



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 98116146, 19.06.1997
(24) Дата начала действия патента: 17.02.2003
(30) Приоритет: 27.06.1996 EP 96201781.0
(46) Дата публикации: 15.02.2003
(86) Заявка РСТ:
РСТ/EP97/03248, 19970619

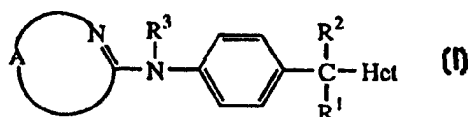
(19) **UA** (11) **53 649** (13) **C2**
(51) МПК ⁷ **C 07D 417/10, 417/12, 403/10,**
403/12, 413/10, 413/12, 513/04,
277/20, 277/60, A 61K 31/33 //(C
07D 513/04, 277:00)

(72) Изобретатель:
Вене Марк Гастон, FR,
Мабуре Доминик Жан-Пьер, FR,
Лякрампе Жан Фернан, FR,
Санц Жерар Шарль, FR

(73) Патентовладелец:
Янссен Фармацевтика Н.В., BE

(54) N-[4-(ГЕТЕРОАРИЛМЕТИЛ)ФЕНИЛ]ГЕТЕРОАРИЛАМИНЫ, КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ (ВАРИАНТЫ)

(57) Реферат:
Настоящее изобретение касается
N-[4-(гетероарилметил)фенил]гетероариламинов
формулы (I)



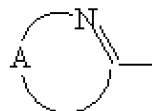
их N-оксидов, фармацевтически принятых солей присоединения и их стереохимически изомерных форм, где R¹ представляет собой водород, гидроксиль, C₁₋₆ алкил или арил;

R² представляет собой водород; выборочно замещенный C₁₋₁₂ алкил; C₃₋₇ циклоалкил; C₂₋₈ алкенил, выборочно замещенный пирролидинил или арил;

R³ представляет собой водород, выборочно замещенный C₁₋₆ алкил или арил;

Hcl представляет собой выборочно

замещенный ненасыщенный гетероцикл, выбранный из имидазола, триазазола, тетразола и пиридина; формула



отвечает выборочно

замещенному ненасыщенному моно- или бициклическому гетероциклу; и арил представляет собой выборочно замещенный фенил.

Данное изобретение также касается способов их получения и композиций, которые содержат приведенные новые соединения, и также их применение в качестве лекарств.

Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2003, N 2, 15.02.2003. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **53 649** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07D 417/10, 417/12,**
403/10, 403/12, 413/10, 413/12,
513/04, 277/20, 277/60, A 61K
31/33 //(C 07D 513/04, 277:00)

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

(21), (22) Application: 98116146, 19.06.1997

(24) Effective date for property rights: 17.02.2003

(30) Priority: 27.06.1996 EP 96201781.0

(46) Publication date: 15.02.2003

(86) PCT application:
PCT/EP97/03248, 19970619

(72) Inventor:

VENET Marc Gaston, FR,
MABIRE Dominique Jean-Pierre, FR,
LACRAMPE Jean Fernand Armand, FR,
SANZ GBrard Charles, FR

(73) Proprietor:

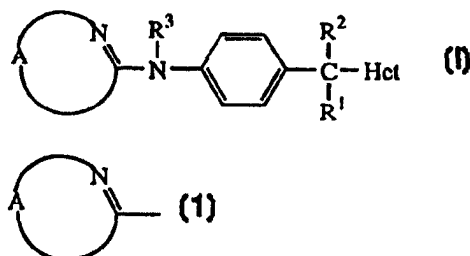
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., BE

(54) **N-[4-(HETEROARYLMETHYL)PHENYL]HETEROARYLAMINES, COMPOSITION ON BASIS THEREOF AND A PROCESS FOR PREPARATION THEREOF, A PROCESS FOR COMPOUNDS PREPARATION (VARIANTS)**

(57) Abstract:

The present invention is concerned with compounds of formula (I), the N-oxides, the pharmaceutically acceptable addition salts and the stereochemically isomeric forms thereof, wherein R¹ is hydrogen, hydroxy, C₁₋₆alkyl or aryl; R² is hydrogen; optionally substituted C₁₋₁₂alkyl; C₃₋₇cycloalkyl; C₂₋₈alkenyl, optionally substituted pyrrolidinyl or aryl; R³ is hydrogen, optionally substituted C₁₋₆alkyl or aryl; Het is an optionally substituted unsaturated heterocycle selected from imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl and pyridinyl; formula (1) is an optionally substituted unsaturated mono- or bicyclic heterocycle; and aryl is optionally substituted phenyl. The present invention also relates to processes for their preparation and compositions

comprising said new compounds, as well as their use as a medicine.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 2, 15.02.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **53 649** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 417/10, 417/12, 403/10, 403/12, 413/10, 413/12, 513/04, 277/20, 277/60, A 61K 31/33 //(C 07D 513/04, 277:00)**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
98116146, 19.06.1997

(24) Дата набуття чинності: 17.02.2003

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 27.06.1996 EP 96201781.0

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.02.2003

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
PCT/EP97/03248, 19970619

(72) Винахідник(и):

Вене Марк Гастон , FR,
Мабіре Домінік Жан-П'єр , FR,
Лякрампе Жан Фернан Арман , FR,
Санц Жерар Шарль , FR

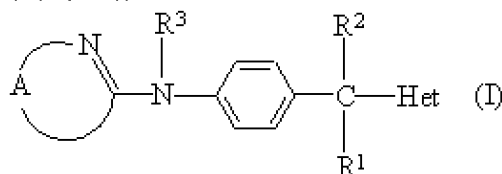
(73) Власник(и):

Янссен Фармацевтика Н.В., BE

(54) N-[4-(ГЕТЕРОАРИЛМЕТИЛ)ФЕНІЛ]ГЕТЕРОАРИЛАМІНИ, КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ ТА СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ, СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ СПОЛУК (ВАРІАНТИ)

(57) Реферат:

Даний винахід стосується
N-[4-(гетероарилметил)феніл]гетероариламінів
формули (I)



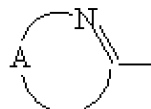
їх N-оксидів, фармацевтично прийнятних солей приєднання та їх стереохімічно ізомерних форм, де R¹ являє собою водень, гідрокси, C₁₋₆ алкіл або арил;

R² являє собою водень; заміщений за необхідності C₁₋₁₂ алкіл; C₃₋₇ циклоалкіл; C₂₋₈

алкеніл, заміщений за необхідності піролідиніл або арил;

R³ являє собою водень, заміщений за необхідності C₁₋₆ алкіл або арил;

Het являє собою заміщений за необхідності ненасичений гетероцикл, вибраний із імідазолілу, триазолілу, тетразолілу та піридинілу;
формула



відповідає

заміщеному за необхідності ненасиченому моно- або біциклічному гетероциклу; і арил являє собою заміщений за необхідності феніл.

Даний винахід також стосується способів їх одержання та композицій, що містять зазначені нові сполуки, і також їх застосування як ліків.

Опис винаходу

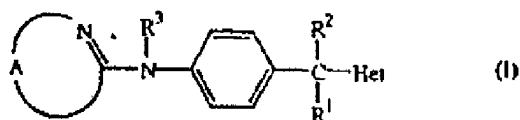
Даний винахід стосується N-[4-(гетероарил-метил)феніл]-гетероариламінів, їх N-оксидів та солей приєднання; крім того, він стосується способів їх одержання та композицій на їх основі. Сполуки даного винаходу є сильнодіючими інгібіторами метаболізму ретинової кислоти, і тому наведено опис їх використання як ліків.

У Європейському патенті EP-A-0,260,744, опублікованому 23 березня 1988 р., показано, що (1H-імідазол-1-ілметил)- заміщені бензімідазоли є інгібіторами утворення андрогену з стероїдів C₂₁ інгібіторами біосинтезу тромбоксану A₂ та мають також здатність підсилювати виведення сечової кислоти. У Європейському патенті EP-A-0,371,559, опублікованому 6 червня 1990 р., показано, що вказані бензімідазоли та аналогічні бензотріазоли є сильнодіючими супресорами елімінації з плазми ендогенно або екзогенно призначеної ретинової кислоти.

Ретинова кислота (РК) є ключовою молекулою у регулюванні росту та диференціації епітеліальних тканин. Проте, РК дуже швидко метаболізується рядом ферментативних реакцій, що призводить до її дезактивації. Інгібування РК-метаболізму призводить до підвищення рівнів РК у плазмі та тканині. Тому сполуки з такою інгібуючою дією, яка також називається ретиновою міметичною активністю, мають можливе застосування як терапевтичних та/або -, профілактичних засобів у галузі дерматології та онкології.

Нові сполуки даного винаходу мають ретиновою міметичну активність і, більш того, виявляють незначні побічні ендокринологічні ефекти або їх повну відсутність.

Даний винахід стосується сполук формули



їх N-оксидів, фармацевтично прийнятних солей приєднання та їх стереохімічне ізомерних форм, де:

R¹ являє собою водень, гідрокси, C₁₋₆ алкіл або арил;

R² являє собою водень; C₁₋₁₂ алкіл; C₃₋₇ циклоалкіл; C₂₋₈ алкеніл; арил; піролідиніл, заміщений за необхідністю C₁₋₄ алкілом або C₁₋₄ алкілоксикарбонілом; або C₁₋₁₂ алкіл, заміщений одним чи двома замісниками, вибраними із C₃₋₇ циклоалкілу, гідрокси, C₁₋₄ алкілокси, ціано, аміно, моно- та ді(C₁₋₄ алкіл)аміно, моно- та ді(арил)аміно, арил C₁₋₄ алкіламіно, (C₁₋₄ алкіл)(арил C₁₋₄ алкіл)аміно, піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу, заміщеного за необхідністю C₁₋₄ алкілом, морфолінілом, пергідро-азепінілом, карбоксилем, C₁₋₄ алкілоксикарбонілом, амінокарбонілом, моно- та ді(C₁₋₄ алкіл)амінокарбонілом, арилом, арилокси та арилтію;

R³ являє собою водень, C₁₋₆ алкіл, арил або C₁₋₆ алкіл, заміщений арилом;

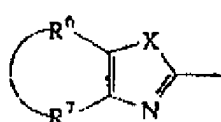
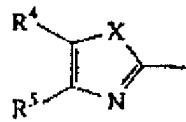
Het являє собою ненасичений гетероцикл, вибраний із імідазолілу, триазолілу, тетразолілу та піридинілу; кожен із вказаних ненасичених гетероциклів може за необхідністю бути заміщений аміном, меркапто, C₁₋₆ алкілом, C₁₋₆ алкілтію або арилом;



являє собою ненасичений моно- або біциклічний гетероцикл, вибраний із групи, що включає піридиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, хінолініл, ізохінолініл, пуриніл, фталазиніл, цинолініл, хіназолініл та хіноксалініл; кожен із вказаних ненасичених моно- або біциклічних гетероциклів може за необхідністю бути заміщений одним, двома чи трьома замісниками, вибраними із гідрокси, гало, нітро, аміно, C₁₋₆ алкілу, гідрокси C₁₋₆ алкілу, гало C₁₋₆ алкілу, C₁₋₆ алкілокси, C₁₋₆ алкілтію, формілу, карбоксилу, моно- або ді(C₁₋₆ алкіл)аміно, C₁₋₆ алкілоксикарбонілу або арилу; або



являє собою радикал формули



де:

кожен X незалежно являє собою NR⁸, O, S, S(=O) або S(=O)₂; де R⁸ являє собою водень, C₁₋₆ алкіл, арил або арил C₁₋₆ алкіл;

R⁴ та R⁵ кожен незалежно являють водень, гідрокси, гало, ціано, нітро, аміно, C₁₋₆ алкіл, гідрокси C₁₋₆ алкіл, гало C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкілокси, форміл, карбоксил, моно- або ді(C₁₋₆ алкіл)аміно, C₁₋₆ алкілоксикарбоніл або

арил;

$-R^6-R^7$ - являє собою двовалентний радикал формули:

5	$-CR^9=CR^9-CR^9=CR^9-$ (b-1);
	$-N=CR^9-CR^9=CR^9-$ (b-2);
	$-CR^9=N-CR^9=CR^9-$ (b-3);
	$-CR^9=CR^9-N-CR^9-$ (b-4);
10	$-CR^9=CR^9-CR^9=N-$ (b-5);
	$-CR^9=N-N=CR^9-$ (b-6);
	$-CR^9=N-CR^9=N-$ (b-7);
	$-CR^9=CR^9-N=N-$ (b-8);
	$-N=N-CR^9=CR^9-$ (b-9);
15	$-N=CR^9-N=CR^9-$ (b-10);
	$-N=CR^9-CR^9=N-$ (b-11);
	$-CR^9=N-N=N-$ (b-12);
	$-N=CR^9-N=N-$ (b-13);
20	$-N=N-CR^9=N-$ (b-14);
	$-N=N=N=CR^9-$ (b-15);

де кожен R^9 незалежно являє водень, гідрокси, гало, нітро, аміно, C_{1-6} алкіл, гідрокси C_{1-6} алкіл, гало C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкілокси, форміл, карбоксил, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно, C_{1-6} алкілоксикарбоніл або арил; та арил являє собою феніл або феніл, заміщений на один, два чи три замісники, вибрані з гідрокси, гало, ціано, аміно, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно, C_{1-6} алкілу, гало C_{1-6} алкілу, гідрокси C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілокси, формулу, карбоксилу та C_{1-6} алкілоксикарбонілу; або два суміжних атоми вуглецю у вказаному фенілі можуть бути заміщені єдиним двовалентним радикалом з формулою C_{1-12} алкандіілу чи гало C_{1-12} алкандіілу.

Як це використано у попередніх визначеннях та надалі, гало є загальним терміном, що відповідає фтору, хлору, бромов та йоду; під C_{3-7} циклоалкілом мається на думці циклопропіл, циклобутил, циклопентіл, циклогексил та циклогептил; C_{2-8} алкеніл визначає вуглеводневі радикали з прямим та розгалуженим ланцюгами, що містять один подвійний зв'язок і мають від 2 до 8 атомів вуглецю, такі, наприклад, як етеніл, 1-пропеніл, 2-бутеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 3-метил-2-бутеніл, 3-гексеніл, 3-гептеніл, 2-октеніл та подібні; C_{1-4} алкіл визначає насичені вуглеводневі радикали з прямим та розгалуженим ланцюгами, що мають від 1 до 4 атомів вуглецю, такі, наприклад, як метил, етил, пропіл, бутил, 1-метилетил, 2-метилпропіл, 2,2-диметилетил та подібні; C_{1-6} алкіл включає C_{1-4} алкіл та його вищі гомологи з 5 або 6 атомами вуглецю, такі, наприклад, як пентил, 2-метилбутіл, гексил, 2-метилпентил і подібні; C_{1-12} алкіл включає C_{1-6} алкіл та його вищі гомологи, що містять від 7 до 12 атомів вуглецю, такі, наприклад, як гептил, октил, ноніл, децил, ундецил, додецил, 2-метилгексил, 3-етилоктил і подібні; C_{1-12} алкандііл відповідає двовалентним насиченим вуглеводневим радикалам з прямим та розгалуженим ланцюгами, що мають від 1 до 12 атомів вуглецю, такі, наприклад, як 1,1-метандііл, 1,2-етандііл, 1,3-пропандііл, 1,4-бутандііл, 1,5-пентандііл, 1,6-гександііл, 1,2-пропандііл, 2,3-бутандііл, 1,7-гептандііл, 1,8-отандііл, 1,9-нонандііл, 1,10-декандііл, 1,11-ундекандііл, 1,12-додекандііл, 1,1,4,4-тетраметилбутан-1,4-дііл та подібні; гало C_{1-6} алкіл визначається як полігалозаміщений C_{1-6} алкіл, зокрема, C_{1-6} алкіл, заміщений 1-6 атомами галогену, особливо, дифтор- або трифторметил; гало C_{1-12} алкандііл визначається як полігалозаміщений C_{1-12} алкандііл, зокрема, C_{1-12} алкандііл, заміщений 1-12 атомами галогену; триазоліл включає 1,2,4-триазоліл та 1,3,4-триазоліл; тетразоліл включає 1Н-тетразоліл та 2Н-тетразоліл.

Ненасичена гетероарильна група, якій відповідає Het, може бути приєднана відповідним чином до залишку молекули формули (I) через будь-який кільцевий вуглець або гетероатом. Так, наприклад, коли гетероарильна група являє собою імідазоліл, це може бути 1-імідазоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл та 5-імідазоліл; коли вона є триазолілом, це може бути 1,2,4-триазол-1-іл, 1,2,4-триазол-3-іл, 1,2,4-триазол-5-іл, 1,3,4-триазол-1-іл та 1,3,4-триазол-2-іл.

Під фармацевтично прийнятними солями приєднання, які згадані вище, мається на думці, що вони включають терапевтично активні нетоксичні основну та кислу форми солей приєднання, які можуть утворювати сполуки формули (I). Кисла сіль приєднання сполуки формули (I), що існує у вільній формі як основа, може бути одержана обробкою вказаної вільної форми відповідною кислотою, такою як неорганічна, наприклад, галогеноводневою, тобто хлористоводневою або бромистоводневою, сірчаною, азотною, фосфорною та подібними; або органічною кислотою, такою, наприклад, ж оцтова, оксиоцтова, пропіонова, молочна, піровиноградна, щавелева, малінова, янтарна, малеїнова, фумарова, яблучна, винна, лимонна, метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, р-толуолсульфонова, цикламінова, саліцилова, р-аміносаліцилова, памова та подібні.

Сполуки формули (I), що містять кислотні протони, можуть бути трансформовані у їх терапевтично активні нетоксичні основні, тобто метало або амоніні солі приєднання, шляхом обробки відповідними органічними чи неорганічними основами. Відповідні основні сольові форми включають, наприклад, амонійні солі, солі лужних та лужноземельних металів, наприклад, літію, натрію, калію, магнію, кальцію та подібні, солі з органічною основою, наприклад, бензатін, N-метил-D-глюкамін, гідрабамінові солі та солі з амінокислотами, наприклад,

аргінін, лізин та подібні.

І навпаки, вищевказані сольові форми можуть бути трансформовані у вільні форми шляхом обробки відповідною основою чи кислотою.

Вищезазначений термін "солі приєднання" включає також сольвати, які можуть утворювати сполуки формули (I) та їх солі. Такими сольватами є, наприклад, гідрати, алкоголяти та їм подібні.

N-оксидні форми сполук формули (I) включають такі сполуки формули (I), у яких один або кілька атомів азоту окислені до так званого N-оксиду.

Термін "стереохімічно ізомерні форми", вживаний вище і надалі, визначає всі можливі ізомерні форми, в яких можуть існувати сполуки формули (I). Якщо окремо не обумовлено, хімічне позначення сполук відноситься до суміші і, зокрема, до рацемічної суміші усіх можливих стереохімічно ізомерних форм; вищезазначені суміші містять усі діастереомери та енантіомери базової молекулярної структури. Вважається, що стереохімічно ізомерні форми сполук формули (I) та суміші таких форм охоплюються формулою (I).

Сполуки формули (I) та деякі проміжні сполуки, мова про які йтиме далі, мають щонайменше один стереогенний центр у своїй структурі. Цей стереогенний центр може бути присутнім у R та S конфігураціях, вказані R та S позначення використані у відповідності до правил, викладених у Pure Appl. Chem., 1976,45,11-30.

Деякі сполуки формули (I) можуть також існувати у своїх таутомерних формах. Передбачається, що такі форми, хоча вони й не вказані явним чином у вищенаведених формулах, входять у обсяг даного винаходу. Зокрема, сполуки формули (I), де R³ являє собою водень, можуть існувати у відповідній таутомерній формі.

Передбачається, що у подальшому викладі термін "сполуки формули (I)" включає також N-оксиди, фармацевтично прийнятні солі приєднання та всі стереоізомерні форми.

Особливу групу сполук складають ті сполуки формули (I), де

R¹ являє собою водень, C₁₋₆ алкіл або арил;

R² являє собою водень; C₁₋₁₂ алкіл; C₃₋₇ циклоалкіл; C₂₋₈ алкеніл; арил; або C₁₋₁₂ алкіл, заміщений одним чи двома замісниками, вибраними із C₃₋₇ циклоалкілу, гідрокси, C₁₋₄ алкілокси, ціано, аміно, моно- та ді(C₁₋₄ алкіл)аміно, моно- та ді(арил)аміно, арил C₁₋₄ алкіламіно, (C₁₋₄ алкіл)(арил C₁₋₄ алкіл)аміно, піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, пергідро-азепінілу, карбоксилу, C₁₋₄ алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу, моно- та ді(C₁₋₄ алкіл)амінокарбонілу, арилу, арилокси та арилтію;



являє собою ненасичений моно- або біциклічний гетероцикл, вибраний із групи, що включає 2-піридиніл, 3-піридазиніл, 2-піримідиніл, 4-піримідиніл, 2-піразиніл, 2-хінолініл, 1-ізохінолініл, 3-ізохінолініл, 1-фталазиніл, 3-цинолініл, 2-хіназолініл, 4-хіназолініл та 2-хіноксалініл; кожен із вказаних ненасичених моно- або біциклічних гетероциклів може за необхідністю бути заміщений одним, двома чи трьома замісниками, вибраними із гідрокси, гало, нітро, аміно, C₁₋₆ алкілу, гідрокси C₁₋₆ алкілу, гало C₁₋₆ алкілу, C₁₋₆ алкілокси, формілу, карбоксилу, моно- або ді(C₁₋₆ алкіл)аміно, C₁₋₆ алкілоксикарбонілу або арилу; або



являє собою радикал формули (a) або (b), де R⁴ та R⁵ кожен незалежно являють собою водень, гідрокси, гало, нітро, аміно, C₁₋₆ алкіл, гідрокси C₁₋₆ алкіл, гало C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкілокси, форміл, карбоксил, моно- або ді(C₁₋₆ алкіл)аміно, C₁₋₆ алкілоксикарбоніл або арил.

Групу інтересних сполук складають ті сполуки формули (I), де

R¹ являє собою водень, гідрокси, C₁₋₆ алкіл;

R² являє собою водень; C₁₋₁₂ алкіл; C₃₋₇ циклоалкіл; піролідиніл, заміщений за необхідністю C₁₋₄ алкілом або C₁₋₄ алкілоксикарбонілом; арил або C₁₋₁₂ алкіл, заміщений одним чи двома замісниками, вибраними із гідрокси, C₁₋₄ алкілокси, моно- та ді(C₁₋₄ алкіл)аміно, (C₁₋₄ алкіл)(арил C₁₋₄ алкіл)аміно, C₁₋₄ алкілоксикарбонілу, морфолінілу, піперидинілу, піперазинілу, заміщеного за необхідністю C₁₋₄ алкілом, та арилокси;

R³ являє собою водень та C₁₋₆ алкіл;

Het являє собою імідазоліл, заміщений за необхідністю C₁₋₆ алкілом; піридиніл або триазоліл;



являє собою 2-піридиніл, заміщений за необхідністю гідрокси C₁₋₆ алкілом, формілом або C₁₋₆ алкілоксикарбонілом; 2-хіноксалініл; 1-ізохінолініл; 2-хінолініл; 3-піридазиніл, заміщений за необхідністю C₁₋₆ алкілом; пуриніл; 2-піразиніл; 1-фталазиніл; 4-хіназолініл, заміщений за необхідністю арилом; 2-піримідиніл; 4-піримідиніл, заміщений за необхідністю C₁₋₆ алкілтію; або



являє собою радикал формули (a) або (b), де:

X являє собою NH, O або S;

R⁴ та R⁵ кожен незалежно являють собою водень, гідрокси, нітро, ціано, аміно, C₁₋₆ алкіл або арил;

$-R^6-R^7$ - являє собою двовалентний радикал формул (b-1), (b-2) або (b-10), де кожен R^9 незалежно являє водень, C_{1-6} алкіл, гідрокси, гало, аміно, гало C_{1-6} алкіл або C_{1-6} алкілокси.

Особливий інтерес являють ті сполуки формули (I), у яких Het є заміщеним за необхідністю імідазолілом або триазолілом, зокрема, 1-імідазоліл, заміщений за необхідністю C_{1-6} алкілом або арилом; 2-імідазоліл, заміщений за необхідністю C_{1-6} алкілом; 5-імідазоліл, заміщений за необхідністю C_{1-6} алкілом; 1,3,4-триазол-1-іл та 1,2,4-триазол-1-іл.

Особливий інтерес мають також ті сполуки формули (I), де



являє собою радикал формули (b), зокрема, ті, у яких X відповідає O або S; та

$-R^6-R^7$ - являє собою двовалентний радикал формули (b-1).

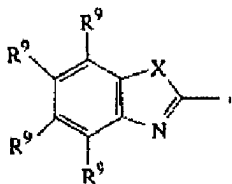
Інші сполуки, що мають особливий інтерес, є тими сполуками формули (I), де R^2 являє собою C_{1-12} алкіл; C_{3-7} циклоалкіл; арил або C_{1-12} алкіл, заміщений моно- або ді(C_M алкіл)аміно, C_{1-4} алкілоксикарбоніл або арилокси.

До особливих сполук відносяться ті особливо інтересні сполуки, у яких Het являє собою 1-імідазоліл, заміщений за необхідністю C_{1-6} алкілом або арилом; 2-імідазоліл, заміщений за необхідністю C_{1-6} алкілом; 5-імідазоліл, заміщений за необхідністю C_{1-6} алкілом; 1,3,4-триазол-1-іл та 1,2,4-триазол-1-іл; R^2 являє собою C_{1-12} алкіл; C_{3-7} циклоалкіл; арил або C_{1-12} алкіл, заміщений моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміно;

та



являє собою радикал формули



де X відповідає O або S.

Сполуки, яким віддається перевага, є тими сполуками формули (I), де R^1 являє собою водень, а R^2 являє собою C_{3-7} циклоалкіл або C_{1-6} алкіл, заміщені за необхідністю ді(C_{1-6} алкіл) аміно.

Найбільша перевага віддається наступним сполукам:

N-[4-[2-етил-1-(1H-імідазол-1-іл)бутил]феніл]-2-бензотіазоламін;

N-[4-[2-етил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)бутил]феніл]-2-бензоксазоламін;

N-[4-[2-етил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)бутил]феніл]-2-бензотіазоламін;

N-[4-[2-(диметиламіно)-1-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]феніл]-2-бензотіазоламін;

N-[4-[2-(диметиламіно)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропіл]феніл]-2-бензотіазоламін;

N-[4-[2-етил-1-(1H-імідазол-1-іл)бутил]феніл]-2-бензоксазоламін;

N-[4-[2-етил-1-(1H-імідазол-1-іл)бутил]феніл]-6-метокси-2-бензотіазоламін;

N-[4-[2-(диметиламіно)-1-(1H-імідазол-1-іл)-2-метилпропіл]феніл]-2-бензотіазоламін;

N-[4-[2-(диметиламіно)-2-метил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропіл]феніл]-2-бензотіазоламін;

N-[4-[циклогексил(1H-імідазол-1-іл)метил]феніл]-2-бензотіазоламін;

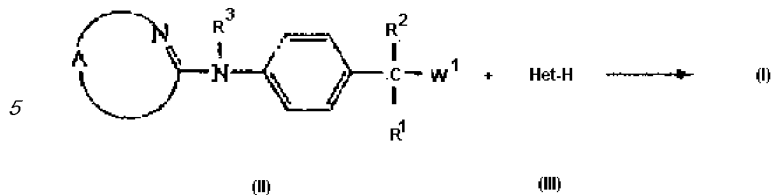
N-[4-[циклогексил(1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил]феніл]-2-бензотіазоламін; N-оксиди, стереохімічно ізомерні форми та їх фармацевтично прийнятні солі приєднання.

Якщо окремо не обумовлено, R^1 - R^3 , Het, арил та



у подальшому застосуванні визначаються як у формулі (I).

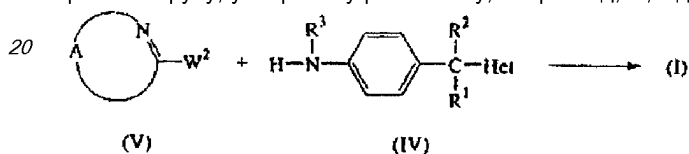
Взагалі, сполуки формули (I) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (II), де W^1 є відповідна відщеплювана група, така, наприклад, як галоген, гідрокси або алкілсульфонілокси група, з проміжною сполукою формули (III) або її функціональною похідною. Наприклад, функціональною похідною імідазолу може бути 1,1'-карбонілдіімідазол.



Зазначена реакція може бути проведена у інертному щодо реакції розчиннику, такому, наприклад, як ацетонітрил або тетрагідрофуран, у присутності такої прийнятної основи як, наприклад, карбонат калія. У випадку, коли W^1 є гідрокси групою, вищенаведену реакцію зручно проводити у присутності трифенілфосфіну та азодикарбоксилату або функціональної похідної будь-якого із вказаних реагентів.

У даному способі приготування і у розглянутих нижче, продукти реакції можуть бути виділені з реакційного середовища та, за необхідністю, додатково очищені за допомогою загальновідомих у даній галузі методик, таких, наприклад, як екстракція, кристалізація, дистиляція, порошкування та хроматографія.

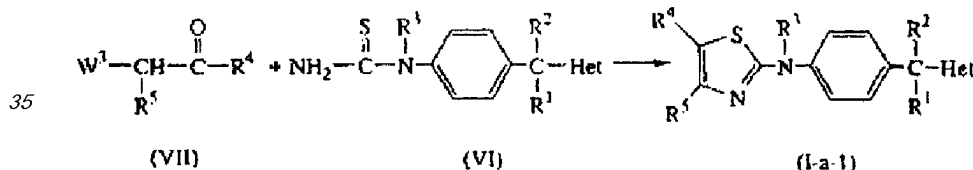
З іншого боку, сполуки формули (I) можуть бути одержані N-алкілюванням проміжної сполуки формули (IV) проміжною сполукою формули (V), де W^2 являє собою відповідну відщеплювану групу, таку, наприклад, як фенокси групу, у інертному розчиннику, наприклад, N,N-диметилформаміді.



25 Сполуки формули (I), де



являє собою радикал формули (a), у якій X відповідає S, подані формулою (I-a-1), можуть бути одержані через реакцію проміжної сполуки формули (VI) з проміжною сполукою формули (VII), у якій W^3 являє собою відповідну відщеплювану групу, в інертному розчиннику, такому, наприклад, як тетрагідрофуран.

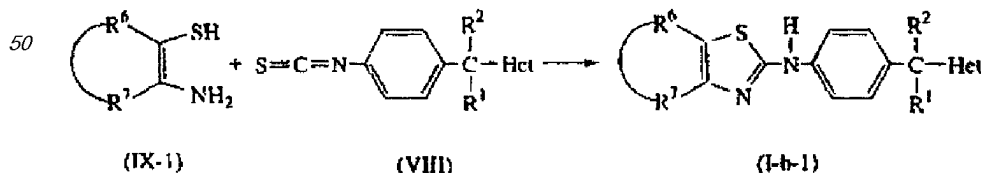


Зручно замінити проміжні продукти формули (VII) такою їх функціональною похідною як, наприклад, ацеталізованою похідною. У випадку, коли карбонільна група в проміжних сполуках формули (VII) ацеталізована, реакцію зручно проводити у присутності кислоти, такої, наприклад, як хлористоводнева.

Сполуки формули (I), де R^3 є водень і



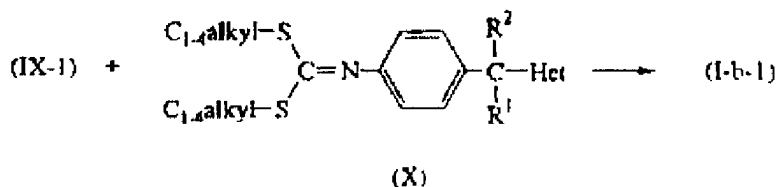
у являє собою радикал формули (b), у якій X відповідає S, подані формулою (I-b-1), можуть бути одержані через реакцію проміжної сполуки формули (VIII) з проміжною сполукою формули (IX-1) в інертному розчиннику, такому, наприклад, як тетрагідрофуран або 1-метил-2-піролідінон.



У вищенаведеній реакції проміжний продукт (IX-1) може бути замінений проміжною сполукою формули (IX-2) з утворенням у такий спосіб сполуки формули (I-a-1), у якій R^3 є воднем і R^4 є аміно, і дані сполуки подані формулою (I-a-2).



Як альтернатива до проміжної сполуки формули (VIII), дана реакція може бути також проведена з використанням проміжної сполуки формули (X). У цьому випадку реакцію реалізують у такому інертному розчиннику як, наприклад, диметилсульфоксид і у присутності прийнятної основи, наприклад, гідроксиду натрія.



Сполуки формули (I), де R^1 є гідрокси, можуть бути одержані шляхом реакції між проміжною сполукою формули (I), у якій R^1 та R^2 сумісно з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбонільну групу, та Het-H (III) або її функціональною похідною у присутності прийнятого реагента, такого, наприклад, як п-бутиллітій, у такому інертному розчиннику як тетрагідрофуран, та за необхідністю у присутності хлортриетилсілану.

Сполуки формули (I), де R^2 являє собою C_{1-4} алкілокси C_{1-12} алкіл, можуть бути одержані шляхом реакції між проміжною сполукою формули (I), у якій R^2 є $\text{L}-\text{C}_{1-12}$ алкілом, де L відповідає такій прийнятній відщеплюваній групі як, наприклад, алкілсульфонілокси-група, та C_{1-4} алкіл O^-M^+ , де M^+ є прийнятним металічним іоном, таким, наприклад, як Na^+ , у такому прийнятному розчиннику як метанол.

Сполуки формули (I), де R^2 являє собою заміщений за необхідністю C_{1-12} алкіл, можуть бути одержані шляхом відновлення проміжної сполуки, що відповідає сполуці формули (I), у якій вказаний R^2 є приєднаним до атому вуглецю, що зв'язаний з R^2 замісником подвійним зв'язком, з використанням придатного відновлюючого агента, наприклад такого, як борогідрид натрію, у такому прийнятному розчиннику як метанол.

Сполуки формули (I) можуть бути також трансформовані одна в другу за допомогою відомих у даній галузі засобів перетворення функціональних груп.

Наприклад, сполуки формули (I), де R^3 є воднем, можуть бути трансформовані у сполуки формули (I), де R^3 є відмінним від водню.

Крім того, сполуки формули (I), що містять C_{1-6} алкілоксикарбоніл як замісник, можуть бути перетворені у сполуки формули (I), в яких вказаний замісник є відновленим до гідроксиметилу; і при необхідності, вказаний гідроксиметильний замісник може бути далі трансформований у формільну групу.

Сполуки формули (I-a-2), де R^5 відповідає ціано, можуть далі реагувати з $\text{HN}=\text{CH}-\text{NH}_2$ або функціональною похідною, утворюючи у такий спосіб відповідну сполуку формули (I-b-1), де $-\text{R}^6-\text{R}^7-$ відповідає $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)-$.

Сполуки формули (I), де R^1 є гідрокси, можуть бути перетворені у сполуки формули (I), де R^1 є воднем, за допомогою такого придатного реагента як хлористе олово.

Сполуки формули (I) можуть бути також трансформовані у відповідні N-оксидні форми шляхом застосування відомих у галузі способів перетворення тривалентного азоту в його N-оксидну форму. Вказана реакція N-окислення може бути, взагалі, реалізована шляхом реакції вихідного матеріалу формули (I) з 3-феніл-2-(фенілсульфоніл)оксазиридином або прийнятним органічним чи неорганічним пероксидом. Придатними неорганічними пероксидами можуть бути, наприклад, перекис водню, пероксиди лужних або лужноземельних металів, наприклад, пероксид натрію, пероксид калію; придатними органічними пероксидами можуть бути такі пероксидні кислоти як, наприклад, бензолкарбопероксоїна кислота або галоїд заміщена бензолкарбопероксоїна кислота, наприклад, 3-хлорбензолкарбопероксоїна кислота, пероксоалканойні кислоти, наприклад, пероксооцтова кислота, алкілгідроперокси, наприклад, t-бутил гідроксипероксид. Придатними розчинниками є, наприклад, вода, нижчі алканоли, наприклад, етанол та подібні, вуглеводні, наприклад, толуол, кетони, наприклад, 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад, дихлорметан, та суміші таких розчинників.

Деякі сполуки формули (I) та деякі проміжні продукти даного винаходу можуть містити асиметричний атом вуглецю. Чисті стереохімічні ізомерні форми вказаних сполук та проміжних продуктів можуть бути одержані за допомогою відомих способів. Наприклад, діастереоізомери можуть бути виділені фізичними методами, такими як селективна кристалізація, або хроматографічними методами, наприклад, протиточним розподілом, рідинною хроматографією та подібними методами. Енантіомери можуть бути отримані з рацемічних сумішей шляхом, по-перше, перетворення даних сумішей за допомогою придатних розділюючих агентів, наприклад, хіральних кислот, у суміші діастереомерних солей або сполук; потім фізичного розділення вказаних сумішей діастереомерних солей або сполук методами, наприклад, селективної кристалізації або хроматографії, наприклад, рідинної хроматографії та подібними; і нарешті, трансформацією вказаних розділених діастереомерних солей або сполук у відповідні енантіомери. Чисті стереохімічні ізомерні форми можуть бути також одержані з чистих стереохімічно ізомерних форм відповідних проміжних та вихідних матеріалів за умови, що реакції, які мають місце, відбуваються стереоспецифічним чином.

Альтернативний спосіб виділення енантіомерних форм сполук формули (I) та проміжних сполук включає рідинну хроматографію, зокрема, рідинну хроматографію з використанням хіральної стаціонарної фази.

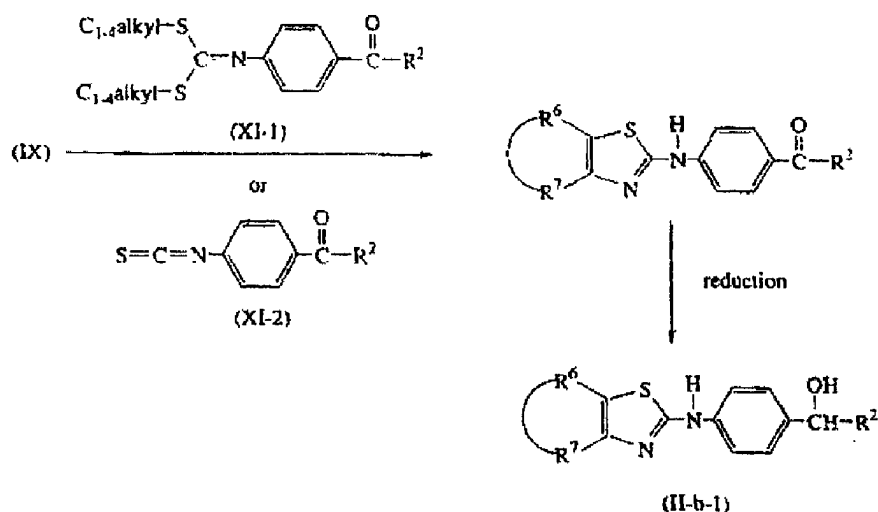
Деякі проміжні та вихідні матеріали є відовими сполуками і можуть бути у продажу, або їх можна синтезувати відомими в даній галузі методами.

Зокрема, проміжні продукти формули (II), де R^1 та R^3 відповідає водню, W^1 - гідрокси та



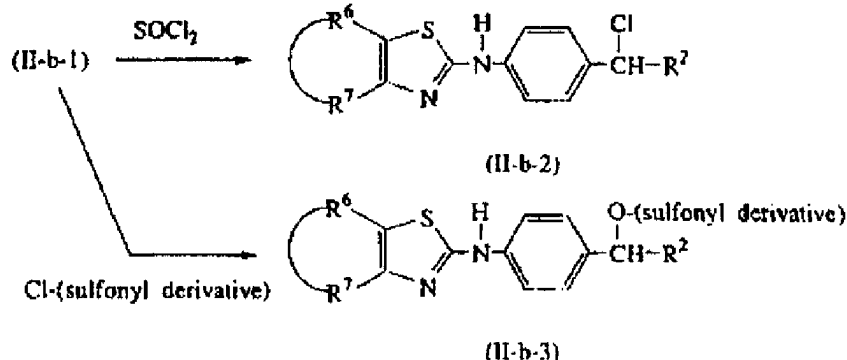
радикалу формули (b), подані формулою (II-b-1), можуть бути одержані через реакцію проміжного продукту

формули (IX) з проміжною сполукою формули (XI-1) або (XI-2) з наступним відновленням утвореного в такий спосіб проміжного продукту.

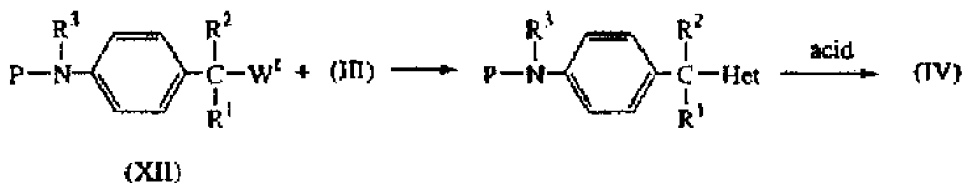


Перша реакція включає ту саму процедуру, що була використана вище для одержання сполук формули (I-b-1), виходячи із проміжної сполуки формули (IX) та проміжної сполуки формул (VIII) або (X). Відновлення може проводитись у присутності придатного відновлювального агента у відповідному інертному розчиннику, наприклад, борогідриду натрію в метанолі або літійалюмінійового гідриду в тетрагідрофурани та воді.

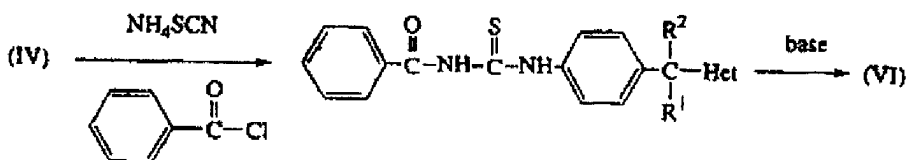
У деяких випадках може бути зручним замінити гідрокси групу в проміжних сполуках формули (II-b-1) на іншу групу, що відщеплюється, таку, наприклад, як галоген або похідну сульфонілу, наприклад, р-толуолсульфонілокси групу чи алкілсульфонілокси групу, в результаті чого одержуються проміжні продукти формул (II-b-1) або (II-b-3). Вказана реакція може бути проведена у такому інертному розчиннику як, наприклад, хлороформ та у присутності придатного реагента, наприклад, тіонілхлорида або метилсульфонілхлорида.



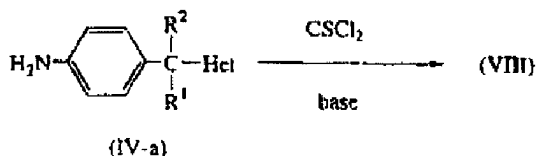
Проміжні сполуки формули (IV) можуть бути отримані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XII), де Р є така протекторна група як, наприклад, С₁₋₄ алкілкарбоніл, бензоїл або С₁₋₄ алкілоксикарбоніл, з проміжною сполукою формули (III), і наступної реакції утвореної в такий спосіб похідної аміду з такою кислотою як, наприклад, хлористоводнева. Одержати проміжну похідну аміду можна з використанням тієї ж самої процедури, що й для одержання сполук формули (I), виходячи із проміжних сполук формул (II) та (III).



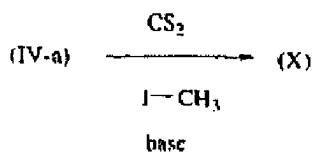
Проміжні сполуки формули (VI) можуть бути одержані за допомогою подальшої реакції проміжної сполуки формули (IV) з комбінацією двох придатних реагентів, таких, наприклад, як NH₄SCN у сполученні з бензоїлхлоридом або функціональною похідною будь-якого із зазначених реагентів, у такому інертному розчиннику як, наприклад, 2-пропанон. Депротектування одержаного таким чином проміжного продукту може бути здійснено з використанням такої придатної основи як, наприклад, гідроксид натрію.



Проміжні сполуки формули (IV), де R³ являє собою водень, подані формулою (IV-a), можуть також бути піддані реакції з таким придатним реагентом як CSCI₂ або його функціональною похідною в інертному розчиннику та у присутності такої придатної основи як, наприклад, гідроксид натрію, з утворенням у такий спосіб проміжних сполук формули (VIII).



Крім того, проміжні продукти формули (IV-a) можуть бути використані надалі для приготування проміжних сполук формули (X). Це включає реакцію проміжного продукту формули (IV-a) з CS₂ та CH₃-I або функціональними похідними будь-якого із зазначених реагентів у інертному розчиннику та у присутності основи, такої, наприклад, як гідроксид натрію.



Сполуки формули (I) подавляють елімінацію з плазми ретиноїдів, таких як "усі"-trans-ретинойова кислота, 13-cis-ретинойова кислота та їх похідні, що сприяє утриманню підвищених концентрацій ретинойової кислоти у плазмі і тканинах, та покращенню контролю процесів диференціації та росту клітин різних типів. Таку дію даних сполук називають також ретинойовою міметичною активністю, оскільки застосування сполуки формули (I) призводить до того самого ефекту, що дають ретиноїди. Тому дані сполуки можуть бути використані для контролю швидкості росту та диференціації нормальних, передпухлинних та пухлинних клітин, як епітеліальних, так і мезенхімальних; як ектодермального, ендодермального, так і мезодермального походження.

Притаманна даним сполукам властивість уповільнювати метаболізм ретинойової кислоти підтверджується багатьма *in vitro* та *in vivo* експериментами. Опис специфічної *in vitro* процедури подано у прикладі С.1, де випробується інгібіторна активність сполук формули (I) стосовно метаболізму ретинойової кислоти у клітинах раку молочної залози людини. Сполуки даного винаходу виявились також ефективними супресорами індуктованих вагінальних кератинізаційних ефектів у підданих оварієктомізації щурів, як це висвітлено в прикладі С.2.

Крім того, сполуки формули (I) виявляють незначні побічні ендокринологічні ефекти або їх повну відсутність і добре діють при оральному призначенні.

Завдяки вищезазначеним фармакологічним властивостям, особливо ретинойовою міметичній активності, сполуки даного винаходу корисні у лікуванні та/або профілактиці розладів, що характеризуються аномальною проліферацією та/або аномальною диференціацією клітин, зокрема, клітин, ріст та диференціація яких вразливі до дії ретиноїдів. Такі розлади відносяться до галузі онкології, наприклад, рак у ділянці голови та шиї, рак легені, рак молочної залози, рак шийки матки, рак шлунково-кишкового тракту, рак шкіри, рак січового міхура та передстатевої залози і подібні хвороби; та галузі дерматології, наприклад, кератинізаційні розлади, такі як розацеа, вугрі, псоріаз, тяжкий псоріаз, лускоподібний іхтіоз, бородавки підошви, оомозоленість, акантозис нігіканс, плоский лишай, моллюск контагіозний, мелазма, рогівова епітеліальна абразія, язик із географічним малюнком, хвороба Фокса-Фордайса, метастатична меланома шкіри та келоїди, епідермолітичний гіперкератоз, хвороба Дар'єра, псоріаз рубра піларіс, іхтіозіформна еритродермія природжена, гіперкератоз долоней та підошв, гіперпігментація та подібні розлади.

Крім того, сполуки формули (I) корисні як супресори метаболізму призначаємого екзогенно та ендогенне утворюємого 1A,25-дигідрокси-вітаміну D₃ (кальцітріолу). Інгібіторна активність сполук формули (I) щодо метаболічної деградації кальцітріолу може бути підтверджена дослідженням впливу даних сполук на деградацію кальцітріолу у кератиноцитах крайньої плоти людини, клітинах нирок свині та гепатоми людини. Сполуки формули (I), з урахуванням їх інгібіторного ефекту щодо метаболізму кальцітріолу, можуть застосовуватись при лікуванні станів, пов'язаних із дефіцитом вітаміну D. "Класичне" застосування сполук вітаміну D відноситься до галузі метаболічних кісткових розладів. Відомо також, що кальцітріол впливає на утворення інтерлейкінів та/або ефекти, що з ними пов'язані. Крім того, кальцітріол використовують при лікуванні захворювань, що характеризуються аномальною проліферацією та/або диференціацією клітин, зокрема, кератинізаційних розладів, подібних до описаних вище (Bouillon et al., *Endocrine Reviews*, 1995, 16, 200-257).

З урахуванням розглянутого вище застосування сполук формули (I), даний винахід запроваджує спосіб лікування теплових тварин, що потерпають від захворювань, пов'язаних із аномальною проліферацією та/або аномальною диференціацією нормальних, передпухлинних та пухлинних клітин, як епітеліальних, так і мезенхімальних; як ектодермального, ендодермального, так і мезодермального походження. Вказаний спосіб включає соматичне або місцеве призначення ретинойовою міметичної кількості сполуки формули (I), яка є ефективною у лікуванні вищезазначених розладів, особливо кератинізаційних розладів, таких як псоріаз, у присутності, за необхідністю, ефективною кількістю ретинойової кислоти, її похідної або стереохімічне ізомерної форми. Крім того, даний винахід стосується способу лікування пацієнтів, що потерпають від паталогічного стану, на який цілющим чином може впливати призначення кальцітріолу або його промедикамента, зокрема, таких кератинізаційних розладів як псоріаз; зазначений спосіб включає призначення

пацієнту (а) ефективної кількості кальцітріолу або його промедикамента та (б) ефективної кількості сполуки формули (I).

Таким чином, даний винахід також стосується сполук формули (I), як зазначено вище, для використання в якості ліків, зокрема, для застосування у виробництві медикаментів для лікування таких кератинізаційних розладів як псоріаз. Крім того, даний винахід стосується також сполук формули (I), як зазначено вище, у комбінації із ретинойовою кислотою, її похідною або стереохімічно ізомерною формою, або у комбінації із кальцітріолом або його промедикаментом, для використання в якості ліків.

З метою полегшеного використання відповідні сполуки можуть бути складені у вигляді різних фармацевтичних форм. Прийнятими композиціями можуть бути будь-які композиції, що звичайно застосовуються для соматично або місцево призначаємих медикаментів. Для приготування фармацевтичних композицій даного винаходу ретинойово міметичну ефективну кількість даної сполуки, за необхідністю у формі солі приєднання як активного інгредієнта, сполучають у вигляді тонкої суміші з фармацевтичноприйнятним носієм, що може приймати широкий різновид форм в залежності від форми приготування, яка бажана для застосування. Вказані фармацевтичні композиції бажано мати у вигляді одиничних доз, що придатно, переважно, для перорального, ректального, підшкірного призначення або парентеральної ін'єкції. Наприклад, при приготуванні композицій у формі оральної дози може бути використано будь-яке звичайне фармацевтичне середовище, таке, наприклад, як вода, гліколі, олії, спирти тощо у випадку таких перорально призначаємих рідких препаратів як суспензії, сиропи, еліксири та розчини; або тверді носії, такі як крохмалі, сахари, каолін, мастила, зв'язуючі речовини, розщеплюючі агенти тощо у випадку порошків, пілюль, капсул та таблеток. Завдяки легкості уживання, найбільшу перевагу серед оральних форм у вигляді одиничних доз мають таблетки та капсули, де звичайно застосовуються тверді фармацевтичні носії. Для парентеральних композицій носій, звичайно, містить стерильну воду, принаймні у значній частині, хоча можуть бути включені й інші інгредієнти, наприклад, для поліпшення розчинності. Для ін'єкцій можуть бути виготовлені, наприклад, такі розчини, де носій містить сольовий розчин, розчин глюкози або суміш сольового та глюкозного розчинів. У композиціях для підшкірного призначення носій включає, за необхідністю, агент, що сприяє проникненню препарату та/або змочуючий агент, поєднаний при потребі із прийнятними добавками будь-якої природи у незначних пропорціях, котрі не спричиняють будь-якої суттєвої шкоди шкірі. Вказані добавки можуть полегшити застосування препарату та/або бути корисними для приготування бажаних композицій. Дані композиції можуть застосовуватися різними способами, наприклад, як пластр, точковим нанесенням або як мазь. Солі приєднання сполук формули (I), завдяки їх підвищеній, у порівнянні з відповідною основною формою, розчинності у воді є, очевидно, більш придатними при виготовленні водних композицій.

Прийнятними композиціями для місцевих аплікацій можуть бути всі композиції, що звичайно застосовуються для місцево призначаємих препаратів, наприклад, креми, гелі, пов'язки, шампуні, настоянки, пасти, мазі, бальзами, порошки тощо. Аплікація вказаних композицій може бути аерозольною, наприклад, за допомогою таких диспергаторів як азот, вуглекислий газ, фреон, або без застосування диспергаторів, наприклад, за допомогою пульверизатора, крапельним шляхом, у вигляді лосьйону або напіврідкої композиції, яку можна наносити тампоном. У випадку специфічних композицій зручно користуватися такими напіврідкими композиціями як бальзами, креми, гелі, мазі та інше.

З метою полегшити застосування препаратів та забезпечити однаковість їх дозування особлива перевага віддається складанню вищезазначених фармацевтичних композицій у формі одиниць дозування. Поняття одиниці дозування, що використане в даному тексті та у формулі винаходу, відноситься до фізично дискретних одиниць, придатних як одиничні дози, кожна одиниця містить наперед визначену кількість активного інгредієнту, що розрахована на одержання бажаного терапевтичного ефекту сумісно з потрібним фармацевтичним носієм. Прикладами таких одиниць дозування є таблетки (в тому числі шерсті та покриті таблетки), капсули, пілюлі, пакетики порошків, облатки, розчини або суспензії для ін'єкцій, чайні ложки, столові ложки тощо та кратні їм величини.

Іншими такими композиціями є препарати косметичного типу - туалетні води, маски, лосьйони, молочко для шкіри або молочні лосьйони. Вказані препарати містять, окрім активних інгредієнтів, компоненти, що звичайно застосовуються в таких засобах. Приклади таких компонентів включають олії, жири, воски, речовини з поверхнево-активною дією, зволожувачі, загусники, антиоксиданти, стабілізатори в'язкості, хелатні агенти, буфери, антикоагулянти, парфуми, барвники, нижчі алканоли тощо. При бажанні в дані композиції можуть бути введені додаткові інгредієнти, наприклад, протизапальні агенти, антибактеріальні, антигрибкові та дезинфікуючі добавки, вітаміни, сонцезахисні речовини, антибіотики або агенти проти вугрів.

Даний винахід також запроваджує особливі фармацевтичні або косметичні композиції, що містять інертний носій, ефективну кількість сполуки формули (I) та ефективну кількість ретинойової кислоти, її похідної або її стереохімічне ізмерної форми. Вказані композиції, що містять ретинойову кислоту, особливо корисні для лікування вугрів або для уповільнення ефектів старіння шкіри, і взагалі поліпшують якість шкіри, особливо шкіри обличчя людини. Додатково, даний винахід торкається також особливих фармацевтичних або косметичних композицій, що містять інертний носій, ефективну кількість сполуки формули (I) та ефективну кількість кальцітріолу або його промедикамента. Останні композиції особливо корисні при лікуванні кератинозиційних розладів.

Даний винахід стосується також продукта, що містить ретинойову кислоту або її похідну та сполуку формули (I), у вигляді комбінованого препарату для одночасного, окремого або послідовного застосування при дерматологічних або онкологічних розладах. Даний винахід стосується також продукта, що містить кальцітріол або його промедикамент та сполуку формули (I), у вигляді комбінованого препарату для одночасного, окремого

або послідовного застосування при розладах, на які позитивним чином діє кальцітріол. Такі продукти можуть включати, наприклад, комплект, до якого входить контейнер із придатною композицією, що містить сполуку формули (I), та другий контейнер з композицією, що містить кальцітріол або ретиноїд. Такий продукт має ту перевагу, що лікар, виходячи із діагнозу, поставленого пацієнту, може вибрати потрібні кількості кожного компонента, послідовність та час їх уживання.

Фахівці у галузі лікування вищезазначених роладів можуть визначити ефективну щоденну терапевтичну кількість препарату, базуючись на результатах випробувань, що подані в експериментальному розділі. Ефективна щоденна терапевтична кількість складає від приблизно 0,01мг/кг до приблизно 40мг/кг ваги тіла, більша перевага віддається кількостям від приблизно 0,1мг/кг до приблизно 10мг/кг ваги тіла. Прийнятним може бути призначення терапевтичної ефективної дози одноразово або двічі, тричі, чотири чи більше разів на день через відповідні проміжки часу у формі субдоз. Вказані субدوزи можуть бути складені у вигляді одиниць дозування, наприклад, що містять від 0,1мг до 500мг активного інгредієнту на одиницю дозування.

Точна доза та частота уживання препарату залежать від конкретно використовуємої сполуки формули (I), конкретної хвороби та тяжкості стану хворого, його віку, ваги та загального фізичного стану, і також від того, чи користується пацієнт ще якимись лікувальними засобами, про що добре відомо фахівцям. Більш того, очевидно, що вказана ефективна щоденна кількість препарату може бути зменшена або підвищена, в залежності від реакції пацієнта та/або в залежності від думки лікаря, що приписує сполуку, котрі входять у обсяг даного винаходу. Тому вказані вище межі ефективних щоденних кількостей препарату є лише керівними вказівками.

Наступні приклади мають на меті проілюструвати, а не обмежити обсяг даного винаходу.

Експериментальний розділ

Для деяких сполук формули (I) абсолютна стереохімічна конфігурація стереогенного атому (iv) вуглецю експериментальне не визначалась. У таких випадках стереохімічне ізомерна форма, що була виділена першою, позначена як "А", а друга - як "В", без подальшого посилання на фактичну стереохімічну конфігурацію. Вказані "А" та "В" форми тих сполук формули (I), у яких присутні два стереогенних атоми вуглецю, були виділені у своїх чистих стереохімічно ізомерних формах і позначені як "А1" та "А2", і "В1" та "В2", без подальшого посилання на фактичну стереохімічну конфігурацію.

Як використано у подальшому викладі, скорочення "ТГФ" відповідає тетрагідрофурану, "ЕтАц" - етилацетату, "ДИІЕ" - диізопропіловому ефіру і "КТ" - кімнатній температурі.

А) Одержання проміжних сполук

Приклад А-1

а) Бензоїл хлорид (0,067моль) було додано до розчину амініотюанату (5,09г) у 2 пропаноні (150мл), і суміш перемішували та нагрівали із зворотним холодильником на протязі 20 хвилин. Було додано розчин 4-[1-(1Н-імідазол-1-іл)-2-метилпропіл]бензоламіну (0,0557моль) у 2-пропаноні (150мл), і суміш перемішували та нагрівали із зворотним холодильником при 80°C протягом ночі. Суміш охолоджували, відфільтровували через целіт, і фільтрат випарювали. Залишок обробляли CH_2Cl_2 . Органічний шар висушували, відфільтровували, і розчинник випарювали. Залишок було очищено методом колонкової хроматографії над силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали, що давало вихід 15,2г (72%) ($\pm$)-N-бензоїл-N'-[4-[1-(1Н-імідазол-1-іл)-2-метилпропіл]феніл]тіосечовини (проміжний продукт 1).

б) Суміш проміжних продуктів (1) (0,0329моль) у NaOH (300мл; 3N) перемішували та нагрівали із зворотним холодильником на протязі 2 годин. Суміш охолоджували, виливали на лід, нейтралізували концентрованою HCl та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар висушували, відфільтровували, і розчинник випарювали, що давало вихід 7,91г (88%) N'-[4-[1-(1Н-імідазол-1-іл)-2-метилпропіл]феніл]тіосечовини (проміжний продукт 2).

Приклад А-2

а) Втор-бутиллітій (298мл; 1,3M) було додано по краплям при -60 °C у потоці N_2 до розчину N-(4-бромфеніл)ацетаміду (0,1892моль) у ТГФ (400мл), і суміш перемішували при -70°C протягом 2 годин. Розчин 1-ціано-1-метил-N,N'-диметилетанаміну (0,075моль) у ТГФ (60мл) було додано по краплям, суміш доводили до КТ і потім перемішували при КТ на протязі 12 годин. Дану суміш виливали на лід та екстрагували ЕтАц. Розчинник випарювали, залишок обробляли у HCl (3N) та ЕтАц, екстрагували ЕтАц, підлужували K_2CO_3 (10%) та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, висушували, відфільтровували, і розчинник випарювали. Залишок піддавали рекристалізації із $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ та ДІІЕ. Осад відфільтровували та висушували, що давало вихід 6,8г (36%) N-[4-[2-(диметиламіно)-2-метил-1-оксопропіл]феніл]ацетаміду (проміжний продукт 3).

б) Суміш проміжних продуктів (3) (0,026моль) у HCl (180мл; 6N) перемішували та нагрівали при 100°C протягом 2 годин. Дану суміш виливали на лід, промивали ЕтАц, підлужували NH_4OH та екстрагували ЕтАц. Органічний шар відокремлювали, висушували, відфільтровували, і розчинник випарювали, що давало вихід 5,1г (94%) 1-(4-амінофеніл)-2-(диметиламіно)-2-метил-1-пропанону (проміжний продукт 4).

с) Карботіодихлорид (2,45мл) було додано по краплям при 0 °C до розчину проміжного продукту (4) (0,0247моль) у NaOH (10,7мл; 3N) та CHCl_3 (200мл), і суміш перемішували при 0°C протягом 4 годин. Дану суміш виливали у K_2CO_3 (10%) та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, висушували, відфільтровували, і розчинник випарювали, що давало вихід 6,1г (99%) 2-(диметиламіно)-2-метил-1-(4-ізотіюанатфеніл)-1-пропанову (проміжний продукт 4) (проміжний продукт 5).

д) Суміш проміжного продукту (5) (0,0247моль) та 2-амінобензолтіолу (0,0298моль) у ТГФ (60мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 2 годин і потім додатково перемішували при КТ на протязі 72 годин. Дану суміш виливали у воду та екстрагували ЕтАц. Органічний шар відокремлювали, висушували, відфільтровували, і розчинник випарювали. Залишок кристалізували із $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ та ДІІЕ. Осад відфільтровували та висушували, що давало вихід 5,57г (67%)

1-[4-(2-бензотіазоліламіно)феніл]-2-(диметиламіно)-2-метил-1-пропанону (проміжний продукт 6).

е) NaBH_4 (3,72г) було додано порціями при 10°C до розчину проміжного продукту (6) (0,0164моль) у метанолі (60мл), і суміш перемішували при КТ на протязі 24 годин. Дану суміш виливали у воду та на лід і екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, висушували, відфільтровували, і розчинник випарювали, що давало вихід 5,2г (93%) 1-[4-(2-бензотіазоліламіно)феніл]-2-(диметиламіно)-2-метил-1-пропанолу (проміжний продукт 7).

Приклад А-3

а) Розчин літій тетрагідроалюмінату (0,1107моль) у ТГФ (100мл) було додано по краплям при 0°C у потоці N_2 до суспензії етил 4-(2-бензотіазоліламіно)-бензоату (0,1107моль) у воді. Суміш доводили до КТ і потім перемішували на протязі 30 хвилин. Дану суміш гідролізували шляхом додавання по краплям води (8мл) і потім CH_2Cl_2 (50мл), і додавали трохи CH_3OH . Осад відфільтровували, і розчинник випарювали. Залишок кристалізували із 2-пропанону та ДИЕ. Даний осад відфільтровували та висушували, що давало вихід 8г (86%) 4-(2-бензотіазоліламіно)бензолметанолу (проміжний продукт 8).

б) Тіонілхлорид (10мл) було додано по краплям при 0°C до розчину проміжного продукту (8) (0,039моль) у CH_2Cl_2 (100мл), і дану суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин. Розчинник випарювали, що давало вихід 10,7г N-[4-(хлорметил)феніл]-2-бензотіазоламіну (проміжний продукт 9).

Приклад А-4

а) Суміш проміжного продукту (8) (0,0312моль) та діоксиду марганцю (0,115моль) у CH_2Cl_2 (200мл) та N,N-диметилформаміді (10мл) перемішували при КТ на протязі 12 годин. Знов було додано діоксид марганцю (0,115моль), і суміш перемішували при КТ протягом 12 годин. Дану суміш відфільтровували через целіт, промивали CH_2Cl_2 , і розчинник випарювали. Було додано воду (100мл), потім випарено, відфільтровано, кристалізовано, відфільтровано та висушено, що дало вихід 7г (89%) 4-(2-бензотіазоліламіно)бензальдегіду (проміжний продукт 10).

б) Розчин 1-бром-3-фторбензолу (0,213моль) у ТГФ (60мл) було додано по краплям при КТ у потоці N_2 до суспензії магнію (0,213моль) у ТГФ (60мл), і дану суміш перемішували протягом 30хвилин. Дану суміш охолоджували до 0°C , розчин проміжного продукту (10) (0,071моль) у ТГФ (60мл) додавали по краплям, і суміш перемішували протягом 15 хвилин. Дану суміш виливали у воду та NH_4Cl і екстрагували Етац. Органічний шар відокремлювали, висушували, відфільтровували, і розчинник випарювали. Залишок було очищено методом колонкової хроматографії над силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ від 100/0/0 до 90/10/0,1). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали, що давало вихід 22,4г (90%) ($\pm$)-A-[4-(2-бензотіазоліламіно)феніл]-3-фторбензолметанолу (проміжний продукт 11).

с) n Бутиллітій (0,1836моль; 1,6М) було додано по краплям при -70°C у потоці N_2 до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,1836моль) у ТГФ (60мл). Дану суміш перемішували протягом 20 хвилин, і на протязі цього часу температура суміші підвищувалась до -30°C . Було додано розчин етил пропанату (0,1836моль) у ТГФ (100мл) при -78°C . Суміш підігрівалась до -30°C і потім охолоджувалась до -78°C . Потім додавали по краплям розчин проміжного продукту (10) (0,0875моль) у ТГФ (60мл). Дану суміш перемішували при -60°C протягом 20 хвилин, потім виливали у воду та NH_4Cl і екстрагували Етац. Органічний шар відокремлювали, висушували, відфільтровували, і розчинник випарювали. Залишок було очищено методом колонкової хроматографії над силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,5). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок кристалізували із 2-пропанону та диетилового ефіру. Даний осад відфільтровували та висушували, що давало вихід 18г ($\pm$)-етил 4-(2-бензотіазоліламіно)-В-гідрокси-А-метилбензолпропанату (проміжний продукт 12).

Приклад А-5

а) Розчин 1-бромпентану (0,331моль) у $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ (200мл) було додано по краплям до розчину магнієвих стружок (0,331моль) у $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ (200мл), дану суміш перемішували при КТ протягом 2 годин і потім охолоджували до 0°C . Розчин K-(4-формілфеніл)ацетаміду (0,11моль) у ТГФ (400мл) було додано по краплям, і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Дану суміш виливали у водний NH_4Cl і екстрагували Етац. Органічний шар висушували, відфільтровували, і розчинник випарювали. Залишок було очищено методом колонкової хроматографії над силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1). Чисті фракції збирали і випарювали, що давало вихід 13,5г (52%) ($\pm$)-N-[4-(2-етил-1-гідроксибутил)феніл]ацетаміду (проміжний продукт 13).

б) Метансульфонілхлорид (0,114моль) було додано по краплям при 0°C у потоці N_2 до розчину проміжного продукту (13) (0,057моль) та триетиламіну (0,114моль) у CH_2Cl_2 (250мл), і суміш перемішували при КТ на протязі 12 годин. Розчинник випарювали, що давало вихід 17,86г (100%) ($\pm$)-4-(ацетилламіно)-А-(1-етилпропіл)бензолметанолметансульфонату (складного ефіру) (проміжний продукт 14).

с) Суміш проміжного продукту (14) (0,187моль), 1Н-1,2,4-триазолу (0,561моль) та карбонату калію (0,561моль) у метанолі (600мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником на протязі 20 годин. Дану суміш виливали у воду та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар промивали водою, висушували, відфільтровували, і розчинник випарювали. Залишок було очищено методом колонкової хроматографії над силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,1). Чисті фракції збирали і випарювали, що давало вихід 22г ($\pm$)-N-[4-[2-етил-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл)бутил]феніл]ацетаміду (41%) (проміжний продукт 15).

д) Суміш проміжних продуктів (15) (0,0073моль) у HCl (10мл; 3N) перемішували при 60°C на протязі 12 годин. Суміш виливали у льодяну воду, підлучували концентрованим розчином NaOH та екстрагували Етац. Органічний шар відокремлювали, висушували, відфільтровували, і розчинник випарювали. Залишок було очищено методом колонкової хроматографії над силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98,5/1,5/0,1).

Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок кристалізували із метилетилкетон/ ДІІЕ. Даний осад відфільтровували та висушували, що давало вихід 1,8г (73%) (±)-4-[2-етил-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл)бутил]бензоламіну (проміжний продукт 16). Даний продукт розділювали за допомогою вискоєфективного рідинного хроматографа марки HPLC Хіралпак AS 20 мкм (елюент: гексан/С₂Н₅ОН 65/35). Чисті фракції збирали, випарювали та висушували, що давало вихід 0,54г (А)-4-[2-етил-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл)бутил]бензоламіну (проміжний продукт 17), і 0,588г (В)-4-[2-етил-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл)бутил]бензоламіну (проміжний продукт 18).

е) Суміш CS₂ (0,0819моль) у NaOH (3,8мл; 20N) додавали при КТ до суміші проміжних продуктів (16) (0,063моль) у диметилсульфоксиді (37мл). Дану суміш перемішували протягом 1 години та охолоджували до 0єС. Було додано йодметан (4,9мл). Дану суміш перемішували при КТ протягом 3 годин і охолоджували до 0єС. Було додано NaOH (3,8мл; 20N) та йодметан (4,9мл). Суміш перемішували при КТ на протязі ночі. Було додано Етац та воду, і суміш екстрагували Етац. Органічний шар відокремлювали, промивали водою, висушували, відфільтровували, і розчинник випарювали, що давало 25г (±)-N-[біс(метилтіо)метил]-4-[2-етил-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл)бутил]бензоламін (проміжний продукт 19а).

ф) Карботіодихлорид (0,216моль) було додано по краплям при 0 °С до розчину проміжного продукту (16) (0,1665моль) у NaOH (72,15мл; 3N) та CH₂Cl₂ (400мл). Суміш перемішували протягом 2 годин. При цьому її температура підвищувалась до КТ. Потім дану суміш виливали у K₂CO₃ (10%; 200мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин і потім піддавали декантації. Органічний шар висушували, відфільтровували, і розчинник випарювали, що давало вихід 47,7г (100%) (±)-1-[2-етил-1-(4-ізотіоціанатфеніл)бутил]-1Н-1,2,4-триазолу (проміжний продукт 19b).

У подібний спосіб було одержано (±)-1-[1-(4-ізотіоціанатфеніл)-2етилбутил]-1Н-імідазол (проміжний продукт 19с).

Приклад А-6

а) Суміш 1-(4-амінофеніл)-2-метил-1-пропанону (0,0637моль) та метил 2-хлор-3-піридинкарбоксилату (0,0637моль) у 2-метоксиетанолі (200мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником на протязі 90 годин. Дану суміш обробляли водою та Етац і екстрагували Етац. Органічний шар відокремлювали, висушували, відфільтровували, і розчинник випарювали, що давало 22,6г метил 2-[[4-(2-метил-1-оксопропіл)феніл]аміно]-3-піридинкарбоксилату (проміжний продукт 20).

б) Тетрагідроборат натрію (0,0764моль) було додано порціями при 0 °С до суміші проміжного продукту (20) (0,0637моль) у метанолі (200мл). Дану суміш перемішували протягом 2 годин. Було додано воду, і органічний розчинник було випарено. Концентрат обробляли CH₂Cl₂, висушували, фільтрували, і розчинник випарювали, що давало вихід 18,38г (±)-метил 2-[[4-(1-гідрокси-2-метилпропіл)феніл]аміно]-3-піридинкарбоксилату (проміжний продукт 21).

Приклад А-7

а) Алюміній (III) хлорид (0,666моль) було додано порціями при КТ до розчину N-феніл-2-бензотіазоліламіну (0,222моль) та 1,2-дихлор-1-пропанону (0,233моль) у 1,2-дихлоретані (500мл), і суміш перемішували та нагрівали при 80°С протягом 2 годин. Дану суміш виливали на лід і екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар декантували, висушували, фільтрували, і розчинник випарювали, що давало вихід 68г (±)-1-[4-(2-бензотіазоліламіно)феніл]-2-хлор-1-пропанову (95,7%) (проміжний продукт 22).

б) Суміш проміжного продукту (22) (0,0423моль), N-метилетанаміну (0,084моль) та карбонату калію (0,127моль) у метанолі (150мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 90 хвилин. Дану суміш виливали у воду, екстрагували CH₂Cl₂ та піддавали декантації. Органічний шар висушували, фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок було очищено методом колонкової хроматографії над силікагелем (елюент: CH₂Cl₂/2-пропанол/NH₄ОН 95/5/0,1 та 90/10/0,1). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали, що давало вихід 6,85г (54%) (±)-1-[4-(2-бензотіазоліламіно)феніл]-2-(етилметиламіно)-1-пропанону (проміжний продукт 23).

У подібний спосіб було одержано (±)-1-[4-(2-бензотіазоліламіно)феніл]-2-(диметиламіно)-1-пропанон (проміжний продукт 24).

с) Натрійборгідрид (0,0642моль) було додано порціями при температурі від 0єС до -5 °С де розчину проміжного продукту (24) (0,0584моль) у метанолі (250мл), і суміш перемішувала протягом 3 годин. Дану суміш виливали у воду і екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар декантували, висушували, фільтрували, і розчинник випарювали, що давало вихід 45г (±)-4-(2бензотіазоліламіно)-А-[1-(диметиламіно)етил]бензолметанолу (проміжний продукт 25).

Приклад А.8

а) Було проведено наступні реакції у атмосфері N₂. Суміш N-(4-бромфеніл)-2 бензотіазоламіну (0,492моль) у ТГФ (2700мл) перемішували при -70°С. Було додано по краплям бутиллітій (0,984моль; 2,5М у гексані) при -65°С. Дану суміш перемішували протягом 1 години. Було додано по краплям розчин 2-етил-бутанолу (0,492моль) у ТГФ (300мл) при -75°С. На протязі ночі суміш підігрівалась до КТ. Було додано 10% водний розчин NH₄Cl (3000мл), і дану суміш перемішували протягом 15 хвилин. Відокремлену водну фазу; екстрагували Етац (1000мл). Відокремлений органічний шар висушували, фільтрували, розчинник випарювали. Залишок кристалізували із метилізобутил кетону. Осад відфільтровували та висушували, що давало вихід 109г (68%) (±)-4-(2-бензотіазоліламіно)-А-(1-етилпропіл)бензолметанолу (проміжний продукт 28).

б) Суміш проміжного продукту 28 (0,156моль) та триетиламіну (0,312моль) у CH₂Cl₂ (500мл) перемішували при 0єС у потоці N₂. Було додано по краплям суміш метилсульфонілхлорид (0,314моль) у CH₂Cl₂ (500мл). Дану

суміш пермішували при 0єС протягом 3 годин. Розчинний випарювали, що давало вихід (±)-4-(2-бензотіазоліаміно)-А-(1-етилпропіл)бензолметанол метансульфонату (складний ефір) (проміжний продукт 26).

с) До проміжного продукту 28 (0,0582моль) було додано толуол. Гетерогенну суміі перемішували при КТ. Було додано по краплям розчин тіонілхлориду (0,0644моль) у толуол (50мл). Реакційну суміш пермішували протягом 2 годин при КТ, потім охолоджували до 0°С Осад відфільтровували та висушували при КТ, що давало вихід 25г (±)-N-[4-(1-хлор-2етилбутил)феніл]-2-бензотіазоламін моногідрохлориду (проміжний продукт 29).

Приклад А. 9

Суміш (±)-А-(1-етилпропіл)-4-[2-(метилтіо)-4-піримідиніламіно]бензолметанолу, одержана згідно з процедурою, що була описана у прикладі А.2.е, (0,0227моль) у метанолі (144мл), була гідрована при КТ на протязі 2 днів за допомогою скелетного нікелевого каталізатора (7,2г). Після поглинання водню (1єквів.) каталізатор було профільтровано через целіт, промито метанолом, і фільтрат випарено. Залишок було очищено методом колонкової хроматографії над силікагелем (елюент: CH₂Cl₂/CH₃ОН 95/5). Потрібні фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок кристалізували із диетилового ефіру. Даний осад відфільтровували та висушували, що давало вихід 1,02г (17%) (±)-А-(1-етилпропіл)-4-(4-піримідиніламіно)бензолметанолу (проміжний продукт 27).

Приклад А.10

а) Сполука 130 (0,009моль) була додана при 0°С до тіонілхлориду (40мл). Дану суміш пермішували при 0°С протягом 90 хвилин. Розчинник випарювали, що давало вихід 3,5г N-[4-[2-диметиламіно)-1-(1-метил-1Н-імідазол-5-іл)-1-пропеніл]феніл]-2-бензотіазоламіну (проміжний продукт 56).

б) З використанням реакційної процедури, подібної до поданої у прикладі В-12 нижче, було одержано N-[4-[2-етил-1-(1-метил-1Н-імідазол-2-іл)-1-бутеніл]феніл]-2-бензотіазоламін (проміжний продукт 57).

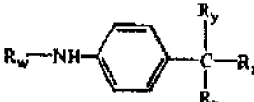
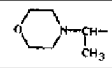
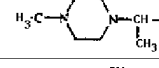
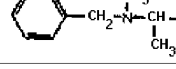
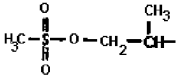
Наступні проміжні продукти, що всі є рацемічними сумішами, за виключенням проміжного продукту №55, який не містить хірального атому вуглецю, були одержані у відповідності до поданих вище процедур (див. Таблицю 1).

В) Одержання кінцевих продуктів

Приклад В-1

Суміш проміжного продукту (9) (0,0125моль), 1Н-імідазолу (0,0584моль) та карбонату калію (0,0586моль) у метанолі (300мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником на протязі 12 годин. Розчинник випарювали, і залишок обробляли водою та СН₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, висушували, відфільтровували, і розчинник випарювали. Залишок було очищено методом колонкової хроматографії над силікагелем (елюент: CH₂Cl₂/CH₃ОН/NH₄ОН 96,5/3,5/0,2). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок кристалізували із 2-пропанон та ДІІЕ. Даний осад відфільтровували та висушували, що давало вихід 1,65г (28%) N-[4-(1Н-імідазол-1-ілметил)-феніл]-2-бензотіазоламіну (сполука 24).

Таблиця 1

					
№ пром. продукт.	№ прикладу	R _w	R _x	R _y	R _z
30	A. 1. b	C(=S)-NH ₂	H	1Н-імідазол-1-іл	CH(C ₂ H ₅) ₂
31	A. 3. b	2-бензотіазоліл	H	Cl	CH(CH ₃)-N(CH ₃) ₂
32	A. 3. b	4-піримідиніл	H	Cl	CH(C ₂ H ₅) ₂
33	A. 3. b	2-хіноксалініл	H	Cl	CH(C ₂ H ₅) ₂
34	A. 4. b	2-бензотіазоліл	CH ₃	ОН	CH(CH ₃)-N(CH ₃) ₂
35	A. 6. b	2-хінолініл	H	ОН	CH(C ₂ H ₅) ₂
36	A. 6. b	2-феніл-4-хінізолініл	H	ОН	CH(C ₂ H ₅) ₂
37	A. 6. b	2-хіноксалініл	H	ОН	CH(C ₂ H ₅) ₂
38	A. 6. b	2-піримідиніл	H	ОН	CH(C ₂ H ₅) ₂
39	A. 7. c	2-бензотіазоліл	H	ОН	
40	A. 7. c	2-бензотіазоліл	H	ОН	
41	A. 7. c	2-бензотіазоліл	H	ОН	
42	A. 8. c	2-бензотіазоліл	H	O-SO ₂ -CH ₃	CH(CH ₃)-N(CH ₃) ₂
43	A. 8. c	2-бензотіазоліл	H	1Н-імідазол-1-іл	
44	A. 8. c	2-бензотіазоліл	H	O-SO ₂ -CH ₃	CH(CH ₃)-N(CH ₃) ₂
45	A. 9	4-піримідиніл	H	ОН	CH(C ₂ H ₅) ₂

46	A. 7. c	2-бензотіазоліл	H	OH	
47	A. 6. b	2-метилтіо-4-піримідиніл	H	OH	CH(C ₂ H ₅) ₂
48	A. 8. 3	6-метил-3-піридазиніл	H	O-SO ₂ -CH ₃	CH(C ₂ H ₅) ₂
49	A. 6. b	6-метил-3-піридазиніл	H	OH	CH(C ₂ H ₅) ₂
50	A. 6. b		H	OH	CH(C ₂ H ₅) ₂
51	A. 3. b	2-піразиніл	H	Cl	CH(C ₂ H ₅) ₂
52	A. 6. b		H	OH	CH(C ₂ H ₅) ₂
53	A. 4. c	2-бензотіазоліл	H	OH	
54	A. 3. b		H	Cl	CH(C ₂ H ₅) ₂
55	A. 6. a	2-бензотіазоліл		=O*	CH(C ₂ H ₅) ₂

*R_x та R_y взято разом

Приклад В-2

Трифенілфосфін (4,8г) та 1Н-триазол (0,018моль) було додано у потоці N₂ при 5°C до розчину проміжного продукту (7) (0,00732моль) у ТГФ. Потім було додано розчин диетилазодикарбоксилату (2,88мл) у ТГФ, дана суміш була приведена до КТ і потім її пермішували на протязі ночі. Було додано воду, розчинник випарювали, підкислювали НСІ (3N), і шари відокремлено. Водний шар промивали ЕтАц, підлужували NH₄ОН та екстрагували ЕтАц. Органічний шар відокремлювали, висушували, відфільтровували, і розчинник випарювали. Залишок було очищено методом колонкової хроматографії над силікагелем (елюент: CH₂Cl₂/CH₃ОН/NH₄ОН 96/4/0,5). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок рекристалізували із (C₂H₅)₂О. Даний осад відфільтровували та висушували, що давало вихід 1г (49%) (±)-N-[4-[2-(диметиламіно)-2-метил-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл)пропіл]феніл]-2-бензотіазоламіну (сполука 38).

Приклад В-3

а) Суміш проміжного продукту (19b) (0,1665моль) та 2-амінобензотіолу (0,2моль) у ТГФ (500мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником на протязі ночі. Дану суміш охолоджували, виливали у воду, екстрагували CH₂Cl₂ та декантували. Органічний шар висушували, відфільтровували, і розчинник випарювали. Залишок було очищено методом колонкової хроматографії над силікагелем (елюент: CH₂Cl₂/CH₃ОН/NH₄ОН 97,5/2,5/0,1). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок кристалізували із 2-бутанону/диетилового ефіру. Даний осад відфільтровували та висушували, що давало вихід 31,2г (49,6%) (±)-N-[4-[2-етил-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл)бутил]феніл]-2-бензотіазоламіну (сполука 25).

б) Сполука (25) (0,0265моль) була відокремлена та очищена методом хіральної колонкової хроматографії над стаціонарною фазою Хіралцел ОJ (елюент: гексан/етанол 50/50). Дві потрібні фракції збирали, і їх розчинник випарювали. Фракцію 1 кристалізували із 2-пропанолу. Осад відфільтровували, промивали 2-пропанолом, потім висушували, що давало вихід 2г (20%) (А)-N-[4-[2-етил-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл)бутил]феніл]-2-бензотіазоламіну (сполука 33).

Фракцію 2 кристалізували із 2-пропанолу. Осад відфільтровували та висушували, що давало вихід 1,9г (19%) (В)-N-[4-[2-етил-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл)бутил]феніл]-2-бензотіазоламіну (сполука 34). Відповідний фільтрат закристалізованої фракції 2 випарювали. Частину залишку розчиняли у 2-пропанолі та переводили у сіль (Е)-2-бутендікислоти (2:3). Осад відфільтровували та висушували, що давало вихід 3г (В)-N-[4-[2-етил-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл)бутил]феніл]-2-бензотіазоламін (Е)-2-бутендіату (2:3) (сполука 35).

с) 2-метил-2-пропанол, сіль калію (0,0127моль) було додано порціями при 0°C до розчину сполуки (25) (0,0106моль) у ТГФ (30мл), і суміш перемішували при 0°C протягом 10 хвилин. Повільно додавали розчин йодметану (0,0127моль) у ТГФ (10мл), і суміш пермішували при КТ на протязі 12 годин. Дану суміш виливали у воду та екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, висушували, відфільтровували, і розчинник випарювали. Залишок було очищено методом колонкової хроматографії над силікагелем (елюент: CH₂Cl₂/CH₃ОН/NH₄ОН 98,5/1,5/0,1). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок кристалізували із 2-бутанону та ДІІЕ. Осад відфільтровували та висушували. Залишок піддавали рекристалізації із 2-бутанону. Даний осад відфільтровували та висушували, що давало вихід 1,5г (36%) (±)-N-[4-[2-етил-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл)бутил]феніл]-N-метил-2-бензотіазоламіну (сполука 32).

Приклад В-4

а) При КТ було додано NaOH (6,35мл; 20N) до розчину 2-амінобензолтіолу (0,0637моль) у диметилсульфоксиді (115мл). Суміш пермішували при КТ протягом 30 хвилин. Було додано (±)-В-[4-[[біс(метилтіо)метилен]аміно]феніл]-N,N,А-триметил-1Н-імідазол-1-етанамін (0,0637моль), одержаний у

відповідності до проміжного продукту (19a). Суміш перемішували при 110°C на протязі ночі, потім виливали на лід, екстрагували ЕтаЦ та промивали HCl (3N). Водний шар підлужували концентрованим розчином NH₄OH та екстрагували ЕтаЦ. Органічний шар відокремлювали, висушували, відфільтровували, і розчинник випарювали. Залишок було відділено методом колонкової хроматографії над силікагелем (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,1 та 90/10/0,1). Дві чисті фракції (F1 та F2) збирали, і їх розчинники випарювали. F1 кристалізували із 2-пропанону. Осад відфільтровували та висушували. Залишок обробляли K₂CO₃ (10%), фільтрували, і розчинник випарювали, що давало вихід 1,12г (5%) (±)-(A)-N-[4-[2-(диметиламіно)-1-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]феніл]-2-бензотіазоламіну (сполука 1). F2 кристалізували із 2-пропанону. Осад відфільтровували та висушували. Залишок рекристалізували із 2-пропанону. Осад фільтрували та висушували, що давало вихід 0,9г (4%) (±)-(B)-N-[4-[2-(диметиламіно)-1-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]феніл]-2-бензотіазоламіну (сполука 2).

б) Сполуку (2) (0,021моль) відокремлювали за допомогою високоефективного рідинного хроматографа марки HPLC Хіралпак AS (елюент: гексан/C₂H₅OH від 87/13 до 70/30). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Фракцію 1 обробляли ДИІЕ. Осад відфільтровували та висушували, що давало вихід 2,54г (B1)-N-[4-[2-(диметиламіно)-1-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]феніл]-2-бензотіазоламіну (32%) (сполука 3). Фракцію 2 обробляли диетиловим ефіром. Осад відфільтровували та висушували, що давало вихід 2,41г (B2)-N-[4-[2-(диметиламіно)-1-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]феніл]-2-бензотіазоламіну (30,3%) (сполука 4).

Приклад В-5

а) 1,1'-карбонілбіс-1H-імідазол (0,122моль) було додано при 60°C до суміші проміжного продукту (21) (0,0612моль) у ТГФ (250мл). Суміш пермішували на протязі ночі, виливали у воду та екстрагували ЕтаЦ. Органічний шар відокремлювали, висушували, відфільтровували, і розчинник випарювали. Залишок було очищено методом колонкової хроматографії над силікагелем (елюент: CH₂Cl/CH₃OH/NH₄OH 99,25/0,75/0,1). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Частину залишку (2г) кристалізували із CH₃OH/2-пропанону/ДИІЕ. Осад відфільтровували та висушували, що давало вихід 1,6г (40%) (±)-метил 2-[[4-[1-(1H-імідазол-1-іл)-2-метилпропіл]феніл]аміно]-3-піридинкарбоксилату (сполука 52).

б) Гідрид літійалюмінію (0,0242моль) було додано порціями при 0°C у потоці N₂ до ТГФ (100мл). Було додано по краплям розчин сполуки (52) (0,022моль) у ТГФ (200мл) при 0°C. Суміш пермішували протягом 7 годин, потім охолоджували до 0°C, гідролізували ЕтаЦ та водою і фільтрували через целіт. Розчинник випарювали, що давало вихід 6,5г (93%) (±)-2-[[4-[1-(1H-імідазол-1-іл)-2-метилпропіл]феніл]аміно]-3-піридинметанолу (сполука 54).

с) Суміш сполуки (54) (0,02моль) та марганцю (IV) диоксиду (65г) у CH₂Cl₂ (200мл) пермішували при КТ на протязі 16 годин. Суміш фільтрували через целіт, і розчинник випарювали, що давало вихід 5,2г (81%) (±)-2-[[4-[1-(1H-імідазол-1-іл)-2-метилпропіл]феніл]аміно]-3-піридинкарбоксальдегіду (сполука 55).

Приклад В-6

2-фенокси-1,3-бензоксазол (0,0123моль) було додано до розчину проміжного продукту (16) (0,0123моль) у N,N-диметилформаміді (20мл). Суміш пермішували та нагрівали із оберненим холодильником при КТ на протязі 12 годин і потім ночі. Було додано ЕтаЦ. Суміш виливали у воду та екстрагували ЕтаЦ. Органічний шар відокремлювали, промивали водою, висушували, відфільтровували, і розчинник випарювали. Залишок було очищено методом колонкової хроматографії над силікагелем (елюент: циклогексан/2-пропанол/NH₄OH 90/10/0,5). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок кристалізували із ДИІЕ. Даний осад відфільтровували та висушували, що давало вихід 2,04г (49,5%) N-[4-[2-етил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)бутил]феніл]-2-бензоксазоламіну (сполука 56).

Приклад В-7

Суміш проміжного продукту (2) (0,0123моль) у 1-хлор-2-пропаноні (1,08мл) та етанолі (20мл) пермішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 3 годин. Суміш охолоджували, і розчинник випарювали. Залишок обробляли CH₂Cl₂ і промивали K₂CO₃ (10%) та водою. Органічний шар висушували, відфільтровували та випарювали. Залишок кристалізували із 2-пропанону та (C₂H₅)₂O, що давало вихід 3,08г (80%) (±)-N-[4-[1-(1H-імідазол-1-іл)-2-метилпропіл]феніл]-4-метил-2-тіазоламіну (сполука 50).

Приклад В-8

Суміш проміжного продукту (2) (0,0269моль) та 2-бром-1,1-диетоксиетану (0,035моль) у HCl (11,8мл; 3N) та етанолі (200мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 3 годин. Дану суміш охолоджували та випарювали. Залишок обробляли CH₂Cl₂ та K₂CO₃ (10%) і екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар промивали водою та K₂CO₃ (10%), висушували, відфільтровували, і розчинник випарювали. Залишок було очищено методом колонкової хроматографії над силікагелем (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0,2). Чисті фракції збирали і випарювали. Залишок кристалізували із 2-пропанону та ДИІЕ, що давало вихід 0,9г (11%) (±)-N-[4-[1-(1H-імідазол-1-іл)-2-метилпропіл]феніл]-2-тіазоламіну (сполука 51).

Приклад В-9

Метанімідацетат (0,0309моль) було додано до розчину сполуки 113 (0,0155моль) у 1-метил-2-піролідінону (35мл). Суміш пермішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 2 годин, потім охолоджували, виливали у воду та екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, висушували, відфільтровували, і розчинник випарювали. Залишок (28,4г) було очищено методом колонкової хроматографії над силікагелем (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0,1). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок кристалізували із CH₃OH. Осад відфільтровували, промивали диетиловим ефіром та висушували, що давало вихід 1,66г (±)-N-[4-[2-етил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)бутил]феніл]тіазол[5,4-d]піримідин-2,7-діаміну (сполука 117).

Приклад В-10

Суміш проміжної сполуки 43 (0,0089моль) та CH_3ONa 30% у CH_3OH (0,0445моль) у CH_3OH (81мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником на протязі 15 годин. Суміш охолоджували, виливали у воду, насичували NaCl та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, висушували, відфільтровували, і розчинник випарювали. Залишок (3,3г) було очищено методом колонкової хроматографії над силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,2; 15-40мкм). Дві чисті фракції збирали, і їх розчинники випарювали. Фракцію 1 кристалізували із 2-бутанону та диетилового ефіру. Осад відфільтровували та висушували, що давало вихід 0,6г (A)-N-[4-[1-(1H-імідазол-1-іл)-3-метокси-2-метилпропіл]феніл]-2-бензотіазоламіну (сполука 86).

Приклад В-11

NaBH₃CN (0,009моль) було додано порціями при -4 °С у потоці N₂ до розчину проміжної сполуки 56 (0,009моль) у метанолі (100мл). Суміш перемішували протягом 1 години, потім виливали у K₂CO₃ (10%) та на лід і екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, висушували, відфільтровували, і розчинник випарювали. Залишок було очищено методом колонкової хроматографії над силікагелем (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH від 95,5/4,5/0,2 до 93/7/0,3; 15-40мкм). Дві чисті фракції збирали, і їх розчинники випарювали. Залишок кристалізували із 2-бутанону. Осад відфільтровували, промивали диетиловим ефіром та висушували, що давало вихід 0,61г (В)-N-[4-[2-(диметиламіно)-1-(1-метил-1Н-імідазол-5-іл)пропіл]феніл]-2-бензотіазоламіну(18%) (сполука 109).

Приклад В-12

SnCl₂ (0,156моль) та HCl 12N (0,562моль) були додані до суміші сполуки 126 (0,039моль) в оцтовій кислоті (159мл). Суміш пермішували та нагрівали із оберненим холодильником на протязі ночі, потім виливали на лід, підлужували концентрованим розчином NH₄OH та екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, фільтрували через целіт, висушували, відфільтровували, і розчинник випарювали. Залишок було очищено методом колонкової хроматографії над силікагелем (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97,5/2,5/0,2; 15-40мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок кристалізували із 2-бутанону та диетилового ефіру. Осад відфільтровували та висушували, що давало вихід 1,19г (8%) (±)-N-[4-[2-етил-1-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)бутил]феніл]-2-бензотіазоламіну (сполука 110).

Приклад В-13

Сполуку 34 (0,0053моль) розчиняли у киплячому етилацетаті (15мл). При перемішуванні по краплям було додано H_3PO_4 (85%; 2,5 мл). Утворився маслянистий осад. Надосадову рідину було видалено шляхом декантації, і на залишкове масло було вилито 2-пропанон (20мл). Суміш піддали енергійному перемішуванню. Осад відфільтровували та висушували, що дало вихід 3,0г (82%) (В)-N-[4-[2-етил-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл)бутил]феніл]-2-бензотіазоламін моногідратфосфату (1:3) (сполука 87).

Суміш проміжного продукту (26) (0,156моль), 1Н-1,2,4-триазолу (0,313моль) та K_2CO_3 (0,313моль) у CH_3CN (800мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником на протязі 12 годин. Розчинник випарювали. Залишок обробляли CH_2Cl_2/H_2O . Органічний шар відокремлювали, висушували, відфільтровували, і розчинник випарювали. Залишок було очищено методом колонкової хроматографії над силікагелем (елюент: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 98/2/0,1). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок кристалізували із діетилового ефіру. Осад відфільтровували та висушували, що давало вихід 16,8г ($\pm$)-N-[4-[2-етил-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл)бутил]феніл]-2-бензотіазоламіну (26%) (сполука 25).

Приклад В-15

n-Бутиллітій (1,6М; 0,0607моль) було додано по краплям при -70 °С у потоці N_2 до розчину 1-метил-1Н-імідазолу (0,0607моль) у ТГФ (60мл). Суміш перемішували при -70°С протягом 30 хвилин. Було додано по краплям проміжну сполуку 24 (0,0243моль) у ТГФ (60мл). Дану суміш пермішували та виливали у воду та NH_4Cl . Органічний шар відокремлювали, висушували, відфільтровували, і розчинник випарювали. Залишок було очищено методом колонкової хроматографії над силікагелем (елюент: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 98/2/0,2). Дві цисті фракції збирали, і їх розчинники випарювали. Залишок кристалізували із діетилового ефіру та метилетилкетону. Осад відфільтровували та висушували, що давало вихід 2,4г (24%) (А)-А-[4-(2-бензотіазоліламіно)феніл]-А-[1-(диметиламіно)етил]-1-метил-1Н-імідазол-2-метанолу (сполука 127) та 0,66г(6%) (В)-А-[4-(2-бензотіазоліламіно)феніл]-А-[1-(диметиламіно)етил]-1-метил-1Н-імідазол-2-метанолу (сполука 128).

Приклад В-16

(А)-А-[4-(2-бензотіазоліламіно)феніл]-А-[1-(диметиламіно)етил]-1-метил-1Н-імідазол-5-метанол (сполука 130) було одержано у спосіб, подібний до наведеного у Прикладі В-15, за виключенням того, що хлортриетилсилан (еквімолярний до 1-метил-1Н-імідазолу) було додано до реакційної суміші перед введенням проміжної сполуки 24.

Суміш проміжної сполуки 19b (0,0409моль) у 1-метил-2-піролідіноні (40мл) було додано по краплям до розчину аміно-пропандінітрилу (0,045моль) у 1-метил-2-піролідіноні (100мл). Дану суміш перемішували при КТ на протязі 15 годин, потім виливали у воду та екстрагували ЕтАц. Органічний шар відокремлювали, висушували, відфільтровували, і розчинник випарювали. Залишок було очищено методом колонкової хроматографії над силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок кристалізували із метилетилкетону та диетилового ефіру. Осад відфільтровували та висушували, що давало вихід 0,96г ($\pm$)-5-аміно-2-[4-[2-етил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)бутил]феніл]аміно-4-тіазолкарбонітрилу (сполука 113).

У наступних Таблицях 1-6 подано перелік сполук формули (I), що були одержані у відповідності до вищенаведених прикладів.

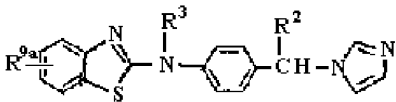
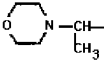
С. Фармакологічні приклади

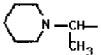
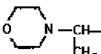
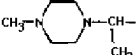
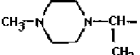
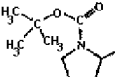
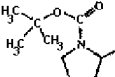
Приклад С.1: Інгібування метаболізму ретиноївої кислоти (РК)

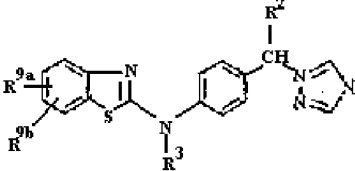
У відповідності до відомих в даній галузі протоколів вирощували клітини раку молочної залози людини MCF-7 як вихідні культури. За день до проведення експерименту з метою моделювання РК-метаболізму до вихідних культур додавали РК. На початку експерименту суспензії клітин інкубували у тканевому культурному середовищі, що містить ³H-РК як субстрат. До інкубаційних сумішей додавали різні концентрації тестових сполук (розчинених у 1% диметилсульфоксиді), і по завершенню інкубації неметаболізовану РК відокремлювали від її полярних метаболітів. Фракцію, що містить полярні, мічені ³H метаболіти, збирали і аналізували за допомогою сцинтиляційного лічильника. Для кожного експерименту паралельно проводили контрольну та сліпу інкубації. Всі сполуки, що були ви-пробовані, тобто сполуки з номерами 1-4, 8, 10,16-18,24,25,27,29-31, 33, 34,35, 37,40,44-47,49-51, 53, 56 та 58, мали значення IC₅₀ нижче 1 x 10⁻⁸ М, де IC₅₀ визначається як концентрація, що потрібна для зменшення кількості метаболітів на 50% по відношенню до контрольної.

Приклад С.2: Тест із вагінальної кератинізації оварієктомізованих щурів

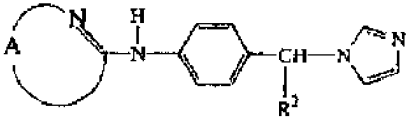
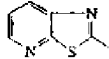
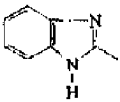
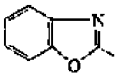
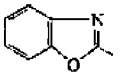
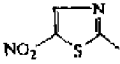
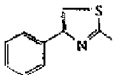
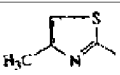
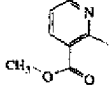
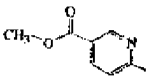
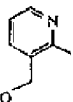
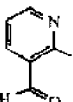
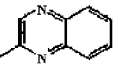
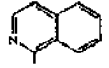
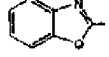
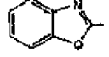
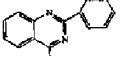
Щурам, що були піддані оварієктомізації, вводили підшкірно розчин кунжутної олії, що містив 100мкг естрадіол ундецилату, в об'ємі 0,1мл на 100г маси тіла, а контрольним тваринам вводили кунжутну олію.

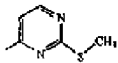
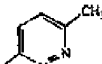
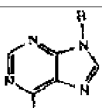
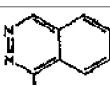
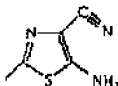
Таблиця 1					
					
№ сполуки	№ прикладу	R ²	R ³	R ^{9a}	Фізичні дані
1	В.4.а	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	H	(±)-(A)
2	В.4.а або В.5.а	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	H	(±)-(B)
3	В.4.б	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	H	(B1)
4	В.4.б	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	H	(B2)
5	В.5.а	3-фторфеніл	H	H	(±)
6	В.5.а	CH ₃	H	H	(±)
7	В.5.а	Феніл	H	H	(±)
8	В.5.а	Циклогексил	H	H	(±)
9	В.5.а	4-фторфеніл	H	H	(±)
10	В.5.а	CH(CH ₃)N(CH ₃)(C ₂ H ₅)	H	H	(±)
11	В.5.а	CH(CH ₃)COOC ₂ H ₅	H	H	(±)
12	В.5.а	CH(C ₂ H ₅)N(CH ₃) ₂	H	H	(±)-(A)
13	В.5.а	CH(C ₂ H ₅)N(CH ₃) ₂	H	H	(±)-(B)
14	В.5.а	CH(CH ₃)-О-феніл	H	H	(±)-(A)
15	В.5.а	C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	(±)
16	В.3.а або В.4.а	CH(CH ₃) ₂	H	H	(±)
17	В.4.а	CH(C ₂ H ₅) ₂	H	6-OCH ₃	(±)
18	В.4.а	CH(C ₂ H ₅) ₂	H	H	(±)
19	В.3.с	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	CH ₃	H	(±)-(B)
20	В.3.а + б	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	6-OC ₂ H ₅	(±)-(A)
21	В.3.а + б	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	5-CF ₃	(±)-(B)
22	В.3.а + б	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	5-CF ₃	(±)-(A)
24	В.1	H	H	H	-
59	В.13	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	H	(B1)/HBr(1:2)/ H ₂ O (1:1)
60	В.13	CH(C ₂ H ₅) ₂	H	H	HBr(1:2)/H ₂ O(1:1)
61	В.3.а	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	H	(B)
62	В.3.б	C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	(A)
63	В.3.б	C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	(B)
64	В.5.а	CH(CH ₃)N(CH ₃)(CH ₂ -Ф)	H	H	(A)
65	В.5.а		H	H	(B)
66	В.3.а	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	6-F	(A)
67	В.3.а	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	6-CH ₃	(B)
68	В.3.а	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	6-F	(B)
69	В.3.а	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	6-CH ₃	(A)

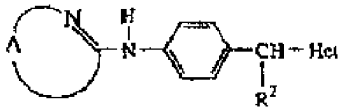
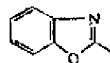
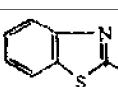
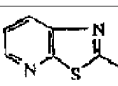
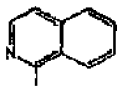
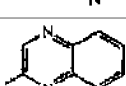
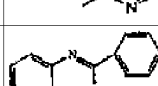
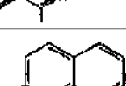
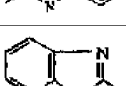
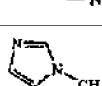
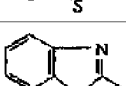
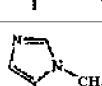
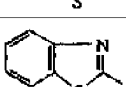
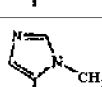
70	B.5.a		H	H	(A)
71	B.5.b	CH(CH ₃)-CH ₂ OH	H	H	(A+B)
72	B.5.a		H	H	(A)
73	B.3.a	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	6-OCH ₃	(A)
74	B.3.a	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	6-Cl	(A)
75	B.3.a	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	6-OCH ₃	(B)
76	B.14		H	H	(A)
77	B.3.a	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	6-Cl	(B)
78	B.3.b	CH(C ₂ H ₅)N(CH ₃) ₂	H	H	(B1); Т.пл.236°С
79	B.3.b	CH(C ₂ H ₅)N(CH ₃) ₂	H	H	(B2)
80	B.5.a		H	H	(A)
81	B.5.a		H	H	(B)
82	B.5.b		H	H	(A)
83	B.5.b		H	H	(B)
84	B.5.a		H	H	(A)
85	B.5.a		H	H	(B)
86	B.10	CH(CH ₃)CH ₂ OCH ₃	H	H	(A)

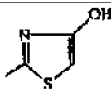
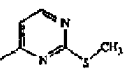
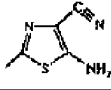
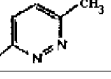
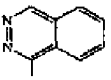
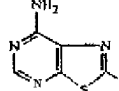
Таблиця 2						
						
№ сполуки	№ прикладу	R ²	R ³	R ^{9a}	R ^{9b}	Фізичні дані
25	B.3.a; B.4.a або B.14	CH(C ₂ H ₅) ₂	H	H	H	(±)
26	B.4.a	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	H	H	(±)-(A)
27	B.4.a	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	H	H	(±)-(B)
28	B.4.b	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	H	H	(B1)
29	B.4.b	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	H	H	(B2)
30	B.4.a	CH(C ₂ H ₅) ₂	H	5-OCH ₃	6-OCH ₃	(±)
31	B.4.a	CH(C ₂ H ₅) ₂	H	6-OCH ₃	H	(±)
32	B.3.c	CH(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃	H	H	(±)
33	B.3.b	CH(C ₂ H ₅) ₂	H	H	H	(A)
34	B.3.b	CH(C ₂ H ₅) ₂	H	H	H	(B); Т.пл.138°С
35	B.3.b	CH(C ₂ H ₅) ₂	H	H	H	(B); (E)-2-бутендіат (2:3)
36	B.3.a	4-фторфеніл	H	H	H	(±)
37	B.3.a	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	(±)
38	B.2	C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	(±)
39	B.2	H	H	H	H	-
40	B.1	Циклогексил	H	H	H	(±)
41	B.1	CH ₃	H	H	H	(±)
42	B.1	3-фторфеніл	H	H	H	(±)
43	B.1	Феніл	H	H	H	(±)
87	B.13	CH(C ₂ H ₅) ₂	H	H	H	(B):гідрат (1:1) фосфат (1:3)

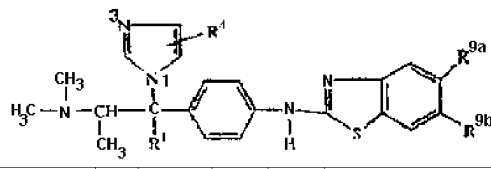
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

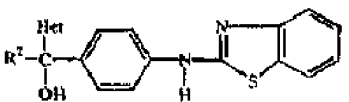
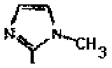
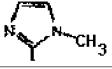
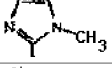
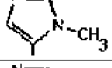
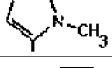
Таблиця 3				
				
№ сполуки	№ прикладу	R ²		Фізичні дані
44	B.5.a	CH(C ₂ H ₅) ₂		(±)
45	B.4.a	CH(CH ₃) ₂		(±); Т.пл.228,7°С
46	B.5.a	CH(C ₂ H ₅) ₂		(±)
47	B.5.a	CH(CH ₃) ₂		(±); Т.пл.173,6°С
48	B.6	H		Т.пл.>300°С
49	B.7	CH(CH ₃) ₂		(±); Т.пл.205,4°С
50	B.7	CH(CH ₃) ₂		(±); Т.пл.174,7°
51	B.8	CH(CH ₃) ₂		(±); Т.пл.150,9°С
52	B.5.a	CH(CH ₃) ₂		(±)
53	B.5.a	CH(CH ₃) ₂		(±); Т.пл.188,5°С
54	B.5.b	CH(CH ₃) ₂		(±)
55	B.5.c	CH(CH ₃) ₂		(±)
88	B.5.a	CH(C ₂ H ₅) ₂		-
89	B.1	CH(C ₂ H ₅) ₂		-
90	B.5.a	CH(C ₂ H ₅) ₂		Нітрат (1:1)
91	B.3.b	CH(C ₂ H ₅) ₂		(А);Т.пл.145°С
92	B.3.b	CH(C ₂ H ₅) ₂		(В);Т.пл.170°С
93	B.5.a	CH(C ₂ H ₅) ₂		Т.пл.212°С
94	B.5.a	CH(C ₂ H ₅) ₂		-
95	B.5.a	CH(C ₂ H ₅) ₂		-

96	B.5.a	CH(C ₂ H ₅) ₂		-
97	B.5.a	CH(C ₂ H ₅) ₂		-
98	B.5.a	CH(C ₂ H ₅) ₂		HCl (1:2)
99	B.5.a	CH(C ₂ H ₅) ₂		-
100	B.5.a	CH(C ₂ H ₅) ₂		-
101	B.17	CH(C ₂ H ₅) ₂		-

Таблиця 4					
					
№ сполуки	№ прикладу		R ²	Het	Фізичні дані
56	B.6		CH(C ₂ H ₅) ₂		(±)
57	B.1		H		-
58	B.2		CH(C ₂ H ₅) ₂		(±)
102	B.1		CH(C ₂ H ₅) ₂		-
103	B.1		CH(C ₂ H ₅) ₂		-
104	B.1		CH(C ₂ H ₅) ₂		-
105	B.2		CH(C ₂ H ₅) ₂		-
106	B.2		CH(C ₂ H ₅) ₂		-
107	B.2		CH(C ₂ H ₅) ₂		-
108	B11		C(CH ₃) ₂ N(CH ₅) ₂		(A)
109	B11		C(CH ₃) ₂ N(CH ₅) ₂		(B)
110	B12		CH(C ₂ H ₅) ₂		(±)

111	B.7		$\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$		-
112	B.2		$\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$		-
113	B17		$\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$		(±)
114	B14		$\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$		-
115	B.1		$\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$		-
116	B.1		$\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$		-
117	B.9		$\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$		(±)

Таблиця 5						
						
№ сполуки	№ прикладу	R ¹	R ⁴	R ^{9a}	R ^{9b}	Фізичні дані
118	B.3.a	H	H	OCH ₃	OCH ₃	(A)
119	B.3.a	H	H	OCH ₃	OCH ₃	(B)
120	B.3.a	H	H	CH ₃	CH ₃	(A)
121	B.3.a	H	H	CH ₃	CH ₃	(B)
122	B.5.a	CH ₃	H	H	H	
123	B.1	H	4-феніл	H	H	(A)/HCl (1:2)/H ₂ O (1:2)
124	B.1	H	4-CH ₃	H	H	
125	B.14	H	2-CH ₃	H	H	

Таблиця 6					
					
№ сполуки	№ прикладу	R ²	Het	Фізичні дані	
126	B.15	$\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$		(±)	
127	B.15	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_5)_2$		(A)	
128	B.15	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_5)_2$		(B)	
129	B.16	$\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$			
130	B.16	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_5)_2$		(A)	
131	B.15	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_5)_2$		(A)	

У Таблиці 7 наведено дані експериментального (колонка "експ") та теоретичного (колонка "теор")

елементного аналізів на вуглець, водень та азот для сполук, одержаних у наведеному вище експериментальному розділі.

5

10

15

20

25

30

35

Таблиця 7						
№ сполуки	Вуглець		Водень		Азот	
	Експ.	Теор.	Експ.	Теор.	Експ.	Теор.
5	68.85	68.98	4.64	4.28	13.43	13.99
7	70.09	72.23	4.54	4.74	14.21	14.65
8	69.45	71.10	6.14	6.23	14.33	14.42
9	68.43	68.98	4.42	4.28	13.64	13.99
10	67.35	67.49	6.51	6.44	17.57	17.89
11	63.89	65.00	5.34	5.45	13.50	13.78
12	67.46	67.49	6.21	6.44	17.87	17.89
13	67.70	67.49	6.56	6.44	18.16	17.89
14	68.66	70.40	5.18	5.20	12.77	13.14
16	69.13	68.94	5.52	5.78	15.77	16.08
19	67.64	67.49	6.52	6.44	18.10	17.89
21	59.26	59.31	5.13	4.98	15.42	15.72
22	59.12	59.31	5.07	4.98	15.50	15.72
25	66.72	36.81	6.11	6.14	18.50	18.55
28	63.08	63.47	6.04	5.86	21.92	22.20
29	62.56	63.47	6.04	5.86	21.53	22.20
30	62.60	63.13	6.10	6.22	15.25	16.01
31	64.89	64.84	6.11	6.18	16.77	17.18
27	62.85	63.47	5.68	5.86	21.86	22.20
33	66.64	66.81	6.32	6.14	18.37	18.55
34	67.47	66.81	6.18	6.14	17.87	18.55
35	58.31	58.79	5.04	5.30	12.37	12.70
38	64.23	64.26	6.01	6.16	21.46	21.41
39	61.01	62.52	4.31	4.26	22.04	22.78
40	66.82	67.84	5.81	5.95	17.80	17.98
41	62.31	63.54	4.62	4.70	21.25	21.79
43	69.00	68.91	4.42	4.47	18.44	18.26
47	69.79	72.27	6.19	6.06	16.15	16.85
51	64.30	64.40	6.07	6.08	18.67	18.78
57	62.52	62.52	4.35	4.26	22.56	22.78

У перший, другий та третій дні тваринам, що були піддані випробуванням, вводили для лікування *per os* одноразову дозу тестової сполуки, а контрольним тваринам - носій ліків (PEG 200). Через день після останнього лікування тварин було умертвлено, і їх вагінальні органи оброблені для гістологічної оцінки згідно методики, що наведена у J. Pharmasol. Exp. Ther. 261 (2), 773-779 (1992). Доза, при якій 50% тварин, що були піддані випробуванням, виявили повне подавлення індуктованих естрадіол ундецилатом кератинізаційних ефектів, визначається як активна доза. Сполуки з номерами 2-5, 8, 15-19, 25, 27-29, 31, 32, 34, 42, 46 та 56 мали найбільш низьку активну дозу (НАД), що дорівнює або нижче 2,5мг/кг. Інші сполуки, що випробувались, мали НАД вище 2,5мг/кг.

D. Приклади на складення композицій

Наступні рецептури є прикладами типових фармацевтичних композицій, придатних для соматичного або місцевого призначення тваринним та людським суб'єктам у відповідності до даного винаходу.

Термін "Активний інгредієнт" (A.I.), що використовується в даних прикладах, стосується сполуки формули (I) або її фармацевтичне прийнятної кислоти солі приєднання.

Приклад D.1: розчин для орального призначення

9г метил 4-гідроксibenзоату та 1г пропіл 4-гідрокси-бензоату розчиняли у 4л киплячої очищеної води. У 3л цього розчину спочатку розчиняли 10г 2,3-дигідроксибутандикислоти і потім 20г A.I. Останній розчин було сполучено із залишковою частиною першого, і додано 12л 1,2,3-пропан-тріолу та 3л 70% розчину сорбітолу. 40г натрій-сахарину розчиняли у 0,5л води, і було додано 2мл малиноврі та 2мл аїгурсової есенцій. Останній розчин об'єднували з попереднім, додавали воду у кількості, потрібній для доведення об'єму до 20л, і одержували розчин для орального призначення, що містить 5мг A.I. на чайну ложку (5мл). Отриманим розчином заповнювали придатні посудини.

Приклад D.2: краплі для орального призначення

500г A.I. було розчинено у 0,5л 2-гідроксипропанової кислоти та 1,5л поліетиленгліколя при 60-80°C. Після охолодження до 30-40°C було додано 35л поліетиленгліколя, і суміш добре перемішували. Потім було додано розчин 1750г натрій-сахарину у 2,5л очищеної води, і при перемішуванні додано 2,5л кокосової віддушки та поліетиленгліколь у кількості, потрібній для доведення об'єму до 50л, в результаті чого отримували розчин крапель для орального призначення, що містить 10мг/мл A.I. Отриманим розчином заповнювали придатні

посудини.

Приклад D.3: капсули

20г А.І., 6г лаурилсульфату натрію, 56г крохмалю, 56г лактози, 0,8г колоїдного диоксиду кремнію та 1,2г стеарату магнію піддавали енергійному перемішуванню. Одержаною в результаті сумішшю заповнювали 1000 придатних затверділих желатинових капсул, кожна з яких містить 20мг А.І.

Приклад D.4: розчин для ін'єкцій

0,5мг А.І. 1,50мг безводної глюкози та 0,332мл концентрованої соляної кислоти змішували з 0,8мл води для ін'єкцій. Було додано гідроксид натрію до рН=3,2±0,1 та воду до 1мл. Даний розчин стерилізували і заповнювали

Приклад D.5: таблетки з покриттям

Серцевина таблеток

Суміш 100г А.І., 570г лактози та 200г крохмалю добре перемішували і потім зволожували розчином 5г додецилсульфату натрію та 10г полівінілпіролідону (Kollidon-K 90 ®) у приблизно 200мл води. Вологу поршкову суміш просіювали, висушували і знову просіювали. Потім додавали 100г мікрокристалічної целюлози (Avicel ®) та 15г гідратованої рослинної олії (Sterotex ®). Суміш добре перемішували та пресували у таблетки, що давало, загалом, 10000 таблеток, кожна містить 10мг активного інгредієнта.

Покриття

До розчину 10г метилцелюлози (Methocel 60 HG ®) у 75мл денатурованого етанолу додавали розчин 5г етилцелюлози (Ethocel 22 cps ®) у 150мл дихлорметану. Потім додавали 75мл дихлорметану та 2,5мл 1,2,3-пропантриолу. 10г поліетиленгліколю розтоплювали та розчиняли у 75мл дихлорметану. Останній розчин додавали до попереднього, і потім додавали 2,5г октадеканоату магнію, 5г полівініл піролідону та 30мл концентрованої забарвленої суспензії (Opaspray K-1-2109 ®), і всю суміш гомогенізували. Отриману у такий спосіб суміш наносили на таблетки за допомогою апарату для нанесення покриття.

Приклад D.6: 2% крем

75г стеарилового спирту, 2мг цетилового спирту, 20мг сорбітан моностеарату та 10мг ізопропіл мірістату вводили у посудину з подвійними стінками та нагрівали до цілковитого розтоплення суміші. Дану суміш додавали до окремо отриманої суміші, що містить очищену воду, 200мг пропіленгліколю та 15мг полісорбату 60, з температурою від 70 до 75°C, з використанням гомогенізатора для рідин. Отриману емульсію охолоджували при неперервному перемішуванні до температури нижче 25°C. Потім при неперервному перемішуванні до емульсії додавали розчин 20мг А.І., 1мг полісорбату 80, очищену воду та розчин 2мг безводного сульфату натрію у очищеній воді. Гомогенізованим кремом, що містить 1г А.І., заповнювали придатні тубики.

Приклад D.7: 2% гель для місцевого призначення

До розчину 200мг гідроксипропіл б-циклодекстину в очищеній воді додавали 20мг А.І. при перемішуванні. Додавали соляну кислоту до повного розчинення і потім гідроксид натрію до рН 6,0. Даний розчин додавали до дисперсії 10мг карагену РJ у 50мг пропіленгліколю при перемішуванні. При повільному перемішуванні дану суміш нагрівали до 50°C і потім охолоджували до приблизно 35°C, після чого додавали 50мг етилового спирту 95 об'ємн.%. Додавали залишок очищеної води у кількості, потрібній для доведення маси до 1г, і одержану суміш перемішували до гомогенного стану.

Приклад D.8: 2% крем для місцевого призначення

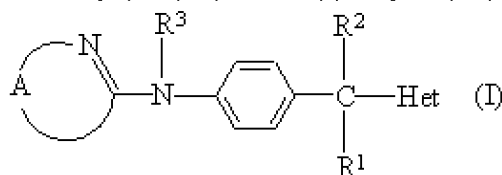
До розчину 200мг гідроксипропіл б-циклодекстину в очищеній воді додавали 20мг А.І. при перемішуванні. Додавали соляну кислоту до повного розчинення і потім гідроксид натрію до рН 6,0. При перемішуванні додавали 50мг гліцерину та 35мг полісорбату 60, і дану суміш нагрівали до 70°C. Одержану в результаті суміш додавали при повільному перемішуванні до суміші 100мг мінерального масла, 20мг стеарилового спирту, 20мг цетилового спирту, 20мг гліцерол моностеарату та 15мг сорбату 60 з температурою 70°C. Після охолодження до температури нижче 25°C додавали залишок очищеної води у кількості, потрібній для доведення маси до 1г, і одержану суміш перемішували до гомогенного стану.

Приклад D.9: 2% ліпосомна композиція

Суміш 2г тонкоподрібненого А.І., 20г фосфатиді л холіну, 5г холестерину та 10г етилового спирту перемішували та нагрівали до 55-60°C до повного розчинення, і додавали при перемішуванні до розчину 0,2г метил парабену, 0,02г пропіл парабену, 0,15г динатрій едетату та 0,3г хлориду натрію у очищеній воді. Додавали гідроксипропілметилцелюлозу в очищеній воді до 100г і продовжували перемішування до повного набрякання.

Формула винаходу

1. N-[4-(гетероарилметил)феніл]-гетероариламіни формули (I)



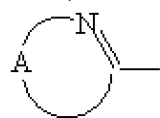
їх N-оксиди, фармацевтично прийнятні солі приєднання та стереохімічні ізомерні форми, де:

R¹ - водень, гідрокси, C₁₋₆ алкіл або арил;

R² - водень; C₁₋₁₂ алкіл; C₃₋₇ циклоалкіл; C₂₋₈ алкеніл; арил; піролідиніл, заміщений за необхідності C₁₋₄ алкілом або C₁₋₄ алкілоксикарбонілом; або C₁₋₁₂ алкіл, заміщений одним чи двома замісниками, вибраними з C₃₋₇ циклоалкілу, гідрокси, C₁₋₄ алкілокси, ціано, аміно, моно- та ді(C₁₋₄ алкіл)аміно, моно- та ді(арил)аміно, арил C₁₋₄ алкіламіно, (C₁₋₄ алкіл)(арил C₁₋₄ алкіл)аміно, піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу, заміщеного за необхідності C₁₋₄ алкілом, морфолінілом, пергідроазепінілом, карбоксилом, C₁₋₄ алкілоксикарбонілом, амінокарбонілом, моно- та ді(C₁₋₄ алкіл)амінокарбонілом, арилом, арилокси та арилтію;

R³ - це водень, C₁₋₆ алкіл, арил або C₁₋₆ алкіл, заміщений арилом;

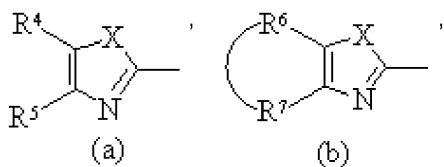
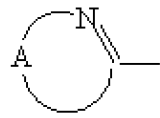
Het - це ненасичений гетероцикл, вибраний із імідазолілу, триазолілу, тетразолілу та піридинілу; кожен з ненасичених гетероциклів може за необхідності бути заміщений аміном, меркапто, C₁₋₆ алкілом, C₁₋₆ алкілтію або арилом;



- це ненасичений моно- або біциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає піридиніл,

піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, хінолініл, ізохінолініл, пуриніл, фталазиніл, цинолініл, хіназолініл та хіноксалініл; кожен з ненасичених моно- або біциклічних гетероциклів може за необхідності бути заміщений одним, двома чи трьома замісниками, вибраними із гідрокси, гало, нітро, аміно, C₁₋₆ алкілу, гідрокси C₁₋₆ алкілу, гало C₁₋₆ алкілу, C₁₋₆ алкілокси, C₁₋₆ алкілтію, формілу, карбоксилу, моно- або ді(C₁₋₆ алкіл)аміно, C₁₋₆ алкілоксикарбонілу або арилу; або

є радикалом формули



де:

кожен X незалежно є NR⁸, O, S, S(=O) або S(=O)₂; де R⁸ є воднем, C₁₋₆ алкілом, арилом або арил C₁₋₆ алкілом;

R⁴ та R⁵ кожен незалежно є воднем, гідрокси, гало, ціано, нітро, аміно, C₁₋₆ алкілом, гідрокси C₁₋₆ алкілом, гало C₁₋₆ алкілом, C₁₋₆ алкілокси, формілом, карбоксилом, моно- або ді(C₁₋₆ алкіл)аміно, C₁₋₆ алкілоксикарбонілом або арилом;

R⁶, R⁷ є двовалентним радикалом формули:

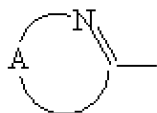
-CR ⁹ =CR ⁹ -CR ⁹ =CR ⁹ -	(b-1);
-N=CR ⁹ -CR ⁹ =CR ⁹ -	(b-2);
-CR ⁹ =N-CR ⁹ =CR ⁹ -	(b-3);
-CR ⁹ =CR ⁹ -N=CR ⁹ -	(b-4);
-CR ⁹ =CR ⁹ -CR ⁹ =N-	(b-5);
-CR ⁹ =N-N=CR ⁹ -	(b-6);
-CR ⁹ =N-CR ⁹ =N-	(b-7);
-CR ⁹ =CR ⁹ -N=N-	(b-8);
-N=N-CR ⁹ =CR ⁹ -	(b-9);
-N=CR ⁹ -N=CR ⁹ -	(b-10);
-N=CR ⁹ -CR ⁹ =N-	(b-11);
-CR ⁹ =N-N=N-	(b-12);
-N=CR ⁹ -N=N-	(b-13);
-N=N-CR ⁹ =N-	(b-14) або
-N=N-N=CR ⁹ -	(b-15);

де кожен R⁹ незалежно є воднем, гідрокси, гало, нітро, аміно, C₁₋₆ алкілом, гідрокси C₁₋₆ алкілом, гало C₁₋₆ алкілом, C₁₋₆ алкілокси, формілом, карбоксилом, моно- або ді(C₁₋₆ алкіл)аміно, C₁₋₆ алкілоксикарбонілом або арилом; та арил є фенолом або фенолом, заміщеним одним, двома чи трьома замісниками, вибраними з гідрокси, гало, ціано, аміно, моно- або ді(C₁₋₆ алкіл)аміно, C₁₋₆ алкілу, гало C₁₋₆ алкілу, гідрокси C₁₋₆ алкілу, C₁₋₆ алкілокси, формілу, карбоксилу та C₁₋₆ алкілоксикарбонілу; або два суміжних атоми вуглецю у фенілі можуть бути заміщені єдиним двовалентним радикалом з формулою C₁₋₁₂ алкандіілу чи гало C₁₋₁₂ алкандіілу.

2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R¹ є воднем, C₁₋₆ алкілом або арилом;

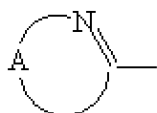
R² є воднем; C₁₋₁₂ алкілом; C₃₋₇ циклоалкілом; C₂₋₈ алкенілом; арилом; або C₁₋₁₂ алкілом, заміщеним одним

чи двома замісниками, вибраними з C_{3-7} циклоалкілу, гідрокси, C_{1-4} алкілокси, ціано, аміно, моно- та ді(C_{1-4} алкіл)аміно, моно- та ді(арил)аміно, арил C_{1-4} алкіламіно, (C_{1-4} алкіл)(арил C_{1-4} алкіл)аміно, піролідінілу, піперидінілу, піперазінілу, морфолінілу, пергідроазепінілу, карбоксилу, C_{1-4} алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу, моно- та ді(C_{1-4} алкіл)амінокарбонілу, арилу, арилокси та арилтіо;



є ненасиченим моно- або біциклічним гетероциклом, вибраним з групи, що включає 2-піридиніл,

10 3-піридазиніл, 2-піримідиніл, 4-піримідиніл, 2-піразиніл, 2-хінолініл, 1-ізохінолініл, 3-ізохінолініл, 1-фталазиніл, 3-цинолініл, 2-хіназолініл, 4-хіназолініл та 2-хіноксалініл; кожен з ненасичених моно- або біциклічних гетероциклів може за необхідності бути заміщений одним, двома чи трьома замісниками, вибраними із гідрокси, гало, нітро, аміно, C_{1-6} алкілу, гідрокси C_{1-6} алкілу, гало C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілокси, формілу, карбоксилу, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно, C_{1-6} алкілоксикарбонілу або арилу; або



є радикалом формули (а) або (b), де R^4 та R^5 кожен незалежно є воднем, гідрокси, гало, нітро,

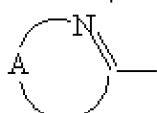
аміно, C_{1-6} алкілом, гідрокси C_{1-6} алкілом, гало C_{1-6} алкілом, C_{1-6} алкілокси, формілом, карбоксилу, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно, C_{1-6} алкілоксикарбонілом або арилом.

3. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^1 - це водень, гідрокси, C_{1-6} алкіл;

R^2 - це водень; C_{1-12} алкіл; C_{3-7} циклоалкіл; піролідініл, заміщений за необхідності C_{1-4} алкілом або C_{1-4} алкілоксикарбонілом; арил або C_{1-12} алкіл, заміщений одним чи двома замісниками, вибраними з гідрокси, C_{1-4} алкілокси, моно- та ді(C_{1-4} алкіл)аміно, (C_{1-4} алкіл)(арил C_{1-4} алкіл)аміно, C_{1-4} алкілоксикарбонілу, морфолінілу, піперидінілу, піперазінілу, заміщеного за необхідності C_{1-4} алкілом, та арилокси;

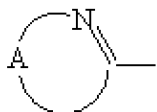
R^3 - це водень та C_{1-6} алкіл;

Het - це імідазоліл, заміщений за необхідності C_{1-6} алкілом; піридиніл або триазоліл;



- це 2-піридиніл, заміщений за необхідності гідрокси C_{1-6} алкілом, формілом або C_{1-6}

алкілоксикарбонілом; 2-хіноксалініл; 1-ізохінолініл; 2-хінолініл; 3-піридазиніл, заміщений за необхідності C_{1-6} алкілом; пуриніл; 2-піразиніл; 1-фталазиніл; 4-хіназолініл, заміщений за необхідності арилом; 2-піримідиніл; 4-піримідиніл, заміщений за необхідності C_{1-6} алкілтіо; або



- це радикал формули (а) або (b), де:

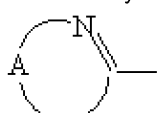
$X \in NH, O$ або S ;

R^4 та R^5 кожен незалежно є воднем, гідрокси, нітро, ціано, аміно, C_{1-6} алкілом або арилом;

R^6, R^7 є двовалентним радикалом формул (b-1), (b-2) або (b-10), де кожен R^9 незалежно є воднем, C_{1-6} алкілом, гідрокси, гало, аміно, гало C_{1-6} алкілом або C_{1-6} алкілокси.

4. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що Het - це 1-імідазоліл, заміщений за необхідності C_{1-6} алкілом або арилом; 2-імідазоліл, заміщений за необхідності C_{1-6} алкілом; 5-імідазоліл, заміщений за необхідності C_{1-6} алкілом; 1,3,4-триазол-1-іл та 1,2,4-триазол-1-іл.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, яка відрізняється тим, що



є радикалом формули (b), де

X відповідає O або S ; та

R^6, R^7 є двовалентним радикалом формули (b-1).

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, яка відрізняється тим, що R^2 - це C_{1-12} алкіл;

C_{3-7} циклоалкіл; арил або C_{1-12} алкіл, заміщений моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміно, C_{1-4} алкілоксикарбонілом або арилокси.

7. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що вона є сполукою

N-[4-[2-етил-1-(1H-імідазол-1-іл)бутил]феніл]-2-бензотіазоламін;

N-[4-[2-етил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)бутил]феніл]-2-бензоксазоламін;

N-[4-[2-етил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)бутил]феніл]-2-бензотіазоламін;

N-[4-[2-(диметиламіно)-1-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]феніл]-2-бензотіазоламін;

N-[4-[2-(диметиламіно)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропіл]феніл]-2-бензотіазоламін;

N-[4-[2-етил-1-(1H-імідазол-1-іл)бутил]феніл]-2-бензоксазоламін;

N-[4-[2-етил-1-(1H-імідазол-1-іл)бутил]феніл]-6-метокси-2-бензотіазоламін;

N-[4-[2-(диметиламіно)-1-(1H-імідазол-1-іл)-2-метилпропіл]феніл]-2-бензотіазоламін;

N-[4-[2-(диметиламіно)-2-метил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропіл]феніл]-2-бензотіазоламін;

N-[4-[циклогексил(1H-імідазол-1-іл)метил]феніл]-2-бензотіазоламін;

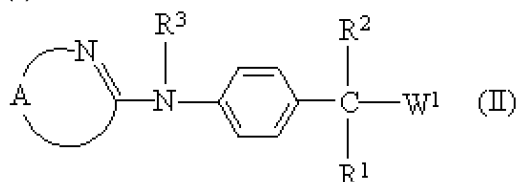
N-[4-[циклогексил(1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил]феніл]-2-бензотіазоламін;

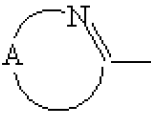
її N-оксидом, стереохімічно ізомерною формою або фармацевтично прийнятною сіллю приєднання.

8. Композиція, що включає активний інгредієнт та фармацевтично прийнятний носій, яка відрізняється тим, що як активний інгредієнт використовують терапевтично ефективну кількість сполуки, визначеної за будь-яким з пп. 1-7.

9. Спосіб одержання композиції за п. 8, у якому фармацевтично прийнятний носій ретельно змішується з терапевтично ефективною кількістю сполуки, який відрізняється тим, що як терапевтично ефективну кількість сполуки використовують сполуку за будь-яким з пп. 1-7.

10. Спосіб одержання сполуки формули (I) за п. 1, що характеризується реакцією проміжної сполуки формули (II)



де R¹-R³ та  визначені згідно з п. 1, і W¹ є відповідною групою, що відщеплюється, з Het-H

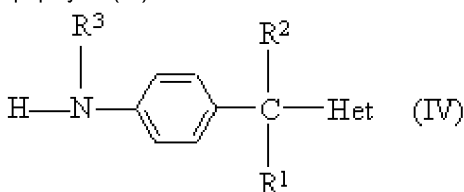
(III) або її функціональною похідною, де Het визначена згідно з п. 1, у інертному щодо реакцій розчиннику та в присутності прийнятної основи і, за необхідності, у присутності трифенілфосфіну та діетилазодикарбоксилату або функціональної похідної будь-якого із вказаних реагентів.

11. Спосіб за п. 10, який відрізняється тим, що сполуку за п. 1 одержують реакцією проміжної сполуки, що відповідає сполуці формули (I), де R² є L-C₁₋₁₂ алкілом, а L відповідає прийнятній групі, що відщеплюється, з C₁₋₄ алкіл O⁻M⁺, де M⁺ є прийнятним металічним іоном, у прийнятному розчиннику; з утворенням у такий спосіб сполуки формули (I), де R² є C₁₋₄ алкілокси C₁₋₁₂ алкілом.

12. Спосіб за п. 10, який відрізняється тим, що сполуку за п. 1 одержують відновленням проміжної сполуки, що відповідає сполуці формули (I), де вказаний R² приєднано до атома вуглецю, що зв'язаний з R²-замісником подвійним зв'язком, з використанням придатного відновлюючого агента у прийнятному розчиннику, з утворенням у такий спосіб сполуки формули (I), де R² є замісником за необхідності C₁₋₁₂ алкілом.

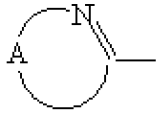
13. Спосіб за п. 10, який відрізняється тим, що додатково включає перетворення сполук формули (I) одна в одну за допомогою засобів трансформації функціональних груп, або перетворенням сполук формули (I) у терапевтично активну нетоксичну кислоту сіль приєднання шляхом обробки кислотою, чи у терапевтично активну нетоксичну основну сіль приєднання шляхом обробки основою, чи навпаки, перетворення кислоти солі приєднання у вільну основу шляхом обробки лугом, або перетворення основної солі приєднання у вільну кислоту шляхом обробки кислотою, або одержання їх стереохімічно ізомерних форм чи N-оксидних форм.

14. Спосіб одержання сполуки формули (I) за п. 1, що характеризується N алкілюванням проміжної сполуки формули (IV)



де R¹-R³ та Het визначені згідно з п. 1, з проміжною сполукою формули (V),



де  визначається згідно з п. 1, і W² є відповідною групою, що відщеплюється, у інертному

щодо реакцій розчиннику.

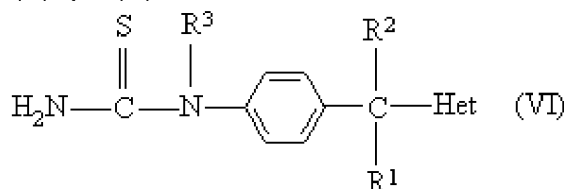
15. Спосіб за п. 14, який відрізняється тим, що сполуку за п. 1 одержують реакцією проміжної сполуки, що відповідає сполуці формули (I), де R² є L-C₁₋₁₂ алкілом, а L відповідає прийнятній групі, що відщеплюється, з C₁₋₄ алкіл O⁻M⁺, де M⁺ є прийнятним металічним іоном, у прийнятному розчиннику; з утворенням у такий спосіб сполуки формули (I), де R² є C₁₋₄ алкілокси C₁₋₁₂ алкілом.

16. Спосіб за п. 14, який відрізняється тим, що сполуку за п. 1 одержують відновленням проміжної сполуки,

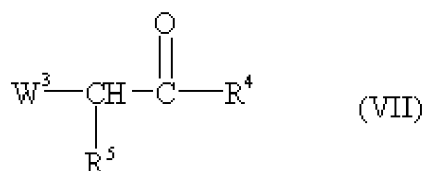
що відповідає сполучі формули (I), де вказаний R^2 приєднано до атома вуглецю, що зв'язаний з R^2 -замісником подвійним зв'язком, з використанням придатного відновлюючого агента у прийнятному розчиннику, з утворенням у такий спосіб сполуки формули (I), де R^2 є заміщенням за необхідності C_{1-12} алкілом.

17. Спосіб за п. 14, який відрізняється тим, що додатково включає перетворення сполук формули (I) одна в одну за допомогою засобів трансформації функціональних груп, або перетворенням сполук формули (I) у терапевтично активну нетоксичну кислоту сіль приєднання шляхом обробки кислотою, чи у терапевтично активну нетоксичну основну сіль приєднання шляхом обробки основою, чи навпаки, перетворення кислоти солі приєднання у вільну основу шляхом обробки лугом, або перетворення основної солі приєднання у вільну кислоту шляхом обробки кислотою, або одержання їх стереохімічно ізомерних форм чи N-оксидних форм.

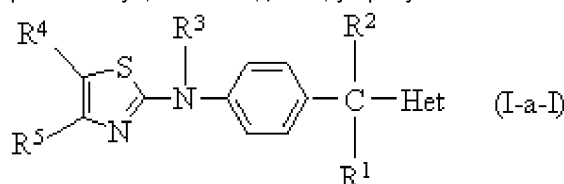
18. Спосіб одержання сполуки формули (I-a-I) за п. 1, що характеризується реакцією проміжної сполуки формули (VI)



де R^1 - R^3 та Het визначені згідно з п. 1, з проміжною сполукою формули (VII) або з функціональною похідною



де R^4 та R^5 визначені згідно з п. 1, і W^3 є відповідною групою, що відщеплюється, у інертному щодо реакцій розчиннику і, за необхідності, у присутності кислоти; з утворенням у такий спосіб сполуки формули (I-a-I)

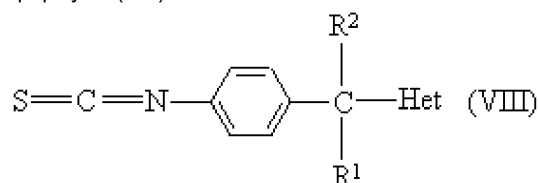


19. Спосіб за п. 18, який відрізняється тим, що сполуку за п. 1 одержують реакцією проміжної сполуки, що відповідає сполучі формули (I), де R^2 є L - C_{1-12} алкілом, а L відповідає прийнятній групі, що відщеплюється, з C_{1-4} алкіл O^+M^+ , де M^+ є прийнятним металічним іоном, у прийнятному розчиннику; з утворенням у такий спосіб сполуки формули (I), де R^2 є C_{1-4} алкілокси C_{1-12} алкілом.

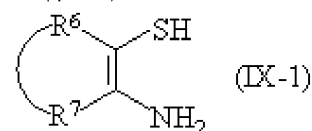
20. Спосіб за п. 18, який відрізняється тим, що сполуку за п. 1 одержують відновленням проміжної сполуки, що відповідає сполучі формули (I), де вказаний R^2 приєднано до атома вуглецю, що зв'язаний з R^2 -замісником подвійним зв'язком, з використанням придатного відновлюючого агента у прийнятному розчиннику, з утворенням у такий спосіб сполуки формули (I), де R^2 є заміщенням за необхідності C_{1-12} алкілом.

21. Спосіб за п. 18, який відрізняється тим, що додатково включає перетворення сполук формули (I) одна в одну за допомогою засобів трансформації функціональних груп, або перетворенням сполук формули (I) у терапевтично активну нетоксичну кислоту сіль приєднання шляхом обробки кислотою, чи у терапевтично активну нетоксичну основну сіль приєднання шляхом обробки основою, чи навпаки, перетворення кислоти солі приєднання у вільну основу шляхом обробки лугом, або перетворення основної солі приєднання у вільну кислоту шляхом обробки кислотою, або одержання їх стереохімічно ізомерних форм чи N-оксидних форм.

22. Спосіб одержання сполуки формули (I-b-I) за п. 1, що характеризується реакцією проміжної сполуки формули (VIII)

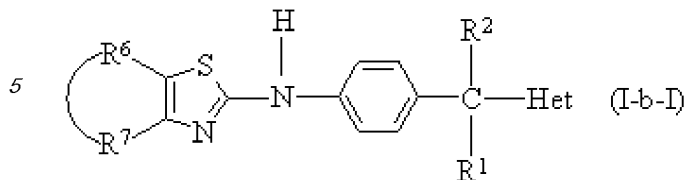


де R^1 , R^2 та Het визначені згідно з п. 1, з проміжною сполукою формули (IX-1)



де R^6 , R^7 визначені згідно з п. 1, у інертному щодо реакції розчиннику; з утворенням у такий спосіб

сполуки формули (I-b-I)

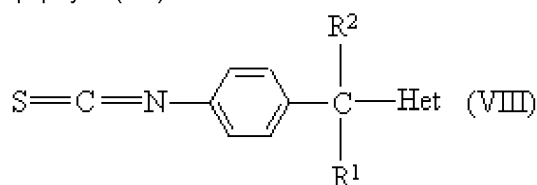


23. Спосіб за п. 22, який відрізняється тим, що сполуку за п. 1 одержують реакцією проміжної сполуки, що відповідає сполуці формули (I), де R^2 є L - C_{1-12} алкілом, а L відповідає прийнятній групі, що відщеплюється, з C_{1-4} алкіл O^-M^+ , де M^+ є прийнятним металічним іоном, у прийнятному розчиннику; з утворенням у такий спосіб сполуки формули (I), де R^2 є C_{1-4} алкілокси C_{1-12} алкілом.

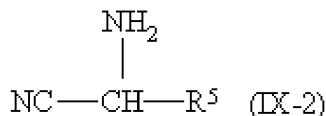
24. Спосіб за п. 22, який відрізняється тим, що сполуку за п. 1 одержують відновленням проміжної сполуки, що відповідає сполуці формули (I), де вказаний R^2 приєднано до атома вуглецю, що зв'язаний з R^2 -замісником подвійним зв'язком, з використанням придатного відновлюючого агента у прийнятному розчиннику, з утворенням у такий спосіб сполуки формули (I), де R^2 є заміщенням за необхідності C_{1-12} алкілом.

25. Спосіб за п. 22, який відрізняється тим, що додатково включає перетворення сполук формули (I) одна в одну за допомогою засобів трансформації функціональних груп, або перетворенням сполук формули (I) у терапевтично активну нетоксичну кислоту сіль приєднання шляхом обробки кислотою, чи у терапевтично активну нетоксичну основну сіль приєднання шляхом обробки основою, чи навпаки, перетворення кислоти солі приєднання у вільну основу шляхом обробки лугом, або перетворення основної солі приєднання у вільну кислоту шляхом обробки кислотою, або одержання їх стереохімічно ізомерних форм чи N-оксидних форм.

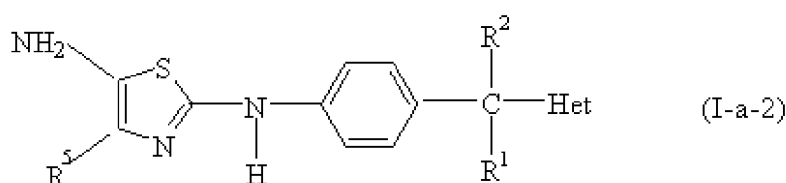
26. Спосіб одержання сполуки формули (I-a-2) за п. 1, що характеризується реакцією проміжної сполуки формули (VIII)



де R^1 , R^2 та Het визначені згідно з п. 1, з проміжною сполукою формули (IX-2)



де R^5 визначено згідно з п. 1, у інертному щодо реакцій розчиннику; з утворенням у такий спосіб сполуки формули (I-a-2)

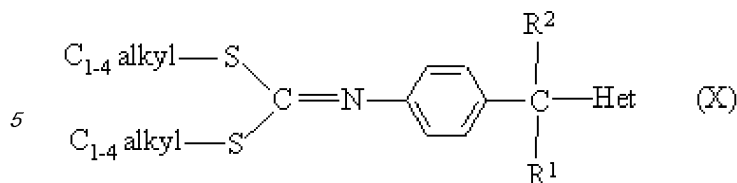


27. Спосіб за п. 26, який відрізняється тим, що сполуку за п. 1 одержують реакцією проміжної сполуки, що відповідає сполуці формули (I), де R^2 є L - C_{1-12} алкілом, а L відповідає прийнятній групі, що відщеплюється, з C_{1-4} алкіл O^-M^+ , де M^+ є прийнятним металічним іоном, у прийнятному розчиннику; з утворенням у такий спосіб сполуки формули (I), де R^2 є C_{1-4} алкілокси C_{1-12} алкілом.

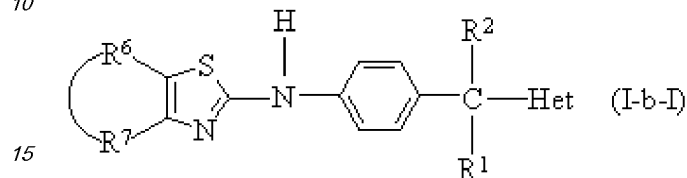
28. Спосіб за п. 26, який відрізняється тим, що сполуку за п. 1 одержують відновленням проміжної сполуки, що відповідає сполуці формули (I), де вказаний R^2 приєднано до атома вуглецю, що зв'язаний з R^2 -замісником подвійним зв'язком, з використанням придатного відновлюючого агента у прийнятному розчиннику, з утворенням у такий спосіб сполуки формули (I), де R^2 є заміщенням за необхідності C_{1-12} алкілом.

29. Спосіб за п. 26, який відрізняється тим, що додатково включає перетворення сполук формули (I) одна в одну за допомогою засобів трансформації функціональних груп, або перетворенням сполук формули (I) у терапевтично активну нетоксичну кислоту сіль приєднання шляхом обробки кислотою, чи у терапевтично активну нетоксичну основну сіль приєднання шляхом обробки основою, чи навпаки, перетворення кислоти солі приєднання у вільну основу шляхом обробки лугом, або перетворення основної солі приєднання у вільну кислоту шляхом обробки кислотою, або одержання їх стереохімічно ізомерних форм чи N-оксидних форм.

30. Спосіб одержання сполуки формули (I-b-I) за п. 1, що характеризується реакцією проміжної сполуки формули (X)



10 де R^1 , R^2 та Het визначені згідно з п. 1, з проміжною сполукою формули (IX-1) у інертному щодо реакції розчиннику та в присутності прийнятної основи; з утворенням у такий спосіб сполуки формули (I-b-I)



20 31. Спосіб за п. 30, який відрізняється тим, що сполуку за п. 1 одержують реакцією проміжної сполуки, що відповідає сполуці формули (I), де R^2 є L-C_{1-12} алкілом, а L відповідає прийнятній групі, що відщеплюється, з C_{1-4} алкіл O^+M^+ , де M^+ є прийнятним металічним іоном, у прийнятному розчиннику; з утворенням у такий спосіб сполуки формули (I), де R^2 є C_{1-4} алкілокси C_{1-12} алкілом.

25 32. Спосіб за п. 30 який відрізняється тим, що сполуку за п. 1 одержують відновленням проміжної сполуки, що відповідає сполуці формули (I), де вказаний R^2 приєднано до атома вуглецю, що зв'язаний з R^2 -замісником подвійним зв'язком, з використанням придатного відновлюючого агента у прийнятному розчиннику, з утворенням у такий спосіб сполуки формули (I), де R^2 є заміщенням за необхідності C_{1-12} алкілом.

30 33. Спосіб за п. 30, який відрізняється тим, що додатково включає перетворення сполук формули (I) одна в одну за допомогою засобів трансформації функціональних груп, або перетворенням сполук формули (I) у терапевтично активну нетоксичну кислоту шляхом обробки кислотою, чи у терапевтично активну нетоксичну основну соль приєднання шляхом обробки основою, чи навпаки, перетворення кислоти солі приєднання у вільну основу шляхом обробки лугом, або перетворення основної солі приєднання у вільну кислоту шляхом обробки кислотою, або одержання їх стереохімічно ізомерних форм чи N-оксидних форм.

35 Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 2, 15.02.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.