УКРАЇНА

(19) UA (11) 83265 (13) C2

(51) МПК
C07C 235/20 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

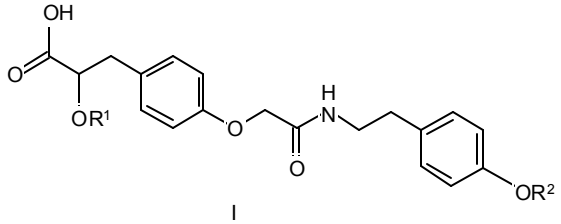
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

ОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СЕЛЕКТИВНІ МОДУЛЯТОРИ РЕЦЕПТОРІВ, ЩО АКТИВУЮТЬСЯ ПРОЛІФЕРАТОРАМИ ПЕРОКСИСОМ

(21) a200606178
(22) 08.12.2004
(86) PCT/US2004/038232, 08.12.2004
(31) 03380288.5
(32) 15.12.2003
(33) EP
(31) 60/550,636
(32) 05.03.2004
(33) US
(46) 25.06.2008, Бюл.№ 12, 2008 р.
(72) ФЕРРІТТО-КРЕСПО РАФАЕЛЬ, МАРТІН-ОРТЕГА ФІНХЕР МАРІЯ ДЕЛОРЕС
(73) ЕЛІ ЛІЛЛІ ЕНД КОМПАНІ
(56) WO 03/051821 A
US 6294580 B1

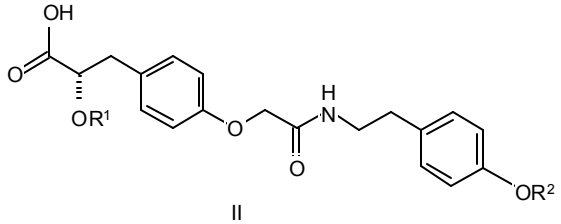
(57) 1. Сполука, що має структурну формулу I



I ,

або фармацевтично прийнятна сіль, сольват, гідрат або стереоізомер такої сполуки, де:
кожний з R^1 та R^2 незалежно від іншого - метил або етил.

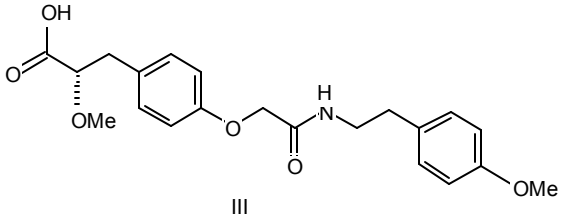
2. Сполука за п. 1, яка має структурну формулу II



II ,

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат, де:
кожний з R^1 та R^2 незалежно від іншого - метил або етил.

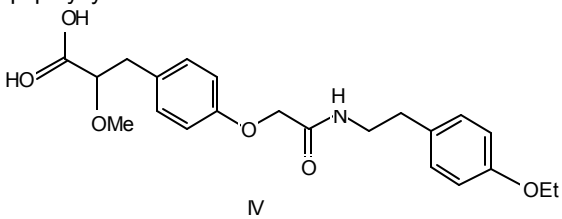
3. Сполука за п. 2, яка являє собою (2S)-3-(4-{[2-(4-метоксифеніл)-етилкарбамоїл]-метокси}-феніл)-2-метоксипропіонову кислоту, що має структурну формулу III



III ,

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат.

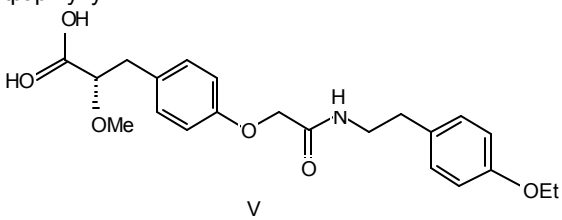
4. Сполука за п. 1, яка являє собою 3-(4-{[2-(4-етоксифеніл)-етилкарбамоїл]-метокси}-феніл)-2-метоксипропіонову кислоту, що має структурну формулу IV



IV ,

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат.

5. Сполука за п. 4, яка являє собою (5)-3-(4-{[2-(4-етоксифеніл)-етилкарбамоїл]-метокси}-феніл)-2-метоксипропіонову кислоту, що має структурну формулу V



V ,

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат.

6. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний носій та сполуку за пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або гідрат.

(19) UA (11) 83265 (13) C2

7. Фармацевтична композиція, яка містить:
(1) сполуку за пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер;
(2) другий лікарський засіб, вибраний з групи, яку складають: сенсибілізатори до інсуліну, сульфонілсечовини, бігуаніди, меглітиніди, тіазолідиндіони, інгібітори α-глюкозидази, підсилювачі секреції інсуліну, інсулін, антигіперліпідемічні засоби, засоби, що підвищують рівень HDL у плазмі, інгібітори HMG-CoA-редуктази, статини, інгібітори акрил-CoA:холестерин-ацилтрансферази, засоби проти ожиріння, засоби проти гіперхолестеринемії, фібрати, вітаміни та аспірин; та
(3) факультативно фармацевтично прийнятний носій.
8. Спосіб модулювання рецептора, який активується проліфератором пероксисом (PPAR), який включає стадію введення згаданого рецептора в контакт зі сполукою за пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятною сіллю, сольватом або гідратом.
9. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що згаданим PPAR є альфа (α)-рецептор.
10. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що згаданим PPAR є гамма (γ)-рецептор.
11. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що згаданим PPAR є альфа/гамма (α/γ)-рецептор.
12. Спосіб лікування опосередкованого PPAR-γ захворювання або патологічного стану у ссавця, який включає стадію введення в організм ефективної кількості сполуки за пп. 1-5.
13. Спосіб лікування опосередкованого PPAR-α захворювання або патологічного стану у ссавця, який включає стадію введення в організм ефективної кількості сполуки за пп. 1-5.
14. Спосіб лікування опосередкованого PPAR-α/γ захворювання або патологічного стану у ссавця, який включає стадію введення в організм ефективної кількості сполуки за пп. 1-5.
15. Спосіб лікування опосередкованого частковим агоністом PPAR-γ захворювання або патологічного стану у ссавця, який включає стадію введення в організм ефективної кількості сполуки за пп. 1-5.
16. Спосіб зниження рівня глюкози у крові ссавця, який включає стадію введення в організм ефективної кількості сполуки за пп. 1-5.
17. Спосіб лікування захворювання або патологічного стану у ссавця, вибраного з групи, яку складають гіперглікемія, дисліпідемія, діабет типу II, діабет типу I, гіпертригліцеридемія, синдром X, резистентність до інсуліну, серцева недостатність, діабетична дисліпідемія, гіперліпідемія, гіперхолестеринемія, гіпертензія, ожиріння, булімія, нервова анорексія, серцево-судинні захворювання та інші захворювання, складовою частиною котрих є резистентність до інсуліну, який включає стадію введення в організм ефективної кількості сполуки за пп. 1-5.
18. Спосіб лікування цукрового діабету у ссавця, який включає стадію введення в організм ссавця терапевтично ефективної кількості сполуки за пп. 1-5.
19. Спосіб лікування серцево-судинного захворювання у ссавця, який включає стадію введення в організм ссавця терапевтично ефективної кількості сполуки за пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату.
20. Спосіб лікування синдрому X, який включає стадію введення в організм ссавця терапевтично ефективної кількості сполуки за пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату.
21. Спосіб лікування захворювання або патологічного стану у ссавця, вибраного з групи, яку складають гіперглікемія, дисліпідемія, діабет типу II, діабет типу I, гіпертригліцеридемія, синдром X, резистентність до інсуліну, серцева недостатність, діабетична дисліпідемія, гіперліпідемія, гіперхолестеринемія, гіпертензія, ожиріння, булімія, нервова анорексія, серцево-судинні захворювання та інші захворювання, складовою частиною котрих є резистентність до інсуліну, який включає стадію введення в організм ефективної кількості сполуки за пп. 1-5 та ефективної кількості другого лікарського засобу, вибраного з групи, яку складають: сенсибілізатори до інсуліну, сульфонілсечовини, бігуаніди, меглітиніди, тіазолідиндіони, інгібітори α-глюкозидази, підсилювачі секреції інсуліну, інсулін, антигіперліпідемічні засоби, засоби, що підвищують рівень HDL у плазмі, інгібітори HMG-CoA-редуктази, статини, інгібітори акрил-CoA:холестерин-ацилтрансферази, засоби проти ожиріння, засоби проти гіперхолестеринемії, фібрати, вітаміни та аспірин.
22. Застосування сполуки за пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату для виготовлення лікарського засобу для лікування патологічного стану, модульованого PPAR.
23. Застосування сполуки за пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату для виготовлення лікарського засобу для лікування діабету.

Цей винахід стосується сполуки, яка є селективним модулятором рецепторів, що активуються проліфераторами пероксисом (SPPARM), більш конкретно, частковим агоністом PPARγ, та є корисною для лікування та/або профілактики розладів, що модулюються PPAR.

Рецептори, що активуються проліфераторами пероксисом (PPARs), належать до генного сімейства нуклеарних рецепторів, які активуються жирними кислотами та метаболітами жирних кислот. PPARs належать до підгрупи нуклеарних рецепторів, що взаємодіють як гетеродимери з рецепторами 9-цис-ретиноєвої кислоти (RXR). У різноманітних видах організмів, від Xtnopus до людини, знайдено три підтипи PPAR, які позначаються PPARα, PPARγ та PPARδ.

PPARα є головним підтипом у печінці, і його дослідження сприяли аналізу механізму, за яким проліфератори пероксисом спричиняють свої плейотропні ефекти. PPARα активується багатьма жирними кислотами з ланцюгами помірної та великої довжини і бере участь у β-окисненні жирних

кислот. PPARα пов'язаний також із дією фібратів та жирних кислот в організмах гризунів та людини. Похідні фібринової кислоти, наприклад, клофібрат (clofibrate), фенофібрат (fenofibrate), безафібрат (bezafibrate), ципрофібрат (ciprofibrate), беклофібрат (beclofibrate) та етофібрат (etofibrate), а також гемфіброзил (gemfibrozil), спричиняють значне зниження рівня тригліцеридів у плазмі поряд із помірним зниженням рівня холестерину ліпопротеїнів низької густини (LDL), і їх застосовують, зокрема, для лікування гіпертригліцеридемії.

PPARγ є головним підтипом у жировій тканині та бере участь в активації програми диференціювання ліпоцитів. PPARγ не бере участі у стимуляції проліферації пероксисом у печінці. Існують два ізомери PPARγ: PPARγ1 та PPARγ2; єдиною відмінністю між ними є те, що PPARγ2 містить з боку кінцевої аміногрупи додаткову послідовність з 28 амінокислот. Послідовності ДНК для рецепторів PPARγ описані в [роботі Ельбрехта та ін. (Eibrecht, et al., BBRC 224;431-437 (1996)]. Хоча проліфератори пероксисом, у тому числі фібрати та жирні кислоти, активують транскрипційну дію різновидів PPAR, як природні ліганди PPARγ ідентифіковано лише похідні простагландину J_2, який також зв'язується при високому ступені спорідненості з антидіабетичними агентами - тіазолідиндіонами. Фізіологічні функції PPARα та PPARγ у процесах метаболізму ліпідів та вуглеводів було розкрито лише після того, як було з'ясовано, що вони є рецепторами відповідно фібратних та глітазонових лікарських засобів.

Рецептори PPARα та PPARγ беруть участь у розвитку цукрового діабету, серцево-судинних захворювань, ожиріння та захворювань шлунково-кишкового тракту, наприклад, запальних захворювань кишок та інших захворювань, пов'язаних із запаленням. Необмежувальними прикладами таких захворювань, пов'язаних із запаленням, є хвороба Альцгеймера, хвороба Крона, ревматоїдний артрит, псоріаз та ішемічні порушення при реперфузії. Навпаки, PPARδ (що позначається також як PPARb та NUC1), за опублікованою інформацією, не є рецептором для будь-якого відомого класу молекул лікарських засобів, і його роль у фізіології людини залишається невизначеною. Ген людського нуклеарного рецептора PPARδ (hPPARδ) клоновано з бібліотеки кДНК остеосаркоми людини і повністю описано в [роботі Шмідта та ін. (A. Schmidt et al., Molecular Endocrinology, 6:1634-1641 (1992)].

Діабет - це захворювання, при якому здатність організму ссавця регулювати рівень глюкози у крові порушується внаслідок обмеженої здатності організму перетворювати глюкозу у глікоген для нагромадження у м'язових та печінкових клітинах. При діабеті типу I ця знижена здатність до зберігання глюкози спричинена послабленим продукуванням інсуліну. "Діабет типу II", або "інсулінонезалежний цукровий діабет" (NIDDM) - це форма діабету, викликана високою резистентністю до стимулювального або регулювального впливу інсуліну на метаболізм глюкози та ліпідів, яку виявляють основні чутливі до інсуліну тканини - м'язова, печінкова та жирова тканини. Ця резистентність щодо реакції на інсулін призводить до недостатнього активування під впливом інсуліну засвоєння, окиснення та зберігання у м'язовій тканині глюкози, а також до неадекватного пригнічення під впливом інсуліну ліполізу у жировій тканині та продукування та секреції глюкози у печінці. Коли чутливість цих клітин до інсуліну знижується, організм намагається компенсувати це явище шляхом продукування аномально високих концентрацій інсуліну, наслідком чого є гіперінсулінемія. Гіперінсулінемія пов'язана з гіпертензією та збільшенням маси тіла. Оскільки інсулін бере участь у стимуляції поглинання глюкози, амінокислот та тригліцеридів із крові чутливими до інсуліну клітинами, то нечутливість до інсуліну може призвести до підвищення рівнів тригліцеридів та LDL-холестерину (відомого під назвою "поганого" холестерину), які є факторами ризику стосовно до серцево-судинних захворювань. Сукупність симптомів, яка включає гіперінсулінемію в комбінації з гіпертензією, збільшеною масою тіла, підвищеними рівнями тригліцеридів та підвищеним рівнем LDL, відома під назвою синдрому X.

Гіперліпідемія - це стан, що характеризується аномальним підвищенням вмісту ліпідів у плазмі, наприклад, холестерину, тригліцеридів та фосфоліпідів. Ці ліпіди не циркулюють вільно у формі розчину у плазмі, а зв'язуються з протеїнами та переносяться у формі макромолекулярних комплексів, що звуться ліпопротеїнами. Однією з форм гіперліпідемії є гіперхолестеринемія, яка характеризується підвищеними рівнями LDL-холестерину. На початковому етапі лікування гіперхолестеринемії часто застосовують дієту з низьким вмістом жирів та холестерину в комбінації з відповідними фізичними навантаженнями. Застосування лікарських засобів починають у разі, якщо мета зниження LDL не досягається тільки дієтою та фізичними навантаженнями. Бажаним є зниження підвищених рівнів LDL-холестерину та підвищення рівнів холестерину, що входить до складу ліпропротеїнів високої густини (HDL-холестерину). З'ясовано, що, як правило, підвищені рівні HDL пов'язані зі зниженим ризиком виникнення ішемічної хвороби серця (CHD). [Див. Гордон та ін. (Gordon, et al., Am. J. Med., 62, 707-714 (1977)); Штампфер та ін. (Stampfer, et al., N. England J. Med., 325, 373-381 (1991)); та Каннель та ін. (Kannel, et al., Ann. Internal Med., 90, 85-91 (1979)]. Прикладом засобу, що підвищує рівень HDL, є нікотинова кислота, але її застосування в кількостях, необхідних для досягнення підвищення HDL, пов'язане з небажаними побічними ефектами, наприклад, із припливами крові.

На сьогодні існує кілька способів лікування цукрового діабету, але ці способи лікування залишаються ще незадовільними та не вільні від обмежень. Хоча фізичні навантаження та зниження калорійності харчування полегшують стан діабетиків, хворі можуть недостатньо додержуватися такого режиму внаслідок малорухливого способу життя та надмірного споживання їжі, зокрема, продуктів із високим вмістом жирів. Тому в процесі розвитку захворювання часто стає необхідним лікування гіпоглікемічними засобами, наприклад, сульфонілсечовинами (наприклад, хлорпропамі-

дом, толбутамідом, толазамідом та ацетогексамідом) та бігуанідами (наприклад, фенформіном та метформіном). Сульфонілсечовини стимулюють підвищення секреції інсуліну β-клітинами підшлункової залози при розвитку захворювання. Проте реакція β-клітин у кінцевому підсумку послаблюється, і настає необхідність лікування ін'єкціями інсуліну. Крім того, як лікування сульфонілсечовинами, так і ін'єкції інсуліну можуть спричинити загрозливий для життя побічний ефект у вигляді гіпоглікемічної коми, отже, хворі, які застосовують ці способи, повинні ретельно контролювати дозування лікарських засобів.

Надійно з'ясовано, що покращення глікеміченої регуляції у хворих на діабет (типу I та типу II) супроводжується зменшенням кількості ускладнень, пов'язаних зі станом мікрокровоносних судин (DCCT та UKPDS). У зв'язку з трудністю тривалого додержання адекватного глікемічного регулювання у пацієнтів, що страждають на діабет типу II, поширюється застосування при лікуванні діабету типу II сенсибілізаторів до інсуліну. Також постійно нагромаджуються свідоцтва того, що агоніст PPARγ, сенсибілізатор до інсуліну, може, окрім ефектів покращення глікемічного регулювання, мати ще й інші переваги.

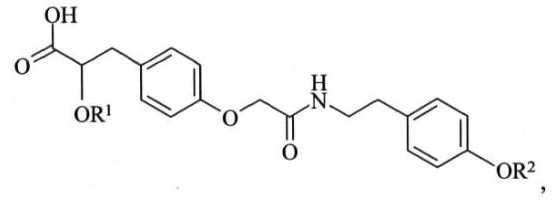
За останнє десятиріччя віднайдено клас сполук, відомих під назвою тіазолідиндіонів (TZD) (дивись, наприклад, [патенти США №5,089,514; №4,342,771; №4,367,234; №4,340,605; та №5,306,726], які виявилися ефективними протидіабетичними засобами; показано, що ці сполуки підвищують чутливість до інсуліну інсуліночутливих тканин, наприклад, скелетних м'язів, печінки та жирової тканини. Підвищення чутливості до інсуліну, а не кількості інсуліну у крові, знижує ймовірність гіпоглікемічної коми. Хоча показано, що тіазолідиндіони підвищують чутливість до інсуліну шляхом зв'язування з рецепторами PPARγ, таке лікування також спричиняє небажані побічні ефекти, наприклад, збільшення маси тіла та набряк, а у випадку троглітазону (troglitazone) - токсичну дію на печінку.

Дія часткових агоністів PPARγ може забезпечити істотні переваги, оскільки численні дослідження показали, що часткові агоністи PPARγ, в тому числі селективні модулятори PPAR (SPPARMs), забезпечують більш сприятливий перебіг побічних ефектів у порівнянні до повних агоністів, особливо стосовно збільшення маси тіла та набряку. [Дивись Роккі та ін. (Rocchi S. et al., Molecular Cell, 8:737-747 (2001)); Бергер та ін. (Berger J.P., et al. Mol Endocrinol. 17:662-676 (2003)); Сімая та ін. (Shimaya A., et al., Metabolism 49:411-417 (2000)); Чакрабарті та ін. (Chakrabarti R., et al., Diabetes 52 (Suppl. 1) p.601 (Abstract) (2003)); Каваї та ін. (Kawai T., et al., Metabolism, 48:1102-1107 (1999)); та Вульф та ін. (Wulff E., et al., Diabetes 52 (Suppl. 1) ρ 594 (abstract) (2003)].

Є відомості, що модуляторами PPAR є також сполуки, що не належать до TZD. Адамс та ін. [Adams et al. (WO 97/28115, WO 97/28135 та патент США №5,895,051)] описали ацетилфеноли, корисні як засоби проти ожиріння та діабету. Лейбовіц та ін. [Leibowitz et al. (WO 97/28149)] описали сполуки, що є агоністами PPARδ та корисні для лікування серцево-судинних захворювань та пов'язаних із ними патологічних станів. Брукс та ін. [Brooks et al. (WO 02/100813)] описали модулятори PPAR, корисні для лікування діабету типу II та інших захворювань та патологічних станів, опосередковуваних PPAR. Феррітто-Креспо та ін. [Ferritto Crespo et al. (WO 2004/000789)] розкривають модулятори PPAR з амідними місточковими групами.

З урахуванням вищезазначеного, метою цього винаходу є запропонувати нові фармацевтичні засоби, які модулюють рецептори PPAR для профілактики, лікування або полегшення згаданих захворювань та патологічних станів при одночасному послабленні одного або кількох небажаних побічних ефектів, пов'язаних із відомими способами лікування.

Одним із варіантів здійснення цього винаходу є сполука, що є селективним модулятором рецепторів, що активуються проліфераторами пероксисом (SPPARM), або сполука, яка діє як частковий агоніст PPARγ, що має структурну формулу I



I

або фармацевтично прийнятна сіль, сольват, гідрат або стереоізомер цієї сполуки, де кожний з R^1 та R^2 незалежно від іншого - метил або етил.

Сполуки за цим винаходом є корисними при лікуванні та/або профілактиці захворювань або патологічних станів, пов'язаних із гіперглікемією, дисліпідемією, діабетом типу II, діабетом типу I, гіпертригліцеридемією, синдромом X, резистентністю до інсуліну, серцевою недостатністю, діабетичною гіперхолестеринемією, гіпертензією, ожирінням, булімією, нервовою анорексією, серцево-судинними захворюваннями та іншими захворюваннями, складовою частиною котрих є резистентність до інсуліну.

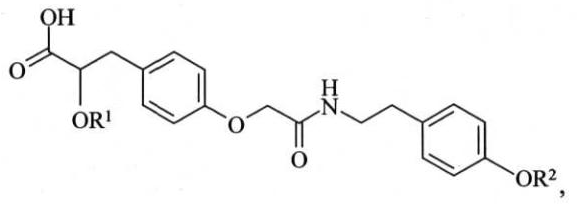
За одним із варіантів здійснення цей винахід стосується також фармацевтичної композиції, яка містить сполуку за цим винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або гідрат та фармацевтично прийнятний носій. Обсяг цього винаходу охоплює також фармацевтичну композицію, яка містить додатковий лікарський засіб, а також сполуку за цим винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або гідрат та факультативно фармацевтично прийнятний носій.

За іншим варіантом здійснення, цей винахід стосується способу модулювання PPAR шляхом введення рецептора в контакт зі сполукою за цим винаходом або її фармацевтично прийнятною сіллю, сольватом або гідратом.

Предметом цього винаходу є сполуки, які є агоністами рецепторів, що активуються проліфераторами пероксисом (PPAR). Більш конкретно, цей винахід стосується сполуки, що є селективним модулятором рецепторів, що активуються проліфераторами пероксисом (SPPARM), або сполуки, яка діє як частковий агоніст PPARγ і є корисною

для лікування та/або профілактики розладів, модульованих PPAR, наприклад, діабету типу II, гіперглікемії, дисліпідемії, діабету типу I, гіпертригліцеридемії, синдрому X, резистентності до інсуліну, серцевої недостатності, діабетичної гіперхолестеринемії, гіпертензії, ожиріння, булімії, нервової анорексії, серцево-судинних захворювань та інших захворювань цієї групи.

Одним із варіантів здійснення цього винаходу є сполука, що є селективним модулятором рецепторів, що активуються проліфераторами пероксисом (SPPARM), або сполука, яка діє як частковий агоніст PPARγ, що має структурну формулу I

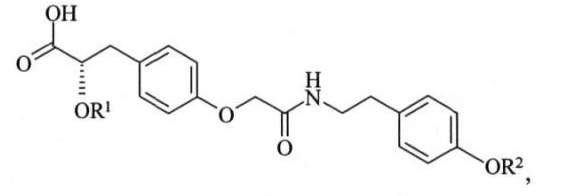


I

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, гідрат або стереоізомер, де:

кожний з R^1 та R^2 незалежно від іншого - метил або етил.

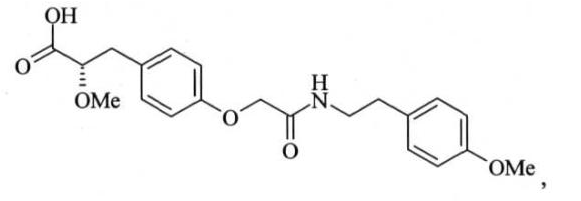
Одним із варіантів здійснення винаходу, якому віддається перевага, є сполука, що має структурну формулу II



II

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат, де: кожний з R^1 та R^2 незалежно від іншого - метил або етил.

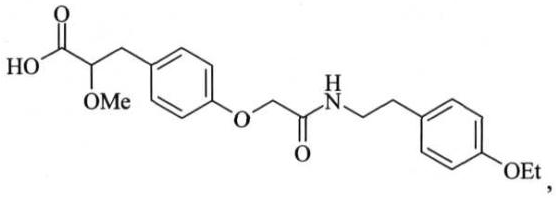
Іншим варіантом здійснення винаходу, якому віддається перевага, є сполука (2S)-3-(4-{[2-(4-метоксифеніл)-етилкарбамоїл]-метокси}-феніл)-2-метоксипропіонова кислота, що має структурну формулу III



III

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат.

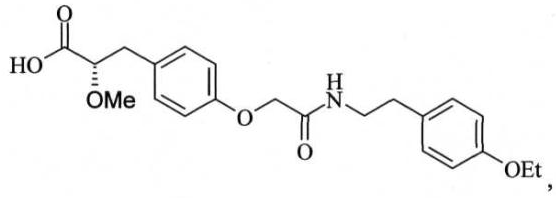
Варіантом здійснення винаходу, якому віддається більша перевага, є сполука 3-(4-{[2-(4-етоксифеніл)-етилкарбамоїл]-метокси}-феніл)-2-метоксипропіонова кислота, що має структурну формулу IV



IV

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат.

Варіантом здійснення винаходу, якому віддається ще більша перевага, є сполука (S)-3-(4-{[2-(4-етоксифеніл)-етилкарбамоїл]-метокси}-феніл)-2-метоксипропіонова кислота, що має структурну формулу V



V

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат.

Обсяг цього винаходу охоплює також фармацевтичну композицію, яка включає фармацевтично прийнятний носій та сполуку за цим винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або гідрат.

Обсяг цього винаходу охоплює також фармацевтичну композицію, яка включає:

(1) сполуку за цим винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер;

(2) другий лікарський засіб, вибраний з групи, яку складають: сенсибілізатори до інсуліну, сульфонілсечовини, бігуаніди, меглітиніди, тіазолідиндіони, інгібітори α-глюкозидази, підсилювачі секреції інсуліну, інсулін, антигіперліпідемічні засоби, засоби, що підвищують рівень HDL у плазмі, інгібітори HMG-CoA-редуктази, статини, інгібітори акрил-CoA:холестерин-ацилтрансферази, засоби проти ожиріння, засоби проти гіперхолестеринемії, фібрати, вітаміни та аспірин; та

(3) факультативно фармацевтично прийнятний носій.

Обсяг цього винаходу охоплює також спосіб модулювання рецептора, який активується проліфератором пероксисом (PPAR), який включає стадію введення згаданого рецептора в контакт зі сполукою за цим винаходом або її фармацевтично прийнятною сіллю, сольватом або гідратом.

Обсяг цього винаходу охоплює також вищезазначений спосіб, де згаданим PPAR є альфа-(α)-рецептор.

Обсяг цього винаходу охоплює також вищезазначений спосіб, де згаданим PPAR є гамма-(γ)-рецептор.

Обсяг цього винаходу охоплює також вищезазначений спосіб, де згаданим PPAR є альфа/гамма-(α/γ)-рецептор.

Обсяг цього винаходу охоплює також спосіб лікування та/або профілактики опосередкованого

PPAR-γ захворювання або патологічного стану у ссавця, який включає стадію введення в організм ефективної кількості сполуки за цим винаходом.

Обсяг цього винаходу охоплює також спосіб лікування та/або профілактики опосередкованого PPAR-α захворювання або патологічного стану у ссавця, який включає стадію введення в організм ефективної кількості сполуки за цим винаходом.

Обсяг цього винаходу охоплює також спосіб лікування та/або профілактики опосередкованого PPAR-α/γ захворювання або патологічного стану у ссавця, який включає стадію введення в організм ефективної кількості сполуки за цим винаходом.

Обсяг цього винаходу охоплює також спосіб лікування та/або профілактики опосередкованого частковим агоністом PPAR-γ захворювання або патологічного стану у ссавця, який включає стадію введення в організм ефективної кількості сполуки за цим винаходом.

Обсяг цього винаходу охоплює також спосіб зниження рівня глюкози у крові ссавця, який включає стадію введення в організм ефективної кількості сполуки за цим винаходом.

Обсяг цього винаходу охоплює також спосіб лікування та/або профілактики захворювання або патологічного стану у ссавця, вибраного з групи, яку складають гіперглікемія, дисліпідемія, діабет типу II, діабет типу I, гіпертригліцеридемія, синдром X, резистентність до інсуліну, серцева недостатність, діабетична дисліпідемія, гіперліпідемія, гіперхолестеринемія, гіпертензія, ожиріння, булімія, нервова анорексія, серцево-судинні захворювання та інші захворювання, складовою частиною котрих є резистентність до інсуліну, який включає стадію введення в організм ефективної кількості сполуки за цим винаходом.

Обсяг цього винаходу охоплює також спосіб лікування та/або профілактики цукрового діабету у ссавця, який включає стадію введення в організм ссавця ефективної кількості сполуки за цим винаходом.

Обсяг цього винаходу охоплює також спосіб лікування та/або профілактики серцево-судинного захворювання у ссавця, який включає стадію введення в організм ссавця ефективної кількості сполуки за цим винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату.

Обсяг цього винаходу охоплює також спосіб лікування та/або профілактики синдрому X у ссавця, який включає стадію введення в організм ссавця ефективної кількості сполуки за цим винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату.

Обсяг цього винаходу охоплює також спосіб лікування та/або профілактики захворювання або патологічного стану у ссавця, вибраного з групи, яку складають гіперглікемія, дисліпідемія, діабет типу II, діабет типу I, гіпертригліцеридемія, синдром X, резистентність до інсуліну, серцева недостатність, діабетична дисліпідемія, гіперліпідемія, гіперхолестеринемія, гіпертензія, ожиріння, булімія, нервова анорексія, серцево-судинні захворювання та інші захворювання, складовою частиною котрих є резистентність до інсуліну, який включає стадію введення в організм ефективної кількості сполуки за цим винаходом та ефективної кількості другого лікарського засобу, вибраного з групи, яку складають: сенсибілізатори до інсуліну, сульфоніл сечовини, бігуаніди, меглітиніди, тіазолідиндіони, інгібітори α-глюкозидази, підсилювачі секреції інсуліну, інсулін, антигіперліпідемічні засоби, засоби, що підвищують рівень HDL у плазмі, інгібітори HMG-CoA-редуктази, статини, інгібітори акрил-CoA:холестерин-ацилтрансферази, засоби проти ожиріння, засоби проти гіперхолестеринемії, фібрати, вітаміни та аспірин.

Обсяг цього винаходу охоплює також застосування сполуки за цим винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату для виготовлення лікарського засобу для лікування патологічного стану, модульованого PPAR.

Обсяг цього винаходу охоплює також застосування сполуки за цим винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату для виготовлення лікарського засобу для лікування діабету.

Терміни, вживані для опису цього винаходу, мають вказані нижче значення, якщо не обумовлено інше.

Термін "галоген" означає F, Cl, Br або I.

Термін "активний інгредієнт" означає сполуки, що відповідають загальній Формулі I, а також солі, сольвати та проліки таких сполук.

Термін "фармацевтично прийнятний" означає, що носії, розріджувачі, наповнювачі та солі мають бути сумісними з іншими інгредієнтами композиції та нешкідливими для організму, у який вони вводяться. Фармацевтичні композиції за цим винаходом виготовляються за відомими в галузі способами із застосуванням відомих та легкодоступних інгредієнтів.

Термін "профілактика" означає зниження ймовірності виникнення або розвитку у суб'єкта будь-якого з патологічних станів, описаних у цьому документі.

Термін "лікування" означає опосередкований вплив на захворювання або патологічний стан та запобігання його подальшому розвитку або послаблення такого розвитку, або полегшення симптомів, пов'язаних із таким захворюванням або патологічним станом.

Термін "фармацевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки за цим винаходом, її солі, сольвату, гідрату або проліків, яка викликає біологічну або медичну реакцію тканини, системи або організму ссавця. Таку кількість можна вводити з профілактичною метою в організм пацієнта, який вважається сприйнятливим для розвитку захворювання або патологічного стану. Така кількість, будучи введеною в організм пацієнта профілактично, може бути також ефективною з точки зору профілактики або полегшення тяжкості опосередковуваного стану. Мається на увазі, що така кількість включає кількість, достатню для модулювання рецептора PPAR, наприклад, рецептора PPARα, PPARγ або PPARα/γ, який опосередковує захворювання або патологічний стан. До станів, що опосередковуються рецепторами PPAR, належать, наприклад, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, синдром X, ожиріння та захворювання шлунково-кишкового тракту. До інших станів, пов'язаних із модулюванням рецептора PPAR,

належать стани, пов'язані із запаленням, в тому числі, наприклад, IBD (запальне захворювання кишок), ревматоїдний артрит, псоріаз, хвороба Альцгеймера, хвороба Крона та ішемічні реперфузійні пошкодження (інсульти та інфаркти міокарда).

Термін "ссавець" означає індивідуальну живу істоту, яка є членом таксономічного класу ссавців (Mammalia). До класу ссавців належать люди, мавпи, шимпанзе, горили, велика рогата худоба, свині, коні, вівці, собаки, коти, миші, пацюки тощо.

Найбільша перевага віддається застосуванню до людей. Людина, в організм якої вводяться сполуки та композиції за цим винаходом, страждає на захворювання або патологічний стан, при якому рівні глюкози у крові не регулюються адекватно без медичного втручання, але у крові людини присутній ендогенний інсулін. Інсуліно-незалежний цукровий діабет (NIDDM) є хронічне захворювання або патологічний стан, що характеризується присутністю інсуліну у крові навіть на рівні вище нормального, але резистентністю або відсутністю чутливості тканин до дії інсуліну.

Для фахівця зрозуміло, що у сполуках за цим винаходом присутні хіральні центри. Відповідно, цей винахід охоплює всі можливі стереоізомери заявлених сполук, в тому числі рацемічні сполуки та оптично активні ізомери.

Сполуки за цим винаходом містять один або кілька хіральних центрів та існують у різних оптично активних формах. Якщо сполуки за цим винаходом містять один хіральний центр, то вони існують у двох енантіомерних формах, і винахід охоплює як енантіомери, так і суміші енантіомерів, наприклад, рацемічні суміші. Розділення кінцевого продукту, проміжного продукту або вихідного матеріалу можна здійснювати будь-яким придатним способом, відомим у галузі, наприклад, шляхом утворення діастереомерних солей, які можна розділити кристалізацією; утворення діастереомерних похідних або комплексів, які можна розділити кристалізацією та газорідинною або рідинною хроматографією; шляхом проведення селективної реакції одного з енантіомерів з енантіомерно-специфічним реагентом, наприклад, ферментативної естерифікації; та газорідинною або рідинною хроматографією у хіральному середовищі, наприклад, на хіральному сорбенті, наприклад, на діоксиді кремнію з прищепленим хіральним лігандом або у присутності хірального розчинника. Дивись також монографії Елієля "Стереохімія сполук вуглецю" [Sterochemistry of Carbon Compounds by E.L. Eliel, McGraw-Hill, 1962] та Уайлена "Таблиці розділювальних агентів" [Tables of Resolving Agents by S.H. Wilen]. Слід мати на увазі, що у випадках, коли бажаний енантіомер перетворюють в інший хімічний об'єкт шляхом однієї або кількох вищезгаданих процедур розділення, то необхідною є додаткова стадія вивільнення бажаної енантіомерної форми. За альтернативним варіантом, індивідуальні енантіомери можна синтезувати способами асиметричного синтезу із застосуванням оптично активних реагентів, субстратів, каталізаторів або розчинників, або шляхом перетворення одного енантіомеру в інший шляхом асиметричного перетворення.

Якщо сполука за цим винаходом містить більше одного хірального центра, то вона може існувати у діастереомерних формах. Пари діастереомерів можна розділяти способами, відомими фахівцям у галузі, наприклад, хроматографією або кристалізацією, а індивідуальні енантіомери кожної пари можна розділяти, як описано вище. Цей винахід охоплює кожний діастереомер сполук формули I та їх суміші.

Деякі сполуки за цим винаходом можуть існувати у різних стійких конформаційних формах, які можуть піддаватися розділенню. Розділення різних конформерів може уможливлюватися поворотною асиметрією внаслідок обмеження повороту відносно асиметричного одинарного зв'язку, наприклад, внаслідок стеричного утруднення або деформації циклу. Цей винахід охоплює кожний з конформаційних ізомерів сполук формули I та їх суміші.

Деякі сполуки за цим винаходом можуть існувати у цвітеріонній формі, і цей винахід охоплює кожну із цвітеріонних форм сполук формули I та їх суміші.

Деякі сполуки за цим винаходом та їхні солі можуть існувати у кількох кристалічних формах. Поліморфні модифікації сполук формули I є складовою частиною цього винаходу і можуть бути одержані шляхом кристалізації сполуки формули I у різних умовах, наприклад, із застосуванням для перекристалізації різних розчинників або різних сумішей розчинників; кристалізацією при різних температурах; та із застосуванням при кристалізації різних режимів охолодження в межах від дуже швидкого до дуже повільного охолодження у процесі кристалізації. Поліморфні модифікації можна одержати також шляхом нагрівання або плавлення сполуки формули I із подальшим поступовим або швидким охолодженням. Присутність поліморфних модифікацій можна визначити за допомогою ЯМР-спектроскопії, ІЧ-спектроскопії твердої проби, диференціальної сканувальної калориметрії, порошкової рентгенодифрактографії або інших існуючих методів.

Деякі сполуки за цим винаходом та їхні солі можуть існувати у кількох кристалічних формах, і цей винахід охоплює кожну з цих кристалічних форм та їх суміші.

Деякі сполуки за цим винаходом та їхні солі можуть існувати також у формі сольватів, наприклад, гідратів, і, отже, цей винахід охоплює кожний з цих сольватів та їх суміші.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується солей сполук формули I, практично нетоксичних для ссавців. До типових фармацевтично прийнятних солей належать солі, одержані шляхом проведення реакції сполук за цим винаходом із неорганічними або органічними кислотами та з органічними або неорганічними основами. Такі солі відомі під назвами відповідно солей кислот (солей з кислотами) та солей основ (солей з основами). Слід мати на увазі, що конкретний протиіон, який є складовою частиною будь-якої солі за цим винаходом, не має вирішального значення, за умови, що сіль в цілому є фармацевтично прийнятною та що протиіон не надає солі як цілому небажаних властивостей.

В разі присутності кислотного фрагмента сполука за цим винаходом утворює солі з фармацевтично прийнятними основами. Необмежувальними прикладами солей з основами є солі металів, наприклад, алюмінію; солі лужних металів, наприклад, літію, натрію або калію; та солі лужноземельних металів, наприклад, кальцію або магнію; солі амонію або заміщеного амонію. Прикладами солей заміщеного амонію є, наприклад, солі з нижчими алкіламінами, наприклад, із триметиламіном та триетиламіном; солі з гідроксіалкіламінами, наприклад, із 2-гідроксіетиламіном, біс-(2-гідроксіетил)-аміном або три-(2-гідроксіетил)-аміном; із циклоалкіламінами, наприклад, із біциклогексиламіном або дибензилпіперидином, N-бензил-β-фенетиламіном, дегідроабіетиламіном, N,N'-біс-(дегідроабіетил)аміном, глюкаміном, N-піперазин-метилглюкаміном; солі з основами піридинового типу, наприклад, із піридином, колідином, хініном або хіноліном; та солі з основними амінокислотами, наприклад, із лізином та аргініном.

Необмежувальними прикладами неорганічних основ є гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат калію, карбонат натрію, бікарбонат натрію, гідроксид кальцію, карбонат кальцію тощо.

Сполуки за цим винаходом, які містять замісники основного характеру, можуть існувати у формі солей з фармацевтично прийнятними кислотами. Цей винахід охоплює такі солі. Прикладами таких солей є гідрохлориди, гідроброміди, сульфати, метансульфонати, нітрати, малеати, цитрати, фумарати, тартрати [наприклад, (+)-тартрати, (-)-тартрати або їх суміші, в тому числі рацемічні суміші], сукцинати, бензоати та солі з амінокислотами, наприклад, із глутаміновою кислотою. Ці солі можна одержати способами, відомими фахівцям у галузі.

Деякі сполуки за цим винаходом та їхні солі можуть існувати також у формі сольватів, наприклад, гідратів, і, отже, цей винахід охоплює кожний з цих сольватів та їх суміші.

Сполуки за цим винаходом, які зв'язуються з рецепторами PPAR та активують їх, знижують рівень глюкози, інсуліну, тригліцеридів, жирних кислот або холестерину, або кількох із цих речовин, і тому є корисними для лікування та/або профілактики гіперглікемії, дисліпідемії і, зокрема, діабету типу II, а також інших захворювань, в тому числі синдрому X, діабету типу I, гіпертригліцеридемії, резистентності до інсуліну, діабетичної дисліпідемії, гіперліпідемії, гіперхолестеринемії, серцевої недостатності, коагулопатії, гіпертензії та серцево-судинних захворювань, особливо артеріосклерозу. Крім того, з'ясовано, що ці сполуки є корисними для регулювання апетиту та споживання їжі у суб'єктів, які страждають на такі розлади, як ожиріння, булімія та нервова анорексія.

Сполуки та композиції за цим винаходом є корисними також для лікування гострих або тимчасових розладів чутливості до інсуліну, які іноді виникають після хірургічного втручання, травм, інфаркту міокарда тощо. Сполуки та композиції за цим винаходом є корисними також для зниження рівнів тригліцеридів у плазмі. Підвищений рівень тригліцеридів, спричинений генетичною схильністю або харчуванням із високим вмістом жирів, є фактором ризику стосовно до розвитку серцевих захворювань, інсультів та розладів та захворювань системи кровообігу. Пересічному медику відомі способи ідентифікації людей, для яких може бути сприятливим вживання сполук та композицій за цим винаходом.

Крім того, цей винахід пропонує спосіб лікування та/або профілактики гіперглікемії у людей або інших ссавців, який включає введення в організм людини або іншого ссавця, який страждає на гіперглікемію та потребує такого втручання, ефективної нетоксично! кількості сполуки формули I або її таутомерної форми та/або її фармацевтично прийнятної солі, та/або її фармацевтично прийнятного сольвату.

Сполуки за цим винаходом є корисними як лікарські речовини при профілактиці або лікуванні синдрому X, цукрового діабету та пов'язаних із ними ендокринних та серцево-судинних розладів та захворювань у людей та інших ссавців.

Цей винахід стосується також застосування описаної вище сполуки формули I для виготовлення лікарського засобу для лікування патологічного стану або захворювання, опосередкованого PPARα, PPARγ, частковим агоністом PPARγ або подвійним агоністом PPARα/γ у ссавців.

Терапевтично ефективну кількість сполуки за цим винаходом можна застосовувати для виготовлення лікарського засобу, корисного для лікування синдрому X, діабету, для лікування ожиріння, зниження рівня тригліцеридів, підвищення рівня ліпопротеїнів високої густини у плазмі, для лікування, профілактики або зниження ризику розвитку артеріосклерозу, та для профілактики або зниження ризику першого та наступних нападів атеросклеротичної хвороби у ссавців, зокрема, у людей.

Крім того, для виготовлення лікарського засобу, корисного для вищезгаданого лікування, можна застосовувати ефективну кількість сполуки за цим винаходом у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або кількох активних агентів, вибраних з групи, яку складають антигіперліпідемічні агенти, агенти, що підвищують рівень HDL у плазмі, антигіперхолестеричні агенти, фібрати, вітаміни, аспірин, стимулятори секреції інсуліну тощо.

Доцільно виготовляти композиції, що містять сполуки за цим винаходом або їх солі, у формі дозованих одиниць. Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, кожна дозована одиниця містить від приблизно 1мг до приблизно 500мг згаданої сполуки. Мається на увазі, що застосовувана кількість сполуки за цим винаходом визначається лікарем з урахуванням усіх релевантних обставин.

Термін "Синдром X" охоплює переддіабетичний синдром резистентності до інсуліну та ускладнення, що є його наслідками, резистентність до інсуліну, інсуліно-незалежний діабет, дисліпідемію, гіперглікемію, ожиріння, коагулопатію, гіпертензію та інші ускладнення, пов'язані з діабетом. Способи та схеми лікування, згадані в цьому описі, охоплюють вищезазначене та включають лікування та/або профілактику будь-якого з перелічених нижче розладів або будь-якої їх комбінації: переддіа-

бетичного синдрому резистентності до інсуліну, та ускладнень, що є його наслідками, резистентності до інсуліну, діабету типу II, або інсулінонезалежного діабету, дисліпідемії, гіперглікемії, ожиріння та пов'язаних із діабетом ускладнень, в тому числі серцево-судинних захворювань, особливо артеріосклерозу.

Сполуки за цим винаходом можна ефективно застосовувати окремо або у комбінації з одним або кількома додатковими активними агентами, залежно від бажаної мети терапії. Комплексна терапія включає застосування комбінованої дозованої фармацевтичної композиції, яка містить сполуку за цим винаходом та один або кілька додаткових активних агентів, а також застосування сполуки за цим винаходом та кожного з активних агентів у формі окремих дозованих фармацевтичних композицій. Наприклад, сполуку за цим винаходом або її сіль та стимулятори секреції інсуліну, наприклад, бігуаніди, меглітиніди, тіазолідиндіони, сульфонілсечовини, інсулін або інгібітори α-глюкозидази можна вводити в організм пацієнта спільно у складі комбінованої пероральної дозованої композиції, наприклад, таблетки або капсули, або ж кожний з агентів можна вводити в окремих пероральних дозованих формах. При застосуванні окремих дозованих форм сполуку за цим винаходом та один або кілька додаткових активних агентів можна вводити в організм пацієнта практично одночасно, тобто паралельно, або в окремі рознесені в часі моменти, тобто послідовно; мається на увазі, що термін "комплексна терапія" охоплює усі такі режими.

Приклад комплексної терапії або профілактики артеріосклерозу може включати застосування сполуки за цим винаходом або її солей у комбінації з одним або кількома іншими активними терапевтичними агентами: антигіперліпідемічними агентами; агентами, що підвищують рівень HDL у плазмі; антигіперхолестеринемічними агентами, фібратами, вітамінами, аспірином тощо. Як вказано вище, сполуки за цим винаходом можна застосовувати у комбінації з кількома додатковими активними агентами.

Як інший приклад комплексної терапії можна розглядати лікування діабету та пов'язаних із ним захворювань, при якому сполуки за цим винаходом або їх солі можна ефективно застосовувати у комбінації з іншими активними терапевтичними агентами, наприклад, сульфонілсечовинами, бігуанідами, меглітинідами, тіазолідиндіонами, інгібіторами α-глюкозидази, іншими стимуляторами секреції інсуліну, інсуліном, а також з активними агентами, згаданими вище у зв'язку з лікуванням артеріосклерозу.

Прикладами згаданих інших терапевтичних агентів є сенсибілізатори до інсуліну, агоністи PPARγ, глітазони, троглітазон, піоглітазон, енглітазон, MCC-555, BRL 49653, бігуаніди, метформін, фенформін, інсулін, інсуліноміметики, сульфонілсечовини, толбутамід, гліпізид, інгібітори α-глюкозидази, акарбоза, агенти зниження рівня холестерину, інгібітори HMG-CoA-редуктази, ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, атровастатин, ривастатин, інші статини, секвестрати, холестирамін, колестипол, діалкіламіноалкільні похідні зшитого декстрану, нікотиніловий спирт, нікотинова кислота, сіль нікотинової кислоти, агоністи PPARα, похідні фенофібринової кислоти, гемфіброзил, клофібрат, фенофібрат, бензафібрат, інгібітори поглинання холестерину, β-ситостерол, інгібітори акрил-CoA:холестеринацилтрансферази, мелінамід, пробукол, агоністи PPARδ, сполуки, що протидіють ожирінню, фенфлурамін, дексфенфлурамін, фентирамін, сульбітрамін, орлістат, інгібітори нейропептиду Y5, агоністи b_3-адренергічного рецептора та інгібітори транспортера жовчної кислоти клубової кишки.

Сполуки за цим винаходом та їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати та гідрати мають цінні фармакологічні властивості і можуть бути застосовані у фармацевтичних композиціях, що містять терапевтично ефективну кількість сполуки за цим винаходом або її фармацевтично прийнятних солей, складних ефірів або проліків у комбінації з одним або фармацевтично прийнятними наповнювачами. Наповнювачами є інертні речовини, необмежувальними прикладами яких є носії, розріджувачі, наповнювачі, ароматизатори, підсолоджувачі, змочувачі, в'яжучі, дезінтегратори, матеріали для капсулювання та інші звичайні допоміжні речовини. Оптимальний наповнювач залежить від обраного шляху введення в організм. У типових випадках фармацевтичні композиції містять від приблизно 1% (мас.) до приблизно 99% (мас.) активного інгредієнта, котрий є сполукою за цим винаходом.

Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, фармацевтична композиція має форму дозованих одиниць. Термін "дозована одиниця" означає фізично дискретну одиницю, яка містить одиничну дозу, придатну для введення в організм людини або інших ссавців. Наприклад, дозованою одиницею може бути капсула або таблетка, або кілька капсул або таблеток.

Термін "одинична доза" означає заздалегідь визначену кількість активної сполуки за цим винаходом, розраховану на досягнення бажаного терапевтичного ефекту, у поєднанні з одним або кількома фармацевтично прийнятними наповнювачами. Кількість активного інгредієнта в одиничній дозі можна варіювати або встановлювати в межах від приблизно 0,1мг до приблизно 1000мг або більше, залежно від конкретної схеми застосування.

Режим дозування із застосуванням сполук за цим винаходом добирається пересічним фахівцем із медицини або ветеринарії з урахуванням різноманітних чинників, необмежувальними прикладами яких є вид, вік, маса тіла, стать, стан здоров'я пацієнта, тяжкість патологічного стану, який потребує лікування, спосіб застосування, рівень метаболічних та екскреційних функцій пацієнта, застосовувана форма дозування, конкретна застосовувана сполука або сіль тощо.

Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, сполуки за цим винаходом вводять в організм у формі одиничної добової дози, або ж загальна добова доза може бути застосована у формі часткових доз, які вводять в організм два, три або більше разів на добу. При застосуванні черезшкірним шляхом введення є безперервним.

До шляхів введення, придатних для застосування фармацевтичних композицій за цим винаходом належать, наприклад, пероральний, очний (у формі крапель), ректальний, через слизові оболонки, місцевий або введення через травильний тракт; парентеральне постачання (у вигляді болюсів або інфузійним способом), в тому числі внутрішньом'язові, підшкірні ін'єкції та введення у спинний або кістковий мозок, а також внутрішньооболонкові, прямі внутрішньошлуночкові, внутрішньовенні, внутрішньоочеревинні, назальні або внутрішньоочні впорскування. Сполуки за цим винаходом можна застосовувати також у формі цілеспрямованих систем постачання лікарських засобів, наприклад, у формі ліпосом, що мають покриття з антитіла, специфічного до клітин ендотелію.

Для перорального застосування сполуки за цим винаходом можна без утруднень пристосувати шляхом поєднання активних сполук із фармацевтично прийнятними носіями, добре відомими у галузі. Такі носії уможливлюють виготовлення композицій сполук за цим винаходом у формі таблеток, пілюль, порошків, пастилок, гранул, драже, капсул, рідин, еліксирів, настоїв, гелів, емульсій, сиропів, суспензій тощо, для перорального вживання пацієнтом, який потребує лікування. Фармацевтичні композиції для перорального застосування можна одержувати шляхом змішування активної сполуки з твердим наповнювачем, факультативного подрібнення одержаної суміші та перероблення суміші гранул після додання (в разі бажання) придатних допоміжних речовин для виготовлення таблеток або осердь драже.

Для перорального застосування у формі таблеток або капсул активний інгредієнт можна поєднати з придатним для пероральних препаратів нетоксичним фармацевтично прийнятним носієм. Необмежувальними прикладами носіїв є лактоза, крохмаль, сахароза, глюкоза, метилцелюлоза, карбонат кальцію, фосфат кальцію, сульфат кальцію, карбонат натрію, маніт, сорбіт тощо; факультативно композиції можуть містити дезінтегратори, необмежувальними прикладами яких є зшитий полівінілпіролідон, кукурудзяний крохмаль, метилцелюлоза, агар, бентоніт, ксантанова камедь, альгінова кислота або її сіль, наприклад, альгінат натрію тощо; в'яжучі агенти, необмежувальними прикладами яких є желатин, акацієва камедь, природні цукри, бета-лактоза, кукурудзяні підсолоджувачі, природні та синтетичні камеді, трагант, альгінат натрію, карбоксиметилцелюлоза, поліетиленгліколь, воски тощо; змащувальні агенти, необмежувальними прикладами яких є стеарат магнію, стеарат натрію, стеаринова кислота; олеат натрію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію, тальк тощо. Якщо дозованою одиницею є капсула, то вона може містити, окрім матеріалів вищезгаданих типів, рідкий носій, наприклад, жирну олію.

До твердих форм належать порошки, таблетки та капсули. Твердий носій може являти собою одну або кілька речовин, які можуть діяти також як ароматизатори, змащувальні агенти, солюбілізатори, суспензатори, в'яжучі, дезінтегратори для таблеток та капсулювальний матеріал.

У порошках носієм є тонкоподрібнена тверда речовина, змішана з тонкоподрібненим активним інгредієнтом. У таблетках активний інгредієнт змішаний у відповідному співвідношенні з носієм, котрий має необхідні в'яжучі властивості, і шляхом пресування сформований у таблетки бажаної форми та розмірів.

У композиціях можуть бути присутні різноманітні інші матеріали у формі покриттів або модифікаторів фізичної форми дозованої одиниці.

Наприклад, таблетки можуть мати покриття з шелаку, цукру або обох цих речовин. Сироп або еліксир може містити, окрім активного інгредієнта, сахарозу як підсолоджувач, метил- та пропілпарабени як консерванти, барвник та ароматизатор, наприклад, вишневий або апельсиновий ароматизатор.

До стерильних рідин належать суспензії, емульсії, сиропи та еліксири. Активний інгредієнт може бути розчинений або суспендований у фармацевтично прийнятному носії, наприклад, у стерильній воді, стерильному органічному розчиннику або у суміші стерильної води зі стерильним органічним розчинником.

Активний інгредієнт може бути також розчинений у придатному органічному розчиннику, наприклад, у водному розчині пропіленгліколю. Інші композиції можна виготовляти шляхом диспергування тонкоподрібреного активного інгредієнта у водному розчині крохмалю чи натрієвої каробксиметилцелюлози або у придатній олії.

На осердя драже наносять відповідні покриття. Для цієї мети можна застосовувати концентровані розчини цукру, які можуть факультативно містити аравійську камедь, тальк, полівінілпіролідон, карбополь-гель, поліетиленгліколь та/або діоксид титану, розчини лаків та прийнятні органічні розчинники або суміші розчинників. У покриття таблеток або драже можна вводити барвники або пігменти з метою ідентифікації або для позначення різних комбінацій доз активних сполук.

До фармацевтичних препаратів, які можна застосовувати перорально, належать рознімні капсули, виготовлені із желатину, а також м'які герметизовані капсули, виготовлені із желатину та пластифікатора, наприклад, гліцерину або сорбіту. Рознімні капсули можуть містити активні інгредієнти в суміші з наповнювачем, наприклад, із лактозою, в'яжучими, наприклад, із крохмалем, та/або зі змащувальними агентами, наприклад, із тальком або стеаратом магнію, та факультативно зі стабілізаторами. У м'яких капсулах активні сполуки можуть бути розчинені або суспендовані у придатних рідинах, наприклад, у жирних оліях, вазеліновому маслі або рідких поліетиленгліколях. Крім того, композиція може містити стабілізатори.

Усі композиції для перорального застосування мають містити дози, придатні для такого застосування. Композиціями, особливо придатними для перорального застосування, є дозовані одиниці, наприклад, таблетки та капсули.

Для парентерального застосування сполуки за цим винаходом або їх солі можна поєднувати зі стерильними водними або органічними середовищами для виготовлення розчинів або суспензій для ін'єкцій. Композиції для ін'єкцій можуть мати

форму дозованих одиниць, наприклад, міститися в ампулах або у багатодозових контейнерах, із домішкою консерванта. Ці композиції можуть мати вигляд суспензій, розчинів або емульсій у масляних або водних носіях та можуть містити допоміжні речовини, наприклад, суспензатори, стабілізатори та/або диспергатори. До фармацевтичних форм, придатних для застосування шляхом ін'єкцій, належать стерильні водні розчини або дисперсії та стерильні порошки для негайного приготування стерильних розчинів або дисперсій для ін'єкцій. У всіх випадках лікарська форма має бути стерильною та досить плинною для уможливлювання впорскування. Вона має бути стабільною в умовах виготовлення та зберігання та захищеною від будь-якого забруднення. Носієм може бути розчинник або дисперсійне середовище, яке містить, наприклад, воду, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, з домішкою фізіологічно сумісного буфера, наприклад, розчин Хенка, розчин Рінгера або фізіологічний буферний сольовий розчин, етанол, поліол (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь та рідкий поліетилен-гліколь), прийнятні суміші згаданих розчинників та рослинні олії. В разі зберігання та застосування у звичайних умовах ці препарати містять консерванти для запобігання розвитку мікроорганізмів.

Розчини для ін'єкцій, виготовлені, як описано вище, можна вводити внутрішньовенним, внутрішньоочеревинним, підшкірним або внутрішньом'язовим шляхами; при лікуванні людей перевага віддається внутрішньом'язовому введенню.

Для введення через слизові оболонки у складі композиції застосовують пенетранти, придатні для подолання бар'єру, через який має проходити лікарський засіб. Такі пенетранти, як правило, відомі в галузі. Активні сполуки можна застосовувати також назальним способом, наприклад, у вигляді рідких крапель або спреїв.

Для введення защічним шляхом композиції можуть мати форму таблеток або пастилок, виготовлених відомими способами.

Для введення шляхом інгаляції сполуки, що застосовуються за цим винаходом, зручно постачати у формі сухих порошків, вміщених у відповідні інгалятори, або аерозольних спреїв, які вводять із контейнерів під тиском або з розпилювачів із використанням придатного пропелента, наприклад, дихлордифторметану, трихлорфторметану, дихлор-тетрафторетану, діоксиду вуглецю або іншого придатного газу. У випадку застосування аерозолю під тиском дозовану одиницю можна визначати шляхом обладнання контейнера клапаном для постачання відміряної кількості. Можуть бути виготовлені желатинові капсули або картриджі для застосування в інгаляторах або інсуфляторах, які містять порошкоподібну суміш активної сполуки з придатною порошковою основою, наприклад, лактозою або крохмалем.

Фармацевтичні композиції за цим винаходом можна виготовляти способами, які є самі по собі відомими, наприклад, шляхом звичайного змішування, розчинення, гранулювання, драже-вання, відмулювання, емульгування, капсулювання, вловлювання або ліофізізації.

При виготовленні композицій за цим винаходом активний інгредієнт, як правило, змішують із носієм або розбавляють носієм, або вміщують у носій, котрий може мати форму капсули, саше, паперового пакета або іншого контейнера. Якщо носій виконує функцію розріджувача, то він може бути твердим матеріалом, ліофілізованим твердим матеріалом або пастою, напівтвердим або рідким матеріалом, що діє як носій, або ж мати форму таблеток, пілюль, порошків, пастилок, еліксирів, суспензій, емульсій, сиропів, аерозолів (у твердому вигляді або у рідкому середовищі), або мазей, які містять, наприклад, до 10% (мас.) активної сполуки. Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, сполуки за цим винаходом перед застосуванням вводять до складу лікарських форм.

Біологічні випробування

Випробування на зв'язування з конкурентним витісненням

Випробування на зв'язування виконують за методом сцинтиляційного визначення спорідненості (SPA) із застосуванням рецепторів PPAR та відповідних радіомічених лігандів. Кожний з рецепторів PPARα та PPARγ разом з їхнім гетеродимерним партнером - α-рецептором кретиноїду X - одержують із застосуванням бакуловірусної системи експресії. Для сполучення відповідних димерів рецепторів із гранулами силікату ітрію для SPA зі стрептавідиновим покриттям застосовують біотинільовані олігонуклеотиди, які містять елементи реакції на PPAR (PPREs). Ліганди, специфічні відносно PPARγ та PPARα, мітять тритієм і застосовують у відповідних випробуваннях. Значення IC_{50} (концентрацій сполуки, які забезпечують 50% інгібування) для кожної конкурентної сполуки обчислюють після виключення неспецифічного зв'язування (яке вимірюють у присутності 10мМ неміченого ліганду). Сполуки оцінюють на основі кривої доза-реакція, побудованої за 11 точками, що відповідають концентраціям від 0,169нМ до 10мМ. Подані результати є середніми значеннями для 1-7 експериментів.

Випробування котрансфекції (CTF)

Рецептори PPARγ або PPARα конститутивно експресують, застосовуючи плазміди, що містять промотор цитомегаловірусу. Репортерні плазміди для випробування CTF PPARγ містять PPRE з таких генів: ацил-CoA-оксидази (AOX); аполіпопротеїну A1 (ApoA1); ліпопротеїн-ліпази (LPL); або еноїл-CoA-гідратази/3-гідроксіацил-CoA-дегідрогенази (HD) плюс промотор тимідинкінази (TK), розташований вище у кДНК репортера люциферази. Застосовують також хімеричну систему PPARγ бактеріальної галактозидази (GAL4). Стандартною системою для випробування CTF PPARα є хімерична система GAL4. Усі випробування виконують із застосуванням клітин CV-1. Сполуки випробовують у повному діапазоні логарифмічних розведень від 0,1нМ до 10мМ із виконанням двох паралельних дослідів. Визначають ефективність (у відсотках) відносно речовин порівняння; значення ефективності відображає максимальну активність агоніста, досягнуту для кожної сполуки при випробуванні CTF. Значення медіанної ефективної концентрації (EC_{50}) визначають шляхом комп'ютерної апроксимації кривих доза-реакція. Значення EC_{50}

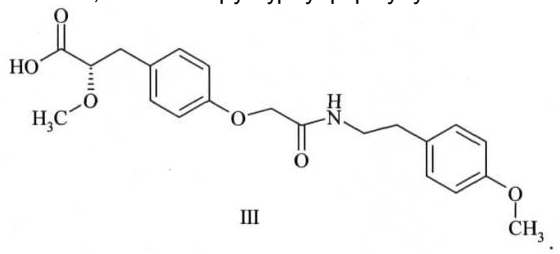
не обчислюють, якщо ефективність для сполуки менше 20%. Подані результати є середніми значеннями для 2-9 окремих експериментів.

Випробування поповнення кофактора

Випробувальну двогібридну систему ссавців у форматі CTF створюють у клітинах CV-1. Застосовують такі плазміди: вектор експресії ссавців, який кодує конденсацію домену зв'язування ДНК GAL4 з доменом зв'язування ліганду PPARγ; вектор експресії ссавців, який кодує конденсацію домену транс-активації VP16 із доменом взаємодії нуклеарного рецептора відповідних коактиваторів: протеїну зв'язування CREB (CBP), гамма-коактиватора-1 рецептора, що активується проліфераторами пероксисом (PGC-1), коінтегратора-2 активувального сигналу (ASC-2), протеїнового комплексу, що активується рецептором тироїдного гормону (TRAP220) та пептиду C33; та репортерну плазміду (мультимеризовані місця зв'язування CAL4/мінімальний промотор ТК, що керує кДНК люциферази). Клітини трансфікують у періодичному форматі та обробляють сполуками (у повному діапазоні логарифмічних розведень від 0,1нМ до 10мМ) або носієм протягом 24год. Потім клітини лізують, і вимірють активність люциферази. Активність люциферази є показником кінцевої точки взаємодії між коактиватором та рецептором. Одержані результати виражають у відсотках ефективності відносно повного агоніста PPARγ. Подані результати є середніми значеннями для 4-6 окремих експериментів.

Визначення рівнів глюкози, тригліцеридів та гематокриту та збільшення маси тіла у діабетичних мишей

Самців діабетичних (db/db) мишей у віці 5 тижнів (одержаних від фірми Harlan Laboratories, Indianapolis, IN) вміщують у пластмасові клітки (по 6 тварин у клітці; розмір кліток приблизно 10×20×8 дюймів (25×50×20см), підстилка з осикових стружок) із вільним доступом до води (чашкова система, водопровідна вода) та корму (Purina 5008). Після двотижневої акліматизації у тварин (у віці 7 тижнів) беруть проби крові у день 0 в період між 10.00год та 12.00год (освітлення кліток починають з 06.00год), і розподіляють тварин по дослідних групах (n=5 або n=6) на основі вихідних рівнів глюкози. Оброблення сполуками або носієм виконують щоденно шляхом перорального згодовування приблизно о 07,30год. Визначають масу тіла на початку (день 0) та наприкінці досліду (день 7 або 14). Відбирають кров із хвостів некормлених тварин у гепаринізовані пробірки через 2-3год після введення останньої дози. Визначають гематокрит, рівні глюкози та тригліцеридів. Подані значення рівнів глюкози та тригліцеридів характеризують ступінь нормалізації (%) у порівнянні з контрольними тваринами, для яких ці рівні взято за 100%, або ступінь нормалізації глюкози відносно нормального рівня глюкози 250мг/дл. Статистичну значущість зіставлення експериментальних груп оцінюють із застосуванням двостороннього t-критерію Ст'юдента. У поданих нижче таблицях наведено одержані in vitro результати для сполуки за цим винаходом - (2S)-3-(4-{[2-(4-метоксифеніл)-етил-карбамоїл]-метокси}-феніл)-2-метокси-пропіонової кислоти, яка має структурну формулу III



III

Таблиця 1

Випробування зв'язування та CTF

IC_{50} (α)	IC_{50} (γ)	Ефект, (α)	EC_{50} (α)	Ефект, (γ)	EC_{50} (γ)
113	52	43	1305	60	1893

Таблиця 2

Випробування поповнення кофактора

CBP Ефект.	CBP EC_{50}	PGC1 Ефект	PGC1 EC_{50}	TRAP220 Ефект.	TRAP220 EC_{50}	ASC2 Ефект	ASC2 EC_{50}	C33 Ефект.	C33 EC_{50}
15	1917	24	20657	7	Eff>20	15	1378	13	3013

Таблиця 3

Випробування на елементи реакції

Gla4 Ефект.	Gla4 EC_{50}	HD Ефект.	HD EC_{50}	LPL Ефект.	LPL EC_{50}
30	1977	54	1136	86	1419

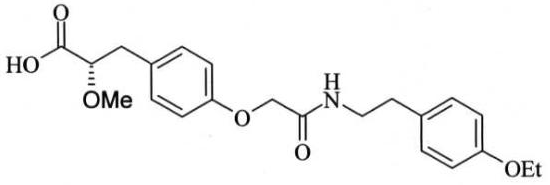
IC_{50} та EC_{50} у нМ; CTF (Ефект.) у % ефективності.

Як видно з поданих вище таблиць, сполука формули III несподівано виявляється частковим агоністом PPARγ з високою спорідненістю, а також виявляє активність щодо PPARα. Як видно з Таблиці 1, ця сполука зв'язує PPARγ з високою спорідненістю (IC_{50}=52нМ) та PPARα з відносно нижчою спорідненістю (IC_{50}=113нМ). Сполука формули III виявляє активність як частковий агоніст PPARγ, про що свідчать результати випробувань котрансфекції та поповнення кофактора. Як видно з Таблиці 1 та Таблиці 3, ефективність щодо PPARγ (відсоток ефективності відносно повного агоніста PPARγ, що прийнята за 100%), досягнена при за-

стосуванні цієї сполуки, лежить у межах від 30% до 86%. Крім того, здатність цієї сполуки поповнювати специфічні кофактори PPARγ лежить у межах від 7% до 24% у зіставленні з повним агоністом PPARγ (де поповнення прийняте за 100%: Таблиця 2); таким чином, сполука формули III є частковим агоністом PPARγ. Вищезазначена сполука виявляє також активність як агоніст PPARα, як видно з таблиці 1 (ефективність 43%, EC_{50}=1305нМ).

З метою з'ясування протидіабетичної ефективності та профілю побічних ефектів сполуки формули III, діабетичним (db/db) мишам щоденно вводили перорально сполуку формули III у добових дозах 1мг/кг, 3мг/кг, 10мг/кг та 30мг/кг протягом 14 днів шляхом згодовування. Перед початком дослідження (день 0) та наприкінці його (день 14) визначали рівень глюкози у плазмі та рівень гематокриту. Сполука формули III виявляє високу протидіабетичну ефективність, знижуючи рівень глюкози у плазмі у всіх випробуваних дозах (ступінь нормалізації 42,7%, 68,3%, 96,1% та 109,3%). Несподівано виявлено відсутність залежного від дози зниження рівня гематокриту, який є показником збільшення об'єму плазми, після введення сполуки формули III. Оскільки загальною особливістю повних агоністів PPARγ є протидіабетична дія у комбінації з тенденцією до збільшення об'єму плазми [дивись Армстронг та Кінг (Armstrong and King, 2004), Мудальяр та ін. (Mudaliar, et al., 2003), Несто та ін. (Nesto et al., 2004)], одержані нами дані дозволяють припустити, що сполука формули III може бути вдосконаленим засобом для лікування діабету типу II у порівнянні з наявними нині на ринку агоністами PPARγ.

У поданих нижче таблицях наведено одержані in vitro результати для сполуки за цим винаходом - (S)-3-(4-{[2-(4-етоксифеніл)-етилкарбамоїл]-метокси}-феніл)-2-метокси-пропіонової кислоти, яка має структурну формулу V



V

Таблиця 1

Випробування зв'язування та CTF

$IC_{50}(\alpha)$	$IC_{50}(\gamma)$	Ефект, (α)	EC_{50} (α)	Ефект, (γ)	$EC_{50}(\gamma)$
360	30	39	1814	60	1012

Таблиця 2

Випробування поповнення кофактора

CBP Ефект.	CBP EC_{50}	PGC1 Ефект	PGC1 EC_{50}	TRAP220 Ефект.	TRAP22 EC_{50}	ASC2 Ефект	ASC2 EC_{50}	C33 Ефект.	C33 EC_{50}
18	2638	24	2597	16	3063	33	2868	43	2893

Таблиця 3

Випробування на елементи реакції

Gla4 Ефект.	Gla4 EC_{50}	HD Ефект.	HD EC_{50}	LPL Ефект.	LPL EC_{50}	ApoA1 Ефект.	ApoA1 EC_{50}
39	1907	58	1041	80	466	39	335

IC_{50} та EC_{50} у нМ; CTF (Ефект.) у % ефективності.

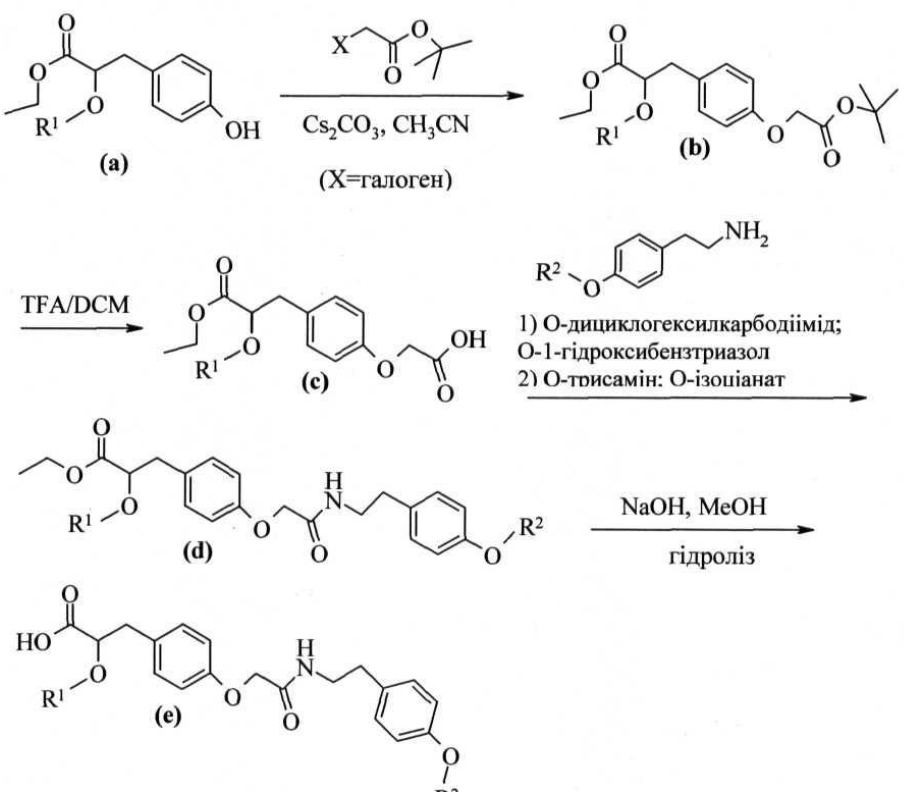
Як видно з поданих вище таблиць, сполука формули V несподівано виявляється частковим агоністом PPARγ з високою спорідненістю, а також виявляє активність щодо PPARα. Як видно з Таблиці 1, ця сполука зв'язує PPARγ з високою спорідненістю (IC_{50}=30нМ) та PPARα з відносно нижчою спорідненістю (IC_{50}=360нМ). Сполука формули V виявляє активність як частковий агоніст PPARγ, про що свідчать результати випробувань котрансфекції та поповнення кофактора. Як видно з Таблиці 1 та Таблиці 3, ефективність щодо PPARγ (відсоток ефективності відносно повного агоніста PPARγ, що прийнята за 100%), досягнена при застосуванні цієї сполуки, лежить у межах від 39% до 80%. Крім того, здатність цієї сполуки поповнювати специфічні кофактори PPARγ лежить у межах від 16% до 43% у зіставленні з повним агоністом PPARγ (де поповнення прийняте за 100%: Таблиця 2); таким чином, сполука формули V є частковим агоністом PPARγ. Вищезазначена сполука виявляє також активність як агоніст PPARα, як видно з таблиці 1 (ефективність 39%, EC_{50}=1814нМ).

З метою з'ясування протидіабетичної ефективності та профілю побічних ефектів сполуки формули III, діабетичним (db/db) мишам та їхнім контрольним аналогам (db?/+) щоденно вводили перорально сполуку формули V у добових дозах 1мг/кг, 3мг/кг, 10мг/кг та 30мг/кг протягом 7 днів

шляхом згодовування. Перед початком дослідження (день 0) та наприкінці його (день 7) визначали рівень глюкози у плазмі та рівень гематокриту, а також масу тіла. Сполука формули V виявляє високу протидіабетичну ефективність, знижуючи рівень глюкози та тригліцеридів у плазмі у всіх випробуваних дозах (глюкоза: ступінь нормалізації 61,2%, 87,5%, 105,6%, 110,3%; тригліцериди: ступінь нормалізації 108,1%, 108,1%, 121,1%, 130,6%). Несподівано виявлено, що застосування сполуки формули V у будь-яких дозах не викликає статистично значущих змін збільшення маси тіла або рівнів гематокриту. Оскільки відомо, що протидіабетична ефективність повних агоністів PPARγ супроводжується значним збільшенням маси тіла та збільшення об'єму плазми, то подані в цьому описі дані свідчать, що сполука формули V може забезпечити вдосконалене лікування діабету типу II у порівнянні з наявними нині на ринку агоністами PPARγ.

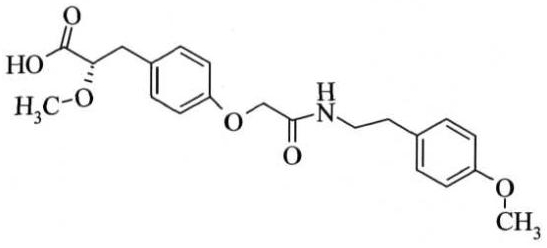
Подана нижче схема синтезу ілюструє загальний спосіб синтезу сполук за цим винаходом. Схема детально ілюстрована поданими нижче прикладами.

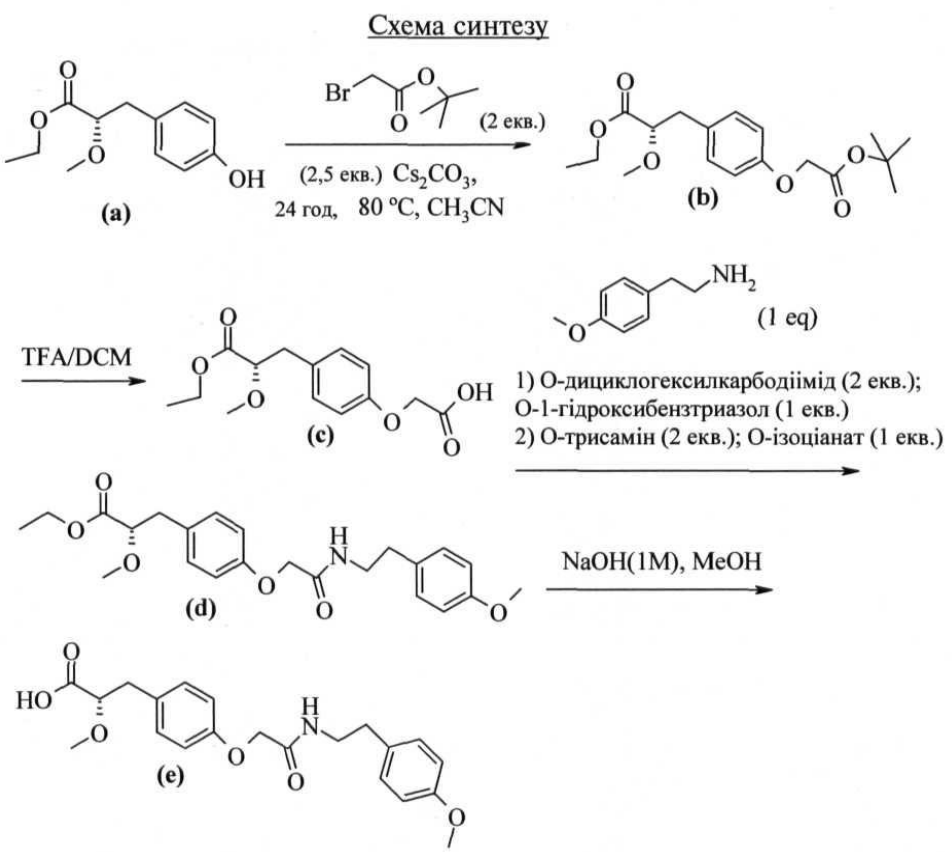
Загальна схема синтезу



Приклад 1

(2S)-3-(4-{[2-(4-метоксифеніл)-етилкарбамоїл]-метокси}-феніл)-2-метоксипропіонова кислота





Стадія 1: Синтез сполуки (b)

Сполуку (a) розчиняють в ацетонітрилі (0,1М), і обробляють 2екв. трет/-бутилового складного ефіру 2-бром-2-метил-пропіонової кислоти та 2,5екв. карбонату цезію. Реакційну суміш перемішують при 80°С протягом приблизно 24год, фільтрують і концентрують. Неочищений продукт очищають хроматографією на колонці із силікагелем (елюент 10% етилацетату в гексані).

Стадія 2: Синтез сполуки (c)

Сполуку (b), одержану на Стадії 1, розчиняють у трифтороцтовій кислоті (TFA) та CH_2Cl_2 (1:1; 0,5М). Реакційну суміш перемішують протягом приблизно 2год і концентрують. Неочищений продукт використовують на наступній стадії.

Стадія 3: Синтез сполуки (d)

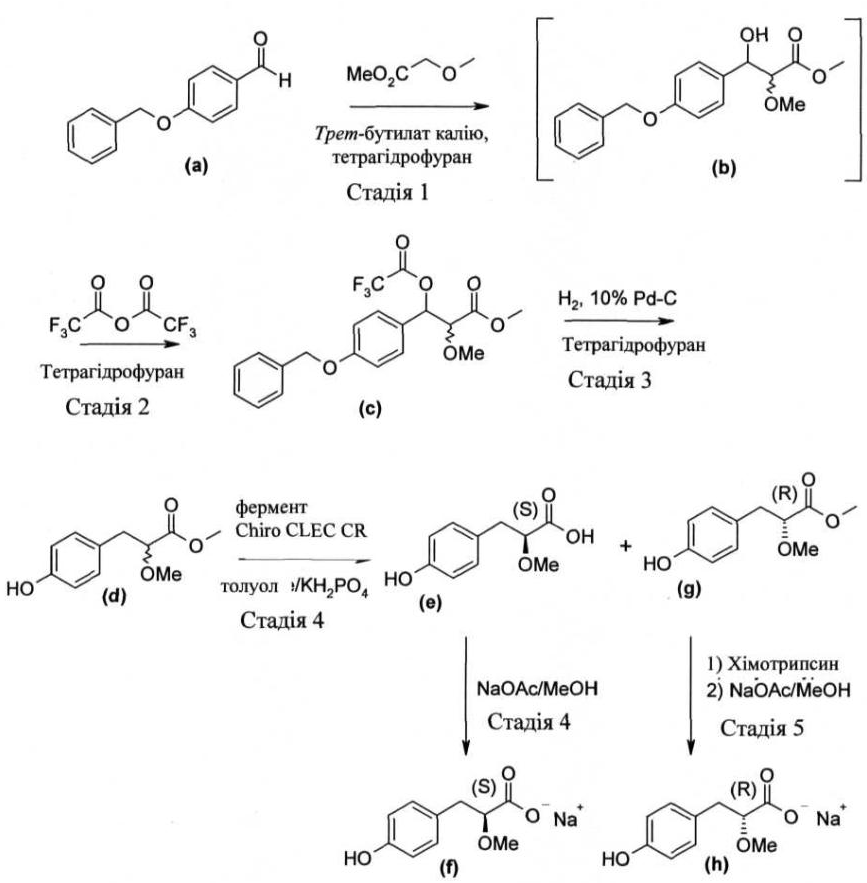
Сполуку (c), одержану на Стадії 2, розчиняють у дихлорметані (DCM) і обробляють 2екв. карбодіміду, прищепленого до полістиролу (PS-карбодіміду), та 1екв. HOBT, а потім 1,1екв. 2-(4-етоксифеніл)-етиламіну. Реакційну суміш перемішують протягом приблизно 10год при кімнатній температурі, застосовуючи орбітальне перемішування. Прищеплений до субстрату реагент відділяють фільтруванням, і двічі промивають DCM. Неочищений продукт розчиняють у DCM, і додають PS-трисамін (2екв.) та PS-ізоціанат (1екв.). Реакційну суміш перемішують протягом 2год при кімнатній температурі, застосовуючи орбітальне перемішування. Прищеплені до субстрату поглиначі відділяють фільтруванням, і двічі промивають DCM. Розчинник видаляють, і одержаний неочищений продукт використовують на стадії гідролізу.

Стадія 4: Синтез сполуки (e)

Сполуку (d), одержану на Стадії 3, розчиняють у MeOH і обробляють 10екв. 1М водного розчину NaOH. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі до завершення гідролізу за даними аналізу РХВЕ. Додають 1М HCl (1М у воді) (до pH=3), і розчинник видаляють у вакуумі. Залишок розчиняють у суміші CH_2Cl_2/H_2O, і фільтрують через картридж ChemElute. Елюент концентрують і очищають РХВЕ з мас-спектроскопічним детектуванням, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. MS (ES) для $C_{21}H_{25}NO_6$ $[M-H]^+$: 386; т.пл. 97-98°С.

Приклад 2

(R)- та (S)-3-(4-гідроксифеніл)-2-метоксипропіонова кислота, натрієва сіль



Стадії 1. 2 та 3: Синтез сполуки (d)

Метиловий складний ефір (+/-)-3-(4-гідроксифеніл)-2-метокси-пропіонової кислоти

Трет-бутилат калію (1,6М розчин у тетрагідрофурані, 1163мл, 1,86моль) охолоджують у бані із сухим льодом та ацетоном в атмосфері азоту до -40°С. Протягом 30-60хв додають суміш 4-бензилоксибензальдегіду (358,9г, 1,69моль) та метилметоксіацетату (184,3мл, 1,86моль) у тетрагідрофурані (1076мл). Реакційну суміш перемішують при -40°С протягом приблизно 1-2год, і одержують проміжний продукт (b). До проміжного продукту (b) повільно додають протягом 25хв розчин трифтороцтового ангідриду (710,3г, 3,38моль) у тетрагідрофурані (1600мл), і реакційній суміші дають нагрітися до температури не вище 15°С. Перемішують реакційну суміш протягом ночі, і одержують сполуку (c).

Суспендують паладій на вугіллі (5%, 125,4г) у тетрагідрофурані (500мл). Додають реакційну суміш, яка містить сполуку (c) (приблизно 4500мл), і ополіскують посудину, в якій вона містилася, тетрагідрофураном (1000мл). Вміщують реакційну суміш в апарат Парра для струшування в атмосфері водню під тиском 25 фунтів на кв.дюйм (172,5кПа) при кімнатній температурі. Гідрують реакційну суміш протягом 26год при температурі приблизно 19-32°С. Фільтрують суміш через матеріал Hyflo Supercel®, і ополіскують апарат Парра тетрагідрофураном (2000мл). Органічний розчин концентрують у вакуумі до мінімально можливого об'єму. Додають до залишку толуол (2500мл), і розчин ретельно промивають 10% розчином $NaHCO_3$ (280г у 2800мл води). Розділяють шари, і промивають органічну фазу водою (2800мл). Органічну фазу концентрують у вакуумі, і одержують приблизно 271,8г (76%) сполуки (d), метилового складного ефіру (+/-)-3-(4-гідроксифеніл)-2-метокси-пропіонової кислоти, у вигляді масла.

Стадія 4: Синтез сполуки (f)

Натрієва сіль (S)-3-(4-гідроксифеніл)-2-метокси-пропіонової кислоти

Розчин 0,75М KH_2PO_4 доводять до pH=7,4-7,8 за допомогою 5М NaOH. Додають фермент Chiro CLEC CR при помірному перемішуванні, а потім розчин сполуки (d) (10,0г, 47,6ммоль) у толуолі (100мл). Проводять ферментативний гідроліз при кімнатній температурі, і в разі необхідності додають 1М NaOH для підтримання pH вище 6,5. Гідроліз припиняють, коли ступінь перетворення у водному шарі досягає, за даними аналізу (дивись вказані нижче умови РХВЕ), 35-42%, як правило, за час від приблизно 4год до 36год, залежно від активності ферменту. Фермент відфільтровують від розчину і промивають буферним розчином KH_2PO_4 (1-2мл). Розділяють водний та органічний шари. Доводять водний шар до pH=1,9-2,1 за допомогою 4М HCl, підтримуючи температуру 20-25°С. Екстрагують водний шар ізопропілацетатом. Розділяють шари. Вимірюють об'єм ізопропілацетатного розчину і обчислюють концентрацію сполуки (e). Ізопропілацетатну фазу концентрують у

вакуумі до концентрації 70-80мг/мл. Вимірюють об'єм і обчислюють кількість молей сполуки (e) перед кристалізацією. При кімнатній температурі та при помірному перемішуванні додають до ізопропілацетатного розчину сполуки (e) розчин ацетату натрію у метанолі (масово-об'ємне відношення 11%) до досягнення молярного відношення ацетату натрію до сполуки (e) 1,3. Через 5-10хв спостерігається помутніння та кристалізація. У разі відсутності кристалізації у розчин вносять затравку сполуки (f). Коли помутніння та кристалізація стають очевидними, швидкість перемішування зменшують, і продовжують перемішування при кімнатній температурі протягом 12год. Кристали відділяють фільтруванням, промивають ізопропілацетатом кімнатної температури (15мл) і сушать у вакуумі при 45°C, одержуючи сполуку (f) (3,1-3,6г), натрієву сіль (S)-3-(4-гідроксифеніл)-2-метокси-пропіонової кислоти. Якщо випробування хірального енантіомерного надлишку (ее) показує ее<97%, матеріал повторно суспендують та перекристалізовують з 15 об'ємами 99% (об'ємних) ізопропанольно-водного розчину при нагріванні зі зворотним холодильником.

Умови РХВЕ: колонка: Zorbax RX C-8, 4,6мм×25см; рухома фаза: 70% 0,1% H_3PO_4/30% ацетонітрилу; швидкість потоку: 1мл/хв; детектування на довжині хвилі 230нМ; температура навколишнього середовища; час затримання: сполука (e) 4,3-4,6хв, сполука (d) 9,3-9,7хв, ізопропілацетат 9,9-10,3, толуол приблизно 50хв.

Стадія 5: Синтез сполуки (h)

Натрієва сіль (R)-3-(4-гідроксифеніл)-2-метокси-пропіонової кислоти

Органічний шар після ферментативного гідролізу (Стадія 4), який містить сполуку (g), концентрують, одержуючи масло. За допомогою РХВЕ визначають концентрацію метилового складного ефіру (R)-3-(4-гідроксифеніл)-2-метокси-пропіонової кислоти, у маслі, яка становить 0,40г/г масла, і розраховують загальну кількість субстрату. Масло, яке містить метиловий складний ефір (R)-3-(4-гідроксифеніл)-2-метокси-пропіонової кислоти (1399г, 6,65моль з урахуванням концентрації) промивають комбінацією метил-трет-бутилового простого ефіру (11520мл, 8,2 об'єму), води (5120мл, 3,6 об'єму) та 0,75М буферного розчину KH_2PO_4 (2560мл, 1,8 об'єму), доведеного до pH 7,5 за допомогою 5-н. NaOH. Потім одержаний органічний шар піддають реакції гідролізу шляхом додання 0,75М буферного розчину KH_2PO_4 (11560мл, 8,3 об'єму), доведеного до pH 7,5 за допомогою 5-н. NaOH, та хімотрипсину (25,6г, 1,8% мас). Потім реакційну суміш перемішують при 20-25°C протягом 49год при інтенсивному перемішуванні, не допускаючи, однак, контакту між лопатками мішалки та стінкою колби з метою зведення до мінімуму деструкції ферменту. Розчин продукту фільтрують через Hyflo Supercel®, і шар фільтрувального матеріалу на фільтрі промивають буферним розчином 0,75М KH_2PO_4 (1280мл, 0,9 об'єму), доведеного до pH 7,5 за допомогою 5-н. NaOH. До розчину продукту додають додаткову кількість метил-трет-бутилового простого ефіру (1280мл, 0,9 об'єму) для більш чіткого розділення органічної та водної фаз. Відділяють водну фазу від органічної фази і знижують її pH до 2,0 за допомогою 4-н. HCl (3000мл, 2,1 об'єму). Водну фазу фільтрують через Hyflo Supercel® для відділення твердої речовини від ферменту, і шар фільтрувального матеріалу на фільтрі промивають буферним розчином 0,75М KH_2PO_4 (1280мл, 0,9 об'єму), доведеного до pH 7,5 за допомогою 5-н. NaOH. Продукт екстрагують з водної фази ізопропілацетатом (46800мл, 33,4 об'єму), після чого ізопропілацетатну фазу концентрують до 4,65 об'єму (6500мл) шляхом вакуумної дистиляції (45°C, 25 дюймів (635мм) рт.ст.). Протягом 15хв при 20-25°C додають до розчину продукту суміш ацетату натрію (258,5г, 3,1моль) у метанолі (2176мл, 1,6 об'єму). В одержаний каламутний розчин вносять затравку сполуки (h), перемішують при 20-25°C протягом 9-10год і фільтрують. Одержану тверду речовину промивають ізопропілацетатом (1280мл, 0,9 об'єму), збирають і сушать у вакуумній шафі при 45°C протягом ночі, одержуючи сполуку (h) (521,69г), натрієву сіль (R)-3-(4-гідроксифеніл)-2-метокси-пропіонової кислоти, у вигляді білої твердої речовини з ее=97,8%.

Приклад 3

(R)-3-(4-{[2-(4-етоксифеніл)-етилкарбамоїл]-метокси}-феніл)-2-метоксипропіонова кислота

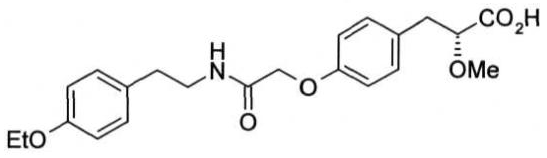
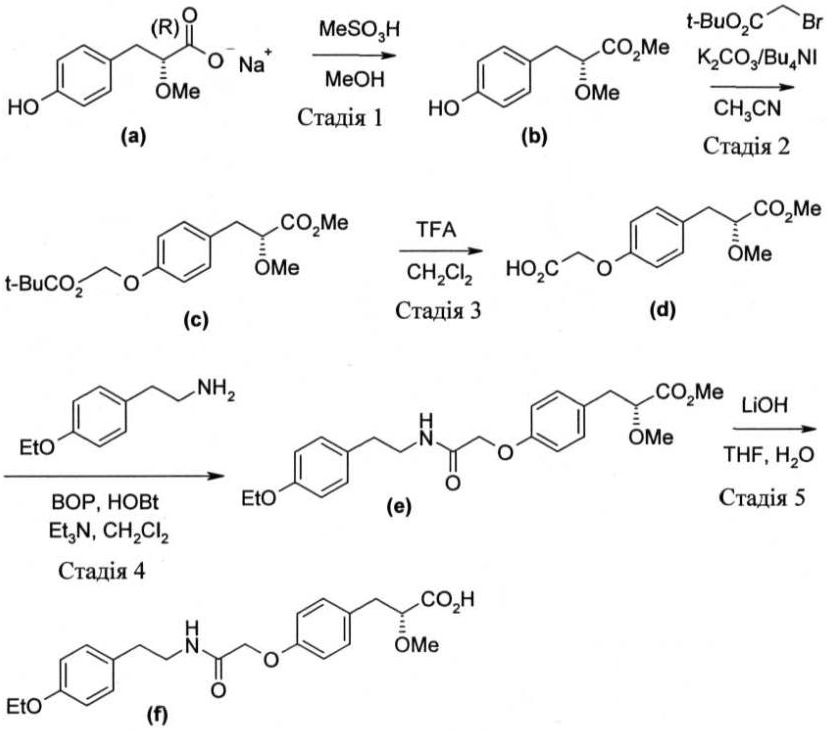


Схема синтезу



Стадія 1: Синтез сполуки (b)

Метиловий складний ефір (R)-3-(4-гідроксифеніл)-2-метокси-пропіонової кислоти

Сполуку (a), натрієву сіль (R)-3-(4-гідроксифеніл)-2-метокси-пропіонової кислоти (Приклад 2, Стадія 5) (5,00г, 22,9ммоль) розчиняють у метанолі (125мл), і обробляють метансульфоновою кислотою (7,44мл, 114,6ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. Концентрують реакційну суміш у вакуумі, і одержаний залишок розчиняють у діетиловому ефірі. Органічну фазу промивають водою (двічі) та насиченим розчином $NaHCO_3$, сушать (Na_2SO_4), фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи 4,00г (83%) злегка забарвленої твердої речовини. Цей матеріал використовують без додаткового очищення. ^{1}H ЯМР (400мгц, $CDC1_3$) δ 7,06 (dd, J=2,2 Гц, 6,4 Гц, 2H), 6,72 (dd, J=2,2 Гц, 6,4 Гц, 2H), 5,38 (bd s, 1H), 3,95 (dd, J=5,3 Гц, 7,1 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,95 (m, 2H); MS (електророзпилення), 209,2 (ES-).

Стадія 2: Синтез сполуки (c)

Метиловий складний ефір (R)-3-(4-трет-бутоксикарбонілметоксифеніл)-2-метокси-пропіонової кислоти

Сполуку (b) (5,4г, 25,69ммоль), одержану на Стадії 1, розчиняють в ацетонітрилі (50мл), і обробляють трет-бутилбромацетатом (5,01г, 25,69ммоль), K_2CO_3 (7,10г, 51,37ммоль) та йодидом тетрабутиламонію (0,95г, 2,57ммоль), нагріваючи при 70°C при інтенсивному перемішуванні протягом 3год. Реакційну суміш фільтрують, промивають ацетонітрилом і концентрують у вакуумі. Одержаний залишок розчиняють в етилацетаті і промивають послідовно водою, насиченим розчином $NaHCO_3$, водою та розсолом. Органічну фазу сушать (Na_2SO_4), фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи 8,5г продукту, який використовують без додаткового очищення. ^{1}H ЯМР (400мгц, $CDC1_3$) δ 7,12 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,81 (d, J=8,3 Гц, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Стадія 3: Синтез сполуки (d)

Метиловий ефір (R)-3-(4-карбокси-метоксифеніл)-2-метокси-пропіонової кислоти

Сполуку (c) (8,5г, 26,20ммоль), одержану на Стадії 2, розчиняють у суміші дихлорметану (190мл) із трифторцтовою кислотою (45мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом 4год. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, і одержаний залишок розчиняють в етилацетаті. Органічну фазу промивають водою (тричі). Продукт екстрагують насиченим розчином $NHCO_3$ (тричі). Розділяють шари, і водну фазу обережно підкислюють 5-н. HCl приблизно до pH 3-4. Екстрагують водну фазу етилацетатом (тричі), весь час підтримуючи pH водного шару при 3-4 і додаючи в разі необхідності додаткову кількість 5-н. HCl. Об'єднані органічні фази сушать над Na_2SO_4, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи 6,75г (96%) білої твердої речовини, яку використовують без додаткового очищення. ^{1}H ЯМР (400мгц, $CDC1_3$) δ 9,5 (bd s, 1H), 7,15 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,85 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,94 (dd, J=5,3 Гц, 7,9 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,96 (m, 2H); MS (електророзпилення), 267,2 (ES-).

Стадія 4: Синтез сполуки (e)

Метиловий складний ефір (R)-3-(4-{[2-(4-етоксифеніл)-етилкарбамоїл]-метокси}-феніл)-2-метоксипропіонової кислоти

Спосіб 1: Сполуку (d) (6,4г, 23,85ммоль), одержану на Стадії 3, розчиняють у дихлорметані (150мл) і обробляють гексафторфосфатом бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)-фосфонію (BOP) (15,83г, 35,78ммоль), гідроксибензотриазолом (4,84г, 35,78ммоль) та триетиламіном (6,66мл, 47,71ммоль). Реакційну суміш охолоджують на льодяній бані, і додають 2-(4-метоксифеніл)етиламін (4,34г, 26,24ммоль). Відстороняють льодяну баню, і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом приблизно 18год. Розбавляють реакційну суміш дихлорметаном і промивають послідовно водою (двічі), 1-н. HCl (двічі), насиченим розчином $NaHCO_3$ та розсолом. Органічну фазу сушать (Na_2SO_4), фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи 17г оранжевого масла. Цей неочищений продукт очищають хроматографією на колонці із силікагелем з елююванням сумішшю етилацетат/гексан (1:1), і одержують 9,0г (91%) білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400мгц, $CDC1_3$) δ 7,15 (d, J=6,8 Гц, 2H), 7,04 (dd, J=1,8 Гц, 6,6 Гц, 2H), 6,80 (m, 4H), 6,60 (bd s, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,01 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,56 (q, J=6,5 Гц, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,99-2,95 (m, 2H), 2,76 (t, J=7,0 Гц, 2H), 1,41 (t, J=7,0 Гц, 3H).

Спосіб 2: Сполуку (d) (1,0екв.) розчиняють в етилацетаті в атмосфері азоту, додають 1,1`-карбонілдіімідазол (1,27екв.), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. Реакційну суміш охолоджують на льодяній бані, і повільно додають 2-(4-метоксифеніл)етиламін (1,21екв.). Дають реакційній суміші нагрітися до кімнатної температури при перемішуванні протягом ночі. Промивають реакційну суміш послідовно 1-н. HCl, насиченим розчином $NaHCO_3$ та водою. Органічну фазу концентрують у вакуумі. Одержаний залишок повторно розчиняють у тетрагідрофурані. Одержаний розчин концентрують у вакуумі до виділення етилацетату, і одержують тверду речовину (93%). В разі необхідності матеріал очищають, як описано для Способу 1.

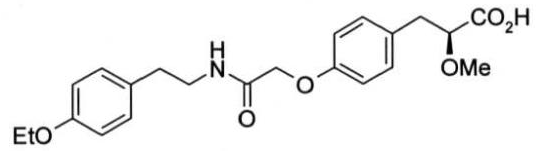
Стадія 5: Синтез сполуки (f) (R)-3-(4-{[2-(4-етоксифеніл)-етилкарбамоїл]-метокси}-феніл)-2-метоксипропіонова кислота

Сполуку (e) (14,0г, 33,70ммоль), одержану на Стадії 4, розчиняють у тетрагідрофурані (240мл) і охолоджують на льодяній бані. Додають розчин гідроксиду літію (1,61г, 67,39ммоль) у воді (95мл), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом приблизно 2год. Тетрагідрофуран видаляють у вакуумі, а водну фазу піддають екстракції. Розділяють шари, і додатково екстрагують водний шар діетиловим ефіром. Відділяють водний шар, і обережно підкислюють 1-н. HCl. Одержаний білий осад відділяють фільтруванням і розчиняють у дихлорметані. Розчин сушать (Na_2SO_4), фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи 12,4г (92%) продукту. ^{1}H ЯМР (400мгц, $CDC1_3$) δ 7,18 (dd, J=1,7 Гц, 6,5 Гц, 2H), 7,04 (dd, J=1,7 Гц, 6,5 Гц, 2H), 6,81 (m, 4H), 6,66 (bd m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,0 (m, 3H), 3,55 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,76 (t, J=7,0 Гц, 2H), 1,40 (t, J=7,0 Гц, 3H).

^{1}H ЯМР (400мгц, DMSO-d_6) δ 12,68 (s, 1H), 8,04 (bd t, J=5,7 Гц, 1H), 7,11 (dd, J=1,7 Гц, 6,5 Гц, 2H), 7,07 (dd, J=1,7 Гц, 6,5 Гц, 2H), 6,81 (m, 4H), 4,38 (s, 2H), 3,95 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,87 (q, J=4,8 Гц, 1H), 3,30 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,88 m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,65 (t, J=7,0 Гц, 2H), 1,31 (t, J=7,0 Гц, 3H). LCMS - 100% чистоти. Маса іону 400,6 (ES-), та 402,5 (ES+). ее=97,8%, час затримання = 6,71хв при хіральній РХВЕ в таких умовах: колонка: 46×15см Chiralpak AD-H; елюент: ізопропіловий спирт/гептан/трифтороцтова кислота (50:50:0,1); швидкість потоку: 0,6мл/хв; робоча довжина хвилі УФ детектора: 270нм.

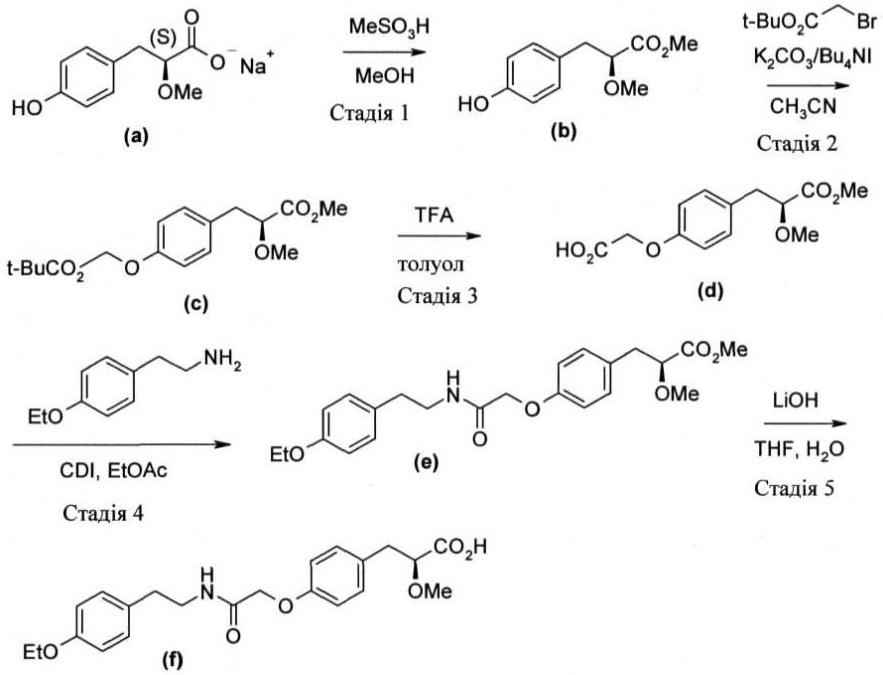
Приклад 4

(S)-3-(4-{[2-(4-етоксифеніл)-етилкарбамоїл]-метокси}-феніл)-2-метоксипропіонова кислота



Вказану в заголовку сполуку одержують в основному за методикою, описаною у Прикладі 3, з натрієвої солі (S)-3-(4-гідроксифеніл)-2-метоксипропіонової кислоти. У методику вносять такі зміни, вказані у схемі синтезу, поданій нижче: на Стадії 3 застосовують толуол, а на Стадії 4 застосовують Спосіб 2 (Приклад 3, Стадія 4) з використанням 1,1`-карбонілдіімідазолу в етилацетаті.

Схема синтезу



ее = 98,0%, час затримання = 5,59хв при хіральній РХВЕ в таких умовах: колонка: 46×15см Chiralpak AD-H; елюент: ізопропіловий спирт/гептан/трифтороцтова кислота (50:50:0,1); швидкість потоку: 0,6мл/хв; робоча довжина хвилі УФ детектора: 270нМ.

Маса іону 400,5 (ES-) та 402,4 (ES+); ^{1}H ЯМР ($CDC1_3$) δ 7,17 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,04 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,79 (m, 4H), 6,61 (bd m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,01 (m, 3H), 3,55 (q, J=6,6 Гц, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,10 (dd, J=14,2, 4,6 Гц, 1H), 2,99 (dd, J=14,2, 6,9 Гц, 1H), 2,76 (t, J=6,9 Гц, 2H), 1,41 (t, J=6,9 Гц, 3H).

Комп'ютерна верстка Л.Литвиненко Підписне Тираж 26 прим.

Міністерство освіти і науки України

Державний департамент інтелектуальної власності, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601