



HU000024553T2

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**

Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala

(11) Lajstromszám: **E 024 553**(13) **T2****EURÓPAI SZABADALOM
SZÖVEGÉNEK FORDÍTÁSA**(21) Magyar ügyszám: **E 11 838038**(22) A bejelentés napja: **2011. 11. 01.**

(96) Az európai bejelentés bejelentési száma:

EP 20110838038

(97) Az európai bejelentés közzétételi adatai:

EP 2636671 A1**2012. 05. 10.**

(97) Az európai szabadalom megadásának meghirdetési adatai:

EP 2636671 B1**2015. 03. 04.**(51) Int. Cl.: **C07D 333/32** (2006.01)**A61K 313/81** (2006.01)**A61P 7/04** (2006.01)**A61P 43/00** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/JP 11/075218

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 12060388

(30) Elsőbbségi adatok:

2010246632**2010. 11. 02.****JP**

(72) Feltaláló(k):

IWAMOTO, Shunsuke, Funabashi-shi Chiba 274-8507 (JP)**NAKANO, Satoshi, Funabashi-shi Chiba 274-8507 (JP)****ISHIDA, Mariko, Funabashi-shi Chiba 274-8507 (JP)****YAMAMOTO, Masao, Adachi-ku, Tokyo 1230872 (JP)****TAKEUCHI, Kazuya, Shiraoka-shi Saitama 3490294 (JP)**

(73) Jogosult(ak):

**Nissan Chemical Industries, Ltd., Chiyoda-ku
Tokyo 101-0054 (JP)**

(74) Képviselő:

**dr. Fehérvári Flóra, DANUBIA Szabadalmi és
Jogi Iroda Kft., Budapest**

(54)

Aminobenzoészav-származékok szerves aminsói és eljárás ezek előállítására

Az európai szabadalom ellen, megadásának az Európai Szabadalmi Közlönyben való meghirdetésétől számított kilenc hónapon belül, felszólalást lehet benyújtani az Európai Szabadalmi Hivatalnál. (Európai Szabadalmi Egyezmény 99. cikk(1))

A fordítást a szabadalmas az 1995. évi XXXIII. törvény 84/H. §-a szerint nyújtotta be. A fordítás tartalmi helyességét a Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala nem vizsgálta.

Aminobenzoesav-származékok szerves aminosói és eljárás ezek előállítására

SZAKTERÜLET

A jelen találmány új thrombopoietin receptor aktivátorokra vonatkozik, amelyek 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}hidrazino)karbonotioil)amino}benzoesav szerves aminosói. A jelen találmány szerinti vegyületek rendellenes vérlémezkeszámmal kapcsolatos betegségekben terápiás szerekként vagy vérlémezkeszám növelő szerekként használhatók.

SZAKIRODALMI HÁTTER

A 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-Butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}hidrazino)karbonotioil)amino}benzoesav (a továbbiakban A vegyületnek nevezzük) thrombopoietin receptor aktivátorként használható. Az A vegyületet a WO04/108683 számú nemzetközi közzétételi iratban (1. szabadalmi dokumentum) és a JP-A-2006-527187 számú szabadalmi leírásban (2. szabadalmi dokumentum) mint egy általános képlet alá tartozó vegyületet ismertetik tautomereivel, prodrugjaival és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sóival vagy szolvátjaival együtt. Az A vegyületet az US 2006/094694 A1 számú szabadalmi leírásban (3. szabadalmi dokumentum) mint specifikus vegyületet ismertetik. Ami az A vegyület sóit illeti, habár az alkálifémsókat és hasonlókat gyógyszerészetileg elfogadható sókként említik, a kiviteli példákban specifikus sókat nem mutatnak be.

A TECHNIKA ÁLLÁSÁHOZ TARTOZÓ DOKUMENTUM

1. szabadalmi dokumentum: WO04/108683
2. szabadalmi dokumentum: JP-A-2006-527187
3. szabadalmi dokumentum: US 2006/094694 A1

A TALÁLMA NY ISMERTETÉSE

MŰSZAK PROBLÉMA

A jelen találmány tárgya 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}hidrazino)karbonotioil)amino}benzoesav új sóinak rendelkezésre bocsátása, amely sók hasznos tulajdonságokat, például jobb farmakokinetikai tulajdonságokat és stabilitást mutatnak szabad formájával és alkálifémsóival összehasonlítva, a találmány kiterjed az ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítményekre is. A jelen találmány tárgyát képezi továbbá a fent említett új sók előállítási eljárása.

A PROBLÉMÁK MEGOLDÁSA

A fent említett problémák megoldására irányuló kiterjedt kutatások eredményeképpen a jelen feltalálók előállították a 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}hidrazino)karbonotioil)amino}benzoesav új szerves aminosóit vagy kvaterner ammóniumsóit, valamint az említett aminosókat vagy kvaterner ammóniumsókat mint hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerkészítményeket, továbbá kidolgozták az említett szerves aminosók vagy kvaterner ammóniumsók előállítási eljárását. Ezek a szerves aminosók vagy kvaterner ammónium sók terápiás szerekként alkalmazva meglepően előnyös tulajdonságokat mutatnak. Nevezetesen a

szerves aminsók vagy kvaterner ammóniumsók figyelemre méltóan jobb farmakokinetikai tulajdonságokkal és/vagy stabilitással rendelkeznek, mint a szabad forma és az alkálifémsók.

Tehát a jelen találmány a következőkre vonatkozik:

(1) 3-[[[(2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}hidrazino)karbonotioil]amino}benzoesav szerves aminsója vagy kvaterner ammóniumionnal képzett sója.

(2) Az (1) pont szerinti szerves aminsó vagy kvaterner ammóniumionnal képzett só, ahol a szerves amin vagy kvaterner ammóniumsó egy hidroxilcsoportot tartalmazó szerves amin vagy kvaterner ammóniumsó.

(3) A (2) pont szerinti szerves aminsó vagy kvaterner ammóniumionnal képzett só, ahol a hidroxilcsoportot tartalmazó szerves amin vagy kvaterner ammóniumsó etanolamin, trometamin vagy kolin.

(4) 3-[[[(2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}hidrazino)karbonotioil]amino}benzoesav etanolaminsója.

(5) 3-[[[(2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}hidrazino)karbonotioil]amino}benzoesav trometaminsója.

(6) 3-[[[(2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}hidrazino)karbonotioil]amino}benzoesav kolin-sója.

(7) Gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként egy, az (1)-(6) pontok bármelyikében meghatározott szerves aminsót vagy kvaterner ammóniumionnal képzett sót tartalmaz.

(8) A (7) pont szerinti gyógyszerkészítmény, amely egy trombopoietin receptor aktivátor.

(9) A (7) pont szerinti gyógyszerkészítmény, amely egy vérlemezkeszám növelő szer.

(10) Eljárás 3-[[[(2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}hidrazino)karbonotioil]amino}benzoesav szerves aminsója vagy kvaterner ammóniumionnal képzett sója előállítására, amelynek során 3-[[[(2E)-2-{1-[5-(4-t-butylfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}hidrazino)karbonotioil]amino}benzoesavat reagáltatunk egy szerves aminnal vagy kvaterner ammóniumsóval egy oldószerben.

(11) A (10) pont szerinti eljárás, ahol a reakciót 0-70°C-on végezzük és a képződött szerves aminsót vagy kvaterner ammóniumionnal képzett sót kikristályosítjuk.

(12) A (10) vagy (11) pont szerinti eljárás, ahol a szerves amin vagy kvaterner ammóniumsó etanolamin, trometamin vagy kolin.

(13) A (10) vagy (11) pont szerinti eljárás, ahol a szerves amin etanolamin és az oldószer acetonitril.

(14) A (10) vagy (11) pont szerinti eljárás, ahol a szerves amin trometamin, az oldószer tetrahydrofuran, és a szerves aminsó képződése után az oldószerhez acetonitril hozzáadásával a szerves aminsót kikristályosítjuk.

(15) A (10) vagy (11) pont szerinti eljárás, ahol a szerves amin trometamin, az oldószer acetone és víz oldószerkeveréke, és a szerves aminsó képződése után az oldószer 1-propanollal történő helyettesítésével a szerves aminsót kikristályosítjuk.

(16) A (10) vagy (11) pont szerinti eljárás, ahol a szerves amin vagy kvaterner ammóniumsó kolin és az oldószer acetonitril.

A TALÁLMA NY ELŐNYÖS HATÁSA(I)

A jelen találmány szerinti szerves aminsók tulajdonságai révén gyógyszerek hatóanyagaként alkalmazhatók mint kitűnő farmakokinetikai tulajdonságú és/vagy stabilitású trombopoietin receptor aktivátorok és vérlemezkeszám növelő szerek.

A RAJZ(OK) ISMERTETÉSE

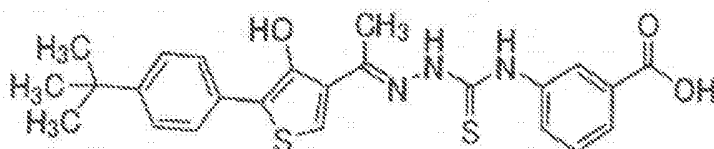
Az 1. ábrán a példa szerinti, kutyákon végzett orális abszorpciós vizsgálat eredményei láthatók, amelyek az A vegyület (szabad sav), az A vegyület káliumsója (káliumsó), az A vegyület kolinsója (kolinsó), az A vegyület etanolamínsója (etanolamínsó) és az A vegyület trometamínsója (trometamínsó) szintjeinek plazma-koncentráció – idő profiljai láthatók.

A KIVITELI ALAK(OK) LEÍRÁSA

A jelen találmányban "I" jelentése tercier.

Először bemutatjuk a jelen találmány szerinti A vegyületet.

Az A vegyület a 3-[[[(2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}hidrazino)karbonotioil]-amino]benzoesav. Az A vegyület szerkezetét az (II) képlettel ábrázoljuk.



(II) képlet

Az A vegyületbe beleértendők annak geometriai izomerei és tautomerei is. Az A vegyületbe beleértendők annak geometriai izomereit vagy tautomereit bármilyen tetszőleges arányban tartalmazó keverékek is.

Habár az A vegyületbe beleértendő a 3-[[[(2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}-hidrazino)karbonotioil]amino]benzoesav (E izomer) és ennek geometriai izomere, a 3-[[[(2Z)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}hidrazino)karbonotioil]amino]benzoesav (Z izomer) is, a jelen találmány szerinti megoldásban ez előnyösen az E izomer.

A következőkben a jelen találmány szerinti szerves aminokat ismertetjük.

A jelen találmány szerinti megoldásban a szerves amin egy, az ammónia legalább egy hidrogénatomjának szénhidrogéncsoporttal történő helyettesítéséből származó vegyületei jelen.

A jelen találmány szerinti szerves aminok például primer aminok, amelyek egy szénhidrogéncsoportot tartalmaznak, amely szubsztituálva lehet, szekunder aminok, amelyek két szénhidrogéncsoportot tartalmaznak, amelyek szubsztituálva lehetnek, és tercier aminok, amelyek három szénhidrogéncsoportot tartalmaznak, amelyek szubsztituálva lehetnek.

A kvaterner ammóniumsó mielőtt az A vegyülettel sót képez, egy eltérő ellenionnal képzett só formában van, és az A vegyület az elleniont helyettesítve alkot a kvaterner ammóniumionnal sót.

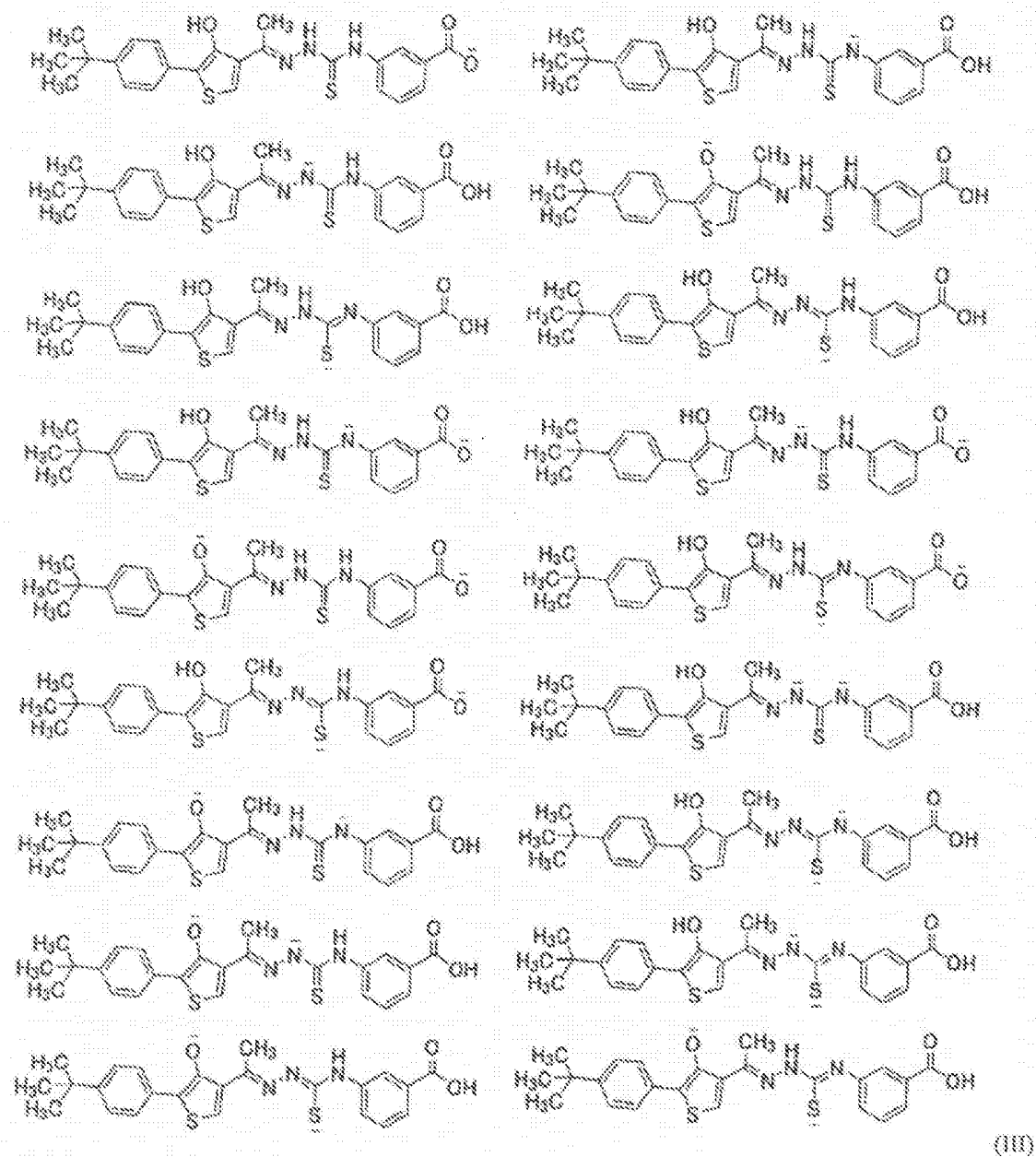
A jelen találmány szerinti szerves aminsókat és kvaterner ammóniumionnal képzett sókat részletesebben ismertetjük az alábbiakban.

A jelen találmány szerinti szerves aminsókat és kvaterner ammóniumsókat a következő (I) képlettel írjuk le, ionok alkalmazásával.



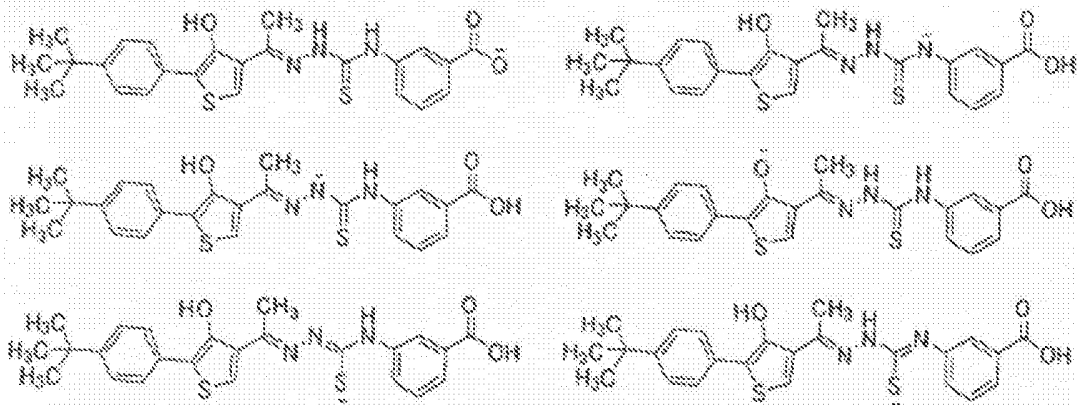
(I) képlet

A⁻ jelentése egy n-értékű szerves anion, amely az A vegyületből n számú hidrogénion eltávolításával származik (ahol n értéke nagyobb, mint 0 és legfeljebb 4), amelyek előnyösen szerves anionok, ahol n értéke 1 vagy 2, és ezeket a következő (III) képlettel írjuk le.



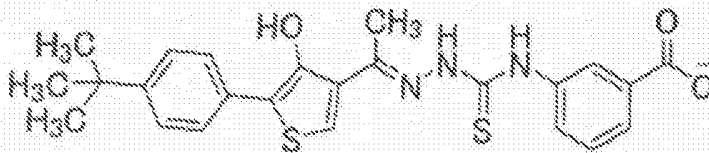
képlet

Különösen előnyösek azok a szerves anionok, ahol n értéke 1, ezeket a következő (IV) képlettel írjuk le.



(IV) képlet

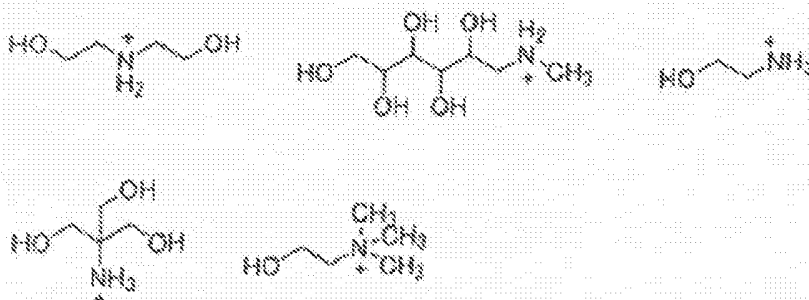
Szintén előnyös a következő (V) képlettel leírt szerves anion.



(V) képlet

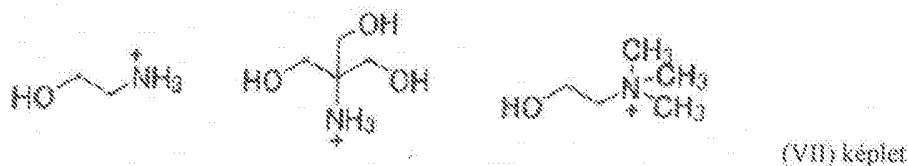
Az (I) képletben B jelentése primer, szekunder vagy tercier amin, amely n számú aminocsoportot vagy egy n-értékű kvaterner ammóniumsót foglalmagában, és egy azonos szerves aminnal, különböző szerves aminokkal, azonos kvaterner ammóniumsóval és különböző kvaterner ammóniumsókkal lehet kombinációban. Az előnyös specifikus példák hidroxilcsoportot tartalmazó szerves aminokat és a hidroxilcsoportot tartalmazó kvaterner ammóniumsókat foglalnak magukban, és a különösen előnyös specifikus példák diolaminra, megluminra, etanolaminra, trometaminra és kolinra vonatkoznak, és a további különösen előnyös specifikus példák etanolaminra, trometaminra és egy kolin kationt tartalmazó kvaterner ammóniumsókra vonatkoznak.

B⁺ jelentése egy szerves ammónium kation, amely az n aminocsoport mindegyikéhez egy hidrogénion hozzáadásával képződik, vagy a kation rész egy n-értékű kvaterner ammóniumsóban, és egy olyan n-értékű kation is lehet, amely egy azonos szerves ammónium kation, különböző szerves ammónium kationok, egy kvaterner ammóniumsóban egy azonos kationrész és különböző kvaterner ammóniumsókban különböző kationrészek kombinációjából áll. Előnyös specifikus példákat képviselnek a hidroxilcsoportot tartalmazó szerves ammónium kationok és a hidroxilcsoportot tartalmazó kvaterner ammóniumsókban lévő kationrészek. Különösen előnyös specifikus példákat képviselnek az olyan szerves ammónium kationok, ahol n értéke 1, ezeket a következő (VI) képlettel írjuk le.



(VI) képlet

További különösen előnyös specifikus példákat képviselnek a következő (VII) képlettel leírt szerves ammónium kationok.



A jelen találmány szerinti szerves aminsók és kvaterner ammóniumionnal képzett sók fogalma magában foglalja a szerves aminsók és a kvaterner ammóniumionnal képzett sók szolvátjait. Az ilyen szolvátokban az oldószer lehet a szerves aminsók vagy kvaterner ammóniumionnal képzett sók előállításában használt oldószer vagy kapcsolódhat ezekhez előállításuk után. Az ilyen szolvátban lévő oldószer specifikus példái a nitril típusú oldószer, mint az acetonitril, az éter típusú oldószer, mint a tetrahydrofurán, a keton típusú oldószer, mint az acetone, az alkohol típusú oldószer, mint a metanol és a víz. Szolvátok képzésére hajlamos oldószer az acetonitril, a tetrahydrofurán, az acetone, a metanol, az 1-propanol és a víz.

A jelen találmány szerinti előállítási eljárásban használt oldószer előnyösen egy vizes oldószer, egy acetát-észter vagy víz, habár különösebb megkötések nélkül használható bármilyen oldószer, amely nem gátolja a reakciót. Előnyösebb az acetonitril, az acetone és egy, acetont és vizet, tetrahydrofuránt, dimetil-szulfoxidot, metanolt, etanolt, 1-propanolt, 2-propanolt vagy etil-acetátot tartalmazó oldószerkeverék, még előnyösebb az acetonitril és egy, acetont és vizet, tetrahydrofuránt vagy 1-propanolt tartalmazó oldószerkeverék.

A vizes oldószer olyan oldószer jelenti, amely vízzel bármilyen arányban elegyed.

A jelen találmány szerinti eljárásban a reakciórendszerbe beadhatunk egy szerves amin vagy egy kvaterner ammóniumsót eredeti formájában, anélkül, hogy oldószerben oldanánk, vagy a szerves amin vagy kvaterner ammóniumsó oldata formájában. Azonban ipari előállításánál előnyös a szerves amin vagy kvaterner ammóniumsó oldat formájában hozzáadni a könnyű kezelhetőség miatt. A szerves amin vagy kvaterner ammóniumsó oldatában az oldószer előnyösen metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol vagy víz, előnyösebben metanol vagy víz. A reakciórendszerhez történő hozzáadás sorrendjét tekintve az A vegyület oldatához hozzáadható a szerves amin vagy kvaterner ammóniumsó, vagy az A vegyület hozzáadható a szerves amin vagy kvaterner ammóniumsó oldatához. Azonban előnyösen a szerves amin vagy kvaterner ammóniumsót adjuk az A vegyület oldatához.

A jelen találmány szerinti előállítási eljárásban a képződött sót előnyösen kristályosítással nyerjük ki, szem előtt tartva az ipari előállításban a könnyű kezelhetőséget és a kívánt tulajdonságú termék előállítását.

A kristályosításhoz egy gyenge oldószer használható. A gyenge oldószer előnyösen etil-acetát, acetonitril, 1-propanol vagy 2-propanol, előnyösebben acetonitril, 1-propanol vagy 2-propanol. A gyenge oldószer előnyösen fokozatosan, kis adagokban adagoljuk. Egy olyan oldószer alkalmazása, amely az A vegyületet és a szerves amin vagy kvaterner ammóniumsót jól oldja, de rosszul oldja a képződött szerves aminsót vagy kvaterner ammóniumion sóját, lehetővé teszi a termék képződésével egyidejűleg annak kristályosítását és a kristályok kinyerését.

A kristályosításhoz adagolhatók oltókristályok. Az oltókristályok előállíthatók a szakirodalomból jól ismert eljárásokkal, például a kérdéses vegyület oldatát tartalmazó edény belső falának spatulával történő kapargatásával.

Különösen amikor a szerves amin vagy kvaterner ammóniumsó etanolamin vagy kolin, az A vegyület etanolaminsója vagy kolinsója kristályformában előállítható oldószerként acetonitril alkalmazásával. Amikor a szerves amin trometamin, az A vegyület trometaminsójának kristályosítása végezhető oldószerként tetrahidroforán alkalmazásával, és a só képződése után az oldószerhez acetonitril hozzáadásával, vagy aceton és víz oldószerkeverékének alkalmazásával, és a só képződése után az oldószerkeverék 1-propanollal történő helyettesítésével.

Az A vegyület és a szerves amin vagy kvaterner ammóniumsó között végbemenő reakciót végezhetjük az oldószer fagyáspontja és forráspontja közötti hőmérsékletű reakcióoldatban vagy szuszpenzióban, amelynél a reakció végbemegy, előnyösen -78°C -tól 80°C -ig terjedő belső hőmérsékleten, előnyösebben 0°C -tól 70°C -ig terjedő belső hőmérsékleten, és különösen előnyösen 10°C -tól 60°C -ig terjedő belső hőmérsékleten. A szerves aminsó vagy kvaterner ammóniumionnal képzett só kristályosítása végezhető az oldószer fagyáspontja és forráspontja hőmérsékletén lévő oldatban vagy szuszpenzióban, amelynél a kristályosodás végbemegy, előnyösen -78°C -tól 50°C -ig terjedő belső hőmérsékleten, előnyösebben -10°C -tól 40°C -ig terjedő belső hőmérsékleten, különösen előnyösen 0°C -tól 30°C -ig terjedő belső hőmérsékleten.

Az A vegyület és a szerves amin vagy kvaterner ammónium bármilyen időtartamig reagáltatható, amennyiben bomlás nem megy végbe, de a reakcióidő előnyösen 1 perctől 5 óráig terjed, előnyösebben 1 perctől 3 óráig terjed. A szerves aminsó vagy a kvaterner ammóniumionnal képzett só kristályosítása céljából a sötét bármilyen időtartamig keverhetjük, amennyiben bomlás nem megy végbe és a kristályosodás lezajlik, de a keverési idő előnyösebben 1 órától 48 óráig, még előnyösebben 2 órától 24 óráig terjed.

A jelen találmány szerinti eljárásban kiindulási anyagként az A vegyület egy szolvátját használhatjuk. Ilyen szolvát specifikus példái a metanollal, 2-propanollal, 2-butanollal és hasonlókkal képzett szolvátok.

A jelen találmány szerinti gyógyszerkészítmény specifikus példái az orális gyógyszerkészítmények, mint a tabletták, kapszulák, a porok, a granulátumok, a pirulák és a szirupok, a rektális gyógyszerkészítmények, a perkután gyógyszerkészítmények és az injekciók.

A jelen találmány szerinti gyógyszerkészítmény használható más terápiás szerrel kombinációban és beadható anyagkeverékként.

A jelen találmány szerinti gyógyszerkészítmény hatóanyagként az A vegyület szerves aminsóját vagy kvaterner ammóniumionnal képzett sóját tartalmazza.

A jelen találmány szerinti gyógyszerkészítmény állhat önmagában az A vegyület szerves sójából vagy kvaterner ammóniumionnal képzett sójából. Azonban a jelen találmány szerinti gyógyszerkészítmény előnyösen hatóanyagként az A vegyület szerves aminsóját vagy kvaterner ammóniumionnal képzett sóját, továbbá más komponenseket is tartalmaz.

Ezek a készítmények előállíthatók terápiásan elfogadható adalékanyagokkal végzett szokásos eljárásokkal. Nevezetesen, az orális gyógyszerkészítményeknél olyan szokásos adalékanyagok használhatók, mint a hatásfokozók, a síkosítószerke, a kötőanyagok, a diszintegránsok, a humektánsok, a légítószerke és a bevonóanyagok. Az orális folyékony preparátumok vizes vagy olajos szuszpenziók, oldatok, emulziók, szirupok vagy elixírek formájában lehetnek, vagy készírelhetők száraz szirupokként, amelyeket használat előtt kell összekeverni vízzel vagy más megfelelő oldószerkekel. Ezek a folyékony preparátumok szokásos adalékanyagokat tartalmazhatnak, mint a szuszpendálószerke, az illatanyagok, a hígítószerke és az emulgeálószerke. Rektális beadás esetén beadhatók kúpokként. A kúpok alapként olyan megfelelő anyagokat tartalmazhatnak, mint a ka-

kaóvaj, a laurin faggyú, a Macrogol, a gliceroszelenin, a Wittepsol, a nátrium-sztearát és ezek keveréke, és szükséges esetben tartalmazhatnak emulgeálószer, szuszpendálószer, tartósítószer és hasonlókat. Injekciók esetében gyógyszerészeti adalékanyagként alkalmazható injekciózásra alkalmas desztillált víz, fiziológias sóoldat, 5 %-os glükózoldat, propilén-glikol vagy más oldószer vagy oldódást elősegítő szer, pH-szabályzó, izotonizáló anyag és stabilizátor, amelyekkel vizes dózisformák vagy olyan dózisformák állíthatók elő, amelyeket használat előtt fel kell oldani.

A találmányi gondolat, nevezetesen a "gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként szerves aminsót vagy kvaterner ammóniumionnal képzett sót tartalmaz" megfogalmazható a következőképpen is: "szerves aminsók vagy kvaterner ammóniumionnal képzett sók gyógyszerkészítményként történő alkalmazásra" vagy "kezelési eljárás szerves aminsók vagy kvaterner ammóniumionnal képzett sók alkalmazásával".

Amikor a gyógyszerkészítmény egy thrombopoietin receptor aktivátor, a jelen találmány megfogalmazható a következőképpen is: "szerves aminsók vagy kvaterner ammóniumionnal képzett sók thrombopoietin receptor aktivátorokként történő alkalmazásra" vagy "kezelési eljárás a thrombopoietin receptornak egy szerves aminsóval vagy kvaterner ammóniumionnal képzett sóval végzett aktiválásával".

Amikor a gyógyszerkészítmény egy vérlemezkeszám növelő szer, a jelen találmány megfogalmazható a következőképpen: "szerves aminsók vagy kvaterner ammóniumionnal képzett sók vérlemezkeszám növelő szerként történő alkalmazásra" vagy "kezelési eljárás vérlemezkeszám növelésére egy szerves aminsó vagy egy kvaterner ammóniumionnal képzett só alkalmazásával".

Amikor a gyógyszerkészítmény egy thrombocitopénia kezelésére alkalmas szer, a jelen találmány megfogalmazható a következőképpen: "szerves aminsók vagy kvaterner ammóniumionnal képzett sók terápiás szerként thrombocitopénia kezelésére történő alkalmazásra" vagy "kezelési eljárás thrombocitopénia kezelésére egy szerves aminsó vagy egy kvaterner ammóniumionnal képzett só alkalmazásával".

A jelen találmány szerinti gyógyszerkészítmény dózisa humán betegnek történő beadáskor általában körülbelül 0,1-1000 mg/humán beteg/nap orális hatóanyagok vagy rektális beadás esetén, és körülbelül 0,05-500 mg/humán/nap injekciók esetén, habár ez függ a beteg életkorától, állapotától és körülményeitől. A fent említett tartományok pusztán példák, és a dózist a beteg állapota és körülményei határozzák meg.

A jelen találmány szerinti szerves sók vagy kvaterner ammóniumionnal képzett sók, valamint a szerves aminsót vagy kvaterner ammóniumionnal képzett sót hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények akkor használhatók, amikor egy, thrombopoietin receptor affinitást mutató és thrombopoietin receptor agonistaként ható vegyület alkalmazása várhatóan javítja a patológiai állapotot, nevezetesen, amely vegyülettel megelőzhető, kezelhető vagy javítható olyan állapotok, amelyekkel szemben hatásos a thrombopoietin receptor aktiválása. Ilyen állapotokra példák a rendellenes vérlemezkeszámmal együtt jelentkező hematológiai rendellenességek. A vegyületek különösen hatékonyak humán betegek és emlősök rendellenes megakaryopoiesis által okozott betegségeinek kezelésében vagy megelőzésében, különösen thrombocytopeniával kísért esetben. Ilyen betegségek például a rák kemoterápiát és/vagy radioterápiát kísérő thrombocytopenia, a vírusellenes terápiát kísérő thrombocytopenia olyan betegségek esetén, mint a hepatitisz C, a csontvelő átültetés, sebészeti beavatkozás és súlyos fertőzések vagy gyomor-bélrendszeri vérzés által kiváltott thrombocytopenia, de ezek a betegségek nem korlátozódnak az említettekre. Jellemző thrombocytopeniák például az aplasztikus anémia, az idiopátiás thrombocitopéniás purpura, a mielodiszplastikus tünetcsoport, a májbetegség, a HIV fertőzés és a thrombopoietin hiány, amelyek szintén a jelen találmány szerinti gyógyszerkészítmény célpontjai. A jelen ta-

találmány használható perifériás összejt mobilizálóként, megakarioblasztikus vagy megakarioicitás leukémia sejt-differenciálódás kiváltóként és vérelemzékenvelő szerként vérelemzke donoroknál. Lehetséges további alkalmazások az ér endotélium sejtek és endotélium progenitor sejtek differenciálódásán és proliferációján alapuló terápiás angiogenezis, az arterioszklerózis, a miokardiális infarktus, az instabil angina, perifériás artéria elzáródásos betegség megelőzése és kezelése, de nem korlátozódik ezekre.

PÉLDÁK

Találmányunkat az alábbiakban szintézis példák, vizsgálati példák és készítmény példák bemutatásával ismertetjük részletesebben. Azonban, le kívánjuk szögezni, hogy a jelen találmány semmiképpen nem korlátozódik az itt leírt példákban foglaltakra.

A példákban LC jelentése folyadékkromatográfia, HPLC jelentése nagyteljesítményű folyadékkromatográfia, MS jelentése tömegspektrometria, LC/MS jelentése folyadékkromatográfia-tömegspektrometria, LC/MS/MS folyadékkromatográfia-tandem-tömegspektrometria, TG termogravimetria, C_{max} jelentése a legnagyobb plazmakoncentráció, T_{max} jelentése a legnagyobb plazmakoncentrációhoz tartozó idő és AUC jelentése plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület.

A műszeres analíziseket a következő körülmények között végeztük a következő berendezésekben.

Az ¹H-NMR méréseket 300 MHz értéken végeztük.

TG méréseket TG8120 (Rigaku Corporation) alkalmazásával végeztük.

1. REFERENCIA ELŐÁLLÍTÁSI PÉLDA

3-[[[(2E)-2-{1-[5-(4-t-Butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}hidrazin]karbonotioil]amino]benzoesav

A 3-[[[(2E)-2-{1-[5-(4-t-Butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}hidrazin]karbonotioil]amino]benzoesavat az US 2006094694 számú szabadalmi leírás szerint állítottuk elő.

2. REFERENCIA ELŐÁLLÍTÁSI PÉLDA

Kálium-3-[[[(2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}hidrazin]karbonotioil]amino]benzoát

A kálium-3-[[[(2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}hidrazin]karbonotioil]amino]benzoátot az US 2006094694 számú szabadalmi leírás szerint állítottuk elő.

1. ELŐÁLLÍTÁSI PÉLDA

3-[[[(2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}hidrazino]karbonotioil]amino]benzoesav-etanolaminsó

3-[[[(2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}hidrazino]karbonotioil]amino]benzoesav (10,25 g, 21,92 mmol) acetonitrilben (218 ml) készült szuszpenzióját etanolamin (1,47 g, 24,07 mmol) metanolban (24,0 ml) készült oldatával kevertük szobahőmérsékleten 2 óra és 50 percen át. A képződött csapadékot szűréssel összegyűjtöttük, acetonitrillel mostuk és csökkentett nyomáson szárítottuk, így 10,88 g előállítani kívánt terméket kaptunk (kitermelés 94%).

Morfológia: halványsárga szilárd anyag

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 1,30 (9H, s), 2,39 (3H, s), 2,84 (2H, t, J=5,0Hz), 3,56 (2H, t, J=5,0Hz), 7,27 (1 H, dd, J=8,0 & 7,5Hz), 7,40 (2H, d, J=8,5Hz), 7,46 (1H, d, J=7,5Hz), 7,62 (1 H, s), 7,73 (2H, d, J=8,5Hz), 7,91 (1 H, d, J=8,0Hz), 8,50 (1 H, s)

2. ELŐÁLLÍTÁSI PÉLDA

3-[[[(2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}hidrazino)karbonotioil]amino]-benzoesav-trometaminsó

3-[[[(2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}hidrazino)karbonotioil]amino]benzoesav (9,4 g, 20,1 mmol) tetrahidrofuránban (100 ml) készült oldatát trometamin (2,7 g, 22,3 mmol) vizes oldatával (20 ml) összekevertük, majd acetonitrillel (400 ml) és szobahőmérsékleten 1 napig kevertük. A képződött csapadékot szűréssel összegyűjtöttük, acetonitrillel mostuk és csökkentett nyomáson megszáritottuk, így 11,3 g előállítani kívánt terméket kaptunk (kitermelés 95%).

Morfológia: fehér-halványsárgászöld szilárd anyag

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 1,30 (9H, s), 2,38 (3H, s), 3,45 (6H, s), 7,29 (1H, dd, J=8,0 & 7,5Hz), 7,40 (2H, d, J=8,5Hz), 7,47 (1 H, d, J=7,3Hz), 7,64 (1 H, s), 7,72 (2H, d, J=8,5Hz), 7,89 (1 H, d, J=8,0Hz), 8,51 (1 H, s)

3. ELŐÁLLÍTÁSI PÉLDA

3-[[[(2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}hidrazino)karbonotioil]amino]-benzoesav-trometaminsó

3-[[[(2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}hidrazino)karbonotioil]amino]benzoesav (4,7 g, 10,0 mmol) acetón (130 ml) és víz (5,2 ml) keverékében készült oldatát trometamin (1,27 g, 10,5 mmol) vizes oldatával (4,7 ml) kevertük 50°C-on 30 percig. Az oldószert 1-propanollal helyettesítettük, képződött csapadékot szűréssel összegyűjtöttük és csökkentett nyomáson megszáritottuk, így 5,14 g előállítani kívánt terméket kaptunk (kitermelés 91 %).

Morfológia: halványsárga szilárd anyag

4. ELŐÁLLÍTÁSI PÉLDA

3-[[[(2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}hidrazino)karbonotioil]amino]-benzoesav-kolinsó

3-[[[(2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}hidrazino)karbonotioil]amino]benzoesav (9,40 g, 20,11 mmol) acetonitrilben (300 ml) készült szuszpenzióját 3,5 mol/l-es metanolos kolin-oldattal (6,11 ml, 21,39 mmol) szobahőmérsékleten 40 percig kevertük, majd oltókristályokkal (körülbelül 10 mg) szobahőmérsékleten 15 órán át kevertük. A képződött csapadékot szűréssel összegyűjtöttük, acetonitrillel mostuk és csökkentett nyomáson száritottuk, így 10,05 g előállítani kívánt terméket kaptunk (kitermelés 82,3 %).

Morfológia: halványsárga szilárd anyag

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 1,30 (9H, s), 2,39 (3H, s), 3,10 (9H, s), 3,37-3,40 (2H, m), 3,80-3,85 (2H, m), 7,24 (1 H, dd, J=8,1 & 7,5Hz), 7,38-7,41 (3H, m), 7,55 (1 H, s), 7,74 (2H, d, J=8,4Hz), 7,92 (1 H, d, J=8,1 Hz), 8,61 (1 H, s)

1. VIZSGÁLATI PÉLDA

Orális abszorpciós teszt kutyákon

3-[[[(2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}hidrazino)karbonotioil]amino]benzoesav szabad formáját (A vegyület), káliumsóját, szerves aminsóit (etanolaminsó és trometaminsó) és kvaterner ammóniumionnal képzett sóját (kolinsó) beagle kutyáknak orálisan adtuk be 360 mg/kutya dózisban. A beadás után 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 és 24 órával vért vettünk a plazmaminták előállításához. Ezek koncentrációját a kutya plazmában LC/MS/MS eljárással mértük. A kapott plazmakoncentrációk alkalmazásával kiszámítottuk a legnagyobb

plazmakoncentrációt (C_{max}), a legnagyobb plazmakoncentrációhoz tartozó időt (T_{max}) és a plazmakoncentráció-időgörbe alatti területet. Az 1. ábrán az A vegyület, a káliumsó és a különböző szerves aminsók és kvaterner ammóniumsó plazmakoncentráció – idő profiljai láthatók kutyáknak 360 mg/kutya dózisban történő beadás után.

Az 1. ábrán * jelentése A vegyület (szabad sav), ♦ jelentése káliumsó (káliumsó), ○ jelentése kolinsó (kolinsó), ▲ jelentése etanolamin (etanolaminsó) és ◊ jelentése trometaminsó (trometaminsó).

A jelen találmány szerinti szerves aminsók és kvaterner ammóniumionnal képzett sók sokkal jobb farmakokinetikai tulajdonságokat mutattak, mint az A vegyület és a WO04/108683 számú nemzetközi közzételti iratban ismertetett káliumsó. Nevezetesen, a legnagyobb plazmakoncentrációt tekintve, bár a káliumsó az A vegyületnél 7,2-ször jobb volt, a jelen találmány szerinti szerves aminsók és a kvaterner ammóniumionnal képzett sók kifejezett javulást mutattak, és 1,7-2,2-ször jobbak voltak, mint a káliumsó, és 12,0-15,7-szer jobbak voltak, mint az A vegyület. A plazmakoncentráció – idő görbe alatti területben kifejezve, bár a káliumsó 6,3-szor volt jobb, mint az A vegyület, a jelen találmány szerinti szerves aminsók és a kvaterner ammóniumionnal képzett sók kifejezett javulást mutattak és 2,9-4,4-szer jobbak voltak, mint a káliumsó és 18,4-27,6-szor jobbak voltak, mint az A vegyület.

A szerves aminsók és a kvaterner ammóniumionnal képzett sók (különösen a kolinsó, az etanolaminsó és a trometaminsó) fent leírt figyelemreméltóan javuló farmakokinetikai tulajdonságai még a szakterületen járatos személy számára is váratlanok, és az adatok a jelen találmány szerinti megoldás hasznosságát bizonyítják.

Az alábbi 2-4. vizsgálati példákban a 3-[[[(2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}-hidrazino]karbonotioil]amino]benzoészav etanolaminsója (1), trometaminsója (2), kolinsója (4) és káliumsója (4) hőmérséklettel, légnedvességgel és fényel szemben mutatott stabilitását a rokon anyagok mennyiségének növekedése (%), a tömegváltozás (%) vagy a TO veszteség változása (%) alapján becsültük meg, megfelelő szelekcióval.

Rokon anyagok mennyiségének növekedése (%)

Mindegyik mintát nagyteljesítményű folyadékkromatográfiával analizáltuk kezelés előtt és után, és minden mintában kiszámítottuk az analógok terület-százalékának összegét.

Oszlop: L-oszlop ODS (Chemicals Evaluation and Research Institute, Japán, belső átmérő 4,6 mm, hossz 250 mm)

Detektor: UV abszorpciómérő (hullámhossz: 254 nm)

Oszlophőmérséklet: 40°C

Áramlási sebesség: 1,0 ml/perc

Injektálási térfogat: 10 µl

Mobil fázis: (a) 0,01 mol/l ammónium-formiát puffler (pH 3,0)

(b) acetonitril

A méréseket a fenti (a) és (b) oldatok közötti gradienssel végeztük.

A rokon anyagok mennyiségének a kezdeti értékről való növekedése a vegyület degradációjának lehetőségére utal, és így a rokon anyagok mennyiségének növekedése a vegyület stabilitásának indikátora.

Tömegváltozás (%):

Mindegyik mintát megmértük a kezelés előtt és után, és a tömeggyarapodást a tömegek közötti különbségből számítottuk ki százalékban. A kezelés folyamán bekövetkező tömegváltozás nagysága a vegyület stabilitásának indikátora.

TG veszteség változása (%)

Mindegyik mintából körülbelül 5 mg-ot lemértünk a kezelés előtt és után, alumínium edénybe helyeztük, és a TG méréseket nyitott edényben hajtottuk végre. Mindegyik minta TG veszteségének arányát százalékban (%) számítottuk ki. A mérési körülményeket az alábbiakban mutatjuk be.

Mérési körülmények:

Berendezés: TG8120 (Rigaku Corporation)

Mérési tartomány: szobahőmérséklet - 105°C

Melegítési sebesség: 5°C/perc

Atmoszféra: levegő 50 ml/perc

A TG veszteség kezdeti értéktől bekövetkező növekedése a vegyület nedvesség abszorpciójának és degradációjának lehetőségét jelzi. Ezért a TG veszteségben bekövetkező változás mértéke a vegyület stabilitásának indikátora.

Az egyes példák esetében a TG veszteség és a rokon anyagok kezdeti értékeit az 1. táblázatban mutatjuk be.

(1. Táblázat)

	(1)	(2)	(3)	(4)
Rokon anyagok (%)	0,34	0,07	0,34	1,86
TG veszteség (%)	0,64	0,11	1,19	3,18

2. VIZSGÁLATI PÉLDA

Hőstabilitás teszt

A 3-[[[(2E)-2-{1-[5-(4-4-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}hidrazino)karbonotioil]amino}benzoészav etanolaminsója (1), trometaminsója (2), kolinsója (3) és káliumsója (4) hőstabilitását az alábbiak szerint határoztuk meg.

(Kezelés)

Az egyes mintákat barna üvegedényekbe helyeztük, és az edényeket 60°C-on 2 hétig állni hagytuk a lég-nedvesség szabályozása nélkül. 2 hét elteltével a mintákat kivettük és meghatároztuk a rokon anyag mennyiségének növekedését (%).

Az eredményeket a 2. táblázatban mutatjuk be.

(2. Táblázat)

	(1)	(2)	(3)	(4)
Rokon anyag mennyiségi növekedése	0,16	-0,01	-0,01	2,46

A jelen találmány szerinti szerves aminsók és kvaterner ammóniumsók sokkal kisebb rokon anyag növekedést mutattak, mint a káliumsó, és figyelemre méltó stabilitást mutattak a hőstabilitás vizsgálatban alkalmazott körülmények között.

3. VIZSGÁLATI PÉLDA

Higrostabilitás teszt

A 3-[[[(2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-fenil]etilidén}hidrazino)karbonotioil]amino]benzoesav etanolaminsója (1), trometaminsója (2), kolinsója (3) és káliumsója (4) higrostabilitását az alábbiak szerint határoztuk meg.

(Kezelés)

Mindegyik mintából körülbelül 1 g-ot egy átlátszó üveg edénybe helyeztünk, és 2 hétig nyitott edényben 25°C/90% RH (relatív légnedvesség) értéken tartottuk. 2 hét elteltével a mintát kivettük és meghatároztuk a rokon anyag mennyiségének növekedését (%), a tömegváltozást (%) és a TG veszteség változást (%).

Az eredményeket a 3. táblázatban mutatjuk be.

(3. Táblázat)

	(1)	(2)	(3)	(4)
Rokon anyag mennyiségi növekedése	0,04	-0,03	-0,01	0,39
Tömegváltozás	0,29	0,00	0,10	23,22
TG veszteség változása	-0,26	-0,13	0,66	7,86

A találmány szerinti szerves aminsók és kvaterner ammóniumsó esetében a rokon anyag mennyiségének növekedése, a tömegváltozás és a TG veszteség változása sokkal kisebb volt, mint a káliumsó esetében, továbbá figyelemre méltó stabilitást mutattak a higrostabilitás tesztinél alkalmazott körülmények között. Az adatok azt mutatják, hogy a jelen találmány szerinti szerves aminsók és kvaterner ammóniumsó jól használható a káliumsóval összehasonlítva.

4. VIZSGÁLATI PÉLDA

Fénystabilitás teszt

A 3-[[[(2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-fenil]etilidén}hidrazino)karbonotioil]amino]benzoesav etanolaminsója (1), trometaminsója (2), kolinsója (3) és káliumsója (4) fénystabilitását az alábbiak szerint vizsgáltuk.

(Kezelés)

Mindegyik mintából körülbelül 1 g-ot egy átlátszó üvegedénybe helyeztünk, és az edényt nyitva hagyva 25°C/60% RH (relatív légnedvesség) értéken, 57 órán át 200 W·h·m⁻² fénnel besugároztuk. 2 hét elteltével a mintát kivettük és megvizsgáltuk a rokon anyag mennyiségének növekedését (%), a tömegváltozást (%) és a TG veszteség változását (%).

Az eredményeket a 4. táblázatban mutatjuk be.

(4. Táblázat)

	(1)	(2)	(3)	(4)
Rokon anyag mennyiségének növekedése	-0,01	0,01	0,00	0,27
Tömegváltozás	0,23	0,01	0,17	9,36
TG veszteség változása	-0,25	-0,13	0,58	3,16

A jelen találmány szerinti aminosók és kvaterner ammóniumsók esetében a rokon anyag mennyiségének növekedése, a tömegváltozás és a TG veszteség változása sokkal kisebb volt, mint a káliumsók esetében, továbbá figyelemre méltó stabilitást mutattak a fénystabilitás tesztinél alkalmazott körülmények között.

1. KÉSZÍTMÉNY PÉLDA

A következő alkotórészeket tartalmazó szemcsé preparátumot állítottuk elő.

Alkotórészek	
(I) képletű vegyület	10 mg
Laktóz	700 mg
Kukoricakeményítő	274 mg
HPC-L	16 mg
	1000 mg

Az (I) képletű vegyületet és a laktózt egy 60-mesh méretű szitán szitáltuk. A kukoricakeményítőt egy 120-mesh szitán szitáltuk. Ezeket egy V-típusú keverővel összekevertük. A porkeveréket kis viszkozitású hidroxipropil-cellulóz (HPC-L) vizes oldatával összegyúrtuk, szemcsésítettük (extrúziós granulálás, szerszám-méret 0,5-1 mm) és megszárítottuk. A képződött száraz szemcséket rázószitán (12/60 mesh) szitálva azemcsés preparátumot kaptunk.

2. KÉSZÍTMÉNY PÉLDA

A következő alkotórészeket tartalmazó por preparátumot állítottuk elő kapszulázáshoz.

Alkotórészek	
(I) képletű vegyület	10 mg
Laktóz	79 mg
Kukoricakeményítő	10 mg
Magnézium-sztearát	1 mg
	100 mg

Az (I) képletű vegyületet és a laktózt egy 60-mesh méretű szitán szitáltuk. A kukoricakeményítőt egy 120-mesh szitán szitáltuk. Ezeket egy V-típusú keverőben magnézium-sztearáttal összekevertük. 10% port töltöttünk 5-ös kemény zselatin kapszulákba, mindegyikbe 100 mg-ot.

3. KÉSZÍTMÉNY PÉLDA

A következő alkotórészeket tartalmazó szemcsés preparátumot állítottuk elő kapszulázáshoz.

Alkotórészek	
(I) képletű vegyület	15 mg
Laktóz	90 mg
Kukoricakeményítő	42 mg
HPC-L	3 mg
	150 mg

Az (I) képletű vegyületet és a laktózt egy 60-mesh méretű szitán szitáltuk. A kukoricakeményítőt egy 120-mesh szitán szitáltuk. Ezeket V-típusú keverővel összekevertük. A porkeveréket kis viszkozitású hidroxipropil-cellulóz (HPC-L) vizes oldatával összegyúrtuk, granuláltuk és megszáritottuk. A képződött száraz szemcséket rázószitán (12/60 mesh) szitáltuk. A szemcséket 4-es kemény kapszulákba töltöttük, mindegyike 150 mg-ot.

4. KÉSZÍTMÉNY PÉLDA

A következő alkotórészeket tartalmazó tablettá preparátumot állítottuk elő.

Alkotórészek	
(I) képletű vegyület	10 mg
Laktóz	90 mg
Mikrokristályos cellulóz	30 mg
Magnézium-sztearát	5 mg
CMC-Na	15 mg
	150 mg

A (I) képletű vegyületet, a laktózt, a mikrokristályos cellulózt és a CMC-Na- (karboximetilcellulóz-nátriumsó) egy 60-mesh méretű szitán szitáltuk és összekevertük. A porkeveréket magnézium-sztearáttal összekeverve ömlesztett porkeveréket kaptunk. A porkeveréket közvetlenül 150 mg-os tablettáká préseltük.

5. KÉSZÍTMÉNY PÉLDA

Intravénás preparátumot állítottunk elő az alábbiak szerint.

(I) képletű vegyület	100 mg
Telített zsírsav-glicerid	1000 ml

A fent említett összetételű oldatokat általában intravénásan adtuk be egy betegnek 1 ml/perc sebességgel.

IPARI ALKALMAZHATÓSÁG

A jelen találmány szerinti szerves aminsók és kvaterner ammóniumionnal képzett sók gyógyszerkészítmények hatóanyagaiként alkalmazhatók mint thrombopoietin receptor aktivátorok és vérlemezkenövelő szerek.

Szabadalmi igénypontok

1. 3-{{{(2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}hidrazino)karbonotioil}amino}benzoesav szerves aminsója vagy kvaterner ammóniumionnal képzett sója.
2. Az 1. igénypont szerinti szerves aminsó vagy kvaterner ammóniumionnal képzett só, ahol a szerves amin vagy kvaterner ammóniumsó egy hidroxilcsoportot tartalmazó szerves amin vagy kvaterner ammóniumsó.
3. A 2. igénypont szerinti szerves aminsó vagy kvaterner ammóniumionnal képzett só, ahol a hidroxilcsoportot tartalmazó szerves amin vagy kvaterner ammóniumsó etanolamin, trometamin vagy kolin.
4. Az 1. igénypont szerinti szerves aminsó vagy kvaterner ammóniumionnal képzett só, amely a 3-{{{(2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}hidrazino)karbonotioil}amino}benzoesav etanolaminsója.
5. Az 1. igénypont szerinti szerves aminsó vagy kvaterner ammóniumionnal képzett só, amely a 3-{{{(2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}hidrazino)karbonotioil}amino}benzoesav trometaminsója.
6. Az 1. igénypont szerinti szerves aminsó vagy kvaterner ammóniumionnal képzett só, amely a 3-{{{(2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}hidrazino)karbonotioil}amino}benzoesav kolin-sója.
7. Gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként egy, az 1-6. igénypontok bármelyikében meghatározott szerves aminsót vagy kvaterner ammóniumionnal képzett sót tartalmaz.
8. A 7. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely egy thrombopoietin receptor aktivátor.
9. A 7. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely egy vérlemezkeszám növelő szer.
10. Eljárás 3-{{{(2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}hidrazino)karbonotioil}amino}-benzoesav szerves aminsója vagy kvaterner ammóniumionnal képzett sója előállítására, amelynek során 3-{{{(2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etilidén}hidrazino)karbonotioil}amino}benzoesavat reagáltatunk egy szerves aminnal vagy kvaterner ammóniumsóval egy oldószerben.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, ahol a reakciót 0-70°C-on végezzük, és a képződött szerves aminsót vagy kvaterner ammóniumionnal képzett sót kikristályosítjuk.

12. A 10. igénypont vagy 11. igénypont szerinti eljárás, ahol a szerves amin vagy kvaterner ammóniumsó etanolamin, trometamin vagy kolin.

13. A 10. igénypont vagy 11. igénypont szerinti eljárás, ahol a szerves amin etanolamin és az oldószer acetonitril.

14. A 10. igénypont vagy 11. igénypont szerinti eljárás, ahol a szerves amin trometamin, az oldószer tetrahydrofuran, és a szerves aminsó képződése után az oldószerhez acetonitril hozzáadásával a szerves aminsót kikristályosítjuk.

15. A 10. igénypont vagy 11. igénypont szerinti eljárás, ahol a szerves amin trometamin, az oldószer acetone és víz oldószerkeveréke, és a szerves aminsó képződése után az oldószer 1-propanollal történő helyettesítésével a szerves aminsót kikristályosítjuk.

16. A 10. vagy 11. igénypont szerinti eljárás, ahol a szerves amin vagy kvaterner ammóniumsó kolin és az oldószer acetonitril.

1. ÁBRA

