», їх звичайно концентрували на роторному випарювачі за зниженого тиску.

Тонкошарову хроматографію виконували з використанням силікагелю Merck 60 F₂₅₄ на пластинках 2,5 см х 7,5 см, 250 мкм або 5,0 см х 10,0 см, 250 мкм, попередньо покритих силікагелем.

Флеш-хроматографію на колонці з нормальною фазою (FCC) проводили на силікагелі (SiO₂), елюючи з використанням 2 М NH₃ у MeOH/ДХМ, якщо не зазначено інше.

Мас-спектр (МС) отримували на приладі Agilent серії 1100 MSD з використанням іонізації електророзпиленням (ESI) у режимі визначення позитивних іонів, якщо не зазначено інше. Розрахована маса (розр.) відповідає точній масі.

Спектри ядерного магнітного резонансу (ЯМР) отримували на спектрометрах Bruker моделі

DRX. Формат наведених нижче даних ^1H ЯМР являє собою: слабопольний хімічний зсув у м. ч. еталона тетраметилсилану (мультиплетність, константа зв'язування J у Гц, інтегрування).

Визначення характеристик сполук, наведених у цьому описі, виконували за допомогою рентгенодифракційного аналізу порошку з використанням різних джерел рентгенівського випромінювання й дифрактометрів, як зазначено нижче.

Профілі рентгенодифракційного аналізу порошку й пов'язані з ним дані для сполуки 2.2, показані на Фіг. 1 і представлені в таблицях 2 і 2.1, отримували на дифрактометрі APD 2000 (G.N.R. s.r.l., м. Аграте-Контурбія, Італія), обладнаному сцинтиляційним лічильником NaI. Діапазон сканування зразків становив від 3° до 40° (2θ) із розміром кроку $0,01^\circ$ і часом на крок 5 секунд. Напруга й струм на трубі становили 40 кВ і 30 мА, відповідно. Зразки поміщали в алюмінієві тримачі з нульовим фоном.

Синхротронні вимірювання рентгенодифракційного аналізу порошку й пов'язані з ними дані для сполуки 3, показані на Фіг. 4 і представлені в таблицях 5, 6, 6.1, 6.2 і 6.3, отримували на джерелі випромінювання Materials Science beam line прискорювача електронів Swiss Light Source (SLS) в інституті Поля Шерера (PSI) у м. Вільдгаузен (Швейцарія). Вимірювання зразків проводили в центрифужних скляних капілярах із діаметром 1,0 мм за $T = 295^\circ\text{K}$. Довжина хвилі випромінювання, використовуваного для експерименту, була визначена з аналізів вимірювання й уточнення порошку кремнію: $\lambda = (1,000180 \pm 0,000051) \text{ \AA}$, енергія = $(12,395773 \pm 0,000627) \text{ кеВ}$, 2θ зсув = $(+0,001474 \pm 0,000032)^\circ$; детектор: мікрополоска; контроль температури: криоджет; для розміщення капілярів використовували роботизовану систему. Зареєстровані профілі порошку попередньо обробляли в PSI, а потім перетворювали за шкалою довжин хвиль $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$).

На Фіг. 9 показано профілі рентгенодифракційного аналізу порошку, отримані за допомогою рентгенівського дифрактометра, обладнаного джерелом міді (Cu/K_α 1,54056 Å). Приклади таких дифрактометрів включають рентгенівський дифрактометр Bruker AXS D8 Discover і рентгенівський дифрактометр Rigaku D/Max Rapid. Рентгенівський дифрактометр Bruker AXS D8 Discover обладнано системою GADDS™ (General Area Diffraction Detection System), просторовим детектором Bruker AXS HI-STAR з відстанню 15,05 см, як під час калібрування системи, автоматизованою платформою x-y-z і коліматором 0,5 мм. Зразок спресовували у формі гранул і розміщали на платформі x-y-z. Дифрактограму реєстрували (керівне програмне забезпечення: GADDS™ для WNT версія 4.1.14, © Bruker AXS, 1997–2003) в умовах навколишнього середовища з параметрами потужності 40 кВ і 40 мА у відбивному режимі з нерухомим зразком. Час експозиції звичайно становить 5 хвилин. Отриману дифрактограму піддавали обробці з просторовим перекартуванням для врахування геометричної подушкоподібної дисторсії просторового детектора, потім інтегрували за χ від $-118,8$ до $-61,8^\circ$ і за 2θ в діапазоні $2,1\text{--}37^\circ$ з розміром кроку $0,02^\circ$ з встановленням нормування на бінарні значення. На додаток до використання програмного забезпечення Jade, дифракційні картини, отримані на приладі Bruker, розглядали з використанням програмного забезпечення EVA (програмне забезпечення для обробки даних: Diffraction^{plus} EVA, версія 9.0, © Bruker AXS, 2003). Рентгенівський дифрактометр Rigaku D/Max Rapid обладнано неавтоматизованою платформою x-y і коліматором 0,3 мм. Зразок завантажували в капілярну пробірку 0,3 мм зі скла з високим вмістом бору (Charles Supper Company, 15 Tech Circle, Natick, MA 01760–1024) шляхом відсікання одного кінця пробірки й постукування по відкритому відсіченому кінцю в шарі зразка. Завантажений капіляр розміщали в утримувачі, закріпленому на платформі x-y. Дифрактограму реєстрували в умовах навколишнього середовища з параметрами потужності 46 кВ і 40 мА у відбивному режимі з осцилюванням навколо омега-осі в діапазоні $0\text{--}5^\circ$ зі швидкістю $1^\circ/\text{с}$ і обертанням навколо фі-осі зі швидкістю $2^\circ/\text{с}$ (керівне програмне забезпечення: RINT Rapid Control Software, Rigaku Rapid/XRD, версія 1.0.0, © Rigaku Co., 1999). Час експозиції звичайно становить 5 хвилин. Отриману дифрактограму інтегрували за 2θ в діапазоні $2\text{--}40$ градусів і за χ (1 сегмент) у діапазоні $0\text{--}360^\circ$ із розміром кроку $0,02^\circ$ з використанням утиліти cylint у програмному забезпеченні для відображення RINT Rapid, що постачається з приладом (програмне забезпечення для обробки даних: RINT Rapid display software, версія 1.18, © Rigaku Co., 1999). Для інтегрування використовували наступні параметри: кількість імпульсів за відсутності опромінення встановлювали на 8, як під час калібрування системи; нормування встановлювали на середні значення; омега-зсув встановлювали на 180° ; і χ або фі-зсуви не використовували. Дифракційні картини розглядали з використанням програмного забезпечення Jade, яке використовують для видалення фону з картин і визначення положень піків (програмне забезпечення для обробки даних: Jade, версія 5.0 і 6.0, © Materials Data, Inc., 1995–2004).

Аналізи шляхом диференціальної скануючої калориметрії (DSC) проводили наступним чином. Аліквоту зразка відважували в алюмінієвий тигель для зразка (деталь тигля №

900793.901; деталь кришки № 900794.901; TA Instruments, 109 Lukens Drive, New Castle, DE 19720), який герметизували обжимом. Тигель для зразка завантажували в прилад (Q1000 Differential Scanning Calorimeter, TA Instruments, 109 Lukens Drive, New Castle, DE 19720). Термограму отримували шляхом індивідуального нагріву зразка зі швидкістю 10 °C/хв від $T_{\text{мін.}}$ (звичайно кімнатна температура) до $T_{\text{макс.}}$ (звичайно 300 °C), з використанням порожнього алюмінієвого тигля як еталона. Керівне програмне забезпечення як для аналізів DSC, так і для TGA, являло собою Advantage for QW-Series, версія 1.0.0.78, Thermal Advantage Release 2.0, © TA Instruments — Water LLC, 2001. Сухий азот (стиснутий азот, клас 4.8, BOC Gases, 575 Mountain Avenue, Murray Hill, NJ 07974–2082) використовували як газ для продувки зразка, і встановлювали швидкість потоку 50 мл/хв. Термальні переходи розглядали й аналізували з використанням програмного забезпечення для обробки даних, що постачається з приладом (програмне забезпечення для обробки даних: Universal Analysis 2000 for Windows 95/95/2000/NT, версія 3.1E; Build 3.1.0.40, © TA instruments — Water LLC, 1991–2001).

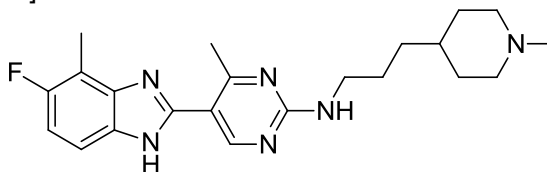
Експерименти з використанням термогравіметричного аналізу (TGA) проводили наступним чином. Аліквоту зразка переносили в платиновий тигель для зразка (деталь тигля № 952019.906; TA Instruments, 109 Lukens Drive, New Castle, DE 19720). Тигель поміщали на завантажувальну платформу, а потім автоматично завантажували в прилад (Q500 Thermogravimetric Analyzer, TA Instruments, 109 Lukens Drive, New Castle, DE 19720) з використанням керівного програмного забезпечення. Термограми отримували шляхом індивідуального нагріву зразка зі швидкістю 10 °C/хв від $T_{\text{мін.}}$ (звичайно кімнатна температура) до $T_{\text{макс.}}$ (звичайно 300 °C) з продувкою сухим азотом зі швидкістю потоку продувки зразка 60 мл/хв і зі швидкістю врівноважуючого потоку продувки 40 мл/хв. Термальні переходи (наприклад, зміни маси) розглядали й аналізували за допомогою програмного забезпечення для обробки даних, що постачається з приладом (програмне забезпечення для обробки даних: Universal Analysis 2000 for Windows 95/95/2000/NT, версія 3.1E; Build 3.1.0.40, © TA instruments — Water LLC, 1991–2001).

Хімічні назви були отримані з використанням програмного забезпечення ChemDraw (CambridgeSoft, м. Кембридж, штат Массачусетс).

Для більш короткого опису деякі з кількісних виразів, представлених у цьому документі, не визначені в поєднанні з терміном «приблизно». Очевидно, що незалежно від того, чи використовується термін «приблизно» однозначно чи ні, кожна кількість, наведена в цьому описі, означає посилання на фактично наведене значення, і вона також означає апроксимацію до такого наведеного значення, яка повинна бути обґрунтована на основі компетентності в цій галузі, включаючи еквіваленти й апроксимації, отримані з використанням експериментальних умов і/або кількісних визначень такого наведеного значення.

Кожен раз, коли вихід наведений у відсотках, такий вихід відноситься до маси речовини, для якої цей вихід наведений, відносно максимальної кількості такої ж речовини, яка могла би бути отримана в конкретних стехіометричних умовах. Концентрації реагентів, наведені у вигляді відсотків, стосуються співвідношень маси, якщо не зазначено інше.

Приклад 1. [5-(5-Фтор-4-метил-1Н-бензімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-амін.



1

Стадія А; етиловий естер 4-метил-2-етилсульфанілпіримідин-5-карбонової кислоти. Суміш етилацетоацетату (6,37 мл, 50,0 ммоль), диметилацеталу диметилформаміду (8,94 г, 75,0 ммоль) і каталітичної п-толуолсульфонової кислоти нагрівали за 100 °C протягом 2 год. Після охолодження до к. т. суміш розводили 50 мл N,N-диметилформаміду (ДМФА) і додавали гідробромід 2-етилізотіосечовини (9,10 г, 50,0 ммоль). Після нагрівання за 100 °C протягом 18 год суміш охолоджували до к. т. і концентрували з отриманням неочищеного залишку, який очищали шляхом FCC (EtOAc/гексани) з отриманням 7,1 г (61%) твердої речовини. ¹H ЯМР (CDCl₃): 8,97–8,91 (м, 1H), 4,43–4,35 (м, 2H), 3,24–3,15 (м, 2H), 2,81–2,72 (м, 3H), 1,47–1,35 (м, 6H).

Стадія В; етиловий естер 2-етансульфоніл-4-метилпіримідин-5-карбонової кислоти. До розчину етилового естеру 4-метил-2-етилсульфанілпіримідин-5-карбонової кислоти (3 г, 13,3

ммоль) у 50 мл дихлорметану (ДХМ) з температурою 0 °С додавали гідроперит (5,20 г, 55,7 ммоль) з наступним доданням по краплях трифтороцтового ангідриду (7,39 мл, 53,1 ммоль). Розчин нагрівали до к. т. протягом 2 год, а потім гасили насиченим водним розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 мл) і екстрагували з використанням ДХМ (100 мл). Органічний шар сушили (Na_2SO_4) і концентрували з отриманням 1,50 г твердої речовини помаранчевого кольору, яку відразу використовували на наступній стадії без очищення. ^1H ЯМР (CDCl_3): 9,28 (с, 1H), 4,47 (к, J = 7,2 Гц 2H), 3,60 (к, J = 7,5 Гц 2H), 2,96 (с, 3H), 1,47–1,42 (м, 6H).

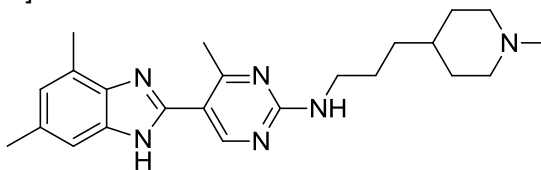
Стадія С; етиловий естер 4-метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіламіно]-піримідин-5-карбонової кислоти. Суміш етилового естеру 2-етансульфоніл-4-метилпіримідин-5-карбонової кислоти (0,30 г, 1,18 ммоль) і 3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіламіну (0,18 мг, 1,10 ммоль) у EtOH (3 мл) нагрівали в запаяній пробірці за 100 °С протягом 6 год. Суміш концентрували й очищали шляхом FCC з отриманням 200 мг (53%). ^1H ЯМР (CDCl_3): 8,88–8,72 (м, 1H), 5,60–5,44 (м, 1H), 4,31 (к, J = 7,2 Гц 2H), 3,52–3,39 (м, 2H), 2,91–2,77 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,94–1,85 (м, 2H), 1,72–1,57 (м, 4H), 1,41–1,20 (м, 8H).

Стадія D; 4-метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіламіно]-піримідин-5-іл-метанол. До розчину етилового естеру 4-метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіламіно]-піримідин-5-карбонової кислоти (0,20 г, 0,63 ммоль) з температурою 0 °С у ТГФ (6 мл) по краплях додавали діізобутилалюмінійгідрид (1 М у гексанах; 1,25 мл, 1,25 ммоль). Суміш нагрівали до к. т. протягом 1 год. Реакцію гасили з використанням 1 М H_2SO_4 (2 мл). Суміш нейтралізували насиченим водним розчином NaHCO_3 і розводили MeOH (2 мл), CHCl_3 (10 мл) і насиченим водним розчином тартрату натрію-калію (10 мл). Суміш енергійно перемішували доти, поки не відбувалось розділення шарів. Органічний шар сушили (Na_2SO_4) і концентрували з отриманням неочищеного продукту (138 мг), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ^1H ЯМР (CDCl_3): 8,07 (с, 1H), 4,52 (с, 2H), 3,42–3,33 (м, 2H), 2,88–2,74 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,93–1,83 (м, 2H), 1,72–1,53 (м, 4H), 1,35–1,16 (м, 5H).

Стадія E; [5-(5-фтор-4-метил-1H-бензімідазол-2-іл)-піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-амін. До суміші 4-метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіламіно]-піримідин-5-іл-метанолу (0,14 г, 0,49 ммоль) у толуолі (3 мл) додавали MnO_2 (0,22 г, 2,48 ммоль). Через 30 хв за 70 °С суміш фільтрували через діатомову землю. Фільтрат концентрували й відразу розчиняли в ДМФА. Потім частину цього розчину (що відповідає 0,05 г, 0,17 ммоль 4-метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіламіно]-піримідин-5-карбальдегіду) обробляли 4-фтор-3-метилбензол-1,2-діаміном (1,1 екв.) і $\text{Na}_2\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (1,25 екв.) за 90 °С протягом 12 год. Реакційну суміш очищали шляхом FCC з отриманням зазначеної в заголовку сполуки. Мас-спектр: розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FN}_6$, 396,24; m/z отримано, 397,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (CD_3OD): 8,62 (с, 1H), 7,55 (дд, J = 8,0, 3,9 Гц 1H), 7,17 (дд, J = 10,3, 8,8 Гц 1H), 3,60 (т, J = 6,9 Гц 2H), 3,10–2,99 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,66 (д, J = 1,4 Гц 3H), 2,44 (с, 3H), 2,26–2,17 (м, 2H), 1,98–1,88 (м, 2H), 1,87–1,77 (м, 2H), 1,55–1,36 (м, 5H).

У деяких варіантах втілення сполуку 2, показану в прикладі 2, синтезували аналогічно способом, описаним у прикладі 1.

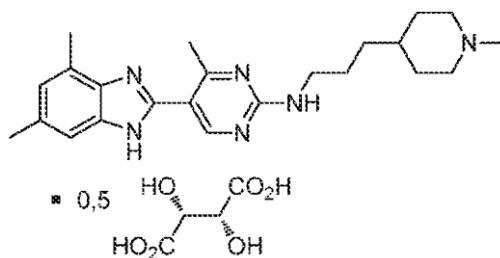
Приклад 2. [5-(4,6-Диметил-1H-бензімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-амін.



2

Мас-спектр: розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_6$, 392,27; m/z отримано, 393,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (CD_3OD): 8,43 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 3,41 (т, J = 7,0 Гц 2H), 2,89–2,82 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,05–1,96 (м, 2H), 1,78–1,70 (м, 2H), 1,69–1,59 (м, 2H), 1,34–1,21 (м, 5H).

Приклад 3 Отримання 5-(4,6-диметил-1H-бензімідазол-2-іл)-4-метил-N-[3-(1-метил-4-піперидиніл)-пропіл]-2-піримідинамін 2,3-дигідроксибутандіоату (1 : 0,5), поліморфа А, сполуки 2.1



2.1

Отримання 4-метил-2-((3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл)аміно)піримідин-5-карбонітрилу продемонстровано на схемах 1, 2, 3 і 4 і в прикладах 7, 10, 12, 16, 24 і 25 у патенті США 8,309,720, всі з яких включені в цей документ шляхом посилання.

- 5 Альтернативний спосіб отримання 4-метил-2-((3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл)аміно)піримідин-5-карбонітрилу, що використовується для отримання сполуки 2.1, є наступним. До розчину 4-метил-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбонітрилу (21,64 г, 109,7 ммоль) у толуолі (260 г) додавали 3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропан-1-амін (14,30 г, 91,5 ммоль) у 10% водному розчині K_2CO_3 (110,2 г, 100 мл). Реакційну суміш нагрівали до 60–65 °С протягом 20 хвилин. Потім водний шар видаляли, і до органічного шару додавали 1М NaOH (110,1 г). Суміш повторно нагрівали до 65 °С, перемішували протягом 10 хвилин, і видаляли водний шар. До органічного шару додавали воду (110,8 г), і розчин повторно нагрівали до 65 °С протягом 10 хвилин. Водний шар видаляли, і органічний шар концентрували за зниженого тиску. Потім кристалізували 4-метил-2-((3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл)аміно)піримідин-5-карбонітрил із розчину толуолу (приблизно 65 г) за температури приблизно 65 °С з отриманням 21,20 г 4-метил-2-((3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл)аміно)піримідин-5-карбонітрилу.

СТАДІЯ А:

- В емальований реактор на 100 л завантажували 4-метил-2-((3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл)аміно)піримідин-5-карбонітрил (5,41 кг, 19,8 моль) і толуол (47,13 кг). Отриману суспензію перемішували й охолоджували до температури від приблизно 0 до -5 °С. Потім додавали 1,0 М діізобутилалюмінійгідриду (DIBAL-H) у толуолі (40,55 кг, 47,33 моль) за допомогою тиску азоту, підтримуючи при цьому внутрішню температуру реакції < 2 °С. Після завершення додавання отриманий реакційний розчин нагрівали приблизно до 5–10 °С, і завершення реакції контролювали з використанням ВЕРХ. Потім протягом 30 хв додавали холодний етилацетат (4,89 кг), і отриману суміш перемішували протягом 15–20 хвилин. Отриману суміш (що містила 4-метил-2-((3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл)аміно)піримідин-5-карбальдегід) переносили до скляного приймального резервуара на 100 л і промивали толуолом (1,00 кг).

- Альтернативний спосіб отримання 4-метил-2-((3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл)аміно)піримідин-5-карбальдегіду є наступним. 4-метил-2-((3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл)аміно)піримідин-5-карбонітрил (сполуку 1-E-2) розчиняли в оцтовій кислоті (1,32 кг на кг сполуки 1-E-2). Додавали каталізатор, який являє собою дрібнозернисту тверду речовину, що складається з здебільшого з нікелю, отриманого з нікель-алюмінієвого сплаву, такого як нікель Ренея типу 3202, (суспензія у воді 55 % мас./мас., 0,29 г на г сполуки 1-E-2), і реакційну суміш поміщали в атмосферу H_2 , ($p(H_2) = 1\text{--}1,3$ бар) за $T = 25$ °С. Після завершення реакції, про що свідчив залишок менше ніж приблизно 3% сполуки 1-E-2, реакційну суміш фільтрували й нейтралізували фільтрат до $pH = 7$ з використанням водного розчину карбонату калію (50% мас./мас.). Додавали янтарний ангідрид (0,185 г на г вихідної кількості сполуки 1-E-2). Додавали толуол (4,5 г на г вихідної кількості сполуки 1-E-2), і для корекції pH розчину до $pH > 9$, а у деяких варіантах втілення до $pH = 9,5$, додавали додаткову кількість 50% водного розчину карбонату калію. Розділяли шари в такому двофазному органічно-водному середовищі, і водний шар промивали один раз толуолом (0,5 г на г вихідної кількості сполуки 1-E-2). Потім об'єднані органічні шари екстрагували водним розчином за pH, що дорівнює або становить менше ніж приблизно 4, у деяких варіантах втілення за pH приблизно 3,5. У деяких варіантах втілення такий розчин являв собою 8% водний розчин HCl (1,01 г на г вихідної кількості сполуки 1-E-2). Водну фазу, що містила 4-метил-2-((3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл)аміно)піримідин-5-карбальдегід, використовували на наступній стадії А-1 без додаткової обробки. Отриманий таким чином розчин карбальдегіду може бути використаний на наступних стадіях для отримання сполук згідно з цим винаходом, таких як сполуки 2, 2.1 і 3.

- 50 СТАДІЯ А-1. У деяких варіантах втілення в окремій посудині за кімнатної температури перемішували сульфат натрію (1,2 еквівалента (екв.) відносно вихідної кількості сполуки 1-E-2),

дигідрохлорид 1,2-діаміно-3,5-диметилбензолу (1,2 еквівалента (екв.) відносно вихідної кількості сполуки 1-E-2) і воду (5,74 г на г вихідної кількості сполуки 1-E-2). Додавали хлористоводневу кислоту (37%, 0,24 г на г вихідної кількості сполуки 1-E-2), реакційну суміш нагрівали до 50 °C протягом 20 хвилин, і через розчин циркулював повітряний потік. Сполуку В33 у водному розчині, отриману, наприклад, як зазначено вище, додавали до реакційної суміші протягом 1,5 год. Реакційну суміш нагрівали до температури приблизно 55–60 °C протягом приблизно 1–2,5 год. На наступній стадії відфільтровували тверді речовини, і до фільтрату додавали 2-метилтетрагідрофуран (7,18 г на г вихідної кількості сполуки 1-E-2). На наступній стадії додавали 30% водний розчин NaOH (1,1–1,2 г на г вихідної кількості сполуки 1-E-2) для корекції рН до приблизно 9,5–11,5. Реакційну суміш нагрівали до 45–50 °C протягом 15 хвилин. Водний шар видаляли, і до органічного шару додавали воду (0,65 г на г вихідної кількості сполуки 1-E-2) і 30% водний розчин NaOH (0,18 г на г вихідної кількості сполуки 1-E-2), і нагрівали до 45–50 °C протягом 5–15 хв. Водний шар у отриманому двофазному середовищі видаляли й утилізували, і до органічного шару додавали воду (0,62 г на г вихідної кількості сполуки 1-E-2), тим самим утворюючи інше двофазне середовище, яке нагрівали до 45–50 °C протягом 5–15 хв. Водний шар із цього двофазного середовища видаляли й утилізували, до органічного шару додавали циклогексан і нагрівали до 45–50 °C, і сполуку 2 у вигляді твердої речовини отримували шляхом охолодження суміші до 0–5 °C, кристалізації з неї сполуки 2 і виділення її шляхом фільтрації.

СТАДІЯ В.

До кожного реактора на 100 л зі сплаву хастеллой і емальованого реактора на 100 л додавали холодний розчин води/сірчаної кислоти (27,05 кг/2,26 кг). Отримані водні розчини кислоти перемішували й охолоджували до приблизно 2–5 °C. Суміш, отриману на описаній вище стадії А, температуру якої весь час підтримували на рівні < 30 °C, 50% (за об'ємом), додавали до кожного водного розчину сірчаної кислоти. Перевіряли рН отриманої суспензії (цільова рН дорівнює 4–5) і перемішували за приблизно 20–25 °C протягом приблизно 1,5–2 год. Потім суспензії охолоджували до приблизно 10–15 °C, і рН суспензій коригували до рН ~ 11–12 додаванням 6 н. гідроксиду натрію (16,12 кг, 81,42 моль) протягом 20 хв. Потім отримані суміші перемішували протягом додаткових 15–20 хвилин, після чого перемішування зупиняли й надавали можливість розділення фаз.

Органічні фази видаляли з верхньої частини кожного реактора з використанням вакууму й об'єднували. Потім водну фазу й середню масляну фазу випускали через нижній клапан кожного реактора й утилізували. Об'єднані органічні фази концентрували за ~ 40 °C з отриманням твердої речовини. Тверду речовину переносили на лотки для сушіння й сушили (8 кПа (60 торр), 30–35 °C) протягом ночі з отриманням твердої речовини 4-метил-2-((3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл)аміно)піримідин-5-карбальдегіду.

СТАДІЯ С.

В емальованому реакторі на 100 л у очищеній воді (54,63 кг) розчиняли метабісульфіт натрію (Na₂S₂O₅) (1,96 кг, 9,79 моль) з наступним додаванням 3,5-диметил-1,2-бензолдіамін-2HCl (2,07 кг, 9,86 моль), і отриману суміш перемішували за температури приблизно 20–25 °C з отриманням розчину. Потім додавали концентровану хлористоводневу кислоту (1,65 кг, 16,79 моль) з наступним додаванням 4-метил-2-((3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл)аміно)піримідин-5-карбальдегіду, отриманого на описаній вище стадії В (2,74 кг, 9,79 моль), і отриману суміш перемішували за температури приблизно 23–27 °C з отриманням розчину. Отриману суміш нагрівали до приблизно 57–62 °C, і завершення реакції контролювали з використанням ВЕРХ.

Реакційну суміш охолоджували до приблизно 20–25 °C, і потім за допомогою дозувального насоса під час перемішування знову додавали половину об'єму (~ 30 л) до системи скляного реактора на 50 л, що містив розчин карбонату калію (3,9 кг, 28,2 моль), розчиненого в очищеній воді (15 кг), що призводило до утворення осаду. Осаджений продукт перемішували протягом ~ 1 год, і потім надавали можливість відстоятися. Прозорий супернатант (~ 20 л) видаляли з верхньої частини системи реактора на 50 л, і додавали очищену воду (~ 20 кг). Отриману суміш перемішували протягом 10 хв, фільтрували, промивали водою (13 кг) і сушили за 35–40 °C у вакуумі з отриманням твердої речовини [5-(4,6-диметил-1H-бензімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-аміну, сполуки 2. МС: [M+H]⁺ = 393, ¹H ЯМР (600 МГц, метанол-d₆) δ, 1,38–1,43 (м, 2H), 1,43–1,52 (м, 2H), 1,53–1,61 (шир. м, 1H), 1,64–1,71 (м, 2H), 1,90–1,96 (шир. м, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 2,78–2,86 (шир. 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 (шир. с, 1H).

СТАДІЯ D. Отримання гемітартрата [5-(4,6-диметил-1H-бензімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-аміну.

У реакторі на 100 л зі сплаву хастеллой розчиняли [5-(4,6-диметил-1H-бензімідазол-2-іл)-4-

метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-амін, отриманий як зазначено вище (6,58 кг, 15,56 моль), у середовищі, що містило принаймні один нижчий алкіловий спирт, який у одному варіанті втілення являв собою денатурований етанол (31,00 кг), за приблизно 48–52 °С, причому денатурований етанол являв собою суміш 95 : 5 (співвідношення об'ємів) етанолу й 2-пропанолу.

Після перемішування протягом 15 хвилин отриманий мутний розчин охолоджували до приблизно 25–30 °С. Додавали сульфат магнію (0,60 кг), і отриману суміш перемішували протягом додаткових 30 хвилин. Сульфат магнію фільтрували через CELITE® (0,30 кг), і отриманий прозорий розчин (титрування за Карлом Фішером, виміряний вміст води = 0,22%) переносили в чистий емальований реактор на 100 л і нагрівали до приблизно 48–52 °С. Протягом 20 хвилин у реактор завантажували розчин L-(+)-винної кислоти (1,16 кг, 7,73 моль) у середовищі, що містить принаймні один нижчий алкіловий спирт, який у одному варіанті втілення являв собою денатурований етанол (10,0 кг). Отриману суміш гемітартратної солі й спирту нагрівали до приблизно 70–75 °С, а потім витримували протягом 1 год. Отриману жовту суспензію охолоджували до приблизно 0–5 °С протягом 2 год., а потім витримували протягом 20 хв. Продукт (у вигляді осаду) фільтрували, промивали холодним денатурованим етанолом (5,20 кг), потім сушили за приблизно 75–80 °С у вакуумі з отриманням [5-(4,6-диметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-аміну як твердої речовини у вигляді відповідної гемітартратної солі, сполуки 2.1. Оскільки згідно з цим винаходом виконують більше однієї кристалізації, то згадану вище кристалізацію сполуки 2.1 іноді називають першою кристалізацією. За використання з терміном «кристалізація» у цьому описі порядкових числівників їх використовують лише з метою посилання, і використання певного порядкового числівника не обов'язково означає, що відповідні операції, які характеризуються попереднім порядковим числівником, теж необхідно виконувати.

СТАДІЯ Е. Перекристалізація

Спосіб Е-С. У реакторі на 100 л зі сплаву хастеллой розчиняли гемітартрат [5-(4,6-диметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-аміну, сполуки 2.1, отриманої на стадії D, як зазначено вище (5,19 кг, 11,10 моль), у середовищі, що містило нижчий алкіловий спирт, який у одному варіанті втілення являв собою водно-спиртовий розчинник, який у одному варіанті втілення являв собою суміш денатурованого етанолу (32,40 кг) і води (2,62 кг) за приблизно 75–78 °С. Отриманий розчин охолоджували до приблизно 50–55 °С і фільтрували через бар'єрний фільтр (щоб видалити будь-які чужорідні частинки) у чистий емальований реактор на 100 л з наступним промиванням денатурованим етанолом (4,15 кг). Додавали розчинник, що містить принаймні один нижчий алкіловий спирт, який у одному варіанті втілення являв собою денатурований етанол (25,62 кг), і отриманий розчин перемішували й нагрівали до приблизно 78–80 °С для атмосферної відгонки 51 л розчинника. Отриманий розчин охолоджували до приблизно 55–60 °С і додавали додатковий розчинник, що містить принаймні один нижчий алкіловий спирт, який у одному варіанті втілення являв собою денатурований етанол (27,63 кг), з наступним нагріванням до приблизно 78–80 °С для атмосферної відгонки 27 л розчинника. Потім отриманий розчин охолоджували до приблизно 50–55 °С, затравлювали затравочними кристалами сполуки 2.1 (2,0 г, 4,3 ммоль), потім додатково охолоджували до приблизно 18–22 °С, а потім перемішували протягом 1 год. Отриманий осад фільтрували, промивали денатурованим етанолом (5,00 кг) і сушили за приблизно 75–80 °С у вакуумі з отриманням твердої речовини гемітартрату [5-(4,6-диметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-аміну (сполука 2.1); температура плавлення 179 °С.

Спосіб Е-Т. Альтернативний спосіб перекристалізації сполуки 2.1; гемітартрату [5-(4,6-диметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-аміну. В емальований реактор на 500 мл завантажували гемітартрат [5-(4,6-диметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-аміну (24,0 г, 25,7 ммоль) і середовище, що містить нижчий алкіловий спирт, яке в одному варіанті втілення являло собою середовище, що містить принаймні один нижчий алкіловий спирт, який у одному варіанті втілення являв собою спирт, який у одному варіанті втілення являв собою метанол (63,0 г). Отриману суміш нагрівали до 50 °С протягом 15 хв, поки не спостерігали розчинення всіх твердих речовин. Потім додавали середовище, що містить нижчий алкіловий спирт, яке в одному варіанті втілення являло собою середовище, що містить принаймні один нижчий алкіловий спирт, який у одному варіанті втілення являв собою денатурований етанол (105,0 г), і отриманий розчин фільтрували (за 50 °С) для видалення будь-яких частинок, що залишилися. Фільтрат швидко нагрівали зі зворотним холодильником, потім охолоджували до приблизно 60 °С, а потім затравлювали кристалами сполуки 2.1. Для кристалізації отриману суміш

піддавали впливу наступного температурного профілю: 1 год за 60 °С, охолодження до 40 °С протягом 2 год, нагрівання до 50 °С протягом 1 год, охолодження до 30 °С протягом 2 год, нагрівання до 40 °С протягом 1 год, охолодження до 20 °С протягом 2 год, нагрівання до 30 °С протягом 1 год, охолодження до 10 °С протягом 2 год, нагрівання до 20 °С протягом 1 год, потім охолодження до 0 °С протягом 2 год. Температуру отриманої суспензії підтримували на рівні 0 °С протягом 7 год, потім отриманий твердий осад виділяли шляхом фільтрації з відсмоктуванням, промивали денатурованим етанолом (3 x 30,0 г) і сушили in vacuo за 40 °С з отриманням сполуки 2.1 у вигляді білої кристалічної твердої речовини. На Фіг. 6 показано профілі диференціальної скануючої калориметрії (DSC) і термогравіметричного аналізу (TGA) сполуки 2.1.

Оскільки згідно з цим винаходом виконують більше однієї кристалізації, то згадану вище перекристалізацію сполуки 2.1 іноді називають другою кристалізацією. Незалежно від способу проведення перекристалізації: E-S або E-T, ¹H ЯМР зразка безводного гемітартрата [5-(4,6-диметил-1H-бензімідазол-2-іл)-4-метил-піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-аміну, сполуки 2.1, є таким: ¹H ЯМР (300 МГц метанол-d₄) δ, 8,44 (шир. с, 1 H), 7,20 (с, 1 H), 6,90 (с, 1 H), 4,35 (с, 1 H), 3,35–3,48 (м, 4 H), 2,76–2,89 (о, м, 2 H), 2,75 (с, 3H), 2,54 (с, 3 H), 2,53 (с, 3 H), 2,42 (с, 3 H), 1,88–1,99 (шир. м, 2 H), 1,34–1,75 (м, о, 7 H).

Сполука 2.1 має розчинність у воді за кімнатної температури приблизно 1,1 г/мл. Ця сполука є гігроскопічною. Вона перетворюється на сполуку 3 за відносної вологості більше 70% з утворенням тетрагідрату сполуки 3 у водному розчині.

Варіанти втілення сполуки 2.1, отриманої як описано в прикладі 3, мали чистоту, що становила або приблизно становила 98,95%. У результаті перекристалізації отримували варіанти втілення тієї самої сполуки з чистотою, що становила або приблизно становила 99,23%. Зміни чистоти після перекристалізації сполуки 2.1 показані в таблиці 1. Домішки I1–I11 і A1–A19, що згадуються в різних таблицях, представлених у цьому документі, охарактеризовані в таблиці 9, а пов'язані з ними хімічні структури — у прикладі 11, а також у таблицях 1 і 7.

Таблиця 1

Домішка	m/z [M+H] ⁺	Відносний час утримання (RRT)	Середня кількість домішок (%) сполуки 2.1 до перекристалізації	Середня кількість домішок (%) сполуки 2.1 після перекристалізації
I1 або A1	278	0,32	на	нв
A2	276	0,48	0,01	нв
I3 або A3	277	0,73	нв	нв
A4	395	0,81	0,03	нв
I5 або A5	653	0,86	0,24	0,154
A6	невід.	0,87	нв	0,01
A7	274/733	0,89	0,09	0,06
A8a і A8b	653/невід.	0,91	0,11	0,02
I8 або A9	505	0,93	0,02	0,02
A10	невід.	0,95	0,03	0,01
A11	невід.	0,97	0,02	0,01
A12	невід.	0,98	0,02	0,02
Сполука 2.1	393	1,00	98,95	99,23
A13	невід.	1,03	нв	0,01
I7 або A14	407	1,04	0,18	0,23
A15	невід.	1,048	нв	нв
A16	невід.	1,057	нв	0,01
A17	невід.	1,064	0,01	0,03
A18a і A18b	512/409	1,07	0,08	0,04
A19	невід.	1,08	0,03	0,01
A20	невід.	1,10	0,06	0,04
A21	невід.	1,14	0,04	нв
A22	847	1,17	0,05	0,02

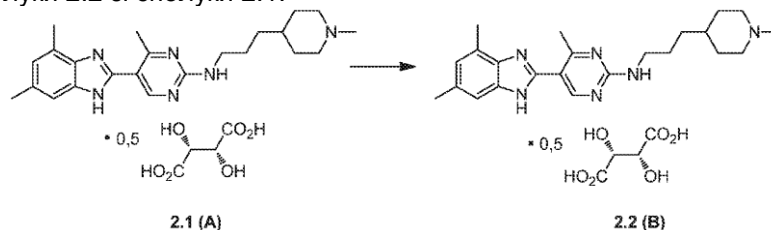
Скорочення, використовувані у вищенаведеній таблиці: нв = не виявлено, невід. = невідомий,

на = не аналізували

Як показано на Фіг. 6, безводна форма 2.1 демонструє початкову втрату маси поверхневої вологи 0,3% аж до 170 °С, а потім відповідну стехіометричну (0,5 моль) втрату маси винної кислоти (~ 15%, 16,05%, теоретична). Температура плавлення являє собою досить різку

ендотермічність з максимальним піком на 184 °С.

Приклад 4. Приклади 4-1 і 4-2. Отримання 5-(4,6-диметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-4-метил-N-[3-(1-метил-4-піперидиніл)-пропіл]-2-піримідинаміну 2,3-дигідроксибутандіоату (1:0,5), поліморфа В сполуки 2.2 зі сполуки 2.1.



Приклад 4-1. У скляній пробірці на 10 мл, обладнаній магнітною мішалкою, розчиняли 5-(4,6-диметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-4-метил-N-[3-(1-метил-4-піперидиніл)пропіл]-2-піримідинамін 2,3-дигідроксибутандіоат (1 : 0,5), сполуку 2.1 (1 г), у воді (10 мл) за кімнатної температури (22 °С). Прозорий жовтуватий розчин перемішували за кімнатної температури протягом ночі, потім охолоджували до 2,5 °С протягом 2 годин, а потім виділяли продукт шляхом фільтрації й сушили in vacuo протягом ночі за 55 °С з отриманням 0,9 г сполуки 2.2 (вміст води 4,9%).

Приклад 4-2. В інших варіантах втілення сполуку 2.2 отримували наступним чином. У скляній пробірці на 10 мл, обладнаній магнітною мішалкою, розчиняли 5-(4,6-диметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-4-метил-N-[3-(1-метил-4-піперидиніл)пропіл]-2-піримідинамін 2,3-дигідроксибутандіоат (1 : 0,5), сполуку 2.1 (0,5 г), у суміші води (4,5 мл) і 2-пропанолу (0,5 мл) за 50 °С. Прозорий жовтуватий розчин охолоджували до 10 °С впродовж 2 годин, що призводило до кристалізації білої твердої речовини. Отриману густу суспензію витримували за 10 °С протягом ночі, потім виділяли продукт шляхом фільтрації й сушили in vacuo протягом 21 год з отриманням 0,43 г сполуки 2.2.

Картину рентгенодифракційного аналізу порошку (XRD) варіанта втілення сполуки 2.2, приклад 4.2, показано на Фіг. 1, а переліки піків XRD наведено в таблицях 2 і 2.1. На Фіг. 8 показано профілі диференціальної скануючої калориметрії (DSC) і термогравіметричного аналізу (TGA) сполуки 2.2.

Таблиця 2

Перелік піків XRD для варіанта втілення сполуки 2.2 з відносною інтенсивністю принаймні 9%

Положення [°2θ]	d-відстань [Å]	Інтенсивність (кількість імпульсів)	Відносна інтенсивність (%)
6,96	12,69	186	11,1
7,67	11,52	586	34,8
8,26	10,70	291	17,3
8,63	10,24	256	15,2
9,91	8,92	413	24,6
11,34	7,80	153	9,1
12,09	7,31	344	20,5
13,66	6,48	1682	100,0
14,73	6,01	579	34,4
16,85	5,26	677	40,2
18,21	4,87	385	22,9
19,24	4,61	279	16,6
20,89	4,25	417	24,8
23,25	3,82	1378	81,9
23,98	3,71	611	36,3
25,04	3,55	296	17,6
26,25	3,39	318	18,9

Таблиця 2.1

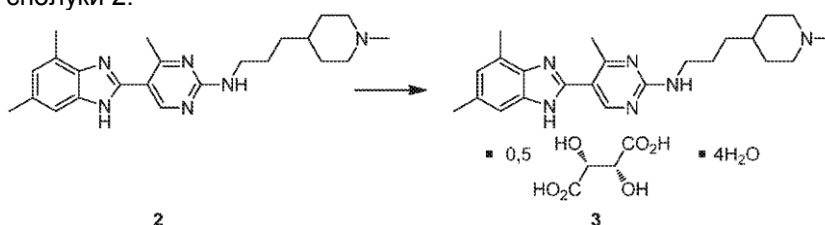
Перелік піків XRD для варіанта втілення сполуки 2.2 з відносною інтенсивністю принаймні 20%

Положення [$^{\circ}2\theta$]	d-відстань [Å]	Інтенсивність (кількість імпульсів)	Відносна інтенсивність (%)
7,67	11,52	586	34,8
9,91	8,92	413	24,6
12,09	7,31	344	20,5
13,66	6,48	1682	100,0
14,73	6,01	579	34,4
16,85	5,26	677	40,2
18,21	4,87	385	22,9
20,89	4,25	417	24,8
23,25	3,82	1378	81,9
23,98	3,71	611	36,3

Сполука 2.2 є фізично стабільною лише за зберігання в щільно герметизованому флаконі в умовах навколишнього середовища. Вона легко поглинає воду й перетворюється на сполуку 3, якщо піддається впливу атмосфери.

Під час спроби очищення шляхом перекристалізації сполуки 2.1 з використанням альтернативних умов, таких як використання суміші води : 2-пропанолу (90 : 10, масове співвідношення) і сушіння протягом ночі in-vacuo за 55 °C, очікували отримати сполуку 2.1, але замість цього отримали сполуку 2.2. В іншому альтернативному способі перекристалізації з використанням води й наступним виділенням шляхом фільтрації й сушіння in-vacuo протягом 21 год, також отримали сполуку 2.2 замість очікуваної сполуки 2.1. На противагу цьому, перекристалізація сполуки 3 не представляє утворення такого поліморфізму, але вона створює одну окремо охарактеризовану форму тієї самої сполуки.

Приклад 5. Отримання тетрагідрату 5-(4,6-диметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-4-метил-N-[3-(1-метил-4-піперидиніл)-пропіл]-2-піримідинамін 2,3-дигідроксибутандіоату (1 : 0,5 : 4), сполуки 3, з вільної основи сполуки 2.



У скляний реактор з механічною мішалкою завантажували 5-(4,6-диметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-4-метил-N-[3-(1-метил-4-піперидиніл)пропіл]-2-піримідинамін, сполуку 2 (10,0 г, 25,2 ммоль (скориговану в аналізі як відповідну цій еквівалентній кількості залежно від чистоти)), L-(+)-винну кислоту (1,90 г, 12,5 ммоль) і воду (75,1 г) за 20 °C. Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником до повного розчинення твердої речовини. Потім прозорий розчин охолоджували до 35 °C, і додавали затравочні кристали тетрагідрату 5-(4,6-диметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-4-метил-N-[3-(1-метил-4-піперидиніл)-пропіл]-2-піримідинамін 2,3-дигідроксибутандіоату (1 : 0,5 : 4), сполуки 3.S (отриманої в прикладі 6). Після поступового охолодження до 5 °C протягом ночі, виділяли продукт шляхом фільтрації з відсмоктуванням, і осад на фільтрі промивали водою (10 г). Тверду речовину сушили in vacuo (приблизно за 200 мбар) із відведенням газу з отриманням зазначеної в заголовку сполуки 3 (вихід 93,2%). У таблиці 3 і на Фіг. 2 продемонстровані профілі домішок для сполук 2 і 3 згідно з цим прикладом, які показують що профіль домішок сполуки 3 значно знижений порівняно з профілем домішок для сполуки 2.

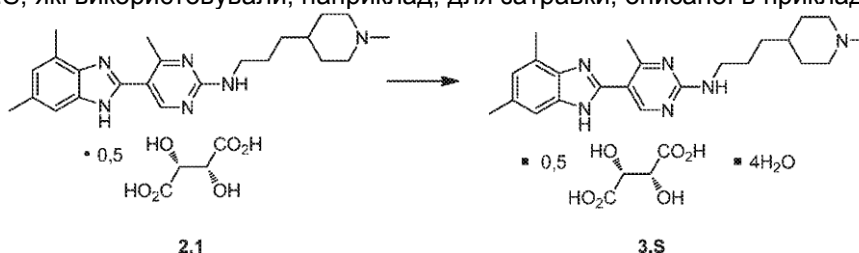
Таблиця 3

Профіль домішок для сполук 2 і 3 (приклад 5)

	Сполука 2	Сполука 3
Домішка 1 (I1)	0,03	0
Домішка 2 (I2)	0	0
Домішка 3 (I3)	0,04	0
Домішка 4 (I4)	0,18	0,03
Домішка 5 (I5)	0,37	0,05
Домішка 6 (I6)	0,07	0
Домішка 7 (I7)	0,17	0,05
Домішка 8 (I8)	0,15	0,14
Домішка 9 (I9)	0,08	0,06
Домішка 10 (I10)	0,09	0

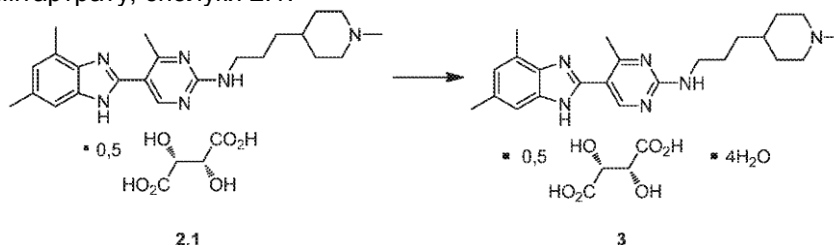
Профілі DSC і TGA сполуки 3 (Фіг. 7) демонструють початкову втрату 12,7% води перед 100 °С, що відповідає ~ 4 моль води (розраховано 13,3%) з наступною втратою 12,8% маси винної кислоти. Температура плавлення являє собою різку ендотермічність з максимальним піком за 97,5 °С, а ендотермічності за 184 °С, яка характерна для безводної форми, більше не існує.

Приклад 6. Отримання затравочних кристалів гідрату 5-(4,6-диметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-4-метил-N-[3-(1-метил-4-піперидиніл)-пропіл]-2-піримідинамін 2,3-дигідроксибутандіоату (1 : 0,5 : 4), сполуки 3.S, які використовували, наприклад, для затравки, описаної в прикладі 7.



У скляній пробірці з магнітною мішалкою розчиняли 5-(4,6-диметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-4-метил-N-[3-(1-метил-4-піперидиніл)пропіл]-2-піримідинамін 2,3-дигідроксибутандіоат (1:0,5), сполуку 2.1 (неочищену), у воді за 60 °С. Розчин охолоджували до кімнатної температури, а потім перемішували протягом ночі. Утворювалася жовтувата суспензія. Після охолодження реакційної суміші до 2,5 °С протягом 1,5 год тверду речовину виділяли шляхом фільтрації й промивали водою з отриманням гідрату 5-(4,6-диметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-4-метил-N-[3-(1-метил-4-піперидиніл)-пропіл]-2-піримідинамін 2,3-дигідроксибутандіоату (1:0,5:4), сполуки 3.S.

Приклад 7. Отримання гідрату 5-(4,6-диметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-4-метил-N-[3-(1-метил-4-піперидиніл)-пропіл]-2-піримідинамін 2,3-дигідроксибутандіоату (1 : 0,5 : 4), сполуки 3, з безводного гемітартрату, сполуки 2.1.



У скляний реактор із сорочкою завантажували 5-(4,6-диметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-4-метил-N-[3-(1-метил-4-піперидиніл)пропіл]-2-піримідинамін 2,3-дигідроксибутандіоат (1:0,5), сполуку 2.1 (60,0 г, 121,9 ммоль), і воду (280,0 г) за 20 °С. Тверду речовину розчиняли нагріванням реакційної суміші до $T \geq 58$ °С. Отриманий прозорий жовтий розчин фільтрували (бар'єрний фільтр), і промивали фільтр водою (20,0 г). Фільтрат охолоджували до $T \leq 40$ °С і затравлювали кристалами гідрату 5-(4,6-диметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-4-метил-N-[3-(1-метил-4-піперидиніл)пропіл]-2-піримідинамін 2,3-дигідроксибутандіоату (1 : 0,5 : 4), сполуки 3.S (0,01 г). Рідку суспензію перемішували за $T = 35-40$ °С протягом 1 год, потім поступово охолоджували до 5 °С, що призводило до кристалізації продукту. Оскільки згідно з цим винаходом виконують

більше однієї кристалізації, то згадану вище кристалізацію сполуки 3 іноді називають третьою кристалізацією. Іноді її називають другою кристалізацією, якщо сполуку 2.1 кристалізували тільки один раз. Білу суспензію витримували за $T = 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 4 год, а потім виділяли продукт шляхом центрифугування. Продукт у вигляді осаду на фільтрі промивали водою (104,0 г). Тверду речовину сушили *in vacuo* (200–300 мбар) за 20–30 $^{\circ}\text{C}$ протягом 28 год з відведенням газу з отриманням зазначеної в заголовку сполуки 3 (вихід 95% від теоретичного). Ця сполука має розчинність у воді за кімнатної температури приблизно 4,1 мг/мл. Вона є стабільною в умовах навколишнього середовища, але перетворюється на сполуку 2.2 після дегідратації за нагрівання або за низької відносної вологості. Профіль рентгенодифракційного аналізу порошку (XRD) варіанта втілення сполуки 3 показано на Фіг. 4, а переліки піків XRD наведено в таблицях 5, 6 і 6.1–6.3. На Фіг. 9 продемонстровані профілі XRD для сполук 2.1, 2.2 і 3. У таблиці 4 і на Фіг. 3 продемонстровані профілі домішок для сполук 2.1 і 3 згідно з цим прикладом, які, як зазначалося для сполуки 2, показують, що профіль домішок сполуки 3 є значно зниженим порівняно з профілем домішок для сполуки 2.1. Варіанти втілення сполуки 3, отриманої як описано в прикладі 7, мали чистоту, що становила або приблизно становила 99,86%. Сполука 3 представляє корисні вдосконалені хімічні властивості: синтез сполуки 3 забезпечує високий відтворюваний вихід (приблизно 95% порівняно з приблизно 85% для сполуки 2.1); її синтезують за допомогою простого способу, який не потребує азеотропної дистиляції або піддавання перемішуванню протягом тривалого часу й нагріванню за присутності MeOH/EtOH, що може призвести до утворення побічних продуктів; вона має високу й відтворювану чистоту, включаючи видалення деяких аміних домішок; і кристалізацію можна виконати у воді як розчиннику, без необхідності спалювання маточного розчину, що призводить до економічної «зеленої хімії».

Таблиця 4

Профілі домішок сполук 2.1 і 3 (приклад 7)

	Сполука 2.1	Сполука 3
Домішка 11 (I11)	0,98	0
Домішка 1 (I1)	0	0
Домішка 2 (I2)	0,07	0
Домішка 3 (I3)	0,29	0
Домішка 4 (I4)	0	0
Домішка 5 (I5)	0,03	0
Домішка 6 (I6)	0,29	0
Домішка 7 (I7)	0,67	0,18
Домішка 8 (I8)	0,06	0,02

Таблиця 5

Перелік піків XRD для варіанта втілення сполуки 3 (приклад 7)
для піків з відносними інтенсивностями > 5%

Положення [$^{\circ}2\theta$]	d-відстань [Å]	Інтенсивність (кількість імпульсів)	Відносна інтенсивність (%)
6,909	12,79	19018	20,7
6,963	12,70	13509	14,7
8,692	10,17	92032	100,0
11,957	7,40	5763	6,3
12,107	7,31	51083	55,5
12,419	7,13	6894	7,5
13,956	6,35	5038	5,5
14,463	6,12	6922	7,5
15,355	5,77	6205	6,7
15,393	5,76	5573	6,1
15,755	5,62	4416	4,8
16,304	5,44	15526	16,9
16,350	5,42	14203	15,4

Продовження таблиці 5

17,051	5,20	6303	6,8
17,442	5,08	5085	5,5
18,445	4,81	7903	8,6
18,540	4,79	5021	5,5
19,265	4,61	23648	25,7
19,861	4,47	10731	11,7
19,906	4,46	10331	11,2
21,628	4,11	10197	11,1
21,734	4,09	79383	86,3
22,514	3,95	8529	9,3
23,115	3,85	4787	5,2
23,963	3,71	11967	13,0
24,052	3,70	28743	31,2
24,352	3,66	48026	52,2
25,124	3,54	12475	13,6
26,434	3,37	8095	8,8
27,012	3,30	13716	14,9
30,257	2,95	5159	5,6
30,297	2,95	6434	7,0
30,449	2,94	7306	7,9

Таблиця 6

Перелік піків XRD для варіанта втілення сполуки 3 (приклад 7)
для піків з відносними інтенсивностями > 10%

Положення [$^{\circ}2\theta$]	d-відстань [Å]	Інтенсивність (кількість імпульсів)	Відносна інтенсивність (%)
6,909	12,79	19018	20,7
6,963	12,70	13509	14,7
8,692	10,17	92032	100,0
12,107	7,31	51083	55,5
16,304	5,44	15526	16,9
16,350	5,42	14203	15,4
19,265	4,61	23648	25,7
19,861	4,47	10731	11,7
19,906	4,46	10331	11,2
21,628	4,11	10197	11,1
21,734	4,09	79383	86,3
23,963	3,71	11967	13,0
24,052	3,70	28743	31,2
24,352	3,66	48026	52,2
25,124	3,54	12475	13,6
27,012	3,30	13716	14,9

Таблиця 6.1

Перелік піків XRD для варіанта втілення сполуки 3 (приклад 7)
для піків з відносними інтенсивностями > 50%

Положення [$^{\circ}2\theta$]	d-відстань [Å]	Інтенсивність (кількість імпульсів)	Відносна інтенсивність (%)
8,692	10,17	92032	100,0
12,107	7,31	51083	55,5
21,734	4,09	79383	86,3
24,352	3,66	48026	52,2

Таблиця 6.2

Перелік піків XRD для варіанта втілення сполуки 3 (приклад 7)
для піків з відносними інтенсивностями > 20%

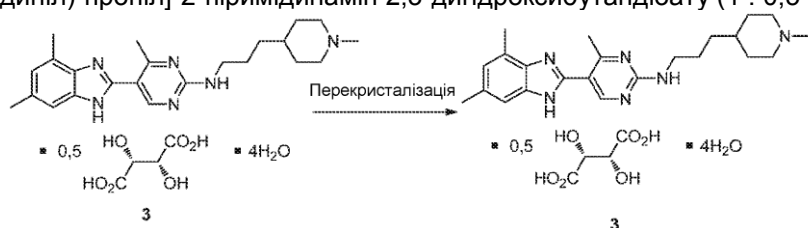
Положення [$^{\circ}2\theta$]	d-відстань [Å]	Інтенсивність (кількість імпульсів)	Відносна інтенсивність (%)
6,909	12,79	19018	20,7
8,692	10,17	92032	100,0
12,107	7,31	51083	55,5
19,265	4,61	23648	25,7
21,734	4,09	79383	86,3
24,052	3,70	28743	31,2
24,352	3,66	48026	52,2

Таблиця 6.3

Перелік піків XRD для варіанта втілення сполуки 3 (приклад 7)
для піків з відносними інтенсивностями принаймні 13%

Положення [$^{\circ}2\theta$]	d-відстань [Å]	Інтенсивність (кількість імпульсів)	Відносна інтенсивність (%)
6,909	12,79	19018	20,7
6,963	12,70	13509	14,7
8,692	10,17	92032	100,0
12,107	7,31	51083	55,5
16,304	5,44	15526	16,9
16,350	5,42	14203	15,4
19,265	4,61	23648	25,7
21,734	4,09	79383	86,3
23,963	3,71	11967	13,0
24,052	3,70	28743	31,2
24,352	3,66	48026	52,2
25,124	3,54	12475	13,6
27,012	3,30	13716	14,9

Приклад 8. Перекристалізація гідрату 5-(4,6-диметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-4-метил-N-[3-(1-метил-4-піперидиніл)-пропіл]-2-піримідинамін 2,3-дигідроксибутандіоату (1 : 0,5 : 4), сполуки 3



5

У скляному реакторі на 500 мл, обладнаному температурним зондом і механічною мішалкою, суспендували гідрат 5-(4,6-диметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-4-метил-N-[3-(1-метил-4-піперидиніл)пропіл]-2-піримідинамін 2,3-дигідроксибутандіоату (1 : 0,5 : 4), сполуку 3 (приклад 5) (72,0 г, 133,4 ммоль), у воді (400,0 г) за 15–25 °С. Потім білу суспензію нагрівали до 60 °С протягом приблизно 30 хв до повного розчинення твердої речовини. Потім до отриманого жовтуватого розчину додавали суспензію затравочних кристалів (0,36 г, гідрату 5-(4,6-диметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-4-метил-N-[3-(1-метил-4-піперидиніл)пропіл]-2-піримідинамін 2,3-дигідроксибутандіоату (1:0,5:4), сполуки 3.S у 2 мл води, перемішували за 20–25 °С протягом 1 год). Рідку суспензію витримували за 40 °С протягом приблизно 1 год, потім поступово охолоджували до 5 °С впродовж мінімум 9 год. Суспензію витримували за 5 °С протягом ночі, а потім виділяли продукт шляхом центрифугування. Оскільки згідно з цим винаходом виконують більше однієї кристалізації, то згадану вище перекристалізацію сполуки 3 іноді називають четвертою кристалізацією. Іноді її називають третьою кристалізацією, якщо сполуку 2.1 кристалізували тільки один раз. Продукт у вигляді осаду на фільтрі промивали водою (99,0 г).

10

15

Вологий продукт сушили за кімнатної температури/тиску навколишнього середовища протягом 5 днів з отриманням зазначеної в заголовку сполуки 3 (вихід 97%), перекристалізованої. Після перекристалізації згідно з цим прикладом 8, сполука 3, чистота якої на стадії перед кристалізацією становила 99,86%, мала чистоту, що становила або приблизно становила 99,90%. Зміни чистоти після перекристалізації сполуки 3 показані в таблиці 7.

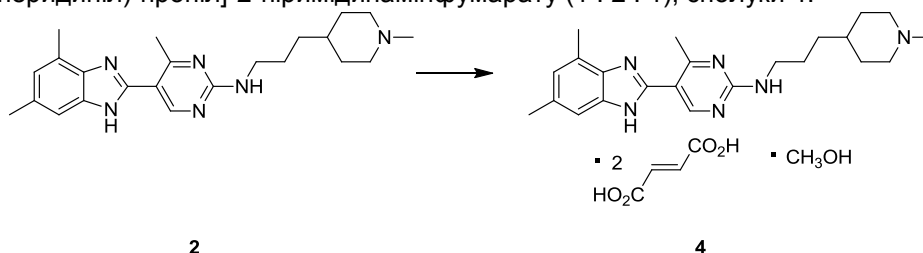
Таблиця 7

Домішка	m/z [M+H] ⁺	Відносний час утримання (RRT)	Середня кількість домішок (%) сполуки 3 до перекристалізації	Середня кількість домішок (%) сполуки 3 після перекристалізації
I1	278	0,32	нв	нв
A2	276	0,48	нв	нв
I3	277	0,73	нв	нв
A4	395	0,81	нв	нв
I5	653	0,86	0,02	нв
A6	невід.	0,87	нв	нв
A7	274/733	0,89	нв	нв
A8a і A8b	653/невід.	0,91	нв	нв
I8	505	0,93	нв	нв
A10	невід.	0,95	нв	нв
A11	невід.	0,97	нв	нв
A12	невід.	0,98	нв	нв
Сполука 3	393	1,00	99,86	99,90
A13	невід.	1,03	нв	нв
I7	407	1,04	0,06	0,05
A15	невід.	1,048	нв	нв
A16	невід.	1,057	нв	нв
A17	невід.	1,064	нв	нв
A18a і A18b	512/409	1,07	нв	0,02
A19	невід.	1,08	нв	нв
A20	невід.	1,10	нв	нв
A21	невід.	1,14	0,04	0,04
A22	847	1,17	нв	нв

Скорочення, використовувані у вищенаведеній таблиці: нв = не виявлено, невід. = невідомий,

10 на = не аналізували

Приклад 9. Отримання метанолату 5-(4,6-диметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-4-метил-N-[3-(1-метил-4-піперидиніл)-пропіл]-2-піримідинамінфумарату (1 : 2 : 1), сполуки 4.



15 До колби Ерленмейєра на 500 мл, що містила 10,012 г (0,0255 моль) 5-(4,6-диметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-4-метил-N-[3-(1-метил-4-піперидиніл)пропіл]-2-піримідинаміну, сполука 2, додавали 6,2155 г фумарової кислоти (2,1 еквівалента) і перемішували мішалкою. До цієї суміші у вигляді твердої речовини за нагрівання й перемішування додавали приблизно 300 мл гарячої суміші MeOH : EtOAc 1 : 1 (масове співвідношення). Термін «гарячий розчинник» у цьому документі означає, що такі розчинники нагрівають на основі точки кипіння такого розчинника. У деяких варіантах втілення гарячий MeOH : EtOAc використовували за температури від 20 приблизно 50 °С до 60 °С. Додатковий розчинник можна додавати до повного розчинення всіх твердих речовин. Розчинній суміші давали нагрітися за температури кипіння ще протягом 10 хв з отриманням жовтого гомогенного розчину. Реакційну суміш прибирали з нагрівальної плити й

давали охолонути до кімнатної температури (к. т.) на поверхні столу. Через 2 дні на дні колби утворювався осад у вигляді кластерів. 13,0702 г метанолату 5-(4,6-диметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-4-метил-N-[3-(1-метил-4-піперидиніл)-пропіл]-2-піримідинамінфумарату (1 : 2 : 1), сполуки 4, у вигляді світло-жовтої твердої кристалічної речовини збирали за допомогою вакуумного фільтра. Профілі XRD підтверджували унікальну картину бажаної фумаратної солі й відповідно до газового аналізу з ІЧ-виключенням цей матеріал являє собою метанольний сольват фумаратної солі (втрата маси 4,1%). У таблиці 8 і на Фіг. 5 продемонстровані профілі домішок для сполук 2 і 4.

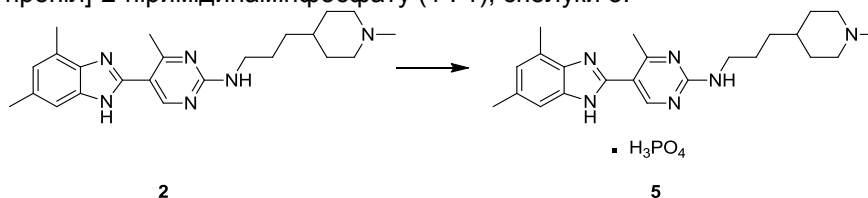
На відміну від спостережень, зроблених у прикладах 5 і 7, варіанти втілення сполуки 4, отриманої як описано в цьому прикладі 9, мали профілі домішок, які не становлять загального покращення порівняно з профілем домішок для сполуки 2. Крім того, аналізи варіантів втілення цієї фумаратної солі показали різні композиції, у тому числі суміші моно- і дифумарату. Крім того, фумарова кислота представляє порівняно нижчу розчинність у розчинниках, які звичайно є переважними для утворення солі.

Таблиця 8

Профіль домішок сполук 2 і 4 (приклад 9)

	Сполука 2	Сполука 4
Домішка 1 (I1)	0,03	0
Домішка 2 (I2)	0	0,03
Домішка 3 (I3)	0,04	0
Домішка 4 (I4)	0,18	0,22
Домішка 5 (I5)	0,37	0,18
Домішка 6 (I6)	0,07	0,02
Домішка 7 (I7)	0,17	0,16
Домішка 8 (I8)	0,15	0,07
Домішка 9 (I9)	0,08	0
Домішка 10 (I10)	0,09	0,16

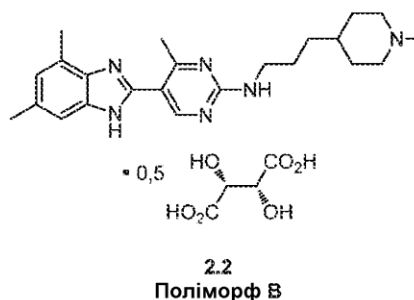
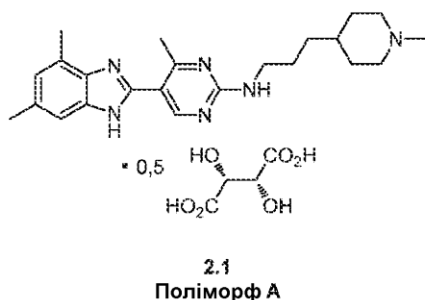
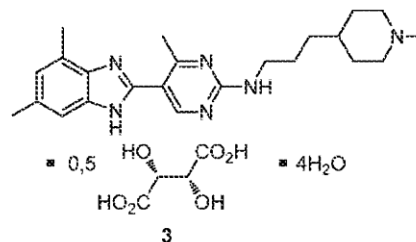
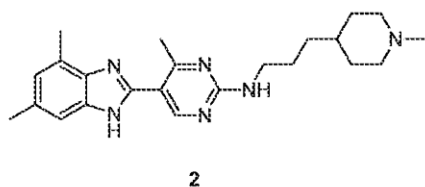
Приклад 10. Отримання 5-(4,6-диметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-4-метил-N-[3-(1-метил-4-піперидиніл)-пропіл]-2-піримідинамінфосфату (1 : 1), сполуки 5.



До колби Ерленмейєра на 50 мл, обладнаної мішалкою, що містила 500,32 мг (1,275 ммоль) 5-(4,6-диметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-4-метил-N-[3-(1-метил-4-піперидиніл)пропіл]-2-піримідинаміну, сполука 2, додавали приблизно 20 мл гарячого розчинника 50 : 50 MeOH : EtOH. У деяких варіантах втілення гарячий MeOH : EtOH використовували за температури від приблизно 50 °C до 60 °C. Отримували прозорий жовтий розчин. Розчин доводили до температури кипіння на гарячій плиті за перемішування й додавали по краплях 96 мкл фосфорної кислоти (85% у воді, 1,1 еквівалента). Під час додавання кислоти реакційна суміш ставала мутною, але за перемішування швидко перетворювалася на прозорий жовтий розчин. Реакційну суміш залишали нагріватися на гарячій плиті за низької температури протягом ще 10 хв, після чого прибирали й надавали можливість охолодження до к. т. на поверхні столу. Колбу залишали за кімнатної температури протягом ночі, щоб надати можливість осадження кристалів. Для цього експерименту до реакційної суміші як затравку додавали невелику лопатку фосфатної солі й залишали суміш відкритою за к. т. протягом ночі для утворення кристалів. Через 2 дні на дні колби утворювалися дуже тонкі кристалічні голки. 531,3 мг (вихід 85%) білуватого, світло-жовтого твердого кристалічного 5-(4,6-диметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-4-метил-N-[3-(1-метил-4-піперидиніл)-пропіл]-2-піримідинамінфосфату (1 : 1), сполуки 5, збирали за допомогою вакуумного фільтра. Осадження відбуватиметься за к. т. через 2 дні або більше без затравки, але буде утворюватися шар масла на дні колби, якщо залишити її за низької температури (5 °C). У деяких варіантах втілення спостерігалися значні втрати маточного розчину. Крім того, ця фосфатна сіль мала тенденцію утворювати липке масло на стінках

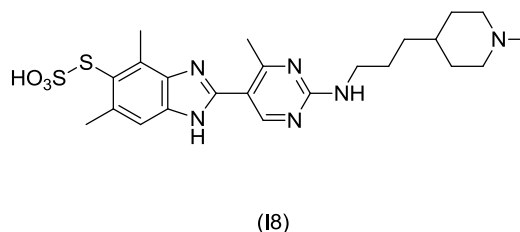
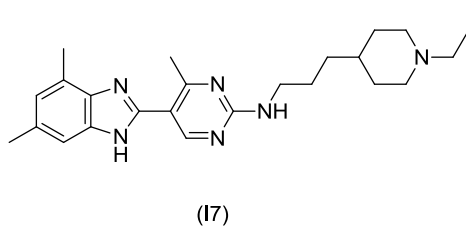
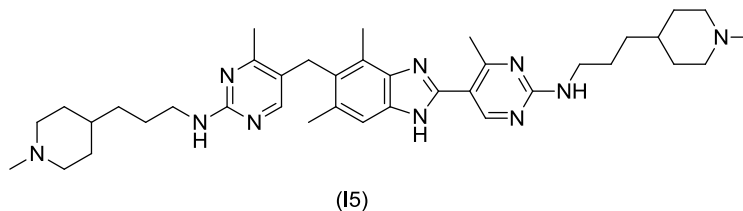
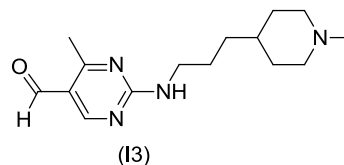
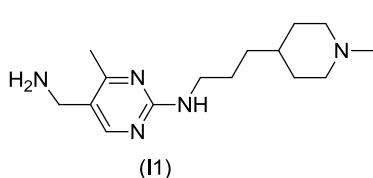
реактора, що робить її більш складною в роботі порівняно з будь-якою зі сполук 2.1 і 3. Профілі XRD підтверджували картину бажаної фосфатної солі. Що стосується чистоти, ця фосфатна сіль не продемонструвала покращену здатність до сегрегації домішок порівняно з такою здатністю сполуки 2.1.

- 5 У прикладах 2–5 і 7 описані способи синтезу згідно з цим винаходом сполук, таких як наступні сполуки:



На додаток до властивостей сегрегації домішок різних таких сполук, як зазначено в попередніх прикладах, також відзначається, що фармацевтично прийнятні солі сполуки 2, як правило, є переважними для фармацевтичного застосування в композиціях вільної основи самої сполуки 2. Крім того, сполука 3 зарекомендувала себе як добре охарактеризована форма, яка, як правило, є переважною щодо безводних солей, таких як сполуки 2.1 і 2.2, які представлені в більше ніж одній формі (наприклад, у поліморфних модифікаціях А і В відповідно). Коли сполуку 3 отримували з вільної основи сполуки 2 (приклад 5) або з безводного гемітартрата сполуки 2.1 (приклад 7), було встановлено, що сполука 3 має високу чистоту, яка становить приблизно 99,86% чистоти. Додаткова перекристалізація покращувала її чистоту до 99,90%, і після такої перекристалізації інші сольові форми не виявляли. Оскільки не було виявлено перетворення сполуки 3 на інші форми, ця сполука пропонує корисну можливість виконання з нею розробки рецептури на водній основі, наприклад, проведення вологої грануляції. У той час як перекристалізація сполуки 2.1 описана в цьому документі, дивіться приклад 3, стадію Е, властивості сегрегації домішок сполуки 3 є такими, що її синтез із високим ступенем чистоти, підтверджений прикладом у цьому документі, не повинен залежати від перекристалізації такої сполуки 2.1, що представлена в попередніх прикладах для ілюстративних цілей.

Приклад 11. Структурні формули й характеристики деяких домішок.



Таблиця 9

Назва домішки	Характеристика
I1	Молекулярна маса 277, Сполука зі структурою I1
I2	Молекулярна маса 394.
I3	Молекулярна маса 276, Сполука зі структурою I3
I4	Молекулярна маса 652.
I5	Молекулярна маса 652, Сполука зі структурою I5
I6	Молекулярна маса 732.
I7	Молекулярна маса 406, Сполука зі структурою I7
I8	Молекулярна маса 504, Сполука зі структурою I8
I9	Відносний час утримання становить 1,07.
I10	Відносний час утримання становить 1,37.
I11	Оціночна молекулярна маса становить 277

Коли матеріал, що згадується в цьому документі, характеризується твердженням, що вміст
 5 будь-якої даної домішки дорівнює 0 або що така дана домішка не виявлена, що, як правило, скорочено як «н. в.» або «нв», тоді такий матеріал також згадується як «по суті вільний від» будь-якої такої даної домішки.

Домішки аналізували відповідно до стандарту високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з детектуванням за допомогою мас-спектрометрії (МС) або ультрафіолетової
 10 спектроскопії (УФ) і визначали масу однієї або більше домішок, відносний час утримання й кількість (як відносний відсоток площі), і ці дані наведені в цьому описі з використанням умовних позначень, характерних для таких стандартних методик. Для ілюстративного розгляду зазначеного зверніться, наприклад, до публікації S. Levin, «High Performance Liquid Chromatography (HPLC) in the pharmaceutical analysis», Medtechnia (Feb. 2010), яка включена в
 15 цей документ шляхом посилання (описані способи ВЕРХ, теорія ВЕРХ, роль ВЕРХ в аналізі лікарських засобів, а спеціалізовані розділення ВЕРХ можна знайти, наприклад, за інтернет-адресою http://www.forumsci.co.il/HPLC/WEBPharm_Review/HPLC_pharma_Modes-RP.html).

Кількості домішок, повідомлені в цьому документі, були визначені на рівні нижче рівня, дозволеного стандартами цієї галузі. Наприклад, під час валідації способу аналізу домішок
 20 сполуки 2, було знайдено, що відносне стандартне відхилення становить не більше ніж 4% (тобто, якщо кількість домішок у в цьому випадку становила 0,05%, відносне стандартне відхилення не більше ніж 4% буде означати, що у становить 0,05 ± 0,002%).

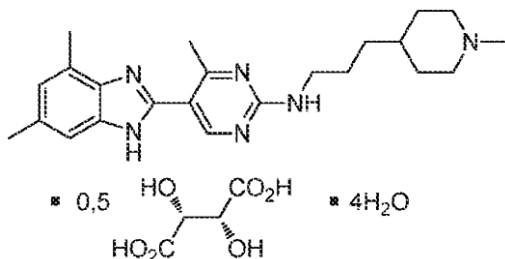
Хоча цей винахід був проілюстрований посиланням на приклади, зрозуміло, що цей винахід не призначений для обмеження викладеного вище докладного опису.

25

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Тетрагідрат напівтартрату [5-(4,6-диметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну формули:

5



2. Тетрагідрат напівтартрату за п. 1, де профіль рентгенівської дифракції вказаного тетрагідрату гемітартрату містить наступні піки:

10

Положення [2θ]	d-відстань [Å]	Інтенсивність (кількість імпульсів)	Відносна інтенсивність (%)
8,692	10,17	92032	100,0
12,107	7,31	51083	55,5
21,734	4,09	79383	86,3
24,352	3,66	48026	52,2

3. Тетрагідрат напівтартрату за п. 1, де профіль рентгенівської дифракції вказаного тетрагідрату гемітартрату містить наступні піки:

Положення [2θ]	d-відстань [Å]	Інтенсивність (кількість імпульсів)	Відносна інтенсивність (%)
6,909	12,79	19018	20,7
8,692	10,17	92032	100,0
12,107	7,31	51083	55,5
19,265	4,61	23648	25,7
21,734	4,09	79383	86,3
24,052	3,70	28743	31,2
24,352	3,66	48026	52,2

15

4. Тетрагідрат напівтартрату за п. 1, де профіль рентгенівської дифракції вказаного тетрагідрату гемітартрату містить наступні піки:

Положення [2θ]	d-відстань [Å]	Інтенсивність (кількість імпульсів)	Відносна інтенсивність (%)
6,909	12,79	19018	20,7
6,963	12,70	13509	14,7
8,692	10,17	92032	100,0
12,107	7,31	51083	55,5
16,304	5,44	15526	16,9
16,350	5,42	14203	15,4
19,265	4,61	23648	25,7
21,734	4,09	79383	86,3
23,963	3,71	11967	13,0
24,052	3,70	28743	31,2
24,352	3,66	48026	52,2
25,124	3,54	12475	13,6
27,012	3,30	13716	14,9

20

5. Тетрагідрат напівтартрату за п. 1, де профіль рентгенівської дифракції вказаного тетрагідрату гемітартрату містить наступні піки:

Положення [$^{\circ}2\theta$]	d-відстань [Å]	Інтенсивність (кількість імпульсів)	Відносна інтенсивність (%)
6,909	12,79	19018	20,7
6,963	12,70	13509	14,7
8,692	10,17	92032	100,0
12,107	7,31	51083	55,5
16,304	5,44	15526	16,9
16,350	5,42	14203	15,4
19,265	4,61	23648	25,7
19,861	4,47	10731	11,7
19,906	4,46	10331	11,2
21,628	4,11	10197	11,1
21,734	4,09	79383	86,3
23,963	3,71	11967	13,0
24,052	3,70	28743	31,2
24,352	3,66	48026	52,2
25,124	3,54	12475	13,6
27,012	3,30	13716	14,9

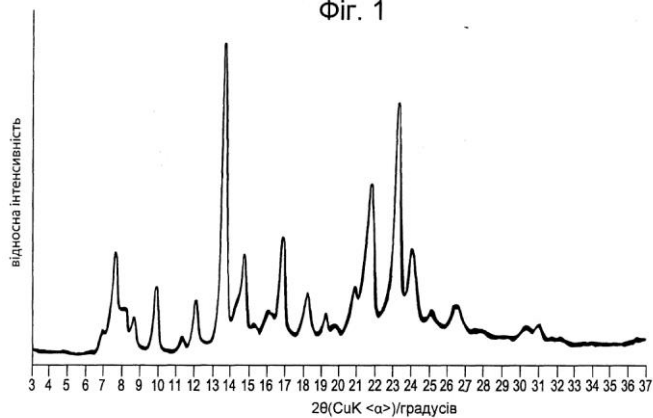
6. Тетрагідрат напівтарtrate за п. 1, де профіль рентгенівської дифракції вказаного тетрагідрату гемітарtrate містить наступні піки:

5

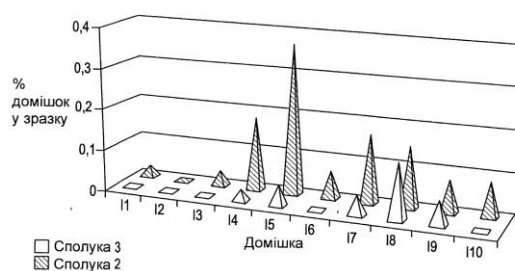
Положення [$^{\circ}2\theta$]	d-відстань [Å]	Інтенсивність (кількість імпульсів)	Відносна інтенсивність (%)
6,909	12,79	19018	20,7
6,963	12,70	13509	14,7
8,692	10,17	92032	100,0
11,957	7,40	5763	6,3
12,107	7,31	51083	55,5
12,419	7,13	6894	7,5
13,956	6,35	5038	5,5
14,463	6,12	6922	7,5
15,355	5,77	6205	6,7
15,393	5,76	5573	6,1
15,755	5,62	4416	4,8
16,304	5,44	15526	16,9
16,350	5,42	14203	15,4
17,051	5,20	6303	6,8
17,442	5,08	5085	5,5
18,445	4,81	7903	8,6
18,540	4,79	5021	5,5
19,265	4,61	23648	25,7
19,861	4,47	10731	11,7
19,906	4,46	10331	11,2
21,628	4,11	10197	11,1
21,734	4,09	79383	86,3
22,514	3,95	8529	9,3
23,115	3,85	4787	5,2
23,963	3,71	11967	13,0
24,052	3,70	28743	31,2
24,352	3,66	48026	52,2
25,124	3,54	12475	13,6
26,434	3,37	8095	8,8
27,012	3,30	13716	14,9
30,257	2,95	5159	5,6
30,297	2,95	6434	7,0
30,449	2,94	7306	7,9

7. Фармацевтична композиція для лікування захворювання, розладу або медичного стану, зумовленого активністю рецептора гістаміну H_4 , що містить ефективну кількість щонайменше сполуки за п. 1.

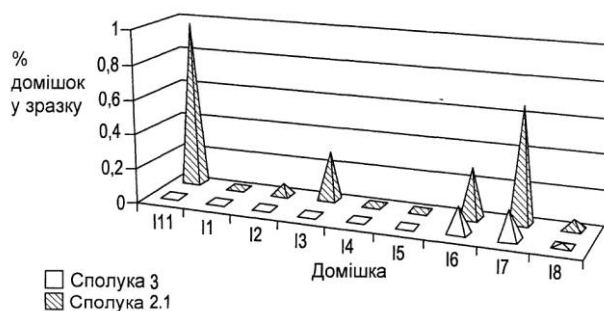
Фіг. 1

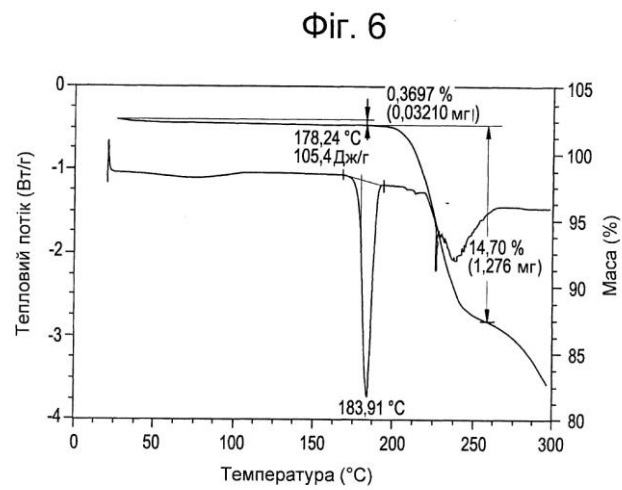
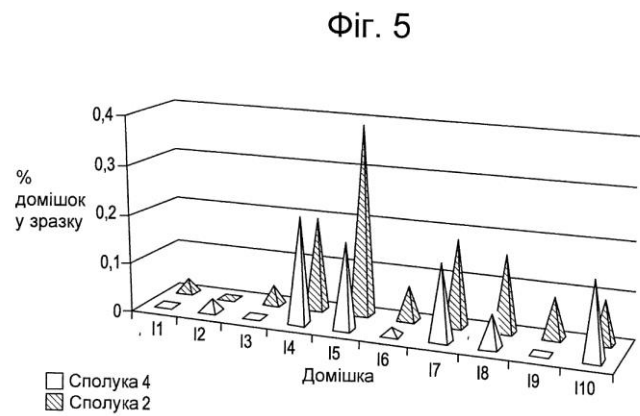
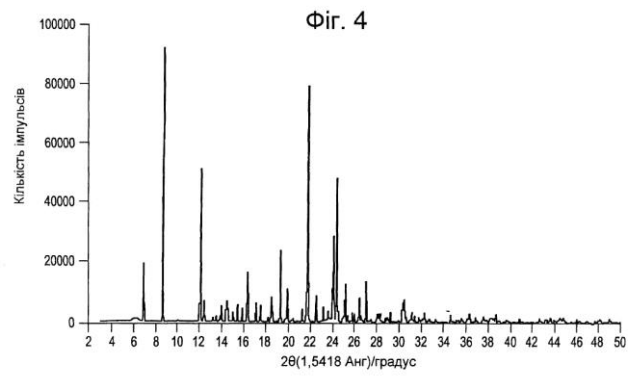


Фіг. 2

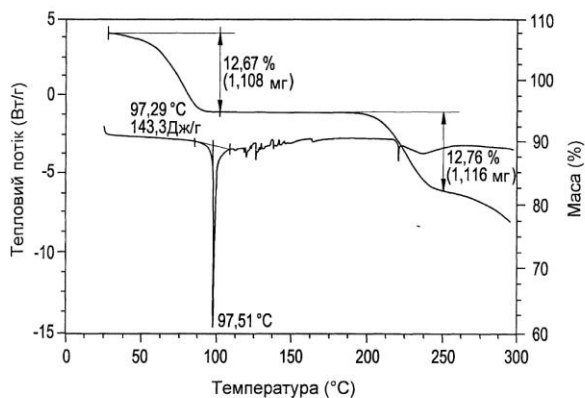


Фіг. 3

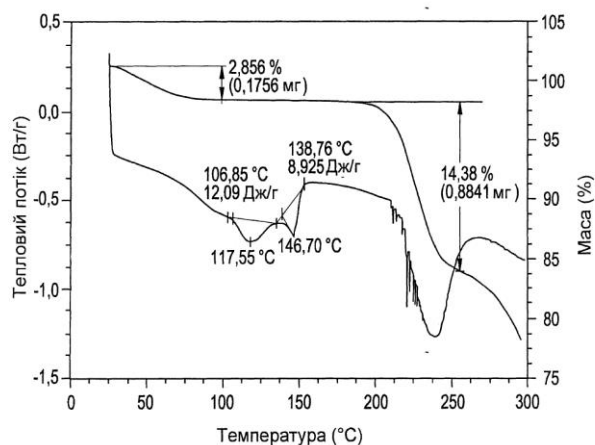




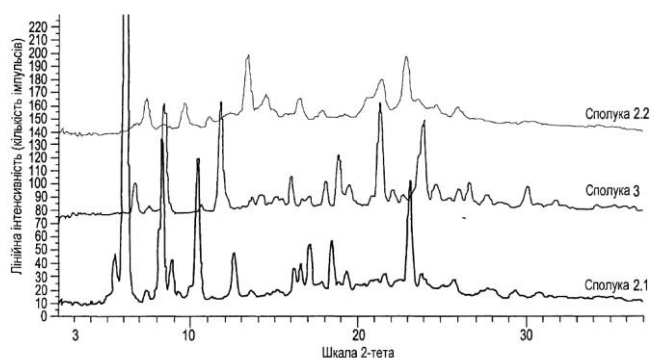
Фіг. 7



Фіг. 8



Фіг. 9



Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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