



УКРАЇНА

(19) UA (11) 89807 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 263/58 (2006.01)

C07D 277/82 (2006.01)

C07D 277/74 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/423

A61K 31/428

A61P 3/10 (2006.01)

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

(54) ПОХІДНІ 3-ФЕНІЛПРОПІОНОВОЇ КИСЛОТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТУ

1

(21) a200708225

(22) 16.12.2005

(24) 10.03.2010

(86) PCT/EP2005/056839, 16.12.2005

(31) P-371841

(32) 20.12.2004

(33) PL

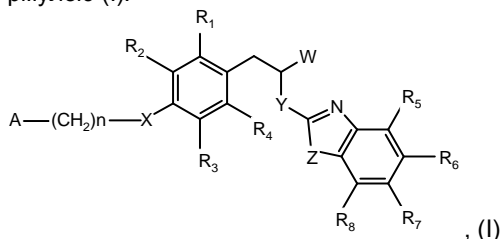
(46) 10.03.2010, Бюл.№ 5, 2010 р.

(72) МАЙКА ЗБІГНЄВ, PL, СТАВІНЬСЬКІ ТОМАШ,
PL, РУСІН КАТАЖИНА, PL, САВІЦЬКІ АНДЖЕЙ, PL,
КУРОВСЬКІ ШИСТОФ, PL, МАТУСЄВІЧ КАТАЖИ-
НА, PL, СУЛІКОВСЬКІ ДАНІЕЛЬ, PL, КОВАЛЬЧИК
ПЬОТР, PL

(73) АДАМЕД СП.З О.О., PL

(56) WO9731907 A 04.09.1997

WO0117994 A 15.03.2001

J. L. COLLINS ET. AL.: "N-(2-Benzoylphenyl)-L-
Tyrosine PPARgamma Agonists. 2. Structure-Activitiy
Relationship and Optimization of the Phenyl Alkyl
Ether Moiety." JOURNAL OF MEDICINAL
CHEMISTRY, vol. 41, 1998, pages 5037-54,
XP002211273J.E.COBB ET. AL.: "N-(2-Benzoylphenyl)-L-Tyrosine
PPARgamma Agonists. 3. Strucuture-Activity
Relationship and Optimization of the N-Aryl
Substituent." JOURNAL OF MEDICINAL
CHEMISTRY, vol. 41, 1998, pages 5055-5069,
XP002156427(57) 1. Похідні 3-фенілпропіонової кислоти за фо-
рмулою (I):

де:

2

W являє собою COOH або алкілову групу -COO-
C₁-C₄;Y являє собою NH, N-C₁-C₁₀-алкіл;Z являє собою NH, N-C₁-C₁₀-алкіл, N-арил, N-
гетероарил, S або O;

X являє собою O;

від R₁ до R₈, кожний, незалежно один від одного
являють собою атом водню або замісника, вибра-
ного із групи, до складу якої належать: C₁-C₄-алкіл,
C₁-C₄-алкокси, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-
циклоалкокси, C₁-C₄-тіоалкокси, C₃-C₇-
циклотіоалкокси, атом галогену, галогензаміщений
C₃-C₇-циклоалкіл, арил, гетероарил, -NO₂, -CN, -
SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁-C₄-алкіл, -SO₂-N(C₁-C₄-
алкіл)₂, -CO-C₁-C₄-алкіл, -O-CO-C₁-C₄-алкіл, -CO-
O-C₁-C₄-алкіл, -CO-арил, -CO-NH₂, -CO-NH-C₁-C₄-
алкіл, -CO-N(C₁-C₄-алкіл)₂;А являє собою C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, гало-
гензаміщений C₃-C₇-циклоалкіл, арил, гетероарил,
гетероцикліл, -NH-CO-C₁-C₄-алкіл, -N(C₁-C₄-алкіл)-
CO-C₁-C₄-алкіл, -NH-CO-арил, -N(C₁-C₄-алкіл)-CO-
арил, -N(C₁-C₄-алкіл)-CO-гетероарил, -N(C₁-C₄-
алкіл)-CO-C₃-C₇-циклоалкіл, -NH-CO-NH₂, -NH-CO-
NH-C₁-C₄-алкіл, -NH-CS-NH-C₁-C₄-алкіл, -NH-CO-
NH-арил, -NH-CS-NH-арил, -SO₂-C₁-C₄-алкіл, -SO₂-
арил або -SO₂-гетероарил; деарил, гетероарил і гетероцикліл необов'язково
заміщаються одним або декількома замісниками,
незалежно вибраними з групи, до складу якої на-
лежать C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-
тіоалкокси, етилендіокси, CN, галоген або феніл,
причому даний феніл необов'язково заміщений
одним або декількома замісниками, незалежно
вибраними з C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкокси і атома
галогену; і

n являє собою ціле число від 0 до 4, включно;

та їх фармацевтично прийнятні солі,

за умови, що виключено наступне:

N-(2-бензотіазоліл)-О-[3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-
нафтиридин-2-іл)пропіл]-L-тирозин,

(13) C2

(11) 89807

(19) UA

етил N-(2-бензотіазоліл)-O-[3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]-L-тирозинат,
N-(бензоксазоліл)-O-[3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]-L-тирозин і

етил N-(бензоксазоліл)-O-[3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]-L-тирозинат.

2. Сполука за п.1, в якій W являє собою COOH.

3. Сполука за пп.1 або 2, в якій Y являє собою NH.

4. Сполука за пп.1 або 2, в якій Y являє собою N-C₁-C₄-алкіл, зокрема N-CH₃.

5. Сполука за будь-яким з пп.1-4, в якій Z являє собою O.

6. Сполука за будь-яким з пп.1-4, в якій Z являє собою S.

7. Сполука за будь-яким з пп.1-4, в якій Z являє собою N-C₁-C₄-алкіл, зокрема N-CH₃.

8. Сполука за будь-яким з пп.1-4, в якій Z являє собою N-феніл.

9. Сполука за п.1, в якій W являє собою COOH, Y являє собою NH, Z являє собою O, а X являє собою O.

10. Сполука за п.1, в якій W являє собою COOH, Y являє собою NH, Z являє собою O, а X являє собою NSO₂-C₁-C₄-алкіл, зокрема NSO₂-CH₃.

11. Сполука за будь-яким з пп.1-10, в якій кожний компонент від R₁ до R₈ являє собою атом водню.

12. Сполука за будь-яким з пп.1-11, в якій n дорівнює 1 або 2.

13. Сполука за будь-яким з пп.1-12, в якій A являє собою гетероцикліл, причому даний гетероцикліл необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-тіоалкокси, CN, атом галогену та феніл.

14. Сполука за п.13, в якій A являє собою ізоксазоліл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи C₁-C₄-алкілу, зокрема -CH₃.

15. Сполука за будь-яким з пп.1-12, в якій A являє собою феніл, причому даний феніл необов'язково заміщений етилендіоксигрупою.

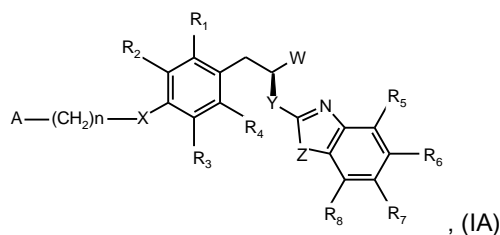
16. Сполука за будь-яким з пп.1-12, в якій A являє собою -N(C₁-C₄-алкіл)-CO-C₃-C₇-циклоалкіл.

17. Сполука за п.16, в якій A являє собою -N(CH₃)-CO-циклогексил.

18. Сполука за будь-яким з пп.1-12, в якій A являє собою -N(C₁-C₄-алкіл)-CO-гетероарил, причому даний гетероарил необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, до складу якої входять C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-тіоалкокси, CN, атом галогену або феніл, причому даний феніл, необов'язково, заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкокси і галогену.

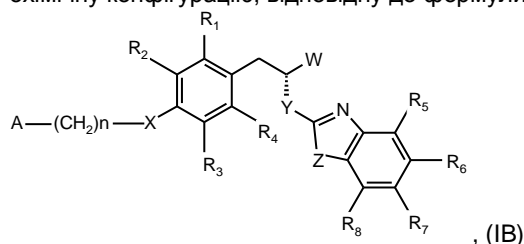
19. Сполука за п.18, в якій гетероатомом є піримідиніл, необов'язково, заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними із групи, до складу якої входять C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси, атом галогену і феніл, причому даний феніл необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкокси і атома галогену.

20. Сполука за будь-яким з пп.1-19, що має стереохімічну конфігурацію, відповідну до формули (IA):



і її фармацевтично прийнятні солі.

21. Сполука за будь-яким з пп.1-19, що має стереохімічну конфігурацію, відповідну до формули (IB):



і її фармацевтично прийнятні солі.

22. Сполука за п.1, причому дана сполука вибрана із наступних сполук:

(2S)-2-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-3-[4-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілметокси)феніл]пропіонова кислота,
(2S)-2-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-3-[4-((3,5-диметилізоксазол-4-іл)метокси)феніл]пропіонова кислота,

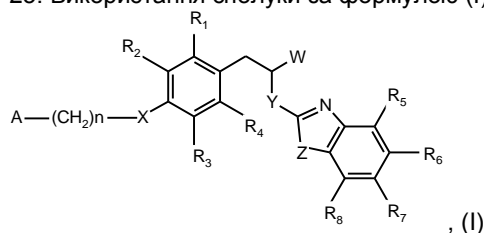
(2S)-2-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-3-[4-(2-[[циклогексилкарбоніл(метил)аміно]етокси)феніл]пропіонова кислота,
(2S)-2-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-3-[4-(2-[5-метил-2-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,3-оксазол-4-іл]етокси)феніл]пропіонова кислота,
(2S)-2-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-3-[4-(4-{2-[[6-(2-хлорофеніл)-5-ціано-2-(метилтіо)піримідин-4-іл](метил)аміно]етокси}феніл]пропіонова кислота,
(2S)-2-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-3-[4-(2-(2-терт-бутил-5-метил-1,3-оксазол-4-іл)етокси)феніл]пропіонова кислота,
(2S)-2-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-3-[4-(2-(2-терт-бутил-5-метил-1,3-оксазол-4-іл)етокси)феніл]пропіонова кислота,

і її фармацевтично прийнятні солі.

23. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп.1-22 або її фармацевтично прийнятну сіль разом з фармацевтично прийнятними носіями і/або наповнювачами.

24. Сполука за будь-яким з пп.1-22, призначена для використання як медикаменту.

25. Використання сполуки за формулою (I):



де:

W являє собою COOH або її біоізостери, або алкілову групу -COO-C₁-C₄-;

Y являє собою NH, N-C₁-C₁₀-алкіл або O;

Z являє собою NH, N-C₁-C₁₀-алкіл, N-арил, N-гетероарил, S або O;

X являє собою O, S, NH, N-C₁-C₁₀-алкіл, N-арил, NSO₂-C₁-C₁₀-алкіл, N-SO₂-арил або N-SO₂-гетероарил;

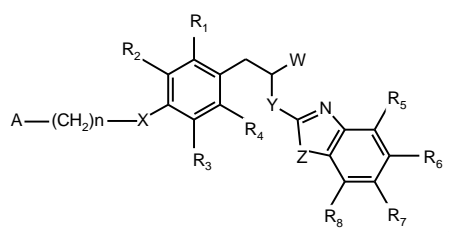
компоненти від R₁ до R₈, кожний, незалежно один від одного являють собою атом водню або замісника, вибраного із групи, до складу якої належать: C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкокси, C₁-C₄-тіоалкокси, C₃-C₇-циклотіоалкокси, атом галогену, галогензаміщений C₃-C₇-циклоалкіл, арил, гетероарил, -NO₂, -CN, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁-C₄-алкіл, -SO₂-N(C₁-C₄-алкіл)₂, -CO-C₁-C₄-алкіл, -O-CO-C₁-C₄-алкіл, -CO-O-C₁-C₄-алкіл, -CO-арил, -CO-NH₂, -CO-NH-C₁-C₄-алкіл, -CO-N(C₁-C₄-алкіл)₂;

A являє собою C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, галогензаміщений C₃-C₇-циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикліл, -NH-CO-C₁-C₄-алкіл, -N(C₁-C₄-алкіл)-CO-C₁-C₄-алкіл, -NH-CO-арил, -N(C₁-C₄-алкіл)-CO-арил, -N(C₁-C₄-алкіл)-CO-гетероарил, -N(C₁-C₄-алкіл)-CO-C₃-C₇-циклоалкіл, -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NH-C₁-C₄-алкіл, -NH-CS-NH-C₁-C₄-алкіл, -NH-CO-NH-арил, -NH-CS-NH-арил, -SO₂-C₁-C₄-алкіл, -SO₂-арил або -SO₂-гетероарил; де арил, гетероарил і гетероцикліл необов'язково заміщаються одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, до складу якої належать C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-тіоалкокси, етилендіокси, CN, галоген або феніл, причому даний феніл необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкокси і атома галогену; i

n являє собою ціле число від 0 до 4, включно; або її фармацевтично прийнятних солей для приготування медикаменту, призначеного для лікування або профілактики захворювань або хворобливих станів, спричинених гамма-рецептором, активізованим проліфератором пероксисоми (PPAR_γ).

26. Використання за п.25, при якому хвороба або хворобливий стан вибирається з групи, що включає діабет типу 1, діабет типу 2, несприйнятливості до інсуліну, метаболічний синдром, ускладнення, викликані діабетом або асоційовані з діабетом, серцево-судинні захворювання, атеросклероз, ожиріння, розлад розумової діяльності, а також розлад ліпідного метаболізму.

27. Спосіб лікування і/або профілактики захворювань і хворобливих станів, викликаних гамма-рецептором, активізованим проліфератором пероксисоми (PPAR_γ), у ссавців, що потребують подібного лікування і профілактики, при цьому даний спосіб включає призначення вказаному ссавцю сполуки за формулою (I):



де:

W являє собою COOH або її біоізостери, або алкілову групу -COO-C₁-C₄;

Y являє собою NH, N-C₁-C₁₀-алкіл або O;

Z являє собою NH, N-C₁-C₁₀-алкіл, N-арил, N-гетероарил, S або O;

X являє собою O, S, NH, N-C₁-C₁₀-алкіл, N-арил, SO₂-C₁-C₁₀-алкіл, N-SO₂-арил або N-SO₂-гетероарил;

компоненти від R₁ до R₈, кожний, незалежно один від одного являють собою атом водню або замісника, вибраного із групи, до складу якої належать: C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкокси, C₁-C₄-тіоалкокси, C₃-C₇-циклотіоалкокси, атом галогену, галогензаміщений C₃-C₇-циклоалкіл, арил, гетероарил, -NO₂, -CN, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁-C₄-алкіл, -SO₂-N(C₁-C₄-алкіл)₂, -CO-C₁-C₄-алкіл, -O-CO-C₁-C₄-алкіл, -CO-O-C₁-C₄-алкіл, -CO-арил, -CO-NH₂, -CO-NH-C₁-C₄-алкіл, -CO-N(C₁-C₄-алкіл)₂;

A являє собою C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, галогензаміщений C₃-C₇-циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикліл, -NH-CO-C₁-C₄-алкіл, -N(C₁-C₄-алкіл)-CO-C₁-C₄-алкіл, -NH-CO-арил, -N(C₁-C₄-алкіл)-CO-арил, -N(C₁-C₄-алкіл)-CO-гетероарил, -N(C₁-C₄-алкіл)-CO-C₃-C₇-циклоалкіл, -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NH-C₁-C₄-алкіл, -NH-CS-NH-C₁-C₄-алкіл, -NH-CO-NH-арил, -NH-CS-NH-арил, -SO₂-C₁-C₄-алкіл, -SO₂-арил або -SO₂-гетероарил; де арил, гетероарил і гетероцикліл необов'язково заміщаються одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, до складу якої належать C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-тіоалкокси, етилендіокси, CN, галоген або феніл, причому даний феніл необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкокси і атома галогену; i

n являє собою ціле число від 0 до 4, включно; або її фармацевтично прийнятних солей в терапевтично або профілактично ефективній кількості.

28. Спосіб за п.27, при якому захворювання або хворобливий стан вибирають із групи, що включає діабет типу 1, діабет типу 2, несприйнятливості до інсуліну, метаболічний синдром, ускладнення, що спричиняються діабетом або асоційовані з діабетом, серцево-судинні захворювання, атеросклероз, ожиріння, розлад розумової діяльності, а також розлад ліпідного метаболізму.

Даний винахід відноситься до нових сполук, а саме, до похідних 3-фенілпропіонової кислоти, фармацевтичних композицій, що містять дані похідні, і до способів їх використання для лікування і/або профілактики хвороб і хворобливих станів, викликаних за посередництва гамма-рецептора,

активізованого проліфератором пероксисоми (PPAR_γ). Сполуки проявляють здатність зв'язуватися з рецептором PPAR_γ і змінювати його активність.

Більше 20 років тому була розкрита група сполук тіазолідиндіону, що проявляє активність при

роз'їдаючих моделях діабету типу 2 і при несприйнятливості до інсуліну. Не дивлячись на невідомість механізму дії даних сполук, вони були успішно використані при лікуванні діабету типу 2. Тільки в середині 90-х років минулого століття з'явилися публікації, які демонструють той факт, що активність даних сполук забезпечується ядерним гамма-рецептором PPAR. В даний час добре відомо, що внутріклітинні рецепторні протеїни сімейства PPAR контролюють експресію генів, залучених до регулювання ліпідно-вуглеводного метаболізму.

Такі хвороби, як гіперліпідемія, атеросклероз, ожиріння і діабет типу 2 складають серйозну проблему не тільки для розвинених промислових соціальних формацій. Згідно підрахункам, більше 150 мільйонів людей в усьому світі страждають від діабету типу 2, і існує загроза подвоєння цієї кількості до 2025 року. В даний час в Польщі близько 2 мільйонів чоловік страждає від цього захворювання, і така ж кількість населення складає групу ризику. Вартість медичного обслуговування хворих діабетом становить від 6 до 8 відсотків від усіх засобів, закладених в бюджеті на медичне обслуговування в цілому.

На початковій стадії діабет може протікати безсимптомно і має тенденцію виникати в будь-якому віці; проте, найчастіше він виникає в середньому віці і у осіб похилого віку. Зростання захворюваності діабетом типу 2 є результатом нашарування фізіологічних порушень, наприклад, тканинна несприйнятливості до інсуліну, недостатня інсулін-виробляюча функція підшлункової залози, підвищена інтенсивність вироблення інсуліну з подальшим інтенсифікованим глюконеогенезом. Діабетичними ускладненнями, які найчастіше зустрічаються, є мікросудинні зміни в сітківці, нирках і нервовій системі, що веде до підвищеного ризику виникнення сліпоти, ниркової недостатності, а також невропатії. Діабет є також основним чинником, що викликає інфаркт серця і інсульт мозку.

Рецептори PPAR γ , що належать до сімейства ядерних рецепторів, приймають участь в регулюванні ліпідного метаболізму і накопиченні. Вони експресуються в жирових тканинах і товстій кишці; крім того, вони залучаються до процесу ліпогенезу. Ліганди, що активізують рецептор PPAR γ , можуть підсилювати інсуліновий ефект і знижувати рівень глюкози в плазмі. Вони також можуть бути використані в управлінні і лікуванні розладів ліпідного метаболізму і енергетичного дисбалансу.

Відомі сполуки, прикладами яких є похідні L-тирозинову або аналогічні речовини, які проявляють свою активність за допомогою модулювання відповідної реакції PPAR γ -рецептора, впливаючи таким чином на метаболізм глюкози (цукровий обмін), ліпідний гемостаз і енергетичний баланс.

У міжнародних патентних заявках №№WO 03/011834 і WO 03/011814 розкриті похідні N-(2-бензоїл-феніл) -L-тирозинову, які володіють частковою активністю PPAR γ -агоніста і можуть бути використані для лікування і профілактики *inter alia* зниженої здатності переносити дію інсуліну, діабету типу 1 і типу 2, дієліпідемії, захворювань, пов'язаних з синдромом X, наприклад, гіпертензії, ожиріння, несприйнятливості до інсуліну, гіперглікемії,

атеросклерозу, міокардальної ішемії, коронарної хвороби серця, ниркових хвороб, а також для поліпшення розумових функцій і для лікування ускладнень, викликаних діабетом. Розкритими сполуками є похідні L-тирозинову, в яких гідроксильна група тирозину заміщена вініловою групою, азот, в аміновій групі тирозину заміщений 2-бензоїлфеніловою групою.

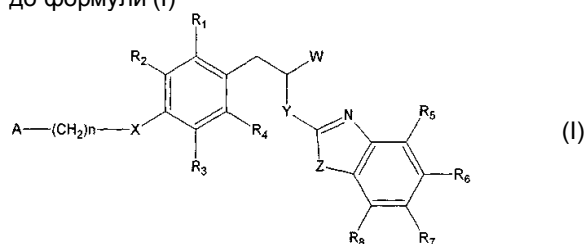
У міжнародній патентній заявці №WO 01/17994 розкриті сполуки оксазолу як PPAR γ -антагоністи, які можуть бути використані для лікування діабету, ожиріння, метаболічного синдрому, зниженої здатності переносити інсулін, синдрому X і серцевосудинних захворювань, включаючи дієліпідемію. Сполуками є похідні L-тирозинову, в яких карбоксильна група тирозину заміщена (п'яти) 5-елементною гетероциклічною групою, гідроксильна група тирозину заміщена (5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)-етиловою групою, азот в аміновій групі тирозину заміщений 2-бензоїлфеніловою групою.

У міжнародній патентній заявці №WO 97/31907 розкриті похідні 4-гідрокси-феніл-алканойної кислоти з агоністичною активністю відносно PPAR γ .

Серед інших речовин розкриті похідні L-тирозинову, в яких гідроксильна група тирозину заміщена 5-елементною гетероциклічною групою, яка сама може бути заміщена, а азот в аміновій групі тирозину заміщений 2-заміщеною феніловою групою, включаючи 2-бензоїлфенілову групу.

Виходячи з аналізу рівня техніки, можна зробити висновок про нагальну необхідність у створенні нових сполук-лігандів PPAR γ , які можуть бути використані для лікуванні і/або профілактики діабету і ускладнень, викликаних діабетом або асоційованих з діабетом, зокрема, порушень в ліпідному метаболізмі (обміні) і серцево-судинних захворювань.

Даний винахід відноситься до нових сполук, похідних 3-фенілпропіонової кислоти, відповідно до формули (I)



де:

W являє собою групу COOH або її біоізостери, або -COO-C₁-C₄-алкілову групу;

Y являє собою NH, N-C₁-C₁₀-алкіл, O або S;

Z являє собою NH, N-C₁-C₁₀-алкіл, N-арил, N-гетероарил, S або O,

X являє собою O, S, NH, N-C₁-C₁₀-алкіл, N-арил, NSO₂-C₁-C₁₀-алкіл, N-SO₂арил або N-SO₂-гетероарил;

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ і R_8 кожний незалежно один від одного являє собою атом водню або замісника, вибраного із групи, яка містить:

C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкокси, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкокси, C_1 - C_4 -тіоалкокси, C_3 - C_7 -циклотіоалкокси, атом галогену, галоген-заміщений C_3 - C_7 -циклоалкіл, арил, гетероарил, $-NO_2$, $-CN$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH-C_1-C_4$ -алкіл, $-SO_2-N(C_1-C_4-алкіл)_2$, $-CO-C_1-C_4$ -алкіл, $-O-CO-C_1-C_4$ -алкіл, $-CO-O-C_1-C_4$ -алкіл, $-CO$ -арил; $-CO-NH_2$, $-CO-NH-C_1-C_4$ -алкіл, $-CO-N(C_1-C_4-алкіл)_2$;

А являє собою C_1 - C_4 -алкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, галоген-заміщений C_3 - C_7 -циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикліл, $-NH-CO-C_1-C_4$ -алкіл, $-N(C_1-C_4-алкіл)-CO-C_1-C_4$ -алкіл, $-NH-CO$ -арил, $-N(C_1-C_4-алкіл)-CO$ -арил, $-N(C_1-C_4-алкіл)-CO-C_3-C_7$ -циклоалкіл, $-NH-CO-NH_2$, $-NH-CO-NH-C_1-C_4$ -алкіл, $-NH-CS-NH-C_1-C_4$ -алкіл, $-NH-CO-NH$ -арил, $-NH-CS-NH$ -арил, $-SO_2-C_1-C_4$ -алкіл, $-SO_2$ -арил, або $-SO_2$ -гетероарил; де арил, гетероарил і гетероцикліл необов'язково заміщаються одним або декількома замісниками, незалежно вибраними із групи, до якої входять C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -тіоалкокси, етилендіокси, CN , галоген або феніл, при цьому даний феніл необов'язково може бути заміщеним одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, до якої входить C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкокси та атом галогену; і

n являє собою ціле число від 0 до 4, включно;

та їх фармацевтично прийнятні солі.

Одна група сполук за даним винаходом включає такі сполуки, в яких W є $COOH$.

Інша група сполук за даним винаходом включає такі сполуки, в яких Y є NH .

Ще одна група сполук за даним винаходом включає такі сполуки, в яких Y є O .

Інша група сполук за даним винаходом включає такі сполуки, в яких Y являє собою $N-C_1-C_4$ -алкіл, зокрема, $N-CH_3$.

Ще одна група сполук за даним винаходом включає такі сполуки, в яких Z являє собою O .

Ще одна група сполук за даним винаходом включає такі сполуки, в яких Z являє собою S .

Інша група сполук за даним винаходом включає такі сполуки, в яких Z являє собою $N-C_1-C_4$ -алкіл, зокрема, $N-CH_3$.

Ще одна група сполук за даним винаходом включає такі сполуки, в яких Z являє собою N -феніл.

Ще одна група сполук за даним винаходом включає такі сполуки, в яких X являє собою O .

Ще одна група сполук за даним винаходом включає такі сполуки, в яких X являє собою S .

Інша група сполук за даним винаходом включає такі сполуки, в яких X являє собою $NSO_2-C_1-C_4$ -алкіл, зокрема NSO_2-CH_3 .

Ще одна група сполук за даним винаходом включає такі сполуки, в яких W є $COOH$, Y є NH , Z являє собою O та X являє собою O .

Ще одна група сполук за даним винаходом включає такі сполуки, в яких W є $COOH$, Y є O , Z являє собою O та X являє собою O .

Ще одна група сполук за даним винаходом включає такі сполуки, в яких W є $COOH$, Y є NH , Z

являє собою O та X являє собою $NSO_2-C_1-C_4$ -алкіл, зокрема, NSO_2-CH_3 .

Ще одна група сполук за даним винаходом включає такі сполуки, в яких W є $COOH$, Y є NH , Z являє собою S та X являє собою $NSO_2-C_1-C_4$ -алкіл, зокрема, NSO_2-CH_3 .

Одним з прикладів здійснення сполук за наведеною вище формулою (I), являються сполуки, в яких кожний компонент від R_1 до R_8 являє собою атом водню.

Ще одним прикладом здійснення сполук за наведеною вище формулою (I), являються сполуки, в яких n дорівнює 1 або 2

Інша група сполук за даним винаходом включає сполуки, у яких A являє собою гетероцикліл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно відібраними із групи, до складу якої входять C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -тіоалкокси, CN , атом галогену і феніл.

У межах названої вище групи A , переважно, являє собою ізоксазоліл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно відібраними із групи, що включає C_1 - C_4 -алкіл, зокрема, $-CH_3$.

Еще одна група сполук за даним винаходом містить сполуки, в яких A представляє собою феніл, причому, даний феніл може бути факультативно заміщений, зокрема, етилендіокси-групою.

Ще одна група сполук за даним винаходом включає сполуки, в яких A являє собою $-N(C_1-C_4-алкіл)-CO-C_3-C_7$ -циклоалкіл, зокрема, $-N(CH_3)-CO$ -циклогексил.

Ще одна група сполук за даним винаходом включає сполуки, у яких A являє собою $-N(C_1-C_4-алкіл)-CO$ -гетероарил, де гетероарил необов'язково заміщено одним або декількома замісниками, незалежно відібраними з групи, до складу якої входить C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -тіоалкокси, CN , атом галогену, феніл, при цьому, феніл необов'язково заміщено одним або декількома замісниками, незалежно відібраними з групи, до складу якої входить C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкокси і атом галогену.

Переважаючим гетероарилом являється піримідиніл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -алкокси, атома галогену, фенілу, причому феніл необов'язково заміщається одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкокси і атом галогену.

Прикладами специфічних сполук за даним винаходом можуть бути названі:

(2S)-2-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-3-[4-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілметокси)феніл]пропіонова кислота,

(2S)-2-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-3-[4-((3,5-диметилізоксазол-4-іл)метокси)феніл]пропіонова кислота,

(2S)-2-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-3-[4-(2-[[циклогексилкарбоніл](метил)аміно]етокси)феніл]пропіонова кислота,

(2S)-2-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-3-[4-(2-[5-метил-2-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,3-оксазол-4-іл]етокси)феніл]пропіонова кислота,

(2S)-2-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-3-[4-(4-{2-[[6-(2-хлорофеніл)-5-ціано-2-(метилтіо)піримідин-4-іл](метил)аміно]етокси})феніл]пропіонова кислота,

(2S)-2-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-3-[4-(2-(2-терт-бутил-5-метил-1,3-оксазол-4-іл)зтокси)феніл]пропіонова кислота,

(2S)-2-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-3-[4-(2-(2-терт-бутил-5-метил-1,3-оксазол-4-іл)етокси)феніл]пропіонова кислота,

(2S)-2-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-3-[4-(2-[(циклогексилкарбоніл)(метил)аміно]тіоетокси)феніл]пропіонова кислота,

(2S)-2-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-3-[4-(2-[(циклогексилкарбоніл)(метил)аміно]етилметансульфоніламіно)феніл]пропіонова кислота, і

(2S)-2-(1,3-бензоксазол-2-ілокси)-3-[4-(2-[(циклогексилкарбоніл)(метил)аміно]етокси)фенілі]пропіонова кислота,

та їх фармацевтично прийнятні солі.

Сполуки за даним винаходом володіють високою афінністю по відношенню до гамма-рецептора (PPAR γ), активізованого проліфератором пероксисоми. Таким чином, дані сполуки демонструють здатність зв'язуватися з PPAR γ і модулювати його активність.

Даний винахід відноситься також до фармацевтичної композиції, що містить, щонайменше, одну сполуку за представленою вище формулою (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, необов'язково, у поєднанні з іншим фармакологічно активним інгредієнтом, разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями і/або наповнювачами

Винахід відноситься також до сполуки за наданою вище формулою (I), призначеної для використання як медикаменту.

Винахід відноситься також до використання сполуки за наданою вище формулою (I), або її фармацевтично прийнятної солі для приготування медикаменту, призначеного для лікування і/або профілактики хвороб і хворобливих станів, викликаних за посередництва гамма-рецептора (PPAR γ), активізованого проліфератором пероксисоми.

Крім того, даний винахід відноситься до способів лікування і/або профілактики хвороб і хворобливих станів, викликаних за посередництва гамма-рецептора (PPAR γ), активізованого проліфератором пероксисоми, у ссавців, що потребують такого лікування; причому даний спосіб включає призначення вказаним ссавцем вказаної вище сполуки за формулою (I) у кількості, що є ефективною для проведення лікування і профілактики.

Перелік таких PPAR γ -опосередкованих хвороб і хворобливих станів включає, зокрема, понижену здатність "переносити інсулін, несприйнятливості до інсуліну, діабет типу 1 і типу 2, ускладнення, що викликаються діабетом або асоційовані з діабетом,

наприклад, периферійна невропатія, ниркова недостатність, ретинопатія, дісліпідемія, синдром Х-асиційовані порушення, наприклад, гіпертензія, ожиріння, гіперглікемія, атеросклероз, міокардіальна ішемія, коронарна хвороба серця і інші серцево-судинні захворювання, а також хвороби нирок.

Сполуки за даним винаходом можуть бути також використані для поліпшення розумової діяльності.

Визначення (терміни)

Термін "біоізостера" в контексті даного опису відноситься до хімічної складової, яка заміщає іншу складову в молекулі активної сполуки без значного впливу на її біологічну активність. Таким чином можна впливати на інші властивості активної сполуки, наприклад на його стійкість як лікарської речовини.

Складовими біоізостери для карбоксильної (COOH) групи можуть бути названі, зокрема, 5-компонентні гетероциклічні групи, що містять від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з переліку речовин, що включає азот, кисень і сірку, наприклад, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл, фурил, тієніл, пірроліл, піразоліл, імідазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл і N-заміщений тетразоліл. 5-Компонентні гетероциклічні групи можуть бути, необов'язково, заміщені 1 або 2 замісниками, вибраними з групи, що включає феніл, піридиніл, алкілову групу з прямими або розгалуженими зв'язками, амінову групу, гідроксильну групу, фторо, хлоро, бромо, іодо, трифторометил, трифторометокси, трифторотіометокси, алкокси і тіоалкокси.

Прикладами складових біоізостери для карбоксильної (COOH) групи можуть бути названі, зокрема, феніл і 6-компонентні гетероциклічні групи, що містять від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з переліку речовин, що включають азот, кисень і сірку, наприклад, піридиніл, піразиніл, піридазиніл, піримідиніл, тріазиніл, тетразиніл, та інші. Феніл і 6-компонентні гетероциклічні групи можуть бути, необов'язково, заміщені 1 або 2 заступниками, вибраними з групи, що включає феніл, піридиніл, алкілову групу з прямими або розгалуженими зв'язками, амінову групу, гідроксильну групу, фторо, хлоро, бромо, іодо, трифторометил, трифторометокси, трифторотіометокси, алкокси і тіоалкокси.

Термін "галоген" відноситься до атому, вибраного з переліку F, Cl, Br і I.

Термін "алкіл" відноситься до насиченої вуглеводневої групи з прямими або розгалуженими зв'язками, що має задане число атомів вуглецю. Як специфічні замісники алкілу, можуть бути згадані наступні речовини: метил, етил, пропіл, 1-метилетил, бутіл, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл, 1,1-диметилетил, феніл, 1-метил-бутіл, 2-метилбутіл, 3-метилбутіл, 1,1-диметилпропіл, 1,2-диметилпропіл, 2,2-диметилпропіл, 1-етилпропіл, гексил, 1-метилпентил, 2-метилфеніл, 1-етилбутіл, 2-етилбутіл, 3,3-диметилбутіл, гептил, 1-етилпентил, октил, ноніл і децил.

Термін "арил" відноситься до моно- або біциклічної групи, що містить від 6 до 14 атомів вуглецю. Прикладами арилових груп є феніл, толіл, ксиліл, нафтил, наприклад, нафтил-1-іл, нафтил-2-іл, 1,2,3,4-тетрагідронафт-5-іл і 1,2,3,4-тетрагідронафт-6-іл.

Термін "гетероарил" відноситься до моно- або біциклічної гетероароматичної групи, що має від 5 до 13 атомів вуглецю і від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з N, O і S. Прикладами гетероарильових груп є пірол-1-іл, пірол-2-іл, пірол-3-іл, фурил, тієніл, імідазоліл, оксазоліл, тiazоліл, ізоксазоліл, 1,2,4-триазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, тетразоліл, піридиніл, піримідиніл, 1,3,5-триазиніл, індоліл, бензо[b]фурил, бензо[b]тієніл, індазоліл, бензімідазоліл, азаіндоліл, цинноліл, ізохінолініл і карбазоліл.

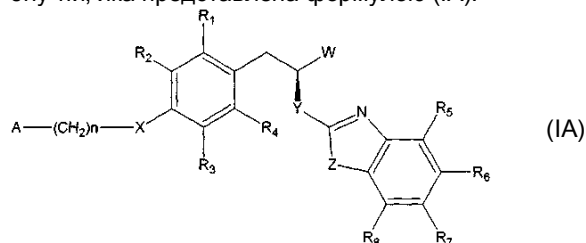
Термін "циклоалкіл" відноситься до насичених або частково ненасичених циклічних вуглеводневих груп, що мають від 3 до 7 атомів вуглецю. Прикладами циклоалкілових груп є циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклопентадієніл, циклогексил, циклогексеніл і циклогептил.

Термін "гетероцикліл" відноситься до насичених або частково ненасичених 5-6-елементних циклічних вуглеводневих груп, що мають від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з N, O і S. Переважним насиченим або частково ненасиченим циклічним вуглеводнем є моноциклічний вуглеводень, який включає від 4 до 5 атомів вуглецю і від 1 до 3 гетероатомів. Прикладами гетероциклічних груп є піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, а також пірролідиніл.

Сполуки за даним винаходом володіють хіральним центром в атомі вуглецю, що несе W-групу, і можуть існувати у вигляді відповідних енантіомерів, енантіомерних сумішей, а також у вигляді рацемічних сумішей.

Тому R - і S - енантіомери, енантіомерні суміші, а також рацемічні суміші сполук за формулою (I) складають частину об'єму захисту по даному винаходу.

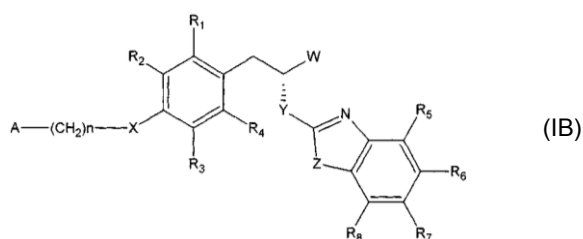
Отже, в одному із специфічних прикладів здійснення винахід відноситься до сполуки за формулою (I), що має стереохімічну конфігурацію, подібну тій, яка представлена формулою (IA):



де W, X, Y, Z, A, n, і від R₁ до R₈ мають ті ж значення, що й значення, визначені для вказаної вище формули (I),

а також до їх фармацевтично прийнятних солей.

Відповідно до другого специфічного прикладу здійснення, винахід відноситься до сполук за формулою (I), що мають стереохімічну конфігурацію відповідно до формули (IB):



де W, X, Y, Z, A, n, і від R₁ до R₈ мають ті ж самі значення, що і значення, визначені для формули (I),

а також до їх фармацевтично прийнятних солей.

Сполуки за формулою (I), що несуть основну групу, можуть бути перетворені на солі унаслідок взаємодії з неорганічними або органічними кислотами, організованої відомими традиційними способами шляхом обробки відповідною кислотою в органічному розчиннику, наприклад, спирті, кетоні, ефірі, або в хлорованому розчиннику, і відновлення солі традиційним способом. Прикладами таких солей є солі фармацевтично прийнятних неорганічних або органічних кислот. Як приклади солей неорганічних кислот, можуть бути названі: гідрохлорид, гідробромід, нітрат, сульфат, гідросульфат, піросульфат, сульфід, піросульфід, фосфат, моногідрофосфат, дигідрофосфат, метафосфат і пірофосфат. Як приклади солей органічних кислот, можуть бути названі: ацетат, пропіонат, акрілат, 4-гідроксибутират, капрілат, капронат, деканоат, оксалат, малонат, сусцинат, глутарат, адіпат, пімелат, малеат, фумарат, цитрат, тартарат, лактат, фенілацетат, манделат, себакат, суберат, бензоат, фталат, алкіл- і арилсульфонати, наприклад, метансульфонат, пропансульфонат, р-толуолсульфонат, ксиленсульфонат, саліцилат, цинамат, глутамат, аспартат, глюкуронат і галактуронат.

Сполуки за формулою (I), що несуть кислотну групу, можуть бути перетворені на солі, унаслідок взаємодії з неорганічними або органічними основами, використовуючи відомі традиційні способи шляхом забезпечення протікання реакції між сполукою за формулою (I) і відповідною органічною або неорганічною основою. Перелік солей фармацевтично прийнятних основ включає солі лужних або лужноземельних металів, наприклад, Li, Na, K, Mg або солі амонію або Ca, а також солі основних органічних сполук, наприклад, аргінін, гістидин, піперідин, морфолін, піперазин, етилендіамін або триетиламін, а також четвертинні амонієві солі.

Даний винахід відноситься також до фармацевтичних композицій, що містять сполуку за формулою (I) із фармацевтичними наповнювачами, залежно від вибраного способу прийому.

Одним з прикладів здійснення винаходу являються фармацевтичні композиції, придатні для орального введення. Фармацевтичні композиції, придатні для орального введення, можуть бути виконані у вигляді таблеток, капсул, пілюль, коржиків, порошків або гранул, або розчинів і дисперсій рідин, або інших подібних форм. Кожна із згаданих форм повинна містити задану кількість сполуки за даним винаходом, яка є активним інг-

редієнтом. Композиція у формі таблетки може бути приготована з використанням будь-яких призначених для цих цілей фармацевтичних наповнювачів, відомих з рівня техніки і традиційно використовуваних при приготуванні твердих фармацевтичних композицій. Прикладами таких наповнювачів є крохмаль, лактоза, мікрокристалічна целюлоза, стеарат магнію і зв'язуючі речовини, наприклад, полівінілпіролідон. Крім того, активна сполука може бути приготована у вигляді препарату з контрольованим секритуванням, наприклад, таблеток, що містять гідрофільну або гідрофобну матрицю.

Фармацевтична композиція у формі капсули може бути приготована шляхом використання традиційних технологій, наприклад, шляхом розміщення суміші активної сполуки і наповнювачів в твердих желатинових капсулах. Як альтернатива, може бути приготована напівзатверділа матриця активної сполуки і високомолекулярного поліетиленгліколю і введена в тверді желатинові капсули, або м'які желатинові капсули можуть бути наповнені розчином активної сполуки в поліетиленгліколі або їх дисперсією в харчовій олії.

Також можуть застосовуватися порошкові форми, реконструйовані перед використанням (наприклад, ліофілізовані порошки). Крім того, як альтернатива, для приготування ін'єкцій можуть бути використані масляні носії.

Рідкі форми для парентерального прийому можуть готуватися у вигляді форм, придатних для введення шляхом ін'єкції або безперервного вливання.

Прийнятними способами ін'єкцій являються внутрішньовенні, внутрішньочеревинні, внутрішньом'язові і підшкірні ін'єкції. Внутрішньовенні ін'єкції X, Y, Z, A, n, і від R₁ до R₈ мають значення, відповідне до визначеного вище для формули (I), а W має значення, відмінне від -COOH або -COO-C₁-C₄-алкілу.

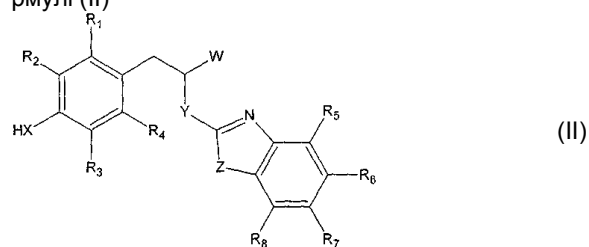
кції є переважними. Типова композиція для внутрішньовенної ін'єкції містить стерильний ізотонічний водний розчин або дисперсію, що включає, наприклад, активну сполуку і декстрозу або хлорид натрію.

Іншими прикладами придатних наповнювачів є: лактатований розчин Рінгера для ін'єкцій, лактатований розчин Рінгера для ін'єкцій з декстрозою, Normosol-N з декстрозою, ацилований розчин Рінгера для ін'єкцій. Склади для ін'єкцій можуть, не обов'язково, включати співрозчинник, наприклад, поліетиленгліколь, речовину, що сприяє утворенню хелатів, наприклад, етилендіамінотетраоцтову кислоту, що стабілізує речовину, наприклад, циклодекстрин, і антиоксидант, наприклад, піросульфат натрію.

Призначене дозування залежить від стану пацієнта, вибору способу введення ліків і встановлюється лікарем.

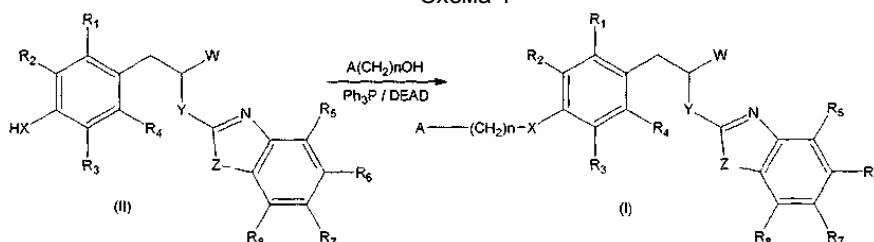
Сполуки за даним винаходом можуть бути приготовані відповідно до способів, описаних нижче, і використані в прикладах здійснення винаходу.

Сполуки по формулі (I), в яких W має значення, відмінне від -COOH або -COO-C₁-C₄-алкілу, можуть бути приготовані шляхом заміщення атома водню A(CH₂)_n-групою в позиції X у сполуці по формулі (II)



Дане заміщення може бути здійснено в результаті реакції Mitsunobu (Мицунобу) сполуки по формулі (II), як визначено вище, із сполукою по формулі A(CH₂)_n-OH, де A і n мають значення, як визначено вище, відповідні до схеми 1:

Схема 1

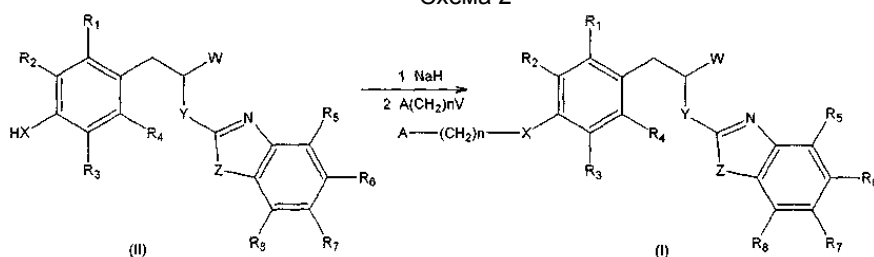


Реакція Mitsunobu (Мицунобу) може проводитися в безводних розчинниках, наприклад, ефірі або галогенізованому алкані, у присутності діазосполук, наприклад, DEAD, DIAD, ADDP, і трифенілфосфіну, як правило, при температурі від -20 to +20°C.

Як альтернатива, дане заміщення атома водню у позиції X може здійснюватися шляхом алкілювання сполуки за формулою (II), де X, Y, Z і від R₁ до R₈ мають значення, визначене вище для фор-

мули (I), а W має значення, відмінне від -COOH або -COO-C₁-C₄-алкілу, сполукою по формулі A(CH₂)_n-V, де A і n мають значення, визначене вище для формули (I), а V є залишковою групою, вибраною з галогенів і алкілсульфонілових або арилсульфонілових груп, у присутності сильної основи, здатної забезпечувати утворення аніона із сполуки (II), наприклад, гідриду натрію, формувати сполуку по формулі (I), відповідно до схеми 2:

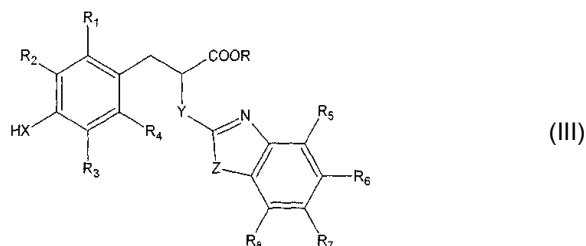
Схема 2



Реакція алкілювання може здійснюватися в інертному органічному розчиннику, наприклад, безводному DMF, THF, DMSO. Сильною основою, здатною генерувати аніон, може бути гідрид натрію. Гідрид натрію може бути використаний в сухому виді або у вигляді суспензії в мінеральному маслі. Генерування аніона здійснюється при кімнатній температурі до завершення виділення водню. Після цього на другій стадії додають алкілюючу речовину $A(CH_2)_n-V$ без нерозводжувану речовину або у вигляді розчину в інертному органічному розчиннику, наприклад, DMF, THF, DMSO. Другий етап алкілювання може виконуватися при температурі від 0 до 100°C.

Сполуки за даним винаходу, відповідно до формули (I), де W є -COOH або -COO-C₁-C₄-алкіл, і X, Y, Z, A, n і від R₁ до R₈ мають значення, визначені вище для формули (I), можуть бути приготовані методом:

а) заміщення атома водню в положенні X групою $A(CH_2)_n-$ в сполуці по формулі (III)

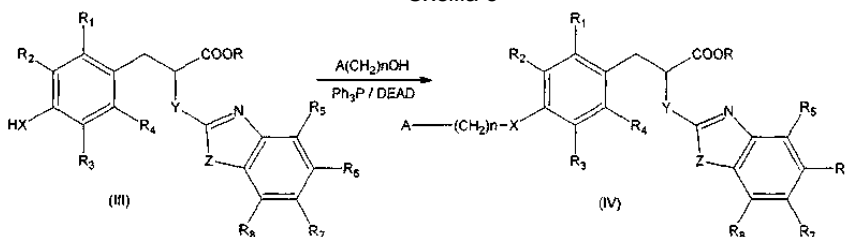


де R є алкіловою групою C₁-C₄, а X, Y, Z, від R₁ до R₈ мають значення, визначені вище для формули (I), з метою формування сполуки по формулі (I), де W є групою ефіру -COOR, в якій R є алкіловою групою C₁-C₄, а X, Y, Z, A, n, і від R₁ до R₈ мають значення, визначені вище для формули (I), після чого здійснюють

б) необов'язково, основний гідроліз від групи ефіру -COOR до групи -COOH, з метою формування сполуки по формулі (I), де W є -COOH.

Вказану вище реакцію а) заміщення можуть здійснювати в результаті реакції Mitsunobu сполуки по формулі (III) із сполукою по формулі $A(CH_2)_n-OH$, де A і n мають значення, визначені вище для формули (I), з метою формування сполуки по формулі (IV), відповідно до схеми 3:

Схема 3

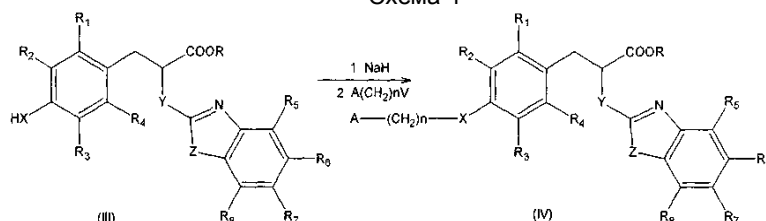


Реакція Mitsunobu може здійснюватися за описаною вище технологією в безводних розчинниках, наприклад, ефірі або галогенізованому алкані у присутності діазосполук, наприклад, DEAD, DIAD, ADDP, і трифенілфосфіну, звичайно, при температурі від -20 до 20°C.

Як альтернатива, дана операція заміщення атома водню у позиції X може проводитися шляхом забезпечення хімічної взаємодії сполуки по формулі (III), де R є C₁-C₄-алкіл, а X, Y, Z і від R₁

до R₈ мають значення, визначені вище для формули (I), із сполукою по формулі $A(CH_2)_n-V$, де $A(CH_2)_n-V$ має значення, визначене вище для формули (I), а V є залишковою групою, вибраною з галогенів і алкілсульфонілових або арилсульфонілових груп, у присутності сильної основи, здатної генерувати аніон із сполуки (III), наприклад, гідриду натрію, з метою формування сполуки по формулі (IV), відповідно до схеми 4:

Схема 4



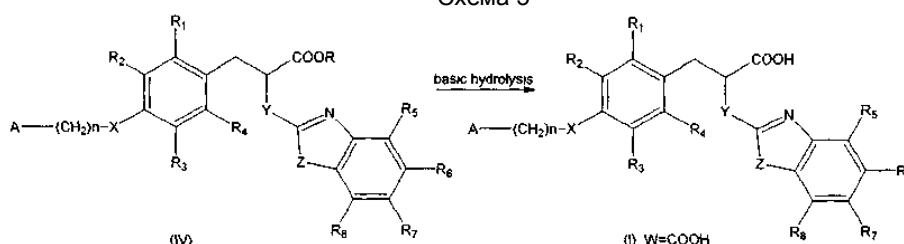
Реакція може здійснюватися за описаною вище технологією приготування сполук по формулі (I), де W має значення, відмінні від COOH або -COO-C₁-C₄-алкілу.

Гідроліз ефірної групи в операції b) може здійснюватися в основній атмосфері з використанням технологій, відомих з рівня техніки. Як приклади основ, можуть бути названі гідроокиси лужних металів, наприклад, гідроокиси натрію, калію, літію. Для приготування оптично чистих енантіомерів сполуки по формулі (I), переважно, здійснюють гідроліз з

використанням гідроокису літію, який забезпечує збереження конфігурації.

Основний гідроліз в операції b) може здійснюватися, наприклад, в системі з трьох розчинників, що включає THF (тетрагідрофуран), метанол і воду, яка дозволяє одержати гомогенізовану реактивну суміш. В кінці процесу гідролізу реакційна суміш може бути нейтралізована хлористоводневою кислотою і, при необхідності, вільний кислотний продукт може бути нейтралізований за допомогою, наприклад, етилацетату, відповідно до схеми 5, показаної нижче.

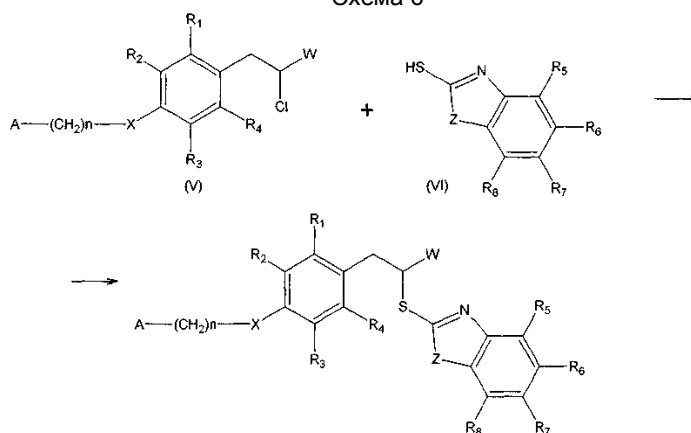
Схема 5



Сполуки по формулі (I), де Y=S, а X, W, Z, A, n і від R₁ до R₈ мають значення, визначені вище, можуть бути приготовані в результаті реакції сполуки по формулі (V), де W, X, A, n і від R₁ до R₄ мають значення, визначені вище для формули (I),

із сполукою по формулі (VI), де Z і від R₅ до R₈ мають значення, визначені вище для формули (I), у присутності основи в спиртовому розчині, відповідно до схеми 6.

Схема 6

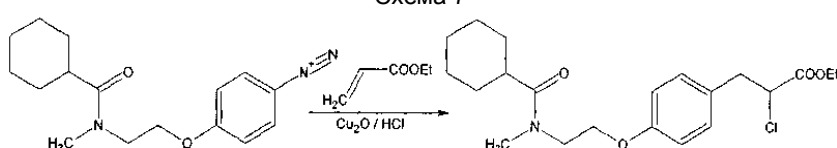


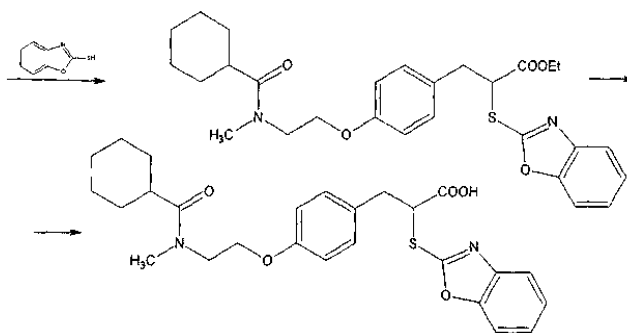
У разі приготування сполуки за формулою (I), де W є групою COOH, початковою сполукою в згаданому вище способі є сполука по формулі (V), де W являється ефір-захищеною групою COOH, як показано на схемі 7. Наприкінці реакції з групи COOH знімається захист в процесі основного гідролізу.

Відповідно до схеми 7, перший етап реакції, що забезпечує отримання похідних етил 2-хлор-3-фенілпропіонату, здійснюється відповідно до способу, описаного Y.Kawamatsu, H.Asakawa,

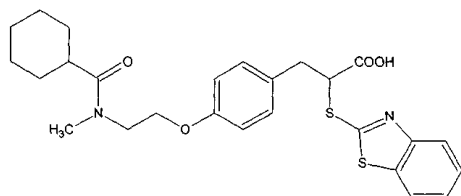
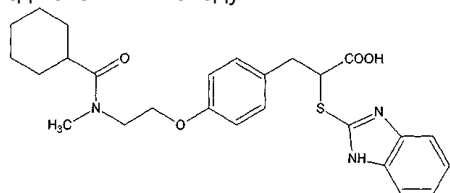
T.Saraie, E.Imamiya, K.Nishikawa, Y.Hamuro, *Arzneim.Forsch./Drug Res.*, 30 (I), 4, 1980, 585-589. Хлороефір, одержаний в результаті реакції Мейєрвейна (Meerwein), вступає в реакцію з 1,3-бензоксазол-2-тіолом у присутності основи в спиртовому розчині, що забезпечує отримання відповідного етил A-(1,3-бензоксазол-2-ілтіо)ефіру. Ефір гідролізується у водно-спиртовому розчині NaOH або KOH. Вільні кислоти виділяються із солей розбавленою хлористоводневою кислотою.

Схема 7





Аналогічно були отримані наступні приклади здійснення винаходу.

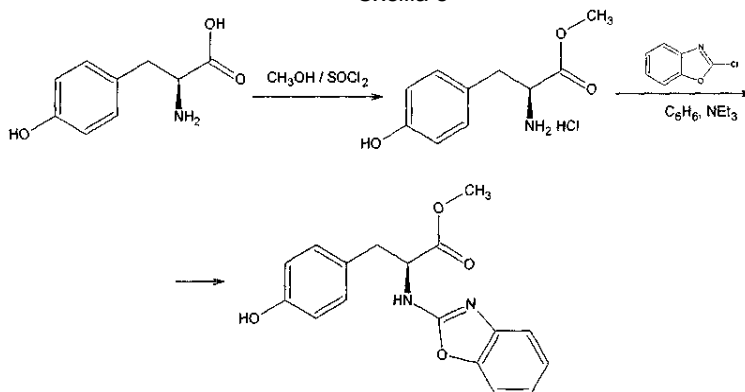


Сполуки по формулі (I) можуть бути приготовані як в рацемічній формі, так і в формі одиночного енантіомеру, якщо початковою формою явля-

ються оптично активні матеріали. По вибору, рацемічні сполуки по формулі (I) можуть розкладатися на енантіомери за допомогою традиційних технологій, відомих з рівня техніки.

Похідні тирозину по формулі (III), де $X=O$, $Y=NH$, а $Z=O$, були одержані відповідно до способу, описаного в роботі Shyam B. Advani, Joseph Sam, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol.57, 10, 1968. Наприклад, відповідно до схеми 8, гідрохлорид L-тирозинметилового ефіру (L-тирозин-метил-ефір-гідрохлорид) був одержаний шляхом етерифікації L-тирозину метанолом у присутності тіонілхлориду, після чого слідувала реакція гідрохлориду L-тирозинметилового ефіру (L-тирозин-метил-ефір-гідрохлориду) з 2-хлоро-1,3-бензоізоксазолом в бензолі у присутності триетиламіну. Аналогічні методики були використані у випадках з D-тиозином і D,L-тиозином.

Схема 8

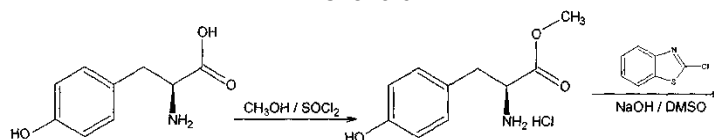


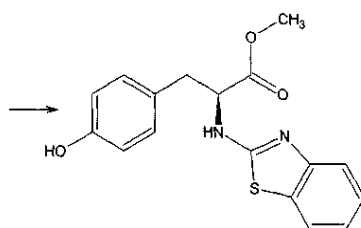
Сполуки тирозину по формулі (III), де $X=O$, $Y=NH$, а $Z=NH$, N-алкіл, N-арил, N-гетероарил або S, можуть бути приготовані шляхом адаптації способу Shyam B. Advani, Joseph Sam, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol.57, 10, 1968, описано-го вище.

Похідні тирозину по формулі (III), де $X=O$, $Y=NH$, а $Z=S$, можуть бути приготовані відповідно

до способу, описаного в роботі Edward S. Lazer, Clara K.Miao, Hin-Chor Wong, Rondla Sorcek, Denice M. Spero, Alex Galman, Kollol Pal, Mark Behnke, Anne G. Graham, Jane M. Watrous, Carol A. Homon, Juergen Nagle, Arvind Shah, Yvan Guindon, Peter R.Farina, Julian Adams, J.Med.Chem., 1994, 37, 913-923, відповідно до схеми 9.

Схема 9

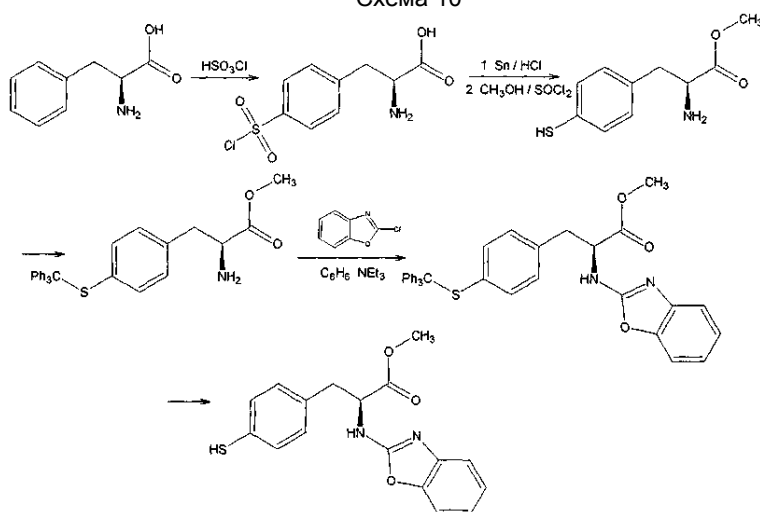




Похідні 4-меркаптофеніланіну за формулою (III), де $Y=NH$, $Z=O$, а $X=S$, були приготовані згідно схемі 10 з 4-меркаптофеніланіну, який був одержаний відповідно до способу Helen S.M. Lu, Martin Volk, Yuriy Kholodenko, Edward Gooding, Robin M. Hochstrasser, William F. DeGrado, Journal of the American Chemical Society, 119, 31, 1997,

7173-7180. Меркапто (SH) - група в 4-меркаптофеніланіні була захищена тритиловою групою, після чого здійснювалося заміщення одного атома водню в атомі γ -аміноазоту 2-бензоксазолілом. Кінцевим етапом синтезу є зняття захисту з SH-групи.

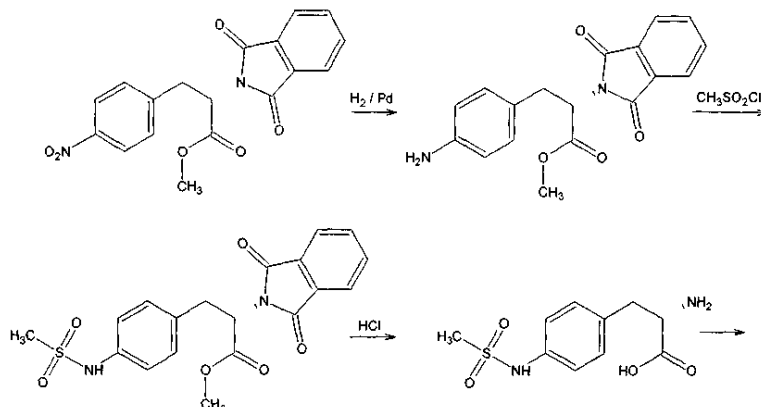
Схема 10

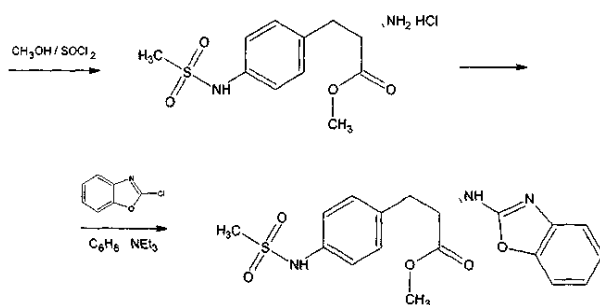


Похідні 4-амінофеніланіну за формулою (III), де $Y=NH$, $Z=O$, а $X=NSO_2-CH_3$, були одержані відповідно до схеми 11 сполуки, де $X=NSO_2-CH_3$, з метилового ефіру 4-нітро-М-фталілфеніланіну. Перший етап синтезу здійснювали відповідно до способу F. Bergel, J.A. Stock, Journal of Organic Chemistry, 1956, 90-96. Одержаний у такий спосіб метиловий ефір 4-аміно-N-фталілфеніланіну був мезильований мезилхлоридом у піридині у присутності каталітичних кількостей DMAP. Подальшим етапом було видалення фталілової групи при нагріванні з 6М водної HCl. Одержаний таким чином 4-метансульфоніламінофеніланін був перетворений на гідрохлорид метилового ефіру шляхом етерифікації в метанолі у присутності тіонілхлориду. Наступним етапом являлася реакція гідро хлориду метилового ефіру 4-метансульфоніламінофеніланіну з 2-хлоробензоксазолом у присутності триетиламіну в бензолі.

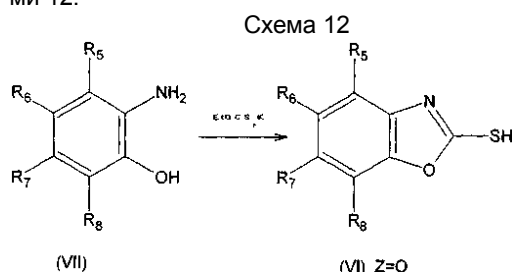
льшим етапом було видалення фталілової групи при нагріванні з 6М водної HCl. Одержаний таким чином 4-метансульфоніламінофеніланін був перетворений на гідрохлорид метилового ефіру шляхом етерифікації в метанолі у присутності тіонілхлориду. Наступним етапом являлася реакція гідро хлориду метилового ефіру 4-метансульфоніламінофеніланіну з 2-хлоробензоксазолом у присутності триетиламіну в бензолі.

Схема 11





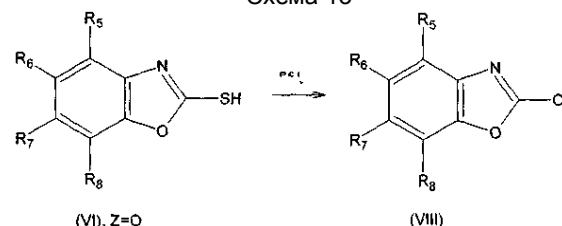
Вихідні сполуки за формулою (VI), де Z=O, тобто заміщені 2-меркаптобензоксазоли можуть бути одержані за способом Roger Lok, Rondla E. Leone, Antony J. Williams, J.Org.Chem., 61, 3289-3297, в результаті реакції сполуки по формулі (VII), де компоненти від R₅ до R₈ мають значення, визначені вище для формули (I), відповідно до схеми 12.



Вихідні сполуки за формулою (VIII), тобто заміщені 2-хлоробензоксазоли можуть бути одержані за розкритими або вдосконаленими розкритими способами, опублікованими в роботі Fortuna Haviv, James D. Ratajczyk, Robert W. DeNet, Francis A. Kerdesky, Rolad L. Walters, Steven P. Schmidt, James H. Holmes, Patrick R. Young, George W. Carter, J. Med. Chem., 1988, 31, 1719-1728, в результаті реакції сполуки по формулі (VI), де ком-

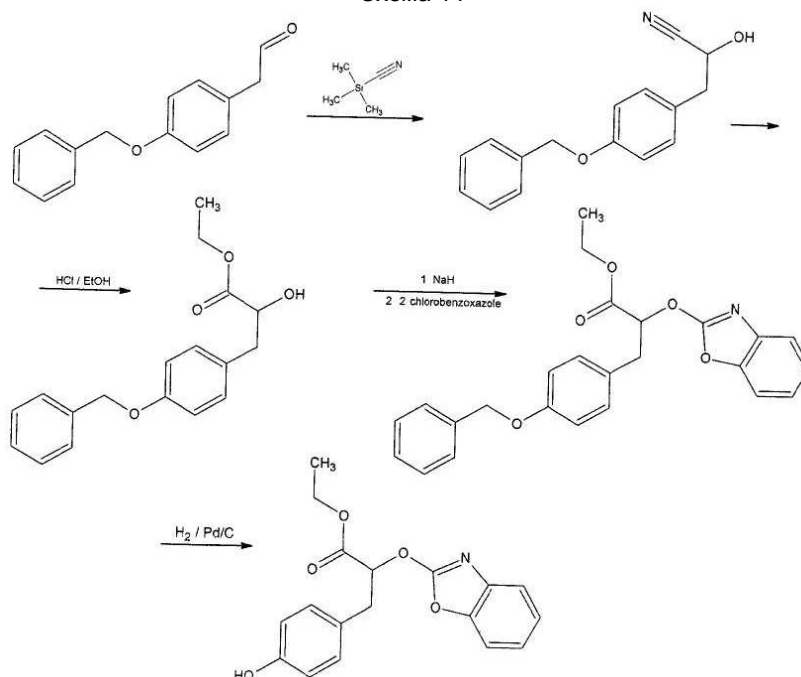
поненти від R₅ до R₈ мають значення, визначені вище для формули (I), з пентоксидом фосфору, відповідно до схеми 13

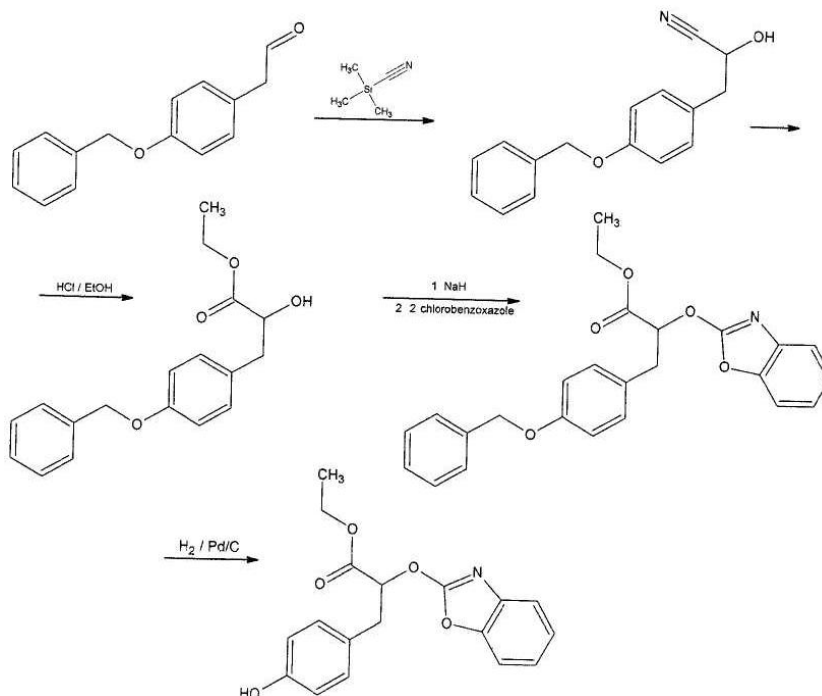
Схема 13



Етиловий ефір 3-[4-(Бензілокси)феніл]-2-гідроксипропіонової кислоти був одержаний відповідно до способу Takamura Makoto, Yanagisawa Hiroaki, Kanai Motoru, Shibasaki Masakatsu, Efficient Synthesis of Antihyperglycemic (S)-α-Aryloxy-α-phenylpropionic Amides Using a Bifunctional Asymmetric Catalyst, (Ефективний синтез антигіперглікемічних (5)-α-арилокси-α-фенілпропіонових амідів з використанням біфункціонального асиметричного каталізатора) Chem. Pharm. Bull., 50, 8, 2002, 1118-1121. Після цього ефір обробляли гідридом натрію, а далі 2-хлоробензоксазолом, відповідно до схеми 14.

Схема 14





Використані наступні аббревіатури:

DIAD: діізопропілазодикарбоксилат

DEAD: діетилазодикарбоксилат

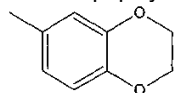
ADDP: азодикарбонілдіпіперидин

Приклади

Приклад 1

(2S)-2-(1,3-Бензоксазол-2-іламіно)-3-[4-(2,3-дигідро-1,4-бензодиоксин-6-ілметокси)феніл]пропіонова кислота і її метиловий ефір

Від R_1 до $R_8=H$, $W=COOH/COOCH_3$, $X=O$, $Z=O$, $Y=NH$, $n=1$, $A=2,3$ -дигідро-1,4-бензодиоксин-6-іл за формулою:



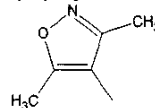
2,3-Дигідро-1,4-бензодиоксин-6-ілметанол (0,25г, 1,5ммол), метил (2S)-2-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-3-(4-гідроксифеніл)пропіонат (0,31г, 1ммол) і трифенілфосфін (0,26г, 1ммол) були розчинені в 5мл тетрагідрофурану (THF). Реактивну суміш охолоджували до 5°C. Потім додавали DIAD (0,61г, 3ммол) і здійснювали реакцію при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 18-24 годин. Після цього THF випаровували для отримання заданого продукту, метилового ефіру названої вище кислоти.

Неочищений продукт був розчинений в суміші THF/MeOH/H₂O (6:0,1:1, 2мл). Було додано 1М LiOH (1,6мл), і реакція протікала при перемішуванні протягом 3 діб при кімнатній температурі. Після цього реактивну суміш нейтралізували 1М HCl, додавали невелику кількість води і одержану суміш екстрагували етилацетатом. Розчинник випаровували. Очищення проводили методом хроматографії. Одержували 50% продукт. MS (ES) 446 (M^+ , 100%)

Приклад 2

(2S)-2-(1,3-Бензоксазол-2-іламіно)-3-[4-((3,5-диметилізоксазол-4-іл)метокси)феніл]пропіонова кислота і її метиловий ефір

від R_1 до $R_8=H$, $W=COOH/COOCH_3$, $Y=NH$, $X=O$, $Z=O$, $n=1$, $A=3,5$ -диметилізоксазол-4-іл за формулою:



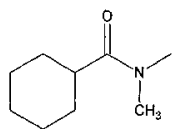
(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)метанол (0,28г, 1,5ммол), метил (2S)-2-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-3-(4-гідроксифеніл)пропіонат (0,31г, 1ммол) і трифенілфосфін (0,26г, 1ммол) були розчинені в 5мл тетрагідрофурану (THF). Реактивну суміш охолоджували до 5°C. Додавали DEAD (0,52г, 3ммол) і, перемішуючи, здійснювали реакцію при кімнатній температурі протягом 18-24 годин. Після цього випаровували THF, з метою одержання заданого продукту, тобто метилового ефіру вказаної вище кислоти.

Неочищений продукт був розчинений в суміші THF/MeOH/H₂O (6:0,1:1, 2мл). Додавали 1М LiOH (1,6мл), і реакція протікала при перемішуванні протягом 3 діб при кімнатній температурі. Після цього реактивну суміш нейтралізували 1М HCl, додавали невелику кількість води і одержану суміш екстрагували етилацетатом. Розчинник випаровували. Очищення проводили методом хроматографії. Одержували 60% продукт. MS (ES) 407 (M^+ , 100%)

Приклад 3

(2S)-2-(1,3-Бензоксазол-2-іламіно)-3-[4-(2-[(циклогексилкарбоніл)(метил)аміно]етокси)феніл]пропіонова кислота і її метиловий ефір

Від R_1 до $R_8=H$, $W=COOH/COOCH_3$, $X=O$, $Z=O$, $Y=NH$, $n=2$, $A=(\text{циклогексилкарбоніл})\text{метиламінова група по формулі:}$



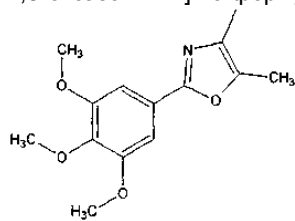
N-(2-гідроксиетил)-N-метилциклогексанкарбоксиамід (0,19г, 1,5ммол), метил (2S)-2-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-3-(4-гідроксифеніл)пропіонат (0,31г, 1ммол) і трифенілфосфін (0,26г, 1ммол) були розчинені в 5мл тетрагідрофурану (THF). Реактивну суміш охолоджували до 5°C. Потім додавали ADDP (0,76г, 3ммол) і, перемішуючи, здійснювали реакцію протягом 18-24 годин при кімнатній температурі. Після цього випаровували THF, з метою отримання заданого продукту, тобто метилового ефіру кислоти, вказаної в назві винаходу.

Неочищений продукт був розчинений в суміші THF/MeOH/H₂O (6:0,1:1, 2мл). Додавали водний розчин 1М LiOH (1,6мл), і, перемішуючи, здійснювали реакцію протягом 3 діб при кімнатній температурі. Після цього реактивну суміш нейтралізували 1М HCl, додавали невелику кількість води і одержану суміш екстрагували етилацетатом. Розчинник випаровували. Очищення проводили методом хроматографії. Одержували 40% продукт. MS (ES) 465 (M⁺, 100%)

Приклад 4

(2S)-2-(1,3-Бензоксазол-2-іламіно)-3-[4-(2-[5-метил-2-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,3-оксазол-4-іл]етокси)феніл]пропіонова кислота і її метиловий ефір

Від R₁ до R₈=H, W=COOH/COOCH₃, X=O, Z=O, Y=NH, n=2, A=[5-метил-2-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,3-оксазол-4-іл] по формулі:



До розчину 2-[4-метил-2-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,3-оксазол-5-іл]етанолю (2,93г, 10ммол) в 30мл піридину порціями додавали 4-толуолсульфонілхлорид (1,9г, 10ммол) при кімнатній температурі. Після цього реактивну суміш перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі, а потім вливали в 200мл води і екстрагували (3х) 50мл дихлорометану. Комбіновані екстракти промивали 1М HCl, водним розчином бікарбонату натрію і соляним розчином. Органічну фазу висушували в атмосфері сульфату магнію і розчинник випаровували, з метою отримання продукту, тобто 2-[4-метил-2-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,3-оксазол-5-іл]етилу 4-толуолсульфонату з чистотою са. 95%.

До розчину 3, 12г метил(2S)-2-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-3-(4-гідроксифеніл)пропіонату в 50мл диметилформаміду частинами додавали 60% суспензію NaH в мінеральному маслі (0,4г) при перемішуванні в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Після припинення виділення газу додавали краплями розчин 2-[4-метил-2-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,3-

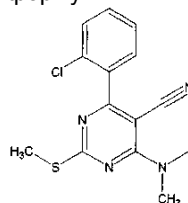
оксазол-5-іл]етилу 4-толуолсульфонату (4,47г, 10ммол) в диметилформаміді. Суміш нагрівали з перемішуванням при 80°C. Після охолодження суміш вливали в 1 л води і кілька разів екстрагували етилацетатом. Комбіновані екстракти промивали сольовим розчином, висушували в атмосфері сульфату магнію, а розчинник випаровували, з метою отримання неочищеного метил (2S)-2-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-3-[4-(2-[5-метил-2-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,3-оксазол-4-іл]етокси) феніл]пропіонату.

Неочищений реактивний продукт (2,9г), одержаний за способом, описаним вище, був розчинений в суміші THF/MeOH/H₂O (6:0,1:1, 20мл). Додавали 1М LiOH (8мл) і реактивну суміш перемішували протягом 3 діб при кімнатній температурі. Після цього реактивну суміш нейтралізували 1М HCl, додавали невелику кількість води і одержану суміш екстрагували етилацетатом. Розчинник випаровували. Очищення проводили методом хроматографії. Одержували 40% продукт. MS (ES) 573 (M⁺, 100%)

Приклад 5

(2S)-2-(1,3-Бензоксазол-2-іламіно)-3-[4-(2-[[6-(2-хлорофеніл)-5-ціано-2-(метилтіо)піримідин-4-іл](метил)аміно]етокси)феніл]пропіонова кислота і її метиловий ефір

Від R₁ до R₈=H, W=COOH/COOCH₃, X=O, Z=O, Y=NH, n=2, A=[6-(2-хлорофеніл)-5-ціано-2-(метилтіо)піримідин-4-іл](метил)аміно група по формулі:



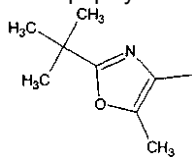
4-(2-Хлорофеніл)-6-[(2-гідроксиетил)(метил)аміно]-2-(метилтіо) піримідин-5-карбонітрил (0,50г, 1,5ммол), метил (2S)-2-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-3-(4-гідроксифеніл)пропіонат (0,31г, 1ммол) і трифенілфосфін (0,26г, 1ммол) були розчинені в 5мл тетрагідрофурану (THF). Реактивну суміш охолоджували до 5°C. Потім додавали DEAD (0,52г, 3ммол), і, перемішуючи, проводили реакцію при кімнатній температурі протягом 18-24 годин. Після цього випаровували THF для отримання продукту, тобто метилового ефіру кислоти, вказаної в назві винаходу.

Неочищений продукт був розчинений в суміші THF/MeOH/H₂O (6:0,1:1, 2мл). Додавали 1М LiOH (1,6мл) і здійснювали реакцію при перемішуванні протягом 3 діб при кімнатній температурі. Після цього реактивну суміш нейтралізували 1М HCl, додавали невелику кількість води і одержану суміш екстрагували етилацетатом. Розчинник випаровували. Очищення проводили методом хроматографії. Одержували 58% продукт. MS (ES) 614 (M⁺, 100%)

Приклад 6

(2S)-2-(1,3-Бензоксазол-2-іламіно)-3-[4-(2-(2-терт-бутил-5-метил-1,3-оксазол-4-іл)етокси) феніл]пропіонова кислота і її метиловий ефір

Від R_1 до $R_8=H$, $W=COOH/COOCH_3$, $X=O$, $Z=O$, $Y=NH$, $n=2$, $A=2$ -терт-бутил-5-метил-1,3-оксазол-4-іл по формулі:



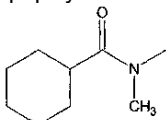
2-(2-терт-Бутил-4-метил-1,3-оксазол-5-іл)етанол (0,27г, 1,5ммол), метил (2S)-2-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-3-(4-гідроксифеніл)пропіонат (0,31г, 1ммол) і трифенілфосфін (0,26г, 1ммол) були розчинені в 5мл тетрагідрофурану (THF). Реактивну суміш охолоджували до 5°C. Потім додавали DEAD (0,52г, 3ммол) і, перемішуючи, здійснювали реакцію при кімнатній температурі протягом 18-24 годин. Після цього випаровували THF для отримання заданого продукту, тобто метилового ефіру кислоти, позначеної в назві винаходу.

Неочищений продукт був розчинений в суміші THF/MeOH/H₂O (6:0,1:1, 2мл). Додавали водний розчин 1М LiOH (1,6мл), і проводили реакцію при перемішуванні протягом 3 діб при кімнатній температурі. Після цього реактивну суміш нейтралізували 1М HCl, додавали невелику кількість води і одержану суміш екстрагували етилацетатом. Розчинник випаровували. Очищення проводили методом хроматографії. Одержували 55% продукт. MS (ES) 463 (M^+ , 100%)

Приклад 7

(2S)-2-(1,3-Бензоксазол-2-іламіно)-3-[4-(2-[(циклогексилкарбоніл)(метил)аміно]тіоексифеніл)пропіонова кислота і її метиловий ефір

Від R_1 до $R_8=H$, $W=COOH/COOCH_3$, $X=S$, $Z=O$, $Y=NH$, $n=2$
 $A=(\text{циклогексилкарбоніл})(\text{метил})\text{амінова група по формулі:}$



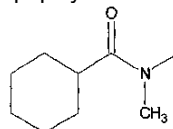
N-(2-гідроксиетил)-N-метилциклогексанекарбоксамід (0,19г, 1,5ммол), метил (2S)-2-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-3-(4-меркаптофеніл)пропіонат (0,33г, 1ммол) і трифенілфосфін (0,26г, 1ммол) були розчинені в 5мл тетрагідрофурану (THF). Реактивну суміш охолоджували до 5°C. Потім додавали DEAD (0,52г, 3ммол) і, перемішуючи, здійснювали реакцію при кімнатній температурі протягом 18-24 годин. Після цього випаровували THF для отримання заданого продукту, тобто метилового ефіру кислоти, позначеної в назві винаходу.

Неочищений продукт був розчинений в суміші THF/MeOH/H₂O (6:0,1:1, 2мл). Додавали 1М LiOH (1,6мл) і, перемішуючи, здійснювали реакцію протягом 3 діб при кімнатній температурі. Після цього реактивну суміш нейтралізували 1М HCl, додавали невелику кількість води і одержану суміш екстрагували етилацетатом. Розчинник випаровували. Очищення проводили методом хроматографії. Одержували 46% продукт. MS (ES) 481 (M^+ , 100%)

Приклад 8

(2S)-2-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-3-[4-(2-[(циклогексилкарбоніл)(метил)аміно]етилметанесульфониламіно)феніл]пропіонова кислота і її метиловий ефір

Від R_1 до $R_8=H$, $W=COOH/COOCH_3$, $X=CH_3SO_2N$, $Z=O$, $Y=NH$, $n=2$
 $A=(\text{циклогексилкарбоніл})(\text{метил})\text{амінова група по формулі:}$



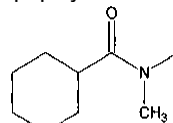
N-(2-гідроксиетил)-N-метилциклогексанекарбоксамід (0,19г, 1,5ммол), метил (2S)-2-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-3-(4-метанесульфониламінофеніл)пропіонат (0,39г, 1ммол) і трифенілфосфін (0,26г, 1ммол) були розчинені в 5мл тетрагідрофурану (THF). Реактивну суміш охолоджували до 5°C. Потім додавали DEAD (0,52г, 3ммол) і, перемішуючи, здійснювали реакцію при кімнатній температурі протягом 18-24 годин. Після цього випаровували THF для отримання заданого продукту, тобто метилового ефіру кислоти, позначеної в назві винаходу.

Неочищений продукт був розчинений в суміші THF/MeOH/H₂O (6:0,1:1, 2мл). Додавали 1М LiOH (1,6мл) і, перемішуючи, здійснювали реакцію протягом 3 діб при кімнатній температурі. Після цього реактивну суміш нейтралізували 1М HCl, додавали невелику кількість води і одержану суміш екстрагували етилацетатом. Розчинник випаровували. Очищення проводили методом хроматографії. Одержували 35% продукт. MS (ES) 542 (M^+ , 100%)

Приклад 9

(2S)-2-(1,3-Бензотіазол-2-іламіно)-3-[4-(2-[(циклогексилкарбоніл)(метил)аміно]етокси)феніл]пропіонова кислота і її метиловий ефір

Від R_1 до $R_8=H$, $W=COOH/COOCH_3$, $X=O$, $Z=S$, $Y=NH$, $n=2$
 $A=(\text{циклогексилкарбоніл})(\text{метил})\text{амінова група по формулі:}$



N-(2-гідроксиетил)-N-метилциклогексанекарбоксамід (0,19г, 1,5ммол), метил (2S)-2-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-3-(4-гідроксифеніл)пропіонат (0,33г, 1ммол) і трифенілфосфін (0,26г, 1ммол) були розчинені в 5мл тетрагідрофурану (THF). Реактивну суміш охолоджували до 5°C. Потім додавали DEAD (0,52г, 3ммол) і, перемішуючи, здійснювали реакцію при кімнатній температурі протягом 18-24 годин. Після цього випаровували THF для отримання заданого продукту, тобто метилового ефіру кислоти, позначеної в назві винаходу.

Неочищений продукт був розчинений в суміші THF/MeOH/H₂O (6:0,1:1, 2мл). Додавали 1М LiOH (1,6мл), і далі реакція протікала при перемішуванні протягом 3 діб при кімнатній температурі. Після цього реактивну суміш нейтралізували 1М HCl,

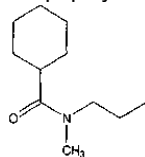
додавали невелику кількість води і одержану суміш екстрагували етилацетатом. Розчинник випаровували. Очищення проводили методом хроматографії. Одержували 48% продукт. MS (ES) 481 (M^+ , 100%)

Приклад 10

(2S)-2-(1,3-бензоксазол-2-ілокси)-3-[4-(2-

[(циклогексилкарбоніл)(метил)аміно]етокси)феніл]пропіонова кислота і її метиловий ефір

Від R_1 до $R_6=H$, $W=COOH/COOCH_3$, $X=O$, $Z=O$, $Y=O$ $n=2$ $A=(\text{циклогексилкарбоніл})\text{метиламіноетил}$ по формулі:



N-(2-гідроксиетил)-N-

метилциклогексанкарбоксамі (0,19г, 1,5ммол), етил 2-(1,3-бензоксазол-2-ілокси)-3-(4-гідроксифеніл)пропіонат (0,33г, 1ммол) і трифенілфосфін (0,26г, 1ммол) були розчинені в 5мл тетрагідрофурану (THF). Реактивну суміш охолоджували до 5°C. Потім додавали DEAD (0,52г, 3ммол) і, перемішуючи, здійснювали реакцію при кімнатній температурі протягом 18-24 годин. Після цього випаровували THF для отримання заданого продукту, тобто метилового ефіру кислоти, позначеної в назві винаходу.

Неочищений продукт був розчинений в суміші THF/MeOH/H₂O (6:0,1:1, 2мл). Додавали 1M LiOH (1,6мл), і суміш залишалася протягом 3 діб при кімнатній температурі. Після цього реактивну суміш нейтралізували 1M HCl, додавали невелику кількість води і одержану суміш екстрагували етилацетатом. Розчинник випаровували. Очищення проводили методом хроматографії. Одержували 40% продукт. MS (ES) 466 (M^+ , 100%)

Біологічні дослідження

Здатність сполук за даним винаходом зв'язувати PPAR гамма-рецептор і видозмінювати його активність визначалася з використанням наступних методик:

Зв'язування in vitro

Здатність сполук зв'язувати PPAR гамма-рецептор (in vitro) визначали по описаній нижче методиці, використовуючи метод порівняльного відхилення радіоактивного ліганду від ліганд-рецепторного комплексу. Як радіоактивний ліганд, використовували PPAR-агоніст-³H-розиглітазон у своїй кінцевій концентрації 10нМ. Надлишок немічених сполук, що беруть участь в дослідженнях, при кінцевій концентрації 20мкМ також додавався до реакції. Джерелом рецептора, використовуваного в дослідженнях являвся людський рекомбінантний протеїн, що містить LBD (ліганд, що зв'язує домен) гамма PPAR. Відділення радіоактивного ліганду, не зв'язаного з рецептором, здійснювалося з використанням технології декстран-нагруженого вугільного пилю. Радіоактивність вимірювали за допомогою лічильника сцинтиляцій LS 6500-Beckman Coulter.

Одержане число сцинтиляцій порівнювали з числом, одержаним для зразків, що інкубувалися з радіоактивним лігандом (передбачається 0% зміщення), а також з числом, одержаним для зразків, що містять радіоактивний ліганд і надлишковий нерадіоактивний (без радіоактивної мітки) розиглітазон (передбачається 100% зміщення). Набуті значення розташовувалися в 0-130% діапазоні.

Посилання:

1. ADD1/SREBP1 activates PPAR gamma through the production of endogenous ligand. (ADD1/SREBP1 активізує гамма PPAR за допомогою продукування ендогенного ліганду) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998 Apr. 14; 95(8): 4333-7.

2. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). (Антидіабетичний тiazолідинедіон є високоафінним лігандом гамма-рецептора, активізованого проліфератором пероксисоми (гамма PPAR)) J. Biol. Chem. 1995 Jun 2; 270(22): 12953-6.

3. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma. (Жирні кислоти і ейкозаноїди регулюють експресію через прямі взаємодії з альфа- і гамма-рецепторами, активізованими проліфератором пероксисоми) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997 Apr. 29; 94(9): 4318-23.

Зв'язування в адипоцитах

Щоб підтвердити здатність досліджуваних молекул до зв'язування in vivo, були поставлені аналогічні експерименти з використанням мишачої або щурячої клітинної лінії 3T3-L1 фібробластів, диференційованих в адипоцитах. Диференціація клітин фібробластів проводилася на 12-лункових планшетах протягом 10 діб. В день постановки експерименту клітини були двічі промиті розчином PBS за одну годину до інкубації в DMEM-середовищі, що містить мічену тритієм стандартну сполуку (розиглітазон) при концентрації 30рМ) і різні концентрації досліджуваних сполук (у діапазоні концентрацій 100рМ -20мкМ) при 37°C. Потім клітини три рази промивали розчином PBS і солюбілізували в розчині 1M NaOH. У лізаті, приготованому відповідно до описаної вище методики, вимірювали як радіоактивність (використовуючи лічильник сцинтиляції LS 6500 Beckman Coulter), так і концентрацію протеїну (використовуючи метод Брадфорда (Bradford)). Неспецифічне зв'язування було виявлено у присутності неміченої стандартної сполуки (при концентрації 20мкМ).

Одержане число сцинтиляцій порівнювали з числом, одержаним для зразків, що інкубуються з радіоактивним лігандом (передбачається 0% зміщення), а також з числом, одержаним для зразків, що містять радіоактивний ліганд і надлишковий нерадіоактивний (без радіоактивної мітки) розиглітазон (передбачається 100% зміщення). Набуті значення розташовувалися в 0-130% діапазоні.

Посилання:

1. Identification of high-affinity binding sites for the insulin sensitizer rosiglitazone (BRL-49653) in rodent and human adipocytes using a radioiodinated ligand for peroxisomal proliferator-activated receptor

гамма. (Ідентифікація сайтів зв'язування високої афінності розиглітазону (BRL-49653) сенсibilізатора інсуліну в адипоцитах у розряді гризунів і у людини з використанням радіоіодованого ліганду для гамма-рецептора, активізованого пероксисомальним проліфератором) J.Pharmacol. Exp. Ther. 1998 Feb; 284(2): 751-9.

2. Differential regulation of the stearoyl-CoA desaturase genes by thiazolidinediones in 3T3-L1 adipocytes. (Диференційоване регулювання генів стеароїл-КоА-десатурази за допомогою тiazолідинедіонів в адипоцитах 3T3-L1) J. Lipid Res. 2000 Aug; 41(8): 1310-6.

3. Distinct stages in adipogenesis revealed by retinoid inhibition of differentiation after induction of PPARgamma. (Чітко виражені етапи в адипогенезі, виявлені ретиноїдним пригніченням диференціації після індукції гамма PPAR) Mol Cell Biol. 1996 Apr; 16(4): 1567-75.

4. Differentiation Kinetics of in vitro 3T3-L1 Preadipocyte Cultures. (Кінетика диференціації in vitro культур попередників адипоцитів T3-L1) Tissue Eng. 2002 Dec; 8(6): 1071-1081.

5. Role of PPARgamma in regulating a cascade expression of cyclin-dependent kinase inhibitors p18(INK4c) and p21(Waf1/Cip1), during adipogenesis. (Роль гамма PPAR в регулюванні каскадної експресії циклін-залежних киназ-інгібіторів p18(INK4c) і p21(Waf1/Cip1) під час адипогенезу) J. Biol. Chem. 1999 Jun 11; 274(24): 17088-97.

Адипогенез

Життєдіяльність клітин клітинної лінії 3T3-L1 (від ATCC) підтримувалася в живильному середовищі Ігла, модифікованого за способом Дульбекко, разом з 10% ембріональною бичачою сироваткою і антибіотиками. За два дні до постановки експерименту клітини були перенесені в 12-лункові мікропланшети (30×10⁴ клітин на лунку) і витримувалися протягом наступних 2 днів до злиття. Після цього середовище замінювалося складом DMEM+FBS+антибіотики, і додавалися призначені для тестування сполуки при кінцевій концентрації 50мкМ. У таких умовах клітини витримувалися протягом 14 днів, при цьому, середовище з призначеними для тестування сполуками замінювалося кожні дві (2) доби. Після закінчення 10-14 днів диференційовані клітини забарвлювалися фарбником Oil Red O перед фотографуванням.

Посилання:

1. Differential regulation of the stearoyl-CoA desaturase genes by thiazolidinediones in 3T3-L1 adipocytes. (Диференційоване регулювання генів стеароїл-КоА-десатурази за допомогою тiazолідинедіонів в адипоцитах 3T3-L1) J. Lipid Res. 2000 Aug; 41(8): 1310-6.

Поглинання глюкози:

Диференційовані фібробласти 3T3-L1 були інкубовані в DMEM з додаванням 10% FBS і антибіотиків з призначеними для тестування сполуками (при концентрації 20мкМ) протягом 48 годин. Після цього клітини промивалися PBS. Потім до клітин додавали безсироватковий склад DMEM. Клітини витримувалися в інкубаторі протягом 3 годин (37°C/5% CO₂), після чого середовище замінювали буферним розчином KHR (25мМ HEPES-NaOH; pH7,4; 125мМ NaCl; 5мМ KCl; 1,2мМ MgSO₄; 1,3мМ CaCl₂, 1,3мМ KH₂PO₄), а клітини інкубували протягом 30 хвилин при 37°C. Поглинання глюкози ініціювали додаванням до кожної тестованої лунки 50мкл буферного розчину KHR, що містить 0,5мМ 2 деокси-D-[1,2-³H]глюкози (0,5мкCi) і 100нМ інсуліну. Після закінчення 10 хвилин інкубації при 37°C середовище відсмоктували, а клітини три рази промивали крижаним буферним розчином KHR. Потім клітини (розбавляли в 1М NaOH. У лізаті, приготованому за описаною вище методикою, вимірювали як радіоактивність (використовуючи лічильник сцинтиляції LS 6500 Beckman Coulter), так і концентрацію протеїну (використовуючи спосіб Брадфорда (Bradford)). Неспецифічне зв'язування було оцінено у присутності неміченої стандартної сполуки (при концентрації 20мк).

Посилання:

1. Role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in maintenance of the characteristics of mature 3T3-L1 adipocytes. (Роль гамма-рецептора, активізованого проліфератором пероксисоми, в утриманні характеристик зрілих адипоцитів 3T3-L1) Diabetes. 2002 Jul; 51(7): 2045-55.

2. Identification of high-affinity binding sites for the insulin sensitizer rosiglitazone (BRL-49653) in rodent and human adipocytes using a radioiodinated ligand for peroxisomal proliferator-activated receptor gamma. (Ідентифікація сайтів зв'язування високої афінності розиглітазону (BRL-49653) сенсibilізатора інсуліну в адипоцитах розряду гризунів і людини, використовуючи радіоіодований ліганд для гамма-рецептора, активізованого пероксисомальним проліфератором) J. Pharmacol. Exp. Ther. 1998 Feb; 284(2): 751-9.

3. Identification of bioactive molecules by adipogenesis profiling of organic compounds. (Ідентифікація біоактивних молекул шляхом аналізу профілю (спектру) адипогенезу органічних сполук) J. Biol. Chem. 2003 Feb 28; 278(9): 7320-4. Epub 2002 Dec 19.

4. Evidence for the involvement of vicinal sulfhydryl groups in insulin-activated hexose transport by 3T3-L1 adipocytes. (Свідчення залучення сусідніх сульфідрильних груп в інсулін-активізоване перенесення гексози за допомогою адипоцитів 3T3-L1) J. Biol. Chem. 1985 Mar 10; 260(5): 2646-52.