



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57161 (13) C2

(51) 7 C07D277/12, A61K31/426

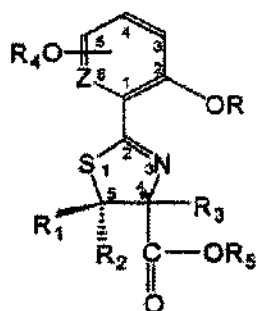
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

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

1

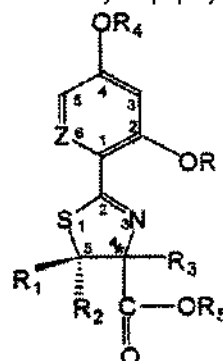
2

- (21) 2001032117  
(22) 31 08 1999  
(24) 16 06 2003  
(86) PCT/US99/19691, 31 08 1999  
(31) 09/144,103  
(32) 31 08 1998  
(33) US  
(46) 16 06 2003, Бюл. № 6, 2003 р.  
(72) Бергерон Раймонд Дж., US  
(73) ЮНІВЕРСІТІ ОФ ФЛОРІДА РІСЕРЧ ФАУН-  
ДЕЙШН, ІНК., US  
(56) US 4457936, A, 03 07 1984  
(57) 1 Сполука формули



де Z являє собою CH чи N,  
R - H чи ацил,  
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> і R<sub>5</sub> можуть бути однаковими чи різними  
і являють собою H, алкіл чи гідрокарбіл-  
арилалкіл, що містить до 14 атомів вуглецю  
включно,  
R<sub>4</sub> - атом водню H чи алкіл, що має від 1 до 4  
атомів вуглецю,  
і її оптичні антиподи, рацемати й солі, утворені з  
фармацевтично прийнятною кислотою, чи її фа-  
рмацевтично прийнятний комплекс, за умови, що  
R<sub>4</sub> - алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, якщо  
Z являє собою CH,  
R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> і R<sub>5</sub> кожний є атомом водню H, і  
R<sub>4</sub>O з'єднаний з атомом вуглецю, що має номер  
4, і що  
R<sub>5</sub> є атомом водню H, якщо  
Z являє собою CH,  
R і R<sub>1</sub> - R<sub>4</sub> кожний є атомом водню H, і  
R<sub>4</sub>O з'єднаний з атомом вуглецю, що має номер  
3

- 2 Сполука по п 1, яка відрізняється тим, що Z  
являє собою CH, а R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = H  
3 Сполука по п 1, яка відрізняється тим, що Z  
являє собою N, а R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = H  
4 Сполука по п 1, яка відрізняється тим, що Z  
являє собою CH, R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>5</sub> = H, а R<sub>4</sub>  
являє собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуг-  
лецю  
5 Сполука по п 4, яка відрізняється тим, що R<sub>4</sub>  
являє собою метил  
6 Сполука по п 1, яка відрізняється тим, що Z  
являє собою N, R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>5</sub> = H, а R<sub>4</sub>  
являє собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуг-  
лецю  
7 Сполука по п 6, яка відрізняється тим, що R<sub>4</sub>  
являє собою метил  
8 Сполука по п 1, яка відрізняється тим, що R =  
R<sub>3</sub> = R<sub>5</sub> = H, а кожний з R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> являє собою алкіл,  
що має від 1 до 4 атомів вуглецю  
9 Сполука по п 8, яка відрізняється тим, що R<sub>1</sub> і  
R<sub>2</sub> являють собою метил  
10 Сполука по п 1, яка відрізняється тим, що R  
= R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = H, а R<sub>3</sub> являє собою алкіл,  
що має від 1 до 4 атомів вуглецю  
11 Сполука по п 10, яка відрізняється тим, що  
R<sub>3</sub> являє собою метил  
12 Сполука по п 1, яка відрізняється тим, що Z  
являє собою CH, R = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = H, а R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub>  
кожний являє собою алкіл, що має від 1 до 4  
атомів вуглецю  
13 Сполука по п 12, яка відрізняється тим, що  
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> являють собою метил  
14 Сполука формули



(13) C2

(11) 57161

(19) UA

де Z являє собою CH чи N,  
R являє собою H чи ацил,  
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> і R<sub>5</sub> можуть бути однаковими чи різними  
і являють собою H, алкіл чи гідрокарбіл-  
арилалкіл, що містить до 14 атомів вуглецю  
включно,

R<sub>4</sub> - атом водню H чи алкіл, що має від 1 до 4  
атомів вуглецю,

і її оптичні антиподи, рацемати й солі, утворені з  
фармацевтично прийнятною кислотою, чи її фа-  
рмацевтично прийнятний комплекс, за умови, що  
R<sub>4</sub> являє собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів  
вуглецю, якщо

Z являє собою CH,

R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> і R<sub>5</sub> кожний є атомом водню H, і

R<sub>4</sub>O з'єднаний з атомом вуглецю, що має номер  
4

15 Сполука по п 14, яка відрізняється тим, що Z  
являє собою N, а R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = H

16 Сполука по п 14, яка відрізняється тим, що Z  
являє собою CH, R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>5</sub> = H, а R<sub>4</sub>  
являє собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуг-  
лецю

17 Сполука по п 16, яка відрізняється тим, що  
R<sub>4</sub> являє собою метил

18 Сполука по п 14, яка відрізняється тим, що Z  
являє собою N, R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>5</sub> = H, а R<sub>4</sub>  
являє собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуг-  
лецю

19 Сполука по п 18, яка відрізняється тим, що Z  
являє собою CH, а R<sub>4</sub> являє собою метил

20 Сполука по п 14, яка відрізняється тим, що R  
= R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = H, а кожний з R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> являє собою  
алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю

21 Сполука по п 20, яка відрізняється тим, що  
R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> являють собою метил

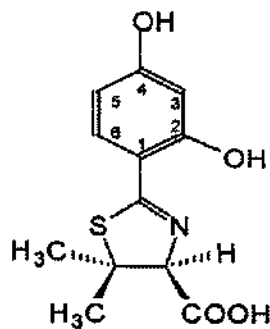
22 Сполука по п 14, яка відрізняється тим, що Z  
являє собою CH, R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = H, а R<sub>3</sub>  
являє собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуг-  
лецю

23 Сполука по п 22, яка відрізняється тим, що  
R<sub>3</sub> являє собою метил

24 Сполука по п 14, яка відрізняється тим, що Z  
являє собою CH, R = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = H, а R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub>  
кожний являють собою алкіл, що має від 1 до 4  
атомів вуглецю

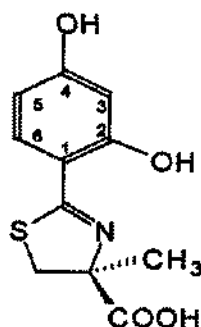
25 Сполука по п 24, яка відрізняється тим, що R<sub>1</sub>,  
R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> являють собою метил

26 Сполука по п 14, яка має формулу



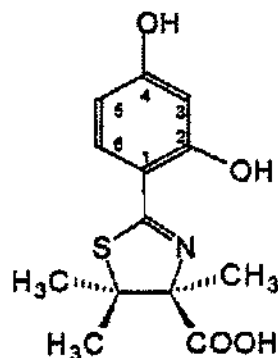
і її солі, утворені з фармацевтично прийнятною  
кислотою, чи її фармацевтично прийнятний ком-  
плекс

27 Сполука по п 14, яка має формулу



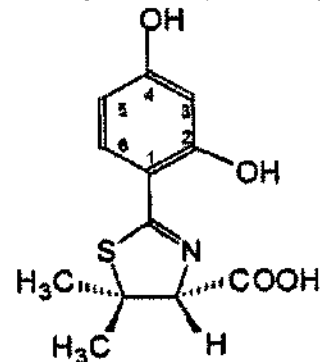
і її солі, утворені з фармацевтично прийнятною  
кислотою, чи її фармацевтично прийнятний ком-  
плекс

28 Сполука по п 14, яка має формулу



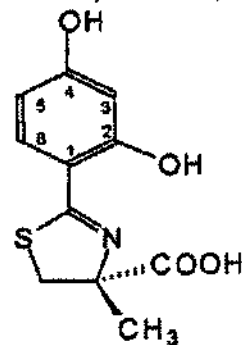
і її солі, утворені з фармацевтично прийнятною  
кислотою, чи її фармацевтично прийнятний ком-  
плекс

29 Сполука по п 14, яка має формулу



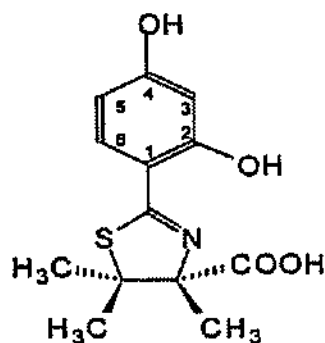
і її солі, утворені з фармацевтично прийнятною  
кислотою, чи її фармацевтично прийнятний ком-  
плекс

30 Сполука по п 14, яка має формулу

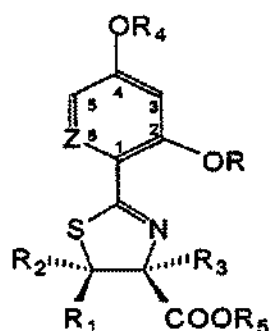


і її солі, утворені з фармацевтично прийнятною кислотою, чи її фармацевтично прийнятний комплекс

31 Сполука по п 14, яка має формулу



32 Сполука формули



де Z являє собою CH чи N,

R - H чи ацил,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> і R<sub>5</sub> можуть бути однаковими чи різними і являють собою H, чи алкіл гідрокарбіларилалкіл, що містить до 14 атомів вуглецю включно,

R<sub>4</sub> - атом водню H чи алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, і її солі, утворені з фармацевтично прийнятною кислотою, чи її фармацевтично прийнятний комплекс

33 Сполука по п 3, яка відрізняється тим, що Z являє собою CH, а R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = H

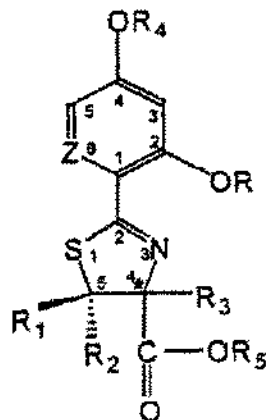
34 Сполука по п 32, яка відрізняється тим, що Z являє собою N, R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>5</sub> = H, а R<sub>4</sub> являє собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю

35 Сполука по п 32, яка відрізняється тим, що Z являє собою CH, R = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = H, а R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> кожний являють собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю

36 Сполука по п 32, яка відрізняється тим, що Z являє собою CH, R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = H, а R<sub>3</sub> являє собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю

37 Сполука по п 34, яка відрізняється тим, що Z являє собою CH, R = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = H, а R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> кожний являють собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю

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



де Z являє собою CH чи N,

R - H чи ацил,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> і R<sub>5</sub> можуть бути однаковими чи різними і являють собою H, алкіл чи гідрокарбіларилалкіл, що містить до 14 атомів вуглецю включно,

R<sub>4</sub> - атом водню H чи алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю,

і її оптичних антиподів, рацематів і солей, утворених із фармацевтично прийнятною кислотою, чи її фармацевтично прийнятний комплекс

39 Спосіб по п 38, який відрізняється тим, що Z являє собою CH, а R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = H

40 Спосіб по п 38, який відрізняється тим, що Z являє собою N, а R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = H

41 Спосіб по п 38, який відрізняється тим, що Z являє собою CH, R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>5</sub> = H, а R<sub>4</sub> являє собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю

42 Спосіб по п 41, який відрізняється тим, що R<sub>4</sub> являє собою метил

43 Спосіб по п 38, який відрізняється тим, що Z являє собою N, R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>5</sub> = H, а R<sub>4</sub> являє собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю

44 Спосіб по п 43, який відрізняється тим, що R<sub>4</sub> незалежно являє собою метил

45 Спосіб по п 38, який відрізняється тим, що Z являє собою CH, R = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = H, а R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> кожний являють собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю

46 Спосіб по п 45, який відрізняється тим, що R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> являють собою метил

47 Спосіб по п 38, який відрізняється тим, що Z являє собою CH, R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = H, а R<sub>3</sub> являє собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю

48 Спосіб по п 47, який відрізняється тим, що R<sub>3</sub> являє собою метил

49 Спосіб по п 38, який відрізняється тим, що Z являє собою CH, R = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = H, а R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> кожний являють собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю

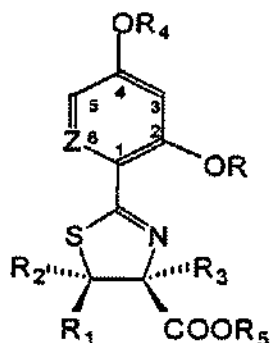
50 Спосіб по п 49, який відрізняється тим, що R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> незалежно являють собою метил

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

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

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

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



де Z являє собою CH чи N,

R - H чи ацил,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> і R<sub>5</sub> можуть бути однаковими чи різними і являють собою H, чи алкіл гідрокарбіларилалкіл, що містить до 14 атомів вуглецю включно,

R<sub>4</sub> - атом водню H чи алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, і

і солей, утворених з фармацевтично прийнятною кислотою, чи і фармацевтично прийнятного комплексу

55 Спосіб по п 54, який відрізняється тим, що Z являє собою CH, а R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = H

56 Спосіб по п 54, який відрізняється тим, що Z являє собою CH, R = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = H, а R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> кожний являють собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю

57 Спосіб по п 56, який відрізняється тим, що R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> кожен незалежно являє собою метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил чи трет-бутил

58 Спосіб по п 54, який відрізняється тим, що Z являє собою CH, R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = H, а R<sub>3</sub> являє собою алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю

59 Спосіб по п 58, який відрізняється тим, що R<sub>3</sub> являє собою метил

60 Спосіб по п 54, який відрізняється тим, що Z являє собою CH, R = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = H, а R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> є алкілами, що мають від 1 до 4 атомів вуглецю

61 Спосіб по п 60, який відрізняється тим, що R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> являють собою метил

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

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

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

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

Зв'язані заявки

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

Область техніки До якої відноситься винахід

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

Попередній рівень техніки

Хоча багато організмів стосовно тривалентного заліза Fe(III) є аукоотрофними через виникаючу при фізіологічних умовах нерозчинність його гідроокису ( $K_{sp} = 1 \times 10^{-38}$ ) (Raymond і ін. «Coordination chemistry and microbial iron transport» // *Acc Chem Res* 1979 T 12 C 183-190), природа створила досить витончені системи збереження й транспортування заліза. Мікроорганізми використовують низькомолекулярні ліганди - сидерофори,

а еукаріоти схильні використовувати для транспортування заліза білки, наприклад, феритин (Bergeron «Iron: A controlling nutrient in proliferative processes» // *Trends in Biochem Sci* 1986 T 11 C 133-136)

Для метаболізму заліза у приматів характерний високоефективний процес багаторазового кругообігу без специфічного механізму видалення цього перехідного металу (Finch і ін. «Iron metabolism» // *Clin Physiol Biochem* 1986 T 4 C 5-10, Hallberg «Bioavailability of dietary iron in man» // *Ann Rev Nutri* 1981 T 1C 123-147, Finch і ін. «Perspectives in iron metabolism» // *N Engl J Med* 1982 T 306 C 1520-1538, і Finch і ін. «Ferrokines in man» // *Medicine (Baltimore)* 1970 T 49 C 17-53) Оскільки залізо не може ефективно виводитися з організму, потрапляння «надлишкового заліза» у цю замкнуту метаболічну петлю приводить до хронічної перевантаженості залізом і в остаточному підсумку - до перекисного руйнування тканин (Seligman і ін. «Molecular mechanisms of iron metabolism» // У книзі «The Molecular Basis of Blood Diseases») 1987 C 219, O'Connell і ін. «The role of iron in ferritin- and haemosiderin-mediated lipid peroxidation in liposomes» // *Biochem J* 1985 T 229 C 135-139, і Thomas і ін. «Ferritin and superoxide-dependent lipid peroxidation» // *J Biol Chem*,

1985 Т 260 С 3275-3280) Існують різні ситуації, що можуть привести до «перевантаженості залізом», наприклад, дієта з високим вмістом заліза, ударне надходження заліза з їжею чи погана абсорбція металу. У кожній з цих ситуацій пацієнта можна піддати лікуванню флеботомією (Weintraub і ін. «The treatment of hemochromatosis by phlebotomy» // *Med Clin N Am* 1966 Т 50 С 1579-1590). Однак існують синдроми перевантаженості залізом, вторинні стосовно хронічної трансфузійної терапії, наприклад, апластична анемія і таласемія, при яких флеботомія небажана (Hoffbrand «Transfusion siderosis and chelation therapy» // У кн. «Iron in Biochemistry and Medicine» London 1980, Т II С 499). Кровопускання пацієнтові не може бути зроблено, якщо джерелом надлишкового заліза є еритроцити, отримані з перелитою кров'ю, у цьому випадку єдиною альтернативою є терапія за допомогою хелатування - зв'язування іонів важких металів клішнєподібним хімічним зв'язком. Але при цьому для достатньої терапевтичної ефективності хелатор (речовина, що зв'язує важкі метали) повинний бути здатний видаляти залізо з організму в кількостях не менш 0,25 - 0,40 мг Fe на кг ваги тіла в добу (Brittenham «Pyridoxal isonicotinoyl hydrazone. An effective iron-chelator after oral administration» // *Semin Hematol* 1990 Т 27 С 112-116).

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

Незважаючи на те що за останні роки як потенційно активні при пероральному введенні терапевтичні засоби були досліджені багато синтетичних хелаторів заліза, наприклад, піридоксипіридонол-гідразон (ПІГ) (Ponka і ін. «Mobilization of Iron from Reticulocytes. Identification of Pyridoxal Isonicotinoyl Hydrazone as a New Iron Chelating Agent» // *FEBS Lett* 1979, Т 97 С 317-321), гідроксипіридоноли (Uhlir і ін. «Specific sequestering agents for the actinides. 21. Synthesis and initial biological testing of octadentate mixed catechol-hydroxypyridinonate ligands» // *J Med Chem* 1993 Т 36 С 504-509, і Kontoghiorghes і ін. «1,2-Dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one, an orally active chelator for the treatment of iron overload» // *Lancet* 1987 Т 1 С 1294-1295) і аналоги біс-о-гідроксибензил)-етилєндіаміндіоцтової кислоти (ГБЕД - HBED) (Grady і ін. «HBED. A potential oral iron chelator» // *Ann N Y Acad Sci* 1990 Т 612 С 361-368), жоден поки не виявився цілком задовільним. Цікаво, що сидерофори залишилися майже не охопленими в цих дослідженнях. У порівнянні з темпами їхнього виділення і структурного вивчення, інтенсивність їхнього дослідження як агентів, що видаляють залізо, була незначною. Фактично дотепер, крім DFO, тільки два з приблизно 100 ідентифікованих сидерофорів були досліджені на тваринних моделях ентеробактин

(Guterman і ін. «Feasibility of enterochelin as an iron-chelating drug studies with human serum and a mouse model system» // *Gen Pharmac* 1978 Т 9 С 123-127) і родоторулієва кислота (Grady і ін. «Rhodotorulic acid-investigation of its potential as an iron-chelating drug» // *J Pharmacol Exp Ther* 1979 Т 209 С 342-348). У той час як перша сполука була лише незначно ефективною у виведенні заліза, друга сполука мала прийнятну активність. На жаль, рівень токсичності обох цих циклічних сидерофорів був неприйнятний, і жоден із них не був активний при оральному застосуванні. Вони були відкинуті, тому що були нічим не краще великого числа синтетичних хелаторів з настільки ж незадовільними властивостями.

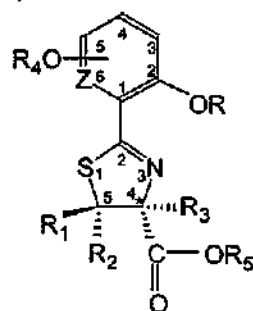
Заявка на патент США № 08/624289, зареєстрована 29 березня 1996 р., повний зміст і опис якої включені сюди посиланням, розкриває визначені 2-піридил-Δ<sup>2</sup>-тіазолін-4-карбонові кислоти і їхні похідні, корисні для лікування людини і тварин у разі потреби терапії, що має результатом запобігання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

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

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

Суть винаходу

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



де Z являє собою CH чи N,

R - H чи ацил,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> і R<sub>5</sub> можуть бути однаковими чи різними і являють собою H, чи алкіл гідрокарбіларилалкіл, що містить до 14 атомів вуглецю включно, і R<sub>4</sub> - атом водню H чи алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю,

II сіль, утворена з фармацевтично придатною кислотою, чи II фармацевтично прийнятний комплекс

Інший аспект винаходу відноситься до фарма-

цвітних сполук у формі разових доз, що містять терапевтично ефективну кількість зазначеної вище сполуки і її фармацевтично прийнятний носій

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

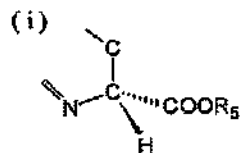
Короткий опис графічних матеріалів

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

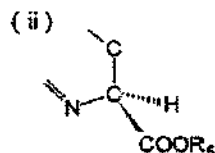
Детальний опис винаходу

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

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



(S)-конформація



(R)-конформація

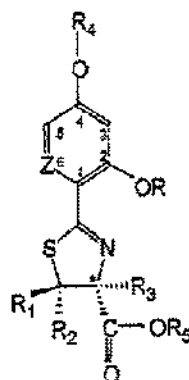
В наведеній вище формулі R переважно являє собою атом водню H, але може бути також придатною ацильною групою, що при фізіологічних умовах може відщеплюватися, даючи сполуки з вільним гідроксилем і біологічно прийнятну кислоту. У даній області відомі такі ацильні групи, наприклад, ацильний радикал чи напівефір вугільної кислоти, зокрема, напів-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкільний ефір вугільної кислоти чи напів-оксаалкільний ефір вугільної кислоти, у якому окса-алкіль містить від 4 до 13 ланок ланцюга, як, наприклад, ацильний радикал -C(=O)-(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-Alk, де n - ціле число від 0 до 4, а Alk являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіль, зокрема, метил чи етил. Такими ацильними групами є, наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл чи 2-(метоксиетокси)-етоксикарбоніл. Крім того, ацильними радикалами є, наприклад, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алканоїли, такі, як ацетил чи пропіоїл, чи монозаміщені чи дизаміщені карбамоїли, такі, як ди-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкількарбамоїл (наприклад, диметилкарбамоїл чи дие-

тилкарбамоїл), чи C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкількарбамоїли, наприклад, метоксикарбоніл-метил-карбамоїл, етоксикарбоніл-метилкарбамоїл чи 2-етоксикарбоніл-етилкарбамоїл

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> і R<sub>5</sub> можуть бути тими самими чи різними і можуть являти собою H, алкіль із прямим чи розгалуженим ланцюгом, що має до 14 атомів вуглецю включно, наприклад, метил, етил, пропіл чи бутіл, чи арилалкіль, де арильна частина є гідрокарбілом, а алкільна частина являє собою прямий чи розгалужений ланцюг, причому арилалкільна група має до 14 атомів вуглецю включно

R<sub>4</sub> являє собою H чи алкіль із прямим чи розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, наприклад, метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, ізобутил, трет-бутил

Серед сполук наведеної вище формули кращими є сполуки формули



де Z, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> і R<sub>5</sub> мають зазначені вище значення, а також їх солі, утворені з фармацевтичною придатною кислотою, чи їх фармацевтично прийнятні комплекси

Особливо кращими є такі сполуки наведеної вище формули, у яких

a) Z являє собою CH, а R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = H,

b) Z являє собою N, а R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = H,

і найбільш кращими є їх оптично чисті ізомери

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

Цей винахід включає також фармацевтично прийнятні солі карбонових кислот наведеної вище формули. Такими солями є солі амонію і солі металів - такі, як солі лужних металів чи лужноземельних металів, наприклад, натрію, калію, магнію чи кальцію, а також солі двовалентних металів - таких, як цинку, і солі з придатними органічними амінами, при цьому особливо приймається до уваги утворення солей з аліфатичними, циклоаліфатичними, циклоаліфатико-аліфатичними чи арилаліфатичними первинними, вторинними чи третинними моно-, ди- чи полі-амінами, а також з гетероциклічними основами. Такими амінами є, наприклад, нижчі алкіламіни, наприклад, триетиламін, гідрокси-нижчі алкіламіни, наприклад, 2-гідроксиетиламін, біс-(2-гідроксиетил)-амін чи трис-(2-гідроксиетил)-амін, основні аліфатичні

ефіри карбонових кислот - наприклад, 2-диетиламіноетил-ефір 4-амінобензойної кислоти, нижчі алкіпениаміни, наприклад, 1-етилпіперидин, циклоалкіламіни, наприклад, дициклогексиламін, чи бензиламіни, наприклад, N,N'-добензилетилендіамін, а також основи типу піридину, наприклад, піридин, колідин чи хінолін. Інші солі включають внутрішні солі (амфотерні форми сполук за цим винаходом), де основна група, наприклад, наявний у піридиновому кільці основний атом азоту, протонувана іоном водню з кислотної групи молекули.

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

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

Наявні в сполуках наведених вище формул вільні гідроксильні групи можуть бути (але не обов'язково) захищені звичайними захисними групами. Такі захисні групи захищають гідроксильні групи від небажаних реакцій конденсації, заміщення і т.п. Захисні групи можуть бути легко (тобто без виникнення небажаних вторинних реакцій) уведені й вилучені (наприклад, шляхом сольволізу чи відновлення) способами, що відомі самі по собі. Захисні групи й методи, якими вони вводяться й відщеплюються, описані, наприклад, у виданнях «Protective Groups in Organic Chemistry», Plenum Press, London, New York, 1973 і «Methoden der organischen Chemie» Houben-Weyl, 4-е видання T 15/1 Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974.

Придатними захисними групами для гідроксильних груп є, наприклад, ацильні радикали - такі, як нижчі алканолі, що можуть бути заміщені, наприклад, галогеном - таким, як 2,2-дихлорацетил, чи ацильні радикали чи напівефіри вугільної кислоти, особливо трет-бутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл з можливим заміщенням, наприклад, 4-нітробензоксикарбоніл чи дифенілметоксикарбоніл, алкенилоксикарбоніл, наприклад, алілоксикарбоніл, чи 2-галогено-нижчий алкоксикарбоніл, наприклад, 2,2,2-трихлоретоксикарбоніл, а також радикали тритилу чи формілу, чи органічного силілу й, крім того, етерифікуючі групи, що легко можуть бути відщеплені, такі, як трет-нижчий алкіл (наприклад, трет-бутил), чи 2-окса- чи 2-тіоциклоалкіл, що має в кільці 5 чи 6 атомів, наприклад, тетрагідрофурил чи 2-тетрагідропіраніл, чи відповідні тіо-аналоги, а також 1-феніл-нижчий алкіл з можливим заміщенням, як, наприклад, бензил чи дифенілметил з можливим заміщенням, при цьому як заступники фенільних радикалів розглядаються, наприклад, галоген (такий, як хлор), нижчий алкокси-замісник (такий, як метокси) і/чи нітрозамісник.

Реакційноздатні функціональні похідні карбоксильної групи (Y) - це, наприклад, ангідрид кислоти, активований складний ефір чи активований

амід, ціаногрупа, група формули  $-C(OR_a)_3$  чи  $-C(=NH)-R_a$ , де  $R_a$  - нижчий алкіл. Відповідні похідні добре відомі в цій області.

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

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

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

Солі сполук за цим винаходом можуть бути отримані способами, що відомі самі по собі. Так, солі сполук, що мають кислотні групи, можуть бути утворені, наприклад, обробкою сполуками металів, такими, як солями лужних металів придатних органічних карбонових кислот, наприклад, натрієвою сіллю  $\alpha$ -етилкапронової кислоти, чи неорганічними солями лужного металу чи лужноземельного ме-

талу, наприклад, бікарбонатом натрію, чи амонієм чи придатним органічним аміном, переважно при стехіометричному співвідношенні чи тільки при невеликому надлишку використовуваного сопестворюючого агента. Солі сполук за цим винаходом, що утворюються при додаванні кислот, одержують звичайними способами, наприклад, обробкою кислотою чи придатним аніонообмінним реагентом. Внутрішні солі сполук за цим винаходом (амфотерні форми) можуть бути одержані, наприклад, нейтралізацією сполук чи солей, таких, як отримані при додаванні кислот солі, до ізоелектричної точки, наприклад, нейтралізацією слабкими основами чи обробкою рідкими іонообмінниками.

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

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

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

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

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

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

Фармацевтичні сполуки цього винаходу виробляються способами, що відомі самі по собі, наприклад, шляхом звичайних процесів змішування, гранулювання, формування пастилок, розчинення чи ліофілізації. Фармацевтичні сполуки для орального використання можуть бути одержані об'єднанням активної речовини з одним чи більше твердих носіїв, при необхідності гранулюванням отриманої суміші й обробкою суміші, чи можуть бути гранульовані, якщо бажано чи необхідно, після додавання придатних присадок для одержання

серцевин таблеток чи драже. Оброблені такими способами, вони можуть також бути поміщені в синтетичні носії, що поступово вивільняють активні речовини чи забезпечують їхню дифузію в контрольованих кількостях.

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

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

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



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

Винахід відноситься також до сполук для діагностичних цілей, що містять необхідний комплекс із металом сполуки наведеної формули, де Z, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> і R<sub>5</sub> такі, як визначено вище.

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

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

#### Готування ліків

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

#### Приклад 1

2,4-Дигідробензонітрил одержували по методу Marcus (// Ber. dtsch. chem. Ges. 1931 T. 24 C. 3651) у такий спосіб:

Суміш 2,4-дигідробензальдепду (5,0г, 36,7ммоль), ацетату натрію (5,94г, 72,4ммоль), нпроетану (5,44г, 72,4ммоль) і крижаної оцтової кислоти (10мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6 годин. Після охолодження суміш виливали в лід (100г) і екстрагували етилацетатом (4 x 50мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим NaHCO<sub>3</sub> доти, поки не встановлювалося у водяному шарі стабільне значення pH 8, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), і розчинник видаляли під вакуумом. Випарна хроматографія (SiO<sub>2</sub>, циклогексан, етилацетат = 1 : 1) давала 2,4-дигідробензонітрил (2,87г, 59%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ - 6,33 (дублет, 1H, J = 8,6 Гц), 6,43 (синглет, 1H), 7,37 (дублет, 1H, J = 8,6

Гц), 10,35 (синглет, 1H), 10,78 (синглет, 1H). Інфрачервона спектроскопія (ІЧ) (KBr) 2200 см<sup>-1</sup>.

#### Приклад 2

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

Моногідрат D-цистеїн-гідрохлориду (6,8г, 38,7ммоль) додавали до розчину 2,4-дигідроксибензонітрилу (3,5г, 25,9ммоль), одержаного в Прикладі 1, у суміші дегазованого метанолу (105мл) і 0,1 М фосфатного буфера pH 5,95 (70мл). Акуратно додавали NaHCO<sub>3</sub> (3,25г, 38,7ммоль) і суміш перемішували при 70°C в атмосфері аргону протягом 54 годин. Летучі компоненти видаляли при зниженому тиску і розчин підкислювали 1 н HCl до pH 2. Одержаний коричневий осад фільтрували під вакуумом і тверду фракцію промивали водою (40мл) і етанолом (20мл). Нечистий продукт розчиняли в насиченому NaHCO<sub>3</sub> (700мл) і водний розчин промивали етилацетатом (2 x 200мл). Водяний шар фільтрували через скляний фільтр із дрібними порами і підкислювали 1 н HCl до pH 2. Осаджений продукт відокремлювали фільтруванням під вакуумом. Водяний шар екстрагували етилацетатом (4 x 400мл), об'єднані органічні екстракти сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), і розчинник видаляли під вакуумом. Тверду фракцію, що залишилася, поєднували з осадженим продуктом і сушили під глибоким вакуумом при 40°C протягом 12 годин, одержуючи 4,5-дигідро-2-(2,4-дигідроксифеніл) - тіазол - 4(S) - карбонову кислоту (4,08 г, 66%), т. пл. 266 - 268°C (розкладається) (Kishore і ін. // Ind. J. Chem. 1977 T. 15P. C. 255-257 дають для L-ізомеру значення 261-262°C). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ - 3,81 (змішана лінія, 2H), 5,38 (подвійний дублет, 1H, J = 7,2/9,4 Гц), 6,31 (дублет, 1H, J = 2,3 Гц), 6,38 (подвійний дублет, 1H, J = 2,3/8,6 Гц), 7,25 (дублет, 1H, J = 8,6 Гц), 10,25 (розширений синглет, 1H), 12,60 (розширений синглет, 1H), 13,15 (розширений синглет, 1H). Аналітичний розрахунок для C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>4</sub>S, C - 50,20, H - 3,79, N - 5,85. Знайдено C - 50,13, H - 3,82, N - 5,85.

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

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

#### Приклад 3

##### Випробування на пацюках

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

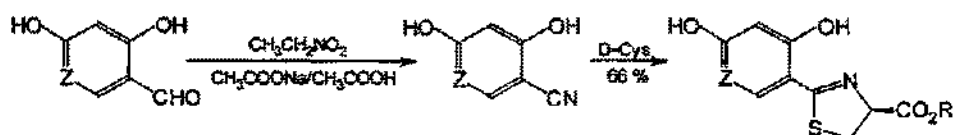
#### Приклад 4

Випробування на мавпах

З огляду на результати, отримані на щурячій моделі, була оцінена здатність сполуки (1) стимулювати виведення заліза в приматів із переважністю організму залізом (Bergeron і in «A comparison of the iron-clearing properties of 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one, 1,2-diethyl-3-hydroxypyrid-4-one and deferoxamine» // Blood 1992 Т 79 С 1882-1890) Ліки готували як розчин у 40% Cremo-

phor-H<sub>2</sub>O і вводили перорально в дозі 150мкмол на кг ваги тіла. Мавпи були замкнені за 24 години до введення препарату. Безпосередньо перед введенням піків мавпам вводили заспокійливе (кетамін, 7 - 10мг/кг внутрішньом'язово) і вводили скополамін (0,04 - 0,07мг/кг внутрішньом'язово) для запобігання слинотечі і нудоти, що міг викликати кетамін. При дозі 150мкмол/кг ефективність сполуки (1) дорівнювала  $4,2 \pm 1,4\%$  (n = 4).

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



Z = CH, R = феніл

Z = N, R = піридил

**Fig. 1**