

(19) C2 (11) 64842 (13) UA

(98) вул. Мішина, 4, кв. 39, м. Київ, 03151

(85) 2002-01-10

(74) Крилова Надія Іванівна, (UA)

(45) [2004-03-15]

(43) [2002-03-15]

(24) 2004-03-15

(22) 2000-05-31

(12) null

(21) 2001117664

(46) 2004-03-15

(86) 2000-05-31 PCT/US00/15073

(30) 60/138,543 1999-06-10 US

(54) ПОХІДНІ ІЗОІНДОЛІНУ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ, СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА, СПОСІБ ІНГІБУВАННЯ АГРЕГАЦІЇ АМІЛОЇДНИХ БІЛКІВ ТА СПОСІБ ВІЯВЛЕННЯ АМІЛОЇДНИХ ВІДКЛАДЕНЬ Translated By PlajПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОИНДОЛИНА, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ, СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА, СПОСОБ ИНГИБИРОВАНИЯ АГРЕГАЦИИ АМИЛОИДНЫХ БЕЛКОВ И СПОСОБ ВЫЯВЛЕНИЯ АМИЛОИДНЫХ ОТЛОЖЕНИЙ isoindoline derivatives, A PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED THEREON, A METHOD FOR TREATING Alzheimer's disease, A METHOD FOR INHIBITING the aggregation of amyloid proteins AND A METHOD FOR IMAGING AMYLOID DEPOSITS

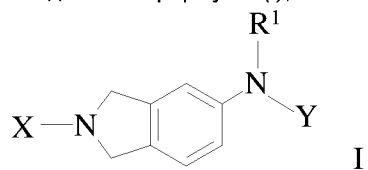
(56) US, 5552426, 1996 2

(71)

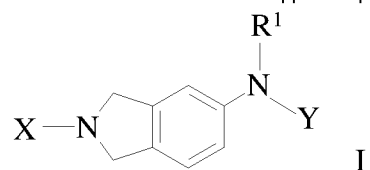
(72) US Оджеллі-Шафран Корінн Елізабет US Оджеллі-Шафран Корінн Елізабет US Оджеллі-Шафран Корінн Елізабет С А Лай Йінгджіє СА Лай Йінгджіє СА Лай Йінгджіє US Секкаб Аннетт Тереза US Секкаб Аннетт Тереза US Секкаб Аннетт Тереза US Уокер Лері Кресвелл US Уокер Лері Кресвелл US Уокер Лері Кресвелл

(73) US ВОРНЕР-ЛАМБЕРТ КОМПАНІ US ВОРНЕР-ЛАМБЕРТ КОМПАНІ US WARNER-LAMBERT COMPANY US/US

В соответствии с изобретением предложен способ лечения болезни Альцгеймера с использованием нового соединения формулы (I), где X - фенил или замещенный фенил; Y - фенил, замещенный фенил, пиридил, или замещенный пиридил. Также предложен способ ингибирования агрегации амилоидных белков, используя соединение формулы (I), и способ выявления амилоидных отложений, используя производные изоиндолина.

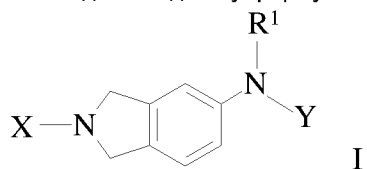


Згідно з винаходом запропоновано спосіб лікування хвороби Альцгеймера з використанням нової сполуки формули (I), де X - феніл або заміщений феніл; Y - феніл, заміщений феніл, піридил, або заміщений піридил. Також запропоновано спосіб інгібування агрегації амілоїдних білків, використовуючи сполуку формули (I), та спосіб виявлення амілоїдних відкладень, використовуючи похідні ізоіндоліну.



The present invention provides a method of treating Alzheimer's disease using a novel compound of formula (I), wherein X is phenyl or substituted phenyl; Y is phenyl, substituted phenyl, pyridyl, or substituted pyridyl. Also provided is a method of inhibiting the aggregation of amyloid proteins using a compound of formula (I) and a method of imaging amyloid deposits using isoindoline derivatives.

1. Похідні ізоіндоліну формули I



або їх фармацевтично прийнятні солі,

де X - феніл або заміщений феніл,

Y - феніл, заміщений феніл, піридил або заміщений піридил,

де заміщений феніл та заміщений піридил можуть мати 1-4 замісники, кожний з яких незалежно вибраний з -OC₁-C₁₂алкілу, галогену, -C₁-C₆алкілу, фенілу, -C(O)NHR¹, -C(O)NH-SO₂R¹, -SO₂R¹, -CO₂H, -CO₂R¹, -NO₂, -CF₃, -CN, -NR¹R², -(CH₂)_nCO₂H, -(CH₂)_nCO₂R¹, -SO₂NR¹R², тетразолу, -(CH₂)_n-тетразолу, декагідроізохіноліну, імідазолу, -(CH₂)_n-імідазолу, -CH=CH-імідазолу або фенілу,

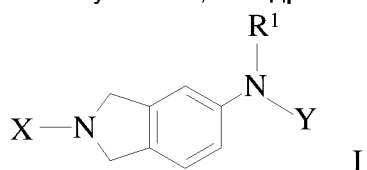
R¹ та R², незалежно, - гідроген або C₁-C₆алкіл,

кожний n, незалежно, = 0-5 включно,

R¹ - гідроген, C₁-C₆алкіл або феніл, а

R¹ - гідроген, C₁-C₆алкіл, -CF₃ або феніл.

2. Сполуки за п.1, які **відрізняються** тим, що у сполуках формули I



або їх фармацевтично прийнятних солях

X - феніл або заміщений феніл,

де, коли X - заміщений феніл, він має 1-4 замісники, незалежно вибрані з -OC₁-C₆алкілу, галогену, C₁-C₆алкілу, -CF₃ або фенілу,

Y - феніл або заміщений феніл, де,

коли Y - заміщений феніл, він має 1-4 замісники, незалежно вибрані з -CO₂H, -NO₂,

-OC₁-C₁₂алкілу, -CN, -CF₃, -(CH₂)_n-CO₂H, -SO₂NR¹R², тетразолу, -(CH₂)_n-тетразолу, імідазолу, -(CH₂)_n-імідазолу, -CH=CH-тетразолу або -CH=CH-імідазолу.

R¹ та R², незалежно, - гідроген або C₁-C₆алкіл,

а кожний n, незалежно, = 0-5 включно.

3. Сполуки за п. 1, які **відрізняються** тим, що містять

- 2-[2-(2,3,4-триметоксифеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-бензойну кислоту,
- 5-нітро-2-[2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]бензойну кислоту,
- 4-метокси-5-нітро-2-[2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]бензойну кислоту,
- 2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]бензойну кислоту,
- 2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-5-нітробензойну кислоту,
- 2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-4-метокси-5-нітробензойну кислоту,
- 2-[2-(3-хлорфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]бензойну кислоту,
- 2-[2-(4-хлорфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]бензойну кислоту,
- 2-[2-(3,4-диметилфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]бензойну кислоту,
- 2-[2-(4-хлор-3-трифлуорметилфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]бензойну кислоту,
- 2-[2-дифеніл-4-іл-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]бензойну кислоту,
- 2-[2-(3-хлорфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-5-нітробензойну кислоту.

4. Сполуки за п. 1, які **відрізняються** тим, що містять

- 2-(2-феніл-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно)-бензойну кислоту,
- 5-нітро-2-(2-феніл-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно)-бензойну кислоту,
- 2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-бензонітрил,
- [2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл]-(2-тетразол-1-іл-феніл)-амін,
- {2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-феніл}-оцтову кислоту,
- 3-{2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-феніл}-пропіонову кислоту,
- 2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-6-нітробензойну кислоту,
- 2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-4-нітробензойну кислоту,
- 2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-3-нітробензойну кислоту,
- 2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-5-метансульфонілбензойну кислоту,
- 2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-5-сульфамойлбензойну кислоту,
- 4-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-ізофталеву кислоту,
- 3-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-фталеву кислоту,
- 2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-5-трифлуорметилбензойну кислоту,
- 2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-5-імідазол-1-іл-бензойну кислоту,
- [2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл]-(2-тетразол-1-ілметилфеніл)-амін,
- [2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл]-[2-(2-тетразол-1-ілетил)-феніл]-амін,
- [2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл]-[2-(2-тетразол-1-ілвініл)-феніл]-амін,
- 2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-5-метилбензойну кислоту,
- чи 2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-3-метилбензойну кислоту.

5. Сполуки за п. 1, які **відрізняються** тим, що містять

- 2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-4-нітробензойну кислоту,

- 2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-3,5-динітробензойну кислоту,
3-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-2-метилбензойну кислоту,
2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-4-метоксибензойну кислоту,
2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-4-пропоксибензойну кислоту,
4-бутокси-2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойну кислоту,
2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-4-пентилоксибензойну кислоту,
2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-4-гексилоксибензойну кислоту,
2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-4-гептилоксибензойну кислоту,
2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-4-октилоксибензойну кислоту,
2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-4-нонілоксибензойну кислоту,
4-децилокси-2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойну кислоту,
2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-4-ізопропоксибензойну кислоту,
2-[2-(4-хлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-нітробензойну кислоту,
2-[2-(4-хлор-3-трифлуорметилфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-нітробензойну кислоту,
2-(2-дифеніл-4-іл-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно)-5-нітробензойну кислоту, або
2-[2-(3,4-диметилфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-нітробензойну кислоту.
6. Сполуки за п. 1, які **відрізняються** тим, що містять
2-[2-(3,4-диметилфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-нітробензойну кислоту,
2-(2-феніл-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно)-бензойну кислоту,
2-[2-(3-хлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-нітробензойну кислоту,
2-[2-(4-хлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-нітробензойна кислоту,
[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іл]-[2-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-амін,
5-аміно-2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойну кислоту,
5-нітро-2-(2-феніл-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно)-бензойну кислоту,
2-[2-(4-хлор-3-трифлуорметилфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-нітробензойну кислоту,
2-[2-(3-флуорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-нітробензойну кислоту,
2-[2-(3-метоксифеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-нітробензойну кислоту,
2-[2-(3-флуорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойну кислоту,
2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-флуорбензойну кислоту, та
2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-нікотинову кислоту.
7. Сполуки за п.1, які **відрізняються** тим, що містять
2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-метоксибензойну кислоту,
2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-3-нітробензойну кислоту,
3-нітро-2-[2-[(4aS,8aR)-4-(октагідроізохіназолін-2-іл)-феніл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойну кислоту,
2-[2-[(4aS,8aR)-4-(октагідроізохіназолін-2-іл)-феніл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойну кислоту,
4-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-нікотинову кислоту,
2-[2-(4-дибутиламінофеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойну кислоту,
2-[2-(3-дибутиламінофеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойну кислоту,
2-[2-(4-бромфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойну кислоту,
2-[2-(2-хлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-бензойну кислоту,
5-дибутиламіно-2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойну кислоту,
2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-метоксибензойну кислоту,
4-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-ізофталеву кислоту,
2-(2-дифеніл-4-іл-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно)-бензойну кислоту,
2-[2-(3,4-диметоксифеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойну кислоту,
2-[2-(3,4-дигідроксифеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойну кислоту,
2-[2-(3,4-дифлуорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойну кислоту,
2-[2-(3-флуор-4-метилфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойну кислоту,
2-[2-(3,4,5-тригідроксифеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойну кислоту,
2-[2-(4-метил-3-трифлуорметилфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойну кислоту,
2-[2-(3,5-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойну кислоту,
2-[2-(2,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойну кислоту,
2-[2-(4-флуор-3-трифлуорметилфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойну кислоту,
2-[2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензонітрил, або
2-[2-(3-метоксифеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойну кислоту.
8. Фармацевтична композиція, що включає сполуку за п. 1 разом з її фармацевтично прийнятним носієм, розріджувачем або ексципієнтом.
9. Спосіб лікування хвороби Альцгеймера, який полягає в введенні пацієнту, що потерпає від хвороби Альцгеймера, терапевтично ефективної кількості активної сполуки, який **відрізняється** тим, що активною сполукою є сполука за п. 1.
10. Спосіб інгібування агрегації амілоїдних білків з утворенням амілоїдних відкладень, який полягає в введенні пацієнту, що потребує інгібування агрегації амілоїдних білків, достатньої для інгібування агрегації амілоїдного білка кількості активної сполуки, який **відрізняється** тим, що активною сполукою є сполука за п. 1.
11. Спосіб виявлення амілоїдних відкладень, який включає етапи:
а) введення пацієнту кількості міченої сполуки за п. 1, що може бути виявлена,
б) надання достатнього часу міченій сполуці з'єднатися з амілоїдним відкладенням,
с) визначення міченої сполуки, з'єднаної з амілоїдними відкладеннями.

Цей винахід стосується способу інгібування агрегації амілоїдного білку та виявлення амілоїдних відкладень. Конкретніше, цей винахід стосується способу інгібування агрегації амілоїдного білку для лікування хвороби Альцгеймера, використовуючи похідні ізоіндоліну.

Амілоїдоз - це стан, що характеризується накопиченням різних нерозчинних, фібрилярних білків у тканинах пацієнта. Фібрилярні білки, що містять накопичення або відкладення, називають амілоїдними білками. При тому, що окремі білки або пептиди, виявлені у відкладеннях, варіюють, наявність фібрилярної морфології та великої кількості β -пластинчастої вторинної структури є звичайною для багатьох типів амілоїдів. Амілоїдне відкладення утворюється агрегацією амілоїдних білків з подальшим комбінуванням агрегатів та/або амілоїдних білків.

Наявність амілоїдних відкладень показано при різних хворобах, кожна з її власним асоційованим білком, як-то лептоспирозі, синдромі Макла-Велла, ідіопатичній мієломі, амілоїдній поліневропатії, амілоїдній кардіоміопатії, системному сенільному амілоїдозі, амілоїдній поліневропатії, спадковій церебральній геморагії з амілоїдозом, хворобі Альцгеймера, синдромі Дауна, скрапі, хворобі Крейцфельда-Якоба, куру, синдромі Герстманна-Штраусера-Шейнкера, серцевинній карциномі щитовидної залози, ізольованому амілоїді передсердя, β_2 -мікроглобуліновому амілоїді у пацієнтів при діалізі, інклюзивному міозиті тіла, β_2 -амілоїдних відкладеннях при хворобі виснажених м'язів, серпоподібній анемії, хворобі Паркінсона та острівцевій інсуломі при діабеті Лангерханса типу II.

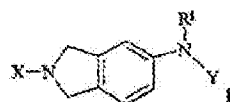
Хвороба Альцгеймера є дегенеративним розладом мозку, що характеризується клінічно прогресуючою втратою пам'яті, пізнавальної здатності, судження, розсудливості та емоційної стабільності, що поступово призводить до психічного погіршення та кінцевої смерті. Оскільки хвороба Альцгеймера та споріднені дегенеративні розлади мозку є головним медичним результатом постаріння населення, існує необхідність у нових видах лікування та способах діагностики розладів.

Простий, неінвазивний спосіб визначення та кількісної оцінки амілоїдних відкладень зараз енергійно шукають. На даний час, визначення амілоїдних відкладень включає гістологічний аналіз матеріалів з біопсії або автопсії. Обидва способи мають великі недоліки. Наприклад, автопсію можна використовувати тільки для встановлення діагнозу після смерті.

Пряме виявлення амілоїдних відкладень *in vivo* є важким, оскільки відкладення має багато таких же фізичних властивостей (тобто густину та вміст води), як нормальні тканини. Намагання виявити амілоїдні відкладення безпосередньо, використовуючи виявлення магнітним резонансом (MRI) та комп'ютерною томографією (CAT) виявилися невтішними та визначали амілоїдні відкладення тільки при деяких сприятливих умовах. На додаток, спроби мічення амілоїдних відкладень антитілами, сироваточним амілоїдним Р-білком або іншими зондувальними молекулами забезпечили деяку селективність на периферійних тканинах, але забезпечили погане виявлення всередині тканини.

Отже, міг би бути корисним неінвазивний спосіб виявлення та кількісної оцінки амілоїдних відкладень у пацієнта. На додаток, могли б бути корисними сполуки, що інгібують агрегацію амілоїдних білків з утворенням амілоїдних відкладень.

Згідно з представленим винаходом запропоновано сполуки формули I:



або їх фармацевтично прийнятні солі,

де X - феніл або заміщений феніл;

Y - феніл, заміщений феніл, піридил, або заміщений піридил;

де заміщений феніл та заміщений піридил можуть мати 1-4 замісники, кожен з яких незалежно вибраний з $-\text{OC}_1\text{-C}_{12}\text{алкілу}$, галогену, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкілу}$, фенілу, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH-SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^1\text{R}^2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, тетразолу, $-(\text{CH}_2)_n\text{-тетразолу}$, декагідроізохіназоліну, імідазолу, $-(\text{CH}_2)_n\text{-імідазолу}$, $-\text{CH}=\text{CH}\text{-тетразолу}$, $-\text{CH}=\text{CH}\text{-імідазолу}$, або фенілу;

R^1 та R^2 , незалежно, -гідроген або $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл}$;

кожний n, незалежно, = 0 - 5 включно;

R'' - гідроген, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл}$, або феніл; а

R' - гідроген, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл}$, $-\text{CF}_3$, або феніл.

Згідно з кращим втіленням сполук формули I,

X - заміщений феніл, який має 1-3 замісники, незалежно вибрані з $-\text{OC}_1\text{-C}_{12}\text{алкілу}$, галогену, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкілу}$, $-\text{CF}_3$, або фенілу.

Згідно з кращим втіленням сполук формули I,

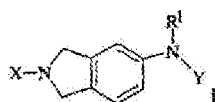
Y - заміщений феніл, який має 1-3 замісники, незалежно вибрані з $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OC}_1\text{-C}_{12}\text{алкілу}$, $-\text{CN}$, тетразолу, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{CF}_3$, імідазолу, $-(\text{CH}_2)_n\text{-тетразолу}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-імідазолу}$, $-\text{CH}=\text{CH}\text{-тетразолу}$ або $-\text{CH}=\text{CH}\text{-імідазолу}$.

Згідно з кращим втіленням сполук формули I, Y - заміщений феніл, який має 1-3 замісники, один з яких вибрано з $-\text{CO}_2\text{H}$.

Згідно з кращим втіленням сполук формули I, Y - заміщений феніл, де замісником є $-\text{CO}_2\text{H}$, який знаходиться у позиції 2 фенільного кільця.

Згідно з кращим втіленням сполук формули I де X - заміщений феніл, який має два хлор-замісники, які знаходяться у позиціях 3 та 4 фенільного кільця.

Також запропоновано представленим винаходом сполуки формули I:



або їх фармацевтично прийнятні солі, де X - фенол або заміщений фенол, де, коли X - заміщений фенол, він має 1-4 замісники, незалежно вибрані з $-O-C_1-C_6$ алкілу, галогену, C_1-C_6 алкілу, $-CF_3$ або фенол;

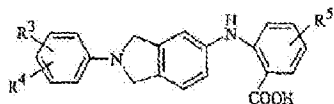
Y - заміщений фенол, заміщений фенол, піридил, або заміщений піридил;

де, коли Y - заміщений фенол або заміщений піридил, кожний з них має 1-4 замісники, незалежно вибрані з $-CO_2H$, $-NO_2$, $-O-C_1-C_6$ алкілу, $-CN$, тетразолу, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-SO_2NR^1R^2$, $-CF_3$, декагідроізохіназоліну, фенолу, імідазолу, $-(CH_2)_n$ -тетразолу, $-(CH_2)_n$ -імідазолу, $-CH=CH$ -тетразолу або $-CH=CH$ -імідазолу.

R^1 та R^2 , незалежно, - гідроген або (C_1-C_5) алкіл;

а кожний n, незалежно, = 0 - 5 включно.

Особливо кращі сполуки мають формулу II



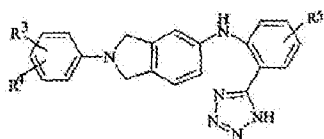
та їх фармацевтично прийнятні солі, де

R^3 -галоген;

R^4 - гідроген або галоген; а

R^5 - гідроген, галоген, C_1-C_6 алкіл, $-O-C_1-C_6$ алкіл, $-CF_3$, $-NO_2$, або NR^1R^2 .

Інші кращі сполуки згідно з винаходом мають формулу III



та їх фармацевтично прийнятні солі, де

R^3 - галоген;

R^4 - гідроген або галоген; а

R^5 - гідроген, галоген, C_1-C_6 алкіл, $-O-C_1-C_6$ алкіл, $-CF_3$, $-NO_2$, або NR^1R^2 .

Також запропоновано сполуки:

2-[2-(2,3,4-триметокси-феніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-бензойна кислота;
5-нітро-2-[2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]бензойна кислота;
4-метокси-5-нітро-2-[2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]бензойна кислота;
2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]бензойна кислота;
2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-5-нітро-бензойна кислота;
2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-4-метокси-5-нітро-бензойна кислота;
2-[2-(3-хлорфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]бензойна кислота;
2-[2-(4-хлорфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]бензойна кислота;
2-[2-(3,4-диметилфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]бензойна кислота;
2-[2-(4-хлор-3-трифлуорметилфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]бензойна кислота;
2-[2-дифеніл-4-іл-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]бензойна кислота;
2-[2-(3-хлорфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-5-нітро-бензойна кислота;
2-(2-феніл-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно)-бензойна кислота;
5-нітро-2-(2-феніл-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно)-бензойна кислота;
2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-бензонітрил;
[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл]-(2-тетразол-1-іл-феніл)-амін;
[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-феніл]-оцтова кислота;
3-[2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-феніл]-пропіонова кислота;
2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-6-нітро-бензойна кислота;
2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-4-нітро-бензойна кислота;
2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-3-нітро-бензойна кислота;
2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-5-метансульфоніл-бензойна кислота;
2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-5-сульфамойл-бензойна кислота;
4-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-ізофталева кислота;
3-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-фталева кислота;
2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-5-трифлуорметил-бензойна кислота;
2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-5-імідазол-1-іл-бензойна кислота;
[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл]-(2-тетразол-1-ілметил-феніл)-амін;
[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл]-(2-тетразол-1-іл-етил)-феніл]-амін;
[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл]-(2-тетразол-1-іл-вініл)-феніл]-амін;
2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-5-метил-бензойна кислота;
2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-3-метил-бензойна кислота;
2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-4-нітро-бензойна кислота;
2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-3,5-динітро-бензойна кислота;
3-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-2-метил-бензойна кислота;
2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-4-метокси-бензойна кислота;
2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-4-пропокси-бензойна кислота;
4-бутокси-2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-бензойна кислота;

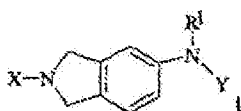
2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-4-пентилокси-бензойна кислота;
 2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-4-гексилокси-бензойна кислота;
 2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-4-гептилокси-бензойна кислота;
 2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-4-октилокси-бензойна кислота;
 2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-4-нонілокси-бензойна кислота;
 4-децилокси-2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойна кислота;
 2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-4-ізопропокси-бензойна кислота;
 2-[2-(4-хлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-нітро-бензойна кислота;
 2-[2-(4-хлор-3-трифлуорметил-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-нітро-бензойна кислота;
 2-(2-дифеніл-4-іл-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно)-5-нітро-бензойна кислота; або
 2-[2-(3,4-диметил-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-нітро-бензойна кислота.

Також запропоновано фармацевтичну композицію, що включає сполуку формули I разом з її фармацевтично прийнятним носієм, розріджувачем, або ексципієнтом.

Також запропоновано спосіб лікування хвороби Альцгеймера, який полягає в введенні пацієнту, що потерпає від хвороби Альцгеймера, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I.

Також запропоновано спосіб інгібування агрегації амілоїдних білків з утворенням амілоїдних відкладень, який полягає в введенні пацієнту, що потребує інгібування агрегації амілоїдних білків, достатньої для агрегації амілоїдного білку інгібувальної кількості сполуки формули 1. Також запропоновано спосіб виявлення амілоїдних відкладень, який включає етапи:

а. введення пацієнту виявної кількості міченої сполуки формули I



або її фармацевтично прийнятної солі,

де X - феніл або заміщений феніл;

Y - феніл або заміщений феніл;

де заміщений феніл може мати 1 - 5 замісники, кожний з яких незалежно вибрано з -OC₁-C₁₂алкілу, галогену, C₁-C₆алкілу, фенілу, -C(O)NHR¹, -C(O)NH-SO₂R¹, -SO₂R¹, -CO₂H, -CO₂R¹, -NO₂, -CF₃, -CN, -NR¹R², -(CH₂)_nCO₂H, -(CH₂)_nCO₂R¹, -SO₂NR¹R², тетразолу, -(CH₂)_n-тетразолу, імідазолу, -(CH₂)_n-імідазолу, -CH=CH-тетразолу або -CH=CH-імідазолу;

кожний R¹ - гідроген або C₁-C₆алкіл;

кожний n, незалежно, = 0 - 5 включно;

R² - гідроген, C₁-C₆алкіл, або феніл; а

R¹ - гідроген, C₁-C₆алкіл, -CF₃, або феніл.

б. Надання достатнього часу міченій сполуці з'єднатися з амілоїдними відкладеннями; та

с. Визначення міченої сполуки, асоційованої з амілоїдними відкладеннями.

Згідно з кращим втіленням способу, пацієнт має або в нього підозрюють хворобу Альцгеймера.

Згідно з кращим втіленням способу, мічена сполука є радіоміченою сполукою.

Згідно з кращим втіленням способу, мічену сполуку визначають, використовуючи виявлення магнітним резонансом(MRI).

Термін "алкіл" означає лінійний чи розгалужений вуглеводень. Репрезентативними прикладами алкілгруп є метил, етил, пропіл, ізопропіл, ізобутил, бутил, трет-бутил, втор-бутил, пентил, та гексил.

Кращими алкілами є C₁-C₆алкіл.

Термін "алкоксил" означає алкілгрупу, з'єднану з атомом кисню.

Репрезентативні приклади алкоксигруп включають метоксил, етоксил, трет-бутоксил, пропоксил, та ізобутоксил.

Термін "галоген" включає хлор, флуор, бром, та йод.

Термін "заміщений" означає, що один чи більше атомів гідрогену у молекулі заміщено іншим атомом або групою атомів. Наприклад, замісники включають галоген, -OH, -CF₃, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆алкіл), -N(C₁-C₆алкіл)₂, C₁-C₆алкіл, -OC₁-C₆алкіл, -CN, -CF₃, -CO₂H, та -CO₂C₁-C₆алкіл.

Термін "заміщений феніл" означає фенільне кільце, в якому 1 - 4 атомів гідрогену незалежно заміщено замісником, переважно замісником, вибраним з вищезазначених. Приклади включають 3-хлорфеніл, 2,6-дибромфеніл, 4-нітрофеніл, 3,4,5-триметоксифеніл, та 3-діетиламінофеніл.

Символ "-" означає ковалентний зв'язок.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль, естер, амід та проліки", який використано тут, стосується солей карбонових кислот, кислотно-адитивних солей амінів, естерів, амідів, та проліків сполук згідно з винаходом, які в рамках медичного розглядання значення є придатними для використання у контакті з тканинами пацієнтів без непередбачуваної токсичності, подразнення, алергічної реакції тощо, відповідними прийнятному співвідношенню корисність/ризик та ефективними щодо їх призначеного використання, а також цвітеріонні форми там, де це можливо, сполук винаходу. Термін "солі" стосується нетоксичних, неорганічних та органічних кислотно-адитивних солей сполук згідно з винаходом. Ці солі можна виготовити безпосередньо при кінцевому виділенні та очистці сполуки або окремою реакцією очищеної сполуки у формі її вільної основи з придатною органічною або неорганічною кислотою та виділенням утвореної солі. Репрезентативні солі включають гідробромід, гідрохлорид, сульфат, дисульфат, нітрат, ацетат, оксалат, валерат, олеат, пальмітат, стеарат, лаурат, борат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тарtrat, нафтилат мезилат, глюкогептонат, лактобонат та лаурилсульфонат тощо. Вони можуть включати катіони на основі лужних та лужноземельних металів, як-то натрію, літію, калію, кальцію, магнію, тощо, а також, нетоксичного амонію, четвертинного амонію, та амінокатіони, включаючи без обмеження солі амонію, тетраметиламонію, тетраетиламонію, метиламіну, диметиламіну, триметиламіну, триетиламіну, етиламіну,

тощо. [Дивися, наприклад, Berge S. M., et al., *Pharmaceutical Solts*, J. Pharm. Sci., 66: 1 - 19(1977), надані як посилання.]

Приклади фармацевтично прийнятних, нетоксичних естерів сполук згідно з винаходом включають C₁-C₆алкілестери, де алкіл є лінійним чи розгалуженим. Прийнятні естери також включають C₅-C₇циклоалкілестери, а також арилалкілестери, як-то, без обмеження бензильні. C₁-C₄алкілестери є кращими. Естери сполук згідно з винаходом можна виготовити звичайними способами.

Приклади фармацевтично прийнятних, нетоксичних амідів сполук згідно з винаходом включають аміді, що походять від аміаку, первинних C₁-C₆алкіламінів та вторинних C₁-C₆діалкіламінів, де алкілгрупи мають лінійний чи розгалужений ланцюг. У випадку вторинних амінів, амін може бути також у формі 5- або 6-членного гетероциклу, що містить один атом нітрогену. Аміді, що походять від аміаку, первинних C₁-C₃алкіламідів та вторинних C₁-C₂діалкіламідів є кращими. Аміді сполук винаходу можна виготовити звичайними способами.

Термін "проліки" стосується сполук, що швидко перетворюються *in vivo* з утворенням вихідних сполук вищезазначених формул, наприклад, гідролізом у крові. Повний огляд запропоновано T. Higuchi and Z. V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*. Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series, та *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, що надані як посилання.

На додаток, сполуки згідно з винаходом можуть бути несольватованими, а також сольватованими фармацевтично прийнятними розчинниками, як-то вода, етанол, тощо. Взагалі, сольватовані форми вважають еквівалентними несольватованим формам для мети винаходу.

Сполуки згідно з винаходом можуть бути в різних стереоізомерних формах внаслідок наявності асиметричних центрів у сполуках. Припускають, що стереоізомерні форми сполук, а також їх суміш, включаючи рацемічні суміші, складають частину цього винаходу.

На першому етапі представленого способу виявлення, мічену сполуку формули I уводять у тканину або пацієнту у виявній кількості. Сполука є звичайно частиною фармацевтичної композиції, і її уводять у тканину або пацієнту відомими фахівцям способами.

Способами згідно з винаходом, сполуку можна застосовувати перорально, ректально, парентерально(внутрішньовенно, внутрішньом'язово або підшкірно), внутрішньопорожнинно, інтравагінально, інтраперитонально, внутрішньоміхурно, локально(порошки, мазі або краплі), або як трансбуккальний або назальний спрей.

Композиції, що придатні для парентеральної ін'єкції можуть включати фізіологічно прийнятні стерильні водні або неводні розчини, дисперсії, суспензії або емульсії, та стерильні порошки для відтворення у стерильні придатні для ін'єкції розчини або дисперсії. Приклади придатних водних та неводних носіїв, розріджувачів, розчинників або наповнювачів включають воду, етанол, полііоли(пропіленгліколь, поліетиленгліколь, гліцерин, тощо), придатні їх суміші, рослинні олії(як-то оливкова олія), та придатні для ін'єкції органічні естери, як-то етилолеат. Підхожу текучість можна підтримувати, наприклад, використанням покриття, як-то лецитин, підтримкою потрібного розміру частинок у випадку дисперсій та використанням ПАР.

Ці композиції можуть також містити ад'юванти, як-то консерванти, зволожувачі, емульгатори, та диспергатори. Попередження впливу мікроорганізмів можна гарантувати різними антибактеріальними та антигрибковими засобами, наприклад, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбіновою кислотою, тощо. Також може бути бажаним включати ізотонічні засоби, наприклад цукор, хлорид натрію, тощо. Подовженої абсорбції придатної для ін'єкції фармацевтичної форми можна досягти використанням засобів затримки абсорбції, наприклад, моностеарату алюмінію та желатину.

Тверді дозовані форми для перорального застосування включають капсули, таблетки, пілюлі, порошки, та гранули. У таких твердих дозованих формах, активну сполуку змішують з щонайменше одним звичайним інертним ексципієнтом(або носієм), як-то цитрат натрію або дикальцій-фосфат, або; (a) наповнювачі або розширювачі, як наприклад, крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт, та силікатна кислота; (b) зв'язуючі, як наприклад, карбоксиметилцелюлоза, алгінати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза, та камедь акації; (c) пом'якшувачі, як наприклад, гліцерин; (d) дезінтегратори, як наприклад, агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або тапіоковий крохмаль, алгінова кислота, деякі складні силікати та карбонат натрію; (e) флегматизатори розчину, як наприклад парафін; (f) прискорювачі абсорбції, як наприклад, сполуки четвертинного амонію; (g) зволожувачі, як наприклад, цетиловий спирт та моностеарат гліцерину; (h) адсорбенти, як наприклад, каолін та бентоніт; та (i) мастила, як наприклад, тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію, або їх суміші. У випадку капсул, таблеток та пілюль дозовані форми можуть також включати буферуючі засоби.

Тверді композиції подібного типу можна також застосовувати як наповнювачі у м'яких та твердих заповнених желатинових капсулах, використовуючи такі ексципієнти, як лактоза або молочний цукор, а також поліетиленгліколі високої молекулярної маси, тощо.

Тверді дозовані форми, як-то таблетки, драже, капсули, пілюлі та гранули можна виготовити з покриттям та оболонкою, як-то ентросолюбильним покриттям та іншими, добре відомі в рівні техніки. Вони можуть містити засоби для непрозорості та можуть також бути такими композиціями, що вивільняють активну сполуку або сполуки у деяких ділянках кишкового тракту з затримкою. Приклади уведених композицій, які можна використовувати, є полімерними речовинами та восками. Активні сполуки можуть також бути у формі мікрокапсул, за прийнятністю, з одним чи більше вищезазначених ексципієнтів.

Рідкі дозовані форми для перорального застосування включають фармацевтично прийнятні емульсії, розчини, суспензії, сиропи, та еліксири. На додаток до активних сполук, рідкі дозовані форми можуть містити інертні розріджувачі, звичайно використовувани в рівні техніки, як-то воду або інші розчинники, солюбілізатори та емульгатори, як наприклад, етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутіленгліколь, диметилформамід, олії, зокрема, бавовняна олія, арахісова олія, кукурудзяна олія, оливкова олія, рицинова олія та кунжутна олія, гліцерин, тетрагідрофурфуриловий спирт, поліетиленгліколі, та естери сорбіту з жирними кислотами або суміші цих речовин, тощо.

Окрім таких інертних розріджувачів композиції можуть також включати ад'юванти, як-то зволожувачі, емульгатори та суспендувальні засоби, замінники цукру, смакові засоби та ароматизатори.

Суспензії на додаток до активних сполук можуть містити суспендувальні засоби, як наприклад, етоксилітовані ізостеарилові спирти, естери поліоксіетиленсорбіту та сорбіту, мікрокристалічна целюлоза, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар та трагакант, або суміші цих речовин, тощо.

Композиції для ректального застосування є переважно супозиторіями, які можна виготовити змішуванням сполуки згідно з винаходом з придатними неподразнювальними ексципієнтами або носіями, як-то масло какао, поліетиленгліколь або віск для супозиторіїв, які є твердими при звичайній температурі, але рідкими при температурі тіла, а тому плавляться у прямій кишці або вагінальній порожнині та вивільняють активний компонент.

Дозовані форми для місцевого застосування сполук згідно з винаходом включають мазі, порошки, спреї, та інгаланти. Активний компонент змішують у стерильних умовах з фізіологічно прийнятним носієм та будь-яким консервантом, буфером або пропелентом, які можуть бути потрібними. Офтальмологічні композиції, очні мазі, порошки та розчини також включено до рамок винаходу.

Згідно з кращим втіленням винаходу, мічену сполуку вводять пацієнту у виявній кількості та після достатнього часу для приєднання сполуки до амілоїдних відкладень мічену сполуку визначають неінвазивно зовні пацієнта. Згідно з іншим втіленням винаходу, мічену сполуку формули I вводять пацієнту, дають достатньо часу для приєднання сполуки до амілоїдних відкладень, а далі зразок тканини з пацієнта видаляють та мічену сполуку у тканині визначають поза пацієнтом. Згідно з третім втіленням винаходу, зразок тканини видаляють з пацієнта та мічену сполуку формули I вводять у зразок тканини. Після достатнього для приєднання сполуки до амілоїдних відкладень часу визначають сполуку. Уведення міченої сполуки пацієнту можна здійснювати загальним або локальним введенням. Наприклад, мічену сполуку можна вводити пацієнту так, щоб доставити її через тіло. Альтернативно, мічену сполуку можна вводити до окремого органу або тканини. Наприклад, бажано локалізувати та кількісно визначати амілоїдні відкладення у мозку для діагнозу або ступеню прогресування хвороби Альцгеймера у пацієнта.

Термін "тканина" означає частину тіла пацієнта. Приклади тканин включають мозок, серце, печінку, кров'яні судини, та артерії. Виявну кількість є кількість міченої сполуки, яку необхідно визначити вибраним способом визначення. Кількість міченої сполуки, що треба увести пацієнту для забезпечення визначення можуть легко визначити фахівці. Наприклад, збільшену кількість міченої сполуки можна давати пацієнту, поки сполуку не визначать вибраним способом визначення. Мітку вводять у сполуки для забезпечення визначення сполуки.

Термін "пацієнт" означає людину та інших тварин. Фахівці легко визначать кількість достатнього для приєднання сполуки до амілоїдних відкладень часу. Цей час можна легко визначити введенням виявної кількості міченої сполуки формули I у пацієнта, а потім визначенням міченої сполуки у різний час після введення. Мічена сполука формули I є будь-якою її сполукою, що має щонайменше один радіоактивний елемент як частину її структури.

Термін "приєднання" означає хімічну взаємодію між міченою сполукою та амілоїдним відкладенням. Приклади приєднання включають ковалентні зв'язки, іонні зв'язки, гідрофільно-гідрофільні взаємодії, гідрофобно-гідрофобні взаємодії, та комплекси.

Фахівці знайомі з різними шляхами визначення міченої сполуки. Наприклад, виявлення магнітним резонансом(MRI), позитрон-емісійну томографію(PET), або однофотонну емісійну комп'ютерну томографію(SPECT) можна використовувати для визначення радіоміченої сполуки. Мітка, яку вводять у сполуку, залежатиме від потрібного способу визначення. Наприклад, якщо як спосіб визначення вибрано PET, сполука повинна мати атом, що випромінює позитрон, як-то ^{11}C чи ^{18}F .

Іншим прикладом придатної мітки у сполуці формули I є атом, як-то ^{13}C , ^{15}N чи ^{19}F , який можна визначити використовуючи виявлення магнітним резонансом(MRI), який також іноді називають ядерним магнітним резонансом(JMR). На додаток, мічені сполуки формули I можна також визначити MRI, використовуючи парамагнітні контрастні засоби. Сполуки, що мають радіоактивний елемент як частину її структури, легко виготовляють стандартними способами синтезу.

Іншим прикладом визначення є електронний парамагнітний резонанс(ЕПР). У цьому випадку, можна використовувати ЕПР-зонди, які добре відомі в рівні техніки, як-то нітроксиди.

Виявлення амілоїдних відкладень можна також здійснювати кількісно, так що можна визначити величину амілоїдних відкладень.

Згідно з представленим винаходом також запропоновано спосіб інгібування агрегації амілоїдних білків з утворенням амілоїдних відкладень, введенням пацієнту, що потребує інгібування агрегації амілоїдного білку, достатньої для інгібування амілоїдного білку кількості сполуки формули I. Фахівці здатні легко визначити амілоїдно-інгібувальну кількість просто введенням сполуки формули I пацієнту у збільшуваній кількості, поки ріст амілоїдних відкладень не стане зменшуватися чи припиниться. Швидкість росту можна оцінити, використовуючи виявлення або беручи зразок тканини у пацієнта та, спостерігаючи амілоїдні відкладення в ньому.

Пацієнт, що потребує інгібування агрегації амілоїдних білків, - це пацієнт, що потерпає від хвороби або стану, в якому агрегуються амілоїдні білки. Приклади таких хвороб та станів включають лептоспіроз, синдром Макла-Велла, ідіопатичну мієлому, амілоїдну поліневропатію, амілоїдну кардіоміопатію, системний сенільний амілоїдоз, амілоїдну поліневропатію, спадкову церебральну геморагію з амілоїдозом, хворобу Апельгеймера, синдром Дауна, скрапі, хворобу Крейцфельда-Якоба, куру, синдром Герстмана-Штраусера-Шейнкера, серцевинну карциному щитовидної залози, ізольований амілоїд передсердя, β_2 -мікроглобуліновий амілоїд у пацієнтів при діалізі, інклюзивний міозит тіла, β_2 -амілоїдні відкладення при хворобі виснажених м'язів, серпоподібну анемію, хворобу Паркінсона, та острівцеву інсулому при діабеті Лангерханса типу II.

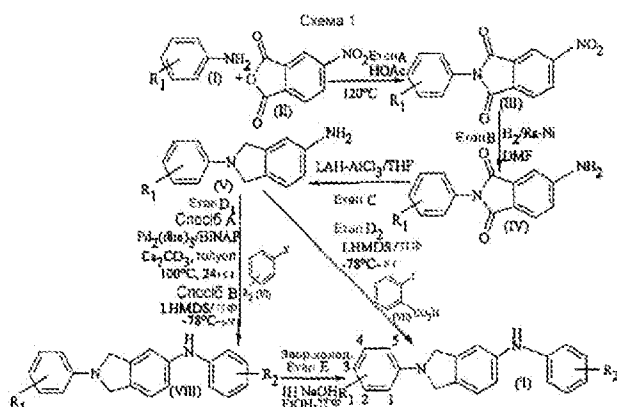
Також представленим винаходом запропоновано мічені сполуки формули I, де один чи більше атомів у сполуці заміщено радіоізотопом. Радіоізотопом може бути будь-який радіоізотоп. Однак, ^3H , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{11}C та ^{18}F є кращими. Фахівці легко визначать спосіб, використовуваний для введення радіоізотопу у сполуку. Наприклад, виготовлена сполука формули I, де один атом карбону є ^{11}C або ^{14}C , є отже міченою сполукою.

Сполуки згідно з винаходом можна вводити пацієнту у дозах, в межах приблизно 0,1 - 1000мг на добу. Для нормальної дорослої людини, що має масу тіла приблизно 70кг, достатньою є доза в межах приблизно 0,01 - 100мг на кг маси тіла на добу. Конкретні використовувані дози, однак, можуть варіювати. Наприклад, доза може залежати від ряду факторів, включаючи потребу пацієнта, суворість лікуемого стану та фармакологічної активності використовуваної сполуки. Визначення оптимальних доз для певного пацієнта добре відоме фахівцям.

Представлені нижче приклади ілюструють певні втілення винаходу, ніяк не обмежуючи рамки опису, включаючи формулу винаходу.

Приклади

Сполуки формули I можна виготовити шляхами синтезу, показаними на схемі 1. Прийнятно заміщений анілін (I) та 5-нітроізобензофуран-1,3-діон (II) або подібно заміщений фуран дає відповідні фталіміди (III) при нагріванні у оцтовій кислоті. Стандартні умови гідрування (III), як-то нікель Ренея/диметилформамід, дає відновлений фталімід (IV). Відновлення фталіміду (IV), використовуючи стандартні відновники, як-то алюмогідрид літію, дає амін (V). Використовуючи умови реакції Бухвальда [J. F. Hartwig, Angew. Chem. Int. Ed 1998:37:2046-2067], (V) можна перетворити у (VIII) реакцією (V) та по різному заміщених метилових естерів 2-бромбензойної кислоти (VI) у присутності карбонату цезію, трис(добензиліденацетон)-дипаладію(0), та (S)-(2,2'-біс(ди-п-толілфосфіно)-1,1'-динафтилу) (BINAP) (Спосіб А). На додаток, (VIII) можна також виготовити реакцією (V) по різному заміщеними метиловими естерами 2-флуорбензойної кислоти (VI) у присутності диметилбіс(триметилсиліл)аміду літію(LHMDS)(Спосіб В). Наступне омилення (VIII), використовуючи стандартні умови, як-то водний гідроксид натрію, дає потрібні заміщені ізоіндоліни формули I. На додаток, (V) можна перетворити безпосередньо у сполуку формули I реакцією (V) з 2-флуорбензойною кислотою (VII) у присутності LHMDS.



Приклад 1

Виготовлення 2-[2-(2,3,4-триметокси-феніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]-бензойної кислоти

Етап А: Виготовлення 5-нітро-2-(2,3,4-триметокси-феніл)ізоіндол-1,3-діону

Суміш 2,3,4-триметоксифеніламіну(91,61г, 0,50моль) та 5-нітроізобензофуран-1,3-діону(96,56г, 0,5моль) у оцтовій кислоті(1000мл) гріли під зворотним холодильником протягом 2 годин. Після охолодження осад фільтрували та промивали водою(1л), 1Н NaOH(1,5л), та водою(1л). Утворений осад розтирали з киплячим MeOH, фільтрували та сушили у вакуумній шафі(67°C) протягом 16 годин, одержавши жовту тверду речовину, 144,0г(0,40моль, 80%) потрібного продукту. Температура плавлення(Т.пл.) 245-247°C. Аналіз C₁₇H₁₄N₂O₄: розраховано: С, 56,98; Н, 3,94; N, 7,82; Виявлено: С, 56,80; Н, 4,08; N, 7,80.

Етап В: Виготовлення 5-аміно-2-(2,3,4-триметокси-феніл)ізоіндол-1,3-діону

Зразок 5-нітро-2-(2,3,4-триметокси-феніл)ізоіндол-1,3-діон(89,0г, 0,25моль) у ТГФ(1,25л), MeOH(1,25л), та диметилформаміді(100мл) відновлювали у присутності Ra-Ni(12г) при 28-36°C(ΔP=7,5фунтів/дюйм²). Реакційну суміш фільтрували та фільтрат концентрували у вакуумі і сушили у вакуумній шафі(67°C) протягом 16 годин, одержавши білувату тверду речовину, 81,6г(0,25моль, 85%) потрібного продукту, Т.пл. >280°C. Аналіз C₁₇H₁₆N₂O₅: розраховано: С, 62,09; Н, 4,92; N, 8,52; Виявлено: С, 61,71; Н, 4,94; N, 8,48.

Етап С: Виготовлення 2-(2,3,4-триметоксифеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіну

Розчин AlCl₃(8,12г, 60,92ммоль) у ТГФ(200мл) повільно додавали до суспензії LiAlH₄(1М/ТГФ, 183мл, 182,75ммоль) у ТГФ(100мл) при -40°C та перемішували протягом 10 хвилин. Температуру підвищували до 0°C та повільно додавали порціями суспензію 5-аміно-2-(2,3,4-триметоксифеніл)-ізоіндол-1,3-діону(20,0г, 60,92ммоль) у ТГФ(500мл). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин поки температура не повернулася до кімнатної температури(rt). Суміш охолоджували знов до 0°C та обережно гасили додаванням 25% NaOH(33мл) та далі води(7,3мл). Цю суміш далі перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, фільтрували через Целіт, концентрували, та сушили у вакуумній шафі(60°C) протягом 16 годин, одержавши білу тверду речовину, 10,8г(35,96ммоль, 59%) потрібного продукту. Т.пл.: 213-215°C. Аналіз C₁₇H₂₀N₂O₃·0,14H₂O: розраховано: С, 67,41; Н, 6,75; N, 9,25; Виявлено: С, 67,03; Н, 6,62; N, 8,98.

Етап D₁: Виготовлення метилового естеру 2-[2-(2,3,4-триметоксифеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіно]бензойної кислоти

Суміш 2-(2,3,4-триметокси-феніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіну(1,2г, 4,0ммоль), метилового естеру 2-бром-бензойної кислоти(0,72г, 3,3ммоль), карбонату цезію(1,52г, 4,7ммоль), трис(добензиліденацетон)-дипаладію(0)(91мг, 0,1ммоль), та (S)-(2,2'-біс(ди-п-толілфосфіно)-1,1'-динафтилу)(98%, (S)-tol-BINAP)(102мг, 0,15ммоль)(L/Pd=1,5) у безводному толуолі(30мл) гріли до 100°C протягом 24 годин у атмосфері азоту. Після охолодження реакційну суміш розбавляли ефіром, фільтрували через Целіт, та старанно промивали ефіром. Фільтрат випарювали досуха, одержавши коричневий залишок. Очисткою імпульсною

хроматографією(силікагель, 10% EtOAc/гексаноат) отримали 1,39г(3,2ммоль, 80%) потрібного продукту, Т.пл. 128-129°C. Аналіз $C_{25}H_{26}N_2O_5$: розраховано: С, 69,11; Н, 6,03; N, 6,45; Виявлено: С, 69,39; Н, 5,99; N, 6,13.

Етап Е: Виготовлення 2-[2-(2,3,4-триметокси-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]бензойної кислоти.

Розчин метилового естеру 2-[2-(2,3,4-триметоксифеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]бензойної кислоти(1,30г, 2,99ммоль) та 1Н NaOH(водн.)(20,0мл) у EtOH(5,0мл) та ТГФ(20мл) гріли під зворотним холодильником протягом 16 годин. Розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розбавляли водою та підкислювали концентрованою HCl до pH 1. Утворений осад збирали фільтруванням та розтирали з киплячим MeOH-H₂O(4:1) та сушили у вакуумній шафі протягом 16 годин, одержавши коричневу тверду речовину Приклад 1(0,96г, 2,28ммоль, 76%). Т.пл. 194-195°C. Аналіз $C_{24}H_{24}N_2O_5$: розраховано: С, 68,56; Н, 5,75; N, 6,66; Виявлено: С, 68,29; Н, 5,57; N, 6,47.

Приклад 2

Виготовлення 5-нітро-2-[2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]бензойної кислоти

Суміш 2-(2,3,4-триметоксифеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіну(1,81г, 6,03ммоль), метилового естеру 2-бром-5-нітро-бензойної кислоти(1,49г, 6,02ммоль), карбонату цезію(2,75г, 8,44ммоль), трис(добензиліденацетон-дипаладію(0)(166мг, 0,18ммоль) та (3)-(2,2'-біс(ди-п-толілфосфіно-1,1'-динафтил(98%,(S)-tol-BINAP)(184г, 0,27ммоль)(L/Pd=1,5) у безводному толуолі(30мл) гріли до 100°C протягом 48 годин у атмосфері азоту. Після охолодження реакційну суміш розбавляли ефіром, фільтрували через Целіт, та старанно промивали ефіром. Фільтрат випарювали досуха, одержавши коричневий залишок(6,3г). Утворений залишок розчиняли у EtOH(10мл) та ТГФ(20мл), додавали 5 Н NaOH(водн.)(40мл), та суміш гріли під зворотним холодильником протягом 16 годин. Розчинник видаляли у вакуумі. Залишок підкислювали концентрованою HCl до pH 3. Утворений осад збирали фільтруванням та розтирали з киплячим MeOH-H₂O(4:1) і сушили у вакуумній шафі протягом 16 годин, одержавши жовту тверду речовину Прикладу 2.(1,8г, 3,87ммоль, 64%). Т.пл. >220°C. Аналіз $C_{24}H_{23}N_3O_7 \cdot 0,71H_2O$; розраховано: С,60,27; Н, 5,15; N, 8,79; Виявлено: С, 59,88, Н, 4,90; N,8,42.

Приклад 3

Виготовлення 4-метокси-5-нітро-2-[2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]бензойної кислоти

До охолодженого(-78°C) розчину 2-(2,3,4-триметоксифеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіну(535мг, 1,78ммоль) у тетрагідрофурані додавали краплями(15мл) LHMDs(3,56мл, 1 М у ТГФ, 3,56ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 10 хвилин. Розчин метилового естеру 2-флуор-4-метокси-5-нітро-бензойної кислоти(408г, 1,78ммоль) у ТГФ(10мл) додавали краплями та цей розчин перемішували протягом 30 хвилин при -78°C. Реакційній суміші давали поступово нагрітись до кімнатної температури та перемішували протягом 2 годин у атмосфері азоту. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, та підкислювали 5 Н HCl(pH 3). Органічний шар сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі, одержавши коричневий залишок. До розчину цього залишку у EtOH(20мл) та ТГФ(40мл), додавали 5 Н NaOH(водн., 50мл) та гріли суміш під зворотним холодильником протягом 16 годин. Розчинник видаляли, а залишок підкислювали концентрованою HCl(pH 3). Осад збирали фільтруванням, розтирали з киплячим MeOH-H₂O(2:1), та сушили у вакуумній шафі протягом 16 годин, одержавши біяклу тверду речовину з Прикладу 3(550г, 1,11ммоль, 62%). Т.пл. >200°C. Аналіз $C_{25}H_{25}N_3O_8 \cdot 0,42H_2O$: розраховано: С, 59,09; Н, 5,18; N, 8,35; Виявлено: С, 59,30; Н, 4,80; N, 8,24.

Приклад 4

Виготовлення 2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]бензойної кислоти

Етап А: Виготовлення 2-(3,4-дихлорфеніл)-5-нітро-ізоіндол-1,3-діону

Названу сполуку виготовляли з 3,4-дихлорфеніламіну(48,6г, 0,3моль) та 5-нітро-ізобензофуран-1,3-діону(57,9г, 0,3моль) у оцтовій кислоті(50мл), використовуючи описаний у прикладі 1, етапі А спосіб з утворенням жовтої твердої речовини, 72,6г(0,22моль, 72%) потрібного продукту, Т.пл. 210-211°C. Аналіз $C_{14}H_8N_2O_4Cl_2$: розраховано: С, 49,88; Н, 1,79; N, 8,31; Виявлено: С, 49,71; Н, 1,87; N, 8,34.

Етап В: Виготовлення 5-аміно-2-(3,4-дихлорфеніл)-ізоіндол-1,3-діону

Названу сполуку виготовляли з 2-(3,4-дихлорфеніл)-5-нітро-ізоіндол-1,3-діону(106,9г, 0,32моль), Ra-Ni(5г) у ТГФ(0,8л) при 20°C до 76°C($\Delta P=9,5$ фунтів/дюйм²), використовуючи описаний у прикладі 1, етапі В спосіб з утворенням жовтої твердої речовини, 80,0г(0,26моль, 81%) потрібного продукту, Т.пл. 255-257°C. Аналіз $C_{14}H_8N_2O_2Cl_2$: розраховано: С, 54,74; Н, 2,63; N, 9,12; Виявлено: С 54,59. Н, 2,65; N,9,57.

Етап D1: Виготовлення 2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіну

Названу сполуку виготовляли з 5-аміно-2-(3,4-дихлорфеніл)-ізоіндол-1,3-діону(15,0г, 0,049моль), AlCl₃(6,51г, 0,049моль), LiAlH₄(5,56г, 0,147моль) у ТГФ(1000мл), використовуючи описаний у прикладі 1, етапі С, спосіб з утворенням жовтувато-коричневої твердої речовини, 12,23г(0,044моль, 90%) потрібного продукту.

Т.пл. 207-209°C. Аналіз $C_{14}H_{12}N_2Cl_2$: розраховано: С, 60,23; Н, 4,33; N, 10,03; Виявлено: С, 59,91; Н, 4,36; N, 9,90.

Етап С: Виготовлення 2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]бензойної кислоти

Названу сполуку виготовляли з 2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіну(4,04г, 14,47ммоль), метилового естеру 2-бром-бензойної кислоти(2,59г, 12,06ммоль), карбонату цезію(5,50г, 16,88ммоль), трис(добензиліденацетон-дипаладію(0)(331мг, 0,36ммоль) та (S)-(2,2'-біс(ди-п-толілфосфіно-1,1'-динафтил(98%,(S)-tol-BINAP)(368г, 0,54ммоль)(L/Pd=1,5) у безводному толуолі(80мл) та 5 Н NaOH(водн.)(100мл) у EtOH(20мл) та ТГФ(40мл), використовуючи описаний у прикладі 2 спосіб, одержавши коричневу тверду речовину, 3,11г(7,79ммоль, 54%) потрібного продукту, Т.пл. >210°C. Аналіз $C_{21}H_{16}N_2O_2Cl_2$: розраховано: С, 63,17; Н, 4,04; N, 7,02; Cl, 17,76; Виявлено: С, 63,31; Н, 3,94; N, 6,73; Cl, 17,75.

Приклад 5

Виготовлення 2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-нітро-бензойної кислоти

Названу сполуку виготовляли з 2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіну(3,00г, 10,75ммоль), метилового естеру 2-бром-5-нітробензойної кислоти(2,67г, 10,75ммоль), карбонату цезію(4,90г, 15,04ммоль), трис(добензиліденацетон-дипаладію(0)(295мг, 0,32ммоль), та (S)-(2,2'-біс(ди-п-толілфосфіно-1,1'-динафтил(98%,(S)-tol-BINAP)(328г, 0,48ммоль)(L/Pd=1,5) у безводному толуолі(80 мл), та 5 Н

NaOH(водн.)(100мл) у EtOH(40мл) та ТГФ(100мл), використовуючи описаний у прикладі спосіб 2, одержавши коричневу тверду речовину, 3,64г(8,19ммоль, 76%) потрібного продукту, Т.пл. >222°C. Аналіз $C_{21}H_{16}N_2O_2Cl_2 \cdot 0,1H_2O \cdot 0,25MeOH$: розраховано: С, 56,21; Н, 3,60; N, 9,25; Виявлено: С, 56,54; Н, 3,74; N, 8,86.

Приклад 6

Виготовлення 2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-4-метокси-5-нітро-бензойної кислоти

Названу сполуку виготовляли з 2-(3,4-дихлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіну(801мг, 2,87ммоль), LHDMS(5,74мл, 1 М у ТГФ, 5,74ммоль), метилового естеру 2-флуор-4-метокси-5-нітро-бензойної кислоти(658г, 2,87ммоль) у ТГФ(50мл), та 5 Н NaOH(водн., 100мл) у EtOH(20мл) та ТГФ(40мл), використовуючи описаний у прикладі 3 спосіб, одержавши коричневу тверду речовину, 1,07г(2,26ммоль, 79%) потрібного продукту, Т.пл. >230°C. Аналіз $C_{22}H_{17}N_3O_5Cl_2$: розраховано: С, 55,71; Н, 3,61; N, 8,86; Виявлено: С, 55,43; Н, 3,57; N, 8,80.

Приклад 7

Виготовлення 2-[2-(3-хлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]бензойної кислоти

Етап А: Виготовлення 2-(3-хлорфеніл)-5-нітро-ізоіндол-1,3-діону

Суміш 3-хлораніліну(31,89г, 0,25ммоль) та 5-нітро-ізобензофуран-1,3-діону(48,28г, 0,250ммоль) у оцтовій кислоті(800мл) гріли під зворотним холодильником протягом 4,5 годин(130-140°C). Після охолодження осад фільтрували та промивали водою(650мл), 1 Н NaOH(330мл), та водою(500мл), одержавши продукт як білу тверду речовину, 61,01г(0,202ммоль, 81%). Т.пл. 210-212°C. Аналіз $C_{14}H_8N_2O_4Cl_2$: розраховано: С, 55,56; Н, 2,33; N, 9,26; Виявлено: С, 55,78; Н, 1,69; N, 9,15.

Етап В: Виготовлення 5-аміно-2-(3-хлорфеніл)-ізоіндол-1,3-діону

Названу сполуку виготовляли з 2-(3-хлор-феніл)-5-нітро-ізоіндол-1,3-діону(60,94г, 0,20ммоль) у диметилформаміді(1,2л) та відновлювали у присутності Ra-Ni(60г) при 22-28°C($\Delta P=6,0$ фунтів/дюйм²). Реакційну суміш фільтрували, а фільтрат концентрували у вакуумі та далі сушили у вакуумній шафі(60°C) протягом 18 годин з утворенням зеленої твердої речовини, 54,31г(0,20ммоль, 99%) потрібного продукту. Т.пл. 203-205°C. Аналіз $C_{14}H_8N_2O_2Cl_2$: розраховано: С, 61,66; Н, 3,33; N, 10,27; Виявлено: С, 61,27; Н, 3,40; N, 9,98.

Етап С: Виготовлення 2-(3-хлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіну

Розчин $AlCl_3$ (4,89г, 0,037ммоль) у ТГФ(200мл) повільно додавали до суспензії $LiAlH_4$ (4,17г, 0,110ммоль) у ТГФ(150мл) при -40°C та перемішували протягом 10 хвилин. Температуру підвищували до 0°C та перемішували протягом ще 10 хвилин. Розчин 5-аміно-2-(3-хлорфеніл)-ізоіндол-1,3-діону(10г, 0,037ммоль) у ТГФ(300мл) додавали краплями. Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин, даючи розчину нагрітися до кімнатної температури. Реакційну суміш охолоджували знов до 0°C та гасили 30% NaOH(20мл), а потім водою(40мл).

Розчин фільтрували через Целіт, концентрували та сушили у вакуумній шафі(60°C) протягом 16 годин, одержавши продукт як світло-коричневу тверду речовину 5,24г(0,021ммоль, 58%) потрібного продукту, Т.пл. 178-186°C. Аналіз $C_{14}H_{12}N_2O_2Cl_2 \cdot 0,11H_2O$: розраховано: С, 68,16; Н, 5,40; N, 11,36; Виявлено: С, 68,33; Н, 5,46; N, 10,96.

Етап D₂: Виготовлення 2-(2-(3-хлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]бензойної кислоти

До 2-(3-хлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіну(3г, 0,012ммоль) у тетрагідрофурані(100мл), додавали краплями при -78°C LHDMS(36,78мл, 1 М у ТГФ 36,78ммоль) та перемішували протягом 10 хвилин при -78°C. 2-флуорбензойну кислоту(1,72г, 0,12ммоль) у ТГФ(100мл) додавали краплями та розчин перемішували протягом 1 години при -78°C, а далі давали поступово нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували, підкислювали 33 М HCl(100мл) та далі, фільтрували, та концентрували у вакуумі, одержавши коричневу тверду речовину. Продукт розчиняли у MeOH(25мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Воду додавали до осаду залишку. Продукт фільтрували та промивали 1:4 MeOH:H₂O(400мл), одержавши коричневу тверду речовину, 1,02г(2,80ммоль, 23%) потрібного продукту, Т.пл. 209-212°C. Аналіз $C_{22}H_{17}N_3O_5Cl_2 \cdot 0,29H_2O$: С 68,16; Н, 4,79; N, 7,57, Виявлено: С, 67,76; Н, 4,56; N, 7,83.

Приклад 8

Виготовлення 2-[2-(4-хлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]бензойної кислоти

Етап А: Виготовлення 2-(4-хлорфеніл)-5-нітро-ізоіндол-1,3-діону

Названу сполуку виготовляли з 4-хлорфеніламіну(19,24г, 0,250ммоль) та 5-нітро-ізобензофуран-1,3-діону(28,97г, 0,150ммоль) у оцтовій кислоті(300мл), використовуючи описаний у прикладі 1, етапі А спосіб з утворенням оранжевої твердої речовини, 42,49г(0,140ммоль, 94%) потрібного продукту, Т.пл. 198-200°C. Аналіз $C_{14}H_8N_2O_4Cl_2$: розраховано: С, 55,56; Н, 2,33; N, 9,26; Виявлено: С, 55,52; Н, 1,74; N, 8,90.

Етап В: Виготовлення 5-аміно-2-(4-хлорфеніл)-ізоіндол-1,3-діону

Названу сполуку виготовляли з 2-(4-хлорфеніл)-5-нітро-ізоіндол-1,3-діону(41,68г, 0,138ммоль), Ra-Ni(40г) диметилформаміді(1,0л) при 20-27°C($\Delta P=28,5$ фунтів/дюйм²), використовуючи описаний у прикладі 1, етапі В спосіб з утворенням зеленої твердої речовини, 40,13г(0,147ммоль, 107%) потрібного продукту, Т.пл. 0,228-230°C. Аналіз $C_{14}H_8N_2O_2Cl_2 \cdot 0,34H_2O$: С, 60,31; Н, 3,50; N, 10,05; Виявлено: С, 59,92; Н, 4,05; N, 11,01.

Етап С: Виготовлення 2-(4-хлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіну

Названу сполуку виготовляли з 5-аміно-2-(4-хлорфеніл)-ізоіндол-1,3-діону(10,0г, 0,037ммоль), $AlCl_3$ (4,89г, 0,037ммоль), $LiAlH_4$ (4,17г, 0,110ммоль) у ТГФ(650мл), використовуючи описаний у прикладі 1, етапі С спосіб, одержавши коричневу тверду речовину, 6,39г(0,026ммоль, 71%) потрібного продукту, Т.пл. 204-210°C. Аналіз $C_{14}H_{12}N_2Cl_2$: розраховано: С, 68,72; Н, 5,35; N, 11,45; Виявлено: С, 68,54; Н, 5,39; N, 11,16.

Етап D₂: Виготовлення 2-[2-(4-хлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]бензойної кислоти

Названу сполуку виготовляли з 2-(4-хлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіну(3г, 0,012ммоль), LHDMS(36,78мл, 1 М у ТГФ, 36,78ммоль), 2-флуорбензойної кислоти(1,72г, 0,12ммоль) у ТГФ(200мл), використовуючи описаний у прикладі 1, етапі спосіб, одержавши коричневу тверду речовину 1,26г(0,003ммоль, 28%) потрібного продукту, Т.пл. 210-212°C. Аналіз $C_{22}H_{17}N_3O_5Cl_2 \cdot 0,11H_2O$: розраховано: С, 68,76; Н, 4,73; N, 7,64; Виявлено: С, 68,39; Н, 4,47; N, 7,76.

Приклад 9

Виготовлення 2-[2-(3,4-диметилфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойної кислоти

Етап А: Виготовлення 2-(3,4-диметилфеніл)-5-нітро-ізоіндол-1,3-діону

Названу сполуку виготовляли з 3,4-диметиланіліну(30,30г, 0,250моль) та 5-нітроізобензофуран-1,3-діону(48,28г, 0,250моль) у оцтовій кислоті(500мл), використовуючи описаний у прикладі 7, етапі А спосіб з утворенням жовтої твердої речовини, 63,37г(0,234моль, 94%) потрібного продукту, Т.пл. 173-174°C. Аналіз $C_{14}H_6N_2O_4Cl_2$: розраховано: С, 64,86; Н, 4,08; N, 9,45; Виявлено: С 64,87; Н, 3,74; N, 9,39.

Етап В: Виготовлення 5-аміно-2-(3,4-диметилфеніл)-ізоіндол-1,3-діону

Названу сполуку виготовляли з 2-(3,4-диметилфеніл)-5-нітро-ізоіндол-1,3-діону(63,37г, 0,213моль), Ra-Ni(50г) диметилформаміду(1,0л), MeOH(500мл) при 22-32°C($\Delta P=4,8$ фунтів/дюйм²), використовуючи описаний у прикладі 7, етапі В спосіб, одержавши коричневу тверду речовину, 57,67г(0,217моль, 100%) потрібного продукту, Т.пл. 215-218°C. Аналіз $C_{14}H_8N_2O_2Cl_2 \cdot 0,06H_2O$: розраховано: С, 71,87; Н, 5,32; N, 10,48; Виявлено: С, 71,49; Н, 5,17; N, 10,49.

Етап С: Виготовлення 2-(3,4-диметилфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіну

Названу сполуку виготовляли з 5-аміно-2-(3,4-диметилфеніл)-ізоіндол-1,3-діону(7,5г, 0,028моль), $AlCl_3$ (3,75г, 0,028моль), $LiAlH_4$ (3,19г, 0,084моль) у ТГФ(725мл), використовуючи описаний у прикладі 7, етапі С спосіб з утворенням світло-коричневої твердої речовини, 4,69г(0,020моль, 70%) потрібного продукту, Т.пл. 152-155°C. Аналіз $C_{14}H_{12}N_2Cl_2 \cdot 0,09H_2O$: розраховано: С, 80,09; Н, 7,64; N, 11,67; Виявлено: С, 79,72; Н, 7,45; N, 11,49.

Етап D₂: Виготовлення 2-[2-(3,4-диметилфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]бензойної кислоти

Названу сполуку виготовляли з 2-(3,4-диметилфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіну(4г, 0,017моль), LHDMS(50,34мл, 1 М у ТГФ, 50,34ммоль), 2-флуор-бензойної кислоти(2,35г, 0,17моль) у ТГФ(200мл), використовуючи описаний у прикладі 7, етапі D₂ спосіб, одержавши коричневу тверду речовину 2,95г(0,008моль, 49%) потрібного продукту, Т.пл. 198-202°C. Аналіз $C_{22}H_{17}N_3O_5Cl_2 \cdot 0,52H_2O$: розраховано: С, 75,11; Н, 6,31; N, 7,62; Виявлено: С, 74,73; Н, 6,02; N, 7,75.

Приклад 10

Виготовлення 2-[2-(4-хлор-3-трифлуорметилфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойної кислоти

Етап А: Виготовлення 2-(4-хлор-3-трифлуорметилфеніл)-5-нітро-ізоіндол-1,3-діону

Названу сполуку виготовляли з 5-аміно-2-хлорбензотрифлуориду(48,89г, 0,250моль) та 5-нітроізобензофуран-1,3-діону(48,28г, 0,250моль) у оцтовій кислоті(500мл), використовуючи описаний у прикладі 7, етапі спосіб А, одержавши білувату тверду речовину, 84,4г(0,222моль, 90%) потрібного продукту, Т.пл. 165-168°C. Аналіз $C_{14}H_6N_2O_4Cl_2$: розраховано: С, 48,61; Н, 1,63; N, 7,56; Виявлено: С, 48,50; Н, 1,29; N, 7,37.

Етап В: Виготовлення 5-аміно-2-(4-хлор-3-трифлуорметилфеніл)-ізоіндол-1,3-діону

Названу сполуку виготовляли з 2-(4-хлор-3-трифлуорметилфеніл)-5-нітроізоіндол-1,3-діону(55,88г, 0,150моль), Ra-Ni(11,5г) диметилформаміду(1,0л) при 27°C($\Delta P=4,5$ фунтів/дюйм²), використовуючи описаний у прикладі 7, етапі В, спосіб з утворенням жовтої твердої речовини, 56,60г(0,166моль, >100%) потрібного продукту, Т.пл. 198-201°C. Аналіз $C_{14}H_8N_2O_2Cl_2 \cdot 0,09H_2O$: розраховано: С 51,73; Н, 2,56. N, 8,04; Виявлено: С, 52,12; Н, 2,70; N, 7,62.

Етап С: Виготовлення 2-(4-хлор-3-трифлуорметилфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіну

Названу сполуку виготовляли з 5-аміно-2-(4-хлор-3-трифлуорметилфеніл)-ізоіндол-1,3-діону(7,5г, 0,022моль), $AlCl_3$ (2,94г, 0,022моль), $LiAlH_4$ (2,51г, 0,066моль) у ТГФ(700мл), використовуючи описаний у прикладі 7, етапі С спосіб з утворенням жовтої твердої речовини, 5,78г(0,018моль, 84%) потрібного продукту, Т.пл. 148-151°C. Аналіз $C_{14}H_{12}N_2Cl_2 \cdot 0,26H_2O$: розраховано: С, 56,76; Н, 3,98; N, 8,83; Виявлено: С, 56,42; Н, 3,79; N, 8,43.

Етап D₂: Виготовлення 2-[2-(4-хлор-3-трифлуорметилфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]бензойної кислоти

Названу сполуку виготовляли з 2-(4-хлор-3-трифлуорметилфеніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіну(1,75г, 0,006моль), LHDMS(16,80мл, 1 М у ТГФ, 16,80ммоль), 2-флуор-бензойної кислоти(0,79г, 0,06моль) у ТГФ(200мл), використовуючи описаний у прикладі 7, етапі D₂, спосіб, одержавши коричневу тверду речовину 0,690г(0,002моль, 28%) потрібного продукту, Т.пл. 229-233°C. Аналіз $C_{22}H_{17}N_3O_5Cl_2 \cdot 0,47H_2O$: розраховано: С, 59,88; Н, 3,87; N, 6,35; Виявлено: С, 59,48; Н, 3,81; N, 6,60.

Приклад 11

Виготовлення 2-[2-(3-хлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-нітро-бензойної кислоти

Етап D₂: Виготовлення 2-[2-(3-хлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-нітро-бензойної кислоти

До 2-(3-хлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіну з прикладу 7, етапу С(2г, 0,008моль) у ТГФ(100мл) додавали краплями при -78°C LHDMS(24,51мл, 1 М у ТГФ, 24,15ммоль) та перемішували протягом 10 хвилин при -78°C 2-флуор-5-нітро-бензойну кислоту(1,51г, 0,008моль) у ТГФ(100мл) додавали краплями та розчин перемішували протягом 1 години при -78°C та поступово нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували та підкислювали 3 М HCl(100мл). Утворену тверду речовину фільтрували та промивали 10% HCl, а далі сушили у вакуумі, одержавши коричневу тверду речовину. Продукт перекристалізовували, використовуючи MeOH та воду, одержавши коричневу тверду речовину 0,250г(0,0006ммоль, 7,5%) потрібного продукту, Т.пл.: Зміна кольору при 130°C, не плавиться при >260°C. Аналіз $C_{21}H_{16}N_3O_4Cl \cdot 0,24H_2O$: розраховано: С, 60,90; Н, 4,01; N, 10,15. Виявлено: 0,60,91,4, 4,01; N, 9,75.

Нижченаведені сполуки виготовляли загальними способами, описаними у вищезазначених прикладах.

Приклад 12

2-[2-(3,4-диметил-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-нітро-бензойна кислота. Т.пл. >280°C. Аналіз: розраховано для $C_{23}H_{21}N_3O_4$: С 68,26; Н, 5,27; N, 10,38; Виявлено: С, 67,87; Н, 5,17; N, 10,29.

Приклад 13

2-(2-феніл-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно)-бензойна кислота. Т.пл. 220-224°C. Аналіз: розраховано для $C_{21}H_{18}N_2O_4$: С, 75,97; Н, 5,52; N, 8,44; Виявлено: С, 75,59; Н, 5,70; N, 8,40.

Приклад 14

2-[2-(3-хлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-нітро-бензойна кислота. Т.пл. >260°C. Аналіз:

розраховано для $C_{21}H_{16}N_3Cl$: С, 60,90; Н, 4,01; N, 10,15; Виявлено: С, 60,91; Н, 4,01; N, 9,75.

Приклад 15

2-[2-(4-хлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-нітро-бензойна кислота. Т.пл. $>275^{\circ}C$, Мас-спектр 410(M^{+}).

Приклад 16

[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іл]-[2-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-амін синтезували як описано у прикладі 4, використовуючи флуор-інтермедіат тетразолу, який синтезували з комерційно доступних 2-флуорбензонітрилу та азиду натрію у стандартних умовах реакції. Т.пл. $203-208^{\circ}C$, Мас-спектр 423(M^{+}).

Приклад 17

5-аміно-2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойну кислоту виготовляли реакцією нітро-похідного з прикладу 5 з газуватим воднем у присутності нікелю Ренея, Т.пл. $242-244^{\circ}C$. Аналіз: розраховано для $C_{21}H_{17}N_3O_4$: С, 60,08; Н, 4,43; N, 9,79; Виявлено: С, 60,44; Н, 4,22; N, 9,40.

Приклад 18

5-нітро-2-(2-феніл-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно)-бензойна кислота. Т.пл. $>265^{\circ}C$. Аналіз: розраховано для $C_{21}H_{17}N_3O_4$: С, 67,19; Н, 4,56; N, 11,19; Виявлено: С, 66,98; Н, 4,30; N, 10,86.

Приклад 19

2-[2-(4-хлор-3-трифлуорметил-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-нітро-бензойна кислота. Т.пл. $>260^{\circ}C$. Аналіз: розраховано для $C_{22}H_{15}CF_3$: С, 51,55; Н, 3,71; N, 8,20; Виявлено: С, 51,15; Н, 3,41; N, 8,17.

Приклад 20

2-[2-(3-флуор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-нітро-бензойна кислота. Т.пл. $>265^{\circ}C$. Мас-спектр 392(M^{+}).

Приклад 21

2-[2-(3-метокси-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-нітро-бензойна кислота. Т.пл. $>290^{\circ}C$. Аналіз: розраховано для $C_{22}H_{19}N_3O_5$: С, 64,52; Н, 4,91; N, 10,12;

Виявлено: С 64,84; Н, 4,90; N, 9,72.

Приклад 22

2-[2-(3-флуор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойна кислота.

Мас-спектр 349(M^{+}). Аналіз: розраховано для $C_{21}H_{17}FN_2$: С, 70,79; Н, 5,06; N, 7,86; Виявлено: С, 70,41; Н, 4,80; N, 7,68.

Приклад 23

2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-флуор-бензойна кислота. Т.пл. $230-236^{\circ}C$, Мас-спектр 417(M^{+}).

Приклад 24

2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-нікотинова кислота. Т.пл. $213-225^{\circ}C$. Аналіз: розраховано для $C_{20}H_{15}N_3Cl_2$: С, 59,80; Н, 3,80; N, 10,46; Виявлено: С, 59,41; Н, 3,82; N, 10,21.

Приклад 25

2-[2-(3,4,5-триметокси-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензонітрил. Т.пл. $129-131^{\circ}C$. Аналіз: розраховано для $C_{24}H_{23}N_3O_3$: С, 71,80; Н, 5,77; N, 10,47; Виявлено: С, 72,09; Н, 5,64; N, 10,23.

Приклад 26

2-[2-(3-метокси-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойна кислота. Т.пл. $206-211^{\circ}C$.

Сполуки згідно з винаходом формули I можна також виготовити, використовуючи комбінаторну методологію. Це дозволяє швидкий синтез багатьох аналогів, охоплених формулою I, у невеликій кількості для дослідження, а далі найпотужніші сполуки можна синтезувати у великій кількості звичайними способами. Типовий спосіб комбінаторного синтезу сполуки формули II, наприклад, здійснюють реакцією заміщених галогеном бензоатних естерів з аміном ізоіндолу з утворенням відповідного ариламіноізоіндолу, потім омиленням до карбонової кислоти формули I (наприклад, де у - бензойноокислотна група). Реакції здійснюють в масштабі 0,15ммоль таким чином. Розчини кожного галоген-бензоатного реагенту (0,18 М) у толуолі поміщають у реакційні склянки по 2 драхми. Кожний аміноізоіндольний реагент розчиняють у безводному толуолі, одержавши 0,15 М розчини. Піпетку Дистримана використовують для додавання 1мл (0,15ммоль, 1екв.) кожного галоген-бензоатного розчину до прийнятих склянок, що містять по 1мл (0,18ммоль, 1,1екв.) аміноізоіндольних реагентів. Розчин каталізатору виготовляють розчиненням 0,025 М $Pd_2(dba)_3$ (паладій-тридифеніліден ацетону) та 0,075 М BINAP (2,2'-біс(дифенілфосфіно)-11'-динафтил) у толуолі, та додають 0,15мл розчину каталізатору до кожної реакційної склянки. Основу, звичайно карбонат цезію (68мг, 0,11ммоль, 1,40екв.) додають до кожної реакційної склянки, та склянки закривають і поміщають у струшувальну шафу та гріють при $100^{\circ}C$ протягом 48 годин. Реакційні суміші далі охолоджують та реакційні розчинники видаляють випарюванням. Твердий залишок суспендують у 400мл етилацетату та фільтрують для видалення усього каталізатору. Фільтрати концентрують досуха випарюванням для отримання сполук формули I, де елемент бензойної кислоти естерифіковано (наприклад, бензиловий або метиловий естер). Естери розчиняють у 500мл тетрагідрофурану/етанолу (1,1 за об'ємом) і додають 300мл 5 М гідроксиду натрію. Розчини струшують протягом 5 годин при $60^{\circ}C$, а далі охолоджують та концентрують досуха випарюванням розчинників для отримання потрібних сполук формули I.

Нижченаведені сполуки можна також виготовити вищезазначеними способами:

2-(2-феніл-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно)-бензойна кислота;

5-нітро-2-(2-феніл-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно)-бензойна кислота;

2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензонітрил;

[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іл]-(2-тетразол-1-іл-феніл)-амін;

[2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-1-феніл]-оцтова кислота;

3-[2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-1-феніл]-пропіонова кислота;

2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-6-нітро-бензойна кислота;

2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-4-нітро-бензойна кислота;

2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-3-нітро-бензойна кислота,

2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-метансульфоніл-бензойна кислота;
 2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-сульфамойл-бензойна кислота;
 4-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-ізофталева кислота;
 3-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-фталева кислота;
 2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-трифлуорметил-бензойна кислота;
 2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-імідазол-1-іл-бензойна кислота;
 [2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іл]-[2-(тетразол-1-ілметил-феніл)-амін];
 [2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іл]-[2-(тетразол-1-іл-етил)-феніл]-амін;
 [2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іл]-[2-(тетразол-1-ілвініл)-феніл]-амін;
 2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-метил-бензойна кислота;
 2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-3-метил-бензойна кислота;
 2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-4-нітро-бензойна кислота;
 2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-3,5-динітро-бензойна кислота;
 3-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-2-метил-бензойна кислота;
 2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-4-метокси-бензойна кислота;
 2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-4-пропокси-бензойна кислота;
 4-бутоксид-2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойна кислота;
 2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-4-пентилокси-бензойна кислота;
 2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-4-гексилокси-бензойна кислота;
 2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-4-гептилокси-бензойна кислота;
 2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-4-октилокси-бензойна кислота;
 2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-4-нонілокси-бензойна кислота;
 4-децилокси-2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойна кислота;
 2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-4-ізопропокси-бензойна кислота;
 2-[2-(4-хлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-нітро-бензойна кислота;
 2-[2-(4-хлор-3-трифлуорметил-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-нітро-бензойна кислота;
 2-(2-дифеніл-4-іл-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно)-5-нітро-бензойна кислота;
 2-[2-(3,4-диметил-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-нітро-бензойна кислота;
 2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-метокси-бензойна кислота;
 2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-3-нітро-бензойна кислота;
 3-нітро-2-[2-[(4aS,8aR)-4-(октагідро-ізохіназолін-2-іл)-феніл]-2,3-(дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно)-бензойна кислота];

2-[2-[(4aS,8aR)-4-(октагідро-ізохіназолін-2-іл)-феніл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойна кислота;
 4-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-нікотинова кислота;
 2-[2-(4-дибутиламіно-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойна кислота;
 2-[2-(3-дибутиламіно-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойна кислота;
 2-[2-(3-бром-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойна кислота;
 2-[2-(2-хлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойна кислота;
 5-дибутиламіно-2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойна кислота;
 2-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-5-метокси-бензойна кислота;
 4-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-ізофталева кислота;
 2-(2-дифеніл-4-іл-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно)-бензойна кислота;
 2-[2-(3,4-диметокси-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойна кислота;
 2-[2-(3,4-дигідрокси-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойна кислота;
 2-[2-(3,4-дифлуор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойна кислота;
 2-[2-(3-флуор-4-метил-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойна кислота;
 2-[2-(3,4,5-тригідрокси-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойна кислота;
 2-[2-(4-метил-3-трифлуорметил-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойна кислота;
 2-[2-(3,5-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойна кислота;
 2-[2-(2,4-дихлор-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойна кислота; або
 2-[2-(4-флуор-3-трифлуорметил-феніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іламіно]-бензойна кислота.

Сполуки формули I оцінено стандартними аналізами *in vitro* та *in vivo*, що звичайно використовували фахівцями у дослідженнях амілоїду для оцінки сполук, що мають використання при попередженні утворення амілоїдного білку та його агрегації, та при визначенні можливості їх для лікування хвороб, асоційованих з амілоїдом, як-то хвороба Альцгеймера. Наступні аналізи є добре розробленими для прогнозування клінічної корисності.

Біологічні приклади

Аналізи амілоїду

BASSR(Самозатравочний радіоаналіз бета-амілоїду)

Аналіз на інгібітори самозатравочного росту амілоїдних фібрил

Матеріали: Вихідні розчини:

Аналізаційний буфер - 50мм натрію фосфат, pH 7,5, 100мм NaCl, 0,02% NaN₃, 1М сечовина(фільтрують та зберігають при 4°C)

Розчинний Aβ(1-40) пептид(Bachern, Torrance, CA) - 2,2мг/мл у деіонізованій воді(зберігали у аліквотах при -20°C, тримали на льоді, коли розморожували) самозатравлюватиметься через 1 тиждень зберігання. Звичайно, розчин слід зберігати, поки у аналізі не спостерігають відставання за фазою.

Мічений ¹²⁵I Aβ(1-40) - 150K - 350K імп/хвил мкл у 100% ацетонітрилі - 0,1% трифлуороцтова кислота(TFA) - 1%(3-меркаптоетанол(аліквоти зберігали при -20°C).

Мічений ¹²⁵I Aβ(1-40) можна виготовити способом за Н. LeVine, III у Neurobiol. Aging, 16 : 755(1995), що надано як посилання, або цей реагент можна придбати у Amersham, Arlington Heights, Illinois.

Кінцеві умови аналізу: 30мкМ розчинного Aβ(1-40) у деіонізованій воді у аналізаційному буфері + 20 - 50K імп/хвил міченого ¹²⁵I Aβ(1-40) на аналіз. Сполуку для дослідження розчиняють у диметилсульфоксиді(ДМСО),

звичайно як 5 - 50мМ вихідний розчин, так щоб кінцева концентрація ДМСО складала у аналіз менше 1% за об'ємом.

Аналіз: Реакційна суміш для 50 аналізів(на льоді) включає 0,1 - 0,2мкл міченого ^{125}I А міченого ^{125}I Аβ(1-40)+ 1мкл розчинного Аβ(-40) + 13,5мкл аналізаційного буферу на аналіз. Наступною є кількість компонентів реакційної суміші, що достатня для 50 аналізів комірках.

5 - 10мкл висушеного міченого ^{125}I Аβ(1-40)

675мкл аналізаційного буферу

50мкл розчинного Аβ(1-40)

Спосіб аналізу

1). Виготовлення вищезазначеної реакційної суміші змішуванням компонентів та зберігання на льоді.

2). Піпетування 14,5мкл реакційної суміші у кожну з 50 комірок на поліпропіленовому U-донному 96-комірковому мікротитрувальному планшеті на льоді(Costar 3794).

3). Додавання 1,7мкл розбавленої сполуки досліджуваної до кожної комірки у колонці з восьми, включаючи розчинник як контроль. Серійне 3-кратне розбавлення від 1мМ(100мкМ кінцеве) у аналізаційному буфері-сечовині = 7 розбавлень + нуль. Кожний 96-комірковий планшет може тому, акомодувати 11 зразків + 1 контроль Конго-червоний(0,039-5(мкМ кінцевих у 2-кратних етапах)).

4). Ізолювання планшету алюмінієвою плівкою(Beckman 538619) та інкубування протягом 10 хвилин на льоді.

5). Підвищення температури до 37°C та інкубування протягом 3 - 5 годин(залежно від партії пептиду).

6). Видалення алюмінієвої плівки та додавання 200мкл/комірку льодяного аналізаційного буферу з сечовиною, збір радіомічених фібрил вакуумним фільтруванням через фільтри GVWP з розміром пор 0,1мкМ у 96-коміркових планшетах(Millipore MAGV N22, Bedford, MA). Визначення радіоактивності фільтрів, використовуючи стандартні способи, добре відомі фахівцям.

BASST(Бета-амілоїдний самозатравочний тіофлавін Т)

Аналіз на інгібітори самозатравочного росту амілоїдних фібрил

Способи:

Матеріали: Вихідні розчини:

Аналізаційний буфер - 50мМ натрію фосфат, рН 7,5, 100мМ NaCl, 0,02% NaN₃, 1М сечовина(фільтрують та зберігають при 4°C).

Розчинний Аβ(1-40) пептид(Bachern, Torrance, CA) - 2,1мг/мл у деіонізованій воді(зберігали у аликвотах при -20°C, тримали на льоді, коли розморожували) самозатравлюватиметься через 1 тиждень зберігання. Звичайно, розчин слід зберігати, поки у аналізі не спостерігають відставання за фазою.

Кінцеві умови аналізу: 30мкМ розчинний Аβ(1-40) у деіонізованій воді у аналізаційному буфері. Сполуку для дослідження розчиняють у диметилсульфоксиді(ДМСО), звичайно як 5 - 50мМ вихідний розчин, так щоб кінцева концентрація ДМСО складала у аналіз менше 1% за об'ємом.

Аналіз: Реакційна суміш для 50 аналізів(на льоді) включає 1мкл розчинного Аβ(1-40) + 13,5мкл аналізаційного буферу на аналіз. Наступною є кількість компонентів реакційної суміші, що достатня для 50 аналізів комірках.

50мкл розчинного Аβ(1-40)

675мкл аналізаційного буферу

Спосіб аналізу

1). Виготовлення вищезазначеної реакційної суміші змішуванням компонентів та зберігання на льоді.

2). Піпетування 14,5мкл реакційної суміші у кожну з 50 комірок на полістирольному U-донному 96-комірковому мікротитрувальному планшеті на льоді(Corning 25881-96) на льоді.

3). Додавання 1,7мкл розбавленої сполуки досліджуваної до кожної комірки у колонці з восьми, включаючи розчинник як контроль. Серійне 3-кратне розбавлення від 1мМ(100мкМ кінцеве) у аналізаційному буфері-сечовині = 7 розбавлень + нуль. Кожний 96-комірковий планшет може тому, акомодувати 11 зразків + 1 контроль - Конго-червоний(0,039-5(мкМ кінцевих у 2-кратних етапах)).

4). Ізолювання планшету алюмінієвою плівкою та інкубування протягом 10 хвилин на льоді.

5). Підвищення температури до 37°C та інкубування протягом 3 - 5 годин(залежно від партії пептиду).

6). Видалення алюмінієвої плівки та додавання 250мкл/комірку 5мкМ тіофлавіну Т(ThT) [T-3516, Sigma-Aldrich] у 50мМ гліцині-NaOH, рН 8,5. Зчитування флуоресценції на планшетному зчитувачі(поглинання = 440нм/20нм; випромінювання = 485нм/20нм) протягом 5 хвилин.

ВАРА(Бета-амілоїдна агрегація пептиду)

Цей аналіз використовують для вимірювання інгібування достатньою для агрегації бета-амілоїдного пептиду сполукою.

Метою цього аналізу є забезпечення вищого об'ємного способу аналізу ступеню бета-амілоїдної агрегації, використовуючи аналіз за граничною точкою на основі фільтрування. У цьому аналізі використовують гексафлуорізопропанол(HFIP) для руйнування вихідного амілоїдного пептиду до мономерного стану та використання концентрації 33мкМ, яка є достатньо високою для перебігу агрегації при рН 6,0 протягом кількох годин.

Способи:

β-амілоїдна агрегація пептиду. рН 6,0(ВАРА)

У 96-коміркові планшети(Costar 3794), додали 25мкл 50мМ фосфатного буферу, рН 6,0, 10мкл 0,5мг/мл пептиду Аβ(1-40) у 20% HFIP + 0,1мкл/аналіз радіоіодинового ^{125}I Аβ(1-40) [^{125}I Аβ(1-40)], та 1мкл досліджуваної сполуки, починаючи з 50мМ при концентрації ДМСО менше 1%. Далі, ми інкубували протягом 2 - 4 годин при кімнатній температурі, зупиняли реакцію 200мкл 50мМ фосфатного буферу, рН 6,0, та фільтрували на 0,1мкМ 96-комірковому фільтр-планшеті(Millipore MAGU N22). Промивали фільтр-планшет 100мкл такого ж фосфатного буферу. Агрегацію визначали на лічильнику Microbeta counter після імпрегнування фільтрів Meltilex(1450 - 441) та коректували за фоном.

Аналіз ВАТМ

Способи:

Потрібний Аβ(1-42) (California Peptide) сушили з його гексафлуорізопропанольного(HFIP) вихідного розчину. Аβ(1-42) розчиняли у диметилсульфоксиді(ДМСО), а далі змішували з буферованим фосфатом фізіологічним розчином(PBS) (pH 7,4). Змішаний розчин Аβ(1-42) фільтрували через мембранний шприцевий фільтр на 0,1мкм Omnipore(Millipore, Bedford, MA). Досліджувану сполуку у ДМСО(50-кратний концентрат) переносили у кожную комірку(0,5мкл/комірку) 96-коміркового планшету. Розчин Аβ(1-42) додавали у кожную комірку(24,5мкл/комірку). Планшет центрифугували при 1000g протягом 5 хвилин та інкубували при 37°C протягом 1 доби(Аβ(1-42), кінцева концентрація 100мкМ).

Після інкубації розчин тіофлавіну Т(ThT) (30мкМ) у буфері гліцин -NaOH(pH 8,5, 50мМ) додавали у кожную комірку(250мкл/комірку), вимірювали флуоресценцію(поглинання = 440нм/20нм; випромінювання = 485/20нм), використовуючи мікропланшетний зчитувач флуоресценції. Інгібіторну активність розраховано як зменшення флуоресценції за такою формулою:

Інгібування(%) = $\{(F(A\beta) - F(A\beta + \text{сполука})\} / \{F(A\beta) - F(\text{розчинник} + \text{сполука})\} \cdot 100$ ІК₅₀(концентрацію тест-сполуки, що потрібна для 50% інгібування агрегації) розраховано за програмою створення кривої по точкам, використовуючи нижченаведене рівняння. Результати отримували з двох різних експериментів у потроєнні.

$$\text{Інгібування}(x) = 100 - 100 / \{1 + (x / \text{ІК}_{50})^n\},$$

x = концентрація тест-сполуки(М),

ІК₅₀ = (М).

n = коефіцієнт Хілла.

Репрезентативні сполуки формули I виявили інгібіторну активність(ІК₅₀) в межах від приблизно 1мкМ до більше 100мкМ у вищезазначених аналізах. Результати цих аналізів для окремих репрезентативних сполук згідно з винаходом надано у таблиці 1 нижче.

Таблиця 1

Прикл	BASSR ІК ₅₀ мкМ	BASST ІК ₅₀ мкМ	BATYM ІК ₅₀ мкМ	BAPA ІК ₅₀ мкМ
1	5, 6, 10, 5(P)	2,1,6(P)	11.3(P)	72
	30, 20(Q)	3, 3(Q)	46.4(Q)	
	>100,15(R)	15,15(R)	59.7(R)	
2	30,7.5, 10	2, 2, 2	14.1	
3	15, 6.2, 3.1, 4, 6, 4.5, 10	3, 2.1	17.4	64
	12			
4	12, 11,11(P)	2, 2, 2(P)	26.1(P)	101(P)
	15, 15.15(Q)	2(Q)	22.2(Q)	>100, 93(Q)
5	5, 4.1, 3	3, 3, 3	11.4	
6	7, 7, 12(P)	1(P)	13.5(P)	14
	4, 5(Q)	1.5(Q)	14.6(Q)	
7	90, 80, >100	1.1	37.3	28
8	>100, >100	1	33.4	19
9	>100(ppt), >100	1.5	32.9	13
10	100, 58, 55, 70	3	34.6	16
11	2.5, 3.8, 5.2, 1.2(P)	0.8, 1	12.6	>100
12	>100(ppt)	1.1	11.7	5
13	>100(P)	1(P)	90.2, 60(P)	4, 21(P)
	>100(Q)	8(Q)	>100(Q)	32(Q)
	>100(R)	30(R)	>100(R)	
	52(S)	4(S)	79.7(S)	
	60(T)	2(T)	83(T)	
14	2.5, 1.2, 3.8, 5.2	0.8, 1.0	12.6	>100
15	>100, >100	0.6	32.5	>100
16	>100,>100(ppt)	1.8	29.5	86
17	20(ppt), 80	1.5	20	40
18	7(ppt), 4,5	0, 9, 1, 0, 0, 6	16, 6	97
19	1,1(v-форм)	1, 0	12, 8	>10
	1(v-форм)			
	1(v-форм)			
20	>100	2	11,5	>60
21	7, 2, 2, 2, 0	0, 7	9, 64	>60
22	1 0, 3, 3, 6, 5, 8	6, 2	84	>60
23	>100, 50, 70	3, 2, 2	34, 1	62
24	5, 18, 18	0, 8, 0, 3, 0, 3		
25	>100(ppt), >100, >100	15	>100	25
26	>100(ppt)	10	64,9	>60

Літера у дужках після певної величини вказує партію тестованої сполуки. Наприклад, 10(P) вказує, що тестована сполука походить з партії Р. Якщо не вказано партію, партією сполуки була партія Р. Р, Q, R, S та Т були різні партії сполук.

Сполуки згідно з винаходом також виявили гарну активність у стандартних аналізах in vivo, звичайно використовуваних для оцінки засобів лікування хвороби, спорідненої з агрегацією амілоїдних білків, особливо

хвороби Альцгеймера та інших амілоїдозів. В одному аналізі, амілоїдний білок індукують у селезінці миші підшкірною ін'єкцією нітрату аргентуму, повного ад'юванту Фрейнда, та внутрішньовенною ін'єкцією фактору амілоїдного збільшення. Нітрат аргентуму застосовують кожної доби до доби 11. Тест-сполуки уводять миші кожної доби починаючи з доби 1 до доби 11. На добу 12, тварин вбивають та селезінки видаляють, гістологічно виготовляють, фарбуючи Конго-червоним, та процент зони селезінки, зайнятої подвійно-заломлюючим, забарвленим Конго-червоним амілоїдом визначають мікроскопічно.

Інший аналіз *in vivo*, в якому оцінено сполуки згідно з винаходом, використовує трансгенних мишей. Миші несуть трансген β -амілоїдного попереднику білку людини з попереднім промотором, як описано [Hsiao et al, "Correlative Memory Deficits, A β Elevation, and Amyloid Plaques in Transgenic Mice" (Корелятивні дефіцити пам'яті, А β підвищення, та амілоїдні бляшки у трансгенних мишей), Science 1996, 274:99 – 102]. Ці трансгенні миші розвивають β -амілоїдні відкладення у віці приблизно 9 місяців. У 15 місяців, дифузні та компактні сенільні бляшки є дуже поширеними, перш за все у неокортексі, нюховій цибуліні, та гіпокампі. Сполуки згідно з винаходом уводять мишам перорально, починаючи з віку 8 місяців(як раз до початку амілоїдних відкладень) та продовжують кілька місяців(до віку 14 - 18 місяців). Тварин далі вбивають та видаляють мозок. Кількість амілоїдів у мозку визначають гістологічно та біохімічно.

Вищезазначені дані свідчать, що сполуки згідно з винаходом активні у стандартних аналізах, використовуваних для виміру інгібування агрегації білків. Сполуки виявляють чудову специфічність, наприклад, як показано у аналізі BASST, а також аналізах BATYM та BAPA. Сполуки тому корисні для клінічного інгібування агрегації амілоїдного білку та для виявлення амілоїдних відкладень для діагностичного використання. Сполуки використовуватимуть у формі фармацевтичних композицій, наступні приклади ілюструють типові композиції.

Приклад 27

Композиція таблеток

Інгредієнт	Кількість(мг)
Сполука з прикладу 1	50мг
Лактоза	80мг
Кукурудзяний крохмаль(для суміші)	10мг
Кукурудзяний крохмаль(для пасти)	8мг
стеарат магнію(1%)	2мг
	150мг

Сполуку з прикладу 1 змішують з лактозою та кукурудзяним крохмалем(для суміші) до однорідного порошку. Кукурудзяний крохмаль(для пасти) суспендують у 6мл води та гріють з перемішуванням для утворення пасти, яку додають до змішаного порошку та гранулюють суміш. Вологі гранули пропускають через тверде сито №8 та сушать при 50°C. Суміш змащують 1% стеаратом магнію та пресують у таблетки. Таблетки дають пацієнту у кількості 1 - 4 кожної доби для попередження агрегації амілоїдного білку та лікування хвороби Альцгеймера.

Приклад 28

Парентеральний розчин

У розчин 700мл пропіленгліколю та 200мл води для ін'єкцій додають 20,0г сполуки №9. Суміш перемішують та доводять рН до 5,5 гідрохлоридною кислотою. Об'єм доводять до 1000мл водою для ін'єкцій. Розчин стерилізують, заповнюють ним ампули по 5,0мл кожна, що містить 2,0мл(40мг сполуки №8), та герметизують в атмосфері азоту. Розчин уводять ін'єкцією пацієнту, що страждає від медулярної карциноми щитовидної залози та потребує лікування.

Приклад 29

Композиція пластиру

10мг 2-{4-[3-(3,4-дихлор-феніл)пропіл]феніламіно}бензойної кислоти змішують з 1мл пропіленгліколю та 2мкг адгезиву на основі акрилового полімеру, що містить смоляний поперечно-зшитий засіб. Суміш накладають на непроникну підкладку(30см²) та прикладають до верхньої частини спини пацієнта для лікування безперервним вивільненням амілоїдної поліневропатії.

Винахід, спосіб його здійснення та використання, описано у таких повних, ясних, чітких та точних термінах, які дають змогу фахівцю, до якого мають відношення, їх відтворення та використання. Треба розуміти, що вищезазначене описує кращі втілення згідно з винаходом, і, що модифікації можна робити не виходячи за рамки винаходу, які представлено формулою винаходу. Для особливої уваги та чіткої заявки об'єкту винаходу наступна формула винаходу заключає цей опис.