



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

5(51) A 61 K 31/435

A 61 K 31/415

A 61 K 31/55

C 07 D 471/04

C 07 D 487/04

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 97013/92

(22) Заявено на 19.06.85

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 622421 (32) 20.06.84 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № на

(45) Отпечатано на 30.11.94

(46) Публикувано в бюлетин № 8
на 15.08.94

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. № 70749

(73) Патентоприетжател(и):

Ciba-Geigy AG, Basel (CH)

(72) Изобретател(и):

Leslie J. Browne

Morris Plains, NJ (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Георги Цветанов Перев,

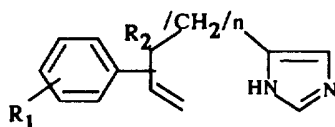
1000 София, бул. "Васил Левски" 68,
вх.2, ап.31

(86) № и дата на PCT заявка:

(87) № и дата на PCT публикация:

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ЗАМЕСТЕНИ ДВУПРЪСТЕННИ СЪЕДИНЕНИЯ

(57) Получените заместени имидазо-/1,5-а/-пиридинови производни се използват за получаване на лекарствени средства. Те имат ценни фармакологични свойства - потискат ароматазната активност в топлокръвните животни, включително у човека. По метода се циклизират съединения с обща формула



в която заместителят $C_6H_4-R_1$ и R_2 могат да бъдат присъединени към посочените въглеродни атоми и двата радикала са присъединени към един и същ или различни въглеродни атоми, евентуално при условия на редукция, с цел да се получи 7,8-дихидропроизводно, а n означава числото 0, 1, 2, 3 или 4.

11 претенции

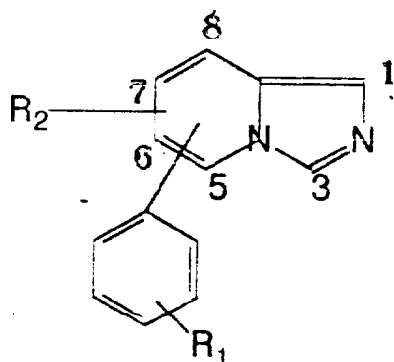
(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ЗАМЕСТЕНИ ДВУПРЪСТЕННИ СЪЕДИНЕНИЯ

Изобретението се отнася до метод за получаване на заместени имидазо-/1,5-а/-пиридинови производни, които намират приложение като лечебно средство в медицината.

Известно е използването на вещества, които инхибират ензима ароматаза, като лечебно средство; с използването им се цели потискане образуването на естроген в организма и благоприятно повлияване на заболявания, които са зависими от естрогена, например рак на гърдата. Известни са както стероидални инхибитори на ароматазата /1/, така и отделни нестероидални инхибитори на ароматазата, по специално аминоклутетимид и негови производни /2, 3 и 4/.

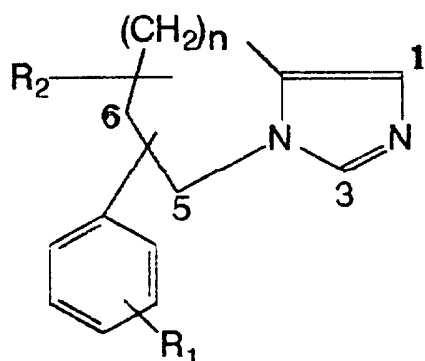
Задачата на изобретението е да се създаде метод за получаване на нови съединения, които да имат лечебно действие.

Задачата на изобретението се решава с метод за получаване на заместени имидазол-/1,5-а/-пиридинови производни с обща формула



//

в която R_1 означава водород, нисш алкил, заместен нисш алкил, нитро, халоген, свободен, етерифициран или естерифициран хидрокси, свободен, етерифициран, оксиетерифициран или естерифициран меркапто, незаместен, еднозаместен или двузаместен амино, амоний, свободен или функционално модифициран сулфо, свободен или функционално модифициран формил, C_2-C_{20} -ацил или свободен или функционално модифициран карбокси и R_2 означава водород, нисш алкил, заместен нисш алкил, халоген; свободен, етерифициран или естерифициран хидрокси; свободен, етерифициран, окси-етерифициран или естерифициран меркапто; свободен или функционално модифициран карбокси или ацил, както и на 7,8-дихидропроизводни на горните съединения, или на съединения с формула



(I*)

в която n е числото 0, 1, 2, 3 или 4 и R_1 и R_2 имат посочените във формула I значения, като в съединението с формула I* е възможно двата заместителя $C_6H_4-R_1$ да бъдат присъединени или към някой наситен въглероден атом в наситения пръстен заедно към един и същ или два различни въглеродни атома, стереоизомери, смеси от тези стереоизомери или техни соли като ароматазни инхибитори.

Изобретението се отнася и до съдържащи тези съединения фармацевтични препарати, новите съединения от този вид и употребата им като фармацевтични средства.

Изразът „нисш“ означава, че така обозначените групи съдържат до 7 въглеродни атома, по специално до 4 въглеродни атома.

Съединенията с формула I*, както и някои 7,8-дехидропроизводни с формула I, съдържат най-малко един несиметричен въглероден атом и могат да бъдат под форма на R- или S- енантиомери, както и като енантиомерни смеси, например рацемати.

Изобретението включва всички тези форми, както и други изомери и смеси от най-малко два изомера, например диестероизомерни или енантиомерни смеси, които са възможни, ако в молекулата има един или повече асиметрични центрове.

Нисш алкил представлява например норм.-пропил, изопропил, норм.-бутил, изобутил, сек.-бутил или терц.-бутил, също така норм.-пентил, изопентил, неопентил, норм.-хексил, изохексил или норм.-хептил, предимно етил, по-специално метил.

Заместеният нисш алкил R_1 представлява предимно заместен хидрокси, етерифициран хидрокси като нисш алкокси, естерифициран хидрокси като нисш алканоилокси, ацил като нисш алканоил, аминок, еднозаместен или двузаместен аминок като нисш алкиламино или ди-нисш-алкиламино, халоген, предимно флуор, свободен или функционално модифициран сулфо, предимно сулфо, или свободен или функционално модифициран карбокси като карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил или циано.

Заместеният нисш алкил R_2 представлява предимно заместен с арил, свободен или функционално модифициран карбокси, по-специално карбокси или нисш алкоксикарбонил.

Халогенният атом е например бром или йод, предимно флуор, по-специално хлор.

Етерифицираният хидрокси означава по-специално нисш алкокси, но също може да бъде арилокси или арил-нисш-алкокси. Естерифицираният хидрокси е например ацилокси, предимно нисш алканоилокси, но може да бъде например ароилокси или нисш алкоксикарбонилокси.

Етерифицираният меркапто е по-специално нисш алкилтио, но може да бъде например арилтио или арил-нисш-алкилтио. Окисленият етерифициран меркапто е например арилсулфинил, или арилсулфонил, по-специално нисш алкилсулфинил или нисш алкилсулфонил. Естерифицираният меркапто е например ацилтио като нисш алканоилтио.

Еднозаместеният amino е по-специално нисш алкиламино, но може да бъде ариламино, арил-нисш-алкиламино или ациламино, по-специално нисш алканоиламино, но също така ароиламино.

Двухаместеният amino е по-специално ди-нисш-алкиламино, но също така нисш алкиленамино, окси-, тиа- или аза-нисш-алкиленамино (в последния аза, азотният атом може да бъде заместен, например с въглеродороден радикал като нисш алкил) като N-морфолино, N-тиоморфолино или евентуално 4-нисш алкилзаместен N-пиперазин.

Амоният включва например кватернерни амониеви соли, получени от съответните двухаместени аминогрупи, които като кватернерен заместител съдържат евентуално заместен нисш алкил, предимно нисш алкил, хидрокси- или халоген-нисш алкил или арил-нисш алкил. По-специално амоният е три-нисш алкиламоний като триметил-амоний. Амониите соли съответстват на долупосочените соли и по-специално на соли, които са фармацевтично приемливи, нетоксични присъединителни с киселини соли, по-специално тези соли, които се образуват с халогеноводородни киселини, сярна или фосфорна киселина.

Свободният или функционално модифициран сулфо е например сулфо $/-SO_3H/$, естерифициран сулфо като нисш алкоксисулфонил, амидиран сулфо като сулфамоил, алкилсулфамоил или ди-нисш алкилсулфамоил или сулфонилхалогенид като сулфонилхлорид, който представлява предимно сулфо или сулфамоил.

Свободният или функционално модифициран формил е предимно формил или иминометил $/-CH=NH/$ който може да бъде заместен със свободен, етерифициран или естерифициран хидрокси като хидрокси, нисш алкокси или нисш алканоилокси, с нисш алкил.

арил или амино; той може да бъде също така ацетал като ди-нисш алкилацетал, например диметилацетал.

Ацилът съдържа обикновено 1 до 20 въглеродни атома и представлява съответния радикал на карбоксилна киселина, предимно ароил или халоген -C₂-C₇- алканоил, по-специално нисш алканоил. Алканоилът с 1 C-атом съответства на формил.

Свободният или функционално модифициран карбокси е например карбокси, естерифициран карбокси, по-специално нисш алкоксикарбонил; амидиран карбокси, най-вече карбамоил, нисш алкилкарбамоил, ди-нисш-алкилкарбамоил, или хидрокси-карбамоил, или циано. Освен това са включени хетероциклични производни на карбокси, предимно 5-тетразолил или незаместен или заместен с нисш алкил 4,5-дихидро-2-оксазолил.

Ариловата група като такава или в състава на радикалите като арилокси, арил-нисш-алкилтио, арилсулфонил, ариламино и т.н. представлява например 2- или 1-нафтил, предимно фенил, който е заместен, по-специално еднозаместен, например с нисш алкил, нисш алкокси и/или халоген, и представлява по-специално фенил. Ароиловата група като такава или в състава на радикали като ароилокси и др. е арилкарбонил, по-специално бензоил.

Нисшият алкокси е предимно метокси или етокси, но също така норм.-пропокси, изопропокси, норм.-бутокси, изобутокси или терц.-бутокси.

Нисшият алканоилокси е например формилокси, ацетокси, пропионилокси или пивалоилокси.

Нисшият алканоилокси е например формилокси, ацетокси, пропионилокси или пивалоилокси.

Нисшият алканоил е например формил, ацетил, пропил или пивалоил. Халоген-C₂-C₇-алканоилът е предимно трифлуор-ацетил.

Нисшият алканоиламино е ⁷ предимно ацетиламино или пропиониламино, но също така формиламино.

Нисшият алкоксикарбонил е предимно метоксикарбонил или етоксикарбонил. Нисшият алкоксикарбонилокси е например метоксикарбонилокси или етоксикарбонилокси.

Нисшият алкиламино е например метиламино, етиламино, норм.-пропиламино или изопропиламино. Ди-нисш-алкиламино е например диметиламино, етилметиламино или диетиламино. Нисшият алкиленамино съдържа например от 2 до 7 въглеродни атома, по-специално от 4 до 6 въглеродни атома в пръстена, и е например N-пиролдин или N-пиперидин.

Нисшият алкилтио е например метилтио, етилтио, норм.-пропилтио или изопропилтио, докато нисшият алкилсулфинил е например метилсулфонил или етилсулфонил. Нисшият алканоил-тио е предимно формилтио или ацетилтио.

Нисшият алкоксисулфонил е например метоксисулфонил или етоксисулфонил. Нисшият алкилсулфамоил е например N-метил- или N-етилсулфамоил, докато ди-нисшият алкилсулфамоил е например диметил- или диетиламоил.

Нисшият алкилкарбамоил е например N-метилкарбамоил или N-етилкарбамоил, докато ди-нисшият алкилкарбамоил е например диметил- или диетиламоил.

Съединенията съгласно изобретението образуват присъединителни с киселини соли, по-специално фармацевтично приемливи соли с обичайните киселини, например минерални киселини, като солна, сярна или фосфорна киселина или органични киселини, като алифатни или ароматни карбоксилни киселини, например мравчена, оцетна, пропионова, янтарна, гликолова, млечна, малонова, лимонена, аскорбинова, малеинова, фумарова хидроксималеинова, пирогроздена, фенилоцетна, бензоена, 4-аминбензоена,

антранилова, 4-хидроксибензоена, салицилова, 4-аминосалицилова, глюконова, никотинова, метансулфонова, етансулфонова, халогенбензол-сулфонова, толуолсулфонова, нафталинсулфонова, сулфанилова или циклохексилсулфамилова киселина. Солите могат да се образуват с аминокиселини като аргинин и лизин.

Съединенията съгласно изобретението, които имат киселинна група, например свободна карбоксилна или сулфогрупа, образуват по-специално метални или амониеви соли като алкални или алкалоземни соли, например натриеви, калиеви, магнезиеви или калциеви соли, както и амониеви соли, които се образуват с амоний или съответни органични амини. За образуване на соли са годни по-специално алифатни, циклоалифатни, циклоалифатно-алифатни или ариналифатни първични, вторични или четвъртични моноамини, диамини или полиамини, както и хетероциклични бази като нисши алкиламини, например ди- или триетиламини, хидрокси нисши алкиламини като 2-хидроксиетиламин, бис- /2-хидроксиетил/ -амин или трис-/2-хидроксиетил/-амин, базични алифатни естери или карбоксикиселини, например 4-аминобензоена киселина, 2-диетиламиноетилов естер, нисши алкиленамини, например 1-етилпиперидин, циклоалкиламини, например дициклохексиламин, бензиламин, например N,N-добензилетилендиамин или бази от типа на пиридина, например пиридин, колидин или хинолин.

При наличие на повече киселини или базични групи могат да се образуват моно- или полисоли. Съединенията, съгласно изобретението, които имат киселинна и базична група, могат да се намират също така във вид на вътрешни соли, т.е. в амфотерна форма, или част от молекулата може да се намира във вид на вътрешна сол, докато другата част може да се намира във вид на нормална сол. Предпочитат се посочените фармацевтично приемливи соли. За изолиране и пречистване на съединенията

могат да се използват също така други соли освен фармацевтично приемливите, например пикрати.

Изобретението се отнася и до съединения с формула I, в която R_1 представлява водород, нисш алкил; C_2-C_7 -алкил, заместен с хидрокси, нисш алкокси, халоген или нисш алканоилокси; нисш алкил, заместен с нисш алканоил, amino, нисш алкиламино, ди-нисш-алкиламино, сулфо, карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил или циано; нитро, нисш алкокси, нисш алканоилокси, фенилсулфонилокси, нисш алкилсулфонилокси, нисш алкилтио, нисш алкилсулфинил, нисш алкилсулфонил, нисш алканоилтио, amino, нисш алкиламино, ди-нисш-алкиламино, нисш алкилен-amino, N-морфолин, N-тиоморфолин, евентуално заместен в позиция 4 с алкил-N-пиперазин, три-нисш-алкиламоний, сулфо, нисш алкоксисулфонил, сулфамоил, нисш алкилсулфамоил, ди-нисш-алкилсулфамоил; иминометил, евентуално заместен с хидрокси, нисш алкокси, нисш алканоилокси, нисш алкил, фенил или amino; C_2-C_7 -алканоил или бензоил; и R_2 представлява водород, нисш алкил, фенил; нисш алкил, карбокси нисш алкил, нисш-алкоксикарбонил-нисш-алкил, халоген, хидрокси, нисш алкокси, нисш алканоилокси, меркапто, нисш алкилтио, фенил-нисш-алкилтио, фенилтио, нисш алканоилтио, карбокси, нисш алкоксикарбонил или нисш алканоил; 7,8-дихидропроизводни на тези съединения, както и такива 7,8-дихидропроизводни, в които R_1 означава хидроксиметил, нисш алкоксиметил, халогенметил, нисш алканоилоксиметил, халоген, хидрокси, меркапто, формил, карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил, нисш алкилкарбамоил, ди-нисш алкилкарбамоил, циано, 5-тетразолил, евентуално заместен с нисш алкил 4,5-дихидро-2-оксазолил или хидроксикарбамоил и R_2 има посоченото във формула I значение; както и съединения с формула I*, в която n означава 0, 1, 2, 3 или 4;

R_1 означава посочените във формула I заместители и освен това R_1 може да представлява хидроксиметил, нисш алкоксиметил, халогенметил, нисш алканоилоксиметил, халоген, хидрокси, меркапто, формил, карбокси-нисш алкоксикарбонил, карбамоил, нисш алкилкарбамоил, ди-нисш-карбамоил, циано, 5-тетразолил, евентуално заместен с нисш алкил 4,5-дихидро-2-оксазолил или хидроксикарбамоил, ако n е 0, 1, 3 или 4, или ако n е 2 и R_2 означава фенил-нисш-алкил, карбокси-нисш-алкил, нисш-алкоксикарбонил-нисш-алкил, нисш алканоилокси, меркапто, нисш алкилтио, фенил-нисш-алкилтио, фенилтио, нисш алканоил-тио, карбокси, нисш алкоксикарбонил, или нисш алканоил; и R_2 има посоченото във формула I значение; като е възможно фениловата част на радикалите фенилсулфониокси, фенил-иминометил, бензоил, фенил-нисш-алкил, фенил-нисш-алкилтио и фенилтио да бъде незаместена или заместена с нисш алкил, нисш алкокси или халоген, като в съединението с формула I* е възможно двата заместителя $C_6H_4-R_1$ и R_2 да бъдат прикрепени към някой наситен въглероден атом на наситения въглероден пръстен заедно към един и същ или два различни въглеродни атома; стереоизомери, стереоизомерни смеси или техни соли.

Изобретението се отнася по-специално до съединение с формула I, в която R_1 означава нисш алкил, хидрокси- C_2 - C_7 -алкил, нисш алкил, заместен с amino, ди-нисш-алкиламино с 2 до 5 флуорни атома, с карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил или циано; нитро, нисш алкокси, amino, нисш алкиламино, ди-нисш-алкиламино, сулфо, сулфамоил, иминометил, иминометил, N-заместен с хидрокси, нисш алкокси, нисш алканоилокси, нисш алкил или фенил; и R_2 означава водород, нисш алкил, нисш алкокси или халоген; и съединения с формула I*, в която n означава 1, 2 или 3; R_1 има посоченото във формула I значение и освен това R_1 може

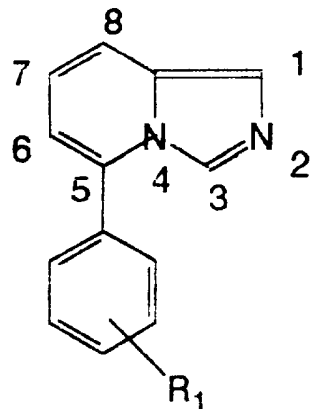
да бъде хидроксиметил, халоген, хидрокси, формил, карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил, нисш алкилкарбамоил, ди-нисш-алкилкарбамоил или циано, ако n е числото 1 или 3, или ако n е числото 2 и R_2 означава фенил-нисш-алкил, карбокси-нисш-алкил, нисш-алкоксикарбонил-нисш-алкил, нисш алкилтио, фенил-нисш-алкилтио, фенилтио, карбокси, нисш алкоксикарбонил, или нисш алканоил; и R_2 представлява водород, нисш алкил, фенил-нисш-алкил, карбокси- нисш-алкил, нисш-алкоксикарбонил-нисш-алкил, халоген, нисш алкокси, нисш алкилтио, фенил-нисш-алкилтио, фенилтио, карбокси, нисш-алкоксикарбонил или нисш алканоил, като в съединението с формула I* е възможно двата заместителя $C_6H_4-R_1$ и R_2 да бъдат прикрепени към някой наситен въглероден атом на наситения въглероден пръстен заедно към един и същ или два различни въглеродни атома; стереоизомери, стереоизомерни смеси или техни фармацевтично приемливи соли.

Изобретението се отнася по-специално до съединения с формула I*, в която n означава 1, 2 или 3; R_1 представлява нисш алкил, amino, нисш алкиламино или ди-нисш алкиламино или R_1 може да означава освен това хидроксиметил; халоген, формил, карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил, нисш алкилкарбамоил, ди-нисш-алкилкарбамоил или циано, ако n е числото 1 или 3 и ако n е 2 и R_2 означава фенил-нисш-алкил, карбокси-нисш-алкил, нисш алкоксикарбонил; нисш алкил, нисш алкилтио, карбокси или нисш алкоксикарбонил; и R_2 означава водород, нисш алкил, фенил-нисш алкил, карбокси-нисш алкил, нисш-алкоксикарбонил-нисш-алкил, нисш алкилтио, карбокси или нисш алкоксикарбонил; като е възможно двата заместителя $C_6H_4-R_1$ и R_2 да бъдат прикрепени към някой наситен въглероден атом на наситения въглероден пръстен заедно към един и същ или два

различни въглеродни атома, стереоизомери, стереоизомерни смеси или техни фармацевтично приемливи соли .

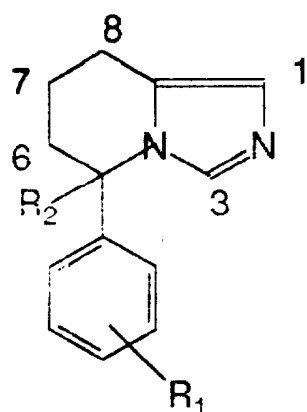
Друго изпълнение на изобретението представляват съединенията с формула I, в която R_1 означава циано или халоген, по-специално циано, и R_2 означава водород, нисш алкил, нисш алкокси или халоген, по-специално водород, и съединенията с формула I*, в която n е 2, R_1 означава циано или халоген, по-специално циано, и R_2 означава водород, нисш алкил, фенил-нисш-алкил, карбокси-нисш-алкил, нисш-алкоксикарбонил-нисш-алкил, нисш алкилтио, карбокси или нисш алкоксикарбонил и по-специално водород.

Предпочитано изпълнение на изобретението представляват съединенията с формула:



(Ia)

в която R_1 означава циано, нитро или C_1 - C_4 -алкил, неговите 7,8-дихидропроизводни и неговите 5,6,7,8-тетрахидропроизводни с формула:



(16)

в която R_1 има посоченото във формула 1a значение и R_2 означава водород, C_1 - C_4 -алкил, арил- C_1 - C_4 -алкил, халоген етерифициран или естерифициран хидрокси, етерифициран или естерифициран меркапто, карбокси- C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкоксикарбонил- C_1 - C_4 -алкил или C_1 - C_4 -алканоил, стереоизомерите, стереоизомерните смеси и солите на тези съединения.

5, 6, 7, 8-тетрахидропроизводните на съединенията с формула 1b имат хирален въглероден атом в позиция 5. В обсега на настоящото изобретение спадат SR- и SS-енантиомерите, както и S/R,S/-рацематът.

Общите термини, използвани за съединенията с формула 1a и 1b, имат предимно следните значения:

C_1 - C_4 -алкил на мястото на R_1 и R_2 означава например етил, норм.- пропил, изопропил, норм.- бутил, сек.- бутил или терц.- бутил и предимно метил.

Халоген на мястото на R_2 е например флуор, бром или предимно хлор.

Арил на мястото на R_2 означава например бензил.

Етерифицираният хидрокси или меркапто на мястото на R_2 е например хидрокси или меркапто, които са етерифицирани с C_1 - C_4 - , например бензилтио, 2-фенилетилтио, дифенилметилтио или арилтио, например фенилтио.

Естерифицираният хидрокси или меркапто на мястото на R_2 е например хидрокси или меркапто, които са естерифицирани с ацил, например C_1 - C_4 -алканоил, примерно формил или ацетил.

Карбокси- C_1 - C_4 -алкил на мястото на R_2 е например карбоксиметил или 2-карбоксиетил.

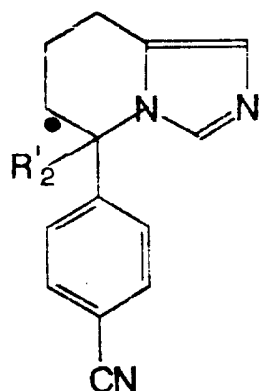
C_1 - C_4 -алкоксикарбонил- C_1 - C_4 -алкил на мястото на R_2 е например метокси- или етоксикарбонилетил.

C_1 - C_4 -алканоил на мястото на R_2 е например формил, ацетил или пропионил.

Изобретението се отнася по-специално до съединенията с формула Ia, в които R_1 представлява циано, както и до техни 7,8-дихидропроизводни и техни 5,6,7,8-тетрахидропроизводни с формула Ib, в които R_1 означава циано и R_2 означава водород, C_1 - C_4 -алкил, например метил или етил, C_1 - C_4 -алкокси, например метокси или етокси, C_1 - C_4 -алкилтио, например метилтио или етилтио, арил- C_1 - C_4 -алкилтио, например бензилтио, 2-фенилетилтио или дифенилметилтио, арилтио, например фенилтио или C_1 - C_4 -алканоил, например формил или ацетил, и фармацевтично приемливи, присъединителни с киселини соли на съединенията с формула Ia или Ib.

Предпочитат се съединенията с формула Ia, в която R_1 е циано, намиращ се предимно в парапозиция, техни 7,8-дихидропроизводни и 5,6,7,8-тетрахидропроизводни с формула Ib, в които R_1 има посоченото във формула Ia значение и R_2 означава водород, както и техни фармацевтично приемливи, присъединителни с киселини соли.

Изобретението се отнася по-специално до съединения с формула:



(Ic)

в която R_2 означава водород, C_1 - C_4 -алкил, например метил или етил, C_1 - C_4 -алкокси, например метокси или етокси, C_1 - C_4 -алкилтио, например бензилтио, 2-фенилетилтио или дифенилметилтио, арилтио, например фенилтио или C_1 - C_4 -алканоил, например формил или ацетил, както и техни фармацевтично приемливи, присъединителни с киселини соли.

Най-предпочитано е съединението с формула Ic, в която R_2 означава водород, и неговите фармацевтично приемливи, присъединителни с киселини соли.

Предпочитани съединения с формула Ia са също така тези, в които R_1 означава водород, естерифициран хидрокси, по-специално халоген или групата сулфонилокси като *p*-толуолсулфонилокси, бензолсулфонилокси или мезилокси; сулфо, amino, карбамоил, нисш алкилкарбамоил, например терц.-бутилкарбамоил или формилова група във вид на функционално производно, например хидроксииминометил; и 5,6,7,8-тетрахидропроизводните с формула Ib, в която R_1 има посоченото във формула Ia значение и R_2 означава водород, C_1 - C_4 -алкил, арил- C_1 - C_4 -алкил като бензил; халоген, етерифициран хидрокси като C_1 - C_4 -алкокси; естерифициран хидрокси като ацилокси, например C_1 - C_4 -алканоилокси, етерифициран меркапто като C_1 - C_4 -алкилтио, арил- C_1 - C_4 -алкилтио, например бензилтио, 2-фенилетилтио или дифенилметилтио, или арилтио, например фенилтио; естерифициран

меркапто като ацилтио, например C_1 - C_4 -алканоилтио; карбокси- C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкоксикарбонил- C_1 - C_4 -алкил или C_1 - C_4 -алканоил; както и техни фармацевтично приемливи соли.

Особено предпочитани от съединенията с формули Ia и Ib са тези, в които R_1 означава халоген или карбамоил, по-специално бром.

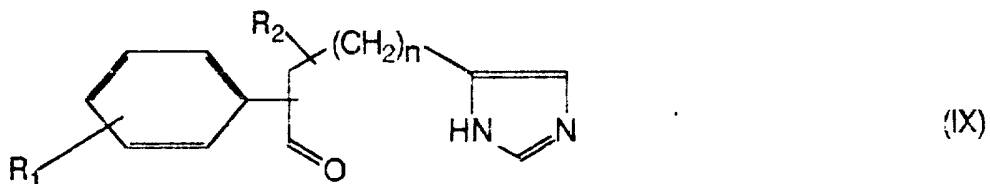
Друго предпочитано изпълнение на изобретението са съединенията с формула Ia, в която R_1 означава водород, естерифициран хидрокси, по-специално групата сулфонилокси като *p*-толуол-сулфонилокси, бензолсулфонилокси или мезилокси; сулфо, amino или формил във вид на функционално производно като хидроксииминометил; както и 5,6,7,8-тетрахидропроизводни с формула Ib, в която R_1 има посоченото в Ia значение и R_2 означава водород; или в които R_1 е водород, естерифициран хидрокси, по-специално халоген или групата сулфонилокси като *p*-толуол-сулфонилокси, бензолсулфонилокси или мезилокси; сулфо, amino, карбокси във вид на функционално производно като карбамоил, нисш алкилкарбамоил, например терц.-бутилкарбамоил, формил или формилова група във вид на функционално производно, например хидроксииминометил; R_2 означава C_1 - C_4 -алкил, арил- C_1 - C_4 -алкил, халоген, етерифициран или естерифициран хидрокси, етерифициран или естерифициран меркапто, карбокси- C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкоксикарбонил- C_1 - C_4 -алкил или C_1 - C_4 -алканоил, и фармацевтично приемливи соли на тези съединения.

Съгласно изобретението се предпочитат тези съединения, в които заместителят $C_6H_4-R_1$ е прикрепен в позиция 5 или 7 на бицикличната система, най-вече тези съединения, в които заместителят $C_6H_4-R_1$ е прикрепен в позиция 5. В съединенията съгласно изобретението заместителят R_1 е прикрепен предимно в пара- или метапозиция, по-специално в парапозиция на фениловия

пръстен. Числото n в съединенията с формула I* е 1,2 или 3, по-специално 1 или 2, най-вече 2. От съединенията съгласно изобретението ароматните, например с формула I или Ia, се предпочитат във вид на съответните 7,8-дихидропроизводни. Най-предпочитани са съединенията с напълно хидрогениран пръстен, например съединенията с формула I* или Ib.

Съгласно изобретението се предпочитат преди всичко съединенията, описани в примерите, както и техните присъединителни с киселини соли, фармацевтичните препарати, които съдържат тези съединения, както и тяхната употреба като фармацевтични средства или като изходни вещества за приготвяне на фармацевтични състави.

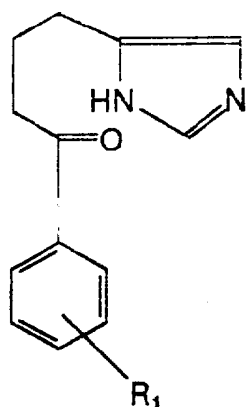
Съединенията с формула I или I*, включително съединенията с формула Ia и Ib, се получават по известен метод предимно чрез циклизиране на съединение с формула



в която заместителите $C_6H_4-R_1$ и R_2 могат да бъдат присъединени към посочените въглеродни атоми и двата радикала са присъединени към един и същ или различни въглеродни атоми, евентуално при условия на редукция, с цел да се получи 7,8-дихидропроизводно на съединение с формула I или при редукционни условия - съединение с формула I* и/или по желание превръщане на полученото съединение в друго съединение съгласно изобретението, и/или превръщане на получената сол в свободно съединение или друга сол, и/или превръщане на свободното съединение в сол, и/или разделяне на получената смес от изомери

или рацемати във вид на отделни изомери или рацемати, и/или разделяне на енантиомерната смес като рацемат във вид на оптични изомери.

Съединенията с формула Ia и Ib се получават предимно чрез циклизиране на съединение с формула



(IX6)

евентуално при условия на редукция, с цел да се получи 7,8-дихидропроизводно на съединението с формула Ia или при условия на редукция - съединение с формула Ib.

Нередуктивната реакция се осъществява предимно в присъствие на киселинен катализатор, например р-толуолсулфонова киселина. Реакцията на редуктивно аминиране се осъществява например с водород в присъствие на обичаен катализатор за хидрогениране, например Реней никел, платина или паладий върху въглен, или с помощта на освобождаващо водород средство, например натриев цианоборхидрид.

Солите на съединенията съгласно изобретението могат да се приготвят по известен начин. Те могат да се получат съгласно описаните в примерите методи. Присъединителните с киселини соли на съединенията съгласно изобретението се получават по обичайния начин, например третиране на свободното съединение с киселина

или подходящ анионообменен реактив. Солите могат да се превърнат в свободни съединения по известен начин, например чрез третиране на присъединителната с киселина сол с подходящо базично средство, например алкохолат, по-специално калиев терц.-бутоксид. От друга страна, съединенията съгласно изобретението, които съдържат киселинни групи, например карбокси, могат да се превърнат в соли по известен начин чрез третиране с база, например алкална основа или алкоксид, алкална или алкалоземна сол, например натриев бикарбонат, амоний или подходящ органичен амин. Свободните съединения могат да се получат чрез третиране на солите с киселина. Като се има предвид тясната връзка между свободните съединения и намиращите се във вид на соли съединения, при споменаване на някои съединения в описанието трябва да се разбира и съответната сол при условие, че това е възможно или целесъобразно за дадения случай.

В зависимост от избора на изходните материали и методи, новите съединения могат да се намират във вид на един от възможните изомери или във вид на техни смеси. Това зависи например от наличието на хирални въглеродни атоми като оптични изомери, подобно на антиподите, или като смеси от оптични изомери, каквито са рацематите, или смеси от диастереомерите.

Получаващите се смеси от диастереомери могат да се разделят на базата на техните физико-химични различия на компонентите и това може да стане например чрез хроматография и/или фракционна кристализация.

Получените рацемати могат да се разделят по-нататък във вид на оптични антиподи по известни методи, например чрез хроматография с помощта на оптично активна неподвижна фаза, чрез рекристализация от оптично активен разтворител, с помощта на микроорганизми или чрез взаимодействие на киселинния

междинен продукт или краен продукт с оптично активна база, която образува соли с рацемична киселина, и разделяне на получените по този начин соли например на базата на тяхната различна разтворимост, при което се получават диастереоизомери, от които могат да се освободят антиподите под действието на подходящи агенти. Базичните рацемични продукти могат да се разделят по този начин във вид на антиподи, например чрез отделяне на техните диастереоизомерни соли, например чрез фракционна кристализация от д- или л-тартрата.

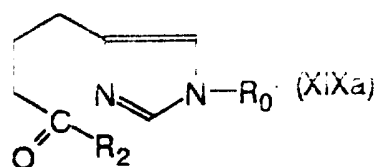
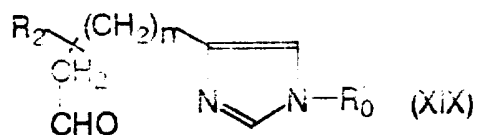
Посочените реакции се осъществяват по стандартни методи със или без разредители, предимно такива, които са инертни към реактивите и са техни разтворители, катализатори, кондензиращи средства и споменатите други агенти, респективно и/или инертна атмосфера, при ниска температура, стайна температура или повишена температура, например температури в границите от -20 до 200⁰С, предимно при точката на кипене на използвания разтворител, и при нормално или повишено налягане. Предпочитаните разтворители, катализатори, както и реакционните условия са посочени в приложените илюстративни примери.

Съединенията, включително техните соли, могат да се получат също така във вид на техни хидрати или включват други разтворители, които се използват за кристализация.

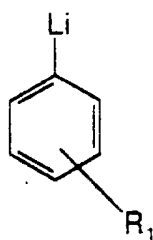
Изобретението обхваща по-нататък всички варианти на описаните процеси, в които желаният междинен продукт се използва като изходен материал, след това се осъществяват останалите етапи или при които процесът се прекъсва в която и да е фаза, или при които изходните материали се образуват при условията на реакцията, или при които реакционните компоненти се използват във вид на техни соли или оптично чисти антиподи. За споменатите реакции трябва да се използват предимно тези

изходни материали, които водят до образуване на посочените съединения и са специално полезни за тази цел. Изобретението се отнася също така до новите изходни материали и процесите за тяхното получаване.

Съединенията с формули IX и IXб могат да се получат например чрез трансформациите в следващата последователност: окисляване на съединение с формула XIX или формула XIXа:



където R_2 означава водород, с обичайните окислителни средства, например калиев перманганат, получаване на съответната киселина, която евентуално може да се превърне по-нататък в съответния нисш алкилов естер, взаимодействие на последния или на свободната киселина със съединение с формула

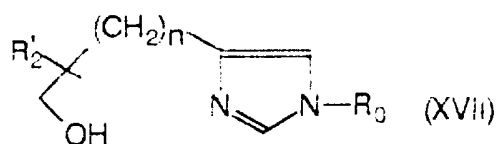


(XX)

или подходящ негов органометален заместител и отцепване на аминозащитната група, което води до получаване на съединения с формула IX и IXб, като в съединението с формула IX заместителят $C_6H_4-R_1$ е присъединен към карбонилния атом на въглерода.

Съединенията с формула IX, в която заместителят $C_6H_4-R_1$ е присъединен към същия въглероден атом както и групата X_2 или

съответно към карбонилния въглерод, могат да се получат например от съединения с аналогична формула



съдържащи допълнително заместителя $C_6H_4-R_1$ в страничната верига, чрез известни методи, например чрез естерифициране на хидроксигрупата или окисление на същата съответно до формил. Изходните материали, които са с аналогична на формула XVII, могат да се получат с помощта на конвенционалната химична методика.

Намерено е, че съединенията съгласно изобретението имат ценни фармакологични свойства и те потискат ароматазната активност в топлокръвните животни, включително в човека. Така например тези съединения подтискат метаболитното превръщане на андрогените в естрогени. Ето защо съединенията с формула I или I* могат да се използват за третиране на гинекомастия, т. е. развитие на женска гърда или гърди у мъже, чрез потискане на ароматазирането на стероидите у мъже, които са склонни към това. Освен това съединенията с формула I и I* са полезни например при третиране на естрогенно обусловени болести, включително естрогенно обусловения злокачествен тумор в гърдите, по-специално у жените след окончателно прекратяване на менструацията, чрез потискане на синтезирането на естрогени. Тези ефекти могат да се наблюдават при опити „ин витро“ с животни, предимно млекопитаещи животни като морски свинчета, мишки, плъхове, котки, кучета или маймуни.

Потискането на ароматазната активност „ин витро“ може да се демонстрира например чрез прилагане на описаната в литературата /5/ методика. Освен това стойностите IC_{50} по

отношение на потискането на ароматазната активност могат да се определят например чрез проучвания на ензимната кинетика „ин витро“ относно потискането на превръщането на 4-¹⁴C-андростенедиона в 4-¹⁴C-естрон в човешките плацентни микрозоми. IC₅₀ на съединенията съгласно изобретението е от 10⁻⁶ до 10⁻⁹ мола/л.

Потискането на ароматазната активност „ин виво“ може да се демонстрира например чрез намаляване на съдържанието на яйчников естроген в женските пълхове, които предварително са инжектирани със серумен гонадотропин от бременни кобили и два дни по-късно с човешки гонадотропин и след това се третират през устата със съединение съгласно изобретението и един час по-късно с андростенедиан. Минималната ефективна доза на съединенията съгласно изобретението от 0,01 до 10мг/кг или по-малка. Антитуморната активност, по-специално при естрогенно обусловени тумори, може да се демонстрира „ин виво“ например при индуцирани с ДМВА тумори в гърдата на женски пълхове. Съединенията съгласно изобретението причиняват почти пълно изчезване или потискат появата на нови тумори при дневни дози от 1 до 20 мг/кг или по-малки, приети през устата.

Съединенията съгласно изобретението са ефективни ароматазни инхибитори „ин витро“ и „ин виво“, но те са лишени от активността да отцепват холестероловата странична верига „ин виво“, тъй като не предизвикват адrenalна хипертрофия (установено чрез анализ на ендокринния орган).

Благодарение на своите фармакологични свойства като ароматазни инхибитори съединенията съгласно изобретението могат да се използват като медикаменти, например във вид на фармацевтични състави, за третиране на хормонални заболявания и естрогенно обусловени тумори, по-специално злокачествени

тумори в гърдите, и други аномалии, като например гинекомастия в топлокръвните животни, включително в човека. Новите съединения обаче са ценни също така като междинни продукти за получаване на други фармацевтично активни съединения.

Като ароматазни инхибитори се използват предимно съединения с формула I, в които R_1 представлява водород, нисш алкил; нисш алкил, заместен с хидрокси, нисш алкокси, нисш алканоилокси; нисш алканоил, amino, нисш алкиламино, ди-нисш-алкиламино, халоген, сулфо, карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил или циано; нитро, халоген, хидрокси, нисш алкокси, нисш алканоилокси, фенилсулфонилокси, нисш алкил-сулфонилокси, меркапто, нисш алкилтио, нисш алкилсулфинил, нисш алкилсулфонил, нисш алканоилтио, amino, нисш алкиламино, ди-нисш-алкиламино, нисш алкиленамино, N-морфолин, N-тиоморфолин, евентуално заместен в позиция 4 с нисш алкил-N-пиперазин, три-нисш алкиламоний, сулфо, нисш алкоксисулфонил, сулфамоил, нисш алкилсулфамоил, ди-нисш алкилсулфамоил; формил, иминометил, евентуално N- заместен хидрокси, нисш алкокси, нисш алканоилокси, нисш алкил, фенил или amino; C_2-C_7 алканоил, бензоил карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил, нисш алкилкарбамоил, ди-нисш алкилкарбамоил, циано, 5-тетразолил, евентуално заместен с нисш алкил 4,5-дихидро-2-оксазолил или хидроксикарбамоил; и R_2 представлява водород, нисш алкил, фенил-нисш-алкил, карбокси-нисш алкил, нисш алкоксикарбонил-нисш алкил, халоген, хидрокси, нисш алкокси, нисш алканоилокси, меркапто, нисш алкилтио, фенил-нисш-алкилтио, фенилтио, нисш алканоилтио, карбокси-нисш алкоксикарбонил или нисш алканоил; техни 7,8-дихидропроизводни или съединения с формула I*, в която n означава 0, 1, 2, 3 или 4 и R_1 и R_2 имат посоченото във формула I значение, като фениловата част

на радикалите фенилсулфонилокси, фенилиминометил, бензоил, фенил-нисш-алкил, фенил-нисш-алкилтио и фенилтио може да бъде незаместена или заместена с нисш алкил, нисш алкокси или халоген, и в съединенията с формула I* е възможно двата заместителя $C_6H_4-R_1$ и R_2 да бъдат прикрепени към някой наситен въглероден атом на наситения въглероден пръстен заедно към един и същ или два различни въглеродни атома; стереоизомери, стереоизомерни смеси или соли на тези съединения.

Като ароматазни инхибитори се предпочитат най-вече съединенията с формула I в които R_1 означава нисш алкил, нисш алкил заместен с хидрокси, amino, ди-нисш-алкиламино, с 1 до 5 флуорни атома, с карбокси, нисш-алкокси карбонил, карбамоил или циано; нитро, халоген, хидрокси, нисш алкокси, amino, нисш алкиламино, ди-нисш-алкиламино, сулфат, сулфамил, формил, иминометил; иминометил, заместен с хидрокси, нисш алкокси, нисш алканоилокси, нисш алкил или фенил; карбокси, нисш-алкоксикарбонил, карбамоил, нисш-алкилкарбамоил, ди-нисш-алкилкарбамоил или циано; и R_2 представлява водород, нисш алкил, фенил-нисш-алкил, карбокси-нисш-алкил, нисш-алкоксикарбонил-нисш алкил, халоген, нисш алкокси, нисш алкилтио, фенил-нисш-алкилтио, фенилтио, карбокси, нисш алкоксикарбонил или нисш алканоил, като в съединенията с формула I* е възможно двата заместителя $C_6H_4-R_1$ и R_2 да бъдат прикрепени към някой наситен въглероден атом на наситения въглероден пръстен заедно към един и същ или два различни въглеродни атома; стереоизомери, стереоизомерни смеси или фармацевтично приемливи соли на тези съединения.

Като ароматазни инхибитори се използват по-специално съединенията с формула I, в която R_1 означава нисш алкил, хидрокси-нисш-алкил, халоген, amino, формил, карбокси, нисш

алкоксикарбонил, карбамоил, N-нисш алкилкарбамоил или циано и R_2 означава водород; или съединенията с формула I*, в която n означава 1, 2 или 3; R_1 има посоченото във формула I значение и R_2 означава водород, нисш алкилтио, нисш алкоксикарбонил, фенил-нисш-алкил, карбокси-нисш-алкил или нисш-алкокси-карбонил-нисш-алкил; като в съединенията с формула I* е възможно двата заместителя $C_6H_4-R_1$ и R_2 да бъдат прикрепени към някой наситен въглероден атом на наситения въглероден пръстен заедно към един и същ или два различни въглеродни атома; стереоизомери, стереоизомерни смеси или фармацевтично приемливи соли на тези съединения.

Изобретението се отнася също така до фармацевтични състави, съдържащи съединение с формула I, в която R_1 означава водород, нисш алкил; заместен нисш алкил, с изключение на хидроксиметил; нитро, халоген, свободен, етерифициран или естерифициран хидрокси, свободен, етерифициран или оксиетерифициран или естерифициран меркапто, незаместен, еднозаместен или двузаместен amino, амоний, свободен или функционално модифициран сулфо, функционално модифициран формил или C_2-C_{20} -ацил и R_2 представлява водород, нисш алкил, заместен нисш алкил, халоген; свободен, етерифициран или естерифициран хидрокси; свободен, етерифициран, оксиетерифициран или естерифициран меркапто, свободен или функционално модифициран карбокси или ацил; 7,8-дихидропроизводно на съединението или такова 7,8-дихидропроизводно, в което R_1 означава свободен или функционално модифициран карбокси, формил или хидроксиметил и R_2 има посоченото във формула I значение; или съединенията с формула I*, в която n означава 0, 1, 2, 3 или 4; R_1 има посоченото във формула I значение или R_1 може да бъде свободен или

функционално модифициран карбокси, формил или хидроксиметил, ако n означава 0,1,3 или 4; и R_2 има посоченото във формула I значение, като в съединението с формула I* е възможно двата заместителя $C_6H_4-R_1$ и R_2 да бъдат прикрепени към някой наситен въглероден атом на наситения въглероден пръстен заедно към един и същ или два различни въглеродни атома; стереоизомери, стереоизомерни смеси или техни соли.

Изобретението се отнася по-специално до фармацевтични състави, съдържащи съединения с формула I, в която R_1 означава водород, хидрокси, меркапто или нисш алкил, заместен с нисш алкокси, нисш алканоилокси или халоген; и R_2 означава водород, нисш алкил, нисш алкокси или халоген; или съединения с формула I*, в която n означава числото 2, R_1 има посоченото във формула I значение и R_2 представлява халоген, нисш алкил, фенил-нисш-алкил, карбокси-нисш-алкил, нисш алкоксикарбонил-нисш-алкил, нисш алкокси, водород, нисш алкилтио, фенил-нисш-алкилтио, фенилтио, карбокси, нисш алкоксикарбонил или нисш алканоил, като в съединенията с формула I* е възможно двата заместителя $C_6H_4-R_1$ и R_2 да бъдат прикрепени към някой наситен въглероден атом на наситения въглероден пръстен заедно към един и същ или два различни въглеродни атома; стереоизомери, стереоизомерни смеси или техни фармацевтично приемливи соли. Изобретението се отнася и до фармацевтични състави за ентéralно и парентерално приемане, които състави съдържат терапевтично ефективно количество от съединение съгласно изобретението, евентуално заедно с фармацевтично приемлив носител или смес от носители. Като носители се използват твърди или течни неорганични или органични вещества. Подходящите състави от единични дози, по-специално за приемане през устата, например дражета, таблетки или капсули, съдържат предимно от 5 до 100 мг, най-вече от 10 до 50

мг от съединението съгласно изобретението или негова фармацевтично приемлива сол заедно с фармацевтично приемливи носители.

Дневната доза на съединенията съгласно изобретението е от 0.1 до 100 мг на килограм, предимно от 0.5 до около 50 мг/кг телесно тегло са топлокръвните животни, в зависимост от вида, възрастта, индивидуалното състояние и начина на употреба. За парентерално приемане, например мускулни и подкожни инжекции или венозни инфузии, дозите обикновено са по-малки от дозите за ентерална употреба (например ректално приемане). Съединенията съгласно изобретението се приемат орално или ректално предимно в единични дози като таблетки, дражета, капсули или свещички. Те се приемат също така парентерално във вид на разтвори за инжекции, емулсии или суспензии или разтвори за инфузии.

Подходящи носители са в частност пълнителите, като захари, например лактоза, захароза, манитол или сорбитол, целулозни препарати и/или калциеви сулфати, например трикалциев фосфат или калциев двуфосфат, а също така и свързващи вещества като нишестена паста, например царевично, пшеничено, оризово или картофено нишесте, желатин, таргахант, метилцелулоза и/или по желание дезинтегратори като посочените нишестета, също така, карбоксиметилнишесте, поливинилпиролidon, агар, алгинова киселина или нейни соли, например натриев алгинат. Спомагателни материали са по-специално пластификаторите и мазилните вещества, като силициев двуокис, талк, стеаринова киселина и/или полиетиленгликол. Ядрата на дражетата се снабдяват с подходящи покрития, които са устойчиви на действието на стомашния сок при което се използват концентрирани захарни

разтвори, които могат да съдържат гума арабикум, талк, поливинилпиролон, полиетиленгликол и/или титанов двуокис, разтвор от шеллак в подходящи органични разтворители или смеси от разтворители за приготвяне на покрития, които са устойчиви на действието на стомашния сок, разтвори на подходящи целулозни състави, като ацетилцелулозен фталат или хидроксипропилметилцелулозен фталат. Към покритията на таблетките или дражетата могат да се прибавят багрила, например за идентифициране или като указание за различните дози на активното вещество.

Други фармацевтични състави за приемане през устата са напълнените сухи капсули от желатин и меките затворени капсули, състоящи се от желатин и пластификатор, като глицерин или сорбитол. Сухите капсули съдържат активното вещество във вид на гранули, например смеси с пълнители, като лактоза, свързващи вещества, като нишестета и/или пластификатори като талк или магнезиев стеарат и също така евентуално стабилизатори. В твърдите капсули активното вещество е предимно разтворено или суспендирано в подходящи течности като масла, парафиново масло или течни полиетиленгликоли, към които може да се добавят също така стабилизатори.

Подходящи фармацевтични състави за ректална употреба са например свещичките, които се състоят от комбинация на активното вещество с основа за свещички. Примери за подходящи основи за тази цел са естествените или синтетичните триглицериди, парафинът, полиетиленгликолите и висшите алканоли. Могат да се използват също така желатинози ректални капсули, които съдържат комбинация от активно вещество като основен материал. Подходящи основни материали са например течни триглицериди, полиетиленгликоли и парафини.

Особено подходящи форми за дозировка при паренте-ралното приемане са суспензиите от активно вещество във вид на съответни маслени разтвори или суспензии за инжекции, за които се използват подходящи липофилни разтворители или добавки като мастни масла, например сусамово масло или синтетични мастнокисели естери, например етилолеат или триглицериди, или водни суспензии за инжектиране или разтвори, които съдържат вещества, повишаващи вискозитета, например натриева карбоксиметилцелулоза, сорбитол и/или декстран и евентуално стабилизатори.

Фармацевтичните състави съгласно изобретението се приготвят по известен начин, например смесване, гранулиране, подготовка, разтваряне или лиофилизиране. Така например фармацевтичните състави за орална употреба могат да се получат чрез комбиниране на активното вещество с твърд носител, евентуално гранулиране на получената смес и преработване на сместа от гранулати по желание или при необходимост след добавка на подходящи спомагателни вещества, при което се получават таблетки или ядра за дражета.

Следващите примери поясняват изобретението, без да го ограничават. Терминът "части" означава тегловни части. Ако не е отбелязано нещо друго, изпаряването винаги се извършва при намалено налягане, предимно между 20 и 130 милибара.

Пример 1 Разтвор от 0.24 г 1-/р-цианофенил/-4-/4-имидазолил/-1-бутанон в 20 мл метанол се третира при стайна температура с 0.2 г натриев цианоборхидрид. рН се довежда и поддържа на 5.5-6.0 чрез добавка на концентрирана солна киселина. Реакционната смес се бърка 2 часа, рН се довежда до 2 и след това сместа се изпарява до сухо. Остатъкът се внася в метиленхлорид и

се промива с наситен разтвор от натриев бикарбонат. Органичният слой се суши върху натриев сулфат и се изпарява, при което се получава 5-/р-цианофенил/-5,6,7,8-тетрахидроимидазол-/1,5-а/-пиридин.

Изходният материал се получава както следва.

Разтвор от 6.95 г N-терц.-бутил-р-бром-бензамид в 175 г тетраhydroфуран при -70°C и атмосфера от азот се прибавя на капки към 20.1 мл норм.-бутил-литий (2.7 моларен). След 30 минути се добавя бавно разтвор от 5.35 г 4-/1-тритил-4-имидазол/бутанова киселина в 10 мл тетраhydroфуран. Реакционната смес се оставя да се затопли бавно до стайна температура и се добавя 20 мл воден разтвор от амониев хлорид. Органичният слой се отделя, суши се върху натриев сулфат и се изпарява, при което се получава 1-/P-N-терц.-бутиламино-карбонилфенил/-4-/1-тритил-4-имидазолил/-1-бутанон.

Разтвор от 0.5 г 1-/р-N-терц.-бутиламино-карбонилфенил/-4-/1-тритил-4-имидазолил/-1-бутанон в 20 мл тионилхлорид се загрива под обратен хладник за 3 часа и след това се излива в 100 мл ледена вода. Водната фаза се екстрахира трикратно с по 20 мл етер, довежда се до рН 10 и се екстрахира повторно с метиленхлорид. Органичната фаза се суши и се изпарява, при което се получава 1-/р-цианофенил/-4-/4-имидазолил/-1-бутанон.

Пример 2 5-/р-цианофенил/-5,6,7,8-тетрахидроимидазо-/1,5-а/-пиридин-хидрохлорид.

Разтвор от 1.13 г 5-/р-карбамоилфенил/-5,6,7,8-тетрахидроимидазо-/1,5-а/-пиридин и 1.0 мл фосфорен оксихлорид в 30 мл хлороформ се загрива под обратен хладник за 15 часа, след това се охлажда и изпарява с толуол. Полученото масло се разтваря в 30 мл метиленхлорид, охлажда се до 0°C и се прибавят 30 мл охладен в

лед 50% амонячен разтвор. Органичната фаза се отделя, суши се и се изпарява, докато се получи масло. След филтриране през 20 г силикагел с етилацетат се получава посоченото в заглавието свободно съединение, което се разтвара в 20 мл ацетон и се третира с 1,2 мл 3 нормална солна киселина в етер. Получава се хидрохлоридът на съединението, т.т. 209-210⁰ С.

Пример 3 5-/р-цианофенил/-5,6,7,8-тетрахидроимидазо-/1,5-а/-пиридин.

Смес от 85 мг 5-/р/бром-фенил/-5,6,7,8-тетрахидроимидазо-/1,5-а/-пиридин и 74 мг меден цианид в 1 мл N, N-диметилформамид се загрява до 120⁰ С под атмосфера от азот в течение на 11 часа. Реакционната смес се охлажда, разрежда се с 10 мл вода и се екстрахира с етилацетат. Органичните извлеци се сушат върху натриев сулфат и се изпаряват. Полученото масло се хроматографира върху силикагел с етилацетат, при което се получава посоченото в заглавието съединение, т.т. 117-118⁰ С.

Пример 4 5-/р-цианофенил/-5,6,7,8-тетрахидроимидазо-/1,5-а/-пиридин.

Разтвор от 2,01 г 5-/р-формилфенил/-5,6,7,8-тетрахидроимидазо-/1,5-а/-пиридин и 0,96 г азотоводородна киселина в 30 мл бензол се държи при стайна температура чрез външно охлаждане, докато се добави на капки 0,8 мл концентрирана сярна киселина. Реакционната смес се бърка два часа и се неутрализира. Органичната фаза се отделя, суши се върху натриев сулфат и се изпарява, при което се получава във вид на масло посоченото в заглавието съединение, което се хроматографира върху силикагел с етилацетат.

Пример 5 5-/p-цианофенил/-5,6,7,8-тетрахидроимидазо-/1,5-а/-пиридин.

Разтвор от 2,13 г 5-/p-аминофенил/-5,6,7,8-тетрахидроимидазо-/1,5-а/-пиридин в 4 мл концентрирана солна киселина и 10 мл вода се охлажда в ледена баня и се прибавя бавно разтвор от 0,78 г натриев нитрит в 2 мл вода. С помощта на делителна фуния разтворът се прибавя на капки към охладен с лед разтвор от 3,0 меден цианид в 10 мл вода, като температурата се поддържа между 30 и 40⁰ С. След това реакционната смес се загрява в кипяща баня за 1 час, охлажда се и рН се довежда до 9,0. Органичните извлечения се сушат върху натриев сулфат, изпаряват се и полученият остатък се хроматографира върху силикагел с етилацетат, при което се получава посоченото в заглавието съединение.

Пример 6 Разтвор от 1,25 г 5Н-5-/4-терц.-бутиламинокарбонилфенил/-6,7-дихидропироло-/1,2-с/-имидазол в 20 мл тионилхлорид се загрява под обратен хладник за един час, охлажда се и се изпарява. Остатъкът се разтваря в 10 мл хлороформ при 0⁰ С и се прибавя бавно 10 мл охладен с лед амонячен разтвор (концентриран). Водният слой се отделя, екстрахира се трикратно с по 20 мл хлороформ и обединените извлечения се сушат върху натриев сулфат. Филтрирането, изпаряването и хроматографирането върху 45 г силикагел с 5%-ен амоняк в етилацетат дава масло, което се третира с 1 молеквивалент етерна солна киселина. Получава се 0,5 г 5Н-5-/4-цианофенил/-6,7-дихидропироло-/1,2-с/-имидазол; т.т. 227-228⁰ С.

Пример 7 Разтвор от 1,29 г 5Н-5-/4-терц.-бутиламинокарбонилфенил/-6,7,8,9-тетрахидроимидазо-/1,5-а/-азепин в 10мл тионилхлорид се загрява под обратен хладник за един час, охлажда се и се изпарява. Остатъкът се разпределя между метиленхлорид и

охладен с лед разтвор от натриев бикарбонат. Водният слой се отделя и се екстрахира трикратно с по 15 мл метиленхлорид. Обединените органични слоеве се сушат върху натриев сулфат и се изпаряват. Полученото масло се хроматографира върху 26 г силикагел с 5%-ен метанол в метиленхлорид. Продуктът се третира с 1 молеквивалент фумарова киселина в етанол, при което се получава 5Н-5-/4-цианофенил/-6,7,8,9-тетрахидроимидазо-/1,5-а/-азепин, т.т.153-155⁰С.

Изходният материал се получава от етил-5-/1-тритил-имидазол-4-ил/-1-пентаноат по същия начин както при получаването на 5Н-5-/4-терц.-бутиламинокарбонилфенил/-6,7-дихидропироло-/1,2-с/-имидазол от етил-3-/1-трителимидазол-4-ил/-пропионат, който се получава по следния начин:

а/ Разтвор от 5,6 мл диизопропиламин в 150 мл тетраhydroфуран се третира при -70⁰С под атмосфера от азот с 14,5 мл 2,5 моларен норм.-бутиллитий за 30 минути и се прибавят на капки 7,2 мл триетилфосфоацетат. След 30 минути се прибавя бавно разтвор от 10,09 г 3-/1-трителимидазол-4-ил/-пропион-алдехид в 50 мл тетраhydroфуран. Реакционната смес се оставя да се затопли бавно до стайна температура, бърка се 15 минути и реакцията се прекратява с излишък от наситен разтвор от амониев хлорид. Водният слой се отделя и се екстрахира двукратно с по 50 мл етилацетат . Обединените органични извлеци се сушат върху натриев сулфат и се изпаряват до получаване на 15,35 г масло, което се хроматографира върху 430 г силикагел с етер, при което се получава 9,61 г етил-5-/1-трителимидазол-4-ил/-1-пент-2-епоат, т.т.86-88⁰С.

б/ Разтвор от 9,20 г етил-5-/1-трителимидазол-4-ил/-1-пент-2-еноат в 460 мл безводен етанол се хидрогенира с 1,88 г 10%-ен палладий върху въглен при атмосферно налягане за 20 минути. Катализаторът се отстранява чрез филтриране през „Целит“. След изпаряване се получава твърдо вещество, което се прекристализира от хексан и се получава 8,64 г етил-5-/1-трителимидазол-4-ил/-1-пентеноат, т.т. 84-86⁰С.

Пример 8 Разтвор от 0,21 г 5-/4-цианофенил/6-етоксикарбонилметил-5,6,7,8-тетрахидроимидазо-/1,5-а/-пиридин хидрохлорид в 1,2 мл етанол и 1,2 мл 1 нормална натриева основа се бърка при стайна температура 15 часа, изпарява се и остатъкът се разтваря във вода. Водната фаза се екстрахира с етилацетат с рН 2, екстрахира се повторно, неутрализира се и се изпарява. Остатъкът се стрива с тетраhydroфуран. Органичната фаза се третира с етерна солна киселина и се получава 0,12 г 5-/4-цианофенил/6-карбоксиметил-5,6,7,8-тетрахидроимидазо-/1,5-а/-пиридин, т.т. 209-211⁰С.

Пример 9 7-/р-цианофенил/-5,6,7,8-тетрахидроимидазо-/1,5-а/-пиридин хидрохлорид с т.т. 253-254⁰С се получава по сходен начин и последователност на превръщанията от 4-/р-етоксикарбонилфенил/-пиридин.

Пример 10 Аликвотни части от по 20 мг рацемичен 5-/р-цианофенил/-5,6,7,8-тетрахидроимидазо-/1,5-а/-пиридин хидрохлорид се нанасят върху колони 4,6X250 мм от свързан с β-циклодекстрин силикагел и се елуират със смес от вода и метанол в съотношение 7:3 със скорост 0,8 мл/минута. Отделните фракции се изпаряват под вакуум и се получава

/-/5-/р-цианофенил/-5,6,7,8-тетрахидроимидазо-/1,5-а/-пиридин

$$[\alpha]_D^{25} = -89.2^{\circ} \text{ и}$$

/-/-5-/p-цианофенил/-5,6,7,8-тетрахидроимидазо-/1,5-а/-пиридин

$$[\alpha]_D^{25} = +85.02^{\circ}$$

Двете съединения се разтварят поотделно в ацетон и се третираат с 1 молеквивалент етерна солна киселина, при което се получават хидрохлоридите с т.т. 82-83⁰С (аморфен) и съответно с т.т. 219-220⁰С.

Пример11 По аналогичен начин както в горните примери се получават следните съединения:

5-/м-цианофенил/-5,6,7,8-тетрахидроимидазо-/1,5-а/-пиридин

5-/о-цианофенил/-5,6,7,8-тетрахидроимидазо-/1,5-а/-пиридин

5Н-5-/3-цианофенил/-6,7-дихидропироло-/1,2-с/-имидазол

5Н-5-/2-цианофенил/-6,7-дихидропироло-/1,2-с/-имидазол

5-/м-цианофенил/-имидазо-/1,5-а/-пиридин

5-/о-цианофенил/-имидазо-/1,5-а/-пиридин

6-/р-цианофенил/-5,6,7,8-тетрахидроимидазо-/1,5-а/-пиридин

8-/р-цианофенил/-5,6,7,8-тетрахидроимидазо-/1,5-а/-пиридин

Пример 12 Получаване на 10 000 таблетки, всяка от които съдържа по 10 мг активно вещество.

Състав:

5-/р-цианофенил/-5,6,7,8-тетрахидроимидазо-/1,5-а/- пиридин	100.00 г,
Лактоза	2535.00 г,
Царевично нишесте	125.00 г,
Полиетиленгликол 6000	150.00 г,
Магнезиев стеарат	40.00 г,
Пречистена вода	колкото е необходимо

Всички прахообразни компоненти се пресяват през сито с отвори 0,6 мм. След това с помощта на подходящ смесител се смесват активното вещество, лактозата, магнезиевият стеарат и половината от нишестето. Останалата половина от нишестето се суспендира в 65 мл вода и суспензията се добавя към кипящия разтвор от полиетиленгликола в 260 мл вода. Образованата паста се добавя към прахообразните вещества и се гранулира при необходимост с допълнително количество вода. Гранулатът се суши през нощта при 35⁰С, разтрошава се върху сито с отвори 1,2 мм и се пресува във вид на таблетки.

По аналогичен начин се приготвят таблетки, съдържащи други съединения, описани и дадени като пример.

Пример 13 Приготвяне на 1000 капсули, всяка от които съдържа по 20 мг активно вещество.

Състав:

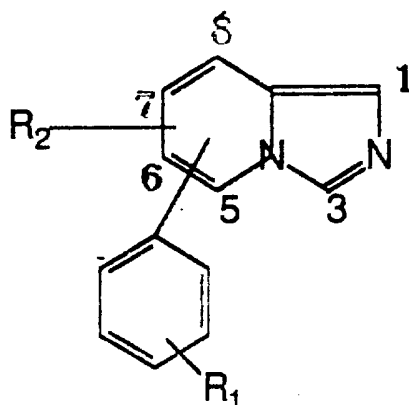
5- <i>p</i> -цианофенил/-5,6,7,8-тетрахидроимидазо-/1,5-а/- пиридин	20,0 г,
Лактоза	207,0 г,
Модифицирано нишесте	80,0 г,
Магнезиев стеарат	3,0 г,

Всички прахообразни вещества се пресяват през сито с отвори 0,6 мм. След това активното вещество се внася в подходящ смесител и се смесва първо с магнезиев стеарат, след това с лактоза и нишесте, докато се получи хомогенна смес. Капсули номер 2 се пълнят с по 310 мг от тази смес, като за целта се използва пълначна машина.

Аналогични капсули могат да се приготвят със съдържание на други съединения, описани и дадени за пример.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

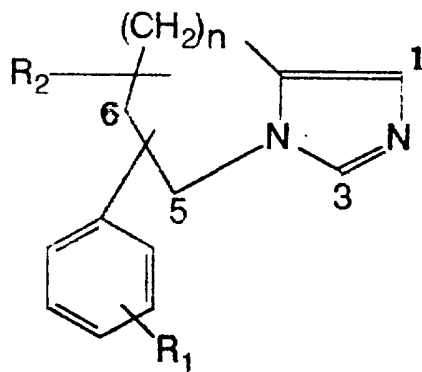
1. Метод за получване на заместени имидазо-/1,5-а/-пиридинови производни с формула



//

в която R_1 представлява водород, нисш алкил; C_2 - C_7 -алкил, заместен с хидрокси, нисш алкокси, халоген или нисш алканоилокси; нисш алкил, заместен с нисш алканоил, amino, нисш алкиламино, ди-нисш-алкиламино, сулфо, карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил или циано; нитро, нисш алкокси, нисш алканоилокси, фенилсулфонилокси, нисш алкилсулфо-нилокси, нисш алкилтио, нисш алкилсулфинил, нисш алкилсулфонил, нисш алканоилтио, amino, нисш алкиламино, ди-нисш-алкиламино, нисш алкилен-амино, N-морфолин, N-тиоморфолин, евентуално заместен в позиция 4 с нисш алкил-N-пиперазин, три-нисш-алкиламоний, сулфо, нисш алкоксисулфонил, сулфамоил, нисш алкилсулфамоил, ди-нисш-алкилсулфамоил; иминометил, евентуално заместен с хидрокси, нисш алкокси, нисш алканоилокси, нисш алкил, фенил или amino; C_2 - C_7 -алканоил или бензоил; и R_2 представлява водород, нисш алкил, фенил нисш алкил, карбокси нисш алкил, нисш-алкоксикарбонил-нисш-алкил, халоген, хидрокси, нисш ал-

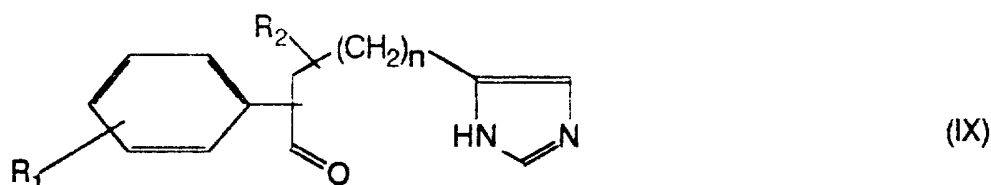
кокси, нисш алканоилокси, меркапто, нисш алкилтио, фенил-нисш-алкилтио, фенилтио, нисш алканоилтио, карбокси, нисш алкокси-карбонил или нисш алканоил, техни 7,8-дихидропроизводни или такива 7,8-дихидропроизводни, в които R_1 означава хидрокси-метил, нисш алкоксиметил, халогенметил, нисш алканоилокси-метил, халоген хидрокси, меркапто, формил, карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил, нисш алкилкарбамоил, ди-нисш алкилкарбамоил, циано, 5-тетразолил, евентуално заместен с нисш алкил 4,5-дихидро-2-оксазолил или хидроксикарбамоил и R_2 има посоченото във формула I значение; или съединения с формула I*,



(I*)

в която n означава 0, 1, 2, 3 или 4; R_1 има посоченото във формула I значение или R_1 може да означава хидроксиметил, нисш алкоксиметил, халогенметил, нисш алканоилоксиметил, халоген, хидрокси, меркапто, формил, карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил, нисш алкилкарбамоил, ди-нисш-алкилкарбамоил, циано, 5-тетразолил, евентуално заместен с нисш алкил 4,5-дихидро-2-оксазолил или хидроксикарбамоил, ако n е 0, 1, 3 или 4, или ако n е 2 и R_2 означава фенил-нисш-алкил, карбокси-нисш-алкил, нисш-алкоксикарбонил-нисш-алкил, нисш алканоилокси, меркапто, нисш алкилтио, фенил-нисш-алкилтио, фенилтио, нисш алканоилтио, карбокси, нисш алкоксикарбонил или нисш алканоил; и R_2 има посоченото във формула I значение; като е възможно фениловата

част на радикалите фенилсулфонилокси, фенилиминометил, бензоил, фенил-нисш-алкил, фенил-нисш-алкилтио и фенилтио да бъде незаместена или заместена с нисш алкил, нисш алкокси или халоген, като в съединението с формула I* е възможно двата заместителя $C_6H_4-R_1$ и R_2 да бъдат присъединени към някой наситен въглероден атом на наситения въглероден пръстен към един и същ или два различни въглеродни атома; стереоизомери, техни стереоизомерни смеси или соли, характеризиращ се с това, че се циклизира съединение с формула



в която заместителите $C_6H_4-R_1$ и R_2 могат да бъдат присъединени към посочените въглеродни атоми и двата радикала са присъединени към един и същ или различни въглеродни атоми, евентуално при условия на редукция, с цел да се получи 7,8-дихидропроизводно - съединение с формула I*, и/или по желание превръщане на полученото съединение в друго съединение съгласно изобретението, и/или превръщане на получената сол в свободно съединение или друга сол, и/или превръщане на свободното съединение в сол, и/или разделяне на получената смес от изомери или рацемати във вид на отделни изомери или рацемати, и/или разделяне на енантиомерната смес като рацемат във вид на оптични изомери.

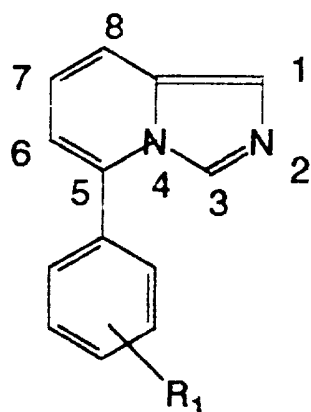
2. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че се получават съединения с формула I, в която R_1 означава нисш алкил, хидрокси- C_2-C_7 -алкил, нисш алкил, заместен с amino, ди-

нисш-алкиламино с 2 до 5 флуорни атома, с карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил или циано; нитро, нисш алкокси, амино, нисш алкиламино, ди-нисш-алкиламино, сулфо, сулфамоил, иминометил, иминометил, заместен с хидрокси, нисш алкокси, нисш алкил или фенил; и R_2 означава водород, нисш алкил, нисш алкокси или халоген; или съединения с формула I^* , в която n означава 1, 2 или 3; R_1 има посоченото във формула I значение или R_1 може да означава хидроксиметил, халоген, хидрокси, формил, карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил, нисш алкилкарбамоил, ди-нисш-алкилкарбамоил или циано, ако n означава 1 или 3, или ако n означава 2 и R_2 означава фенил-нисш-алкил, карбокси-нисш-алкил, нисш-алкоксикарбонил-нисш-алкил, нисш алкилтио, фенил-нисш-алкилтио, фенилтио, карбокси, нисш алкоксикарбонил, или нисш алканоил; и R_2 означава водород, нисш алкил, фенил-нисш-алкил, карбокси-нисш-алкил, нисш-алкоксикарбонил-нисш-алкил, халоген, нисш алкокси, нисш алкилтио, фенил-нисш-алкилтио, фенилтио, карбокси, нисш алкоксикарбонил или нисш алканоил, като в съединението с формула I^* е възможно двата заместителя $C_6H_4-R_1$ и R_2 да бъдат присъединени към някой наситен въглероден атом на заместения пръстен заедно към един и същ или два различни въглеродни атома; стереоизомери и техни фармацевтично приемливи соли.

3. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че се получават съединения с формула I^* , в която n означава 1, 2 или 3; R_1 означава нисш алкил, амино, нисш алкиламино или ди-нисш-алкиламино или R_1 може да означава освен това хидроксиметил, халоген, формил, карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил, нисш алкилкарбамоил, ди-нисш-алкилкарбонил или циано, ако n означава 1 или 3 и ако n означава 2 и R_2 означава фенил-нисш-алкил, карбокси-нисш-алкил, нисш алкоксикарбонил-нисш-алкил,

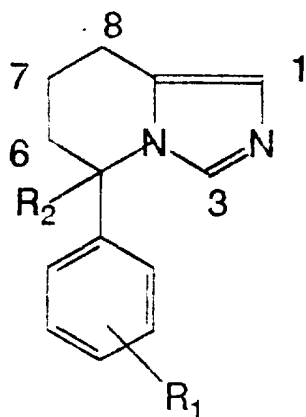
нисш алкилтио, карбокси или нисш алкоксикарбонил; и R_2 означава водород, нисш алкил, фенил-нисш-алкил, карбокси-нисш-алкил, нисш-алкоксикарбонил-нисш-алкил, нисш алкилтио, карбокси или нисш алкоксикарбонил; като е възможно двата заместителя $C_6H_4-R_1$ и R_2 да бъдат присъединени към някой наситен въглероден атом на наситения въглероден пръстен заедно към един и същ или два различни въглеродни атома; стереоизомери, техни стереоизомерни смеси или фармацевтично приемливи соли .

4. Метод за получаване на съединения с формула



(Ia)

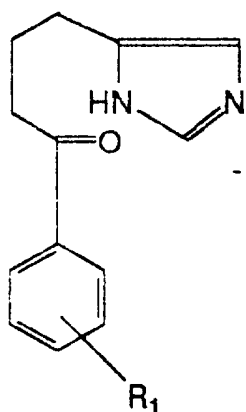
в която R_1 означава циано, нитро или C_1 - C_4 -алкил, техни 7,8-дихидропроизводни или 5,6,7,8-тетрахидропроизводни с формула:



(Ib)

в която R_1 има посоченото във формула Ia значение и R_2 означава водород, C_1 - C_4 -алкил, арил- C_1 - C_4 -алкил, халоген, етерифициран или

естерифициран хидрокси, етерифициран или естерифициран меркапто, карбокси- C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкоксикарбонил- C_1 - C_4 -алкил или C_1 - C_4 -алкансил; стереоизомери и смеси от техни стереоизомери или соли, характеризиращ се с това, че се циклизира съединение с формула



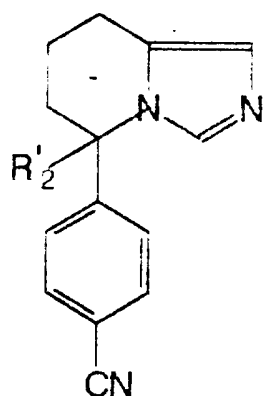
(IX6)

евентуално при условия на редукция, с цел да се получи 7,8-дихидропроизводно на съединението с формула Ia или при условие на редукция - съединение с формула Ib, по желание превръщане на полученото съединение в друго съединение съгласно изобретението и/или превръщане на получената сол в свободно съединение или друга сол, и/или превръщане на съдържащото солеобразуваща група съединение и сол, и/или разделяне на получената рацемична смес във вид на отделни енантиомери.

5. Метод съгласно претенция 4, характеризиращ се с това, че се получават съединения с формула Ia, в която R_1 означава циано, или негови 7,8-дихидропроизводни или 5,6,7,8-тетрахидропроизводни с формула Ib, в която R_1 означава циано и R_2 означава водород, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -алкилтио, арил- C_1 - C_4 -алкилтио, арилтио или C_1 - C_4 -алканоил, или фармацевтично приемливи, присъединителни с киселини соли на съединение с формула Ia или Ib.

6. Метод съгласно претенция 4, характеризиращ се с това, че се получават съединения с формула Ia, в която R_1 означава циано, техни 7,8-дихидропроизводни или 5,6,7,8-тетрахидропроизводни с формула Ib, в която R_1 има посоченото във формула Ia значение и R_2 означава водород, или техни присъединителни с киселини фармацевтично приемливи соли.

7. Метод съгласно претенция 4, характеризиращ се с това, че се получават съединения с формула



(Ic)

в която R_2 означава водород, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -алкилтио, арил- C_1 - C_4 -алкилтио, арилтио или C_1 - C_4 -алканоил, или техни фармацевтично приемливи, присъединителни с киселини соли.

8. Метод съгласно претенция 7, характеризиращ се с това, че се получава съединение с формула Ic, в която R_2 означава водород, и това съединение представлява 5-(p-цианофенил)-5,6,7,8-тетрахидроимидазо-/1,5-a/-пиридин или негови фармацевтично приемливи, присъединителни с киселини соли.

9. Метод съгласно претенция 4, характеризиращ се с това, че се получават съединения с формула Ia, в която R_1 означава водород, естерифициран хидрокси, сулфо, amino, карбамоил, виош алкилкарбамоил или формил във вид на функционално производно, или 5,6,7,8-тетрахидропроизводни с формула Ib, в която R_1 има посоченото във формула Ia значение и R_2 означава водород, C_1 - C_4 -алкил, арил- C_1 - C_4 -алкил, халоген, естерифициран хидрокси,

естерифициран хидроксид, етерифициран меркапто, естерифициран меркапто, карбокси- C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкокси-карбонил- C_1 - C_4 -алкил или C_1 - C_4 -алканоил или техни фармацевтично приемливи соли.

10. Метод съгласно претенция 9, характеризиращ се с това, че се получават съединения с формула Ia или Ib, в които R_1 означава халоген или карбамсил.

11. Метод съгласно претенция 9, характеризиращ се с това, че се получават съединения с формула Ia, в която R_1 означава водород, сулфонил, сулфо, амино или формил във вид на функционално производно, или 5,6,7,8-тетрахидропроизводни с формула Ib, в която R_1 има посоченото във формула Ia значение и R_2 означава водород, или R_1 представлява водород, естерифициран хидроксид, сулфо, амино, карбокси, карбокси във вид на функционално производно, формил или формилова група във вид на функционално производно и R_2 означава C_1 - C_4 -алкил, арил- C_1 - C_4 -алкил, халоген, етерифициран или естерифициран хидроксид, етерифициран или естерифициран меркапто, карбокси- C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкоксикарбонил- C_1 - C_4 -алкил или C_1 - C_4 -алканоил, или техни фармацевтично приемливи соли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brodie, A.M.H. et al., *Endocrinology*, 104, 118, 1979.
2. Camacho, A.M. et al., *J.Am.Med.Assoc.* 20, 220, 1967.
3. Foster, A.B. et al., *J.Med.Chem.* 26, 50, 1983.
4. EP-A-114 033.
5. *J.Org.Chemistry*, 40, 1210, 1975.
6. *J.Biol.Chem.* 249, 5364, 1974.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б