



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76773 (13) C2

(51) МПК

C07D 263/32 (2006.01)

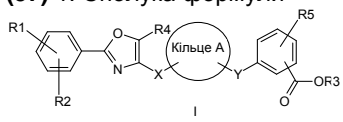
C07D 413/12 (2006.01)

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

(54) ДІАРИЛЦИКЛОАЛКІЛЬНІ ПОХІДНІ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК РРАР-АКТИВАТОРІВ

1

- (21) 2004032374  
(22) 17.08.2002  
(24) 15.09.2006  
(86) РСТ/EP02/09221, 17.08.2002  
(31) 10142734.4  
(32) 31.08.2001  
(33) DE  
(31) 10223273.3  
(32) 24.05.2002  
(33) DE  
(46) 15.09.2006, Бюл. № 9, 2006 р.  
(72) Гломб'юк Хайнер, DE, Фальк Ойген, DE, Фрік Венделін, DE, Кайль Штефані, DE, Шефер Ханс-Людвіг, DE, Швінк Лотар, DE, Вендлер Вольфганг, DE  
(73) САНОФІ-АВЕНТИС ДОЙЧЛАНД ГМБХ, DE  
(56) WO, 00/64876, A1, 2000  
(57) 1. Сполука формули

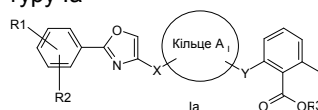


в якій

кільце А являє собою (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-циклоалкіл або (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-циклоалкеніл, і в цих циклоалкільних або циклоалкенільних кільцях один або декілька атомів вуглецю можуть бути замінені атомами кисню;  
R1, R2, R4, R5, незалежно один від одного, являють собою H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл або O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл;  
R3 являє собою H або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл;  
X являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, де один або декілька атомів вуглецю в алкільній групі можуть бути замінені атомами кисню;  
Y являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, де один або декілька атомів вуглецю в алкільній групі можуть бути замінені атомами кисню;  
і її фізіологічно прийнятні солі.  
2. Сполука формули I за п.1, де  
кільце А являє собою (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-циклоалкіл або (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-циклоалкеніл, і в цих циклоалкільних або циклоалкенільних кільцях один або декілька атомів вуглецю можуть бути замінені атомами кисню;  
R1, R2, R4, незалежно один від одного, являють собою H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл або O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл;

2

R5 являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл;  
R3 являє собою H або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл;  
X являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, де один або декілька атомів вуглецю в алкільній групі замінені атомами кисню;  
Y являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, де один або декілька атомів вуглецю в алкільній групі можуть бути замінені атомами кисню;  
і її фізіологічно прийнятні солі.  
3. Сполука формули I за п.1 або 2, де  
кільце А являє собою (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-циклоалкіл або (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-циклоалкеніл;  
R1, R2, незалежно один від одного, являють собою H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл або O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл;  
R3 являє собою H або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл;  
X являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, де один або декілька атомів вуглецю в алкільній групі замінені атомами кисню;  
Y являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, де один або декілька атомів вуглецю в алкільній групі замінені атомами кисню;  
і її фізіологічно прийнятні солі.  
4. Сполука формули I за п.1 або 2, що має структуру Ia



де кільце А являє собою циклогексил;  
R1, R2, незалежно один від одного, являють собою H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл або O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл;  
R3 являє собою H або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл;  
X являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, де один або декілька атомів вуглецю в алкільній групі замінені атомами кисню;  
Y являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, де один або декілька атомів вуглецю в алкільній групі замінені атомами кисню;  
і її фізіологічно прийнятні солі.  
5. Фармацевтичний препарат, що містить одну або декілька сполук за одним або декількома з пп.1-4.  
6. Фармацевтичний препарат, що містить одну або декілька сполук за одним або декількома з пп.1-4 і одну або декілька активних сполук.

(13) C2

(11) 76773

(19) UA

7. Фармацевтичний препарат, що містить одну або декілька сполук за пп.1-4 і одну або декілька ліпід-або тригліцеридзнижувальних активних сполук.
8. Застосування сполук за одним або декількома з пп.1-4 для одержання лікарського засобу для лікування порушень ліпідного обміну.
9. Застосування сполук за одним або декількома з пп.1-4 для одержання лікарського засобу для лікування діабету типу II.
10. Застосування сполук за одним або декількома з пп.1-4 для одержання лікарського засобу для лікування синдрому X.
11. Застосування сполук за одним або декількома з пп.1-4 для одержання лікарського засобу для лікування порушеної толерантності до глюкози.
12. Застосування сполук за одним або декількома з пп.1-4 для одержання лікарського засобу для лікування порушень, пов'язаних з прийняттям їжі.
13. Застосування сполук за одним або декількома з пп.1-4 для одержання лікарського засобу для лікування ожиріння.
14. Застосування сполук за одним або декількома з пп.1-4 для одержання лікарського засобу для лікування кардіоміопатії.
15. Застосування сполук за одним або декількома з пп.1-4 для одержання лікарського засобу для лікування серцевої недостатності.
16. Застосування сполук за одним або декількома з пп.1-4 для одержання лікарського засобу для

лікування остеопорозу.

17. Застосування сполук за одним або декількома з пп.1-4 для одержання лікарського засобу для лікування атеросклерозу.
18. Застосування сполук за одним або декількома з пп.1-4 для одержання лікарського засобу для лікування хвороби Альцгеймера.
19. Застосування сполук за одним або декількома з пп.1-4 для одержання лікарського засобу для лікування запалень.
20. Застосування сполук за одним або декількома з пп.1-4 в поєднанні з принаймні одною додатковою активною сполукою для одержання лікарського засобу для лікування порушень ліпідного обміну.
21. Застосування сполук за одним або декількома з пп.1-4 в поєднанні з принаймні одною додатковою активною сполукою для одержання лікарського засобу для лікування діабету типу II.
22. Застосування сполук за одним або декількома з пп.1-4 в поєднанні з принаймні одною додатковою активною сполукою для одержання лікарського засобу для лікування синдрому X.
23. Спосіб одержання фармацевтичного препарату, що містить одну або декілька сполук за одним або декількома з пп.1-4, в якому змішують активну сполуку з фармацевтично прийнятним носієм і додають цій суміші форму, придатну для введення.

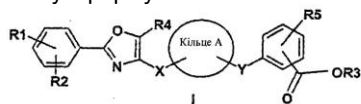
Діарилциклоалкільні похідні, спосіб їх одержання і їх застосування як фармацевтичних препаратів.

Даний винахід відноситься до діарилциклоалкільних похідних і до їх фізіологічно прийнятних солей і фізіологічно функціональних похідних.

Сполуки подібної структури вже були описані в попередньому рівні техніки для лікування гіперліпідемії і діабету [PCT/US/00/11490].

Мета даного винаходу полягає в розробці сполук, які можна використати в терапії як такі, що мають тригліцеридпонижувальну дію і що надають сприятливу дію на ліпідний і вуглеводний обмін, зокрема, для синдромів дисліпідемії, діабету типу II і метаболічного синдрому/синдрому X. Зокрема, метою винаходу є забезпечення сполук, що мають поліпшену дію в порівнянні із сполуками, [описаними в PCT/US14490]. Це може бути досягнуто, зокрема, шляхом активування рецептору PPAR $\alpha$ .

Відповідно до цього, винахід відноситься до сполук формули 1



в якій

кільце А являє собою (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-циклоалкіл або (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-циклоалкеніл, і в цих циклоалкільних або циклоалкенільних кільцях один або декілька атомів вуглецю можуть бути замінені атомами кисню;

R1, R2, R4, R5, незалежно один від одного, являють собою H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл або O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл;

R3 являє собою H або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл;

X являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, де в алкільній групі один або декілька атомів вуглецю можуть бути замінені атомами кисню;

Y являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, де в алкільній групі один або декілька атомів вуглецю можуть бути замінені атомами кисню;

і їх фізіологічно прийнятним солям.

Перевага віддається сполукам формули I, в якій

кільце А являє собою (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-циклоалкіл або (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-циклоалкеніл, де в циклоалкільних або циклоалкенільних кільцях один або декілька атомів вуглецю можуть бути замінені атомами кисню;

R1, R2, R4, незалежно один від одного, являють собою H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл або O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл;

R5 являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл;

R3 являє собою H або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл;

X являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, де один або декілька атомів вуглецю в алкільній групі замінені атомами кисню;

Y являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, де один або декілька атомів вуглецю в алкільній групі можуть бути замінені атомами кисню;

і їх фізіологічно прийнятним солям.

Особлива перевага віддається сполукам формули I, в якій

кільце А являє собою (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-циклоалкіл або (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-циклоалкеніл;

R1, R2, незалежно один від одного, являють собою H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл або O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл;

R3 являє собою H або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл;

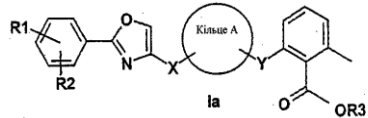
X являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, де один або декі-

лька атомів вуглецю в алкільній групі замінені атомами кисню;

Y являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, де один або декілька атомів вуглецю в алкільній групі замінені атомами кисню;

i їх фізіологічно прийнятним солям.

Найбільша перевага віддається сполукам формули I, що мають структуру 1a



де

кілце А являє собою циклогексил;

R1, R2, незалежно один від одного, являють собою H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл або O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл;

R3 являє собою H або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл;

X являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, де один або декілька атомів вуглецю в алкільній групі замінені атомами кисню;

Y являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, де один або декілька атомів вуглецю в алкільній групі замінені атомами кисню;

i їх фізіологічно прийнятним солям.

Даний винахід охоплює сполуки формули I в формі їх рацематів, рацемічних сумішей і чистих енантіомерів, і, крім того, їх діастереомери і суміші їх.

Алкільні радикали в замісниках R1, R2, R3, R4 і R5 можуть мати прямий або розгалужений ланцюг.

Фармацевтично прийнятні солі є особливо відповідними для використання в медичних цілях завдяки своїй більшій розчинності у воді в порівнянні з початковими або основними сполуками. Вищезгадані солі повинні мати фармацевтично прийнятний аніон або катіон. Відповідними фармацевтично прийнятними адитивними солями кислоти даного винаходу є солі неорганічних кислот, таких як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна, метафосфорна, азотна і сірчана кислоти, і солі органічних кислот, таких як, наприклад, оцтова кислота, бензолсульфонова, бензойна, лимонна, етансульфонова, фумарова, глюконова, гліколева, 2-гідроксіетансульфонова, молочна, лактобіонова, малеїнова, яблучна, метансульфонова, янтарна, п-толуолсульфонова і винна кислоти. Відповідними фармацевтично прийнятними солями основи є солі амонію, солі лужних металів (такі як солі натрію і калію) і солей лужноземельних металів (такі як солі магнію і кальцію).

Солі з фармацевтично неприйнятним аніоном, таким як, наприклад, трифторацетат, також входять в об'єм даного винаходу, як проміжні сполуки, що використовуються для одержання або очищення фармацевтично прийнятих солей і/або для використання в нетерапевтичних цілях, наприклад, в *in vitro* застосуваннях.

Термін "фізіологічно функціональне похідне", що використовується тут, відноситься до будь-якого фізіологічно переносимого похідного сполуки формули I даного винаходу, наприклад, складного ефіру, який здатний, при введенні ссавцеві, такому як, наприклад, людина, утворювати (безпосеред-

ньо або непрямо) сполуку формули I або її активний метаболіт.

Фізіологічно функціональні похідні також охоплюють проліки сполук винаходу, [описані, наприклад, H. Okada et al., в Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61]. Вищезазначені проліки можуть перетворюватися *in vivo* в сполуки винаходу. Самі по собі вищезгадані проліки можуть мати активність або не мають її.

Крім того, сполуки винаходу можуть існувати в різних поліморфних формах, наприклад, у вигляді аморфних і кристалічних поліморфних форм. Всі поліморфні форми сполук винаходу входять в об'єм винаходу і являють собою додатковий аспект даного винаходу.

Всі посилання надалі на "сполуку(и) формули I" відносяться до сполуки(сполук) формули I, описаних вище, і до їх солей, сольватів і фізіологічно функціональних похідних, представлених в даному описі.

Кількість сполуки формули I, яка необхідна для того, щоб досягнути бажаного біологічного ефекту, залежить від ряду факторів, наприклад, від конкретно вибраної сполуки, передбачуваного застосування, способу введення і клінічного стану пацієнта. Добова доза звичайно знаходиться в межах від 0,3мг до 100мг (типово від 3мг до 50мг) на день і на кг маси тіла, наприклад, 3-10мг/кг/день. Внутрішньовенна доза може знаходитися, наприклад, в діапазоні від 0,3мг до 1,0мг/кг, яку можна відповідним чином вводити у вигляді вливання від 10нг до 100нг на кілограм маси тіла на хвилину. Відповідні розчини для інфузії для цих цілей можуть містити, наприклад, від 0,1нг до 10мг, типово від 1нг до 10мг, на мілілітр. Однократні дози можуть містити, наприклад, від 1мг до 10 г активної сполуки. Так, ампули для ін'єкцій можуть містити, наприклад, від 1мг до 100мг, і склади для однократної дози, які можна вводити орально, такі як, наприклад, капсули або таблетки, можуть містити, наприклад, від 1,0 до 1000мг, типово від 10 до 600мг. У разі лікування вищезазначених станів, сполуки формули I можуть бути використані як сполука сама по собі, але переважно їх використовують в формі фармацевтичної композиції з прийнятним носієм. Носій повинен, звичайно, бути прийнятним в тому значенні, що він повинен бути сумісний з іншими інгредієнтами композиції і не надавати шкідливого впливу на здоров'я пацієнта. Носій може бути твердою речовиною або рідкою або і тією і іншою і його переважно формують із сполукою у вигляді однократної дози, наприклад, у вигляді таблетки, яка може містити від 0,05% до 95% мас. активної сполуки. Крім того, можуть бути присутніми інші фармацевтично активні речовини, включаючи інші сполуки формули I. Фармацевтичні композиції винаходу можуть бути одержані одним з відомих фармацевтичних способів, які, по суті, полягають в змішуванні активних інгредієнтів з фармакологічно прийнятними носіями і/або наповнювачами.

Фармацевтичні композиції винаходу являють собою композиції, відповідні для орального, ректального, місцевого, перорального (наприклад, під'язикового) і парентерального (наприклад, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньошкірного

або внутрішньовенного) введення, хоча вибір найбільш відповідного способу введення залежить в кожному індивідуальному випадку від природи і тяжкості стану, що підлягає лікуванню, і від природи сполуки формули I, що використовується в кожному випадку. Форми, покриті оболонкою, і форми уповільненого вивільнення, покриті оболонкою, також не вийдуть за рамки об'єму даного винаходу. Перевага віддається формам, покритим оболонкою, стійким до дії кислот і ферментів шлункового соку. Відповідні покриття, стійкі до шлункового соку, включають ацетатфталат целюлози, полівінілацетатфталат, фталат гідроксипропілметилцелюлози і аніонні полімери метакрилової кислоти і метилметакрилату.

Відповідні фармацевтичні сполуки для орального введення можуть бути в формі окремих (дозованих) одиниць, таких як, наприклад, капсули, облатки, таблетки для розсмоктування або таблетки, кожна з яких містить певну кількість сполуки формули I; у вигляді порошків або гранул, у вигляді розчину або суспензії у водному або неводному рідкому наповнювачі; або у вигляді емульсії "масло у воді" або "вода в маслі". Вищезазначені композиції можна, як вже було згадано, одержати будь-яким відповідним фармацевтичним способом, який включає стадію, в якій активну сполуку і носій (який може складатися з одного або декількох інгредієнтів) приводять в контакт. Композиції звичайно одержують рівномірним і гомогенним змішуванням активної сполуки з рідким і/або тонкоподрібненим твердим носієм, після чого одержаний продукт піддають формуванню, якщо потрібно. Так, наприклад, таблетку можна одержати пресуванням або формуванням порошку або гранул сполуки, де доцільно, разом з одним або декількома додатковими інгредієнтами. Пресовані таблетки можна одержати, таблетуючи сполуку у формі, яка вільно тече, такої як порошок або гранули, де доцільно, змішану разом із зв'язуючим, глідантом, інертним розріджувачем, і/або одним або декількома поверхнево-активними(ими)/диспергуючими(ими) засобами(ами) у відповідній машині. Формовані таблетки можна одержати формуванням сполуки, яка знаходиться в формі порошку, і яку зволожують інертним рідким розріджувачем у відповідній машині.

Фармацевтичні композиції, які є відповідними для перорального (під'язичного) введення, включають таблетки для розсмоктування, які містять сполуку формули I з ароматизатором, звичайно сахарозою і аравійською камеддю або трагакантом, і пастилки, які включають сполуки в інертній основі, такої як желатин і гліцерин або сахарозу і аравійську камедь.

Фармацевтичні композиції, відповідні для парентерального введення, включають переважно стерильні водні препарати сполуки формули I, які є переважно ізотонічними відносно крові передбачуваного реципієнта. Вищезазначені препарати переважно вводять внутрішньовенно, хоча можливе також введення за допомогою підшкірної, внутрішньом'язової або внутрішньошкірної ін'єкції. Вказані препарати переважно можна одержати шляхом змішування сполуки з водою і проведення операцій, що роблять одержаний розчин стериль-

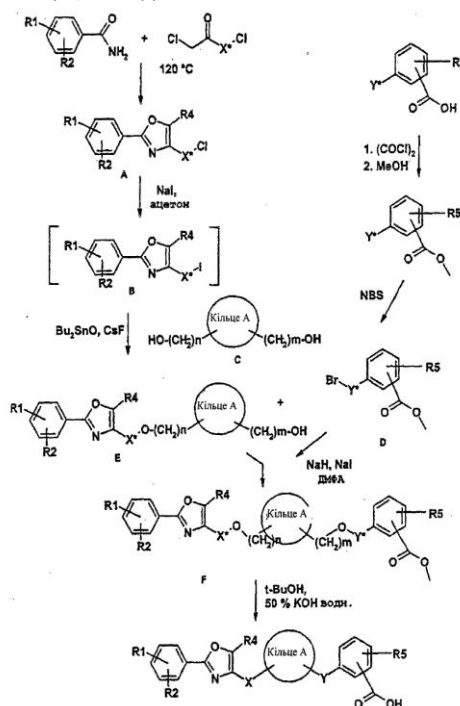
ним і ізотонічним відносно крові. Композиції винаходу для ін'єкцій, звичайно містять від 0,1 до 5% мас. активної сполуки.

Фармацевтичні композиції, відповідні для ректального введення, знаходяться переважно в формі супозиторіїв з однократною дозою. Супозиторії можна одержати шляхом змішування сполуки формули I з одним або декількома звичайними твердими носіями, наприклад, маслом какао, і придання форми одержаній суміші.

Фармацевтичні композиції, відповідні для локального нанесення на шкіру, знаходяться переважно в формі мазі, крему, лосьйону, пасти, спрею, аерозолю або масла. Носіями, які можуть бути використані, є вазелін, ланолін, поліетиленгліколі, спирти і комбінації з двох або більшого числа з перерахованих вище речовин. Активна сполука звичайно присутня при концентрації від 0,1 до 15% мас. від загальної композиції, наприклад, від 0,5 до 2%.

Крім того, можливе трансдермальне введення. Фармацевтичні композиції, відповідні для трансдермальних використання, можуть бути в формі разових пластрів, які придатні для щільного контакту протягом тривалого періоду часу з епідермисом пацієнта. Такі пластри належно містять активну сполуку у водному розчині, який забуферений, де це доцільно, розчинений і/або диспергований в адгезиві або диспергований в полімері. Відповідна концентрація активної сполуки складає від близько 1% до 35%, переважно від близько 3% до 15%. Особливий випадок полягає в можливості надання активній сполуці вивільнятися за допомогою електротранспорту або іонтофорезу, викладеним, наприклад, в *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318 (1986).

Крім того, винахід забезпечує спосіб одержання сполук формули I, який включає одержання сполук формули I, діючи у відповідності до схеми реакцій, наведеної нижче:



З цією метою, сполуки формули А, де R1, R2, R4 і X мають значення, наведені вище, піддають взаємодії з NaI в ацетоні при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 12-24 годин, одержуючи сполуку формули В.

Сполуку формули В піддають взаємодії із сполукою формули С, де n і m дорівнюють, кожний, 0-5, одержуючи сполуку формули Е, де R1, R2, R4, m, n і X мають значення, описані вище. При цьому, а) С депротонують при кімнатній температурі в інертному розчиннику, такому як диметилформамід або тетрагідрофуран, використовуючи гідрид натрію, і потім піддають взаємодії при близько 70°C з галогенідом, або б) компонент С спочатку нагрівають з оксидом дибутилолова в толуолі з відгонкою води протягом декількох годин і потім, доданням диметилформаміду, фториду цезію і йодиду В, перетворюють в Е при перемішуванні при кімнатній температурі протягом декількох годин.

Сполуку формули Е, використовуючи сполуку формули D, в якій Y такий, як описано вище, перетворюють в сполуку F, в якій R1, R2, R4, R5, X і Y мають значення, описані вище. Для утворення простого ефірного зв'язку, Е депротонують, наприклад, в суміші диметилформаміду і тетрагідрофурану, використовуючи сильну основу, таку як гідрид Na, при кімнатній температурі, і потім алкілюють компонентом D, переважно з доданням йодиду Na.

Сполуку формули F перетворюють в сполуки формули I гідролізом складноефірної функціональної групи, наприклад, нагріваючи з гідроксидом калію в спирті (етанол, трет-бутанол) і вивільняючи карбоксильну групу формули I підкисленням. По цій карбоксильній групі звичайними способами можуть бути одержані похідні формули -(C=O)-OR3, де R3 має значення, описане вище.

Сполуки формули I діють сприятливо на метаболічні порушення. Вони надають позитивну дію на метаболізм ліпідів і цукрів і, зокрема, зменшують концентрацію тригліцеридів, і вони є відповідними для запобігання і лікування діабету типу II і артеріосклерозу.

Сполуки можна вводити, як такі, або в комбінації з одним або декількома додатковими фармакологічно активними речовинами, які, наприклад, діють сприятливо на метаболічні порушення, і їх вибирають, наприклад, з протидіабетичних засобів, засобів проти ожиріння, засобів проти гіпертензії і активних сполук для лікування і/або профілактики ускладнень, зумовлених або асоційованих з діабетом.

Особливо придатними додатковими фармакологічно активними речовинами є:

всі протидіабетичні засоби, згадані в розділі 12 Rote Liste 2001. Вищезгадані засоби можуть бути об'єднані із сполуками формули I згідно з винаходом, зокрема, для підвищення терапевтичної дії останніх внаслідок вияву синергічного ефекту. Введення комбінації активних сполук може бути здійснене або шляхом роздільного введення активних сполук пацієнтам, або в формі комбінованих продуктів, в яких множина активних сполук присутня в одному фармацевтичному препараті. Велика частина активних сполук, перерахованих нижче,

розкриті в USP Dictionary of US AN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001. Протидіабетичні засоби включають інсулін і похідні інсуліну, такі як, наприклад, Lantus® (див. www.lantus.com) або HMR 1964, швидкодіючі інсуліни [див. патент США 6221633], похідні GLP-1, такі як, наприклад, похідні, розкриті [в міжнародній заявці WO 98/08871 Novo Nordisk A/S], і орально активні гіпоглікемічні активні сполуки.

Орально активні гіпоглікемічні сполуки включають, переважно, сульфонілсечовини, бігуаніди, меглітиніди, оксадіазоліндиніони, тіазоліндиніони, інгібітори глюкозидази, антагоністи глюкагону, агоністи GLP-1, відкривачі калієвого каналу, такі як, наприклад, відкривачі, розкриті [в міжнародних заявках WO 97/26265 і WO 99/03861 фірми Novo Nordisk A/S], сенсibiliзатори інсуліну, інгібітори печінкових ферментів, що беруть участь в стимуляції глюконеогенезу і/або глікогенолізу, модулятори поглинання глюкози, сполуки, які змінюють ліпідний обмін, такі як протигіперліпідемічні активні сполуки і антиліпідемічні активні сполуки, сполуки, які знижують споживання їжі, агоністи PPAR і PXR і активні сполуки, які діють на АТФ-залежний калієвий канал бета-клітин.

В одному варіанті здійснення винаходу, сполуки формули I вводять в комбінації з інгібітором редуктази HMG-CoA, таким як симвастатин, флувастатин, правастатин, ловастатин, аторвастатин, церивастатин, розувастатин.

В одному варіанті здійснення винаходу, сполуки формули I вводять в комбінації з інгібітором абсорбції холестерину, таким як, наприклад, еземілід, тиквезид, памаквезид.

В одному варіанті здійснення винаходу, сполуки формули I вводять в комбінації з агоністом PPAR-гамма, таким як, наприклад, росиглітазон, піоглітазон, JTT-501, G1 262570.

В одному варіанті здійснення винаходу, сполуки формули I вводять в комбінації з агоністом PPAR-альфа, таким як, наприклад, GW 9578, GW 7647.

В одному варіанті здійснення винаходу, сполуки формули I вводять в комбінації зі змішаним агоністом у відношенні PPAR-альфа/гамма, таким як, наприклад, GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, або [описаними в PCT/US 11833, PCT/US 11490, DE 10142734.4].

В одному варіанті здійснення винаходу, сполуки формули I вводять в комбінації з фібратом, таким як, наприклад, фенофібрат, клофібрат, безафібрат.

В одному варіанті здійснення винаходу, сполуки формули I вводять в комбінації з інгібітором MTP, таким як, наприклад, імплітапід, BMS-201038, R-103757.

В одному варіанті здійснення винаходу, сполуки формули I вводять в комбінації з інгібітором абсорбції жовчних кислот [див., наприклад, патент США 6245744 або патент США 6221897], таким як, наприклад, HMR 1741.

В одному варіанті здійснення винаходу, сполуки формули I вводять в комбінації з інгібітором CETP, таким як, наприклад, JTT-705.

В одному варіанті здійснення винаходу, сполуки формули I вводять в комбінації з адсорбентом

полімерних жовчних кислот, таким як, наприклад, холестерин, колезевелам.

В одному варіанті здійснення винаходу, сполуки формули I вводять в комбінації з індуктором рецептору ЛНЩ (LDL) [див. патент США 6342512], таким як, наприклад, HMR1171, HMR1586.

В одному варіанті здійснення винаходу, сполуки формули I вводять в комбінації з інгібітором АС АТ, таким як, наприклад, авасиміб.

В одному варіанті здійснення винаходу, сполуки формули I вводять в комбінації з антиоксидантом, таким як, наприклад, OPC-14117.

В одному варіанті здійснення винаходу, сполуки формули I вводять в комбінації з інгібітором ліпопротеїнази, таким як, наприклад, NO-1886.

В одному варіанті здійснення винаходу, сполуки формули I вводять в комбінації з інгібітором АТФ-цитратліази, таким як, наприклад, SB-204990.

В одному варіанті здійснення винаходу, сполуки формули I вводять в комбінації з інгібітором сквален-синтеази, таким як, наприклад, BMS-188494.

В одному варіанті здійснення винаходу, сполуки формули I вводять в комбінації з антагоністом ліпопротеїну(а), таким як, наприклад, CI-1027 або нікотина кислота.

В одному варіанті здійснення винаходу, сполуки формули I вводять в комбінації з інгібітором ліпази, таким як, наприклад, орлістат.

В одному варіанті здійснення винаходу, сполуки формули I вводять в комбінації з інсуліном.

В одному варіанті здійснення, сполуки формули I вводять в комбінації з сульфонілсечовиною, такою як, наприклад, толбутамід, глібенкламід, гліпізид, гліметірид.

В одному варіанті здійснення, сполуки формули I вводять в комбінації з бігуанідом, таким як, наприклад, метформін.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули I вводять в комбінації з меглітінідом, таким як, наприклад, репаглінід.

В одному варіанті здійснення, сполуки формули I вводять в комбінації з тiazолідиндіоном, таким як, наприклад, троглітазон, циглітазон, піоглітазон, росіглітазон або сполуками, розкритими [в міжнародній заявці WO 97/41097 Dr. Reddy's Research Foundation], зокрема, 5-[[4-[(3,4-дигідро-3-метил-4-оксо-2-хіназолінілметокси)феніл]метил]-2,4-тіазолідиндіоном.

В одному варіанті здійснення, сполуки формули I вводять в комбінації з інгібітором α-глюкозидази, таким як, наприклад, міглітол або акарбоза.

В одному варіанті здійснення, сполуки формули I вводять в комбінації з активною сполукою, яка діє на АТФ-залежний калієвий канал бета-клітин, таким як, наприклад, толбутамід, глібенкламід, гліпізид, гліметірид або репаглінід.

В одному варіанті здійснення, сполуки формули I вводять в комбінації з більше, ніж одною з вищезазначених сполук, наприклад, в комбінації з сульфонілсечовиною і метформіном, сульфонілсечовиною і акарбозою, репаглінідом і метформіном, інсуліном і сульфонілсечовиною, інсуліном і метформіном, інсуліном і троглітазоном, інсуліном і ловастатином і т.д.

В іншому варіанті здійснення, сполуки формули I вводять в комбінації з модуляторами CART [див. "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558], антагоністами NPY (наприклад, гідрохлорид N-{4-[(4-амінохіназолін-2-іламіно)метил]циклогексилметил}нафталін-1-сульфонамід (CGP71683A)), агоністами MC4 (наприклад, N-[2-(3a-бензил-2-метил-3-оксо-2,3,3a,4,6,7-гексагідропіразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-1-(4-хлорфеніл)-2-оксоетил]-1-аміно-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-карбоксамід [WO 01/91752]), антагоністами орексину (наприклад, гідрохлорид 1-(2-метилбензоксазол-6-іл)-3-[1,5]нафтиридин-4-ілсечовини [SB-334867-A]), агоністами H3 (наприклад, сіль щавлевої кислоти 3-циклогексил-1-(4,4-диметил-1,4,6,7-тетрагідромідазо[4,5-с]піридин-5-іл)пропан-1-ону [WO 00/63208]); агоністами TNF, антагоністами CRF (наприклад, [2-метил-9-(2,4,6-триметилфеніл)-9H-1,3,9-триазафлуорен-4-іл]дипропіламін [WO 00/66585]), антагоністами CRF BP (наприклад, урокортин), агоністами урокортину, агоністами β3 (наприклад, гідрохлорид 1-(4-хлор-3-метансульфонілметилфеніл)-2-[2-(2,3-диметил-1H-індол-6-ілокси)етіламіно]етанолу [WO 01/83451]), агоністами MSH (меланоцитстимулюючий гормон), агоністами CCK-A (наприклад, сіль трифтороцтової кислоти {2-[4-(4-хлор-2,5-диметоксифеніл)-5-(2-циклогексилетил)тіазол-2-ілкарбамоїл]-5,7-диметиліндол-1-іл}оцтової кислоти [WO 99/15525]); інгібіторами повторного поглинання серотоніну (наприклад, дексфенфлурамін), змішаними серотонінергічними і норадренергічними сполуками [наприклад, WO 00/71549], агоністами 5HT (наприклад, сіль щавлевої кислоти 1-(3-етилбензофуран-7-іл)піперазину [WO 01/09111]), агоністами бомбезину, антагоністами галаніну, гормоном росту (наприклад, людський гормон росту), сполуками, що вивільняють гормон росту трет-бутил 6-бензилокси-1-(2-діізопропіламіноетилкарбамоїл)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбоксилат [WO 01/85695]), агоністами TRH [див., наприклад, європейський патент 0462884], відщеплюючими модуляторами протеїну 2 або 3, агоністами лептину [див., наприклад, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881], агоністами DA (бромокриптин, допрексин), інгібіторами ліпази/амілази [наприклад, WO 00/40569], модуляторами PPAR [наприклад, WO 00/78312], модуляторами RXR або агоністами TR β.

В одному варіанті здійснення винаходу, іншою активною сполукою є лептин; [див., наприклад, "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Frahbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622].

В одному варіанті здійснення, іншою активною сполукою є дексамфетамін або амфетамін.

В одному варіанті здійснення, іншою активною сполукою є фенфлурамін або дексфенфлурамін.

В іншому варіанті здійснення, інша активна

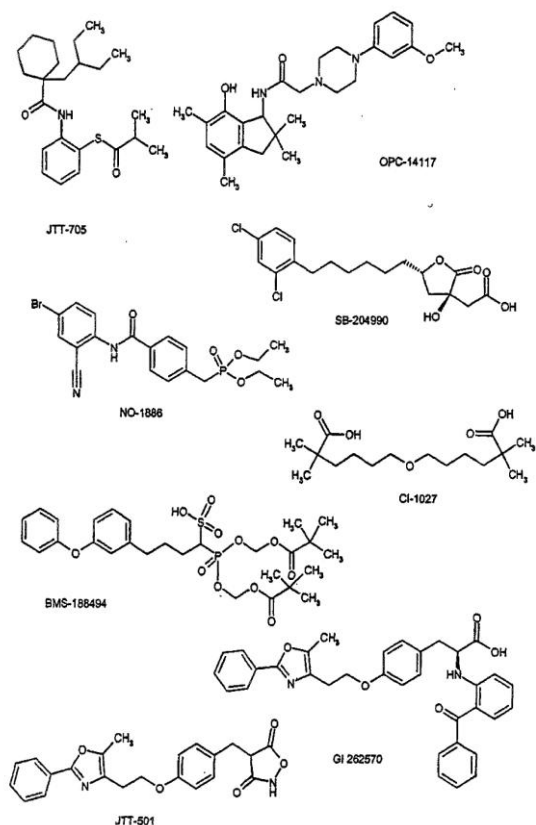
сполука являє собою сибутрамін.

В одному варіанті здійснення, інша активна сполука являє собою орлістат.

В одному варіанті здійснення, інша активна сполука являє собою мазіндол або фентермін.

В одному варіанті здійснення, сполуки формули I вводять в комбінації з дієтичними волокнистими матеріалами, переважно нерозчинними дієтичними волокнистими матеріалами [див., наприклад, carob/Caromax® (Zunft H. J.; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6]. Caromax являє собою каробвмісний продукт від Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main. Комбінація з Caromax® можлива в одному препараті або при роздільному введенні сполук формули I і Caromax®. Крім того, Caromax® може бути введений в формі харчових продуктів, таких як, наприклад, у вигляді хлібопекарних виробів або концентратів мюслі.

Очевидно, що будь-яка відповідна комбінація сполук винаходу з однією або декількома з вищезазначених сполук і необов'язково однією або декількома іншими фармакологічно активними речовинами розглядається як така, що підпадає під захист, який забезпечується даним винаходом.



Крім того, даний винахід відноситься до застосування сполук формули I і їх фармацевтичних композицій як лігандів для рецепторів PPAR. Ліганди для рецептора проліфератора пероксисом згідно з винаходом є відповідними для використання як агоністи або антагоністи рецептора PPAR.

Рецептори, що активуються проліфератором пероксисом (PPAR), можуть бути поділені на три

підтипи - PPAR $\alpha$ , PPAR $\delta$  і PPAR $\gamma$ . Вищезгадані підтипи кодуються різними генами (Motojima, Cell Structure and Function, 18:267-277, 1993). Крім того, існує два ізоформи PPAR $\gamma$ : PPAR $\gamma$ 1 і  $\gamma$ 2. Ці два білки розрізняються 30-ими амінокислотами з кінцевою NH<sub>2</sub>-групою, і являють собою результат альтернативного використання промоторів і відмінності сплайсингу мРНК (Vidal-Puig, Jimenez, Linan, Lowell, Hamann, Hu, Spiegelman, Flier, Moller, J. Clin. Invest., 97:2553-2561, 1996).

Біологічні процеси, що PPAR-модулюються, являють собою процеси, які модулюються рецепторами або комбінаціями рецепторів, які взаємодіють з лігандами рецептора PPAR, описаними в даному патенті. Ці процеси включають, наприклад, транспорт ліпідів в плазмі і катаболізм жирних кислот, регуляцію чутливості до інсуліну і рівнів глюкози в крові, у відповідь на гіпоглікемію/гіперінсулінізм (викликані, наприклад, функціональними розладами бета-клітин підшлункової залози, інсулінсекретуючими пухлинами і/або аутоімунною гіпоглікемією внаслідок аутоантитіл проти інсуліну, рецептора інсуліну або аутоантитіл, що мають стимулюючу дію на бета-клітини підшлункової залози), диференціювання макрофагів, що приводить до утворення атеросклеротичних бляшок, до запальних реакцій, канцерогенезу, гіперплазії або диференціюванню адипоцитів.

Ожиріння являє собою надмірне накопичення жирової тканини. Останні дослідження в цій області показали, що PPAR $\gamma$  грає центральну роль в експресії генів і диференціюванні адипоцитів. Поява надмірної жирової тканини пов'язана з розвитком серйозних порушень, таких як, наприклад, інсуліннезалежний цукровий діабет (ІНЦД), гіпертензія, порушення коронарних артерій, гіперліпідемія, ожиріння і деякі злоякісні синдроми. Адипоцити можуть, шляхом утворення фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) і інших молекул, також впливати на гомеостаз глюкози. Інсуліннезалежний цукровий діабет (ІНЦД) або діабет типу II являє собою більш поширену форму діабету. Близько 90-95% пацієнтів з гіперглікемією страждають від цієї форми хвороби. Те, що відповідає ІНЦД, то це безсумнівно - зменшення маси бета-клітин підшлункової залози, ряд різних порушень секреції інсуліну або зниження чутливості до інсуліну тканини. Симптоми цієї форми діабету включають слабкість, часте сечовипускання, спрагу, розпльовуваний зір, часті інфекції і повільне загоєння ран, діабетичне ураження нервів і хвороби нирок.

Резистентність по відношенню до метаболічних впливів інсуліну - одна з основних ознак інсуліннезалежного діабету (ІНЦД). Інсулінорезистентність характеризується зниженням поглинання глюкози і перетворенням глюкози в чутливих до інсуліну органах-мішенях, таких як, наприклад, адипоцити і скелетні м'язи, і зниженням інгібування глюконеогенезу в печінці. Функціональна недостатність інсуліну і відсутність придушення глюконеогенезу інсуліном в печінці веде до гіперглікемії в стані голодування. Панкреатичні бета-клітини компенсують інсулінорезистентність підвищеною секрецією інсуліну. Однак, бета-клітини виявляються не здатними підтримувати цей високий рівень секреції інсуліну, внаслідок чого глюкозоіндукована

секреція інсуліну меншає, що приводить до погіршення гомеостазу глюкози і, зрештою, до розвитку явного діабету. Гіперінсулінемія також пов'язана з інсулінорезистентністю, гіпертригліцеридемією і підвищеними концентраціями ліпопротеїнів низької щільності в плазмі крові. Інсулінорезистентність і гіперінсулінемія в поєднанні з вищезгаданими метаболічними порушеннями називають "синдром Х", і цей синдром Х тісно пов'язаний із збільшенням ризику розвитку гіпертензії і порушень коронарних артерій.

Метформін відомий фахівцям в даній області як засіб для лікування діабету у людей [патент США №3174901]. Основна дія метформіну спрямована на зниження утворення глюкози в печінці. Як відомо, Троглітазон® діє, передусім, шляхом поліпшення здатності тканини скелетних м'язів до взаємодії з інсуліном і поглинання глюкози. Відомо, що комбінована терапія з використанням метформіну і Троглітазону може бути використана для лікування порушень, що асоціюються з діабетом. (DDT 3:79-88, 1998). Було виявлено, що активатори PPAR $\gamma$ , зокрема, Троглітазон®, перетворюють злоякісну тканину в ліпосаркомі (жирові пухлини) в нормальні клітини (PNAS 96:3951-3956, 1999). Крім того, було висловлене припущення, що активатори PPAR $\gamma$  можуть бути корисними для лікування пухлини молочної залози і раку кишечника (PNAS 95:8806-8811, 1998, Nature Medicine 4:1046-1052, 1998).

Крім того, активатори PPAR $\gamma$ , такі як, наприклад, Троглітазон®, також були використані для лікування синдрому полікістозу яєчників (PCO). Цей синдром, який трапляється у жінок, характеризується хронічним припиненням овуляції і гіперандрогінією. Жінки з вищезгаданим синдромом часто також страждають інсулінорезистентністю і мають підвищений ризик розвитку інсуліннезалежного цукрового діабету (Dunaif, Scott, Finegood, Quintana, Whitcomb, J. Clin. Endocrinol. Metab., 81:3299, 1996). Крім того, недавно було виявлено, що активатори PPAR $\gamma$  збільшують утворення прогестерону і інгібують стероїдогенез в гранулярних клітинних культурах і, тому, можуть бути застосовані для лікування клімаксу [патент США № 5814647, Urban et al., 29 September 1998; B. Lork et al., Journal of Endocrinology, 159, 429-39, 1998]. Клімакс визначають як синдром ендокринних, соматичних і фізіологічних змін, які відбуваються у жінок в кінці репродуктивної фази.

Пероксисоми являють собою клітинні органели, залучені до контролю окислювально-відновного потенціалу і окислювального стресу в клітинах, беручи участь в метаболізмі великого числа субстратів, таких як, наприклад, пероксид водню. Ряд порушень пов'язаний з окислювальним стресом. Так, наприклад, запальні реакції на ураження тканини, патогенез емфіземи, ураження органу (удар), що асоціюється з ішемією, індуковане доксорубіцином ураження серця, викликане лікарським засобом гепатотоксичність, атеросклероз і ураження печінки, викликане гіпероксцією; в кожному випадку пов'язані з утворенням реакційноздатного кисневого вільного радикала і змінами відновної здатності клітини. У зв'язку з цим, було висловлене припущення, що активатори PPAR $\alpha$

регулюють, зокрема, окислювально-відновний потенціал і окислювальний стрес в клітинах і можуть бути використані для лікування вищезгаданих порушень (Poynter et al., J. Biol. Chem. 273, 32833-41, 1998).

Крім того, було виявлено, що агоністи PPAR $\alpha$  інгібують NF $\kappa$ B-опосередковану транскрипцію і, тим самим, модулюють різні запальні реакції, такі як, наприклад, ферментативні шляхи індукованих синтаз оксиду азоту (NOS) і циклооксигенази-2 (COX-2) (Pineda-Torra, I. et al., 1999, Curr. Opinion in Lipidology, 10, 151-9) і, тому, можуть бути використані для терапевтичних втручань у велике число різних запальних захворювань і інших патологічних станів (Colville-Nash et al., Journal of Immunology, 161, 978-84, 1998; Staels et al., Nature, 393, 790-3, 1998). Проліфератори пероксисом активують PPAR, які, в свою чергу, діють як фактори транскрипції і викликають диференціювання, ріст клітин і проліферацію пероксисом. Також передбачається, що активатори PPAR грають роль в гіперплазії і карцерогенезі і змінюють ферментативні характеристики клітин тварин, таких як, наприклад, клітини гризунів; однак, вищезгадані активатори PPAR, мабуть, надають тільки мінімальні негативні впливи на людські клітини (Green, Biochem. Pharm. 43(3):393, 1992). Активація PPAR веде до швидкого збільшення гамма-глутамілтранспептидази і -каталази.

PPAR $\alpha$  активується низкою середньоланцюгових жирних кислот і довголанцюгових жирних кислот і залучається до стимуляції  $\beta$ -окислення жирних кислот в тканинах, таких як тканини печінки, серця, скелетних м'язів і бура жирова тканина. [Issemann and Green, *ibid.*; Beck et al., Proc. R. Soc. Lond. 247:83-87, 1992; Gottlicher et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4653-4657, 1992]. Фармакологічні активатори PPAR $\alpha$ , такі як, наприклад, фенофібрат, клофібрат, генфіброзил і безафібрат, також беруть участь в значному зниженні рівнів тригліцеридів в плазмі і помірного зниженні рівнів холестеринліпопротеїнів низької щільності, і їх використовують, зокрема, для лікування гіпертригліцеридемії, гіперліпідемії і ожиріння. Відомо, що PPAR $\alpha$  також залучені до запальних розладів (Schoonjans, K., Current Opinion in Lipidology, 8, 159-66, 1997).

Людський ядерний рецептор PPAR $\delta$  був клонований з банку кДНК людських клітин остеосаркоми і повністю [описаний в A. Schmidt et al., Molecular Endocrinology, 6:1634-1641 (1992)]. Зміст цієї статті входить складовою частиною в опис даної патентної заявки як посилання. Можна указати на те, що в літературі PPAR $\delta$  також називають PPAR $\beta$  і NUC1, проте, кожна з вищезгаданих назв відноситься до одного і того самого рецептору. Так, в A. Schmidt et al., Molecular Endocrinology, 6:1634-1641, 1992, наприклад, рецептор називають NUC1. PPAR $\delta$  виявлений як в ембріональній, так і в тканині дорослого індивідуума. Є повідомлення про те, що цей рецептор залучений до регуляції експресії деяких жир-специфічних генів і, тому, грає роль в процесі адипогенезу (Amri, E. et al., J. Biol. Chem. 270, 2367-71, 1995).

Відомо, що атеросклеротичні порушення ви-

кликаються рядом факторів, такими як, наприклад, гіпертензія, діабет, низькі концентрації ліпопротеїнів високої щільності (ЛВЩ) і високі концентрації ліпопротеїнів низької щільності (ЛНЩ). Крім зниження ризиків шляхом впливу на концентрацію плазменних ліпідів і інші фактори ризику, агоністи PPAR $\alpha$  володіють прямими атерозахисними діями (Frick, M.H. et al., 1997, *Circulation* 96:2137-2143, de Faire et al., 1997, *Cardiovasc. Drugs Ther.* 11 Suppl. 1:257-63).

Нещодавно було встановлено, що агоністи PPAR $\delta$  є корисними для збільшення рівня ЛВЩ (HDL) і, тому, можуть бути використані для лікування атеросклеротичних порушень [Leibowitz et al., WO/9728149]. Атеросклеротичні порушення включають судинні розлади, ішемічну хворобу серця, цереброваскулярні порушення і порушення периферичних судин. Ішемічна хвороба серця включає смерть від ішемічної хвороби серця, інфаркт міокарда і коронарну реваскуляризацію. Цереброваскулярні захворювання включають ішемічний і геморагічний інфаркти і скороминущі порушення мозкового кровообігу.

Підтипи PPAR $\gamma$  залучені до активації диференціювання адипоцитів і не грають ніякої ролі в стимуляції проліферації пероксисом в печінці. Активация PPAR $\gamma$  сприяє диференціюванню адипоцитів шляхом активування експресії адипоцитспецифічного гена [Lehmann, Moore, Smith-Oliver, Wilkison, Willson, Kliewer, J. Biol. Chem., 270:12953-12956, 1995]. Послідовності ДНК підтипів PPAR $\gamma$  [описані в Elbrecht et al., BBRC 224; 431-437 (1996)]. Хоча проліфератори пероксисом, включаючи фібрати і жирні кислоти, активують транскрипційну активність PPAR, тільки похідні простагландину J<sub>2</sub>, такі як метаболіт арахідонової кислоти 15-дезоксидельта<sup>12</sup>, 14-простагландин J<sub>2</sub> (15d-PGJ<sub>2</sub>), були ідентифіковані як природні ліганди, специфічні для підтипу PPAR $\gamma$ , який також зв'язується з тiazолідиндіонами. Цей простагландин активує PPAR $\gamma$ -залежний адипогенез, але активує PPAR $\alpha$  тільки при високих концентраціях [Formann, Tontonoz, Chen, Brun, Spiegelman, Evans, Cell, 83:803-812, 1995; Kliewer, Lenhard, Wilson, Patel, Morris, Lehmann, Cell, 83:813-819, 1995]. Це додатково вказує на те, що підтипи сімейства PPAR розрізняються по своїй фармакологічній реакції на ліганди.

Виходячи з цього, можна зробити висновок, що сполуки, які активують PPAR $\alpha$  або обидва, PPAR $\alpha$  і PPAR $\gamma$ , повинні бути ефективними гіпотригліцеридемічними лікарськими засобами, які можуть бути використані для лікування атеросклероз-асоційованої дисліпідемії, інсуліннезалежного цукрового діабету, синдрому X [Staels, B. et al., *Curr. Pharm. Des.*, 3 (1), 1-4 (1997)] і сімейної комбінованої гіперліпідемії (FCH). Синдром X являє собою синдром, який характеризується початковою інсулінрезистентною стадією, яка викликає гіперінсулінемію, дисліпідемію і зниження толерантності до глюкози, і яка може прогресувати в інсуліннезалежний цукровий діабет (діабет типу II), що характеризується гіперглікемією. FCH характеризується гіперхолестеринемією і гіпертригліцеридемією в одного і того ж пацієнта і в одній і тій са-

мій сім'ї.

Даний винахід відноситься до сполук формули I, відповідних для модуляції рецепторів PPAR, і для ряду інших подібних фармацевтичних застосувань.

Сполуки формули I є відповідними, зокрема, для лікування дисліпідемії, інсулінрезистентності, діабету I типу і II типу, порушення толерантності до глюкози, синдрому X, ожиріння, порушень, пов'язаних з підвищеним споживанням їжі, тромбозів, запалень, кардіоміопатії і для захисту бета-клітин і захисту проти окислення жирних кислот [див., наприклад, Jean-Charles Fruchart, Bart Staels and Patrick Duriez: PPARs, Metabolic Disease and Atherosclerosis, Pharmacological Research, Vol.44, No.5, 2001; Sander Kersten, Beatrice Desvergne & Walter Wahli: Roles of PPARs in health and disease, NATURE, VOL 405, 25 MAY 2000; Ines Pineda Torra, Giulia Chinetti, Caroline Duval, Jean-Charles Fruchart and Bart Staels: Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice, *Curr Opin Lipidol* 12: 2001,245-254].

Активність сполук випробовували таким чином:

Для аналізу ефективності речовин, які зв'язуються з людським PPAR $\alpha$ , активуючи його агоністичним способом, використовують стабільну трансфіковану клітинну лінію HEK (HEK= нирка людського ембріона), позначену тут як "чиста клітинна лінія PPAR $\alpha$ ".

Активність агоністів PPAR $\alpha$  визначають у випробуванні, яке триває протягом 3 днів:

Чисту клітинну лінію PPAR $\alpha$  культивують аж до 80% злиття в DMEM середовищі (модифіковане за способом Дульбекко середовище Ігла) (#41965-039, Life Technologies) з нижченаведеними добавками: 10% cs-FCS (фетальна теляча сироватка, #SH-30068.03, Hyclone), антибіотики (0,5мг/мл цеозин [#R250-01, Invitrogen], 0,5мг/мл G418 [#10131-019, Life Technologies], 1% розчин пеніциліну, стрептоміцину [#15140-031, Life Technologies]) і 2мМ L-глутаміну (#25030-032, Life Technologies). Культивування здійснюють в стандартних флаконах для клітинних культур (#33111, Becton Dickinson) в інкубаторі для клітинних культур при 37°C і 5% CO<sub>2</sub>. 80% конфлюентних клітин промивають один раз 30мл 3ФР (#14190-094, Life Technologies), обробляють 2мл розчину трипсину (#25300-054, Life Technologies) при 37°C протягом 2хв., поглинають в 5мл середовища, описаного вище, і підраховують в цитометрі. Після розбавлення до концентрації 50000клітин/мл, у кожному разі 100000 клітин висівають в кожну ямку 96-ямкового титраційного мікропланшету, що має ямки з прозорим пластмасовим дном (#3610, Corning Costar). Планшети інкубують в інкубаторі для клітин при 37°C і 5% CO<sub>2</sub> протягом 24 годин.

Агоністи PPAR $\alpha$ , що підлягають випробуванню, розчиняють в ДМСО (DMSO) при концентрації 10мМ. Цей початковий розчин розбавляють в DMEM середовищі, вільному від Фенолового червоного (#21063-029, Life Technologies), до якого були додані 5% cs-ФТС (cs-FCS) (#SH-30068.03, Hyclone), 2мМ L-глутаміну (#25030-032, Life Technologies) і антибіотики, вже описані вище при "посіві клітин" (цеозин, G418, пеніцилін і стрепто-

міцин).

Підлягаючі випробуванню речовини звичайно випробовують при 11 різних концентраціях (10мкМ; 3,3мкМ; 1мкМ; 0,33мкМ; 0,1мкМ, 0,033мкМ; 0,01мкМ; 0,0033мкМ; 0,001мкМ, 0,00033мкМ і 0,0001мкМ.). Більш сильнодіючі сполуки випробовують в діапазонах концентрацій від 1мкМ до 10пМ або від 100нМ до 1пМ. З кожної ямки аспірацією повністю видаляють середовище чистої клітинної лінії PPAR $\alpha$ , висіяної на день 1, і відразу, до клітин додають речовини, що випробовуються, розбавлені в середовищі. Розбавлення і додання речовин можна здійснювати, використовуючи автоматичний пристрій (Beckman Biomek 2000). Кінцевий об'єм речовин, що випробовуються, розбавлених в середовищі, становить 100мкл на ямку 96-ямкового планшета. Концентрація ДМСО (DMSO) в пробі завжди нижче за 0,1% об./об. для того, щоб запобігти цитотоксичному впливу розчинника.

Для демонстрації того, що аналіз працює в кожному окремому планшеті, в кожний планшет додають стандартний агоніст PPAR $\alpha$ , який також розчиняють до 11 різних концентрацій. Планшети, що випробовуються, інкубують в інкубаторі при 37°C і 5% CO<sub>2</sub> протягом 24 годин.

Клітини рецептора PPAR $\alpha$ , оброблені речовинами, що випробовуються, видаляють з інкубатора і заморожують при -20°C протягом 1 години, щоб поліпшити лізис клітин. Після завершення відтавання планшетів (відтавання при кімнатній температурі протягом принаймні 30хв.) в кожен ямку вносять піпеткою 50мкл буфера 1 (Luc-Screen kit #LS1000, PE Biosystems Tropic) і потім переносять в прилад для вимірювання люмінесценції, обладнаний пристроєм для внесення піпеткою (Luminoscan Ascent, LabSystems). Реакцію люцеферазу в приладі для вимірювання починають, вносячи піпеткою 50мкл буфера 2 (Luc-Screen kit #LS1000, PE Biosystems Tropic) в кожен ямку 96-ямкового планшета. Додання буфера в індивідуальну ямку здійснюють через визначені і рівні інтервали часу, слідуючи інструкціям виробника (LabSystems). Всі проби вимірюють точно через 16 хвилин після додання буфера 2. Час вимірювання становить 10сек. на пробу.

Наближені дані, одержані на приладі для вимірювання люмінесценції, експортують в файл Microsoft Excel. Криві залежності доза-активності і значення EC<sub>50</sub> розраховують, використовуючи програму XL.Fit відповідно до інструкцій виробника (IDBS).

Результати по активності сполук формули I згідно з винаходом приводяться в таблиці I, представлений нижче:

Таблиця 1

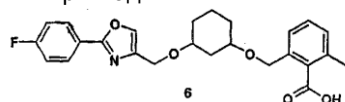
Приклад №	PPAR $\alpha$ EC <sub>50</sub> [нМ]
I	1
II	0,3
IV	0,3
VII	4
X	0,5
XIX	16
XXIV	0,9
XXV	13
XXVIII	14

XXIX	32
XXXII	0,97
XXXIV	0,82
XXXVI	0,62
XXXVIII	0,57
XLI	0,6
XLIII	0,58
XLIV	0,93
XLV	10
XLVI	0,56
XLVII	1,1

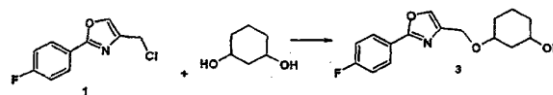
З таблиці 1 слідує, що сполуки формули I згідно з винаходом активують рецептор PPAR $\alpha$ , тим самим, здійснюючи, аналогічно клінічно використовуваним фібратам, зниження концентрації тригліцеридів в організмі [див., наприклад, J.-Ch. Fruchard et al.: PPARs, Metabolic Disease and Atherosclerosis, Pharmacological Research, Vol.44, No.5, 2001; S. Kersten et al.: Roles of PPARs in health and disease, NATURE, VOL 405, 25 MAY 2000; I. Pineda et al.: Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice, Curr Opin Lipidol 12: 2001, 245-254].

Приклади, приведені нижче, служать для ілюстрації винаходу, але жодним чином не обмежують його. Виміряні температури плавлення або температури розкладання (т.пл.) є нескоригованими і, загалом, залежать від швидкості нагрівання.

#### Приклад I

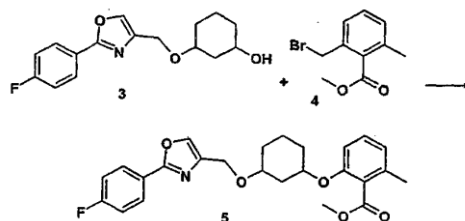


3-[2-(4-Фторфеніл)оксазол-4-ілметокси]циклогексанол 3



При охолодженні льодом спочатку 2,25г 80-процентної суспензії гідриду натрію і потім 5,8г 1,3-циклогександіолу додають до суміші 50мл диметилформаміду і 50мл тетрагідрофурану. Суміш перемішують при близько 25°C протягом 3 годин. Потім додають 10,5г 4-хлорметил-2-(4-фторфеніл)оксазолу (1), суміш нагрівають при 70°C і хід реакції контролюють тонкошаровою хроматографією. Після завершення реакції суміш виливають в суміш води з льодом і екстрагують етилацетатом. Органічну фазу відділяють, сушать і концентрують і залишок очищають на силікагелі флеш-хроматографією (етилацетат/н-гептан=1:1). Остання операція приводить до одержання спирту 3 у вигляді масла. C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>FO<sub>3</sub> (291,33). МС (MS) (з електророзпилювальною іонізацією, EPI (ESI)): 292 (M+H<sup>+</sup>).

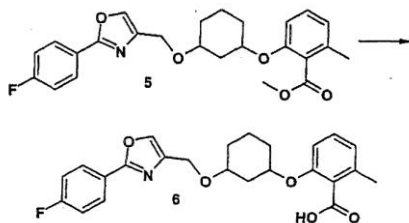
Метил 2-{3-[2-(4-фторфеніл)оксазол-4-ілметокси]циклогексаноїл}-6-метилбензоат 5



При охолодженні льодом 0,3г суспензії (80%) гідриду натрію вводять в суміш 10мл диметилформаміду і 20мл тетрагідрофурану. Потім додають 1г спирту 3 в 5мл тетрагідрофурану і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім додають 0,8г броміду 4 і суміш перемішують при кімнатній температурі і при контролі ТШХ протягом 3-5 годин доти, поки перетворення, по суті, не завершиться. Суміш виливають в суміш води з льодом і неодноразово екстрагують етилацетатом, органічну фазу промивають невеликою кількістю води, сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску, і залишок очищають, хроматографією на силікагелі (етилацетат:н-гептан=1:2). Одержують метиловий ефір 5 у вигляді масла.

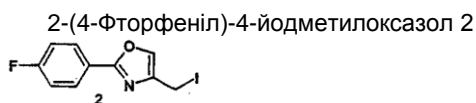
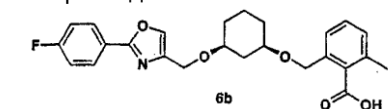
$C_{26}H_{28}FNO_5$  (453,52) MC (EPI): 454 ( $M+H^+$ ).

2-{3-[2-(4-Фторфеніл)оксазол-4-ілметокси]циклогексилокси}-6-метилбензойна кислота 6



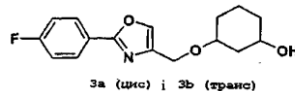
2г складного ефіру 5 кип'ятять із зворотним холодильником в 150мл трет-бутанолу і 24мл 50-процентного водного розчину гідроксиду калію протягом 6 годин. 4/5 бутанолу видаляють при зниженому тиску і суміш розбавляють водою і підкисляють при охолодженні льодом. Продукт екстрагують дихлорметаном, сушать над сульфатом натрію і концентрують при зниженому тиску, одержуючи, фільтрацією залишку через силікагель ( $CH_2Cl_2/MeOH=20:1$ ), кислоту 6.  $C_{25}H_{26}FNO_5$  (432,42) MC (EPI): 433 ( $M+H^+$ ).

Приклад II



При 120°C 31г (123ммоль) п-фторбензаміду і 33г (123ммоль) 1,3-дихлорацетону перемішують за відсутності розчинника протягом 2-х годин. Після охолодження до кімнатної температури продукт розчиняють в 250мл етилацетату. Одержаний розчин розбавляють 400мл н-гептану і промивають 3 рази насиченим розчином NaCl. Органічну фазу фільтрують через 250мл силікагелю і потім шар осаду на фільтрі промивають 200мл суміші н-гептан/етилацетат (4:1). Розчинник відганяють, одержуючи 4-хлорметил-2-(4-фторфеніл)оксазол 1 у вигляді неочищеного продукту. Одержаний продукт розчиняють в 650мл ацетону і потім додають 90г NaI. Потім суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 16 годин, потім велику частину розчинника видаляють і твердий залишок суспендують в 200мл суміші н-гептан/етилацетат

(1:1) і фільтрують через 200мл силікагелю. Осад промивають 500мл суміші н-гептан/етилацетат (1:1) і органічну фазу концентрують. При концентруванні йодид 2 починає кристалізуватися у вигляді білих кристалів. ТШХ (н-гептан/етилацетат (6:1)  $R_f=0,4$  для 2 і  $R_f=0,35$  для 1.  $C_{10}H_7FINO$  (303,08) MC (EPI): 304 ( $M+H^+$ ).

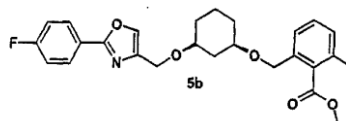


10,8г (93,1ммоль) цис/транс-1,3-циклогександіолу і 15,4г (61,8ммоль) оксиду дибутилолова нагрівають в 800мл толуолу з відгонкою води протягом 5 годин. 400мл толуолу відганяють і потім суміші дають можливість охолотитися до кімнатної температури і потім, послідовно, додають 280мл безводного ДМФА, 15г (49,5ммоль) 2 і 12,7 г (80,1ммоль) сухого CsF. Гетерогенну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин (ТШХ контроль за початковою речовиною 2). Додають 200мл етилацетату і суміш промивають три рази насиченим розчином NaCl. Органічну фазу фільтрують через 150мл силікагелю і концентрують. Після додання суміші н-гептан/етилацетат (6:1) залишок кристалізується. Додаткова перекристалізація з суміші н-гептан/етилацетат дає продукт 3а (суміш цис-енантіомерів). Суміш транс-енантіомерів 3b одержують з маточного розчину після концентрування і хроматографії. ТШХ н-гептан/етилацетат (1:1).  $R_f$  3а (цис)=0,2,  $R_f$  3b (транс)=0,3.  $C_{16}H_{18}FNO_3$  (291,33) MC (EPI): 292 ( $M+H^+$ ).

Пару енантіомерів 3а розділяють хіральною ВЕРХ. Спочатку елюється правообертальний (+)-енантіомер (+)3а, а потім лівообертальний (-)-енантіомер (-)3а (Chiralpak AD 250×4,6; ацетонітрил/метанол (9:1)).

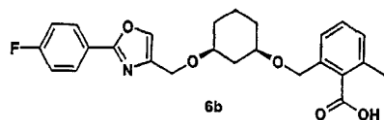
Абсолютна стереохімія була встановлена рентгеноструктурним аналізом складного ефіру камфорної кислоти, окремих діастереомерів 3.

Метил цис-2-(3-(2-(4-фторфеніл)оксазол-4-ілметокси)циклогексилокси)-метил-6-метилбензоат 5b



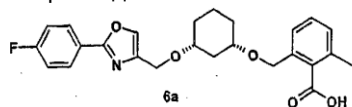
1,05г (3,6ммоль) (-)3а, 1,3г (5,4ммоль) 4 і 130мг KI розчиняють в 12мл безводного ДМФА. Додають 140мг (5,7ммоль) 95% NaH і потім суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Щоб досягнути більш високих виходів відносно початкової речовини (-)3а, ще 2 рази, додають таку ж кількість 4 і NaH і суміш, в кожному випадку, перемішують протягом 1 години. Потім суміш витримують протягом ночі. Реакційний розчин розбавляють 150мл етилацетату і виливають в 50мл води. Суміш промивають ще 2 рази розчином NaCl і потім органічну фазу фільтрують через силікагель і концентрують, і залишок очищають флеш-хроматографією (н-гептан/етилацетат, 1:1). Це дає 5b у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини. ТШХ н-гептан-етилацетат (1:1).  $R_f=0,5$ .  $C_{26}H_{28}FNO_5$  (453,52) MC (EPI): 454 ( $M+H^+$ ).

(+)-цис-2-(3-(2-(4-Фторфеніл)оксазол-4-ілметокси)циклогексилоксиметил)-6-метилбензойна кислота 6b



4,2г (9,2ммоль) 5b розчиняють в 120мл трет-БуОН. Додають 50мл 50% водного КОН і потім суміш кип'яють при 100°C протягом 24 годин. Для обробки суміші дають можливість охолотитися і потім розбавляють 100мл етилацетату. Водну фазу злегка підкисляють додаванням 2N водної НСІ і екстрагують ще 2 рази 100мл етилацетату. Органічну фазу сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують і концентрують і залишок очищають флеш-хроматографією (метиленхлорид/метанол/концентрований аміак, 30/5/1). Це дає 6b у вигляді білої аморфної твердої речовини. ТШХ (метиленхлорид/метанол/концентрований аміак, 30/5/1).  $R_f=0,3$ . Перекристалізація з толуолу.  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FNO}_5$  (432,42) МС (EPI): 433 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

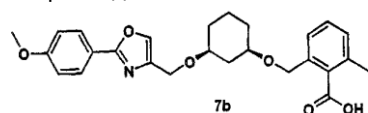
Приклад III



(-)-цис-2-[3-[2-(4-Фторфеніл)оксазол-4-ілметокси]циклогексилоксиметил]-6-метилбензойна кислота 6a

(+)3a і метил 2-бромметил-6-метилбензоат 4 дають, аналогічно прикладу 1, продукт 6a молекулярної маси 432,42 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FNO}_5$ ); МС (EPI): 433 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

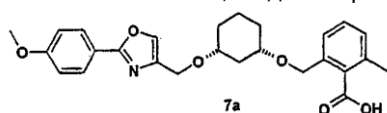
Приклад IV



цис-2-(3-(2-(4-Метоксифеніл)оксазол-4-ілметокси)циклогексилоксиметил)-6-метилбензойна кислота 7b

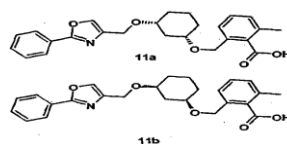
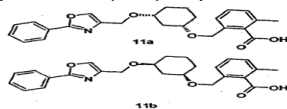
170мг (0,39ммоль) 6b нагрівають в 4мл 5,6М розчину  $\text{NaOMe}/\text{MeOH}$  при температурі масляної бані 120°C протягом 20 годин. Додають етилацетат і 2N  $\text{HCl}$  і потім суміш піддають обробці, аналогічно синтезу 6b. Це дає 7b у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини. ТШХ: (метиленхлорид/метанол/ концентрований аміак, 30/5/1).  $R_f=0,3$ .  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_6$  (451,52) МС (EPI): 452 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Таким же чином, 6a дає стереоізомерний 7a:

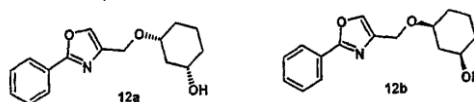


ТШХ: (метиленхлорид/метанол/концентрований аміак, 30/5/1).  $R_f=0,3$ .  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_6$  (451,52) МС (EPI): 452 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Приклад V (11a) і Приклад VI (11b)



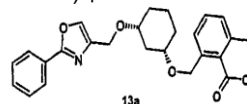
цис-3-(2-Фенілоксазол-4-ілметокси)циклогексанол 12a,b



1,3-Циклогександіол і 4-йодметил-2-фенілоксазол дають рацемат 12 молекулярної маси 273,33 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ ); МС (EPI): 274 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

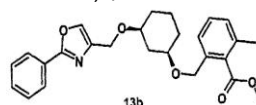
Енантіомери розділяють методом ВЕРХ на хіральній колонці. Спочатку елюють. (+)-енантіомер 12a, потім (-)-енантіомер 12b (Chiralpak OD 250x4,6; н-гептан:етанол:ацетонітрил = 110:2:1+0,05% трифтороцтова кислота).

Метил цис-2-метил-6-[3-(2-фенілоксазол-4-ілметокси)циклогексилокси-метил]бензоат 13a



12a і метил 2-бромметил-6-метилбензоат дають 13a молекулярної маси 435,52 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ ); МС (EPI): 436 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Метил цис-2-метил-6-[3-(2-фенілоксазол-4-ілметокси)циклогексилокси-метил]бензоат 13b



12b і метил 2-бромметил-6-метилбензоат дають 13b молекулярної маси 435,52 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ ); МС (EPI): 436 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

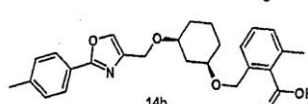
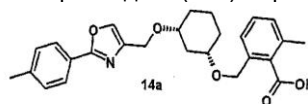
цис-2-Метил-6-[3-(2-фенілоксазол-4-ілметокси)циклогексилоксиметил] бензойна кислота 11a

Гідроліз 13a дає 11a молекулярної маси 421,50 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ ); МС (EPI): 422 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

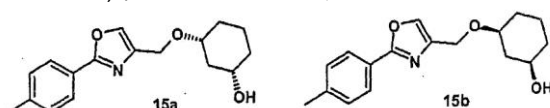
цис-2-Метил-6-[3-(2-фенілоксазол-4-ілметокси)циклогексилоксиметил] бензойна кислота 11b

Аналогічно, 13b дає 11b молекулярної маси 421,50 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ ); МС (EPI): 422 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Приклад VII (14a) і Приклад VIII (14b)



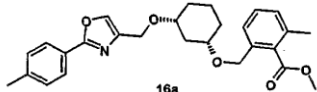
цис-3-(2-п-Толілоксазол-4-ілметокси)циклогексанол 15a,b



Циклогександіол і 4-йодметил-2-п-толілоксазол дають рацемат 15 молекулярної маси 287,36 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ ); МС (EPI): 288 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

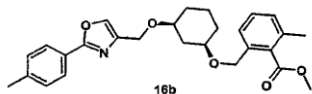
Розділення енантіомерів здійснюють, використовуючи ВЕРХ на хіральній колонці. Спочатку елюється (+)-енантіомер 15a, а потім (-)-енантіомер 15b (Chiralpak OD 250×4,6; н-гептан: етанол :ацетонітрил=110:5:1+0,05% трифтороцтової кислоти).

Метил цис-2-метил-6-[3-(2-п-толілоксазол-4-ілметокси)циклогексилокси-метил]бензоат 16a



15a і метил 2-бромметил-6-метилбензоат дають 16a молекулярної маси 449,55 ( $C_{27}H_{31}NO_5$ ); МС (EPI): 450 ( $M+H^+$ ).

Метил цис-2-метил-6-[3-(2-п-толілоксазол-4-ілметокси)циклогексилокси-метил]бензоат 16b



15b і метил 2-бромметил-6-метилбензоат дають 16b молекулярної маси 449,55 ( $C_{27}H_{31}NO_5$ ); МС (EPI): 450 ( $M+H^+$ ).

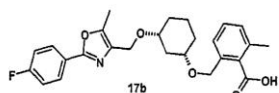
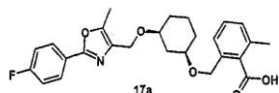
цис-2-Метил-6-[3-(2-п-толілоксазол-4-ілметокси)циклогексилоксиметил] бензойна кислота 14a

16a дає 14a молекулярної маси 435,52 ( $C_{26}H_{29}NO_5$ ); МС (EPI): 436 ( $M+H^+$ ).

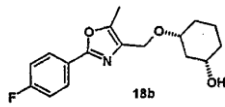
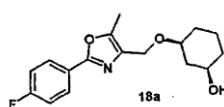
цис-2-Метил-6-[3-(2-п-толілоксазол-4-ілметокси)циклогексилоксиметил] бензойна кислота 14b

16b дає необхідний продукт молекулярної маси 435,52 ( $C_{26}H_{29}NO_5$ ); МС (EPI): 436 ( $M+H^+$ ).

Приклад IX (17a) і Приклад X (17b)

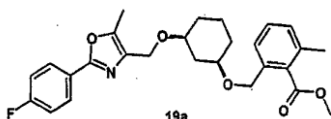


цис-3-[2-(4-Фторфеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексанол 18a, b



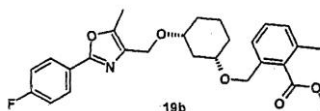
Циклогександіол і 2-(4-фторфеніл)-4-йодметил-5-метилоксазол дають рацемат 18 молекулярної маси 305,35 ( $C_{17}H_{20}FNO_3$ ); МС (EPI): 306 ( $M+H^+$ ). Енантіомери розділяють ВЕРХ на хіральній колонці. Спочатку елюється (+)-енантіомер 18a, а потім (-)-енантіомер 18b (Chiralpak OD 250×4,6; н-гептан:етанол:ацетонітрил=110:2:1+0,05% трифтороцтової кислоти).

Метил цис-2-{3-[2-(4-фторфеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексилоксиметил}-6-метилбензоат 19a



18a і метил 2-бромметил-6-метилбензоат дають 19a молекулярної маси 467,54 ( $C_{27}H_{30}FNO_5$ ); МС (EPI): 468 ( $M+H^+$ ).

Метил цис-2-{3-[2-(4-фторфеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексилоксиметил}-6-метилбензоат 19b



18b і метил 2-бромметил-6-метилбензоат дають 19b молекулярної маси 467,54 ( $C_{27}H_{30}FNO_5$ ); МС (EPI): 468 ( $M+H^+$ ).

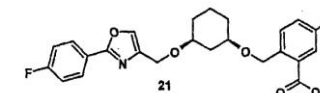
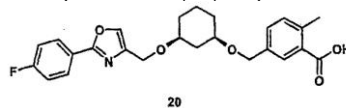
цис-2-{3-[2-(4-Фторфеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексилокси-метил}-6-метилбензойна кислота 17a

Гідроліз 19a дає 17a молекулярної маси 453,52 ( $C_{26}H_{28}FNO_5$ ); МС (EPI): 454 ( $M+H^+$ ).

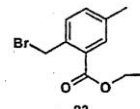
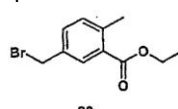
цис-2-{3-[2-(4-Фторфеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексилокси-метил}-6-метилбензойна кислота 17b

Аналогічно, 19b дає 17b молекулярної маси 453,52 ( $C_{26}H_{28}FNO_5$ ); МС (EPI): 454 ( $M+H^+$ ).

Приклад XI (20) і Приклад XII (21)

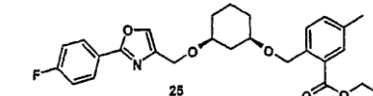
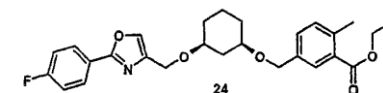


Етил 5-бромметил-2-метилбензоат 22 і етил 2-бромметил-5-метилбензоат 23



Розчин 3,5г етил 2,5-диметилбензоату, 3,15г N-бромсукциніміду і 100мл чотирьохлористого вуглецю, протягом 3 годин, кип'ятять із зворотним холодильником і опромінюють фотолампю 300Вт. Одержаний осад відфільтровують і сконцентрований фільтрат хроматографують на силікагелі. Це дає приблизно суміш 2:3 (22:23) регіоізомерних бензилбромідів 22 і 23 молекулярної маси 257,13 ( $C_{11}H_{13}BrO_2$ ); МС (EPI+): 257 ( $M+H^+$ ).

Етил рацемічний цис-5-{3-[2-(4-фторфеніл)оксазол-4-ілметокси]циклогексилоксиметил}-2-метилбензоат 24 і етил рацемічний цис-2-{3-[2-(4-фторфеніл)-оксазол-4-ілметокси]циклогексилоксиметил}-5-метилбензоат 25



При 0°C розчин 150мг рацемічного цис-3-[2-(4-фторфеніл) оксазол-4-ілметокси] циклогексанолу 3a в 0,5мл диметилформаміду додають по краплях до суспензії 40мг гідриду натрію (55-65% в

парафіновому маслі) в 1мл диметилформаміді. Після закінчення виділення газу додають 198мг суміші (2:3) етил 5-бромметил-2-метилбензоату 22 і етил 2-бромметил-5-метилбензоату 23. Після закінчення 30 хвилин при 0°C суміш залишають реагувати протягом ще 1 години при кімнатній температурі. Суміш виливають в розчин хлориду амонію і екстрагують двічі МТБЕ. Екстракти сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують, використовуючи роторний випарник, і потім продукт очищають хроматографією на силікагелі (мобільна фаза: н-гептан/етилацетат 3:1). Хроматографія дає більш швидко елюований продукт - етил рацемічний цис-2-{3-[2-(4-фторфеніл)оксазол-4-ілметокси]циклогексилоксиметил}-5-метилбензоат 25 молекулярної маси 467,54 ( $C_{27}H_{30}FNO_5$ );  $MC(EPI^+)$ : 468 ( $M+H^+$ ).

Крім того, виділяють продукт, що елюється пізніше, етил рацемічний цис-5-{3-[2-(4-фторфеніл)оксазол-4-ілметокси]циклогексилоксиметил}-2-метилбензоат 24 молекулярної маси 467,54 ( $C_{27}H_{30}FNO_5$ );  $MC(EPI^+)$ : 468 ( $M+H^+$ ).

Рацемічна цис-5-{3-[2-(4-фторфеніл)оксазол-4-ілметокси]циклогексилоксиметил}-2-метилбензойна кислота 20

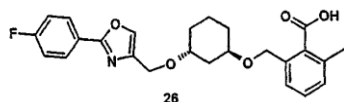
Суспензію 47мг етил рацемічного цис-5-{3-[2-(4-фторфеніл)оксазол-4-ілметокси]циклогексилоксиметил}-2-метилбензоату 24, 2мл 1,1-диметилетанолу і 50% (мас./мас.) гідроксиду калію нагрівають при 85°C (масляна баня) протягом 2 годин. рН доводять до 3, використовуючи розбавлену хлористоводневу кислоту і суміш екстрагують двічі МТБЕ. Екстракти сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують на роторному випарнику і потім продукт очищають хроматографією. Хроматографія дає продукт 20 молекулярної маси 439,49 ( $C_{25}H_{26}FNO_5$ );  $MC(EPI^+)$ : 440 ( $M+H^+$ ).

Аналогічно 20:

Рацемічну цис-2-{3-[2-(4-фторфеніл)оксазол-4-ілметокси]циклогексилоксиметил}-5-метилбензойну кислоту 21 одержують з етил рацемічного цис-2-{3-[2-(4-фторфеніл)оксазол-4-ілметокси]циклогексилоксиметил}-5-метилбензоату 25.

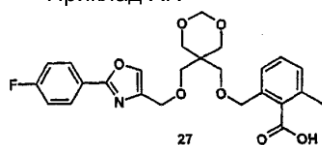
Приклад XIII

Рацемічна транс-2-{3-[2-(4-фторфеніл)оксазол-4-ілметокси]циклогексилоксиметил}-6-метилбензойна кислота 26

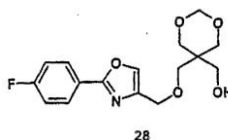


Рацемічний транс-3b і метил 2-бромметил-6-метилбензоат дають продукт 26 молекулярної маси 439,49 ( $C_{25}H_{26}FNO_5$ );  $MC(EPI)$ : 440 ( $M+H^+$ ).

Приклад XIV

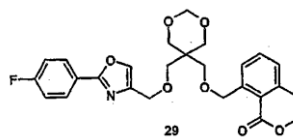


5-{2-[2-(4-Фторфеніл)оксазол-4-ілметоксиметил]-1,3-діоксан-5-ілметанол 28



1,0г (6,7 ммоль) 5-гідроксиметил-1,3-діоксан-5-ілметанолу і 0,5г (16,5ммоль) сполуки 2 розчиняють в 20мл безводного ДМФА. Додають 300мг 55% NaH в парафіновому маслі і потім суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Обробку здійснюють аналогічно синтезу сполуки 5b. Це дає 28 у вигляді білої аморфної твердої речовини. ТШХ (н-гептан/етилацетат 1:2).  $R_f=0,4$ .  $C_{16}H_{18}FNO_5$  (323,33)  $MC$ : 324,2 ( $M+H^+$ ).

Метил 2-{5-[2-(4-фторфеніл)оксазол-4-ілметоксиметил]-1,3-діоксан-5-ілметоксиметил}-6-метилбензоат 29

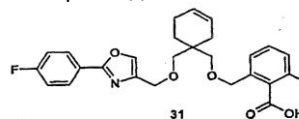


Сполуку 29 одержують аналогічно синтезу сполуки 5b з 28 і 4.

2-{5-[2-(4-Фторфеніл)оксазол-4-ілметоксиметил]-1,3-діоксан-5-ілметокси-метил}-6-метилбензойна кислота 27

Сполуку 27 одержують аналогічно синтезу 6b з 29 гідролізом.

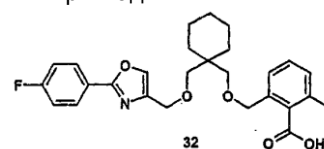
Приклад XV



2-{1-[2-(4-Фторфеніл)оксазол-4-ілметоксиметил]циклогекс-3-енілметокси-метил}-6-метилбензойна кислота 31

Виходячи з (1-гідроксиметилциклогекс-3-еніл)метанолу, йодиду 2 і броміду 4, методика, описана для 27, приводить до одержання продукту 31 молекулярної маси 465,53 ( $C_{27}H_{28}FNO_5$ );  $MC(EPI)$ : 466 ( $M+H^+$ ).

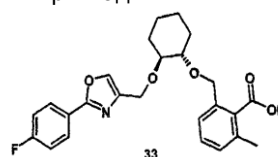
Приклад XVI



2-{1-[2-(4-Фторфеніл)оксазол-4-ілметоксиметил]циклогексилметоксиметил}-6-метилбензойна кислота 32

Виходячи з (1-гідроксиметилциклогекс)метанолу, йодиду 2 і броміду 4, методика, описана для 27, приводить до одержання продукту 32 молекулярної маси 467,53 ( $C_{27}H_{30}FNO_5$ );  $MC(EPI)$ : 468 ( $M+H^+$ ).

Приклад XVII



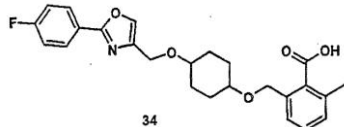
Рацемічна

транс-2-{2-[2-(4-

фторфеніл)оксазол-4-ілметокси]циклогексил-  
локсиметил}-6-метилбензойна кислота 33

транс-1,2-Дигідроксициклогексанол, йодид 2 і  
бромід 4 дають, аналогічно 27, необхідний продукт  
молекулярної маси 439,49 ( $C_{25}H_{26}FNO_5$ ); MC(EPI):  
440 ( $M+H^+$ ).

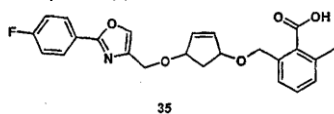
Приклад XVIII



2-{4-[2-(4-Фторфеніл)оксазол-4-  
ілметокси]циклогексаноїл}-6-  
метилбензойна кислота 34

1,4-Циклогександіол, йодид 2 і бромід 4 дають  
34 молекулярної маси 439,49 ( $C_{25}H_{26}FNO_5$ );  
MC(EPI): 440 ( $M+H^+$ ).

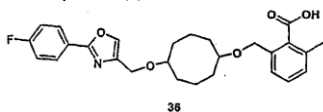
Приклад XIX



2-{4-[2-(4-Фторфеніл)оксазол-4-  
ілметокси]циклопент-2-енилоксиметил}-6-  
метилбензойна кислота 35

Циклопент-2-ен-1,4-діол, йодид 2 і бромід 4  
дають 35 молекулярної маси 423,45 ( $C_{24}H_{22}FNO_5$ );  
MC(EPI): 424 ( $M+H^+$ ).

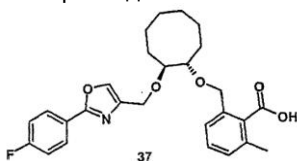
Приклад XX



2-{5-[2-(4-Фторфеніл)оксазол-4-  
ілметокси]циклооктилоксиметил}-6-  
метилбензойна кислота 36

1,5-Циклооктандіол, йодид 2 і бромід 4 дають  
36 молекулярної маси 467,54 ( $C_{27}H_{30}FNO_5$ );  
MC(EPI): 468 ( $M+H^+$ ).

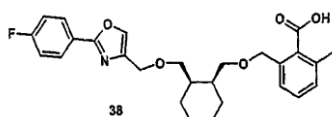
Приклад XXI



Рацемічна транс-2-{2-[2-(4-  
фторфеніл)оксазол-4-ілметокси]циклоокти-  
локсиметил}-6-метилбензойна кислота 37

транс-1,2-Циклооктандіол, йодид 2 і бромід 4  
дають необхідний продукт молекулярної маси  
467,54 ( $C_{27}H_{30}FNO_5$ ); MC(EPI): 468 ( $M+H^+$ ).

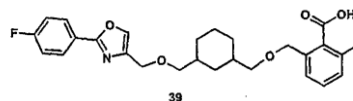
Приклад XXII



Рацемічна цис-2-{2-[2-(4-  
фторфеніл)оксазол-4-ілметокси]метилцикло-  
гексаноїл}-6-метилбензойна кислота 38

цис-(2-Гідроксиметилциклогексанол, йодид 2 і бромід 4 дають продукт 38 молекулярної  
маси 467,54 ( $C_{27}H_{30}FNO_5$ ); MC(EPI): 468 ( $M+H^+$ ).

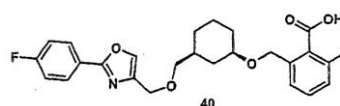
Приклад XXIII



2-{2-[2-(4-Фторфеніл)оксазол-4-  
ілметокси]метилциклогексаноїл}-6-  
метилбензойна кислота 39

(3-Гідроксиметилциклогексил)метанол, йодид  
2 і бромід 4 дають продукт 39 молекулярної маси  
467,54 ( $C_{27}H_{30}FNO_5$ ); MC(EPI): 468 ( $M+H^+$ ).

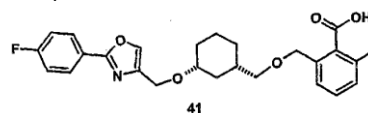
Приклад XXIV



Рацемічна цис-2-{3-[2-(4-фторфеніл)оксазол-4-  
ілметокси]метилциклогексаноїл}-6-  
метилбензойна кислота 40

цис-3-Гідроксиметилциклогексанол, йодид 2 і  
бромід 4 дають продукт 40 молекулярної маси  
453,52 ( $C_{26}H_{28}FNO_5$ ); MC(EPI): 454 ( $M+H^+$ ).

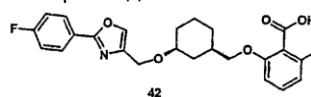
Приклад XXV



Рацемічна цис-2-{3-[2-(4-фторфеніл)оксазол-4-  
ілметокси]метилциклогексаноїл}-6-  
метилбензойна кислота 41

цис-3-Гідроксиметилциклогексанол, бромід 4 і  
йодид 2 (послідовність зворотних реакцій) дають  
продукт 41 молекулярної маси 453,52  
( $C_{26}H_{28}FNO_5$ ); MC(EPI): 454 ( $M+H^+$ ).

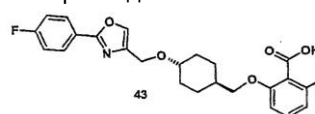
Приклад XXVI



Рацемічна цис-2-{3-[2-(4-фторфеніл)оксазол-4-  
ілметокси]метилциклогексаноїл}-6-метилбензойна  
кислота 42

цис-3-Гідроксиметилциклогексанол, йодид 2 і  
етил 2-гідрокси-6-метилбензоат дають продукт 42  
молекулярної маси 439,49 ( $C_{25}H_{26}FNO_5$ ); MC(EPI):  
440 ( $M+H^+$ ).

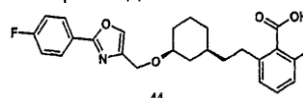
Приклад XXVII



Рацемічна транс-2-{4-[2-(4-  
фторфеніл)оксазол-4-ілметокси]метилциклогексаноїл}-6-метилбензойна кислота 43

транс-4-Гідроксиметилциклогексанол, йодид 2  
і етил 2-гідрокси-6-метилбензоат дають продукт 43  
молекулярної маси 439,49 ( $C_{25}H_{26}FNO_5$ ); MC(EPI):  
440 ( $M+H^+$ ).

Приклад XXVIII

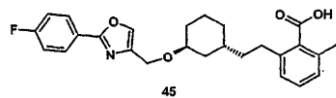


Рацемічна цис-2-(2-{3-[2-(4-  
фторфеніл)оксазол-4-ілметокси]метилциклогексаноїл}-етил)-6-метилбензойна  
кислота 44

цис-3-Етинілциклогекс-2-енол, етил 2-метил-6-трифторметансульфоніл-оксибензоат і йодид 2 дають продукт 44 молекулярної маси 437,52 ( $C_{26}H_{28}FNO_4$ );

МС (EPI): 438 ( $M+H^+$ ).

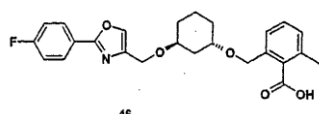
Приклад XXIX



Рацемічна транс-2-(2-{3-[2-(4-фторфеніл)оксазол-4-ілметокси]циклогексил} етил)-6-метилбензойна кислота 45

транс-3-Етинілциклогекс-2-енол, етил 2-метил-6-трифторметансульфоніл-оксибензоат і йодид 2 дають продукт 45 молекулярної маси 437,52 ( $C_{26}H_{28}FNO_4$ ); МС (EPI): 438 ( $M+H^+$ ).

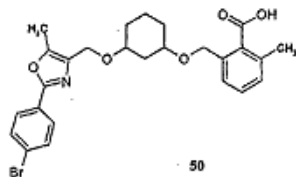
Приклад XXX



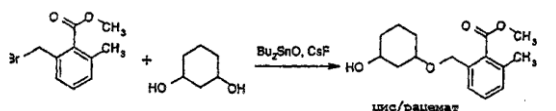
Рацемічна транс-2-(2-(3-(2-(4-фторфеніл)оксазол-4-ілметокси)циклогексиксиметил)-6-метилбензойна кислота 46

Рацемічна транс-енантіомерна суміш 3b (див. приклад I) і метил 2-бромметил-6-метилбензоат 4 дають необхідний продукт молекулярної маси 439,49 ( $C_{25}H_{26}FNO_5$ ); МС (EPI): 440 ( $M+H^+$ ).

Приклад XXXI



Метил 2-(цис-3-гідроксициклогексиксиметил)-6-метилбензоат 47 і метил 2-(транс-3-гідроксициклогексиксиметил)-6-метилбензоат 48



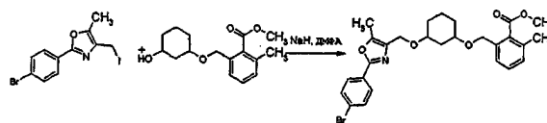
8,7г 1,3-циклогександіолу і 12г оксиду дибутилолова розчиняють в 600мл толуолу і, використовуючи водовіддільник, нагрівають реакційну суміш при температурі кипіння. Під час реакції, реакційний об'єм меншає до половини первинного. Через 4 години, реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, і додають 300мл ДМФА, 9,0г метил 2-бромметил-6-метилбензоату і 9,4г фториду цезію. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш розбавляють, додаючи етилацетат, і промивають насиченим розчином NaCl. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок очищають флеш-хроматографією на силікагелі (н-гептан/етилацетат 50:1→1:2). Це дає близько 6г спирту 47 (цис-рацемат) у вигляді масла.  $C_{16}H_{22}O_4$  (278,35), МС (EPI): 279 ( $M+H^+$ ). Транс- 1,3-циклогександіол, що не прореагував, також елюють з хроматографічної колонки. Його алкілюють аналогічно прикладу 1, використовуючи гідрид

натрію і метил 2-бромметил-6-метилбензоат. Після аналогічної обробки і хроматографії, як описано для цис-рацемату, одержують транс-рацемат 48  $C_{16}H_{22}O_4$  (278,35), МС (EPI): 279 ( $M+H^+$ ).

Рацемати 47 і 48 розділяють хроматографією на хіральній фазі (Chiralpak AD/2 250×4,6); н-гептан:етанол:метанол = 25:1:0,5+0,1% трифтороцтової кислоти,  $R_f$  (47a)=8,9хв.; час втримання енантіомеру:  $R_f$  (47b)=9,9хв. (абсолютні часи втримання змінюються в залежності від точності додержання умов хроматографії).

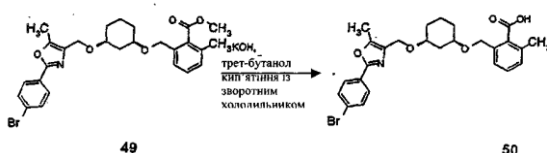
Реакції, описані нижче, можуть здійснюватися як з чистими стереоізомерами, так і зі сумішами стереоізомерів.

Метил 2-{3-[2-(4-бромфеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексиксиметил}-6-метилбензойна кислота 49



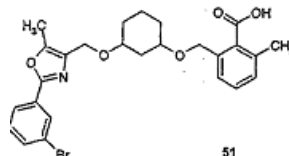
При кімнатній температурі 50мг 60% суспензії гідриду натрію і потім 408мг 2-(4-бромфеніл)-4-йодметил-5-метилоксазолу додають до розчину 200мг метил 2-(3-гідроксициклогексиксиметил)-6-метилбензоату в 5мл диметилформаміду. Через 1 годину, додають метил трет-бутиловий ефір і суміш екстрагують водою. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, розчинники видаляють при зниженому тиску і залишок очищають ОФ-ВЕРХ (RP-HPLC). Це дає 49 у вигляді ясно-жовтого масла.  $C_{27}H_{30}BrNO_5$  (528,45), МС (EPI): 528,2 530,2 ( $M+H^+$ ).

2-{3-[2-(4-Бромфеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексиксиметил}-6-метилбензойна кислота 50



117мг 49 перемішують в суміші 10мл трет-бутанолу і 1мл 10N водного розчину гідроксиду калію при 90°C. Через два дні, суміш підкисляють хлористоводневою кислотою і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію, розчинники видаляють при зниженому тиску і залишок очищають ОФ-ВЕРХ. Це дає 50 у вигляді аморфної твердої речовини.  $C_{26}H_{28}BrNO_5$  (514,52), МС (EPI): 514,29, 516,29 ( $M+H^+$ ).

Приклад XXXII

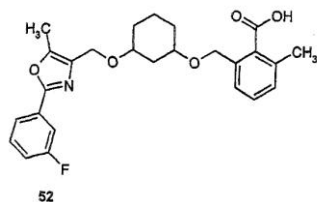


2-{3-[2-(3-Бромфеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексиксиметил}-6-метилбензойна кислота 51

Метил 2-(3-гідроксициклогексиксиметил)-6-

метилбензоат і 2-(3-бромфеніл)-4-йодметил-5-метилоксазол дають, аналогічно прикладу 50, продукт 51 молекулярної маси 514,42 ( $C_{26}H_{28}BrNO_5$ ),  $MC(EPI)$ : 514,30, 516,30 ( $M+H^+$ ).

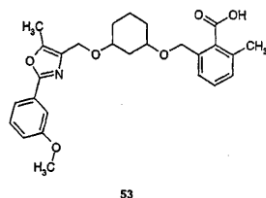
Приклад XXXIII



2-{3-[2-(3-Фторфеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексилоксиметил}-6-метилбензойна кислота 52

Метил 2-(3-гідроксициклогексилоксиметил)-6-метилбензоат і 2-(3-фторфеніл)-4-йодметил-5-метилоксазол дають, аналогічно прикладу 50, продукт 52 молекулярної маси 453,52 ( $C_{26}H_{28}FNO_5$ ),  $MC(EPI)$ : 454,35 ( $M+H^+$ ).

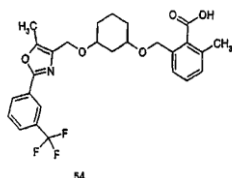
Приклад XXXIV



2-{3-[2-(3-Метоксифеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексилоксиметил}-6-метилбензойна кислота 53

Метил 2-(3-гідроксициклогексилоксиметил)-6-метилбензоат і 2-(3-метоксифеніл)-4-йодметил-5-метилоксазол дають, аналогічно прикладу 50, продукт 53 молекулярної маси 465,55 ( $C_{27}H_{31}NO_6$ ),  $MC(EPI)$ : 466,37 ( $M+H^+$ ).

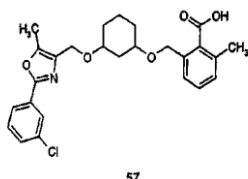
Приклад XXXV



2-{3-[2-(3-Трифторметилфеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексилоксиметил}-6-метилбензойна кислота 54

Метил 2-(3-гідроксициклогексилоксиметил)-6-метилбензоат і 2-(3-трифторметилфеніл)-4-йодметил-5-метилоксазол дають, аналогічно прикладу 50, продукт 54 молекулярної маси 503,52 ( $C_{27}H_{28}F_3NO_5$ ),  $MC(EPI)$ : 504,37 ( $M+H^+$ ).

Приклад XXXVI

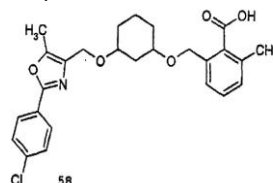


2-{3-[2-(3-Хлорфеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексилоксиметил}-6-метилбензойна кислота 57

Метил 2-(3-гідроксициклогексилоксиметил)-6-метилбензоат і 2-(3-хлорфеніл)-4-йодметил-5-

метилоксазол дають, аналогічно прикладу 50, продукт 57 молекулярної маси 469,97 ( $C_{26}H_{28}ClNO_5$ ),  $MC(EPI)$ : 470,43 ( $M+H^+$ ).

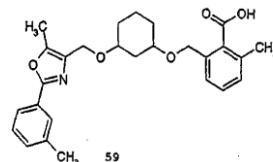
Приклад XXXVII



2-{3-[2-(4-Хлорфеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексилоксиметил}-6-метилбензойна кислота 58

Метил 2-(3-гідроксициклогексилоксиметил)-6-метилбензоат і 2-(4-хлорфеніл)-4-йодметил-5-метилоксазол дають, аналогічно прикладу 50, продукт 58 молекулярної маси 469,97 ( $C_{26}H_{28}ClNO_5$ ),  $MC(EPI)$ : 470,40 ( $M+H^+$ ).

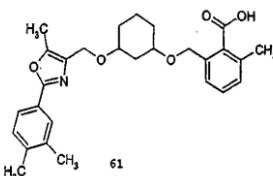
Приклад XXXVIII



2-{3-[2-(3-Метилфеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексилоксиметил}-6-метилбензойна кислота 59

Метил 2-(3-гідроксициклогексилоксиметил)-6-метилбензоат і 2-(3-метилфеніл)-4-йодметил-5-метилоксазол дають, аналогічно прикладу 50, продукт 59 молекулярної маси 449,55 ( $C_{27}H_{31}NO_5$ ),  $MC(EPI)$ : 450,53 ( $M+H^+$ ).

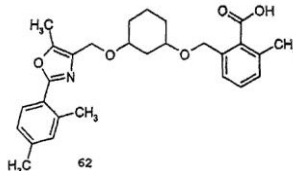
Приклад XXXIX



2-{3-[2-(3,4-Диметилфеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексилоксиметил}-6-метилбензойна кислота 61

Метил 2-(3-гідроксициклогексилоксиметил)-6-метилбензоат і 2-(3,4-диметилфеніл)-4-йодметил-5-метилоксазол дають, аналогічно прикладу 50, продукт 61 молекулярної маси 463,58 ( $C_{28}H_{33}NO_5$ ),  $MC(EPI)$ : 464,22 ( $M+H^+$ ).

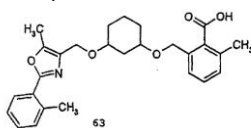
Приклад XL



2-{3-[2-(2,4-Диметилфеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексилоксиметил}-6-метилбензойна кислота 62

Метил 2-(3-гідроксициклогексилоксиметил)-6-метилбензоат і 2-(2,4-диметилфеніл)-4-йодметил-5-метилоксазол дають, аналогічно прикладу 50, продукт 62 молекулярної маси 463,58 ( $C_{28}H_{33}NO_5$ ),  $MC(EPI)$ : 464,22 ( $M+H^+$ ).

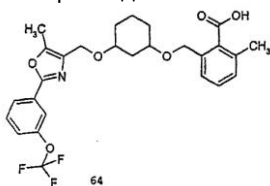
## Приклад XLI



2-{3-[2-(2-Метилфеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексилокси-метил}-6-метилбензойна кислота 63

Метил 2-(3-гідроксициклогексилоксиметил)-6-метилбензоат і 2-(2-метилфеніл)-4-йодметил-5-метилоксазол дають, аналогічно прикладу 50, продукт 63 молекулярної маси 449,55 ( $C_{27}H_{31}NO_5$ ),  $MS(EPI)$ : 450,20 ( $M+H^+$ ).

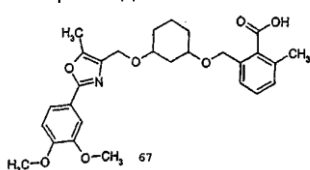
## Приклад XLII



2-{3-[2-(3-Трифторметоксифеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексилоксиметил}-6-метилбензойна кислота 64

Метил 2-(3-гідроксициклогексилоксиметил)-6-метилбензоат і 2-(3-трифторметоксифеніл)-4-йодметил-5-метилоксазол дають, аналогічно прикладу 50, продукт 64 молекулярної маси 519,52 ( $C_{27}H_{28}F_3NO_6$ ),  $MS(EPI)$ : 520,20 ( $M+H^+$ ).

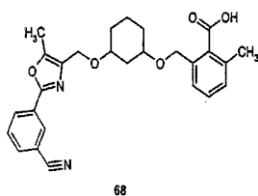
## Приклад XLIII



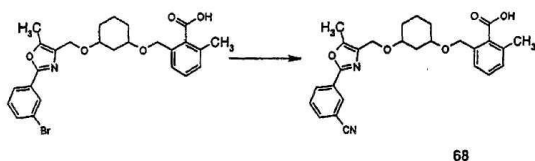
2-{3-[2-(3,4-Диметоксифеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексилоксиметил}-6-метилбензойна кислота 61

Метил 2-(3-гідроксициклогексилоксиметил)-6-метилбензоат і 2-(3,4-диметоксифеніл)-4-йодметил-5-метилоксазол дають, аналогічно прикладу 50, продукт 67 молекулярної маси 495,58 ( $C_{28}H_{33}NO_7$ ),  $MS(EPI)$ : 496,20 ( $M+H^+$ ).

## Приклад XLIV



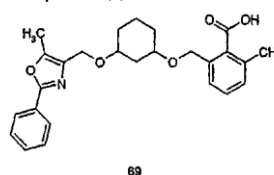
2-{3-[2-(3-Ціанофеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексилоксиметил}-6-метилбензойна кислота 68



13мг 2-{3-[2-(3-бромфеніл)-5-метилоксазол-4-

ілметокси]циклогексилокси-метил}-6-метилбензойної кислоти і 25мг ціаніду цинку розчиняють в 5мл диметилформаміду. Реакційну суміш дегазують і насичують аргонном, і додають 20мг тетракістрифенілфосфінпаладію. Суміш перемішують при 100°C протягом 12 годин. Після охолодження до кімнатної температури, додають воду до реакційної суміші, яку потім екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію, розчинники видаляють при зниженому тиску і залишок очищають ОФ-ВЕРХ. Це дає 68 у вигляді аморфної яскравої твердої речовини.  $C_{27}H_{28}N_2O_5$  (460,53),  $MS(EPI)$ : 461,20 ( $M+H^+$ ).

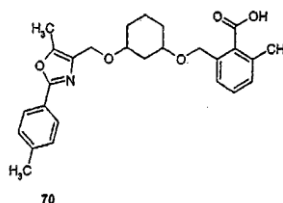
## Приклад XLV



2-Метил-6-[3-(5-метил-2-фенілоксазол-4-ілметокси)циклогексилоксиметил] бензойна кислота 69

Метил 2-(3-гідроксициклогексилоксиметил)-6-метилбензоат і 2-феніл-4-йодметил-5-метилоксазол дають, аналогічно прикладу 50, продукт 69 молекулярної маси 435,52 ( $C_{26}H_{29}NO_5$ ),  $MS(EPI)$ : 436,32 ( $M+H^+$ ).

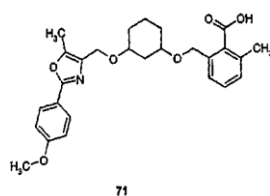
## Приклад XLVI



2-Метил-6-[3-(5-метил-2-п-толілоксазол-4-ілметокси)циклогексилоксиметил] бензойна кислота 70

Метил 2-(3-гідроксициклогексилоксиметил)-6-метилбензоат і 2-(4-метилфеніл)-4-йодметил-5-метилоксазол дають, аналогічно прикладу 50, продукт 70 молекулярної маси 449,55 ( $C_{27}H_{31}NO_5$ ),  $MS(EPI)$ : 450,36 ( $M+H^+$ ).

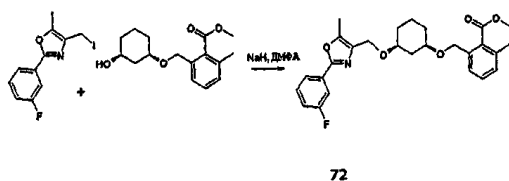
## Приклад XLVII



2-{3-[2-(4-Метоксифеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексилоксиметил}-6-метилбензойна кислота 71

Метил 2-(3-гідроксициклогексилоксиметил)-6-метилбензоат і 2-(4-метоксифеніл)-4-йодметил-5-метилоксазол дають, аналогічно прикладу 50, продукт 71 молекулярної маси 465,55 ( $C_{27}H_{31}NO_6$ ),  $MS(EPI)$ : 466,37 ( $M+H^+$ ).

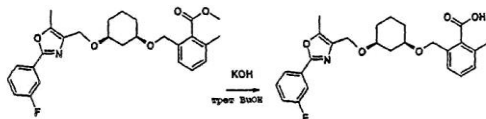
## ПРИКЛАД XLVIII



72

Метил-2-{1R,3S-3-[2-(3-фторфеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексиксиксиметил}-6-метилбензоат (72)

При кімнатній температурі 50мг 60% суспензії гідриду натрію і потім 1,08ммоль 2-(3-фторфеніл)-4-йодметил-5-метилоксазолу додають до розчину 200мг метил-2-(1R,3S-3-гідроксициклогексиксиксиметил)-6-метилбензоату (47а) в 5мл диметилформаміду. Після завершення реакції, хід якої контролювався ТШХ (приблизно одна година), додають метил-трет-бутиловий ефір (~30мл) і суміш екстрагують водою. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, розчинники видаляють при зниженому тиску і залишок очищають ОФ-ВЕРХ. Це дає 72 у вигляді ясно-жовтого масла.  $C_{27}H_{30}FNO_5$  (467,54), МС(ЕІ): 468 ( $M+H^+$ ).



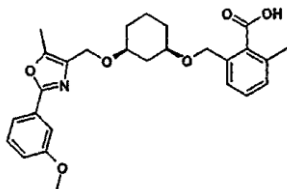
72

73

2-{1R,3S-3-[2-(3-Фторфеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексиксикси-метил}-6-метилбензойна кислота (73)

100мг 72 перемішують в суміші 10мл трет-бутанолу і 1мл 10N водного розчину гідроксиду калію при 90°C. Після завершення реакції згідно ТШХ (аж до двох днів) суміш підкисляють хлористоводневою кислотою і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію, розчинники видаляють при зниженому тиску і залишок очищають ОФ-ВЕРХ. Це дає аморфну тверду речовину, продукт 73, з молекулярною масою 453,52 ( $C_{26}H_{28}FNO_5$ ), МС(ЕІ): 454,35 ( $M+H^+$ ).

## ПРИКЛАД XLIX

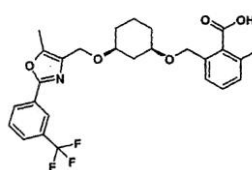


74

2-{1R,3S-3-[2-(3-Метоксифеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексиксиксиметил}-6-метилбензойна кислота (74)

Метил 2-(1R,3S-3-гідроксициклогексиксиксиметил)-6-метилбензоат і 2-(3-метоксифеніл)-4-йодметил-5-метилоксазол дають в аналогічних умовах, описаних для 72 і 73, продукт 74 молекулярної маси 465,55 ( $C_{27}H_{31}NO_6$ ), МС(ЕІ): 466,37 ( $M+H^+$ ).

## ПРИКЛАД L

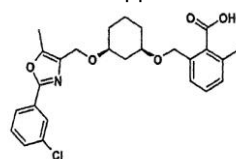


75

2-{1R,3S-3-[2-(3-Трифторметилфеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексиксиксиметил}-6-метилбензойна кислота (75)

Метил 2-(1R,3S-3-гідроксициклогексиксиксиметил)-6-метилбензоат і 2-(3-трифторметилфеніл)-4-йодметил-5-метилоксазол дають при аналогічних умовах, описаних для 72 і 73, продукт 75 молекулярної маси 503,52 ( $C_{27}H_{28}F_3NO_5$ ), МС(ЕІ): 504,37 ( $M+H^+$ ).

## ПРИКЛАД LI

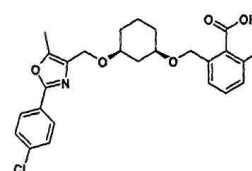


76

2-{1R,3S-3-[2-(3-Хлорфеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексиксикси-метил}-6-метилбензойна кислота (76)

Метил 2-(1R,3S-3-гідроксициклогексиксиксиметил)-6-метилбензоат і 2-(3-хлорфеніл)-4-йодметил-5-метилоксазол дають при аналогічних умовах, описаних для 72 і 73, продукт 76 молекулярної маси 469,97 ( $C_{26}H_{28}ClNO_5$ ), МС(ЕІ): 470,43 ( $M+H^+$ ).

## ПРИКЛАД LII

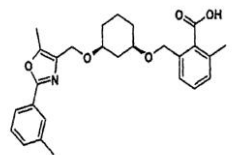


77

2-{1R,3S-3-[2-(4-Хлорфеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексиксикси-метил}-6-метилбензойна кислота (77)

Метил 2-(1R,3S-3-гідроксициклогексиксиксиметил)-6-метилбензоат і 2-(4-хлорфеніл)-4-йодметил-5-метилоксазол дають при аналогічних умовах, описаних для 72 і 73, продукт 77 молекулярної маси 469,97 ( $C_{26}H_{28}ClNO_5$ ), МС(ЕІ): 470,40 ( $M+H^+$ ).

## ПРИКЛАД LIII



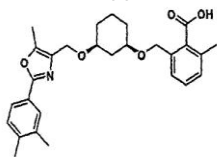
78

2-{1R,3S-3-[2-(3-Метилфеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексиксикси-метил}-6-метилбензойна кислота (78)

Метил 2-(1R,3S-3-гідроксициклогексиксиксиметил)-6-метилбензоат і 2-(3-метилфеніл)-4-йодметил-5-метилоксазол дають при аналогічних умовах, описаних для 72 і 73, продукт 78 молекулярної маси 467,54 ( $C_{27}H_{30}NO_5$ ), МС(ЕІ): 468 ( $M+H^+$ ).

ють при аналогічних умовах, описаних для 72 і 73, продукт 78 молекулярної маси 449,55 ( $C_{27}H_{31}NO_5$ ), МС(EPI): 450,53 ( $M+H^+$ ).

## ПРИКЛАД LIV

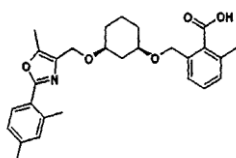


79

2-(1R,3S-3-[2-(3,4-Диметилфеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексилоксиметил)-6-метилбензойна кислота (79)

Метил 2-(1R,3S-3-гідроксициклогексилоксиметил)-6-метилбензоат і 2-(3,4-диметилфеніл)-4-йодметил-5-метилоксазол дають при аналогічних умовах, описаних для 72 і 73, продукт 79 молекулярної маси 463,58 ( $C_{28}H_{33}NO_5$ ), МС(EPI): 464,22 ( $M+H^+$ ).

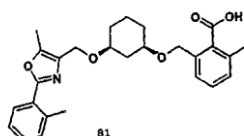
## ПРИКЛАД LV



80

2-(1R,3S-3-[2-(2,4-Диметилфеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексилоксиметил)-6-метилбензойна кислота (80)

Метил 2-(1R,3S-3-гідроксициклогексилоксиметил)-6-метилбензоат і 2-(2,4-диметилфеніл)-4-йодметил-5-метилоксазол дають при аналогічних умовах, описаних для 72 і 73, продукт 80 молекулярної маси 463,58 ( $C_{28}H_{33}NO_5$ ), МС(EPI): 464,22 ( $M+H^+$ ).



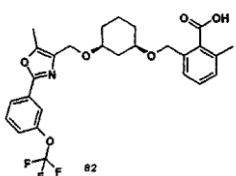
81

## Приклад LVI

2-(1R,3S-3-[2-(2-Метилфеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексилоксиметил)-6-метилбензойна кислота (81)

Метил 2-(1R,3S-3-гідроксициклогексилоксиметил)-6-метилбензоат і 2-(2-метилфеніл)-4-йодметил-5-метилоксазол дають при аналогічних умовах, описаних для 72 і 73, продукт 81 молекулярної маси 449,55 ( $C_{27}H_{31}NO_5$ ), МС(EPI): 450,20 ( $M+H^+$ ).

## ПРИКЛАД LVII



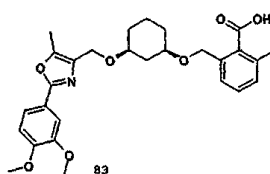
82

2-(1R,3S-3-[2-(3-Трифторметоксифеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексилоксиметил)-6-метилбензойна кислота (82)

Метил 2-(1R,3S-3-гідроксициклогексилоксиметил)-6-метилбензоат і

2-(3-трифторметоксифеніл)-4-йодметил-5-метилоксазол дають при аналогічних умовах, описаних для 72 і 73, продукт 82 молекулярної маси 519,52 ( $C_{27}H_{28}F_3NO_6$ ), МС(EPI): 520,20 ( $M+H^+$ ).

## ПРИКЛАД LVIII

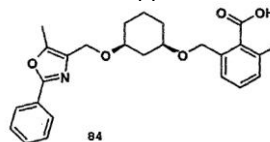


83

2-(1R,3S-3-[2-(3,4-Диметоксифеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексилоксиметил)-6-метилбензойна кислота (83)

Метил 2-(1R,3S-3-гідроксициклогексилоксиметил)-6-метилбензоат і 2-(3,4-диметоксифеніл)-4-йодметил-5-метилоксазол дають при аналогічних умовах, описаних для 72 і 73, продукт 83 молекулярної маси 495,58 ( $C_{28}H_{33}NO_7$ ), МС(EPI): 496,20 ( $M+H^+$ ).

## ПРИКЛАД LIX

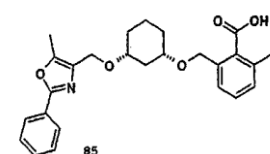


84

2-Метил-6-[1R,3S-3-(5-метил-2-фенілоксазол-4-ілметокси)циклогексилокси-метил]бензойна кислота (84)

Метил 2-(1R,3S-3-гідроксициклогексилоксиметил)-6-метилбензоат і 2-феніл-4-йодметил-5-метилоксазол дають при аналогічних умовах, описаних для 72 і 73, продукт 84 молекулярної маси 435,52 ( $C_{26}H_{29}NO_5$ ), МС(EPI): 436,32 ( $M+H^+$ ).

## ПРИКЛАД LX

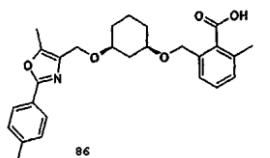


85

2-Метил-6-[1S,3R-3-(5-метил-2-фенілоксазол-4-ілметокси)циклогексилокси-метил]бензойна кислота (85)

Метил 2-(1S,3R-3-гідроксициклогексилоксиметил)-6-метилбензоат (47b) і 2-феніл-4-йодметил-5-метилоксазол дають при аналогічних умовах, описаних для 72 і 73, продукт 85 молекулярної маси 435,52 ( $C_{26}H_{29}NO_5$ ), МС(EPI): 436,32 ( $M+H^+$ ).

## ПРИКЛАД LXI



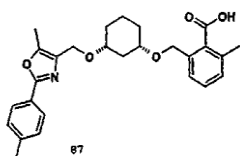
86

2-Метил-6-[1R,3S-3-(5-метил-2-п-толілоксазол-4-ілметокси)циклогексилокси-метил]бензойна кислота (86)

Метил 2-(1R,3S-3-гідроксициклогексилоксиметил)-6-метилбензоат і 2-(4-метилфеніл)-4-йодметил-5-метилоксазол да-

ють при аналогічних умовах, описаних для 72 і 73, продукт 86 молекулярної маси 449,55 ( $C_{27}H_{31}NO_5$ ),  $MC(EPI)$ : 450,36 ( $M+H^+$ ).

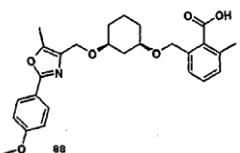
## ПРИКЛАД LXII



2-Метил-6-[1S,3R-3-(5-метил-2-п-толілоксазол-4-ілметокси)циклогексилокси-метил]бензойна кислота (87)

Метил 2-(1S,3R-3-гідроксициклогексилоксиметил)-6-метилбензоат і 2-(4-метилфеніл)-4-йодметил-5-метилоксазол дають при аналогічних умовах, описаних для 72 і 73, продукт 87 молекулярної маси 449,55 ( $C_{27}H_{31}NO_5$ ),  $MC(EPI)$ : 450,36 ( $M+H^+$ ).

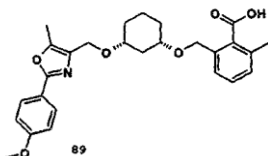
## ПРИКЛАД LXIII



2-(1R,3S-3-[2-(4-Метоксифеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексилоксиметил]-6-метилбензойна кислота (88)

Метил 2-(1R,3S-3-гідроксициклогексилоксиметил)-6-метилбензоат і 2-(4-метоксифеніл)-4-йодметил-5-метилоксазол дають при аналогічних умовах, описаних для 72 і 73, продукт 88 молекулярної маси 465,55 ( $C_{27}H_{31}NO_6$ ),  $MC(EPI)$ : 466,37 ( $M+H^+$ ).

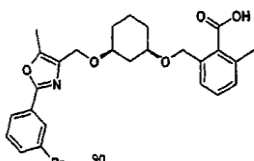
## ПРИКЛАД LXIV



2-(1S,3R-3-[2-(4-Метоксифеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексилоксиметил]-6-метилбензойна кислота (89)

Метил 2-(1S,3R-3-гідроксициклогексилоксиметил)-6-метилбензоат і 2-(4-метоксифеніл)-4-йодметил-5-метилоксазол дають при аналогічних умовах, описаних для 72 і 73, продукт 89 молекулярної маси 465,55 ( $C_{27}H_{31}NO_6$ ),  $MC(EPI)$ : 466,37 ( $M+H^+$ ).

## ПРИКЛАД LXVI

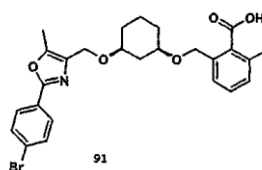


2-(1R,3S-3-[2-(3-Бромфеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексилокси-метил]-6-метилбензойна кислота (90)

Метил 2-(1R,3S-3-гідроксициклогексилоксиметил)-6-метилбензоат і 2-(3-бромфеніл)-4-йодметил-5-метилоксазол да-

ють при аналогічних умовах, описаних для 72 і 73, продукт 90 молекулярної маси 514,42 ( $C_{26}H_{28}BrNO_5$ ),  $MC(EPI)$ : 514,30, 516,30 ( $M+H^+$ ).

## ПРИКЛАД LXVI

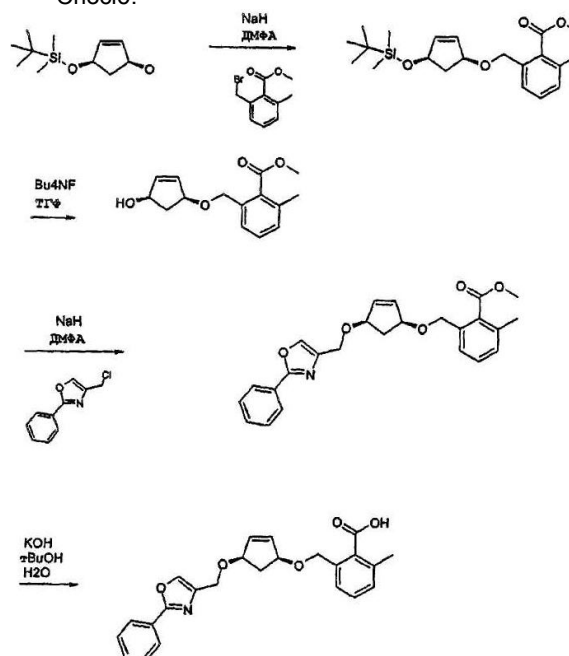


2-(1R,3S-3-[2-(4-Бромфеніл)-5-метилоксазол-4-ілметокси]циклогексилоксиметил]-6-метилбензойна кислота (91)

Метил 2-(1R,3S-3-гідроксициклогексилоксиметил)-6-метилбензоат і 2-(4-бромфеніл)-4-йодметил-5-метилоксазол дають при аналогічних умовах, описаних для 72 і 73, продукт 91 молекулярної маси 514,42 ( $C_{26}H_{28}BrNO_5$ ),  $MC(EPI)$ : 514,29, 516,29 ( $M+H^+$ ).

## ПРИКЛАД LXVII

Спосіб:



Метил-[2-(1S,4R-4-трет-бутилдиметилсиланілоксициклопент-2-енілокси-метил)-6-метил]бензоат

8,2г

1S,4R-4-трет-

Бутилдиметилсиланілоксициклопент-2-еніл в 20мл безводного диметилформаміду (ДМФА) додають по краплях в атмосфері аргону при 0°C до суспензії 1,6г 60% NaH в 12мл безводного ДМФА. Потім додають при 0°C 20мл 60% (2-бромметил-6-метил)метилбензоату. Після завершення додання баню з льодом видаляють і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 6 годин. Потім додають 200мл метил-трет-бутилового ефіру (МТБЕ) і органічну фазу промивають 200мл води і 200мл насиченого розчину NaCl. Органічний шар сушать над  $MgSO_4$  і розчинники видаляють. Осад, що залишився, очищають хроматографією ( $SiO_2$ , н-гептан/МТБЕ 8:1=>3:1), одержуючи продукт, метил-[2-(1S,4R-4-трет-бутилдиметилсиланілоксициклопент-2-

енілоксиметил)-6-метил]бензоат, у вигляді жовтого масла.  $C_{21}H_{32}O_4Si$  (376,57). РХМС (ЕРІ): 377 (МН<sup>+</sup>).

Метил-[2-(1S,4R-4-гідроксициклопент-2-енілоксиметил)-6-метил]бензоат

До розчину 2,3г метил-[2-(1S,4R-4-трет-бутилдиметилсиланілоксициклопент-2-енілоксиметил)-6-метил] бензоату в 20мл ТГФ додають 10мл 1М розчину тетрабутиламонійфториду в ТГФ і суміш перемішують протягом 20хв. при кімнатній температурі. Суміш розбавляють 100мл МТБЕ і промивають 3 рази 100мл води, потім 50мл насиченого розчину NaCl. Органічний шар сушать над  $MgSO_4$  і розчинник видаляють. Осад, що залишився, очищають хроматографією ( $SiO_2$ , н-гептан/МТБЕ 1:1), одержуючи продукт, метил-[2-(1S,4R-4-гідроксициклопент-2-енілоксиметил)-6-метил] бензоат, у вигляді жовтуватого масла.  $C_{15}H_{18}O_4$  (262,31). РХМС (ЕРІ): 263 (МН<sup>+</sup>).

Метил-{2-метил-6-[1S,4R-4-(5-метил-2-фенілоксазол-4-ілметокси)циклопент-2-енілоксиметил]} бензоат

300мг метил-[2-(1S,4R-4-гідроксициклопент-2-енілоксиметил)-6-метил] бензоату в 2мл безводного ДМФА додають по краплях в атмосфері аргону до суспензії 55мг 60% NaN в 3мл безводного ДМФА. Після перемішування протягом 20хв. при кімнатній температурі додають розчин 320мг 5-метил-2-фенілоксазол-4-ілметилхлориду в 1мл ДМФА. Суміш перемішують протягом 90 хв. при кімнатній температурі, потім додають 0,5мл ізопропанолу з подальшим доданням 20мл МТБЕ. Розчин промивають 3 рази 20мл води, потім 20мл насиченого розчину NaCl, органічний шар сушать над  $MgSO_4$  і розчинники видаляють. Осад, що залишився, очищають хроматографією ( $SiO_2$ , н-гептан/МТБЕ 5:1). Відбирають фракції, що містять продукт, і після видалення розчинників ще раз піддають хроматографії ( $SiO_2$ , н-гептан/етилацетат 10:1), одержуючи продукт, метил-{2-метил-6-

[1S,4R-4-(5-метил-2-фенілоксазол-4-ілметокси)циклопент-2-енілокси-метил]}бензоат, у вигляді жовтуватого масла.  $C_{25}H_{25}NO_5$  (419,48). РХМС (ЕРІ): 420 (МН<sup>+</sup>).

2-Метил-6-[1S,4R-4-(5-метил-2-фенілоксазол-4-ілметокси)циклопент-2-енілоксиметил]бензойна кислота

60мг Метил-{2-метил-6-[1S,4R-4-(5-метил-2-фенілоксазол-4-ілметокси) циклопент-2-енілоксиметил]}бензоату в 1мл 10М водного КОН і 1мл трет-бутанолу перемішують протягом 4 днів при 100°C. Суміш розбавляють 10мл води і екстрагують 3 рази 10мл етилацетату. Об'єднані органічні шари сушать над  $MgSO_4$  і розчинники видаляють. Очищення залишку, що залишився, за допомогою ВЕРХ дає 2-метил-6-[1S,4R-4-(5-метил-2-фенілоксазол-4-ілметокси)циклопент-2-енілоксиметил]бензойну кислоту у вигляді безбарвного масла.  $C_{24}H_{23}NO_5$  (405,45). РХМС (ЕРІ): 406 (МН<sup>+</sup>).

Таблиця 1а

Приклад №	PPAR $\alpha$ ; EC <sub>50</sub> [нМ]
XL VIII	0,25
XLIX	0,52
L	0,19
LI	0,31
LII	0,10
LIU	0,40
LIV	0,08
LV	0,09
LVI	0,54
LVII	0,13
LVIII	0,46
LIX	0,20
LX	10
LXI	0,08
LXII	0,56
LXIII	0,13
LXIV	1,1
LXV	0,48