



УКРАЇНА

(19) UA (11) 79300 (13) C2  
(51) МПК

A61P 3/06 (2007.01)

A61P 9/10 (2007.01)

C07D 211/34 (2007.01)

C07D 211/62 (2007.01)

C07D 401/04 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) БІФЕНІЛКАРБОКСАМІДИ, ЗАМІЩЕНІ N-АРИЛПІПЕРИДИНОМ, ЯК ІНГІБІТОРИ СЕКРЕЦІЇ АПОЛІПОПРОТЕЇНУ В

1

2

(21) а200501990

(22) 05.08.2003

(24) 11.06.2007

(86) РСТ/ЕР03/08694, 05.08.2003

(31) 02078309.8

(32) 12.08.2002

(33) EP

(46) 11.06.2007, Бюл. № 8, 2007 р.

(72) Меерпоель Лівен, ВЕ, Бакс Лео Якобус, ВЕ,  
Ревенс Петер Вальтер, ВЕ

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., ВЕ

(56) WO 02 081460 A 17.10.2002

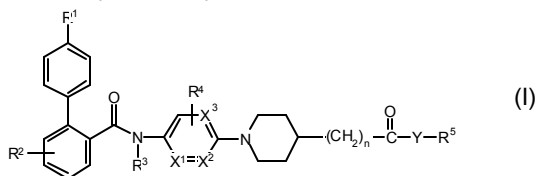
WO 01 97810 A 27.12.2001

WO 01 96327 A 20.12.2001

WO 00 32582 A 08.06.2000

WO 02 20501 A 14.03.2002

(57) 1. Сполука формули (I)



її N-оксиди, адитивні солі, фармацевтично прийнятні кислоти та стереохімічно ізомерні форми, в якій R<sup>1</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл, галоген або полігалоC<sub>1-4</sub>алкіл;

R являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл, галоген або полігалоC<sub>1-4</sub>алкіл;

R<sup>3</sup> являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл;

R<sup>4</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл або галоген;

n означає нуль або 1;

X<sup>1</sup> та X<sup>2</sup> або обидва являють собою вуглець, або, коли один з X<sup>1</sup> або X<sup>2</sup> являє собою азот, інший з X<sup>1</sup> або X<sup>2</sup> являє собою вуглець;

X<sup>3</sup> являє собою вуглець або азот, за умови, що тільки один з X<sup>1</sup> або X<sup>2</sup> являє собою азот;

Y являє собою O або NR, де R являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл; та

R<sup>5</sup> являє собою водень; C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений C<sub>1-4</sub>алкокси, ціано, полігалоC<sub>1-4</sub>алкілом

або арилом; C<sub>2-6</sub>алкеніл, необов'язково заміщений арилом; C<sub>3-6</sub>алкініл, необов'язково заміщений арилом; арил або гетероарил;

арил являє собою феніл; феніл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з нітро, азидо, ціано, галогену, гідрокси, C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, C<sub>1-4</sub>алкілокси, полігалоC<sub>1-6</sub>алкілу, аміно, моно- або ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміно;

гетероарил являє собою піридиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, триазиніл, триазоліл, імідазоліл, піразоліл, тiazоліл, іzотiazоліл, оксазоліл, піроліл, фураніл або тієніл; та необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з нітро, азидо, ціано, галогену, гідрокси, C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, C<sub>1-4</sub>алкілокси, полігалоC<sub>1-6</sub>алкілу, аміно, моно- або ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміно.

2. Сполука за пунктом 1, в якій X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> та X<sup>3</sup> являють собою вуглець.

3. Сполука за пунктом 1, в якій X<sup>1</sup> являє собою вуглець, X<sup>2</sup> являє собою азот та X<sup>3</sup> являє собою вуглець.

4. Сполука за пунктом 1, в якій X<sup>1</sup> являє собою азот, X<sup>2</sup> являє собою вуглець та X<sup>3</sup> являє собою вуглець.

5. Сполука за будь-яким з пунктів 1-4, в якій n означає нуль.

6. Сполука за будь-яким з пунктів 1-4, в якій n означає 1.

7. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний носій та терапевтично активну кількість сполуки за будь-яким з пунктів 1-6.

8. Спосіб виготовлення фармацевтичної композиції за пунктом 7, в якому терапевтично активну кількість сполуки за будь-яким з пунктів 1-6 ретельно змішують з фармацевтично прийнятним носієм.

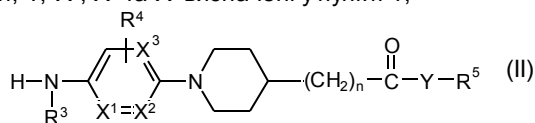
9. Сполука за будь-яким з пунктів 1-6 для використання як лікарського засобу.

(13) C2

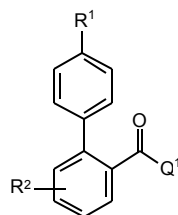
(11) 79300

(19) UA

10. Спосіб одержання сполуки формули (I), в якому а) проміжну сполуку формули (II), в якій  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $n$ ,  $Y$ ,  $X^1$ ,  $X^2$  та  $X^3$  визначені у пункті 1,



піддають реакції з біфенілкарбоною кислотою або галогенідом, що мають формулу (III), в якій  $R^1$  та  $R^2$  визначено у формулі (I) та  $Q^1$  вибрано з гідроксиди та галогену, в принаймні одному реакційно-інертному розчиннику та, необов'язково, в присутності прийнятної основи;



або б) сполуки формули (I) перетворюють одна в одну відомими реакціями перетворення; або, якщо бажано, сполуку формули (I) перетворюють в адитивну сіль кислоти, або навпаки, адитивну сіль кислоти сполуки формули (I) перетворюють в вільну основну форму за допомогою лугу; та, якщо бажано, одержують їх стереохімічно ізомерні форми.

Даний винахід відноситься до нових сполук біфенілкарбоксамідів, заміщених N-арилпіперидином, які мають аполіпопротеїн В інгібуючу активність та супутню ліпідознижуючу активність. Винахід, крім того, відноситься до способів одержання таких сполук, фармацевтичних композицій, що містять згадані сполуки, та також до застосування згаданих сполук як лікарських засобів для лікування гіперліпідемії, ожиріння та діабету типу II.

Ожиріння є причиною численних серйозних проблем зі здоров'ям у дорослих, таких як розвиток діабету та хвороби серця. Крім того, ідея втрати ваги набуває поширення серед дедалі більшої частини людського населення.

Причинний зв'язок між гіперхолестеролемією, особливо, пов'язаною із підвищеними концентраціями у плазмі ліпопротеїнів низької густини (надалі позначається як LDL) та ліпопротеїнів дуже низької густини (надалі позначається як VLDL), та передчасним атеросклерозом та/або серцево-судинними захворюваннями є зараз загальновідомим. Проте, на сьогоднішній день для лікування гіперліпідемії доступне обмежене число лікарських засобів.

Лікарські засоби, що переважно використовуються для лікування гіперліпідемії, включають смоли, які утворюють комплекси з жовчною кислотою, як наприклад холестирамін та коlestипол, похідні фібринової кислоти, такі як безафібрат, клофібрат, фенофібрат, ципрофібрат та гемфіброзил, нікотинова кислота та інгібітори синтезу холестерину, як наприклад інгібітори HMG Ко-ензим-А редуктази. Все ще зберігається потреба в нових ліпідознижуючих агентах з поліпшеною ефективністю та/або таких, які діють за іншими механізмами, ніж вище згадані лікарські засоби.

Ліпопротеїни плазми є розчинними у воді високомолекулярними комплексами, утвореними з ліпідів (холестерин, тригліцерид, фосфоліпіди) та аполіпопротеїнів. П'ять основних класів ліпопротеїнів, які відрізняються пропорцією ліпідів та типом аполіпопротеїну, які всі утворюються в печінці та/або кишечнику, були визначені згідно до їх гус-

тини (вимірюваної ультрацентрифугуванням). Вони включають LDL, VLDL, ліпопротеїни проміжної густини (надалі позначається як IDL), ліпопротеїни високої густини (надалі позначається як HDL) та хіломікрони. Було ідентифіковано десять головних аполіпопротеїнів плазми людини. VLDL, який секретується печінкою та містить аполіпопротеїн В (надалі позначається як Апо-В), зазнає деградації до LDL, які переносять від 60 до 70% загальної сироватки холестерину. Апо-В є також головним протеїновим компонентом LDL. Підвищений LDL-холестерин в сироватці, спричинений надлишковим синтезом або зниженням метаболізмом, причинно пов'язаний з атеросклерозом. На відміну від них, ліпопротеїни високої густини (надалі позначається як HDL), які містять аполіпопротеїн А1, мають захисний ефект та зворотно пропорційно співвідносяться з ризиком коронарної хвороби серця. Таким чином, співвідношення HDL/LDL є прийнятним методом оцінювання атерогенного потенціалу ліпідного профілю плазми індивідуума.

Дві ізоформи аполіпопротеїну (апо) В - апо В-48 та апо В-100, - є важливими протеїнами в метаболізмі ліпопротеїнів людини. Апо В-48, так названий, тому що має вигляд приблизно 48% розміру апо В-100 на поліакриламідних гелях додецилсульфату натрію, синтезується кишечником людини. Апо В-48 є необхідним для сукупності хіломікронів і, таким чином, відіграє обов'язкову роль в кишковій абсорбції дієтичних жирів. Апо В-100, який виробляється в печінці людей, потрібен для синтезів та секреції VLDL. LDL, які містять приблизно 2/3 холестерину в плазмі людини, є продуктами метаболізму VLDL. Апо В-100 - це фактично єдиний протеїновий компонент LDL. Підвищені концентрації апо В-100 та холестерину LDL в плазмі є визначеними чинниками ризику розвитку атеросклеротичного коронарного розладу артерії.

Велика кількість генетичних та набутих хвороб може привести до гіперліпідемії. Вони можуть бути класифіковані в первинні та вторинні гіперліпідемічні стани. Найпоширенішими причинами вторинних гіперліпідемій є діабетичний меліт, зловжи-

вання алкоголем, наркотиками, гіпотирозидизм, хронічна ниркова недостатність, нефротичний синдром, холестаза та булімія. Первинні гіперліпідемії були також класифіковані в звичайну гіперхолестеролемію, спадкову комбіновану гіперліпідемію, спадкову гіперхолестеролемію, залишкову гіперліпідемію, хіломікронемічний синдром та спадкову гіпертригліцеридемію.

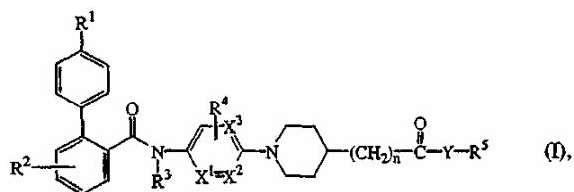
Мікросомальний протеїн перенесення тригліцеридів (надалі позначається як MTP) відомий як каталізатор транспорту тригліцериду та ефіру холестерину, переважно до фосфоліпідів, таких як фосфатидилхолін. В роботі [D.Sharp et al., Nature (1993) 365:65] було продемонстровано, що дефект, що викликає абеталіпопротеїнемію, знаходиться в гені MTP. Це вказує на те, що MTP є необхідним для синтезу Апо В-вмістних ліпопротеїнів, як наприклад VLDL, попередника LDL. Таким чином слідує, що інгібітор MTP буде інгібувати синтез VLDL та LDL, тим самим знижуючи рівні VLDL, LDL, холестерину та тригліцериду в людині.

Однією з цілей даного винаходу є забезпечення поліпшення лікування хворих, які страждають від ожиріння або атеросклерозу, особливо коронарного атеросклерозу, і загалом від порушень, які пов'язані з атеросклерозом, таких як ішемічна хвороба серця, захворювання периферичних судин та захворювання церебральних судин. Іншою метою даного винаходу є викликання регресії атеросклерозу та інгібування його клінічних наслідків, особливо захворюваності та смертності.

Інгібітори MTP були розкриті в [WO-00/32582, WO-01/96327 та WO-02/20501].

Даний винахід базується на несподіваному відкритті, що клас нових біфенілкарбоксамідів, заміщених N-арилпіперидином, діють як селективні інгібітори MTP, тобто, вони здатні селективно блокувати MTP на рівні стінок кишечника у ссавців, та, таким чином, є перспективними кандидатами на лікарський засіб, зокрема, для лікування гіперліпідемії. Даний винахід додатково пропонує декілька способів одержання таких біфенілкарбоксамідів, заміщених N-арилпіперидином, і також фармацевтичні композиції, що містять такі сполуки. До того ж, винахід пропонує певну кількість нових сполук, які є придатними як проміжні сполуки для одержання терапевтично активних біфенілкарбоксамідів, заміщених N-арилпіперидином, а також способи одержання таких проміжних сполук. Зрештою, винахід пропонує спосіб лікування станів, вибраних з атеросклерозу, панкреатиту, ожиріння, гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії, гіперліпідемії, діабету та діабету типу II, який полягає у введенні терапевтично активних біфенілкарбоксамідних сполук ссавцю.

Даний винахід відноситься до групи нових сполук формули (I)



їх N-оксидів, адитивних солей фармацевтично прийнятних кислот та стереохімічно ізомерних форм, де

R<sup>1</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл, галоген або полігалоC<sub>1-4</sub>алкіл;

R<sup>2</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл, галоген або полігалоC<sub>1-4</sub>алкіл;

R<sup>3</sup> являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл;

R<sup>4</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл або галоген;

n означає нуль або 1;

X<sup>1</sup> та X<sup>2</sup> або обидва являють собою вуглець, або, коли один з X<sup>1</sup> або X<sup>2</sup> являє собою азот, інший з X<sup>1</sup> або X<sup>2</sup> являє собою вуглець;

X<sup>3</sup> являє собою вуглець або азот, за умови, що тільки один з X<sup>1</sup> або X<sup>2</sup> являє собою азот;

Y являє собою O або NR<sup>6</sup>, де R<sup>6</sup> являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл; та

R<sup>5</sup> являє собою водень; C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений C<sub>1-4</sub>алкокси, ціано, полігалоC<sub>1-4</sub>алкілом або арилом; C<sub>2-6</sub>алкеніл, необов'язково заміщений арилом; C<sub>3-6</sub>алкініл, необов'язково заміщений арилом; арил або гетероарил;

арил являє собою феніл; феніл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з нітро, азидо, ціано, галогену, гідрокси, C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, C<sub>1-4</sub>алкілокси, полігалоC<sub>1-6</sub>алкілу, аміно, моно- або ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміно;

гетероарил являє собою піридиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, триазиніл, триазоліл, імідазоліл, піразоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, піроліл, фураніл або тієніл; та необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з нітро, азидо, ціано, галогену, гідрокси, C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, C<sub>1-4</sub>алкілокси, полігалоC<sub>1-4</sub>алкілу, аміно, моно- або ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміно.

Як використовувалось у попередніх визначеннях:

- термін "галоген" є загальною назвою по відношенню до фтору, хлору, бром та йодо;

- термін "C<sub>1-4</sub>алкіл" означає насичені вуглеводневі радикали з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що мають від 1 до 4 атомів вуглецю, такі як, наприклад, метил, етил, пропіл, н-бутил, 1-метилетил, 2-метилпропіл, 1,1-диметилетил та їм подібні;

- термін "C<sub>1-6</sub>алкіл" включає C<sub>1-4</sub>алкільні радикали (як визначено вище) та їх вищі гомологи, які містять 5 або 6 атомів вуглецю, такі як, наприклад, 2-метилбутил, н-пентил, диметилпропіл, н-гексил, 2-метилпентил, 3-метилпентил та їм подібні;

- термін "полігалоC<sub>1-4</sub>алкіл" визначено як полігалогензаміщений C<sub>1-4</sub>алкіл, зокрема C<sub>1-4</sub>алкіл (як визначено вище), заміщений від 2 до 6 атомами галогену, як наприклад, дифторметил, трифторметил, трифторетил та їм подібні;

- термін "C<sub>2-6</sub>алкеніл" означає ненасичені вуглеводневі радикали з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що мають від 2 до 6 атомів вуглецю, такі як, наприклад, етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл або гексеніл;

- термін "C<sub>3-6</sub>алкініл" означає вуглеводневі радикали з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містять один потрійний зв'язок та мають від 3 до 6

атомів вуглецю, такі як, наприклад, 2-пропініл, 3-бутиніл, 2-бутиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 3-метил-2-бутиніл, 3-гексиніл, 2-гексиніл та їм подібні;

- термін "C<sub>1-4</sub>алкіламіно" означає радикали, які містять первинну аміногрупу та мають від 1 до 6 атомів вуглецю, такі як, наприклад, метиламіно, етиламіно, пропіламіно, ізопропіламіно, бутиламіно, ізобутиламіно та їм подібні;

- термін "ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміно" означає радикали, які містять вторинну аміногрупу та мають від 1 до 6 атомів вуглецю, такі як, наприклад, диметиламіно, діетиламіно, дипропіламіно, діізопропіламіно, N-метил-N'-етиламіно, N-етил-N'-пропіламіно та їм подібні.

Під адитивними солями фармацевтично прийнятних кислот, як згадано вище, маються на увазі терапевтично активні адитивні сольові форми нетоксичних кислот, які можуть утворювати сполуки формули (I). Адитивні солі фармацевтично прийнятних кислот прийнятно можуть бути одержані шляхом обробки основної форми відповідною кислотою. Відповідні кислоти включають, наприклад, неорганічні кислоти, наприклад, галогеноводневі кислоти, а саме хлороводневу або бромоводневу кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту та подібні кислоти; або органічні кислоти, такі як, наприклад, оцтова кислота, пропіонова кислота, гідроксіоцтова кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, щавлева (тобто етандикарбонова) кислота, малінова кислота, бурсинова (тобто бутандикарбонова) кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, яблучна кислота, винна кислота, лимонна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, цикламінова кислота, саліцилова кислота, п-аміносаліцилова, памоїнова кислота та подібні кислоти.

І навпаки, вказані сполуки із форми адитивної солі з кислотою можуть бути переведені в форму вільної основи взаємодією з прийнятною основою.

Термін "адитивні солі", як вказано вище, також включає сольвати та сольватні форми, які здатні утворювати сполуки формули (I). Прикладами таких сольватів є гідрати, алкоголяти та їм подібні.

Під N-оксидними формами сполук формули (I), які можуть бути одержані відомими способами, слід розуміти ті сполуки формули (I), в яких атом азоту окислено до N-оксиду.

Термін "стереохімічно ізомерні форми", як тут він використовується, визначає всі можливі ізомерні форми, які можуть утворювати сполуки формули (I). Якщо інше не вказано або не визначено, то хімічні формули сполук вказують на суміш всіх можливих стереохімічно ізомерних форм, вказані суміші містять всі діастереоізомери та енантіомери основної молекулярної структури. Зокрема, хіральні центри можуть мати R- або S-конфігурацію; замісники на бівалентних циклічних (частково) насичених радикалах можуть мати або цис-, або транс-конфігурацію. Якщо інше не вказано або не визначено, то хімічні формули сполук вказують на суміш всіх можливих стереохімічно ізомерних форм, вказані суміші містять всі діастереоізомери та енантіомери основної молекулярної структури. Те ж саме стосується проміжних сполук, описаних

в даній заявці, які використовуються для одержання кінцевих продуктів формули (I).

Терміни цис- та транс- використовуються в даній заявці відповідно до номенклатури Chemical Abstracts та вказують положення замісників відносно кільцевого фрагменту.

Абсолютна стереохімічна конфігурація сполук формули (I) та проміжних сполук, що використовуються для їх одержання, може легко бути визначена фахівцем в цій області, використовуючи відомі методи, такі як, наприклад, рентгенографічна дифракція.

До того ж, деякі сполуки формули (I) та деякі з проміжних сполук, що використовуються для їх одержання, можуть проявляти поліморфізм. Слід розуміти, що даний винахід включає в себе будь-які поліморфні форми, що мають властивості, які є корисними в лікуванні станів, відзначених вище.

Цікавою групою сполук є такі сполуки формули (I), де застосовують одне або більше з наступних обмежень:

- a) R<sup>1</sup> являє собою трет-бутил або трифторметил;
- b) R<sup>2</sup> являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл;
- c) R<sup>3</sup> являє собою водень;
- d) R<sup>4</sup> являє собою водень;
- e) R<sup>5</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>алкіл або C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений фенілом.

Першою особливою групою сполук є сполуки формули (I), в яких X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> та X<sup>3</sup> являють собою вуглець.

Другою особливою групою сполук є сполуки формули (I), в яких X<sup>1</sup> являє собою вуглець, X<sup>2</sup> являє собою азот та X<sup>3</sup> являє собою вуглець.

Третьою особливою групою сполук є сполуки формули (I), в яких X<sup>1</sup> являє собою азот, X<sup>2</sup> являє собою вуглець та X<sup>3</sup> являє собою вуглець.

Четвертою особливою групою сполук є сполуки формули (I), в яких X<sup>1</sup> являє собою вуглець, X<sup>2</sup> являє собою азот та X<sup>3</sup> являє собою азот.

П'ятою особливою групою сполук є сполуки формули (I), в яких n означає нуль.

Шостою особливою групою сполук є сполуки формули (I), в яких n означає 1.

Першою переважною групою сполук є сполуки формули (I), в яких R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>алкіл або трифторметил; R<sup>2</sup> являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл; R<sup>3</sup> являє собою водень; R<sup>4</sup> являє собою водень; R<sup>5</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>алкіл або C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений фенілом; n означає нуль; та X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> та X<sup>3</sup> являють собою вуглець.

Другою переважною групою сполук є сполуки формули (I), в яких R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>алкіл або трифторметил; R<sup>2</sup> являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл; R<sup>3</sup> являє собою водень; R<sup>4</sup> являє собою водень; R<sup>5</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>алкіл або C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений фенілом; n означає 1; та X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> та X<sup>3</sup> являють собою вуглець.

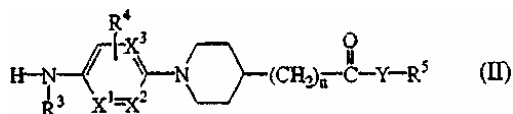
Третьою переважною групою сполук є сполуки формули (I), в яких R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>алкіл або трифторметил; R<sup>2</sup> являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл; R<sup>3</sup> являє собою водень; R<sup>4</sup> являє собою водень; R<sup>5</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>алкіл або C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений фенілом; n означає нуль; та X<sup>3</sup> являє собою вуглець і X<sup>1</sup> або X<sup>2</sup> являє собою азот, та інший з X<sup>1</sup> або X<sup>2</sup> являє собою вуглець.

Четвертою переважною групою сполук є сполуки формули (I), в яких  $R^1$  являє собою  $C_{1-4}$ алкіл або трифторметил;  $R^2$  являє собою водень або  $C_{1-4}$ алкіл;  $R^3$  являє собою водень;  $R^4$  являє собою водень;  $R^5$  являє собою  $C_{1-4}$ алкіл або  $C_{1-4}$ алкіл, заміщений фенілом;  $n$  означає 1;  $X^3$  являє собою вуглець і  $X^1$  або  $X^2$  являє собою азот, та інший з  $X^1$  або  $X^2$  являє собою вуглець.

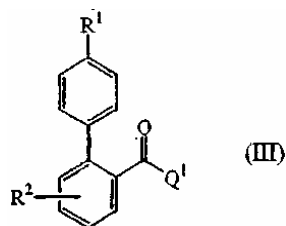
Першою більш переважною групою сполук є одна з переважних груп сполук, в яких  $Y$  являє собою O.

Другою більш переважною групою сполук є одна з переважних груп сполук, в яких  $Y$  являє собою NH.

Першим способом одержання сполук формули (I) є спосіб, в якому проміжну сполуку формули (II)

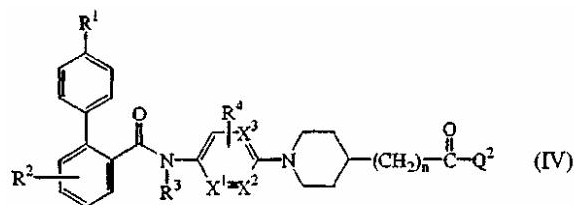


в якій  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $n$ ,  $Y$ ,  $X^1$ ,  $X^2$  та  $X^3$  визначено у формулі (I), піддають реакції з біфенілкарбоною кислотою або галогенідом, що мають формулу (III)



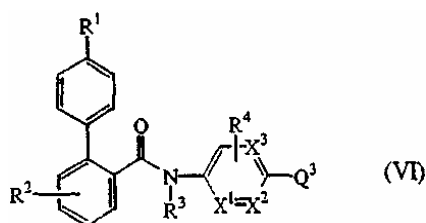
в якій  $R^1$  та  $R^2$  визначено у формулі (I) та  $Q^1$  вибрано з гідрокси та галогену, в, принаймні, одному реакційно-інертному розчиннику та, необов'язково, в присутності прийнятної основи, згаданий спосіб надалі необов'язково включає перетворення сполуки формули (I) в її адитивну сіль, та/або одержання її стереохімічно ізомерних форм. У випадку, коли  $Q^1$  являє собою гідрокси, може бути прийнятною активація біфенілкарбоною кислоти формули (III) шляхом додавання ефективною кількості промотору реакції. Необмежуваними прикладами таких промоторів реакції є карбонілдіімідазол, дііміди, як наприклад  $N,N'$ -дициклогексилкарбодіілід (DCC) або 1-етил-3-(3'-диметиламінопропіл)карбодіілід (ECC), та їх функціональні похідні. Для цього ацилювання вважають за краще використовувати полярний апротонний розчинник, такий як, наприклад, дихлорметан. Прийнятними основами для проведення цього першого способу є третинні аміни, як наприклад триетиламін, триізопропіламін та їм подібні. Прийнятними температурами для проведення першого способу винаходу є звичайно діапазон з приблизно  $20^\circ\text{C}$  до приблизно  $140^\circ\text{C}$ , залежно від конкретного розчинника, що використовується, та найбільш часто є температурою кипіння відповідного розчинника.

Другим способом одержання сполук біфенілкарбоксаміду за винаходом є спосіб, в якому проміжну сполуку формули (IV)

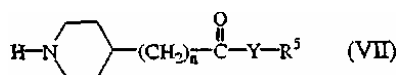


в якій  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $n$ ,  $X^1$ ,  $X^2$  та  $X^3$  визначено у формулі (I) та  $Q^2$  вибрано з галогену та гідрокси, піддають реакції з проміжною сполукою (V) формули  $R^5-Y-H$ , в якій  $R^5$  та  $Y$  визначено у формулі (I), в, принаймні, одному реакційно-інертному розчиннику та, необов'язково, в присутності, принаймні, одного прийнятного сполучального реагенту та/або прийнятної основи, згаданий спосіб надалі необов'язково включає перетворення сполук формули (I) в її адитивну сіль, та/або одержання її стереохімічно ізомерних форм. У випадку, коли  $Q^2$  являє собою гідрокси, може бути прийнятною активація карбонової кислоти формули (IV) шляхом додавання ефективною кількості промотору реакції. Не обмежуваними прикладами таких промоторів реакції є карбонілдіімідазол, дііміди, як наприклад DCC, ECC, гідроксибензотриазол, бензотриазол-1-іл-N-окситріс-(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат (BOP), тетрапіролідинофосфонію гексафторфосфат, бромотрипіролідинофосфонію гексафторфосфат, або їх функціональні похідні, такі як описані в ["Solid-Phase Synthesis: A Practical Guide", під редакцією Steven A. Kates та Fernando Albericio, Marcel Dekker, Inc., 2000 (ISBN: 0-8247-0359-6) на сторінках 306-319].

Третім способом одержання сполук біфенілкарбоксаміду за винаходом є спосіб, в якому проміжну сполуку формули (VI)



в якій  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X^1$ ,  $X^2$  та  $X^3$  визначено у формулі (I) та  $Q^3$  вибрано з галогену,  $B(OH)_2$ , алкілборонатів та їх циклічних аналогів, піддають реакції з реагентом, що має формулу (VII)

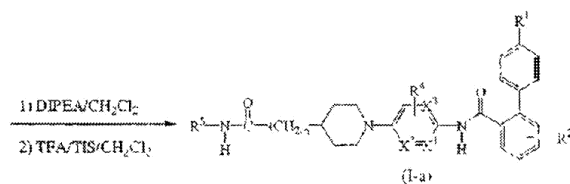
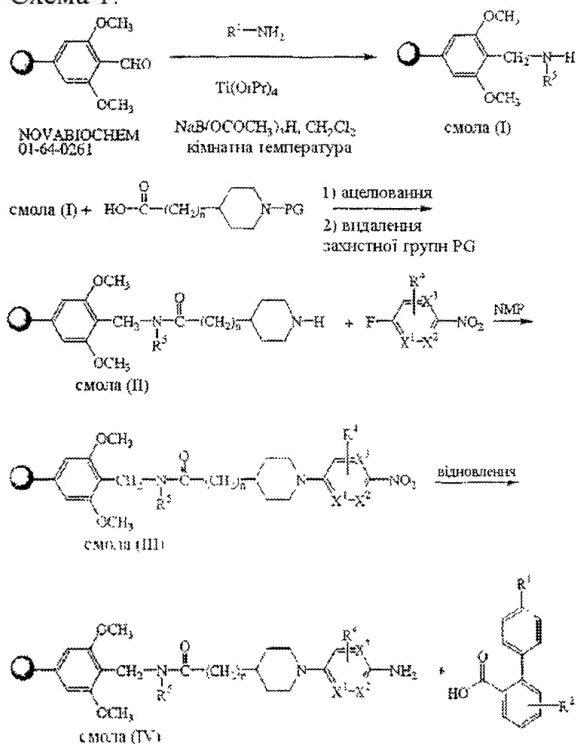


в якій  $n$ ,  $Y$  та  $R^5$  визначено у формулі (I), в, принаймні, одному реакційно-інертному розчиннику та необов'язково в присутності, принаймні, одного перехідного металічного сполучального реагенту, та/або, принаймні, одного прийнятного ліганду, згаданий спосіб надалі необов'язково включає перетворення сполук формули (I) в її адитивну сіль, та/або одержання її стереохімічно ізомерних форм. Цей тип реакції відомий з рівня техніки як реакція Бухвальда, прийнятними

металічними сполучальними реагентами та/або прийнятними лігандами є, наприклад, сполуки палладію, такі як тетра(трифенілфосфін) палладію, трис(дифеніліден)ацетон дипалладію, 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (BINAP) та їм подібні, вони можуть бути знайдені, наприклад, в [Tetrahedron Letters, (1996), 37(40), 7181-7184 та J. Am. Chem. Soc., (1996), 118:7216]. Якщо  $Q^3$  являє собою  $B(OH)_2$ , алкілборонат або їх циклічний аналог, тоді слід використовувати ацетат міді як сполучальний реагент, відповідно [Tetrahedron Letters, (1998), 39:2933-6].

Сполуки формули (I-a), визначені як сполуки формули (I), в якій Y являє собою NH та  $R^3$  являє собою водень, можуть бути одержані, використовуючи методи твердофазових синтезів, як зображено на Схемі 1 нижче. Взагалі, твердофазові синтези включають реагування проміжної сполуки в синтесах з полімерним носієм. Ця проміжна сполука на полімерному носії може бути потім використана в цілому ряді стадій синтезів. Після кожної стадії домішки видаляють шляхом фільтрування смоли та багаторазового промивання її різними розчинниками. На кожній стадії смола може бути відщеплена для проведення реакції з різними проміжними сполуками на наступній стадії, що дозволяє проводити синтези великої кількості сполук. Після останньої стадії способу смолу обробляють реагентом або певним способом відщеплюють смолу від зразка сполуки. Більш детальне пояснення методик, що використовуються в твердофазовій хімії, описано в, наприклад, ["Handbook of Combinatorial Chemistry: Drugs, Catalysts, Materials" під редакцією K. C. Nicolaou, R. Hanko та W. Hartwig, томи 1 та 2, Wiley (ISBN: 3-527-30509-2)].

Схема 1:



Скорочення, що використовується в Схемі 1, пояснені в Експериментальній частині. Замісники  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , n, Y,  $X^1$ ,  $X^2$  та  $X^3$  є такими, як визначено для сполук формули (I). PG означає захисну групу, таку як, наприклад  $C_1$ -алкілоксикарбоніл, фенолметилоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, 9-фторенілметоксикарбоніл (Fmoc) та їм подібні.

Сполуки формули (I-b), визначені як сполуки формули (I), в якій  $R^3$  являє собою водень, можуть бути одержані шляхом твердофазових синтезів, як зображено на Схемі 2.



Сполуки формули (I), одержані описаними вище способами, можуть бути синтезовані у формі рацемічних сумішей енантімерів, які можуть бути розділені один від одного відповідними способами, відомими з рівня техніки. Рацемічні сполуки формули (I) можуть бути перетворені в сольові форми відповідних діастереоізомерів реакцією з прийнятною хіралною кислотою. Згадані сольові форми діастереоізомерів потім розділяють, наприклад, селективною або фракційною кристалізацією та енантімери виділяють лугом. Альтернативний метод розділення енантімерних форм сполук формули (I) включає в себе рідинну хроматогра-

фію, використовуючи хіральну стаціонарну фазу. Згадані чисті стереохімічно ізомерні форми можуть також бути отримані з відповідних чистих стереохімічно ізомерних форм відповідних вихідних речовин, за умови, що реакція відбувається стереіндивідуально. Переважно, якщо бажано отримати конкретний стереоізомер, згадану сполуку синтезують стереоіндивідуальними способами одержання. В цих способах переважно будуть використовувати енантіомерно чисті вихідні речовини.

Біфенілкарбоксаміди, заміщені N-арилпіперидином, формули (I), N-оксидні форми, фармацевтично прийнятні солі та їх стереоізомерні форми мають позитивну активність інгібування аполіпопротеїну В та супутню ліпідознижуючу активність. Таким чином, дані сполуки є корисними як лікарські засоби, особливо в способі лікування хворих, що страждають від гіперліпідемії, ожиріння, атеросклерозу або діабету типу II. Зокрема, сполуки за даним винаходом можуть бути використані для виробництва лікарських засобів для лікування розладів, викликаних надлишком ліпопротеїнів дуже низької густини (VLDL) або ліпопротеїнів низької густини (LDL), та особливо розладів, викликаних холестеринном, пов'язаним із вказаними VLDL та LDL.

Принциповий механізм дії сполук формули (I) полягає в залученні інгібування активності МТР (мікосомальний протеїн перенесення тригліцеридів) в гепатоцитах та епітеліальних клітинах кишечника, що призводить до зниження VLDL та продукування хіломікронів, відповідно. Це новий та інноваційний підхід до гіперліпідемії, і очікується зниження LDL-холестерину та тригліцеридів шляхом зниження продукування VLDL у печінці та кишкового продукування хіломікронів.

Велика кількість генетичних та придбаних хвороб може привести до гіперліпідемії. Вони можуть бути класифіковані в первинні та вторинні гіперліпідемічні стани. Найпоширенішими причинами вторинних гіперліпідемій є діабетичний меліт, зловживання алкоголем, наркотиками, гіпотирозидизм, хронічна ниркова недостатність, нефротичний синдром, холестаза та булімія. Первинними гіперліпідеміями є загальна гіперхолестеролемія, спадкова комбінована гіперліпідемія, спадкова гіперхолестеролемія, залишкова гіперліпідемія, хіломікронемічний синдром та спадкова гіпертригліцеридемія. Сполуки за даним винаходом можуть також бути використані для попередження або лікування хворих, які страждають від ожиріння або атеросклерозу, особливо коронарного атеросклерозу, і загалом від порушень, які пов'язані з атеросклерозом, таких як ішемічна хвороба серця, захворювання периферичних судин та захворювання церебральних судин. Дані сполуки можуть викликати регресію атеросклерозу та інгібування клінічних наслідків атеросклерозу, особливо захворюваності та смертності.

Зважаючи на корисність сполук формули (I), слід вважати, що даний винахід також пропонує спосіб лікування теплових тварин, включаючи людину (загалом названих в даній заявці хворими), що страждають від розладів, викликаних надлишком ліпопротеїнів дуже низької густини (VLDL) або ліпопротеїнів низької густини (LDL), та особ-

ливо розладів, викликаних холестеринном, пов'язаним із вказаними VLDL та LDL. Отже, пропонується спосіб лікування для полегшення стану хворих, які страждають від станів, таких як, наприклад, гіперліпідемія, ожиріння, атеросклероз або діабет типу II.

Ало В-48, що синтезується кишечником, є необхідним для сукупності хіломікронів та, таким чином, відіграє обов'язкову роль в кишковій абсорбції дієтичних жирів. Даний винахід пропонує біфенілкарбоксамідні сполуки, які діють, як селективні інгібітори МТР на рівні стінки кишечника.

Додатково даний винахід включає фармацевтичні композиції, які містять, принаймні, один фармацевтично прийнятний носій та терапевтично ефективну кількість біфенілкарбоксаміду, заміщеного N-арилпіперидином, сполуки формули (I).

Для приготування фармацевтичної композиції за даним винаходом, комбінують ефективну кількість сполуки формули (I), як активного інгредієнту, у формі основи або адитивної солі з кислотою, при ретельному перемішуванні з, принаймні, одним фармацевтично прийнятним носієм, який може приймати величезну кількість форм в залежності від форми приготування, необхідної для призначення. Такі фармацевтичні композиції, бажано у формі одиної дози, підходять, переважно, для орального призначення, ректального призначення, підшкірного призначення або парентеральних ін'єкцій.

Наприклад, при приготуванні композицій у формі оральної дози, можуть використовуватися будь-які звичайні рідкі фармацевтичні носи, такі як, наприклад, вода, гліколи, масла, спирти та інше у випадку оральних рідких препаратів, таких як суспензії, сиропи, еліксири та розчини, або тверді фармацевтичні носи, такі як, крохмалі, сахара, каолін, змашувальні речовини, зв'язуючі речовини, агенти дезінтеграції і інше у випадку порошків, пілюль, капсул і таблеток. В зв'язку з легкістю призначення таблеток та капсул являють собою найбільш переважні оральні форми одиної дози, у випадку яких звичайно використовують тверді фармацевтичні носії. Для парентеральних композицій фармацевтичний носій зазвичай буде складатися зі стерильної води, принаймні велика їх частина, хоча можуть бути введені і активні інгредієнти, що підвищують розчинність. Наприклад, можуть бути приготовані розчини для ін'єкцій, в яких носи складаються з розчину солі, розчину глюкози, або суміші розчину солі і розчину глюкози. Суспензії для ін'єкцій можуть бути приготовані на основі придатних рідких носіїв, суспендувальних агентів, тощо. В композиціях для підшкірного призначення фармацевтичний носій може необов'язково містити проникаючий агент та/або прийнятний зволожуючий агент, необов'язково у сполученні з придатними добавками будь-якої природи в незначній кількості, які не викликають будь-якого значного подразнюючого впливу на шкіру. Такі добавки можуть вибиратися, щоб полегшувати введення активного інгредієнту через шкіру, та/або є допоміжними для приготування бажаної композиції. Такі місцеві композиції можуть бути призначені різними шляхами, наприклад, трансдермальним пластирем, шляхом локального нанесення на шкіру та

намазуванням. Адитивні солі сполук формули (I) завдяки їх підвищеній розчинності у воді порівняно з відповідною основною формою, очевидно більш придатні для приготування водних композицій.

Особливо зручно приготування фармацевтичних композицій за даним винаходом у формі одиначної дози для полегшення призначення та одиначності доз. "Форма одиначної дози", використана у заявці, відноситься до фізично дискретних одинач, придатних як разові дози, причому кожна одинач містить зумовлену кількість активного інгредієнту, розраховану для забезпечення бажаного терапевтичного ефекту у поєднанні з необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами таких форм одиначної дози є таблетки (у тому числі серцевинні та вкриті оболонкою таблетки), капсули, пілюлі, пакети порошку, брикети, розчини або суспензії для ін'єкцій, дози в чайних та столових ложках та їм подібні, та їх різноманітні різновиди.

Для орального призначення фармацевтичної композиції за даним винаходом можуть бути у формі твердої дози, наприклад, таблетки (як для ковтання, так і для жування), капсули або гелеві капсули, одержані звичайними засобами з фармацевтично прийнятними ексципієнтами та носіями, такими як, зв'язуючі агенти (наприклад пептизований маїсовий крохмаль, полівінілпіролідон, гідроксипропілметилцелюлоза та інше), наповнювачі (наприклад лактоза, мікрористалічна целюлоза, фосфат кальцію та інше), змащувальні речовини (наприклад стеарат магнію, тальк, кремнезем та інше), агенти дезінтеграції (наприклад картопляний крохмаль, натрієва сіль крохмальгліколяту та інше), зволожуючі агенти (наприклад лаурилсульфат натрію) та їх подібні. Такі таблетки можуть також бути вкриті оболонкою, методами, добре відомими з рівня техніки.

Рідкі композиції для орального призначення можуть бути у формі, наприклад, розчинів, сиропів або суспензій, або вони можуть бути одержані як сухий продукт для змішування з водою та/або іншим прийнятним рідким носієм перед використанням. Такі рідкі композиції можуть бути одержані звичайними засобами, необов'язково з іншими фармацевтично прийнятними добавками, такими як, суспендувальні агенти (наприклад сироп сорбітолу, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза або гідрогенізовані їстівні жири), емульгуючі агенти (наприклад лецитин або гуміарабік), неводні носії (наприклад мигдалеве масло, ефіри жирних кислот або етиловий спирт), підсолоджувачі, ароматизатори, маскуючі агенти та консерванти (наприклад метил або пропіл п-гідроксibenзоат або сорбінова кислота).

Фармацевтично прийнятні підсолоджувачі, корисні у фармацевтичних композиціях за винаходу, містять переважно, принаймні, один сильний підсолоджувач, такий як аспартам, ацесульфам калій, цикломат натрію, алітам, дигідрохальконовий підсолоджувач, монелін, стевюзид, сукралози (4,1',6'-трихлоро-4,1',6'-тридеоксигалатосахароза) або, переважно, сахарин, сахарин натрію або кальцію, та необов'язково, принаймні, один фоновий підсолоджувач, як наприклад сорбіт, маніт, фруктоза, сахароза, мальтоза, ізомальт, глюкоза,

гідрогенізований сироп глюкози, ксиліт, карамель або мед. Сильні підсолоджувачі звичайно використовують в низьких концентраціях. Наприклад, у випадку сахарину натрію, згадана концентрація може знаходитися в діапазоні від приблизно 0,04% до 0,1% (вага/об'єм) від кінцевої композиції. Фоновий підсолоджувач може бути ефективно використаний в більших концентраціях в діапазоні від приблизно 10% до приблизно 35%, переважно від приблизно 10% до 15% (вага/об'єм).

Фармацевтично прийнятні ароматизатори, які можуть маскувати інгредієнти з гірким смаком в композиціях низького дозування, - це переважно, фруктові ароматизатори, як наприклад вишневий, малиновий, чорносмородиновий або полуничний аромат. Дуже добрі результати може давати комбінація двох ароматів. У композиціях високого дозування можуть бути потрібні більш сильні фармацевтично прийнятні ароматизатори, як наприклад Caramel Chocolate, Mint Cool, Fantasy та їм подібні. Кожний ароматизатор може бути присутній в кінцевій композиції в концентрації в діапазоні від приблизно 0,05% до 1% (вага/об'єм). Переважно використовують комбінації згаданих сильних ароматизаторів. Переважно використовують ароматизатори, які не зазнають будь-якої зміни або втрати смаку та/або кольору під час виготовлення композиції.

Біфенілкарбоксаміди, заміщені N-арилпіперидином, за даним винаходом можуть бути одержані для парентерального призначення шляхом ін'єкції, переважно внутрішньовенної, внутрішньом'язової або підшкірної ін'єкції, наприклад, шляхом болюсної ін'єкції або безперервної внутрішньовенної інфузії. Композиції для ін'єкції можуть представлені у формі одиначної дози, наприклад в ампулах або мульти-дозових контейнерах, включаючи додавання консерванту. Вони можуть бути в таких формах, як суспензії, розчини або емульсії в маслянистому або водному розчиннику, та можуть містити певні агенти, як наприклад ізотонізуючі, суспендувальні, стабілізуючі та/або дисперсійні агенти. Альтернативно, активний інгредієнт може бути представлений у формі порошку для змішування з прийнятним розчинником, наприклад, стерильною апірогенною водою, перед використанням. Сполуки біфенілкарбоксаміду за даним винаходом можуть також бути одержані у вигляді ректальних композицій, таких як, супозиторії або затримуючі клізми, наприклад, такі, що містять переважно супозиторні основи, такі як, масло какао та/або інші гліцериди.

Біфенілкарбоксамід, заміщений N-арилпіперидином, за даним винаходом може бути використаний в поєднанні з іншими фармацевтичними агентами, зокрема фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть, крім того, містити, принаймні, один додатковий ліпідознижуючий агент, таким чином призводячи до так званої комбінованої ліпідознижуючої терапії. Згаданий додатковий ліпідознижуючий агент може бути, наприклад, відомим лікарським засобом, що звичайно використовується для лікування гіперліпідемії, таким як, наприклад, смола для зв'язування жовчної кислоти, похідне фібринової кислоти або нікотина кислота, як було описано вище у відому



рівні техніки за винаходом. Прийнятні додаткові ліпідознижуючі агенти також включають інші інгібітори біосинтезу холестерину та інгібітори абсорбції холестерину, особливо інгібітори HMG-CoA редуктази та інгібітори HMG-CoA синтази, представлені інгібітори експресії гена HMG-CoA редуктази, інгібітори CETP, інгібітори ACAT, інгібітори скваленсинтетази та їм подібні.

Будь-який інгібітор HMG-CoA редуктази може бути використаний як друга сполука у варіанті комбінованої терапії за даним винаходом. Термін "інгібітор HMG-CoA редуктази", як використовується тут, якщо не заявлено інше, відноситься до сполуки, яка інгібує біотрансформацію гідроксиметилглутарил-коензиму A до мевалонової кислоти, що каталізується ензимом HMG-CoA редуктази. Таке інгібування може бути легко визначене фахівцем в даній області техніки за допомогою стандартних методів аналізу, тобто, *Methods of Enzymology* (1981) 71 455-509. Типові сполуки описані, наприклад, в [патенті США №4,231,938 (включаючи ловастатин), патенті США №4,444,784 (включаючи симвастатин), патенті США №4,739,073 (включаючи флувастатин), патенті США №4,346,227 (включаючи правастатин), EP-A-491,226 (включаючи рівастатин) та патенті США №4,647,576 (включаючи аторвастатин)].

Будь-який інгібітор HMG-CoA синтази може бути використаний як друга сполука у варіанті комбінованої терапії за даним винаходом. Термін "інгібітор HMG-CoA синтази", як використовується тут, якщо не заявлено інше, відноситься до сполуки, яка інгібує біосинтез гідроксиметилглутарил-коензиму A з ацетил-коензиму A та ацетоацетил-коензиму A, що каталізується ензимом HMG-CoA синтази. Таке інгібування може бути легко визначене фахівцем в даній області техніки за допомогою стандартних методів аналізу, тобто, *Methods of Enzymology* (1985) 110:19-26. Типові сполуки описані, наприклад, в [патенті США №5,120,729], що відноситься до похідних бета-лактону, [патенті США №5,064,856], що відноситься до похідних спіро-лактону та [патенті США №4,847,271], що відноситься до сполук оксетану.

Будь-який інгібітор експресії гену HMG-CoA редуктази може бути використаний як друга сполука у варіанті комбінованої терапії за даним винаходом. Ці агенти можуть бути інгібіторами транскрипції HMG-CoA редуктази, які блокують транскрипцію DNA, або інгібіторами трансляції, які перешкоджають трансляції mRNA, що кодує HMG-CoA редуктазу, в протеїн. Такі інгібітори можуть безпосередньо впливати або на транскрипцію або на трансляцію або можуть бути біотрансформовані в сполуки, що мають вищенаведені властивості, за допомогою одного або більше ензимів у шляху біосинтезу холестерину, або можуть приводити до накопичення метаболіту, що має вищенаведені активності. Таке регулювання може бути легко визначене фахівцем в даній області техніки за допомогою стандартних методів аналізу, тобто *Methods of Enzymology* (1985) 110:9-19. Типові сполуки описані, наприклад, в [патенті США №5,041,432 та E.I. Merger, *Prog.Lip.Res.* (1993) 32 357-416].

Будь-який інгібітор CETP може бути викорис-

таний як друга сполука у варіанті комбінованої терапії за даним винаходом. Термін "інгібітор CETP", як використовується тут, якщо не заявлено інше, відноситься до сполуки, яка інгібує протейн перенесення холестеринових ефірів (CETP), опосередкованого транспорту різних холестеринових ефірів та тригліцеридів з HDL на LDL та VLDL. Типові сполуки описані, наприклад, в [патенті США №5,512,548, в *J.Antibiot* (1996) 49(8):815-816 та *Bioorg.Med.Chem.Lett.* (1996) 6:1951-1954].

Будь-який інгібітор ACAT може бути використаний як друга сполука у варіанті комбінованої терапії за даним винаходом. Термін "інгібітор ACAT", як використовується тут, якщо не заявлено інше, відноситься до сполуки, яка інгібує внутрішньоклітинну естерифікацію дієтичного холестерину ензимом ацил CoA холестерин ацилтрансферазою. Таке інгібування може бути легко визначене фахівцем в даній області техніки за допомогою стандартних методів аналізу, тобто [Method of Heidei et al., *Journal of Lipid Research* (1983) 24:1127. Типові сполуки описані, наприклад, в [патенті США №5,510,379, в WO 96/26948 та WO 96/10559].

Будь-який інгібітор скваленсинтетази може бути використаний як друга сполука у варіанті комбінованої терапії за даним винаходом. Термін "інгібітор скваленсинтетази", як використовується тут, якщо не заявлено інше, відноситься до сполуки, яка інгібує конденсацію двох молекул фарнезилпірофосфату з утворенням сквалену, що каталізується ензимом скваленсинтетази. Таке інгібування може бути легко визначене фахівцем в даній області техніки за допомогою стандартних методів аналізу, тобто [Methods of Enzymology (1985) 110:359-373]. Типові сполуки описані, наприклад, в [EP-0,567,026, в EP-0,645,378 та в EP-0,645,377].

Фахівці з лікування гіперліпідемії легко визначать терапевтично ефективну кількість біфенілкарбоксамідної сполуки за даним винаходом за результатами тестів, представлених нижче. В цілому допускається, що терапевтично ефективна доза складатиме від приблизно 0,001мг/кг до приблизно 5мг/кг ваги тіла, більш переважно від приблизно 0,01мг/кг до приблизно 0,5мг/кг ваги тіла хворого, якого будуть лікувати. Може виявитися зручним призначення терапевтично ефективної дози у формі двох або більше субдоз з відповідними проміжками через день. Згадані субدوزи можуть бути виготовлені у формі одиничних доз, наприклад, кожна містить від приблизно 0,1мг до приблизно 350мг, більш переважно від приблизно 1мг до приблизно 200мг, активного інгредієнту на форму одиничної дози.

Точне дозування та частота призначення залежить від індивідуальної біфенілкарбоксамідної сполуки формули (I), індивідуальних умов лікування, важкості лікування, віку, ваги та загального фізичного стану індивідуального хворого, а також інших лікарських засобів (включаючи вищенаведені додаткові ліпідознижуючі агенти), що може приймати хворий, як добре відомо кваліфікованому фахівцю в даній області техніки. До того ж, згадана ефективна добова доза може бути знижена або збільшена залежно від реакції хворого, лікування якого проводиться, та/або залежно від оцінки ліка-

ря, що призначає біфенілкарбоксамідні сполуки за даним винаходом. Таким чином, діапазон ефективно добової кількості, наведений вище, є лише орієнтовним.

В методиках, описаних нижче, використано наступні скорочення: "DMSO" означає диметилсульфоксид, "THF" означає тетрагідрофуран; "DCM" означає дихлорометан; "DIPE" означає діізопропіловий етер; "DMF" означає N-диметилформамід; "TFFH" означає тетраметилфтороформамідний гексафторофосфат; "NMP" означає N-метил-2-пірролідон; "DIPEA" означає діізопропілетиламін; "TFA" означає трифторооцтову кислоту; та "TIS" означає триізопропілсилан.

#### А. Синтез проміжних сполук

##### Приклад А.1

а) Суміш 4-(етоксикарбонілметил)піперидину (0,0222моль) та 2-хлоро-5-нітропіридину (0,0222моль) в DMSO (40мл) перемішували в присутності  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та переливали в суміш льоду/води. Одержаний в результаті осад відфільтровували та промивали водою. Продукт реакції очищали перекристалізацією із суміші етилацетату та гексану, одержуючи (5'-нітро-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)оцтової кислоти етиловий ефір - (проміжна сполука 1, точка плавлення. 99-101°C).

б) Суміш проміжної сполуки (1) (0,0102моль) в THF (50мл) гідрогенізували з паладієм на вуглєці (10%; 0,3г), як каталізатором, протягом 30 хвилин при температурі 50°C. Після відкачки водню (1 еквівалент) каталізатор відфільтровували та фільтрат упарювали, одержуючи (5'-аміно-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)оцтової кислоти етиловий ефір (проміжна сполука 2).

##### Приклад А.2

а) Суміш 4-(етоксикароонілметил)піперидину (0,011моль) та 1-фторо-4-нітробензолу (0,011моль) в DMSO (20мл) перемішували в присутності  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,044моль) протягом 2 годин при температурі 60°C. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та переливали в суміш льоду/води. Одержаний в результаті осад відфільтровували та промивали водою. Продукт реакції очищали перекристалізацією із суміші етилацетату та гексану, одержуючи [1-(4-нітрофеніл)-піпіридин-4-іл]оцтової кислоти етиловий ефір (проміжна сполука 3, точка плавлення 83-85°C).

б) Суміш проміжної сполуки (3) (0,0055моль) в THF (50мл) гідрогенізували з паладієм на вуглєці (10%; 0,16г), як каталізатором, протягом 30 хвилин при температурі 50°C. Після відкачки водню (1 еквівалент), каталізатор відфільтровували та фільтрат упарювали, одержуючи [1-(4-амінофеніл)-піпіридин-4-іл] оцтової кислоти етиловий ефір (проміжна сполука 4).

##### Приклад А.3

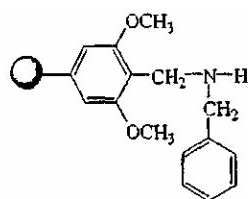
Тіоніл хлорид (3,6мл) додавали до чистого розчину 4'-(трифторометил)-[1,1'-біфеніл]-2-карбонової кислоти (0,025моль) в DMF (1мл) та DCM (100мл). Суміш перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом однієї години. Розчинник упарювали. DCM (50мл) додавали до залишку, потім упарювали, одержуючи 4'-(трифторометил)-[1,1'-біфеніл]-2-карбоніл хлорид

(проміжна сполука 5).

6-Метил-4'-(трифторометил)-[1,1'-біфеніл]-2-карбоніл хлорид (проміжна сполука 6) був одержаний аналогічним способом, починаючи з 6-метил-4'-(трифторометил)біфеніл-2-карбонової кислоти, використовуючи методику, яка описана вище.

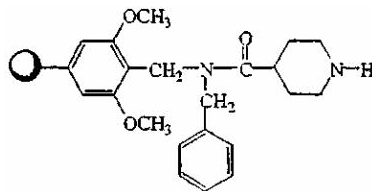
##### Приклад А.4

а) Суміш комерційної смоли Novabiochem 01-64-0261 (5г), бензиламін (1,765г) та ізопропоксид титану (IV) (4,686г) в DCM (150мл) обережно перемішували протягом однієї години при кімнатній температурі. Додавали триацетоксиборогідрид натрію (4,5г) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Додавали метанол (10мл) та суміш перемішували протягом однієї години, потім відфільтровували, промивали один раз DCM, один раз метанолом, потім один раз в DCM (50мл)+DIPEA (5мл), промивали по тричі; початку DCM, далі метанолом, потім сушили, одержуючи 5,23г смоли (I-a).



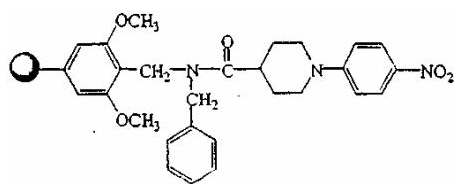
смола (I-a)

б) Моно-(9H-флуорен-9-іл метил) ефір піперидин-1,4-дикарбонової кислоти (Fmoc-ізоніпекотова кислота) (0,3ммоль) розчиняли в суміші DCM (2мл) та DMF (0,5мл) та додавали до суміші смоли (I-a) (150мг) в DCM (1мл), з подальшим додаванням TFFH (0,3ммоль) в DCM (0,5мл) та DIPEA (0,6ммоль) в DCM (0,5ммоль). Реакційну суміш струшували протягом 20 годин при кімнатній температурі. Суміш відфільтровували, промивали в DCM (3х),  $\text{CH}_3\text{OH}$  (3х), DCM (3х),  $\text{CH}_3\text{OH}$  (3х), DCM (3х),  $\text{CH}_3\text{OH}$  (3х). Додавали суміш піперидину в DMF (20%; 3мл) та реакційну суміш струшували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Суміш відфільтровували, промивали DCM (3х),  $\text{CH}_3\text{OH}$  (3х), DCM (3х),  $\text{CH}_3\text{OH}$  (3х). DCM (3х),  $\text{CH}_3\text{OH}$  (3х), одержуючи смолу (I-b).



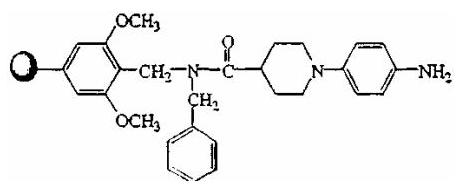
смола (I-b)

с) Суміш 1-фторо-4-нітробензолу (0,5ммоль) в NTMP (0,5мл) додавали до смоли (I-b) в NMP (3мл). Додавали DIPEA (1ммоль), розчинений в NMP (0,5мл), та реакційну суміш струшували протягом 18 годин при температурі 50°C. Реакційну суміш охолоджували, відфільтровували, промивали DCM (3х),  $\text{CH}_3\text{OH}$  (3х), DCM (3х),  $\text{CH}_3\text{OH}$  (3х), DCM (3х),  $\text{CH}_3\text{OH}$  (3х), одержуючи смолу (I-c).



смола (I-c)

d) Суміш смоли (I-c) та хлориду олова (2ммоль) в NMP (4мл) струшували протягом 94 годин при температурі 50°C. Реакційну суміш охолоджували, відфільтровували, промивали в DCM (3х), CH<sub>3</sub>OH (3х), DCM (3х), CH<sub>3</sub>OH (3х), DCM (3х), CH<sub>3</sub>OH (3х), одержуючи смолу (I-d).



смола (I-d)

#### Приклад A.5

а) Нітромалондіал гідрат натрію (0,0143моль) та S-метилізотіоуронію гемісульфат (0,0254моль) розчиняли у воді (40мл) та додавали до етилового ефіру піпіридин-4-іл-оцтової кислоти (0,0214моль) (одержаного за допомогою перетворення гідрохлорид піпіридин-4-іл-оцтової кислоти етилового ефіру в його вільну основу). Реакційну суміш нагрівали на водній бані протягом 10 хвилин та залишали відстоюватись протягом ночі. Одержаний осад відфільтровували та промивали водою. Маточний розчин обробляли NaHCO<sub>3</sub> (2г) та нагрівали до 60°C протягом 10 хвилин, потім суміш охолоджували та залишали відстоюватись протягом ночі. Одержаний осад відфільтровували, одержуючи [1-(5-нітро-піримідин-2-іл)-піпіридин-4-іл]-оцтової кислоти етиловий ефір (проміжна сполука 7).

б) Суміш проміжної сполуки (7) (0,011моль) в етиловому ацетаті (100мл) гідрогенізували при кімнатній температурі протягом 16 годин при атмосферному тиску з паладієм на вугліці (10%, 0,3г), як каталізатором, та воднем (3 еквіваленти). Реакційну суміш відфільтровували через целіт та промивали етиловим ацетатом. Фільтрат упарювали, одержуючи 1,9г [1-(5-аміно-піримідин-2-іл)-піпіридин-4-іл]оцтової кислоти етиловий ефір (проміжна сполука 8)

#### В. Синтез кінцевих сполук

##### Прикладу В.1

До розчину проміжної сполуки (6) (0,005моль) в діоксані (5мл) додавали розчин проміжної сполуки (2) (0,005моль) в діоксані (15мл) та додавали триетиламін (0,005моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім розбавляли водою. Продукт реакції екстрагували в етиловому ацетаті (100мл) та органічний шар промивали сольовим розчином, сушили, упарювали, та одержане масло потім очищали колоночною хроматографією з гелем кремнезему, використовуючи суміш етилового ацетат/гексан (1:4) як елюент, одержуючи (сполуку 14, точка плавлення 134-137°C).

#### Приклад В.2

4'-(Трифторомегіл)-[1,1'-біфеніл]-2-карбонової кислоти (0,3ммоль) розчиняли в суміші DCM та DMF (80:20) (1мл) та додавали до смоли (I-d) в DCM (1мл). Додавали розчин TFFH (0,3г/мл) в DCM (1мл), з подальшим додаванням розчину DBPEA (0,6ммоль) в DCM (1мл). Реакційну суміш струшували протягом 48 годин. Реакційну суміш відфільтровували, промивали в DCM (3х), CH<sub>3</sub>OH (3х), DCM (3х), CH<sub>3</sub>OH (3х), DCM (3х), CH<sub>3</sub>OH (3х). Додавали TFATIS/DCM (5:2:93) та реакційну суміш струшували протягом однієї години, потім відфільтровували. Повторно додавали TFATIS/DCM (5:2:93) та реакційну суміш струшували протягом 15 хвилин, потім відфільтровували. Фільтрат сушили продуванням під азотом при 50°C. Осад перемістили в DCM (3мл) та обробляли водним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органічну фазу очищали HPLC (рідинний хроматограф високого тиску) над колонкою Chromasil 5мкм (20мм×150мм), елюєнти: 100% DCM до DCM/метанол (90/10 протягом 15 хвилин). Бажані фракції збирали та органічні розчинники упарювали, одержуючи сполуку (I).

#### Приклад В.3

6-Метил-4'-трифторометилбіфеніл-2-карбонову кислоту (0,0025моль) розчиняли в сухому DCM (140мл) разом з двоохлористим оксаламом (2,4мл) та декількома краплями CMF при 0°C. Потім, подальшу 6-метил-4'-трифторометилбіфеніл-2-карбонову кислоту (0,0225моль) додавали частинами під потоком азоту. Реакційну суміш нагрівали обережно до 40°C до утворення однорідного розчину та до зупинення виділення газу. Суміш охолоджували до кімнатної температури, потім відфільтровували через фільтр Бюхнера. Залишок на фільтрі розчиняли в DCM, потім по краплинам додавали при 0°C до розчину проміжної сполуки (4) (0,025моль) та триетиламіну (3г) в DCM (140мл). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури за 90 хвилин. Осад відфільтровували, сушили та очищали за допомогою HPLC над Hyperprep C-18, одержуючи сполуку (10).

Сполуку (10) (0,00042моль) розчиняли в 2-пропанолі (5мл) при нагріванні. Додавали розчин HCl (6М) в 2-пропанолі (0,00042моль) та суміш охолоджували до кімнатної температури з подальшим упарюванням розчинника. Залишок кристалізували з суміші етанолу та DIPE, одержуючи сполуку (10) у вигляді адитивної солі соляної кислоти.

Сполуку (10) (0,00142моль) розчиняли в 2-пропанолі (5мл) при нагріванні. Додавали метансульфонову кислоту (0,00042моль) та розчин охолоджували до кімнатної температури. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи сполуку (10) у вигляді адитивної солі метансульфонату.

Сполуку (10) (0,00042моль) розчиняли в 2-пропанолі (5мл) за допомогою нагрівання. Додавали малеїнову кислоту (0,00042моль) та розчин охолоджували до кімнатної температури. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи сполуки (10) у вигляді адитивної солі малеїнату.

#### Приклад В.4

Сполуку (16) (0,0014моль) розчиняли в етанолі (5мл) та додавали NH<sub>3</sub> (5мл), та реакційну суміш

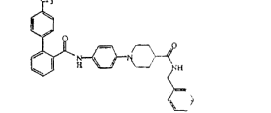
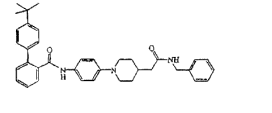
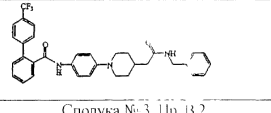
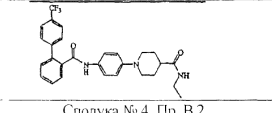
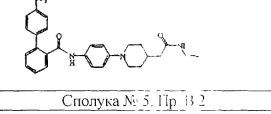
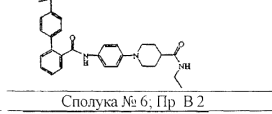
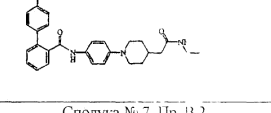
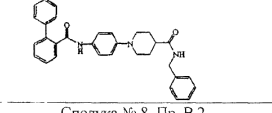
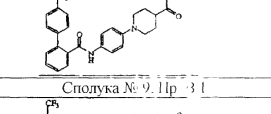
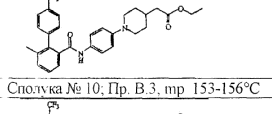
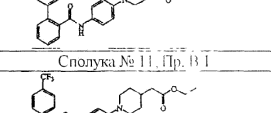
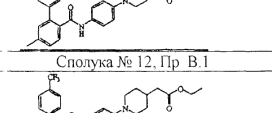
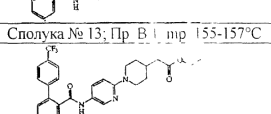
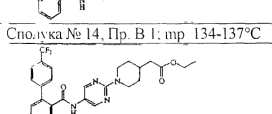
перемішували, та залишили протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури та осад відфільтровували. Фільтрат упарювали та очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії, одержуючи сполуку (17).

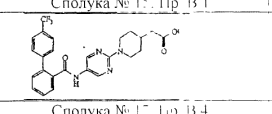
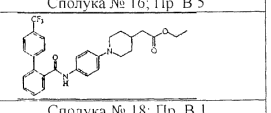
#### Приклад В.5

4'-Трифторометилбifenіл-2-карбонову кислоту (0,0072моль) в тiонiл хлоридi (2,1мл) перемiшували та залишали протягом 3 годин пiд потоком азоту. Надлишок тiонiл хлориду упарювали. Додавали толуол (10мл) до осаду та сумiш упарювали на ротацiйному випарнику. Осад розчиняли в DCM (10мл) та охолоджували до 0°C пiд потоком азоту. До розчину промiжної сполуки (8) додавали по краплям триетиламiн (1,1мл) в DCM (10мл). Реакцiйну сумiш повiльно нагiрвали до 20°C, потiм перемiшування продовжували протягом 16 годин. Розчинник упарювали та осад очищали за допомогою колоночної хроматографiї через гелъ кремнезему (елюент: етил ацетат/гексан 1:1), одержуючи 2,76г сполуки 16).

Таблиця F-1 складається iз сполук, якi були одержанi за будь-яким з вище наведених прикладiв.

Таблиця F-1

	
Сполука № 1, Пр. В.2	Сполука № 2, Пр. В.2
	
Сполука № 3, Пр. В.2	Сполука № 4, Пр. В.2
	
Сполука № 5, Пр. В.2	Сполука № 6, Пр. В.2
	
Сполука № 7, Пр. В.2	Сполука № 8, Пр. В.2
	
Сполука № 9, Пр. В.1	Сполука № 10, Пр. В.3, mp 153-156°C
	
Сполука № 11, Пр. В.1	Сполука № 12, Пр. В.1
	
Сполука № 13, Пр. В.1, mp 155-157°C	Сполука № 14, Пр. В.1, mp 134-137°C

Сполука № 1, Пр. В.1	Сполука № 16, Пр. В.5
	
Сполука № 1, Пр. В.4	Сполука № 18, Пр. В.1

#### С. Фармакологічні приклади

##### С.1. Визначення секреції Апо В

Клітини HepG2 культивували в 24-лункових планшетах в MEM Rega 3, що містить 10% сироватки плоду корови. При показнику злиття клітин 70% середовище замінюють та додають досліджувану сполуку або носій (DMSO, 0,4% кінцева концентрація). Після 14 годин інкубування середовище переносять до пробірок Епендорфа та очищують центрифугуванням. До надосадної рідини додають антитіло вівці, спрямоване проти будь-кого апо В, та суміш утримують при 8°C протягом 24 годин. Потім, кролю додають анти-овече антитіло та імунному комплексу дають випасти в осад протягом 24 годин при 8°C. Імуноосад збирають центрифугуванням протягом 25 хвилин в 1320g та промивають двічі буфером, що містить 40mM Mops, 40mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 100mM NaF, 0,2mM DTT, 5mM EDTA, 5mM EGTA, 1% Triton-X-100, 0,5% деоксихолат натрію (DOC), 0,1% SDS, 0,2мкМ лейпептин та 0,2мкМ PMSF. Радіоактивність осаду визначалася кількісно за допомогою рідинного сцинтилярного лічильника.

Одержані значення IC<sub>50</sub> наведено в Таблиці С.1.

Таблиця С.1.

Значення pIC<sub>50</sub> (= значення -log IC<sub>50</sub>)

Спол. №	pIC <sub>50</sub>
1	7.595
2	8.219
3	8.448
4	8.096
5	7.416
6	7.934
7	8.621
8	6.814
9	6.208
10	7.947
11	7.917
12	7.503
13	7.048
14	8.032
15	7.591

##### С.2. Випробування МТР

Активність МТР вимірювали, використовуючи метод аналізу, аналогічний до описаного [J.R. Wetterau та D.B. Zilversmit в Chemistry and Physics of Lipids, 38,205-222 (1985)]. Для підготовки донорних та акцепторних везикул відповідні ліпіди в хлороформі поміщають в скляну пробірку та висуюють у потоці азоту. До висушеного ліпиду додають буфер, що містить 15mM Tris-HCl pH 7,5, 1mM EDTA, 40mM NaCl, 0,02% NaN<sub>3</sub> (буфер для аналізу). Суміш недовго перемішували вихровим змішувачем та ліпіди залишали для гідратації протягом

20 хвилин на льоду. Після цього готували везикули за допомогою ультразвукової бані (Branson 2200) при кімнатній температурі протягом, максимуму, 15 хвилин. Всі препарати везикул включають бутилований гідрокситолуол в концентрації 0,1%. Суміш для аналізу перенесення ліпідів містить донорні везикули (40нмоль фосфатидилхоліну, 7,5моль% кардіоліпіну та 0,25моль% три-[1-<sup>14</sup>C]-олеат гліцерин), акцепторні везикули (240нмоль фосфатидилхолін) та 5мг BSA в загальному об'ємі 675мкл у пробірці мікроцентрифуги на 1,5мл. Дослідні сполуки додають розчиненими в DMSO (кінцева концентрація 0,13%). Після 5 хвилин попереднього інкубування при 37°C реакцію починають

додаванням МТР в 100мкл буфера для діалізу. Реакцію припиняють додаванням 400мкл DEAE-52 целюлози, попередньо видержаної в 15мМ Трим-НСІ рН 7,5, 1мМ EDTA, 0,02% NaN<sub>3</sub> (1:1, об./об.). Суміш перемішують протягом 4 хвилин та центрифугують протягом 2 хвилин на максимальній швидкості в центрифугі Eppendorf (4°C), збираючи осад донорних везикул, зв'язаних DEAE-52. Здійснюють виміри [<sup>14</sup>C]-радіоактивності для алквоти надосадної рідини, яка містить акцепторні ліпосоми, і результати використовують для обчислення частки тригліцериду, перенесеного від донорних везикул до акцепторних.