



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **78040** (13) **C2**
(51) МПК (2006)**C07D 295/14** (2007.01)**A61K 31/196** (2007.01)**A61K 31/402****A61K 31/535****A61P 3/10** (2007.01)**A61P 7/12** (2007.01)**C07C 273/18** (2007.01)**C07C 275/54** (2007.01)**C07D 295/155** (2007.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

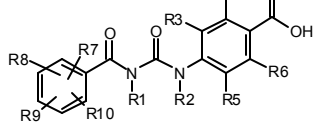
(54) ПОХІДНІ АЦИЛ-4-КАРБОКСИФЕНІЛМОЧЕВИНИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ), ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ НА ЇХ ОСНОВІ ТА СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ

1

(21) 20041109224**(22)** 28.03.2003**(24)** 15.02.2007**(86)** PCT/EP03/03251, 28.03.2003**(31)** 102 15 907.6**(32)** 11.04.2002**(33)** DE**(46)** 15.02.2007, Бюл. № 2, 2007 р.**(72)** Дефосса Елізабет, DE, Кадерайт Дітер, DE, Шенафінгер Карл, DE, Клабунде Томас, DE, Бургер Ханс-Йорг, US, Херлінг Андреас, DE, Вендт Карл-Ульріх, DE, Ензен Альфонс, DE, Піке-Цапп Йорг, DE**(73)** САНОФІ-АВЕНТИС ДОЙЧЛАНД ГМБХ, DE**(56)** WO 2002096864 A, 05.12.2002

WO 0194300 A, 13.12.2001

EP 0193249 A, 03.09.1986

(57) 1. Сполуки формули I

в якій:

R7, R8, R9, R10 незалежно один від одного - H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-алкіл, O-(C₂-C₆)-алкеніл, O-(C₂-C₆)-алкініл, O-SO₂-(C₁-C₄)-алкіл, (C₁-C₆)-алкіл, (C₂-C₆)-алкеніл, (C₂-C₆)-алкініл, причому алкіл, алкеніл і алкініл можуть бути одно- або багаторазово заміщені F, Cl або Br;R1, R2 незалежно один від одного - H, (C₁-C₆)-алкіл, причому алкіл може бути заміщений OH, O-(C₁-C₄)-алкілом, NH₂, NH(C₁-C₄)-алкілом, NH[(C₁-C₆)-алкіл]₂-групою, O-(C₁-C₆)-алкіл, CO-(C₁-C₆)-алкіл, COO-(C₁-C₆)-алкіл, (C₁-C₆)-алкілен-COOH або (C₁-C₆)-алкілен-COO-(C₁-C₆)-алкіл;R3 - H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, незаміщений О-феніл, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₆)-алкіл, (C₂-C₆)-алкеніл, (C₂-C₆)-алкініл, (C₃-C₇)-циклоалкіл або (C₃-C₇)-циклоалкіл-(C₁-C₄)-алкілен, причому алкіл, циклоалкіл і алкініл можуть бути одно- або багаторазово заміщені F, Cl, Br, OR11, COOR11 або N(R16)(R17);R4 - H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, незаміщений О-феніл, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₆)-алкіл, (C₂-C₆)-алкеніл, (C₂-C₆)-алкініл, (C₃-C₇)-циклоалкіл або (C₃-C₇)-циклоалкіл-(C₁-C₄)-алкілен, причому алкіл, циклоалкіл і алкініл можуть бути одно- або багаторазово заміщені F, Cl, Br, OR11, COOR11 або N(R16)(R17);R5 - H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, незаміщений О-феніл, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₆)-алкіл, (C₂-C₆)-алкеніл, (C₂-C₆)-алкініл, (C₃-C₇)-циклоалкіл або (C₃-C₇)-циклоалкіл-(C₁-C₄)-алкілен, причому алкіл, циклоалкіл і алкініл можуть бути одно- або багаторазово заміщені F, Cl, Br, OR11, COOR11 або N(R16)(R17);R6 - H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, незаміщений О-феніл, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₆)-алкіл, (C₂-C₆)-алкеніл, (C₂-C₆)-алкініл, (C₃-C₇)-циклоалкіл або (C₃-C₇)-циклоалкіл-(C₁-C₄)-алкілен, причому алкіл, циклоалкіл і алкініл можуть бути одно- або багаторазово заміщені F, Cl, Br, OR11, COOR11 або N(R16)(R17);R11 - H, (C₁-C₆)-алкіл, (C₂-C₆)-алкеніл або (C₂-C₆)-алкініл, причому алкіл, алкеніл і алкініл можуть бути одно- або багаторазово заміщені F, Cl, Br, OH або O-(C₁-C₄)-алкілом;R12, R13 незалежно один від одного - H, (C₁-C₆)-алкіл, (C₂-C₆)-алкеніл, (C₂-C₆)-алкініл, (C₃-C₇)-циклоалкіл, (C₃-C₇)-циклоалкіл-(C₁-C₄)-алкілен,(13) **C2**(11) **78040**(19) **UA**

COO-(C₁-C₄)-алкіл, COO-(C₂-C₄)-алкеніл, феніл або SO₂-феніл, причому фенільне кільце може бути до двох разів заміщене F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-алкілом, O-(C₁-C₆)-алкілом, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-алкілом або CONH₂;

або R12 і R13 разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 3-7-членний насичений гетероцикл, який може містити до двох інших гетероатомів з групи N, O або S, причому гетероцикл може бути аж до чотирьох разів заміщений F, Cl, Br, OH, оксо, (C₁-C₄)-алкілом або N(R14)(R15);

R14, R15 незалежно один від одного - H, (C₁-C₈)-алкіл, (C₂-C₈)-алкеніл, (C₂-C₈)-алкініл, (C₃-C₇)-циклоалкіл, (C₃-C₇)-циклоалкіл-(C₁-C₄)-алкілен, COO-(C₁-C₄)-алкіл, COO-(C₂-C₄)-алкеніл, феніл або SO₂-феніл, причому фенільне кільце може бути до двох разів заміщене F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-алкілом, O-(C₁-C₆)-алкілом, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-алкілом або CONH₂;

R16, R17 незалежно один від одного - H, (C₁-C₈)-алкіл, (C₂-C₈)-алкеніл, (C₂-C₈)-алкініл, (C₃-C₇)-циклоалкіл, (C₃-C₇)-циклоалкіл-(C₁-C₄)-алкілен, COO-(C₁-C₄)-алкіл, COO-(C₂-C₄)-алкеніл, феніл або SO₂-феніл, причому фенільне кільце може бути до двох разів заміщене F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-алкілом, O-(C₁-C₆)-алкілом, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-алкілом або CONH₂;

або R16 і R17 разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 3-7-членний насичений гетероцикл, який може містити до двох інших гетероатомів з групи N, O або S, причому гетероцикл може бути аж до чотирьох разів заміщений F, Cl, Br, OH, оксо, (C₁-C₄)-алкілом або N(R14)(R15);

причому завжди щонайменше один із залишків R3, R7, R8, R9 і R10 не є воднем;

а також їх фізіологічно прийнятні солі.

2. Сполуки формули I за п.1, які **відрізняються** тим, що залишки означають:

R7, R8, R9, R10 незалежно один від одного - H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-алкіл або O-(C₁-C₆)-алкіл, причому алкіл може бути одно- або багаторазово заміщений F;

R1, R2 - H;

R3 - H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, незаміщений O-феніл, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₆)-алкіл, (C₂-C₆)-алкеніл, (C₂-C₆)-алкініл, (C₃-C₇)-циклоалкіл або (C₃-C₇)-циклоалкіл-(C₁-C₄)-алкілен, причому алкіл, циклоалкіл і алкініл можуть бути одно- або багаторазово заміщені F, Cl, Br, OR11 або COOR11;

R4 - H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) або (C₁-C₆)-алкіл, причому алкіл може бути одно- або багаторазово заміщений F;

R5 - H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) або (C₁-C₆)-алкіл, причому алкіл може бути одно- або багаторазово заміщений F;

R6 - H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) або (C₁-C₆)-алкіл, причому алкіл може бути одно- або багаторазово заміщений F;

R11 - H, (C₁-C₈)-алкіл, (C₁-C₈)-алкілен-O-(C₁-C₈)-алкіл або (C₁-C₈)-алкіл-OH, причому алкіл може бути одно- або багаторазово заміщений F;

R12, R13 незалежно один від одного - H або (C₁-C₈)-алкіл;

або R12 і R13 разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 3-7-членний насичений гете-

роцикл, який може містити до двох інших гетероатомів з групи N, O або S, причому гетероцикл може бути аж до чотирьох разів заміщений F, Cl, Br, OH, оксо, (C₁-C₄)-алкілом або N(R14)(R15);

R14, R15 незалежно один від одного - H, (C₁-C₈)-алкіл, (C₂-C₈)-алкеніл, (C₂-C₈)-алкініл, (C₃-C₇)-циклоалкіл, (C₃-C₇)-циклоалкіл-(C₁-C₄)-алкілен, COO-(C₁-C₄)-алкіл, COO-(C₂-C₄)-алкеніл, феніл або SO₂-феніл, причому фенільне кільце може бути до двох разів заміщене F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-алкілом, O-(C₁-C₆)-алкілом, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-алкілом або CONH₂;

а також їх фізіологічно прийнятні солі.

3. Сполуки формули I за п.1 або 2, які **відрізняються** тим, що залишки означають:

R7, R8, R9, R10 незалежно один від одного - H, F, Cl, Br, CH₃ або CF₃;

R1, R2, R5 - H;

R3 - H, F, Cl, NO₂, CF₃, O-R11, N(R12)(R13) або (C₁-C₆)-алкіл, причому алкіл може бути одно- або багаторазово заміщений F;

R4 - H, F, Cl, NO₂, CF₃, O-R11, N(R12)(R13) або (C₁-C₆)-алкіл, причому алкіл може бути одно- або багаторазово заміщений F;

R6 - H, F, Cl, NO₂, CF₃, O-R11, N(R12)(R13) або (C₁-C₆)-алкіл, причому алкіл може бути одно- або багаторазово заміщений F;

R11 - H або (C₁-C₈)-алкіл, причому алкіл може бути одно- або багаторазово заміщений F,

R12, R13 - H або (C₁-C₈)-алкіл;

або обидва залишки R12 і R13 разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 5-6-членний насичений гетероцикл, який може містити додатковий атом кисню;

а також їх фізіологічно прийнятні солі.

4. Сполуки формули I за п.1, які **відрізняються** тим, що залишки означають:

R7, R8, R9, R10 незалежно один від одного H, F, Cl, Br, CH₃ або CF₃;

R1, R2, R4, R5, R6 - H;

R3 - H, F, Cl, NO₂, S-R11, N(R12)(R13) або (C₁-C₆)-алкіл, причому алкіл може бути одно- або багаторазово заміщений F;

R11 - H або (C₁-C₈)-алкіл, причому алкіл може бути одно- або багаторазово заміщений F,

R12, R13 - H або (C₁-C₈)-алкіл;

або обидва залишки R12 і R13 разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 5-6-членний насичений гетероцикл, який може містити додатковий атом кисню;

а також їх фізіологічно прийнятні солі.

5. Сполуки формули I за одним з пп.1-4, які **відрізняються** тим, що вони є відповідно солями триметамолу.

6. Лікарський засіб, що містить одну або декілька сполук за одним або декількома пп.1-5.

7. Лікарський засіб за п.6, який **відрізняється** тим, що додатково містить одну або декілька активних речовин, що знижують рівень цукру у крові.

8. Лікарський засіб за п.6, який **відрізняється** тим, що додатково містить один або декілька статинів.

9. Застосування сполук за одним або декількома пп.1-5 для одержання лікарського засобу для зниження рівня цукру у крові.

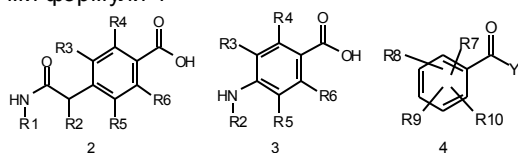
10. Застосування за п.9 для одержання лікарського засобу для лікування діабету типу 2.

11. Застосування сполуки за одним або декількома пп.1-5 у комбінації щонайменше ще з однією активною речовиною, що знижує рівень цукру у крові, для одержання лікарського засобу для зниження рівня цукру у крові.

12. Застосування за п.11 для одержання лікарського засобу для лікування діабету типу 2.

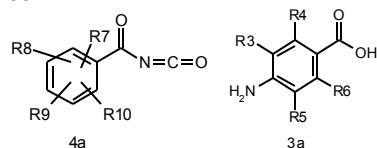
13. Спосіб одержання лікарського засобу, що містить одну або декілька сполук за одним або декількома пп.1-5, який **відрізняється** тим, що активну речовину змішують з фармацевтично придатним носієм і дану суміш переводять у придатну для введення форму.

14. Спосіб одержання сполук формули I, який **відрізняється** тим, що сечовини формули 2 або похідні аніліну формули 3 піддають взаємодії з ароїлізоціанатом, реакційноздатними похідними кислоти, хлорангідрідами кислоти або ангідридами формули 4



в яких R1-R10 мають вказані у п.1 значення.

15. Спосіб одержання сполуки формули I за п.14, який **відрізняється** тим, що ароїлізоціанати формули 4a піддають взаємодії з кислотою формули 3a

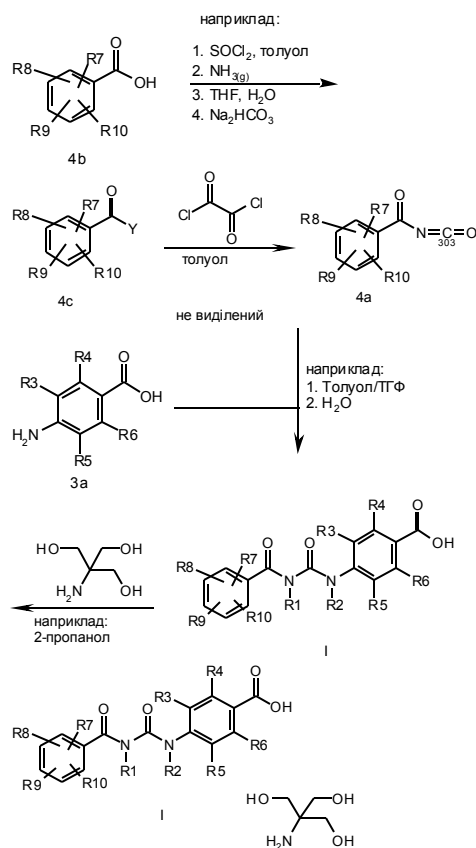


де R1-R10 мають вказані у п.1 значення.

16. Спосіб одержання фізіологічно переносимих солей сполуки формули I, який **відрізняється** тим, що вільні кислоти сполуки формули I піддають взаємодії з відповідною основою.

17. Спосіб за п.16, який **відрізняється** тим, що основа є α, α, α -трис-(гідроксиметил)-метиламіном (триметамол).

18. Спосіб одержання сполук формули I, який **відрізняється** тим, що відповідно до наступної схеми реакції, в якій R1-R10 мають значення, вказані у п.1,



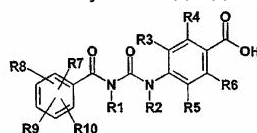
на першій стадії сполуку 4b, у прийнятному для цього розчиннику, за допомогою придатного реагенту переводять у хлорангідрид кислоти, і на другій стадії одержаний таким чином хлорангідрид кислоти у прийнятному для цього розчиннику за допомогою придатного реагенту переводять в амід кислоти 4c, і на третій стадії амід кислоти 4c реакцією з оксаліхлоридом переводять в ароїлізоціанат 4a, і на четвертій стадії ароїлізоціанат 4a піддають взаємодії з аніліном 3a у прийнятному розчиннику з утворенням вільної кислоти сполуки формули I, і на п'ятій стадії вільну кислоту сполуки формули I піддають взаємодії з основою з одержанням фізіологічно переносимої солі сполуки формули I.

Винахід відноситься до похідних ацил-4-карбоксифенілсечовини, а також до їх фізіологічно переносимих солей і фізіологічно функціональних похідних.

У патенті [EP, 0193249] описані похідні ацил-карбоксифенілсечовини з протипухлинною активністю.

Задачею винаходу є одержання сполук, за допомогою яких можливе попередження і лікування діабету типу 2. Зокрема, задача полягає в одержанні нових сполук з помітно поліпшеною дією у порівнянні зі сполуками, відомими з патенту [EP, 0193249].

Тому винахід відноситься до сполук формули I



де:

R7, R8, R9, R10 - означають незалежно один від одного H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-алкіл, O-(C₂-C₆)-алкеніл, O-(C₂-C₆)-алкініл, O-SO₂-(C₁-C₄)-алкіл, (C₁-C₆)-алкіл, (C₂-C₆)-алкеніл, (C₂-C₆)-алкініл, причому алкіл, алкеніл і алкініл можуть бути одно- або багаторазово заміщені F, Cl або Br;

R1, R2 - означають незалежно один від одного H, (C₁-C₆)-алкіл, причому алкіл може бути заміщений OH, O-(C₁-C₄)-алкілом, NH₂, NH(C₁-C₄)-алкілом, N[(C₁-C₆)-алкіл]₂, O-(C₁-C₆)-алкіл, CO-(C₁-C₆)-алкіл, COO-(C₁-C₆)-алкіл, (C₁-C₆)-алкілен-COOH або (C₁-C₆)-алкілен-COO-(C₁-C₆)-алкіл;

R3 - означає H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, незаміщений O-феніл, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₆)-алкіл, (C₂-C₆)-алкеніл, (C₂-C₆)-алкініл, (C₃-C₇)-циклоалкіл або (C₃-C₇)-циклоалкіл-(C₁-C₄)-алкілен, причому алкіл, циклоалкіл і алкініл можуть бути одно- або багаторазово заміщені F, Cl, Br, OR11, COOR11 або N(R16)(R17);

R4 - означає H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, незаміщений O-феніл, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₆)-алкіл, (C₂-C₆)-алкеніл, (C₂-C₆)-алкініл, (C₃-C₇)-циклоалкіл або (C₃-C₇)-циклоалкіл-(C₁-C₄)-алкілен, причому алкіл, циклоалкіл і алкініл можуть бути одно- або багаторазово заміщені F, Cl, Br, OR11, COOR11 або N(R16)(R17);

R5 - означає H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, незаміщений O-феніл, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₆)-алкіл, (C₂-C₆)-алкеніл, (C₂-C₆)-алкініл, (C₃-C₇)-циклоалкіл або (C₃-C₇)-циклоалкіл-(C₁-C₄)-алкілен, причому алкіл, циклоалкіл і алкініл можуть бути одно- або багаторазово заміщені F, Cl, Br, OR11, COOR11 або N(R16)(R17);

R6 - означає H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, незаміщений O-феніл, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₆)-алкіл, (C₂-C₆)-алкеніл, (C₂-C₆)-алкініл, (C₃-C₇)-циклоалкіл або (C₃-C₇)-циклоалкіл-(C₁-C₄)-алкілен, причому алкіл, циклоалкіл і алкініл можуть бути одно- або багаторазово заміщені F, Cl, Br, OR11, COOR11 або N(R16)(R17);

R11 - означає H, (C₁-C₈)-алкіл, (C₂-C₈)-алкеніл або (C₂-C₈)-алкініл, причому алкіл, алкеніл і алкініл можуть бути одно- або багаторазово заміщені F, Cl, Br, OH або O-(C₁-C₄)-алкілом;

R12, R13 - означають незалежно один від одного H, (C₁-C₈)-алкіл, (C₂-C₈)-алкеніл, (C₂-C₈)-алкініл, (C₃-C₇)-циклоалкіл, (C₃-C₇)-циклоалкіл-(C₁-C₄)-алкілен, COO-(C₁-C₄)-алкіл, COO-(C₂-C₄)-алкеніл, феніл або SO₂-феніл, причому фенільне кільце може бути до двох разів заміщене F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-алкілом, O-(C₁-C₆)-алкілом, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-алкілом або CONH₂;

або R12 і R13 разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 3-7-членний насичений гетероцикл, який може містити додатково до двох гетероатомів з групи N, O або S, причому гетероцикл може бути аж до чотирьох разів заміщений F, Cl, Br, OH, оксо, (C₁-C₄)-алкілом або N(R14)(R15);

R14, R15 - означають незалежно один від одного H, (C₁-C₈)-алкіл, (C₂-C₈)-алкеніл, (C₂-C₈)-алкініл, (C₃-C₇)-циклоалкіл, (C₃-C₇)-циклоалкіл-(C₁-C₄)-алкілен, COO-(C₁-C₄)-алкіл, COO-(C₂-C₄)-алкеніл, феніл або SO₂-феніл, причому фенільне кільце може бути до двох разів заміщене F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-алкілом, O-(C₁-C₆)-алкілом, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-алкілом або CONH₂;

R16, R17 - означають незалежно один від одного H, (C₁-C₈)-алкіл, (C₂-C₈)-алкеніл, (C₂-C₈)-алкініл, (C₃-C₇)-циклоалкіл, (C₃-C₇)-циклоалкіл-(C₁-C₄)-алкілен, COO-(C₁-C₄)-алкіл, COO-(C₂-C₄)-алкеніл, феніл або SO₂-феніл, причому фенільне кільце може бути до двох разів заміщене F, Cl, CN,

OH, (C₁-C₆)-алкілом, O-(C₁-C₆)-алкілом, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-алкілом або CONH₂;

або R16 і R17 разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 3-7-членний насичений гетероцикл, який може містити додатково до двох гетероатомів з групи N, O або S, причому гетероцикл може бути аж до чотирьох разів заміщений F, Cl, Br, OH, оксо, (C₁-C₄)-алкілом або N(R14)(R15); причому завжди принаймні один із залишків R3, R7, R8, R9 і R10 не є воднем, а також їх фізіологічно прийнятних солей.

Переважають сполуки формули I, в якій один або декілька залишків мають наступне значення:

R7, R8, R9, R10 незалежно один від одного - H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-алкіл або O-(C₁-C₆)-алкіл, причому алкіл може бути одно- або багаторазово заміщений F;

R1, R2 - H;

R3 - H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, незаміщений O-феніл, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₆)-алкіл, (C₂-C₆)-алкеніл, (C₂-C₆)-алкініл, (C₃-C₇)-циклоалкіл або (C₃-C₇)-циклоалкіл-(C₁-C₄)-алкілен, причому алкіл, циклоалкіл і алкініл можуть бути одно- або багаторазово заміщені F, Cl, Br, OR11 або COOR11;

R4 - H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) або (C₁-C₆)-алкіл, причому алкіл може бути одно- або багаторазово заміщений F;

R5 - H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) або (C₁-C₆)-алкіл, причому алкіл може бути одно- або багаторазово заміщений F;

R6 - H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) або (C₁-C₆)-алкіл, причому алкіл може бути одно- або багаторазово заміщений F;

R11 - H, (C₁-C₈)-алкіл, (C₁-C₈)-алкілен-O-(C₁-C₈)-алкіл або (C₁-C₈)-алкіл-OH, причому алкіл може бути одно- або багаторазово заміщений F;

R12, R13 незалежно один від одного - H або (C₁-C₈)-алкіл;

або R12 і R13 разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 3-7-членний насичений гетероцикл, який може містити додатково до двох гетероатомів з групи N, O або S, причому гетероцикл може бути аж до чотирьох разів заміщений F, Cl, Br, OH, оксо, (C₁-C₄)-алкілом або N(R14)(R15);

R14, R15 незалежно один від одного - H, (C₁-C₈)-алкіл, (C₂-C₈)-алкеніл, (C₂-C₈)-алкініл, (C₃-C₇)-циклоалкіл, (C₃-C₇)-циклоалкіл-(C₁-C₄)-алкілен, COO-(C₁-C₄)-алкіл, COO-(C₂-C₄)-алкеніл, феніл або SO₂-феніл, причому фенільне кільце може бути до двох разів заміщене F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-алкілом, O-(C₁-C₆)-алкілом, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-алкілом або CONH₂;

а також їх фізіологічно прийнятні солі.

Особливо переважають сполуки формули I, в якій один або декілька залишків мають наступне значення:

R7, R8, R9, R10 незалежно один від одного - H, F, Cl, Br, CH₃ або CF₃;

R1, R2, R5 - H;

R3 - H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) або (C₁-C₆)-алкіл, причому алкіл може бути одно- або багаторазово заміщений F;

R4 - H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) або (C₁-C₆)-алкіл, причому алкіл може бути одно- або багаторазово заміщений F;

R6 - H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) або (C₁-C₈)-алкіл, причому алкіл може бути одно- або багаторазово заміщений F;

R11 - H або (C₁-C₈)-алкіл, причому алкіл може бути одно- або багаторазово заміщений F;

R12, R13 - H або (C₁-C₈)-алкіл;

або обидва залишки R12 і R13 разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 5-6-членний насичений гетероцикл, який може містити додатково один атом кисню;

а також їх фізіологічно прийнятні солі.

Далі, особливо переважні сполуки формули I, в якій один або декілька залишків мають наступне значення:

R7, R8, R9, R10 незалежно один від одного - H, F, Cl, Br, CH₃ або CF₃;

R1, R2, R4, R5, R6 - H;

R3 - H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) або (C₁-C₈)-алкіл, причому алкіл може бути одно- або багаторазово заміщений F;

R11 - H або (C₁-C₈)-алкіл, причому алкіл може бути одно- або багаторазово заміщений F;

R12, R13 - H або (C₁-C₈)-алкіл;

або обидва залишки R12 і R13 разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 5-6-членний насичений гетероцикл, який може містити додатково один атом кисню;

а також їх фізіологічно прийнятні солі.

Далі, переважні сполуки формули I, в якій R3 не є H. Особливо переважно R3 є -OCF₃.

Переважні сполуки формули I, в якій щонайменше один із залишків R7, R8, R9 і R10 не є воднем.

Особливо переважні сполуки формули I, в якій щонайменше один із залишків R7, R8, R9 і R10 означає F або Cl.

Особливо переважні сполуки формули I, в якій щонайменше два залишки R7, R8, R9 і R10 означають F або Cl.

Найбільш переважні сполуки формули I, в якій залишки R7, R8, R9 і R10 означають 2-Cl, 4-F, 5-F, H.

Якщо залишки або замісники багаторазово зустрічаються у сполуках формули I, як, наприклад, -O-R11, то всі вони можуть незалежно один від одного мати вказані значення і бути однаковими або різними.

Винахід відноситься до сполук формули I у формі їх рацематів, рацемічних сумішей і чистих енантіомерів, а також до їх діастереомерів та їх сумішей.

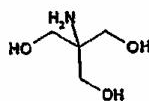
Алкільні залишки у замісниках R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16 і R17 можуть бути як лінійними, так і розгалуженими.

Фармацевтично прийнятні солі завдяки їх більш високій розчинності у воді у порівнянні з вихідними або основними сполуками особливо придатні для застосувань у медицині. Ці солі можуть містити фармацевтично переносимий аніон або катіон. Придатними фармацевтично переносимими кислотно-адитивними солями сполук відповідно до винаходу є солі неорганічних кислот, таких, як соляна кислота, бромистоводнева, фосфорна, метафосфорна, азотна і сірчана кислота, а також органічних кислот, як, наприклад, оцтова

кислота, бензосульфо-, бензойна, лимонна, етансульфо-, фумарова, глюконова, гліколева, ізетіонова, молочна, лактобіонова, малеїнова, яблучна, метансульфо-, бурштинова, п-толуолсульфо- і винна кислота.

Придатними фармацевтично переносимими солями основ є аміачні солі, солі лужних металів (як солі натрію і калію), солі лужноземельних металів (як солі магнію і кальцію), солі триметамолу (2-аміно-2-гідроксиметил-1,3-пропандіол), діетаноламіну, лізіну або етилендіаміну.

Особливо переважні солі триметамолу (що називається далі також TRIS, трис-гідроксиметилметиламін) сполук формули I. Вони виявляють більш високу біодоступність, ніж відповідні вільні кислоти.



TRIS

Солі з фармацевтично непереносимим аніоном, як, наприклад, трифторацетат, також входять в об'єм вимог винаходу як корисні проміжні продукти для одержання або очищення фармацевтично переносимих солей і/або для застосування у нетерапевтичних цілях, наприклад, *in vitro*.

Використовуване в описі поняття "фізіологічно функціональне похідне" означає будь-яке фізіологічно переносиме похідне сполуки формули I відповідно до винаходу, наприклад, складний ефір, який при введенні ссавцеві, наприклад, людині, здатний (прямо або непрямо) утворити сполуку формули I або її активний метаболіт.

До фізіологічно функціональних похідних відносяться також проліки сполук відповідно до винаходу, наприклад, описані в [Okada H. et al., Chem. Pharm. Bull. - 1994. - 42. - P.57-61]. Такі проліки можуть бути метаболізовані *in vivo* у сполуку відповідно до винаходу. Самі ці проліки можуть бути як активними, так і неактивними.

Сполуки відповідно до винаходу можуть знаходитися також у різних поліморфних формах, наприклад, аморфних і кристалічних поліморфних формах. Всі поліморфні форми сполук відповідно до винаходу входять в об'єм вимог даного винаходу і являють собою об'єкт винаходу.

Далі всі посилання на "сполуку(и) формули I" відносяться до сполуки(сполук) формули I, як описано вище, а також до їх солей, сольватів і фізіологічно функціональних похідних, згаданих в описі.

Сполука(и) формули (I) можуть вводитися також у комбінації з іншими активними речовинами.

Кількість сполуки за формулою I, яка необхідна для досягнення бажаного біологічного ефекту, залежить від ряду факторів, наприклад, вибраної конкретної сполуки, запланованого застосування, типу введення і клінічного стану пацієнта. Як правило, денна доза становить від 0,3мг до 100мг (звичайно від 3мг до 50мг) на день на кілограм ваги тіла, наприклад, 3-10мг/кг/доба. Внутрішньовенна доза може становити, наприклад, від 0,3мг до 1,0мг на кілограм ваги тіла, доза, придатна для ін'єкцій, може вводитися у кількості від 10нг до 100нг на кілограм за хвилину. Придатні інфузійні розчини можуть містити, наприклад, від 0,1нг до 10мг, звичайно від 1нг до 10мг на мілілітр. Одно-

разові дози можуть, наприклад, містити від 1мг до 10г активної речовини. Таким чином, ампули для ін'єкцій можуть містити, наприклад, від 1мг до 100мг, а готові препарати для орального введення з одноразовою дозою як, наприклад, таблетки або капсули, можуть містити, наприклад, від 1,0 до 1000мг, звичайно від 10 до 600мг. Для лікування вказаним вище станів можуть застосовуватися сполуки формули I як такі, однак переважно вони застосовуються разом з переносимим носієм у вигляді фармацевтичної композиції. Природно, носій повинен бути переносимим, тобто сумісним з іншими компонентами композиції і безпечним для здоров'я пацієнта. Носій може бути твердою речовиною або рідиною або тим і іншим і формується переважно разом зі сполукою у вигляді одноразової дози, наприклад, як таблетка, яка може містити від 0,05ваг.% до 95ваг.% активної речовини. Також можуть міститися додаткові фармацевтично активні речовини, включаючи інші сполуки формули I. Фармацевтичні композиції відповідно до винаходу можуть бути одержані одним і відомим фармацевтичних способів, які в основному полягають у змішуванні компонентів з фармакологічно переносимими носіями і/або допоміжними речовинами.

Фармацевтичними композиціями відповідно до винаходу є композиції, придатні для орального, ректального, топічного, перорального (наприклад, під'язикового) і парентерального (наприклад, підшкірного, внутрішньом'язового, або внутрішньовенного) введення, хоча найбільш придатні способи введення у кожному окремому випадку залежать від виду і тяжкості захворювання, що лікується, і типу відповідної застосовуваної сполуки формули I. Дражовані препарати і дражовані препарати з пролонгованою дією також охоплюються винаходом. Переважні готові препаративні форми, стійкі до кислот і шлункового соку. Придатні стійкі до шлункового соку покриття охоплюють ацетатфталат целюлози, полівінілацетатфталат, фталат гідроксипропілметилцелюлози, аніонні полімери метакрилової кислоти і метилового ефіру метакрилової кислоти.

Придатні фармацевтичні сполуки для орального введення можуть бути представлені в окремих одиничних формах, як наприклад, капсули, облатки, смоктальні таблетки або таблетки, які містять визначену кількість сполуки формули I; як порошки або грануляти; як розчин або суспензія у водній або неводній рідині, або як емульсія маслу-у-воді або вода-у-маслі. Дані композиції можуть, як вже згадувалося, бути приготовані будь-яким придатним фармацевтичним способом, що включає етап, на якому активна речовина і носій (який може складатися з одного або декількох додаткових компонентів) приводяться у контакт. Як правило, композиції готують рівномірним і однорідним перемішуванням активної речовини з рідким і/або дрібнодисперсним твердим носієм, після чого продукт, якщо потрібно, формують. Так, наприклад, таблетку можна приготувати тим, що порошок або гранулят сполуки пресують або формують, можливо, з одним або декількома додатковими компонентами. Пресовані таблетки можуть бути одержані таблетуванням сполуки у вільнотекучій формі, як, наприклад, порошок або гранулят, можливо,

змішаної зі зв'язуючим, мастилом, інертним розріджувачем і/або однією (декількома) поверхнево-активною речовиною/агентом, що диспергує, у відповідному апараті. Формовані таблетки можуть бути одержані шляхом формування порошкоподібної сполуки, зволоженої інертним рідким розріджувачем, у відповідному апараті.

Фармацевтичні композиції, які підходять для перорального (сублінгвального) введення, включають смоктальні таблетки, які містять сполуку формули I зі смаковою домішкою, звичайно сахарозою і гуміарабіком або трагантом, і пастилки, які включають сполуку в інертній основі, як желатин і гліцерин або сахарозу і гуміарабік.

Придатні фармацевтичні композиції для парентерального введення включають переважно стерильні водні препаративні форми сполуки формули I, які переважно ізотонічні відносно крові вибраного реципієнта. Дані композиції застосовуються переважно внутрішньовенно, хоча введення може бути здійснене також підшкірно, внутрішньом'язово або підшкірно у вигляді ін'єкції. Ці композиції можуть переважно бути приготовані тим, що сполуку змішують з водою, одержаний розчин стерилізують і роблять ізотонічним відносно крові. Придатні для ін'єкцій композиції відповідно до винаходу містять, як правило, від 0,1 до 5ваг.% активної сполуки.

Придатні фармацевтичні композиції для ректального введення представлені переважно у вигляді свічок, що містять одноразову дозу. Вони можуть бути одержані тим, що сполуку за формулою I змішують з одним або декількома звичайними твердими носіями, наприклад, маслом какао, і суміш, що утворюється, формують.

Придатні фармацевтичні композиції для топічного нанесення на шкіру представлені переважно у вигляді мазі, крему, лосьйону, пасти, спрею, аерозолу або олії. Як носій можуть застосовуватися вазелін, ланолін, поліетиленгліколі, спирти і комбінації двох або більше цих речовин. Активна речовина знаходиться звичайно у концентрації від 0,1 до 15ваг.% від ваги композиції, наприклад, від 0,5 до 2ваг.%.

Можливе також трансдермальне введення. Придатні фармацевтичні композиції для трансдермального введення можуть бути представлені у вигляді окремих пластирів, які придатні для тривалого контакту з епідермісом пацієнта. Такі пластри містять активну речовину, розчинену у водному можливо забуференому розчині, і/або дисперговану в адгезійному засобі або дисперговану у полімері. Придатна концентрація активної речовини складає приблизно від 1% до 35%, переважно приблизно від 3% до 15%. Як особлива можливість, активна речовина може вивільнятися, як, наприклад, описано у [Pharmaceutical Research. — 2(6). (1986). — P.318], шляхом електротранспорту або електрофорезу.

Як інші активні речовини для комбінованих препаратів підходять:

всі антидіабетичні засоби, які вказані у [Roten Liste 2001. - Kapitel 12]. Вони можуть комбінуватися зі сполуками винаходу формули I, зокрема, для поліпшення синергетичної дії. Введення комбінації активних речовин може відбуватися або шляхом

роздільного введення активних речовин пацієнтам або у вигляді комбінованих препаратів, в яких містяться декілька активних речовин в одній фармацевтичній лікарській формі. Більшість наведених далі активних речовин опубліковані в USP словнику USAN і [International Drug Names. US Pharmacopeia. – Rockville, 2001].

Антидіабетичні засоби включають інсулін і похідні інсуліну, як, наприклад, Lantus® [www.lantus.com] або HMR 1964, швидкодіючий інсулін дивись [US, 6221633], GLP-1-похідні, наприклад, ті, які розкриті у заявці [WO, 98/08871] фірми AT Novo Nordisk, а також речовини, що діють гіпоглікемічно, які приймаються орально.

Речовини, що діють гіпоглікемічно, які приймаються орально, включають переважно сульфонілсечовину, бігуанідин, меглітинід, оксadiaзолідиндіон, тіазолідиндіон, інгібітори глюкозидази, антагоністи глюкагону, GLP-1-агоністи, активатори калієвих каналів, наприклад, розкриті у заявках [WO, 97/26265; WO, 99/03861] фірми AT Novo Nordisk, активатори інсуліну, інгібітори ферментів печінки, які беруть участь у стимулюванні глюконеогенезу і/або глікогенолізу, модулятори засвоєння глюкози, сполуки, що змінюють ліпідний обмін, як речовини, що діють антигіперліпемічно, і речовини, що діють антиліпемічно, сполуки, які зменшують прийом продуктів харчування, агоністи PPAR і PXR та речовини, які діють на АТФ-залежні калієві канали бета-клітин.

В одній формі здійснення винаходу сполуки формули I вводяться у комбінації з інгібітором ГМГ-КоА редуктази, як симвастатин, флювастатин, правастатин, ловастатин, аторвастатин, серивастатин, розувастатин.

В одній формі здійснення винаходу сполуки формули I приймаються у комбінації з інгібітором поглинання холестерину, як, наприклад, езетиміб, тиквезид, памаквезид.

В одній формі здійснення винаходу сполуки формули I вводяться у комбінації з агоністом PPAR-гамма, як наприклад, розиглітазон, піоглітазон, JTT-501, GI 262570.

В одній формі здійснення винаходу сполуки формули I вводяться у комбінації з агоністом PPAR-альфа, як, наприклад, GW 9578, GW 7647.

В одній формі здійснення винаходу сполуки формули I вводяться у комбінації з агоністом PPAR-альфа/гамма, як, наприклад, GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, або як описано у документах [PCT/US, 11833; PCT/US, 11490; DE, 10142734.4].

В одній формі здійснення винаходу сполуки формули I вводяться у комбінації з фібратом, наприклад, фенофібратом, клофібратом, безафібратом.

В одній формі здійснення винаходу сполуки формули I вводяться у комбінації з МТР-інгібітором, як, наприклад, імплітанід, BMS-201038, R-103757.

В одній формі здійснення винаходу сполуки формули I вводяться у комбінації з інгібітором поглинання жовчної кислоти (дивись, наприклад, патенти [US, 6245744; US, 6221897], наприклад, HMR 1741).

В одній формі здійснення винаходу сполуки

формули I вводяться у комбінації з інгібітором СЕТР, як, наприклад, JTT-705.

В одній формі здійснення винаходу сполуки формули I вводяться у комбінації з полімерним адсорбером жовчної кислоти, як, наприклад, холестирамін, колесивелам.

В одній формі здійснення винаходу сполуки формули I вводяться у комбінації з активаторами LDL-рецепторів (дивись патент [US, 6342512], як, наприклад, HMR1171, HMR1586).

В одній формі здійснення винаходу сполуки формули I вводяться у комбінації з інгібітором АСАТ, як, наприклад, авасиміб.

В одній формі здійснення винаходу сполуки формули I вводяться у комбінації з антиоксидантом, наприклад, OPC-14117.

В одній формі здійснення винаходу сполуки формули I вводяться у комбінації з інгібітором ліпопротеїн-ліпази, наприклад, N0-1886.

В одній формі здійснення винаходу сполуки формули I вводяться у комбінації з інгібітором АТФ-цитратліази, як, наприклад, SB-204990.

В одній формі здійснення винаходу сполуки формули I вводяться у комбінації з інгібітором сквален-синтетази, як, наприклад, BMS-188494.

В одній формі здійснення винаходу сполуки формули I вводяться у комбінації з антагоністом ліпопротеїну (а), як, наприклад, CI-1027 або нікотина кислота.

В одній формі здійснення винаходу сполуки формули I вводяться у комбінації з інгібітором ліпази, наприклад, орлістатом.

В одній формі здійснення винаходу сполуки формули I вводяться у комбінації з інсуліном.

В одній формі здійснення сполуки формули I вводяться у комбінації з сульфонілсечовиною, як, наприклад, толбутамід, глібенкламід, гліпіцид або гліперимід.

В одній формі здійснення сполуки формули I вводяться у комбінації з бігуанідом, як, наприклад, метформіном.

Ще в одній формі здійснення сполуки формули I вводяться у комбінації з меглітинідом, як, наприклад, репаглінід.

В одній формі здійснення сполуки формули I вводяться у комбінації з тіазолідиндіоном, як, наприклад, троглітазон, циглітазон, піоглітазон, розиглітазон, або сполуками, розкритими у [заявці Dr. Reddy's Research Foundation WO, 97/41097], зокрема, 5-[[4-[3,4-дигідро-3-метил-4-оксо-2-хіназолініл-метокси]-феніл]метил]-2,4-тіазолідиндіоном.

В одній формі здійснення сполуки формули I вводяться у комбінації з інгібітором α -глікозидази, як, наприклад, міглітол або акарбоза.

В одній формі здійснення сполуки формули I вводяться у комбінації з активною речовиною, яка діє на АТФ-залежні калієві канали бета-клітин, як, наприклад, толбутамід, глібенкламід, гліпіцид, глімепірид або репаглінід.

В одній формі здійснення сполуки формули I вводяться у комбінації з більш ніж однією з вказаних вище сполук, наприклад, у комбінації з сульфонілсечовиною і метформіном, сульфонілсечовиною і акарбозою, репаглінідом метформіном, інсуліном і сульфонілсечовиною, інсуліном і мет-

форміном, інсуліном і троглітазоном, інсуліном і ловастатином, і т.д.

Ще в одній формі здійснення сполуки формули I вводяться у комбінації з модуляторами CART [дивись Asakawa A. et al. Cocaine-amphetamin-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice // *M.: Hormone and Metabolic Research.* – 2001. – 33(9). – P.554-558], NPY-антагоністами. (наприклад, нафталін-1-сульфоїкислота-{4-[(4-амінохіназолін-2-іл-аміно)-метил]-циклогексилметил}-амід; гідрохлорид (CGP 71683 A)), MC4-агоністами (наприклад, 1-аміно-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-2-карбонова кислота-[2-(3а-бензил-2-метил-3-оксо-2,3,3а,4,6,7-гексагідропіразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-1-(4-хлорфеніл)-2-оксоетил]-амід; [WO, 01/91752]), аго-ністами орексину (наприклад, 1-(2-метилбензоксазол-6-іл)-3-[1,5] нафтиридин-4-іл-сечовина; гідрохлорид (SB-334867-A)), H3-агоністами, наприклад, сіль щавлевої кислоти і (3-циклогексил-1-(4,4-диметил-1,4,6,7-тетрагідрімідазо[4,5-с]піридин-5-іл)-пропан-1-ону [WO, 00/63208]); TNF-агоністами, CRF-антагоністами (наприклад, [2-метил-9-(2,4,6-триметилфеніл)-9Н-1,3,9-триазафлуорен-4-іл]-дипропіламін [WO, 00/66585]), антагоністами CRF BP (наприклад, урокортин), агоністами урокортину, β3-агоністами (наприклад, 1-(4-хлор-3-метансульфонілметилфеніл)-2-[2-(2,3-диметил-1Н-індол-6-ілокси)-етиламіно]-етанол; гідрохлорид [WO, 01/83451]), агоністами MSH (меланоцитстимулювальних гормонів), агоністами ССК-А (напри-клад, сіль трифтороцтової кислоти і {2-[4-(4-хлор-2,5-диметоксифеніл)-5-(2-циклогексилетил)-тіазол-2-іл-карбамоїл]-5,7-диметиліндол-1-іл}-оцтової кислоти [WO, 99/15525]); інгібіторами відновлення серотоніну (наприклад, дексфенфлурамін), змішаними серотонін- і норадренергічними сполука-ми, (наприклад, [WO, 00/71549], 5НТ-агоністами, наприклад, сіль щавлевої кислоти і 1-(3-етилбензофуран-7-іл)-піперазину, [WO, 01/09111], агоністами бомбезину, антагоністами галаніну, гормонами росту (наприклад, людськими гормо-нами росту), сполуками, що виділяють гормони росту (третбутиловий ефір 6-бензилокси-1-(2-діізопропіламіно-етилкарбамоїл)-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-карбоксильної кислоти [WO, 01/85695]), TRH-агоністами (дивись, наприклад, [EP, 0462884]), що вивільняють протеїн 2- або 3-модулятори, агоністами лептину дивись, напри-клад, [Lee D.W., Leinung M.C., Rozhavskaia-Arena M., Grasso P. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9). – P. 873-881], агоністами дофаміну (бромокриптин, допрексин), інгібіторами ліпа-зи/амілази (наприклад, [WO, 00/40569]), PPAR-модуляторами (наприклад, [WO, 00/78312]), RXR-модуляторами або агоністами TR-β.

В одній формі здійснення винаходу ще однією активною речовиною є лептин; дивись, наприклад, [Perspectives in the therapeutic use of leptin Salvador J., Gomez-Ambrosi J., Fruhbeck G., Expert Opinion on Pharmacotherapy. – 2001. – 2(10). – P. 1615-1622].

В одній формі здійснення ще однією активною речовиною є дексамфетамін або амфетамін.

В одній формі здійснення ще однією активною речовиною є фенфлурамін або дексфенфлурамін.

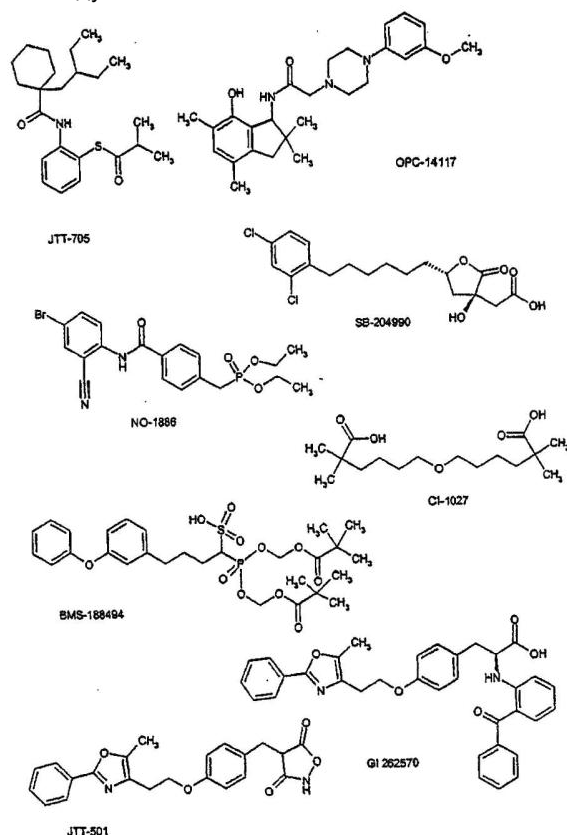
Ще в одній формі здійснення ще однією активною речовиною є сибутрамін.

В одній формі здійснення ще однією активною речовиною є орлістат.

В одній формі здійснення ще однією активною речовиною є мазиндол або фентермін.

В одній формі здійснення сполуки формули I вводяться у комбінації з баластними речовинами, переважно нерозчинними баластними речовинами (дивись, наприклад, цератонія/каромакс® [Zunft H.J. et al. Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia // *Advances in Therapy.* – 2001. – 18(5). – P.230-6]. Каромакс є продуктом, що містить цератонію, продукт Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main. Комбінація з каромаксом® може знаходитися в одній готовій препаративній формі, або може бути введена шляхом роздільного введення сполуки формули I і каромаксу®. При цьому каромакс® може вводитися також у вигляді продуктів харчування, як, напри-клад, у хлібобулочних виробках або часточках м'яси.

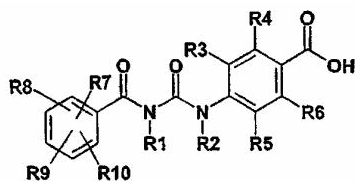
Мається на увазі, що будь-яка придатна комбінація сполук відповідно до винаходу з однією або декількома зазначеними вище сполуками і, на вибір, однією або декількома додатковими фармакологічно активними речовинами повинна розгля-датися як така, що підпадає під об'єм вимог даного винаходу.



Наведені далі у Табл.1 приклади пояснюють винахід, не обмежуючи його.

Таблиця 1

Сполуки формули I



Пр.	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Сін.	МС*	Т.пл.
1	2-Cl, H, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	-	Ok	240*
2	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	-	Ok	
3	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	TRIS	Ok	
4	2-Cl, H, H, H	H	H	OH	H	H	H	-	Ok	
5	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OH	H	H	H	-	Ok	
6	2-Cl, H, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	Ok	
7	2-Cl, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Ok	
8	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Ok	
9	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	Ok	
10	2-Cl, 5-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	Ok	
11	2-Cl, 5-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Ok	
12	2-F, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Ok	
13	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	-	Ok	240*
14	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	-	Ok	240*
15	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	-	Ok	240*
16	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	-	Ok	240*
17	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	-	Ok	240*
18	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	-	Ok	240*
19	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	-	Ok	240*
20	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	-	Ok	240*
21	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	-	Ok	240*
22	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	-	Ok	240*
23	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	-	Ok	240*
24	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	-	Ok	240*
25	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	-	Ok	240*
26	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	-	Ok	240*
27	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	-	Ok	240*
28	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	-	Ok	240*
29	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	-	Ok	240*
30	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	-	Ok	240*
31	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	-	Ok	240*
32	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	-	Ok	240*
33	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	Cl	H	H	H	TRIS	Ok	
34	2-F, H, H, H	H	H	H	H	H	H	-	Ok	
35	2-Cl, H, H, H	H	H	H	H	H	H	OH	-	Ok
36	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	H	H	H	H	OH	-	Ok
37	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	H	H	H	H	OH	-	Ok
38	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	OH	-	Ok
39	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	Cl	H	H	H	OH	-	Ok
40	2-Cl, 5-Br, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Ok	251
41	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Ok	260
42	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	TRIS	Ok	
43	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCF ₃	H	H	H	-	Ok	
44	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	OCF ₃	H	H	H	-	Ok	
45	2-F, 6-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Ok	
46	2-CH ₃ , 6-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Ok	
47	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	Cl	H	H	H	-	Ok	262
48	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCF ₃	H	H	H	-	Ok	236
49	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCF ₃	H	H	H	TRIS	Ok	176
50	2-Cl, 4-Cl, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Ok	261
51	2-Cl, 5-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Ok	273
52	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	H	H	H	NH ₂	-	Ok	222

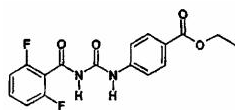
53	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	CH ₃	H	H	H	-	Ok	
54	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	CH ₃	H	H	H	-	Ok	
55	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	CF ₃	H	H	H	-	Ok	
56	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	OH	-	Ok	256
57	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	OH	-	Ok	250
58	2-Br, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Ok	286
59	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	Cl	H	H	OH	-	Ok	253*
60	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	H	F	H	H	-	Ok	
61	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	H	F	H	H	-	Ok	
62	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	H	Cl	H	H	-	Ok	
63	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	H	Cl	H	H	-	Ok	
64	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	H	OCH ₃	H	H	-	Ok	
65	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	H	NO ₂	H	H	-	Ok	
66	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₂ CF ₃	H	H	H	-	Ok	
67	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	NO ₂	-	Ok	
68	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	Cl	H	H	OCH ₃	-	Ok	
69	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	-	Ok	>300
70	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	H	-	Ok	269,5
71	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	-	Ok	285
72	2-Cl, 4-F, H, H				H	H	H	-	Ok	258
73	2-Cl, 4-F, H, H	H	H		H	H	H	-	Ok	274
74	2-Cl, 4-Cl, 6-Cl, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Ok	
75	2-Br, 4-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Ok	
76	2-Br, 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Ok	
77	2-Br, 5-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Ok	
78	2-F, 4-Cl, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Ok	
79	4-Cl, 5-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Ok	
80	2-Cl, 4-Cl, 6-CH ₃ , H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Ok	
81	2-CP ₂ , 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Ok	
82	2-CP ₂ , 6-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Ok	
83	2-Cl, 3-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Ok	
84	2-Cl, 6-F, 5-CH ₃ , H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Ok	
85	2-Cl, 6-F, 3-CH ₃ , H			OCH ₃	H	H	H	-	Ok	
86	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	N(CH ₃) ₂	H	H	H	-	Ok	247
87	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	-	Ok	289
88	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	-	Ok	275,5
89	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H		H	H	H	-	Ok	209,5
90	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H		H	H	H	-	Ok	303
91	2-CH ₃ , 4-Br, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Ok	
92	2-Cl, 4-Br, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Ok	
93	2-Br, 5-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Ok	
94	2-CH ₃ , 5-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Ok	
95	2-CH ₃ , 5-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Ok	
96	2-F, 4-F, 5-F	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Ok	
97	2-CH ₃ , 4-F, H, H			OCH ₃	H	H	H	-	Ok	
98	2-CH ₃ , 5-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Ok	
99	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	NHCH ₂ CH ₃	H	H	H	-	Ok	300
100	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	NH ₂	-	Ok	
101	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	H	-	Ok	261

Примітки:

*Розкладання

**Під вказівкою "МС ок" потрібно розуміти, що був виміряний мас-спектр або ВЕРХ-МС і ньому був виявлений молекулярний пік(молекулярна маса +H⁺)

Як порівняльний приклад А було синтезовано сполуку за прикладом 5 патенту [EP, 0193249]. Порівняльний приклад А має структуру:



Сполуки формули І відрізняються сприятливою дією на цукровий обмін, зокрема, знижують рівень цукру у крові і підходять для лікування діабету типу 2. Дані сполуки можуть тому застосовуватися індивідуально або у комбінації з іншими активними речовинами, що знижують рівень цукру у крові (антидіабетичними засобами).

Сполуки формули І підходять, крім того, для лікування пізніх діабетичних ускладнень, як, наприклад, нефропатія, ретинопатія, невропатія, а також інфаркт серця, інфаркт міокарда, периферичні облітеруючі ендартеріїти, тромбоз, артеріосклероз, синдром Х, загальне ожиріння, запалення, імунні захворювання, аутоімунні захворювання, як, наприклад, СНІД, астма, остеопороз, рак, псоріаз, хвороба Альцгеймера, шизофренія та інфекційні захворювання.

Активність сполуки визначали наступним чином:

Тест на активність глікогенфосфорилази а

Вплив сполук на активну форму глікогенфосфорилази (GPa) вимірювали у зворотному напрямі, простежуючи синтез глікогену з глюкозо-1-фосфату за допомогою визначення виділення неорганічного фосфату. Всі реакції здійснювали з повторним вимірюванням у 96 ямкових мікротитраційних планшетах (Half Area Plates, Costar Nr. 3696), причому зміну поглинання вимірювали по утворенню продукту реакції за допомогою лічильника Multiskan Ascent Elisa (Lab systems, Фінляндія) при вказаній нижче довжині хвилі. Щоб виміряти ферментну активність GPa у протилежному напрямі, вимірювали перетворення глюкозо-1-фосфату у глікоген і неорганічний фосфат за загальним методом Енгерса і співр. [Engers H.D., Shechosky S., Madsen N.B., Can. J. Biochem. – 1970. - 48(7). – P.746-754] з наступними модифікаціями: глікогенфосфорилазу а людини (наприклад, з 0,76мг білка/мл (Aventis Pharma Deutschland, GmbH), розчинену у буферному розчині Е (25мМ β-гліцерофосфату, рН 7,0, 1мМ ЕДТА і 1мМ дитіотреїтолу), розбавляли буфером Т (50мМ Нерес, рН 7,0, 100мМ КСІ, 2,5мМ ЕДТА, 2,5мМ MgCl₂·6H₂O) і домішкою 5мг/мл глікогену до концентрації 10мкг білка/мл. Речовини, що тестуються, були приготовані у вигляді 10мМ розчину у ДМСО і розбавлені до концентрації 50 мкМ буферним розчином Т. До 10мкл цього розчину додавали 10мкл глюкози концентрацією 37,5мМ, розчиненої у буферному розчині Т, і 5мг/мл глікогену, а також 10мкл розчину глікогенфосфорилази а людини (10мкг білка/мл) і 20мкг глюкозо-1-фосфату концентрацією 2,5мМ. Нижнє значення активності глікогенфосфорилази а в залежності від речовини, що тестується, визначали шляхом додавання 10мкл буферного розчину Т (0,1% ДМСО). Суміш інкубували 40хв. при кімнатній температурі і вимірювали неорганічний фосфат, що виділяється, за допомо-

гою загального методу Дрюкса і співр. [Drueckes P., Schinzel R., Palm D., Anal Biochem. – 1995. - 230(1). – P.173-177] з наступними модифікаціями 50мкл зупиняючого розчину, що містить 7,3мМ молібдату амонію, 10,9мМ ацетату цинку, 3,6% аскорбінової кислоти, 0,9% ДСН, додавали до 50мкл суміші ферментів. Через 60хв. інкубування при 45°C вимірювали поглинання при 820нм. Для визначення фонового поглинання в окрему насадку додавали зупиняючий розчин безпосередньо після додавання розчину глюкозо-1-фосфату. Даний тест здійснювався при концентрації речовини, що тестується, 10мкМ, щоб визначити відповідне придушення глікогенфосфорилази а речовиною, що тестується, in vitro.

Таблиця 2

Біологічна активність	
Приклад	% інгібування при 10мкМ
1	71
2	85
3	93
4	56
5	80
6	89
7	93
8	96
9	100
10	95
11	95
12	82
13	74
14	70
15	90
16	89
17	75
18	64
19	94
20	85
21	81
22	79
23	59
24	87
25	82
26	81
27	90
28	91
29	72
30	95
31	98
32	98
33	100
34	59
35	94
36	96
37	91
38	103
39	98
40	92
41	101
42	99
43	100
44	101
45	96
46	92
47	98
48	99
49	103
50	108
51	96
52	96
53	93

54	91
55	100
56	96
57	99
58	91
59	92
60	41
61	85
62	59
63	92
64	40
65	56
66	97
67	92
68	54
69	99
70	100
71	95
72	99
73	85
74	47
75	84
76	98
77	96
78	69
79	58
80	65
81	49
82	40
83	34
84	98
85	98
86	99
87	102
88	99
89	102
90	95
91	94
92	95
93	96
94	88
95	96
96	90
97	97
98	95
99	95
100	95
101	100

Порівняльний приклад А показує 3% інгібування при 10мкМ.

З таблиці випливає, що сполуки формули І інгібують активність глікогенфосфорилази а і тому придатні для зниження рівня цукру у крові. Зокрема, сполуки формули І у порівнянні з порівняльним прикладом А виявляють підвищену від 14 до 36 разів активність.

Далі детально описується одержання однієї сполуки, інші сполуки формули І були одержані аналогічно, можливо, із застосуванням звичайного методу захисту груп.

Експериментальна частина

Приклад 1

а) 2-хлорбензоїлізоціанат

1,03г (6,6ммоль) 2-хлорбензаміду суспендували у 3мл дихлорметану. Після додавання 1,17г (9,2ммоль) оксалілхлориду нагрівали 17год. зі зворотним холодильником. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і без подальшого очищення направляли на стадію б.

б) 3-[3-(2,4-дихлорбензоїл)-уреїдо]-4-метоксибензойна кислота 2-хлорбензоїлізоціанат (стадія а) з'єднували з 8мл ацетонітрилу і змішу-

вали з суспензією 1,1г (6ммоль) 4-аміно-3-нітробензойної кислоти у 24мл ацетонітрилу. Нагрівали 3,5год. зі зворотним холодильником, після охолодження осад відфільтровували, промивали ацетонітрилом і сушили у вакуумі. Одержали 1,68г (77%) бажаного продукту.

Температура плавлення - 240°C (розкладання).

Приклад 2

а) 4-[3-(2-хлор-4,5-дифторбензоїл)-уреїдо]-3-трифторметоксибензойна кислота

Одержання сполуки здійснювалося у вигляді реакції в одному реакторі.

30,0г (155,8ммоль) 2-хлор-4,5-дифторбензойної кислоти поміщали в круглодонну колбу об'ємом 1л з газонепроникною механічною мішалкою і дистиляційною насадкою в атмосфері захисного газу. Після додавання 300мл толуолу при перемішуванні додавали 29,01мл тіонілхлориду і одержану суміш нагрівали до 60°C. При 60°C реакційну суміш перемішували ще 1,5год. і потім додавали 0,1мл піридину. Ще через 1,5год. при 60°C з суміші відганяли при нормальному тиску 90мл рідини (максимальна температура бані 125°C). Потім реакційний розчин охолоджували до 20°C і при 20-35°C (охолодження на льодяній бані) вводили газоподібний аміак до насичення розчину. Після цього при 20°C до суміші додавали 160мл ТГФ, а також 120мл деіонізованої води. Водну фазу відділяли, а органічну фазу промивали 5% водним розчином гідрокарбонату натрію. Потім органічну фазу азеотропно сушили шляхом відгону 250мл рідини у вакуумі при 50°C. До охолодженої до 20°C реакційної суспензії додавали 17мл оксалілхлориду. Суміш потім перемішували ще 2год. при 20°C і потім перемішували 4год. при 50°C. З суміші відганяли у вакуумі при 50°C 200мл рідини, потім додавали 200мл толуолу і знову відганяли у вакуумі при 50°C 200мл рідини. Суміш охолоджували до 20°C і змішували з розчином 26,49г (119,8ммоль) 4-аміно-3-(трифторметокси)бензойної кислоти у 75мл ТГФ. Продукт відділяли фільтрацією через скляний нутч-фільтр і сушили у вакуумі при 50°C до постійної ваги. Було одержано 52,6г бажаного продукту.

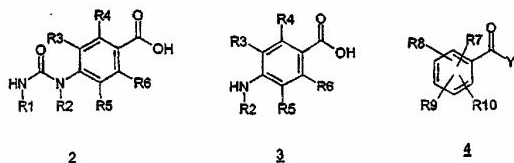
Температура плавлення - 236°C.

б) TRIS-сіль 4-[3-(2-хлор-4,5-дифторбензоїл)-уреїдо]-3-трифторметокси-бензойної кислоти

Суміш 10,0г (22,79ммоль) 4-[3-(2-хлор-4,5-дифторбензоїл)-уреїдо]-3-трифторметоксибензойної кислоти і 3,0г α,α,α-трис-(гідроксиметил)-метиламіну нагрівали у 400мл 2-пропанолу зі зворотним холодильником, доки не утворювався прозорий розчин. Гарячий розчин фільтрували і концентрували до об'єму 310мл. При охолодженні до 20°C продукт кристалізувався з розчину. Було одержано 10,4г бажаного продукту.

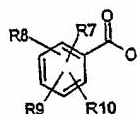
Температура плавлення - 176°C.

Сполуки формули І могли бути одержані шляхом взаємодії сечовини формули 2 або похідних аніліну формули 3 з ароїлізоціанатами, реакційно-здатними похідними кислоти, хлорангідрідами кислоти або ангідридами формули 4,

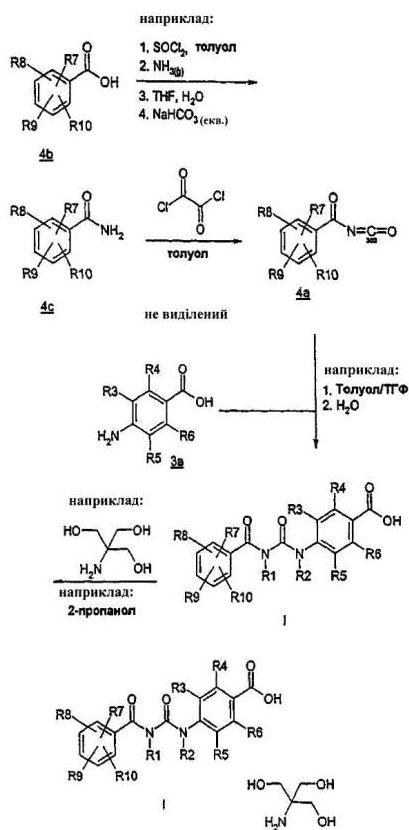


в яких R1-R6 мають вказані вище значення. Одержані у результаті вільні кислоти формули I можуть потім реагувати з відповідними основами з одержанням відповідних фізіологічно переносимих солей сполуки формули I.

Для пояснення: якщо формула 4 є хлорангідридом кислоти, Y означає Cl, якщо 4 являє собою ізоціанат, Y означає N=O, а якщо 4 є ангідридом, Y означає



Переважний спосіб одержання сполуки формули I через ароїлізоціанат 4a, як показано на наступній схемі:



Одержання сполуки I може здійснюватися в одному реакторі, що сильно спрощує промислове виробництво. Для цього сполуку 4b переводять у прийнятному розчиннику, наприклад, толуолі, за допомогою придатних реагентів, як, наприклад, тіонілхлорид або оксалілхлорид, у хлорангідрид кислоти. При цьому у міру потреби для повноти реакції додають прийнятний каталізатор, як, наприклад, піридин, N-метилпіролідон або ДМФ. Після видалення реагентів, що не прореагували (як, наприклад, тіонілхлорид), хлорангідрид кислоти за допомогою придатних реагентів, наприклад, введенням газоподібного аміаку у реакційний розчин або додаванням розчину аміаку у прийнятному розчиннику, як, наприклад, ТГФ, переводять в амід кислоти 4с. Реакційну суміш змішують з такою кількістю води і прийнятного розчинника, як, наприклад, ТГФ, що всі тверді речовини переходять у розчин. Після відділення фаз промивають розчином гідрокарбонату натрію, після чого органічну фазу сушать. Додаванням оксалілхлориду і подальшим нагріванням амід кислоти 4с переводять в ароїлізоціанат 4а. Після видалення оксалілхлориду, що не прореагував, анілін 3а розчиняють у прийнятному розчиннику, як, наприклад, ТГФ, і додають до розчину ароїлізоціанату 4а, причому продукт реакції випадає з розчину в осад. Сполуку формули I відділяють фільтрацією. TRIS-сіль сполуки формули I викристалізовується після розчинення сполуки формули I з TRIS у прийнятному розчиннику, як, наприклад, 2-пропанолі, при кипінні з подальшим охолодженням розчину.