



УКРАЇНА

(19) UA (11) 88772 (13) C2

(51) МПК

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 31/235 (2006.01)

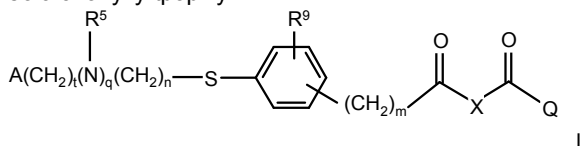
C07C 323/62 (2009.01)

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

(54) СПОЛУКИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РОЗЛАДІВ МЕТАБОЛІЗМУ

1

- (21) a200602860
(22) 16.08.2004
(24) 25.11.2009
(86) PCT/US2004/026561, 16.08.2004
(31) 60/496,533
(32) 20.08.2003
(33) US
(46) 25.11.2009, Бюл.№ 22, 2009 р.
(72) ШАРМА ШАЛІНІ, US, ФОН БОРШТЕЛЬ РІД У., US, ХОДЖ КІРВІН Л., US
(73) УЕЛЛСТАТ ТЕРЕПЬЮТІКС КОРПОРЕЙШН, US
(56) WO 02/100341 A2, 19.12.2002
(57) 1. Біологічно активний агент, який являє собою сполуку формули:



де

n є 1 або 2;

m є 0 або 1;

q є 0;

t є 0 або 1;

R⁹ є водень, галоген, алкіл, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, або алкоксигрупа, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю;

A є феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яку складають: галоген, алкіл, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметил, алкоксигрупа, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупа; i

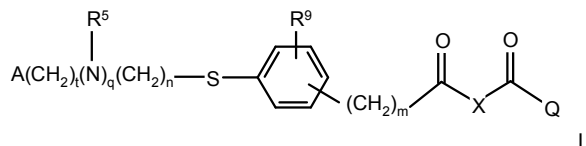
X є -CH₂-, Q є -OR¹ і R¹ є метил або етил; або X є -CH₂CR¹²R¹³-, де кожний з R¹² та R¹³ незалежно від іншого є водень або метил, Q є OR¹ і R¹ є водень або алкіл, що містить від 1 атома до 7 атомів вуглецю;або, якщо R¹ є водень, фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки.2. Біологічний агент за п. 1, де n є 1; t є 0 і R⁹ є водень.

3. Біологічно активний агент за п. 2, де A є 2,6-диметилфеніл.

2

4. Біологічно активний агент за п. 3, який являє собою 4-(4-[(2,6-диметилбензил)-тіо]-феніл)-4-оксопентанову кислоту.

5. Застосування біологічно активного агента при виготовленні лікарського засобу для лікування хворобливого стану, вибраного з групи, яку складають синдром резистентності до інсуліну та діабет, в тому числі діабет типу I та діабет типу II; або для лікування або зниження ймовірності розвитку атеросклерозу, артеріосклерозу, ожиріння, гіпертензії, гіперліпідемії, жирової інфільтрації печінки, нефропатії, невропатії, ретинопатії, викривання виразками ніг або катаракт, пов'язаних із діабетом; або для лікування хворобливого стану, вибраного з групи, яку складають гіперліпідемія, кахексія та ожиріння; де згаданим агентом є сполука формули:



де

n є 1 або 2;

m є 0 або 1;

q є 0;

t є 0 або 1;

R⁹ є водень, галоген, алкіл, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, або алкоксигрупа, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю;

A є феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яку складають: галоген, алкіл, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметил, алкоксигрупа, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупа; i

X є -CH₂-, Q є -OR¹ і R¹ є метил або етил; або X є -CH₂CR¹²R¹³-, де кожний з R¹² та R¹³ незалежно від іншого є водень або метил, Q є OR¹ і R¹ є водень або алкіл, що містить від 1 атома до 7 атомів вуглецю;або, якщо R¹ є водень, фармацевтично прийнята сіль такої сполуки.6. Застосування за п. 5, де n є 1; t є 0 і R⁹ є водень.

(13) C2

(11) 88772

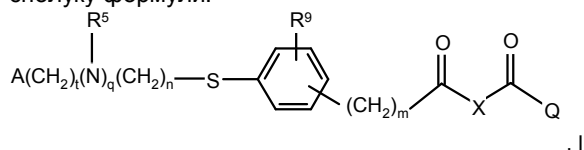
(19) UA

7. Застосування за п. 6, яке **відрізняється** тим, що А є 2,6-диметилфеніл.

8. Застосування за п. 7, яке **відрізняється** тим, що згаданим біологічно активним агентом є 4-(4-[(2,6-диметилбензил)-тіо]-феніл)-4-оксомасляна кислота.

9. Застосування за будь-яким із пп. 5-8, яке **відрізняється** тим, що згаданий лікарський засіб придатний для перорального застосування.

10. Спосіб лікування пацієнта-савця, який страждає на хворобливий стан, вибраний з групи, яку складають резистентність до інсуліну, діабет, гіперліпідемія, жирова інфільтрація печінки, кахексія, ожиріння, атеросклероз та артеріосклероз, який включає введення в організм пацієнта певної кількості біологічного агента, який являє собою сполуку формули:



де

n є 1 або 2;

m є 0 або 1;

q є 0;

t є 0 або 1;

R⁹ є водень, галоген, алкіл, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, або алкоксигрупа, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю;

А є феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яку складають: галоген, алкіл, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметил, алкоксигрупа, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупа; і

X є -CH₂-, Q є -OR¹ і R¹ є метил або етил; або X є -CH₂CR¹²R¹³-, де кожний з R¹² та R¹³ незалежно від іншого є водень або метил, Q є OR¹ і R¹ є водень або алкіл, що містить від 1 до 7 атомів вуглецю; або, якщо R¹ є водень, фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки.

11. Спосіб за п. 10, який **відрізняється** тим, що n є 1; t є 0 і R⁹ є водень.

12. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що А є 2,6-диметилфеніл.

13. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що згаданим біологічно активним агентом є 4-(4-[(2,6-диметилбензил)-тіо]-феніл)-4-оксомасляна кислота.

14. Спосіб за будь-яким із пп. 10-13, який **відрізняється** тим, що згаданим пацієнтом є людина.

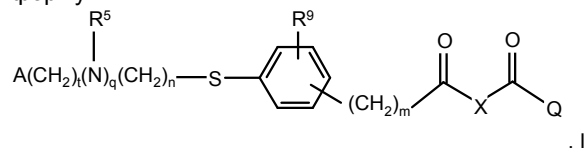
15. Спосіб за п. 14, який **відрізняється** тим, що згаданий агент вводять в організм перорально в кількості 1-400 мг на добу.

16. Спосіб за будь-яким із пп. 10-15, який **відрізняється** тим, що згаданим хворобливим станом є

синдром резистентності до інсуліну або діабет типу II.

17. Спосіб за будь-яким із пп. 10-16, який **відрізняється** тим, що згадане лікування послаблює певний симптом діабету або знижує ймовірність розвитку певного симптому діабету, причому згаданий симптом вибраний з групи, яку складають атеросклероз, ожиріння, гіпертензія, гіперліпідемія, жирова інфільтрація печінки, нефропатія, невропатія, ретинопатія, викривання виразками ніг та катаракти, пов'язані з діабетом.

18. Фармацевтична композиція для перорального застосування при лікуванні хворобливого стану, вибраного з групи, яку складають синдром резистентності до інсуліну, діабет, гіперліпідемія, жирова інфільтрація печінки, кахексія, ожиріння, атеросклероз, артеріосклероз, яка містить фармацевтично прийнятний носій та від 1 мг до 400 мг біологічно активного агента, яким є сполука формули:



де

n є 1 або 2;

m є 0 або 1;

q є 0;

t є 0 або 1;

R⁹ є водень, галоген, алкіл, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, або алкоксигрупа, що містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю;

А є феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яку складають: галоген, алкіл, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметил, алкоксигрупа, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупа; і

X є -CH₂-, Q є -OR¹ і R¹ є метил або етил; або X є -CH₂CR¹²R¹³-, де кожний з R¹² та R¹³ незалежно від іншого є водень або метил, Q є OR¹ і R¹ є водень або алкіл, що містить від 1 атома до 7 атомів вуглецю; або, якщо R¹ є водень, фармацевтично прийнятна сіль такої сполуки.

19. Фармацевтична композиція за п. 18, де n є 1; t є 0 і R⁹ є водень.

20. Фармацевтична композиція за п. 19, де А є 2,6-диметилфеніл.

21. Фармацевтична композиція за п. 20, де згаданим біологічно активним агентом є 4-(4-[(2,6-диметилбензил)-тіо]-феніл)-4-оксомасляна кислота.

22. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 18-21 у дозованій лікарській формі для перорального застосування.

Цукровий діабет належить до головних причин захворюваності та смертності. Хронічне підвищення рівня глюкози в крові спричиняє ускладнення, що послаблюють організм: нефропатію, яка часто вимагає застосування діалізу або трансплантації

нірок; периферичну невропатію; ретинопатію, яка призводить до сліпоті; викривання виразками нижніх кінцівок, що призводить до ампутації; жирову інфільтрацію печінки, яка іноді призводить до ци-

розу; та схильність до захворювання коронарних артерій та інфаркту міокарда.

Існують два основних типи діабету. Тип I, або інсулінозалежний цукровий діабет (IDDM), зумовлюється автоімунною деструкцією бета-клітин, які продукують інсулін, в острівцях підшлункової залози. Це захворювання починається звичайно у дитинстві або молодості. Лікування полягає, головним чином, у багаторазових щоденних ін'єкціях інсуліну в поєднанні з частим тестуванням рівня глюкози у крові з метою визначення доз інсуліну, оскільки надлишок інсуліну може викликати гіпоглікемію та подальше пошкодження мозку та інших функцій.

Інсулін типу II, або інсулінонезалежний цукровий діабет (NIDDM), розвивається, як правило, у дорослому віці. NIDDM пов'язаний із резистентністю тканин, що засвоюють глюкозу, наприклад, жирової, м'язової та печінкової тканин, до дії інсуліну. У початковому періоді ця резистентність компенсується за рахунок секреції надлишкового інсуліну бета-клітинами острівців підшлункової залози. В кінцевому підсумку, руйнування цих острівців призводить до декомпенсації та хронічної гіперглікемії. Навпаки, помірна недостатність острівців може передувати периферичній резистентності до інсуліну або співпадати з такою резистентністю. Існують кілька класів лікарських засобів, корисних для лікування NIDDM: 1) стимулятори секреції інсуліну, які безпосередньо стимулюють вивільнення інсуліну, спричиняючи ризик гіпоглікемії; 2) "передобідни" стимулятори секреції інсуліну, які посилюють секрецію інсуліну, індуковану глюкозою, і мають вживатися перед кожним прийомом їжі; 3) бігуаніди, в тому числі метформін, які послаблюють печінковий глюконеогенез (котрий парадоксально посилюється при діабеті); 4) сенсibiliзатори до інсуліну, наприклад, похідні тіазолідиніону розиглітазон та піоглітазон, які посилюють периферичну реакцію на інсулін, але спричиняють певні побічні ефекти, наприклад, збільшення маси тіла, набряки та іноді токсичний вплив на печінку; 5) ін'єкції інсуліну, які часто є необхідними на пізніх стадіях NIDDM, коли острівці зруйновані внаслідок постійної гіперстимуляції.

Резистентність до інсуліну може мати місце також без вираженої гіперглікемії, і вона звичайно пов'язана з атеросклерозом, ожирінням, гіперліпідемією та істотною гіпертензією. Ця сукупність розладів складає "метаболічний синдром", або "синдром резистентності до інсуліну". Резистентність до інсуліну пов'язана також із жировою інфільтрацією печінки, яка може розвинути у хронічне запалення (NASH; "неалкогольний стеатогепатит"), фіброз та цироз. Загалом синдроми резистентності до інсуліну, в тому числі (але не тільки) діабет, лежать в основі багатьох важливих причин захворювань та смерті людей у віці понад 40 років.

Незважаючи на наявність вищезгаданих лікарських засобів, діабет залишається однією з головних проблем системи охорони здоров'я, значення якої постійно зростає. Ускладнення на пізній стадії діабету вимагають витрат значної частки коштів, що асигнуються на потреби національної системи охорони здоров'я. Існує потреба у нових терапев-

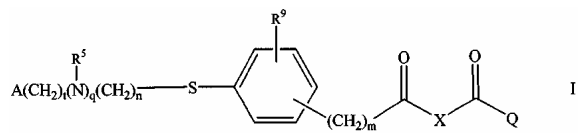
тичних засобах, активних при пероральному застосуванні, які ефективно впливають на головні чинники резистентності до інсуліну та пошкодження острівців при зменшенні кількості або інтенсивності побічних ефектів у порівнянні з існуючими лікарськими засобами.

На даний час відсутні безпечні та ефективні засоби для лікування жирової інфільтрації печінки. Тому таке лікування мало б значну цінність у боротьбі з цим розладом.

Міжнародна заявка WO 02/100341 (на ім'я фірми Wellstat Therapeutics Corp.) розкриває деякі сполуки, в яких на місці сірки міститься кисень, наприклад, 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомаляну кислоту.

Цей винахід пропонує біологічно активний агент, описаний нижче. Винахід пропонує застосування біологічно активного агента, описаного нижче, при виготовленні лікарського засобу для лікування синдрому резистентності до інсуліну, діабету, кахексії, гіперліпідемії, жирової інфільтрації печінки, ожиріння, атеросклерозу або артеріосклерозу. Цей винахід пропонує способи лікування ссавців, що страждають на синдром резистентності до інсуліну, діабет, кахексію, гіперліпідемію, жирову інфільтрацію печінки, ожиріння, атеросклероз або артеріосклероз, які включають введення в організм пацієнта терапевтично ефективною кількістю біологічно активного агента, описаного нижче. Цей винахід пропонує фармацевтичну композицію, яка включає біологічно активний агент, описаний нижче, та фармацевтично прийнятний носій.

Біологічно активним агентом за цим винаходом є сполука Формули I:



де $n \in 1$ або 2 ; $m \in 0$ або 1 ; $q \in 0$ або 1 ; $t \in 0$ або 1 ; R^5 є алкіл, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю; R^9 є водень, галоген, алкіл, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, або алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю;

A є феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яку складають: галоген, алкіл, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметил, алкоксигрупа, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупа; циклоалкіл, що містить у циклі від 3 атомів до 6 атомів вуглецю, причому цей циклоалкіл є незаміщеним або один чи два атоми вуглецю в циклі незалежно один від одного монозаміщені метилом або етилом; та 5- або 6-членний гетероароматичний цикл, який містить у циклі 1 гетероатом або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яку складають N, S та O, причому цей гетероароматичний цикл ковалентно приєднаний до решти молекули сполуки формули I через вуглецевий атом циклу; i X є $-\text{CH}_2-$, Q є $-\text{OR}^1$ і R^1 є метил або етил; або X є $-\text{CH}_2\text{CR}^{13}\text{R}^{13'}$ або $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NHAc})-$, де кожний з R^{13} та $R^{13'}$ незалежно від іншого є водень або метил, Q є OR^1 і R^1 є водень або алкіл, що містить від 1

атому до 7 атомів вуглецю; або $X \in -CH_2CH_2-$ і $Q \in NR^{10}R^{11}$, де один із R^{10} та R^{11} є водень, алкіл, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, або гідроксил, а другий є водень; або, якщо R^1 є водень, фармацевтично прийнятна сіль такої сполуки.

Біологічно активні агенти, описані вище, виявляють активність у випробуванні біологічної активності, описаному нижче, яке є стандартною тваринною моделлю діабету людини та синдрому резистентності до інсуліну. Тому такі агенти можуть бути корисними при лікуванні діабету та синдрому резистентності до інсуліну. Сполука, взята за приклад, виявила активність при такому випробуванні.

Визначення

Термін "алкіл" у значенні, вживаному в цьому описі, означає алкільну групу лінійної або розгалуженої будови. Алкіл, ідентифікований як такий, що містить певну кількість атомів вуглецю, означає будь-який алкіл, що містить вказану кількість атомів вуглецю. Наприклад, алкіл, що містить три атоми вуглецю, може бути пропілом або ізопропілом; алкіл, що містить чотири атоми вуглецю, може бути н-бутилом, 1-метилпропілом, 2-метилпропілом або трет-бутилом.

Термін "галоген" у значенні, вживаному в цьому описі, означає один або кілька замісників із групи, яку складають фтор, хлор, бром та йод.

Термін "перфтор" у значенні, вживаному в цьому описі, як, наприклад, у складі термінів "перфторметил" або "перфторметоксигрупа", означає, що у вказаній групі усі атоми водню замінені на атоми фтору.

Позначення "Ас" в цьому описі означає групу $CH_3C(O)-$.

Певні хімічні сполуки в цьому описі позначено їхніми хімічними назвами або дволітерним кодом, вказаним нижче. Сполука CS охоплюється вищевказаною Формулою I.

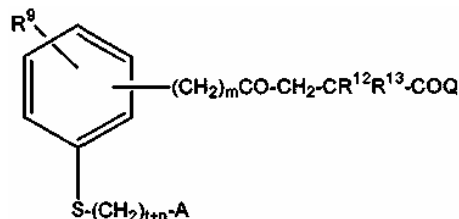
CS 4-(4-[(2,6-диметилбензил)-тіо]-феніл)-4-оксоасляна кислота.

Перехідний термін "включає" або "містить" у значенні, вживаному в цьому описі, не є обмежувальним. Пункт формули винаходу, де застосовано цей термін, може містити додаткові елементи, крім згаданих у цьому пункті.

За одним із варіантів здійснення агента, застосування, способу або фармацевтичної композиції, описаних вище, $n \in 1$; $q \in 0$; $t \in 0$; R^9 є водень; та A є феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яку складають: галоген, алкіл, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, перфторметил, алкоксигрупа, що містить 1 атом або 2 атоми вуглецю, та перфторметоксигрупа. За більш конкретним варіантом, A є 2,6-диметилфеніл. До прикладів таких сполук належить Сполука CS.

У варіанті здійснення біологічно активного агента за цим винаходом, якому віддають перевагу, цей агент є у практично чистій формі (щонайменше 98%).

Сполуки формули I, де $X \in -CH_2CR^{12}R^{13}-$, $q \in 0$, $m \in 0$ або 1, $t \in 0$ або 1, $i \in 1$ або 2, R^9 є водень, галоген, алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, або алкіл, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, $Q \in OR^1$, де R^1 є водень або алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю, тобто сполуки формули:



де A відповідає поданому вище визначенню, R^{12} та R^{13} незалежно один від іншого є водень або метил, можна одержати за Схемою реакції 1.

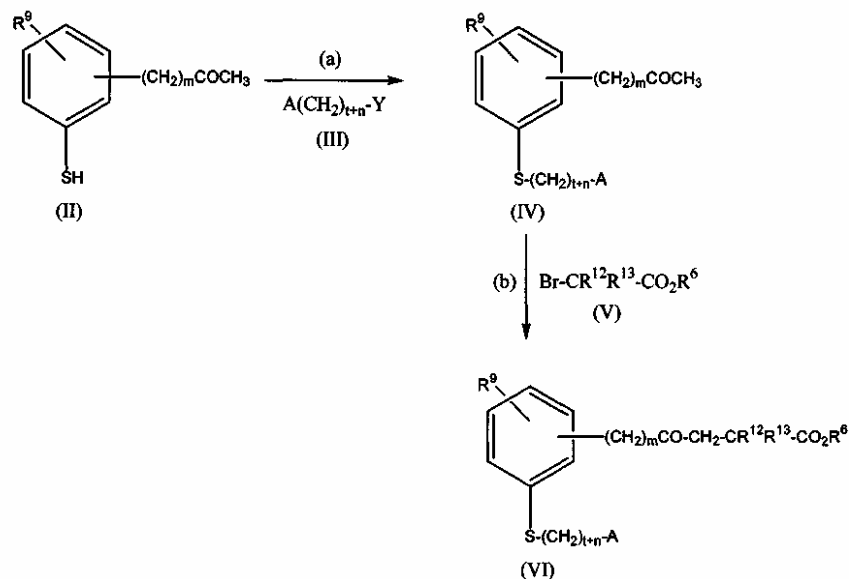
У Схемі реакції 1 A , t , n , R^{12} , R^{13} та R^9 відповідають поданим вище визначенням. R^6 є алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю, і Y є галоген.

Сполуку формули IV можна одержати шляхом алкілювання сполуки формули II сполукою формули III за реакцією стадії (а) із застосуванням відповідної основи, наприклад, карбонату калію, гідриду натрію, триетиламіну, піридину тощо. Як правило, реакцію виконують в інертному розчиннику, наприклад, у тетрагідрофурані, дихлорметані, N,N-диметилформаміді тощо. Для проведення реакції стадії (а) можна застосувати будь-які відомі умови одержання простих тіоефірів.

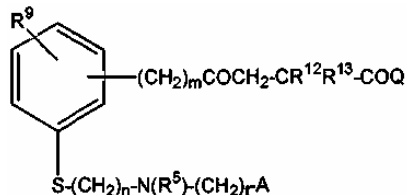
Сполуку формули IV перетворюють у сполуку формули VI за реакцією стадії (b) шляхом алкілювання сполуки формули IV сполукою формули V. Цю реакцію виконують із застосуванням звичайної основи, яка перетворює ацетофенон у складний 3-кетоефір (тобто складний гамма-кетоефір). При проведенні цієї реакції перевагу, як правило, віддають застосуванню гексаметилдисилазанових солей лужних металів, наприклад, біс(триметилсиліл)аміду літію. Як правило, реакцію виконують в інертному розчиннику, наприклад, у суміші тетрагідрофурану з 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідином (5:1). Як правило, реакцію виконують при температурах від -65°C до 25°C . Одержаний продукт можна виділити та очистити такими способами, як екстракція, випарювання, хроматографія та перекристалізація.

Сполука формули VI є сполукою формули I, де R^1 є алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю. Сполуку формули VI можна перетворити у вільну кислоту, тобто у сполуку формули I, де R^1 є H, шляхом гідролізу складного ефіру. Для одержання сполуки формули I, де R^1 є H, можна застосувати будь-який відомий спосіб гідролізу складного ефіру.

Схема 1



Сполуки формули I, де X є $-CH_2CR^{12}R^{13}-$, q є 1, m є 0 або 1, t є 0 або 1, n є 1 або 2, R^9 є водень, галоген, алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, або алкіл, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, Q є OR^1 , де R^1 є водень або алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю, і R^5 є алкіл, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, тобто сполуки формули:



де A відповідає поданому вище визначенню, R^{12} та R^{13} незалежно один від іншого є водень або метил, можна одержати за Схемою реакції 2.

У Схемі 2 t , n , A , R^9 , R^{12} , R^{13} та R^5 відповідають поданим вище визначенням. R^6 є алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю, і Y^1 є хлор або бром.

За реакцією Схеми 2, сполуку формули VII можна мезилувати з одержанням сполуки формули VIII за реакцією стадії (c). Можна застосувати будь-які відомі умови проведення реакції мезилування. Сполуку формули VIII потім нагрівають зі сполукою формули IX для одержання сполуки формули X. Для проведення реакції стадії (d) можна застосувати будь-які відомі умови одержання аміноспирту.

Спиртову групу сполуки формули X замінюють хлором або бромом шляхом оброблення сполуки

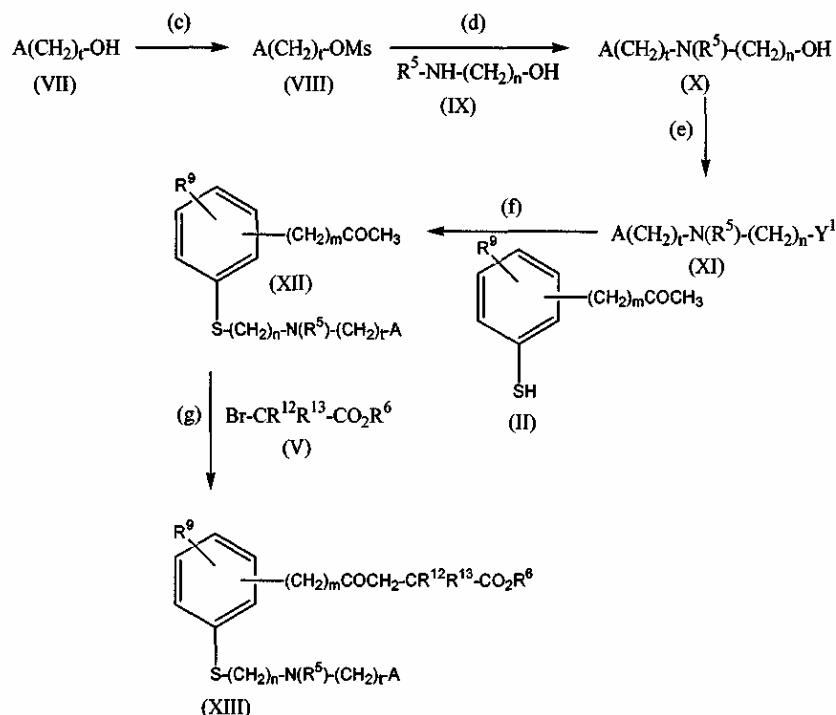
формули X тіонілхлоридом, бромом, трибромідом фосфору, тетрабромметаном тощо за реакцією стадії (e), і одержують сполуку формули XI. Для проведення цієї реакції можна застосувати будь-які відомі умови заміни спиртової групи на хлор або бром.

Сполуку формули XI можна ввести в реакцію зі сполукою формули II у присутності придатної основи, наприклад, карбонату калію, гідриду натрію, триетиламіну тощо. Як правило, реакцію виконують у звичайному розчиннику, наприклад, у N,N -диметилформаміді, тетрагідрофурані, дихлорметані тощо, і одержують відповідну сполуку формули XII за реакцією стадії (f).

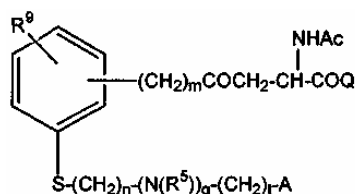
Сполуку формули XII можна перетворити у сполуку формули XIII за реакцією стадії (g) шляхом алкілювання сполуки формули XII сполукою формули V. Цю реакцію можна провести у присутності приблизно одного молярного еквіваленту відповідної основи, наприклад, гексаметилдисилазану літію або гексаметилдисилазану натрію. Цю реакцію виконують за способом, описаним для реакції стадії (b) Схеми 1. Одержаний продукт можна виділити та очистити такими способами, як екстракція, випарювання, хроматографія та перекристалізація.

Сполука формули XIII є сполукою формули I, де R^1 є алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю. Сполуку формули XIII можна перетворити у вільну кислоту, тобто у сполуку формули I, де R^1 є H, шляхом гідролізу складного ефіру. Для одержання сполуки формули I, де R^1 є H, можна застосувати будь-який відомий спосіб гідролізу складного ефіру.

Схема 2



Сполуки формули I, де X є -CH₂CH(NHAc)-, g є 0 або 1, m є 0 або 1, t є 0 або 1, n є 1 або 2, R⁹ є водень, галоген, алкоксигрупа, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю, або алкіл, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, Q є OR¹, де R¹ є водень або алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю, і R⁵ є алкіл, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, тобто сполуки формули:



де A відповідає поданому вище визначенню, можна одержати за Схемою реакції 3.

У Схемі 3 t, n, m, A, R¹, R⁹ та R⁵ відповідають поданим вище визначенням. R⁷ є алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю.

Сполуки формули IV або формули XII одержують за способами, описаними вище для реакцій відповідно Схеми 1 або Схеми 2.

Сполуку формули IV або формули XII можна перетворити у сполуку формули XIV шляхом селективного бромовання метилкетогрупи за реакцією стадії (h) шляхом оброблення сполуки формули IV або формули XII CuBr₂. Для проведення реакції стадії (h) можна застосувати будь-які відомі умови селективного бромовання для перетворення метилкетону в 1-бромкетон.

Сполуку формули XIV можна перетворити у сполуку формули XVI за реакцією стадії (i) шляхом оброблення сполуки формули XIV сполукою формули XV. Як правило, цю реакцію проводять у

присутності приблизно одного молярного еквіваленту придатної основи, наприклад, етилату натрію або метилату натрію. Реакцію проводять у звичайному розчиннику, наприклад, в етанолі, метанолі тощо, і одержують відповідну сполуку формули XVI. Для проведення реакції стадії (i) можна застосувати будь-які звичайні умови реакції алкілювання.

Сполуку формули XVI можна перетворити у сполуку формули XVII за реакцією стадії (j) шляхом розщеплення складного ефіру із застосуванням 4 еквівалентів гідроксиду натрію. Спостерігається початкове розщеплення однієї групи складного ефіру з подальшим повільним гідролізом залишкового складного етилового ефіру. Шляхом видалення розчинника та оброблення залишку оцтовою кислотою одержують сполуку формули XVII.

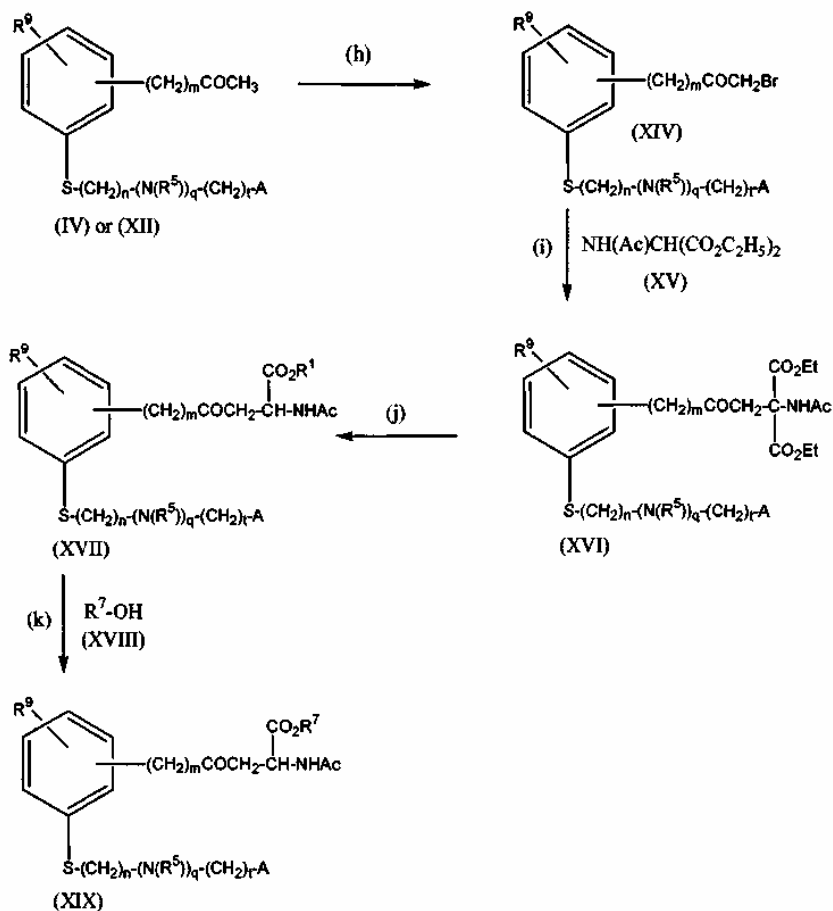
Сполука формули XVII є сполукою формули I, де R¹ є H.

Сполуку формули XVII можна перетворити у сполуку формули XIX, де R⁷ є алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю, естерифікацією карбоксильної групи шляхом оброблення сполукою формули XVIII із застосуванням 1,3-дициклогексилкарбодііміду як дегідруючого конденсувального агента. Для проведення реакції стадії (k) можна застосувати будь-які відомі умови проведення цієї реакції.

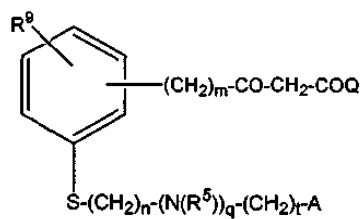
Одержаний продукт можна виділити та очистити такими способами, як екстракція, випарювання, хроматографія та перекристалізація.

Сполука формули XIX є сполукою формули I, де R¹ є алкіл, що містить від 1 атому до 7 атомів вуглецю.

Схема 3



Сполуки формули I, де X є $\text{-CH}_2\text{-}$, q є 0 або 1, m є 0 або 1, t є 0 або 1, n є 1 або 2, R^9 є водень, галоген, алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, або алкіл, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, Q є OR^1 , де R^1 є метил або етил, і R^5 є алкіл, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, тобто сполуки формули:



де A відповідає поданому вище визначенню, можна одержати за Схемою реакції 4.

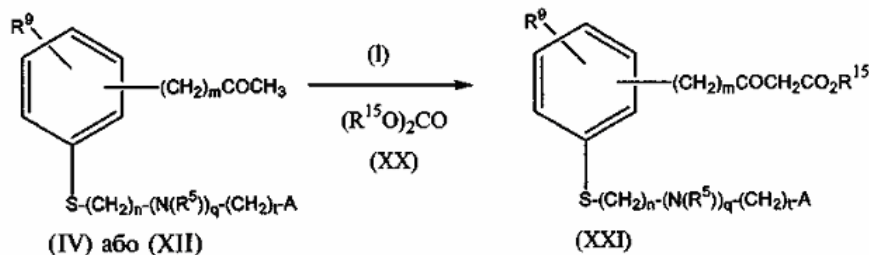
У Схемі 4 t, n, m, A, R^9 та R^5 відповідають поданим вище визначенням. R^{15} є етил або метил.

Сполуки формули IV або формули XII (одержані за способами, описаними вище для реакцій відповідно Схеми 1 або Схеми 2) можна обробити основою, наприклад, гідридом натрію тощо, у придатному розчиннику, наприклад, у N,N-диметилформаміді, з подальшим додаванням C_1 - або C_2 -алкілкарбонату формули XX, і одержати сполуку формули XXI за реакцією стадії (1).

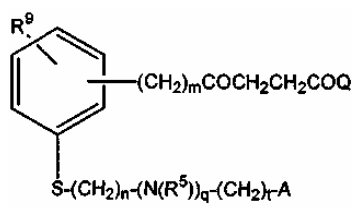
Одержаний продукт можна виділити та очистити такими способами, як екстракція, випарювання, хроматографія та перекристалізація.

Сполука формули XXI є сполукою формули I, де R^1 є етил або метил.

Схема 4



Сполуки формули I, де $X \in -CH_2CH_2-$, $q \in 0$ або 1, $m \in 0$ або 1, $t \in 0$ або 1, $n \in 1$ або 2, R^9 є водень, галоген, алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, або алкіл, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, $Q \in NR^{10}R^{11}$, де один з R^{10} та R^{11} є гідроксил, а другий є водень, і R^5 є алкіл, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, тобто сполуки формули:



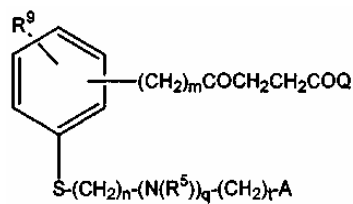
де A відповідає поданому вище визначенню, можна одержати за Схемою реакції 5.

У Схемі 5 t , n , m , A , R^9 , R^{10} , R^{11} та R^5 відповідають поданим вище визначенням. $R^1 \in H$.

Сполуки формули VI або формули XIII (одержані за способами, описаними вище для реакцій відповідно Схеми 1 або Схеми 2) можна перетворити у сполуку формули XXII шляхом проведення реакції з хлорувальним агентом, наприклад, тіонілхлоридом або оксалілхлоридом. Як правило, реакцію проводять у розчинниках, таких як дихлорметан, N,N-диметилформамід або їх суміші. Температура, придатна для проведення реакції, може лежати у межах від $0^\circ C$ до $70^\circ C$. Одержаний проміжний хлорангідрид кислоти можна ввести в реакцію з гідрозин-гідрохлоридом у присутності розчинників, наприклад, суміші тетрагідрофурану з водою (5:1), етанолу тощо, із застосуванням надлишку основи, наприклад, триетиламіну, карбонату натрію, карбонату калію тощо, і одержати сполуку формули XXII за реакцією стадії (m).

Одержаний продукт можна виділити та очистити такими способами, як екстракція, випарювання, хроматографія та перекристалізація.

Сполуки формули I, де $X \in -CH_2CH_2-$, $q \in 0$ або 1, $m \in 0$ або 1, $t \in 0$ або 1, $n \in 1$ або 2, R^9 є водень, галоген, алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, або алкіл, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, $Q \in NR^{10}R^{11}$, де R^{10} та R^{11} є атомами водню, і R^5 є алкіл, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, тобто сполуки формули:

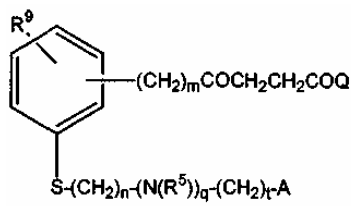


де A відповідає поданому вище визначенню, можна одержати за Схемою реакції 5.

У Схемі 5 t , n , m , A , R^9 , R^{10} , R^{11} та R^5 відповідають поданим вище визначенням. $R^1 \in H$.

Сполуки формули VI або формули XIII (одержані за способами, описаними вище для реакцій відповідно Схеми 1 або Схеми 2) можна перетворити у сполуку формули XXIII за реакцією стадії (n) шляхом попереднього активування сполуки формули VI або формули XIII, наприклад, гексафторфосфатом бензотриазол-1-ілокси-трис(диметиламіно)фосфонію тощо, в органічному розчиннику, наприклад, у дихлорметані, N,N-диметилформаміді тощо, з подальшим додаванням водного розчину гідроксиду амонію або аміаку. Реакцію проводять із застосуванням звичайних основ, наприклад, триетиламіну, діізопропілетиламіну тощо. Для проведення реакції стадії (n) можна застосувати будь-які звичайні умови синтезу амідів. Одержаний продукт можна виділити та очистити такими способами, як екстракція, випарювання, хроматографія та перекристалізація.

Сполуки формули I, де $X \in -CH_2CH_2-$, $q \in 0$ або 1, $m \in 0$ або 1, $t \in 0$ або 1, $n \in 1$ або 2, R^9 є водень, галоген, алкоксигрупа, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю, або алкіл, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, $Q \in NR^{10}R^{11}$, де кожний з R^{10} та R^{11} незалежно від іншого є атом водню або алкіл, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, і R^5 є алкіл, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, тобто сполуки формули:



де A відповідає поданому вище визначенню, можна одержати за Схемою реакції 5.

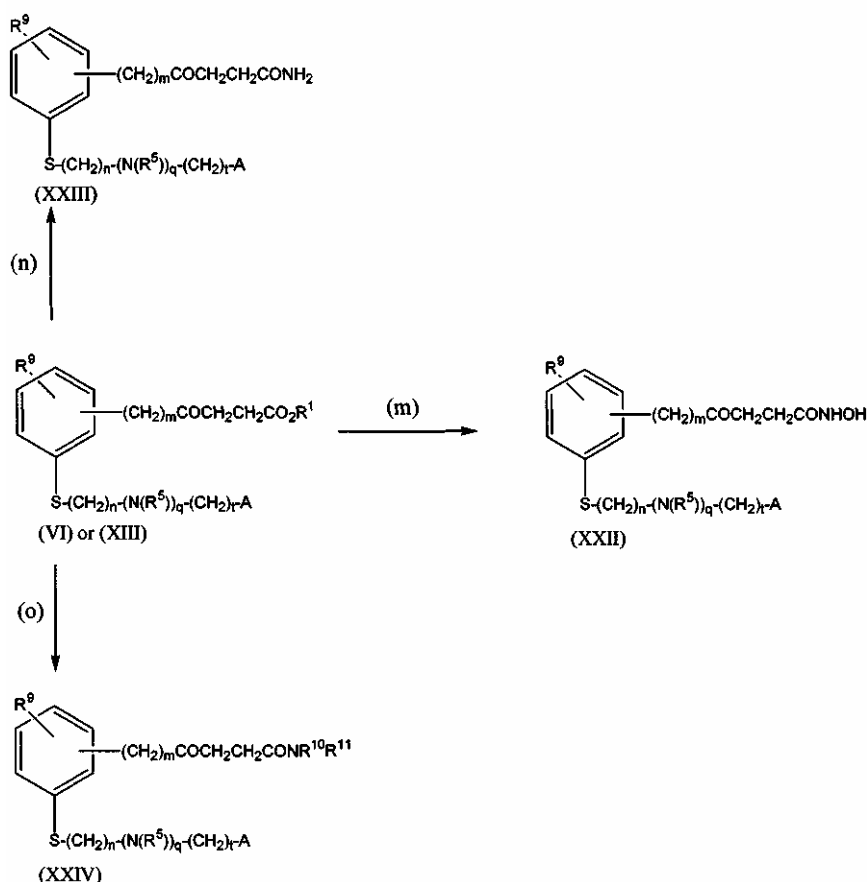
У Схемі 5 t , n , m , A , R^9 , R^{10} , R^{11} та R^5 відповідають поданим вище визначенням. $R^1 \in H$.

Сполуки формули VI або формули XIII (одержані за способами, описаними вище для реакцій відповідно Схеми 1 або Схеми 2) можна перетворити у сполуку формули XXIV за реакцією стадії (o) шляхом попереднього проведення реакції із хлорувальним агентом, наприклад, із тіонілхлоридом або оксалілхлоридом. Як правило, реакцію проводять у таких розчинниках, як дихлорметан, N,N-диметилформамід або їхні суміші. Температура, придатна для проведення реакції, може лежати у межах від $0^\circ C$ до $70^\circ C$. Одержаний проміжний

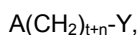
хлорангідрид кислоти можна конденсувати з придатним аміном із застосуванням звичайної основи, наприклад, піридину, триетиламіну, карбонату натрію, карбонату калію тощо. Сполуку формули VI або формули XIII можна також конденсувати з придатним аміном шляхом застосування дегідруючого конденсувального агента, наприклад, дициклогексил-карбодііміду тощо. Для проведення реакції стадії (o) можна застосувати будь-які звичайні умови перетворення кислоти на амід.

Одержаний продукт можна виділити та очистити такими способами, як екстракція, випарювання, хроматографія та перекристалізація.

Схема 5



Сполуки формули III, де $t \in 0$ або 1 , $n \in 1$ або 2 , тобто сполуки формули:



де A відповідає поданому вище визначенню, можна одержати за Схемою реакції 6.

У Схемі 6 $Y \in$ галоген.

Сполуку формули XXV можна відновити до сполуки формули XXVI за реакцією стадії (p). Цю реакцію проводять із застосуванням звичайного відновлювального агента, наприклад, гідриду лужного металу, як-от алюмогідриду літію. Реакцію проводять у придатному розчиннику, наприклад, у тетрагідрофурані. Для проведення реакції стадії (p) можна застосувати будь-які звичайні умови такої реакції відновлення.

Сполуку формули XXVI можна перетворити у сполуку формули XXVII шляхом заміни гідроксильної групи на галоген; перевагу серед галогенів віддають бромові або хлору. Необмежувальними прикладами придатних галогенувальних реагентів є тіонілхлорид, бром, трибромід фосфору, тетрабромметан тощо. Для проведення реакції стадії (q) можна застосувати будь-які звичайні умови таких реакцій галогенування. Сполука формули XXVII є сполукою формули III, де $t \in 0$ та $n \in 1$.

Сполуку формули XXVII можна перетворити на сполуку формули XXVIII шляхом проведення реакції сполуки XXVII із ціанідом лужного металу, наприклад, ціанідом натрію або калію. Реакцію проводять у придатному розчиннику, наприклад, у диметилсульфоксиді. Для проведення реакції ста-

дії (r) можна застосувати будь-які звичайні умови одержання нітрilів.

Сполуку формули XXVIII можна перетворити на сполуку формули XXIX за реакцією стадії (s) шляхом кислотного або основного гідролізу. При проведенні цієї реакції перевагу віддають, як правило, застосуванню основного гідролізу, наприклад, гідролізу водним розчином гідроксиду натрію. Для проведення реакції стадії (s) можна застосувати будь-які звичайні умови гідролізу нітрilів.

Сполуку формули XXIX можна відновити з одержанням сполуки формули XXX за реакцією стадії (t). Цю реакцію можна проводити за способом, описаним вище стосовно до реакції стадії (p).

Сполуку формули XXX можна перетворити на сполуку формули XXXI за реакцією стадії (u) способом, описаним вище стосовно до реакції стадії (q).

Сполука формули XXXI є сполукою формули III, де $t \in 1$ та $n \in 1$.

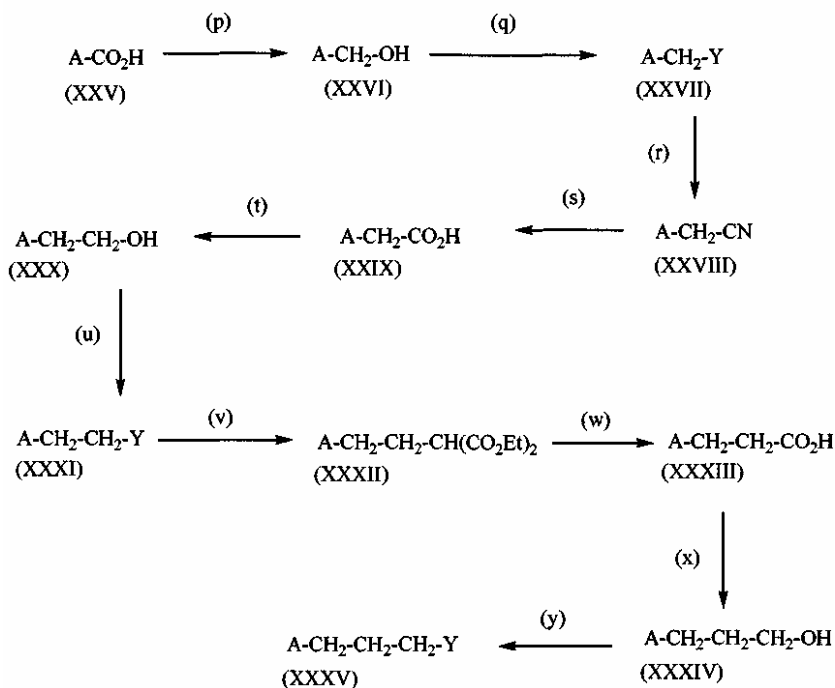
Сполуку формули XXXI можна ввести в реакцію з діетилмалонатом, застосовуючи придатну основу, наприклад, гідрид натрію, і одержати сполуку формули XXXII. Реакцію проводять у придатному розчиннику, наприклад, у N,N-диметилформаміді, тетрагідрофурані тощо. Для проведення реакції стадії (v) можна застосувати будь-які звичайні умови такої реакції алкілювання.

Сполуку формули XXXII можна піддати гідролізу кислотою або основою, і одержати сполуку формули XXXIII за реакцією стадії (w).

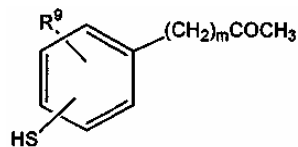
Сполуку формули XXXIII можна перетворити у сполуку формули XXXIV за реакцією стадії (x) способом, описаним вище стосовно до реакції стадії (p).

Сполуку формули XXXIV можна перетворити у сполуку формули XXXV за реакцією стадії (y) способом, описаним вище стосовно до реакції стадії (q). Сполука формули XXXV є сполукою формули III, де $t \in 1$ та $n \in 2$.

Схема 6



Сполуки формули II, де $m \in 0$ та R^9 є водень, галоген або алкіл, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, тобто сполуки формули:



можна одержати за Схемою реакції 7.

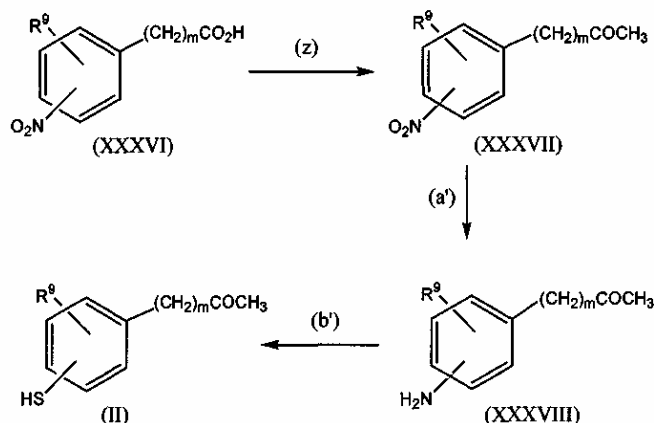
У Схемі 7 m та R^9 відповідають поданим вище визначенням.

Сполуку формули XXXVI можна перетворити на сполуку формули XXXVII за реакцією стадії (z) за способом, описаним у J. Org. Chem. 1983, 48, 1550-1552.

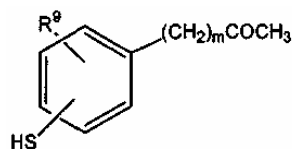
Нітрогрупу у сполуці формули XXXVII можна відновити до аміногрупи з одержанням сполуки формули XXXVIII за реакцією стадії (a'). Цю реакцію можна проводити із застосуванням стандартних методик, відомих у галузі.

Сполуку формули XXXVIII можна перетворити на сполуку формули II за реакцією стадії (b') шляхом діазотування аміногрупи з подальшою заміною на меркаптогрупу. Цю реакцію можна проводити із застосуванням стандартних методик, відомих у галузі.

Схема 7



Сполуки формули II, де $m \in 0$ та R^9 є алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, тобто сполуки формули:



можна одержати за Схемою реакції 8.

У Схемі 8 m та R^9 відповідають поданим вище визначенням.

Сполуку формули XXXIX можна перетворити на сполуку формули XL за реакцією стадії (c') за способом, описаним у J. Org. Chem. 1983, 48, 1550-1552.

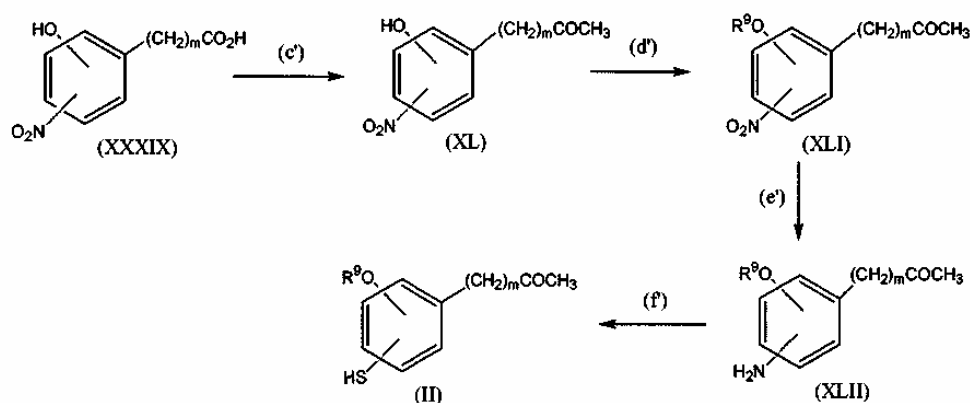
Сполуку формули XL можна перетворити на сполуку формули XLI за реакцією стадії (d') шляхом алкілювання гідроксильної групи галогеналкі-

лом, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю. Як правило, цю реакцію проводять у розчиннику, наприклад, у N,N-диметилформаміді, тетрагідрофурані тощо, із застосуванням звичайної основи, наприклад, карбонату калію, гідриду натрію тощо. Для проведення реакції стадії (d') можна застосувати будь-які звичайні умови такої реакції алкілювання.

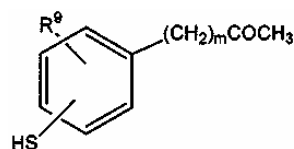
Нітрогрупу у сполуці формули XLI можна відновити до аміногрупи з одержанням сполуки формули XLII за реакцією стадії (e'). Цю реакцію можна проводити із застосуванням стандартних методик, відомих у галузі.

Сполуку формули XLII можна перетворити на сполуку формули II за реакцією стадії (f') шляхом діазотування аміногрупи з подальшою заміною на меркаптогрупу. Цю реакцію можна проводити із застосуванням стандартних методик, відомих у галузі.

Схема 8



Сполуки формули II, де $m \in 1$ та R^9 є водень, галоген або алкіл, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, тобто сполуки формули:



можна одержати за Схемою реакції 9.

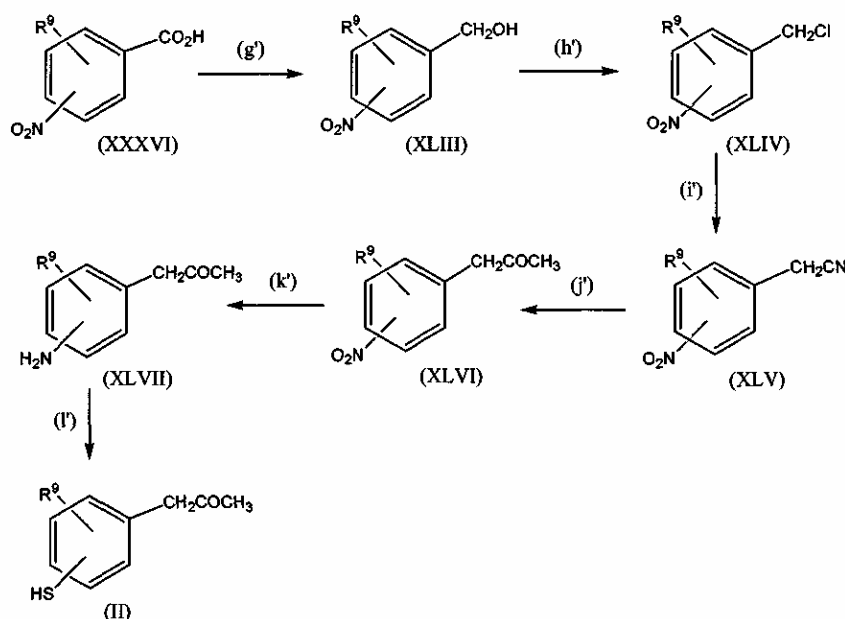
У Схемі 9 m та R^9 відповідають поданим вище визначенням.

Сполуку формули XXXVI можна відновити з одержанням сполуки формули XLIII за реакцією стадії (g') способом, описаним вище стосовно до реакції стадії (p).

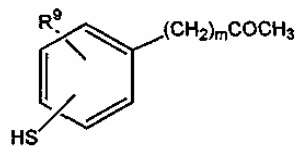
Сполуку формули XLIII можна перетворити на сполуку формули XLIV за реакцією стадії (h') способом, описаним вище стосовно до реакції стадії (q).

Сполуку формули XLIV можна перетворити на сполуку формули XLV за реакцією стадії (i') способом, описаним вище стосовно до реакції стадії (r).

Схема 9



Сполуки формули II, де $m \in 1$ та R^9 є алкоксигрупа, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, тобто сполуки формули:



можна одержати за Схемою реакції 10.

У Схемі 10 m та R^9 відповідають поданим вище визначенням. R^{14} є алкіл, що містить від 1 атому до 2 атомів вуглецю.

Сполуку формули XLVIII можна перетворити на сполуку формули XLIX за реакцією стадії (m') шляхом алкілювання гідроксильної групи галогеналкілом, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю. Як правило, цю реакцію проводять у розчиннику, наприклад, у N,N-диметилформаміді, тетрагідрофурані тощо, із застосуванням звичайної основи, наприклад, карбонату калію, гідриду натрію тощо. Для проведення реакції стадії (m')

Сполуку формули XLV можна перетворити у сполуку формули XLVI за реакцією стадії (f), застосовуючи спосіб синтезу фенілацетону, описаний у J.C.S. Perkin I, 1980, 1555.

Нітрогрупу у сполуці формули XLVI можна відновити до аміногрупи з одержанням сполуки формули XLVII за реакцією стадії (k'), застосовуючи стандартні методики, відомі в галузі.

Сполуку формули XLVII можна перетворити у сполуку формули II за реакцією стадії (l') шляхом діазотування аміногрупи з подальшою заміною на меркаптогрупу. Цю реакцію можна проводити із застосуванням стандартних методик, відомих у галузі.

можна застосувати будь-які звичайні умови такої реакції алкілювання.

Сполуку формули XLIX можна відновити з одержанням сполуки формули L за реакцією стадії (n') способом, описаним вище стосовно до реакції стадії (p).

Сполуку формули L можна перетворити на сполуку формули LI за реакцією стадії (o') способом, описаним вище стосовно до реакції стадії (q).

Сполуку формули LI можна перетворити на сполуку формули LII за реакцією стадії (p') способом, описаним вище стосовно до реакції стадії (r).

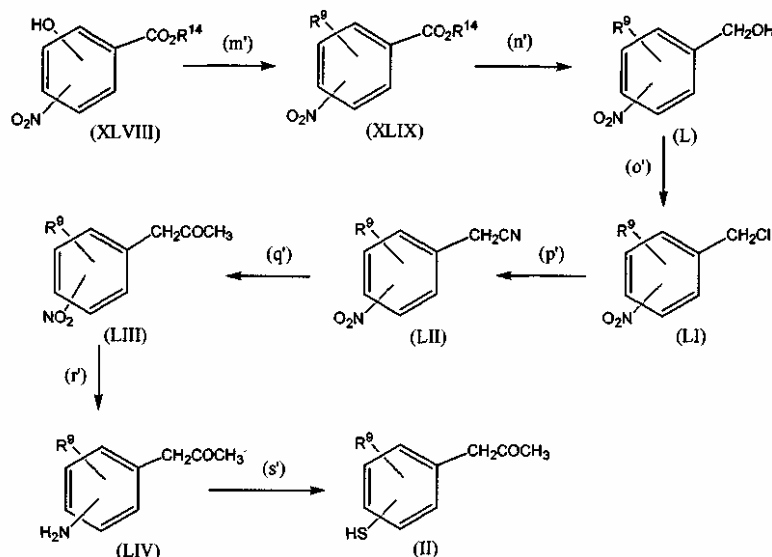
Сполуку формули LII можна перетворити на сполуку формули LIII за реакцією стадії (q'), застосовуючи спосіб синтезу фенілацетону, описаний у J.C.S. Perkin I, 1980, 1555.

Нітрогрупу у сполуці формули LIII можна відновити до аміногрупи з одержанням сполуки формули LIV за реакцією стадії (r'), застосовуючи стандартні методики, відомі в галузі.

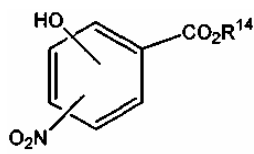
Сполуку формули LIV можна перетворити на сполуку формули II за реакцією стадії (s') шляхом діазотування аміногрупи з подальшою заміною на меркаптогрупу. Цю реакцію можна проводити із

застосуванням стандартних методик, відомих у галузі.

Схема 10



Сполуки формули XLVIII, де R^{14} є алкіл, що містить від 1 до 2 атомів вуглецю, тобто сполуки формули:

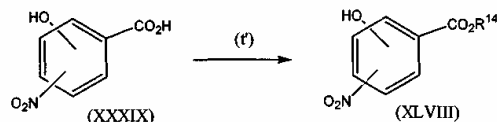


можна одержати за реакцією Схеми 11.

У Схемі 11 R^{14} відповідає поданому вище визначенню.

Сполуку формули XXXIX можна перетворити у сполуку формули XLVIII за реакцією стадії (f) шляхом естерифікації метанолом або етанолом. Цю реакцію можна проводити або із застосуванням каталізаторів, наприклад, H_2SO_4 , $TsOH$ тощо, або із застосуванням дициклогексил-карбодііміду як дегідруючого конденсувального агента. Для проведення реакції стадії (f') можна застосувати будь-які звичайні умови такої реакції естерифікації.

Схема 11



Застосування у способах лікування

Цей винахід пропонує спосіб лікування ссавців, що перебувають у хворобливому стані, вибраному з групи, яку складають синдром резистентності до інсуліну та діабет (як первинний основний діабет, наприклад, діабет типу I або діабет типу II, так і вторинний неосновний діабет), який включає введення в організм пацієнта кількості описаного в цьому документі біологічно активного агента, ефективною щодо лікування цього хворобливого стану.

Згідно зі способом за цим винаходом можна послабити симптом діабету або знизити ймовірність розвитку симптому діабету, наприклад, атеросклерозу, ожиріння, гіпертензії, гіперліпідемії, жирової інфільтрації печінки, нефропатії, невропатії, ретинопатії, викривання виразками ніг та катаракт, причому кожний з цих симптомів пов'язаний з діабетом. Цей винахід пропонує також спосіб лікування гіперліпідемії, який включає введення в організм пацієнта кількості описаного в цьому документі біологічно активного агента, ефективною щодо лікування цього хворобливого стану. Як показано в розділі "Приклади", описані вище сполуки знижують рівень тригліцеридів та вільних жирних кислот у сироватці крові тварин, що страждають на гіперліпідемію. Цей винахід пропонує також спосіб лікування кахексії, який включає введення в організм пацієнта кількості описаного в цьому документі біологічно активного агента, ефективною щодо лікування кахексії. Цей винахід пропонує також спосіб лікування ожиріння, який включає введення в організм пацієнта кількості описаного в цьому документі біологічно активного агента, ефективною щодо лікування цього хворобливого стану. Цей винахід пропонує також спосіб лікування хворобливого стану, вибраного з групи, яку складають атеросклероз та артеріосклероз, який включає введення в організм пацієнта кількості описаного в цьому документі біологічно активного агента, ефективною щодо лікування цього хворобливого стану. Активні агенти за цим винаходом є ефективними при лікуванні гіперліпідемії, жирової інфільтрації печінки, кахексії, ожиріння, атеросклерозу або артеріосклерозу, незалежно від наявності або відсутності у пацієнта синдрому резистентності до інсуліну. Згаданий агент можна вводити в організм будь-яким звичайним шляхом системного введення. Перевагу віддають пероральному введенню агента. Відповідно, перевагу віддають виготовленню лікарських засобів для перорального застосування. До інших способів введення, які можна ви-

користовувати згідно з винаходом, належать ректальний, парентеральний, ін'єкційний (наприклад, внутрішньовенний, підшкірний, внутрішньом'язовий або внутрішньоочеревинний) та назальний способи.

Подальші варіанти кожного із застосувань та способів лікування за цим винаходом включають застосування будь-якого з варіантів біологічно активних агентів, описаних вище. З міркувань уникнення непотрібної надлишкової інформації, кожний такий агент та група агентів не описані повторно, але мається на увазі, що вони включені до цього опису застосувань та способів лікування таким чином, як були б включені в разі повторення їх опису.

Численні захворювання або розлади, на лікування яких спрямовані сполуки за цим винаходом, належать до двох широких категорій: синдромів резистентності до інсуліну та наслідків хронічної гіперглікемії. Порушення регуляції енергетичного метаболізму, особливо резистентність до інсуліну, яке саме по собі може мати місце за відсутності діабету (стійка гіперглікемія), пов'язане з різноманітними симптомами, в тому числі з гіперліпідемією, атеросклерозом, ожирінням, істотною гіпертензією, жировою інфільтрацією печінки (NASH; неалкогольним стеатогепатитом), а також, особливо в контексті раку або системного запального захворювання, з кахексією. Кахексія може мати місце також у контексті діабету типу I або пізньої стадії діабету типу II. Оскільки активні агенти за цим винаходом поліпшують енергетичний метаболізм у тканинах, вони є корисними для профілактики або полегшення протікання захворювань та симптомів, пов'язаних із резистентністю до інсуліну, як показано на тваринах у прикладах. Хоча у індивідуального пацієнта можуть сукупно спостерігатися кілька ознак та симптомів, пов'язаних із резистентністю до інсуліну, у багатьох випадках може переважати тільки один симптом внаслідок індивідуальних відмінностей чутливості численних фізіологічних систем, на які впливає резистентність до інсуліну. Однак, оскільки резистентність до інсуліну є основним чинником при багатьох хворобливих станах, лікарські засоби, які впливають на цей клітинний та молекулярний дефект, є корисними для профілактики або полегшення, в кінцевому підсумку, будь-якого симптому у будь-якій системі органів, який може бути спричинений або обтяжений резистентністю до інсуліну.

При достатній тяжкості резистентності до інсуліну та супроводжуваного нею неадекватного продукування інсуліну острівцями підшлункової залози виникає хронічна гіперглікемія, котрою визначається початок цукрового діабету типу II (NIDDM). Окрім вищезгаданих розладів метаболізму, пов'язаних із резистентністю до інсуліну, у хворих на NIDDM виникають симптоми захворювання, які є вторинними наслідками гіперглікемії. До них належать нефропатія, периферична невропатія, ретинопатія, захворювання капілярних судин, вкривання виразками кінцівок та наслідки неферментативного глікозилювання протеїнів, наприклад, пошкодження колагену та інших з'єднувальних тканин. Послаблення гіперглікемії знижує швидкість виникнення та тяжкість цих наслід-

ків діабету. Оскільки, як показано в розділі "Приклади", активні агенти та композиції за цим винаходом сприяють послабленню гіперглікемії при діабеті, вони є корисними для профілактики та полегшення ускладнень хронічної гіперглікемії.

Спосіб лікування за цим винаходом можна застосовувати як до людей, так і до інших ссавців. Оптимальну дозу конкретного активного агента для конкретного пацієнта може визначити фахівець-клініцист при клінічних випробуваннях. В разі перорального застосування до людини з метою лікування розладів, пов'язаних із резистентністю до інсуліну, діабетом, гіперліпідемією, жировою інфільтрацією печінки, кахексією або ожирінням, згаданий агент застосовують, як правило, у добовій дозі від 1мг до 400мг, які вводять пацієнту один або два рази на добу. В разі перорального застосування до миші згаданий агент застосовують, як правило, у добовій дозі від 1мг до 300мг агента на кілограм маси тіла тварини. Активні агенти за цим винаходом застосовують при монотерапії діабету або синдрому резистентності до інсуліну або в комбінації з одним або кількома іншими лікарськими засобами, корисними при захворюваннях цих типів, наприклад, зі стимуляторами секреції інсуліну, "передобідніми" стимуляторами секреції інсуліну, бігуанідами або із самим інсуліном. Такі додаткові лікарські засоби застосовують згідно зі стандартною клінічною практикою. У деяких випадках агенти за цим винаходом підвищують ефективність лікарських засобів інших класів, забезпечуючи можливість введення пацієнтам менших (і, отже, менш токсичних) доз таких засобів при задовільних терапевтичних результатах. Встановлені діапазони безпечних та ефективних доз типових сполук для людини характеризуються поданими нижче межами: метформін від 500мг/добу до 2550мг/добу; глібурид від 1,25мг/добу до 20мг/добу; GLUCOVANCE (комбінований препарат метформіну та глібуриду) від 1,25мг/добу до 20мг/добу глібуриду та від 250мг/добу до 2000мг/добу метформіну; аторвастатин від 10мг/добу до 80мг/добу; ловастатин від 10мг/добу до 80мг/добу; правастатин від 10мг/добу до 40мг/добу; і симвастатин від 5мг/добу до 80мг/добу; клофібрат 2000мг/добу; гемфіброзил від 1200мг/добу до 2400мг/добу, розиглітазон від 4мг/добу до 8мг/добу; піоглітазон від 15мг/добу до 45мг/добу; акарбоз від 75мг/добу до 300мг/добу; репаглінід від 0,5мг/добу до 16мг/добу.

Цукровий діабет типу I. Хворі на діабет типу I впливають на протікання свого захворювання, головним чином, шляхом щоденного самостійного вживання однієї або кількох доз інсуліну при частому контролі рівня глюкози в крові для відповідного вибору дози та часового режиму вживання інсуліну. Хронічна гіперглікемія спричиняє ускладнення, наприклад, нефропатію, невропатію, ретинопатію, вкривання виразками ніг та передчасну смерть; гіпоглікемія внаслідок передозування інсуліну може спричинити порушення пізнавальної здатності або втрату притомності. Хворих на діабет типу I лікують дозами активного агента за цим винаходом від 1мг/добу до 400мг/добу у формі таблеток або капсул в одиничній дозі або у вигляді кількох часткових доз. Очікуваним ефектом є зме-

ншення дози або частоти вживання інсуліну, необхідного для підтримання рівня глюкози у крові в межах задовільного діапазону та зниження частоти та тяжкості проявів гіпоглікемії. Клінічний ефект контролюють шляхом вимірювання рівня глюкози в крові та глікозилизованого гемоглобіну (індекс адекватності глікемічного регулювання, сумований за період кількох місяців), а також за зниженням частоти та тяжкості типових ускладнень при діабеті. Біологічно активні агенти за цим винаходом можна застосовувати в поєднанні з трансплантацією острівців із метою підтримання рівня глюкози в крові та ефективності трансплантату острівця.

Цукровий діабет типу II. Хворі на діабет типу II (NIDDM) у типових випадках впливають на протікання свого захворювання за допомогою дієти та фізичних вправ, а також шляхом вживання лікарських засобів, наприклад, метформіну, глібуриду, репаглініду, розиглітазону або акарбозу. Усі ці засоби забезпечують певне поліпшення глікемічної регуляції у деяких хворих, проте жоден з них не позбавлений побічних ефектів або втрати ефективності лікування внаслідок розвитку захворювання. З часом у хворих на NIDDM настає пошкодження острівців, і в значній частині пацієнтів виникає необхідність в ін'єкціях інсуліну. Очікується, що щоденне лікування активним агентом за цим винаходом (із застосуванням або без застосування додаткових класів антидіабетичних лікарських засобів) має покращити глікемічну регуляцію, зменшити швидкість руйнування острівців та забезпечити зниження частоти та тяжкості проявів типових симптомів діабету. Крім того, активні агенти за цим винаходом мають знизити підвищений рівень тригліцеридів та жирних кислот у сироватці крові, тим самим забезпечуючи зниження ризику виникнення серцево-судинних захворювань, які є важливою причиною смертності хворих на діабет. Як і при застосуванні усіх інших антидіабетичних лікарських засобів, виконується вибір оптимальної дози для індивідуальних пацієнтів з урахуванням потреби, клінічного ефекту та чутливості до побічних ефектів.

Гіперліпідемія. Підвищені рівні тригліцеридів та вільних жирних кислот у крові мають місце у значній частині населення та є важливими чинниками ризику виникнення атеросклерозу та інфаркту міокарда. Активні агенти за цим винаходом є корисними для зниження рівнів тригліцеридів та вільних жирних кислот у хворих на гіперліпідемію. У хворих на гіперліпідемію часто спостерігаються також підвищені рівні холестерину в крові, що також підвищує ризик серцево-судинних захворювань. На додаток до агентів за цим винаходом, до хворих на гіперліпідемію можна застосовувати лікарські засоби, що знижують рівень холестерину, наприклад, інгібітори HMG-CoA-редуктази ("стати́ни"), факультативно введені до складу тієї самої фармацевтичної композиції.

Жирова інфільтрація печінки. Значна частка населення страждає на жирову інфільтрацію печінки, відому також під назвою неалкогольного стеатогепатиту (NASH); NASH часто є пов'язаним з ожирінням та діабетом. Стеатоз печінки - присутність крапель тригліцеридів при гепатоцитах - спричиняє схильність до хронічного запалення

печінки (яке виявляється при біопсії як інфільтрація запальних лейкоцитів), яке може призвести до фіброзу та цирозу. Жирова інфільтрація печінки, як правило, виявляється у формі підвищених рівнів у сироватці крові специфічних до печінки ферментів, наприклад, трансаміназ ALT та AST, які є індикаторами пошкодження гепатоцитів, а також наявності симптомів, до яких належать втомлюваність та болі в ділянці печінки, хоча для однозначної діагностики часто буває необхідною біопсія. Очікуваним сприятливим ефектом є послаблення запалення печінки та зниження вмісту жиру, результатом чого є послаблення, припинення або обернення розвитку NASH в напрямку фіброзу та цирозу.

Фармацевтичні композиції

Цей винахід пропонує фармацевтичну композицію, яка включає описаний вище біологічно активний агент та фармацевтично прийнятний носій. Подальші варіанти фармацевтичних композицій за цим винаходом включають будь-який з варіантів описаних вище біологічно активних агентів. З міркувань уникнення непотрібної надлишкової інформації, кожний такий агент та група агентів не описані повторно, але мається на увазі, що вони включені до цього опису фармацевтичних композицій таким чином, як були б включені в разі повторення їх опису.

Перевагу віддають композиціям, пристосованим для перорального застосування, наприклад, у формі таблеток, драже, твердих або м'яких желатинових капсул, розчинів, емульсій або суспензій. Як правило, одиниця композиції для перорального застосування включає від 1мг до 400мг такого агента. Для пацієнта зручним є ковтання однієї або двох таблеток, драже або желатинових капсул на добу. Однак згадана композиція може бути пристосована для введення в організм будь-яким іншим звичайним способом системного введення, в тому числі ректальним, наприклад, у формі супозиторіїв, парентеральним, наприклад, у формі розчинів для ін'єкцій, або назальним.

Для виготовлення фармацевтичних композицій згадані біологічно активні сполуки можна переробляти спільно з фармацевтично інертними неорганічними або органічними носіями. Наприклад, як носії для таблеток, драже, твердих желатинових капсул можна застосовувати лактозу, кукурудзяний крохмаль або його похідні, тальк, стеаринову кислоту або її солі тощо. Придатними носіями для м'яких желатинових капсул є, наприклад, рослинні олії, воски, жири, напівтверді та рідкі поліоли тощо. Однак, у зв'язку з природою активного інгредієнта, у випадку м'яких желатинових капсул, як правило, непотрібні будь-які носії, окрім самого м'якого желатину. Придатними носіями для виготовлення розчинів та сиропів є, наприклад, вода, поліоли, гліцерин, рослинні олії тощо. Для супозиторіїв придатними носіями є, наприклад, природні або гідрогенізовані олії, воски, жири, напівтверді або рідкі поліоли тощо.

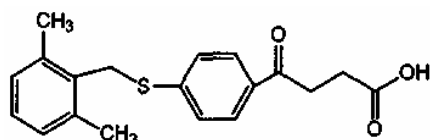
Крім того, фармацевтичні композиції можуть містити консерванти, солюбілізатори, стабілізатори

ри, змочувачі, емульгатори, підсолоджувачі, барвники, ароматизатори, солі для регулювання осмотичного тиску, буферні сполуки, покривні речовини або антиоксиданти. Вони можуть додатково містити інші речовини, що мають терапевтичну цінність, зокрема, антидіабетичні або гіполіпідемічні агенти, механізми дії яких відмінні від механізмів, які лежать в основі ефекту сполук за цим винаходом. Необмежувальними прикладами агентів, які можна з вигодою поєднувати зі сполуками за цим винаходом в комбінованих лікарських препаратах, є бігуаніди, наприклад, метформін, агенти вивільнення інсуліну, наприклад, глібурид та інші агенти на основі сульфонілсечовини, лікарські засоби для зниження рівня холестерину, наприклад, інгібітори HMG-CoA-редуктази, як-от аторвастатин, ловастатин, правастатин та симвастатин, агоністи -PPAR (рецепторів, що активуються проліфераторами пероксисом), наприклад, клофібрат та гемфіброзил, агоністи γ -PPAR, наприклад, тіазолідиндіони (як-от розиглітазон та піоглітазон), інгібітори α -глюкозидази, наприклад, акарбоз (інгібітори ферментації крохмалю) та "передобідні" агенти вивільнення інсуліну, наприклад, репаглінід. Кількості додаткових агентів, що поєднуються зі сполуками за цим винаходом у комбінованих лікарських препаратах, відповідають дозам, уживаним у стандартній клінічній практиці. Встановлені діапазони безпечних та ефективних доз для деяких типових сполук вказано вище.

Винахід буде більш зрозумілим при розгляді поданих нижче прикладів, які ілюструють описаний винахід, але не обмежують його обсяг.

Приклади

Приклад 1. 4-(4-[(2,6-диметилбензил)-тіо]-феніл)-4-оксомасляна кислота



Стадія А. Одержання 4'-меркаптоацетофенону
4'-меркаптоацетофенон синтезували за методикою, описаною у WO 94/17054.

Стадія В. Одержання 2,6-диметилбензилхлориду

До розчину 2,6-диметилбензилового спирту (9,94г, 73ммоль) додавали при перемішуванні тіонілхлорид (81,55г, 685ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 6 год, концентрували під зниженим тиском, і одержаний продукт застосовували без додаткового очищення.

Стадія С. Одержання 4-[(2,6-диметилбензил)-тіо]ацетофенону

До розчину NaH (60% у маслі, 1,7г, 51,1ммоль) у безводному THF (20мл) та безводному DMF (5мл) додавали при перемішуванні 4'-меркаптоацетофенон (Стадія А, 5,18г, 34ммоль), а потім краплями додавали 2,6-диметилбензилхлорид (Стадія В, 4,39г, 28,4ммоль), розведений у безводному THF (5мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год, після чого повільно гаси-

ли водою при 0°C. Органічний шар екстрагували етилацетатом, промивали розсолем, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Очищення продукту здійснювали флеш-хроматографією на колонці і силікагелем, застосовуючи як елюент суміш етилацетату з гексаном (1:4), і одержували вказану в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (270МГц, CDCl₃): 2,4 (s, 6H); 2,6 (s, 3H); 4,2 (s, 2H); 6,9-7,1 (m, 3H); 7,4 (d, 2H); 7,9 (d, 2H).

Стадія D. Одержання етил-4-(4-[(2,6-диметилбензил)-тіо]-феніл)-4-оксобутирату

До розчину 4-[(2,6-диметилбензил)-тіо]ацетофенону (Стадія С, 0,693г, 2,57ммоль) у безводному THF (10мл) та DMPU (3мл) додавали при перемішуванні в атмосфері аргону розчин біс(триметилсиліл)аміду літію (1,0М, 3мл) при -60°C. Після 10хв перемішування при -60°C швидко додавали етилбромацетат (4,51г, 3,8ммоль). Реакційну суміш перемішували ще протягом 10хв, після чого нагрівали до кімнатної температури протягом 4 год. Одержану неочищену суміш розчиняли в EtOAc і промивали водою та розсолем. Водний шар ще раз екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, і очищали продукт флеш-хроматографією на колонці із силікагелем, застосовуючи як елюент суміш етилацетату з гексаном (1:4), і одержували вказану в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (270МГц, CDCl₃): 1,2 (t, 3H); 2,4 (s, 6H); 2,8 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 4,2 (s, 2H); 4,4 (q, 2H); 6,9-7,1 (m, 3H); 7,4 (d, 2H); 7,9 (d, 2H).

Стадія Е. Одержання 4-(4-[(2,6-диметилбензил)-тіо]-феніл)-4-оксомасляної кислоти

До розчину етил-4-(4-[(2,6-диметилбензил)-тіо]-феніл)-4-оксобутирату (Стадія D, 0,680г, 2ммоль) в абсолютному етанолі (20мл) додавали при кімнатній температурі 1-н. розчин NaOH (3мл). Реакційну суміш перемішували протягом 3 год, підкислювали 1М HCl і концентрували. Залишок розчиняли у хлороформі і промивали 0,1М HCl, розсолем, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Очищення продукту здійснювали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи як елюент суміш хлороформу з метанолом (95:5), підкислену оцтовою кислотою, і одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді злегка забарвленої твердої речовини.

¹H ЯМР (270МГц, CDCl₃): 2,4 (s, 6H); 2,8 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 4,2 (s, 2H); 6,9-7,1 (m, 3H); 7,4 (d, 2H); 7,9 (d, 2H).

Приклад 2. Антидіабетичний вплив Сполуки CS на мишей типу db/db

Миші лінії C57BL/Ksola (db/db) мають дефект у лептиновому сигнальному шляху, який призводить до гіперфагії, ожиріння, гіпертригліцеридемії та діабету. Крім того, на відміну від мишей типу ob/ob на фоні C57BL/6J, у мишей типу db/db на фоні C57BLKS має місце руйнування клітин острівців підшлункової залози, що продукують інсулін, що викликає розвиток захворювання від гіперінсулінемії (пов'язаної з периферичною резистентністю до інсуліну) до гіпоінсулінемічного діабету.

Самці ожирілих (гомозиготних db/db) мишей лінії C57BL/Ksola у віці приблизно 8 тижнів були

33

одержані від фірми Jackson Labs (Bar Harbor, ME) і розподілені по групах (по 7 тварин у кожній) так, щоб значення маси тіла (40–45г) та рівня глюкози у крові (>300мг/дл після прийому їжі) були аналогічними для всіх груп. Після прибуття тварин витримували для адаптації протягом щонайменше 7 діб. Усіх тварин утримували при регульованій температурі (23°C), відносній вологості (50±5%) та режимі освітлення (7:00-19:00), при вільному доступі

88772

34

до стандартного корму (Formulab Diet 5008, Quality Lab Products, Elkridge, MD) та води.

Групи мишей щоденно одержували перорально дози носія (1% гідроксипропілметилцелюлози) або Сполуки CS (60мг/кг) протягом 17 днів. Наприкінці періоду оброблення відбирали проби крові і визначали рівень глюкози, тригліцеридів та вільних жирних кислот у сироватці.

Таблиця

Вплив Сполуки CS на модель діабету у мишей типу db/db

Групи	Глюкоза (мг/дл) (±СКВ)	Тригліцериди (мг/дл)	Вільні жирні кислоти (мМ)
Носій (контроль)	812±34	352±27	2377±119
CS - 60мг/кг	593±77	150±10	2034±95