



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96610 (13) C2

(51) МПК

C07D 209/12 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ВІНІЛОГІЧНІ ПОХІДНІ КИСЛОТ ЯК ІНГІБІТОРИ ХІМАЗИ

1

2

(21) а200904015

(22) 04.10.2007

(24) 25.11.2011

(86) РСТ/ЕР2007/060528, 04.10.2007

(31) 06122239.4

(32) 13.10.2006

(33) ЕР

(46) 25.11.2011, Бюл.№ 22, 2011 р.

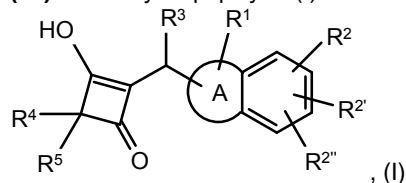
(72) БАННЕР ДЕВІД, GB/CH, ХІЛЬПЕРТ ХАНС,  
CH, КУН БЕРНД, DE/CH, МАУЗЕР ХАРАЛЬД,  
DE/CH

(73) Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, CH

(56) ЕР 1 099 690 А; 16.05.2001

ЕР 1 136 488 А; 26.09.2001

(57) 1. Сполуки формули (I)



у якій

А означає фенільне кільце або

гетероарильне кільце, яке є моноциклічним ароматичним кільцем, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, яке містить 1 або 2 кільцеві гетероатоми, вибрані з групи, що включає N, O і S, рештою є атоми C, або

гетероциклічне кільце, яке є неароматичним моноциклічним кільцем, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, яке містить 1 або 2 кільцеві гетероатоми, вибрані з групи, що включає N і S(O)<sub>n</sub> (де n є цілим числом, рівним від 0 до 2), рештою є атоми C, один з кільцевих атомів вуглецю гетероциклічного кільця необов'язково замінений карбонільною групою;R<sup>1</sup> означає водень, галоген, нітрогрупу, ціаногрупу, аміногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, гетероалкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, гідроксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупу,-NR'R'', -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-алкілен)-NR'R'', де R' і R'' незалежно вибрані з групи, що включає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, гетероалкіл, форміл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілкарбоніл, необов'язково заміщений C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкілкарбоніл, необов'язково заміщений арилкарбоніл, необов'язково заміщений гетероа-рилкарбоніл, необов'язково заміщений гетероциклілкарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфоніл, необов'язково заміщений C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкілсульфоніл, необов'язково заміщений арилсульфоніл, необов'язково заміщений гетероарилсульфоніл і необов'язково заміщений гетероциклілсульфоніл, або-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-алкілен)-OR', де R' означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, гетероалкіл, форміл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілкарбоніл;R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup> і R<sup>2''</sup> незалежно означають водень, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, аміногрупу, моно- або ді-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілзаміщену аміногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, гетероалкіл, гідроксигрупу або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупу;R<sup>3</sup> означає водень, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, аміногрупу, моно- або ді-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілзаміщену аміногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, гетероалкіл, гідроксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупу, необов'язково заміщений C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, необов'язково заміщений арил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, необов'язково заміщений гетероарил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або необов'язково заміщений гетероцикліл-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл;R<sup>4</sup> означає водень, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, аміногрупу, моно- або ді-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілзаміщену аміногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, гетероалкіл, гідроксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупу, необов'язково заміщений C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, необов'язково заміщений арил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, необов'язково заміщений гетероарил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або необов'язково заміщений гетероцикліл-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл;R<sup>5</sup> означає водень, галоген або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл; або R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкільне кільце або необов'язково заміщене гетероциклічне кільце;

і їх проліки і фармацевтично прийнятні солі;

де, якщо не наведене інше визначення, термін "гетероалкіл" означає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, що містить один або більшу кількість замісників, незале-

(13) C2

(11) 96610

(19) UA

жно вибраних з групи, що включає нітрогрупу, гідроксигрупу, галоген, ціаногрупу,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупу, форміл,  $C_1$ - $C_6$ -алкілкарбоніл, карбоксигрупу,  $C_1$ - $C_6$ -алкілтіо,  $C_1$ - $C_6$ -алкілсульфініл,  $C_1$ - $C_6$ -алкілсульфоніл, аміно- і моно- або ді- $C_1$ - $C_6$ -алкіламіногрупу;

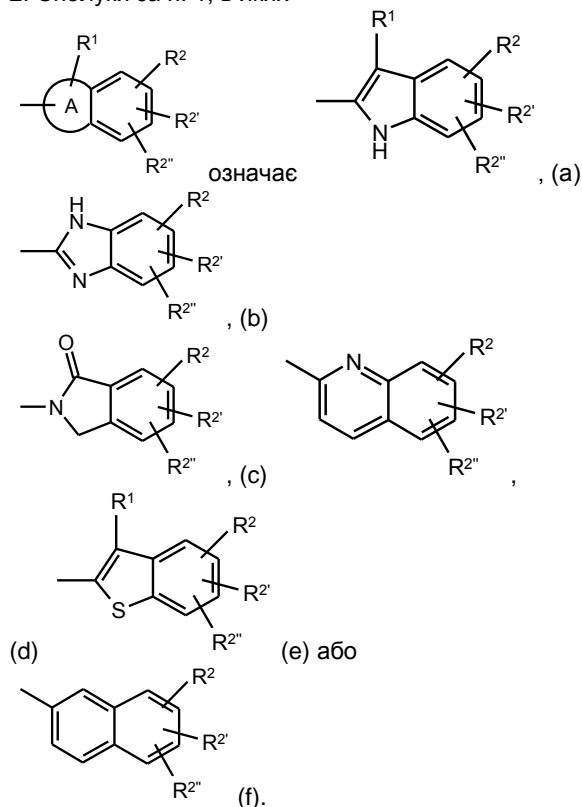
термін "арил" означає феніл або нафтил;

термін "гетероарил" означає моноциклічне або біциклічне кільце, що містить від 5 до 12 кільцевих атомів, містить щонайменше одне ароматичне кільце, що містить 1, 2 або 3 кільцеві гетероатом, вибрані з групи, що включає N, O і S, рештою є атоми C, причому положення приєднання гетероарильного радикала знаходиться в ароматичному кільці;

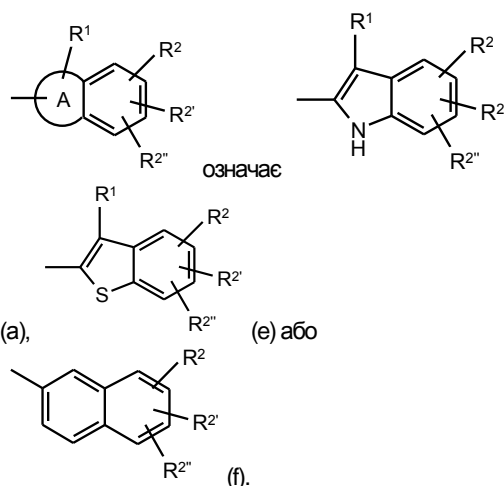
термін "гетероциклі" означає неароматичні моно- або біциклічні радикали, що містять від 3 до 8 кільцевих атомів, в яких 1 або 2 кільцеві атоми є гетероатомами, вибраними з групи, що включає N, O або  $S(O)_n$  (де  $n$  є цілим числом, рівним від 0 до 2), рештою є атоми C;

термін "необов'язково заміщений арил", "необов'язково заміщений гетероарил", "необов'язково заміщений гетероциклі" і "необов'язково заміщений  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл" означає, відповідно, арил, гетероарил, гетероциклі і  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл, що необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, нітрогрупу, ціаногрупу, аміногрупу,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл, гідроксигрупу,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупу, моно- або ді- $C_1$ - $C_6$ -алкілзаміщену аміногрупу і гетероалкіл.

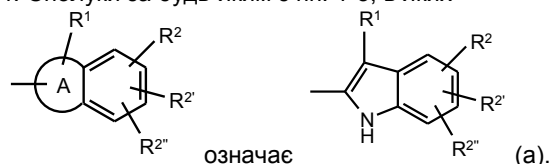
2. Сполуки за п. 1, в яких



3. Сполуки за будь-яким з пп. 1 і 2, в яких



4. Сполуки за будь-яким з пп. 1-3, в яких



5. Сполуки за будь-яким з пп. 1-4, в яких  $R^3$  означає  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений арил- $C_1$ - $C_6$ -алкіл або необов'язково заміщений гетероарил- $C_1$ - $C_6$ -алкіл.

6. Сполуки за будь-яким з пп. 1-5, в яких  $R^3$  означає  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, феніл, необов'язково заміщений 1-3 атомами фтору, гетероарил, необов'язково заміщений 1-3 атомами фтору, де гетероарил є моноциклічним ароматичним радикалом, який містить 5 або 6 кільцевих атомів, що містить 1 або 2 кільцеві атоми азоту, або феніл- $C_1$ - $C_6$ -алкіл.

7. Сполуки за будь-яким з пп. 1-6, в яких  $R^3$  означає феніл.

8. Сполуки за будь-яким з пп. 1-7, в яких  $R^1$  означає водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупу,  $-(C_0-C_6-алкілен)-NR'R''$ , де  $R'$  і  $R''$  незалежно вибрані з групи, що включає водень, форміл,  $C_1$ - $C_6$ -алкілкарбоніл, необов'язково заміщений арилкарбоніл, необов'язково заміщений гетероарилкарбоніл, необов'язково заміщений арилсульфоніл і необов'язково заміщений гетероарилсульфоніл або  $-(C_0-C_6-алкілен)-OR'$ , де  $R'$  означає водень або  $C_1$ - $C_6$ -алкілкарбоніл.

9. Сполуки за будь-яким з пп. 1-8, в яких  $R^1$  означає  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $-(C_2-C_6-алкілен)-NR'R''$ , де  $R'$  і  $R''$  незалежно вибрані з групи, що включає водень, форміл, ацетил, арилкарбоніл, де арил необов'язково заміщений однією або двома перфторометильними групами, і арилсульфоніл або  $-(C_2-C_6-алкілен)-OR'$ , де  $R'$  означає водень або ацетил.

10. Сполуки за будь-яким з пп. 1-9, в яких  $R^1$  означає 2-аміноетил, 2-ацетиламіноетил, 2-(N-форміл-N-метиламіно)-етил, 2-ацетиламіно-2,2-диметилетил, метил, ізопропіл або 2-гідроксіетил.

11. Сполуки за будь-яким з пп. 1-10, в яких  $R^1$  означає метил, 2-ацетиламіноетил, 2-ацетиламіно-2,2-диметилетил або 2-(N-форміл-N-метиламіно)-етил.

12. Сполуки за будь-яким з пп. 1-11, в яких  $R^2$ ,  $R^{2'}$  і  $R^{2''}$  незалежно означають водень, галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупу.

13. Сполуки за будь-яким з пп. 1-12, в яких два з  $R^2$ ,  $R^{2'}$  і  $R^{2''}$  означають водень і третій означає водень, галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупу.

14. Сполуки за будь-яким з пп. 1-13, в яких два з  $R^2$ ,  $R^{2'}$  і  $R^{2''}$  означають водень і третій означає водень, хлор, фтор, метил, етил або метоксигрупу.

15. Сполуки за будь-яким з пп. 1-14, в яких два з  $R^2$ ,  $R^{2'}$  і  $R^{2''}$  означають водень і третій означає водень, фтор або метил.

16. Сполуки за будь-яким з пп. 1-15, в яких  $R^4$  означає водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, необов'язково заміщений  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_6$ -алкіл або необов'язково заміщений арил- $C_1$ - $C_6$ -алкіл; або  $R^4$  і  $R^5$  разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкільне кільце.

17. Сполуки за будь-яким з пп. 1-16, в яких  $R^4$  означає  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений арил- $C_1$ - $C_6$ -алкіл, і  $R^5$  означає галоген або  $C_1$ - $C_6$ -алкіл.

18. Сполуки за будь-яким з пп. 1-17, в яких  $R^4$  означає феніл або 4-метилфеніл, і  $R^5$  означає метил.

19. Сполуки за п. 1, які являють собою  $N$ -(2-{2-[(2-гідрокси-3-метил-4-оксо-3-фенілциклобут-1-еніл)-фенілметил]-6-метил-1H-індол-3-іл}-1,1-диметилетил)-ацетамід, 3-гідрокси-4-метил-2-[(3-метил-1H-індол-2-іл)-фенілметил]-4-фенілциклобут-2-енон,

2-[(3,5-диметил-1H-індол-2-іл)-фенілметил]-3-

гідрокси-4-метил-4-фенілциклобут-2-енон,

2-[(3,6-диметил-1H-індол-2-іл)-фенілметил]-3-

гідрокси-4-метил-4-фенілциклобут-2-енон,

2-[(5-фторо-3-метил-1H-індол-2-іл)-фенілметил]-3-

гідрокси-4-метил-4-фенілциклобут-2-енон,

$N$ -(2-{2-[(2-гідрокси-3-метил-4-оксо-3-фенілциклобут-1-еніл)-фенілметил]-6-метил-1H-індол-3-ілметил}-

ацетамід,

3-гідрокси-4-метил-2-[(3-метил-1H-індол-2-іл)-

фенілметил]-4-п-толілциклобут-2-енон,

2-[(3,5-диметил-1H-індол-2-іл)-фенілметил]-3-

гідрокси-4-метил-4-п-толілциклобут-2-енон,

2-[(3,6-диметил-1H-індол-2-іл)-фенілметил]-3-

гідрокси-4-метил-4-п-толілциклобут-2-енон,

2-[(5-фторо-3-метил-1H-індол-2-іл)-фенілметил]-3-

гідрокси-4-метил-4-п-толілциклобут-2-енон,

$N$ -(2-{2-[(2-гідрокси-3-метил-4-оксо-3-п-

толілциклобут-1-еніл)-фенілметил]-6-метил-1H-

індол-3-ілметил}-ацетамід або

$N$ -(2-{2-[(2-гідрокси-3-метил-4-оксо-3-п-

толілциклобут-1-еніл)-фенілметил]-6-метил-1H-

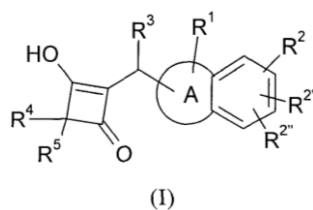
індол-3-ілметил)- $N$ -метилформамід.

20. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-19 і фармацевтично прийнятний інертний наповнювач.

21. Сполуки за будь-яким з пп. 1-19, призначені для застосування як терапевтично активні речовини.

22. Сполуки за будь-яким з пп. 1-19, призначені для застосування як терапевтично активні речовини, призначені для лікування і/або профілактики атеротромбозу або астми.

Дійсний винахід відноситься до нових вінілогічних похідних кислот формули (I)



у якій

$A$  означає фенільне кільце, або гетероарильне кільце, яке є моноциклічним ароматичним кільцем, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, яке містить 1 або 2 кільцевих гетероатомів, вибраних з групи, що включає  $N$ ,  $O$  і  $S$ , рештою є атоми  $C$ , або

гетероциклічне кільце, яке є неароматичним моноциклічним кільцем, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, яке містить 1 або 2 кільцевих гетероатомів, вибраних з групи, що включає  $N$  і  $S(O)_n$  (де  $n$  є цілим числом, рівним від 0 до 2), рештою є атоми  $C$ , один з кільцевих атомів вуглецю гетероциклі-

ного кільця необов'язково замінений карбонільною групою;

$R^1$  означає водень, галоген, нітрогрупу, ціаногрупу, аміногрупу,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, гетероалкіл,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл, гідроксигрупу,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупу

$-NR'R''$ ,  $-(C_0-C_6\text{-алкілен})-NR'R''$ , де  $R'$  і  $R''$  незалежно вибрані з групи, що включає водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, гетероалкіл, форміл,  $C_1$ - $C_6$ -алкілкарбоніл, необов'язково заміщений  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкілкарбоніл, необов'язково заміщений арилкарбоніл, необов'язково заміщений гетероарилкарбоніл, необов'язково заміщений гетероциклілкарбоніл,  $C_1$ - $C_6$ -алкілсульфоніл, необов'язково заміщений  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкілсульфоніл, необов'язково заміщений арилсульфоніл, необов'язково заміщений гетероарилсульфоніл і необов'язково заміщений гетероциклілсульфоніл, або

$-(C_0-C_6\text{-алкілен})-OR'$ , де  $R'$  означає водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, гетероалкіл, форміл або  $C_1$ - $C_6$ -алкілкарбоніл;

$R^2$ ,  $R^{2'}$  і  $R^{2''}$  незалежно означають водень, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, аміногрупу, моно- або ди- $C_1$ - $C_6$ -алкілзаміщену аміногрупу,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл, гетероалкіл, гідроксигрупу або  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупу;

$R^3$  означає водень, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, аміногрупу, моно- або ди- $C_1-C_6$ -алкілзаміщену аміногрупу,  $C_1-C_6$ -алкіл,  $C_2-C_6$ -алкеніл,  $C_2-C_6$ -алкініл, гетероалкіл, гідроксигрупу,  $C_1-C_6$ -алкоксигрупу, необов'язково заміщений  $C_3-C_7$ -циклоалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений  $C_3-C_7$ -циклоалкіл- $C_1-C_6$ -алкіл, необов'язково заміщений арил- $C_1-C_6$ -алкіл, необов'язково заміщений гетероарил- $C_1-C_6$ -алкіл або необов'язково заміщений гетероцикліл- $C_1-C_6$ -алкіл;

$R^4$  означає водень, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, аміногрупу, моно- або ди- $C_1-C_6$ -алкілзаміщену аміногрупу,  $C_1-C_6$ -алкіл,  $C_2-C_6$ -алкеніл,  $C_2-C_6$ -алкініл, гетероалкіл, гідроксигрупу,  $C_1-C_6$ -алкоксигрупу, необов'язково заміщений  $C_3-C_7$ -циклоалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений  $C_3-C_7$ -циклоалкіл- $C_1-C_6$ -алкіл, необов'язково заміщений арил- $C_1-C_6$ -алкіл, необов'язково заміщений гетероарил- $C_1-C_6$ -алкіл або необов'язково заміщений гетероцикліл- $C_1-C_6$ -алкіл;

$R^5$  означає водень, галоген або  $C_1-C_6$ -алкіл; або

$R^4$  і  $R^5$  разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене  $C_3-C_7$ -циклоалкільне кільце або необов'язково заміщене гетероциклільне кільце;

і до їх проліків і фармацевтично прийнятних солей.

Крім того, дійсний винахід відноситься до способу і проміжного продукту для одержання вказаних вище сполук, до фармацевтичних препаратів, які містять такі сполуки, до застосування цих сполук для приготування фармацевтичних препаратів, а також до способу одержання проміжного продукту.

Сполуки формули (I) інгібують хімазу. Хімаза є серинпротеазою, вироблення якої обмежується лише підгрупою мастоцитів ( $M_{CT}$  - мастоцит). Хімаза активується лише при активації і дегрануляції мастоциту, що обмежує активність ферменту тканинами, що містять  $M_{CT}$ . Хімаза специфічно розщеплює ряд пов'язаних з патологіями субстратів (Raymond, W. W., S. W. Ruggles, et al.; JBC 2003 278(36): 34517-34524) і при цьому вона може активувати ангіотензин II, ендотелій, TGF $\beta$ , IL1, SCF, колагеназу і руйнувати білки, такі як тромбін, FN, APO A1,2. Такі характеристики роблять хімазу привабливим об'єктом впливу в разі алергічних, запальних і фіброзних захворювань. Насправді, цілий ряд успішних досліджень на тваринах з використанням інгібіторів хімази продемонстрували ефективність в разі алергічних проявів у тварин, ураження судин і атеросклерозу (Doggrell SA, Wanstall JC Can J Physiol Pharmacol. 2005 Feb; 83(2): 123-30; Lindstedt KA, Kovanen PT. Curr Opin Lipidol. 2004 Окт; 15(5): 567-73; Reed CE, Kita H.J Allergy Clin Immunol. 2004 Nov; 114(5): 997-1008; Takai S, et al, Eur J Pharmacol. 2004 Окт 6; 501(1-3): 1-8; Takai S, et al, Trends Pharmacol Sci. 2004 Окт; 25(10): 518-22; Takai S, Miyazaki M. Curr Vase Pharmacol. 2003 Jun; 1(2): 217-24).

Таким чином, інгібування хімази представляється корисною методикою впливу при алергії, астмі, оклюзійному ураженні периферичних артерій, критичній ішемії кінцівок, для пацієнтів з нестабільними атеросклерозними бляшками, нестабільній стенокардії, застійній серцевій недостатності, гіпертрофії лівого шлуночку, ішемічному реперфузійному ураженні, кардіоміопатії, рестенозі, ревматоїдному артриті, діабетичній нефропатії, синдромі знервованої товстої кишки, хворобі Крону, загоєнні ран (опіків/виразок при діабеті/KIK (критична ішемія кінцівок)).

Дійсний винахід відноситься до нових сполук формули (I), які є інгібіторами хімази.

Якщо не вказане інше, то приведені нижче визначення призначені для ілюстрації і визначення значень і зони дії різних термінів, використаних при описі дійсного винаходу.

Термін "галоген" означає фтор, хлор, бром або йод, причому хлор і фтор є переважними.

Термін " $C_1-C_6$ -алкіл", окремо або в комбінації з іншими групами, означає той, що володіє розгалуженим або лінійним ланцюгом одновалентний алкільний радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Прикладами значень цього терміну також є такі радикали, як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, терт-бутил.  $C_1-C_4$ -алкіл є переважнішим.

Термін "гетероалкіл" означає  $C_1-C_6$ -алкіл, що містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає нітрогрупу, гідроксигрупу, галоген, ціаногрупу,  $C_1-C_6$ -алкоксигрупу, форміл,  $C_1-C_6$ -алкілкарбоніл, карбоксигрупу,  $C_1-C_6$ -алкілтіо,  $C_1-C_6$ -алкілсульфініл,  $C_1-C_6$ -алкілсульфоніл, аміно- і моно- або ди- $C_1-C_6$ -алкілзаміщену аміногрупу. Прикладами значень цього терміну також є такі радикали, як 2-гідроксietил, перфторометил.  $C_1-C_6$ -алкіл, заміщений однією гідроксигрупою або одним-трьома однаковими або різними атомами галогенів, є переважним.

Термін " $C_3-C_7$ -циклоалкіл", окремо або в комбінації з іншими групами, означає насичений одновалентний циклічний вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 7 кільцевих атомів вуглецю, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклогексил.

Термін " $C_1-C_6$ -алкоксигрупа", окремо або в комбінації з іншими групами, означає групу  $R'-O-$ , в якій  $R'$  означає  $C_1-C_6$ -алкіл.

Термін " $C_2-C_6$ -алкеніл", окремо або в комбінації з іншими групами, означає вуглеводневий залишок, що володіє розгалуженим або лінійним ланцюгом, що містить подвійний зв'язок, містить від 2 до 6 атомів вуглецю, такий як, наприклад, етеніл, 2-пропеніл.

Термін " $C_2-C_6$ -алкініл", окремо або в комбінації з іншими групами, означає вуглеводневий залишок, що володіє розгалуженим або лінійним ланцюгом, що містить потрійний зв'язок, містить від 2 до 6 атомів вуглецю, такий як, наприклад, етиніл, 2-пропініл.

Термін " $C_0-C_6$ -алкілен" означає зв'язок або двовалентну насичену аліфатичну вуглеводневу групу, що володіє розгалуженим або лінійним лан-

цюгом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю. C<sub>0</sub>-алкїлен означає зв'язок.

Термін "арил", окремо або в комбінації з іншими групами, означає фенільну або нафтильну групу, переважно - фенільну групу.

Термін "гетероциклїл", окремо або в комбінації з іншими групами, означає неароматичні моно- або біциклїчні радикали, що містять від 3 до 8 кільцевих атомів, в яких 1 або 2 кільцевих атома є гетероатомами, вибраними з групи, що включає N, O і S(O)<sub>n</sub> (де n є цілим числом, рівним від 0 до 2), рештою є атоми C.

Термін "гетероарил" означає моноциклїчний або біциклїчний радикал, що містить від 5 до 12 кільцевих атомів, містить щонайменше одне ароматичне кільце, що містить 1, 2 або 3 кільцевих гетероатомів, вибраних з групи, що включає N, O і S, рештою є атоми C. Переважно, якщо положення приєднання гетероарильного радикала знаходиться в ароматичному кільці.

Термін "необов'язково заміщений арил", "необов'язково заміщений гетероарил", "необов'язково заміщений гетероциклїл" і "необов'язково заміщений C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкїл" означає, відповідно, арил, гетероарил, гетероциклїл і C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкїл, що необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, нітрогрупу, ціаногрупу, аміногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкїл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенїл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкїніл, гідроксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупу, моно- або ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкїлзаміщену аміногрупу і гетероалкїл.

Переважними радикалами для хїмічних груп, визначення яких приведені вище, є ті, які спеціально вказані в прикладах як приклади.

Сполуки формули (I) можуть утворювати фармацевтично прийнятні солі приєднання з кислотами. Прикладами таких фармацевтично прийнятних солей є солі сполук формули (I) з фізіологічно сумісними неорганічними кислотами, такими як хлористоводнева кислота, сірчана кислота, сірчиста кислота або фосфорна кислота; або з органічними кислотами, такими як метансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, оцтова кислота, молочна кислота, трифторооцтова кислота, лимонна кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, винна кислота, янтарна кислота або салїцилова кислота. Термін "фармацевтично прийнятні солі" означає такі солі. Сполуки формули (I), в яких міститься група COOH, також можуть утворювати солі з основами. Прикладами таких солей є солі лужних і лужноземельних металів і амонію, такі як, наприклад, солі Na, K, Ca і триметиламонію. Термін "фармацевтично прийнятні солі" означає і такі солі. Солі приєднання з кислотами, описані вище, є переважними.

"Необов'язково" або "необов'язковий" означає, що наступна описана подія або обставина може, але не повинна здійснитися, і що опис включає випадки, коли подія або обставина здійснюється, і

випадки, коли вона не здійснюється. Наприклад, "арильна група, необов'язково заміщена алкїльною групою" означає, що алкїльна група може, але не повинна міститися, і опис включає випадки, коли арильна група заміщена алкїльною групою, і випадки, коли арильна група не заміщена алкїльною групою.

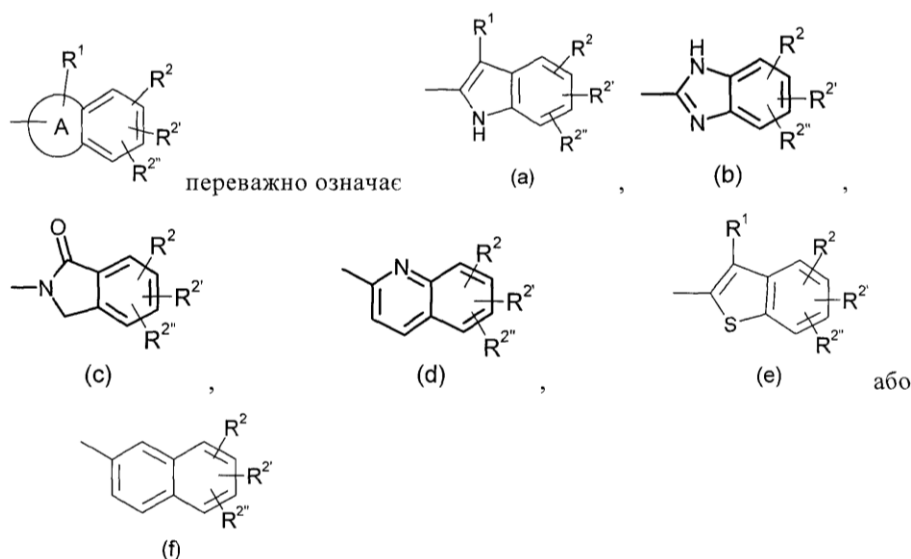
"Фармацевтично прийнятний інертний наповнювач" означає інертний наповнювач, який є придатним для приготування фармацевтичної композиції, зазвичай безпечний, нетоксичний і біологічно і в інших відношеннях не є небажаним, і включає інертні наповнювачі, які прийнятні для ветеринарії, а також для застосування у фармацевтичних засобах, призначених для людей. "Фармацевтично прийнятний інертний наповнювач" при використанні в дійсному винаході включає один або більше, ніж один такий інертний наповнювач.

Сполуки, які володіють однаковими молекулярними формулами, але розрізняються за природою і послідовністю зв'язування атомів або за розташуванням атомів в просторі, називаються "ізомерами". Ізомери, які розрізняються за розташуванням атомів в просторі, називаються "стереоізомерами". Стереоізомери, які не є дзеркальними відображеннями один одного, називаються "діастереоізомерами" і ті, дзеркальні відображення яких не накладаються одне на одного, називаються "енантіомерами". Якщо сполука містить асиметричний центр, наприклад, якщо атом вуглецю зв'язаний з чотирма різними групами, можливе утворення пари енантіомерів. Енантіомер можна охарактеризувати абсолютноною конфігурацією його асиметричного центру і вона описується за допомогою правил послідовності R- і S-конфігурацій Кана, Інгольда і Прелога або шляхом вказування того, як молекула обертає площину поляризованого світла, тобто чи є вона правообертаючою або лівообертаючою (тобто вказуються (+) або (-) - ізомери відповідно). Хіральна сполука може існувати у вигляді окремих енантіомерів або у вигляді їх суміші. Суміш, що містить однакові кількості енантіомерів, називається "Рацемічною сумішшю".

Сполуки формули (I) можуть містити один або більшу кількість асиметричних центрів. Якщо не вказане інше, то опис або назва конкретної сполуки в описі винаходу і формулі винаходу включає окремі енантіомери і їх суміші, рацемічні та інші, а також індивідуальні епімери і їх суміш. Методики визначення стереохїмічної конфігурації і розділення стереоізомерів добре відомі в даній галузі техніки (див. обговорення в гл. 4 публікації "Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992).

Хоча вище описаний найбільш широкий варіант дійсного винаходу, сполуки формули (I), що містять деякі радикали, є переважними.

У сполуках формули (I)



переважніше - (a), (d), (e) або (f), ще переважніше - (a), (e) або (f) і особливо переважно є (a).

У сполуках формули (I),  $R^3$  переважно означає  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений арил- $C_1$ - $C_6$ -алкіл або необов'язково заміщений гетероарил- $C_1$ - $C_6$ -алкіл, переважніше, якщо  $R^3$  означає  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, феніл, необов'язково заміщений 1-3 атомами фтору, гетероарил, необов'язково заміщений 1-3 атомами фтору, де гетероарил є моноциклічним ароматичним радикалом, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, який містить 1 або 2 кільцевих атома азоту, або феніл- $C_1$ - $C_6$ -алкіл, і  $R^3$  переважно означає феніл.

У сполуках формули (I),  $R^1$  переважно означає водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупу,  $-(C_0-C_6\text{-алкілен})-NR'R''$ , де  $R'$  і  $R''$  незалежно вибрані з групи, що включає водень, форміл,  $C_1$ - $C_6$ -алкілкарбоніл, необов'язково заміщений арилкарбоніл, необов'язково заміщений гетероарилкарбоніл, необов'язково заміщений арилсульфоніл і необов'язково заміщений гетероарилсульфоніл або  $-(C_0-C_6\text{-алкілен})-OR'$ , де  $R'$  означає водень або  $C_1$ - $C_6$ -алкілкарбоніл. Переважніше, якщо  $R^1$  означає  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $-(C_2-C_6\text{-алкілен})-NR'R''$ , де  $R'$  і  $R''$  незалежно вибрані з групи, що включає водень, форміл, ацетил, арилкарбоніл, де арил необов'язково заміщений однією або двома перфторометильними групами, і арилсульфоніл або  $-(C_2-C_6\text{-алкілен})-OR'$ , де  $R'$  означає водень або ацетил. Ще переважніше, якщо  $R^1$  означає 2-аміноетил, 2-ацетиламіноетил, 2-(N-форміл-N-метиламіно)-етил, 2-ацетиламіно-2,2-диметилетил, метил, ізопропіл або 2-гідроксіетил. Переважно, якщо  $R^1$  означає метил, 2-ацетиламіноетил, 2-ацетиламіно-2,2-диметилетил або 2-(N-форміл-N-метиламіно)-етил.

У сполуках формули (I),  $R^2$ ,  $R^2$  і  $R^2$  переважно незалежно означають водень, галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупу. Переважніше, якщо два з  $R^2$ ,  $R^2$  і  $R^2$  означають водень і третій означає водень, галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупу. Ще переважніше, якщо два з  $R^2$ ,  $R^2$  і  $R^2$  означа-

ють водень і третій означає водень, хлор, фтор, метил, етил або метоксигрупу. Переважно, якщо два з  $R^2$ ,  $R^2$  і  $R^2$  означають водень і третій означає водень, фтор або метил.

У сполуках формули (I),  $R^4$  переважно означає водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, необов'язково заміщений  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_6$ -алкіл або необов'язково заміщений арил- $C_1$ - $C_6$ -алкіл; або  $R^4$  і  $R^5$  разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкільне кільце. Переважніше, якщо  $R^4$  означає  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений арил- $C_1$ - $C_6$ -алкіл, і  $R^5$  означає галоген або  $C_1$ - $C_6$ -алкіл. Переважно, якщо  $R^4$  означає феніл або 4-метилфеніл, і  $R^5$  означає метил.

Переважною сполукою, пропонуваною в дійсному винаході, є сполука формули (I), яка є

N-(2-{2-[(2-Гідрокси-3-метил-4-оксо-3-фенілциклобут-1-еніл)-фенілметил]-6-метил-1H-індол-3-іл}-1,1-диметилетил)-ацетамід,

3-Гідрокси-4-метил-2-[(3-метил-1H-індол-2-іл)-фенілметил]-4-фенілциклобут-2-енон,

2-[(3,5-Диметил-1H-індол-2-іл)-фенілметил]-3-гідрокси-4-метил-4-фенілциклобут-2-енон,

2-[(3,6-Диметил-1H-індол-2-іл)-фенілметил]-3-гідрокси-4-метил-4-фенілциклобут-2-енон,

2-[(5-Фторо-3-метил-1H-індол-2-іл)-фенілметил]-3-гідрокси-4-метил-4-фенілциклобут-2-енон,

N-{2-[(2-Гідрокси-3-метил-4-оксо-3-фенілциклобут-1-еніл)-фенілметил]-6-метил-1H-індол-3-ілметил}-ацетамід

3-Гідрокси-4-метил-2-[(3-метил-1H-індол-2-іл)-фенілметил]-4-п-толілциклобут-2-енон,

2-[(3,5-Диметил-1H-індол-2-іл)-фенілметил]-3-гідрокси-4-метил-4-п-толілциклобут-2-енон,

2-[(3,6-Диметил-1H-індол-2-іл)-фенілметил]-3-гідрокси-4-метил-4-п-толілциклобут-2-енон,

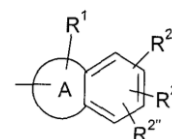
2-[(5-Фторо-3-метил-1H-індол-2-іл)-фенілметил]-3-гідрокси-4-метил-4-п-толілциклобут-2-енон,

N-{2-[(2-Гідрокси-3-метил-4-оксо-3-п-толілциклобут-1-еніл)-фенілметил]-6-метил-1H-індол-3-ілметил}-ацетамід або

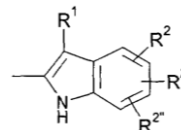
N-{2-[(2-Гідрокси-3-метил-4-оксо-3-п-толілциклобут-1-еніл)-фенілметил]-6-метил-1H-індол-3-ілметил}-N-метилформамід.

Сполуки, пропоновані в дійсному винаході, можна одержати, наприклад, за загальними методиками синтезу, описаними нижче.

Загальні методики синтезу

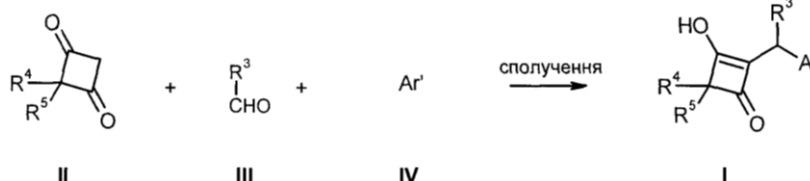


I) Сполуки формули (I), в якій



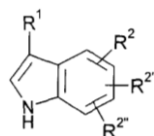
означає (a) (де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$  і  $R^{2''}$  є такими, як визначено вище) можна одержати відповідно до приведеної нижче схеми 1:

Схема 1



$R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  є такими, як визначено вище.  $Ar$

означає (a) і  $Ar'$  означає

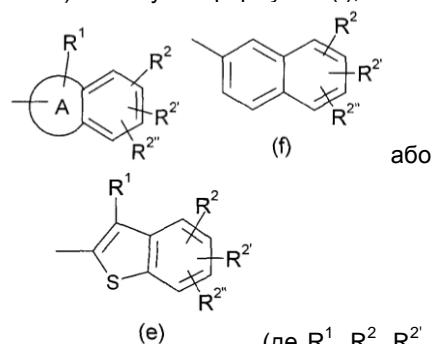


, де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$  і  $R^{2''}$  є такими, як визначено вище.

Сполучення дикетону II (існує у вигляді рівноважної суміші кето- і енольної форми), альдегиду III і ароматичної сполуки IV з утворенням вінілової кислоти I можна провести в розчиннику, такому як  $CH_3CN$ , або в кислоті, такій як карбонова кислота, наприклад, мурашина кислота, або, переважно, оцтова кислота, при температурі в

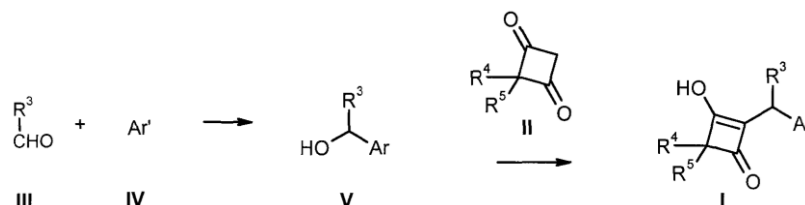
діапазоні 22-100°C, переважно - при 22°C протягом 1-20 год.

II) Сполуки формули (I), в якій означає



(e) (де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$  і  $R^{2''}$  є такими, як визначено вище) можна одержати відповідно до приведеної нижче схеми 2:

Схема 2



$R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  є такими, як визначено вище.  $Ar$

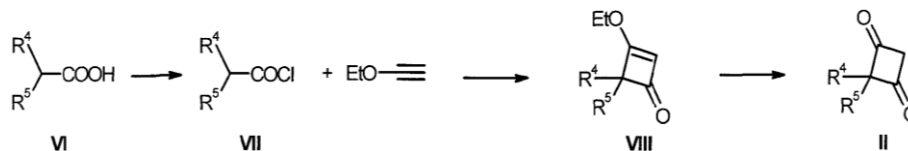
означає (f) або (e) і

$Ar'$  означає (f) або (e), де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$  і  $R^{2''}$  є такими, як визначено вище.

Ароматична сполука  $Ar$  IV, така як 2-галогенозаміщені похідні нафталіну або похідні

бензотіофену можна літійувати в положення 2 алкіллітійовим реагентом, таким як *n*-бутиллітій, в розчиннику, такому як, наприклад, етиловий ефір, або, переважно, тетрагідрофуран при температурі від -100 до 60°C, переважно - при -80°C. Одержаний літійований проміжний продукт можна ввести в реакцію з альдегідом III при температурі від -80 до 22°C і одержати спирт V.

Схема 3



$R^4$  і  $R^5$  є такими, як визначено вище.

Кислоту VI можна перетворити на хлороангідрид кислоти за стандартними методиками з використанням оксалілхлориду або, переважно, тіонілхлориду і одержати хлороангідрид кислоти VII. Хлороангідрид кислоти можна ввести в реакцію з етоксіацетиленом у присутності основи, такої як алкіламін, переважно - триетиламін в розчиннику, такому як простий ефір, переважно - діетиловий ефір, при температурі 0-40°C, переважно - при 40°C, і одержати етиловий складний ефір VIII. Гідроліз етилового ефіру VIII можна провести за допомогою сильної неорганічної кислоти, переважно - хлористоводневої кислоти в розчиннику, такому як простий ефір, переважно - тетрагідрофуран при температурі 0-60°C, переважно - при 22°C і одержати diketон II.

Вихідну речовину формули II можна одержати відповідно до вказаної нижче літератури:

1) Brand, Stephen et al., Organic Letters (2003), 5(13), 2343-2346.

IV) Вихідні речовини формули III є у продажу.

V) Більшість ароматичних сполук формули IV є у продажу або фахівець в даній галузі техніки може їх одержати на основі своєї підготовки. Сполуки формули IV також можна одержати відповідно до вказаної нижче літератури:

2) Kreighbaum, William E. et al., J. Med. Chem. (1980), 23(3), 285-9.

3) Yang, Shyh-Chyun et al., Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry (1999), 38B(8), 897-904.

4) Tsuchiya, Michihiro et al., international patent application, WO8200032 (1982).

5) Hengartner, Urs et al., Journal of Organic Chemistry (1979), 44(22), 3741-7.

6) Somei, Masanori et al., Heterocycles (1992), 33(1), 77-80.

VI) Всі вихідні речовини формули VI є у продажу.

Як вказано вище, сполуки формули (I) є активними сполуками і інгібують хімазу. Отже, ці сполуки запобігають активації ангіотензину II, ендотеліну, TGF $\beta$ , II1, SCF, колагенази і руйнування білків, таких як тромбін, FN, APO A1,2. Тому їх можна використовувати для попередження і/або лі-

Спирт V можна ввести в реакцію з diketоном II у присутності карбонової кислоти, наприклад, оцтової кислоти, або, переважно, трифторооцтової кислоти в розчиннику, такому як простий ефір або, переважно, дихлорометан при температурі в діапазоні 22-50°C, переважно - при 22°C протягом 1-20 год. і одержати вінілогічну кислоту I.

III) Вихідні речовини формули II можна одержати відповідно до приведеної нижче схеми 3:

кування алергічних, запальних і/або фіброзних захворювань, таких як алергія, астма, оклюзійне ураження периферичних артерій, критична ішемія кінцівок, для пацієнтів з нестабільними атеросклерозними бляшками, нестабільна стенокардія, застійна серцева недостатність, гіпертрофія лівого шлуночку, ішемічне реперфузійне ураження, напад, кардіоміопатія, рестеноз, ревматоїдний артрит, діабетична нефропатія, синдром знервованої товстої кишки, хвороба Крону, атеротромбоз і/або опіки/виразки при діабеті/KIK.

Попередження і/або лікування алергічних, запальних або фіброзних захворювань, переважно - атеротромбозу або астми, є переважним показанням.

Тому дійсний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що включають сполуку, визначену вище, і фармацевтично прийнятний інертний наповнювач.

Дійсний винахід також відноситься до сполук, описаних вище, призначених для застосування як терапевтично активні речовини, переважно - як терапевтично активні речовини, призначені для лікування і/або профілактики алергічних, запальних і/або фіброзних захворювань, переважніше - як терапевтично активні речовини, призначені для лікування і/або профілактики алергії, астми, оклюзійного ураження периферичних артерій, критичної ішемії кінцівок, для пацієнтів з нестабільними атеросклерозними бляшками, нестабільної стенокардії, застійної серцевої недостатності, гіпертрофії лівого шлуночку, ішемічної реперфузійної поразки, нападу, кардіоміопатії, рестенозу, ревматоїдного артрит, діабетичної нефропатії, синдрому знервованої товстої кишки, хвороби Крону, атеротромбозу і/або опіків/виразок при діабеті/KIK.

Дійсний винахід також відноситься до застосування сполук, описаних вище, для приготування лікарських засобів, призначених для терапевтичного і/або профілактичного лікування алергічних, запальних і/або фіброзних захворювань, переважно терапевтичного і/або профілактичного лікування алергії, астми, оклюзійного ураження периферичних артерій, критичної ішемії кінцівок, для пацієнтів з нестабільними атеросклерозними бляшками, нестабільної стенокардії, застійної серце-



вої недостатності, гіпертрофії лівого шлуночку, ішемічної реперфузійної поразки, нападу, кардіоміопатії, рестенозу, ревматоїдного артриту, діабетичної нефропатії, синдрому знервованої товстої кишки, хвороби Крону, атеротромбозу і/або опіків/виразок при діабеті/KIK. Такі лікарські засоби містять сполуку, описану вище.

Дійсний винахід також відноситься до способу і проміжних продуктів для одержання сполук формули (I), а також до способу одержання проміжних продуктів.

Інгібування хімази сполуками, пропонуваними в дійсному винаході, можна продемонструвати за допомогою дослідження пептидного субстрату, описаного нижче в дійсному винаході.

Для хімази вибраний субстрат, що є пептидом AAPF, який містить 4 амінокислоти, що є стандартним субстратом для сполук типу хімотрипсину (сукциніл-Ala-Ala-Pro-Phe-[7-аміно-4-метилкумарин]; Lockhart BE, et al., "Recombinant human mast-cell chymase: an improved procedure for expression in *Pichia pastoris* and purification of the highly active enzyme". Biotechnol Appl Biochem. published as immediate publication 26 May 2004 as manuscript BA20040074)). Пептид чистотою 95% синтезований фірмою Bachem, Bubendorf, Switzerland). Хімазу, виділену з мастоцитів шкіри людини, одержували від фірми Calbiochem (Merck Biosciences, San Diego, California, USA). Використовували буфер для аналізу, що містить 0,15 M NaCl, 0,05 M, Tris-HCl [Tris - трис(гідроксиметиламінометан)], 0,05% CHAPS (3-[(3-холоамідопропіл)-диметиламоніо]-1-пропансульфонат), 0,1 мг/мл гепарину (натрієва сіль гепарину, Sigma, із слизистої оболонки кишечника свині), 0,02 mM субстрату AAPF, 1 nM хімази при pH 7,4. Дослідження проводили в 96-лункових планшетах (Parscard Optiplat), при об'ємі, рівному 0,05 мл, при кімнатній температурі. Активність хімази оцінювали за початковою швидкістю посилення флуоресценції при 340/440 нм (збудження/випромінювання) вільного 7-аміно-4-метилкумарину, що виділяється з субстрату. Інгібування активності сполуками, що інгібують, визначали після попередньої інкубації, що проводилася протягом 30 хв., з хімазою при кімнатній температурі в буфері для аналізу, до якого не додавали субстрат AAPF. Потім додавали субстрат AAPF у вказаній концентрації і починали дослідження.

Значення  $IC_{50}$  для активних сполук, пропонуваних в дійсному винаході, переважно складають приблизно від 1000 до 1 nM, переважно - приблизно від 50 до 1 nM.

Приклад	$IC_{50}$ (nM)
Приклад 3	27
Приклад 6	34
Приклад 10	25
Приклад 13	8

Сполуки формули (I) і/або їх фармацевтично прийнятні солі можна використовувати як лікарські засоби, наприклад, у формі фармацевтичних препаратів для ентерального, парентерального або

місцевого введення. Їх можна вводити, наприклад, перорально, наприклад, у формі таблеток, таблеток з покриттям, драже, капсул з твердого або м'якого желатину, розчинів, емульсій або суспензій, ректально, наприклад, у формі супозиторіїв, парентерально, наприклад, у формі розчинів для ін'єкцій або розчинів для вливання, або місцево, наприклад, у формі мазей, кремів або масел. Пероральне введення є переважним.

Приготування фармацевтичних препаратів можна здійснювати способом, який відомий будь-якому фахівцеві в даній галузі техніки, шляхом внесення описаних сполук формули I і/або їх фармацевтично прийнятних солей, необов'язково в комбінації з іншими терапевтично цінними речовинами, в галенову дозовану форму спільно з підходящими нетоксичними, інертними, терапевтично сумісними твердими або рідкими носіями і при необхідності із звичайними фармацевтичними допоміжними речовинами.

Підходящими носіями є не лише неорганічні носії, але й органічні носії. Так, наприклад, лактозу, кукурудзяний крохмаль або його похідні, тальк, стеаринову кислоту або її солі тощо можна використовувати як носії для таблеток, таблеток з покриттям, драже і капсул з твердого желатину. Для капсул з м'якого желатину підходящими носіями є, наприклад, рослинні олії, воски, жири і напіврідкі і рідкі поліоли (проте залежно від природи активної речовини в разі капсул з м'якого желатину носій зазвичай не потрібний). Носіями, підходящими для приготування розчинів і сиропів, є, наприклад, вода, поліоли, сахароза, інвертний цукор тощо. Носіями, підходящими для розчинів для ін'єкцій, є, наприклад, вода, спирти, поліоли, гліцерин і рослинні олії. Носіями, підходящими для супозиторіїв, є, наприклад, натуральні або затверджені масла, воски, жири і напіврідкі і рідкі поліоли. Носіями, підходящими для препаратів місцевої дії, є гліцерида, напівсинтетичні і синтетичні гліцерида, гідровані масла, рідкі воски, рідкі парафіни, рідкі жирні спирти, стерини, поліетиленгліколи і похідні целюлози.

Як фармацевтичні допоміжні речовини в розгляд включаються звичайні стабілізатори, консерванти, змочуючі і емульгуючі агенти, поліпшуючі консистенцію агенти, поліпшуючі смак агенти, солі для регулювання осмотичного тиску, буферні речовини, солюбілізатори, барвники і маскуючі агенти і антиоксиданти.

Дозування сполук формули (I) може змінюватися в широких межах залежно від захворювання, що піддається лікуванню, віку і індивідуального стану пацієнта і шляху введення і, зрозуміло, у кожному конкретному випадку змінюватиметься відповідно до індивідуальних потреб. Для дорослих пацієнтів в розгляд включається добова доза, що становить приблизно від 1 до 1000 мг, переважно - приблизно від 1 до 300 мг. Залежно від тяжкості захворювання і точного фармакокінетичного профілю сполуку можна вводити у вигляді однієї або декількох разових доз на добу, наприклад, у вигляді 1-3 разових доз.

Фармацевтичні препарати зазвичай містять приблизно 1-500 мг, переважно - 1-100 мг сполуки формули (I).

#### Приклади

Наведені нижче приклади призначені для детальнішої ілюстрації дійсного винаходу. Проте вони не призначені для якого-небудь обмеження об'єму дійсного винаходу.

#### Загальна методика А: Одержання дикетону II

A1. Суміш кислоти VI (30 ммоль) в толуолі (10 мл) обробляли тіонілхлоридом (90 ммоль) і кип'ятили із зворотним холодильником протягом приблизно 1 год. до припинення виділення газу. Суміш випаровували насухо і одержували хлороангідрид кислоти VII, який використовували без додаткового очищення.

A2. До розчину хлороангідриду кислоти VII (30 ммоль) і етоксіацетилену (40% в гексані, 60 ммоль) в діетиловому ефірі (70 мл) при 22°C при перемішуванні додавали триетиламін (50 ммоль) і продовжували перемішування при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 20 год. Суспензію фільтрували, фільтрат випаровували і залишок хроматографували на діоксиді кремнію і одержували складний етиловий ефір VIII.

A3. Суміш складного етилового ефіру VIII (2 ммоль) і водного розчину хлористоводневої кислоти (25%, 1,5 мл) в тетрагідрофурані (2 мл) перемішували при 22°C протягом 16 год. Суміш випаровували і залишок піддавали розподілу між водним розчином хлористоводневої кислоти (1 н.) і етилацетатом. Органічний шар випаровували насухо і хроматографували на діоксиді кремнію і одержували дикетон II.

#### Загальна методика В: Одержання спиртів V

До розчину заміщеного 2-бромонафталіну (10 ммоль) або заміщеного бензотіофену (10 ммоль) в тетрагідрофурані (150 мл) при -78°C додавали н-бутиллітій (1,6 М в н-гексані, 11 ммоль) і перемішування продовжували при -78°C протягом 1 год. (в разі заміщених бензотіофенів перемішування продовжували при 22°C, потім охолоджували до -78°C). Суміш обробляли розчином альдегіду III (10 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл) і перемішування продовжували протягом 30 хв. Реакцію зупиняли насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар випаровували насухо і залишок хроматографували на діоксиді кремнію і одержували спирти V.

Загальна методика С: Реакція сполучення дикетону II, альдегіду III і ароматичної сполуки, такої як індол IV

Розчин дикетону II (1 ммоль), альдегіду III (1,3 ммоль) та індолу IV (1 ммоль) в оцтовій кислоті (4 мл) перемішували при 22°C протягом 16 год. Суспензію фільтрували і залишок промивали пентаном. Якщо не випадав осад, то розчин очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія) (RP-18,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ , градієнтний режим) і одержували вінілогічні кислоти I.

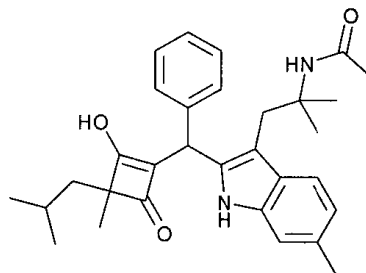
Загальна методика D: Реакція сполучення дикетону II і спирту V

Розчин дикетону II (0,2 ммоль) і спирту V (0,2 ммоль) в дихлорометану (2 мл) додавали до три-

фторооцтової кислоти (0,4 ммоль) і перемішування продовжували при 22°C протягом 6 год. Суспензію випаровували і залишок промивали н-пентаном. Якщо не випадав осад, то розчин очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (RP-18,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ , градієнтний режим) і одержували вінілогічні кислоти I.

#### Приклад 1

N-(2-{2-[(2-Гідрокси-3-ізобутил-3-метил-4-оксоциклобут-1-еніл)-фенілметил]-6-метил-1H-індол-3-іл}-1,1-диметилетил)-ацетамід



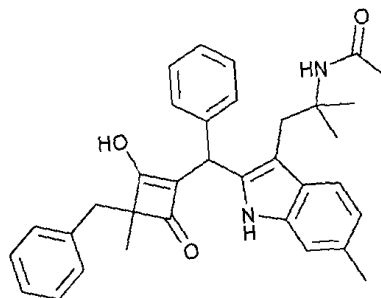
1.1. З використанням загальної методики А 2,4-диметилпентанову кислоту перетворювали на 2-ізобутил-2-метилциклобутан-1,3-діон, який одержували у вигляді коричневого масла. МС (мас-спектрометрія): 153,4 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).

1.2. Розчин 1,1-диметил-2-(6-метил-1H-індол-3-іл)-етиламіну (2 ммоль, одержували так, як описано в публікації 2) і ангідриду оцтової кислоти (2,2 ммоль) в дихлорометані (3 мл) обробляли триетиламіном (6 ммоль) і суміш перемішували при 22°C протягом 18 год. Суміш промивали водним розчином хлористоводневої кислоти (1 н.), органічний шар сушили і випаровували і одержували N-[1,1-диметил-2-(6-метил-1H-індол-3-іл)-етил]-ацетамід у вигляді коричневої твердої речовини. МС: 243,2 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).

1.3. З використанням загальної методики С 2-ізобутил-2-метилциклобутан-1,3-діон вводили в реакцію з бензальдегідом і N-[1,1-диметил-2-(6-метил-1H-індол-3-іл)-етил]-ацетамідом і одержували N-(2-{2-[(2-гідрокси-3-ізобутил-3-метил-4-оксоциклобут-1-еніл)-фенілметил]-6-метил-1H-індол-3-іл}-1,1-диметилетил)-ацетамід у вигляді блідо-коричневої твердої речовини. МС: 485,6 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).

#### Приклад 2

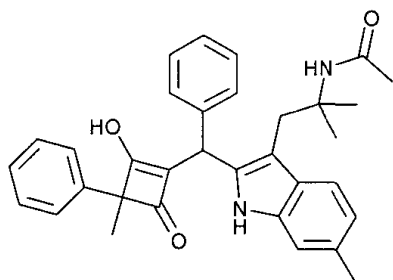
N-(2-{2-[(3-Бензил-2-гідрокси-3-метил-4-оксоциклобут-1-еніл)-фенілметил]-6-метил-1H-індол-3-іл}-1,1-диметилетил)-ацетамід



З використанням загальної методики С 2-бензил-2-метилциклобутан-1,3-діон (публікація 1) вводили в реакцію з бензальдегідом і N-[1,1-диметил-2-(6-метил-1Н-індол-3-іл)-етил]-ацетамідом (з прикладу 1.2) і одержували шукану сполуку у вигляді червоної твердої речовини. МС: 519,5 ([М-Н]<sup>+</sup>).

Приклад 3

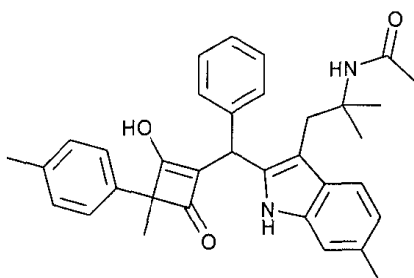
N-(2-{2-[(2-Гідрокси-3-метил-4-оксо-3-фенілциклобут-1-еніл)-фенілметил]-6-метил-1Н-індол-3-іл}-1,1-диметилетил)-ацетамід



З використанням загальної методики С 2-метил-2-фенілциклобутан-1,3-діон (публікація 1) вводили в реакцію з бензальдегідом і N-[1,1-диметил-2-(6-метил-1Н-індол-3-іл)-етил]-ацетамідом (з прикладу 1.2) і одержували шукану сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. МС: 505,5 ([М-Н]<sup>+</sup>).

Приклад 4

N-(2-{2-[(2-Гідрокси-3-метил-4-оксо-3-п-толілциклобут-1-еніл)-фенілметил]-6-метил-1Н-індол-3-іл}-1,1-диметилетил)-ацетамід

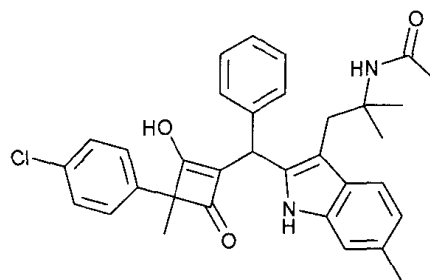


4.1. З використанням загальної методики А 2-п-толілпропіонову кислоту перетворювали на 2-метил-2-п-толілциклобутан-1,3-діон, який одержували у вигляді коричневого масла. МС: 187,4 ([М-Н]<sup>+</sup>).

4.2. З використанням загальної методики С 2-метил-2-п-толілциклобутан-1,3-діон вводили в реакцію з бензальдегідом і N-[1,1-диметил-2-(6-метил-1Н-індол-3-іл)-етил]-ацетамідом (з прикладу 1.2) і одержували N-(2-{2-[(2-гідрокси-3-метил-4-оксо-3-п-толілциклобут-1-еніл)-фенілметил]-6-метил-1Н-індол-3-іл}-1,1-диметилетил)-ацетамід у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. МС: 519,5 ([М-Н]<sup>+</sup>).

Приклад 5

N-[2-(2-{[3-(4-Хлорфеніл)-2-гідрокси-3-метил-4-оксоциклобут-1-еніл]-фенілметил]-6-метил-1Н-індол-3-іл)-1,1-диметилетил]-ацетамід

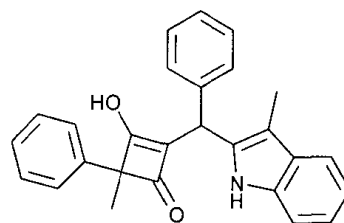


5.1. З використанням загальної методики А 2-(4-хлорфеніл)-пропіонову кислоту перетворювали на 2-(4-хлорфеніл)-2-метилциклобутан-1,3-діон, який одержували у вигляді коричневого масла. МС: 206,9 ([М-Н]<sup>+</sup>).

5.2. З використанням загальної методики С 2-(4-хлорфеніл)-2-метилциклобутан-1,3-діон вводили в реакцію з бензальдегідом і N-[1,1-диметил-2-(6-метил-1Н-індол-3-іл)-етил]-ацетамідом (з прикладу 1.2) і одержували N-[2-(2-{[3-(4-хлорфеніл)-2-гідрокси-3-метил-4-оксоциклобут-1-еніл]-фенілметил]-6-метил-1Н-індол-3-іл)-1,1-диметилетил]-ацетамід у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. МС: 539,5 ([М-Н]<sup>+</sup>).

Приклад 6

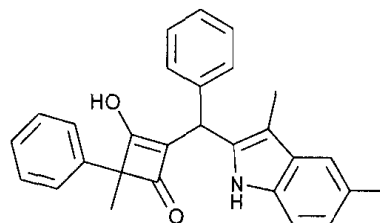
3-Гідрокси-4-метил-2-[(3-метил-1Н-індол-2-іл)-фенілметил]-4-фенілциклобут-2-енон



З використанням загальної методики С 2-метил-2-фенілциклобутан-1,3-діон (публікація 1) вводили в реакцію з бензальдегідом і 3-метил-1Н-індолом і одержували шукану сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. МС: 392,3 ([М-Н]<sup>+</sup>).

Приклад 7

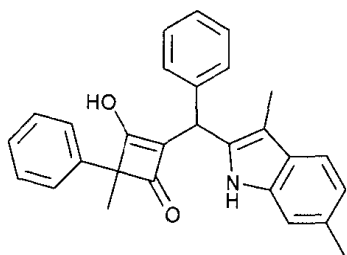
2-[(3,5-Диметил-1Н-індол-2-іл)-фенілметил]-3-гідрокси-4-метил-4-фенілциклобут-2-енон



З використанням загальної методики С 2-метил-2-фенілциклобутан-1,3-діон (публікація 1) вводили в реакцію з бензальдегідом і 3,5-диметил-1Н-індолом (публікація 3) і одержували шукану сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. МС: 406,5 ([М-Н]<sup>+</sup>).

Приклад 8

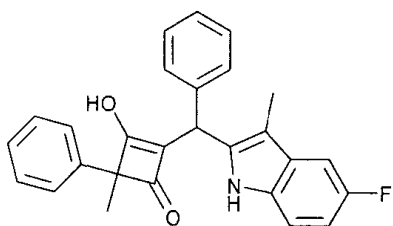
2-[(3,6-Диметил-1H-індол-2-іл)-фенілметил]-3-гідрокси-4-метил-4-фенілциклобут-2-енон



З використанням загальної методики С 2-метил-2-фенілциклобутан-1,3-діон (публікація 1) вводили в реакцію з бензальдегідом і 3,6-диметил-1H-індолом (публікація 4) і одержували шукану сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. МС: 406,4 ([M-H]<sup>-</sup>).

Приклад 9

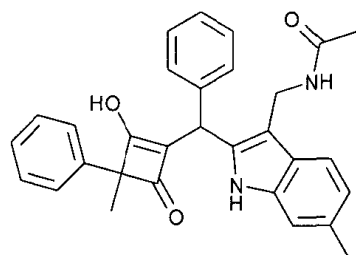
2-[(5-Фторо-3-метил-1H-індол-2-іл)-фенілметил]-3-гідрокси-4-метил-4-фенілциклобут-2-енон



З використанням загальної методики С 2-метил-2-фенілциклобутан-1,3-діон (публікація 1) вводили в реакцію з бензальдегідом і 5-фторо-3-метил-1H-індолом і одержували шукану сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. МС: 410,3 ([M-H]<sup>-</sup>).

Приклад 10

N-{2-[(2-Гідрокси-3-метил-4-оксо-3-фенілциклобут-1-еніл)-фенілметил]-6-метил-1H-індол-3-ілметил}-ацетамід



10.1. До розчину 6-метил-1H-індол-3-карбальдегіду (0,96 г, публікація 5) в етанолі (30 мл) при 22°C додавали гідроксиламін гідрохлорид (0,46 г) і ацетат натрію (0,54 г) і суміш перемішували протягом 3 год. Суміш випаровували і залишок розтирали з водою і сумішшю дихлорометан/н-гептан (1:1) і сушили і одержували 6-метил-1H-індол-3-карбальдегідоксим (0,96 г) у вигляді рожевої твердої речовини. МС: 175,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

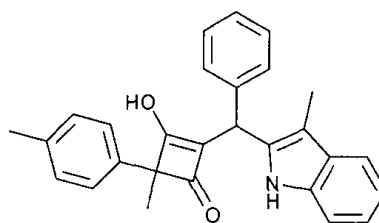
10.2. До суміші 6-метил-1H-індол-3-карбальдегідоксиму (0,66 г) і NiCl<sub>2</sub> 6 H<sub>2</sub>O (0,97 г) в метанолі (60 мл) при 22°C порціями додавали борогідрид натрію (3,04 г). Суспензію фільтрували і фільтрат випаровували. Залишок піддавали розподілу між водним розчином NH<sub>3</sub> (1%) і етилацетатом, органічний шар сушили і випаровували і одержували неочищений С-(6-метил-1H-індол-3-іл)-метиламін у вигляді жовтої напівтвердої речовини (0,68 г).

10.3. До розчину С-(6-метил-1H-індол-3-іл)-метиламіну (0,24 г) в дихлорометані (4 мл) додавали ангідрид оцтової кислоти (0,14 мл) і піридин (0,13 мл) і перемішування продовжували при 22°C протягом 20 хв. Суміш промивали водним розчином HCl (1 н.), органічний шар сушили і випаровували. Залишок хроматографували на діоксиді кремнію з використанням суміші дихлорометан/метанол (70:1) і одержували N-(6-метил-1H-індол-3-ілметил)-ацетамід у вигляді безбарвної спіненої речовини (0,15 г). МС: 203,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

10.4. З використанням загальної методики С 2-метил-2-фенілциклобутан-1,3-діон (публікація 1) вводили в реакцію з бензальдегідом і N-(6-метил-1H-індол-3-ілметил)-ацетамідом і одержували N-{2-[(2-гідрокси-3-метил-4-оксо-3-фенілциклобут-1-еніл)-фенілметил]-6-метил-1H-індол-3-ілметил}-ацетамід у вигляді блідо-червоної твердої речовини. МС: 463,4 ([M-H]<sup>-</sup>).

Приклад 11

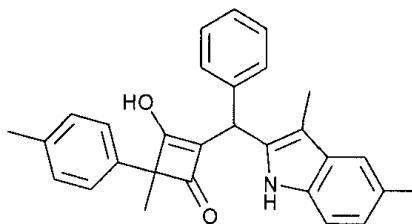
3-Гідрокси-4-метил-2-[(3-метил-1H-індол-2-іл)-фенілметил]-4-п-толілциклобут-2-енон



З використанням загальної методики С 2-метил-2-п-толілциклобутан-1,3-діон (з прикладу 4.1) вводили в реакцію з бензальдегідом і 3-метил-1H-індолом і одержували шукану сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. МС: 406,6 ([M-H]<sup>-</sup>).

Приклад 12

2-[(3,5-Диметил-1H-індол-2-іл)-фенілметил]-3-гідрокси-4-метил-4-п-толілциклобут-2-енон

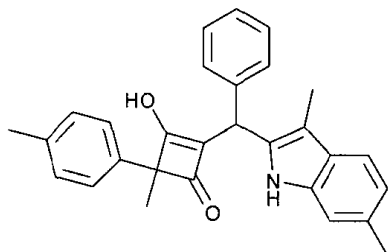


З використанням загальної методики С 2-метил-2-п-толілциклобутан-1,3-діон (з прикладу 4.1) вводили в реакцію з бензальдегідом і 3,5-диметил-1H-індолом (публікація 3) і одержували

шукану сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. МС: 420,5 ([M-H]<sup>-</sup>).

Приклад 13

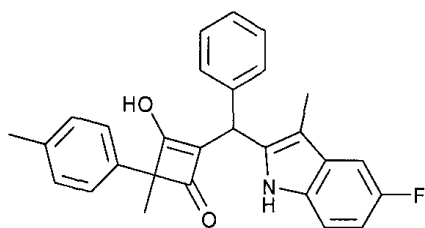
2-[(3,6-Диметил-1H-індол-2-іл)-фенілметил]-3-гідрокси-4-метил-4-п-толілциклобут-2-енон



З використанням загальної методики С 2-метил-2-п-толілциклобутан-1,3-діон (з прикладу 4.1) вводили в реакцію з бензальдегідом і 3,6-диметил-1H-індолом (публікація 4) і одержували шукану сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. МС: 420,5 ([M-H]<sup>-</sup>).

Приклад 14

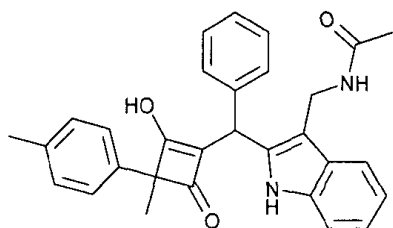
2-[(5-Фторо-3-метил-1H-індол-2-іл)-фенілметил]-3-гідрокси-4-метил-4-п-толілциклобут-2-енон



З використанням загальної методики С 2-метил-2-п-толілциклобутан-1,3-діон (з прикладу 4.1) вводили в реакцію з бензальдегідом і 5-фторо-3-метил-1H-індолом і одержували шукану сполуку у вигляді червоної твердої речовини. МС: 424,5 ([M-H]<sup>-</sup>).

Приклад 15

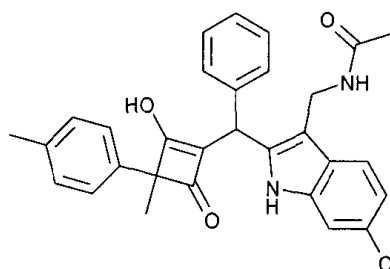
N-{2-[(2-Гідрокси-3-метил-4-оксо-3-п-толілциклобут-1-еніл)-фенілметил]-1H-індол-3-ілметил}-ацетамід



З використанням загальної методики С 2-метил-2-п-толілциклобутан-1,3-діон (з прикладу 4.1) вводили в реакцію з бензальдегідом і N-(1H-індол-3-ілметил)-ацетамідом (публікація 6) і одержували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. МС: 463,4 ([M-H]<sup>-</sup>).

Приклад 16

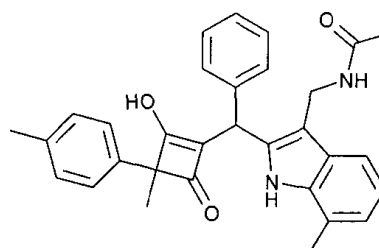
N-[6-хлор-2-[(2-гідрокси-3-метил-4-оксо-3-п-толілциклобут-1-еніл)-фенілметил]-1H-індол-3-ілметил]-ацетамід



З використанням загальної методики С 2-метил-2-п-толілциклобутан-1,3-діон (з прикладу 4.1) вводили в реакцію з бензальдегідом і N-(6-хлор-1H-індол-3-ілметил)-ацетамідом (одержували з С-(6-хлор-1H-індол-3-іл)-метиламіну шляхом ацилювання відповідно до прикладу 1.2) і одержували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. МС: 497,3 ([M-H]<sup>-</sup>).

Приклад 17

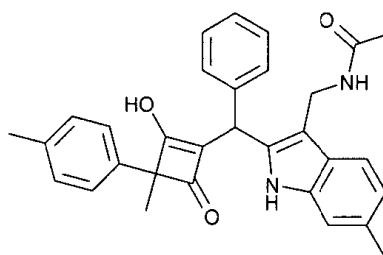
N-{2-[(2-Гідрокси-3-метил-4-оксо-3-п-толілциклобут-1-еніл)-фенілметил]-7-метил-1H-індол-3-ілметил}-ацетамід



З використанням загальної методики С 2-метил-2-п-толілциклобутан-1,3-діон (з прикладу 4.1) вводили в реакцію з бензальдегідом і N-(7-метил-1H-індол-3-ілметил)-ацетамідом (одержували з 7-метил-1H-індол-3-карбальдегіду відповідно до прикладів 10.1-10.3) і одержували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. МС: 477,4 ([M-H]<sup>-</sup>).

Приклад 18

N-{2-[(2-Гідрокси-3-метил-4-оксо-3-п-толілциклобут-1-еніл)-фенілметил]-6-метил-1H-індол-3-ілметил}-ацетамід

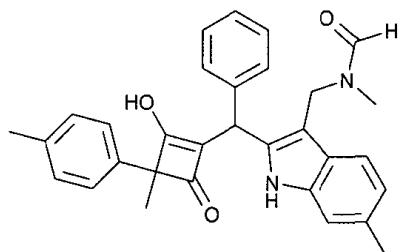


З використанням загальної методики С 2-метил-2-п-толілциклобутан-1,3-діон (з прикладу 4.1) вводили в реакцію з бензальдегідом і N-(6-

метил-1H-індол-3-ілметил)-ацетамідом (з прикладу 10.3) і одержували шукану сполуку у вигляді блідо-червоної твердої речовини. МС: 477,3 ([M-H]<sup>-</sup>).

Приклад 19

N-{2-[(2-Гідрокси-3-метил-4-оксо-3-п-толілциклобут-1-еніл)-фенілметил]-6-метил-1H-індол-3-ілметил}-N-метилформамід



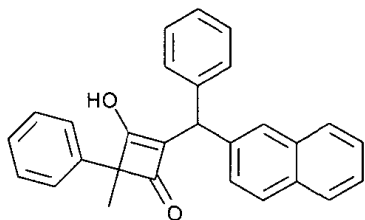
19.1. До суспензії 6-метил-1H-індол-3-карбальдегіду (0,96 г, публікація 5) в метанолі (15 мл) при 22°C додавали оцтову кислоту (1,7 мл) і розчин метиламіну в тетрагідрофурі (2 М, 12,0 мл). Після перемішування протягом 1 год. 5 порціями додавали ціаноборогідрид натрію (0,76 г) і перемішування продовжували протягом 2 год. Суміш випаровували і залишок піддавали розподілу між водним розчином хлористоводневої кислоти (1 н.) і дихлорометаном. За допомогою гідроксиду натрію значення рН водного шару доводили до 14, потім водний шар екстрагували дихлорометаном. Органічний шар сушили і випаровували і одержували неочищений метил-(6-метил-1H-індол-3-ілметил)-амін.

19.2. До розчину неочищеного метил-(6-метил-1H-індол-3-ілметил)-аміну (87 мг) в ацетонітрилі (1 мл) додавали діізопропілетиламін (0,25 мл) і 4-нітрофенілформат (90 мг) і перемішування продовжували протягом 3 год. Суміш розбавляли метанолом і оцтову кислоту випаровували і залишок хроматографували на діоксиді кремнію з використанням суміші н-гептан/АсОEt (1:1) і одержували N-метил-N-(6-метил-1H-індол-3-ілметил)-формамід у вигляді безбарвного масла. МС: 202,9 ([M]<sup>+</sup>).

19.3. З використанням загальної методики С 2-метил-2-п-толілциклобутан-1,3-діон (з прикладу 4.1) вводили в реакцію з бензальдегідом і N-метил-N-(6-метил-1H-індол-3-ілметил)-формамідом і одержували шукану сполуку у вигляді червоної твердої речовини. МС: 476,6 ([M-H]<sup>-</sup>).

Приклад 20

3-Гідрокси-4-метил-2-(нафталін-2-ілфенілметил)-4-фенілциклобут-2-енон

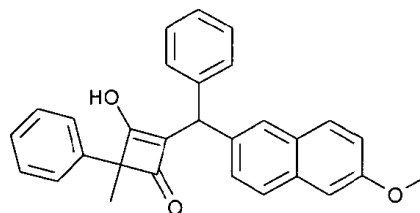


20.1. З використанням загальної методики В 2-бромонафталін вводили в реакцію з бензальдегідом і одержували нафталін-2-ілфенілметанол у вигляді безбарвної твердої речовини.

20.2. З використанням загальної методики D 2-метил-2-фенілциклобутан-1,3-діон (публікація 1) вводили в реакцію з нафталін-2-ілфенілметанолом і одержували шукану сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. МС: 389,5 ([M-H]<sup>-</sup>).

Приклад 21

3-Гідроксі-2-[(6-метоксинафталін-2-іл)-фенілметил]-4-метил-4-фенілциклобут-2-енон

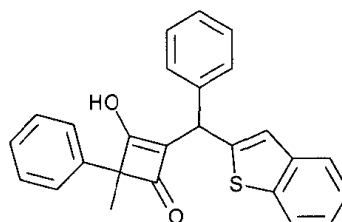


21.1. З використанням загальної методики В 2-бromo-6-метоксинафталін вводили в реакцію з бензальдегідом і одержували (6-метоксинафталін-2-іл)-фенілметанол у вигляді безбарвної твердої речовини.

21.2. З використанням загальної методики D 2-метил-2-фенілциклобутан-1,3-діон (публікація 1) вводили в реакцію з (6-метоксинафталін-2-іл)-фенілметанолом і одержували шукану сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. МС: 419,3 ([M-H]<sup>-</sup>).

Приклад 22

2-(Бензо[b]тіофен-2-ілфенілметил)-3-гідрокси-4-метил-4-фенілциклобут-2-енон

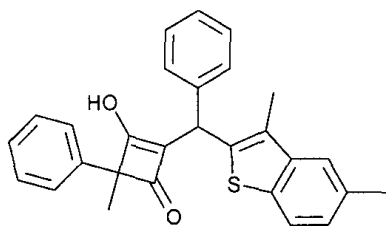


22.1. З використанням загальної методики В бензо[b]тіофен вводили в реакцію з бензальдегідом і одержували бензо[b]тіофен-2-ілфенілметанол у вигляді безбарвної твердої речовини. МС: 223,1 ([M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>).

22.2. З використанням загальної методики D 2-метил-2-фенілциклобутан-1,3-діон (публікація 1) вводили в реакцію з бензо[b]тіофен-2-ілфенілметанолом і одержували шукану сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. МС: 395,3 ([M-H]<sup>-</sup>).

Приклад 23

2-[(3,5-Диметилбензо[b]тіофен-2-іл)-фенілметил]-3-гідрокси-4-метил-4-фенілциклобут-2-енон

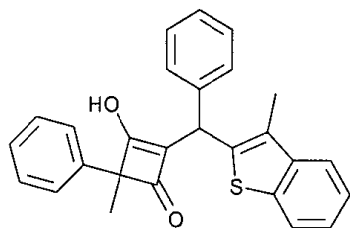


23.1. З використанням загальної методики В 3,5-диметилбензо[б]тіофен вводили в реакцію з бензальдегідом і одержували (3,5-диметилбензо[б]тіофен-2-іл)-фенілметанол у вигляді безбарвного масла. МС: 251,4 ( $[M+H-H_2O]^+$ ).

23.2. З використанням загальної методики D 2-метил-2-фенілциклобутан-1,3-діон (публікація 1) вводили в реакцію з (3,5-диметилбензо[б]тіофен-2-іл)-фенілметанолом і одержували шукану сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. МС: 423,5 ( $[M-H]^-$ ).

Приклад 24

3-Гідрокси-4-метил-2-[(3-метилбензо[б]тіофен-2-іл)-фенілметил]-4-фенілциклобут-2-енон

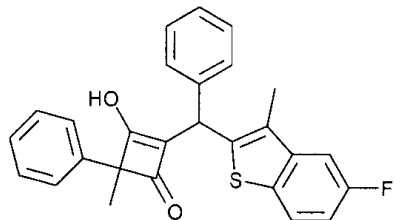


24.1. З використанням загальної методики В 3-метилбензо[б]тіофен вводили в реакцію з бензальдегідом і одержували (3-метилбензо[б]тіофен-2-іл)-фенілметанол у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. МС: 236,8 ( $[M+H-H_2O]^+$ ).

24.2. З використанням загальної методики D 2-метил-2-фенілциклобутан-1,3-діон (публікація 1) вводили в реакцію з (3-метилбензо[б]тіофен-2-іл)-фенілметанолом і одержували шукану сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. МС: 409,5 ( $[M-H]^-$ ).

Приклад 25

2-[(5-Фторо-3-метилбензо[б]тіофен-2-іл)-фенілметил]-3-гідрокси-4-метил-4-фенілциклобут-2-енон



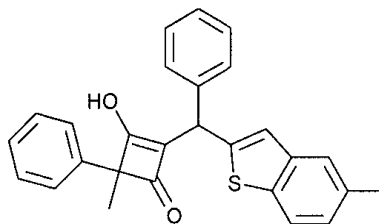
25.1. З використанням загальної методики В 5-фторо-3-метилбензо[б]тіофен вводили в реакцію з бензальдегідом і одержували (5-фторо-3-

метилбензо[б]тіофен-2-іл)-фенілметанол у вигляді блідо-жовтого масла. МС: 255,3 ( $[M+H-H_2O]^+$ ).

25.2. З використанням загальної методики D 2-метил-2-фенілциклобутан-1,3-діон (публікація 1) вводили в реакцію з (5-фторо-3-метилбензо[б]тіофен-2-іл)-фенілметанолом і одержували шукану сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. МС: 427,5 ( $[M-H]^-$ ).

Приклад 26

3-Гідрокси-4-метил-2-[(5-метилбензо[б]тіофен-2-іл)-фенілметил]-4-фенілциклобут-2-енон

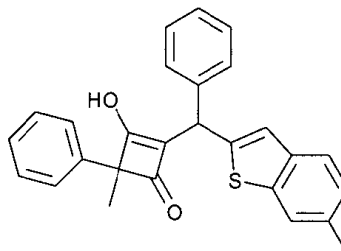


26.1. З використанням загальної методики В 5-метилбензо[б]тіофен вводили в реакцію з бензальдегідом і одержували (5-метилбензо[б]тіофен-2-іл)-фенілметанол у вигляді безбарвної твердої речовини. МС: 237,1 ( $[M+H-H_2O]^+$ ).

26.2. З використанням загальної методики D 2-метил-2-фенілциклобутан-1,3-діон (публікація 1) вводили в реакцію з (5-метилбензо[б]тіофен-2-іл)-фенілметанолом і одержували шукану сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. МС: 409,3 ( $[M-H]^-$ ).

Приклад 27

3-Гідрокси-4-метил-2-[(6-метилбензо[б]тіофен-2-іл)-фенілметил]-4-фенілциклобут-2-енон



27.1. З використанням загальної методики В 6-метилбензо[б]тіофен вводили в реакцію з бензальдегідом і одержували (6-метилбензо[б]тіофен-2-іл)-фенілметанол у вигляді майже білої твердої речовини. МС: 236,9 ( $[M+H-H_2O]^+$ ).

27.2. З використанням загальної методики D 2-метил-2-фенілциклобутан-1,3-діон (публікація 1) вводили в реакцію з (6-метилбензо[б]тіофен-2-іл)-фенілметанолом і одержували шукану сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. МС: 409,3 ( $[M-H]^-$ ).

Приклад А

Таблетки з плівковим покриттям, що містять приведені нижче інгредієнти, можна виготовити за звичайною методикою:

Інгредієнти	У таблетці	
Ядро:		

Сполука формули (I)	10,0мг	200,0 мг
Мікрокристалічна целюлоза	23,5 мг	43,5 мг
Гідратована лактоза	60,0 мг	70,0 мг
Повідон К30	12,5 мг	15,0 мг
Натрієва сіль гліколята крохмалю	12,5 мг	17,0 мг
Стеарат магнію	1,5 мг	4,5 мг
(Маса ядра)	120,0 мг	350,0 мг
Плівкове покриття:		
Гідроксипропілметилцелюлоза	3,5 мг	7,0 мг
Пропіленгліколь 6000	0,8 мг	1,6 мг
Тальк	1,3 мг	2,6 мг
Оксид заліза (жовтий)	0,8 мг	1,6 мг
Діоксид титану	0,8 мг	1,6 мг

Активний інгредієнт просіюють і змішують з мікрокристалічною целюлозою і суміш гранулюють з розчином полівінілпіролідону у воді. Гранулят змішують з натрієвою сіллю гліколята крохмалю і стеаратом магнію і пресують і одержують ядра масою 120 або 350 мг відповідно. На ядра наносять шар лаку за допомогою водного розчину/суспензії вказаного вище матеріалу, призначеного для нанесення плівкового покриття.

#### Приклад В

Капсули, що містять приведені нижче інгредієнти, можна виготовити за звичайною методикою:

Інгредієнти	У капсулі
Сполука формули (I)	25,0 мг
Лактоза	150,0 мг
Кукурудзяний крохмаль	20,0 мг
Тальк	5,0 мг

Інгредієнти просіюють і змішують і поміщають в капсули розміру 2.

#### Приклад С

Розчини для ін'єкції можуть володіти наступним складом:

Сполука формули (I)	3,0 мг
Пропіленгліколь 400	150,0 мг
Оцтова кислота	Кількість, необхідна для рН5,0 встановлення
Вода для розчинів для ін'єкцій	до 1,0 мл

Активний інгредієнт розчиняють в суміші поліетиленгліколю 400 і води для ін'єкцій (частина). Значення рН доводять до 5,0 за допомогою оцтової кислоти. Об'єм розчину доводять до 1,0 мл шляхом додавання кількості води, що залишилася. Розчин фільтрують, поміщають в ампули з відповідним надлишком і стерилізують.

#### Приклад Д

Капсули з м'якого желатину, що містять приведені нижче компоненти, можна виготовити за звичайною методикою:

Вміст капсули	
Сполука формули (I)	5,0 мг
Жовтий віск	8,0 мг
Гідроване соєве масло	8,0 мг
Частково гідровані рослинні олії	34,0 мг
Соєве масло	110,0 мг
Маса вмісту капсули	165,0 мг
Желатинова капсула	
Желатин	75,0 мг
Гліцерин 85%	32,0 мг
Каріон 83	8,0 мг (суха речовина)
Діоксид титану	0,4 мг
Оксид заліза, жовтий	1,1 мг

Активний інгредієнт розчиняють в теплому розплаві останніх компонентів і суміш поміщають в капсули з м'якого желатину підходящого розміру. Заповнені капсули з м'якого желатину обробляють за звичайною методикою.

#### Приклад Е

Пакетики, що містять приведені нижче компоненти, можна виготовити за звичайною методикою:

Сполука формули (I)	50,0 мг
Лактоза, тонкоподрібнений порошок	1015,0 мг
Мікрокристалічна целюлоза (AVICEL PH 102)	1400,0 мг
Натрієва сіль карбоксиметилцелюлози	14,0 мг
Полівінілпіролідон К30	10,0 мг
Стеарат магнію	10,0мг
Смакові добавки	1,0 мг

Активний інгредієнт змішують з лактозою, мікрокристалічною целюлозою і натрієвою сіллю карбоксиметилцелюлози і гранулюють з розчином полівінілпіролідону у воді. Гранулят змішують із стеаратом магнію і смаковими добавками і поміщають в пакетики.



