



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58486 (13) C2

(51) 7 C07D405/14, A61K31/495//

(C07D405/14, 317:00, 295:00, 249:00)

(C07D405/14, 317:00, 295:00, 233:00)

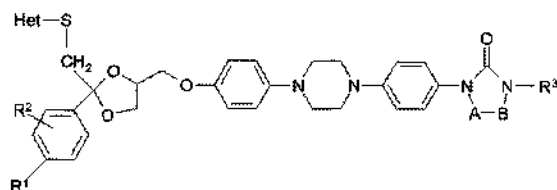
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) [[[[[2-АРИЛ-2-ГЕТЕРОАРИЛТИОМЕТИЛ-1,3-ДИОКСОЛАН-4-ІЛ]МЕТОКСИ]ФЕНИЛ]-1-ПІПЕРАЗИНИЛ]ФЕНИЛ]-2,4-ДИГИДРО-3Н-1,2,4-ТРИАЗОЛОН, СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ), ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ, ПРОМІЖНА СПОЛУКА 2-АРИЛ-2-ГЕТЕРОАРИЛТИОМЕТИЛ-1,3-ДИОКСОЛАН, СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПІПЕРЛІПІДЕМІЇ

1

2

(21) 97052120
(22) 19 10 1995
(24) 15 08 2003
(86) PCT/EP95/04111, 19 10 1995
(31) 94203120 4
(32) 27 10 1994
(33) EP
(31) 455304
(32) 31 05 1995
(33) US
(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р.
(72) Хірес Жан, NL, Бакс Лео Якобус, BE, Хендрікс Робер Жозеф, BE, Ван Дер Ейкен, BE, Де Шаффуа Де, BE
(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н В, BE
(56) CHEMICAL ABSTRACTS, vol 106, no 9, 02 03 1987, no 67320e, page 614
EP-A-0006711, 09 01 1980
(57) 1 [[[[[2-арил-2-гетероарилтиометил-1,3-диоксолан-4-ил]метокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил]-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазолон формулы (I)



(I) его N-окись, стереохимически изомерная форма или фармацевтически приемлемая кислотная аддитивная соль, в которых А и В, взятые вместе, образуют двухвалентный радикал формулы

-N=CH- (a),
-CH=N- (b),
-CH₂-CH₂- (c),
-CH=CH- (d),
-C(=O)-CH₂- (e),
-CH₂-C(=O)- (f),

в двухвалентных радикалах формулы (a) или (b) атом водорода замещен C₁ алкилом,

в двухвалентных радикалах формулы (c), (d), (e), (f) один или два атома водорода замещены C₁ алкилом,
R¹ - водород, C₁ алкил или галоген,
R² - водород или галоген,
R³ - водород, C₁ алкил, C₃ циклоалкил, или C₁ алкил, замещенный гидроксильной, оксо-, C₃ циклоалкилом или арилом,
Het является гетероциклом, который связан с атомом серы через атом углерода, выбранным из группы, состоящей из пиридина, пиридина, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из C₁ алкила, гидроксильной, C₁ алкилокси, тригалометила, амино-, моно- или ди(C₁ алкил)амино или арила, пиримидина, пиримидина, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из C₁ алкила, гидроксильной, C₁ алкилокси, тригалометила, амино-, моно- или ди(C₁ алкил)амино или арила, тетразола, тетразола, замещенного C₁ алкилом или арилом, триазола, триазола, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из C₁ алкила, гидроксильной, C₁ алкилокси, тригалометила, амино-, моно- или ди(C₁ алкил)амино, тиадиазола, тиадиазола, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из C₁ алкила, гидроксильной, C₁ алкилокси, тригалометила, амино-, моно- или ди(C₁ алкил)амино, оксадиазола, оксадиазола, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из C₁ алкила, гидроксильной, C₁ алкилокси, тригалометила, амино-, моно- или ди(C₁ алкил)амино, имидазола, имидазола, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из C₁ алкила, гидроксильной, C₁ алкилокси, тригалометила, амино-, моно- или ди(C₁ алкил)амино, тиазола, тиазола, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из C₁ алкила, гидроксильной, C₁ алкилокси, тригалометила, амино-, моно- или ди(C₁ алкил)амино, оксазола, оксазола, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из C₁ алкила, гидроксильной, C₁ алкилокси, тригалометила, амино-, моно- или ди(C₁ алкил)амино, арил - это фенил или фенил, замещенный C₁ алкилом, или галоген

(13) C2

(11) 58486

(19) UA

2 Соединение по п 1, **отличающееся** тем, что R¹ - это фтор или хлор

3 Соединение по п 1, **отличающееся** тем, что R¹ - это метил

4 Соединение по любому из пп 1-3, **отличающееся** тем, что двухвалентный радикал -A-B- это -N=CH- или -CH=N-, где один атом водорода возможно замещен C₁ алкилом

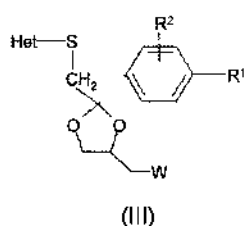
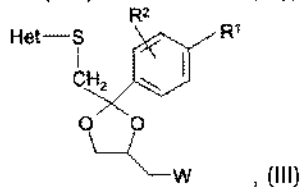
5 Соединение по любому из пп 1-4, **отличающееся** тем, что R³ является бутилом, пентилом или циклопентилом

6 Соединение по п 1, **отличающееся** тем, что оно является (-)-[2S-[2 α, 4 α (S*)]]-4-[4-[4-[[2-(4-хлорофенил)-2-[[[4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]тио]метил]-1,3-диоксолан-4-ил]метокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил]-2,4-дигидро-2-(1-метилпропил)-3Н-1,2,4-триазол-3-оном или его фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной формой соли

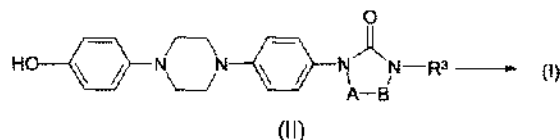
7 Фармацевтическая композиция, содержащая активный ингредиент и фармацевтически приемлемый носитель, **отличающаяся** тем, что в качестве активного ингредиента использовано терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп 1-6

8 Способ приготовления фармацевтической композиции по п 7, в котором смешивают активный ингредиент и приемлемый носитель, **отличающийся** тем, что при тщательном перемешивании в качестве активного ингредиента используют терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп 1-6

9 Промежуточное соединение 2-арил-2-гетероарилтиометил-1,3-диоксолан с формулой



+



15 Способ по п 14 **отличающийся** тем, что соединения формулы (I) превращают друг в друга с помощью реакции преобразования функциональной группы

16 Способ по п 14, **отличающийся** тем, что соединения формулы (I) превращают в терапевтически активную нетоксичную кислотно-аддитивную соль или наоборот -преобразуют кислотно-аддитивную соль в форму свободного основания посредством щелочи, и/или получают их N-окись или стереохимически изомерные формы

его кислотно-аддитивная соль или его стереохимически изомерная форма, в которой R¹, R², R³ и Het соответствуют п 1, а W - это соответствующая уходящая группа такая как галоген или сульфонил-оксигруппа

10 Способ лечения гиперлипидемии, включающий назначение пациенту терапевтически эффективной дозы лекарства, **отличающийся** тем, что в качестве терапевтически эффективной дозы лекарства пациенту назначают соединение по любому из пп 1-6 в количестве от 0,001 мг/кг до 5 мг/кг веса тела

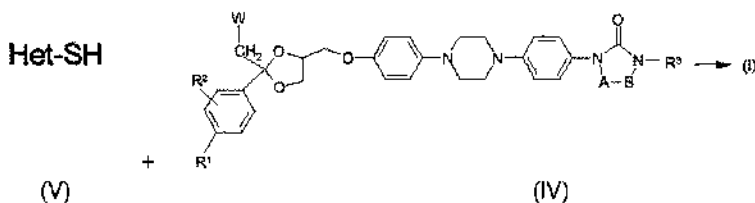
11 Способ по п 10, **отличающийся** тем, что терапевтически эффективную дозу соединения по любому из пунктов 1-6 вводят как две, три, четыре и более субдоз с соответствующими интервалами в течение дня

12 Способ по п 11, **отличающийся** тем, что субдозы готовят в виде единичной дозы, содержащей от 0,05 мг до 250 мг соединения по любому из пунктов 1-6 на форму единичной дозы

13 Способ по п 12, **отличающийся** тем, что субдозы готовят в виде единичной дозы, содержащей от 0,5 мг до 5 мг соединения по любому из пунктов 1-6 на форму единичной дозы

14 Способ получения соединения формулы (I) путем введения в реакцию промежуточных соединений, **отличающийся** тем, что промежуточное соединение формулы (II), в котором -A-B- и R³ соответствует п 1, O-алкилируют с промежуточным соединением формулы (III), где R¹, R² и Het соответствуют п 1, а W - это соответствующая уходящая группа такая как галоген или уходящая сульфонил-оксигруппа

17 Способ получения соединения формулы (I) путем введения в реакцию промежуточных соединений, **отличающийся** тем, что промежуточное соединение формулы (V), в котором Het соответствует п 1, вводят в реакцию с промежуточным соединением формулы (IV), где R¹, R², R³, -A-B- соответствуют п 1, а W - это соответствующая уходящая группа такая как галоген или уходящая сульфонил-оксигруппа



18 Способ по п. 17, отличающийся тем, что соединения формулы (I) превращают друг в друга с помощью реакции преобразования функциональной группы

19 Способ по п. 17, отличающийся тем, что соединения формулы (I) превращают в терапевти-

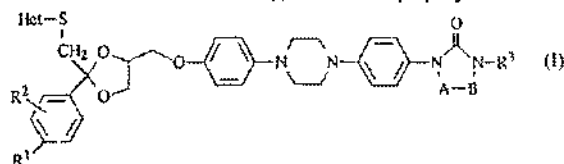
чески активную нетоксичную кислотно-аддитивную соль или наоборот - преобразуют кислотно-аддитивную соль в форму свободного основания посредством щелочи, и/или получают их N-окись или стереохимически изомерные формы

Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I), фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, пригодному их, равно как к использованию в качестве лекарства при лечении гиперлипидемии

Причинная связь между гиперхолестеролеми-ей, в частности такой, которая связана с повы-шенными концентрациями плазмы липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и остатками липопротеи-на очень низкой плотности (ОЛНП) с одной сторо-ны и преждевременным атеросклерозом с другой стороны получила широкое признание за послед-ние годы. Соглашение о том, что лечение гипер-холестеролемии имеет терапевтические преиму-щества, общепринято как среди врачей, так и среди широкой общественности. Для лечения ги-перлипидемии доступно ограниченное число ле-карств. Первоначальные агенты, использованные для лечения гиперлипидемии, включали вещества, связывающие побочные металлы в продуктах желчной кислоты, фибраты, никотиновую кислоту, и HMG Co-ингибиторы А-редуктазы. Неудобство введения и желудочно-кишечные побочные эф-фекты доступных веществ, связывавших побоч-ные металлы в продуктах желчной кислоты дела-ют совместимость главной проблемой. Лечение никотиновой кислотой сопровождается побочными эффектами и связано с проблемами токсичности, HMG Co-ингибиторы А-редуктазы образуют пер-востепенные средства лечения известной гипер-холестеролемии. Тем не менее все еще сущест-вует потребность в новых агентах снижающих содержание липидов, которые работали бы пре-имущественно через другие механизмы, чем вы-шеупомянутые лекарства.

Европейский патент EP-0 006 711-
А, опубликованный 9 сентября 1980 г., описывает
гетероциклические производные (4-
фенилпинеразина-1-ил-арилоксиметил-1,3-
диоксопан-2-ил)-метил-1Н-имидазолы и 1Н-1, 2, 4-
триазолы, имеющие антигрибковые свойства. За-
являемые здесь соединения отличаются от выше-
упомянутых присутствием атома серы, смежного с
гетеросоставляющей, и по своему фармакологи-
ческому профилю, в частности, подавлением син-
теза аполинпротеина В. Настоящее изобретение

обеспечивает новое соединение с формулой



N-окислы, их стереохимически изомерные формы и фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли, в которых А и В, взятые вместе, образуют двухвалентный радикал с формулой

- N-CH- (a)
-CH=N- (b)
-CH₂-CH₂- (c)
-CH=CH- (d)
-C(O=)-CH₂- (e)
-CH₂-C(=O)- (f)

в двухвалентных радикалах с формулой (а) и (b) атом водорода можно заместить C_1 алкилом, в двухвалентных радикалах с формулой (c), (d) и (e), (f) один или два водорода можно заместить C_1 алкилом,

R^1 - есть водород, C_{1-6} алкил или галоген,

R^2 - есть водород или галоген,

R^3 - есть водород, C_{1-8} алкил C_{3-6} циклоалкил, C_{1-8} алкил, замещенный гидроксигруппой, оксо, C_{3-6} циклоалкилом или арилом.

Нет является гетероциклической группой, состоящий из пиридина,

пиридина, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из C_{16} алкила, гидрокси, C_{16} алкилокси, тригалометила, amino, моно- или ди-(C_{16} алкил)-амино или арила, пиримидина, пиримидина, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из C_{16} алкила, гидрокси, C_{16} алкилокси, тригалометила, amino, моно- или ди-(C_{16} алкил)-амино или арила, тетразола, тетразола, замещенного C_{16} алкилом или арилом, триазола, триазола, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из C_{16} алкила, гидрокси, C_{16} алкилокси, тригалометила, amino, моно- или ди-(C_{16} алкил)-амино, тиадиазола, тиадиазола, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из C_{16} алкила, гидрокси, C_{16} алкилокси, тригалометила, amino, моно- или ди-

(C₁₋₆ алкил)-амино, оксидиазола, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из C₁₋₆ алкила, гидрокси, C₁₋₆ алкилокси, тригалометил, amino, моно-или ди-(C₁₋₆ алкил)-амино, имидазола, имидазола, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из C₁₋₆ алкила, гидрокси, C₁₋₆ алкилокси, тригалометил, amino, моно- или ди-(C₁₋₆ алкил)-амино, тиазола, тиазола, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из C₁₋₆ алкила, гидрокси, C₁₋₆ алкилокси, тригалометил, amino, моно-или ди-(C₁₋₆ алкил)-амино,

оксазола, оксазола, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из C₁₋₆ алкила, гидрокси, C₁₋₆ алкилокси, тригалометил, amino, моно- или ди-(C₁₋₆ алкил)-амино, арил есть Фенил или Фенил замещенный C₁₋₆ алкилом или гало,

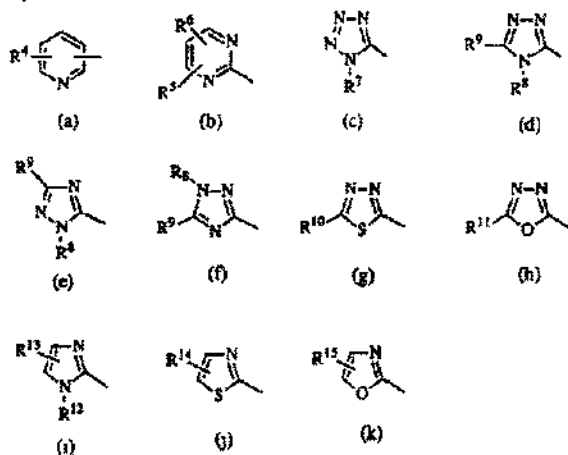
Гетероциклический радикал "Het" связан с атомом серы через атом водорода

Используемый в предыдущих определениях галоген является родовым понятием для фтора, хлора, брома и йода,

C₁₋₆ алкил определяет насыщенные углеводороды с неразветвленной и разветвленной цепью, имеющие от 1 до 6 атомов углерода типа, например, метила, этила, пропила, бутила,

пентила, гексила, 1-метилэтила, 2-метилпропила, и т.д., C₃₋₈ алкил определяет C₁₋₆ алкил и их высшие гомологи, содержащие 7 или 8 атомов углерода типа, например, гептила или октила и их разветвленные изомеры C₃₋₈ циклоалкил определяет насыщенные циклические углеводородные радикалы, имеющие от 3 до 6 атомов углерода типа циклопропила, циклобутила, циклопентила или циклогексила

Het может, в частности, быть радикалом с формулой



где

R¹ есть водород или C₁₋₆ алкил,

R⁵ и R⁶ есть водород, C₁₋₆ алкил или amino,

R⁷ есть водород или C₁₋₆ алкил,

каждый R⁸ независимо есть водород или C₁₋₆ алкил,

каждый R⁹ независимо есть водород, C₁₋₆ алкил, трифторметил, amino или гидрокси,

каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо есть водород, C₁₋₆ алкил,

R¹² есть водород или метил,

R¹³ есть водород или C₁₋₆ алкил,

R¹⁴ есть водород, C₁₋₆ алкил или гидрокси,

R¹⁵ есть водород или C₁₋₆ алкил

Термин «фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли», который упомянут выше, используется в том смысле, что они включают терапевтически активные нетоксичные кислотнo-аддитивные соли, которые соединения с формулой (I) способны образовать. Последние можно удобно получать, обрабатывая форму основания кислотой. Соответствующие кислоты включают, например, неорганические кислоты типа галидно-водородных кислот, например, хлористоводородной или бромистоводородной кислоты, серной, азотной, фосфорной т.п. кислот, или органические кислоты типа, например, уксусной, пропионовой, гидроуксусной, молочной, пировиноградной, щавелевой, малоновой, янтарной, малеиновой, фумаровой, яблочной, винной, лимонной, метансульфокислоты, этансульфокислоты, бензолсульфокислоты, p-толуолсульфокислоты, циклогексансульфоновой, салициловой, p-аминосалициловой, павовой и т.п. кислот

Термин аддитивная соль, как он приведен выше, также включает сольваты, которые соединения с формулой (I) равно как и их соли, могут образовывать. Такими сольватами являются, например, гидраты, алкогольаты и т.п. Обратно, форму соли можно преобразовать обработкой щелочью в форму свободного основания. Термин "стереохимически изомерные формы", который упомянут выше, определяют все допустимые изомерные формы, которые могут принадлежать соединениям с формулой (I). Если не подразумевается или указывается иначе, химическое обозначение соединений обозначает смесь всех возможных стереохимически изомерных форм, указанные смеси содержат все диастереомы и энантиомеры базовой молекулярной структуры. Более конкретно, стереогенные центры могут иметь R-или S-конфигурацию, заместители на бивалентных циклических насыщенных радикалах могут иметь либо cis-либо trans-конфигурацию стереохимически изомерные формы соединений с формулой (I), очевидно, охвачены притязаниями данного изобретения

Формы N-окислов соединений с формулой (I) упомянуты как содержащие эти соединения с Формулой (I), в которых один или несколько атомов азота окислены до так называемого N окисла, в частности те N-окислы, в которых один или более атомов азота пинеразина N-окислены,

Заместители диоксолановой составляющей соединений с формулой (I) могут иметь cis-либо trans-конфигурацию. Предпочтительны соединения, имеющие cis-конфигурацию

Соединения с формулой (I), в которых стереогенный углерод в 2-позиции диоксолановой составляющей имеет S конфигурацию, являются предпочтительными

Соединения с формулой (I) могут также существовать в таутомерных формах. Такие гетероциклические группы как, например, пиридин, пиримидин, триазол, тиадиазол, оксидиазол, имидазол, тиазол и оксазол, которые замещены гидрокси, amino, или C₁₋₆ алкиламино, могут существовать в таутомерных формах, такие формы,

хотя неявно выражены в вышеуказанной формуле, очевидно, охвачены притязаниями данного изобретения

Группу интересных соединений представляют те соединения с формулой (I), в которых R^1 есть хлор или фтор, особенно хлор. Также группу интересных соединений представляют те соединения с формулой (I), в которых R^1 есть C_{1-6} алкил, особенно метил

Следующую группу интересных соединений представляют те соединения с формулой (I), в которых R^2 есть водород, хлор или фтор, предпочтительно водород

Еще одну группу интересных соединений представляют те соединения с формулой (I), в которых бивалентный радикал -A-B- является -CH=CH-, -N=CH- или -CH=N-, особенно -CH=N- или -N=CH-. В указанных бивалентных радикалах атом водорода можно заместить C_{1-6} алкилом, особенно метилом

Частную и особо интересную группу соединений представляют те соединения с формулой (I), в которых R^3 является C_{1-8} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом, преимущественно, бутилом, пентилом, циклопентилом

Группу предпочтительных соединений представляют те соединения с формулой (I), в которых Het есть триазол, замещенный триазол, имидазол, замещенный имидазол, тиазол, замещенный тиазол

Более предпочтительными соединениями являются те интересные или частные соединения с формулой (I), в которых Het является 2-тиазолилом, 4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-илом, 4Н-1,2,4-триазол-3-илом, 2-метил-2Н-1,2,4-триазол-3-илом или 2Н-1,2,4-триазол-3-илом

Наиболее предпочтительными соединениями являются

cis- -4- [4- [4- [2- (4-хлорофенил) -2- [(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио]метил]-1,3-диоксолан-4-ил]метокси]Фенил]-1-пиперазинил] Фенил]-2,4-дигидро-2-(1-метилпропил)-3Н-1,2,4-триазол-3-он

cis- -2-[4-[4-[4-С[2-(4-хлорофенил)-2-[(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио]метил]-1,3-диоксолан-4-ил]метокси]Фенил]-1-пиперазинил] Фенил]-2,4-дигидро-4-(1-метилпропил)-3Н-1,2,4-триазол-3-он

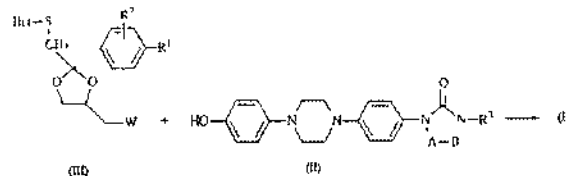
cis- -2- [4- [4- [4- [2- (4-фторофенил) -2- [(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио]метил]-1,3-диоксолан-4-ил]метокси]Фенил]-1-пиперазинил] Фенил] -4-циклопентил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он

cis- -2- [4- [4- [4- [2- (4-хлорофенил) -2- [(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио]метил]-1,3-диоксолан-4-ил]метокси]Фенил]-1-пиперазинил] Фенил] -2,4-дигидро-4-пентил-3Н-1,2,4-триазол-3-он

cis- -4- (1-этилпропил) -2- [4- [4- [4- [2- (4-фторофенил) -2- [(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио]метил]-1,3-диоксолан-4-ил]метокси] Фенил]-1-пиперазинил]-Фенил]-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он, их фармацевтически приемлемая кислотнo-аддитивная соль или стерео-химическая изомерная форма

Соединения с формулой (I) можно пригото-

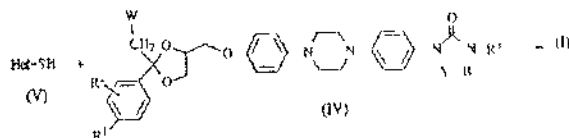
вить О-алкилированием фенола с формулой (II) производной 1,3-диоксолана с формулой (III), где W представляет соответствующую остаточную группу типа гало, например, хлоро или бромо, или сульфоилокси-остаточную группу, например, 4-метилбензол-сульфоилокси(тозилат)или метан-сульфоилокси(месилат)



Указанную реакцию О-алкилирования можно удобно проводить с помощью процедур, общеизвестных для специалистов, например, перемешиванием и нагреванием реактивов в соответствующем растворителе типа диполярного апротонного сольвента, например N, N- диметилформамид, N, N- диметилацетамид, в присутствии основания, типа гидроокиси щелочного металла или карбоната, например, гидроокиси натрия или калия, или карбоната натрия или калия

Промежуточные соединения с формулой (II) можно приготовить способами, подобными тем, что раскрыты в EP-0, 006, 711, указанном выше EP-0, 331, 232-A, опубликованный 6 сентября 1989 г., и WO 93/19061, опубликованный 30 сентября 1993 г., также раскрывают способы получения промежуточных соединений с формулой (II)

Соединения с формулой (I) можно приготовить, вводя в реакцию промежуточные соединения с формулой (IV), где W представляет соответствующую остаточную группу, определенную выше, с гетероциклическим производным формулы (V)

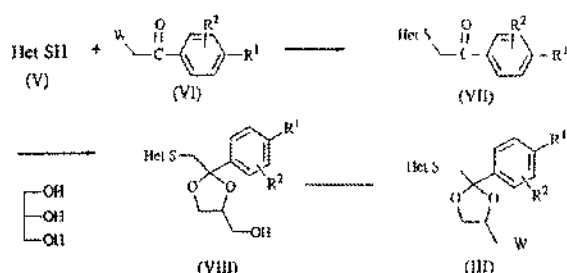


Указанную реакцию можно удобно проводить перемешиванием и нагреванием реактивов в соответствующем растворителе типа диполярного апротонного сольвента, например, N, N- диметилформамид, N, N-диметилацетамид, диметилсульфоксид в присутствии основания, типа гидроокиси щелочного металла или карбоната, например, гидроокиси натрия или калия, или карбоната натрия или калия

Соединения с формулой (I) можно также превращать друг в друга. Например, соединения, в которых R^3 является C_{1-8} алкилом, замещенным гидроксильной группой, можно получить, восстанавливая соответствующее соединение с формулой (I), в котором R^3 является C_{1-8} алкилом, замещенным оксо-группой. Соединения с формулой (I), в которых эндоциклический или экзоциклический атом азота гетероциклического радикала «Het» замещен C_{1-6} алкилом, можно получить из соответствующих соединений, в которых эндоциклический или экзоциклический атом азота гетероциклического радикала является незамещенным, известными реакциями N-алкилирования. Соединения с формулой (I), в которых R^3 является отличным от

водорода, можно получить из соединений с формулой (I), в которых R^3 является водородом, известными реакциями N-алкилирования.

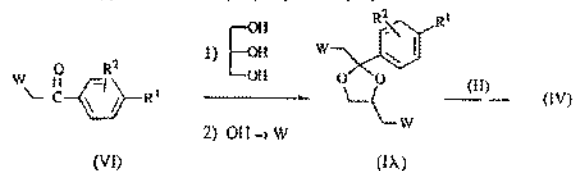
Соединения с формулой (I) можно также превращать в соответствующие формы N-окислов, следуя общеизвестным процедурам для преобразования тривалентного азота в форму его N-оксида. Указанную реакцию N-окисления можно в общем проводить, вводя в реакцию исходный материал с формулой (I) с соответствующей органической или неорганической перекисью. Соответствующие неорганические перекиси включают, например, перекись водорода, перекись щелочных или земельщелочных металлов, например, перекись натрия, перекись калия, соответствующие органические перекиси могут включать перекисные кислоты, такие, например, как бензолкарбонперекисная кислота, или галозамещенная бензолкарбонперекисная кислота, например, 3-хлорбензолкарбонперекисная кислота, перекисно-алкановые кислоты, например, перекисноуксусная кислота, алкилгидроперекиси, например, t-бутилгидроперекись. Подходящими растворителями являются, например, вода, низшие алкано-лы, например, этанол и т. п., углеводороды, например, толуол, кетоны, например, 2-бутанон, галогенизированные углеводороды, например, дихлорометан и смеси таких растворителей. Промежуточные соединения с формулой (III), которые считаются новыми, можно приготовить с помощью следующей последовательности реакций. Гетероциклический реагент (V) S-алкилируют с промежуточным соединением с формулой (VI), где W есть соответствующая остаточная группа, как определено выше, перемешиванием и нагреванием промежуточных соединений в соответствующем реактивно инертном растворителе типа кетона, например, ацетоне в присутствии основания типа карбоната или гидроксида щелочного металла, например, карбоната натрия или калия или гидроксида натрия или калия. Полученный таким образом кетон с формулой (VII) преобразуют затем в соответствующий кеталь с формулой (VIII) перемешиванием и нагреванием промежуточных соединений с формулой (VIII) с глицеролом в присутствии кислоты, например, p-толуолсульфокислоты в реактивном инертном растворителе типа толуола. Наконец, гидроксильная функциональная группа промежуточного соединения с формулой (VIII) преобразуют в соответствующую остаточную группу путем известных реакций преобразования функциональных групп типа, например, преобразования гидроксильной группы в тозилат путем реакции с p-толуолсульфонилхлоридом.



Промежуточные соединения с формулой (IV)

можно приготовить аналогичным путем.

Промежуточные соединения с формулой (VI) катализируют как описано выше. Затем гидроксильную функциональную группу преобразуют в соответствующую остаточную группу, например, группу сульфонилкси. Реакция образованного таким образом промежуточного соединения с формулой (IX) с промежуточным соединением с формулой (II) приводит к получению промежуточного соединения с формулой (IV).



Чистые стереохимически изомерные формы соединений с формулой (I) можно получить, используя общеизвестные процедуры. Диастереомеры можно разделить методами физического разделения типа избирательной кристаллизации и хроматографическими методиками, например, жидкостной хроматографией. Энантиомеры можно разделить образованием диастереомерных солевых форм с оптически чистыми хиральными кислотами с последующей избирательной кристаллизацией.

Указанные чистые стереохимически изомерные формы можно также получить из соответствующих стереохимически изомерных форм соответствующих исходных материалов при условии, что реакция протекает стереоспецифически. Преимущественно если желательна определенная стереохимически изомерная форма, указанную форму можно синтезировать стереоспецифическими способами приготовления. Эти способы преимущественно применяют энантиомерически чистые исходные материалы.

Настоящие соединения подавляют синтез аполипопротеина и, что подтверждается результатами, полученными в "Тесте подавления аполипопротеина B (apo B)" как описано здесь и далее. Аполипопротеин B является главным протеиновым компонентом липопротеина очень низкой плотности (VLDL) и липопротеина низкой плотности (LDL). Приблизительно от 60% до 70% общего сыворотного холестерина переносится в LDL. Повышенная концентрация LDL-холестерина в сыворотке каузально связано с атеросклерозом. Подавление синтеза аполипопротеина B снижает количество вредного липопротеина низкой плотности. Настоящие соединения показывают отсутствие или незначительное проявление нежелательных побочных эффектов, таких, например, как активное подавление альбумина, подавление биосинтеза андрогена или активность, подавляющая биосинтез холестерина.

С учетом активности подавления синтеза аполипопротеина B и сопутствующей активности, снижающей содержание липидов, настоящие соединения полезны как лекарства особенно в методике лечения пациентов, страдающих от гиперлипидемии. В частности, данные вещества можно использовать для производства лекарств для лечения нарушений, вызванных избытком липопротеина очень низкой плотности (VLDL) или липо-

протеина низкой плотности (LDL) и особенно нарушений, вызванных холестерином, связанным с указанными (VLDL) и (LDL). Большое число врожденных и приобретенных болезней может привести к гиперлипидемии. Их можно классифицировать как первичные и вторичные гиперлипидемические состояния. Наиболее обычными причинами вторичной гиперлипидемии являются диабет и сахарный диабет, алкоголизм, лекарства, гипотиреоз, хроническое почечное нарушение, невротический синдром, холестаза и булимия. Первичными гиперлипидемиями обычно являются общая гиперхолестеринемия, семейная комбинированная гиперлипидемия, остаточная гиперхолестеринемия, остаточная гиперлипидемия, синдром нарушения расщепления хиломикронов, семейная (наследственная) гипертриглицеридемия. Настоящие соединения можно также использовать для предотвращения или лечения пациентов, страдающих от атеросклероза, особенно коронарного атеросклероза, и в более общем виде болезней, вызванных атеросклерозом, таких как ишемическая болезнь сердца, периферическая васкулярная болезнь, церебральная васкулярная болезнь. Настоящие соединения могут вызвать отступление атеросклероза и подавить клинические последствия атеросклероза, в частности, заболеваемость и смертность. С учетом активности, подавляющей аполипопротеин В, указанные соединения можно вводить в рецептуру различных фармацевтических форм для введения. Для приготовления этих фармацевтических композиций эффективное количество определенного соединения в форме основания или кислотно-аддитивной соли, в качестве активного ингредиента тщательно перемешивают с фармацевтически приемлемым носителем. Указанный носитель может иметь широкое разнообразие форм в зависимости от формы препарата и предпочтительного способа введения. Эти фармацевтические композиции желательно готовить в форме единичных доз, приемлемых для введения орально, ректально или парентеральной инъекцией. Например, приготавливая композиции, в форме оральной дозы, можно использовать любой из обычных фармацевтических носителей, такие как, например, вода, гликоли, масла, спирты, и т.п., в случае оральных жидких препаратов такие как суспензии, сиропы, эликсиры и растворы, или твердые носители типа крахмалов, сахаров, каолина, смазочных веществ, связывающих веществ, развешивающих веществ, и т.п. в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Ввиду легкости введения, таблетки и капсулы представляют наиболее преимущественную форму единичного дозирования, в которой обычно применяют твердые фармацевтические носители. Для парентеральных композиций, носитель будет включать стерильную воду, по меньшей мере, в большей части, хотя и можно использовать другие ингредиенты, например, чтобы способствовать растворимости. Например, можно приготовить растворы для инъекции, в которых носитель содержит соленый раствор, раствор глюкозы или смесь соленого раствора и раствора глюкозы. Можно также приготовить суспензии для инъек-

ций, в которых можно использовать соответствующие жидкие носители, суспензионные агенты, и т.п. В композициях, предназначенных для подкожного введения носитель может содержать агент, способствующий проникновению и/или соответствующий смачивающий агент, возможно, соединенный с другими добавками любого характера в меньшей пропорции, причем указанные добавки не травмируют кожу. Такие добавки могут облегчить подкожное введение и/или быть полезными для приготовления желаемых композиций.

Эти композиции можно вводить разными путями, например, кожная припарка, пластырь, мазь. Кислотно-аддитивные соли соединений с формулой (I) вследствие их повышенной растворимости по сравнению с соответствующей базовой формой, очевидно, более пригодны для приготовления водных композиций. Особенно удобно дозировать вышеуказанную фармацевтическую композицию в форме единичных доз для удобства введения и дозирования. Форма единичной дозы, используемая в соответствии с данным описанием, относится к физически дискретным единицам, пригодным для единичного дозирования, каждая единица содержит предварительно установленное количество активного ингредиента, вычисленного так, чтобы производить желаемый терапевтический эффект в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Примерами форм единичной дозы являются таблетки (включая таблетки с насечкой или оболочкой), капсулы, пилюли, упаковки с порошком, брикеты, растворы для инъекций или суспензии, объем столовой ложки, объем чайной ложки и т.д., и их кратные множества.

Специалисты по лечению гиперлипидемии могут легко определить эффективное дневное количество, исходя из лучших результатов теста, представленных ниже. В общем, представляется, что терапевтически эффективная доза находится между 0,001 мг/кг и 5 мг/кг веса тела. Целесообразно вводить терапевтически эффективную дозу как две, три, четыре и более субдоз с соответствующими интервалами в течение дня. Указанные субдозы можно приготавливать в виде формы единичной дозы, например, содержащей от 0,05 мг до 250 мг и в частности, от 0,5 мг до 5 мг активного ингредиента на форму единичной дозы. Точное дозирование и частота введения зависит от конкретного используемого соединения с формулой (I), конкретных условий лечения, тяжести недуга, возраста, веса и общих физических условий конкретного пациента, равно как и от других лекарств, принимаемых пациентом, как известно специалистам. Далее очевидно, что эффективное дневное количество может быть снижено или увеличено в зависимости от реакции пациента, подвергаемого лечению, и/или от оценки врача, предписывающего соединения согласно данному изобретению. Поэтому диапазоны эффективного дневного количества следует рассматривать только как общие рекомендации.

Экспериментальная часть

Ниже термин "DIPE" означает диизопроцилэфир, "MIK" означает метилизопропилкетон и DMF означает N, N-диметилформамид.

A. Приготовление промежуточных соединений

Пример 1

а) Смесь 1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-тиола(35г), 2-хлоро-1-(фторо-фенил)-этанона(51,4г) и карбоната натрия (32,5г) в 2-пропаноне (500мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов. Растворитель выпаривали, остаток растворяли в CH_2Cl_2 . Фильтровали, и фильтрат выпаривали. Остаток кристаллизовали из DIPE, получая 25г (33%) продукта. Пробу (3г) очищали колонной хроматографией над DIPE, получая 1-(4-фторо-фенил)-2-[(2-метил-2Н-1, 2,4-триазол-3-ил)тио] этанол(промеж 1)

в) Смесь промежуточного(1) (22г), глицерина (39,6г) и р-толуолсульфокислоты (20г) в толуоле (200мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь охлаждали и добавляли воду. Смесь экстрагировали толуолом и вымывали водой. Органический слой осушали, фильтровали и сольвент выпаривали. Остаток очищали жидкостной хроматографией над силикагелем (элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2). Чистые фракции собирали и выпаривали, получая 9г (31,6%) (+ -)-cis-2-(4-фторофенил)-2-[[2-метил-2Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио] метил] 1,3-диоксолан-4-метанол (промеж 2)

с) Смесь (промеж 2) (9г), р-толуолсульфохлорида (6,3г), N, N-диметил-4-пиридинамина (1г) в CH_2Cl_2 (150мл), N, N-диэтилэтанамина (5мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Добавляли воду и разделяли слои, органический слой вымывали водой, осушали, фильтровали, и сольвент выпаривали. Остаток очищали колонной хроматографией над силикагелем (элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Чистые фракции собирали и выпаривали при температуре <35 град С. Остаток растворяли в МГК и преобразовали в соль р-толуолсульфокислоты (1 г). Добавляли немного DIPE и продукт выкристаллизовали. Осадок отфильтровывали и осушали, получая 6,8г (37,8%) (+ -)-cis-2-(4-фторофенил)-2-[[2-метил-2Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио] метил]-1,3-диоксолан-4-метанол 4-метилбензолсульфонат (1 г) (промеж 3)

Аналогичным способом были получены

(+ -)-cis-2-(2,4-дифторофенил)-2-[[4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио]метил] 1,3-диоксолан-4-метанол 4-метилбензолсульфонат (эфир) 4-метил-бензолсульфонат (1 г) т.пл., 134,6 град С (промеж 4)

(+ -)-cis-2-(2,4-дифторофенил)-2-[[4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио]метил] 1,3-диоксолан-4-метанол 4-метилбензолсульфонат (эфир) 4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио] метил]-1,3-диоксолан-4-метанол 4-метилбензолсульфонат(эфир)4 метилбензолсульфонат(1 г)(промеж 5)

(+ -)-trans-2-(4-хлорофенил)-2-[[4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио]метил]-1,3-диоксолан-4-метанол 4-метилбензолсульфонат(эфир)4 метилбензолсульфонат (1 г) т.пл 151,9 град С (промеж 6)

C*-cis-2-(2,4-дифторофенил)-2-[[2-метил-2Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио] метил]-1,3-диоксолан-4-метанол 4-метилбензолсульфонат(Эфир) (промеж

7) и

(+ -)-cis-[2-(бромометил)-2-(2,4-дифторофенил)-1,3-диоксолан-4-ил]-метил 2-нафталинсульфонат (промеж 40)

Пример 2

а) Смесь 2-бromo-1-(4-хлорофенил) этанона (350г), глицерина (322г) и р-толуолсульфокислоты (35г) в толуоле (3000мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 24 часов, используя водный сепаратор. Реактивную смесь вливали в водный раствор NaHCO_3 и некоторое время перемешивали. Органический слой разделяли, осушали, фильтровали и сольвент выпаривали, получая 485г (93%, масло) (cis+trans)-а-(бромометил)-2-(4-хлорофенил)-1,3-диоксолан-4-метанол (промеж, 8а). 2-нафталинсульфопилхлорид (21г) добавляли к смеси (промеж, 8а) (25г) и N, N-диметил-4-пиридинамина (1г) в N,N-диэтилэтанамина (25мл) и CH_2Cl_2 (250мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь вливали в воду и вымывали. Органический слой осушали, фильтровали и сольвент выпаривали. Остаток очищали колонной хроматографией над силикагелем (элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Чистые фракции собирали и выпаривали.

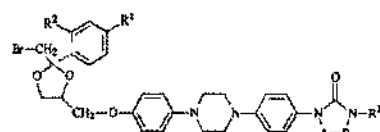
Остаток очищали колонной хроматографией над силикагелем (элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1), получая 21,8г (55%) (+ -)-cis-[2-(бромометил)-2-(4-хлорофенил)-1,3-диоксолан-4-ил]-метил 2-нафталинсульфонат (промеж 8б)

с) 2,4-дигидро-4-[4-[4-гидроксифенил]-1-пиперазинил-1-фенил-1-2-(1-метилпропил-3Н-1,2,4-триазол-3-он(206,9г) добавляли к раствору промежуточного (8б) (250мл) в диметилсульфоксиде (2000мл). Гидроокись калия(67г)добавляли и реактивную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь вливали в воду (3000мл) и перемешивали в течение 30 минут. Осадок отфильтровывали, вымывали 2-пропанолом (1000мл) и DIPE (1000мл), затем осушали, получая 316г (92,2%)

(+ -)-cis-4-[4-[4-[2а-бромометил)-2-(4-хлорофенил)-1,3-диоксолан-4-ил)метокси]-фенил]-1-пиперазинил]фенил]-2,4-дигидро-2(1-метилпропил)-3Н-1,2,4-триазол-3-он (промеж 8с)

Аналогично получали

Таблица



Промежуточное соединение	R	R'	R''	R'''	Физические данные
1	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₃	с.п.
2	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 185,0 °C с.п.
3	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₃	т.пл. 63,0 °C с.п.
4	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₃	т.пл. 15,0 °C с.п.
5	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₃	т.пл. 17,0 °C с.п.

Промежуточное соединение	R	R'	R''	R'''	Физические данные
6	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 64,3 °C с.п.
7	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 201,3 °C с.п.
8	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 15,0 °C с.п.
9	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 17,0 °C с.п.
10	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 8,0 °C с.п.
11	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 64,7 °C с.п.
12	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 12,0 °C с.п.
13	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 86,0 °C с.п.
14	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 203,9 °C с.п.
15	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 12,0 °C с.п.
16	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 12,0 °C с.п.
17	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 12,0 °C с.п.
18	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 12,0 °C с.п.
19	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 12,0 °C с.п.
20	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 12,0 °C с.п.
21	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 12,0 °C с.п.
22	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 12,0 °C с.п.
23	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 12,0 °C с.п.
24	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 12,0 °C с.п.
25	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 12,0 °C с.п.
26	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 12,0 °C с.п.
27	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 12,0 °C с.п.
28	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 12,0 °C с.п.
29	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 12,0 °C с.п.
30	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 12,0 °C с.п.
31	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 12,0 °C с.п.
32	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 12,0 °C с.п.
33	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 12,0 °C с.п.
34	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 12,0 °C с.п.
35	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 12,0 °C с.п.
36	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 12,0 °C с.п.
37	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 12,0 °C с.п.
38	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 12,0 °C с.п.
39	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 12,0 °C с.п.
40	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 12,0 °C с.п.
41	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 12,0 °C с.п.
42	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 12,0 °C с.п.
43	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 12,0 °C с.п.
44	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 12,0 °C с.п.
45	Cl	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т.пл. 12,0 °C с.п.

В. Получение конечных соединений

Пример 3

Смесь 4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола (1,9г), промежуточное 8с (9г) и карбонат натрия (3г) в DMF (150мл) перемешивали под N₂ при 120 град С в течение ночи. Смесь охлаждали, разбавляли водой и кристаллизовали продукт. Осадок отфильтровали и очищали колонной хроматографией над силикагелем (элюент CH₂Cl₂/n-гексан/EtOAc/CH₃OH 500/250/250/2). Чистые

фракции собирали и выпаривали, остаток растапливали в порошок в CH₃OH и рекристаллизовали из n-C₄H₉OH, получая 8,3г (+ -cis)-4-[4-[4-[2-(4-хлорофенил)-2-[[4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]тио]метил]-1,3-диоксолан-4-ил] метокси]фенил]-1-пиперазинил]-фенил]-2, 4-дигидро-2-[1-метилпропил)-3Н-1,2, 4-триазол-3-он (68%), т.пл. 173°C (соединение 22)

Пример 4

Смесь промежуточного (3) (3,3г), 2,4-дигидро-2-[4-[4-(4-гидрокси-фенил)-1-пиперазинил] фенил]-4-(1-метилпропил)-3Н-1,2,4-триазол-3-он (2г) и гидроокись калия (1г) в DMF (100мл) перемешивали под N₂ при комнатной температуре в течение 6 часов. Промежуточное (3) (1г) добавляли снова и смесь перемешивали в течение 1 часа. Смесь вливали в воду и фильтровали. Осадок очищали колонной хроматографией над силикагелем (элюент CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1). Чистые фракции собирали и выпаривали. Остаток кристаллизовали из MeK, получая 1,6г (+ -cis)-2-[4-[4-[2-(4-фторофенил)-2-[[2-метил-2Н-1,2,4-триазол-3-ил]тио] метил]-1,3-диоксолан-4-ил] метокси]фенил]-1-пиперазинил]-фенил]-2,4-дигидро-4-11-метилпропил)-3Н-1,2,4-триазол-3-он (45,7%), т.пл. 173°C (соединение 70)

Пример 5

Гидрид натрия, 50%, дисперсия в минеральном масле добавляли к смеси соединения (76) (4,3г) в DMF (100мл) перемешивали под N₂ при комнатной температуре в течение 30 минут. 2-бромпропан (0,86г) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 часов. Гидрид натрия, 50% дисперсия в минеральном масле и 2-бромпропан добавляли снова и смесь перемешивали в течение 4 часов. Смесь выливали в воду, экстрагировали CH₂Cl₂ и вымывали водой. Органический слой разделяли, сушили, фильтровали и сольвент выпаривали. Остаток кристаллизовали из CH₃OH. Остаток очищали жидкостной хроматографией. Чистые фракции собирали и выпаривали. Фракцию 1 кристаллизовали из n-C₄H₉OH, получая 0,4г (+ -cis)-4-[4-[4-[2-(4-хлорофенил)-2-[[1-(1-метилэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил]тио] метил]-1,3-диоксолан-4-ил] метокси] фенил] 1-пиперазинил] фенил] 2, 4-дигидро-2-[1- метилиронил)-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 128,8°C (соединение 112)

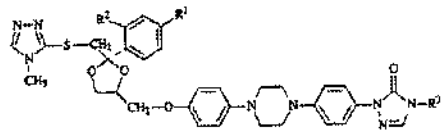
Фракцию 2 растирали в порошок в CH₃OH, получая 1,4г (+ -cis)-4-[4-[4-[2-(4-хлорофенил)-2-(1-метилэтил)-2Н-1,2,4-триазол-3-ил] тио] метил]-1,3-диоксолан-4-ил] метокси] фенил]-1-пиперазинил] фенил]-2,4-дигидро-2-[1-метилпропил)-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 141,2°C (соединение 82)

Пример 6

Раствор борогидрида натрия (1г) в воде (20мл) добавляли по каплям к раствору (47) (3,6г) в DMF (100мл). Реактивную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли уксусную кислоту (1мл). Воду (750мл) добавляли, в результате чего происходила кристаллизация продукта. Остаток очищали колонной хроматографией над силикагелем (элюент CH₂Cl₂/CH₃OH 90/10). Чистые фракции собирали и раствор выпаривали. Остаток размешивали в 2-пропанол. Осадок отфильтровывали и сушили,

получая 2,9г (+ -)cis-4-[4-[4-[4-[(2-(4-хлорофенил)-2-[[[(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил) тио]метил]-1,3-диоксопан-4-ил] метокси] фенил-1-пиперазинил]фенил]-2,4-дигидро-2-(2-гидрокси-1-метилпропил)-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т пл 153,4 °С (соединение 48)

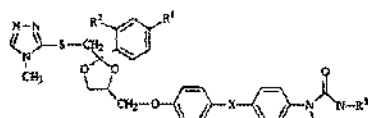
பக்கம் 2








Соединение	R	R	R	R ¹	Физические данные
1	C	H	H	CH ₃ CO-	t _{пл} 19,6 °C / c/c
2	C	H	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	t _{пл} 107,8 °C / c/c
3	Cl	H	H	CH ₃ -CH(Cl)-	t _{пл} 182,2 °C / c/c
4	F	H	H	CH ₃ -CH(F)-	t _{пл} 181,1 °C / c/c
5	F	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	t _{пл} 166,4 °C / c/c
6	Cl	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	t _{пл} 138,8 °C / c/c
7	Cl	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	t _{пл} 139,6 °C / c/c
8	Cl	H	H	CH ₂ CH ₂ -	t _{пл} 184,6 °C / c/c
9	F	H	H	C(CH ₃) ₂ H ₂ -	t _{пл} 180,2 °C / c/c
10	F	H	H	C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	t _{пл} 180 °C / c/c

Соединение	$\bar{\nu}_{\text{max}}$, см ⁻¹	$\bar{\nu}_{\text{min}}$, см ⁻¹	$\bar{\nu}_{\text{max}}$, см ⁻¹	$\bar{\nu}_{\text{min}}$, см ⁻¹	$\bar{\nu}_{\text{max}}$, см ⁻¹	$\bar{\nu}_{\text{min}}$, см ⁻¹	$\bar{\nu}_{\text{max}}$, см ⁻¹	$\bar{\nu}_{\text{min}}$, см ⁻¹
1	4	F	H	CH ₃ COCH ₃	194	90	194	90
1.2	4	F	H	CH ₃ CH ₂	194	90	194	90
1.3	4	F	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂	194	90	194	90
1.4	4	F	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	194	90	194	90
1.5	4	F	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	194	90	194	90
1.6	4	F	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	194	90	194	90
1.7	4	F	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	194	90	194	90
1.8	4	F	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	194	90	194	90
1.9	4	F	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	194	90	194	90
2.0	4	F	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	194	90	194	90
2.1	4	F	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	194	90	194	90
2.2	4	F	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	194	90	194	90
2.3	4	F	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	194	90	194	90
2.4	4	F	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	194	90	194	90
2.5	4	F	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	194	90	194	90
2.6	4	F	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	194	90	194	90
2.7	4	F	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	194	90	194	90
2.8	4	F	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	194	90	194	90
2.9	4	F	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	194	90	194	90
3.0	4	F	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	194	90	194	90

TABLE 3

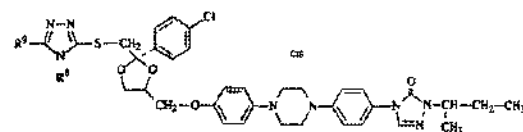


Соед.	Гр					
п	г	Р ¹	Р ²	г	—N—	ФФ/МЧ/СН/О/З/Д/У/В/Е
2	3	Cl	H	CH(CH ₃ CH ₂ CH ₂)		70/16, 17, 18, 19, 20, 21
23	3	Cl	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂		70/16, 17, 18, 19, 20, 21
4	3	Cl	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂		70/16, 17, 18, 19, 20, 21
25	3	Cl	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂		70/16, 17, 18, 19, 20, 21
26	3	Cl	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂		70/16, 17, 18, 19, 20, 21

Обозначение	Элемент	Р	Р	Химическая формула	Структурная формула	Физические свойства
1	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
2	F	1	1	$\text{CH}_2\text{F}-\text{CH}_2\text{F}$		т н 12 °С с
3	F	1	1	$\text{CH}_2\text{F}-\text{CH}_2\text{F}$		т н 146 °С с
4	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 95 °С с
5	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 161,2 °С с
6	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 191 °С с
7	C	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 5 °С с
8	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 189 °С с
9	F	1	1	$\text{CH}_2\text{F}-\text{CH}_2\text{F}$		т н 198,2 °С с
10	F	1	1	$\text{CH}_2\text{F}-\text{CH}_2\text{F}$		т н 180 °С с
11	F	1	1	$\text{CH}_2\text{F}-\text{CH}_2\text{F}$		т н 185,2 °С с
12	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
13	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
14	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
15	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
16	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
17	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
18	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
19	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
20	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
21	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
22	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
23	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
24	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
25	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
26	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
27	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
28	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
29	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
30	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
31	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
32	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
33	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
34	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
35	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
36	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
37	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
38	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
39	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
40	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
41	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
42	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
43	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
44	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
45	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
46	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
47	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
48	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
49	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
50	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
51	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
52	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
53	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
54	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
55	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
56	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
57	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
58	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
59	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
60	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
61	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
62	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
63	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
64	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
65	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
66	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
67	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
68	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
69	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
70	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
71	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
72	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
73	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
74	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
75	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
76	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
77	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
78	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
79	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
80	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
81	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
82	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
83	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
84	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
85	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
86	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
87	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
88	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
89	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
90	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
91	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
92	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
93	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
94	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
95	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
96	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
97	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
98	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
99	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с
100	Cl	1	1	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$		т н 187 °С с

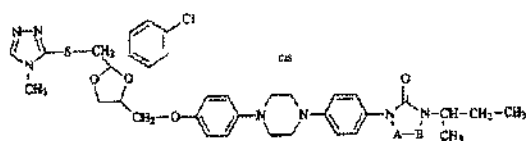
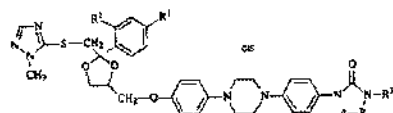
[illegible]

ഉദ്ദേശ്യം 4



Соед. №	Гр. А	R ^В	R ^В	Физические данные
49	3	CF ₃	H	т. пт. 133, 3°C
50	3	CF ₃	CF ₃	т. пт. 159, 6°C
51	3	H	CH ₃ CH ₂ CH ₃	т. пт. 173, 5°C
52	3	H	CH(CH ₃) ₂	т. пт. 159, 1°C
53	3	H	CH ₂ CH ₃	т. пт. 175, 8°C
54	3	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	т. пт. 186, 4°C
55	3	H	(CH ₂) ₂ CF ₂	с. пл. 168, 5°C
56	3	CF ₃	CH ₃	т. пт. 170, 0°C
57	3	CH ₃	H	—
58	3	CF ₃	CH ₃	—
59	3	CF ₃	CF ₃ (CH ₂) ₂ CH ₃	—

10301-2 8



ОСЛ. №	Э г	Р	Р ²	2 ¹	2-B	Формула осадка	Т-во
60	2	C1	4	CH(CH ₃)-CH-CH ₃	CH ₃ -H	1.48	47° 30'
6	2	C1	4	CH ₃ CH(CH ₃)	CH ₃ -H	1.48	59° 40'
61	4	F	16	CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	C ₂ H ₅ -H	1.00	60°
63	4	F	16	CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	C ₃ H ₇ -H	1.17	38° 30'
64	5	F	25	CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	C ₄ H ₉ -H	1.32	38°
65	7	F	49	CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	C ₅ H ₁₁ -H	1.47	40°
66	7	F	49	CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	C ₆ H ₁₃ -H	1.63	70°
67	3	F	9	CH ₃ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°
68	3	C1	9	CH ₃ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°
69	3	C1	9	CH ₃ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°
70	4	F	16	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°
71	4	F	16	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°
72	4	F	16	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°
73	4	F	16	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°
74	4	F	16	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°
75	4	F	16	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°
76	4	F	16	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°
77	4	F	16	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°
78	4	F	16	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°
79	4	F	16	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°
80	4	F	16	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°
81	4	F	16	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°
82	4	F	16	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°
83	4	F	16	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°
84	4	F	16	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°
85	4	F	16	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°
86	4	F	16	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°
87	4	F	16	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°
88	4	F	16	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°
89	4	F	16	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°
90	4	F	16	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°
91	4	F	16	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°
92	4	F	16	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°
93	4	F	16	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°
94	4	F	16	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°
95	4	F	16	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°
96	4	F	16	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°
97	4	F	16	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°
98	4	F	16	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°
99	4	F	16	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°
100	4	F	16	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -H	1.48	70°

Соед. №	РР №	А-В	Физические данные
90	3	$C(CF_3)_4$	т.пл. 98,3°C / 2 НО
9	3	$C(C_2H_5)_4$	т.пл. 96,0°C
92	3	$CO_2C(CH_3)_2$	т.пл. 127,1°C
93	4	C_4H_{10}	т.пл. -71,8°C
9	4	C_4H_9Cl	т.пл. -47,3°C

*c1ncnc1SCC2OC(COC2COCC3=CC=C(C=C3)C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5N6C7=CC=CC=C7N(C(=O)N8CCNCC8)C6)O

№	И	Р	А	В	С	Содержание, %
1	С	2	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₃	1.10 23.2%
2	С	3	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₃	1.10 64.9%
3	С	4	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₃	1.10 187.7%
4	С	5	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₃	1.10 46.8%

Chemical structure 10a: A thiazole ring substituted with R^2 and R^8 is linked via a thioether bridge to a thiazolidine ring. The thiazolidine ring is further substituted with a phenyl group (R^1) and a thiazole ring substituted with R^3 . The thiazole ring is also substituted with R^7 . The thiazolidine ring is labeled "cis".

CN1C=NC(=O)N1c2ccc(cc2)N3CCN(CC3)c4ccc(cc4)COCC5OC(Cc6cc(Cl)cc6)O5CSc7nc(R^5)nc(R^6)c7[illegible]

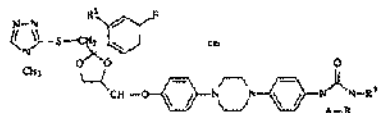
Состав	ρ	n_D^{20}	d_4^{20}	температура кипения
101	3	F	F	- 9,6°
102	3	C ₄ H ₈	CH ₄	- 15° - 4°C
103	3	N ₂	L	- 248 °C

Clc1ccc(cc1)CSCC2OC(COC3=CC=C(C=C3)N4C5=CC=CC=C5N(C4)C6=CC=CC=C6C(=O)N(R3)N(R3)C6=CC=CC=C6)C2[illegible]*N1=NN=C(SCC2OC(C3=CC=CC=C3Cl)OC2)N1R7.C1=CC=C(C=C1)N2C=NC(=C2)C3=CC=CC=C3N4C=CC(=C4)OCC5=CC=CC=C5N6C=NC(=N6)C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10C11=CC=CC=C11C12=CC=CC=C12C13=CC=CC=C13C14=CC=CC=C14C15=CC=CC=C15C16=CC=CC=C16C17=CC=CC=C17C18=CC=CC=C18C19=CC=CC=C19C20=CC=CC=C20C21=CC=CC=C21C22=CC=CC=C22C23=CC=CC=C23C24=CC=CC=C24C25=CC=CC=C25C26=CC=CC=C26C27=CC=CC=C27C28=CC=CC=C28C29=CC=CC=C29C30=CC=CC=C30C31=CC=CC=C31C32=CC=CC=C32C33=CC=CC=C33C34=CC=CC=C34C35=CC=CC=C35C36=CC=CC=C36C37=CC=CC=C37C38=CC=CC=C38C39=CC=CC=C39C40=CC=CC=C40C41=CC=CC=C41C42=CC=CC=C42C43=CC=CC=C43C44=CC=CC=C44C45=CC=CC=C45C46=CC=CC=C46C47=CC=CC=C47C48=CC=CC=C48C49=CC=CC=C49C50=CC=CC=C50C51=CC=CC=C51C52=CC=CC=C52C53=CC=CC=C53C54=CC=CC=C54C55=CC=CC=C55C56=CC=CC=C56C57=CC=CC=C57C58=CC=CC=C58C59=CC=CC=C59C60=CC=CC=C60C61=CC=CC=C61C62=CC=CC=C62C63=CC=CC=C63C64=CC=CC=C64C65=CC=CC=C65C66=CC=CC=C66C67=CC=CC=C67C68=CC=CC=C68C69=CC=CC=C69C70=CC=CC=C70C71=CC=CC=C71C72=CC=CC=C72C73=CC=CC=C73C74=CC=CC=C74C75=CC=CC=C75C76=CC=CC=C76C77=CC=CC=C77C78=CC=CC=C78C79=CC=CC=C79C80=CC=CC=C80C81=CC=CC=C81C82=CC=CC=C82C83=CC=CC=C83C84=CC=CC=C84C85=CC=CC=C85C86=CC=CC=C86C87=CC=CC=C87C88=CC=CC=C88C89=CC=CC=C89C90=CC=CC=C90C91=CC=CC=C91C92=CC=CC=C92C93=CC=CC=C93C94=CC=CC=C94C95=CC=CC=C95C96=CC=CC=C96C97=CC=CC=C97C98=CC=CC=C98C99=CC=CC=C99C100=CC=CC=C100C101=CC=CC=C101C102=CC=CC=C102C103=CC=CC=C103C104=CC=CC=C104C105=CC=CC=C105C106=CC=CC=C106C107=CC=CC=C107C108=CC=CC=C108C109=CC=CC=C109C110=CC=CC=C110C111=CC=CC=C111C112=CC=CC=C112C113=CC=CC=C113C114=CC=CC=C114C115=CC=CC=C115C116=CC=CC=C116C117=CC=CC=C117C118=CC=CC=C118C119=CC=CC=C119C120=CC=CC=C120C121=CC=CC=C121C122=CC=CC=C122C123=CC=CC=C123C124=CC=CC=C124C125=CC=CC=C125C126=CC=CC=C126C127=CC=CC=C127C128=CC=CC=C128C129=CC=CC=C129C130=CC=CC=C130C131=CC=CC=C131C132=CC=CC=C132C133=CC=CC=C133C134=CC=CC=C134C135=CC=CC=C135C136=CC=CC=C136C137=CC=CC=C137C138=CC=CC=C138C139=CC=CC=C139C140=CC=CC=C140C141=CC=CC=C141C142=CC=CC=C142C143=CC=CC=C143C144=CC=CC=C144C145=CC=CC=C145C146=CC=CC=C146C147=CC=CC=C147C148=CC=CC=C148C149=CC=CC=C149C150=CC=CC=C150C151=CC=CC=C151C152=CC=CC=C152C153=CC=CC=C153C154=CC=CC=C154C155=CC=CC=C155C156=CC=CC=C156C157=CC=CC=C157C158=CC=CC=C158C159=CC=CC=C159C160=CC=CC=C160C161=CC=CC=C161C162=CC=CC=C162C163=CC=CC=C163C164=CC=CC=C164C165=CC=CC=C165C166=CC=CC=C166C167=CC=CC=C167C168=CC=CC=C168C169=CC=CC=C169C170=CC=CC=C170C171=CC=CC=C171C172=CC=CC=C172C173=CC=CC=C173C174=CC=CC=C174C175=CC=CC=C175C176=CC=CC=C176C177=CC=CC=C177C178=CC=CC=C178C179=CC=CC=C179C180=CC=CC=C180C181=CC=CC=C181C182=CC=CC=C182C183=CC=CC=C183C184=CC=CC=C184C185=CC=CC=C185C186=CC=CC=C186C187=CC=CC=C187C188=CC=CC=C188C189=CC=CC=C189C190=CC=CC=C190C191=CC=CC=C191C192=CC=CC=C192C193=CC=CC=C193C194=CC=CC=C194C195=CC=CC=C195C196=CC=CC=C196C197=CC=CC=C197C198=CC=CC=C198C199=CC=CC=C199C200=CC=CC=C200C201=CC=CC=C201C202=CC=CC=C202C203=CC=CC=C203C204=CC=CC=C204C205=CC=CC=C205C206=CC=CC=C206C207=CC=CC=C207C208=CC=CC=C208C209=CC=CC=C209C210=CC=CC=C210C211=CC=CC=C211C212=CC=CC=C212C213=CC=CC=C213C214=CC=CC=C214C215=CC=CC=C215C216=CC=CC=C216C217=CC=CC=C217C218=CC=CC=C218C219=CC=CC=C219C220=CC=CC=C220C221=CC=CC=C221C222=CC=CC=C222C223=CC=CC=C223C224=CC=CC=C224C225=CC=CC=C225C226=CC=CC=C226C227=CC=CC=C227C228=CC=CC=C228C229=CC=CC=C229C230=CC=CC=C230C231=CC=CC=C231C232=CC=CC=C232C233=CC=CC=C233C234=CC=CC=C234C235=CC=CC=C235C236=CC=CC=C236C237=CC=CC=C237C238=CC=CC=C238C239=CC=CC=C239C240=CC=CC=C240C241=CC=CC=C241C242=CC=CC=C242C243=CC=CC=C243C244=CC=CC=C244C245=CC=CC=C245C246=CC=CC=C246C247=CC=CC=C247C248=CC=CC=C248C249=CC=CC=C249C250=CC=CC=C250C251=CC=CC=C251C252=CC=CC=C252C253=CC=CC=C253C254=CC=CC=C254C255=CC=CC=C255C256=CC=CC=C256C257=CC=CC=C257C258=CC=CC=C258C259=CC=CC=C259C260=CC=CC=C260C261=CC=CC=C261C262=CC=CC=C262C263=CC=CC=C263C264=CC=CC=C264C265=CC=CC=C265C266=CC=CC=C266C267=CC=CC=C267C268=CC=CC=C268C269=CC=CC=C269C270=CC=CC=C270C271=CC=CC=C271C272=CC=CC=C272C273=CC=CC=C273C274=CC=CC=C274C275=CC=CC=C275C276=CC=CC=C276C277=CC=CC=C277C278=CC=CC=C278C279=CC=CC=C279C280=CC=CC=C280C281=CC=CC=C281C282=CC=CC=C282C283=CC=CC=C283C284=CC=CC=C284C285=CC=CC=C285C286=CC=CC=C286C287=CC=CC=C287C288=CC=CC=C288C289=CC=CC=C289C290=CC=CC=C290C291=CC=CC=C291C292=CC=CC=C292C293=CC=CC=C293C294=CC=CC=C294C295=CC=CC=C295C296=CC=CC=C296C297=CC=CC=C297C298=CC=CC=C298C299=CC=CC=C299C300=CC=CC=C300C301=CC=CC=C301C302=CC=CC=C302C303=CC=CC=C303C304=CC=CC=C304C305=CC=CC=C305C306=CC=CC=C306C307=CC=CC=C307C308=CC=CC=C308C309=CC=CC=C309C310=CC=CC=C310C311=CC=CC=C311C312=CC=CC=C312C313=CC=CC=C313C314=CC=CC=C314C315=CC=CC=C315C316=CC=CC=C316C317=CC=CC=C317C318=CC=CC=C318C319=CC=CC=C319C320=CC=CC=C320C321=CC=CC=C321C322=CC=CC=C322C323=CC=CC=C323C324=CC=CC=C324C325=CC=CC=C325C326=CC=CC=C326C327=CC=CC=C327C328=CC=CC=C328C329=CC=CC=C329C330=CC=CC=C330C331=CC=CC=C331C332=CC=CC=C332C333=CC=CC=C333C334=CC=CC=C334C335=CC=CC=C335C336=CC=CC=C336C337=CC=CC=C337C338=CC=CC=C338C339=CC=CC=C339C340=CC=CC=C340C341=CC=CC=C341C342=CC=CC=C342C343=CC=CC=C343C344=CC=CC=C344C345=CC=CC=C345C346=CC=CC=C346C347=CC=CC=C347C348=CC=CC=C348C349=CC=CC=C349C350=CC=CC=C350C351=CC=CC=C351C352=CC=CC=C352C353=CC=CC=C353C354=CC=CC=C354C355=CC=CC=C355C356=CC=CC=C356C35

Соед. №	Пр. №	В	Сл./исп. данные
88	3	СЧ ₃	-
89	3	фенил	-

Соед. №	И. Ф.	Мет.	-В	Р ⁰	Оригинальное значение
127	3	Амидо-С-Н	-	CH ₃ -CH ₃	В. Г. 100 0°C
128	5	1-метилпиперидин	CH ₃ -CH ₃	CH ₃ (CH ₃) N CH ₃	В. Г. 100 0°C
129	3	С-метил-CH ₃ CH ₃	С-Н	CH ₃ (CH ₃) CH ₃ CH ₃	В. Г. 100 0°C

Таблица 2



Соед. №	И. Ф.	Мет.	Р ⁰	А-В	Физико-химические данные
128	3	Амидо-С-Н	CH ₃ -CH ₃	CH ₃ -CH ₃	В. Г. 100 0°C
129	5	1-метилпиперидин	CH ₃ -CH ₃	CH ₃ (CH ₃) N CH ₃	В. Г. 100 0°C
130	3	С-метил-CH ₃ CH ₃	С-Н	CH ₃ (CH ₃) CH ₃ CH ₃	В. Г. 100 0°C

С Фармакологический пример

Пример 7 Тест подавления аполипопротеина В (апо В)

Культированные клетки человеческой печени (клетки Hep-G2), которые синтезировали и выделяли липопротеины низкой плотности, инкубировали в течение ночи при 37°C в жидкой среде, содержащей радиоактивно помеченный лейкин. Радиоактивно помеченный лейкин включали в аполипопротеин В. Жидкую среду декантировали и аполипопротеин В выделяли посредством двойного иммуноосаждения, т.е. сначала В-специфичное антитело (антитело-1) добавляли к жидкой среде и затем добавляли второе антитело (антитело-2) которое специфично связывается с комплексом апоВ-антитело-1. Образованный таким образом комплекс апоВ-антитело-1-антитело-2 осаждали и выделяли на центрифуге. Количественное определение аполипопротеина В, синтезированного в течение ночи, получали путем измерения радиоактивности изолированного комплекса. Для измерения подавляющей активности тестового соединения, тестовое соединение добавляли в жидкую среду при различных концентрациях и концентрацию аполипопротеина В, синтезированного в присутствии тестового соединения (концентрация апо В (после)) сравнивали с концентрацией аполипопротеина В, синтезированного в отсутствие тестового соединения (концентрация апо В (контроль)). Для каждого эксперимента подавление образования аполипопротеина В выражалось в виде

% подавления = 100% (1-концентрация апо В (после) / концентрация апо В (контроль))

Когда проводили большее число экспериментов при той же концентрации, определяли значение медианы подавления, вычисленное из этих экспериментов

Также вычисляли значения IC₅₀ (концентрация лекарства, необходимая для снижения секреции апо В до 50% от апо В (контроль))

Таблица 13 перечисляет значения IC₅₀ для

некоторых соединений с формулой(I), взятых в качестве примера. Соединения с формулой (I), взятые в качестве примера, которые не перечислены в Таблице 13, и для которых имеются приемлемые данные имеют значение IC₅₀ 1x10⁻⁶ M или больше

Таблица 13

Соед. №	IC ₅₀ (x 10 ⁻⁶ M)	Соед. №	IC ₅₀ (x 10 ⁻⁶ M)	Соед. №	IC ₅₀ (x 10 ⁻⁶ M)
1	9.2	51	1.9	89	5.1
2	4.7	52	2.8	90	3.7
3	9.1	53	3.1	91	1.1
4	26	54	3.1	92	1.9
5	20	55	4.6	93	4.7
6	12	56	8.1	94	2.0
7	1.9	57	1.9	95	1.5
8	1.7	58	1.1	96	2.1
9	1.1	59	1.6	97	1.6
10	1.9	60	2.9	98	4.7
11	5.1	61	1.1	99	1.9
12	4.8	62	1.1	100	1.1
13	4.1	63	2.6	101	1.1
14	7.1	64	1.1	102	1.1
15	1.1	65	1.1	103	1.1
16	1.1	66	1.1	104	1.1
17	1.1	67	1.1	105	1.1
18	1.1	68	1.1	106	1.1
19	1.1	69	1.1	107	1.1
20	1.1	70	1.1	108	1.1
21	1.1	71	1.1	109	1.1
22	1.1	72	1.1	110	1.1
23	1.1			111	1.1
24	1.1				

D Примеры композиций

Следующие рецепты дают примеры типичных фармацевтических композиций в виде форм единичного дозирования, предназначенных для систематического или целевого введения теплокровным животным в соответствии с настоящим изобретением

"Активный ингредиент" (А И), использованный везде в этих примерах, относится к соединению с формулой(I), форме N-оксидов, фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли или ее стереохимически изомерной форме

Пример 8 Оральный раствор

9г метилового 4-гидроксилбензоата растворяли в 4л кипящей очищенной воды. В 3л этого раствора растворяли сначала 10г 2, 3-дигидроксидибутандикислоты и затем 20г А И

Последний раствор объединяли с остальной частью прежнего раствора и 12л 1, 2, 3-пропантриола и 3л 70%-ного раствора сорбита добавляли в него, 40г сахара и натрия растворяли в 0,5л воды и добавляли 2мл малиновой эссенции и 2мл эссенции крыжовника. Последний раствор объединяли с прежним, добавляли воду q.s. к объему 20л, получая оральный раствор, содержащий 5мг Л И на чайную ложку (5мл). Полу-

ченным в результате раствором заполняли соответствующие контейнеры

Пример 9 Капсулы

20г А И, 6г лауринового сульфата натрия, 56г крахмала, 56г лактозы, 0,8г коллоидной двуокиси кремния и 1,2г стеарата магния интенсивно перемешивали вместе. Полученной в результате смеси последовательно заполняли 1000 соответственно твердых желатиновых капсул, каждая из которых содержит 20мг А И

Пример 10 Таблетки, покрытые пленкой

Приготовление сердцевинки таблетки

Смесь 100г А И, 570г лактозы и 200г крахмала, хорошо перемешивали и затем увлажняли раствором додецилового сульфата натрия и 10г поливинилпирролидона (Коллидон-К90) в приблизительно 200мл воды. Влажную порошковую смесь просеивали, сушили и просеивали снова. Затем добавляли 100г микрокристаллической целлюлозы (Ависель) и 15г гидрогенизированного растительного масла (Стеротекс). Общее количество хорошо перемешивали и прессовали в таблетки, получая 10000 таблеток, каждая из которых содержит 1мг активного ингредиента

Покрывание

К раствору 10г метилиеллюлозы (Метосел 60

НГ) в 75мл денатурированного этанола добавляли раствор 5г этилцеллюлозы (Этосел 22 cps) в 150мл дихлорометана. Затем добавляли 75мл дихлорометана и 2,5мл 1,2,3 -пропантриола. 10г полиэтиленгликоля расплавляли и растворяли в 75мл дихлорометана. Последний раствор добавляли к предыдущему и затем добавляли 2,5 октадеканата магния, 5г поливинилпирролидона и 30мл концентрированной цветной суспензии (Опаспей-К-1-2109) и все содержимое гомогенизировали. Сердцевинки таблеток покрывали полученной таким образом смесью в аппаратуре для покрытий

Пример 11 Раствор для инъекций

1,8г метилового 4-гидроксibenзоата и 0,2г пропилового 4-гидроксibenзоата растворяли в приблизительно 0,5л кипящей воды для инъекций

После охлаждения приблизительно до 50 град С добавляли, перемешивая, 4г молочной кислоты, 0,05г прилигглюколя и 4г А И. Раствор охлаждали до комнатной температуры добавляли воду для инъекций q.s. ad 1л объема, получая раствор 4мг/4мл А И

Раствор стерилизовали фильтрацией (U.S.P. XVII p. 811) и загружали в стерильные контейнеры