



УКРАЇНА

(19) UA (11) 81664 (13) C2
(51) МПК (2006)
C07D 257/00
A61P 19/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

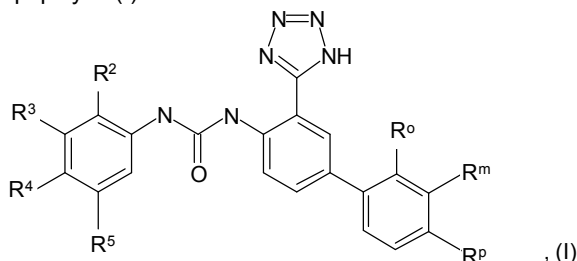
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ДИФЕНІЛСЕЧОВИНИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ, ЯК БЛОКАТОРІВ ХЛОРИДНИХ КАНАЛІВ

1

(21) а200510477
(22) 15.06.2004
(24) 25.01.2008
(86) РСТ/ЕР2004/051111, 15.06.2004
(31) РА 2003 00898
(32) 17.06.2003
(33) DK
(72) ДАЛЬ Б'ЯРНЕ Г., КРИСТОФЕРСЕН ПАЛЛЕ
(73) Н'ЮРОСЕРЧ А/С
(56) US, 2002/0037905, A1, 2002
WO, 2004/012733, A2, 2004
WO, 2004/022529, A2, 2004
(57) 1. Похідні дифенілсечовини загальної
формули (I)



або їх фармацевтично прийнятні солі, де
R⁰, R^m та R^p, кожний незалежно, представляє
гідроген, галоген, трифлуорметил,
трифлуорметоксил, алкіл або алкоксил;
за умови, що не усі три R⁰, R^m та R^p
представляють гідроген;
R², R³, R⁴ та R⁵, кожний незалежно, представляє
гідроген, галоген, трифлуорметил,
трифлуорметоксил, алкіл або алкоксил;
за умови, що сполука не представляє
N-(3-трифлуорметилфеніл)-N'-[3-(1H-тетразол-5-
іл)-4'-трифлуорметилбіфеніл-4-іл]-сечовину.
2. Сполука за п. 1, де R⁰ представляє гідроген;
R^m представляє гідроген; а
R^p представляє галоген, трифлуорметил,
трифлуорметоксил, алкіл або алкоксил.
3. Сполука за п. 1, де R⁰ представляє гідроген;
R^p представляє гідроген; а
R^m представляє галоген, трифлуорметил,
трифлуорметоксил, алкіл або алкоксил.
4. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-3, де R³, R⁴
та R⁵ представляють гідроген; а R² представляє

2

галоген, трифлуорметил, трифлуорметоксил,
алкіл або алкоксил.

5. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-3, де
R², R⁴ та R⁵ представляють гідроген; а
R³ представляє галоген, трифлуорметил,
трифлуорметоксил, алкіл або алкоксил.

6. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-3, де
R², R³ та R⁵ представляють гідроген; а
R⁴ представляє галоген, трифлуорметил,
трифлуорметоксил, алкіл або алкоксил.

7. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-3, де
R² та R⁵ представляють гідроген; а
R³ та R⁴, кожний незалежно, представляє галоген,
трифлуорметил, трифлуорметоксил, алкіл або
алкоксил.

8. Сполука за будь-яким одним із пп. 1-3, де
R² та R⁴ представляють гідроген; та
R³ та R⁵, кожний незалежно, представляє галоген,
трифлуорметил, трифлуорметоксил, алкіл або
алкоксил.

9. Сполука за п. 1, якою є:
N-(4-хлор-3-трифлуорметилфеніл)-N'-[3-(1H-
тетразол-5-іл)-4'-трифлуорметилбіфеніл-4-іл]-
сечовина;

N-(3-трифлуорметилфеніл)-N'-[4'-хлор-3-(1H-
тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина;

N-(4-хлор-3-трифлуорметилфеніл)-N'-[4'-хлор-3-(1H-
тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина;

N-(3,5-дихлорфеніл)-N'-[4'-хлор-3-(1H-тетразол-5-
іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина;

N-(3,5-дифлуорфеніл)-N'-[4'-хлор-3-(1H-тетразол-
5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина;

N-(3,5-дихлорфеніл)-N'-[3-(1H-тетразол-5-іл)-4'-
трифлуорметилбіфеніл-4-іл]-сечовина;

N-(3,5-дифлуорфеніл)-N'-[3-(1H-тетразол-5-іл)-4'-
трифлуорметилбіфеніл-4-іл]-сечовина;

N-(3-трифлуорметилфеніл)-N'-[4'-флуор-3-(1H-
тетразол-5-іл)-біфеніл-5-іл]-сечовина;

N-(4-хлор-3-трифлуорметилфеніл)-N'-[4'-флуор-3-(1H-
тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина;

N-(3,5-дихлорфеніл)-N'-[4'-флуор-3-(1H-тетразол-
5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина;

N-(3,5-дифлуорфеніл)-N'-[4'-флуор-2-(1H-
тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина;

N-(4-флуор-3-трифлуорметилфеніл)-N'-[3-(1H-
тетразол-5-іл)-4'-трифлуорметилбіфеніл-4-іл]-
сечовина;

(13) C2

(11) 81664

(19) UA

N-(3,5-біс-трифлуорметилфеніл)-N'-[3-(1H-тетразол-5-іл)-4'-трифлуорметилбіфеніл-4-іл]-сечовина;
 N-(3,5-біс-трифлуорметилфеніл)-N'-[4'-хлор-3-(1H-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина;
 N-(4-флуор-3-трифлуорметилфеніл)-N'-[4'-хлор-3-(1H-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина;
 N-(3,5-біс-трифлуорметилфеніл)-N'-[4'-флуор-3-(1H-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина;
 N-(4-флуор-3-трифлуорметилфеніл)-N'-[4'-флуор-3-(1H-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина;
 N-(2-трифлуорметилфеніл)-N'-[3-(1H-тетразол-5-іл)-4'-трифлуорметилбіфеніл-4-іл]-сечовина;
 N-(2-трифлуорметилфеніл)-N'-[4'-флуор-3-(1H-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина;
 N-(2-бромфеніл)-N'-[3-(1H-тетразол-5-іл)-4'-трифлуорметилбіфеніл-4-іл]-сечовина;
 N-(2-трифлуорметилфеніл)-N'-[4'-хлор-3-(1H-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина;
 N-(2-бромфеніл)-N'-[4'-хлор-3-(1H-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина;
 N-(2-бромфеніл)-N'-[4'-флуор-3-(1H-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина;
 N-(2-флуорфеніл)-N'-[3-(1H-тетразол-5-іл)-4'-трифлуорметилбіфеніл-4-іл]-сечовина;
 N-(2-флуорфеніл)-N'-[4'-хлор-3-(1H-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина;
 N-(2-флуорфеніл)-N'-[4'-флуор-3-(1H-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина;
 N-(2-флуорфеніл)-N'-[4'-метил-3-(1H-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина;
 N-(2-хлорфеніл)-N'-[4'-метил-3-(1H-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина;
 N-(2-бромфеніл)-N'-[4'-метил-3-(1H-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина;
 N-(2-трифлуорметилфеніл)-N'-[4'-метил-3-(1H-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина;
 N-(2-хлорфеніл)-N'-[3-(1H-тетразол-5-іл)-4'-трифлуорметилбіфеніл-4-іл]-сечовина;
 N-(2-хлорфеніл)-N'-[4'-хлор-3-(1H-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина;
 N-(2-хлорфеніл)-N'-[4'-флуор-3-(1H-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина;
 N-(3,5-дихлорфеніл)-N'-[4'-метокси-3-(1H-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина;
 N-(3,5-дифлуорфеніл)-N'-[3-(1H-тетразол-5-іл)-4'-трифлуорметоксибіфеніл-4-іл]-сечовина;
 N-(3,5-дихлорфеніл)-N'-[3-(1H-тетразол-5-іл)-4'-трифлуорметоксибіфеніл-4-іл]-сечовина;

N-(3,5-біс-трифлуорметилфеніл)-N'-[3-(1H-тетразол-5-іл)-4'-трифлуорметоксибіфеніл-4-іл]-сечовина;
 N-(3,5-дифлуорфеніл)-N'-[3-(1H-тетразол-5-іл)-3'-трифлуорметилбіфеніл-4-іл]-сечовина;
 N-(3,5-дихлорфеніл)-N'-[3-(1H-тетразол-5-іл)-3'-трифлуорметилбіфеніл-4-іл]-сечовина;
 N-(3,5-біс-трифлуорметилфеніл)-N'-[3-(1H-тетразол-5-іл)-3'-трифлуорметилбіфеніл-4-іл]-сечовина;
 N-(3,5-дифлуорфеніл)-N'-[4'-метокси-3-(1H-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина;
 N-(3,5-біс-трифлуорметилфеніл)-N'-[4'-метокси-3-(1H-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина;
 N-(3-бромфеніл)-N'-[3-(1H-тетразол-5-іл)-4'-трифлуорметилбіфеніл-4-іл]-сечовина;
 N-(4-хлорфеніл)-N'-[3-(1H-тетразол-5-іл)-4'-трифлуорметилбіфеніл-4-іл]-сечовина;
 N-(4-флуор-3-трифлуорметилфеніл)-N'-[3-(1H-тетразол-5-іл)-3'-трифлуорметилбіфеніл-4-іл]-сечовина;
 або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятної солі разом принаймні з одним фармацевтично прийнятним носієм, наповнювачем або розріджувачем.

11. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування, запобігання або послаблення хвороби, розладу або стану ссавця, охоплюючи людину, хвороба, розлад або стан котрого є чутливими до блокади хлоридних каналів.

12. Застосування за п. 11, де хвороба, розлад або стан, чутливі до блокади хлоридних каналів, є метаболічною хворобою кісток, залежною від остеокластів хворобою кісток або хворобою, розладом або станом, які є чутливими до інгібування ангиогенезу.

13. Спосіб лікування, запобігання або послаблення хвороби або розладу або стану організму живої тварини, охоплюючи людину, розлад, хвороба або стан котрого є чутливими до блокади хлоридних каналів, спосіб полягає у введенні до організму такої живої тварини, якщо вона цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятної солі.

Заявлений винахід стосується нових похідних дифенілсечовини, корисних, як блокатори хлоридних каналів.

В інших аспектах винахід стосується застосування цих сполук у способі терапії та фармацевтичних композицій, які містять сполуки винаходу.

Хлоридні канали забезпечують багато різноманітних специфічних клітинних функцій та сприяють нормальному функціонуванню, серед іншого, скелетних та гладеньком'язових клітин.

Хлоридні канали, ймовірно, знайдено у кожній клітині від бактерії до ссавців. Рівень їх фізіологічних завдань - від регулювання об'єму клітини до стабілізації мембранного потенціалу, трансепітеліального або трансклітинного транспорту та підкислення внутрішньоклітинних органел.

WO 97/45400, WO 98/47879, WO 00/20378 та WO 00/24707 (усі NeuroSearch A/S) описують сполуки, як-то похідні заміщеного фенілу, як активні блокатори хлоридних каналів.

Однак, постійною важлива потреба полягає у забезпеченні сполуками з оптимізованим фармакологічним профілем. Крім того, важливою потребою є пошук ефективних сполук без небажаних побічних ефектів, асоційованих із попередніми сполуками.

Мета винаходу - забезпечити нові сполуки, котрі діють, як блокатори хлоридних каналів.

Подальша мета винаходу - забезпечення сполуками з кращою селективністю. Крім того, подальша мета - забезпечення сполуками кращої активності.

Подальша мета винаходу - забезпечити сполуки, що діють на специфічні хлоридні канали клітин або тканин. Крім того, подальша мета - забезпечити сполуки, що діють на специфічні групи або підтипи хлоридних каналів.

Крім того, подальша мета - забезпечити сполуки з більш оптимальними фармакодинамічними властивостями, як-то кінетичною поведінкою, біодоступністю, розчинністю та ефективністю.

Згідно з першим аспектом винахід стосується сполук загальної формули I,



або її фармацевтично прийнятної солі, де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 та R^5 визначено нижче.

Згідно з другим аспектом винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної солі, разом із, принаймні, одним фармацевтично прийнятним носієм, наповнювачем або розріджувачем

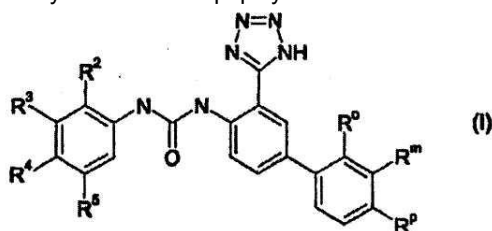
Згідно з подальшим аспекту винахід стосується застосування сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування, запобігання або послаблення хвороби або розладу, або стану ссавця, охоплюючи людину, хвороба, розлад або стан котрої є чутливим до блокади хлоридних каналів.

Крім того згідно з подальшим аспектом винахід стосується способу лікування, запобігання або послаблення хвороби або розладу, або стану організму живої тварини, охоплюючи людину, розлад, хвороба або стан котрої є чутливим до блокади хлоридних каналів, способу, котрий полягає у застосуванні до організму такої живої тварини, у разі потреби, терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної солі.

Інші цілі винаходу фахівцю будуть зрозумілими з наступного детального опису та прикладів.

Похідні дифенілсечовини

Згідно з першим аспектом винахід стосується сполуки загальної формули I.



або її фармацевтично прийнятної солі, де R^1 , R^2 та R^3 незалежно представляють

гідроген, галоген, трифлуорметил, трифлуорметоксил, алкіл або алкоксил; за умови, що не усі три R^1 , R^2 та R^3 представляють гідроген; R^4 , R^5 та R^6 незалежно представляють гідроген, галоген, трифлуорметил, трифлуорметоксил, алкіл або алкоксил; за умови, що сполука не представляє

N-(3-Трифлуорметилфеніл)-N'-[3-(1H-тетразол-5-іл)-4'-трифлуорметил-біфеніл-4-іл]-сечовину.

В одному втіленні сполуки загальної формули I R^1 - гідроген; R^2 - гідроген; а R^3 - галоген, трифлуорметил, трифлуорметоксил, алкіл або алкоксил. В особливому втіленні R^3 представляє галоген, як-то хлор або флуор, або бром. У наступному втіленні, R^3 представляє трифлуорметил. У ще одному втіленні, R^3 представляє трифлуорметоксил. У наступному втіленні, R^3 представляє алкіл, як-то метил. У ще одному втіленні, R^3 представляє алкоксил, як-то метоксил.

У наступному втіленні сполуки загальної формули I R^1 представляє гідроген; R^2 представляє гідроген; а R^3 представляє галоген, трифлуорметил, трифлуорметоксил, алкіл або алкоксил. В особливому втіленні R^3 представляє трифлуорметил.

У наступному втіленні сполуки загальної формули I R^4 , R^5 та R^6 представляють гідроген; а R^7 представляє галоген, трифлуорметил, трифлуорметоксил, алкіл або алкоксил. В особливому втіленні R^7 представляє галоген, як-то хлор, флуор або бром. У наступному втіленні R^7 представляє трифлуорметил.

У ще одному втіленні сполуки загальної формули I R^4 , R^5 та R^6 представляють гідроген; а R^7 представляє галоген, трифлуорметил, трифлуорметоксил, алкіл або алкоксил. В особливому втіленні R^7 представляє трифлуорметил. У наступному втіленні R^7 представляє галоген, як-то бром.

У наступному втіленні сполуки загальної формули I R^4 , R^5 та R^6 представляють гідроген; а R^7 представляє галоген, трифлуорметил, трифлуорметоксил, алкіл або алкоксил. В особливому втіленні R^7 представляє галоген, як-то хлор.

У ще одному втіленні сполуки загальної формули I двоє із R^4 , R^5 та R^6 представляють гідроген, та інші двоє з R^4 , R^5 та R^6 незалежно представляють галоген, трифлуорметил, трифлуорметоксил, алкіл або алкоксил.

Алкіл означає лінійний або розгалужений ланцюг від одного до шести атомів карбону, охоплюючи (але не обмежуючись) метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, т-бутіл, пентил, та гексил; метил, етил, пропіл та ізопропіл є кращими групами.

Алкокси - О-алкіл, де алкіл визначено вище. Фармацевтично прийнятні солі.

Хімічну сполуку винаходу можна забезпечити у будь-якій формі, придатній для призначеного застосування. Придатні форми охоплюють фармацевтично (тобто фізіологічно) прийнятні солі, та долікові або пролікові форми хімічної сполуки винаходу.

Приклади фармацевтично прийнятних адитивних солей охоплюють, без обмеження, нетоксичні неорганічні та органічні кислотні адитивні солі, як-то гідрохлорид, отриманий із гідрохлоридної кислоти, гідробромід, отриманий із гідробромідної кислоти, нітрат, отриманий із нітратної кислоти, перхлорат, отриманий із хлорної кислоти, фосфат, отриманий із фосфатної кислоти, сульфат, отриманий із сульфатної кислоти, форміат, отриманий із мурашиної кислоти, ацетат, отриманий із оцтової кислоти, аконат, отриманий з аконітової кислоти, аскорбат, отриманий із аскорбінової кислоти, бензолсульфонат, отриманий із бензолсульфокислоти, бензоат, отриманий із бензойної кислоти, цинамат, отриманий із цинамінової кислоти, цитрат, отриманий із лимонної кислоти, ембонат, отриманий із ембонової кислоти, енантат, отриманий із енантової кислоти, фумарат, отриманий із фумарової кислоти, глутамат, отриманий із глутамінової кислоти, гліколят, отриманий із гліколевої кислоти, лактат, отриманий із молочної кислоти, малеат, отриманий із малеїнової кислоти, малонат, отриманий із маленової кислоти, манделат, отриманий із мигдалевої кислоти, метансульфонат, отриманий із метансульфокислоти, нафталін-2-сульфонат, отриманий із нафталін-2-сульфонової кислоти, фталат, отриманий із фталевої кислоти, саліцилат, отриманий із саліцилової кислоти, сорбат, отриманий із сорбінової кислоти, стеарат, отриманий із стеаринової кислоти, сукцинат, отриманий із бурштинової кислоти, тартрат, отриманий із винної кислоти, толуол-п-сульфонат, отриманий з п-толуолсульфонової кислоти, тощо. Так солі можна утворити способами, добре відомими та описаними у рівні техніки.

Інші кислоти, як-то щавлева кислота, котра не може вважатися фармацевтично прийнятною, може бути корисною у отриманні солей, корисних, як інтермедіати, в отриманні хімічної сполуки винаходу та її фармацевтично прийнятної кислотної адитивної солі.

Приклади фармацевтично прийнятних катіонних солей хімічної сполуки винаходу охоплюють, без обмеження, сіль натрію, калій, кальцію, магнію, цинку, алюмінію, літію, холіну, лізину та амонію, тощо, і хімічної сполуки винаходу, яка містить аніонну групу. Такі катіонні

солі можна утворити способами, добре відомими та описаними у рівні техніки.

У контексті цього винаходу "онієві солі" N-вмісних сполук також розглядають, як фармацевтично прийнятні солі. Кращі "онієві солі" охоплюють алкілонієві солі, циклоалкілонієві солі, та циклоалкілалкілонієві солі.

Хімічну сполуку винаходу можна представляти у розчинних або нерозчинних формах разом із фармацевтично прийнятним розчинником, як-то водою, етанолом тощо. Розчинні форми можуть також охоплювати гідратовані форми, як-то моногідрат, дигідрат, гемігідрат, тригідрат, тетрагідрат тощо. Узагалі, розчинні форми вважаються еквівалентними нерозчинним формам для цілей цього винаходу.

Способи отримання.

Сполуки винаходу можна отримати звичайними способами хімічного синтезу, наприклад, тими, що описано у робочих прикладах. Вихідні матеріали для способів, описаних у заявленому додатку, є відомими або можуть бути легко отриманими звичайними способами з комерційно доступних хімікатів.

Також одну сполуку винаходу можна перетворювати у іншу сполуку винаходу, застосовуючи звичайні способи.

Кінцеві продукти реакцій, описані тут, можна виділяти звичайними способами, наприклад, екстракцією, кристалізацією, дистиляцією, хроматографією, т.д.

Фармацевтичні композиції.

У наступному аспекті винахід стосується нових фармацевтичних композицій, які містять терапевтично ефективну кількість сполуки винаходу.

Хоча сполуку винаходу для застосування у терапії можна застосовувати у формі необробленої хімічної сполуки, краще активний інгредієнт, як варіант, у формі фізіологічно прийнятної солі уводити у фармацевтичну композицію разом з одним або більше ад'ювантами, наповнювачами, носіями, буферами, розріджувачами та/або іншими звичними фармацевтичними допоміжниками.

У кращому втіленні, винахід стосується фармацевтичних композицій, які містять сполуку винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль або похідне, разом з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями, отже, як варіант, іншими терапевтичними та/або профілактичними інгредієнтами, відомими та застосовуваними у рівні техніки. Носій(і) повинен бути "прийнятним", у сенсі сумісності з іншими інгредієнтами композиції, та нешкідливим для реципієнта.

Фармацевтичні композиції винаходу можуть бути придатними для перорального, ректального, бронхіального, назального, легеневого, місцевого (охоплюючи букальне та під'язикове), трансдермального, вагінального або парентерального (охоплюючи шкірну, підшкірну, внутрішньом'язову, інтраперитональну, внутрішньовенну, внутрішньоартеріальну, внутрішньомозкову, внутрішньоочну ін'єкцію або

інфузію) застосування, або композиції - у формі, придатній для застосування інгаляціями або інсуфляціями, охоплюючи порошкові та рідкі аерозолеві застосування, або системами повільного вивільнення. Придатні приклади систем повільного вивільнення охоплюють напівпроникні матриці твердих гідрофобних полімерів, що містять сполуку винаходу, де матриці можуть бути визначеної форми, наприклад, плівки або мікрокапсули.

Хімічну сполуку винаходу, разом із звичайним ад'ювантом, носієм або розріджувачем, відтак, можна поміщати у форму фармацевтичної композиції та її одиничних дозувань. Такі форми охоплюють тверді речовини, та, особливо, таблетки, наповнені капсули, порошки та гранули, та рідини, особливо, водні або неводні розчини, суспензії, емульсії, еліксири та капсули, наповнені цим, усе для перорального застосування, супозиторії для ректального застосування, та стерильні, придатні для ін'єкцій розчини для парентерального застосування. Такі фармацевтичні композиції та їх одиничні форми дозування можуть містити звичайні інгредієнти у звичайних співвідношеннях з або без додаткових активних сполук або складових частин, та такі одиничні форми дозування можуть охоплювати будь-як придатні ефективні кількості активного інгредієнту відповідно призначеному діапазону денного дозування, що застосовано.

Хімічні сполуки заявленого винаходу можна застосовувати у широкому розмаїтті пероральних та парентеральних форм дозування. Фахівцю буде ясно, що супроводжуючі форми дозування можуть містити, як активну складову, або хімічну сполуку винаходу, або фармацевтично прийнятну сіль хімічної сполуки винаходу.

Для отримання фармацевтичних композицій з хімічної сполуки заявленого винаходу, фармацевтично прийнятні носи можуть бути або твердими або рідкими. Тверді форми препаратів охоплюють порошки, таблетки, пілюлі, капсули, облатки, супозиторії та дисперсні гранули. Твердим носієм може бути одна або більше речовини, котрі можуть також діяти, як розріджувачі, ароматизатори, солюбілізатори, змашувачі, суспендувальні засоби, зв'язувачі, консерванти, засоби, що дезінтегрують таблетку, або інкапсульований матеріал.

Носій у порошках представляє тонко подрібнену речовину у суміші з тонко подрібненою активною складовою.

Активну складову у таблетках змішано у придатних співвідношеннях із носієм, що має потрібну зв'язувальну здатність, та скомпоновано у потрібному вигляді та розмірі.

Порошки та таблетки, переважно, містять від п'яти або десяти до близько сімдесяти відсотків активної сполуки. Придатними носіями є магній карбонат, магній стеарат, тальк, цукор, лактоза, пектин, декстрин, крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, низькоплавкий віск, масло какао, тощо. Термін "препарат" - означає композицію активної сполуки з інкапсульованим матеріалом, як-то носієм, якщо

капсула, у котрій активна складова з носіями або без них, оточена носієм, котрий, відтак, асоційований з нею. Подібно охоплено облатки та коржі. Таблетки, порошки, капсули, пілюлі, облатки, та коржі можна застосовувати як тверді форми, придатні для перорального застосування.

Для отримання супозиторіїв низькоплавкий віск, як-то суміш гліцериду жирної кислоти або масло какао спочатку розплавляють та активну складову диспергують перемішуванням. Тоді розплавлену гомогенну суміш заливають у придатні сформовані шаблони, дають охолонути та, таким чином, затвердіти.

Композиції, придатні для вагінального застосування, можна надавати, як песарії, тампони, креми, гелі, пасту, піни або спреї, що містять додатково до активного інгредієнта такі носії, що відомі у рівні техніки, як прийнятні.

Рідкі препарати охоплюють розчини, суспензії та емульсії, наприклад, воду або розчини вода-пропіленгліколь. Наприклад, парентеральні рідкі препарати можна рецептувати, як розчини у водно-поліетиленгліколевому розчині.

Хімічну сполуку згідно з заявленим винаходом, відтак, можна формувати для парентерального застосування (наприклад, ін'єкцією, наприклад болюсною ін'єкцією або безперервною інфузією) та можна представити у одиничній дозовій формі в ампулах, заповнених шприцах, інфузії малого об'єму або у багатодозових контейнерах із доданим консервантом. Композиції можуть мати такі форми, як суспензії, розчини, або емульсії в олійних або водних наповнювачах, та можуть охоплювати формувальні засоби, як-то суспендувальні, стабілізувальні та/або диспергувальні засоби. Альтернативно, активний інгредієнт може бути у вигляді порошку, отриманого асептичним виділенням стерильної твердої речовини або ліофілізацією із розчину, для відтворення перед застосуванням придатним наповнювачем, наприклад, стерильною, безпірогенною водою.

Водні розчини, придатні для перорального застосування, можна отримати розчиненням активної складової у воді та додаванням придатних забарвлювачів, смакових, стабілізувальних та загущувальних засобів, за потребою.

Водні суспензії, придатні для перорального застосування, можна зробити диспергуванням тонко поділеної активної складової з в'язкою речовиною у воді, як-то натуральними або синтетичними камедями, смолами, метилцелюлозою, натрій карбоксиметилцелюлозою або іншими, добре відомими суспендувальними засобами.

Також охоплено тверду форму препаратів, призначену для конверсії до рідкої форми для перорального застосування незабаром перед застосуванням. Такі рідкі форми охоплюють розчини, суспензії, та емульсії. Додатково до активної складової такі препарати можуть містити забарвлювачі, ароматизатори, стабілізатори, буфери, штучні та натуральні замінники цукру, диспергатори, загущувачі, солюбілізатори, тощо.

Для місцевого застосування до епідерми хімічні сполуки винаходу можна рецептувати, як мазі, креми або лосьйони, або як трансдермальну бляшку. Наприклад, мазі та креми можна рецептувати з водною або олійною основою з додаванням придатних загущувальних та/або желеутворюючих засобів. Лосьйони можна рецептувати з водною або олійною основою та вони повинні, взагалі, також містити один або більше емульсуювальних засобів, стабілізувальних засобів, диспергувальних засобів, суспендувальних засобів, загущувальних засобів або забарвлювальних засобів.

Композиції, придатні для місцевого застосування у роті, охоплюють коржі, які містять активний засіб у ароматизованій основі, звичайно, цукрозі та гуміарабіку або трагаканті; пастилки, які містять активний інгредієнт в інертній основі, як-то желатині та гліцерині або цукрозі та гуміарабіку; та полоскання для рота, які містять активні інгредієнти у придатному рідкому носі.

Розчини або суспензії подають безпосередньо до носової порожнини звичайними способами, наприклад, крапельницею, піпеткою або спреєм. Композиції можна передбачати у одиничній або багатодозовій формі.

Застосування до респіраторного тракту також можна досягати способами аерозольного рецептування, у котрому активний інгредієнт запропоновано у герметизованій упаковці з придатним пропелентом, як-то хлорфлуоркарбом (CFC), наприклад, дихлордифлуорметаном, трихлорфлуорметаном, або дихлортетрафлуоретаном, карбон діоксидом або іншими придатними газами. Аерозоль може також просто містити ПАР, як-то лецитин. Дозу ліків можна контролювати забезпеченням дозувальним клапаном.

Альтернативно, активні інгредієнти можна забезпечувати у формі сухого порошку, наприклад, суміші порошку сполуки з придатною порошковою основою, як-то лактозою, крохмалем, похідними крохмалю, як-то гідроксипропілметилцелюлозою та полівінілпіролідом (ПВП). Порошковий носій повинен легко утворювати гель у назальній порожнині. Порошкову композицію можна надавати у формі одиничної дози, наприклад, у капсулах або патронах, наприклад, із желатину, або блістерній упаковці, із котрих порошок можна застосовувати способами інгаляції.

У композиції, призначеної для застосування до дихального тракту, охоплюючи інтраназальні композиції, сполука повинна, звичайно, мати частинки малого розміру, наприклад, приблизно 5 мікрон або менше. Такий розмір частинки можна отримати способами відомими у рівні техніки, наприклад, мікронізацією.

Коли потрібно, можна застосовувати композиції, пристосовані для уповільненого вивільнення активного інгредієнту.

Фармацевтичні препарати переважно є у одиничних формах дозування. У такій формі препарати підрозділяються на одиничні дози, що містять прийнятні кількості активної складової.

Форма одиничного дозування може представляти розфасований препарат, упаковку, що містить окремі кількості препарату, як-то розфасовані таблетки, капсули та порошки у флаконах або ампулах. Також одиничною формою дозування може бути сама капсула, таблетка, облатка або корж, або нею може бути прийнятна кількість будь-чого з цього у розфасованій формі.

Таблетки або капсули для перорального застосування та рідини для внутрішньовенного застосування та безперервного вливання є кращими композиціями

Подальші деталі способів утворення композицій та застосування можна знайти у останньому виданні Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA).

Терапевтично ефективна доза стосується такої кількості активного інгредієнту, котра покращує симптоми або стан. Терапевтичну ефективність та токсичність, наприклад, ED₅₀ та LD₅₀, можна визначати стандартними фармакологічними способами на клітинних культурах або експериментальних тваринах. Співвідношення доз між терапевтичною та токсичною дією є терапевтичним індексом і його можна виразити співвідношенням LD₅₀/ED₅₀. Фармацевтичні композиції, що виявляють великі терапевтичні індекси, є кращими.

Застосовувані дози повинні, безумовно, бути ретельно пристосованими до віку, ват та стану індивідуума, якого лікують, а також шляху застосування, форму дозування та режиму, бажаний результат, та точність дозування повинен, безумовно, визначати професіонал.

Фактичне дозування залежить від типу та тяжкості лікованої хвороби, та розсуду лікаря, та може змінюватися титруванням дозування до особливих обставин цього винаходу, щоб отримати бажаний терапевтичний ефект. Однак, зараз передбачається, що фармацевтичні композиції, які містять близько 0,1-500мг активного інгредієнту на окрему дозу, переважно близько 1-100мг, найбільш краще близько 1-10мг, є придатними для терапевтичного лікування.

Активний інгредієнт можна застосовувати одною або кількома дозами на добу. Достатній результат у певних випадках можна отримати при такому низькому дозуванні, як 0,1мг/кг внутрішньовенно та 1мг/кг перорально. Зараз передбачається, що верхня межа дозування - близько 10мг/кг внутрішньовенно та 100мг/кг перорально. Кращі діапазони - близько 0,1мг/кг - 10мг/кг/добу внутрішньовенно та близько 1мг/кг - 100мг/кг/добу перорально.

Очні композиції.

Фармацевтичну композицію можна отримати у одиничній формі дозування, придатній для місцевого очного застосування. Терапевтично ефективна кількість, звичайно, - 0,0001-5% (маса в об'ємі), переважно 0,001-1,0% (маса в об'ємі) у рідких композиціях.

Розчини для очного застосування переважно отримують, застосовуючи фізіологічний розчин, як головний наповнювач. рН таких очних розчинів слід переважно тримати між 4,5 та 8,0, більше

переважно між 6,5 та 7,2, із прийнятною буферною системою. Композиції можуть також залучати звичайні фармацевтично прийнятні консерванти, стабілізатори та ПАР.

Консервант можна вибирати із групи: гідрофобні або неіонні консерванти, аніонні консерванти та катіонні консерванти. Кращі консерванти, які можна застосовувати у фармацевтичних композиціях заявленого винаходу охоплюють (але без обмеження) бензалконіум хлорид, хлорбутанол, тімеросал, фенілмеркурій ацетат та фенілмеркурій нітрат.

Кращим ПАР є, наприклад, Полісорбат 80. Також різні кращі наповнювачі можна застосовувати у очних препаратах заявленого винаходу. Ці наповнювачі охоплюють (але без обмеження) полівініловий спирт, повідон, гідроксипропілметилцелюлозу, полоксамери, карбоксиметилцелюлозу, гідроксietилцелюлозу та очищену воду.

Можна додавати регулятори тоничності, як-то неіонні регулятори тоничності, якщо вони потрібні або придатні. Вони охоплюють (але без обмеження) солі, конкретно, натрій хлорид, калій хлорид, манітол та гліцерин, поліетиленгліколі (ПЕГ), поліпропіленгліколі (ППГ) або будь-який інший придатний, офтальмологічно прийнятний регулятор тоничності.

Різні буфери та способи регулювання pH можна застосовувати за умови, що отриманий препарат - офтальмологічно прийнятний. Відповідно, буфери охоплюють ацетатні буфери, цитратні буфери, фосфатні буфери та боратні буфери. Якщо потрібно, для регулювання pH цих композицій можна застосовувати кислоти або основи.

Для застосування у заявленому винаході офтальмологічно прийнятний антиоксидант охоплює (але без обмеження) натрій метабісульфіт, натрій тіосульфат, ацетилцистеїн, бутильований гідроксіанізол та бутильований гідрокситолуол.

Інші наповнювальні складові, котрі можна залучати до очного препарату, представляють хелатуючі засоби. Кращий хелатуючий засіб - динатрій едентат, хоча інші хелатуючі засоби можна також застосовувати замість нього або у поєднанні з ним.

Фактична доза активної сполуки заявленого винаходу залежить від конкретної сполуки, від стану, що лікують; добір прийнятної дози добре відомий фахівцю.

Очні композиції заявленого винаходу зручно розфасовувати у формах, придатних для дозованого застосування, як-то у контейнери, оснащені крапельницею, що полегшує застосування до ока. Контейнери, придатні для застосування краплями, звичайно зроблено з придатного інертного нетоксичного пластикового матеріалу та звичайно, містять близько 0,5-15мл розчину.

У випадку лікування очних залежних від ангіогензу хвороб, розладів або станів, як-то ЗВДР, фармацевтичну композицію винаходу також можна застосовувати у формі для системного

застосування (як-то перорального), як мазь для ока, або як ін'єкцію в око (колоокову або внутрішньоочну ін'єкцію).

Біологічна активність.

Сполуки заявленого винаходу є корисними як блокатори хлоридних каналів, як-то регульованих об'ємом аніонних каналів (VRAC) або хлоридних каналів остеокластів. Для вимірювання активності сполук можна застосовувати різні дослідження блокування хлоридного каналу, відомі у рівні техніки.

Способи терапії.

Сполуки, що є активними блокаторами хлоридних каналів, є перспективно корисними у лікуванні ряду хвороб, розладів та станів, охоплюючи метаболічні хвороби кісток, або хвороб, розладів або станів, чутливих до інгібування ангіогенезу.

Відтак, згідно з подальшим аспектом сполуки винаходу вважаються корисними для лікування, запобігання або послаблення хвороби, розладу або стану, чутливого до блокади хлоридних каналів.

В особливому втіленні хвороба або розлад або стан - метаболічна хвороба кісток, як-то обумовлена остеокластами хвороба кісток. У наступному втіленні, хвороба або розлад або стан - обумовлена остеокластами хвороба кісток, як-то остеопороз, постклімактеричний остеопороз, вторинний остеопороз, метастаз остеолітичного раку груднини, інвазія остеолітичного раку, та хвороба Педжета кісток.

Хвороби, розлади або стани, чутливі до інгібування ангіогенезу, охоплюють (але без обмеження):

- хвороби, розлади або стани, що охоплюють проліферацію клітин пухлини, як-то рак, рак простати, рак легенів, рак молочної залози, рак сечового міхура, рак нирок, раклубової кишки, рак шлунку, рак підшлункової залози, рак яєчника, меланому, гепатому, саркому та лімфому;

- хвороби, залежні від очного ангіогенезу, розлади або стани, як-то ексудативна дегенерація жовтої плями, вікзалежна дегенерація рогівки (ЗВДР), ретинопатія, діабетична ретинопатія, прліферативна діабетична ретинопатія, діабетична водянка рогівки (ДВР), ішемічна ретинопатія (наприклад, ниркову нестачу або закупорку артерії), ретинопатію недонесених, неоваскулярну глаукому та коматозну неоваскуляризацію; та

- ревматоїдний артрит та псоріаз.

В особливому втіленні хвороба, розлад або стан, що лікують, - стан переднеопластчної хвороби. У наступному втіленні лікування - антиметастатичне лікування. У ще одному втіленні хвороба, розлад або стан, що попереджують, - метастазуючий рак.

У контексті цього винаходу, "залежна від віку дегенерація рогівки" (ЗВДР) охоплює суху ЗВДР (неексудативну ЗВДР) та вологу ЗВДР (ексудативну ЗВДР). В особливому втіленні винахід стосується лікування, запобігання або послаблення вологої ЗВДР.

У наступному втіленні хвороба або розлад, або стан - серпоподібна еритроцитарна анемія.

Також, блокатори хлоридних каналів здатні бути корисними у лікуванні хвороби, розладу або стану, чутливого до зниження внутрішньоочного тиску, як-то очної гіпертензії, відкрито-кутової глаукоми, хронічної відкрито-кутової глаукоми, закрито-кутової глаукоми та циліарної ін'єкції, обумовленої закрито-кутовою глаукомою.

Зараз вважається, що придатний діапазон дозування дорівнює 0,1-1000 міліграмів денно, 10-500 міліграмів на добу, та особливо 30-100 міліграмів на добу, залежно, звичайно, від правильного режиму застосування, форми застосування, показань, відносно яких застосування спрямовано, залученого суб'єкту та ваги тіла залученого суб'єкта, а також - від вибору та досвіду відповідального лікаря або ветеринара. При застосуванні для лікування хвороб і комбінації із сполуками, відомими у рівні техніки, дозовий рівень можна знизити.

Комбінована терапія.

Застосування сполук винаходу можна комбінувати із застосуванням інших сполук, корисних для лікування, запобігання або послаблення хвороби, розладу або стану, чутливих до блокади хлоридних каналів.

Наприклад, сполуки можна застосовувати у комбінації з одним або більше додатковими ліками, корисними для лікування, запобігання або послаблення хвороби, чутливої до інгібування ангіогенезу, як-то сполук, корисних для антиметастатичного лікування. Такі додаткові ліки охоплюють цитотоксичні сполуки, антимітотичні сполуки та антиметаболіти.

Приклади цитотоксичних сполук (охоплюючи цитотоксичні алкілюючі засоби) охоплюють кармустин (BCNU), фотемустин, темозоломід (темодал), фосфамід, та циклофосфамід.

Приклади антимітотичних сполук охоплюють паклітаксел (таксол) та доцетаксел.

Приклад антиметаболітів охоплює метотрексат.

Крім того, фармацевтичну композицію для застосування згідно з винаходом можна застосовувати або призначати у комбінації з іншими лікуваннями або терапіями. Приклади інших лікувань або терапій охоплюють радіотерапію та хірургію.

Також, застосування сполуки винаходу можна комбінувати із застосуванням інших сполук, контролюючих кістковий метаболізм для лікування метаболічної хвороби кісток. Такі відомі, контролюючі кістковий метаболізм сполуки охоплюють бісфосфонати, як-то етидронат, рамідронат або клодронат, як варіант, комбінований з кальцієм; естрогенрецепторні активні сполуки, як-то естроген, тобто естрадіол та етилестрадіол, кальцитонін, 1,25-дигідроксिवітамін D та його метаболіти, флуорид, гормон росту, гормон парашитовидної залози, трийодтирозин, ензими, що руйнують колаген, як-то інгібітори протеази або терапевтичні засоби проти раку.

Також, застосування сполуки винаходу можна комбінувати із застосуванням одних або більше

додаткових ліків, корисних для лікування, запобігання або послаблення хвороби, розладу або стану, чутливих до зниження внутрішньоочного тиску. Такі додаткові ліки охоплюють бета-блокатори, парасимпатоміметичні міотики, симпатоміметики та інгібітори карбоангідрази.

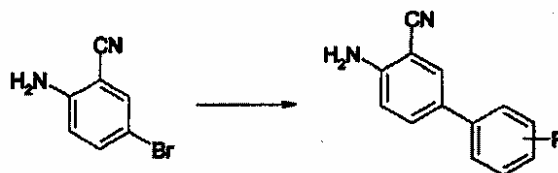
Крім того, застосування сполук винаходу можна комбінувати з іншими лікуваннями або терапіями.

Лікування хвороби та розладу може бути постійним або мати довгий термін лікування а також може бути лікуванням раптових кризів хвороби та розладу.

Приклади

Винахід подалі ілюстровано наступними прикладами, котрі не обмежують заявленого винаходу.

Приклад 1



4-Аміно-4'-трифлуорметил-біфеніл-3-карбонітрил:

До диметоксітану (100мл) та води (50мл) додавали 2-аміно-5-бром-бензонітрил (8,1г), 4-трифлуорметилфенілборонову кислоту (8,6г) та калій карбонат (18,7г), через суміш барботували азот протягом 10 хвилин. Під атмосферою азоту додавали бис(трифенілфосфін)паладій (II) хлорид (0,3г), реакційну суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом ночі, тоді охолоджували до кімнатної температури та додавали воду (150мл). Суміш екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали водою (50мл) та розсолон (50мл), тоді сушили магній сульфатом та випарювали до олії. Продукт очищали хроматографією на колонці. Вихід 8,36г білого порошку.

Подібно отримували:

4-Аміно-4'-хлор-біфеніл-3-карбонітрил.

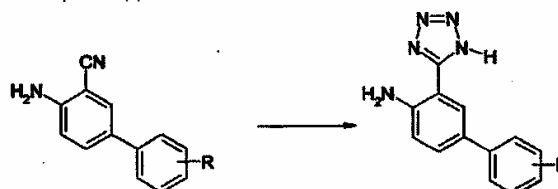
4-Аміно-4'-флуор-біфеніл-3-карбонітрил.

4-Аміно-4'-метил-біфеніл-3-карбонітрил.

4-Аміно-4'-трифлуорметоксибіфеніл-3-карбонітрил:

4-Аміно-3'-трифлуорметилбіфеніл-3-карбонітрил.

Приклад 2



3-(1H-Тетразол-5-іл)-4'-трифлуорметил-біфеніл-4-іламін:

4-Аміно-4'-трифлуорметил-біфеніл-3-карбонітрил (8,3г) розчиняли у толуолі (100мл), до розчину додавали натрій азид (3,1г) та хлорид триетиламонію (6,6г). Реакційну суміш гріли при

60-62°C протягом ночі, тоді охолоджували до кімнатної температури та додавали воду (40мл), тоді додавали гідрохлоридну кислоту (4М, 13мл) до pH=1. Осаджений продукт відокремлювали фільтруванням, осад промивали холодною водою та сушили на фільтрі прокачуванням повітря через сполуку. Вихід 10,2г білого порошку.

Подібно отримували:

4'-Хлор-3-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іламін.

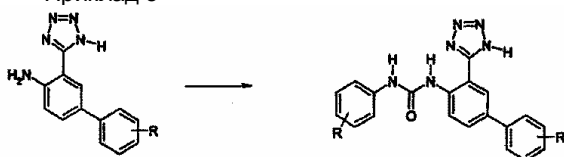
4'-Флуор-3-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іламін.

4'-Метил-3-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іламін.

3-(1Н-тетразол-5-іл)-4'-трифлуорметоксибіфеніл-4-іламін.

3-(1Н-тетразол-5-іл)-3'-трифлуорметилбіфеніл-4-іламін.

Приклад 3



N-(4-Хлор-3-трифлуорметилфеніл)-N'-[3-(1Н-тетразол-5-іл)-4'-трифлуорметил-біфеніл-4-іл]-сечовина:

3-(1Н-Тетразол-5-іл)-4'-трифлуорметилбіфеніл-4-іламін (0,5г) та 4-хлор-3-трифлуорметилфеніл ізоціанат (0,4г) у толуолі (15мл) перемішували при кімнатній температурі два дні. Реакційну суміш випарювали до олії, олію розчиняли у ацетоні та фільтрували через Целіт, до фільтрату додавали воду, осаджений продукт відокремлювали фільтруванням. Вихід 0,6г, т.пл. 226-228°C.

Подібно отримували:

N-(3-Трифлуорметилфеніл)-N'-[4'-хлор-3-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 253-254°C.

N-(4-Хлор-3-трифлуорметилфеніл)-N'-[4'-хлор-3-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 242-243°C.

N-(3,5-Дихлорфеніл)-N'-[4'-хлор-3-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 231-234°C.

N-(3,5-Дифлуорфеніл)-N'-[4'-хлор-3-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 250-251°C.

N-(3,5-Дихлорфеніл)-N'-[3-(1Н-тетразол-5-іл)-4'-трифлуорметилбіфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 226-230°C.

N-(3,5-Дифлуорфеніл)-N'-[3-(1Н-тетразол-5-іл)-4'-трифлуорметилбіфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 245-247°C.

N-(3-Трифлуорметилфеніл)-N'-[4'-флуор-3-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-5-іл]-сечовина: т.пл. 256-258°C.

N-(4-Хлор-3-трифлуорметилфеніл)-N'-[4'-флуор-3-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 247-249°C.

N-(3,5-Дихлорфеніл)-N'-[4'-флуор-3-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 241-243°C.

N-(3,5-Дифлуорфеніл)-N'-[4'-флуор-2-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 255-256°C.

N-(4-Флуор-3-трифлуорметилфеніл)-N'-[3-(1Н-тетразол-5-іл)-4'-трифлуорметилбіфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 247-249°C (субл.).

N-(3,5-бис-трифлуорметилфеніл)-N'-[3-(1Н-тетразол-5-іл)-4'-трифлуорметилбіфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 246-248°C.

N-(3,5-бис-трифлуорметилфеніл)-N'-[4'-хлор-3-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 230-233°C.

N-(4-Флуор-3-трифлуорметилфеніл)-N'-[4'-хлор-3-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 243-245°C.

N-(3,5-бис-трифлуорметилфеніл)-N'-[4'-флуор-3-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 251-253°C.

N-(4-Флуор-3-трифлуорметилфеніл)-N'-[4'-флуор-3-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 253-254°C.

N-(2-Трифлуорметилфеніл)-N'-[3-(1Н-тетразол-5-іл)-4'-трифлуорметилбіфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 240-243°C.

N-(2-Трифлуорметилфеніл)-N'-[4'-флуор-3-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 256-258°C.

N-(2-Бромфеніл)-N'-[3-(1Н-тетразол-5-іл)-4'-трифлуорметилбіфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 242-243°C.

N-(2-Трифлуорметилфеніл)-N'-[4'-хлор-3-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 290-292°C.

N-(2-Бромфеніл)-N'-[4'-хлор-3-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 255-256°C.

N-(2-Бромфеніл)-N'-[4'-флуор-3-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 256-258°C.

N-(2-Флуорфеніл)-N'-[3-(1Н-тетразол-5-іл)-4'-трифлуорметилбіфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 251-252°C.

N-(2-Флуорфеніл)-N'-[4'-хлор-3-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 257-259°C.

N-(2-Флуорфеніл)-N'-[4'-флуор-3-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 263-64°C.

N-(2-Флуорфеніл)-N'-[4'-метил-3-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 260-262°C.

N-(2-Хлорфеніл)-N'-[4'-метил-3-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 261-263°C.

N-(2-Бромфеніл)-N'-[4'-метил-3-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 255-257°C.

N-(2-Трифлуорметилфеніл)-N'-[4'-метил-3-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 259-261°C.

N-(2-Хлорфеніл)-N'-[3-(1Н-тетразол-5-іл)-4'-трифлуорметилбіфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 254-255°C (субл.).

N-(2-Хлорфеніл)-N'-[4'-хлор-3-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 255-257°C. (субл.).

N-(2-Хлорфеніл)-N'-[4'-флуор-3-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 255-257°C (субл.).

N-(3,5-Дихлорфеніл)-N'-[4'-метокси-3-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 200-201°C.

N-(3,5-Дифлуорфеніл)-N'-[3-(1H-тетразол-5-іл)-4'-трифлуорметоксибіфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 238-241°C.

N-(3,5-Дихлорс[зеніл]-N'-[3-(1H-тетразол-5-іл)-4'-трифлуорметоксибіфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 224-225°C.

N-(3,5-бис-трифлуорметилфеніл)-N'-[3-(1H-тетразол-5-іл)-4'-трифлуорметоксибісреніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 238-240°C (субл.).

N-(3,5-Дифлуорфеніл)-N'-[3-(1H-тетразол-5-іл)-3'-трифлуорметилбіфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 255-257°C.

N-(3,5-Дихлорфеніл)-N'-[3-(1H-тетразол-5-іл)-3'-трифлуорметилбіфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 236-239°C (субл.).

N-(3,5-бис-трифлуорметилфеніл)-N'-[3-(1H-тетразол-5-іл)-3'-трифлуорметилбіфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 250-252°C.

N-(3,5-Дифлуорфеніл)-N'-[4'-метокси-3-(1H-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 129-133°C.

N-(3,5-бис-трифлуорметилфеніл)-N'-[4'-метокси-3-(1H-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 219-221°C.

N-(3-Бромфеніл)-N'-[3-(1H-тетразол-5-іл)-4'-трифлуорметилбіфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 203-210°C (субл.).

N-(4-Хлорфеніл)-N'-[3-(1H-тетразол-5-іл)-4'-трифлуорметилбіфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 232-234°C.

N-(4-Флуор-3-трифлуорметилфеніл)-N'-[3-(1H-тетразол-5-іл)-3'-трифлуорметилбіфеніл-4-іл]-сечовина: т.пл. 254-255°C.