



УКРАЇНА

(19) UA (11) 80729 (13) C2  
(51) МПК (2006)  
A61K 31/16  
C07C 235/20 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАМІЩЕНІ (2S)-2-ЕТОКСИ-3-ФЕНІЛПРОПАНОВІ КИСЛОТИ

1

2

(21) а200505596

(22) 19.12.2003

(24) 25.10.2007

(86) РСТ/GB2003/005602, 19.12.2003

(31) 0229931.1

(32) 21.12.2002

(33) GB

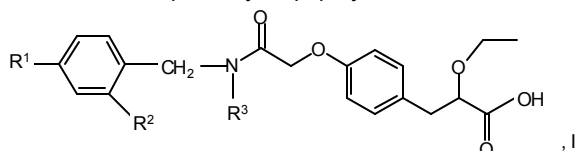
(72) ЛІНДСТЕДТ АЛЬСТЕРМАРК ЕВА-ЛОТТЕ,  
ОЛЬССОН АННА КРІСТИНА, ЛІ ЛАННА, ОРЕЛЛЬ  
КАРЛ-ЙОГАН, МІНІДІС АННА, ЮСЕФІ-САЛАКДЕХ  
ЕСМАІЛ, ДАЛЬСТРОМ МІКАЕЛЬ УЛЬФ ЙОГАН

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ

(56) US 6 258 850 B1  
WO 9962872 A1

(57)

1. S-енантіомер сполуки формули I



де R<sup>1</sup> представляє хлор, трифлуорметил або трифлуорметоксил, R<sup>2</sup> представляє H або флуор, а R<sup>3</sup> представляє C<sub>2-4</sub>алкіл, а також його фармацевтично прийнятні солі, сольвати та проліки.

2. Сполука, яку вибирають з групи:

(2S)-3-[4-(2-{бутил[2-флуор-4-(трифлуорметил)бензил]аміно}-2-оксоетокси)феніл]-2-етоксипропанова кислота;

(2S)-3-[4-{2-[(4-хлорбензил)(етил)аміно]-2-оксоетокси}феніл]-2-етоксипропанова кислота;

(2S)-2-етоксі-3-[4-(2-{етил[4-(трифлуорметокси)бензил]аміно}-2-оксоетокси)феніл]пропанова кислота;

(2S)-2-етоксі-3-[4-(2-{етил[4-(трифлуорметил)бензил]аміно}-2-оксоетокси)феніл]пропанова кислота та

(2S)-3-[4-(2-{бутил[4-(трифлуорметил)бензил]аміно}-2-оксоетокси)феніл]-2-етоксипропанова кислота; та її фармацевтично прийнятні солі та сольвати.

3. (2S)-3-[4-(2-{бутил[2-флуор-4-(трифлуорметил)бензил]аміно}-2-

оксоетокси)феніл]-2-етоксипропанова кислота та її фармацевтично прийнятні солі.

4. (2S)-3-[4-{2-[(4-хлорбензил)(етил)аміно]-2-оксоетокси}феніл]-2-етоксипропанова кислота та її фармацевтично прийнятні солі.

5. (2S)-2-етоксі-3-[4-(2-{етил[4-(трифлуорметокси)бензил]аміно}-2-оксоетокси)феніл]пропанова кислота та її фармацевтично прийнятні солі.

6. (2S)-2-етоксі-3-[4-(2-{етил[4-(трифлуорметил)бензил]аміно}-2-оксоетокси)феніл]пропанова кислота та її фармацевтично прийнятні солі.

7. (2S)-3-[4-(2-{бутил[4-(трифлуорметил)бензил]аміно}-2-оксоетокси)феніл]-2-етоксипропанова кислота та її фармацевтично прийнятні солі.

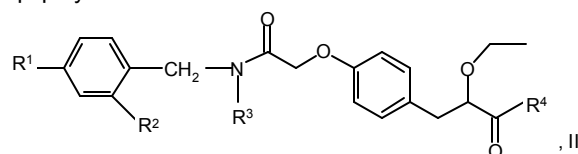
8. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-7 у суміші з фармацевтично прийнятними ад'ювантами, розріджувачами та/або носіями.

9. Спосіб лікування або попередження ліпідних розладів (дисліпідемії), асоційованих або не асоційованих з резистентністю до інсуліну, шляхом введення сполуки за будь-яким з пп. 1-7 ссавцю, що цього потребує.

10. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-7 у виробництві медикаменту для лікування ліпідних розладів (дисліпідемії), асоційованих або не асоційованих з резистентністю до інсуліну.

11. Спосіб лікування або попередження діабету типу 2, шляхом введення ссавцю, що цього потребує, ефективної кількості сполуки формули I за будь-яким з пп. 1-7.

12. Спосіб отримання сполуки формули I, в якому проводять реакцію S-енантіомера сполуки формули II



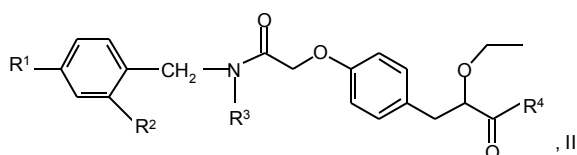
у котрій R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> визначено вище, а R<sup>4</sup> представляє захисну групу для карбоксильної гідроксигрупи, із засобом зняття захисту.

13. Сполука формули II

(13) C2

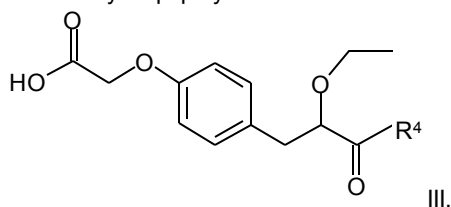
(11) 80729

(19) UA



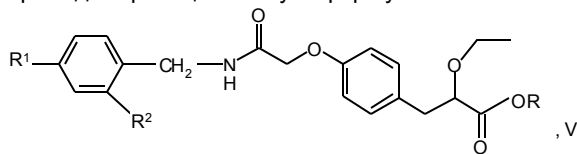
у котрій  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^3$  визначено вище, а  $R^4$  представляє захисну групу для карбоксильної гідроксигрупи.

14. Сполука формули III



у котрій  $R^4$  представляє захисну групу для карбоксильної гідроксигрупи.

15. Спосіб отримання сполуки формули I, в якому проводять реакцію сполуки формули V



у котрій  $R^1$  та  $R^2$  визначено вище, а R представляє Н, або OR представляє захисну групу для карбоксильної гідроксигрупи, зі сполукою формули VI

$R^3X$

VI,

де  $R^3$  визначено вище, а X представляє відщеплювану групу, у присутності основи, у присутності інертного розчинника при температурі у межах  $-25^\circ\text{C}$ - $150^\circ\text{C}$  та, як варіант, коли OR представляє захисну групу, з подальшим видаленням захисної групи.

16. Сполука формули V, яку вибирають з групи:

(2S)-3-[4-(2-{[2-флуор-4-(трифлуорметил)бензил]аміно}-2-оксоетокси)феніл]-2-етоксипропанова кислота;  
(2S)-3-(4-{2-[4-хлорбензиламіно]-2-оксоетокси}феніл)-2-етоксипропанова кислота;  
(2S)-2-етокси-3-[4-(2-{[2-флуор-4-(трифлуорметокси)бензиламіно]-2-оксоетокси}феніл)пропанова кислота та  
(2S)-2-етокси-3-[4-(2-{[2-флуор-4-(трифлуорметил)бензиламіно]-2-оксоетокси}феніл)пропанова кислота.

17. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-7 у комбінації з ще одним терапевтичним засобом, що є корисним у лікуванні розладів, асоційованих з розвитком та прогресом атеросклерозу, як-то гіпертензія, гіперліпідемія, дисліпідемія, діабет та ожиріння.

18. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-7 у комбінації з ще одним модулятором АГПР.

19. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-7 у комбінації з холестеринзнижувальним засобом.

20. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-7 у комбінації з інгібітором HMG-CoA редуктази.

21. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-7 у комбінації з аторвастатином або його фармацевтично прийнятними сіллю, сольватом, кристалічною формою або проліками.

22. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-7 у комбінації з розувастатином або його фармацевтично прийнятною сіллю.

23. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-7 у комбінації з інгібітором ТЖЖК.

24. Фармацевтична композиція за п. 23, де інгібітор ТЖЖК вибирають з групи:

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-{(R)-1'-феніл-1'-[N'-(карбоксиметил)карбамоїл]метил}карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;  
1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N'-(карбоксиметил)карбамоїл]-4-гідроксибензил}карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;  
1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-{(R)-1'-феніл-1'-[N'-(2-сульфоетил)карбамоїл]метил}карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;  
1,1-діоксо-3-бутил-3-етил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-{(R)-1'-феніл-1'-[N'-(2-сульфоетил)карбамоїл]метил}карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;  
1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N'-(2-сульфоетил)карбамоїл]-4-гідроксибензил}карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;  
1,1-діоксо-3-бутил-3-етил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N'-(2-сульфоетил)карбамоїл]-4-гідроксибензил}карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;  
1,1-діоксо-3-бутил-3-етил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N'-(2-карбоксіетил)карбамоїл]-4-гідроксибензил}карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;  
1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N'-(2-карбоксіетил)карбамоїл]-4-гідроксибензил}карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;  
1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-{ $\alpha$ -[N'-(2-сульфоетил)карбамоїл]-2-флуорбензил}карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;  
1,1-діоксо-3-бутил-3-етил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N'-(R)-(2-гідрокси-1-



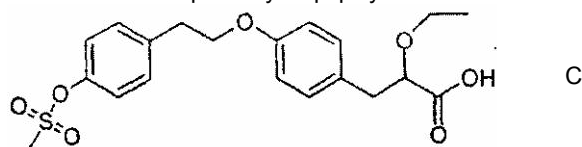
Представлений винахід стосується деяких нових похідних (2S)-3-(4-(2-[аміно]-2-оксоетокси)феніл)-2-етоксипропанової кислоти, способів отримання таких сполук, їх корисності у лікуванні клінічних станів, залучаючи ліпідні розлади (дисліпідемії) асоційовані або не асоційовані з резистентністю до інсуліну та іншими виявами метаболічного синдрому, способів їх терапевтичного застосування та фармацевтичних композицій, що їх містять.

Метаболічний синдром, залучаючи цукровий діабет типу 2, стосується сукупності виявів, залучаючи резистентність до інсуліну з супутньою гіперінсулінемією, можливо цукровий діабет типу 2, артеріальну гіпертензію, центральне (вісцеральне) ожиріння, дисліпідемію, спостережену як порушені рівні ліпопротеїнів, що характеризуються типово підвищеними ЛДНГ (ліпопротеїни дуже низької густини), частинки ЛНГ низької густини та зменшеними ЛВГ (ліпопротеїни високої густини) концентрації та зменшеним фібринолізом.

Нещодавнім епідеміологічним дослідженням документовано, що особи з резистентністю до інсуліну мають значно збільшений ризик серцево-судинної захворюваності та смертності, дуже потерпаючи від інфаркту міокарду та інсульту. У цукровому діабеті типу 2 атеросклеротичні стани викликають до 80% усіх смертей.

У клінічній медицині відома необхідність підвищення чутливості до інсуліну у пацієнтів з метаболічним синдромом, а відтак корекції дисліпідемії, котра, як вважають, викликає прискорений прогрес атеросклерозу. Однак, зараз це не є універсально прийнятим діагнозом з добре визначеними фармакотерапевтичними показаннями.

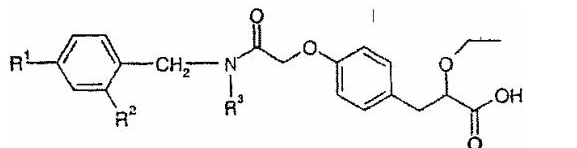
S-енантіомер сполуки формули С нижче



2-етокси-3-[4-(2-(4-метансульфонілокси)феніл)етокси]фенілпропанової кислоти розкрито [у Міжнародній публікації WO 99/62872]. Ця сполука, як повідомлено, є модулятором активованих проліфератором пероксисоми рецепторів (АППР, для огляду АППР [дивись Т. М. Willson et al, J Med Chem 2000, Vol 43, 527]) та мають поєднану АППР $\alpha$ /АППР $\gamma$ -агоністичну активність [Structure, 2001, Vol 9, 699, P. Cronet et al.]. Ця сполука є ефективною у лікуванні станів, асоційованих з резистентністю до інсуліну.

Несподівано зараз винайдено серії сполук, котрі є селективними модуляторами АППР $\alpha$ .

Представлений винахід стосується S-енантіомеру сполуки формули I



де R<sup>1</sup> представляє хлор, трифлуорметил або трифлуорметоксил, R<sup>2</sup> представляє H або флуор, а R<sup>3</sup> представляє C<sub>2-4</sub>алкіл,

а також його фармацевтично прийнятних солей, сольватів та проліків.

Термін "проліки", як застосовано у цьому описі, охоплює похідні карбонової кислоти, котрі перетворюються у ссавці, особливо людини, у карбонову кислоту або сіль або її кон'югат. Слід розуміти що, не торкаючись теорії, вважають, що більшість активності, асоційованої з проліками, походить від активності сполуки формули I, у котру проліки перетворюються. Проліки можна отримувати звичайними способами, добре відомими фахівцю. Різні карбоксипроліки відомі у рівні техніки. Наприклад, про похідні таких проліків дивись:

[a] Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) та Methods in Enzymology. 42: 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

b) A Textbook Drugs Design та Development, edited by Krogsgaard-Larsen та H. Bundgaard, Chapter 5 "Design та Application of Prodrugs", by H. Bundgaard p.13-191(1991);

c) H. Bundgaard, Advanced Drugs Delivery Reviews, 8:1-38 (1992);

d) H. Bundgaard, et al, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988); та N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32:692 (1984)].

Вищенаведені документи уведено тут як посилання.

In vivo розщеплювані естери є як раз одним типом проліків вихідної молекули. In vivo здатним до гідролізу (або розщеплюваним) естером сполуки формули (I), що містить карбоксигрупу, є, наприклад, фармацевтично прийнятний естер, котрий гідролізується у тілі людини або тварини для продукування вихідної кислоти. Придатні фармацевтично прийнятні естери для карбоксигрупи охоплюють C<sub>1-4</sub>алкоксиметилкові естери, наприклад, метоксиметилкові; C<sub>1-6</sub>алкеноїлоксиметилкові естери, наприклад, метоксиметилкові; C<sub>1-6</sub>алкеноїлоксиметилкові естери, наприклад, півалоїлоксиметилкові; фталідилкові естери; C<sub>3-8</sub>циклоалкоксикарбонілоксиC<sub>1-6</sub>алкілові естери, наприклад, 1-циклогексилкарбонілоксидетилкові; 1,3-діоксолен-2-онілметилкові естери, наприклад, 5-метил-1,3-діоксолен-2-онілметилкові; та C<sub>1-6</sub>алкоксикарбонілоксидетилкові естери, наприклад, 1-метоксикарбонілоксидетилкові; та можуть бути утворені на будь-якій карбоксигрупі у сполуках цього винаходу.

Конкретними сполуками винаходу є:

(2S)-3-[4-(2-{Бутил(2-флуор-4-(трифлуорметил)бензил)аміно}-2-оксоетокси)феніл]-2-етоксипропанова кислота;  
 (2S)-3-(4-[2-{(4-хлорбензил)(етил)аміно}-2-оксоетокси]феніл)-2-етоксипропанова кислота,  
 (2S)-2-Етокси-3-[4-(2-{етил[4-(трифлуорметокси)бензил]аміно}-2-оксоетокси)феніл]пропанова кислота;  
 (2S)-2-Етокси-3-[4-(2-{етил[4-(трифлуорметил)бензил]аміно}-2-оксоетокси)феніл]пропанова кислота; та  
 (2S)-3-[4-(2-{Бутил[4-(трифлуорметил)бензил]аміно}-2-оксоетокси)феніл]-2-етоксипропанова кислота;  
 та їх фармацевтично прийнятні солі та сольвати.

Слід розуміти що кожна з вищенаведених сполук індивідуально та також будь-яка комбінація цих сполук наприклад двох, трьох, чотирьох або усіх з вищенаведених сполук утворює частину представленого винаходу.

Слід також розуміти що представлений винахід стосується п'яти втілень, у котрих кожна з вищенаведених п'яти сполуки є у свою чергу виключена із загальної патентної формули до сполук формули I, які описано вище, за допомогою застереження щодо сполуки. Представлений винахід стосується також втілення, де будь-яку комбінацію п'яти вищенаведених сполук виключена із загальної патентної формули до сполук формули I, які описано вище, допомогою застереження щодо комбінації сполук.

У представленому описі вираз "фармацевтично прийнятні солі" визначають, але без обмеження, солі основ, як-то солі лужного металу, солі лужноземельного металу, солі амонію, солі з основними амінокислотами та солі з органічними амінами, особливо трет-бутиламином. У ще одному аспекті представлений винахід стосується одного або більше з наступного:

сіль (2S)-3-[4-(2-{Бутил[2-флуор-4-(трифлуорметил)бензил]аміно}-2-оксоетокси)феніл]-2-етоксипропанової кислоти трет-бутиламіну;

сіль (2S)-3-(4-[2-{(4-Хлорбензил)(етил)аміно}-2-оксоетокси]феніл)-2-етоксипропанової кислоти трет-бутиламіну;

сіль (2S)-2-Етокси-3-[4-(2-{етил[4-(трифлуорметокси)бензил]аміно}-2-оксоетокси)феніл]пропанової кислоти трет-бутиламіну;

сіль (2S)-2-Етокси-3-[4-(2-{етил[4-(трифлуорметил)бензил]аміно}-2-оксоетокси)феніл]пропанової кислоти трет-бутиламонію; та

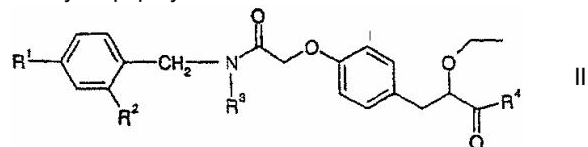
сіль (2S)-3-[4-(2-{Бутил[4-(трифлуорметил)бензил]аміно}-2-оксоетокси)феніл]-2-етоксипропанової кислоти трет-бутиламонію.

Ці солі можна отримувати реакцією кислоти з трет-бутиламином (наприклад, приблизномольним еквівалентом з огляду на кислоту) у розчиннику, наприклад, етері, наприклад, діізопропіловому етері або трет-бутилметиловому етері, або естері, наприклад,

трет-бутилацетаті, або їх суміші або з суміші одного з цих розчинників та анти-розчиннику, наприклад, вуглеводню, наприклад, ізооктану, та виділення солі способами, відомими фахівцю, наприклад, фільтруванням. Слід також розуміти, що деякі сполуки представленого винаходу можуть існувати у сольватованій, наприклад, гідратованій, а також несольватованій формах. Слід розуміти, що представлений винахід стосується усіх таких сольватованих форм. Деякі сполуки представленого винаходу можуть існувати як таутомери. Слід розуміти, що представлений винахід стосується усіх таких таутомерів.

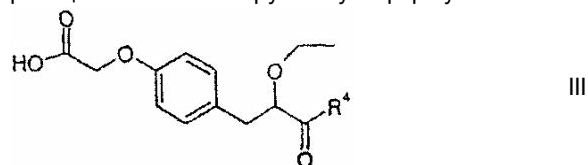
Способи створення

Сполуки винаходу можна отримувати як показано нижче. Однак, винахід не обмежено цими способами. Сполуки можна також отримувати як описано для структурно споріднених сполук у попередньому рівні техніки. Реакції можна проводити стандартними способами або як описано у розділі експерименту. Сполуки формули I можна отримувати реакцією S-енантімеру сполуки формули II



у котрій R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> визначено вище, а R<sup>4</sup> представляє захисну групу для карбоксильної гідроксигрупи, як описано у стандартному тексті "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition (1999) by Greene та Wuts, з засобом зняття захисту. Захисна група може також бути смолою, як-то смола Ванга або 2-хлортритил-хлоридна смол. Захисні групи можна видаляти способами, що добре відомі фахівцю. Одною такою захисною групою є та, де R<sup>4</sup> представляє C<sub>1-6</sub>алкоксигрупу, наприклад, метоксил або етоксил, або арилалкоксигрупу, наприклад, бензилоксил, так що COR представляє естер. Такі естери можуть реагувати із засобом зняття захисту, наприклад, засобом гідролізу, наприклад, літій гідроксидом, у суміші ТГФ та води, при температурі у межах 0-100°C, даючи сполуки формули I.

Сполуки формули II можна отримувати реакцією S-енантімеру сполуки формули III



у котрій R<sup>4</sup> визначено вище, зі сполукою формули IV

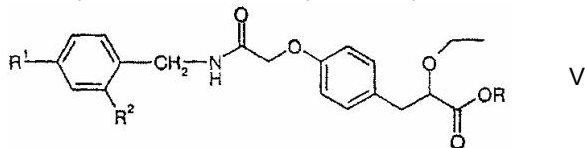


у котрій R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> визначено вище, в інертному розчиннику, наприклад, дихлорметані, у присутності засобу сполучення, наприклад, карбодііміду, наприклад, 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду, та, як варіант, у присутності каталізатору, наприклад,

основного каталізатору, наприклад, 4-диметиламінопіридину, при температурі у межах -25°C-150°C.

Сполуки формули III та IV можна отримувати способами, описаними у прикладах або аналогічними способами, відомими фахівцю.

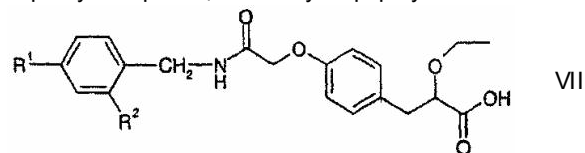
Сполуки формули II та III є корисними інтермедіатами у створенні сполук формули I та, можна вважати, є нов. Сполуки формули II та III тут заявлено як наступний аспект представленого винаходу. S-енантіомери сполук формули II та III є кращими. Сполуки формули I можна також отримувати реакцією сполуки формули V



у котрій R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> визначено вище, R представляє H, або OR представляє захисну групу для карбоксильної гідроксигрупи, зі сполукою формули VI

R<sup>3</sup>X

де R<sup>3</sup> визначено вище, а X представляє відщеплювану групу, у присутності основи у присутності інертного розчинника при температурі у межах -25°C до 150°C, та, як варіант, коли OR представляє захисну групу, видалення захисної групи. Зокрема сполуку формули I можна отримувати реакцією сполуки формули VII



у котрій R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> визначено вище, зі сполукою формули VI

R<sup>3</sup>X

де R<sup>3</sup> визначено вище, а X представляє відщеплювану групу, у присутності основи у присутності інертного розчинника при температурі у межах -25°C-150°C.

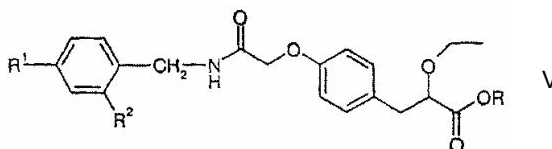
Захисні групи OR та зняття захисту засоби описано [у стандартному тексті "Protective Groups in Organic Synthesis", 3<sup>rd</sup> Edition (1999) by Greene та Wuts], котрий уведено тут як посилання. Придатні захисні групи охоплюють ті, де OR представляє C<sub>1-6</sub>алкоксигрупу, наприклад, метоксил або етоксил, або арилалкоксигрупу, наприклад, бензилоксил. Зокрема, коли OR представляє C<sub>1-6</sub>алкоксигрупу, наприклад, етоксигрупу або арилалкоксигрупу, наприклад, бензилоксил, так, що COOR представляє естер, тоді такі естери можуть реагувати із засобом зняття захисту, наприклад, засобом гідролізу, наприклад, літій гідроксидом у суміші ТГФ та води, при температурі у межах 0-100°C.

Придатні основи охоплюють калій гідроксид, натрій гідроксид, літій гідроксид, натрій гідрид, калій трет-бутоксид, цезій карбонат, калій карбонат, або натрій карбонат особливо калій гідроксид.

Придатні інертні розчинники охоплюють диметилсульфоксид, N,N-диметилформамід, M-

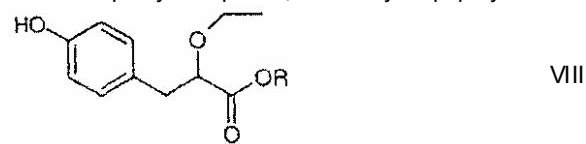
метилпіролідон або толуол або суміші їх, особливо диметилсульфоксид. Відповідно X представляє бром, хлор, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OTозил, OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OC(O)OR, OP(O)(OR)<sub>2</sub> або OSO<sub>2</sub>OR. Особливо X представляє хлор або бром.

Можна застосовувати, як варіант, каталізатор фазо-переносу, наприклад, сіль алкіламонію, наприклад, галогенід тетраалкіламонію, наприклад, тетрабутиламонію бромід. Сполуки формули V, у котрій R представляє H (або сполука VI) можна отримувати реакцією сполуки формули V

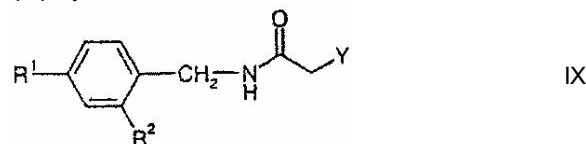


у котрій R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> визначено вище, а OR представляє захисну групу для карбоксильної гідроксигрупи, із засобом зняття захисту. Зокрема, OR представляє C<sub>1-6</sub>алкоксигрупу, наприклад, етоксигрупу або арилалкоксигрупу, наприклад, бензилок-сил, так що COOR представляє естер. Такі естери можуть реагувати із засобом зняття захисту, наприклад, засобом гідролізу, наприклад, літій гідроксидом у суміші ТГФ та води, при температурі у межах 0-100°C

Сполуки формули V, у котрій OR представляє захисну групу для карбоксильної гідроксигрупи, можна отримувати реакцією сполуки формули VIII



у котрій OR визначено вище, зі сполукою формули IX



у котрій R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> визначено вище, а Y представляє відщеплювану групу, наприклад, галоген, особливо хлор, в інертному розчиннику, наприклад, ацетонітрилі або метил ізобутилкетоні, у присутності основи, наприклад, калій карбонату, при температурі у межах 0°C-150°C.

Вважають, що сполуки формули V, у котрій R представляє H (сполука VII), наприклад,

(2S)-3-[4-(2-{[2-флуор-4-(трифлуорметил)бензил]аміно}-2-оксоетокси)феніл]-2-етоксипропанова кислота;

(2S)-3-(4-{2-[4-Хлорбензиламіно]-2-оксоетокси}феніл)-2-етоксипропанова кислота,

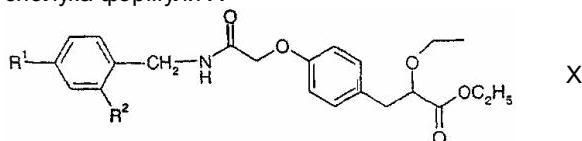
(2S)-2-Етоксид-3-[4-(2-{4-(трифлуорметокси)бензиламіно}-2-оксоетокси)феніл]пропанова кислота; та

(2S)-2-Етоксид-3-[4-(2-{4-(трифлуорметил)бензиламіно}-2-оксоетокси)феніл]пропанова кислота;

є новими та заявлені тут як подальша частина представленого винаходу Ці сполуки мають перевагу, що є твердими, а тому дають

можливість очистки та виділення протягом послідовних реакцій, якщо бажано. Ці сполуки є також модуляторами АППР-альфа та/або АППР-гамма та, можна вважати, є корисними у лікуванні показань, описаних тут.

Також тут заявлено сполуку формули V, у котрій OR представляє захисну групу для карбоксильної гідроксигрупи, зокрема OR представляє, наприклад,  $C_{1-6}$ алкоксигрупу, наприклад, метоксил, етоксил або пропоксил, або арилалкоксигрупу де арилом є феніл, як варіант, заміщений  $C_{1-6}$ алкілом,  $C_{1-6}$ алкоксилем або галогеном, наприклад, бензилоксил, наприклад, сполука формули X



у котрій  $R^1$  та  $R^2$  визначено вище.

У ще одному аспекті представлений винахід стосується способу отримання фармацевтично прийнятної солі сполуки формули I, що залучає реакцію кислоти, отриманої одним зі способів представленого винаходу, з основою, як варіант, у присутності розчинника, та виділення солі.

Переважно сполука формули I, отримана способом є (2S)-енантіомером.

Подібним чином кращі сполуки формули V та X представляють (2S)-енантіомер

Сполуки винаходу можна виділяти з їх реакційної суміші, застосовуючи звичайні способи.

Фахівцю ясно, що для отримання сполуки винаходу альтернативними, а у деяких випадках більш зручними способами, індивідуальні етапи способу можна проводити у відмінному порядку, та/або індивідуальні реакції можна проводити на відмінному етапі у загальному шляху (тобто хімічні перетворення можна проводити з інтермедіатами, відмінними від тих, що асоційовані тут з конкретною реакцією).

Вираз "інертний розчинник" стосується розчиннику, що не реагує з вихідними матеріалами, реагентами, інтермедіатами або продуктами таким чином, що шкідливо впливає на вихід бажаного продукту.

Фармацевтичні препарати

Сполуки винаходу звичайно застосовують перорально, парентерально, внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно або іншими ін'єкціями, букально, ректально, вагінально, трансдермально та/або назально, та/або інгаляціями, у формі фармацевтичних препаратів, що містять активний інгредієнт як вільну кислоту або фармацевтично прийнятну органічну або інеорганічну основно-адитивну сіль, у фармацевтично прийнятній дозованій формі. Залежно від розладу та пацієнта, якого лікують, та шляху застосування композиції можна застосовувати у різних дозах.

Придатними добовими дозами сполук винаходу у терапевтичному лікуванні людей є приблизно 0,0001-100мг/кг маси тіла, переважно 0,001-10мг/кг маси тіла. Пероральні композиції є кращими, особливо таблетки або капсули, котрі

можна формувати способами, відомими фахівцю, для забезпечення дози активної сполуки у межах 0,5-500мг, наприклад, 1мг, 3мг, 5мг, 10мг, 25мг, 50мг, 100мг та 250мг.

Згідно з наступним аспектом винаходу відтак запропоновано фармацевтичну композицію, що містить будь-яку сполуку винаходу або її фармацевтично прийнятні похідні у суміші з фармацевтично прийнятними ад'ювантами, розріджувачами та/або носіями.

Фармакологічні властивості

Представлені сполуки формули (I) є корисними для профілактики та/або лікування клінічних станів, асоційованих з уродженою або індукованою зменшеною чутливістю до інсуліну (резистентність до інсуліну) та асоційованих метаболічних розладів (також відомих як метаболічний синдром). Ці клінічні стани охоплюють, але без обмеження, загальне ожиріння, абдомінальне ожиріння, артеріальну гіпертензію, гіперінсулінемію, гіперглікемію, діабет типу 2 та дисліпідемію, що характеристично з'являється з резистентністю до інсуліну. Ця дисліпідемія, також відома як атерогенний ліпопротеїновий профіль, характеризується помірно підвищеними неестерифікованими жирними кислотами, підвищеним ліпопротеїном дуже низької густини (ЛДНГ) багатими тригліцеридами частинками, високими рівнями Аро В, низькими рівнями ліпопротеїну високої густини (ЛВГ), асоційованими з низькими рівнями частинок ароАІ та високими рівнями Аро В у присутності невеликих, густих частинок ліпопротеїнів низької густини (ЛНГ), фенотипу В.

Сполуки представленого винаходу, як очікують, є корисними у лікуванні пацієнтів з поєднаними або змішаними гіперліпідеміями або різними ступенями гіпертригліцеридемії та післяобідньої дисліпідемії з іншими виявами метаболічного синдрому або без них.

Лікування представленими сполуками, як очікують, знизить серцево-судинні захворюваності та смертності, асоційовані з атеросклерозом внаслідок їх антидисліпідемічних, а також антизапальних властивостей. Стани серцево-судинних хвороб охоплюють макро-ангіопатії різних внутрішніх органів, викликаючи інфаркт міокарду, застійну серцеву недостатність, церебрально-васкулярну хворобу та периферійну артеріальну недостатність нижніх кінцівок. Внаслідок їх інсулін-сенситілізуючої дії сполуки формули I, як також очікують, попереджатимуть або затримуватимуть розвиток діабету типу 2 від метаболічного синдрому та діабету вагітних. Тому розвиток довготермінових ускладнень, асоційованих з хронічною гіперглікемією у цукровому діабеті, як-то мікро-ангіопатії, що викликають ниркову хворобу, пошкодження сітчатки та хворобу периферійних судин нижніх кінцівок, як очікують, буде затриманим. Більш того сполуки можуть бути корисними у лікуванні різних станів поза серцево-судинною системою, асоційованих або не асоційованих з резистентністю до інсуліну, синдрому типу полікістозного яєчника, ожирінням, раком та

станами запальних хвороб, залучаючи нейродегенеративні розлади, як-то м'яке когнітивне погіршення, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона та розсіяний склероз.

Сполуки представленого винаходу, як очікують, є корисними у контролі рівнів глюкози у пацієнтів, що потерпають від діабету типу 2.

Представлений винахід стосується способу лікування або попередження дисліпідемій, синдрому резистентності до інсуліну та/або метаболічних розладів (як визначено вище), що залучає застосування сполуки формули I до ссавця (особливо людини), що цього потребує.

Представлений винахід стосується способу лікування або попередження діабету типу 2, що залучає застосування ефективної кількості сполуки формули I до ссавця (особливо людини), що цього потребує.

Представлений винахід стосується способу лікування або попередження атеросклерозу, що залучає застосування ефективної кількості сполуки формули I до ссавця (особливо людини), що цього потребує.

Згідно з наступним аспектом представлений винахід стосується застосування сполуки формули I як медикаменту.

Згідно з наступним аспектом представлений винахід стосується застосування сполуки формули I у виробництві медикаменту для лікування резистентності до інсуліну та/або метаболічних розладів.

#### Комбінована терапія

Сполуки винаходу можуть бути поєднаними з ще одним терапевтичним засобом, що є корисним у лікуванні розладів, асоційованих з розвитком та прогресом атеросклерозу, як-то гіпертензії, гіперліпідемії, дисліпідемій, діабету та ожиріння. Сполуки винаходу можуть бути поєднаними з ще одним терапевтичним засобом, що зменшує співвідношення ЛНГ:ЛВГ або засобом, що викликає зменшення рівнів циркуляції ЛНГ-холестерину. У пацієнтів з цукровим діабетом сполуки винаходу можуть також бути поєднаними з терапевтичними засобами, застосовуваними для лікування ускладнень, споріднених з мікроангіопатіями.

Сполуки винаходу можна застосовувати разом з іншими терапіями для лікування метаболічного синдрому або діабету типу 2 та асоційованих з цим ускладнень, це охоплює бігуанідні ліки, наприклад, метформін, фенформін та буформін, інсулін (синтетичні аналоги інсуліну, амелін) та пероральні антигіпергліцемічні засоби (це є поділеним на обідні регулятори глюкози та інгібітори альфа-глюкозидози). Прикладом інгібітору альфа-глюкозидози є акарбоза або воглібоза або міглітол. Прикладом обіднього регулятора глюкози є репаглінід або натеглінід.

У ще одному аспекті винаходу, сполуку формули I, або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват, сольват такої солі або проліки, можна застосовувати у поєднанні з ще одним модулятором АППР. Модулятори АППР охоплюють, але без обмеження, агоніст АППР-альфа та/або гамма, або фармацевтично його

прийнятні солі, сольвати, сольвати таких солей або проліки. Придатні агоністи АППР-альфа та/або гамма, їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, сольвати таких солей або проліки добре відомі у рівні техніки. Це охоплює сполуки, [описані у WO 01/12187, WO 01/12612, WO 99/62870, WO 99/62872, WO 99/62871, WO 98/57941, WO 01/40170, J Med. Chem, 1996, 39, 665, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 10 (5), 623-634 (зокрема сполуки, описані у патентних заявках представлено на с 634) та J Med Chem, 2000, 43, 527], котрі уведено тут як посилання. Особливо агоніст АППР-альфа та/або гамма стосується NN622/параглітазару, BMS 298585, WY-14643, клофібрату, фенофібрату, безафібрату, гемфіброзилу та ципрофіерату; GW 9578, циглітазону, троглітазону, піоглітазону, розиглітазону, еглітазону, проглітазону, BRL-49634, KRP-297, ЛТ-501, SB 213068, GW 1929, GW 7845, GW 0207, L-796449, L-165041 та GW 2433. Особливо агоніст АППР-альфа та/або гамма стосується (S)-2-етокси-3-[4-(2-[4-метансульфонілоксифеніл]етокси)-феніл]пропанової кислоти та її фармацевтично прийнятних солей.

На додаток комбінацію винаходу можна застосовувати у поєднанні з сульфонілсечовиною, наприклад: глімеперид, глібенкламід (глібурид), гліклазид, гліпізид, гліквідон, хлорпропамід, толбутамід, ацетогексамід, глікопірамід, карбутамід, глібонурид, глізоксепід, глібутііазол, глібузол, глігексамід, глімідин, гліпінамід, фенбутамід, толциламід та толазамід. Переважно сульфонілсечовиною є глімеперид або глібенкламід (глібурид). Більш переважно сульфонілсечовиною є глімеперид. Тому представлений винахід стосується застосування сполуки представленого винаходу у поєднанні з одною, двома або більше існуючими терапіями, описаними у цьому розділі. Дози інших існуючих терапій для лікування діабету типу 2 та асоційованих з ним ускладнень відомі у рівні техніки та затверджені для застосування регуляторними органами, наприклад, FDA, їх можна знайти у Orange Book, опубліковано FDA. Альтернативно як результат корисності комбінації можна застосовувати менші дози. Представлений винахід стосується також сполук представленого винаходу у комбінації з холестерин-знижувальним засобом. Холестерин-знижувальні засоби, розглянуті у цій заявці охоплюють, але без обмеження інгібітори HMG-CoA-редуктази (3-гідрокси-3-метилглутарил кофермент А редуктаза). Відповідно інгібітором HMG-CoA редуктази є статини що вибирають з групи: аторвастатин, бервастатин, церивастатин, далвастатин, флувастатин, ітавастатин, ловастатин, мевастатин, нікостатин, нівастатин, правастатин та симвастатин, або його фармацевтично прийятна сіль, особливо натрію чи кальцію, або сольват, або сольват такої солі. Конкретним статином є аторвастатин, або його фармацевтично прийятна сіль, сольват, сольват такої солі або проліки. Особливим статином є кальцієва сіль аторвастатину. Особливо кращим



статином є, однак, сполука з хімічною назвою (Е)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)-аміно]піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енова кислота, [також відома як (Е)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-[N-метил-N-(метилсульфоніл)-аміно]піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енова кислота] або її фармацевтично прийнятні сіль або сольват, або сольват такої солі. Сполуку (Е)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)-аміно]піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енова кислота, та її солі натрію та кальцію розкрито [у публікації Європейської патентної заявки. EP-A-0521471, та у Bioorganic та Medicinal Chemistry, (1997), 5(2), 437-444]. Цей останній статин зараз відомий як розувастатин.

У представлений заявці, термін "холестерин-знижувальний засіб" також охоплює хімічні модифікації інгібіторів HMG-CoA редуктази, як-то естери, проліки та метаболіти, активні або неактивні.

Представлений винахід стосується також сполук представленої винаходу у комбінації із засобом зв'язування жовчних кислот, наприклад, колітипол або холітирамін або холітагель.

Представлений винахід стосується також сполук представленої винаходу у комбінації з інгібітором транспортної системи жовчної кислоти клубової кишки (інгібітор ТЖЖК).

Придатні сполуки, виявляючі інгібувальну активність стосовно ТЖЖК, описано, [дивись, наприклад, сполуки, описані у WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 98/07449, WO 98/03818, WO 98/38182, WO 99/32478, WO 99/35135, WO 98/40375, WO 99/35153, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/01687, WO 00/47568, WO 00/61568, WO, 00/62810, WO 01/68906, DE 19825804, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, WO 01/68906, WO 01/66533, WO 02/32428, WO 02/50051, EP 864 582, EP489423, EP549967, EP573848, EP624593, EP624594, EP624595 та EP624596], вміст цих патентних заявок уведено тут як посилання.

Особливими класами інгібіторів ТЖЖК, придатних для застосування у представленому винаході, є бензотіазепіни та сполуки, [описані у формулі винаходу, особливо п.1 WO 00/01687, WO 96/08484 та WO 97/33882], що уведено тут як посилання. Іншими придатним класами інгібіторів ТЖЖК є 1,2-бензотіазепіни, 1,4-бензотіазепіни та 1,5-бензотіазепіни. Наступним придатним класом інгібіторів ТЖЖК є 1,2,5-бензотіадіазепіни.

Одною конкретною придатною сполукою, виявляючою інгібувальну активність стосовно ТЖЖК, є (3R,5R)-3-бутил-3-етил-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензотіазеріп-8-іл β-D-глюкопіранозидуронова кислота [EP 864 582]. Інші придатні інгібітори ТЖЖК охоплюють одну зі сполук:

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-1'-феніл-1'-[N'-(карбоксиметил)карбамоїл]метил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(карбоксиметил)карбамоїл]-4-гідроксибензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-3,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-1'-феніл-1'-[N'-(2-сульфоетил)карбамоїл]метил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3-бутил-3-етил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-1'-феніл-1'-[N'-(2-сульфоетил)карбамоїл]метил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(2-сульфоетил)карбамоїл]-4-гідроксибензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3-бутил-3-етил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(2-сульфоетил)карбамоїл]-4-гідроксибензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3-бутил-3-етил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(2-карбоксіетил)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(2-карбоксіетил)карбамоїл]-4-гідроксибензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3-бутил-3-етил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(5-карбоксипентил)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(2-карбоксіетил)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(2-сульфоетил)карбамоїл]-2-флуорбензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3-бутил-3-етил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(R)-(2-гідрокси-1-карбоксіетил)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(2-гідрокси-1-карбоксіетил)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-{N-[(R)-α-(N'-((R)-1-[N''-(R)-(2-гідрокси-1-карбоксіетил)карбамоїл]-2-гідроксіетил)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3-бутил-3-етил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((α-[N'-(карбоксиметил)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3-бутил-3-етил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((α-[N'-(етокси)(метил)фосфорилметил)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3-бутил-3-етил-5-феніл-7-метилтіо-8-{N-[(R)-α-(N-((2-(гідрокси)(метил)фосфорил)етил)карбамоїл)бензи

л]карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-[(R)-α-[N'-(2-метилтіо-1-карбоксіетил)карбамоїл]бензил]карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-{N-[(R)-α-(N'-(2-[(метил)(етил)фосфорил]етил)карбамоїл)-4-гідроксибензил]карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-{N-[(R)-α-(N'-(2-[(метил)(гідрокси)фосфорил]етил)карбамоїл)-4-гідроксибензил]карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-[(R)-α-[(R)-N'-(2-метилсульфініл-1-карбоксіетил)карбамоїл]бензил]карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метокси-8-[N-[(R)-α-[N'-(2-сульфоетил)карбамоїл]-4-гідроксибензил]карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-[(R)-α-[N-(R)-1-карбокси-2-метилтіоетил]карбамоїл]-4-гідроксибензил]карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-[(R)-α-[N-(S)-1-карбокси-2-(R)-гідроксипропіл]карбамоїл]-4-гідроксибензил]карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-[(R)-α-[N-(S)-1-карбокси-2-метилпропіл]карбамоїл]-4-гідроксибензил]карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-[(R)-α-[N-(S)-1-карбоксибутил]карбамоїл]-4-гідроксибензил]карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-[(R)-α-[N(S)-1-карбоксипропіл]карбамоїл]бензил]карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-[(R)-α-[N-(S)-1-карбоксіетил]карбамоїл]бензил]карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-[(R)-α-[N-(S)-1-карбокси-2-(R)-гідроксипропіл]карбамоїл]бензил]карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-[(R)-α-[N-(2-сульфоетил)карбамоїл]-4-гідроксибензил]карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-[(R)-α-[N-(S)-1-карбоксіетил]карбамоїл]-4-гідроксибензил]карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-[(R)-α-[N-(R)-1-карбокси-2-

метилтіоетил]карбамоїл]бензил]карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-[(R)-α-[N-(S)-1-[(S)-2-гідрокси-1-карбоксіетил]карбамоїл]пропіл]карбамоїл]бензил]карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-[(R)-α-[N-(S)-1-карбокси-2-метилпропіл]карбамоїл]бензил]карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-[(R)-α-[N-(S)-1-карбоксипропіл]карбамоїл]-4-гідроксибензил]карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-[N-[(R/S)-α-[N-(1-(R)-2-(S)-1-гідрокси-1-(3,4-дигідроксифеніл)проп-2-іл]карбамоїл)-4-гідроксибензил]карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-[(R)-α-[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил]карбамоїл]-4-гідроксибензил]карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін; та

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-[(R)-α-[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил]карбамоїл]бензил]карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват, сольват такої солі або проліки.

Згідно з додатковим наступним аспектом представленого винаходу запропоновано комбіноване лікування, що залучає застосування ефективної кількості сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків, як варіант, разом з фармацевтично прийнятим розріджувачем або носієм, з одночасним, послідовним або окремим застосуванням одного або більш наступних засобів що вибирають з групи:

інгібітор БПХЕ (білок переносу холестеринового естеру), наприклад, [описаний у WO 00/38725 page 7 line 22 - page 10, line 17], котре уведено тут як посилання;

антагоніст поглинання холестерину, наприклад, азетидинони, як-то SCR 58235 та [описані у US 5,767,115], котре уведено тут як посилання;

інгібітор БМП (білок мікросомного переносу), наприклад, що [описано у Science, 282, 751-54, 1998], котре уведено тут як посилання;

похідне нікотинової кислоти, залучаючи уповільнене вивільнення та комбіновані продукти, наприклад, нікотинова кислота (ніацин), аципімокс та нуцеритрол;

фітостерина сполука, наприклад, стандс; пробукол;

омега-3 жирна кислота, наприклад, Отасог<sup>TM</sup>, сполука проти ожиріння, наприклад, ористат [EP 129,748] та сибутрамін [GB 2,184,122 та US 4,929,629];

антигіпертензивна сполука, наприклад, інгібітор ферменту перетворення ангіотензину (ФПА), антагоніст рецептору ангіотензину II,

андренергічний блокатор, альфа андренергічний блокатор, бета андренергічний блокатор, наприклад, метопролол, змішаний альфа/бета андренергічний блокатор, андренергічний стимулятор, блокатор каналів кальцію, блокатор AT-1, салуретичний засіб, діуретичний засіб або судинорозширювальний засіб;

антагоніст або інверсивний агоніст CB1, наприклад, що [описано у WO 01/70700 та EP 65635];

аспірин;

антагоніст меланін-концентруючого гормону (MCH);

інгібітор PDK; або модулятори ядерних рецепторів, наприклад, LXR, FXR, RXR, та RORальфа; або

їх фармацевтично прийнятна сіль, сольват, сольват такої солі або проліки,

як варіант, разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм до теплокровних тварин, як-то людини, що потребує такого терапевтичного лікування.

Конкретні інгібітори ФПА або їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, сольвати таких солей або проліки, залучаючи активні метаболіти, які можна застосовувати у комбінації зі сполукою формули I охоплюють, але без обмеження, наступні сполуки:

алацеприл, алатриоприл, алтіоприл кальцій, анковенін, беназеприл, беназеприл гідрохлорид, беназеприлат, бензоілкаптоприл каптоприл, каптоприл-цистеїн, каптоприл-глутатіон, церанаприл, цераноприл, церонаприл, цилазаприл, цилазаприлат, делаприл, делаприл-діацид, еналаприл, еналаприлат, енаприл, епікаптоприл, фороксимітин, фосфеноприл, фосеноприл, фосеноприл натрій, фоциноприл, фоциноприл натрій, фоциноприлат, фоциноприлова кислота, глікоприл, геморфін-4, ідраприл, імідаприл, індолаприл, індолаприлат, лібензаприл, лізиноприл, ліціумін А, ліціумін В, міксанприл, моексиприл, моексиприлат, мовелтиприл, мурацеїн А, мурацеїн В, мурацеїн С, пентоприл, периндоприл, периндоприлат, півалоприл, півоприл, квінаприл, квінаприл гідрохлорид, квінаприлат, раміприл, раміприлат, спіраприл, спіраприл гідрохлорид, спіраприлат, спіроприл, спіроприл гідрохлорид, темокаприл, темокаприл гідрохлорид, тепротид, трандолаприл, трандолаприлат, утибаприл, забіциприл, забіциприлат, зофеноприл та зофеноприлат. Кращими інгібіторами ФПА для застосування у представленому винаході є раміприл, раміприлат, лізиноприл, еналаприл та еналаприлат.

Більш кращими інгібіторами ФПА для застосування у представленому винаході є раміприл та раміприлат. Кращі антагоністи ангіотензину II, їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, сольвати таких солей або проліки для застосування у комбінації зі сполукою формули I охоплюють, але без обмеження, сполуки: кандесартан, кандесартан цилексетил, лосартан, валсартан, ірбесартан, тазосартан, телмісартан та епросартан. Особливо кращими антагоністами ангіотензину II або їх фармацевтично прийнятними

похідними їх для застосування у представленому винаході є кандесартан та кандесартан цилексетил.

Тому як додаткову особливість винаходу, запропоновано спосіб лікування діабету типу 2 та асоційованих з ним ускладнень у теплокровних тварин, як-то людини, що потребує такого лікування, котрий містить застосування до вказаної тварини ефективною кількістю сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків в одночасному, послідовному або окремому застосуванні з ефективною кількістю одної іншої сполуки, описаної у цьому комбінаційному розділі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків. Тому як додаткову особливість винаходу, запропоновано спосіб лікування гіперліпідемічних станів у теплокровних тварин, як-то людини, що потребує такого лікування, котрий містить застосування до вказаної тварини ефективною кількістю сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків в одночасному, послідовному або окремому застосуванні з ефективною кількістю одної іншої сполуки, описаної у цьому комбінаційному розділі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано фармацевтичну композицію, котра містить сполуку формули I, або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват, сольват такої солі або проліки, та одної іншої сполуки, описаної у цьому комбінаційному розділі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків, у поєднанні з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

Згідно з наступним аспектом представленого винаходу запропоновано комплект, що містять сполуку формули I, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, сольват такої солі або проліки, та одної іншої сполуки, описаної у цьому комбінаційному розділі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків. Згідно з наступним аспектом представленого винаходу запропоновано комплект, що містить:

а) сполуку формули I, або фармацевтично прийнятну сіль, сольват, сольват такої солі або проліки, у першій одиничній дозованій формі;

б) одну іншу сполуку, описану у цьому комбінаційному розділі, або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват, сольват такої солі або проліки; у другій одиничній дозованій формі; та

с) контейнери, що містять вказані першу та другу дозовані форми.

Згідно з наступним аспектом представленого винаходу запропоновано комплект, що містить:

а) сполуку формули I, або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват, сольват такої солі або проліки, разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм, у першій одиничній дозованій формі;

б) одну іншу сполуку, описану у цьому комбінаційному розділі, або її фармацевтично

прийнятні сіль, сольват, сольват такої солі або проліки, у другій одиничній дозованій формі; та

с) контейнери, що містять вказані першу та другу дозовані форми.

Згідно з ще одною особливістю винаходу запропоновано застосування сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків, та одної іншої сполуки, описаної у цьому комбінаційному розділі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків, у виробництві медикаменту для застосування у лікуванні метаболічного синдрому або діабету типу 2 та асоційованих з ним ускладнень у теплокровних тварин, як-то людини. Згідно з ще одною особливістю винаходу запропоновано застосування сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків, та одної іншої сполуки, описаної у цьому комбінаційному розділі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків, у виробництві медикаменту для застосування у лікуванні гіперліпідемічних станів у теплокровних тварин, як-то людини.

Згідно з наступним аспектом представленого винаходу запропоновано комбіноване лікування, що містить застосування ефективною кількістю сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків, як варіант, разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм, з одночасним, послідовним або окремим застосуванням ефективною кількістю одної іншої сполуки, описаної у цьому комбінаційному розділі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків, як варіант, разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм, до теплокровних тварин, як-то людини, при необхідності такого терапевтичного лікування.

#### Приклади

Виміри  $^1\text{H}$  ЯМР та  $^{13}\text{C}$  ЯМР проводять на спектрометрах Varian Mercury 300 або Varian UNITY plus 400, 500 або 600, при частотах  $^1\text{H}$  300, 400, 500 та 600 МГц, відповідно, та при частотах  $^{13}\text{C}$  75, 100, 125 та 150 МГц, відповідно. Виміри виконують на дельта шкалі (8). якщо не встановлено інше, хімічні зсуви надано умлн. $^{-1}$  з розчинником як внутрішнім стандартом.

Скорочення	
ДМСО	диметилсульфоксид
ТГФ	тетрагідрофуран
Pd/C	паладій на вугіллі
ДМАП	диметиламінопіридин
t	триплет
s	синглет
d	дублет
q	квартет
m	мультиплет
bs	широкий синглет
dm	дублет мультиплетів
bt	широкий триплет
dd	дублет of дублет

#### Приклад 1

(2S)-3-[4-(2-(бутил)2-флуор-4-(трифлуорметил)бензил)аміно)-2-оксоетокси]феніл]-2-етоксипропанова кислота

(i) Етил (2S)-3-[4-[2-(бензилокси)-2-оксоетокси]феніл]-2-етоксипропанат

До розчину етил (2S)-2-етокси-3-(4-гідроксифеніл)пропанату (23,8г, 100ммоль, отримано як описано [у WO 99/62872]) в ацетонітрилі (200мл) додають безводний калій карбонат (31,9г, 231ммоль) а потім бензилбромацетат (17,4мл, 110ммоль) та реакційну суміш гріють при кипінні під зворотним холодильником протягом ночі. Реакційній суміші дозволяють охолонути до кімнатної температури, нерозчинні солі відфільтровують та розчин концентрують у вакуумі. Залишок переміщують в етилацетат (300мл), та органічну фазу промивають водним натрій гідрогенкарбонатом (3×100мл) та розсолом (100мл), сушать безводним магній сульфатом та концентрують у вакуумі. Очистка на силікагелі з метилеңхлоридом як елюентом та збирання чистих фракцій, дають 22,4г (58%) жовтого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,16 (t, 3H), 1,22 (t, 3H), 2,93-2,97 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,16 (q, 2H), 4,64 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,82 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,32-7,39 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,3, 15,2, 38,6, 60,9, 65,6, 66,3, 67,0, 80,4, 114,6, 128,5, 128,6, 128,7, 130,6, 135,3, 156,7, 169,0, 172,6.

(ii) (4-[(2S)-2,3-діетокси-3-оксопропіл]фенікси)оцтова кислота

До розчину етил (2S)-3-[4-[2-(бензилокси)-2-оксоетокси]феніл]-2-етоксипропанату (22,33г, 57,8ммоль) у свіжо перегнаному ТГФ (290мл) додають Pd/C (10%, 3,1г) та реакційну суміш гідрують під атмосферним тиском при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш фільтрують, через шар целіту та фільтрат концентрують у вакуумі, отримуючи 16,6г (97%) світло-жовтого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,15 (t, 3H), 1,21 (t, 3H), 2,93-2,98 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,16 (q, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,84 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 8,48 (bs, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,3, 15,1, 38,5, 61,0, 65,1, 66,4, 80,3, 114,6, 130,7, 130,9, 156,4, 172,7, 173,7.

(iii) N-Бутил-N-[2-флуор-4-(трифлуорметил)бензил]амін

До розчину 2-флуор-4-(трифлуорметил)бензалдегіду (3,84г, 20,0ммоль) та н-бутиламіну (1,46г, 20,0ммоль) у метанолі (100мл) додають оцтову кислоту (4,6мл, 80ммоль) та натрій ціаноборогідрид (1,51г, 24,0ммоль) та розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 3 діб. Воду (10мл) додають та суміш концентрують у вакуумі. Залишок переміщують у водний 1M KOH (125мл) та етилацетат (100мл) та фази розділяють. Водну фазу екстрагують етилацетатом (2×100мл) та поєднану органічну фазу сушать натрій сульфатом та концентрують у вакуумі. Очистка на попередньо упакованій колонці силікагелю (Колонка Isolute® SPE,

70г/150мл) з етилацетатом (33-100% градієнт) та гептаном як елюентом та збирання чистих фракцій, дають 1,28г (26%) безбарвного масла низької в'язкості.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,91 (t, 3H), 1,28-1,41 (m, 2H), 1,44-1,55 (m, 2H), 2,62 (t, 2H), 3,88 (s, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,51 (m, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (100МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 14,1, 20,6, 32,4, 47,0, 49,3, 112,8 (m), 121,1 (m), 123,5 (q), 130,5-131,6 (m), 130,8 (m), 132,0 (d), 160,8 (d).

(iv) Етил (2S)-3-[4-(2-(бутил)-2-флуор-4-(трифлуорметил)бензил)аміно]-2-оксоетокси)фенілі-2-етоксипропаноат

До розчину N-бутил-N-[2-флуор-4-(трифлуорметил)бензил]аміну (0,598г, 2,40ммоль) та {4-[(2S)-2,3-діетокси-3-оксопропіл]фенокси}оцтової кислоти (0,593г, 2,00ммоль) у метиленхлориді (20мл) додають N,N-діізопропілетиламін (0,80мл, 4,6ммоль) та О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній тетрафлуорборат (0,674г, 2,10ммоль) та реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Утворений розчин розбавляють метиленхлоридом (100мл) та органічну фазу промивають 2М HCl (3×75мл), насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату (2×75мл), та розсолом (75мл), сушать натрій сульфатом, та концентрують у вакуумі. Очистка на попередньо упакованій колонці силікагелю (Колонка Isolute® SPE, 20г/70мл) з метанолом (0-2% градієнт) у метиленхлориді як елюентом, дає 0,785г (74%) білого жовтуватого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,84-0,97 (m, 3H), 1,11-1,19 (m, 3H), 1,19-1,40 (m, 5H), 1,45-1,65 (m, 2H), 2,90-2,99 (m, 2H), 3,29-3,40 (m, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,16 (q, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,72 та 4,74 (2s, 2H, утримання), 6,70 та 6,86 (2d, 2H, ротамери), 7,10 та 7,17 (2d, 2H, ротамери), 7,21-7,40 (m, 3H).

<sup>13</sup>C ЯМР (100МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 13,8, 14,3, 15,2, 20,2, 29,2, 30,9, 38,5, 42,1 (d), 44,6 (d), 46,2, 47,5, 60,9, 66,3, 67,6, 68,3, 80,4, 113,0(m), 114,3, 114,6, 121,4 (m), 123,3 (q), 128,5 (m), 129,1 (d), 130,6, 130,6, 130,7, 131,0 (d), 131,0-132,2 (m), 156,6, 156,8, 160,3 (d), 160,5 (d), 168,5, 168,6, 172,6. (Число піків більше числа атомів карбону внаслідок ротамерів.)

(v) (2S)-3-[4-(2-(Бутил[2-флуор-4-(трифлуорметил)бензил]аміно)-2-оксоетокси)феніл]-2-етоксипропанова кислота

До розчину етил (2S)-3-[4-(2-(Бутил[2-флуор-4-(трифлуорметил)бензил]аміно)-2-оксоетокси)феніл]-2-етоксипропаноату (0,748г, 1,42ммоль) в ацетонітрилі (70мл) додають водний 0,10М LiOH (35мл) та реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Після нейтралізації 5% HCl, об'єм розчиннику зменшують у вакуумі та залишкову водну фазу підкислюють 5% HCl та екстрагують етилацетатом (3×100мл). Поєднану органічну фазу промивають розсолом (100мл), сушать натрій сульфатом, та концентрують у вакуумі, отримуючи 0,688г (97%) білого жовтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,84-0,96 (y, 3H), 1,16 (t, 3H), 1,21-1,40 (m, 2H), 1,45-1,66 (m, 2H),

2,88-3,11 (m, 2H), 3,29-3,46 (m, 3H), 3,61 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,73 та 4,75 (2s, 2H, ротамери), 6,70 6,86 (2d, 2H, ротамери), 7,12 та 7,18 (2d, 2H, ротамери), 7,22-7,41 (m, 3H), 8,66 (bs, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (100МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 13,8, 15,1, 20,1, 29,2, 30,8, 38,0, 42,2 (d), 44,6 (d), 46,3, 47,5, 66,8, 67,4, 68,1, 79,8, 113,0 (m), 114,4, 114,6, 121,4 (m), 123,3 (q), 128,3 (m), 129,1 (d), 130,2, 130,7, 130,8,131,0 (d), 131,0-132,2 (m), 156,7, 156,9, 160,3 (d), 160,5 (d), 168,8, 168,9, 175,6. (Число піків більше числа атомів карбону внаслідок ротамерів.)

Приклад 2

(2S)-3-(4-{2-[(4-хлорбензил)(етил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)-2-етоксипропанова кислота

(i) Етил (2S)-3-(4-{2-[(4-хлорбензил)-етил]аміно]-2-оксоетокси}феніл)-2-етоксипропаноат

До розчину N-(4-хлорбензил)-N-етиламіну (0,150г, 0,88ммоль) та {4-[(2S)-2,3-діетокси-3-оксопропіл]фенокси}оцтової кислот (0,270г, 0,91ммоль) у метиленхлориді (10мл) додають N,N-діізопропілетиламін (0,34мл, 1,9ммоль) та О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній тетрафлуорборат (0,320г, 1,00ммоль) та реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Утворений розчин розбавляють метиленхлоридом (40мл) та органічну фазу промивають 5% HCl (50мл), насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату (50мл), та розсолом (50мл), сушать натрій сульфатом та концентрують у вакуумі.

Очистка на попередньо упакованій колонці силікагелю (Колонка Isolute® SPE, 50г/150мл) з метиленхлоридом/етилацетатом 10:1 як елюентом, дає 0,24г (61%) безбарвного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,05-1,24 (m, 9H), 2,88-3,00 (m, 2H), 3,28-3,42 (m, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,12-4,20 (m, 2H), 4,56 та 4,58 (2s, 2H, ротамери), 4,64 та 4,73 (2s, 2H, ротамери), 6,75 та 6,88 (2d, 2H, ротамери), 7,09-7,20 (y, 4H), 7,24 та 7,30 (2d, 2H, ротамери).

(ii) (2S)-3-(4-{2-[(4-Хлорбензил)-етил]аміно]-2-оксоетокси}феніл)-2-етоксипропанова кислота

До розчину етил (2S)-3-(4-{2-[(4-хлорбензил)(етил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)-2-етоксипропаноату (0,240г, 0,54ммоль) у ТГФ (30мл) додають водний 0,10М LiOH (15мл) та розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Після нейтралізації 5% HCl, об'єм розчиннику зменшують у вакуумі та залишкову водну фазу підкислюють 5% HCl та екстрагують метиленхлоридом (2×50мл). Поєднану органічну фазу промивають розсолом (50мл), сушать натрій сульфатом, та концентрують у вакуумі. Очистка на попередньо упакованій колонці силікагелю (Колонка Isolute® SPE, 2г/15мл) з етилацетатом як елюентом дає 0,138г (61%) білого жовтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,05-1,21 (m, 6H), 2,94 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,30-3,45 (m, 3H), 3,61 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 4,57 та 4,58 (2s, 2H, ротамери), 4,66 та 4,73 (2s, 2H, ротамери), 6,74 та 6,87 (2d, 2H, ротамери), 7,10-7,20 (m, 4H), 7,24 та 7,30 (d, 2H), 7,98 (bs, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (100МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,3, 13,9, 15,1, 38,0, 41,2, 41,5, 47,6, 49,8, 66,7, 67,4, 68,0, 79,8, 114,5, 114,6, 128,3, 128,8, 129,1, 129,5, 130,2, 130,7, 133,3, 133,6, 135,0, 135,7, 156,7, 156,9, 168,4, 168,4, 175,5. (Число піків більше числа атомів карбону внаслідок ротамерів.).

#### Приклад 3

(2S)-2-Етокс-3-[4-(2-(етил[4-(трифлуорметокси)бензил]аміно)-2-оксоетокси)феніл]-пропанова кислота

(i) N-[4-(Трифлуорметокси)бензил]ацетамід

До розчину 4-(трифлуорметокси)бензиламіну (3,46г, 57,6ммоль) у ДМФ (75мл) та оцтової кислоти (10,0г, 52,3ммоль) при -10°C додають (бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилураній тетрафлуорборат (20,2г, 62,8ммоль) та N,N-діізопропілетиламін (20,0мл, 115ммоль) та реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Етилацетат (200мл) додають та органічну фазу промивають водою (100мл), 0,25М NaOH (100мл), насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату (100мл), водою (100мл), 0,5М HCl (100мл), та водою (100мл), сушать магній сульфатом, та концентрують у вакуумі, отримуючи 11,2г (92%) безбарвного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (600МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,03 (s, 3H), 4,43 (d, 2H), 5,83 (bs, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,31 (d, 2H).

<sup>13</sup>C ЯМР (125МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 22,9, 42,8, 120,5 (q), 121,1, 129,0, 137,3, 148,4, 170,6.

(ii) N-етил-N-[4-(Трифлуорметокси)бензил]амін

N-[4-(Трифлуорметокси)бензил]ацетамід (10,4г, 44,6ммоль) розчиняють у ТГФ (100мл) та охолоджують до -10°C. Боран (56мл 2М розчин диметилсульфідного комплексу у діетиловому етері) додають та реакційну суміш перемішують при -10°C протягом 15 хвилин та тоді дозволяють нагрітись до кімнатної температури. Реакційну суміш гріють при кипінні під зворотним холодильником протягом ночі та тоді дозволяють охолонути до кімнатної температури. Реакцію гасять обережним додаванням 10% HCl (30мл) при 0°C та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі та тоді концентрують у вакуумі. Залишок перемішують у воду (200мл) та діетиловий етер (200мл) та фази розділяють. Концентрація у вакуумі етерної фази дає 1,9г (21%) заголовної сполуки як безбарвне масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,28 (t, 3H), 2,72 (q, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,86 (bs, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,40 (d, 2H).

iii) Етил (2S)-2-етокс-3-[4-(2-(етил[4-(трифлуорметокси)бензил]аміно)-2-оксоетокси)феніл]пропаноат

До розчину N-етил-N-[4-(трифлуорметокси)бензил]аміну (0,438г, 2,00ммоль) та {4-[(2S)-2,3-діетокси-3-оксопропіл]феноксид}оцтової кислоти (0,593г, 2,00ммоль) у метиленхлориді (20мл) додають N,N-діізопропілетиламін (0,80мл, 4,6ммоль) та О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилураній тетрафлуорборат (0,674г, 2,10ммоль) та реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Утворений розчин розбавляють метиленхлоридом (40мл) та органічну фазу

промивають 5% HCl (50мл), насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату (50мл), та розсоллом (50мл), сушать натрій сульфатом, та концентрують у вакуумі. Очистка на попередньо упакованій колонці силікагелю (Колонка Isolute® SPE, 50г/150мл) з

метиленхлоридом/етилацетатом 10:1 як елюентом, дає 0,57г (58%) безбарвного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,08-1,28 (m, 9H), 2,88-3,00 (m, 2H), 3,28-3,44 (m, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,12-4,20 (m, 2H), 4,60 та 4,62 (2s, 2H, ротамери), 4,66 та 4,74 (2s, 2H, ротамери), 6,74 та 6,89 (2d, 2H, ротамери), 7,08-7,27 (m, 6H).

<sup>13</sup>C ЯМР (100МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,4, 14,0, 14,4, 15,2, 38,6, 41,1, 41,5, 47,5, 49,7, 61,0, 66,3, 67,7, 68,3, 80,4, 114,5, 114,6, 121,2, 121,5, 128,3, 129,5, 130,6, 130,7, 130,7, 135,6, 136,1, 148,6, 156,9, 168,1, 168,2, 172,6. (Число піків більше числа карбонів внаслідок ротамерів. Трифлуорований карбон не показано.)

(iv) (2S)-2-етокс-3-[4-(2-(етил-4-(трифлуорметокси)бензил]аміно)-2-оксоетокси)феніл]-пропанова кислота.

До розчину етил (2S)-2-етокс-3-[4-(2-(етил[4-(трифлуорметокси)бензил]аміно)-2-оксоетокси)феніл]пропаноату (0,560г, 1,13ммоль) у ТГФ (50мл) додають водний 0,10М LiOH (25мл) та розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Після нейтралізації 5% HCl, об'єм розчиннику зменшують у вакуумі та залишкову водну фазу підкислюють 5% HCl та екстрагують етилацетатом (2x50мл). Посьднану органічну фазу промивають розсоллом (50мл), сушать натрій сульфатом, та концентрують у вакуумі. Очистка на попередньо упакованій колонці силікагелю (Колонка Isolute® SPEa, 10г/70мл) з етилацетатом як елюентом дає 0,457г (87%) безбарвного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,08-1,23 (m, 6H), 2,96 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,33-3,43 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,60 та 4,62 (2s, 2H, ротамери), 4,67 та 4,75 (2s, 2H, ротамери), 6,75 та 6,89 (2d, 2H, ротамери), 7,09-7,27 (m, 6H).

<sup>13</sup>C ЯМР (100МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,4, 14,0, 15,2, 37,8, 41,2, 41,6, 47,5, 49,7, 67,0, 67,6, 68,2, 79,8, 114,6, 114,8, 121,2, 121,5, 128,3, 129,5, 129,9, 130,8, 130,8, 135,4, 136,0, 148,7, 148,8, 156,9, 157,0, 168,3, 168,3, 174,2. (Число піків більше числа карбонів внаслідок ротамерів. Трифлуорований карбон не показано.)

#### Приклад 4

(2S)-2-Етокс-3-[4-(2-(етил[4-(трифлуорметил)бензил]аміно)-2-оксоетокси)феніл]пропанова кислота

(i) Етил (2S)-2-етокс-3-[4-(2-(етил[4-(трифлуорметил)бензил]аміно)-2-оксоетокси)феніл]пропаноат

До розчину N-етил-N-[4-(трифлуорметил)бензил]аміну (0,213г, 1,05ммоль) та {4-[(2S)-2,3-діетокси-3-оксопропіл]феноксид}оцтової кислоти (0,296г, 1,00ммоль) у метиленхлориді (10мл) додають N,N-діізопропілетиламін (0,40мл, 2,3ммоль) та О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилураній тетрафлуорборат (0,337г, 1,05ммоль) та реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі

протягом ночі. Утворений розчин розбавляють метиленхлоридом (90мл) та органічну фазу промивають 5% HCl (2 x 50мл), насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату (2x50мл), та розсолом (50мл), сушать натрій сульфатом, та концентрують у вакуумі. Очистка на попередньо упакованій колонці силікагелю (Колонка Isolute® SPEa, 50г/150мл) з метанолом (0-1% градієнт) у метиленхлориді як елюентом, дає 0,339г (70%) безбарвного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,06-1,24 (m, 9H), 2,88-3,00 (m, 2H), 3,28-3,44 (m, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,10-4,19 (m, 2H), 4,64, 4,67, та 4,74 (3s, 4H, ротамери), 6,71 та 6,88 (2d, 2H, ротамери), 7,10 та 7,17 (2d, 2H, ротамери), 7,30 (d, 2H), 7,52 та 7,57 (2d, 2H, ротамери).

<sup>13</sup>C ЯМР (100МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,3, 13,9, 14,3, 15,1, 38,5, 41,2, 41,7, 47,8, 49,9, 60,8, 66,2, 67,6, 68,2, 80,3, 114,4, 114,5, 125,5 (m), 125,8 (m), 127,1, 128,2, 129,2-130,6 (y), 130,5, 130,6, 130,6, 141,0, 141,5, 156,6, 156,8, 168,1, 168,2, 172,5. (Число піків більше числа атомів карбону внаслідок ротамерів. Трифлуорований карбон не показано.)

(ii) (2S)-2-Етокс-3-[4-(2-етил[4-(трифлуорметил)бензил]аміно)-2-оксоетокси]феніл]пропанова кислота

До розчину етил (2S)-2-етокс-3-[4-(2-етил[4-(трифлуорметил)бензил]аміно)-2-оксоетокси]феніл]пропаноату ((0,308г, 0,64ммоль) в ацетонітрилі (32мл) додають водний 0,10М LiOH (16мл) та розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Після нейтралізації 5% HCl, об'єм розчиннику зменшують у вакуумі та залишкову водну фазу розбавляють водою та водним 0,10М LiOH (до повного об'єму 100мл, pH=10) та промивають діетиловим етером (2x100мл). Водну фазу підкислюють 5% HCl та екстрагують етилацетатом (3x100мл). Поєднану органічну фазу промивають 5% HCl (100мл) та розсолом (100мл), сушать натрій сульфатом, та концентрують у вакуумі, отримуючи 0,279г (96%) безбарвного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,08-1,24 (m, 6H), 2,88-3,12 (m, 2H), 3,34-3,47 (m, 3H), 3,61 > (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,66, 4,67, 4,69, та 4,76 (4s, 4H, ротамери), 6,72 та 6,89 (2d, 2H, ротамери), 7,12 та 7,19 (2d, 2H, ротамери), 7,32 (d, 2H), 7,53 та 7,58 (2d, 2H, ротамери), 8,08 (bs, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (100МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,3, 13,9, 15,1, 38,0, 41,4, 41,9, 48,0, 50,1, 66,8, 67,5, 68,1, 79,8, 114,5, 114,7, 125,6 (m), 125,9 (m), 127,2, 128,2, 129,2-130,6 (m), 130,2, 130,7, 130,8, 140,8, 141,3, 156,7, 156,9, 168,6, 168,6, 175,5. (Число піків більше числа атомів карбону внаслідок ротамерів. Трифлуорований карбон не показано.)

Приклад 5

(2S)-3-[4-(2-(Бутил[4-(трифлуорметил)бензил]аміно)-2-оксоетокси]феніл]-2-етоксипропанова кислота

(i) Етил (2S)-3-[4-(2-(бутил[4-(трифлуорметил)бензил]аміно)-2-оксоетокси]феніл]-2-етоксипропаноат

До розчину N-бутил-N-[4-(трифлуорметил)бензил]аміну (0,486г, 2,10ммоль) та {4-[(2S)-2,3-діетокси-3-

оксопропіл]фенокси}оцтової кислоти (0,593г, 2,00ммоль) у метиленхлориді (20мл) додають N,N-діізопропілетиламін (0,80мл, 4,6ммоль) та O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній тетрафлуорборат (0,674г, 2,10ммоль) та реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Утворений розчин розбавляють метиленхлоридом (80мл) та органічну фазу промивають 5% HCl (3x50мл), насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату (2x50мл), та розсолом (50мл), сушать натрій сульфатом, та концентрують у вакуумі. Очистка на попередньо упакованій колонці силікагелю (Колонка Isolute® SPEa, 70г/150мл) з метанолом (0-1% градієнт) у метиленхлориді як елюентом та збирання чистих фракцій, дають 0,355г (35%) безбарвного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,82-0,93 (m, 3H), 1,09-1,17 (m, 3H), 1,20 (t, 3H), 1,22-1,38 (m, 2H), 1,44-1,61 (m, 2H), 2,87-3,00 (m, 2H), 3,25-3,39 (m, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,08-4,18 (m, 2H), 4,64, 4,68, та 4,75 (3s, 4H, ротамери), 6,72 та 6,87 (2d, 2H, ротамери), 7,10 та 7,17 (2d, 2H, ротамери), 7,29 (d, 2H), 7,51 та 7,56 (2d, 2H, ротамери).

<sup>13</sup>C ЯМР (100МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 13,5, 14,0, 14,9, 19,9, 29,0, 30,5, 38,3, 45,9, 46,7, 48,1, 50,1, 60,6, 66,0, 67,3, 67,9, 80,1, 114,2, 114,3, 125,3 (m), 125,6 (m), 126,9, 127,9, 128,8-130,5 (m), 130,2, 130,3, 130,4, 141,0, 141,4, 156,5, 156,7, 168,1, 172,2. (Число піків є більше числа атомів карбону внаслідок ротамерів. Трифлуорований карбон не показано.)

(ii) (2S)-3-[4-(2-(Бутил[4-(трифлуорметил)бензил]аміно)-2-оксоетокси]феніл]-2-етоксипропанова кислота

До розчину етил (2S)-3-[4-(2-(бутил[4-(трифлуорметил)бензил]аміно)-2-оксоетокси]феніл]-2-етоксипропаноату (0,311г, 0,61ммоль) в ацетонітрилі (30мл) додають водний 0,10М LiOH (15мл) та розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Після підкислення 5% HCl, суміш екстрагують етилацетатом (3x100мл) та поєднану органічну фазу промивають 5% HCl (100мл) та розсолом (100мл), сушать натрій сульфатом, та концентрують у вакуумі, отримуючи 0,232г (79%) безбарвного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,84-0,94 (m, 3H), 1,10-1,19 (m, 3H), 1,20-1,36 (m, 2H), 1,46-1,62 (m, 2H), 2,87-3,10 (m, 2H), 3,25-3,45 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 4,66, 4,69 та 4,76 (3s, 4H, ротамери), 6,72 та 6,88 (2d, 2H, ротамери), 7,12 та 7,19 (2d, 2H, ротамери), 7,30 (d, 2h), 7,53 та 7,59 (2d, 2H, ротамери), 8,27 (bs, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (100МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 13,8, 15,1, 20,1, 29,2, 30,7, 38,0, 46,3, 47,0, 48,4, 50,4, 66,7, 67,4, 68,1, 79,8, 114,5, 114,6, 125,6 (m), 125,9 (m), 127,1, 128,2, 129,2-130,5 (m), 130,2, 130,7, 130,8, 140,8, 141,2, 156,7, 156,9, 168,8, 175,6. (Число піків більше числа атомів карбону внаслідок ротамерів. Трифлуорований карбон не показано.)

Біологічна активність

Сполуки винаходу тестують в аналізах, описаних [у WO03/051821]. Сполуки формули I мають ЕК<sub>50</sub> менше 0,1мкмоль/л стосовно АППРа, а особливі сполуки мають ЕК<sub>50</sub> менше 0,01

мкмоль/л. Додатково у конкретних сполуках співвідношення  $EK_{50}$  (АППР $\gamma$ ):  $EK_{50}$  (АППР $\alpha$ ) більше 150:1. Вважають, що це співвідношення є важливим з огляду на фармакологічну активність сполук та їх терапевтичного профілю.

На додаток сполуки представленого винаходу виявляють поліпшені МЛФК (метаболізм ліків та фармакокінетика) властивості, наприклад, вони виявляють поліпшену метаболічну стабільність *in vitro*. Сполуки також мають багатообіцяючий токсикологічний профіль.  $EK_{50}$  з прикладів для людини АППР альфа є;

Приклад 1	0,001мкмоль/л
Приклад 2	0,003мкмоль/л
Приклад 3	0,003мкмоль/л
Приклад 4	0,005мкмоль/л
Приклад 5	0,003мкмоль/л.