



(19) **UA** (11) **57 161** (13) **C2**
(51)МПК⁷ **C 07D 277/12, A 61K 31/426**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2001032117, 31.08.1999

(24) Дата начала действия патента: 16.06.2003

(30) Приоритет: 31.08.1998 US 09/144,103

(46) Дата публикации: 15.06.2003

(86) Заявка РСТ:
РСТ/US99/19691, 19990831

(72) Изобретатель:

БЕРГЕРОН Раймонд Дж., US

(73) Патентовладелец:

ЮНИВЕРСИТИ ОФ ФЛОРИДА РИСЕРЧ
ФАУНДЕЙШН, ИНК., US

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ТИАЗОЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕННЫХ СОСТОЯНИЙ, ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ К ХЕЛАТНОМУ СВЯЗЫВАНИЮ ИЛИ УДАЛЕНИЮ ТРИВАЛЕНТНОГО МЕТАЛЛА (ВАРИАНТЫ)

(57) Реферат:

Фенил- и пиридил-замещённые производные тиазолиновой кислоты, полезные для диагностики и лечения болезненных состояний, связанных с избытком у людей и животных трехвалентных металлов.

Официальный бюлетьень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2003, N 6, 15.06.2003. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

U A 5 7 1 6 1 C 2

U A 5 7 1 6 1 C 2



(19) **UA** (11) **57 161** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07D 277/12, A 61K 31/426**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2001032117, 31.08.1999

(24) Effective date for property rights: 16.06.2003

(30) Priority: 31.08.1998 US 09/144,103

(46) Publication date: 15.06.2003

(86) PCT application:
PCT/US99/19691, 19990831

(72) Inventor:
BERGERON Raymond J., US

(73) Proprietor:
UNIVERSITY OF FLORIDA RESEARCH
FOUNDATION, INC., US

(54) **thiazoline acid derivatives and a method for treating pathological conditions associated with chelate combining or trivalent metal excess (variants)**

(57) Abstract:

Phenyl- and pyridyl-substituted thiazoline acid derivatives useful in diagnosing and treating pathological conditions associated with an excess of trivalent metals in humans and animals.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 6, 15.06.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 5 7 1 6 1 C 2

U A 5 7 1 6 1 C 2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **57 161** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 277/12, A 61K 31/426**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2001032117, 31.08.1999

(24) Дата набуття чинності: 16.06.2003

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 31.08.1998 US 09/144,103

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.06.2003

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
PCT/US99/19691, 19990831

(72) Винахідник(и):
БЕРГЕРОН Раймонд Дж., мол. , US

(73) Власник(и):
ЮНІВЕРСІТІ ОФ ФЛОРІДА РІСЕРЧ
ФАУНДЕЙШН, ІНК., US

(54) ПОХІДНІ ТІАЗОЛІНОВОЇ КИСЛОТИ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРОБЛИВИХ СТАНІВ, ЧУТЛИВИХ ДО ХЕЛАТНОГО ЗВ'ЯЗУВАННЯ АБО ВИДАЛЕННЯ ТРИВАЛЕНТНОГО МЕТАЛУ (ВАРІАНТИ)

(57) Реферат:
Феніл- і піридилзаміщені похідні тіазолінової кислоти, корисні для діагностики й лікування

хворобливих станів, зв'язаних із надлишком у людей і тварин тривалентних металів.

U A 5 7 1 6 1 C 2

U A 5 7 1 6 1 C 2

Опис винаходу

Дослідження, які привели до завершення винаходу, були частково підтримані грантами №№ 3203522-12, R01HL42817 і R01DK49108, наданими Національними Інститутами Здоров'я (National Institutes of Health, NIH). Уряд США має визначені права у відношенні до заявленого винаходу.

Зв'язані заявки

Дана заявка містить підлеглі зведення, зв'язані зі зведеннями, розкритими й включеними у формулу в заявці на патент США № 08/624289, яка подана 29 березня 1996 р. і знаходиться у процесі одночасного розгляду.

Область техніки. До якої відноситься винахід

Цей винахід відноситься до нових тіазолінових кислот і їх похідних, що є корисними як хелатори тривалентних металів у терапевтичних застосуваннях.

Попередній рівень техніки

Хоча багато організмів стосовно тривалентного заліза Fe(III) є аукотрофними через виникаючу при фізіологічних умовах нерозчинність його гідроокису ($K_{sp} = 1 \times 10^{-38}$) (Raymond і ін. "Coordination chemistry and microbial iron transport" // *Acc. Chem. Res.* 1979. Т. 12. С. 183-190), природа створила досить витончені системи збереження й транспортування заліза. Мікроорганізми використовують низькомолекулярні ліганди - сидерофори, а еукаріоти схильні використовувати для транспортування заліза білки, наприклад, феритин (Bergeron. "Iron: A controlling nutrient in proliferative processes" // *Trends in Biochem. Sci.* 1986. Т. 11. С. 133-136).

Для метаболізму заліза у приматів характерний високоефективний процес багаторазового кругообігу без специфічного механізму видалення цього перехідного металу (Finch і ін. "Iron metabolism" // *Clin. Physiol. Biochem.* 1986. Т. 4. С. 5-10; Hallberg. "Bioavailability of dietary iron in man" // *Ann. Rev. Nutri.* 1981. Т. 1С. 123-147; Finch і ін. "Perspectives in iron metabolism" // *N. Engl. J. Med.* 1982. Т. 306. С. 1520-1538; і Finch і ін. "Ferrokinesics in man" // *Medicine (Baltimore).* 1970. Т. 49. С. 17-53). Оскільки залізо не може ефективно виводитися з організму, потрапляння "надлишкового заліза" у цю замкнуту метаболічну петлю приводить до хронічної перевантаженості залізом і в остаточному підсумку - до перекісного руйнування тканин (Seligman і ін. "Molecular mechanisms of iron metabolism" // У книзі "The Molecular Basis of Blood Diseases"). 1987. С. 219; O'Connell і ін. "The role of iron in ferritin- and haemosiderin-Mediated lipid peroxidation in liposomes" // *Biochem. J.* 1985. Т. 229. С. 135-139; і Thomas і ін. "Ferritin and superoxide-dependent lipid peroxidation" // *J. v/o/ Chem.* 1985. Т. 260. С. 3275-3280). Існують різні ситуації, що можуть привести до "перевантаженості залізом", наприклад, дієта з високим вмістом заліза, ударне надходження заліза з їжею чи погана абсорбція металу. У кожній з цих ситуацій пацієнта можна піддати лікуванню флеботомією (Weintraub і ін. "The treatment of hemochromatosis by phlebotomy" // *Med. Clin. N. Am.* 1966. Т. 50. С. 1579-1590). Однак існують синдроми перевантаженості залізом, вторинні стосовно хронічної трансфузійної терапії, наприклад, апластична анемія і таласемія, при яких флеботомія небажана (Hoffbrand. "Transfusion siderosis and chelation therapy" // У кн. "Iron in Biochemistry and Medicine". London. 1980, Т. II. С. 499). Кровопускання пацієнтові не може бути зроблено, якщо джерелом надлишкового заліза є еритроцити, отримані з перелитою кров'ю; у цьому випадку єдиною альтернативою є терапія за допомогою хелатування - зв'язування іонів важких металів клішнєподібним хімічним зв'язком. Але при цьому для достатньої терапевтичної ефективності хелатор (речовина, що зв'язує важкі метали) повинний бути здатний видаляти залізо з організму в кількостях не менш 0,25 - 0,40 мг Fe на кг ваги тіла в добу (Brittenham. "Pyridoxal isonicotinoyl hydrazone: An effective iron-chelator after oral administration" // *Semin. Hematol.* 1990. Т. 27. С. 112-116).

Незважаючи на істотні успіхи в розробці нових засобів терапії таласемії, поки ще віддають перевагу підшкірному введенню деферіоксаміну В, який створює 6 координаційних зв'язків із гідроксаматом заліза хелатора, що продукується клітками *Streptomyces pilosus* (Bickel і ін. "Metabolic properties of Actinomycetes". Ferrioxamine В" // *Helv. Chim. Acta.* 1960. Т. 43. С. 2129-2138). Хоча активність і тривала переносимість цих ліків добре документовані, вони мають ряд недоліків, зв'язаних із тим, що вони недостатньо ефективні і при пероральному введенні майже не активні.

Незважаючи на те що за останні роки як потенційно активні при пероральному введенні терапевтичні засоби були досліджені багато синтетичних хелаторів заліза, наприклад, піридоксил-ізонікотинііл-гідразон (ПІГ) (Ponka і ін. "Mobilization of Iron from Reticulocytes: Identification of Pyridoxal Isonicotinoyl Hydrazone as a New Iron Chelating Agent" // *FEBS Lett.* 1979, Т. 97. С. 317-321), гідроксипіридини (Uhlir і ін. "Specific sequestering agents for the actinides. 21. Synthesis and initial biological testing of octadentate mixed catecholate-hydroxypyridinonate ligands" // *J. Med. Chem.* 1993. Т. 36. С. 504-509; і Kontoghiorghes і ін. "1,2-Dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one, an orally active chelator for the treatment of iron overload" // *Lancet.* 1987. Т. 1. С. 1294-1295) і аналоги біс-о-гідроксибензил)-етилендіаміндіоцтової кислоти (ГБЕД - HBED) (Grady і ін. "HBED: A potential oral iron chelator" // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1990. Т. 612. С. 361-368), жоден поки не виявився цілком задовільним. Цікаво, що сидерофори залишилися майже не охопленими в цих дослідженнях. У порівнянні з темпами їхнього виділення і структурного вивчення, інтенсивність їхнього дослідження як агентів, що видалають залізо, була незначною. Фактично дотепер, крім DFO, тільки два з приблизно 100 ідентифікованих сидерофорів були досліджені на тваринних моделях: ентеробактин (Guterman і ін. "Feasibility of enterochelin as an iron-chelating drug: studies with human serum and a mouse model system" // *Gen. Pharmac.* 1978. Т. 9. С. 123-127) і родоторулієва кислота (Grady і ін. "Rhodotorulic acid-investigation of its potential as an Iron-chelating drug" // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1979. Т. 209. С. 342-348). У той час як перша сполука була лише незначною ефективною у виведенні заліза, друга сполука мала прийнятну активність.

На жаль, рівень токсичності обох цих циклічних сидерофорів був неприйнятний, і жоден із них не був активний при оральному застосуванні. Вони були відкинута, тому що були нічим не краще великого числа синтетичних хелаторів з настільки ж незадовільними властивостями.

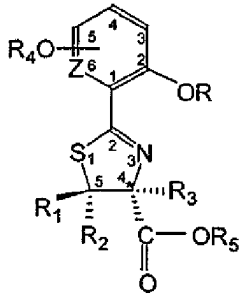
Заявка на патент США № 08/624289, зареєстрована 29 березня 1996 р., повний зміст і опис якої включені сюди посиланням, розкриває визначені 2-піридил- Δ^2 -тіазолін-4-карбонові кислоти і їхні похідні, корисні для лікування людини і тварин у разі потреби терапії, що має результатом запобігання відкладення в їхніх тканинах тривалентних металів і їхніх сполук, а також видалення таких металів і сполук з біологічних систем, переважаних ними.

Мета цього винаходу - надати додаткові нові тіазолінові кислоти і їхні похідні, що забезпечують можливість контролю фармакокінетичних властивостей і токсичності ліків, завдяки іншим рівням розподілу в пацієнтах і іншим ліпофільним властивостям, ніж у відомих раніше похідних.

Інша мета цього винаходу - надати нові фармацевтичні сполуки для лікування й способи лікування людей і тварин у разі потреби терапії, що має результатом запобігання відкладення в їхніх тканинах тривалентних металів і їхніх сполук, а також видалення таких металів і сполук із переважаних ними систем.

Суть винаходу

Зазначені вище й інші мети досягаються цим винаходом, одним з аспектів якого є сполука формули:



де: Z являє собою CH чи N;

R - H чи ацил;

R_1 , R_2 , R_3 і R_5 можуть бути однаковими чи різними і являють собою H, чи алкіл гідрокарбіл-арилалкіл, що містить до 14 атомів вуглецю включно; і R_4 - атом водню H чи алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю;

її сіль, утворена з фармацевтично придатною кислотою, чи її фармацевтично прийнятний комплекс.

Інший аспект винаходу відноситься до фармацевтичних сполук у формі разових доз, що містять терапевтично ефективну кількість зазначеної вище сполуки і її фармацевтично прийнятний носій.

Додатковий аспект цього винаходу стосується способів запобігання чи лікування хворобливого стану людини чи тварини, зв'язаного з надлишком іона тривалентного металу чи його сполуки, що полягають у введенні людині чи тварині терапевтично ефективної кількості визначеної вище сполуки.

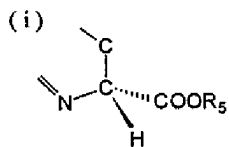
Короткий опис графічних матеріалів

Фіг.1 зображує схему реакції для одержання сполук відповідно до цього винаходу.

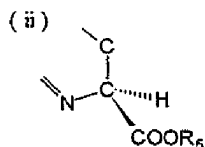
Детальний опис винаходу

Цей винахід заснований на відкритті того, що сполуки наведеної вище формули є цінними біологічно активними хелаторами чи ізоляторами тривалентних металів, таких, як Fe (залізо), Al (алюміній) і Cr (хром). Вони можуть бути введені людині й іншим, крім людини, ссавцям для запобігання нагромадження, наприклад, заліза в їхніх тканинах. Вони також корисні для видалення, наприклад, заліза з таких ссавців, що страждають гемохроматозом, гемосидерозом і також цирозом. Вони знаходять також застосування при діалізі, енцефалопатії, остеомалації і хворобі Альцгеймера.

Для описаних вище сполук характерна наявність асиметричного атома вуглецю, відзначеного зірочкою (*). Хімічні зв'язки, що оточують ці атоми вуглецю, розташовуються тетраедрично, і положення заступників, що зв'язані цими зв'язками з асиметричними атомами вуглецю, фіксовані. Формула представляє оптичні антиподи, що мають або (S)-, або (R)-конформацію, як показано нижче на схемах (i) і (ii):



(S)-конформація



(R)-конформація

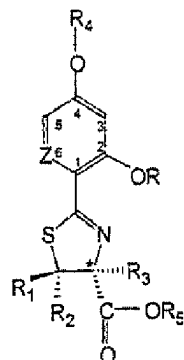
В наведеної вище формулі R переважно являє собою атом водню H, але може бути також придатною ацильною групою, що при фізіологічних умовах може відщеплюватися, даючи сполуки з вільним гідроксилом і біологічно прийнятну кислоту. У даній області відомі такі ацильні групи, наприклад, ацильний радикал чи напівефір вугільної кислоти, зокрема, напів- C_1 - C_4 -алкільний ефір вугільної кислоти чи напів-оксаалкільний ефір вугільної кислоти, у якому окса-алкіл містить від 4 до 13 ланок ланцюга, як, наприклад, ацильний радикал $-C(=O)-(O-CH_2-CH_2)_n-O-Alk$, де n - ціле число від 0 до 4, а Alk являє собою C_1 - C_4 -алкіл, зокрема, метил чи етил. Такими ацильними групами є, наприклад, меток-сикарбоніл, етоксикарбоніл чи

2-(метоксиетокси)-етоксикарбоніл. Крім того, ацильними радикалами є, наприклад, C₁-C₃-алканоїли, такі, як ацетил чи пропіноїл, чи монозаміщені чи дизаміщені карбамоїли, такі, як ди-C₁-C₄-алкіл-карбамоїл (наприклад, диметилкарбамоїл чи диетилкарбамоїл), чи C₁-C₄-алкоксикарбоніл-C₁-C₄-алкілкарбамоїли, наприклад, метоксикарбоніл-метил-карбамоїл, етоксикарбоніл-метилкарбамоїл чи 2-етоксикарбоніл-етилкарбамоїл.

R₁, R₂, R₃ і R₅ можуть бути тими самими чи різними і можуть являти собою H, алкіл із прямим чи розгалуженим ланцюгом, що має до 14 атомів вуглецю включно, наприклад, метил, етил, пропіл чи бутил, чи арилалкіл, де арильна частина є гідрокарбілом, а алкільна частина являє собою прямий чи розгалужений ланцюг, причому арилалкільна група має до 14 атомів вуглецю включно.

R₄ являє собою H чи алкіл із прямим чи розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил.

Серед сполук наведеної вище формули кращими є сполуки формули:



де Z, R, R₁, R₂, R₃, R₄ і R₅ мають зазначені вище значення, а також їх солі, утворені з фармацевтично придатною кислотою, чи їх фармацевтично прийнятні комплекси.

Особливо кращими є такі сполуки наведеної вище формули, у яких:

a) Z являє собою CH, а R = R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = R₅ = H;

b) Z являє собою N, а R = R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = R₅ = H;

і найбільш кращими є їх оптично чисті ізомери.

Повинно бути зрозуміло, що солі сполук наведеної вище формули, утворені з фізіологічно прийнятними кислотами, також складають частину цього винаходу. Такі придатні кислоти включають соляну, сірчану чи ортофосфорну кислоти, а також метансульфонову кислоту, аргінін, лізин і т.п..

Цей винахід включає також фармацевтично прийнятні солі карбонових кислот наведеної вище формули.

Такими солями є солі амонію і солі металів - такі, як солі лужних металів чи лужноземельних металів, наприклад, натрію, калію, магнію чи кальцію, а також солі двовалентних металів - таких, як цинку, і солі з придатними органічними амінами, при цьому особливо приймається до уваги утворення солей з аліфатичними, циклоаліфатичними, циклоаліфатико-аліфатичними чи арилаліфатичними первинними, вторинними чи третинними моно-, ди- чи полі-амінами, а також з гетероциклічними основами. Такими амінами є, наприклад, нижчі алкіламіни, наприклад, триетиламін, гідрокси-нижчі алкіламіни, наприклад, 2-гідроксиетиламін, біс-(2-гідроксиетил)-амін чи трис-(2-гідроксиетил)-амін, основні аліфатичні ефіри карбонових кислот - наприклад, 2-диетиламіноетил-ефір 4-амінобензойної кислоти, нижчі алкіленаміни, наприклад, 1-етилпіперидин, циклоалкіламіни, наприклад, дициклогексиламін, чи бензиламіни, наприклад, N,N'-дибензилетилендіамін, а також основи типу піридину, наприклад, піридин, колідин чи хінолін. Інші солі включають внутрішні солі (амфотерні форми сполук за цим винаходом), де основна група, наприклад, наявний у піридиновому кільці основний атом азоту, протонувана іоном водно з кислотної групи молекули.

Завдяки високій розчинності і добрій переносимості, комплекси сполук наведених вище формул з іонами металів, особливо з придатними парамагнітними і/чи радіоактивними металами, можуть бути використані як контрастні агенти у медичній діагностиці, наприклад, у діагностиці за допомогою рентгенівського випромінювання, радіонуклідів, ультразвуку і/чи магнітного резонансу.

Сполуки наведених вище формул можуть бути синтезовані відповідно до наведеної далі на фіг. 1 схеми реакції, де D-Cys позначає D-цистеїн чи його реакційноздатну функціональну похідну.

Наявні в сполуках наведених вище формул вільні гідроксильні групи можуть бути (але не обов'язково) захищені звичайними захисними групами. Такі захисні групи захищають гідроксильні групи від небажаних реакцій конденсації, заміщення і т.п.. Захисні групи можуть бути легко (тобто без виникнення небажаних вторинних реакцій) уведені й вилучені (наприклад, шляхом сольволізу чи відновлення) способами, що відомі самі по собі. Захисні групи й методи, якими вони вводяться й відщеплюються, описані, наприклад, у виданнях "Protective Groups in Organic Chemistry"; Plenum Press, London, New York, 1973 і "Methoden der organischen Chemie": Houben-Weyl, 4-е видання. Т. 15/1. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974.

Придатними захисними групами для гідроксильних груп є, наприклад, ацильні радикали - такі, як нижчі алканоїли, що можуть бути заміщені, наприклад, галогеном - таким, як 2,2-дихлорацетил, чи ацильні радикали чи напівефіри вугільної кислоти, особливо трет-бутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл з можливим заміщенням, наприклад, 4-нітробензоксикарбоніл чи дифенілметокси-карбоніл, алкенилоксикарбоніл, наприклад, алілоксикарбоніл, чи 2-галогено-нижчий алкоксикарбоніл, наприклад, 2,2,2-трихлоретоксикарбоніл, а також радикали тритилу чи формілу, чи органічного силілу й, крім того, етерифікуючі групи, що легко можуть бути

відщеплені, такі, як трет-нижчий алкіл (наприклад, трет-бутил), чи 2-окса- чи 2-тіо-циклоалкіл, що має в кільці 5 чи 6 атомів, наприклад, тетрагідрофурил чи 2-тетрагідропіраніл, чи відповідні тіо-аналоги, а також 1-феніл-нижчий алкіл з можливим заміщенням, як, наприклад, бензил чи дифенілметил з можливим заміщенням, при цьому як заступники фенільних радикалів розглядаються, наприклад, галоген (такий, як хлор), нижчий алкокси-замісник (такий, як метокси) і/чи нітро-замісник.

Реакційноздатні функціональні похідні карбоксильної групи (Y) - це, наприклад, ангідрид кислоти, активований складний ефір чи активований амід, цианогрупа, група формули $-C(OR_a)_3$ чи $-C(=NH)-R_a$, де R_a - нижчий алкіл. Відповідні похідні добре відомі в цій області.

З ангідридів особливо придатними є змішані ангідриди. Змішані ангідриди -це, наприклад, ангідриди з неорганічними кислотами, з такими, як гідрогапоїдні кислоти, тобто галіди відповідних кислот, наприклад, хлориди чи броміди, а також з азотоводневою кислотою, тобто відповідні кислі азиди. Крім того, змішані ангідриди - це, наприклад, ангідриди з органічними карбоновими кислотами, такими, як (нижчий алкан)-карбонові кислоти з можливим заміщенням, наприклад, галогеном - таким, як фтор чи хлор, наприклад, триметилоцтова кислота чи трихлороцтова кислота, чи з напівефірами, особливо з (нижчий алкіл)-напівефірами вугільної кислоти, такими, як етил- чи ізобутил-напівефір вугільної кислоти, чи з органічними, особливо аліфатичними чи ароматичними, сульфоновими кислотами - наприклад, з п-толуолсульфоновою кислотою. З активованих ефірів можуть бути згадані, наприклад, ефіри вінілованих спиртів (наприклад, еноли, такі, як вініловані нижчі алкеноли) чи галоїдні сполуки імінометилового ефіру, такі, як хлорид диметилімінометилефіру (приготовлений з карбонової кислоти і, наприклад, диметил-(1-хлоретилідин)-імінхлориду формули $(CH_3)_2N^+ = C(Cl)CH_2Cl$, який може бути отриманий, наприклад, з N,N-диметилацетаміду і фосгену), чи арилефіри, такі, як переважно придатні заміщені фенільні ефіри - наприклад, фенільний ефір, заміщений галогеном - таким, як хлор, і/чи нітрогрупою, наприклад, 4-нітрофенілефір, 2,3-динітрофенілефір чи 2,3,4,5,6-пентахлорфенілефір, N-гетероароматичні ефіри - такі, як N-бензтриазольні ефіри (наприклад, ефір 1-бензтриазолу), чи N-диациліміноєфіри, такі, як N-сукциніламіно- чи N-фталіліміноєфір. Придатні активовані амідні - це, наприклад, імідазоліди, а також 1,2,4-триазоліди, тетразоліди чи 1,2,4-оксадіазоліноніди.

Кращою формою цього процесу відповідно до цього винаходу є реакція сполучення нітрилу з похідною цистеїну. Реакцію проводять в інертному розчиннику - такому, як водяний розчинник, при температурі навколишнього середовища чи, переважно, при злегка підвищеній температурі, наприклад, при температурі приблизно від 50° до 80°C, і, переважно, в атмосфері інертного газу.

В отриманих сполуках, у яких одна чи більш із функціональних (гідроксильних) груп захищені, ці групи можуть бути звільнені відомим способом, байдуже - поетапно чи одночасно, за допомогою сольволізу, особливо гідролізу чи ацидолізу, чи в деяких випадках також за допомогою м'якого відновлення. Силільні захисні групи корисно відщеплювати фторидами, наприклад, тетраетиламонійфторидом.

Солі сполук за цим винаходом можуть бути отримані способами, що відомі самі по собі. Так, солі сполук, що мають кислотні групи, можуть бути утворені, наприклад, обробкою сполуками металів, такими, як солями лужних металів придатних органічних карбонових кислот, наприклад, натрієвою сіллю α -етилкапронової кислоти, чи неорганічними солями лужного металу чи лужноземельного металу, наприклад, бікарбонатом натрію, чи амонієм чи придатним органічним аміном, переважно при стехіометричному співвідношенні чи тільки при невеликому надлишку використовуваного солестворюючого агента. Солі сполук за цим винаходом, що утворюються при додаванні кислот, одержують звичайними способами, наприклад, обробкою кислотою чи придатним аніонообмінним реагентом. Внутрішні солі сполук за цим винаходом (амфотерні форми) можуть бути одержані, наприклад, нейтралізацією сполук чи солей, таких, як отримані при додаванні кислот солі, до ізоелектричної точки, наприклад, нейтралізацією слабкими основами чи обробкою рідкими іонообмінниками.

Солі можуть бути перетворені звичайними способами у вільні сполуки: солі металів і амонію можуть бути перетворені у вільні сполуки, наприклад, обробкою придатними кислотами, а отримані при додаванні кислот солі, наприклад, обробкою придатним основним (лужним) агентом.

Вихідні матеріали доступні як комерційні продукти і/чи відомі чи можуть бути зроблені у відомих процесах.

Рацемат може бути розщеплений способом, що відомий сам по собі, наприклад, після перетворення оптичних антиподів у диастереоізомери (наприклад, реакцією з оптично активними кислотами чи основами).

Фармакологічно придатні сполуки цього винаходу можуть бути використані, наприклад, для виробництва фармацевтичних сполук, що містять ефективну кількість активної речовини разом чи у суміші з неорганічними чи органічними, твердими чи рідкими фармацевтично прийнятними носіями.

Фармацевтичні сполуки за цим винаходом - це ті сполуки, що придатні для введення теплокровним тваринам, особливо людям, для ентерального введення (такого, як орального), і для парентерального введення (такого, як підшкірного), і які містять фармакологічно активну речовину саму по собі чи з фармацевтично придатним носієм. Дозування активної речовини залежить від виду теплокровної тварини і від її віку й індивідуального стану, виду підлягаючого лікуванню захворювання, а також від способу введення.

Нові фармацевтичні препарати містять активну речовину в кількості від приблизно 10% до приблизно 95%, переважно від приблизно 20% до приблизно 90%. Фармацевтичні сполуки відповідно до цього винаходу можуть, наприклад, бути у формі разових доз, наприклад, у формі драже, таблеток, капсул, свіч чи ампул, і можуть містити від приблизно 0,05г до приблизно 10,0г, переважно від приблизно 0,3г до приблизно 1,0г активного інгредієнта.

Фармацевтичні сполуки цього винаходу виробляються способами, що відомі самі по собі, наприклад, шляхом звичайних процесів змішування, гранулювання, формування таблеток, розчинення чи ліофілізації. Фармацевтичні сполуки для орального використання можуть бути одержані об'єднанням активної речовини з

одним чи більше твердих носіїв, при необхідності гранулюванням отриманої суміші й обробкою суміші, чи можуть бути гранульовані, якщо бажано чи необхідно, після додавання придатних присадок для одержання серцевин таблеток чи драже. Оброблені такими способами, вони можуть також бути поміщені в синтетичні носії, що поступово вивільняють активні речовини чи забезпечують їхню дифузію в контрольованих кількостях.

Придатні носії - це, головним чином, наповнювачі, такі, як цукри (наприклад, лактоза, сахароза, манітол чи сорбітол), препарати целюлози і/чи фосфати кальцію (наприклад, трикальційфосфат чи кислий фосфат кальцію), а також зв'язувальні речовини, такі, як крохмалі (наприклад, кукурудзяний, пшеничний, рисовий чи картопляний крохмаль), желатин, трагант, метилцелюлоза, оксипропілметилцелюлоза, натрієва сіль карбоксиметилцелюлози і/чи полівінілпіролідон, і/чи, якщо потрібно, роздрібнювачі, такі, як згадані вище крохмалі, а також карбоксиметил-крохмаль, зшитий полівінілпіролідон, агар, альгінова кислота чи її сіль, як, наприклад, альгінат натрію. Присадки - це, головним чином, агенти, що служать для регулювання швидкості потоку й змащування, наприклад, силікагель, тальк, стеаринова кислота чи її солі (такі, як стеарат магнію чи кальцію), і/чи поліетиленгліколь. Серцевини драже оточують придатними покриттями, які, якщо це необхідно, є стійкими до шлункового соку. Серед інших речовин використовують концентровані розчини цукрів, що можуть містити аравійську камедь, тальк, полівінілпіролідон, поліетиленгліколь і/чи двоокис титану, розчини глазури в придатних органічних розчинниках чи сумішах розчинників чи (для одержання покриття, стійких до шлункового соку) розчини придатних препаратів целюлози, таких, як фталат ацетилцелюлози чи фталат оксипропілметилцелюлози. В покриття драже чи таблеток можуть бути додані барвні речовини чи пігменти, наприклад, для ідентифікації чи для вказівки різних дозувань активної речовини.

Іншими фармацевтичними сполуками, що вводяться орально, є наповнені сухою речовиною капсули, зроблені з желатину, а також м'які герметично закриті капсули, зроблені з желатину і пластифікатора, такого, як гліцерин чи сорбітол. Заповнені сухою речовиною капсули можуть містити активний інгредієнт у гранульованій формі, наприклад, у суміші з наповнювачами (такими, як кукурудзяний крохмаль), зв'язувальними речовинами і/чи мастилами (такими, як тальк чи стеарат магнію) і можливо, але необов'язково, - стабілізаторами. У м'яких капсулах активний інгредієнт переважно розчинений чи суспендований у придатних рідинах чи речовинах типу воску, таких, як жирні олії, парафінова олія чи поліетиленгліколи, можливо також додавання стабілізаторів.

Іншими формами сполук для орального введення є, наприклад, приготовлені звичайним способом сиропи, що містять активний інгредієнт у формі, наприклад, суспензії й у концентрації приблизно від 5% до 20% і, переважно, в концентрації приблизно 10%, чи в такій концентрації, що забезпечує необхідну разову дозу при введенні, наприклад, в об'ємі 5 чи 10мл. Придатні також, наприклад, порошкові чи рідкі концентрати для готування бовтанок, наприклад, у молоці. Такі концентрати можуть також бути розфасовані в кількостях, що відповідають разовим дозам.

Особливо придатними дозуваннями для парентерального введення є стерильні водяні розчини активного інгредієнта у водорозчинній формі, наприклад, у вигляді водорозчинної солі, чи стерильні водяні ін'єкційні суспензії, що містять речовини, які підвищують в'язкість, наприклад, натрієву сіль карбоксиметилцелюлози, сорбітол і/чи декстран, і, можливо (але необов'язково), стабілізатори. Крім того, активний інгредієнт, із додаванням чи без ад'ювантів, може бути також у ліофілізованій формі і перед парентеральним уведенням переводитися в розчин додаванням придатних розчинників.

Винахід відноситься також до сполук для діагностичних цілей, що містять необхідний комплекс із металом сполуки наведеної формули, де Z, R, R₁, R₂, R₃, R₄ і R₅ такі, як визначено вище.

Винахід відноситься також до способу лікування хворобливих станів ссавця, особливо людини, які, як було тут описане вище, зв'язані з надлишком в організмі катіона тривалентного металу, такого, як алюміній чи, особливо, тривалентне залізо, причому цей спосіб включає введення, переважно оральне, профілактично чи терапевтично ефективної кількості сполуки наведеної формули чи його фармацевтичне прийнятної солі. Для цієї мети використовують, головним чином, описані вище фармацевтичні сполуки з денною дозою від приблизно 50мг до приблизно 10000мг, переважно від приблизно 300мг до приблизно 1000мг сполуки за цим винаходом, що підлягає введенню теплокровній тварині з вагою тіла приблизно 70кг. Це дозування може бути введено орально декількома, наприклад, трьома разовими порціями (дозами). Для системного (наприклад, підшкірного) уведення кращими є сольові форми сполук наведеної формули з більшою водорозчинністю, наприклад, натрієві солі, що можуть бути уведені, наприклад, орально чи, як альтернатива, підшкірно.

Наступні приклади служать для ілюстрації винаходу, але не повинні тлумачитися як його обмеження. Значення температури наведені в градусах Цельсія.

Готування ліків.

Розчини ліків готували в розчиннику: 60% вода, 40% Cremophor RH-40.

Приклад 1

2,4-Дигідробензонітрил одержували по методу Marcus (// Ber. dtsch. chem. Ges. 1981. Т. 24. С. 3651) у такий спосіб:

Суміш 2,4-дигідробензальдегіду (5,0г, 36,7ммол), ацетату натрію (5,94г, 72,4ммол), нітроетану (5,44г, 72,4ммол) і крижаної оцтової кислоти (10мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6 годин. Після охолодження суміш виливали в лід (100г) і екстрагували етилацетатом (4 x 50мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим NaHCO₃ доти, поки не встановлювалося у водяному шарі стабільне значення рН 8, сушили (Na₂SO₄), і розчинник видаляли під вакуумом. Випарна хроматографія (SiO₂, циклогексан : етилацетат = 1 : 1) давала 2,4-дигідробензонітрил (2,87г, 59%) у виді блідо-жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): Δ - 6,33 (дублет, 1H, J = 8,6 Гц), 6,43 (синглет, 1H), 7,37 (дублет, 1H, J = 8,6 Гц), 10,35 (синглет, 1H), 10,78 (синглет, 1H). Інфрачервона спектроскопія (ІЧ) (KBr): 2200 см⁻¹.

Приклад 2

4,5-дигідро-2-(2,4-дигідроксифеніл)-тіазол-4(S)-карбонову кислоту одержували в такий спосіб:

5 Моногідрат D-цистеїн-гідрохлориду (6,8г, 38,7ммол) додавали до розчину 2,4-дигідроксибензонітрилу (3,5г, 25,9ммол), одержаного в Прикладі 1, у суміші дегазованого метанолу (105мл) і 0,1 М фосфатного буфера pH 5,95 (70мл). Акуратно додавали NaHCO₃ (3,25г, 38,7ммол) і суміш перемішували при 70°C в атмосфері аргону протягом 54 годин. Летучі компоненти видаляли при зниженому тиску і розчин підкислювали 1 н HCl до pH 2. Одержаний коричневий осад фільтрували під вакуумом і тверду фракцію промивали водою (40мл) і етанолом (20мл). Неочищений продукт розчиняли в насиченому NaHCO₃ (700ммол) і водний розчин промивали етилацетатом (2 x 200мл). Водяний шар фільтрували через скляний фільтр із дрібними порами і підкислювали 1 н HCl до pH 2. Осаджений продукт відокремлювали фільтруванням під вакуумом. Водяний шар екстрагували етилацетатом (4 x 400мл), об'єднані органічні екстракти сушили (Na₂SO₄), і розчинник видаляли під вакуумом. Тверду фракцію, що залишилася, поєднували з осадженим продуктом і сушили під глибоким вакуумом при 40°C протягом 12 годин, одержуючи 4,5-дигідро-2-(2,4-дигідроксифеніл) - тіазол - 4(S) - карбонову кислоту (4,08 г, 66%), т. пл. 266 - 268°C (розкладається) (Kishore і ін. // Ind. J. Chem. 1977. Т. 15Р. С. 255-257 дають для L-ізомеру значення 261-262°C). ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСС-d₆): Δ - 3,61 (змішана лінія, 2H), 5,38 (подвійний дублет, 1H, J = 7,2/9,4 Гц), 6,31 (дублет, 1H, J = 2,3 Гц), 6,38 (подвійний дублет, 1H, J = 2,3/8,6 Гц), 7,25 (дублет, 1H, J = 8,6 Гц), 10,25 (розширений синглет, 1H), 12,60 (розширений синглет, 1H), 13,15 (розширений синглет, 1H). Аналітичний розрахунок для C₁₀H₉NO₄S; C - 50,20, H - 3,79, N - 5,85. Знайдено: C - 50,13, H - 3,82, N - 5,85.

Сполуки за цим винаходом в схемі на фіг. 1, де Z являє собою N, можуть бути одержані, як описано вище в прикладах 1 і 2, якщо замінити 2,4-дигідроксибензальдегід відповідним піридил-альдегідом.

Біологічну активність і властивості сполук за цим винаходом визначали, як описано далі в застосуванні до 4,5-дигідро-2-(2,4-дигідроксифеніл)-тіазол-4(S)-карбонової кислоти (1).

Приклад 3

Випробування на пацюках

25 Попередні випробування сполуки (1) проводили на пацюках з уведеною в жовчну протоку канюлею, у яких не було переважаності залізом (Bergeron і ін. "Synthesis and biological evaluation of hydroxamate-based iron chelators" // J. Med. Chem. 1991. Т. 34. С. 3182-3187). Ліки готували як розчин у 40% Cremophor-H₂O і вводили перорально в дозі 150мкмол на кг ваги тіла. Пацюки були замкнені за 24 години до введення препарату. Ефективність виведення (екскреції) заліза, індукованого (1), дорівнювала 2,4 ± 0,92%.

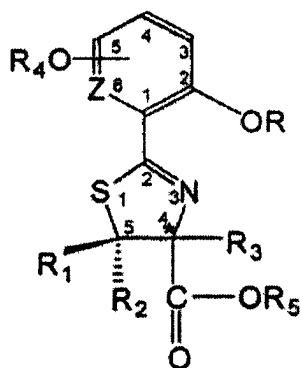
Приклад 4

Випробування на мавпах

35 З огляду на результати, отримані на щурячій моделі, була оцінена здатність сполуки (1) стимулювати виведення заліза в приматів із переважаністю організму залізом (Bergeron і ін. "A comparison of the iron-clearing properties of 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one, 1,2-diethyl-3-hydroxypyrid-4-one and deferoxamine" // Blood. 1992. Т. 79. С. 1882-1890). Ліки готували як розчин у 40% Cremophor-H₂O і вводили перорально в дозі 150мкмол на кг ваги тіла. Мавпи були замкнені за 24 години до введення препарату. Безпосередньо перед введенням ліків мавпам вводили заспокійливе (кетамін, 7 - 10мг/кг внутришньом'язово) і вводили скополамін (0,04 - 0,07мг/кг внутришньом'язово) для запобігання слинотечі і нудоти, що міг викликати кетамін. При дозі 150мкмол/кг ефективність сполуки (1) дорівнювала 4,2 ± 1,4% (n = 4).

Формула винаходу

1. Сполука формули:



де: Z являє собою CH чи N;

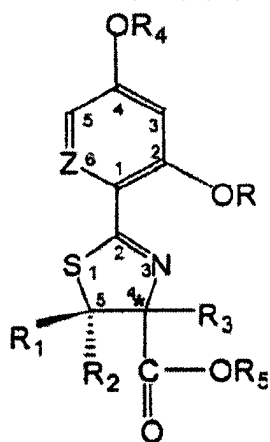
R - H чи ацил;

R₁, R₂, R₃ і R₅ можуть бути однаковими чи різними і являють собою H, алкіл чи гідрокарбіл-арилалкіл, що містить до 14 атомів вуглецю включно;

R₄ - атом водню H чи алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю;

і її оптичні антиподи, рацемати й солі, утворені з фармацевтично прийнятною кислотою, чи її фармацевтично прийнятний комплекс, за умови, що:

- R_4 - алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, якщо
 Z являє собою CH ;
 R, R_1, R_2, R_3 і R_5 кожний є атомом водню H ; і
 $R_4\text{O}$ з'єднаний з атомом вуглецю, що має номер 4; і що
 R_5 є атомом водню H , якщо
 Z являє собою CH ;
 R і $R_1 - R_4$ кожний є атомом водню H ; і
 $R_4\text{O}$ з'єднаний з атомом вуглецю, що має номер 3.
2. Сполука по п. 1, яка відрізняється тим, що Z являє собою CH , а $R = R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$.
 3. Сполука по п. 1, яка відрізняється тим, що Z являє собою N , а $R = R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$.
 4. Сполука по п. 1, яка відрізняється тим, що Z являє собою CH , $R = R_1 = R_2 = R_3 = R_5 = \text{H}$, а R_4 являє собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю.
 5. Сполука по п. 4, яка відрізняється тим, що R_4 являє собою метил.
 6. Сполука по п. 1, яка відрізняється тим, що Z являє собою N , $R = R_1 = R_2 = R_3 = R_5 = \text{H}$, а R_4 являє собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю.
 7. Сполука по п. 6, яка відрізняється тим, що R_4 являє собою метил.
 8. Сполука по п. 1, яка відрізняється тим, що $R = R_3 = R_5 = \text{H}$, а кожний з R_1 і R_2 являє собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю.
 9. Сполука по п. 8, яка відрізняється тим, що R_1 і R_2 являють собою метил.
 10. Сполука по п. 1, яка відрізняється тим, що $R = R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = \text{H}$, а R_3 являє собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю.
 11. Сполука по п. 10, яка відрізняється тим, що R_3 являє собою метил.
 12. Сполука по п. 1, яка відрізняється тим, що Z являє собою CH , $R = R_4 = R_5 = \text{H}$, а R_1, R_2 і R_3 кожний являє собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю.
 13. Сполука по п. 12, яка відрізняється тим, що R_1, R_2 і R_3 являють собою метил.
 14. Сполука формули:



- де: Z являє собою CH чи N ;
 R являє собою H чи ацил;
- R_1, R_2, R_3 і R_5 можуть бути однаковими чи різними і являють собою H , алкіл чи гідрокарбіл-арилалкіл, що містить до 14 атомів вуглецю включно;
 R_4 - атом водню H чи алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю;
 і її оптичні антиподи, рацемати й солі, утворені з фармацевтично прийнятною кислотою, чи її фармацевтично прийнятний комплекс, за умови, що:
- R_4 являє собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, якщо
 Z являє собою CH ;
 R, R_1, R_2, R_3 і R_5 кожний є атомом водню H , і
 $R_4\text{O}$ з'єднаний з атомом вуглецю, що має номер 4.
15. Сполука по п. 14, яка відрізняється тим, що Z являє собою N , а $R = R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$.
 16. Сполука по п. 14, яка відрізняється тим, що Z являє собою CH , $R = R_1 = R_2 = R_3 = R_5 = \text{H}$, а R_4 являє собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю.
 17. Сполука по п. 16, яка відрізняється тим, що R_4 являє собою метил.
 18. Сполука по п. 14, яка відрізняється тим, що Z являє собою N , $R = R_1 = R_2 = R_3 = R_5 = \text{H}$, а R_4 являє собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю.
 19. Сполука по п. 18, яка відрізняється тим, що Z являє собою CH , а R_4 являє собою метил.
 20. Сполука по п. 14, яка відрізняється тим, що $R = R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$, а кожний з R_1 і R_2 являє собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю.
 21. Сполука по п. 20, яка відрізняється тим, що R_1 і R_2 являють собою метил.
 22. Сполука по п. 14, яка відрізняється тим, що Z являє собою CH , $R = R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = \text{H}$, а R_3 являє собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю.
 23. Сполука по п. 22, яка відрізняється тим, що R_3 являє собою метил.

24. Сполука по п. 14, яка відрізняється тим, що Z являє собою CH, R = R₄ = R₅ = H, а R₁, R₂ і R₃ кожний являють собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю.

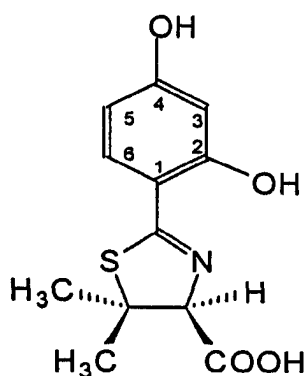
25. Сполука по п. 24, яка відрізняється тим, що R₁, R₂ і R₃ являють собою метил.

26. Сполука по п. 14, яка має формулу:

5

10

15



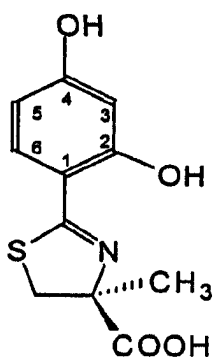
20

і її солі, утворені з фармацевтично прийнятною кислотою, чи її фармацевтично прийнятний комплекс.

27. Сполука по п. 14, яка має формулу:

25

30



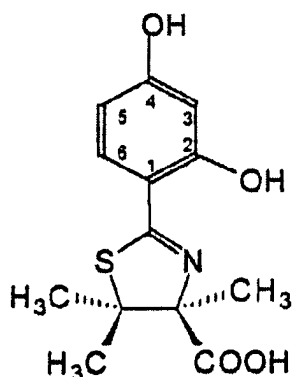
35

і її солі, утворені з фармацевтично прийнятною кислотою, чи її фармацевтично прийнятний комплекс.

28. Сполука по п. 14, яка має формулу:

40

45



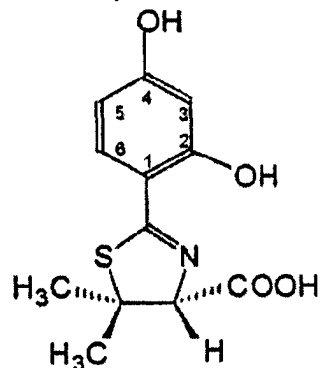
50

і її солі, утворені з фармацевтично прийнятною кислотою, чи її фармацевтично прийнятний комплекс.

29. Сполука по п. 14, яка має формулу:

55

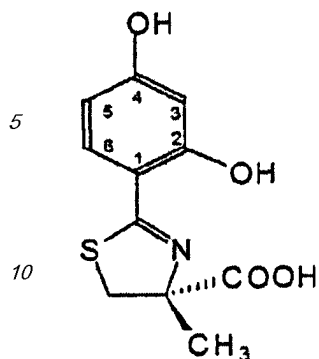
60



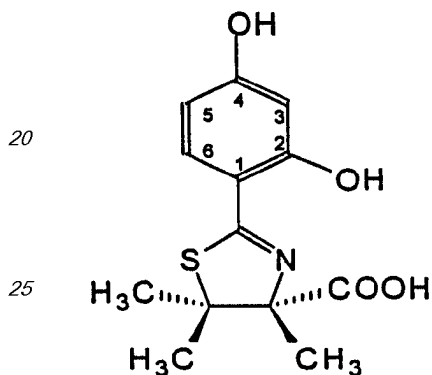
65

і її солі, утворені з фармацевтично прийнятною кислотою, чи її фармацевтично прийнятний комплекс.

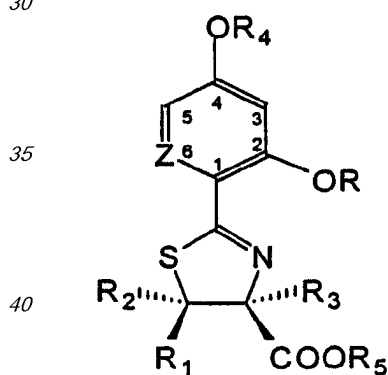
30. Сполука по п. 14, яка має формулу:



і її солі, утворені з фармацевтично прийнятною кислотою, чи її фармацевтично прийнятний комплекс.
 15 31. Сполука по п. 14, яка має формулу:



32. Сполука формули:



де: Z являє собою CH чи N;

R- H чи ацил;

45 R₁, R₂, R₃ і R₅ можуть бути однаковими чи різними і являють собою H, чи алкіл гідрокарбіл-арилалкіл, що містить до 14 атомів вуглецю включно;

R₄ - атом водню H чи алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю; і її солі, утворені з фармацевтично прийнятною кислотою, чи її фармацевтично прийнятний комплекс.

50 33. Сполука по п. 3, яка відрізняється тим, що Z являє собою CH, а R = R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = R₅ = H.

34. Сполука по п. 32, яка відрізняється тим, що Z являє собою N, R = R₁ = R₂ = R₃ = R₅ = H, а R₄ являє собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю.

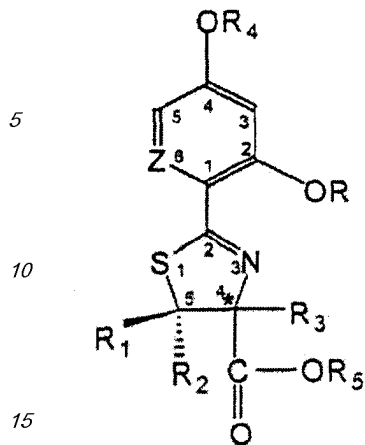
35. Сполука по п. 32, яка відрізняється тим, що Z являє собою CH, R = R₃ = R₄ = R₅ = H, а R₁ і R₂ кожний являють собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю.

55 36. Сполука по п. 32, яка відрізняється тим, що Z являє собою CH, R = R₁ = R₂ = R₄ = R₅ = H, а R₃ являє собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю.

37. Сполука по п. 34, яка відрізняється тим, що Z являє собою CH, R = R₄ = R₅ = H, а R₁, R₂ і R₃ кожний являють собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю.

60 38. Спосіб лікування хворобливого стану, чутливого до хелатного зв'язування чи видалення тривалентного металу у ссавця, у разі потреби такого лікування, що включає введення зазначеному ссавцю терапевтично чи профілактично ефективної кількості сполуки формули:

65



де: Z являє собою CH чи N;

R - H чи ацил;

20 R₁, R₂, R₃ і R₅ можуть бути однаковими чи різними і являють собою H, алкіл чи гідрокарбіл-арилалкіл, що містить до 14 атомів вуглецю включно;

R₄ - атом водню H чи алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю;

і її оптичних антиподів, рацематів і солей, утворених із фармацевтично прийнятною кислотою, чи її фармацевтично прийнятного комплексу.

39. Спосіб по п. 38, який відрізняється тим, що Z являє собою CH, а R = R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = R₅ = H.

25 40. Спосіб по п. 38, який відрізняється тим, що Z являє собою N, а R = R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = R₅ = H.

41. Спосіб по п. 38, який відрізняється тим, що Z являє собою CH, R = R₁ = R₂ = R₃ = R₅ = H, а R₄ являє собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю.

42. Спосіб по п. 41, який відрізняється тим, що R₄ являє собою метил.

30 43. Спосіб по п. 38, який відрізняється тим, що Z являє собою N, R = R₁ = R₂ = R₃ = R₅ = H, а R₄ являє собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю.

44. Спосіб по п. 43, який відрізняється тим, що R₄ незалежно являє собою метил.

45. Спосіб по п. 38, який відрізняється тим, що Z являє собою CH, R = R₃ = R₄ = R₅ = H, а R₁ і R₂ кожний являють собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю.

46. Спосіб по п. 45, який відрізняється тим, що R₁ і R₂ являють собою метил.

35 47. Спосіб по п. 38, який відрізняється тим, що Z являє собою CH, R = R₁ = R₂ = R₄ = R₅ = H, а R₃ являє собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю.

48. Спосіб по п. 47, який відрізняється тим, що R₃ являє собою метил.

49. Спосіб по п. 38, який відрізняється тим, що Z являє собою CH, R = R₄ = R₅ = H, а R₁, R₂ і R₃ кожний являють собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю.

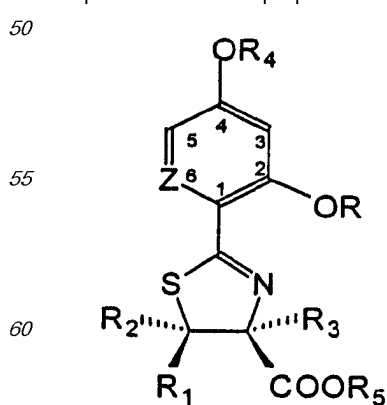
40 50. Спосіб по п. 49, який відрізняється тим, що R₁, R₂ і R₃ незалежно являють собою метил.

51. Спосіб по п. 38, який відрізняється тим, що хворобливий стан зв'язаний з відкладенням у тканинах зазначеного пацієнта іонів тривалентного металу.

52. Спосіб по п. 38, який відрізняється тим, що хворобливий стан зв'язаний з надлишком іонів тривалентного металу.

45 53. Спосіб по п. 52, який відрізняється тим, що хворобливий стан являє собою гемохроматоз, гемосидероз чи цироз.

54. Спосіб лікування хворобливого стану, чутливого до хелатного зв'язування чи видалення іонів тривалентного металу у ссавця, у разі потреби такого лікування, що включає введення зазначеному ссавцю терапевтично чи профілактично ефективної кількості сполуки формули



де: Z являє собою CH чи N;

R - H чи ацил;

65 R₁, R₂, R₃ і R₅ можуть бути однаковими чи різними і являють собою H, чи алкіл гідрокарбіл-арилалкіл, що

містить до 14 атомів вуглецю включно;

R_4 - атом водню H чи алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю; і

її солей, утворених з фармацевтично прийнятною кислотою, чи її фармацевтично прийнятного комплексу.

5 55. Спосіб по п. 54, який відрізняється тим, що Z являє собою CH, а $R = R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = H$.

56. Спосіб по п. 54, який відрізняється тим, що Z являє собою CH, $R = R_3 = R_4 = R_5 = H$, а R_1 і R_2 кожний являють собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю.

57. Спосіб по п. 56, який відрізняється тим, що R_1 і R_2 кожен незалежно являє собою метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил чи трет-бутил.

10 58. Спосіб по п. 54, який відрізняється тим, що Z являє собою CH, $R = R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = H$, а R_3 являє собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю.

59. Спосіб по п. 58, який відрізняється тим, що R_3 являє собою метил.

60. Спосіб по п. 54, який відрізняється тим, що Z являє собою CH, $R = R_4 = R_5 = H$, а R_1, R_2 і R_3 є алкілами, що мають від 1 до 4 атомів вуглецю.

15 61. Спосіб по п. 60, який відрізняється тим, що R_1, R_2 і R_3 являють собою метил.

62. Спосіб по п. 54, який відрізняється тим, що хворобливий стан зв'язаний з відкладенням у тканинах зазначеного пацієнта іонів тривалентного металу.

63. Спосіб по п. 54, який відрізняється тим, що хворобливий стан зв'язаний з надлишком іонів тривалентного металу.

20 64. Спосіб по п. 63, який відрізняється тим, що хворобливий стан являє собою гемохроматоз, гемосидероз чи цирроз.

25

30

35

40

45

50

55

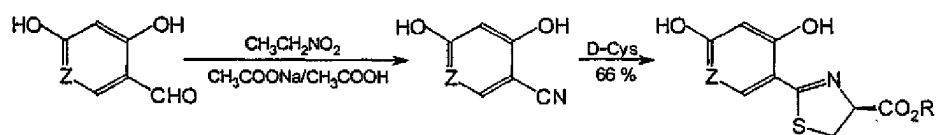
60

65

U A 5 7 1 6 1 C 2

U A 5 7 1 6 1 C 2

Схема синтезу 4,5-дигідро-2-(2,4-дигідрокси-R)-тіазол-4(S)-карбонової кислоти



Z = CH, R = феніл

Z = N, R = піридил

Фіг. 1

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 6, 15.06.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

U A 5 7 1 6 1 C 2

U A 5 7 1 6 1 C 2