



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **86801** (13) **C2**
(51) МПК (2009)
A61K 31/428
A61K 31/15
A61P 3/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

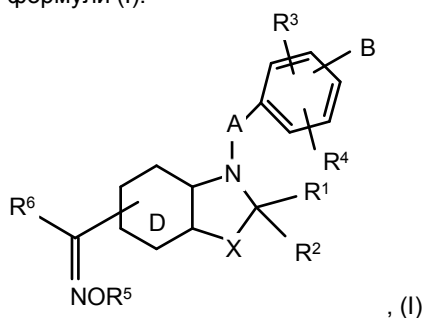
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМБІНАЦІЯ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНОЇ СПОЛУКИ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ РЕЧОВИНИ І ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО ЇЇ МІСТИТЬ

1

(21) а200611437
(22) 30.03.2005
(24) 25.05.2009
(86) PCT/FR2005/000755, 30.03.2005
(31) 04.03359
(32) 31.03.2004
(33) FR
(46) 25.05.2009, Бюл.№ 10, 2009 р.
(72) КАСТЕІЛЛЯ ЛУІ, ПЕНІКО ЛЮК, БЕРТЕЛО ПАСКАЛЬ, ДАКЕ КАТРІН, КЕНЬЯР ДАНІЕЛЬ-ЕНРІ
(73) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ, САНТР НАСЬЙОНАЛЬ ДЕ ЛЯ РЕШЕРШ СЪАНТІФІК (С.Н.Р.С.)
(56) WO 0157002 (A1)
JP 2003116487 (A)
(57) 1. Комбінація, що містить сполуку, яка сприяє метаболізму ліпідів і вуглеводів, та антиоксидантну речовину.
2. Комбінація за п. 1, де сполука, яка сприяє метаболізму ліпідів і вуглеводів, являє собою сполуку формули (I):



в якій:

X являє собою атом кисню або сірки, або CH₂, або

R²
|
CH групу (в якій R² разом з R² утворюють додатковий зв'язок),
R¹ і R², які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою атом водню, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, арильну групу, арил(C₁-C₆)алкільну групу, в якій алкільна частина є лінійною або розгалуженою, арилоксигрупу, арил(C₁-C₆)алкілоксигрупу, в якій алкільна частина

2

є лінійною або розгалуженою, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкоксигрупу, гідроксигрупу, аміногрупу, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкіламіногрупу або ді-(C₁-C₆)алкіламіногрупу, в якій алкільні частини є лінійними або розгалуженими, або R¹ і R² разом утворюють оксо-, тіоксо- або іміногрупу,
з можливістю до того ж для R² утворювати з R² додатковий зв'язок,
А являє собою (C₁-C₆)алкіленовий ланцюг, в якому CH₂ група може бути заміщена гетероатомом, вибраним з кисню і сірки, або NR_a групою (в якій R_a являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу), або феніленовою або нафтиленовою групою,
R³ і R⁴, які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою атом водню, атом галогену або R, OR або NRR' групу (в якій R і R', які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, лінійну або розгалужену (C₂-C₆)алкенільну групу, лінійну або розгалужену (C₂-C₆)алкінільну групу, арильну групу, арил-(C₁-C₆)алкільну групу, в якій алкільна частина є лінійною або розгалуженою, арил-(C₂-C₆)алкенільну групу, в якій алкенільна частина є лінійною або розгалуженою, арил-(C₂-C₆)алкінільну групу, в якій алкінільна частина є лінійною або розгалуженою, гетероарильну групу, гетероарил-(C₁-C₆)алкільну групу, в якій алкільна частина є лінійною або розгалуженою, гетероарил-(C₂-C₆)алкенільну групу, в якій алкенільна частина є лінійною або розгалуженою, гетероарил-(C₂-C₆)алкінільну групу, в якій алкінільна частина є лінійною або розгалуженою, (C₃-C₈)циклоалкільну групу, (C₃-C₈)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкільну групу, в якій алкільна частина є лінійною або розгалуженою, або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)полігалоалкільну групу),
або R³ і R⁴ разом з атомами вуглецю, що їх несуть, коли їх несуть два сусідні атоми вуглецю, утворюють кільце, що має 5 або 6 кільцевих членів, і яке може містити гетероатом, вибраний з кисню, сірки та азоту,

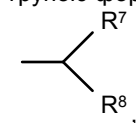
(13) **C2**(11) **86801**(19) **UA**

R^5 і R^6 , які можуть бути однаковими або різними, можуть мати будь-яке зі значень R, викладених тут вище,

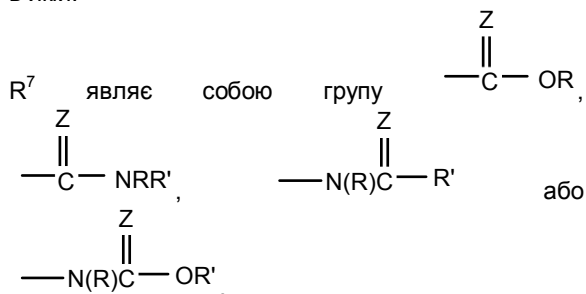
і D являє собою:

бензольне ядро, у випадку якого X не може являти

собою групу $\text{CH} \begin{smallmatrix} R^2 \\ | \end{smallmatrix}$, як визначено тут вище, або D являє собою піридинове, піразинове, піримідинове або піридазинове ядро, В являє собою лінійну або розгалужену (C_1 - C_6)алкільну групу або лінійну або розгалужену (C_2 - C_6)алкенільну групу, групи, заміщені: групою формули (II):

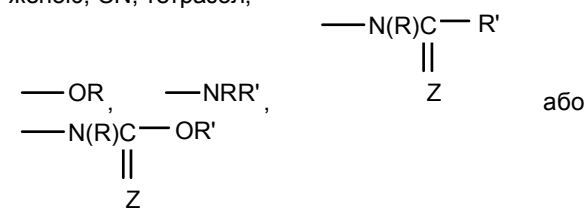


в якій:

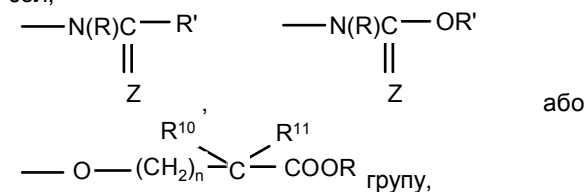


в якій Z являє собою атом кисню або сірки, і R та R' , які можуть бути однаковими або різними, можуть мати будь-яке зі значень, викладених тут вище,

і R^8 являє собою арильну групу, арилалкільну групу, в якій алкільна частина містить від 1 до 6 атомів вуглецю і може бути лінійною або розгалуженою, гетероарильну групу, гетероарилалкільну групу, в якій алкільна частина містить від 1 до 6 атомів вуглецю і може бути лінійною або розгалуженою, CN, тетразол,



в якій Z є таким же, як визначено тут вище, і R і R' , які можуть бути однаковими або різними, може мати будь-яке зі значень, викладених тут вище, або групою R^9 , в якій R^9 являє собою CN, тетразол,



в якій Z є таким же, як визначено тут вище, і R і R' , які можуть бути однаковими або різними, можуть мати будь-яке зі значень, викладених тут вище, п являє собою 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6, і R^{10} і R^{11} , які мо-

жуть бути однаковими або різними, кожний являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C_1 - C_5)алкільну групу, при цьому передбачається, що R^{10} і R^{11} не можуть одночасно являти собою атом водню,

або В являє собою групу формули (II) або групу R^9 , як визначено тут вище,

при цьому передбачається, що:

оксим R^6 -C(=N-OR⁵)- може мати конфігурацію Z або E,

арил слід розуміти як фенільну, нафтильну або біфенільну групу, які можуть бути частково гідрогенізовані,

гетероарил слід розуміти як будь-яку моно- або біциклічну ароматичну групу, що містить від 5 до 10 членів, яка може бути частково гідрогенізована на одному з кілець у випадку біциклічних гетероарилів, і яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з кисню, азоту і сірки,

де арильні і гетероарильні групи, визначені таким чином, можуть бути заміщені 1-3 групами, вибраними з лінійного або розгалуженого (C_1 - C_6)алкілу, лінійного або розгалуженого (C_1 - C_6)полігалоалкілу, лінійного або розгалуженого (C_1 - C_6)алкокси, гідрокси, карбокси, формілу, NR_bR_c (де R_b і R_c , які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою атом водню, лінійну або розгалужену (C_1 - C_6)алкільну групу, арильну групу або гетероарильну групу), складного ефіру, амідно, нітро, ціано і атомів галогену,

її енантіомери і діастереоізомери, а також її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

3. Комбінація за п. 1, де сполука, яка сприяє метаболізму ліпідів і вуглеводів, являє собою 2-етокси-3-{4-[2-(6-[(гідроксііміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)іл)етокси]феніл}пропанову кислоту, а також її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

4. Комбінація за п. 1, де антиоксидантною речовиною є коензим Q₁₀.

5. Комбінація за п. 1, де антиоксидантною речовиною є вітамін E.

6. Комбінація за п. 1, яка являє собою 2-етокси-3-{4-[2-(6-[(гідроксііміно)-(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)іл)етокси]феніл}пропанову кислоту і коензим Q₁₀.

7. Комбінація за п. 1, яка являє собою 2-етокси-3-{4-[2-(6-[(гідроксііміно)-(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)іл)етокси]феніл}пропанову кислоту і вітамін E.

8. Фармацевтична композиція, що містить як активний інгредієнт сполуку, яка сприяє метаболізму ліпідів і вуглеводів, у комбінації з антиоксидантною речовиною за одним із пп. 1-7, самі по собі або разом з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних ексципієнтів.

9. Фармацевтична композиція за п. 8 для застосування у виробництві ліків для лікування і/або попередження ожиріння.

10. Фармацевтична композиція за п. 8 для застосування у виробництві ліків для лікування і/або попередження зайвої ваги, яка характеризується індексом маси тіла, більшим ніж 25 і меншим ніж 30.

11. Застосування комбінації за одним із пп. 1-7 для одержання фармацевтичної композиції, призначеної для лікування і/або попередження ожиріння.

12. Застосування комбінації за одним із пп. 1-7 для одержання фармацевтичної композиції, призначеної для лікування і/або попередження ожиріння, спричиненого терапевтичним лікуванням.

13. Застосування комбінації за одним із пп. 1-7 для одержання фармацевтичної композиції, призначеної для лікування і/або попередження ожиріння, спричиненого лікуванням діабету I або II типу.

14. Застосування комбінації за одним із пп. 1-7 для одержання фармацевтичної композиції, призначеної для лікування і/або попередження зайвої ваги,

яка характеризується індексом маси тіла, більшим ніж 25 і меншим ніж 30.

15. Застосування комбінації за одним із пп. 1-7 для одержання фармацевтичної композиції, призначеної для лікування і/або попередження зайвої ваги, яка характеризується індексом маси тіла, більшим ніж 25 і меншим ніж 30, спричиненої терапевтичним лікуванням.

16. Застосування комбінації за одним із пп. 1-7 для одержання фармацевтичної композиції, призначеної для лікування і/або попередження зайвої ваги, яка характеризується індексом маси тіла, більшим ніж 25 і меншим ніж 30, спричиненої лікуванням діабету I або II типу.

Даний винахід відноситься до нового поєднання гетероциклічної сполуки та антиоксидантної речовини для одержання фармацевтичних композицій з метою застосування у лікуванні і/або попередженні ожиріння і зайвої ваги, які характеризуються індексом маси тіла, більшим ніж 25.

Ожиріння є основною проблемою охорони здоров'я у всіх розвинутих країнах. Воно також постійно зростає у країнах, що розвиваються, і зачіпає завжди більш молоде населення. Ожиріння є добре обґрунтованим фактором ризику для серцево-судинних захворювань, і пов'язується із значно підвищеним ризиком інсультів, інсуліннезалежного цукрового діабету, везикулярних конкрементів, порушення дихальної функції, остеоартриту, окремих форм раку і передчасної.

Було виявлено, що у людей, які страждають на ожиріння, утворення хімічно активних окислених типів молекул, вивільнюваних моноцитами і лейкоцитами, значно збільшується по відношенню до осіб, які не страждають на ожиріння (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 355-362). Підвищені концентрації у плазмі фактору некрозу пухлин альфа (ФНП α) у людей з ожирінням стимулюють гн запальні процеси (J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, 83, 2907-2910) і є відповідальними за утворення хімічно активних окислених типів молекул лейкоцитами (Oncogene, 1998, 17, 1639-1651). Патологічний стан ожиріння також пов'язаний з підвищеним окисненням ліпідів і білків, яке може бути причиною високих рівнів у плазмі 9- і 13-гідроксіоктадекадієнових кислот (9-HODE і 13-HODE) (Totowa: Hum an o. Press., 1998, 147-155), ключових показників перекисного окислення ліпідів (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 355-362), Паралельно, "антиоксидантні" властивості організму виснажуються.

Було показано, що у осіб з ожирінням надмірне споживання їжі призводить до основного пошкодження ліпідів і білків. Надмірне споживання калорій людьми з ожирінням може призводити до утворення вільних радикалів і піддавати їх значним окисним пошкодженням, які допомагають підтримувати стан ожиріння.

Специфічні маркери окислення значно зменшуються при 48-годинному утриманні від їжі або при обмеженні калорій, що супроводжується втратою ваги (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 355-362).

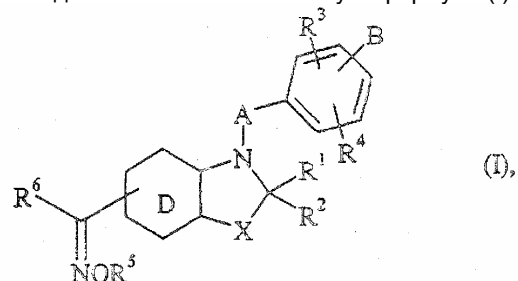
Стратегія, спрямована на зниження "окисного навантаження" на організм шляхом сприяння метаболізму ліпідів і вуглеводів, повинна призводити до посилення ефектів, і, як наслідок, до втрати ваги у людей з ожирінням або зайвою вагою.

Конкретніше, даний винахід відноситься до поєднання сполуки, що сприяє метаболізму в організмі ліпідів і вуглеводів, та антиоксидантної речовини.

Це поєднання є новим і виявляє фармакологічні властивості, що є цілком несподіваними у галузі ожиріння.

Конкретніше, винахід відноситься до поєднання сполуки, що сприяє метаболізму в організмі ліпідів і вуглеводів, яка має гетероциклічну структуру, та антиоксидантної речовини.

Конкретніше, гетероциклічні сполуки, що сприяють метаболізму ліпідів і вуглеводів, за даним винаходом являють собою сполуки формули (I)



в якій:

- X являє собою атом кисню або сірки, або CH₂

або $\begin{smallmatrix} R^2 \\ | \\ CH \end{smallmatrix}$ групу (в якій R² разом з R² утворюють додатковий зв'язок),

- R¹ і R², які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою атом водню, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, арильну групу, арил (C₁-C₆)алкільну групу, в якій алкільна частина є лінійною або розгалуженою, арилокси групу, арил(C₁-C₆)алкілокси групу, в якій алкільна частина є лінійною або розгалуженою, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкокси групу, гідроксигрупу, аміногрупу, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкіламіно групу або ді-(C₁-C₆)алкфламіно групу, в якій алкільні частини є лінійними або розгалуженими, або R¹ і R² разом утворюють оксо-, тіоксо-або іміногрупу, з можливістю до того ж для R² утворювати з R² додатковий зв'язок,

- А являє собою (C₁-C₆)алкіленовий ланцюг, в якому CH₂ група може бути заміщена гетероатомом, вибраним з кисню і сірки, або NR_a групою (в якій R_a являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу), або феніленовою або нафтиленовою групою,

- R³ і R⁴, які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою атом водню, атом галогену або R, OR або NRR' групу (в якій R і R', які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, лінійну або розгалужену (C₂-C₆)алкенільну групу, лінійну або розгалужену (C₂-C₆)алкінільну групу, арильну групу, арил-(C₁-C₆)алкільну групу, в якій алкільна частина є лінійною або розгалуженою, арил-(C₂-C₆)алкенільну групу, в якій алкенільна частина є лінійною або розгалуженою, арил-(C₂-C₆)алкінільну групу, в якій алкінільна частина є лінійною або розгалуженою, гетероарильну групу, гетероарил-(C₁-C₆)алкільну групу, в якій алкільна частина є лінійною або розгалуженою, гетероарил-(C₂-C₆)алкенільну групу, в якій алкенільна частина є лінійною або розгалуженою, гетероарил-(C₂-C₆)алкінільну групу, в якій алкінільна частина є лінійною або розгалуженою, (C₃-C₈)циклоалкільну групу, (C₃-C₈) циклоалкіл-(C₁-C₆) алкільну групу, в якій алкільна частина є лінійною або розгалуженою, або лінійну або розгалуже-

ну (C₁-C₆)полігалоалкільну групу),

або R³ і R⁴ разом з атомами вуглецю, що їх несуть, коли вони несуться двома сусідніми атомами вуглецю, утворюють кільце, що має 5 або 6 кільцевих членів, і яке може містити гетероатом, вибраний з кисню, сірки та азоту,

- R⁵ і R⁶, які можуть бути однаковими або різними, можуть мати б¹ д -яке зі значень R, викладених тут вище,

- D являє собою:

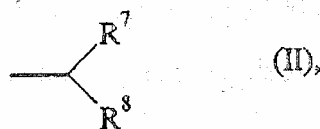
бензольне ядро, у випадку якого X не може

являти собою групу CH^{R^2} , як визначено тут вище,

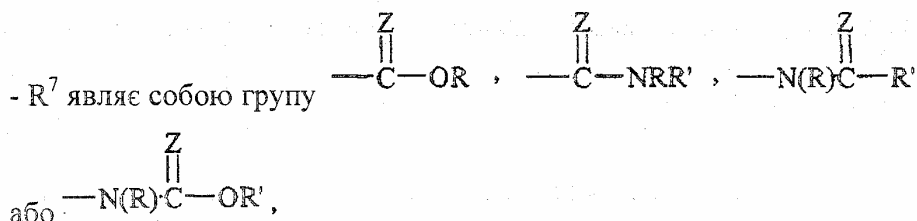
або D являє собою піридинове, піразинове, піримідинове або піридазинове ядро,

- В являє собою лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, або лінійну або розгалужену (C₂-C₆)алкенільну групу, групи, заміщені:

- групою формули (II):



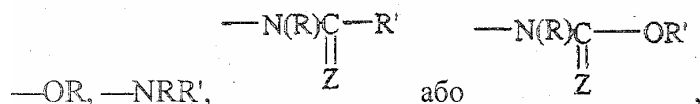
в якій:



в якій Z являє собою атом кисню або сірки, і R та R', які можуть бути однаковими або різними, можуть мати будь-яке зі значень, викладених тут вище,

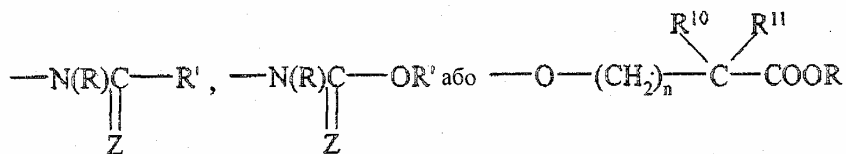
- і R⁸ являє собою арильну групу, ариалкільну групу, в якій алкільна частина містить від 1 до 6

атомів вуглецю і може бути лінійною або розгалуженою, гетероарильну групу, гетероарилалкільну групу, в якій алкільна частина містить від 1 до 6 атомів вуглецю і може бути лінійною або розгалуженою, CN, тетразол,



в якій Z є таким же, як визначено тут вище, і R і R', які можуть бути однаковими або різними, може мати будь-яке зі значень, викладених тут вище,

- або групою R⁹, в якій R⁹ являє собою CN, тетразол,



групу,

в якій Z є таким же, як визначено тут вище, і R і R', які можуть бути однаковими або різними, може

мати будь-яке зі значень, викладених тут вище, п являє собою 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6, і R¹⁰ і R¹¹, які мо-

жуть бути однаковими або різними, кожний являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C_1-C_6) алкільну групу, при цьому передбачається, що R^{10} і R^{11} не можуть одночасно являти собою атом водню,

або В являє собою групу формули (II) або групу R^9 , як визначено тут вище, при цьому передбачається, що:

- оксим $R^6-C(=N-OR^5)$ - може мати конфігурацію Z або E,

- арил слід розуміти як фенільну, нафтильну або біфенільну групу, які можуть бути частково гідрогенізовані,

- гетероарил слід розуміти як будь-яку моно- або біциклічну ароматичну групу, що містить від 5 до 10 членів, яка може бути частково гідрогенізована на одному з кілець у випадку біциклічних гетероарилів, і яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з кисню, азоту і сірки,

де арильні і гетероарильні групи, визначені таким чином, можуть бути заміщені 1-3 групами, вибраними з лінійного або розгалуженого (C_1-C_6) алкілу, лінійного або розгалуженого (C_1-C_6) по-

лігалоалкілу, лінійного або розгалуженого (C_1-C_6) алкокси, гідрокси, карбокси, формілу, NR_bR_c (де R_b і R_c , які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою атом водню, лінійну або розгалужену (C_1-C_6) алкільну групу, арильну групу або гетероарильну групу), складного ефіру, амідно, нітро, ціано і атомів галогену,

їх енантіомерами і діастереоізомерами, а також їх адитивними солями з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

Переважаю, гетероциклічні сполуки поєднання за даним винаходом являють собою сполуки формули (I), в якій:

X являє собою атом сірки,

R^1 і R^2 разом утворюють оксогрупу,

A являє собою ланцюг $-CH_2-CH_2-O-$

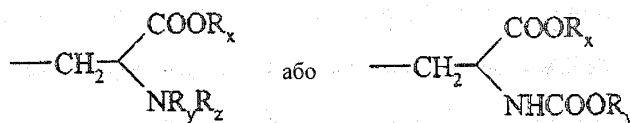
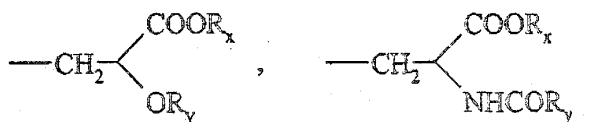
R^3 і R^4 одночасно являють собою атом водню,

R^5 являє собою атом водню або алкільну групу,

R^6 являє собою фенільну або заміщену фенільну групу, більш конкретно заміщену атомом галогену,

D являє собою бензольне ядро,

В являє собою групу



в якій R_x , R_y і R_z , які можуть бути однаковими або різними, кожний являє собою:

атом, водню або алкільну групу, таку як, наприклад, метильна, стильна, пропильна, ізопропильна, бутильна, ізобутильна, трет-бутильна, пентильна, ізопентильна, неопентильна або гексильна група,

полігалоалкільну групу, таку як, наприклад, трифторметильна або трифторетильна група, або фенільну або бензильну групу.

Навіть більш переважно, гетероциклічні сполуки поєднання за даним винаходом являють собою:

* метил 2-етокси-3-{4-[2-(6-[(E)(метоксіміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)-іл)етокси]феніл}пропаноат,

* метил 2-етокси-3-{4-[2-(6-[(Z)(гідроксіміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)-іл)етокси]феніл}пропаноат,

* метил 3-{4-[2-(6-[(метоксіміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)-іл)етокси]феніл}-2-(2,2,2-трифторетокси)пропаноат,

* метил 3-{4-[2-(6-[(гідроксіміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)-іл)етокси]феніл}-2-(2,2,2-трифторетокси)пропаноат,

* 2-етокси-3-{4-[2-(6-[(метоксіміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)-іл)етокси]феніл} пропанова кис-

лота,

*

2-етокси-3-{4-[2-(6-[(E)(метоксіміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)-іл)етокси]феніл} пропанова кислота,

*

2-етокси-3-{4-[2-(6-[(E)(метоксіміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)-іл)етокси]феніл}пропанова кислота, енантіомер 1,

*

2-етокси-3-{4-[2-(6-[(E)(метоксіміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)-іл)етокси]феніл}пропанова кислота, енантіомер 2,

*

2-етокси-3-{4-[2-(6-[(Z)(метоксіміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)-іл)етокси]феніл} пропанова кислота,

*

2-етокси-3-{4-[2-(6-[(Z)(метоксіміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)-іл)етокси]феніл}пропанова кислота, енантіомер 1,

*

2-етокси-3-{4-[2-(6-[(Z)(метоксіміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)-іл)етокси]феніл}пропанова кислота, енантіомер 2,

*

2-етокси-3-{4-[2-(6-[(гідроксіміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-

бензотіазол-3(2H)іл)етокси]феніл}пропанова кислота,

* 2-етокси-3-{4-[2-(6-[(E)(гідроксііміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)іл)етокси]феніл}пропанова кислота,

* 2-етокси-3-{4-[2-(6-[(Z)(гідроксііміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)іл)етокси]феніл}пропанова кислота,

* метил 3-{4-[2-(6-[(Z)(3-хлорфеніл)(метоксііміно)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)іл)етокси]феніл}-2-етоксипропаноат,

* метил 3-{4-[2-(6-[(3-хлорфеніл)(гідроксііміно)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)іл)етокси]феніл}-2-етоксипропаноат,

* метил 2-метокси-3-{4-[2-(6-[(метоксііміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)іл)етокси]феніл}пропаноат,

* 3-{4-[2-(6-[(Z)(3-хлорфеніл)(метоксііміно)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)іл)етокси]феніл}-2-етоксипропаноат, енантіомер 1,

* 3-{4-[2-(6-[(метоксііміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)іл)етокси]феніл}-2-(2,2,2-трифторетокси)пропанова кислота,

* 3-{4-[2-(6-[(E)(метоксііміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)іл)етокси]феніл}-2-(2,2,2-трифторетокси)пропанова кислота,

* 3-{4-[2-(6-[(E)(метоксііміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)іл)етокси]феніл}-2-(2,2,2-трифторетокси)пропанова кислота, енантіомер 1,

* 3-{4-[2-(6-[(E)(метоксііміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)іл)етокси]феніл}-2-(2,2,2-трифторетокси)пропанова кислота, енантіомер 2,

* 3-{4-[2-(6-[(Z)(метоксііміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)іл)етокси]феніл}-2-(2,2,2-трифторетокси)пропанова кислота,

* 3-{4-[2-(6-[(Z)(метоксііміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)іл)етокси]феніл}-2-(2,2,2-трифторетокси)пропанова кислота, енантіомер 1,

* 3-{4-[2-(6-[(Z)(метоксііміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)іл)етокси]феніл}-2-(2,2,2-трифторетокси)пропанова кислота, енантіомер 2,

* 3-{4-[2-(6-[(трет-бутоксііміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)іл)етокси]феніл}-2-етоксипропанова кислота,

* метил 2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-{4-[2-(6-[(метоксііміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)іл)етокси]феніл}пропаноат,

* метил 2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-{4-[2-(6-[(гідроксііміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)іл)етокси]феніл}пропаноат,

* метил 2-[(бутоксикарбоніл)аміно]-3-{4-[2-(6-[(метоксііміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)іл)етокси]феніл}пропаноат,

* метил 3-{4-[2-(6-[(метоксііміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)іл)етокси]феніл}-2-[(феноксикарбоніл)аміно]пропаноат,

* метил 2-[(бензилокси)карбоніл]аміно]-3-{4-[2-

(6-[(гідроксііміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)іл)етокси]феніл}пропаноат, метил 2-[(трет-

бутоксикарбоніл)аміно]-3-{4-[2-(6-[(метоксііміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)іл)етокси]феніл}пропаноат,

* N-(трет-бутоксикарбоніл)-4-[2-(6-[(гідроксііміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)іл)етокси]фенілаланін,

* N-(трет-бутоксикарбоніл)-4-[2-(6-[(метоксііміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)іл)етокси]фенілаланін,

* метил 2-аміно-3-{4-[2-(6-[(метоксііміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)іл)етокси]феніл}пропаноат,

* метил 2-аміно-3-{4-[2-(6-[(гідроксііміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)іл)етокси]феніл}пропаноат,

* метил 3-{4-[2-(6-[(метоксііміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)іл)етокси]феніл}-2-(метил аміно)пропаноат,

їх енантіомери і діастереоізомери, а також їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

Антиоксидантні речовини за даним винаходом являють собою, конкретніше, антивільнорадикальні речовини або речовини - пастки для вільних радикалів, речовини, що запобігають перекисному окисленню ліпідів, хелатують речовини або речовини, здатні відновлювати ендogenous антиоксиданти, такі як глутатіон, вітамін С або вітамін Е, а також їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

Серед фармацевтично прийнятних кислот можуть бути згадані, не припускаючи жодних обмежень, хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, фосфонова кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, малінова кислота, янтарна кислота, глутарова кислота, фумарова кислота, винна кислота, малеїнова кислота, лимонна кислота, аскорбінова кислота, щавлева кислота, метансульфонова кислота, камфорна кислота, і т.д.

Серед фармацевтично прийнятних основ можуть бути згадані, не припускаючи жодних обмежень, гідроксид натрію, гідроксид калію, триетиламін, трет-бутиламін і т.д.

Антиоксидантна речовина поєднання за даним винаходом, більш переважно, представлена хіновими сполуками, такими як убіхінон або коензим Q₁₀, який діє як речовина - пастка для вільних радикалів, але який також здатний відновлювати вітамін Е.

Поєднання, якому надається перевага за даним винаходом, являє собою 2-етокси-3-{4-[2-(6-[(гідроксііміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)іл)етокси]феніл}пропанову кислоту і коензим Q₁₀.

Крім того, поєднання за даним винаходом сполуки, що сприяє метаболізму ліпідів і вуглеводів, та антиоксидантної речовини має цілком несподівані фармакологічні властивості: заявник виявив, що між двома сполуками поєднання існує синергізм, що дозволяє одержати дуже значне зменшення жиру в організмі, роблячи його корис-

ним, у лікуванні і/або попередженні ожиріння і зайвої ваги, які характеризуються індексом маси тіла, більшим ніж 25.

У Сполучених Штатах на ожиріння страждають 20% чоловіків і 25% жінок.

Пацієнти, які мають індекс маси тіла ($IMT = \text{вага (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$) більший ніж або рівний 30, вважаються такими, що страждають на ожиріння (Int. J. Obes., 1998, 22, 39-47; Obesity Lancet, 1997, 350, 423-426). Ожиріння ($IMT \geq 30$) і зайва вага ($25 < IMT < 30$) можуть мати різне походження: вони можуть траплятися після розбалансування приймання їжі, після гормональних порушень або після застосування терапії: лікування діабету II типу сульфонілсечовинами є причиною набирання ваги пацієнтами. Подібним чином, при діабеті I типу (інсулінозалежному) лікування інсуліном також є причиною набирання ваги пацієнтами (In Progress in Obesity Research, 8th International Congress on Obesity, 1999, 739-746; Annals of Internal Medicine, 1998, 128, 165-175).

Ожиріння і зайва вага є добре обґрунтованими факторами ризику для серцево-судинних захворювань: їх пов'язують із значним підвищенням ризику інсультів та інсуліннезалежного цукрового діабету, оскільки вони сприяють стійкості до інсуліну, дисліпідемії і появі макроваскулярних порушень (нефропатії, ретинопатії, ангіопатії). Подальші патології є наслідком ожиріння або зайвої ваги: можуть бути згадані, зокрема, везикулярні конкременти, порушення дихальної функції, окремі форми раку і, у випадку дуже тяжкого ожиріння, передчасна смерть (N. Engl. J. Med., 1995, 333, 677-385; JAMA, 1993, 270, 2207-2212).

Поєднання за даним винаходом дозволяє досягати втрати ваги, яка, навіть якщо вона є помірною, значно зменшує всі фактори ризику, пов'язані з ожирінням (Int. J. Obes., 1997, 21, 55-9; Int. J. Obes., 1992, 2L S5-9).

Тому поєднання за даним винаходом буде визнане корисним у лікуванні і/або попередженні ожиріння і зайвої ваги, які характеризуються індексом маси тіла, більшим ніж 25.

Винахід, відповідно, відноситься до застосування поєднання сполуки, що сприяє метаболізму ліпідів і вуглеводів, та антиоксидантної речовини для одержання фармацевтичних композицій, призначених для лікування і/або попередження ожиріння і зайвої ваги, яка характеризується індексом маси тіла, більшим ніж 25 і меншим ніж 30.

Зокрема, поєднання за даним винаходом є корисним у лікуванні і/або попередженні ожиріння і зайвої ваги, яка характеризується індексом маси тіла, більшим ніж 25 і меншим ніж 30, спричинених терапевтичним лікуванням, таким як лікування діабету I або II типу.

Винахід, відповідно, відноситься до застосування поєднання сполуки, що сприяє метаболізму ліпідів і вуглеводів, та антиоксидантної речовини для одержання фармацевтичних композицій, призначених для лікування і/або попередження ожиріння і зайвої ваги, яка характеризується індексом маси тіла, більшим ніж 25 і меншим ніж 30, спричинених терапевтичним лікуванням, таким як лікування діабету I або II типу.

Винахід також відноситься до фармацевтич-

них композицій, які містять поєднання сполуки, що сприяє метаболізму ліпідів і вуглеводів, та антиоксидантної речовини, як визначено вище, разом з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних наповнювачів.

Серед фармацевтичних композицій за даним винаходом більш особливо можуть, бути згадані ті, які є придатними для орального, парентерального або назального застосування, таблетки або драже, сублінгвальні таблетки, желатинові капсули, пастилки, супозиторії, креми, мазі, дермальні гелі і т.д.

Зокрема, винахід відноситься до фармацевтичних композицій, які містять сполуку формули (I), як визначено тут вище, та антиоксидантну речовину, таку як коензим Q₁₀ або вітамін E, разом з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних ексципієнтів. Застосовуване дозування змінюється відповідно до статі, віку і ваги пацієнта, шляху введення, суті терапевтичного показання або будь-якого супутнього лікування і коливається в межах від 0,1 мг до 1 г кожного компонента поєднання на добу за одне або кілька приймів.

Наступні приклади ілюструють винахід, але жодним чином не обмежують його.

Приклад А: Зміна маси тіла

Були використані самці мишей лінії C57 Black 6 ob/ob віком від 8 до 12 тижнів. Після поміщення на один тиждень на карантин їх зважували і потім рандом із уал и згідно з їх вагою, і формували 6 однорідних груп (початкова вага суттєво не відрізнялась). Після зважування тварин їм вводили різні досліджувані сполуки шляхом внутрішньоочеревинної ін'єкції один раз на добу протягом 7 днів. Сполуки вводили у розчині ДМСО 5%/ Solutol 15%/qsp H₂O, нагрітому до 65°C, щоб забезпечити добре розчинення. Крім того, розчин попередньо нагрівали перед ін'єкцією. Мишей зважували щодня і записували вагу, одержану після 7 днів обробки.

Одержані результати для поєднання за даним винаходом показують:

- що це поєднання дозволяє значно зменшити вагу мишей з ожирінням,
- що існує синергізм між 2 компонентами поєднання, виявлене збільшення ваги у миші з ожирінням було набагато меншим у випадку поєднання, ніж у випадку, коли кожен компонент застосовували сам по собі.

Зокрема, зниження на 30% спостерігається у збільшенні ваги мишей, оброблених поєднанням, яке містить 2-етокси-3-{4-[2-(6-[(гідроксііміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)іл)етокси]феніл}-пропанову кислоту і коензим Q₁₀, де коензим Q₁₀, введений сам по собі, не зменшує збільшення ваги, а 2-етокси-3-{4-[2-(6-[(гідроксііміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)іл)етокси]феніл} пропанова кислота, введена сама по собі, зменшує збільшення ваги лише на 10 %.

ПРИКЛАД В: Фармацевтична композиція

100 таблеток, кожна з яких містить 30 мг 2-етокси-3-{4-[2-(6-[(гідроксііміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)іл)етокси]феніл}-пропанова кислоти і 10 мг коензиму Q₁₀

2-етокси-3-{4-[2-(6-[(гідроксііміно)(феніл)метил]-2-оксо-1,3-бензотіазол-3(2H)іл)етокси]феніл [пропанова кислота	3 г
коензим Q ₁₀	1 г
пшеничний крохмаль	20 г
кукурудзяний крохмаль	20 г
лактоза	30 г
стеарат магнію	2 г
діоксид кремнію	1 г
гідроксипропілцелюлоза	2 г