

Цей винахід стосується орто-заміщених фенільних сполук як інгібіторів простагландин синтази, фармацевтичних композицій, що включають такі сполуки і методів використання таких сполук як 10 протизапальних та жарознижуючих засобів.

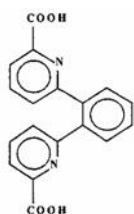
Нестероїдні протизапальні ліки (NSAID) були головним засобом протизапальної і жарознижуючої терапії протягом більш як 200 років (Weissman G., Scientific American: 84-90, 1991). Функціонують NSAID через інгібування біосинтезу простагландинів (Vane J.R., Nature - New Biology: 231, 232-235, 1971). Для цих агентів характерна дія як інгібіторів циклооксигенази (простагландин G/H синтази). Циклооксигеназа є першим ферментом каскаду арахідонової кислоти, що веде до простагландинів рядів D₂, E₂ та F_{2a}. Крім того, простагландин (PGI₂) та тромбксани A₂ та B₂ є похідними інтермедіа-ту PGHS₂, що генерується циклооксигеназою (Prostaglandins and Related Substances - A Practical Approach (1987). Benedetto C, McDonald-Gibson R.G. Nigam S. and Slater T.F., eds. IRL Press, Washington, DC). Ці метаболіти арахідонової кислоти залучені до процесів болю, лихоманки, коагуляції крові та запалення. Окрім того, простагландини відповідають за цілісність слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (Cryer B. and Friedman M., Arch. Intern. Med. 152, 1145-1156 1992) та функцію нирок, особливо в умовах стресу (Whelton A. and Hamilton C.M. J.Clin. Pharmacol. 31, 588-598, 1994). Таким чином, агенти, що викликають інгібування ферменту циклооксигенази, мають виключні протизапальні та знеболюючі властивості завдяки блокуванню продукції медіаторів запалення та болю, але, з урахуванням механізму їх дії, ці ж самі агенти мають побічний ефект, пов'язаний з їх шлунково-кишковою та нирковою функцією. Мінімізація або ж усунення цих перешкод в новій терапії призводить до того, що має рацію пошук "безпечного" NSAID з поліпшеним шлунково-кишковим (GI) та нирковим профілем (Vane J.R., Nature 367, 215-216, 1994).

Дотепер припускалося, що тільки один ізофермент циклооксигенази має відповідальність за всю активність простагландин G/H₂ синтази. Проте, нещодавно описано ідентифіковану, мітоген-індуцибельну форму цього фермента, що її названо циклооксигеназою 2 (Cox 2) (Xie W., Chipman J.G., Robertson D.L., Erickson R.L. and Simmons D.L., Proc. Natl. Acad. Sci. 88, 2692-2696, 1991; Kujubu D.A., Fletcher B.S., Vamum B.C., Lim R.W. and Herschman H.R., J.Biol. Chem., 266(20) 12866-12872, 1991; Hla T. and Neilson K., Proc. Natl. Acad. Sci. 89, 7384-7388, 1991; Xie W., Robertson D.L. and Simmons D.L., Drug Development Research 25, 249-265, 1992). Cox 2 виявляє фізичні та біологічні властивості, відмінні від класичних зразків циклооксигенази, Cox 1. Розподіл Cox 2 на рівні тканин і клітин, що супроводжується її регулярною експресією, свідчить про її залученість до реакцій на запалення та станів хвороби, таких як ревматоїдний артрит, в той час як експресія Cox 1 є відповідальною за конститутивні функції. Виходячи з розподілу між Cox 1 та Cox 2, висунуто раніше гіпотезу, що пояснює ефект NSAID, покладаючись, лише на один ізофермент, слід поставити під сумнів. Особливо, коли протизапальна та знеболююча дія NSAID, що є ознакою виключно інгібування головного ізофермента Cox 1, не може бути поясненям. Фактично, більш імовірна гіпотеза полягає в тому, що протизапальну та знеболюючу дію більшості NSAID у відповідь на хронічний стимул можна взяти до уваги при інгібуванні індукцибельних різновидів Cox 2, в той час як шлунково-кишкові та ниркові перешкоди використання існуючих NSAID виникають завдяки ферменту Cox 1, що істотно експресується (Vane J.R., Nature: 367, 215-216, 1994). Таким чином, слід чекати, що агенти, котрі мають здатність селективного або специфічного інгібування Cox 2, забезпечуватимуть ліпший стан із побічним шлунково-кишковим та нирковим ефектом, зберігаючи при цьому високий рівень протизапальної, жарознижуючої та знеболюючої активності.

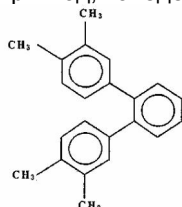
Потенціал для більш безпечних NSAID із селективним інгібуванням оцінювався як активність сполук на очищених препаратах ферменту. Переважне інгібування або ізофермента, або така ж, інгібіторна потенція було отримано для колекції терапевтично корисних NSAID (DeWitt, D.L., Meade E.A., and Smith W.L., Amer. J. Med. 95, (Suppl. 2A), 40S-44S, 1993). однак, тільки одна сполука з цієї колекції продемонструвала селективність до Cox 2, а саме 6-метокси-нафтилоцтова кислота (6MNA), активний метаболіт небуметону. Також було описано кілька інших агентів з подібною селективністю до Cox 2, включаючи BF389 (Mitchell J.A., Akaraseenot P., Thiernemann C, Flower R.J., and Vane J.R., Proc. Natl. Acad. Sci. 90, 11693-11697, 1994) та NS-398 (Futaki N., Takahashi S., Yokayama M., Arai I., Higuchi S., and Otomo S., Prostaglandins 47, 55-59, 1994; Masferrer J.L., Zuieifel B.S., Manning P.T., Hauser S.D., Leaky K.M., Smith W.G., Isakson P.C., and Seibert K., Proc. Natl. Acad. Sci. 91, 3228-3232, 1994). Для останньої сполуки селективне інгібування Cox 2 блокувало простагландиновий синтез, що супроводжує запалення у відповідь на ірландський мох (істивна водорість), *in vivo*, але не блокувало шлунковий простагландиновий синтез, не призводячи до жодного шлункового враження (Masferrer et al., vide supra, див. вище).

Ці знахідки свідчать на користь підстави того, що селективні інгібітори Cox 2 матимуть потужні протизапальні властивості та поліпшений профіль безпеки. Детальні рутинні дослідження виявили, що NS-398 поряд з іншим селективним інгібітором Cox 2, Dup 697, досягають своєї селективності через унікальний процес (Copeland R.A., Williams J.M., Giannaras J., Nurnberg S., Covington M., Pinto D., and Trzaskos J.M., Mechanism of Selective Inhibition of the Inducible Isoform of Prostaglandin G/H Synthase, прийнято до друку). Інгібування є конкурентним по відношенню до обох ізоферментів, але виглядає селективним, залежним від часу по відношенню до Cox 2, призводячи до збільшення інгібування за умов довшої експозиції. Залежність від часу призводить до винятково звуження інгібування приєднання, яке можна обернути тільки з наступною денатурацією фермента та екстракцією органічними розчинниками.

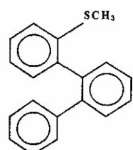
Newkome G.R. et al., (J.Org.Chem. 1980, 45, 4380) повідомляють про біс-(5-карбокси-2-піридил)-бензоли, проте взиск з цих сполук не виявлено.



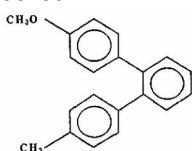
Bushby et al., (J.Chem. Soc. Perkin Trans. I 721, 1986) описують синтез заміщених терфенілів, включаючи приклад, наведений нижче.



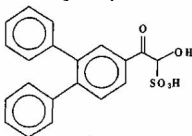
Hori et al., (Chem. Pharm. Bull. 22(9), 2020, 1974) повідомляють про синтез терфенілів, включаючи 2-феніл-2'-метилтіо-1-біфеніл.



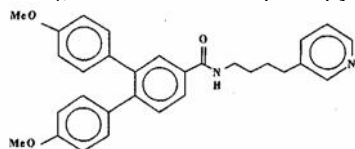
Kemp et al., (J.Org. Chem, 46, 5441, 1981) повідомляють про синтез 4-метоксифеніл-(4'-алкілфеніл)-бензолів.



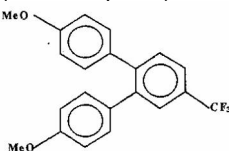
Floyd et al., U.S. Patent No.4 613 611 виявили активність α -гідрокси- β -оксо-[1,1':2',1''-терфеніл]-4-етансульфонової кислоти для використання при Diabetes Mellitus.



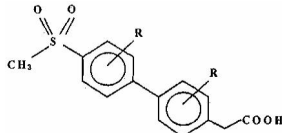
Орто-біс-(диметоксифеніл)-бензол-карбоксаміди, як повідомлялося (Tilley, et al., J.Med. Chem. 32, 1814, 1989), є антагоністами фактору пластинчастої активації.



Європейська патентна заявка EP130045, що опублікована 2.01.1985 повідомляє про заміщені біс-(метоксифеніл)-бензоли як знеболюючі та протизапальні агенти.



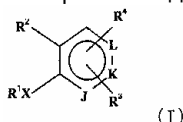
Патент США No.3 624 142 виявляє 4-метилсульфоніл-біфенілоцтові кислоти в якості протизапальних агентів.



Жодне з вищенаведених посилань не викликає думку про метилсульфонільні сполуки даного винаходу. Так що, саме це є об'єктом даного винаходу, що виявляє ці сполуки як інгібітори простагландин-синтази, що відрізняються тим, що вони є селективними інгібіторами Cox 2 як новітні протизапальні агенти з поліпшеним терапевтичним профілем для використання при ревматичних та запальних хворобах і для використання при лихоманці.

Цей винахід стосується орто-заміщених фенілів з формулою I, описаних нижче в якості інгібіторів простагландин-синтази, фармацевтичних композицій, що включають такі сполуки, і засобів використання таких сполук як протизапальних та жарознижуючих агентів.

Цей винахід надає сполуку формули I:



або фармацевтично придатну сіль, або пролікарський засіб вищезначеної сполуки, що відрізняється тим, що:

J, K та L є незалежно CR³, CR⁴ або N;

X є простий зв'язок (тобто X відсутній), -(CHR⁵)₂-, -CH=CR⁵-, -CR⁵=CH-, -C=C-, -(CHR⁵)_pZ-, -Z(CHR⁵)_p-, -C(=O)CH₂ або -CH₂C(=O)-;

Z є O або S;

R¹ є:

- феніл, заміщений 0-2 R⁷,

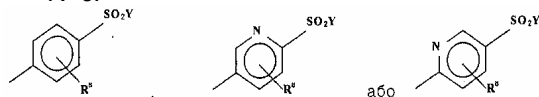
- 2-нафтил, заміщений 0-2 R⁷,

- C₅-C₇ циклоалкіл, заміщений 0-1 R⁹,

- C₅-C₇ циклоалкеніл, за умовою, що, коли R¹ приєднаний прямо до гетероатома, а останній не приєднаний до вуглецю, що несе подвійний зв'язок в циклоалкеновому кільці,

- 5-10 членне гетероциклічне кільце, що обирається з фурилу, тієнілу, піролілу, тiazолілу, оксазолілу, N-метилпіролілу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, піразолілу, 3-піридинілу, піразинілу, бензофуранілу, бензотієнілу, бензотіазолілу, бензоксазолілу, бензотриазолілу, бензоізоксазолілу, хінолінілу, ізохінолінілу, або піперидинілу, при цьому така кільцева система заміщена 0-2 R⁷,

R² є:



Y є -CH₃ або NH₂;

R³ є: H, F, Br, Cl, I, CN, C₁-C₄ алкіл, заміщений 0-1 R¹², C₁-C₄ галогеналкіл, C₁-C₄ алкеніл, заміщений 0-1 R¹³, NO₂, NR¹⁵R¹⁶, SO_mR¹¹, SO₂NR^{15a}R¹⁶, -C(=O)R⁶, -COOR¹⁷, -C(=O)NR^{15a}R¹⁶ або -OR¹⁸;

R⁴ є: H, F, Br, Cl, I, C₁-C₂ алкіл, C₁-C₂ алкокси, C₁-C₂ галогеналкіл, -CF₃, -SR^{10a};

З іншого боку, коли R³ і R⁴ є заміщувачами прилеглого атому вуглецю, R³ і R⁴ можуть бути взяті разом з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, утворюючи 5-7 членну карбоциклічну чи гетероциклічну кільцеву систему, при цьому така гетероциклічна кільцева система складається з 1-3 гетероатомів, що обираються з N, O або S;

R⁵ є C₁-C₂ алкіл, C₁-C₂ алкокси або C₁-C₂ галогеналкіл;

R⁶ є

- водень,

- C₁-C₆ алкіл, заміщений 0-1 R¹⁴,

- феніл, заміщений 0-2 R⁹,

- C₅-C₇ циклоалкіл, заміщений 0-1 R⁹,

- 5-10 членна гетероциклічна кільцева система, що обирається з фурилу, тієнілу, тiazолілу, оксазолілу, N-метилпіролілу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, піразолілу, піридинілу, піридазинілу, піразинілу або піримідинілу, при цьому така гетероциклічна кільцева система заміщена 0-2 R⁷,

R⁷ є заміщувач на вуглецевому атомі, що обирається з H, F, Br, Cl, I, C₁-C₄ алкілу, фенілу, CH₂OH, CH₂OCH₃, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₄ галогеналкілу, -SR¹⁰, NR¹⁵R¹⁶, -C(-O)R^{10a}, -CH₂COOR¹⁷ або -OR¹⁹, за умови, що коли X є, простий зв'язок, R⁷ не є в орто-положенні до X;

R⁸ є H, F, Br, Cl, I, C₁-C₄ алкіл, C₁-C₄ алкокси;

R⁹ є H, F, Br, Cl, I, гідрокси, C₁-C₄ алкіл або C₁-C₄ алкокси;

R¹⁰ є H або C₁-C₄ алкіл;

R^{10a} є C₁-C₄ алкіл;

R¹¹ є C₁-C₄ алкіл, C₁-C₄ фторалкіл, феніл або бензил;

R¹² є F, OR¹⁸, NR¹⁵R¹⁶, феніл, заміщений 0-2 R⁹, -CN, -C(=O)R⁶, -COOR¹⁷, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶ або гетероциклічна кільцева система, що обирається з морфолінілу, піперидинілу, піролідинілу, фурилу, тієнілу, піридинілу, піридазинілу, піримідинілу, піразинілу або тетрагідропіридинілу, при цьому така гетероциклічна кільцева система заміщена 0-2 R⁹;

R¹³ є -CN, -C(=O)R⁶, -COOR¹⁷, -NO₂, - або NR¹⁵R¹⁶;

R¹⁴ є F, OH, C₁-C₄ алкокси, NH₂, феніл, заміщений 0-2 R⁹, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, -COOR¹⁷ або -C(=O)NH₂;

R¹⁵ є H, C₁-C₄ алкіл, заміщений 0-1 R²³, C₆-C₁₀ арил, C₃-C₇ циклоалкіл, C₄-C₁₁ циклоалкілалкіл, C₂-C₄ алкеніл, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₆ алкілкарбоніл, C₁-C₆ алкоксикарбоніл, C₇-C₁₄ арилалкоксикарбоніл, C₆-C₁₀ арилалкоксикарбоніл, C₁-C₆ алкіламінокарбоніл, C₆-C₁₀ арилкарбоніл, C₁-C₆ алкілсульфоніл, C₆-C₁₀ арилсульфоніл, C₇-C₁₄ алкіларилсульфоніл або C₇-C₁₄ арилалкілсульфоніл;

R^{15a} є H, C₁-C₄ алкіл, заміщений 0-1 R²³, C₆-C₁₀ арил, C₃-C₇ циклоалкіл, C₄-C₁₁ циклоалкілалкіл, C₂-C₄ алкеніл або C₁-C₄ алкокси;

R¹⁶ є H або C₁-C₄ алкіл; або

З іншого боку, R¹⁵ і R¹⁶ можуть бути з'єднані разом і бути -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₂O(CH₂)₂- або -(CH₂)₂NR²¹ (CH₂)₂;

R¹⁷ є C₁-C₄ алкіл або арилалкіл;

R¹⁸ є C₁-C₄ алкіл, заміщений 0-2 R²⁴, C₆-C₁₀ арил, C₃-C₇ циклоалкіл, C₁-C₆ алкілкарбоніл, C₁-C₆ алкіламінокарбоніл, C₇-C₁₄ арил- алкілкарбоніл або C₆-C₁₀ арилкарбоніл, заміщений 0-2 R⁹;

R^{19} є C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 галогеналкіл, C_1 - C_4 алкоксиалкіл, C_1 - C_6 алкілкарбоніл, C_1 - C_6 алкіламінокарбоніл, C_7 - C_{14} арилалкілкарбоніл, C_6 - C_{10} арилкарбоніл, заміщений 0-2 R^9 ;

R^{20} є C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 галогеналкіл, C_1 - C_4 алкоксиалкіл, C_6 - C_{10} арил, C_3 - C_7 циклоалкіл, C_1 - C_6 алкілкарбоніл, C_1 - C_6 алкіламінокарбоніл, C_7 - C_{14} арилалкілкарбоніл, або C_6 - C_{10} арилкарбоніл, заміщений 0-2 R^9 ;

R^{21} є C_1 - C_4 алкіл або бензил;

R^{22} є H, R^2 , R^1 , C_1 - C_4 алкіл, C_4 - C_{10} циклоалкілалкіл, C_7 - C_{14} арилалкіл, C_6 - C_{10} гетероарилалкіл;

R^{23} є H, F, феніл, заміщений 0-2 R^9 , $-C(=O)R^6$, $-COOR^{17}$, $-C(=O)NHR^{16}$

або гетероциклічна кільцева система, що обирається з морфолінілу, піперидинілу, піролідинілу, фурилу, тієнілу або тетрагідропіридинілу, при цьому така гетероциклічна кільцева система заміщена 0-2 R^9 ;

R^{24} є:

- H, F, $NR^{15}R^{16}$, феніл, заміщений 0-2 R^9 , C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 алкілкарбонілокси, $-C(=O)R^6$, $-COOR^{17}$, $-C(=O)N^{15}R^{16}$ або

- гетероциклічна кільцева система, що обирається з морфолінілу, піперидинілу, піролідинілу, фурилу, тієнілу або тетрагідропіридинілу, при цьому така гетероциклічна кільцева система заміщена 0-2 R^9 ;

m є 0-2; i

p є 0-1.

при умові, що коли J та L обидва є атомами азоту, i K є CR^4 , тоді R^4 не може бути SR^{10} .

Передусім, сполуки Формули I або фармацевтично придатні солі! або пролікарські засоби вищезначених відрізняються тим, що:

J є CH або N;

Кожен K та L незалежно є CR^3 або CR^4 ;

X є простий зв'язок (тобто X відсутній), $-C=C-$ або $-(CHR^5)_pZ-$;

R^3 є: H, F, Br, CN, C_1 - C_4 алкіл, заміщений 0-1 R^{12} , C_1 - C_4 галогеналкіл, NO_2 , SO_mR^{11} , $-C(=O)R^6$, OR^{18} ;

R^4 є: H, F, CH_3 або

з іншого боку, коли R^3 і R^4 є заміщувачами прилеглого атому вуглецю, R^3 і R^4 можуть бути разом з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, утворюючи 5-7 членну карбоциклічну кільцеву систему;

R^6 є

- водень,

- C_1 - C_6 алкіл, заміщений 0-1 R^{14} або феніл, заміщений 0-2 R^9 , і

R^7 є заміщувач на вуглецевому атомі, що обирається з H, F, Br, C_1 - C_4 алкілу, CH_2OH , CH_2OCH_3 , C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галогеналкілу, $NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{10}$; і

де всі інші заміщувачі у Формулі I вище визначені.

Далі, передусім, сполуки Формули I або фармацевтично придатні солі, або пролікарські засоби вищезначених відрізняються тим, що:

R^8 є H;

R^9 є H;

R^{12} є F, OR^{18} , CN, $-COOR^{17}$;

R^{14} є H;

R^{15} є H або C_1 - C_4 алкіл;

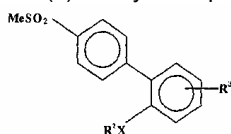
R^{16} є H або C_1 - C_4 алкіл;

R^{18} є H або C_1 - C_4 алкіл;

R^{19} є C_1 - C_4 алкіл;

Особливо бажаними є сполуки, або фармацевтично придатні солі, або пролікарські засоби вищезгаданих, що обираються з групи, що складається з:

(а) сполуки Формули Ia:



(Ia)

що відрізняються тим, що:

R^1X є феніл і R^3 є водень,

R^1X є феніл і R^3 є 4-OH,

R^1X є феніл і R^3 є 4- NO_2 ,

R^1X є феніл і R^3 є 5- NO_2 ,

R^1X є феніл і R^3 є 4- $CH_3C(=O)$,

R^1X є 4-фторфеніл і R^3 є H,

R^1X є 4-метоксифеніл і R^3 є H,

R^1X є 4-метилфеніл і R^3 є H,

R^1X є 3-метоксифеніл і R^3 є H,

R^1X є 3,4-диметоксифеніл і R^3 є H,

R^1X є 4-гідроксиметилфеніл і R^3 є H,

R^1X є 4-метоксиметилфеніл і R^3 є H,

R^1X є 4-диметиламінофеніл і R^3 є H,

R^1X є 4-формілфеніл і R^3 є H,

R^1X є 2-нафтил і R^3 є H,

R^1X є 5-метокси-2-нафтил і R^3 є H,

R^1X є 3-хінолініл і R^3 є H,
 R^1X є 2-хінолініл і R^3 є H,
 R^1X є 5-бензотієніл і R^3 є H,
 R^1X є 2-бензотієніл і R^3 є H,
 R^1X є 3-піридил і R^3 є H,
 R^1X є PhC=C- і R^3 є H,
 R^1X є фенокси і R^3 є H,
 R^1X є 1-циклогексеніл і R^3 є H,
 R^1X є циклогексил і R^3 є H,
 R^1X є 4-фторфенокси і R^3 є H,
 R^1X є циклогексилокси і R^3 є H,
 R^1X є бензилокси і R^3 є H,
 R^1X є 1-піперидиніл і R^3 є H,
 R^1X є 1-піроліл і R^3 є H,

(b) сполука Формули I, яка є 2-(4-метилсульфонілфеніл)-3-фенілнафталін,

(c) сполука Формули I, яка є 3-(4-метилсульфонілфеніл)-2-фенілпіридин, і

(d) сполука Формули I, яка є 2-(4-аміносулфонілфеніл)-1-біфеніл.

Цей винахід також забезпечує фармацевтичні композиції, які включають сполуку Формули I і фармацевтично придатний носій.

Сполуки, описані вище, корисні як протизапальні та жарознижуючі агенти в організмі ссавців, коли їх вводять фармацевтичною композицією в разі необхідності обробки такими протизапальними та жарознижуючими агентами. Даний винахід включає фармацевтичні композиції, що містять ефективну PGHS-2-інгібіруючу, або протизапальну, або жарознижуючу кількість вищеописаних сполук Формули I. Даний винахід також включає засоби обробки артрити або іншої запальної хвороби ссавця, що складаються з введення ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I, описаної вище.

Сполуки, що стосуються даного винаходу, можуть бути також введені в комбінації з одним чи більше додатковим терапевтичним агентом. Введення сполук Формули I даного винаходу в комбінації з таким додатковим терапевтичним агентом може надати дієвої переваги над сполуками та агентами поодиночі, і може дозволити використання нижчих доз кожного. Нижче дозування мінімізує потенціальні побічні ефекти, і тому забезпечує більший діапазон безпеки.

Під "терапевтичною ефективною кількістю" розуміється кількість сполуки Формули I, така, що коли введена сама або в комбінації з додатковим терапевтичним агентом у клітину ссавця, вона ефективна для інгібування PGHS-2, так що вона перешкоджає прогресії хвороби або поліпшує умови протікання запальної хвороби.

Під "введенням у комбінації" або "комбінаційною терапією" розуміється те, що сполука Формули I і один чи більше додаткових терапевтичних агентів вводяться конкурентно до організму ссавця. При введенні в комбінації кожен компонент може бути введений одночасно чи послідовно в будь-якому порядку в різні проміжки часу. Так, що кожний компонент може бути введено окремо, але I достатньо близько в часі, щоб забезпечити бажаний терапевтичний ефект.

Сполуки, описані тут, можуть мати асиметричні центри. Поки не зазначено інше, в даний винахід включено всі хіральні, диастереомірні та рацемічні форми. Багато геометричних ізомерів олефінів, подвійних зв'язків C=N, і подібних їм також можуть бути присутні серед сполук, описаних тут, і всі такі стабільні ізомери розглядаються в даному винаході. Буде особливо розглянуто, коли сполуки даного винаходу містять асиметрично заміщений атом вуглецю, і можуть бути ізольовані в оптично активних або рацемічних формах. В даній галузі добре відомо, як приготувати оптично активні форми, наприклад розділенням рацемічних форм чи синтезом з оптично активних вихідних матеріалів. Розуміються всі хіральні, диастереомірні, рацемічні форми і всі геометричні ізомерні форми певної структури, поки не зазначена особлива стереохімія або ізомерна форма.

В випадку, коли якась змінна зустрічається більш як один раз в будь-якій складовій або в будь-якій Формулі, її визначення в кожному випадку незалежне від визначення в кожному іншому випадку. Так, наприклад, якщо показано, що група повинна бути заміщена 0-3 R^6 , тоді означена група може необов'язково заміщатись аж до трьох R^6 , і R^6 в кожному випадку обирається незалежно з визначеного списку можливих R^6 . Також, наводячи подібний приклад для групи $-N(R^{5a})_2$, кожен з двох R^{5a} заміщувачів азоту незалежно обирається із визначеного списку можливих R^{5a} . Подібно тому, для групи $-C(R^7)_2$, кожен з двох R^7 заміщувачів вуглецю незалежно обирається із визначеного списку можливих R^7 .

Коли зв'язок до заміщувача показано перетинаючим зв'язок між двома атомами кільця, такий заміщувач може бути приєднаний до будь-якого атому кільця.

Коли заміщувач наведений без показу атому, через котрий заміщувач приєднаний до залишку сполуки Формули I, такий заміщувач може бути приєднаний через будь-який атом в такому заміщувачі. Наприклад, коли заміщувач є піперазиніл, піперидиніл або тетразоліл, поки не зазначено інакше, така піперазинільна, піперидинільна або тетразолільна група може бути приєднана до залишку сполуки Формули I через будь-який атом в такій піперазинільній, піперидинільній або тетразолільній групі.

Комбінації заміщувачів і/або змінних дозволено тільки, якщо такі комбінації призводять до стабільних сполук. Під стабільною сполукою або стабільною структурою тут розуміється сполука, яка достатньо стійка, щоб витримати виділення до необхідного ступеня чистоти з реакційної суміші і перетворення в дієвий терапевтичний агент.

Поняття "заміщений", як тут вживається, означає, що один або більше воднів у визначеного атому замінено зазначеною групою при умові, що не перевищено нормальну валентність такого атому, і що заміщення призводить до стабільної сполуки. Коли заміщувач є кетогрупа (тобто =O), тоді заміщуються два атома водню визначеного атому.

Як тут вживається, "алкіл" включає як розгалужені так і з прямим ланцюгом заміщені аліфатичні

вуглеводневі групи, що мають визначене число атомів вуглецю (наприклад, "C₁-C₁₀" визначає алкіл, що має від 1 до 10 вуглецевих атомів); "галогеналкіл" використовується для визначення як розгалужених так і з прямим ланцюгом заміщених аліфатичних вуглеводневих груп, маючих певну кількість, атомів вуглецю, заміщених одним чи більше галогенами (наприклад, -C_nF_w, де n=1 до 3 і w=1 до (2n+1)); "алкокси" репрезентує алкільну групу з зазначеною кількістю атомів вуглецю, приєднану через кисневий місток; "алкілтіо" репрезентує алкільну групу з зазначеною кількістю атомів вуглецю, приєднану через сірковий місток; "диалкіламіно" репрезентує атом азоту, заміщений двома алкільними групами з зазначеною кількістю вуглецевих атомів; "циклоалкіл" включає насичені кільцеві групи, в тому числі моно-, бі- або поліциклічні кільцеві системи, такі як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил і адамантил; а "біциклоалкіл" включає насичені біциклічні кільцеві групи, такі як [3.3.0] біциклооктан, [4.3.0] біциклононан, [4.4.0] біциклодекан (декалін), [2.2.2] біциклооктан і т.д. "Алкеніл" вживається для зазначення вуглеводневих ланцюгів прямої або розгалуженої конфігурації з одним чи кількома ненасиченими зв'язками вуглець-вуглець, які можуть траплятись в будь-якому придатному місці вздовж ланцюга, такі як етиленіл (етеніл), пропеніл і т.п., а "алкініл" визначає вуглеводневі ланцюги, або прямої, або розгалуженої конфігурації з одним чи кількома потрійними зв'язками вуглець-вуглець, які можуть траплятись в будь-якому придатному місці вздовж ланцюга, такі як етиніл, пропініл і т.п. Поняття "алкілен", "алкенілен", "фенілен" і подібні посилюються на алкільні, алкенільні чи фенільні групи відповідно, які приєднані двома зв'язками до залишку структури Формули I. Такі "алкілен", "алкенілен", "фенілен" і подібні можуть мати тут альтернативне і еквівалентне позначення як "-(алкіл)-", "-(алкеніл)-", "-(феніл)-" і подібні.

"Гало" чи "галоген" тут вживається для посилання на фтор-, хлор-, бром- і йод-; а "протион" використовується для позначення малої, негативно зарядженої частинки, такої як хлорид, бромід, гідроксид, ацетат, сульфат і т.п.

Як використано тут, "арил" або "ароматичний залишок" означає феніл або нафтил; поняття "арилалкіл" репрезентує арилну групу, приєднану через алкільний місток.

Як тут вживається, "карбоцикл" або "карбоциклічний залишок" означає будь-яке стабільне 3-7 членне моноциклічне чи біциклічне, або 7-14 членне біциклічне чи трициклічне вуглецеве кільце, будь-яке з них може бути насиченим, частково ненасиченим чи ароматичним. Приклади таких карбоциклів включають, але не обмежуються ними, циклопропіл, циклопентил, циклогексил, феніл, біфеніл, нафтил, інданіл, адамантил чи тетрагідронафтил (тетралін).

Далі, як тут використовується, поняття "гетероцикл", або "гетероарил", або "гетероциклічний" означає стабільне 5-7 членне моноциклічне чи біциклічне, або 7-10 членне біциклічне гетероциклічне кільце, що може бути насиченим, частково ненасиченим, або ароматичним, і яке складається з вуглецевих атомів і 1-4 гетероатомів, що незалежно обираються з групи N, O і S, і відрізняється зо тим, що азотні й сірчані гетероатоми можуть бути окисленими, гетероциклічне кільце може включати будь-яку біциклічну групу, де певне вищезначене гетероциклічне кільце приєднане до бензольного кільця. Гетероциклічне кільце може приєднуватись як підвіска до будь-якого гетероатома чи вуглецевого атома, щоб утворилася стабільна структура. Описані тут гетероциклічні кільця можуть заміщуватись вуглецем або азотом, якщо результуюча сполука стабільна. Приклади таких гетероциклів включають, але не обмежуються ними, піридил (піридиніл), пиримідиніл, фураніл (фурил), тіазоліл, тіеніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, тетразоліл, бензофураніл, бензотіофеніл, індоліл, хінолініл, ізохінолініл, бензімідазоліл, піперидиніл, піролідиніл, 2-піролініл, тетрагідрофураніл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, декагідрохінолініл, октагідроізохінолініл, піраніл, ізобензофураніл, 2Н-піроліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, піразиніл, пірідазиніл, індолізиніл, ізоіндоліл, 3Н-індоліл, 1Н-індазоліл, піролідиніл, піролініл, імідазолідиніл, імідазолініл, піразолідиніл, піразолініл, піперидиніл, пеперазиніл, індолініл, ізоіндолініл, морфолініл або оксазолідиніл. Сюди також включено приєднане кільце і спіро- сполуки, що містять, наприклад, зазначені гетероцикли.

Як тут використовується, "фармацевтично придатні солі" відповідають похідним зазначених сполук, які відрізняються тим, що батьківська сполука Формули I модифікована перетворенням в кислоту чи основну сіль сполуки Формули I. Приклади фармацевтично придатних солей включають, але не обмежуються ними, солі мінеральних чи органічних кислот та основного залишку, такого як амін; лужні чи органічні солі кислот, таких як карбонові кислоти і таке інше.

"Пролікарські засоби" розглядаються як будь-які ковалентно з'єднані носії, які вивільняють активну сполуку лікарського засобу у відповідності до Формули I *in vivo*, коли такі пролікарські засоби вводяться до організму ссавця. Пролікарські засоби сполук Формули I модифікацією функціональних груп, що присутні в сполуках, в такий спосіб, що модифікації роз'єднуються або при звичайних маніпуляціях, або *in vivo* до батьківських сполук. Пролікарські засоби включають сполуки Формули I і відрізняються тим, що до якоїсь групи приєднується гідроксил-, аміно-, сульфгідрильна чи карбоксильна група, так що при введенні до організму ссавця розділяються, утворюючи вільні гідроксил-, аміно-, сульфгідрильну чи карбоксильну групу відповідно. Приклади пролікарських засобів включають, але не обмежуються ними, ацетат, форміат та бензоатні похідні спиртових та аміних функціональних груп у сполуках Формули I і т.п.

Фармацевтично придатні солі сполук Формули I включають звичайні нетоксичні солі або четвертинні амонійні солі сполук Формули I, що утворюються, наприклад з нетоксичних неорганічних та органічних кислот. Наприклад, такі звичайні нетоксичні солі включають похідні неорганічних кислот таких, як соляна, бромоводнева, сірчана, сульфамінова, фосфорна, азотна і т.п., і солі, виготовлені з органічних кислот, таких як оцтова, пропіонова, бурштинова, гліколева, стеаринова, молочна, малінова, винна, лимонна, аскорбінова, памелинова, малеїнова, гідроксималеїнова, фенілоцтова, глютамінова, бензойна, саліцилова, сульфамілова, 2-ацетобензойна, фумарова, толуолсульфонова, метансульфонова, етандисульфонова, щавлева, ізетіонова і т.п.

Фармацевтично придатні солі даного винаходу можуть бути синтезовані із сполук Формули I, які містять основний чи кислотний фрагмент за допомогою звичайних хімічних методів. Взагалі, солі готуються при реакції вільної основи чи кислоти із стехіометричною кількістю або з надлишком бажаної солеутворюючої

неорганічної чи органічної кислоти чи основи в придатному розчиннику або різних комбінаціях розчинників.

Фармацевтично придатні солі кислот Формули I з відповідною кількістю основи, такої як гідроксиди лужних або лужноземельних металів, а саме натрію, калію, літію, кальцію чи магнію, або органічні основи, такі як аміни, а саме дибензилетилендіамін, триметиламін, піперидин, піролідин, бензиламін і т.і., або четвертинні амонійні гідроксиди, такі як гідроксид тетраметиламонію та ін.

Як обговорювалося вище, фармацевтично придатні солі сполук даного винаходу, можуть бути виготовлені при реакції вільної кислотної чи основної форми цих сполук із стехіометричною кількістю відповідної основи чи кислоти відповідно у воді чи органічному розчиннику, або в суміші двох, звичайно, неводних середовищ, таких як переважно ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол чи ацетонітрил. Перелік придатних солей міститься у Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p.1418, і тут включене посилання на це джерело.

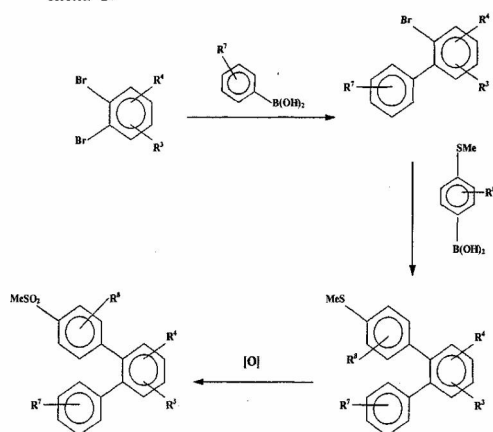
Синтез

Сполуки даного винаходу можуть бути виготовлені кількома способами, які добре відомі обізаному з органічним синтезом. Поряд з методами, відомими в галузі органічного синтезу, вони можуть бути синтезовані за допомогою методів, що описуються нижче, або комбінуючи ці методи. Бажані методи включають описані нижче, але не обмежуються ними. Тут і далі всі посилання наведені повністю.

Новітні сполуки Формули I можна виготовити за допомогою реакцій і методів, описаних в цьому розділі. Реакції виконуються в розчинниках, що підходять до застосовуваних реагентів і матеріалів і придатних для того, щоб перетворення відбувались ефективно. Також, нижче в описах синтетичних методів слід зрозуміти, що всі умови синтезу, що пропонуються, включаючи вибір розчинника, реакційну атмосферу, температуру, тривалість експерименту та завершальні процедури обрані для того, щоб бути стандартними для даної реакції, яка легко, таким чином, сприймається обізаному в органічному синтезі. Також зрозуміло, що функціональна група, будь-як присутня в молекулі речовини, що виділяється, повинна бути сумісна з реагентами та реакціями, що пропонуються. Не всі сполуки Формули I, що потрапляють до даного класу, можуть бути сумісні з певними умовами реакцій і потребують деяких нижче описаних підходів. Такі обмеження у заміснювачах, що сумісні з умовами реакцій, легко зрозумілі обізаному в органічному синтезі, і в такий спосіб слід використовувати альтернативний підхід.

Сполуки Формули I де R^1 є заміщений арил, X є одиничний зв'язок (тобто X є відсутнім), R^2 є 4-метилсульфонілфеніл і R^3 , R^4 , R^7 та R^8 визначені вище, можуть бути виготовлені у відповідності з загальним методом, що його ілюструє Схема 1.

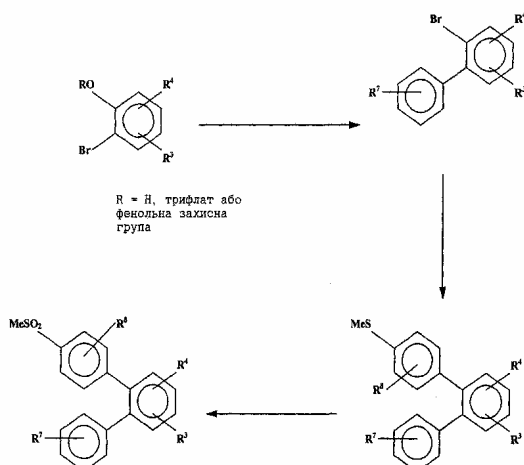
Схема 1.



Зв'язування придатно заміщеної фенілборної кислоти з орто-дибромбензолом відповідно методології, запропонованої Suzuki (A.Suzuki et al., J.Amer. Chem. Soc. 1989, 11, 513; V.N.Kalinin, Russ. Chem. Rev. 1991, 60, 173) дає суміш 2-бромбіфенілу A та 1,2-диарилбензолу. Придатні розчинники для цього зв'язування включають, але не обмежуються ними, толуол, диметилформамід, диоксан та етанол. Реакція виконується в присутності паладієвого каталізатора, наприклад тетракіс-трифенілфосфін паладію або біс(трифенілфосфін)паладій дихлориду. Видалення продукту біс-зв'язування може бути досягнуто використовуючи стандартні хроматографічні методи, даючи бажаний біфенільний інтермедіат. Друге зв'язування за Suzuki цього 2-бромбіфенілу з 4-метилтіофенілборною кислотою за умов, описаних вище, дає 2-(4'-метилтіо)феніл-1-біфеніл. Окислення метилтіольної групи у відповідну метилсульфонільну групу дає сполуку Формули I. Це окислення може бути виконано з використанням будь-яким відомим реагентом для окислення меркаптанів у сульфони. Приклади таких реагентів включають, проте не обмежені ними, оксон у водно-метанольній суміші (Trost et al., Tet. Lett. 22(14), 1287, 1981), перекис водню, м-хлорпербензойну кислоту, монопероксифталеву кислоту, магнізеву сіль.

З іншого боку, сполуки Формули I, де R^1 є заміщений арил, X є одиничний зв'язок, R^2 є 4-метилсульфонілфеніл можуть бути також з комерційно наявних 2-бромфенолів, як показано на Схемі 2. Зв'язування за Suzuki 2-бромфенолу з фенілборною кислотою може бути виконано в умовах, описаних вище, використовуючи вільний або ж придатно захищений фенол, або відповідний трифлат. Друге зв'язування за Suzuki між інтермедіатним трифлатом і 4-метилтіофенілборною кислотою з наступним окисленням, як описано раніше, дає сполуку Формули I.

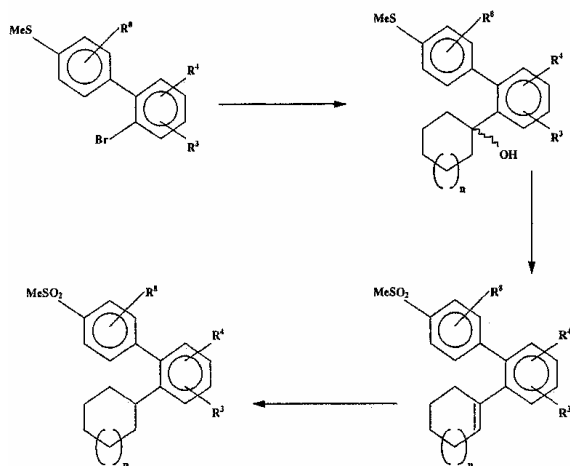
Схема 2.



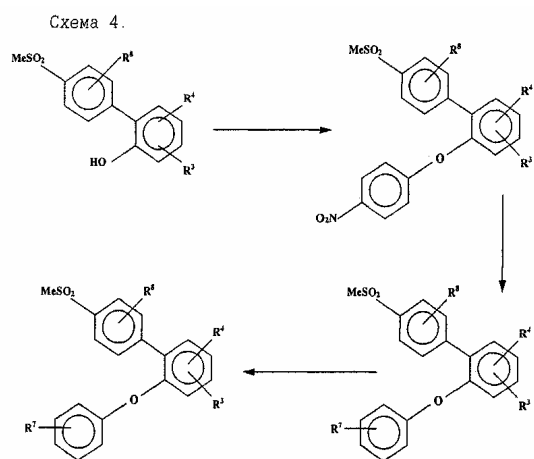
Сполуки Формули I де R^2 є 4-метилсульфонілфеніл, X є одиничний зв'язок і R^1 є циклоалкенільною або циклоалкідною долею готуються з 2-бром-(4'-метилтіо)-біфенілів у ряд стадій, що обрисовано на Схемі 3. Необхідні вихідні матеріали біфенілів отримують зв'язуванням за Suzuki 1,2-дибромбензолу з 4-метилтіофенілборною кислотою в умовах, описаних вище.

Обробка 2-бром-(4'-метилтіо)-біфенілу сильною основою при низькій температурі з наступним додаванням придатного циклоалканону дає (1-гідроксикіклоалкіл)-біфенільний інтермедіат. Придатні сильні основи, що можуть використовуватись в цій реакції включають н-бутил-літій, трет-бутил-літій або метил-літій. Реакція відбувається в апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, ефір, гексан чи 1,4-диоксан. Дегідратація отриманого третинного спирту може бути легко виконана обробкою каталітичною кількістю сильної кислоти, наприклад, п-толуолсульфонової, в придатному розчиннику, наприклад, толуолі. Окислення метилтіольної групи до метилсульфонільної, як описано вище, дає сполуку Формули I, що відрізняється тим, що R^1 є циклоалкенілом. Каталітична гідрогенізація цих циклоалкенільних сполук з придатним каталізатором, наприклад, оксидом платини, у відповідному полярному розчиннику, наприклад, метанолі, дає сполуку Формули I, що відрізняється тим, що R^1 є циклоалкіл. З іншого боку, циклоалкільні сполуки можуть бути отримані з алкогольного інтермедіату з початку окисненням метилтіольної групи до метилсульфону, з наступною прямою гідрогенізацією третинних спиртів з використанням тих самих умов гідрогенізації для відновлення олефіну, що описані вище.

Схема 3.

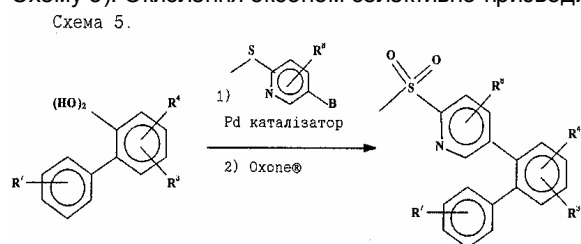


Сполуки Формули I, де X є кисень, R^1 є заміщений або незаміщений феніл і R^2 є 4-метилсульфонілфеніл можна виготовити з 2-гідрокси-(4'-метилтіо)-біфенілу як зазначено на Схемі 4.

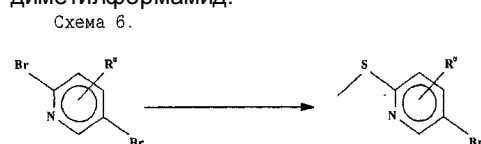


Обробка 2-гідрокси-і-(4'-метилсульфоніл)-біфенілу (приготовленого за Схемою синтезу 2) придатною основою, наприклад, гідридом натрію, з наступним додаванням 4-фтор-1-нітробензолу дає 2-(4'-нітрофенокси)-біфенільний інтермедіат. Відновлення нітрогрупи (див. "Compendium of Organic Synthetic Methods", vol. 1, p.266, 1971) дає сполуку Формули I, де R^1 є $-NH_2$. Деамінування можна досягнути з використанням методу Cadogan J.I.G. et al., (J.Chem. Soc. Perkin. Trans. I 541, 1973). З іншого боку, амін можна трансформувати в іншу функціональну групу через проміжну діазонієву соль з використанням загальновідомих в органічному синтезі методів. Застосовуючи цю технологію, легко можна отримати інші певним чином заміщені арильні ефіри Формули I.

Сполуки Формули I, де R^2 є 4-метилсульфоніл гетероарил, при каталізованому паладієм зв'язуванні за Suzuki 2-біфенілборної кислоти з відповідно заміщеним 4-метилтіогетероарил-бромідом або трифлатом (див. Схему 5). Окислення оксоном селективно призводить до бажаних метилсульфонільних сполук.

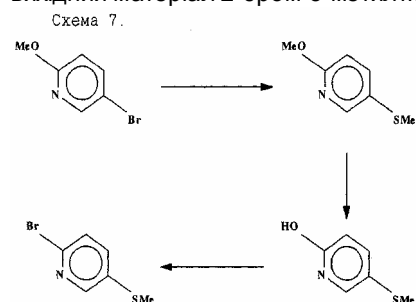


Реагенти 2-метилтіо-5-бромпіридини на схемі 5 можуть бути отримані в одну стадію з комерційно наявних 2,5-дибромпіридинів, як проілюстровано на Схемі 6, обробкою солі лужного металу метилмеркаптану, наприклад, метилтіолату натрію, в полярному апротонному розчиннику, такому, як безводний диметилформамід.



Інші вихідні матеріали бром- або гідрокси-метилтіо-гетероарилів, які можуть бути використані в зв'язуванні за Suzuki з 2-біфенілборною кислотою, можна легко отримати подібним чином з комерційно наявних матеріалів.

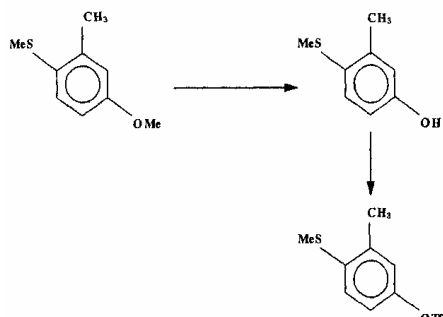
Наприклад, 2-бром-5-метилтіопіридин можна отримати обробкою 2-метокси-5-бром-піридину (Shiao M.J. et al., Syn. Comm. 20(19), 2971, 1990) н-бутил-літієм в безводному тетрагідрофурані при -78°C з наступним погашенням реакції диметилдисульфідом, отримуючи при цьому 2-метокси-5-метилтіо-піридин. Деметилування дає 2-гідрокси-5-метилтіо-піридин, котрий при реакції з фосфооксидом дає бажаний вихідний матеріал 2-бром-5-метилтіопіридину (Схема 7).



Сполуки Формули I, де X є одиничний зв'язок і R^1 є ароматичний гетероцикл можуть бути отримані при використанні відповідного бромгетероарилу замість бромбензолу при зв'язуванні за Suzuki, описаному на вищенаведених Схемах. Такі бромгетероарили включають, але не обмежуються ними, 2- чи 3-бромфуран, 2- чи 3-бромтіофен, 3-бром-піридин, 2-бром-бензофуран (Baciacchi E. et al., J.Perk. Trans. II, 1976, 266) і 5-бром-бензотіофен (Worden et al., J.Het. Chem. 25, 1271, 1988).

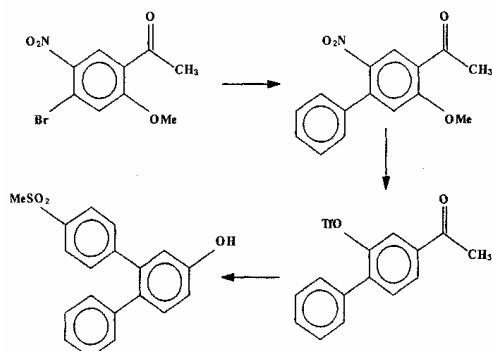
Сполуки Формули I, що відрізняються тим, що R^8 є відмінним від H, можуть бути отримані використовуючи відповідно заміщені 4-метилтіофеноли як вихідні матеріали. Ці феноли можна отримати з комерційно наявних вихідних матеріалів за методами, відомими в органічному синтезі. Один такий процес проілюстровано на Схемі 8, де 3-метил-4-метилтіоанізол селективно деметильовано, даючи відповідний фенол, котрий при обробці трифлатним ангідридом в присутності 2,6-лутидину в метиленхлориді (Gerlach U. et al., Tet. Lett. 33(38), 5499, 1992) дає трифлат, придатний для використання в вищезгаданих процедурах зв'язування в присутності паладію. Результуючий метилтіо-інтермедіат може бути перетворений в сполуку Формули I окисленням до відповідного сульфону як вже описано.

Схема 8.



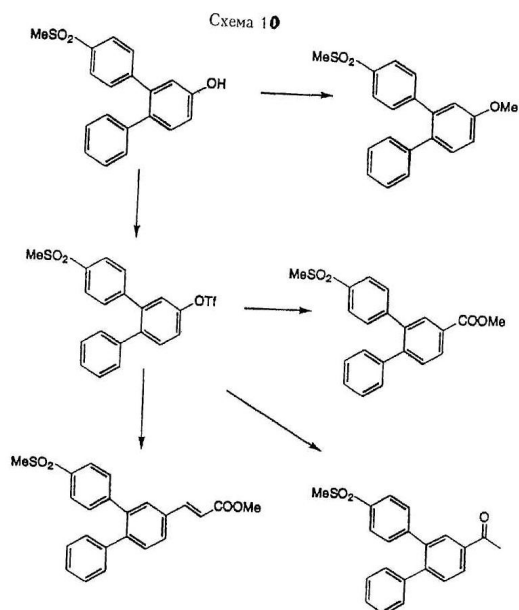
Сполуки Формули I, де R^3 є відмінним від водню, можна отримати з використанням відповідно заміщених комерційно наявних бромбензолів як вихідних матеріалів для зв'язування за Suzuki, як описано вище. Стандартне маніпулювання з функціональними групами результуючих сполук, добре відоме обізнаним в органічному синтезі, приведе до додаткових R^3 заміщувачів, для яких комерційні вихідні матеріали не є наявними. Наступні Схеми слугують для того, щоб проілюструвати методи отримання сполук Формули I з великим різноманіттям R^3 заміщувачів.

Схема 9.

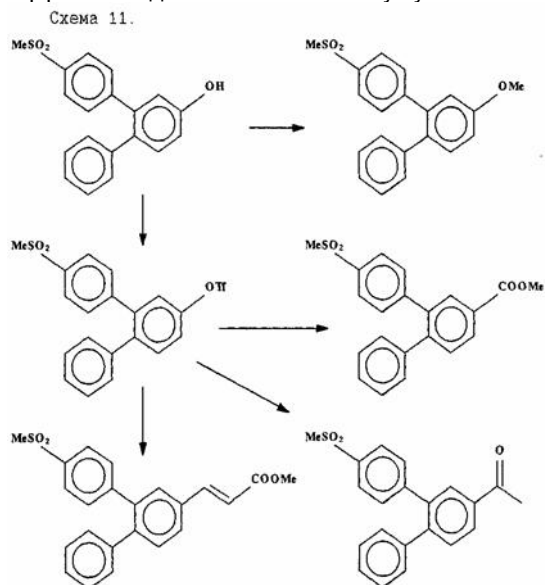


Каталізоване паладієм зв'язування за Suzuki 3-нітро-4-бром-ацетофенону з фенілборною кислотою дає 3-нітро-1-ацетобіфеніл. Відновлення нітрогрупи дихлоридом олова в соляній кислоті дає амін, що може бути перетворений в діазоній-фторборат обробкою ізоамілітритом та ефіратом трифториду бору в метиленхлориді (Doyle M.P. et al., J.Org. Chem. 44, 1572, 1979). Діазонієва сіль може бути далі безпосередньо перетворена у трифлат обробкою трифтороцтовою кислотою (Yoneda N. et al., Chem. Lett. 1991, 459). Зв'язування трифлату з метилтіофеніл-борною кислотою, як описано вище з наступним окисленням надлишком MCPBA (м-хлорпербензойна кислота) дає сполуку Формули I, де R^3 є OH (Схема 9).

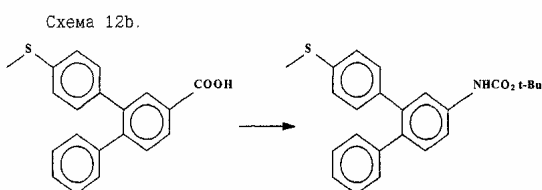
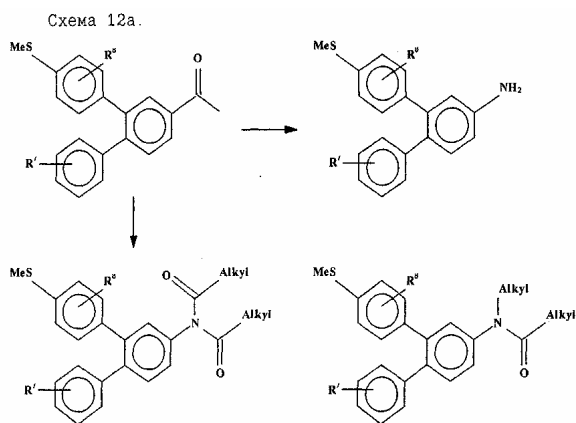
Ця сполука може слугувати вихідним матеріалом для наступних сполук Формули I, як проілюстровано на Схемі 10. Перетворення гідроксильної групи у ефірну можна досягнути алкілюванням гідридом натрію та відповідним галоген-алкілом в безводному тетрагідрофурани. Гідроксильна група може бути також конвертована у трифлатну обробкою трифлатним ангідридом в присутності 2,6-лутидину з використанням як розчинника метиленхлориду. Утворений трифлат можна ввести у каталізоване паладієм зв'язування за Suzuki (Cacchi et al., Tet. Lett. 27(33), 3931, 1986; Kalinin V. Synthesis 413, 1992) або зв'язування за Stille (Stille J.K., J.Amer. Chem. Soc. 1988, 110,1557), отримав заміщені алкеніл-, кетота карбоксил- похідні.



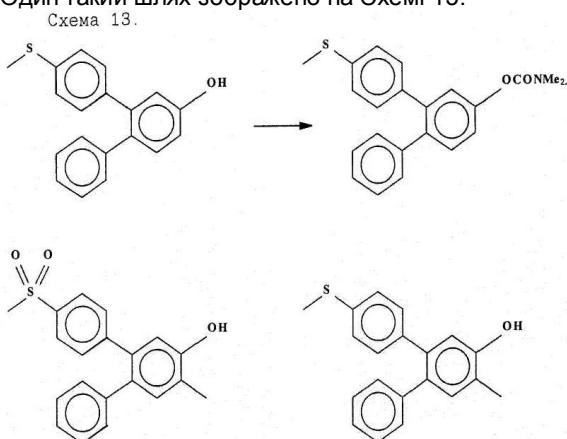
У додаток до перетворень, показаних на Схемі 10, застосовуючи методики, відомі в органічному синтезі, ефіри можна омилювати у карбонові кислоти, які, в свою чергу, можуть бути трансформовані в заміщені аміді, кетони чи гідроксамові похідні. Алкенові ефіри можна також відновити каталітичним гідруванням у насичені ефіри з паладієм на активованому вугіллі як каталізатором.



Сполуки Формули I, де R^3 є амінна функціональна група, можна отримати з проміжного 2-[4-метилтіофеніл]-4-ацето-і-біфенілу, отриманого за Схемою 9, як показано на Схемі 12a. Перегрупування Бекмана (Donaruma L.G. et al., Organic Reactions, Vol.11, 1-156, 1960) кетону з наступним гідролізом утвореного аміду дає амін, який може бути далі перетворений в аміді, незаміщені аміни або заміщені аміді за процедурами, відомими в органічному синтезі. Окислення метилтіольної групи, як описано вище, дає сполуки Формули I. З іншого боку, сполуки, де R^3 є амінна функціональна група, можна також отримати з карбонових кислот через перегрупування Куртіуса /"Curtius rearrangement"/ (Banthorpe D.V. /"The Chemistry of the Azido Group", Ed. by Palai S., Interscience, New York, 1971, pp.397-405), як показано на Схемі 12b.

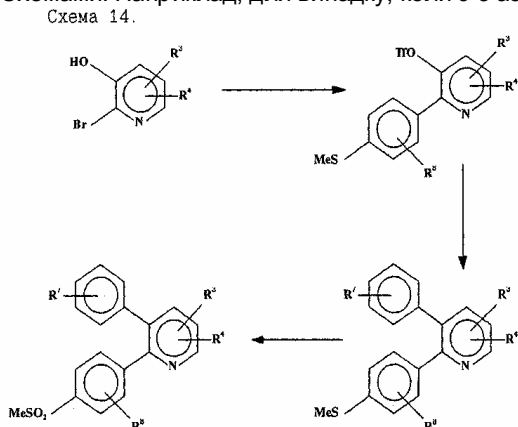


Сполуки Формули I, де R^3 та R^4 обидва інші, ніж водень, можна отримати за допомогою відомих методів. Один такий шлях зображено на Схемі 13.



Перетворення 3-(4'-метилтіо)-феніл-1-гідрокси-4-біфенілу (отриманого як описано на Схемі 12) у N,N-диметил-карбаматекан можна досягнути за допомогою реакції з гідридом натрію та N,N-диметил-карбамоїл-хлоридом у безводному тетрагідрофурані. Безпосереднє ортометалювання (Snieckus V. Chemical Reviews, 1990, 879) з використанням втор-бутил-літію в безводному тетрагідрофурані з наступною нейтралізацією утвореного аніону відповідним електрофілом (наприклад, метилйодидом) дає інтермедіат, який можна перетворити в різноманітні сполуки Формули I з використанням методів, як описано вище, або відомих в органічному синтезі.

Сполуки Формули I, де один або кілька з J, K або L є азотом, можуть бути отримані заміщенням відповідного гетероциклу з функціональними групами бром- чи дибромбензолами за вищенаведеними Схемами. Наприклад, для випадку, коли J є азот, синтез сполуки Формули I ілюструє Схема 14.

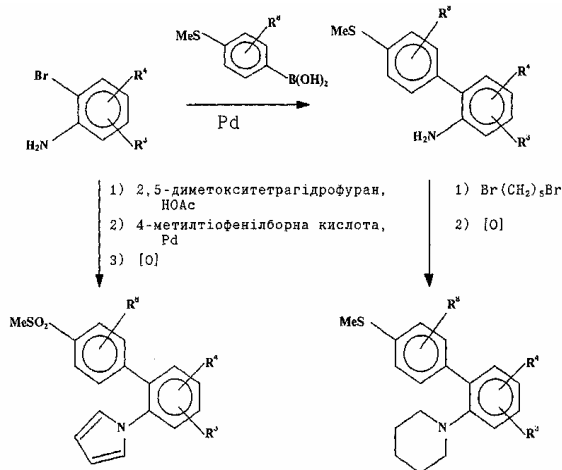


Каталізоване паладієм зв'язування за Suzuki 2-бром-3-гідрокси-піридину з відповідно заміщеною

фенілборною кислотою дає 2-феніл-3-гідроксипіридин. Перетворення гідроксильної групи у трифлатну в умовах, описаних вище, з наступним каталізованим паладієм зв'язуванням за Suzuki у безводному середовищі з 4-метилтіофеніл- борною кислотою дає 2,3-диарил-піридин. Розчинник, що придатний для цього процесу є безводний 1,4-діоксан. Селективне окислення метилтіольної групи може бути виконано обробкою оксоном з утворенням сполук Формули I, де J є N.

Сполуки Формули I, де X є одиничний зв'язок і R¹ є 1-піперидиніл або 1-піроліл можуть бути отримані з 2-броманіліну, як зображено на Схемі 15. Зв'язування за Suzuki 2-броманіліну з 4-тіометилфенілборною кислотою за методом, описаним вище, з наступною конденсацією утвореного 2-(4-метилтіофеніл)-аніліну з дибромпентаном в присутності аміної основи, такої, як триетиламін, дає відповідний 1-[2-(4-метилтіофеніл)-феніл]-піперидин. Окислення метилтіо- групи до метилсульфонільної з використанням методів, описаних вище, дає сполуки Формули I, де R¹ є 1-піперидиніл. З іншого боку, вихідний 2-броманілін може бути, перетворений у 1-[(2-бромфеніл)-феніл]-пірол обробкою 2,5-диметокситетрагідрофураном у крижаній оцтовій кислоті. Зв'язування за Suzuki утвореного інтермедиату з 4-метилтіометилфенілборною кислотою, з наступним окисленням, як описано вище, дає 1-[2-(4-метилсульфонілфеніл)-феніл]-пірол.

Схема 15.



Сполуки даного винаходу та їх приготування можуть бути більш детально зрозумілі при розгляді наступних процедур та прикладів, котрі саме є прикладами, а не обмеженням даного винаходу.

Приклади

Всі точки плавлення нескоректовані. Всі реакції проводилися в атмосфері азоту, якщо не зазначено інше. Всі комерційні хімікати використовувалися в тому вигляді, в якому вони були отримані. Хроматографічні розділення проводилися із застосуванням сілікагелю 15 60 від Merck (230-400меш). Хроматографічні елюенти наводяться в відношеннях за об'ємом. Органічні фази при двофазній рідинній екстракції звичайно висушували сульфатом магнію, якщо не зазначено інакше. Звичайно розчинники видалялись упарюванням під зменшеним тиском на роторному випарювачі, якщо не зазначено інакше. Положення піків у ¹H ЯМР спектрах повідомляються вираженими у частках на мільйон (зсув δ вбік слабших полів відносно внутрішнього стандарту тетраметилсилану). Скорочення у ¹H ЯМР спектрах наступні: s-синглет, d-дублет, m-мультиплет, dd-дублет дублетів. Мас-спектри отримували з використанням хімічної іонізації аміаком як газом-реагентом. Мікроаналізи виконувались Quantitative Technologies Inc., Bound Book, N.J.

Приклад 1

2-[(4-метилтіо)феніл]-1-біфеніл (метод 1)

А. 4-метилтіофенілборна кислота: До магнієвих стружок (4.3г, 180ммоль), охолоджених до 0°C повільно додавали 1М розчин борано-тетрагідрофуранового комплексу (600мл, 600ммоль). До утвореної суміші по краплях додавали суспензію 4-бромтіоанізола (30г, 148ммоль) у тетрагідрофурани (75мл). Додавали кілька кристалів йоду, і суміші дозволили нагрітися до кімнатної температури і розмішували 72год. Далі суміш обережно вилили на 500г подрібненого льоду. Розчин закислоли (pH 3) 1н. соляною кислотою і залишили на ніч. Кислий розчин екстрагували диетиловим ефіром, а ефірні витяжки екстрагували 1н. гідроксидом натрію. Шар розчину гідроксиду натрію підкислили і тоді екстрагували диетиловим ефіром. Випарювання розчинника дало безбарвні кристали, що їх перекристалізували з етилацетату з малою кількістю води. Отримали 12.5г 4-метилтіофенілборної кислоти; ¹H ЯМР (DMCO) δ 7.73 (d, J=8.42 Гц, 2H), 7.21 (d, J=8.42 Гц, 2H), 2.47 (s, 3H); мас-спектр (хемоіонізація, CH₄) m/z 195 (M+H⁺), ефір етиленгіколю).

В. 2-бром-1-(4'-метилтіофеніл)-бензол: Суміш 4-метилтіофенілборної кислоти (31.1г, 185ммоль) і броміду тетрабутиламонію (1г, 3.10ммоль) в етанолі (125мл) і толуолі (250мл) була дегазована барботуванням азоту крізь суміш протягом 15хв. 2М розчин карбонату натрію (148мл, 296ммоль) був дегазований і доданий до суміші. Тетракіс-(трифенілфосфін)-паладій (0.35г, 0.303ммоль) додали до суміші і кип'ятили з оберненим холодильником 24год. Охолодили до кімнатної температури і відфільтрували для видалення твердих частинок. Фільтрат сконцентрували і розвели водою і етилацетатом. Водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні фази об'єднали і промили ропою (концентрованим соляним розчином). Висушували сульфатом натрію. Етилацетатний розчин сконцентрували з утворенням осаду. Додатково осад утворився, коли додали диетиловий ефір (200мл). Осад видалили фільтрацією, і фільтрат сконцентрували з утворенням сирого масла. Очищення хроматографією на колонці з використанням як елюенту гексану дало бажаний продукт (25.75г, 62%), що з часом затвердів, t°пл. 33-35°C; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.66 (d, J=8.05 Гц, 1H), 7.36-7.28 (m, 6H), 7.21 (m, 1H), 2.52 (s, 3H); мас-спектр m/z 279.1, 281.1 (M+H⁺); Аналіз на C₁₃H₁₁BrS: розраховано C:55.92%, H:3.97%, Br:28.62%; визначено C:56.24%, H:4.04%, Br:28.96%

С. 2-бром-1-(4-метилсульфонілфеніл)-бензол: Сполука Прикладу 1, частина В (5.2г, 18.7ммоль) була розчинена в дихлорметані (100мл) і охолоджена до 0°C. 3-хлорпербензойна кислота (8.9г, 41.2ммоль) була додана. Суміш перемішували при кімнатній температурі 18год. Розвели дихлорметаном і послідовно промивали бікарбонатом натрію, розведеним бісульфітом натрію та висушували сульфатом натрію. Фільтрували та концентрували. Очищення хроматографією на колонці силікагелю з використанням як елюенту гексан/етилацетат 7:1 дало безбарвні кристали, котрі перекристалізовували (дихлорметан/гексан) у чистий продукт (4.02г, 69%), $t^{\circ}\text{пл.}$ 155-157°C; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.02 (d, J=8.42 Гц, 2H), 7.71 (d, J=6.96 Гц, 1H), 7.63 (d, J=8.42 Гц, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 3.13 (s, 3H); ІЧ-спектр (KBr) 1306, 1142 cm^{-1} ; Аналіз на $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrO}_2\text{S}$: розраховано С: 50.17%, Н:3.56%, S:10.30%; визначено С: 50.09%, Н:3.41%, S:10.52%

Д. 2-[(4-метилтіо)-феніл]-1-біфеніл: 2-бром-1-(4'-метилсульфонілфеніл)-бензол (4г, 12.8ммоль), феніл борна кислота (1.72г, 14ммоль) та бромід тетрабутиламонію (0.21г, 0.65ммоль) розчинили в толуолі (70мл) і етанолі (35мл) і дегазовані барботуванням азоту крізь суміш протягом 15хв. Дегазований 2М карбонат натрію (14мл, 28ммоль) та тетракіс-(трифенілфосфін)-паладій (0.074г, 0.064ммоль) було додано, і суміш кип'ятили з оберненим холодильником 4год.

Сконцентрували і розвели водою і етилацетатом. Шари розділили, і водний екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промили ропою, висушили, відфільтрували і сконцентрували. Очищення хроматографією на колонці силікагелю з використанням як елюенту гексан/етилацетат 3:1 та перекристалізація (дихлорметан/гексан) дали 2.55г (65%) сполуки в вигляді безбарвних кристалів, $t^{\circ}\text{пл.}$ 136-138°C; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.79 (d, J=8.42 Гц, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.34 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.11 (m, 2H), 3.04 (s, 3H); мас-спектр (хемоіонізація, CH_4) m/z 309 ($\text{M}+\text{H}^+$), 337 ($\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5^+$); Аналіз на $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$: розраховано С: 74.00%, Н:5.23%, S: 10.40%; визначено С: 74.01%, Н:5.13%, S:10.63%

Приклад 1а

2-1(4'-метилтіо)феніл]-1-біфеніл (метод 2)

А. 2феніл-1-фенокситрифторметан-сульфонат: Суміш 2-фенілфенолу (5г, 29.4ммоль), N,N-диметиламінопіридину (0.61г, 4.99ммоль) і 2,6-лутидину (4.1мл, 35.0ммоль) у дихлорметані (180мл) було охолоджено до -30°C. Додали трифторметансульфоновий ангідрид (5.90мл, 35.0ммоль) і охолоджуючу баню прибрали. Після 1год. при кімнатній температурі суміш промивали 0.5н. HCl, водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, ропою. Суміш висушували, фільтрували і концентрували, отримав бажаний трифлат (8.80г, 99%) в вигляді жовтого масла; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.35-7.50 (m, 9H); мас-спектр (хемоіонізація, CH_4) m/z 303 ($\text{M}+\text{H}^+$), 331 ($\text{M}+\text{C}_2\text{H}_4$);

В. 2-[(4'-метилтіо)феніл]-1-біфеніл: 2-феніл-1-фенокситрифторметан сульфат (13.75г, 45.5ммоль), 4-метилтіо-бензол-борна кислота (8.4г, 50.0ммоль) та триосновний фосфат калію (12.6г, 59.0ммоль) були суспендовані в 1,4-диоксані і дегазовані барботуванням азоту крізь суміш протягом 30хв. Тетракіс-(трифенілфосфін)-паладій (1.30г, 1.14ммоль) було додано до суміші з наступним кип'ятінням з оберненим холодильником 24год. Суміш охолодили, відфільтрували та сконцентрували. Залишок розчинили в етилацетаті, промили водою, рпою та висушили. Очищення хроматографією на колонці силікагелю з використанням як елюенту гексану та перекристалізація (етанол) дали бажаний продукт (4.27г) в вигляді білих кристалів, $t^{\circ}\text{пл.}$ 42-44°C. Концентрація маточного розчину дала додатково 4.98г продукту; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.41 (s, 4H), 7.23 (m, 3H), 7.16 (m, 2H), 7.13-7.04 (m, 4H), 2.45 (s, 3H); мас-спектр m/z 277.1 ($\text{M}+\text{H}^+$), 294.1 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$); Аналіз на $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{S}$: розраховано С:82.56%, Н:5.84%, S:11.60%; визначено С:82.39%, Н:5.77%, S:11.60%

С. 2-[(4'-метилтіо)феніл]-1-біфеніл: 4'-метилтіофеніл-2-фенілбензол (2.0г, 7.30ммоль) було розчинено в дихлорметані (60мл) і охолоджено до 0°C. Додано 3-хлорпербензойну кислоту (3.40г, 15.9ммоль), і суміш перемішували 3год. Суміш промивали бікарбонатом натрію, бісульфатом натрію, ропою і висушували. Очищення хроматографією на колонці силікагелю з використанням як елюенту гексан/етилацетат 4:1 та перекристалізація (дихлорметан/гексан) дали продукт в кількості 0.64г (28.6%) в кристалічному стані, $t^{\circ}\text{пл.}$ 135-137°C; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.79 (d, J=8.42 Гц, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.34 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.11 (m, 2H), 3.04 (s, 3H); мас-спектр m/z 309 ($\text{M}+\text{H}^+$), 326 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$); ІЧ-спектр (KBr) 1312, 1154, 760 cm^{-1} ; Аналіз на $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$: розраховано С: 74.00%, Н:5.23%, S:10.40%; визначено С:74.07%, Н:5.17%, S:10.37%.

Приклад 109

1-циклогексен-2-(4'-метилсульфонілфеніл)-бензол

А. 2-(4'-метилтіофеніл)-1-(1-гідрокси-1-циклогексил)-бензол: 2-бром-(4'-метилтіо-феніл)-бензол (3.02г, 10.8ммоль) був розчинений в тетрагідрофурані (35мл), охолоджений до -78°C, і до нього повільно було додано n-бутил-літій (4.5мл, 11.3ммоль). Біло-жовта суміш перемішувалась при -78°C протягом 2год. з наступним додаванням циклогексанону (1.3мл, 12.9ммоль). Суміш перемішували 18год. і дозволили нагрітися до кімнатної температури. Суміш розвели водою та етилацетатом. Водний шар екстрагували етилацетатом, і об'єднані органічні шари висушували, фільтрували та концентрували. Очищення хроматографією на колонці силікагелю з використанням як елюенту гексан/етилацетат 6:1 дало бажаний продукт (2.51г, 77%) в вигляді прозорого масла; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.58 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.27 (m, 4H), 7.04 (dd, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.34 (t, 1H), 1.83-1.10 (m, 10H); мас-спектр (високе розрішення, EI/DEP) розраховано M^+ 298.139137; визначено M^+ 298.138665.

В. 1-циклогексен-2-(4'-метилтіофеніл)-бензол: Сполука, приклад 109, частина А (2.17г, 7.27ммоль) була розчинена в толуолі (30мл) і туди ж була додана каталітична кількість p-толуолсульфокислоти (0.05г). Суміш нагрівали з оберненим холодильником. Після 4 год. суміш охолоджували, промивали бікарбонатом натрію, висушували, фільтрували і концентрували. Очищення хроматографією на колонці силікагелю з використанням як елюенту гексан/етилацетат 4:1 та перекристалізація (метанол) дали циклоалкен (1.29г, 65%) в вигляді білих кристалів, $t^{\circ}\text{пл.}$ 71-73°C. Концентрація маточного розчину дала додатково 0.15г продукту; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.37 (d, J=8.42 Гц, 2H), 7.27 (m, 6H), 5.67 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.53 (ra, 4H); Аналіз на $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{S}$: розраховано С:81.38%, Н:7.19%, S: 11.43%; визначено С: 81.17%, Н: 7.16%, S: 11.53%.

С. 1-циклогексен-2-(4'-метилсульфонілфеніл)-бензол: Сполука, приклад 109, частина В (1.35г, 4.80ммоль) була суспендована в метанолі (125мл), охолоджена до 0°C, і туди ж було додано (8.30г, 13.0ммоль) оксону /Охоне™/ в воді (50мл).

Концентрованої суспензії дозволили нагрітись до кімнатної . температури з наступним перемішуванням 18год. Суміш розвели водою (200мл) і зібрали білу кристалічну тверду речовину. Продукт трохи промили водою, слабким розчином бісульфіту натрію, знову водою. Продукт висушували в вакуумі. Очищення хроматографією на колонці силікагелю з використанням як елюенту гексан/етилацетат 4:1 та перекристалізація (метанолі дали бажану речовину (0.524г, 35%) в вигляді безбарвних кристалів, t°пл. 126-128°C. Концентрація маточного розчину дала додатково 0.278г продукту; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.95 (d, 5 J=8.42 Гц, 2H), 7.63 (d, J=8.42 Гц, 2H), 7.36-7.25 (m, 4H), 5.63 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.51-1.45 (m, 4H); Аналіз на C₁₉H₂₀O₂S: розраховано C: 73.04%, H:6.45%, S:10.26%; визначено C:73.22%, H:6.47%, S:10.46%.

Приклад 130

3-(4'-метилсульфонілфеніл)-4-фенілфенол

А. 3-нітро-4-фенілацетофенон: Суміш 4-бром-3-нітроацетофенон (2.0г, 8.19ммоль), фенілборна кислота (1.2г, 9.83ммоль), бромід тетрабутиламонію (0.13г, 0.41ммоль) у 2М розчині карбонату натрію (35мл), етанол (20мл), толуол (65мл) були дегазовані барботуванням азоту крізь суміш протягом 30хв. Розчин кип'ятили з оберненим холодильником протягом 4год. Суміш охолодили і шари розділили. Водний шар екстрагували етилацетатом та об'єднані органічні витяжки висушували, фільтрували і концентрували. Очищення хроматографією на колонці силікагелю з використанням як елюенту гексан/етилацетат 4:1 дало бажаний продукт (1.98г, 89%) в вигляді жовтого порошку; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8.39 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.32 (dd, 2H), 2.69 (s, 3H); мас-спектр m/z 242.1 (M+H⁺).

В. 3-аміно-4-фенілацетофенон: Суміш продукту прикладу 130, частина А (2.0г, 8.29ммоль), хлориду олова (8.23г, 36.48ммоль), етанол (30мл) та концентрована соляна кислота (7мл) кип'ятили з оберненим холодильником протягом 2.5год. Далі суміш охолоджували до 0°C і залуговували до pH10 6М NaOH, екстрагували етилацетатом. Екстракт висушували, фільтрували крізь силікагель, концентрували. Далі знов фільтрували крізь силікагель з використанням хлороформу як елюента. Розчинник концентрували, отримав амін (1.20г, 69%) в вигляді жовтого порошку; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.47 (d, 1H), 7.46 (s, 3H), 7.38 (dd, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.60 (s, 3H); мас-спектр m/z 212.1 (M+H⁺).

С. 5-ацето-2-фенілбензол діазонія тетрафторборат: Сполука прикладу 130, частина В (0.50г, 2.36ммоль) була розчинена в дихлорметані (3мл), і розчин повільно додавали до ефірату трифтористого бору в дихлорметані (10мл) при -15°C. Потім додали розчин ізоамілінітриду (0.35 г, 2.60 ммоль) в дихлорметані (3мл). Крижану баню зняли, при цьому утворився коричневий осад. Додали 20мл пентану, і суміш знов охолодили до -15°C на 20хв. Фільтрація дала сіль діазонія (0.76г) в вигляді світло-коричневого порошку; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 9.55 (d, 1H), 8.71 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.69 (s, 5H), 2.79 (s, 3H).

Д. 5-ацето-2-фенілбензол трифторметансульфонат: 5-ацето-2-фенілбензол-діазоній тетрафторборат (1.46г, 4.79ммоль) повільно додавали до трифторметансульфоїкислоти (10мл) при -15°C. Далі суміш нагріли до 50°C за 20хв., і вилили на кригу (25г). Водний шар екстрагували етилацетатом, висушували, фільтрували і концентрували. Очищення хроматографією на колонці силікагелю з використанням як елюенту гексан/етилацетат 4:1 дало трифлат (0.428г, 77%) в вигляді коричневого сиропу; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8.04 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.48 (s, 5H), 2.67 (s, 3H); мас-спектр m/z 345 (M+H⁺).

Е. 3-(4'-метилтіофеніл)-4-фенілацетофенон: Суміш сполуки прикладу 130, частина D (1.22г, 3.54ммоль), 4-метилтіофеніл борної кислоти (0.71г, 4.25ммоль), триосновного фосфату калію (1.13г, 5.32ммоль) у 1,4-диоксані була дегазована барботуванням азоту крізь суміш протягом 15хв. Тетракіс-(трифенілфосфін)-паладій (0.10г, 0.089ммоль) було додано, і суміш нагрівали з оберненим холодильником упродовж 18год. Охолоджували, фільтрували і концентрували. Очищення хроматографією на колонці силікагелю з використанням як елюенту гексан/етилацетат 4:1 дало бажаний продукт (1.02г, 90%) в вигляді коричневого сиропу; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.99 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.27 (d,s, 2H), 7.17 (dd, 2H), 7.14 (q, 3H); мас-спектр m/z 319 (M+H⁺).

Ф. 3-(4'-метилсульфонілфеніл)-4-фенілфенол: До продукту-прикладу 130, частина Е (0.30г, 0.942ммоль) було додано пероцтову кислоту (10мл), а згодом концентровану сірчану кислоту (0.25мл). Перемішували при кімнатній температурі протягом 48год. Потім суміш вилили у лід з 20% розчином бісульфіту натрію (10мл). Водну фазу екстрагували етилацетатом, і органічні витяжки висушували, фільтрували та концентрували. Очищення хроматографією на колонці силікагелю з використанням як елюенту гексан/етилацетат 2:1 дало продукт (0.064г, 21%) в вигляді білого порошку; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.79 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.97 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.05 (s, 3H); мас-спектр (високе розрішення) розраховано 342.1; визначено (M+NH₄⁺) 342.116391.

Приклад 151

1-[2-(4-метилсульфонілфеніл)феніл]піперидин

А. 2-[(4-метилтіо)феніл]анілін: Суміш 2-броманіліну (2.0г, 11.62ммоль), 4-метилтіофеніл борної кислоти (2.3г, 13.69ммоль), тетрабутил-амонію броміду (0.19г, 0.58ммоль) і 2М карбонату натрію (12мл) у 85мл 2:1 толуол/етанол було дегазовано барботуванням азоту крізь суміш протягом 10хв. Було додано тетракіс-(трифенілфосфін)-паладій (54мг, 0.047ммоль), і суміш нагрівали з оберненим холодильником упродовж 5год. Охолодили, сконцентрували і розвели етилацетатом та водою. Водний шар знов екстрагували етилацетатом, та об'єднані органічні шари висушували (MgSO₄), фільтрували та концентрували. Сирий продукт хроматографували (гексан/етилацетат), при цьому отримали тверду речовину, (1.4г, 56%); t°пл. 70-72°C; ЯМР (CDCl₃) δ 7.41 (m, 4H), 7.18-7.09 (m, 2H), 6.85-6.75 (m, 2H), 3.75 (brd.m, 2H), 2.53 (s, 3H); мас-спектр (хем.іон. NH₃) m/z 215.9 (M+H⁺, 100%).

В. 1-[2-(4-метилтіофеніл)феніл]піперидин: До суміші продукту частини А (0.3г, 1.39ммоль), етанолу (10мл)

та триетиламіну (0.39мл, 2.77ммоль) додали 1,5-дибромпентану (0.29мл, 2.08ммоль). Суміш нагрівали з оберненим холодильником протягом 48год., концентрували та хроматографували (гексан), отримав рожеве масло (0.47г, 37%). ЯМР (CDCl_3) δ 7.73 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 2H), 2.87-2.85 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 1.55 (s, 6H); мас-спектр (хем.іон. NH_3) m/z 284.2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

С. 1-[2-(4-метилсульфоніл)феніл]піперидин: До сполуки прикладу 195, частина С (0.145г, 0.512ммоль) у метанолі (15мл), охолодженого до 0°C , додали Охоне[™] (0.79г, 1.28ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі, а згодом розвели метиленхлоридом та екстрагували. Об'єднані органічні шари промили бікарбонатом натрію, бісульфітом натрію, радою та висушили (MgSO_4). Сирий продукт хроматографували (гексан/етилацетат) та перекристалізовували (метиленхлорид/гексан). Отримали тверду речовину (50мг, 31%); $t^\circ\text{пл}$ 140-140.5 $^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.97-7.85 (dd, 4H), 7.36 (t, 1H), 7.23-7.20 (dd, 1H), 7.10-7.05 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.75 (m, 4H), 1.43 (m, 6H); мас-спектр (високе розрішення) розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NSO}_2$ 316.137126; визначено 316.136504.

Приклад 153

1-[2-(4-метилсульфоніл)феніл]пірол

А. 1-(2-бромфеніл)пірол: Суміш 2-броманіліну (1.72г, 10ммоль), 2,5-диметокситетрагідрофурану (1.32г, 10ммоль) і крижаної оцтової кислоти (4.5мл) перемішували з оберненим холодильником протягом 2год. в атмосфері азоту. Дали охолонути до кімнатної температури. Розчинник видалили під зменшеним тиском, а залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (9:1, гексан/етилацетат), отримав бажаний пірол (1.85г, 8.33ммоль, 83.3%) в вигляді прозорої рідини; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.70-6.35 (m, 8H); ІЧ-спектр (KBr) 3102, 1588 cm^{-1} ; мас-спектр m/z 221. 9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

В. 1-[(2-(4-метилтіофеніл)феніл)пірол]: Суміш 1-(2-бромфеніл)-піролу (0.666г, 3.0ммоль), 4-метилтіофенілборної кислоти (0.554г, 1.1екв.), 2М розчину карбонату натрію (6мл) та толуолу (30мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту, барботуючи протягом 20хв. До суміші додавали тетракіс-(трифенілфосфін)-паладій (100мг, каталітичний), перемішували з оберненим холодильником протягом 4год. Охолоджували до кімнатної температури та вилили у 100мл води. Екстрагували три рази по 100мл етилацетату, об'єднані органічні шари висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували. Розчинник видалили під зменшеним тиском. Залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (29:1, гексан/етилацетат), отримав продукт зв'язування в вигляді масла (0.74г, 2.79ммоль, 92.3%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.44-6.16 (m, 12H), 2.46 (s, 3H); ІЧ-спектр (чиста речовина) 2918, 1596 cm^{-1} ; мас-спектр m/z 266.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

С. 1-[2-(4-метилсульфоніл)феніл]пірол: Суміш 1-(2-(4-метилтіофеніл)-феніл)-піролу (0.74г, 2.788ммоль) та метиленхлориду (35мл) перемішували і охолоджували у бані з льодом та сіллю в атмосфері азоту. Додали однією порцією 3-хлор-пероксибензойну кислоту (50-60%, 1.924г, >2екв.). Розчинові дали нагрітись до кімнатної температури та перемішували впродовж ночі. Суміш вилили у насичений розчин бісульфіту натрію і екстрагували трьома порціями (по 50мл) метиленхлориду. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували і розчинник видаляли під зменшеним тиском. Залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (2:1, гексан/етилацетат), отримали продукт в вигляді білуватого порошку (0.16г, 0.538ммоль, 19.2%); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.88-6.15 (m, 12H), 3.06 (s, 3H); ІЧ-спектр (KBr) 2922, 1602 cm^{-1} ; мас-спектр m/z 298.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 201

1-фенокси-2-(4-метилсульфоніл)феніл бензол

А. 2-(4'-метилтіофеніл)фенол: Суміш 2-бромфенолу (3.0г, 17.0ммоль), 4-метилтіо-бензол-борної кислоти (3.5г, 20.8ммоль) та броміду тетрабутиламонію (0.28г, 0.867ммоль) у толуолі (100мл), етанолі (25мл) та 2М розчин карбонату натрію (50мл) було дегазовано барботуванням азоту протягом 30хв. Додавали тетракіс-(трифенілфосфін)-паладій (0.06г, 0.052ммоль), нагрівали з оберненим холодильником протягом 2.5год. Охолоджували до кімнатної температури і розділяли фази. Водний шар екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні шари висушували безводним, фільтрували і концентрували. Очищення хроматографією на силікагелі з застосуванням як елюенту суміші гексан/етилацетат (4:1) дало продукт зв'язування в вигляді жовтого порошку (3.03г, 81%); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.42 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 7.01 (t, 4H), 5.13 (s, 1H), 2.57 (s, 3H); мас-спектр m/z 217 ($\text{M}+\text{H}^+$).

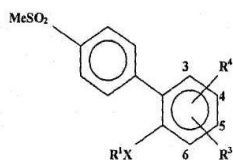
В. 2-(4'-нітрофенокси)-1-(4'-метилтіофеніл)бензол: 2-(4'-метилтіофеніл)-фенол (0.4г, 1.9ммоль) та 1-фтор-4-нітробензол (0.27г, 1.94ммоль) розчинили у диметилформаміді (2мл) та охолодили до 0°C . Було додано гідрід натрію (диспергований в олії, 80%, 0.063г, 2.1ммоль). Суміші дозволили нагрітись до кімнатної температури, та перемішували 18год. Розвели етилацетатом та водою. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали ропою, висушували, фільтрували та концентрували. Очищення хроматографією на силікагелі з застосуванням як елюенту суміші гексан/етилацетат (6:1) та перекристалізація (дихлорметан/гексан) дали продукт в вигляді жовтих кристалів (0.59г, 96%); $t^\circ\text{пл}$ 70-72 $^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.11 (d, J=9.15 Гц, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.20 (d, J=8.42 Гц, 2H), 7.14 (dd, 1H), 6.88 (d, J=9.15 Гц, 2H), 2.46 (s, 3H); ІЧ-спектр (KBr) 1514, 1342 cm^{-1} ; Аналіз на $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$: розраховано С: 67.64%, Н: 4.48%, N: 4.15%; визначено С: 67.60%, Н: 4.39%, S: 4.09%.

С. 2-фенокси-1-(4'-метилтіофеніл)бензол: Суміш сполуки прикладу 201, частини В (0.18г, 0.53ммоль), залізного порошку (0.1г, 1.8ммоль), крижаної оцтової кислоти (0.3мл, 5ммоль) та етанолу (10мл) нагрівали з оберненим холодильником протягом 4год. Охолодили, профільтрували та сконцентрували в вакуумі. До сирого аміну додали тетрагідрофуран (11мл), і суміш нагріли. Додали ізоамілінітрил (0.143мл, 1.06ммоль). Нагрівали з оберненим холодильником 4год. Концентрували та хроматографували на силікагелі з елюентом гексан/дихлорметан, отримав бажаний продукт (0.096г, 61%) в вигляді жовтого масла; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.49 (d, J=8.42 Гц, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.30-7.19 (m, 6H), 7.05 (m, 2H), 6.94 (d, J=8.42 Гц, 2H), 2.48 (s, 3H); мас-спектр m/z 293 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Д. 1-фенокси-2-(4'-метилсульфоніл)феніл бензол: Продукт прикладу 201, частина С (0.096г, 0.35ммоль) було розчинено в дихлорметані (5мл) та охолоджено 0°C . Додали 3-хлорпербензойну кислоту (0.15г,

0.73ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18год. Розвели дихлорметаном, промили послідовно бікарбонатом натрію, бісульфітом натрію, ропою, а згодом висушили, відфільтрували та сконцентрували. Продукт хроматографували на силікагелі з елюентом гексан/етилацетат (4:1) та перекристалізовували (дихлорметан/гексан). Одержали сполуку (0.063г, 56%). t° пл. 130-131 $^{\circ}$ C. Концентрування маточного розчину дало 0.02г продукту; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.94 (d, J=8.79 Гц, 2H), 7.77 (d, J=8.79 Гц, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.37 (m, 4H), 7.09 (m, 2H), 6.94 (dd, 2H), 3.06 (s, 3H); мас-спектр m/z 325 ($\text{M}+\text{H}^+$), 342 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$); Аналіз на $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$: розраховано C: 70.35%, H:4.97%, S:9.88%; визначено C:70.28%, H:4.89%, S:9.99%.

Використання описаних вище методик або їх варіацій зрозуміло обізнаним в органічному синтезі. Сполуки в Таблицях 1-3, наведених нижче, також можуть бути отримані.

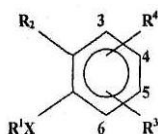


| Прикл. № | R^1X | R^3 | R^4 | Темп. пл., $^{\circ}\text{C}$ | Мас-спектр. ($\text{M}+\text{H}^+$) ^a |
|----------|---|--------------|--------------|----------------------------------|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 1 | Ph | H | H | 135-137 | 326 ^a |
| 2 | 4-F-Ph | H | H | 165-167 | 327 |
| 3 | 4-Me-Ph | H | H | 131-133 | 340 ^a |
| 4 | 3-MeO-Ph | H | H | 121-122 | 356 ^a |
| 5 | 4-MeO-Ph | H | H | 141-144 | 339 |
| 6 | 3,4-(MeO) ₂ -Ph | H | H | 161-163 | 386 ^a |
| 7 | 4-Br-Ph | H | H | | |
| 8 | 3-EtO-Ph | H | H | | |
| 9 | 4-CF ₃ CH ₂ O-Ph | H | H | | |
| 10 | 4-MeOO-Ph | H | H | | |
| 11 | 4-MeCOO-Ph | H | H | | |
| 12 | 4-Me ₂ NCOO-Ph | H | H | | |
| 13 | 4-PhCOO-Ph | H | H | | |
| 14 | 4-PhCOO-Ph | H | H | | |
| 15 | 4-PhCH ₂ OOC-Ph | H | H | | |
| 16 | 4-NH ₂ -Ph | H | H | 100-103 | 324 |
| 17 | 3-Cl-Ph | H | H | | |
| 18 | 4-NO ₂ -Ph | H | H | | |
| 19 | 4-EtS-Ph | H | H | | |
| 20 | 4-Me ₂ N-Ph | H | H | 180-182 | 352 |
| 21 | 4-MeC(=O)-Ph | H | H | | |
| 22 | 4-MeC(=O)NH-Ph | H | H | | |
| 23 | 4-PhCH ₂ NH-Ph | H | H | | |
| 24 | 4-PhNH-Ph | H | H | | |
| 25 | 4-MeONH-Ph | H | H | | |
| 26 | 4-MeOOCNH-Ph | H | H | | |
| 27 | 4-PhCH ₂ OOCNH-Ph | H | H | | |
| 28 | 4-PhOOCNH-Ph | H | H | | |
| 29 | 4-MeNHCONH-Ph | H | H | | |
| 30 | 4-PhCONH-Ph | H | H | | |
| 31 | 4-PhNH-Ph | H | H | | |
| 32 | 4-(4-MePhSO ₂ NH)-Ph | H | H | | |
| 33 | 4-PhCH ₂ SO ₂ NH-Ph | H | H | | |
| 34 | 4-N-піролідиніл-Ph | H | H | | |
| 35 | 4-N-піперидиніл-Ph | H | H | | |
| 36 | 4-N-морфолініл-Ph | H | H | | |
| 37 | 4-(1-піперазиніл)-Ph | H | H | | |
| 38 | 4-(4-Me-1-піперазиніл)-Ph | H | H | | |
| 39 | 4-(4-бензил-1-піперазиніл)-Ph | H | H | | |
| 40 | 4-Br-Ph | H | H | | |
| 41 | 4-CHO | H | H | 176 | 354 ^a |
| 42 | 4-MeOCH ₂ -Ph | H | H | 88 | 370 ^a |
| 43 | 4-НОСН ₂ -Ph | H | H | 134 | 356 ^a |
| 44 | 4-CF ₃ -Ph | H | H | | |
| 45 | 3-піридазиніл | H | H | | |
| 46 | 2-бензофураніл | H | H | | |
| 47 | 5-бензотіеніл | H | H | 183-185 | 382 ^a |
| 48 | 2-бензотіеніл | H | H | 165-167 | 382 ^a |
| 49 | 2-нафтил | H | H | 183-184 | 359 |
| 50 | 5-MeO-2-нафтил | H | H | 202-204 | 395 |
| 51 | 3-піридил | H | H | 190 | 310 |
| 52 | 2-хіноліл | H | H | 148-149 | 360 |
| 53 | 3-хіноліл | H | H | 140-141 | 360 |
| 54 | 6-хіноліл | H | H | | |
| 55 | 2-тіеніл | H | H | | |

| | | | | | |
|-----|---|---|-------------------|---------|------------------|
| 56 | 2-тіазоліл | H | H | | |
| 57 | 3-тієніл | H | H | | |
| 58 | 2-фурил | H | H | | |
| 59 | 2-оксазоліл | H | H | | |
| 60 | N-метил-2-піразоліл | H | H | | |
| 61 | 3-ізооксазоліл | H | H | | |
| 62 | 3-ізотіазоліл | H | H | | |
| 63 | 2-бензотіазоліл | H | H | | |
| 64 | 2-бензоксазоліл | H | H | | |
| 65 | 3-бензіндазоліл | H | H | | |
| 66 | 5-бензотріазоліл | H | H | | |
| 67 | 3-бензоізотіазоліл | H | H | | |
| 68 | 3-бензоізооксазоліл | H | H | | |
| 69 | 3-ізохіноліл | H | H | | |
| 70 | 1-циклогексеніл | H | H | 126-128 | 313 |
| 71 | циклогексил | H | H | 151-153 | 332 ^a |
| 72 | циклопентил | H | H | | |
| 73 | 3-Ет-циклогексил | H | H | | |
| 74 | 4-МеО-циклогексил | H | H | | |
| 75 | 2-СІ-циклопентил | H | H | | |
| 76 | 3-F-циклопентил | H | H | | |
| 77 | 2-НО-циклогексил | H | H | | |
| 78 | 4-F-Ph | 4-NH ₂ | H | 168-170 | 359 ^a |
| 79 | 4-F-Ph | 5-NH ₂ | H | 157-159 | 359 ^a |
| 80 | 4-F-Ph | 4-NO ₂ | H | 170-172 | 389 ^a |
| 81 | 4-F-Ph | 5-NO ₂ | H | 214-216 | 389 ^a |
| 82 | 4-F-Ph | 4-Me | H | | |
| 83 | 4-F-Ph | 4-CF ₃ | H | | |
| 84 | 4-F-Ph | 4-Br | H | | |
| 85 | 4-F-Ph | 4-Cl | H | | |
| 86 | 4-F-Ph | 4-CN | H | | |
| 87 | Ph | 4-OH | H | 74 | 342 ^a |
| 88 | 4-F-Ph | 4-OMe | 5-Cl | | |
| 89 | 4-F-Ph | 4-CH ₂ COOMe | H | | |
| 90 | 4-F-Ph | 5-CH ₂ COOMe | H | | |
| 91 | 4-F-Ph | 4-COOMe | H | | |
| 92 | 4-F-Ph | 5-COOMe | H | | |
| 93 | 4-F-Ph | 4-C(=O)Me | H | 135 | 386 ^a |
| 94 | Ph | 4-SPh | H | | |
| 95 | Ph | 5-SO ₂ Me | H | | |
| 96 | Ph | 4-CH-CH ₂ | H | | |
| 97 | Ph | 4-NMe ₂ | H | | |
| 98 | Ph | 4-SO ₂ NH ₂ | H | | |
| 99 | Ph | 4-SO ₂ CF ₃ | H | | |
| 100 | Ph | 4-SO ₂ CH ₂ Ph | H | | |
| 101 | Ph | 4-F | 5-F | | |
| 102 | Ph | 4-CONH ₂ | H | | |
| 103 | 4-F-Ph | 4-CH(Me)CO-OMe | H | | |
| 104 | 4-F-Ph | 4-C(=O)Ph | H | | |
| 105 | Ph | 5-CH(Me)OMe | H | | |
| 106 | Ph | 4-CH ₂ CH ₂ OPh | H | | |
| 107 | Ph | 4-CH ₂ OCOMe | H | | |
| 108 | Ph | 4-CH ₂ OCH ₂ OMe | H | | |
| 109 | Ph | H | 5-CF ₃ | | |
| 110 | Ph | 4-CFH ₂ | H | | |
| 111 | Ph | 4-CH ₂ OH | H | | |
| 112 | Ph | 4-CH ₂ O-циклогексил | H | | |
| 113 | Ph | 4-CH ₂ OCONHMe | H | | |
| 114 | Ph | 4-CH ₂ OCONHCH ₂ Ph | H | | |
| 115 | Ph | 4-CH ₂ OCO-(4-ClPh) | H | | |
| 116 | Ph | 4-CH ₂ OCH ₂ F | H | | |
| 117 | Ph | 4-CH ₂ OCH ₂ OCOMe | H | | |
| 118 | Ph | 4-CH ₂ OCH ₂ NMe ₂ | H | | |
| 119 | Ph | 4-CH ₂ OCH ₂ Ph | H | | |
| 120 | Ph | 4-CH ₂ OCH ₂ COMe | H | | |
| 121 | Ph | 4-CH ₂ OCH ₂ COOMe | H | | |
| 122 | Ph | 4-CH ₂ OCH ₂ -2-тієніл | H | | |
| 123 | Ph | 4-CH ₂ OCH ₂ -2-піридил | H | | |
| 124 | Ph | 4-CH ₂ NMe ₂ | H | | |
| 125 | Ph | 4-CH ₂ Ph | H | | |
| 126 | Ph | 4-CH ₂ CONH ₂ | H | | |
| 127 | Ph | 4-CH ₂ -2-тієніл | H | | |
| 128 | Ph | 4-CH ₂ -2-піримідил | H | | |
| 129 | Ph | 4-CH=CH-CN | H | | |
| 130 | Ph | 4-CH=CH-COMe | H | | |
| 131 | Ph | 4-CH=CH-COOH | H | | |
| 132 | Ph | 4-CH=CH-NO ₂ | H | | |
| 133 | Ph | 4-CH=CH-CH ₂ NMe ₂ | H | | |
| 134 | (E)-4-F-C ₆ H ₄ -CH=CH- | H | H | | |

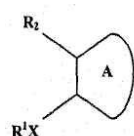
| | | | | | |
|-----|---|---|---|-----------|------------------|
| 136 | 2- (4-фторфеніл)-2-метилетил | H | H | | |
| 137 | 4-F-C ₆ H ₅ C(CH ₃)=CH- | H | H | | |
| 138 | фенілтіо- | H | H | | |
| 139 | бензилтіо- | H | H | | |
| 140 | C ₆ H ₅ CH(CH ₃)S- | H | H | | |
| 141 | 4-фторфенокси- | H | H | 126-128 | 360 |
| 142 | 4-фторбензоіл | H | H | | |
| 143 | циклогексилокси- | H | H | олія | 331 |
| 144 | фенокси- | H | H | 130-131 | 325 |
| 145 | бензилокси- | H | H | 95-97 | 339 |
| 146 | 3-піридилокси- | H | H | | |
| 147 | C ₆ H ₅ C(=O)CH ₂ - | H | H | | |
| 148 | феноксиметил- | H | H | | |
| 149 | фенілметилтіо- | H | H | | \ |
| 150 | C ₆ H ₅ C(-O)CH ₂ - | H | H | | |
| 151 | 1-піперидиніл | H | H | 140-140.5 | 316 |
| 152 | C ₆ H ₅ OC- | H | H | 94-96 | 350 ^a |
| 153 | 1-піроліл | H | H | 133-135 | 298 |

Таблиця 2



| Прикл. № | R ¹ X | R ² | R ³ | R ⁴ | Темп. пл., °C | Мас-спектр. (M+H) ⁺ |
|----------|------------------|---------------------------------------|----------------|----------------|---------------|--------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 301 | 4-Me-Ph | 5-MeSO ₂ -2-піридил | H | H | | |
| 302 | 4-F-Ph | 5-MeSO ₂ -2-піридил | H | H | | |
| 303 | Ph | 2-MeSO ₂ -5-піридил | H | H | 104.5-107 | 310 |
| 304 | Ph | 3-F-4-MeSO ₂ -Ph | H | H | | |
| 305 | Ph | 2-Cl-4-MeSO ₂ -Ph | H | H | | |
| 306 | Ph | 3-Me-4-MeSO ₂ -Ph | H | H | | |
| 307 | Ph | 3-MeO-4-MeSO ₂ -Ph | H | H | | |
| 308 | 4-MeOPh | 5-MeSO ₂ -2-п іридил | H | H | | |
| 309 | 4-MeOPh | 2-MeSO ₂ -5-піридил | H | H | | |
| 310 | 4-MePh | 5-MeSO ₂ -2-піридил | H | H | | |
| 311 | 4-F-Ph | 2-MeSO ₂ -5-піридил | H | H | | |
| 312 | Ph | 4-H ₂ NSO ₂ -Ph | H | H | 183-184 | 310 |

Таблиця 3



| Прикл. № | R ¹ X | R ² | A | Темп. пл., °C | Мас-спектр. (M+H) ⁺ |
|----------|------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------|--------------------------------|
| 401 | Ph | 4-MeSO ₂ -Ph | 2, 3-нафтил | 139-140 | 359 |
| 402 | 4-F-Ph | 4-MeSO ₂ -Ph | 1, 2-нафтил | | |
| 403 | 4-F-Ph | 4-MeSO ₂ -Ph | 1,2,3,4-тетрагідро-6,7-нафтил | | |
| 404 | 4-F-Ph | 4-MeSO ₂ -Ph | 1,2,3,4-тетрагідро-5,6-нафтил | | |
| 405 | 4-F-Ph | 4-MeSO ₂ -Ph | 5,6-бензотієніл | | |
| 406 | 4-F-Ph | 4-MeSO ₂ -Ph | 1-метил-5,6-індоліл | | |
| 407 | 4-F-Ph | 4-MeSO ₂ -Ph | 4,5-бензоциклопентил | | |
| 408 | 4-F-Ph | 4-MeSO ₂ -Ph | 5,6-інданіл | | |
| 409 | 4-F-Ph | 4-MeSO ₂ -Ph | 5,6-бензімідазоліл | | |
| 410 | Ph | 4-MeSO ₂ -Ph | 2,3-піридил | 126-128 | 310 |
| 411 | 4-F-Ph | 4-MeSO ₂ -Ph | 2,3-піридил | 147-148 | 328 |
| 412 | 4-MeO-Ph | 4-MeSO ₂ -Ph | 2,3-піридил | 138-139 | 340 |
| 413 | 4-Me-Ph | 4-MeSO ₂ -Ph | 2,3-піридил | | |

Використання

Сполуки Формули I є інгібіторами простагландин синтази, і тому їх доцільно використовувати в випадках запальних хвороб та як протилихоманкові агенти. Простагландин G/H синтазна інгібіторна активність сполук даного винаходу демонструється з використанням тестів на інгібування простагландинів G/H, наприклад, застосовуючи тест, описаний нижче, для оцінки інгібіторів простагландин G/H синтази. Сполуки даного винаходу, до яких привертається увага, селективно інгібують активність PGHS2 та продукцію PGE2 в людських моноцитах, як це продемонстровано при використанні описаного нижче клітинного тесту.

Сполуки Формули I мають властивість скорочувати процеси лихоманки in vivo, наприклад, як продемонстровано з використанням моделі тварини, описаної нижче. Сполуки даного винаходу мають

протизапальну активність, як продемонстровано з використанням стандартної моделі тварини з гострими та хронічними запаленнями, описаної нижче. Сполуки даного винаходу також мають властивість подавляти та втамовувати біль *in vivo*, як продемонстровано з використанням тваринної моделі болевтамування, описаної нижче.

Тут прийнято, що "μг" означає мікрограм, "мг" означає міліграм, "г" означає грам, "μл" означає мікролітр, "мл" означає мілілітр, "л" означає літр, "нМ" означає нанолярний, "μМ" означає мікролярний, "мМ" означає мілілярний, "М" означає млярний, а "нм" означає нанометр. Контекст "Sigma" є еквівалентом Sigma-Aldrich Corp., St.Louis, MO.

Сполука розглядається як така, що має простагаландин G/H синтазну інгібіторну активність у описаному нижче тесті, якщо вона інгібірує простагаландин G/H синтазу з $IC_{50} < 300 \mu M$. Селективні інгібітори PGHS-2 виявляють співвідношення IC_{50} vs. PGHS-2/ IC_{50} vs. PGHS-2 більше 1.

Активність простагаландин G/H синтази (циклооксигеназа, PGHS, Cox) визначається по суті спектрофотометрично, як описано Kulmacz et al. Цей тест використовує зменшення кількості субстрату TMPD (4, 4, 4',4'-тетраметил-феніл-діамін), який при окисненні дає інтенсивний синій колір, що його можна спостерігати при 610нм. Тест адаптовано до 96 планшетного мікротитрового формату, як описано нижче. Тестові сполуки інкубуються з ферментним джерелом або PGHS-1, або PGHS-2 у 125μл буферу (40μM Tris-малат, 0,8% Tween 20, 1.2μM гему, 0.4мг/мл желатини, рН6.5) дві хвилини при кімнатній температурі, в такий час реакція ініціалізується додаванням 125μл арахідонової кислоти в буфері (0.1M Tris/HCl, 0.2% Tween 20, рН8.5), так щоб результуюча концентрація арахідонату була 100μM. Реакційний планшет відразу було поміщено в мікротитраційний зчитувач, і вимірювання робились при 610нм за 1.5хв. з інтервалами 3сек. Швидкості реакції розраховувались з нахилу лінійної компоненти поглинання вздовж кривої часу. Швидкості для контрольних зразків, куди не додавали інгібітори, використовували для розрахунку проценту інгібування кожної тестової сполуки. Результати представляли як величину IC_{50} , що є концентрацією доданої сполуки, котра викликає 50% інгібування швидкості в порівнянні з контролем.

Порівняння здатності переважного інгібування PGHS-2 перед PGHS-1 виконували шляхом порівняння величин IC_{50} , отриманих для двох ізоформ ферменту. Відношення IC_{50} PGHS-1/ IC_{50} PGHS-2 вважалось показником селективності. Сполуки з більшим показником селективності є саме тими сполуками, що відрізняються більшою потенцією по відношенню до ізоформи PGHS-2 ферменту.

Таблиці А, наведені нижче, яскраво демонструють активність репрезентативних сполук даного винаходу в тесті на інгібування простагаландин G/H синтази, як описано вище. В Таблиці А величини IC_{50} виражені таким чином: +++ відповідає IC_{50} менше 10μM, ++ відповідає IC_{50} в діапазоні 10-50μM, а + - 50-300μM (μM-мікромоль/л).

Таблиця А

| Прикл. № | IC_{50} (PGHS2) |
|----------|-------------------|
| 1 | ++ |
| 2 | ++ |
| 3 | ++ |
| 4 | ++ |
| 5 | +++ |
| 6 | + |
| 16 | + |
| 20 | ++ |
| 41 | ++ |
| 42 | +++ |
| 43 | + |
| 47 | ++ |
| 48 | +++ |
| 49 | ++ |
| 50 | ++ |
| 51 | + |
| 52 | + |
| 53 | + |
| 70 | ++ |
| 71 | ++ |
| 78 | + |
| 79 | + |
| 80 | ++ |
| 81 | ++ |
| 87 | + |
| 93 | ++ |
| 141 | +++ |
| 143 | +++ |
| 144 | +++ |
| 145 | + |
| 151 | ++ |
| 152 | +++ |
| 153 | + |
| 305 | + |
| 312 | +++ |
| 401 | ++ |
| 410 | ++ |
| 411 | ++ |

Клітинний тест

Периферійні кров'яні моноцити людини було отримано з нормальної донорської крові шляхом лейкофорезу та виділено елютрацією (відмучуванням). Моноцити було суспендовано в середовищі RPMI в концентрації 2×10^6 клітин/мл, а потім поміщено по 200 μ л на комірку в 96-комірковій мікротитраційній планшети.

Тестові сполуки додавали до клітин в придатній концентрації в ДМСО, так що кінцева концентрація ДМСО в середовищі дорівнювала 0.5%. Клітини з сполуками або ДМСО інкубували протягом 1 год. при 37°C, за цей час клітини стимулювали 1 μ г/мл LPS (Ліпополісахарид, *Salmonella typhimurium*, 5 мг/мл у 0.1% води. TEA) для індукції активності ферменту PGHS-2 та продукування простагландинів. Потім клітини витримували 17.5 год. при 37°C в середовищі з 95% повітря та 5% CO₂, і супернатанти культури відокремили для визначення ступеню утворення простагландину E2 (PGE2) з EIA (PerSeptive Diagnostics). Здатність тестових сполук інгібувати продукцію PGE2 на 50% в порівнянні з культурами ДМСО, обробленими ДМСО подається в вигляді величини IC₅₀ і репрезентує міру активності по відношенню до ізоферменту PGHS-2.

Таблиця В, що наведена нижче, яскраво демонструє активність репрезентативних сполук даного винаходу в клітинному тесті, описаному вище. В таблиці В величини IC₅₀ виражені таким чином: +++ відповідає IC₅₀ менше 10 нМ, ++ відповідає IC₅₀ в діапазоні 10-50 нМ, а + - 51-100 нМ (нМ-наномоль/л).

Таблиця В

| Прикл. №. | IC ₅₀ (PGE2) |
|-----------|-------------------------|
| 2 | ++ |
| 4 | + |
| 5 | ++ |
| 20 | ++ |
| 41 | + |
| 48 | ++ |
| 49 | + |
| 81 | + |
| 144 | + |

Тест жарозниження у пацюків (Rat Antipyrexia Test)

Жарознижуюча активність тестових сполук визначається за методом, описаним Smith та Hamburger (J.Pharmacol. Exp. Ther., 54, 346-351, 1935). Самці пацюків витримуються в тестовому приміщенні 7 год. на добу, в цей час їжу прибирають і пацюкам вводять (s.c.) 20% розчин Шиффових (Schiff's) пивних дріжджів у соляному розчині (saline) для індукції лихоманки. Контрольна група отримує тільки соляний розчин. На другий день після 19 год. визначають температуру тварин після дозування, а далі тваринам вводять або Р.О., або S.C., або I.P. або I.V. відповідні дози тестової сполуки або зв'язуючого. Фіксують температуру кожної години на протязі 6 год. Лихоманка (pyrexia) визначається як зміна середньої ректальної температури у контрольних та інфікованих дріжджами тварин. Жарознижуюча активність відображає ступінь пониження середньої ректальної температури, що спостерігається при введенні тестової сполуки тим тваринам, яким вводили сполуку в порівнянні з тваринами, яким вводили тільки зв'язуюче. Величина ED₅₀ розраховується як доза сполуки, що необхідна для зниження жару на 50%.

Сполуки даного винаходу тестувались в вищенаведеному тесті і характеризувались величинами ED₅₀ не більшими, ніж 30 мг/кг.

Тест набряків кінцівок у пацюків з використанням екстракту ірландського моху (Rat Carrageenan Paw Edema Test)

Протизапальна активність тестових сполук визначалася за методом Winter C.A., Risley E.A. та Nuss G.W. (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544-547, 1962) і коротко викладається нижче. Самці пацюків Левиса (Lewis) отримували введення 0.1 мл 1% екстракту ірландського моху (в соляному розчині) у підшвенну тканину задньої кінцівки. Контрольні пацюки отримували тільки соляний розчин. Після трьох годин визначали набряк кінцівки як величину, що характеризує запальну реакцію. Тваринам вводили тестові сполуки або зв'язуюче Р.О., або S.C., або I.P. або I.V. за 1 год. до індукування інфекції. Зменшення набряку задньої кінцівки, що його порівнювали з контролем при введенні тільки мінеральної олії. Тваринам вводили тестові сполуки або зв'язуюче Р.О., або S.C., або I.P. або I.V. з нульової по 18-ту добу. Зменшення суглобного набряку при введенні тваринам сполук в порівнянні з контролем є в даному випадку мірою протизапальної активності. Величина ED₃₀ розраховується як доза сполуки, що необхідна для зниження набряків кінцівок на 30%.

Тест з допоміжним засобом при артриті у пацюків (Rat Adjuvant Arthritis Test)

Протизапальна активність також оцінювалась згідно з методом, описаним Pearson C.M. (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 91, 95-101, 1956). В цьому випадку самці пацюків Левиса (Lewis) отримували введення повного адьюванту за Freund (0.1 мл в концентрації 5 мг/мл в світлій мінеральній олії) або тільки мінеральну олію (0.1 мл) у підшву задньої кінцівки. На 18-ту добу постінфекції як міру запалення визначали суглобний набряк у порівнянні з контролем при введенні тільки мінеральної олії. Тваринам вводили тестові сполуки або зв'язуюче Р.О., або S.C., або I.P. або I.V. з нульової по 18-ту добу. Зменшення суглобного набряку при введенні тваринам сполук в порівнянні з контролем є в даному випадку мірою протизапальної активності. Величина ED₅₀ розраховується як доза сполуки, що необхідна для зниження суглобних набряків на 50% в порівнянні з контролем.

Тест на пацюках за Randall L.O. та Selitto J.J.

Болетамувальна активність оцінювали у пацюків, що у них викликали запалення дріжджами в кінцівку в тесті, модифікованому виходячи з методу Randall L.O. та Selitto J.J. (Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 3, 409-419, 1957), застосовуючи анальгезіометр Udo Basile (Stoelting). У негодованих самців пацюків проводили скрінінг задніх кінцівок на поріг відгуку до болю перед інфікуванням дріжджами (голосистість або активність в боротьбі з іншими тваринами /vocalization, struggle/), що виражався як менш, ніж 15 см сковзанні у анальгезіометрі.

Праву задню кінцівку потім було запалено підпідшвеним інфікуванням (0.1мл) 20% водної суспензії Флейшманівських (Fleischmann) активних сухих дріжджів. Сполуки вводили Р.О., S.C., I.P. або I.V. через 2 год. Після дріжджової інфекції. Відгуки реакції болю визначали через 0.5, 1, 2 та 4 год. Величина ED₅₀ розраховувалася як доза сполуки, що необхідна для зниження відгуку болю на 30% порівняно з контролем.

Дозування та прописи

Сполуки даного винаходу можуть бути введені стоматично, використовуючи будь-яку фармацевтично придатну форму дозування, відому в даній галузі. Активні інгредієнти можуть поставлятися у твердих формах дозування, таких як сухі порошки, гранули, таблетки або капсули, або в рідких формах дозування, таких як сиропи або водні суспензії. Активні інгредієнти можуть вводитися в чистому вигляді, хоча звичайно їх вводять з фармацевтичним носієм. Цінний науковий посібник з форм фармацевтичного дозування є Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing.

Сполуки даного винаходу можуть бути введені в таких стоматичних формах дозування, як таблетки, капсули (кожна з яких включає прописи), пілюлі, порошки, гранули, еліксири, настоянки, суспензії, сиропи та емульсії. Також їх можна також вводити внутрішньовенно (пілюля або інфузія), інтраперитонально, під шкіру, внутрішньом'язово, використовуючи всі відомі в фармацевтичній галузі форми дозування. Бажано в якості протизапального або жарознижуючого агенту застосовувати ефективну, проте нетоксичну кількість сполуки.

Сполуки даного винаходу можна вводити будь-яким чином, що забезпечує контакт активного агенту з місцем його дії, PGHS-2, в організмі ссавця. їх можна вводити будь-яким звичайним способом, можливим для використання в сполученні з фармзасобами, або індивідуальними терапевтичними агентами, або в комбінації терапевтичних агентів. Їх можна вводити в чистому вигляді, проте звичайно вводять з фармацевтичним носієм, що обирається на основі застосовуваного шляху введення та стандартної фармацевтичної практики.

Режим дозування для сполук даного винаходу, звичайно, буде відрізнятися в залежності від відомих факторів, таких, як фармакодинамічні характеристики специфічного агенту і спосіб та шлях його введення; групи, віку, статі, здоров'я, медичних умов, ваги реципієнта, природи та ступеня прояву симптомів; виду конкурентних засобів терапії, частоти введення, шляху введення, ниркової та печінкової функції у пацієнта та бажаного ефекту. Звичайно кваліфікований лікар або ветеринар визначить та пропише ефективну кількість лікарського засобу, необхідного для перешкодження, протидії або зупинки прогресування хвороби.

З загальних рекомендацій, добова пероральна доза кожного активного інгредієнту, коли його використовують для означених цілей буде знаходитися в межах 0.001-1000мг/кг ваги тіла, краще між 0.01-100мг/кг ваги тіла на добу, а ще краще приблизно 1-20мг/кг/добу. Для нормальної повнолітньої людини чоловічої статі з вагою тіла приблизно 70кг, це означає дозування в межах 70-1400мг/добу. Для внутрішньовенного введення переважні дози коливатимуться від 1 до прибл. 10мг/кг/хв для постійною швидкості інфузії. Переважно, сполуки даного винаходу можуть вводитися одноразово на добу, або ж загальна добова доза може застосовуватися поділеною на два, три чи чотири рази на добу.

Сполуки даного винаходу можуть вводитися місцево в вигляді інтраназальної (в ніс) форми з використанням придатного інтраназального зв'язуючого, або трансдермального (через шкіру) шляхом з використанням тих форм трансдермального вводу, що відомі в даній галузі. Щоб ввести в формі трансдермальної системи, дозування звичайно буде тривалішим за стрибкоподібне на протязі всього режиму дозування.

В засобах даного винаходу, детально описані тут сполуки можуть утворити активний інгредієнт, і типово вводяться в суміші з придатним фармацевтичними розріджуючими, наповнювачами або носіями (загалом окресленими тут як матеріали-носії), що обираються в залежності від застосовуваної форми введення, тобто (пероральні) таблетки, капсули, еліксири, сиропи і т.п. і згідно з звичайною фармацевтичною практикою.

Наприклад, при пероральному прийомі в формі таблетки чи капсули, активний лікарський компонент може бути зкомбіновано з відповідним фармацевтично придатним нетоксичним інертним носієм таким, як лактоза, крохмаль, сахароза, глюкоза, метил-целюлоза, стеарат магнію, двокальцієвий фосфат, сульфат кальцію, маніт, сорбіт і т.п.; для перорального введення в рідкій формі лікарський компонент може бути скомбіновано з відповідним фармацевтично придатним нетоксичним інертним носієм таким, як етиловий спирт, гліцерин, вода і т.п. Більш того, якщо потрібно чи необхідно в суміш може бути введено придатні зв'язуючі, змощувачі, диспергуючі та забарвлючі агенти. Придатні зв'язуючі включають крохмаль, желатину, природні цукри такі, як глюкозу чи бета лактозу, зернові солоди, натуральні або синтетичні гуми, такі, як акацію, астрагал або альгінат натрію, карбоксиметилцелюлозу, поліетиленгліколь, воски і т.п. Змощувачі, що їх використовують в таких формах дозування, включають олеат натрію, стеарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію і т.п. Диспергувачі включають без будь-яких обмежень крохмаль, метил-целюлозу, агар, бентоніт, ксантанову гуму і т.п.

Сполуки даного винаходу можуть також вводитися в формі ліпосомних транспортних систем, таких, як малі однопластинкові візікули, великі однопластинкові візікули, та багатопластинкові візікули. Ліпосоми можуть бути утворені з різних фосфоліпідів, з таких, як утворених холестеринном, стеариламіном чи фосфатидилхолінами.

Сполуки даного винаходу можуть також зв'язані з розчинними полімерами як цілеспрямованими лікарськими носіями. Такі полімери можуть включати полівінілпіролідон, пірановий сополімер, полі-гідроксипропіл-метакриламід-фенол, полі-гідроксиетил-аспартамід-фенол або полі-етиленоксид-полілізін, заміщений пальмітоїльними залишками. Більш того, сполуки даного винаходу можуть бути зв'язані з біодеградуваними полімерами, цінними для досягнення контрольованого вивільнення лікарського засобу, наприклад, полімолочною кислотою, полігліколевою кислотою, сополімерами полімолочної та полігліколевої кислоти, полі-ε-капролактоном, полігідроксимасляною кислотою, поліортоестерами, поліацеталами, полігідропіранами, поліціанацилатами та поперечно зв'язаними чи амфіпатичними блочним сополімерами гідрогелів.

Форми дозування (фармацевтичні композиції), придатні для введення, можуть містити приблизно від 1 до

100 міліграм активного інгредієнту на одну одиницю дозування. В цих фармацевтичних композиціях активний інгредієнт звичайно буде в кількості приблизно 0.5-95% за вагою, виходячи з загальної ваги композиції.

Активний інгредієнт може бути введений перорально в твердих формах дозування, таких, як капсули, таблетки і порошки, або в рідких формах дозування, таких, як еліксири, сиропи та суспензії. Він також може бути введений парентерально в стерильних рідких формах дозування. Желатинові капсули можуть містити активний інгредієнт і порошкові носії, такі, як лактозу, крохмаль, похідні 5 целюлози, стеарат магнію, стеаринову кислоту і т.п. Як таблетки, так і капсули можуть бути виготовлені як продукти з постійним вивільненням активного інгредієнту для забезпечення тривалого лікарського впливу протягом годин. Спресовані таблетки можуть бути вкриті цукром або покриті плівкою для маскування неприємного смаку та захисту таблетки від повітря, або вкриті для вибіркової дезінтеграції в шлунково-кишковому тракті. Рідкі форми дозування для перорального введення можуть містити забарвлюючі та ароматизуючі для приємного вживання пацієнтом. Взагалі, вода, придатна олія, сіль, водна декстроза (глюкоза) та подібні цукрові розчини і гліколі, такі, як пропіленгліколь чи поліетиленгліколі є придатними носіями для парентеральних розчинів. Розчини для парентерального введення переважно містять водорозчинну сіль активного інгредієнту, придатні стабілізуючі агенти, і, якщо необхідно, буферні речовини. Придатними стабілізуючими агентами є речовини-антиоксиданти, такі, як бісульфіт натрію, сульфат натрію або аскорбінова кислота, поодиночі чи в комбінації. Також використовується лимонна кислота та її солі, а також натрієва сіль трилону Б (EDTA). Крім того, парентеральні розчини можуть містити консерванти, такі, як бензалконіум-хлорид, метил- чи пропіл-парабен або хлорбутанол. Придатні фармацевтичні носії описані в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing, стандартний посібник в даній галузі. Застосовувані фармацевтичні форми дозування для введення сполук даного винаходу можуть бути проілюстровані, як описано нижче.

Капсули

Капсули готуються згідно із звичайними процедурами, так щоб одиниця дозування складала 500мг активного інгредієнту, 100мг целюлози і 10мг стеарату магнію.

Велику кількість капсул можна також виготовити наповненням стандартних двокомпонентних твердих желатинових капсул по 100мг активного інгредієнту в вигляді порошку, 150мг лактози, 50мг целюлози і 6мг стеарату магнію.

Сироп

| | Ваг. % |
|--|-------------|
| Активна складова | 10 |
| Рідкий цукор | 50 |
| Сорбит | 20 |
| Гліцерин | 5 |
| Ароматизатор, барвник | |
| таконсервант | за потребою |
| Вода | за потребою |
| Кінцевий об'єм доводять до 100% дистильованою водою. | |
| Водна суспензія | |

| | Ваг. % |
|------------------------------------|-------------|
| Активна складова | 10 |
| Натрій сахарин | 0.01 |
| Keltrol® (харчова ксантанова гумі) | 0.2 |
| Рідкий цукор | 5 |
| Ароматизатор, барвник та | |
| консервант | за потребою |
| Вода | за потребою |

Перед тим, як додавати активний інгредієнт та решту компонентів пропису, у дистильовану воду повільно додають ксантанову гумі. Суспензію пропускають крізь гомогенізатор для досягнення гарного вигляду продукту.

Ресуспендований порошок

| | Ваг. % |
|------------------------------|--------|
| Активна складова | 50 |
| Лактоза | 35 |
| Цукор | 10 |
| Акація | 4.7 |
| Натрій карбоксиметилцелюлоза | 0.3 |

Кожен з інгредієнтів повільно розпилюють, а потім рівномірно змішують разом. Або, з іншого боку, порошок можна виготовити в вигляді суспензії, а потім висушити в розпиленому стані.

Напівтвердий гель

| | Ваг. % |
|--------------------------|-------------|
| Активна складова | 10 |
| Натрій сахарин | 0.02 |
| Желатина | 2 |
| Ароматизатор, барвник та | |
| консервант | за потребою |
| Вода | за потребою |

Желатину розпускають в гарячій воді. М'яко розпилений активний інгредієнт суспендують в желатиновому розчині, а потім змішують з рештою інгредієнтів. Суспензією наповнюють придатну для пакування тару і охолоджують до утворення гелю.

Напівтверда паста

| | Ваг. % |
|--------------------------------------|-------------|
| Активна складова | 10 |
| Gelcarin® (гумі з ірландського моху) | 1 |
| Натрій-сахарин | 0.01 |
| Желатина | 2 |
| Ароматизатор, барвник та консервант | за потребою |
| Вода | за потребою |

Gelcarin® розчиняють у гарячій воді (біля 80°C), а потім в цьому розчині суспендують активний інгредієнт в вигляді дрібного порошку. До суспензії, поки вона ще залишається гарячою, додають натрієву сіль сахарину та решту інгредієнтів за прописом. Суспензію гомогенізують та заливають у придатну тару.

Емульгована паста

| | Ваг. % |
|-----------------------|--------|
| Активна складова | 30 |
| Tween® 80 та Span® 80 | 6 |
| Keltrol® | 0.5 |
| Мінеральна олія | 63.5 |

Всі інгредієнти ретельно змішують до гомогенної пасты.

М'які желатинові капсули

Готують суміш активного інгредієнту в перетравній олії, такий, як соєва олія, бавовняна олія або оливкова олія, та вводять за допомогою помпи позитивного заміщення в желатину до утворення м'яких желатинових капсул, що містять 100мг активного інгредієнту. Капсули промивають та висушують.

Таблетки

Таблетки можна приготувати за допомогою звичайних процедур, так щоб дозована одиниця складала 500мг активного інгредієнту, 150мг лактози, 50мг целюлози і 10мг стеарату магнію.

Велику кількість таблеток можна також виготовити за звичайними процедурами, так щоб дозована одиниця складала 100мг активного інгредієнту, 0.2мг колоїдного двоокису кремнію, 5мг стеарату магнію, 275мг мікрокристалічної целюлози, 11мг крохмалю, та 98.8мг лактози. Для поліпшення смакових якостей та затримки абсорбції може бути нанесене відповідне покриття.

Ін'єкції

Парентеральна композиція, придатна для введення шляхом ін'єкції готується перемішуванням 1.5% за вагою активного інгредієнту в 10% за об'ємом пропіленгліколі в воді. Розчин доводять до ізотонічного хлоридом натрію та стерилізують.

Суспензія

Для перорального введення готують водну суспензію, так щоб кожні 5мл містили 100мг ретельно розведеного активного інгредієнту, 200мг натрієвої солі карбоксиметилцелюлози, 5мг бензоату натрію, 1г розчину сорбіту, U.S.P., та 0.025мл ваніліну.

Сполуки даного винаходу можуть бути введені в комбінації з іншим терапевтичним агентом. Сполука Формули I та інший терапевтичний агент можуть вводитись роздільно, або як фізична комбінація в одній одиниці дозування в будь-якій формі дозування і різними шляхами введення, як описано вище.

Сполука Формули I може бути складовою рецепту разом і іншим терапевтичним агентом в одній одиниці дозування (тобто, з'єднана разом в капсулі, таблетці, порошку або рідині і т.д.). Коли сполука Формули I та інший терапевтичний агент не входять разом в одну одиницю дозування, сполука Формули I та інший терапевтичний агент можуть бути, по суті, введені в один і той же час, або ж в будь-якому порядку, наприклад, сполука Формули I може бути введена першою, а за нею буде введено другий агент. Коли їх вводять не в той самий час, бажано щоб інтервал між двома введеннями не перевищував 1год., а ще більш бажано, щоб складав від 5 до 30хв.

Переважаючий шлях введення сполук Формули I є пероральним. Хоча бажано, щоб сполука Формули I та другий терапевтичний агент обидва вводились однаковим шляхом (тобто обидва перорально), якщо є потреба, вони можуть вводитись різними шляхами та в різних формах дозування (тобто, наприклад, один компонент комбінації може вводитись перорально, а інший вшлунково-кишкові). Дозування сполуки Формули I, коли вона вводиться сама або в комбінації з другим терапевтичним агентом може відрізнятися в залежності від різних факторів, таких, як фармакодинамічні характеристики специфічного агента, засіб та шлях його введення, вік, вага, здоров'я реципієнта, природа та ступінь вираження симптомів, вид конкурентних засобів терапії, частота застосування та бажаний ефект, як описано вище. Особливо, коли передбачається одна одиниця дозування, існує можливість хімічної взаємодії між активними інгредієнтами, що комбінуються. З цієї причини, коли сполука Формули I та інший терапевтичний агент з'єднуються в одній одиниці дозування, їх прописують так, щоб фізичний контакт між активними інгредієнтами було мінімізовано (тобто скорочено), незважаючи на те, що вони об'єднані в одній одиниці дозування. Наприклад, один активний інгредієнт може бути вкритий внутрішньою оболонкою. Покриття внутрішньою оболонкою одного з активних інгредієнтів дає змогу не тільки мінімізувати контакт між об'єднаними активними інгредієнтами, але також контролювати вивільнення одного з цих компонентів в шлунково-кишковому тракті, так що один з цих компонентів не вивільняється в шлунку, але доволі вивільняється в кишечнику. Один з активних інгредієнтів може бути також вкритий матеріалом, стримуючим вивільнення, який уповільнює вивільнення цього компоненту впродовж шлунково-кишкового тракту і також слугує для мінімізації контакту між об'єднаними активними інгредієнтами. Більш того, компонент, вкритий уповільнюючою вивільнення плівкою, може бути додатково внутрішньо вкритий, так що вивільнення цього компоненту відбувається тільки в кишечнику. Все ж, інший підхід включатиме пропис продукту комбінації, де задля ліпшого розділення один компонент вкритий вторинною

і/або утримуючою полімерною оболонкою, а інший компонент також вкритий полімером, таким, як малов'язка гідроксипропіл-метилцелюлоза (HPMC) або іншими придатними матеріалами, відомими в цій галузі. Полімерне покриття служить для утворення додаткового бар'єру взаємодії компонентів.

Ці, а також інші, шляхи мінімізації контакту між компонентами в комбінованих продуктах даного винаходу, незалежно від того, вводяться компоненти сумісно або розділеними формами, але в той самий час і в той самий спосіб, будуть чітко зрозумілі спеціалістові в даній галузі, тільки не він візьме на озброєння дані викладення.

Даний винахід також включає фармацевтичні набори, цінні, наприклад, для лікування або запобігання запальних хвороб, котрі включають одну чи більше тар, що містять фармацевтичну композицію, що включає терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I. Такі набори можуть в подальшому включати, за потребою, один чи більше різних звичайних компонентів фармацевтичних наборів, таких, як, наприклад, тари з одним чи більше фармацевтично придатним носієм, додаткові тари тощо, як це чітко зрозуміло спеціалістові в даній галузі. Інструкції, вкладки чи етикетки, що показують кількості компонентів для введення, вказівки з введення і/або вказівки для змішування компонентів, також можуть бути включені до набору.

В даному викладенні слід зрозуміти, що зазначені матеріали і умови є важливими для практики винаходу, проте незазначені матеріали і умови не виключаються до того часу, поки вони не перешкоджають користі від реалізації винаходу.

Поняття "що суттєво складається з", там де воно вживається в даному викладенні, призначено для вживання у своєму звичайному розумінні, а саме, що всі зазначені матеріали і умови є дуже важливими в практиці винаходу, проте, що незазначені матеріали і умови не виключаються до того часу, поки вони не перешкоджають користі від реалізації винаходу.

Вищеописане викладення включає всю інформацію, що її можна вважати суттєвою, для того щоб дати можливість спеціалістові в даній галузі практикувати формулу цього винаходу. З причини того, що наведені посилання можуть забезпечити надалі цінну інформацію, однак, ці процитовані матеріали є включеним в цій винахід як посилання.

Хоча цей винахід описано з урахуванням специфічних втілень, деталі цих втілень не є такими, щоб їх тлумачили як обмеження. Різноманітні еквіваленти, зміни та модифікації можуть бути виконаними, не відкидаючи дух та плоть (сферу) даного винаходу. І є зрозумілим, що такі еквівалентні втілення є частиною даного винаходу.