



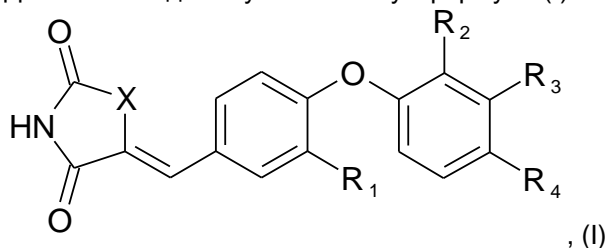
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98485** (13) **C2**
(51) МПК (2012.01)**C07D 263/44** (2006.01)**C07D 277/34** (2006.01)**A61P 11/00****A61P 19/00****A61P 3/04** (2006.01)**A61P 3/10** (2006.01)**A61P 35/00****A61K 31/426** (2006.01)**A61K 31/421** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2009 10123	(72) Винахідник(и):	Гаул Майкл (US),
(22) Дата подання заявки:	06.03.2008		Кім Александер (US),
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.05.2012		Сірл Лілі Лі (US),
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	60/893,453		Патч Реймонд (US),
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	07.03.2007	(73) Власник(и):	Рентзеперіс Діонісіос (US),
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		Сюй Гочжан (US),
(41) Публікація відомостей про заявку:	11.01.2010, Бюл.№ 1		Чжу Січжень (US)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.05.2012, Бюл.№ 10	(74) Представник:	ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В.,
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2008/056004, 06.03.2008		Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium (BE)
		(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	№115
			US2006014812 A1 19.01.2006

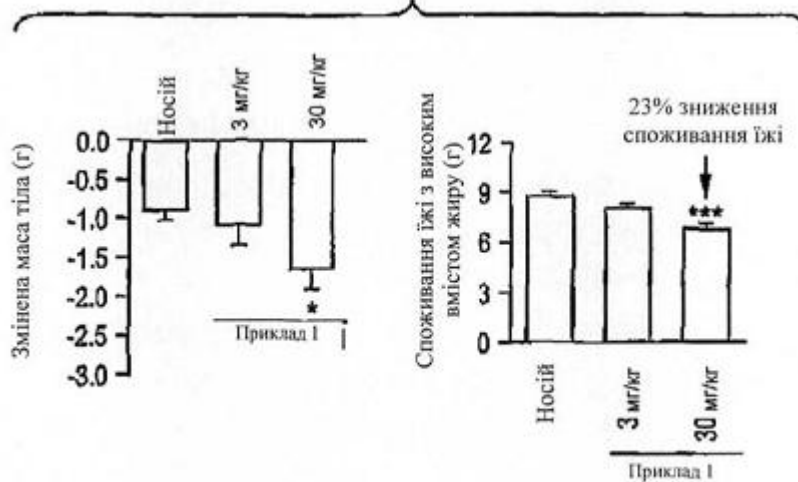
(54) ЗАМІЩЕНІ ФЕНОКСИТІАЗОЛІДИНІОНИ ЯК МОДУЛЯТОРИ α -РЕЦЕПТОРА ЕСТРОГЕНУ**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується сполук формули (I):

, (I)
способів одержання цих сполук, композицій, проміжних сполук і їх похідних для лікування стану, включаючи, але не обмежуючи цим, анкілозуючий спондиліт, атеросклероз, артрит (такий як

UA 98485 C2

ревматоїдний артрит, інфекційний артрит, дитячий артрит, псоріатичний артрит, реактивний артрит), захворювання, пов'язані з кістами (включаючи захворювання, пов'язані з кісткоутворенням), рак молочної залози (включаючи захворювання, що не відповідають на антиестрогенну терапію), серцево-судинні розлади, захворювання, пов'язані з хрящами (такі як ушкодження/втрата хрящів, дегенерація хряща і захворювання, пов'язані з утворенням хрящів), хондродисплазію, хондросаркому, хронічну травму спини, хронічний бронхіт, хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, хронічне обструктивне захворювання легень, діабет, розлади енергетичного гомеостазу, подагру, псевдоподагру, розлади ліпідного обміну, метаболічний синдром, множинну мієлому, ожиріння, остеоартрит, неповний остеогенез, остеолітичний кістковий метастаз, остеомаліцію, остеопороз, хворобу Педжета, захворювання періодонта, ревматичну поліміалгію, синдром Рейтера, тунельний синдром, гіперглікемію, підвищений рівень глюкози в крові і резистентність до інсуліну.



Фіг. 1

Даний винахід стосується деяких нових сполук, способів одержання сполук, композицій, проміжних сполук і їх похідних для лікування станів, таких як рак, артрит, запальне захворювання дихальних шляхів і метаболічні розлади. Більш конкретно, сполуки за даним винаходом являють собою модулятори альфа-рецептора естрогену (ERR- α), застосовувані для лікування, поліпшення, ослаблення або інгібування розвитку хворобливих станів, розладів і станів, опосередкованих активністю ERR- α .

Ядерні рецептори є членами суперсімейства факторів транскрипції. Члени цього сімейства мають загальні для них структурні елементи і регулюють широкий ряд біологічних ефектів (Olefsky, J. M., *J. Biol. Chem.* 2001, 276(40), 36863-36864). Ліганди активують або пригнічують ці фактори транскрипції, які контролюють гени, що беруть участь у метаболізмі, диференціації і репродукції (Laudet, V. and H. Gronmeyer. *The Nuclear Receptor Factbooks*. 2002, San Diego: Academic Press). В даний час, у проєкті геному людини ідентифіковано близько 48 членів для цього сімейства, і для близько 28 з них були ідентифіковані споріднені ліганди (Giguere, V. *Endocrine Rev.* 1999, 20(5), 689-725). Це сімейство білків складається з модульних структурних доменів, які можуть бути взаємозамінними серед членів цього сімейства без втрати функції. Типовий ядерний рецептор містить гіперваріабельний N-кінець, консервативний ДНК-зв'язувальний домен (DBD), шарнірну область і консервативний лігандзв'язувальний домен (LBD). Функцією DBD є націлювання рецептора на специфічні ДНК послідовності (NHR респонсивні елементи або NRE), а функцією LBD є розпізнавання його спорідненого ліганду. У послідовності ядерного рецептора є області, які беруть участь у транскрипційній активації. AF-1 домен розташований по N-кінцю і конститутивно активує транскрипцію (Rochette-Egly, C. et al. *Cell* 1997, 90, 97-107; Rochette-Egly, C et al. *Mol. Endocrinol.* 1992, 6, 2197-2209), тоді як AF-2 домен є поміщеним у LBD, і його транскрипційна активація є лігандзалежною (Wurtz, J. M. et al. *Nat. Struct. Biol.* 1996, 3, 87-94). Ядерні рецептори можуть існувати у вигляді мономерів, гомодимерів або гетеродимерів і зв'язуються з прямими або інвертованими нуклеотидними повторами (Laudet and Gronmeyer, 2002; Aranda, A. and A. Pascual. *Physiol. Rev.* 2001, 81 (3), 1269-1304).

Члени цього сімейства існують або в активованому, або в репресованому базальному біологічному стані. Основний механізм генної активації включає лігандзалежний обмін співрегуляторних білків. Ці співрегуляторні білки називають співактивами або співрепресорами (McKenna, L. J. et al. *Endocrine Rev.* 1999, 20, 321-344). Ядерний рецептор у репресивному стані зв'язаний з його ДНК респонсивним елементом і асоціюється зі співрепресорними білками, які здійснюють рекрутинг гістондеацетилаз (HDAC) (Jones, P. L. and Y. B. Shi. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2003, 274, 237-268). У присутності агоніста відбувається обмін співрепресорів зі співактивами, які, у свою чергу, здійснюють рекрутинг факторів транскрипції, які збираються в АТФ-залежний хроматинремодулюючий комплекс. Гістони є гіперацетильованими, викликаючи розгортання нуклеосоми, і репресія полегшується. AF-2 домен діє як лігандзалежний молекулярний перемикач для обміну співрегуляторних білків. У присутності агоніста AF-2 домен піддається конформаційному переходу і представляє поверхню на LBD для взаємодії зі співактиваторними білками. За відсутності агоніста або в присутності антагоніста AF-2 домен представляє поверхню, яка стимулює взаємодії зі співрепресорними білками. Поверхні взаємодії на LBD як для співактиваторів, так і для співрепресорів перекриваються одна з одною і забезпечують консервативний молекулярний механізм для генної активації або репресії, який є загальним для членів цього сімейства факторів транскрипції (Xu, H. E. et al. *Nature* 2002, 415 (6873), 813-817).

Природні ліганди, які модулюють біологічну активність ядерних рецепторів, були ідентифіковані приблизно тільки для половини відомих ядерних рецепторів. Рецептори, для яких не було ідентифіковано жодного природного ліганду, називаються рецепторами "сиротами". Відкриття лігандів або сполук, які взаємодіють з рецептором "сиротою", прискорить з'ясування ролі ядерних рецепторів у фізіології і захворюванні і полегшить пошук нових терапевтичних підходів. Підкласом цих рецепторів, для яких не були ідентифіковані природні ліганди, є естрогенові рецептори (ERR).

ERR- α (також відомий як ERR-1), рецептор "сирота", є першим із трьох ідентифікованих членів субсімейства, що належить до естрогенових рецепторів, з ядерних рецепторів "сиріт" (ERR- α , β , γ). ERR субсімейство тісно пов'язане з естрогеновими рецепторами (ER- α і ER- β). Спочатку були виділені ERR- α і ERR- β шляхом скринінгу з використанням гібридизації в жорстких умовах (Giguere, V. et al. *Nature* 1988, 331, 91-94), а потім був виявлений ERR- γ (Hong, H. et al. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 22618-22626). ERR і ER мають подібності послідовностей, при цьому найбільша гомологія спостерігається в їх DBD, приблизно 60 %, і усі взаємодіють із класичним естрогенреспонсивним елементом ДНК. Останні біохімічні дані говорять про те, що

ERR і ER мають загальні мішеневі гени, включаючи pS2, лактоферин, ароматазу й остеопонтин, і мають загальні співрегуляторні білки (Giguere, V. Trends in Endocrinol. Metab. 2002, 13, 220-225; Vanacker, J. M. et al. EMBO J. 1999, 18, 4270-4279; Kraus, R. J. et al. J. Biol. Chem. 2002, 272, 24286-24834; Hong et al., 1999; Zhang, Z. and C. T. Teng. J. Biol. Chem. 2000, 275, 20387-20846).

5 Тому однією з основних функцій ERR є регуляція відповіді естрогенреспонсивних генів. Дія стероїдного гормону естрогену переважно передається в молочну залозу, кістку і ендометрій. Таким чином, ідентифікація сполуки, яка буде взаємодіяти з ERRами, має забезпечити переваги для лікування захворювань кістки, раку молочної залози і репродуктивних захворювань.

10 Як було показано, ERR- α є присутнім як в нормальній, так і в раковій тканині молочної залози (Ariazi, E. A. et al. Cancer Res. 2002, 62, 6510-6518). Повідомлялося про те, що основною функцією ERR- α нормальної тканини молочної залози є функція репресора для естрогенреспонсивних генів. Були повідомлення про те, що при раку молочної залози або в клітинних лініях, які не є естрогенреспонсивними (ER- α негативні), ERR- α знаходиться в активованому стані (Ariazi et al., 2002). Тому сполуки, що будуть взаємодіяти з ERR- α , можуть

15 бути корисними засобами для лікування раку молочної залози, який є ER- α -негативним і не відповідає на класичну антиестрогенову терапію, або можна використовувати як допоміжний засіб для лікування антиестрогенреспонсивного раку молочної залози. Ці засоби можуть діяти як антагоністи шляхом зниження біологічної активності ERR- α у цих конкретних тканинах.

20 У багатьох жінок у постклімактеричному періоді розвивається остеопороз - стан, який є результатом зниження продукції естрогену. Результатом зниження рівнів естрогену є збільшення втрати кісткової тканини (Turner, R. T. et al. Endocrine Rev. 1994, 15(3), 275-300). Анаболічний ефект на розвиток кістки спостерігали при введенні естрогенів постклімактеричним пацієнткам, які страждають остеопорозом (Pacifci, R. J. Bone Miner. Res. 1996, 11 (8), 1043-1051), але молекулярний механізм залишається неясним, оскільки тварини з ER-a і ER-b

25 "нокаут" мають незначні дефекти кістяка, де типово виявляється опосередковуюча дія естрогенів (Korach, K. S. Science 1994, 266, 1524-1527; Windahl, S. H. et al. J. Clin. Invest. 1999, 104(7), 895-901). Експресія ERR- α у кістковій тканині регулюється естрогеном (Bonnelye, E. et al. Mol. Endoch. 1997, 11, 905-916; Bonnelye, E. et al. J. Cell Biol. 2001, 153, 971-984). ERR- α зберігається протягом усіх стадій диференціації остеобластів. Надмірна експресія ERR- α в остеобластах склепіння черепа у щурів, загально визнаній моделі кісткової диференціації, приводить до збільшення утворення кісткових вузликових стовщень, тоді як обробка остеобластів склепіння черепа щурів антисмисловим ERR- α приводить до зниження утворення кісткових вузликових стовщень. ERR- α також регулює остеопонтин, білок, який, як вважають,

30 бере участь в утворенні кісткової матриці. Тому сполуки, які будуть модулювати ERR- α шляхом підвищення його активності, можуть мати анаболічний ефект для регенерації щільності кістки і забезпечити перевагу в порівнянні з існуючими в даний час підходами, які запобігають втраті кісткової маси, але не мають анаболічного ефекту. Такі сполуки можуть підвищувати активність рецептора за допомогою двох можливих механізмів: i) посилення асоціації рецептора з білками, що підвищують його активність або поліпшують стабільність рецептора; i ii) підвищення внутрішньоклітинних концентрацій рецептора і, відповідно, підвищення його активності. З іншого боку, що стосується захворювань кістки, які є результатом аномального росту кістки, сполуки, що будуть взаємодіяти з ERR- α і знижувати його біологічну активність, можуть забезпечити вигідну перевагу для лікування цих захворювань шляхом стримування росту кістки. Антагонізм асоціації рецептора зі співактиваторними білками знижує активність рецептора.

45 ERR- α також присутній у серцевій, жировій і м'язовій тканині й утворює транскрипційний активний комплекс із сімейством співактиваторів PGC-1, співактиваторів, що беруть участь в енергетичному гомеостазі, мітохондріальному біогенезі, печінковому глікогеногенезі й у регуляції генів, які беруть участь у жирнокислотному бета-окислюванні (Kamei, Y. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003, 100(21), 12378-12383). ERR- α регулює експресію промотору ацил-CoA дегідрогенази із середньою довжиною ланцюга (MCAD). Ацил-CoA дегідрогеназа із середньою довжиною ланцюга являє собою ген, який бере участь у початковій реакції в жирнокислотному бета-окислюванні. Вважається, що в жировій тканині ERR- α регулює витрату енергії через регуляцію MCAD (Sladek, R. et al. Mol. Cell. Biol. 1997, 17, 5400-5409; Vega, R. B. and D. P. Kelly. J. Biol. Chem. 1997, 272, 31693-31699). В антисмислових експериментах в остеобластах

50 склепіння черепа щурів, крім інгібування утворення кісткових вузликових стовщень, відбувалося збільшення маркерів диференціації адипоцитів, включаючи aP2 і PPAR- γ (Bonnelye, E. et al. Endocrinology 2002, 143, 3658-3670). Нещодавно була описана модель ERR- α "нокауту", яка продемонструвала зниження жирової маси в порівнянні з диким типом, і дані аналізу чипа ДНК показали зміну рівнів експресії генів, що беруть участь в адипогенезі й енергетичному

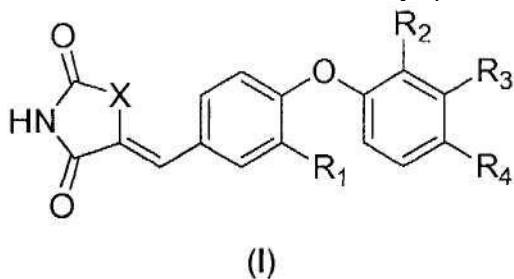
метаболізмі (Luo, J. et al. Mol. Cell. Biol. 2003, 23(22), 7947-7956). Пізніше було показано, що ERR- α регулює експресію ендотеліальної синтази окису азоту, гена, що має захисний механізм проти артеріосклерозу (Sumi, D. and L. J. Ignarro. Proc Natl. Acad. Sci. 2003, 100, 14451-14456). Біохімічні дані підтверджують участь ERR- α у метаболічному гомеостазі і диференціації клітин в адипоцити. Тому сполуки, взаємодіючи з ERR- α , можуть впливати на енергетичний гомеостаз і, тому, можуть бути корисними для лікування ожиріння і захворювань, пов'язаних з метаболічним синдромом, включаючи артеріосклероз і діабет (Grundey, S. M. et al. Circulation 2004, 109(3), 433-438).

Lion Bioscience AG розкриває використання деяких піразольних похідних як антагоністів ERR- α для лікування раку, остеопорозу, ожиріння, розладу ліпідного обміну і серцево-судинних захворювань і для регуляції фертильності (опублікована Європейська патентна заявка № 1398029).

Зберігається потреба в нових зворотних агоністах ERR- α . Також існує потреба в зворотних агоністах ERR- α , корисних для лікування станів, які включають, але не обмежуваних цим, захворювання, пов'язане з кістами, з кісткоутворенням, рак молочної залози (включаючи захворювання, що не відповідають на антиестрогенову терапію), захворювання, пов'язане з утворенням хрящів, ушкодження хряща, втрату хряща, дегенерацію хряща, ушкодження хряща, анкілозуючий спондиліт, хронічну травму спини, подагру, остеопороз, остеолітичний кістковий метастаз, множинну мієлому, хондросаркому, хондродисплазію, неповний остеогенез, остеомаліцію, хворобу Педжета, ревматичну поліміалгію, псевдоподагру, артрит, ревматоїдний артрит, інфекційний артрит, остеоартрит, псоріатичний артрит, реактивний артрит, дитячий артрит, синдром Рейтера, "тунельний синдром", захворювання періодонта, хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, хронічний бронхіт, хронічне обструктивне захворювання легень, метаболічний синдром, ожиріння, розлади енергетичного гомеостазу, діабет, розлади ліпідного обміну, серцево-судинні розлади, атеросклероз, гіперглікемію, підвищений рівень глюкози в крові і резистентність до інсуліну.

У багатьох втіленнях даний винахід забезпечує нові сполуки, використовувані як, наприклад, зворотні агоністи ERR- α , способи одержання таких сполук, фармацевтичні композиції, що містять одну або декілька таких сполук, способи одержання фармацевтичних композицій, що містять одну або декілька таких сполук, і способи лікування, попередження, інгібування або поліпшення одного або декількох захворювань, пов'язаних з ERR- α , з використанням таких сполук або фармацевтичних композицій.

Один аспект даного винаходу представляє сполуку формули (I)



де R_1 являє собою галоген, необов'язково заміщений C_{1-4} алкіл, необов'язково заміщений C_{1-4} алкокси або гідроксил;

R_2 вибраний з галогензаміщеного C_{1-3} алкілу, ціано, галогену, $-C(O)NH_2$ і $-C(O)O-C_{1-4}$ алкілу, або, альтернативно, R_2 зв'язаний разом з R_3 з утворенням арилу, конденсованого з фенільним кільцем, до якого, як показано, приєднані R_2 і R_3 ;

R_3 являє собою H, або, альтернативно, R_3 зв'язаний разом з R_2 з утворенням арилу, конденсованого з фенільним кільцем, до якого, як показано, приєднані R_3 і R_2 ;

R_4 являє собою галоген, ціано, $-C\equiv CH$, галогензаміщений C_{1-3} алкіл, $-C(O)O-C_{1-4}$ алкіл, $-C(O)NH_2$ або $-S(O_2)-C_{1-4}$ алкіл; і

X являє собою S або O; або її оптичний ізомер, енантіомер, діастереомер, цис-транс-ізомер, рацемат, проліки або фармацевтично прийнятну сіль.

Інший аспект даного винаходу представляє фармацевтичну композицію, яка містить щонайменше одну сполуку формули (I) і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

Даний винахід також представляє спосіб лікування суб'єкта, який страждає від або з діагнозом захворювання, розладу або стану, опосередкованого активністю ERR- α , який включає

введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки формули (I).
 Таке захворювання, розлад або стан може включати захворювання, пов'язане з кістами, з кісткоутворенням, рак молочної залози (включаючи захворювання, що не відповідають на антиестрогенову терапію), захворювання, пов'язане з утворенням хрящів, ушкодження хряща, втрату хряща, дегенерацію хряща, ушкодження хряща, анкілозуючий спондиліт, хронічну травму спини, подагру, остеопороз, остеолітичний кістковий метастаз, множинну мієлому, хондросаркому, хондродисплазію, неповний остеогенез, остеомаліцію, хворобу Педжета, ревматичну поліміалгію, псевдоподагру, артрит, ревматоїдний артрит, інфекційний артрит, остеоартрит, псоріатичний артрит, реактивний артрит, дитячий артрит, синдром Рейтера, "тунельний синдром", захворювання періодонта, хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, хронічний бронхіт, хронічне обструктивне захворювання легень, метаболічний синдром, ожиріння, розлади енергетичного гомеостазу, діабет, розлади ліпідного обміну, серцево-судинні розлади, атеросклероз, гіперглікемію, підвищений рівень глюкози в крові і резистентність до інсуліну. Терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) може складати від близько 0,1 мг/день до близько 5000 мг/день для середньої людини.

Даний винахід також представляє спосіб одержання фармацевтичної композиції, яка включає будь-яку зі сполук формули (I) у суміші з фармацевтично прийнятним носієм.

Додаткові варіанти втілення і переваги даного винаходу будуть зрозумілі з докладного опису, схем, прикладів і формули винаходу, наведених нижче.

Викладені вище й інші характерні ознаки і переваги даного винаходу будуть зрозумілі з представленого далі більш докладного опису переважних варіантів втілення даного винаходу, як проілюстровано на прикладених кресленнях.

Фіг. 1 ілюструє дію сполуки 1 (приклад 1) на масу тіла і споживання їжі.

Фіг. 2 ілюструє дію сполуки 1 на зміну рівня глюкози в OGTT у самців мишей C57/BL6 після 14 днів лікування.

Фіг. 3 ілюструє дію сполуки 1 на рівні тригліцеридів і FFA у щурів ZDF після прийому їжі.

Фіг. 4 ілюструє дію сполуки 1 на рівні циркуляції глюкози в крові в ході ІТТ (випробування толерантності до інсуліну) після 11 днів обробки сполукою у діабетичній моделі самців щурів ZDF. Панель ліворуч показує зниження рівнів глюкози при інтраперитонеальному введенні інсуліну, яке спостерігається для всіх груп, оброблюваних сполукою 1, з нормалізацією рівнів глюкози в точці часу 30 хвилин. Панель праворуч показує зниження AUC глюкози в ході ІТТ у час 0-60 і 0-120 хвилин.

Фіг. 5 ілюструє зниження рівнів глюкози натще при обробці сполукою 1 у щурів ZDF. Панель ліворуч показує рівень глюкози після 4-годинного голодування на одинадцятий день обробки. Панель праворуч показує рівень глюкози після 16-годинного голодування на 20-й день обробки.

Фіг. 6 ілюструє дію сполуки 1 на рівні циркуляції глюкози в OGTT у самців щурів ZDF. Панель ліворуч показує рівні глюкози в крові в різні моменти часу відносно введення глюкози. Панель праворуч показує AUC глюкози на час 0-120 хвилин після OGTT.

Фіг. 7 ілюструє дію сполуки 1 на вивільнення інсуліну в ході OGTT у самців щурів ZDF. Панель ліворуч показує рівні інсуліну в крові в різні моменти часу. Панель праворуч показує AUC інсуліну на час 0-120 хвилин після OGTT.

Фіг. 8 ілюструє дію сполуки 1 на глікемічний контроль у самців щурів ZDF. Панель ліворуч показує рівні глюкози після прийому їжі протягом перших трьох тижнів випробування. Панель праворуч показує концентрацію глікозильованого гемоглобіну після 26 днів обробки.

Фіг. 9 ілюструє дію сполуки 1 на рівні інсуліну в моделі щурів ZDF. Панель ліворуч показує рівні інсуліну в плазмі після прийому їжі. Панель праворуч показує загальний вміст панкреатичного інсуліну.

Фіг. 10 ілюструє дію сполуки 1 на рівні циркуляції глюкози в ході ІТТ на 11 день після обробки сполукою у діабетичній моделі самців щурів ZDF. Панель ліворуч показує зниження рівнів глюкози при інтраперитонеальному введенні інсуліну, яке спостерігається для всіх груп, оброблюваних сполукою 1, з нормалізацією рівнів глюкози в точці часу 30 хвилин. Панель праворуч показує зниження AUC глюкози в ході ІТТ у точках часу 0-60 і 0-120 хвилин.

Фіг. 11 ілюструє зниження рівнів глюкози натще при обробці сполукою 1 у щурів ZDF. Панель ліворуч показує рівень глюкози після 4-годинного голодування на шістнадцятий день обробки. Панель праворуч показує рівень глюкози після 16-годинного голодування на 22-й день обробки.

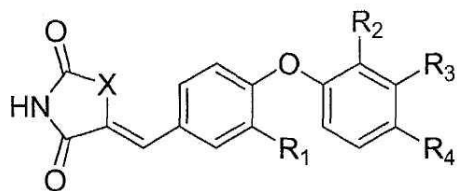
Фіг. 12 ілюструє дію сполуки 1 на рівні циркуляції глюкози в OGTT у самців щурів ZDF. Панель ліворуч показує рівні глюкози в крові в різні моменти часу, а панель праворуч показує AUC глюкози в точках часу 0-160 хвилин після OGTT.

Фіг. 13 ілюструє дію сполуки 1 на глікемічний контроль у самців щурів ZDF. Діаграма показує рівні глюкози після прийому їжі протягом перших трьох тижнів випробування.

Фіг. 14 ілюструє дію сполуки 1 на рівні інсуліну в моделі щурів ZDF. Діаграма показує загальний вміст панкреатичного інсуліну у оброблених тварин ZDF.

- 5 Даний винахід стосується нових модуляторів ERR- α і композицій, що їх містять, для лікування, поліпшення, попередження або інгібування різних станів, включаючи, але не обмежуючи цим, рак, артрит, запальне захворювання дихальних шляхів, захворювання кісток, метаболічні розлади і пов'язані з ними симптоми або ускладнення.

Один аспект даного винаходу представляє сполуку формули (I)



(I)

де

R_1 являє собою галоген, необов'язково заміщений C_{1-4} алкіл, необов'язково заміщений C_{1-4} алкокси або гідроксил;

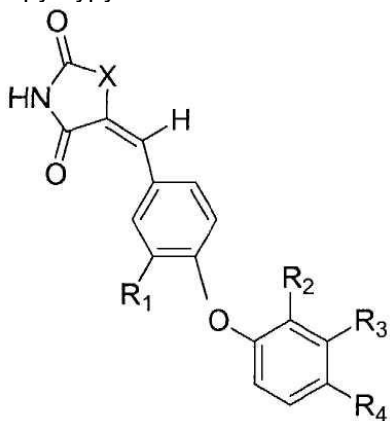
R_2 вибраний з галогензаміщеного C_{1-3} алкілу, ціано, галогену, $-C(O)NH_2$ і $-C(O)O-C_{1-4}$ алкілу, альтернативно, R_2 зв'язаний разом з R_3 з утворенням арилу, конденсованого з фенільним кільцем, до якого, як показано, приєднані R_2 і R_3 ;

R_3 являє собою H, або, альтернативно, R_3 зв'язаний разом з R_2 з утворенням арилу, конденсованого з фенільним кільцем, до якого, як показано, приєднані R_3 і R_2 ;

R_4 являє собою галоген, ціано, $-C\equiv CH$, галогензаміщений C_{1-3} алкіл, $-C(O)O-C_{1-4}$ алкіл, $-C(O)NH_2$ або $-S(O_2)-C_{1-4}$ алкіл; і X являє собою S або O;

або її оптичний ізомер, енантіомер, діастереомер, цис-транс-ізомер, рацемат, проліки або фармацевтично прийнятну сіль.

Зокрема, даний винахід включає цис-транс-ізомер сполуки формули (I), який має наступну структуру:



Зокрема, R_1 являє собою OH, C_{1-3} алкіл, C_{1-2} алкокси, F, Cl або Br. Більш конкретно, R_1 являє собою $-O-CH_3$ або $-O-CH_2CH_3$. В одному варіанті втілення, R_1 являє собою $-O-CH_3$.

Зокрема, R_2 являє собою CF_3 , $-C(O)NH_2$, CN, $-C(O)O-CH_3$, Cl або Br.

Зокрема, R_3 являє собою H.

Зокрема, R_2 зв'язаний разом з R_3 з утворенням фенілу, конденсованого з фенільним кільцем, до якого приєднані R_2 і R_3 .

Зокрема, R_2 являє собою CF_3 , і R_3 являє собою H, або, альтернативно, R_2 зв'язаний разом з R_3 з утворенням фенілу, конденсованого з фенільним кільцем, до якого приєднані R_2 і R_3 .

Зокрема, R_4 являє собою Br, ціано, CF_3 , $-C\equiv CH$, $-C(O)O-CH_3$, $-C(O)NH_2$ або $-S(O_2)-CH_3$. Більш конкретно, R_4 являє собою ціано, $-C(O)O-CH_3$ або $-C(O)NH_2$.

Зокрема, X являє собою S.

Зокрема, даний винахід включає сполуку формули (I), де

R_1 являє собою OH, C_{1-3} алкіл, C_{1-2} алкокси, F, Cl або Br;

R_2 являє собою CF_3 , $-C(O)NH_2$, CN , $-C(O)O-CH_3$, Cl або Br ; або, альтернативно, R_2 зв'язаний разом з R_3 з утворенням фенілу, конденсованого з фенільним кільцем, до якого приєднані R_2 і R_3 ;

R_3 являє собою H , або, альтернативно, R_3 зв'язаний разом з R_2 з утворенням фенілу, конденсованого з фенільним кільцем, до якого приєднані R_3 і R_2 ;

R_4 являє собою Br , ціано, CF_3 , $-C\equiv CH$, $-C(O)O-CH_3$, $-C(O)NH_2$ або $-S(O_2)-CH_3$; і X являє собою S ;

або її оптичний ізомер, енантіомер, діастереомер, рацемат, цис-транс-ізомер, проліки або фармацевтично прийнятну сіль.

Більш конкретно, один приклад даного винаходу включає сполуки формули (I), де

R_1 являє собою C_{1-2} алкокси;

R_2 являє собою CF_3 , або, альтернативно, R_2 зв'язаний разом з R_3 з утворенням фенілу, конденсованого з фенільним кільцем, до якого приєднані R_2 і R_3 ;

R_3 являє собою H , або, альтернативно, R_3 зв'язаний разом з R_2 з утворенням фенілу, конденсованого з фенільним кільцем, до якого приєднані R_3 і R_2 ;

R_4 являє собою ціано, $-C\equiv CH$, $-C(O)O-CH_3$, $-C(O)NH_2$ або $-S(O_2)-CH_3$; і

X являє собою S .

В одному варіанті втілення даного винаходу, представлена сполука формули (I), де

R_1 являє собою $-OCH_3$;

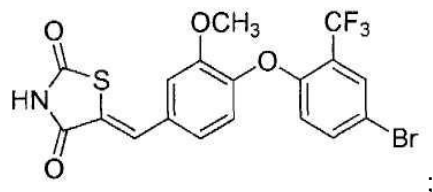
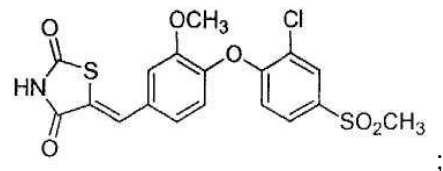
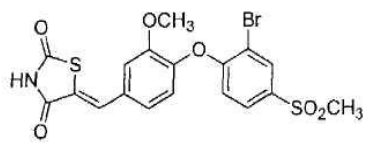
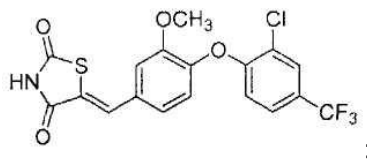
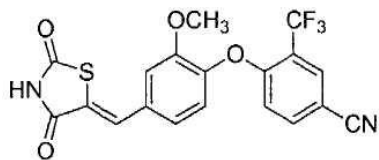
R_2 являє собою CF_3 ;

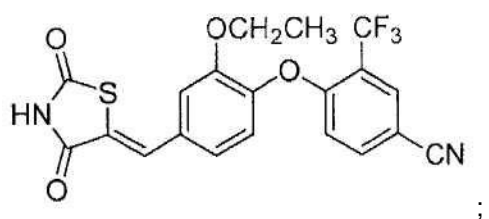
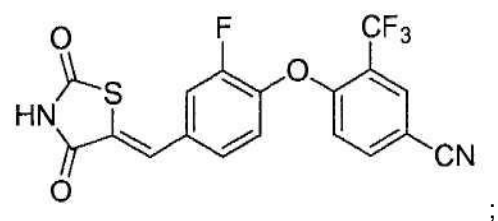
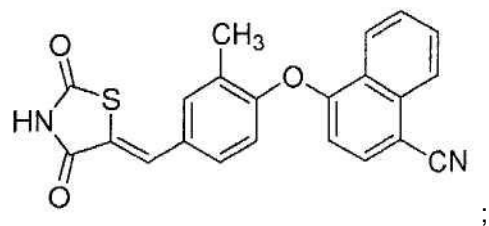
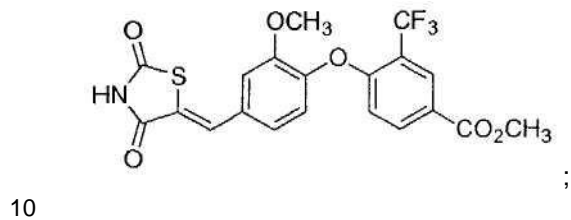
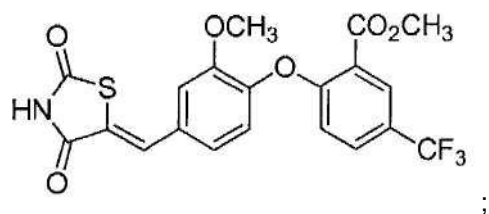
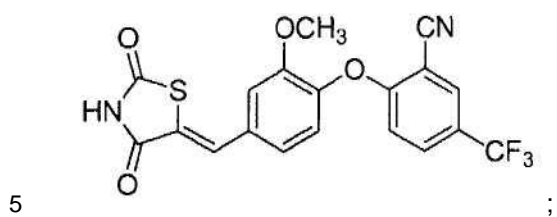
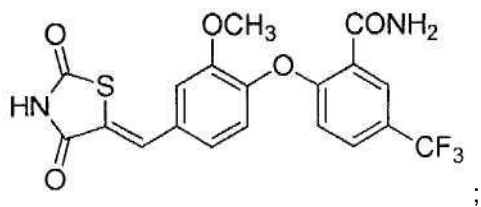
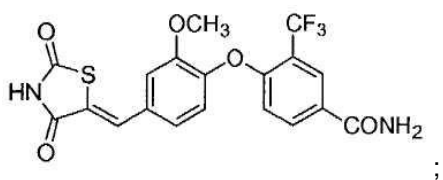
R_3 являє собою H ;

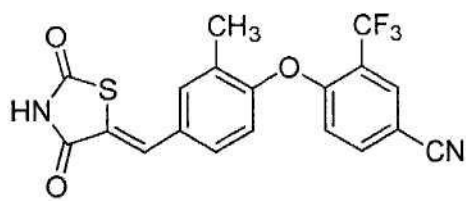
R_4 являє собою ціано; і

X являє собою S .

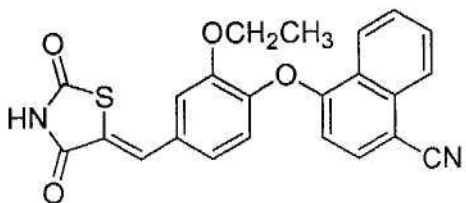
Один варіант втілення даного винаходу забезпечує сполуку, вибрану з:





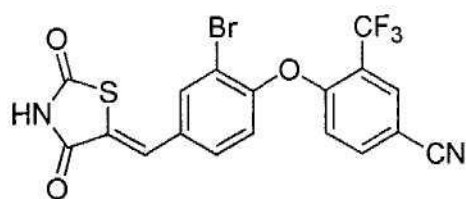


;

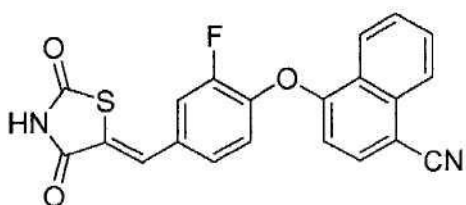


;

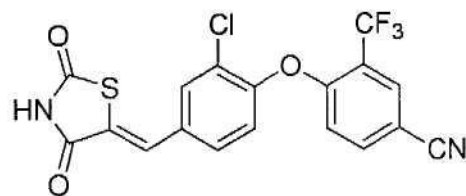
5



;

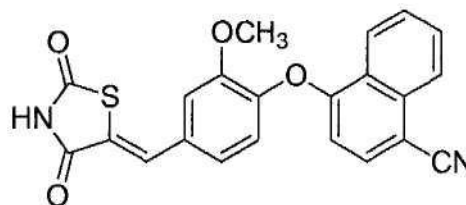


;

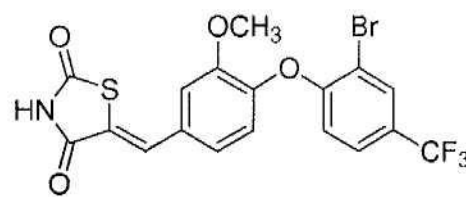


;

10

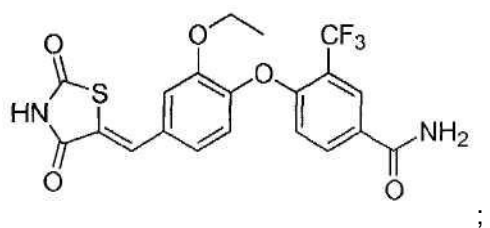
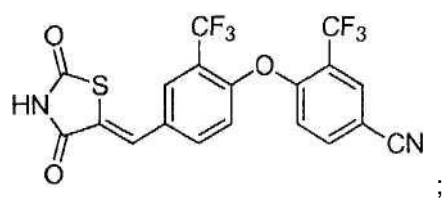
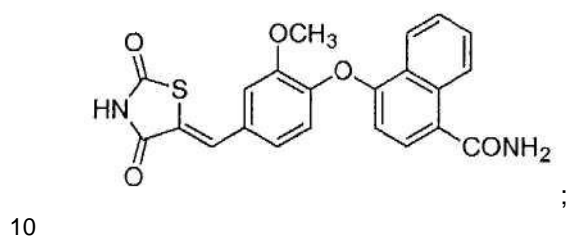
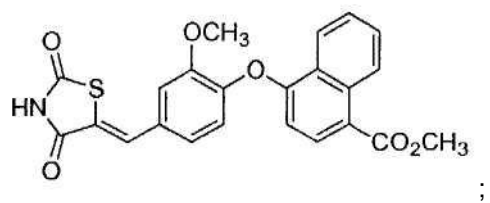
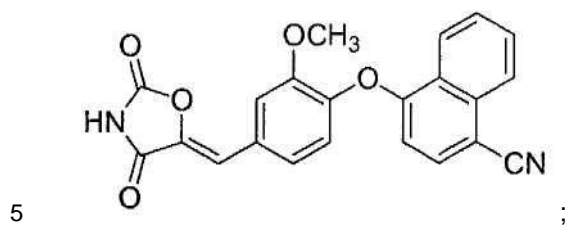
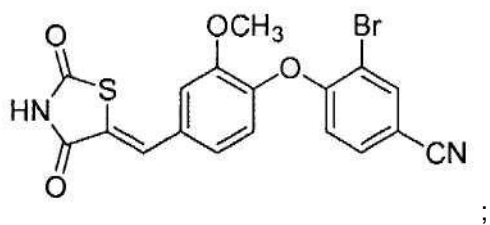
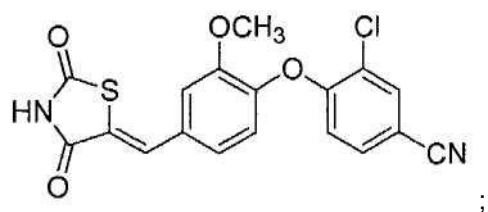


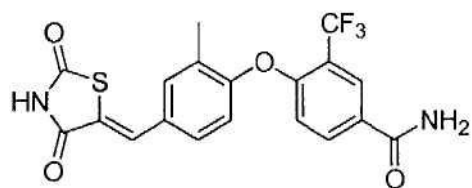
;



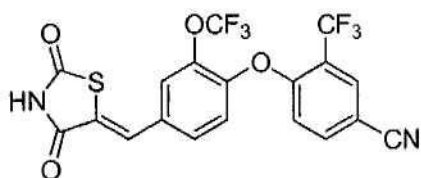
;

15

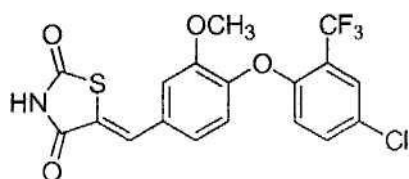




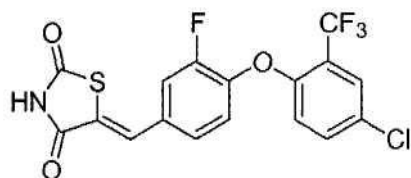
;



;



5

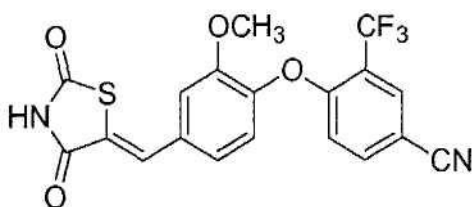


i

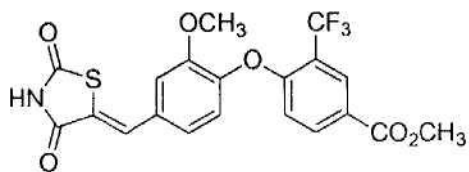
.

Зокрема, даний винахід забезпечує сполуку, вибрану з:

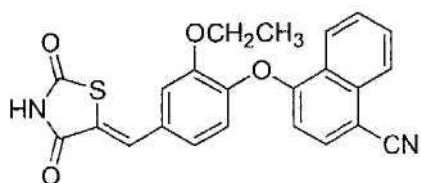
10



;

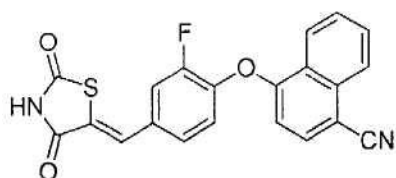
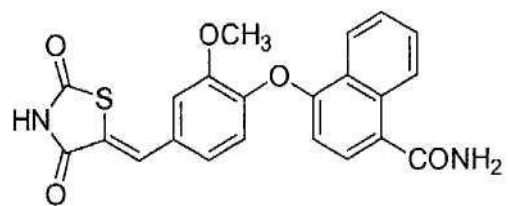
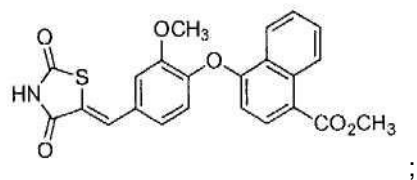
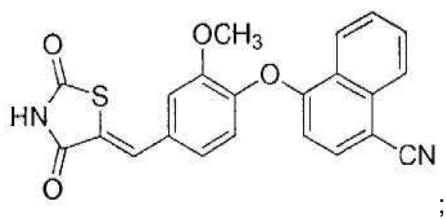


;

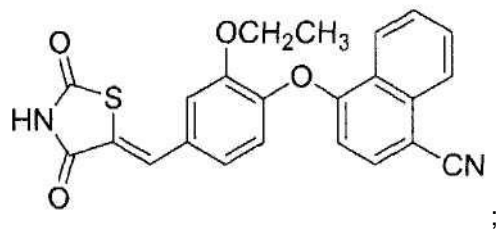
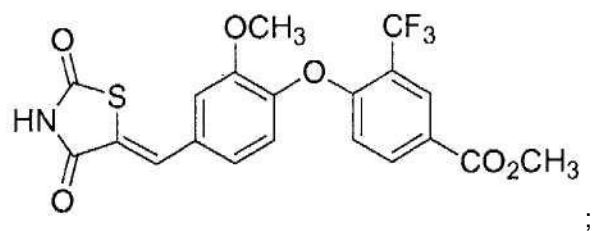
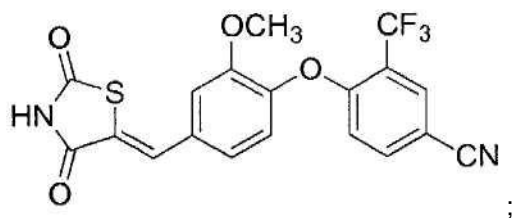


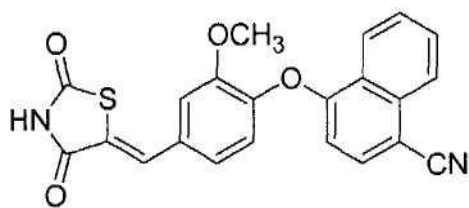
15

;

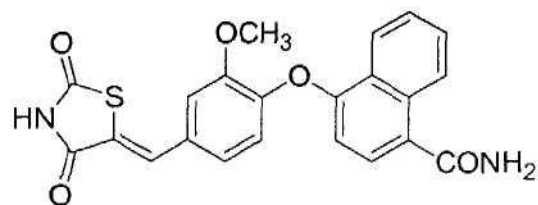


Більш конкретно, даний винахід забезпечує сполуку, вибрану з:

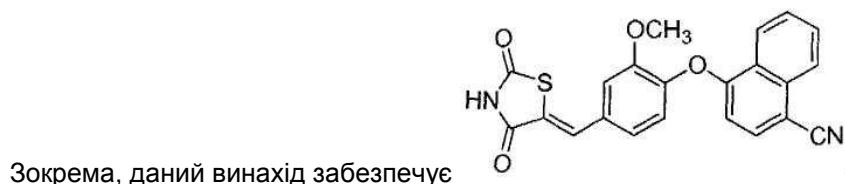
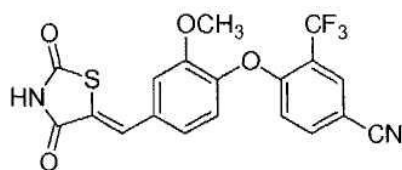




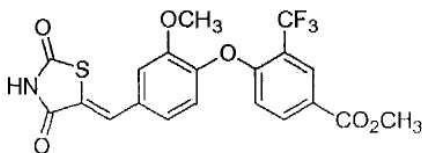
i



5 Зокрема, даний винахід забезпечує



Зокрема, даний винахід забезпечує

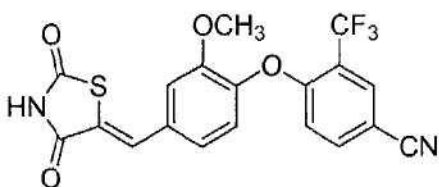


Зокрема, даний винахід забезпечує

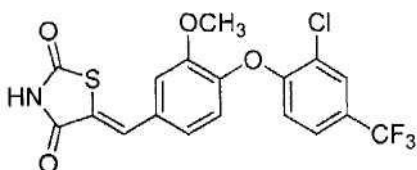
10

Інший аспект даного винаходу представляє фармацевтичну композицію, яка містить щонайменше одну сполуку формули (I) і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій. Зокрема, фармацевтична композиція за даним винаходом може додатково включати щонайменше один додатковий засіб, лікарський засіб, медикамент, антитіло і/або інгібітор для лікування, ослаблення або уповільнення розвитку захворювання, опосередкованого ERR- α . Більш конкретно, фармацевтична композиція за даним винаходом включає сполуку, вибрану з:

15

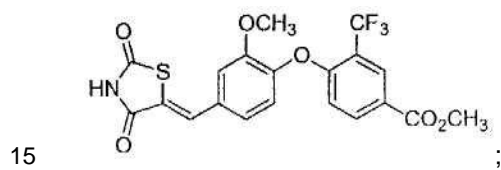
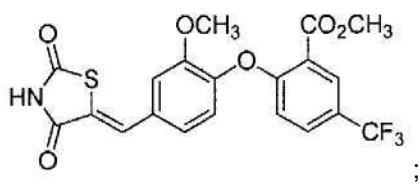
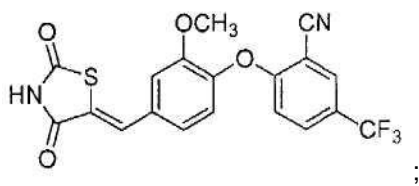
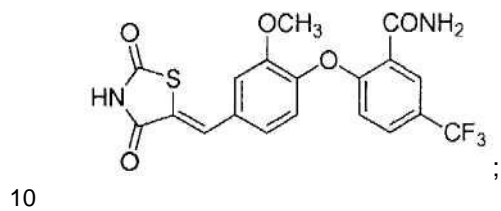
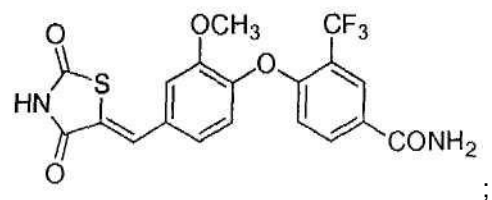
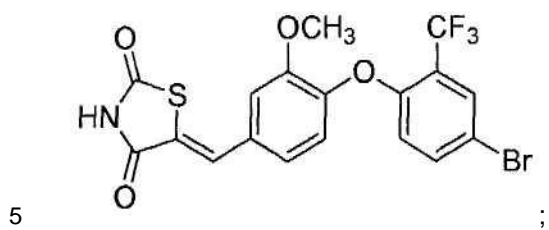
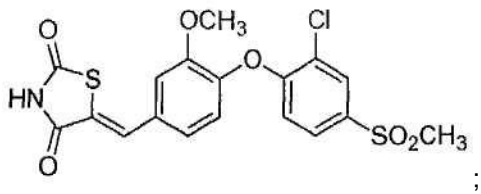
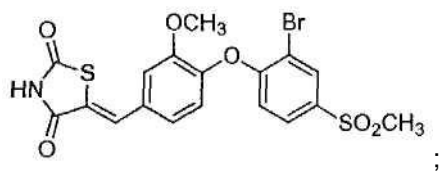


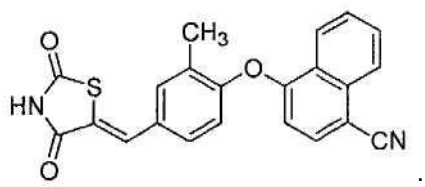
;



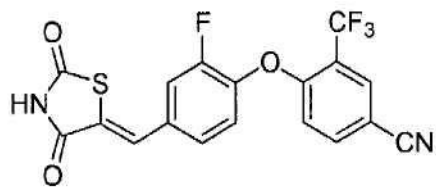
;

20

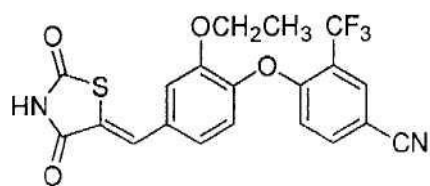




;

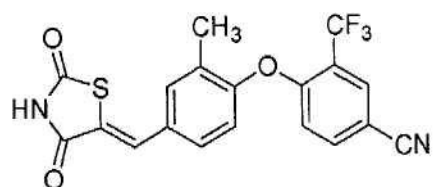


;

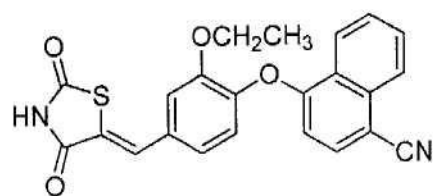


5

;

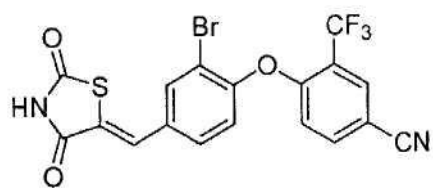


;

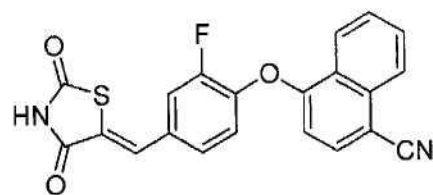


;

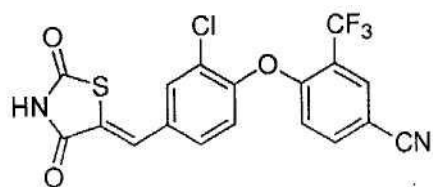
10



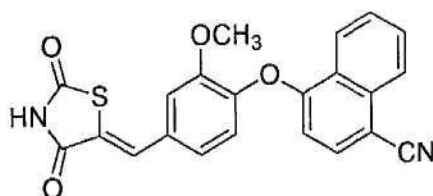
;



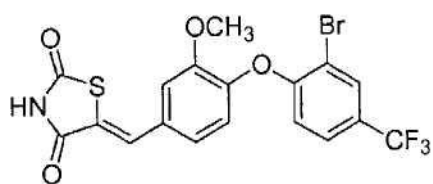
;



;

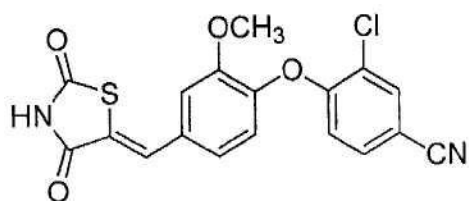


;

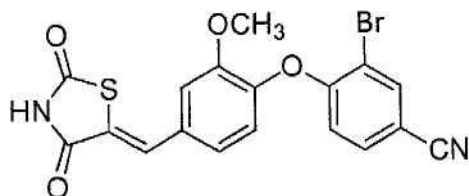


5

;

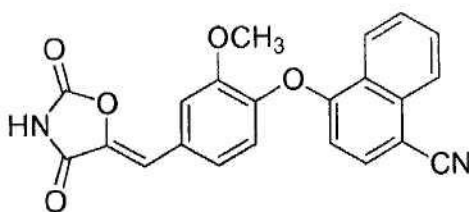


;

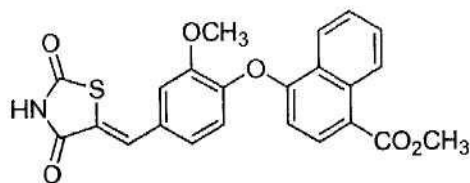


;

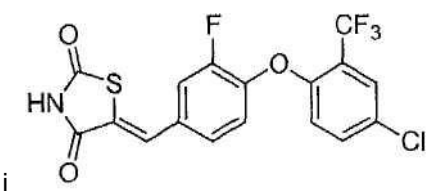
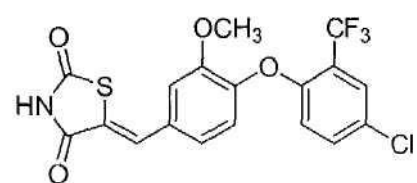
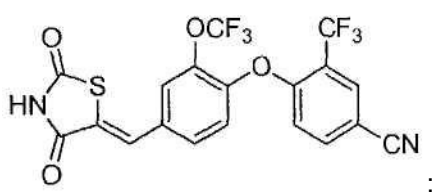
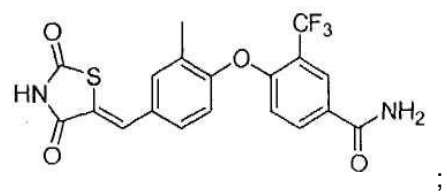
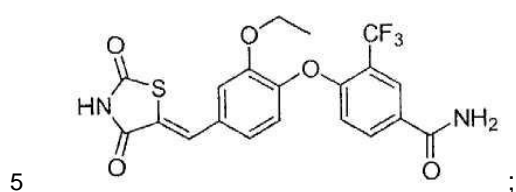
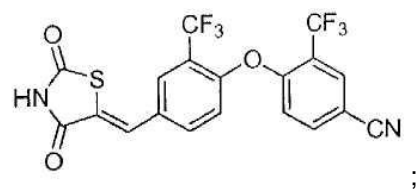
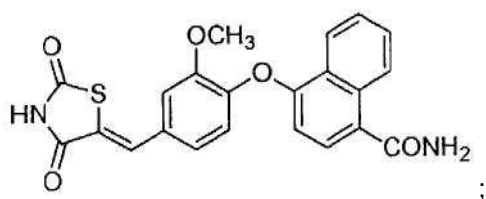
10



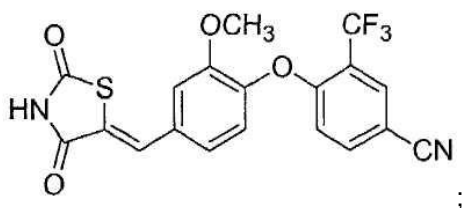
;

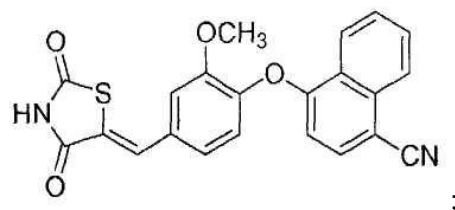
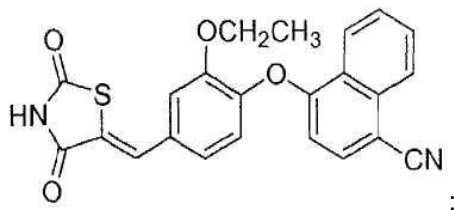
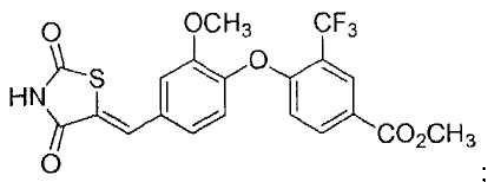


;

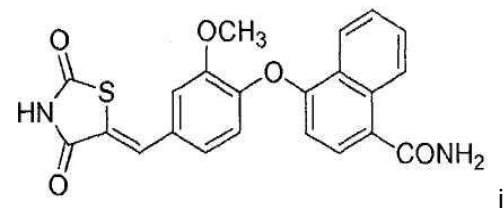
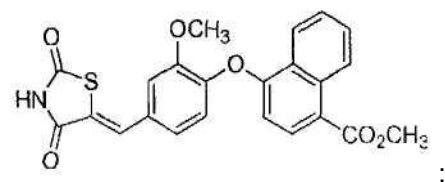


15 Більш конкретно, фармацевтична композиція за даним винаходом включає сполуку, вибрану з:





5



10



Даний винахід також представляє спосіб лікування суб'єкта, що страждає від, або з діагнозом, захворювання, розладу або стану, опосередкованого активністю ERR- α , який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки формули (I).

15

Даний винахід також представляє спосіб уповільнення або інгібування розвитку стану, опосередкованого ERR- α , у потребує цього суб'єкта, який включає введення зазначеному суб'єкту терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки формули (I).

20

Даний винахід також представляє спосіб лікування переддіабетичного стану у потребує цього суб'єкта, який включає введення зазначеному суб'єкту терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки формули (I).

Таке захворювання, розлад або стан може включати захворювання, пов'язане з кістами, з кісткоутворенням, рак молочної залози (включаючи захворювання, що не відповідають на антиестрогенову терапію), захворювання, пов'язане з утворенням хрящів, ушкодження хряща,

25

втрату хряща, дегенерацію хряща, ушкодження хряща, анкілозуючий спондиліт, хронічну травму спини, подагру, остеопороз, остеолітичний кістковий метастаз, множинну мієлому, хондросаркому, хондродисплазію, неповний остеогенез, остеомаліцію, хворобу Педжета, ревматичну поліміалгію, псевдоподагру, артрит, ревматоїдний артрит, інфекційний артрит, 5
остеоартрит, псоріатичний артрит, реактивний артрит, дитячий артрит, синдром Рейтера, "тунельний синдром", захворювання періодонта, хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, хронічний бронхіт, хронічне обструктивне захворювання легень, метаболічний синдром, ожиріння, розлади енергетичного гомеостазу, діабет, розлади ліпідного обміну, серцево-судинні розлади, атеросклероз, гіперглікемію, підвищений рівень глюкози в крові і резистентність до 10
інсуліну.

Відповідно до одного аспекту даного винаходу, сполуки і композиції, що розкриваються, є корисними для полегшення симптомів, пов'язаних з наступними станами і захворюваннями, а також для лікування і/або інгібування розвитку цих станів і захворювань: захворювання, пов'язане з кістами, з кісткоутворенням, з утворенням хрящів, втрата хряща, дегенерація хряща, 15
ушкодження хрящів, анкілозуючий спондиліт, хронічна травма спини, подагра, остеопороз, остеолітичний кістковий метастаз, множинна мієлома, хондросаркома, хондродисплазія, неповний остеогенез, остеомаліція, хвороба Педжета, ревматична поліміалгія, псевдоподагра, артрит, ревматоїдний артрит, інфекційний артрит, остеоартрит, псоріатичний артрит, реактивний артрит, дитячий артрит, синдром Рейтера і "тунельний синдром".

Відповідно до іншого аспекту даного винаходу, сполуки і композиції, що розкриваються, є корисними для полегшення симптомів, пов'язаних з наступними станами і захворюваннями, а також для уповільнення і/або інгібування розвитку цих станів і захворювань: захворювання періодонта, хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, хронічний бронхіт і хронічне обструктивне захворювання легень.

Відповідно до іншого аспекту даного винаходу, сполуки і композиції, що розкриваються, є корисними для полегшення симптомів, пов'язаних з раком молочної залози, а також для уповільнення і/або інгібування його розвитку.

Відповідно до ще одного аспекту даного винаходу, сполуки і композиції, що розкриваються, є корисними для полегшення симптомів, пов'язаних з наступними станами і захворюваннями, а також для уповільнення і/або інгібування розвитку цих станів і захворювань: метаболічний синдром, ожиріння, розлади енергетичного гомеостазу, діабет, розлади ліпідного обміну, серцево-судинні розлади, атеросклероз, гіперглікемія, підвищений рівень глюкози в крові і резистентність до інсуліну.

Зокрема, спосіб за даним винаходом включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості (а) щонайменше однієї сполуки формули (I); і (b) щонайменше одного додаткового засобу, вибраного з другого зворотного агоніста ERR- α , антагоніста ERR- α , модулятора глюкокінази, протидіабетичного засобу, засобу проти ожиріння, гіполіпідемічного засобу, антитромботичного засобу, прямого інгібітору тромбіну і засобу для зниження артеріального тиску, при цьому зазначене введення здійснюють у будь-якому порядку. Більш конкретно, 40
додатковий засіб у пункті (b) являє собою другий зворотний агоніст ERR- α , відмінний від сполуки, зазначеної в пункті (a). Більш конкретно, додатковий засіб у пункті (b) являє собою засіб проти ожиріння, вибраний з антагоністів CB1, інгібіторів повторного поглинання моноаміну й інгібіторів ліпази. Більш конкретно, додатковий засіб у пункті (b) вибраний з римонабанту, сибутраміну й орлістату.

Даний винахід також представляє спосіб лікування або інгібування розвитку одного або декількох станів, опосередкованих ERR- α , при цьому зазначений спосіб включає введення пацієнту, який потребує лікування, фармацевтично ефективної кількості композиції за даним винаходом.

Наступний варіант втілення даного винаходу включає забезпечення способу одержання фармацевтичної композиції, яка включає будь-яку зі сполук формули (I) у суміші з фармацевтично прийнятним носієм.

Винахід також представляє фармацевтичні композиції, які включають, без обмеження, одну або декілька із сполук, що розкриваються, і фармацевтично прийнятні носії або ексципієнти.

У наступному варіанті втілення даного винаходу, спосіб лікування або поліпшення стану, опосередкованого ERR- α , у потребуючого цього суб'єкта включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки формули (I), де терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) складає від близько 0,1 мг/дозу до близько 5 г/дозу. Зокрема, терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) складає від близько 0,5 мг/дозу до близько 1000 мг/дозу. Більш конкретно, терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) складає від близько 1 мг/дозу до близько 100 мг/дозу. Ще в одному варіанті втілення даного 60
(I) складає від близько 1 мг/дозу до близько 100 мг/дозу.

винаходу, кількість доз на день сполуки формули (I) складає від 1 до 3 доз. Ще в одному варіанті втілення даного винаходу, терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) складає від близько 0,001 мг/кг/день до близько 30 мг/кг/день. Більш конкретно, терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) складає від близько 0,01 мг/кг/день до близько 2 мг/кг/день.

Ще в одному варіанті втілення даного винаходу, спосіб ослаблення або інгібування розвитку стану, опосередкованого ERR- α , у потребуємого цього суб'єкта включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки формули (I), де терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) складає від близько 0,1 мг/дозу до близько 5 г/дозу. Зокрема, терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) складає від близько 1 мг/дозу до близько 100 мг/дозу. Ще в одному варіанті втілення даного винаходу, кількість доз на день сполуки формули (I) складає від 1 до 3 доз. Ще в одному варіанті втілення даного винаходу, терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) складає від близько 0,001 мг/кг/день до близько 30 мг/кг/день. Більш конкретно, терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) складає від близько 0,01 мг/кг/день до близько 2 мг/кг/день.

Ще в одному варіанті втілення даного винаходу, спосіб лікування переддіабетичного стану у потребуємого цього суб'єкта включає введення зазначеному суб'єкту терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки формули (I), де терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) складає від близько 0,1 мг/дозу до близько 5 г/дозу. Зокрема, терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) складає від близько 1 мг/дозу до близько 100 мг/дозу. Ще в одному варіанті втілення даного винаходу, кількість доз на день сполуки формули (I) складає від 1 до 3 доз. Ще в одному варіанті втілення даного винаходу, терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) складає від близько 0,001 мг/кг/день до близько 30 мг/кг/день. Більш конкретно, терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) складає від близько 0,01 мг/кг/день до близько 2 мг/кг/день.

Винахід більш докладно описаний нижче.

А) Терміни

Деякі терміни визначені нижче і у контексті їх використання в даному розкритті.

Якщо не зазначене інше, "алкіл", як він використовується в даній заявці, при використанні окремо або як частини групи замісника, стосується насиченого, одновалентного вуглеводневого радикала з прямим або розгалуженим ланцюгом, одержаного шляхом видалення одного атома водню від одного атома вуглецю вихідного алкану. Типові алкільні групи включають, але не обмежуються цим, метил; етили, такі як етаніл; пропіли, такі як пропан-1-іл, пропан-2-іл, циклопропан-1-іл; бутили, такі як бутан-1-іл, бутан-2-іл, 2-метилпропан-1-іл, 2-метилпропан-2-іл, циклобутан-1-іл і подібні. У переважних варіантах втілення, алкільні групи являють собою C_{1-6} алкіл, особливо переважними є групи C_{1-3} . Радикали "алкокси" являють собою ефіри, що містять кисень, утворені з описаних раніше алкільних груп з прямим або розгалуженим ланцюгом. У деяких варіантах втілення алкіл або алкокси є незалежно заміщеними однією-трьома групами, включаючи, але не обмежуючи цим, оксо, аміно, алкокси, карбокси, гідроксил і галоген (F, Cl, Br або I).

Термін "арил", як він використовується в даній заявці, стосується ароматичних груп, включаючи стабільну шестичленну моноциклічну або десятичленну біциклічну або чотирнадцятичленну трициклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з атомів вуглецю. Приклади арильних груп включають, але не обмежуються цим, феніл або нафталеніл. У деяких варіантах втілення, "арил" є заміщеним. Наприклад, "арил" може бути заміщений, наприклад, необов'язково заміщеним C_{1-6} алкілом, C_{2-6} алкенілом, C_{2-6} алкінілом, галогеном, гідроксилом, -CN, -C(O)OH, -C(O)O- C_{1-4} алкілом, -C(O)NR'R'', -SR', -OR', -C(O)R', -N(R')(R''), -S(O)₂-R' і -S(O)₂-N(R')(R''), де R' і R'' незалежно вибрані з H, C_{1-6} алкілу, арилу, гетероарилу і/або гетероциклілу.

Термін "алкеніл" стосується ненасиченого одновалентного або циклічного вуглеводневого радикала з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок, одержаного шляхом видалення одного атома водню від одного атома вуглецю вихідного алкену. Радикал може бути або в цис-, або в транс-конформації відносно подвійного зв'язку (зв'язків). Типові алкенільні групи включають, але не обмежуються цим, етеніл; пропеніли, такі як проп-1-ен-1-іл, проп-1-ен-2-іл, проп-2-ен-1-іл, проп-2-ен-2-іл, циклопроп-1-ен-1-іл; циклопроп-2-ен-1-іл; бутеніли, такі як бут-1-ен-1-іл, бут-1-ен-2-іл, 2-метилпроп-1-ен-1-іл, бут-2-ен-1-іл, бут-2-ен-1-іл, бут-2-ен-2-іл, бута-1,3-дієн-1-іл, бута-1,3-дієн-2-іл, циклобут-1-ен-1-іл, циклобут-1-ен-3-іл, циклобут-1,3-дієн-1-іл і т. д.; і подібні. У деяких варіантах втілення алкеніл заміщений від однієї до п'яти, переважно від однієї до трьох групами,

включаючи, але не обмежуючи цим, оксо, аміно, алкокси, карбокси, гетероцикліл, гідроксил і галоген.

Термін "алкініл" стосується ненасиченого одновалентного або циклічного вуглеводневого радикала з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок, одержаного шляхом видалення одного атома водню від одного атома вуглецю вихідного алкіну. Типові алкінільні групи включають, але не обмежуються цим, етиніл; пропініли, такі як проп-1-ін-1-іл, проп-2-ін-1-іл і т. д.; бутініли, такі як бут-1-ін-1-іл, бут-1-ін-3-іл, бут-3-ін-1-іл і т. д.; і подібні. У деяких варіантах втілення, алкініл заміщений від однієї до п'яти, переважно від однієї до трьох групами включаючи, але не обмежуючи цим, оксо, аміно, алкокси, карбокси, гетероцикліл, гідроксил і галоген.

Термін "гетероарил" стосується одновалентного гетероароматичного радикала, одержаного шляхом видалення одного атома водню від одного атома гетероароматичної кільцевої системи. Типові гетероарильні групи включають моноциклічні і біциклічні системи, в яких одне або обидва кільця є гетероароматичними. Гетероароматичні кільця можуть містити 1-4 гетероатоми, вибрані з O, N і S. Приклади включають, але не обмежуються цим, радикали, утворені з карбазолу, імідазолу, індазолу, індолу, індолізіну, ізоіндолу, ізохіноліну, ізотіазолу, ізоксазолу, нафтиридину, оксадіазолу, оксазолу, пурину, піразину, піразолу, піридазину, піридину, піримідину, піролу, піролізіну, хіназоліну, хіноліну, хінолізіну, хіноксаліну, тетразолу, тіадіазолу, тіазолу, тіофену, триазолу, ксантену і т. п. У деяких варіантах втілення, "гетероарил" є заміщеним. Наприклад, "гетероарил" може бути заміщений, наприклад, необов'язково заміщеним C₁₋₆алкілом, C₂₋₆алкенілом, C₂₋₆алкінілом, галогеном, гідроксилом, -CN, -C(O)OH, -C(O)O-C₁₋₄алкілом, -C(O)NR'R'', -OR', -SR', -C(O)R', -N(R')(R''), -S(O)₂-R' і -S(O)₂-N(R')(R''), де R' і R'' незалежно вибрані з H, C₁₋₆-алкілу, арилу, гетероарилу і/або гетероциклілу.

Термін "гетероцикліл" або "гетероцикл" являє собою 3-8-членну насичену або частково насичену просту або конденсовану кільцеву систему, що складається з атомів вуглецю і з 1-6 гетероатомів, вибраних з N, O і S. Гетероциклільна група може бути приєднана до будь-якого гетероатома або атома вуглецю, що в результаті приводить до утворення стабільної структури. Приклади гетероциклільних груп включають, але не обмежуються цим, 2-імідазолін, імідазолідин; морфолін, оксазолін, 2-піролін, 3-піролін, піролідин, піридон, піримідон, піперазин, піперидин, індолін, тетрагідрофуран, 2-піролін, 3-піролін, 2-імідазолін, 2-піразолін і індолінон. У деяких варіантах втілення, "гетероцикліл" або "гетероцикл" є незалежно заміщеними. Наприклад, "гетероцикліл" або "гетероцикл" може бути заміщений, наприклад, необов'язково заміщеним C₁₋₆алкілом, C₂₋₆алкенілом, C₂₋₆алкінілом, галогеном, гідроксилом, -CN, -C(O)OH, -C(O)O-C₁₋₄алкілом, -C(O)NR'R'', -OR', -SR', C(O)R', -N(R')(R''), -S(O)₂-R' і -S(O)₂-N(R')(R''), де R' і R'' незалежно вибрані з H, C₁₋₆-алкілу, арилу, гетероарилу і/або гетероциклілу.

Термін "оксо", незалежно від того використовується він окремо або як частина групи замісника, стосується O=, зв'язаного або з атомом вуглецю або сірки. Наприклад, фталімід і сахарин є прикладами сполук з оксозамісниками.

Термін "цис-транс-ізомер" стосується стереоізомерних олефінів або циклоалканів (або гетероаналогів), які відрізняються по положенню атомів (або груп) відносно основної площини: у цис-ізомері атоми розташовані на одній стороні; у транс-ізомері вони розташовані на протилежних сторонах.

Термін "заміщений" стосується радикала, у якому один або декілька атомів водню, кожен незалежно, заміщені однаковими або різними замісниками.

Термін "композиція", як передбачається, охоплює продукт, що містить визначені інгредієнти у визначених кількостях, а також будь-який продукт, що є результатом, прямим або непрямим, комбінації визначених інгредієнтів у визначених кількостях.

Термін "суб'єкт", як він використовується в даній заявці, стосується тварини, переважно ссавця, найбільш переважно людини, що є об'єктом лікування, спостереження або експерименту.

Передбачається, що визначення будь-якого замісника або змінної у визначеному положенні в молекулі не залежить від його визначення в будь-якому іншому положенні в цій молекулі. Повинно бути зрозуміло, що замісники і картини заміщення в сполуках за даним винаходом можуть бути вибрані фахівцем у даній галузі, що має середню кваліфікацію, для одержання сполук, які є хімічно стабільними і які можна легко синтезувати способами, відомими з рівня техніки, а також способами, описаними в даній заявці.

Термін "зворотний агоніст", як він використовується в даній заявці, стосується сполук або речовин, що мають здатність до зниження конститутивного рівня активації рецептора за відсутності агоніста, замість того, щоб тільки блокувати активацію, викликану зв'язуванням агоніста на рецепторі.

Метаболічні розлади, захворювання або стани включають, але не обмежуються цим, діабет, ожиріння і пов'язані з цим симптоми або ускладнення. Вони включають такі стани, як IDDM (інсулінозалежний цукровий діабет), NIDDM (інсулінонезалежний цукровий діабет), IGT (порушення толерантності до глюкози), IFG (порушення рівня глюкози натще), синдром X (або метаболічний синдром), гіперглікемію, підвищений рівень глюкози в крові і резистентність до інсуліну. Стан, такий як IGT або IFG, також відомий як "переддіабетичний стан".

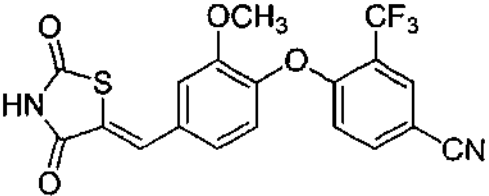
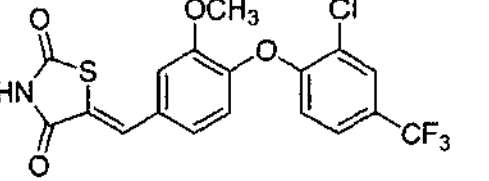
З рівня техніки відомі способи визначення ефективних доз для терапевтичних і профілактичних цілей для фармацевтичних композицій, що розкриваються, або комбінацій лікарських засобів, що розкриваються, незалежно від того, сформульовані вони в одну композицію чи ні. У терапевтичних цілях, термін "терапевтично ефективна кількість", як він використовується в даній заявці, означає таку кількість кожної активної сполуки або фармацевтичного засобу, окремо або в комбінації, яка викликає біологічну або медичну відповідь у системі тканини, у тварини або людини, яку намагається одержати дослідник, ветеринар, лікуючий спеціаліст або інший клініцист, що включає полегшення симптомів захворювання або розладу, що підлягає лікуванню. У профілактичних цілях (тобто для інгібування виникнення або розвитку розладу), термін "терапевтично ефективна кількість" стосується такої кількості кожної активної сполуки або фармацевтичного засобу, окремо або в комбінації, яке лікує або інгібує у суб'єкта виникнення або розвитку розладу, що є метою дослідника, ветеринара, лікуючого спеціаліста або іншого клініциста. Таким чином, даний винахід забезпечує комбінації двох або більше лікарських засобів, де, наприклад, (а) кожен лікарський засіб вводять у незалежно терапевтично або профілактично ефективній кількості; (b) щонайменше один лікарський засіб у комбінації вводять у кількості, яка є субтерапевтичною або субпрофілактичною, якщо його вводять окремо, але є терапевтичною або профілактичною, якщо його вводять у комбінації з другим або додатковими лікарськими засобами, відповідно до даного винаходу; або (с) обидва (або більше) лікарські засоби вводять у кількості, яка є субтерапевтичною або субпрофілактичною, якщо їх вводять окремо, але є терапевтичною або профілактичною, якщо їх вводять спільно.

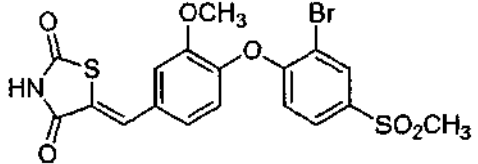
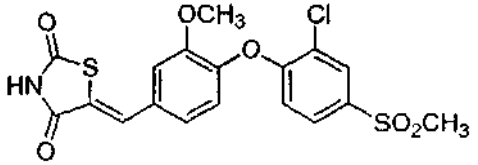
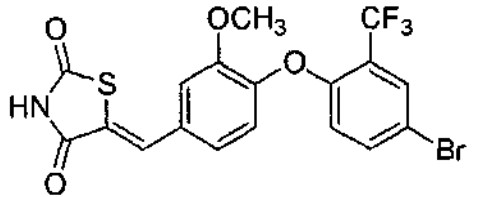
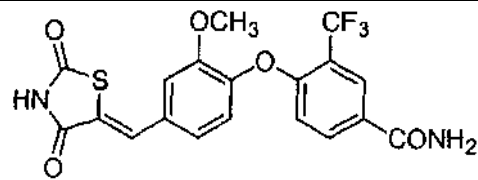
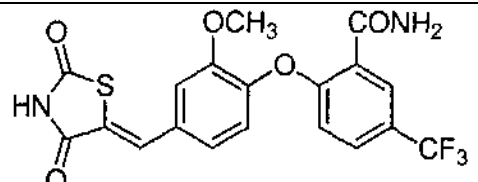
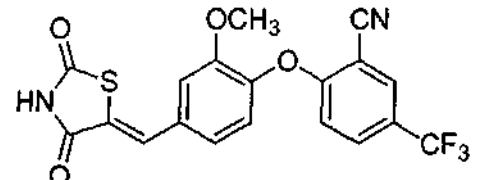
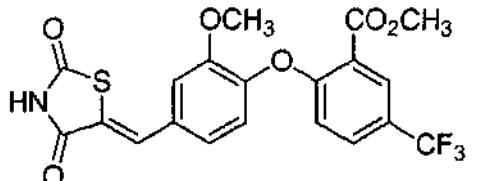
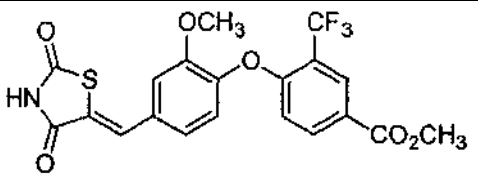
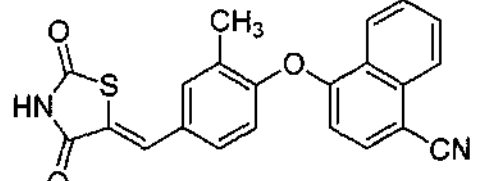
Термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується нетоксичних фармацевтично прийнятних солей (Ref. International J. Pharm., 1986, 33, 201-217; J. Pharm.Sci., 1997 (Jan), 66, 1, 1). Інші солі, добре відомі фахівцям у даній галузі, можуть, проте, бути корисними для одержання сполук за даним винаходом або їх фармацевтично прийнятних солей. Типові органічні або неорганічні кислоти включають, але не обмежуються цим, хлористоводневу, бромистоводневу, йодистоводневу, перхлорну, сірчану, азотну, фосфорну, оцтову, пропіонову, гліколеву, молочну, бурштинову, малеїнову, фумарову, яблучну, винну, лимонну, бензойну, мигдальну, метансульфонову, гідроксіетансульфонову, бензолсульфонову, щавлеву, памову, 2-нафталінсульфонову, паратолуолсульфонову, циклогексансульфамінову, саліцилову, сахаринову або трифтороцтову кислоту. Типові органічні або неорганічні основи включають, але не обмежуються цим, основні або катіонні солі, такі як бензатин, хлорпрокаїн, холін, діетаноламін, етилендіамін, меглумін, прокаїн, солі алюмінію, кальцію, літію, магнію, калію, натрію і цинку.

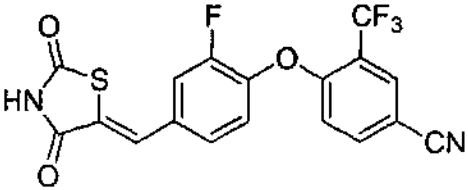
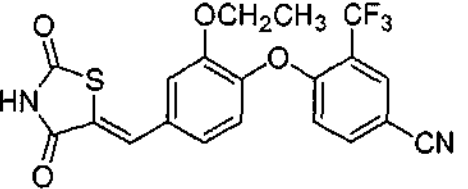
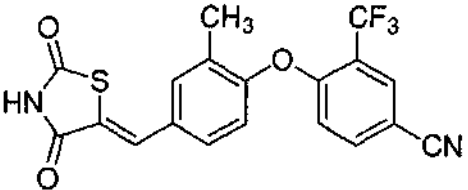
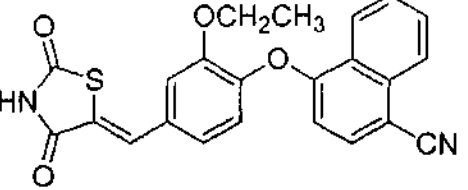
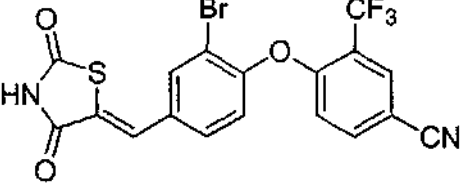
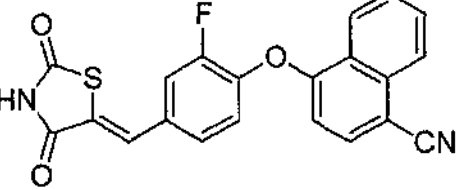
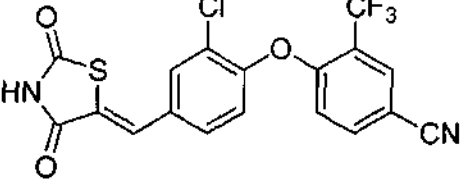
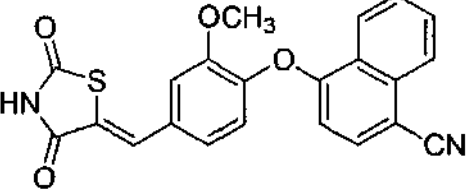
В) Сполуки

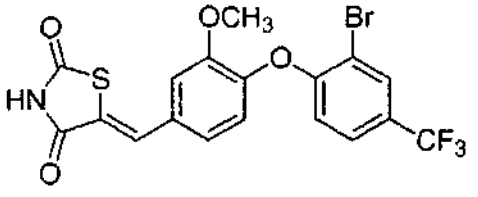
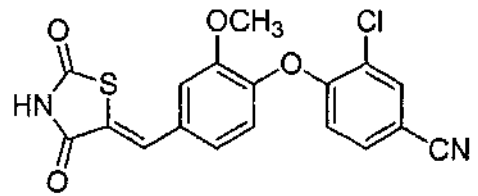
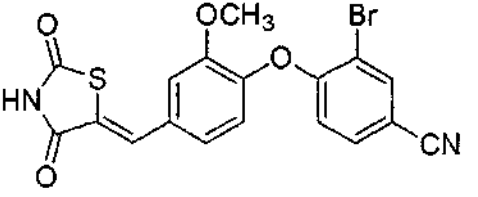
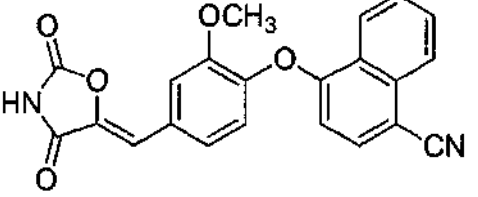
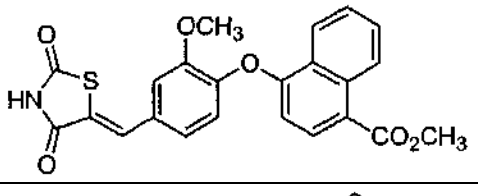
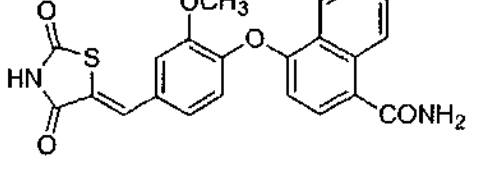
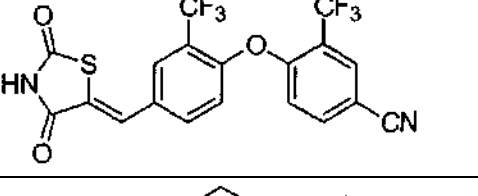
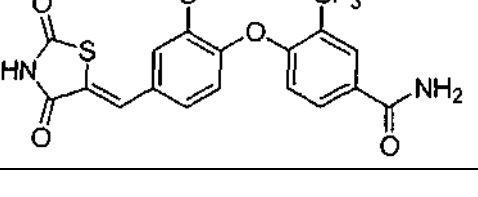
Типові сполуки за даним винаходом перераховані нижче в Таблиці 1:

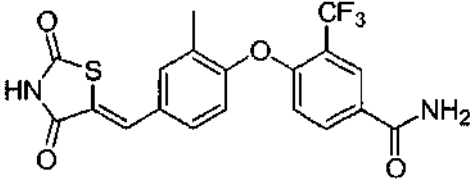
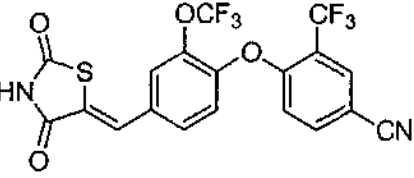
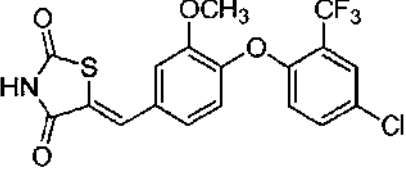
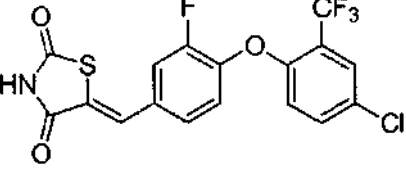
Таблиця 1

структура	сполука №	Назва
	1	4-[4-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-метоксифенокси]-3-трифторметилбензонітрил
	2	5-[4-(2-хлор-4-трифторметилфенокси)-3-метоксибензиліден]тіазолідин-2,4-діон

	3	5-[4-(2-бром-4-метансульфонілфенокси)-3-метоксибензиліден]тіазолідин-2,4-діон
	4	5-[4-(2-хлор-4-метансульфонілфенокси)-3-метоксибензиліден]тіазолідин-2,4-діон
	5	5-[4-(4-бром-2-трифторметилфенокси)-3-метоксибензиліден]тіазолідин-2,4-діон
	6	4-[4-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-метоксифенокси]-3 -трифторметилбензамід
	7	2-[4-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-метоксифенокси]-5-трифторметилбензамід
	8	2-[4-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-метоксифенокси]-5-трифторметилбензонітрил
	9	метилловий ефір 2-[4-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-метоксифенокси]-5-трифторметилбензойної кислоти
	10	метилловий ефір 4-[4-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-метоксифенокси]-3-трифторметилбензойної кислоти
	11	4-[4-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-метилфенокси]-нафталін-1-карбонітрил

	12	4-[4-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-фторфенокси]-3-трифторметилбензонітрил
	13	4-[4-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-етоксифенокси]-3-трифторметилбензонітрил
	14	4-[4-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-метилфенокси]-3-трифторметилбензонітрил
	15	4-[4-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-етоксифенокси]-нафталін-1-карбонітрил
	16	4-[2-бром-4-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліденметил)фенокси]-3-трифторметилбензонітрил
	17	4-[4-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-фторфенокси] нафталін-1-карбонітрил
	18	4-[2-хлор-4-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліденметил)фенокси]-3-трифторметилбензонітрил
	19	4-[4-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-метоксифенокси]-нафталін-1-карбонітрил

	20	5-[4-(2-бром-4-трифторметилфенокси)-3-метоксибензиліден]тіазолідин-2,4-діон
	21	3-хлор-4-[4-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-метоксифенокси]бензонітрил
	22	3-бром-4-[4-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-метоксифенокси]бензонітрил
	23	4-[4-(2,4-діоксооксазолідин-5-іліденметил)-2-метоксифенокси]нафталін-1-карбонітрил
	24	метилевий ефір 4-[4-(2,4-діоксооксазолідин-5-іліденметил)-2-метоксифенокси]нафталін-1-карбонової кислоти
	25	амід 4-[4-(2,4-діоксооксазолідин-5-іліденметил)-2-метоксифенокси]нафталін-1-карбонової кислоти
	26	4-[4-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-трифторметилфенокси]-3-трифторметилбензонітрил
	27	4-[4-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-етоксифенокси]-3-трифторметилбензамід

	28	4-[4-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-метилфенокси]-3-трифторметилбензамід
	29	4-[4-(2,4-діоксотіазол ідин-5-іліденметил)-2-трифторметоксифенокси]-3-трифторметилбензонітрил
	30	5-[4-(4-хлор-2-трифторметилфенокси)-3-метоксибензиліден]тіазолідин-2,4-діон
	31	5-[4-(4-хлор-2-трифторметилфенокси)-3-фторбензиліден]тіазолідин-2,4-діон

С) Синтез

Винахід забезпечує способи одержання сполук, що розкриваються, відповідно до традиційних способів органічного синтезу, а також матричні або комбінаторні способи синтезу. Схема 1 описує пропоновані шляхи синтезу. Використовуючи схему, наведені нижче вказівки і приклади, фахівець у даній галузі може розробити аналогічні або подібні способи одержання даної сполуки, яка входить в обсяг даного винаходу. Ці способи являють собою репрезентативні схеми синтезу, але не призначені для обмеження обсягу даного винаходу.

Більше того, деякі кристалічні форми для сполук можуть існувати у вигляді поліморфів і, як такі, вони включені в даний винахід. Крім того, деякі зі сполук можуть утворювати сольвати з водою (тобто гідрати) або звичайними органічними розчинниками, і такі сольвати також передбачаються як такі, що входять в обсяг даного винаходу.

Приклади описаних шляхів синтезу включають Схему 1, Приклади 1-31 і Загальні процедури А-D. Сполуки, аналогічні цільовим сполукам цих прикладів, можна одержати аналогічними шляхами. Сполуки, що розкриваються, є корисними як фармацевтичні засоби, як описано в даній заявці.

Абревіатури або скорочення, використовувані в даній заявці, включають:

AIBN (2,2'-азобісізобутиронітрил);

Вос (трет-бутилкарбамат);

BOP (бензотриазол-1-ілокси)трис(диметиламіно)фосфонійгексафторфосфат);

BuLi (бутиллітій);

DIBAL-H (діізобутилалюмінійгідрид);

DMAP (4-(диметиламіно)піридин);

DME (диметиловий ефір етиленгліколю);

DMFA (диметилформамід);

DMPU (1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)піримідинон);

DMSO (диметилсульфоксид);

EDC (N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід);

EDCI (гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду);

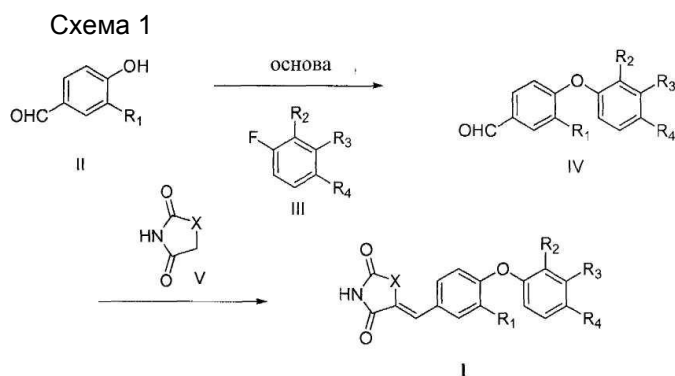
Et (етил);

EtOAc (етилацетат);

год. (година (години));

HATU (гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію);

HMPA (гексаметилфосфорамід);
 HOBT (1-гідроксибензотриазолмоногідрат);
 LCMS (високоєфективна рідинна хроматографія з мас-спектрометром);
 LDA (діізопропіламід літію);
 5 LHMDs (гексаметилдисилазид літію);
 Me (метил);
 мг (міліграм);
 MOM (метоксиметил);
 NaHMDs (гексаметилдисилазид натрію);
 10 NaOtBu (трет-бутоксид натрію);
 NBS (N-бромсукцинімід);
 NMP (N-метилпіролідинон);
 к.т. або КТ (кімнатна температура);
 SPE (твердофазна екстракція);
 15 TBTU (гексафторфосфат О-бензотриазол-1-іл-N, N,N',N'-тетраметилуранію);
 TEMPO (2,2,6,6-тетраметил-1-піперидинілокси, вільний радикал);
 ТФОК (трифтороцтова кислота);
 ТГФ (тетрагідрофуран);
 TLC (тонкошарова хроматографія).
 20 Загальне керівництво



25 Сполуки формули I, де X, R₁, R₂, R₃ і R₄ мають значення, визначені в даній заявці, можна синтезувати як показано на Схемі 1, що ілюструє загальний шлях синтезу. Обробка придатного гідроксибензальдегіду II і арилфториду III, обидва з яких або є комерційно доступними, або можуть бути одержані з комерційно доступних вихідних речовин, основою, такою як K₂CO₃, у розчиннику, такому як ДМФА, при температурі, переважно, у межах 25-150 °С може забезпечити феноксіальдегід IV. Реакція Кневенагеля альдегіду IV з циклічним діоном V у присутності каталітичної кількості основи, такої як піперидин, і кислоти, такої як бензойна кислота, може забезпечити сполуки формули (I). Реакцію Кневенагеля звичайно здійснюють в апротонному розчиннику, такому як толуол, при температурі, переважно, 100-200 °С. Реакцію між альдегідом IV і циклічним діоном V також можна здійснити з основою, такою як ацетат натрію, у розчиннику, 30 такому як ацетонітрил, при підвищеній температурі, переважно, у межах 50-150 °С, або в присутності ацетату амонію в оцтовій кислоті при підвищених температурах, переважно, у межах 50-150 °С.

Приклади

30 Загальна процедура А: Розчин придатного заміщеного бензальдегіду (1,65 г, 10,86 ммоль) і арилфториду (10,26 ммоль) у ДМФА (15 мл) обробляли за допомогою K₂CO₃ (2,83 г, 21,72 ммоль) і суміш нагрівали на масляній бані при 80 °С протягом 12 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc і H₂O. Органічну фазу промивали водою (3×), сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (EtOAc/гексан) приводила до одержання чистого продукту.

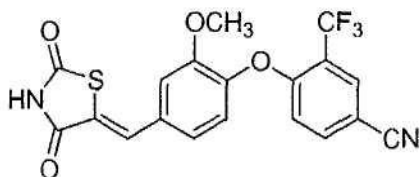
45 Загальна процедура В: Тіазолідин-2,4-діон (2,55 г, 21,79 ммоль) і альдегід із процедури А (21,79 ммоль) розчиняли в толуолі (150 мл) і обробляли за допомогою бензойної кислоти (3,27 ммоль) і піперидину (2,83 ммоль). Колбу оснащували пасткою Діна-Старка і реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником у 130 °С масляній бані протягом 12 годин. Після охолодження до кімнатної температури продукт збирали за допомогою фільтрації і розтирали в порошок з гексаном з одержанням чистого продукту.

Загальна процедура С: Тіазолідин-2,4-діон (19 мг, 0,16 ммоль), альдегід із процедури А вище (0,098 ммоль) і ацетат натрію (30 мг, 0,37 ммоль) суспендували в CH_3CN (2 мл) і нагрівали до 105 °С (алюмінієвий нагрівальний блок). CH_3CN давали випаруватися протягом 10-12 хвилин, потім повторювали додавання двох додаткових порцій CH_3CN (2 мл). Твердий залишок охолоджували до кімнатної температури, потім додавали H_2O (2 мл) і суміш нагрівали до 75 °С протягом 10 хвилин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і продукт збирали за допомогою фільтрації, розчиняли в ацетоні, сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі з одержанням чистого продукту.

Загальна процедура D: До суміші тіазолідин-2,4-діону (117 мг, 1,0 ммоль) і альдегіду з процедури А (1,0 ммоль) додавали оцтову кислоту (1,0 мл) і NH_4OAc (2,0 ммоль). Суспензію нагрівали при 100 °С (алюмінієвий нагрівальний блок) протягом 2 годин. Продукт збирали за допомогою фільтрації, промивали водою і розтирали в порошок із сумішшю EtOAc /гексан з одержанням чистого продукту.

Приклад 1

4-[4-(2,4-Діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-метоксифенокси]-3-трифторметилбензонітрил

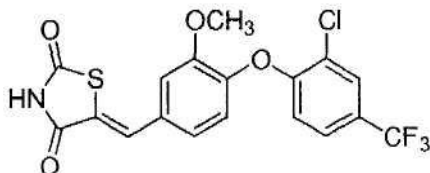


А) 4-(4-Форміл-2-метоксифенокси)-3-трифторметилбензонітрил одержували з ваніліну і 4-фтор-3-трифторметилбензонітрилу, додержуючись загальної процедури А. ^1H ЯМР (400 Гц, CDCl_3) δ 10,00 (с, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,68 (дд, 1H), 7,58-7,53 (м, 2H), 7,29 (д, 1H), 6,75 (д, 1H), 3,83 (с, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 322,1 (розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_3$, 322,06).

В) 4-[4-(2,4-Діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-метоксифенокси]-3-трифторметилбензонітрил одержували, використовуючи 4-(4-форміл-2-метоксифенокси)-3-трифторметилбензонітрил, додержуючись загальної процедури В. ^1H ЯМР (400 Гц, DMSO-d_6) δ 12,68 (NH), 8,32 (д, 1H), 8,00 (дд, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,26 (дд, 1H), 6,90 (д, 1H), 3,77 (с, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 421,0 (розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 421,04).

Приклад 2

5-[4-(2-Хлор-4-трифторметилфенокси)-3-метоксибензиліден]-тіазолідин-2,4-діон

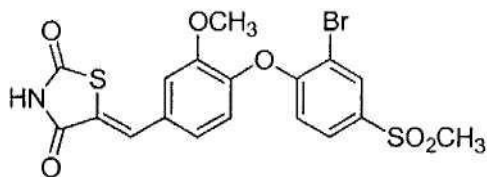


А) 4-(2-Хлор-4-трифторметилфенокси)-3-метоксибензальдегід одержували з ваніліну і 3-хлор-1-фтор-4-трифторметилбензолу, додержуючись загальної процедури А. LC/MS (m/z) $[\text{M}]^+$ 330,0 (розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{O}_3$, 330,03).

В) 5-[4-(2-Хлор-4-трифторметилфенокси)-3-метоксибензиліден]-тіазолідин-2,4-діон одержували, використовуючи 4-(2-хлор-4-трифторметилфенокси)-3-метоксибензальдегід, додержуючись загальної процедури С. ^1H ЯМР (400 Гц, ацетон- d_6) δ 7,89 (д, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,62 (дд, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,97 (д, 1H), 3,91 (с, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 430,8 (розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{NO}_4\text{S}$, 430,00).

Приклад 3

5-[4-(2-Бром-4-метансульфонілфенокси)-3-метоксибензиліден]-тіазолідин-2,4-діон

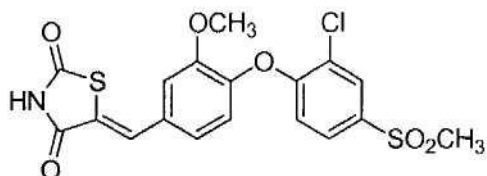


А) 4-(2-Бром-4-метансульфонілфенокси)-3-метоксибензальдегід одержували з ваніліну і 2-бром-1-фтор-4-метансульфонілбензолу, додержуючись загальної процедури А. ^1H ЯМР (400 Гц, CDCl_3) δ 9,98 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 7,77 (дд, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,52 (дд, 1H), 7,14 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,08 (с, 3H).

В) 5-[4-(2-Бром-4-метансульфонілфенокси)-3-метоксибензиліден]тіазолідин-2,4-діон одержували, використовуючи 4-(2-бром-4-метансульфонілфенокси)-3-метоксибензальдегід, додержуючись загальної процедури С. ^1H ЯМР (400 Гц, ацетон- d_6) δ 8,20 (с, 1H), 7,85 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,36 (м, 2H), 6,94 (д, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,19 (с, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 484,8 (розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrNO}_6\text{S}_2$, 483,9).

Приклад 4

5-[4-(2-Хлор-4-метансульфонілфенокси)-3-метоксибензиліден]-тіазолідин-2,4-діон

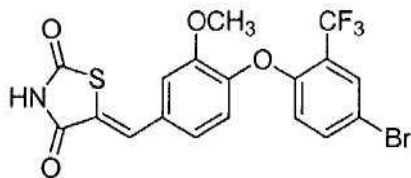


А) 4-(2-Хлор-4-метансульфонілфенокси)-3-метоксибензальдегід одержували з ваніліну і 2-хлор-1-фтор-4-метансульфонілбензолу, додержуючись загальної процедури А. ^1H ЯМР (400 Гц, CDCl_3) δ 9,98 (с, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,73 (дд, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,52 (дд, 1H), 7,17 (д, 1H), 6,85 (д, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,08 (с, 3H).

В) 5-[4-(2-Хлор-4-метансульфонілфенокси)-3-метоксибензиліден]тіазолідин-2,4-діон одержували, використовуючи 4-(2-хлор-4-метансульфонілфенокси)-3-метоксибензальдегід, додержуючись загальної процедури С. ^1H ЯМР (400 Гц, ацетон- d_6) δ 8,06 (д, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,36 (м, 2H), 6,98 (д, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,18 (с, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 440,8 (розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClNO}_6\text{S}_2$, 440,0).

Приклад 5

5-[4-(4-Бром-2-трифторметилфенокси)-3-метоксибензиліден]-тіазолідин-2,4-діон

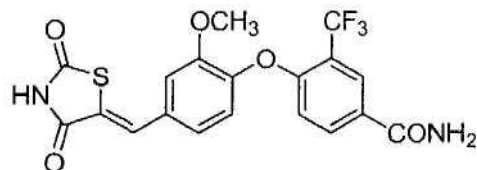


А) 4-(4-Бром-2-трифторметилфенокси)-3-метоксибензальдегід одержували з ваніліну і 4-бром-1-фтор-2-трифторметилбензолу, додержуючись загальної процедури А. ^1H ЯМР (400 Гц, CDCl_3) δ 9,95 (с, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,547 (дд, 1H), 7,545 (д, 1H), 7,47 (дд, 1H), 7,09 (д, 1H), 6,70 (д, 1H), 3,88 (с, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1+41]^+$ 416,7 (розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{O}_3$, 374,98).

В) 5-[4-(4-Бром-2-трифторметилфенокси)-3-метоксибензиліден]тіазолідин-2,4-діон одержували, використовуючи 4-(4-бром-2-трифторметилфенокси)-3-метоксибензальдегід, додержуючись загальної процедури С. ^1H ЯМР (400 Гц, CDCl_3) δ 8,50 (ушир.с, NH), 7,84 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,52 (дд, 1H), 7,10 (м, 3H), 6,69 (д, 1H), 3,86 (с, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 474,9 (розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrF}_3\text{NO}_4\text{S}$, 474,95).

Приклад 6

4-[4-(2,4-Діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-метоксифенокси]-3-трифторметилбензамід

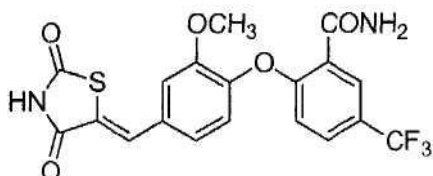


А) 4-(4-Форміл-2-метоксифенокси)-3-трифторметилбензамід одержували з ваніліну і 4-фтор-3-трифторметилбензаміду, додержуючись загальної процедури А. ^1H ЯМР (400 Гц, CDCl_3) δ 9,98 (с, 1H), 8,08 (м, 2H), 7,53 (м, 2H), 7,27 (м, 1H), 6,79 (д, 1H), 3,85 (с, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1+41]^+$ 380,9 (розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_4$, 340,07).

В) 4-[4-(2,4-Діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-метоксифенокси]-3-трифторметилбензамід одержували, використовуючи 4-(4-форміл-2-метоксифенокси)-3-трифторметилбензамід, додержуючись загальної процедури С. ^1H ЯМР (400 Гц, CD_3OD) δ 8,25 (д, 1H), 8,00 (дд, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,26 (м, 2H), 6,79 (д, 1H), 3,82 (с, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 439,0 (розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, 439,05).

Приклад 7

2-[4-(2,4-Діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-метоксифенокси]-5-трифторметилбензамід

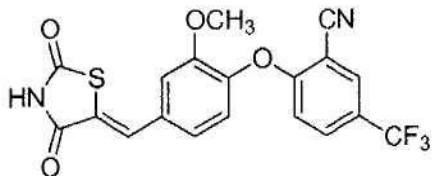


А) 2-(4-Форміл-2-метоксифенокси)-5-трифторметилбензамід одержували з ваніліну і 2-фтор-5-трифторметилбензаміду, додержуючись загальної процедури А. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,93 (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 7,55-7,47 (м, 3H), 7,44 (ушир.с, 1H), 7,22 (д, 1H), 6,74 (д, 1H), 5,82 (ушир.с, NH), 3,81 (с, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+41+1]^+$ 381,0 (розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_4$, 339,07).

В) 2-[4-(2,4-Діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-метоксифенокси]-5-трифторметилбензамід одержували, використовуючи 2-(4-форміл-2-метоксифенокси)-5-трифторметилбензамід, додержуючись загальної процедури С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,48 (д, 1H), 8,36 (ушир.с, NH), 7,78 (с, 1H), 7,54 (дд, 1H), 7,46 (ушир.с, NH), 7,18-7,08 (м, 3H), 6,74 (д, 1H), 5,97 (ушир.с, NH), 3,81 (с, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+41+1]^+$ 479,9 (розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, 438,05).

Приклад 8

2-[4-(2,4-Діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-метоксифенокси]-5-трифторметилбензонітрил

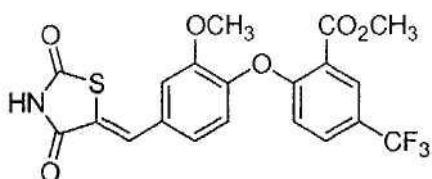


А) 2-(4-Форміл-2-метоксифенокси)-5-трифторметилбензонітрил одержували з ваніліну і 2-фтор-5-трифторметилбензонітрилу, додержуючись загальної процедури А. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,0 (с, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,67 (дд, 1H), 7,58-7,54 (м, 2H), 7,32 (д, 1H), 6,76 (д, 1H), 3,85 (с, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ молекулярний іон не виявлений (розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_3$, 321,06).

В) 2-[4-(2,4-Діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-метоксифенокси]-5-трифторметилбензонітрил одержували, використовуючи 2-(4-форміл-2-метоксифенокси)-5-трифторметилбензонітрил, додержуючись загальної процедури С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,11 (ушир.с, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,67 (дд, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,19 (дд, 1H), 7,14 (д, 1H), 6,78 (д, 1H), 3,83 (с, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ молекулярний іон не виявлений (розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 420,04).

Приклад 9

Метилловий ефір 2-[4-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-метоксифенокси]-5-трифторметилбензойної кислоти



А) Метилловий ефір 2-фтор-5-трифторметилбензойної кислоти. До розчину 2-фтор-5-(трифторметил)бензойної кислоти (500 мг, 2,404 ммоль) у MeOH (2,5 мл) додавали сірчану кислоту (0,2 мл). Суміш піддавали опроміненню в мікрохвильовому реакторі при 150 °C протягом 2 хвилин і реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури.

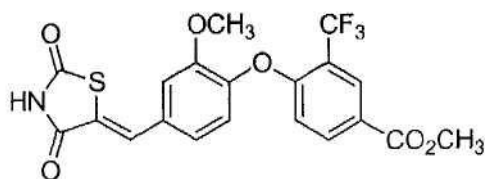
Реакційну суміш розподіляли між етиловим ефіром (5 мл) і водою (5 мл). Потім органічний шар промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (5 мл) і насиченим сольовим розчином (5 мл). Об'єднані органічні шари сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої рідини. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,25 (дд, 1H), 7,82-7,78 (м, 1H), 7,28 (т, 1H), 3,97 (с, 3H); ГС/МС (m/z) $[\text{M}+1]^+$ молекулярний іон не виявлений (розраховано для $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_4\text{O}_2$, 222,03).

В) Метилловий ефір 2-(4-форміл-2-метоксифенокси)-5-трифтор-метилбензойної кислоти одержували з ваніліну і метилового ефіру 2-фтор-5-трифторметилбензойної кислоти, додержуючись загальної процедури А. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,94 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,69 (дд, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,44 (дд, 1H), 7,01-6,95 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,86 (с, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 354,9 (розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_5$, 354,07).

С) Метилловий ефір 2-[4-(2,4-діоксотіазолідин-5-ілїденметил)-2-метоксифенокси]-5-трифторметилбензойної кислоти одержували, використовуючи метилловий ефір 2-(4-форміл-2-метоксифенокси)-5-трифторметилбензойної кислоти, додержуючись загальної процедури В. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,24 (д, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,67 (дд, 1H), 7,12-7,09 (м, 2H), 7,01 (дд, 1H), 6,92 (д, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,89 (с, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 453,9 (розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}$, 453,05).

Приклад 10

Метилловий ефір 4-[4-(2,4-діоксотіазолідин-5-ілїденметил)-2-метоксифенокси]-3-трифторметилбензойної кислоти



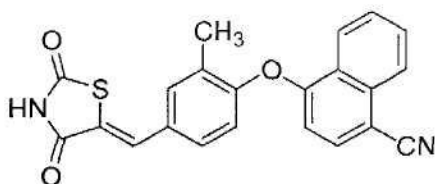
А) Метилловий ефір 4-фтор-3-трифторметилбензойної кислоти одержували з 4-фтор-3-трифторметилбензойної кислоти, використовуючи процедуру, як описано в прикладі 9А. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,33 (дд, 1H), 8,26-8,23 (м, 1H), 7,28 (т, 1H), 3,95 (с, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ молекулярний іон не виявлений (розраховано для $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_4\text{O}_2$, 222,03).

В) Метилловий ефір 4-(4-форміл-2-метоксифенокси)-3-трифтор-метилбензойної кислоти одержували з ваніліну і метилового ефіру 4-фтор-3-трифторметилбензойної кислоти, додержуючись загальної процедури А. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,98 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,09 (дд, 1H), 7,57-7,50 (м, 2H), 7,22 (д, 1H), 6,75 (д, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,85 (с, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ молекулярний іон не виявлений (розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_5$, 354,07).

С) Метилловий ефір 4-[4-(2,4-діоксотіазолідин-5-ілїденметил)-2-метоксифенокси]-3-трифторметилбензойної кислоти одержували, використовуючи метилловий ефір 4-(4-форміл-2-метоксифенокси)-3-трифторметилбензойної кислоти, додержуючись загальної процедури В. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,37 (д, 1H), 8,17 (ушир.с, NH), 8,08 (дд, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,21-7,13 (м, 3H), 6,75 (д, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,83 (с, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ молекулярний іон не виявлений (розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}$, 453,05).

Приклад 11

4-[4-(2,4-Діоксотіазолідин-5-ілїденметил)-2-метилфенокси]нафталін-1-карбонітрил



А) 4-(4-Форміл-2-метилфенокси)нафталін-1-карбонітрил одержували з 4-гідрокси-3-метилбензальдегіду і 4-фторнафталін-1-карбонітрилу, додержуючись загальної процедури А. ^1H

ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,99 (с, 1H), 8,38 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 7,77 (м, 3H), 7,69 (м, 1H), 7,07 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 2,36 (с, 3H).

В) 4-[4-(2,4-Діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-метилфенокси]нафталін-1-карбонітрил одержували, використовуючи 4-(4-форміл-2-метилфенокси)-нафталін-1-карбонітрил, додержуючись загальної процедури D. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,64 (ушир., 1H), 8,42 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=8,21$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J=7,82$ Гц, 1H), 7,90 (дд, $J=8,22$, 6,66 і 1,18 Гц, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,66 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,53 (дд, $J=8,21$ і 2,34 Гц, 1H), 7,24 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J=8,21$ Гц, 1H), 2,24 (с, 3H); LC/MS (m/z) $[M+1]^+$ 387,3 (розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, 387,1).

Приклад 12

4-[4-(2,4-Діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-фторфенокси]-3-трифторметилбензонітрил



15

А) 4-(2-Фтор-4-формілфенокси)-3-трифторметилбензонітрил одержували з 3-фтор-4-гідроксибензальдегіду і 4-фтор-3-трифторметилбензонітрилу, додержуючись загальної процедури А. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,99 (д, $J=1$, 56 Гц, 1H), 8,01 (д, $J=2,34$ Гц, 1H), 7,77 (м, 3H), 7,35 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J=8,6$ Гц, 1H).

В) 4-[4-(2,4-Діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-фторфенокси]-3-трифторметилбензонітрил одержували, використовуючи 4-(2-фтор-4-формілфенокси)-3-трифторметилбензонітрил, додержуючись загальної процедури D. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,38 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,13 (дд, $J=8,6$ і 1,96 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,76 (дд, $J=11,34$ і 1,95 Гц, 1H), 6,71 (дд, $J=8,22$ і 2,35 Гц, 1H), 6,62 (т, $J=8,22$ Гц, 1H), 6,29 (д, $J=9,0$ Гц, 1H); LC/MS (m/z) $[M+1]^+$ 409,2 (розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_9\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 409,0).

25

Приклад 13

4-[4-(2,4-Діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-етоксифенокси]-3-трифторметилбензонітрил



30

А) 4-(2-Етоксифенокси)-3-трифторметилбензонітрил одержували з 3-етокси-4-гідроксибензальдегіду і 4-фтор-3-трифторметилбензонітрилу, додержуючись загальної процедури А. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,97 (с, 1H), 7,97 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J=8,61$ і 1,96 Гц, 1H), 7,53 (дд, $J=7,82$ і 1,95 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,32 (м, 1H), 6,77 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,04 (кв., $J=6,65$ Гц, 2H), 1,18 (т, $J=7,04$ Гц, 3H).

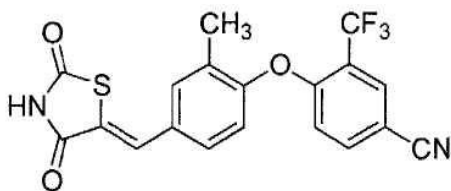
35

В) 4-[4-(2,4-Діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-етоксифенокси]-3-трифторметилбензонітрил одержували, використовуючи 4-(2-етокси-4-формілфенокси)-3-трифторметилбензонітрил, додержуючись загальної процедури D. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (ушир., 1H), 7,97 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,66 (дд, $J=8,61$ і 1,95 Гц, 1H), 7,26 (д, $J=7,43$ Гц, 1H), 7,15 (дд, $J=8,22$ і 2,35 Гц, 1H), 7,10 (д, $J=1,95$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 4,01 (кв., $J=7,04$ Гц, 2H), 1,21 (т, $J=7,04$ Гц, 3H); LC/MS (m/z) $[M+1]^+$ 435,3 (розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 435,1).

40

Приклад 14

4-[4-(2,4-Діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-метилфенокси]-3-трифторметилбензонітрил

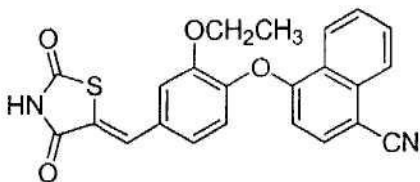


А) 4-(4-Форміл-2-метилфенокси)-3-трифторметилбензонітрил одержували з 4-гідрокси-3-метилбензальдегіду і 4-фтор-3-трифторметилбензонітрилу, додержуючись загальної процедури А. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,99 (с, 1H), 8,02 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=0,78$ Гц, 1H), 7,78 (дд, $J=7,83$ і $1,57$ Гц, 1H), 7,73 (дц, $J=8,61$ і $2,35$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 2,30 (с, 3H).

В) 4-[4-(2,4-Діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-метилфенокси]-3-трифтор-метилбензонітрил одержували, використовуючи 4-(4-форміл-2-метилфенокси)-3-трифторметилбензонітрил, додержуючись загальної процедури D. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,19 (ушир., 1H), 8,01 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,72 (дд, $J=8,61$ і $1,96$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=1,95$ Гц, 1H), 7,40 (дд, $J=8,61$ і $2,35$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=8,21$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 2,26 (с, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 405,2 (розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 405,0).

Приклад 15

4-[4-(2,4-Діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-етоксифенокси]нафталін-1-карбонітрил

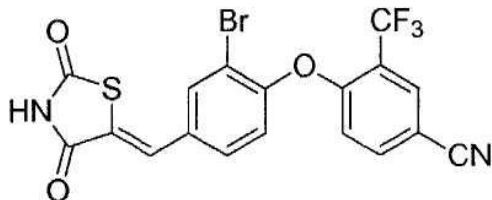


А) 4-(2-Етоксифенокси)-1-карбонітрил одержували з 3-етоксифенокси-4-гідроксибензальдегіду і 4-фторнафталін-1-карбонітрилу, додержуючись загальної процедури А. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,99 (с, 1H), 8,44 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 8,25 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,77 (м, 2H), 7,68 (м, 1H), 7,57 (д, $J=1,95$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J=7,83$ і $1,57$ Гц, 1H), 7,25 (м, 1H), 6,68 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 4,09 (кв., $J=7,05$ Гц, 2H), 1,17 (т, $J=7,05$ Гц, 3H).

В) 4-[4-(2,4-Діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-етоксифенокси]нафталін-1-карбонітрил одержували, використовуючи 4-(2-етоксифенокси)-1-карбонітрил, додержуючись загальної процедури D. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,66 (ушир., 1H), 8,42 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,11 (д, $J=8,21$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,88 (м, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,48 (д, $J=1,95$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=8,21$ Гц, 1H), 7,27 (дд, $J=8,22$ і $1,96$ Гц, 1H), 6,70 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 4,06 (кв., $J=6,66$ Гц, 2H), 1,03 (т, $J=7,04$ Гц, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 417,3 (розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 417,1).

Приклад 16

4-[2-Бром-4-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліденметил)фенокси]-3-трифторметилбензонітрил



А) 4-(2-Бром-4-формілфенокси)-3-трифторметилбензонітрил одержували з 3-бром-4-гідроксибензальдегіду і 4-фтор-3-трифторметилбензонітрилу, додержуючись загальної процедури А. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,99 (с, 1H), 8,23 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,91 (дд, $J=8,21$ і $1,95$ Гц, 1H), 7,76 (дд, $J=9,0$ і $2,35$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J=8,61$ Гц, 1H).

В) 4-[2-Бром-4-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліденметил)фенокси]-3-трифторметилбензонітрил одержували, використовуючи 4-(2-бром-4-формілфенокси)-3-трифторметилбензонітрил, додержуючись загальної процедури D. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,18 (ушир., 1H), 8,02 (д,

$J=1,96$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,74 (дд, $J=8,61$ і $1,96$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J=9,0$ і $2,74$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=9,0$ Гц, 1H); LC/MS (m/z) $[M+1]^+$ 469,2 (розраховано для $C_{18}H_9BrF_3N_2O_3S$ 468,9).

Приклад 17

5 4-[4-(2,4-Діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-фторфенокси]нафталін-1-карбонітрил

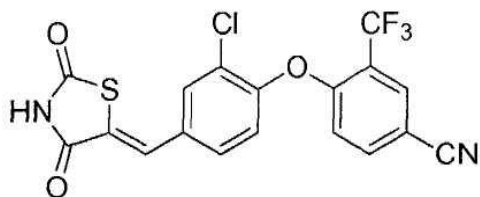


10 А) 4-(2-Фтор-4-формілфенокси)нафталін-1-карбонітрил одержували з 3-фтор-4-гідроксибензальдегіду і 4-фторнафталін-1-карбонітрилу, додержуючись загальної процедури А. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,99 (д, $J=1,95$ Гц, 1H), 8,38 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,77-7,84 (3H), 7,69-7,74 (2H), 7,29 (д, $J=7,43$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J=7,83$ Гц, 1H).

15 В) 4-[4-(2,4-Діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-фторфенокси]нафталін-1-карбонітрил одержували, використовуючи 4-(2-фтор-4-формілфенокси)-нафталін-1-карбонітрил, додержуючись загальної процедури D. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12,72 (ушир., 1H), 8,40 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,91 (м, 1H), 7,76-7,83 (3H), 7,50-7,56 (2H), 6,96 (д, $J=8,22$ Гц, 1H); LC/MS (m/z) $[M+1]^+$ 391,2 (розраховано для $C_{21}H_{12}FN_2O_3S$ 391,1).

Приклад 18

20 4-[2-Хлор-4-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліденметил)фенокси]-3-трифторметилбензонітрил

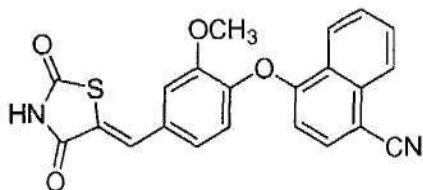


25 А) 4-(2-Хлор-4-формілфенокси)-3-трифторметилбензонітрил одержували з 3-хлор-4-гідроксибензальдегіду і 4-фтор-3-трифторметилбензонітрилу, додержуючись загальної процедури А. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,99 (с, 1H), 8,06 (д, $J=1,96$ Гц), 8,02 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,87 (дд, $J=8,22$ і $1,96$ Гц, 1H), 7,76 (дд, $J=8,61$ і $1,96$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J=8,61$ Гц, 1H).

30 В) 4-[2-Хлор-4-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліденметил)фенокси]-3-трифторметилбензонітрил одержували, використовуючи 4-(2-хлор-4-формілфенокси)-3-трифторметилбензонітрил, додержуючись загальної процедури D. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29 (ушир., 1H), 8,02 (д, $J=1,95$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,75 (дд, $J=8,61$ і $1,96$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,47 (дд, $J=8,61$ і $1,96$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=8,61$ Гц, 1H); LC/MS (m/z) $[M+1]^+$ 425,1 (розраховано для $C_{18}H_9ClF_3N_2O_3S$ 425,0).

Приклад 19

35 4-[4-(2,4-Діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-метоксифенокси]нафталін-1-карбонітрил



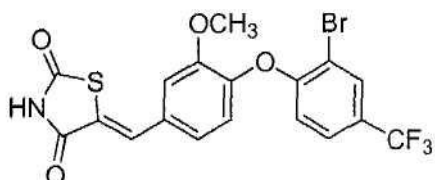
40 А) 4-(4-Форміл-2-метоксифенокси)нафталін-1-карбонітрил одержували з ваніліну і 4-фторнафталін-1-карбонітрилу, додержуючись загальної процедури А. 1H ЯМР (400 Гц, $CDCl_3$) δ

10,00 (с, 1H), 8,43 (дкв., 1H), 8,26 (дкв., 1H), 7,79 (д, 1H), 7,78 (тд, 1H), 7,68 (тд, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,53 (дд, 1H), 7,22 (д, 1H), 6,68 (д, 1H), 3,84 (с, 3H).

В) 4-[4-(2,4-Діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-метоксифенокси]нафталін-1-карбонітрил одержували, використовуючи 4-(4-форміл-2-метоксифенокси)нафталін-1-карбонітрил, додержуючись загальної процедури С. ^1H ЯМР (300 Гц, DMSO-d_6) δ 12,62 (ушир.с, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,89 (тд, 1H), 7,79 (тд, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,47 (дд, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,34 (дд, 1H), 6,75 (д, 1H), 3,83 (с, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 402,0 (розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 402,42).

Приклад 20

5-[4-(2-Бром-4-трифторметилфенокси)-3-метоксибензиліден]-тіазолідин-2,4-діон

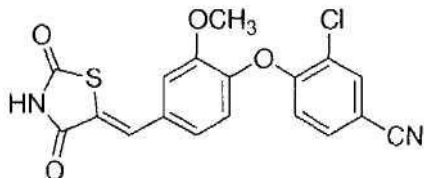


А) 4-(2-Бром-4-трифторметилфенокси)-3-метоксибензальдегід одержували з ваніліну і 2-бром-1-фтор-4-трифторметилбензолу, додержуючись загальної процедури А. ^1H ЯМР (400 Гц, CDCl_3) δ 9,95 (с, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,49 (дав., 1H), 7,47 (дд, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,86 (д, 1H), 3,85 (с, 3H).

В) 5-[4-(2-Бром-4-трифторметилфенокси)-3-метоксибензиліден]тіазолідин-2,4-діон одержували, використовуючи 4-(2-бром-4-трифторметилфенокси)-3-метоксибензальдегід, додержуючись загальної процедури С. ^1H ЯМР (300 Гц, DMSO-d_6) δ 12,62 (ушир.с, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,64 (дд, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,22 (дд, 1H), 6,84 (д, 1H), 3,80 (с, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 474,9 (розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{NO}_4\text{S}$, 474,25).

Приклад 21

3-Хлор-4-[4-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-метоксифенокси]бензонітрил

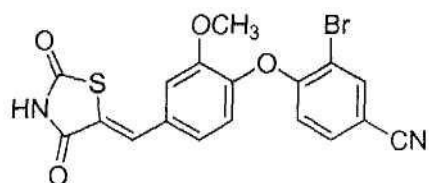


А) 4-(2-Хлор-4-ціанофенокси)-3-метоксибензальдегід одержували з ваніліну і 3-хлор-4-фторбензонітрилу, додержуючись загальної процедури А. ^1H ЯМР (400 Гц, CDCl_3) δ 9,95 (с, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,56 (ушир.с, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,45 (ушир.д, 1H), 7,15 (д, 1H), 6,78 (д, 1H), 3,90 (с, 3H).

В) 3-Хлор-4-[4-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-метоксифенокси]-бензонітрил одержували, використовуючи 4-(2-хлор-4-ціанофенокси)-3-метоксибензальдегід, додержуючись загальної процедури С. ^1H ЯМР (300 Гц, DMSO-d_6) δ 12,62 (ушир.с, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,71 (дд, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,24 (дд, 1H), 6,83 (д, 1H), 3,79 (с, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 385,9 (розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$, 386,81).

Приклад 22

3-Бром-4-[4-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-метоксифенокси]бензонітрил

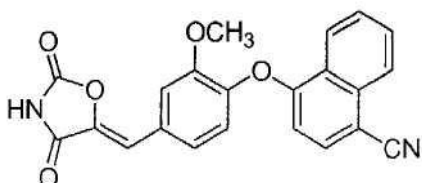


А) 4-(2-Бром-4-ціанофенокси)-3-метоксибензальдегід одержували з ваніліну і 3-бром-4-фторбензонітрилу, додержуючись загальної процедури А. ^1H ЯМР (400 Гц, CDCl_3) δ 9,95 (с, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,56 (ушир.с, 1H) 7,54-7,44 (м, 2H), 7,16 (д, 1H), 6,73 (д, 1H), 3,85 (с, 3H).

В) 3-Бром-4-[4-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-метоксифенокси]-бензонітрил одержували, використовуючи 4-(2-бром-4-ціанофенокси)-3-метоксибензальдегід, додержуючись загальної процедури С. ^1H ЯМР (300 Гц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,62 (ушир.с, 1H), 8,28 (д, Н), 7,83 (с, 1H), 7,74 (дд, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,30 (д, 1H), 7,24 (дд, 1H), 6,79 (д, 1H), 3,80 (с, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 431,8 (розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{O}_4\text{S}$, 431,26).

Приклад 23

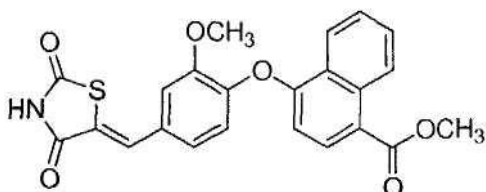
4-[4-(2,4-Діоксооксазолідин-5-іліденметил)-2-метоксифенокси]-нафталін-1-карбонітрил



До суміші оксазолідин-2,4-діону (50,5 мг, 0,50 ммоль), LiCl (128 мг, 3,0 ммоль) і безводного ТГФ (5,0 мл), охолодженої до -78°C , по краплях додавали 1,7 М розчин трет-бутиллітію в пентані (0,616 мл, 1,05 ммоль). Після перемішування при -78°C протягом 20 хвилин реакційну суміш нагрівали до 0°C протягом 5 хвилин. Суміш повторно охолоджували до -78°C і по краплях додавали розчин 4-(4-форміл-2-метоксифенокси)нафталін-1-карбонітрилу (Приклад 19а). Після перемішування при -78°C протягом 15 хвилин, по краплях додавали 1 н. розчин HCl (1,05 мл, 1,05 моль). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури. Після випарювання більшої частини розчинника додавали моногідрат паратолуолсульфонової кислоти (85 мг, 0,5 ммоль) і толуол (25 мл). Суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником з використанням пастки Діна-Старка протягом 5 годин. Після видалення розчинника залишок переносили в суміш ДМФА і метанолу й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ [колонка Waters XTerra® Prep MS C_8 OBD™ (5 мкм, 30×50 мм) з використанням градієнта суміші 0,1 % водного розчину ТФОК і ацетонітрилу]. ^1H ЯМР (400 Гц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,45 (с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,11 (д, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,88 (т, 1H), 7,77 (т, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,63 (д, 1H), 3,73 (с, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 386,9 (розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$, 386,1).

Приклад 24

Метилловий ефір 4-[4-(2,4-діоксооксазолідин-5-іліденметил)-2-метоксифенокси]нафталін-1-карбонової кислоти



А) Метилловий ефір 4-фторнафталін-1-карбонової кислоти. Суміш 4-фторнафталін-1-карбонової кислоти (475 мг, 0,25 ммоль), метанолу (3,5 мл) і концентрованої сірчаної кислоти (1 крапля) нагрівали при 160°C протягом 30 хвилин у мікрохвильовому реакторі Biotage Initiator. Суміш виливали в розчин 2 М карбонату натрію (50 мл) і екстрагували етилацетатом (30 мл). Органічний шар промивали розчином 2 М карбонату натрію (15 мл), водою (20 мл) і насиченим сольовим розчином (20 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію. Випарювання розчинника давало коричневу тверду речовину (480 мг). ^1H ЯМР (400 Гц, CDCl_3) δ 9,01 (д, 1H), 8,22 (дд, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,68 (т, 1H), 7,60 (т, 1H), 7,16 (дд, 1H), 3,99 (с, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 204,9 (розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{FO}_2$, 204,1).

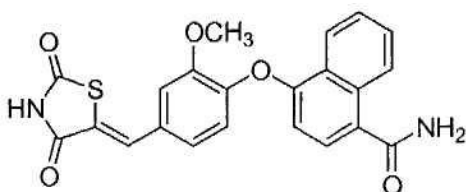
В) Метилловий ефір 4-(4-форміл-2-метоксифенокси)нафталін-1-карбонової кислоти одержували з ваніліну і метилового ефіру 4-фторнафталін-1-карбонової кислоти, додержуючись загальної процедури А. ^1H ЯМР (400 Гц, ацетон- d_6) δ 10,04 (с, 1H), 9,07 (д, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,17

(д, 1H), 7,75-7,65 (м, 4H), 7,38 (д, 1H), 6,77 (д, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,90 (с, 3H); LC/MS (m/z) [M+1]⁺ 337,0 (розраховано для C₂₀H₁₆O₅, 336,1).

С) Метилловий ефір 4-[4-(2,4-діоксооксазолідин-5-іліденметил)-2-метоксифенокси]нафталін-1-карбонової кислоти. Суміш метилового ефіру 4-(4-форміл-2-метоксифенокси)нафталін-1-карбонової кислоти (33,6 мг, 0,10 ммоль), тiazолідин-2,4-діону (14,3 мг, 0,11 ммоль), ацетату натрію (24,6 мг, 0,30 ммоль), піперидину (1 крапля) і етанолу (2 мл)/ацетонітрилу (4 мл) нагрівали протягом ночі при кип'ятінні зі зворотним холодильником. Розчинник випарювали до об'єму ~2 мл. Після охолодження до кімнатної температури осад збирали за допомогою фільтрації і промивали ацетонітрилом і водою. ¹H ЯМР (400 Гц, DMSO-d₆) δ 8,91 (д, 1H), 8,40 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,73 (т, 1H), 7,65 (т, 1H), 7,4 (д, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,28 (д, 1H), 7,21 (д, 1H), 6,60 (д, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,73 (с, 3H); LC/MS (m/z) [M+1]⁺ 436,3 (розраховано для C₂₃H₁₈NO₆S, 436,1).

Приклад 25

Амід 4-[4-(2,4-діоксооксазолідин-5-іліденметил)-2-метоксифенокси]-нафталін-1-карбонової кислоти



А) Феніловий ефір 4-фторнафталін-1-карбонової кислоти. До розчину 4-фторнафтоїної кислоти (380 мг, 2,0 ммоль) і оксалілхлориду (0,7 мл, 8,0 ммоль) у безводному дихлорметані (10 мл) додавали ДМФА (1 крапля). Суміш перемішували до припинення барботування. Одержували прозорий розчин. Після випарювання розчинника залишок розчиняли в безводному дихлорметані. Розчинник знову випарювали. Одержували білу тверду речовину. До неї додавали безводний дихлорметан (10 мл), фенол (200 мг, 2,1 ммоль) і триетиламін (0,1 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом уїк-енду. Суміш концентрували й очищали за допомогою ТШХ із використанням суміші гексан/етилацетат (4:1). Одержували білу тверду речовину (420 мг). ¹H ЯМР (400 Гц, ацетон-d₆) δ 9,08 (д, 1H), 8,59 (т, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,83-7,74 (м, 2H), 7,54-7,33 (м, 6H).

В) Феніловий ефір 4-(4-форміл-2-метоксифенокси)нафталін-1-карбонової кислоти одержували з ваніліну і фенілового ефіру 4-фторнафталін-1-карбонової кислоти, додержуючись загальної процедури А. ¹H ЯМР (400 Гц, CDCl₃) δ 9,96 (с, 1H), 9,18 (д, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,64-7,60 (м, 2H), 7,50-7,44 (м, 3H), 7,31-7,26 (м, 3H), 7,16 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 3,90 (с, 3H); LC/MS (m/z) [M+1]⁺ 398,8 (розраховано для C₂₅H₁₈O₅, 398,1).

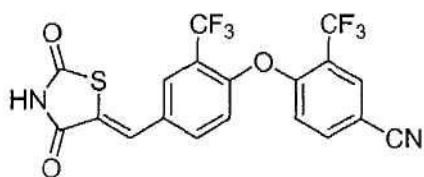
С) Амід 4-(4-форміл-2-метоксифенокси)нафталін-1-карбонової кислоти. У мікрохвильову посудину об'ємом 5 мл додавали феніловий ефір 4-(4-форміл-2-метоксифенокси)нафталін-1-карбонової кислоти (154 мг) і безводний метанол (2 мл). У суміш, охолоджену до -78 °С, барботували безводний аміак (приблизно 0,5 мл). Посудину закривали і протягом ночі перемішували при кімнатній температурі. Після випарювання аміаку додавали дихлорметан до утворення прозорого розчину. Розчин завантажували на пластину для препаративної ТШХ і як проявник використовували суміш гексан/етилацетат (4:1). Одержували жовтувату тверду речовину (120 мг). LC/MS (m/z) [M+1]⁺ 322,1 (розраховано для C₁₉H₁₆NO₄, 322,1).

Д) Амід 4-[4-(2,4-діоксооксазолідин-5-іліденметил)-2-метоксифенокси]-нафталін-1-карбонової кислоти. Суміш амиду 4-(4-форміл-2-метоксифенокси)-нафталін-1-карбонової кислоти (117 мг, 0,36 ммоль), тiazолідин-2,4-діону (47,5 мг, 0,36 ммоль), ацетату натрію (164 мг, 2,0 ммоль) і етанолу (3 мл) нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі. До суміші додавали оцтову кислоту, з наступним додаванням 3 крапель води до утворення чистого розчину. Цей розчин завантажували на колонку для препаративної ВЕРХ [колонка Waters XTerra® Prep MS C₈ OBD™ (5 мкм, 30 × 50 мм)] і елювали з використанням градієнта суміші 0,1 % водного розчину ТФОК і ацетонітрилу. Після розтирання з метанолом і сушіння одержували чистий продукт. ¹H ЯМР (400 Гц, DMSO-d₆) δ 12,64 (с, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,21 (д, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,65-7,57 (м, 2H), 7,55 (д, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,16 (д, 1H), 6,68 (д, 1H), 3,81 (с, 3H); LC/MS (m/z) [M+1]⁺ 421,0 (розраховано для C₂₂H₁₇N₂O₅S, 421,1).

Сполуки прикладів 26-31 одержували, як описано в Прикладі 1, використовуючи придатний бензальдегід і арилфторид.

Приклад 26

4-[4-(2,4-Діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-трифторметилфенокси]-3-трифторметилбензонітрил



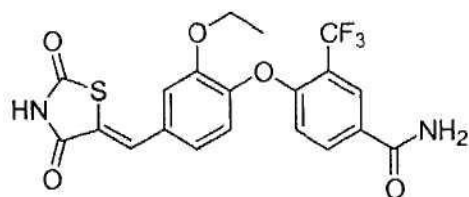
5

^1H ЯМР (400 Гц, CDCl_3) δ 8,28 (ушир.с, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,82 (м, 2H), 7,70 (дд, 1H), 7,12 (д, 1H), 7,00 (д, 1H); (розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, 458,33).

Приклад 27

4-[4-(2,4-Діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-етоксифенокси]-3-трифторметилбензамід

10

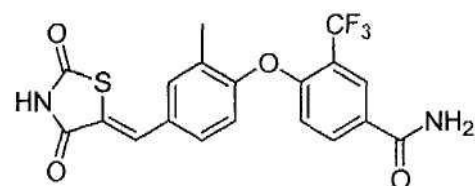


^1H ЯМР (400 Гц, DMSO) δ 8,26 (д, 1H), 8,14 (ушир.с, 1H), 8,06 (дд, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,48 (ушир.с, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,26 (дд, 1H), 6,87 (д, 1H), 4,05 (кв.т, 2H), 1,10 (т, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 453,0 (розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, 452,40).

15

Приклад 28

4-[4-(2,4-Діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-метилфенокси]-3-трифторметилбензамід



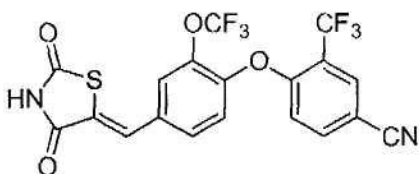
20

^1H ЯМР (400 Гц, DMSO) δ 8,30 (д, 1H), 8,18 (ушир.с, 1H), 8,12 (дд, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,15 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 2,22 (с, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 423,0 (розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 422,38).

Приклад 29

4-[4-(2,4-Діоксотіазолідин-5-іліденметил)-2-трифторметоксифенокси]-3-трифторметилбензонітрил

25

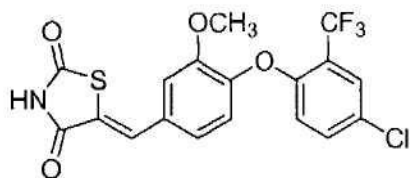


30

^1H ЯМР (400 Гц, CDCl_3) δ 8,03 (д, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,78 (дд, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,51 (дд, 1H), 7,25 (д, 1H), 6,92 (д, 1H); (розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 474,33).

Приклад 30

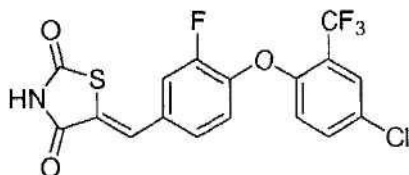
5-[4-(4-Хлор-2-трифторметилфенокси)-3-метоксибензиліден]-тіазолідин-2,4-діон



¹H ЯМР (400 Гц, DMSO) δ 7,85 (д, 2H), 7,66 (дд, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,24 (д, 2H), 6,85 (д, 1H), 3,81 (с, 3H); LC/MS (m/z) [M+1]⁺ 430,9 (розраховано для C₁₈H₁₁ClF₃NO₄S, 429,80).

5 Приклад 31

5-[4-(4-Хлор-2-трифторметилфенокси)-3-фторбензиліден]тіазолідин-2,4-діон



10 ¹H ЯМР (400 Гц, DMSO) δ 7,93 (д, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,74 (м, 2H), 7,47 (дд, 1H), 7,37 (т, 1H), 7,20 (д, 1H); LC/MS (m/z) [M+1]⁺ 418,9 (розраховано для C₁₇H₈ClF₄NO₃S, 417,76).

D) Загальні способи введення, формулювання композицій і дозування

Сполуки за даним винаходом є зворотними агоністами ERR-α і тому є корисними для лікування, уповільнення або інгібування розвитку станів, опосередкованих ERR-α, таких як анкілозуючий спондиліт, атеросклероз, артрит (такий як ревматоїдний артрит, інфекційний артрит, дитячий артрит, псоріатичний артрит, реактивний артрит), захворювання кістки (включаючи захворювання, пов'язані з остеогенезом), рак молочної залози (включаючи захворювання, що не відповідають на антиестрогентну терапію), серцево-судинні розлади, захворювання хряща (таке як ушкодження/втрата хряща, дегенерація хряща і захворювання, пов'язані з утворенням хрящів), хондродисплазія, хондросаркома, хронічна травма спини, хронічний бронхіт, хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, хронічне обструктивне захворювання легень, діабет, розлади енергетичного гомеостазу, подагра, псевдоподагра, розлади ліпідного обміну, метаболічний синдром, множинна мієлома, ожиріння, остеоартрит, неповний остеогенез, остеолітичний кістковий метастаз, остеомаліція, остеопороз, хвороба Педжета, захворювання періодонта, ревматична поліміалгія, синдром Рейтера, "тунельний синдром", гіперглікемія, підвищений рівень глюкози в крові і резистентність до інсуліну, і інших розладів, захворювань або станів, пов'язаних з перерахованими вище.

Даний винахід представляє спосіб лікування суб'єкта з захворюванням, опосередкованим ERR-α, при цьому зазначений спосіб включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка включає сполуку за даним винаходом. Зокрема, винахід також забезпечує спосіб лікування або інгібування розвитку раку молочної залози, артриту, запального захворювання дихальних шляхів або метаболічних розладів і пов'язаних з ними симптомів або ускладнень у суб'єкта, при цьому спосіб включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка включає сполуку за даним винаходом.

В обсяг даного винаходу включені проліки сполук за даним винаходом. Як правило, такі проліки будуть функціональними похідними сполук, які легко перетворюються *in vivo* у необхідну сполуку. Таким чином, у способах лікування за даним винаходом термін "введення" охоплює лікування різних описаних розладів сполукою, яка докладно розкрита, або сполукою, яка може не бути докладно розкритою, але яка перетвориться в описану сполуку *in vivo* після введення суб'єкту. Звичайні процедури вибору й одержання придатних пролікарських похідних описані, наприклад, у "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Деякі з кристалічних форм сполук можуть існувати у вигляді поліморфів і, як такі, повинні бути включені в даний винахід. Крім того, деякі зі сполук можуть утворювати сольвати з водою (тобто гідрати) або звичайними органічними розчинниками, і такі сольвати включені в обсяг даного винаходу.

Якщо способи одержання сполук відповідно до даного винаходу приводять до одержання сумішей стереоізомерів, то ці ізомери можуть бути розділені традиційними методами, такими як препаративна хроматографія. Сполуки можуть бути одержані в рацемічній формі або у вигляді

окремих енантіомерів або діастереомерів, або шляхом стереоспецифічного синтезу, або шляхом розділення. Сполуки можуть, наприклад, бути розділені на їх компонентні енантіомери або діастереомери стандартними методами, такими як утворення стереоізомерних пар шляхом утворення солі з оптично активною основою, з наступною фракціонованою кристалізацією і відновленням вільної кислоти. Сполуки можуть також бути розділені шляхом утворення стереоізомерних складних ефірів або амідів, з наступним хроматографічним розділенням і видаленням хіральної допоміжної речовини. Альтернативно, сполуки можуть бути розділені з використанням хіральної колонки для ВЕРХ. Повинно бути зрозуміло, що всі стереоізомери, рацемічні суміші, діастереомери, цис-транс-ізомери і їх енантіомери включені в обсяг даного винаходу,

Е) Застосування

1. Дозування

Фахівці, що здійснюють лікування розладів, захворювань або станів, опосередкованих ERR- α , можуть визначити ефективну добову кількість, виходячи з результатів випробувань, представлених в даній заявці далі, і іншої інформації. Точне дозування і частота введення залежить від конкретної використовуваної сполуки за даним винаходом, конкретного стану, що піддається лікуванню, тяжкості стану, що піддається лікуванню, віку, маси тіла і загального фізичного стану конкретного пацієнта, а також іншого лікування, що може приймати пацієнт, як добре відомо фахівцям у даній галузі. Більше того, очевидно, що зазначена ефективна щоденна кількість може бути знижена або збільшена залежно від реакції пацієнта, якого лікують, і/або залежно від оцінки лікуючого спеціаліста, що виписує сполуки за даним винаходом. Тому діапазони ефективних добових доз, зазначені в даній заявці, є тільки рекомендаціями для здійснення на практиці даного винаходу.

Переважно, для способу лікування розладів, пов'язаних з ERR- α , описаних у даному винаході, з використанням будь-яких сполук, визначених у даній заявці, лікарська форма буде включати фармацевтично прийнятний носій, що містить від близько 0,1 мг до близько 5000 мг; зокрема від близько 0,5 мг до близько 1000 мг і, більш конкретно, від близько 1 мг до близько 100 мг сполуки, і може приймати будь-яку форму, придатну для вибраного способу введення. Дози, однак, можуть варіювати залежно від вимог суб'єктів, тяжкості стану, що піддається лікуванню, і використовуваної сполуки. Застосовують як щоденне введення, так і введення через визначені періоди часу.

Фармацевтичні композиції, описані в даній заявці, містять, на одиницю дозування, наприклад, таблетку, капсулу, порошок, ін'єкцію, супозиторій, мірну ложку і т. п., від близько 0,001 мг/кг/день до близько 10 мг/кг/день (зокрема від близько 0,01 мг/кг/день до близько 1 мг/кг/день і, більш конкретно, від близько 0,1 мг/кг/день до близько 0,5 мг/кг/день), і їх можна вводити при дозі від близько 0,001 мг/кг/день до близько 30 мг/кг/день (зокрема від близько 0,01 мг/кг/день до близько 2 мг/кг/день, більш конкретно від близько 0,1 мг/кг/день до близько 1 мг/кг/день і навіть, більш конкретно, від близько 0,5 мг/кг/день до близько 1 мг/кг/день).

Переважно, ці композиції представлені в стандартних лікарських формах, таких як таблетки, пігулки, капсули, сухі порошки для розчинення або інгаляції, гранули, таблетки для розсмоктування, стерильні парентеральні розчини або суспензії, дозовані аерозолі або рідкі спреї, краплі, ампули, автоінжекторні пристрої або супозиторії для введення перорально, інтраназально, сублінгвально, внутрішньочного введення, черезшкірно, парентерально, ректально, вагінально, інгаляцією сухим порошком або іншою інгаляцією або інсуфляцією. Альтернативно, композиція може бути представлена у формі, придатній для введення раз на тиждень або раз на місяць; наприклад, нерозчинна сіль активної сполуки, така як деканоат, може бути адаптована для одержання депо-препарату для внутрішньом'язового введення.

Для одержання твердих фармацевтичних композицій, таких як таблетки, основний активний інгредієнт змішують з фармацевтичним носієм, наприклад, звичайними інгредієнтами для таблетування, такими як розріджувачі, сполучні речовини, адгезиви, розпушувачі, мастильні речовини, агенти проти прилипання й агенти ковзання. Придатні розріджувачі включають, але не обмежуються цим, крохмаль (тобто кукурудзяний, пшеничний або картопляний крохмаль, що може бути гідролізований), лактозу (гранульовану, висушену розпиленням або безводну), сахарозу, розріджувачі на основі сахарози (кондитерський цукор; сахароза плюс приблизно 7-10 % мас. інвертного цукру; сахароза плюс приблизно 3 % мас. модифікованих декстринів; сахароза плюс інвертний цукор, приблизно 4 % мас. інвертного цукру, приблизно 0,1-0,2 % мас. кукурудзяного крохмалю і стеарату магнію), декстрозу, інозит, маніт, сорбіт, мікрокристалічну целюлозу (тобто мікрокристалічну целюлозу AVICEL™, доступну від FMC Corp.), дикальційфосфат, дигідрат сульфату кальцію, тригідрат лактату кальцію і подібні. Придатні сполучні речовини й адгезиви включають, але не обмежуються цим, аравійську камедь, гуарову

камедь, трагакант, сахарозу, желатин, глюкозу, крохмаль і похідні целюлози (тобто метилцелюлозу, натрійкарбоксиметилцелюлозу, етилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу і т. п.), водорозчинні або -дисперговні сполучні речовини (тобто альгінову кислоту і її солі, магнійалюмосилікат, гідроксietилцелюлозу [тобто TYLOSE™, 5 доступну від Hoechst Celanese], поліетиленгліколь, поліцукрові кислоти, бентоніти, полівінілпіролідон, поліметакрилати і попередньо желатинізований крохмаль) і подібні. Придатні розпушувачі включають, але не обмежуються цим, крохмалі (кукурудзяний, картопляний і т. д.), натрійкрохмальгліколяти, попередньо желатинізовані крохмалі, глини (магні-алюмінієвий силікат), целюлози (такі як зшита натрійкарбоксиметилцелюлоза і мікрористалічна целюлоза), 10 альгірати, попередньо желатинізовані крохмалі (тобто кукурудзяний крохмаль і т. д.), смоли (тобто агарова, гуарова, ріжкового дерева, карайя, пектинова і трагакантова смола), поперечнозшитий полівінілпіролідон і подібні. Придатні мастильні речовини і агенти проти прилипання включають, але не обмежуються цим, стеарати (магнію, кальцію і натрію), стеаринову кислоту, тальк, воски, стеаровет, борну кислоту, хлорид натрію, DL-лейцин, 15 карбовакс 4000, карбовакс 6000, олеат натрію, бензоат натрію, ацетат натрію, лаурилсульфат натрію, лаурилсульфат магнію і подібні. Придатні агенти ковзання включають, але не обмежуються цим, тальк, кукурудзяний крохмаль, діоксид кремнію (тобто діоксид кремнію CAB-O-SIL™, доступний від компанії Cabot, діоксид кремнію SYLOID™, доступний від компанії W.R. Grace/Davison, і діоксид кремнію AEROSIL™, доступний від компанії Degussa) і подібні. 20 Підсолоджувачі й віддушки можуть бути додані до жувальних твердих лікарських форм для поліпшення смакових якостей лікарської форми для перорального введення. Крім того, до твердої лікарської форми можуть бути додані або накладені зверху барвники і покриття для таблеток для полегшення ідентифікації лікарського засобу або в естетичних цілях. Такі носії формують у композицію з фармацевтично активною речовиною для забезпечення точної, 25 придатної дози фармацевтично активної речовини з профілем терапевтичного вивільнення.

Як правило, такі носії змішують з фармацевтично активною речовиною для одержання твердої попередньої композиції, що включає гомогенну суміш фармацевтично активної форми за даним винаходом або фармацевтично прийнятної солі. Як правило, попередню композицію можна одержати одним із трьох загальновідомих способів: (а) волога грануляція, (б) суха 30 грануляція і (с) сухе змішування. Коли вказується, що ці попередньо одержані композиції є гомогенними, це означає, що активний інгредієнт рівномірно розподілений по всій композиції таким чином, щоб композицію легко можна було розділити на рівно ефективні лікарські форми, такі як таблетки, пігулки і капсули. Таку тверду попередньо одержану композицію потім поділяють на стандартні лікарські форми описаного вище типу, що містять від близько 0,1 мг до 35 близько 500 мг активного інгредієнта за даним винаходом. Таблетки або пігулки, що містять нові композиції, також можуть бути сформульовані в багатошарові таблетки або пігулки для забезпечення уповільненого вивільнення або забезпечення продуктів подвійного вивільнення. Наприклад, таблетка або пігулка подвійного вивільнення може містити внутрішній дозований компонент і зовнішній дозований компонент, при цьому останній представлений у вигляді 40 оболонки для першого. Два таких компоненти можуть бути розділені ентросолубільним шаром, що перешкоджає розкладанню в шлунку і дозволяє внутрішньому компоненту проходити в дванадцятипалу кишку в інтактному вигляді або уможливорює його уповільнене вивільнення. Для таких ентросолубільних шарів або покриттів може бути використана множина матеріалів, що включають ряд полімерних речовин, таких як шелак, ацетат целюлози (тобто ацетатфталат целюлози, ацетаттримелітат целюлози), полівінілацетатфталат, фталат 45 гідроксипропілметилцелюлози, ацетатсукцинат гідроксипропілметилцелюлози, співполімери метакрилату і етилакрилату, співполімери метакрилату і метилметакрилату і подібні. Таблетки уповільненого вивільнення також можна одержати шляхом нанесення плівкового покриття або методом вологого гранулювання з використанням слабкорозчинних або нерозчинних речовин у розчині (який для вологого гранулювання діє як сполучне) або низькоплавких твердих речовин у розплавленій формі (які можуть включати активний інгредієнт при вологому гранулюванні). Такі речовини включають природні і синтетичні полімерні воски, гідровані олії, жирні кислоти і спирти (тобто бджолиний віск, карнаубський віск, цетиловий спирт, цетилстеариловий спирт і подібні), складні ефіри жирних кислот металевих мил і інші прийнятні речовини, що можуть бути 50 використані для гранулювання, покривання, захоплення або іншого обмеження розчинності активного інгредієнта, для одержання продукту з пролонгованим або уповільненим вивільненням.

Рідкі форми, у які можуть бути включені нові композиції за даним винаходом, для перорального введення або введення шляхом ін'єкції включають, але не обмежуються цим, 60 водні розчини, ароматизовані сиропи, водні або масляні суспензії й ароматизовані емульсії з

харчовою олією, такою як олія насіння бавовнику, кунжутна олія, кокосова олія або горіхова олія, а також еліксири й аналогічні фармацевтичні наповнювачі. Придатні суспендуючі засоби для водних суспензій, включають синтетичні і природні смоли, такі як аравійська камедь, агар, альгінат (тобто пропіленальгінат, альгінат натрію і подібні), гуарова смола, смола карайї, смола річкового дерева, пектинова смола, трагакант і ксантанова смола, речовини, похідні целюлози, такі як натрійкарбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксietилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза і гідроксипропілметилцелюлоза і їх сполучення, синтетичні полімери, такі як полівінілпіролідон, карбомер (тобто карбоксиполіметилен) і поліетиленгліколь; глини, такі як бентоніт, гекторит, атапульгіт або сепіоліт; і інші фармацевтично прийнятні суспендуючі речовини, такі як лецитин, желатин або подібні. Придатні поверхнево-активні речовини включають, але не обмежуються цим, докузат натрію, лаурилсульфат натрію, полісорбат, октоксинол-9, ноноксинол-10, полісорбат 20, полісорбат 40, полісорбат 60, полісорбат 80, поліоксамер 188, поліоксамер 235 і їх сполучення. Придатний агент, що перешкоджає пластівцеутворенню або диспергуючий засіб включає фармацевтичні лецитини. Придатні флокулянти включають, але не обмежуються цим, прості нейтральні електроліти (тобто хлорид натрію, хлорид калію і подібні), високозарядні нерозчинні полімери і поліелектроліти, водорозчинні двовалентні або тривалентні іони (тобто солі кальцію, солі алюмінію або сульфати, цитрати і фосфати (які можуть бути використані спільно в композиціях як рН буфери і флокулянти). Придатні консерванти включають, але не обмежуються цим, парабени (тобто метил, етил, н-пропіл і н-бутил), сорбінову кислоту, тимерозал, четвертинні солі амонію, бензиловий спирт, бензойну кислоту, хлоргексидин глюконат, фенілетанол і подібні. Існує множина рідких наповнювачів, які можуть бути використані в рідких фармацевтичних лікарських формах, однак, рідкий наповнювач, що використовують у конкретній лікарській формі, повинен бути сумісним із суспендуючою речовиною (речовинами). Наприклад, неполярні рідкі наповнювачі, такі як складні ефіри жирних кислот і масляні рідкі наповнювачі, найкраще використовувати із суспендуючими речовинами, такими як поверхнево-активні речовини з низьким ГЛБ (гідрофільно-ліпофільним балансом), стерилалконійгекторит, нерозчинні у воді полімери, водорозчинні плівкоутворювальні полімери і т. п. З іншого боку, полярні рідини, такі як вода, спирти, поліолі і гліколі, найкраще використовувати із суспендуючими речовинами, такими як поверхнево-активні речовини з високим ГЛБ, силікатні глини, смоли, водорозчинні похідні целюлози, водорозчинні полімери і подібні. Для парентерального введення вимагаються стерильні суспензії і розчини. Рідкі форми, застосовувані для парентерального введення, включають стерильні розчини, емульсії і суспензії. Ізотонічні препарати, які, як правило, містять придатні консерванти, використовують, коли необхідно внутрішньовенне введення.

Крім того, сполуки за даним винаходом можна вводити в інтраназальній лікарській формі шляхом місцевого застосування придатних інтраназальних носіїв або за допомогою трансдермальних шкірних пластирів, композиція яких добре відома фахівцям у даній галузі. Для введення у формі трансдермальної системи доставки, введення терапевтичної дози буде, звичайно, скоріше безупинним, ніж переривчастим, протягом всього режиму введення.

Сполуки за даним винаходом також можна вводити у формі ліпосомних систем доставки, таких як невеликі одношарові везикули, великі одношарові везикули, багатошарові везикули і подібні. Ліпосоми можуть бути утворені з різних фосфоліпідів, таких як холестерин, стеариламін, фосфатидилхоліні і подібні.

Щоденна доза фармацевтичної композиції за даним винаходом може варіювати в широкому діапазоні від близько 0,1 мг до близько 5000 мг; переважно доза повинна бути в діапазоні від близько 1 мг до близько 100 мг на день, у розрахунку на середню людину. Для перорального введення композиції, переважно, забезпечують у формі таблеток, що містять 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 або 500 міліграмів активного інгредієнта для симптоматичного регулювання доз для суб'єкта, якого лікують. Переважно, сполуку за даним винаходом можна вводити у вигляді разової добової дози, або загальну добову дозу можна вводити у вигляді роздільних доз -два, три або чотири рази на день.

Фахівцям у даній галузі також повинно бути очевидно, що терапевтично ефективна доза для активних сполук за даним винаходом або їх фармацевтичної композиції, що їх включає, буде варіювати залежно від бажаного ефекту. Тому фахівці в даній галузі можуть легко визначити оптимальні для введення дози, що будуть варіювати залежно від конкретної використовуваної сполуки, режиму введення, ефективності препарату і тяжкості хворобливого стану. Крім того, фактори, пов'язані з конкретним суб'єктом, якого лікують, що включають вік суб'єкта, масу тіла, режим харчування і час введення, можуть викликати необхідність регулювання дози з доведенням до придатного терапевтичного рівня. Описані вище дози є, таким чином,

ілюстративними для середнього випадку. Звичайно, існують окремі випадки, коли потрібні діапазони доз вище або нижче зазначених, і такі дози входять в обсяг даного винаходу.

Сполуки за даним винаходом можуть бути введені в будь-якій з описаних вище композицій і схем введення, або з використанням композицій і схем введення, прийнятих у даній галузі, коли застосування сполук за даним винаходом як зворотних агоністів ERR- α є необхідним для суб'єкта, який цього потребує.

2. Фармацевтичні форми

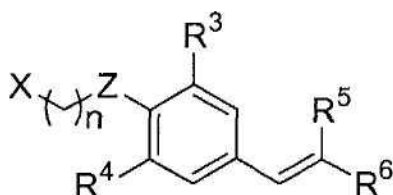
Для одержання фармацевтичних композицій за даним винаходом, одну або декілька сполук формули (I) або їх солі як активний інгредієнт безпосередньо змішують з фармацевтичним носієм, відповідно до традиційних методів фармацевтичного змішування, де носій може приймати множину різних форм, залежно від форми препарату, необхідного для введення (наприклад, перорального або парентерального введення). Придатні фармацевтично прийнятні носії добре відомі в даній галузі. Описи деяких з цих фармацевтично прийнятних носіїв можна знайти в The Handbook of Pharmaceutical Excipients, опублікованій the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain.

Сполуки за даним винаходом можуть бути сформульовані в різні фармацевтичні форми для цілей введення. Способи одержання фармацевтичних композицій були описані в численних публікаціях, таких як Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, томи 1,3, виданої Lieberman et al.; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, томи 1, 2, виданої Avis et al.; і Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, томи 1, 2, виданої Lieberman et al.; опублікованої Marcel Dekker, Inc.

3. Комбінована терапія

Сполуки за даним винаходом можна використовувати в комбінації з одним або декількома фармацевтично активними засобами. Ці засоби включають антагоністи ERR- α , модулятори глюкокінази, протидіабетичні засоби, інші гіполіпідемічні засоби, прямий інгібітор тромбіну (DTI), а також гіполіпідемічні засоби, такі як лікарські засоби на основі статинів і фібрати.

Антагоністи ERR- α включають, наприклад, усі сполуки, розкриті в US-2006-0014812-A1, зокрема сполуки формули



де:

n має значення 0 або 1;

Z являє собою -O-, -S-, >NH або >NR^a, де R^a являє собою алкіл, циклоалкіл, феніл або гетероциклоалкіл;

X являє собою арильну або гетероарильну групу;

R³ являє собою -H або -O-алкіл, незаміщений або заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає -OH, галоген, -CN, -O-алкіл і -N(R^w)R^x, де R^w і R^x, кожен незалежно, являють собою -H або алкіл;

R⁴ вибраний із групи, що включає -H, галоген, -O-алкіл, -CN, -NO₂ і -COOH; і

R⁵ і R⁶, кожен незалежно, являють собою -CN; -COOH або групу, вибрану з групи, що включає -COO-алкіл, -(C=O)алкіл, -(S=(O)_m)-арил, де m має значення 0, 1 або 2, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, -(C=O)феніл, гетероарил і -(C=O)гетероциклоалкіл; або R⁵ і R⁶, узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково бензоконденсовану гетероциклоалкільну або циклоалкільну групу;

де кожна така група є незаміщеною або заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає: -OH; =O; =S; алкіл, необов'язково заміщений -OH, -O-алкілом, фенілом, -NH₂, -NH(алкілом), -N(алкілом)₂, галогеном, -CF₃, -COOH або -COO-алкілом; -O-алкіл; феніл; -O-феніл; бензил; -O-бензил; циклоалкіл; -O-циклоалкіл; -CN; -NO₂; -N(R^y)R^z, де R^y і R^z, кожен незалежно, являють собою -H, алкіл або -(C=O)алкіл, або R^y і R^z, узяті разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, де один вуглецевий кільцевий атом є необов'язково заміщеним групою >O, >NH або >N-алкіл, і де один вуглецевий кільцевий атом є необов'язково заміщеним групою -OH або =O; -(C=O)N(R^y)R^z; -(>N-R^t)SO₂алкіл, де R^t являє собою -H або алкіл; -(C=O)алкіл; -(S=(O)_n)алкіл, де n має значення 0, 1 або 2; -

$\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^y)\text{R}^z$, де R^y і R^z мають значення, визначені вище; $-\text{SCF}_3$; галоген; $-\text{CF}_3$; $-\text{OCF}_3$; $-\text{COOH}$; і $-\text{COOалкіл}$;

або фармацевтично прийнятні солі, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активні метаболіти таких сполук.

5 Засоби проти ожиріння можна класифікувати на декілька категорій, ґрунтуючись на механізмі їх дії. Такі засоби включають селективні інгібітори повторного поглинання серотоніну (SSRI), агоністи серотоніну, інгібітори повторного поглинання серотоніну і норепінефрину, інгібітори панкреатичної ліпази, агоністи $\beta 3$ -адренорецепторів, антагоністи NPY, агоністи рецептора меланокортину, лептинтаргетуючі засоби, антагоністи CB1 (наприклад, Римонабант),
10 інгібітори повторного поглинання моноаміну (наприклад, Сибутрамін) і інгібітори ліпази (наприклад, Орлістат).

Повідомлялося, що агоністи серотоніну, такі як дексфенфлурамін і фенфлурамін, викликають порушення функції серцевого клапана, коли їх застосовують у запропонованому дозуванні в сполученні з фентерміном. Селективні інгібітори повторного поглинання серотоніну (SSRI) застосовують, головним чином, для лікування депресії. Ці засоби включають флуоксетин (Prozac), пароксетин, флувоксамін і сертралін.

Репрезентативні модулятори серотоніну перераховані нижче:

(A) Селективні інгібітори повторного поглинання серотоніну (SSRI)

1) Циталопрам (1-(3-(диметиламіно)пропіл)-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофуранкарбонітрил, також відомий як циталопрамгідробромід (USAN), нїталопрям, нїталапрям, ZD 211, LU 10171, Lu10-171, LU 10171-B, CIPRAMIL, SEROPRAM, CIPRAM, ELOPRAM, LUPRAM, SEPRAM, PRISDAL або CELEXA);

2) Флуоксетин (бензолпропанамін, N-метил-гамма-[4-(трифторметил)фенокси]-, (±)гідрохлорид, також відомий як LY 110140, RENEURON, SARAFEM або PROZAC);

3) Флувоксамін (5-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)-1-пентанон (E)-O-(2-аміноетил)оксим, також відомий як флувоксамінмалеат (USAN), DU 23000, MK 264, SME 3110, FEVARIN, FLOXYFRAL, LUVOX, DUMYROX, DUMIROX, FLAVOXYL, FAVERIN або DEPRAMEL);

4) Індолоксазин ((+,-)-2-((індел-7-ілокси)метил)морфолін, також відомий як індолоксазин, YM 08054, CI 874, ELEN або NOIN);

5) Пароксетингідрохлорид ((3S, 4R)-3-((1,3-бензодіоксол-5-ілокси)метил)-4-(4-фторфеніл)піперидингідрохлорид або піперидин, 3-((1,3-бензодіоксол-5-ілокси)метил)-4-(4-фторфеніл)-, (3S-транс)-, також відомий як FR 7051, FG-7051, BRL 29060, BRL 29060A, NNC 207051, SI 211103, CASBOL, SEROXAT, AROPAX, PAXIL, TAGONIS, FROSINOR, DEROXAT, SEREUPIN, MOTIVAN або PAXIL CR);

6) Сертралін (1-нафталінамін, 4-(3,4-дихлорфеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-N-метил-, (IS-цис)- або 1-нафталінамін, 4-(3,4-дихлорфеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-N-метил-, (IS-цис), також відомий як CP 51974, CP 51974 01, AREMIS, BESITRAN, GLADEM, LUSTRAL, SERAD, SERLAIN, SERLIFT, TATIG або ZOLOFT);

7) Тіанептин (7-((3-хлор-6,11-дигідро-6-метилдibenzo(c, f(1,2)тіазепін-11-іл)аміно)гептанова кислота, S, S'-діоксид, також відомий як S 1574 або STABLON);

8) Центпропазин (1-(пара-пропіонілфенокси)-3-(Nsup(4)-фенілпіперазиніл)-пропан-2-ол);

9) Пароксетин (система доставки лікарського засобу GEOMATRIX) (піперидин, 3-((1,3-бензодіоксол-5-ілокси)метил)-4-(4-фторфеніл)-, (3S-транс)-, також відомий як пароксетин, GEOMATRIX, PAXIL CR);

10) Есциталопрам ((1S)-1-(3-(диметиламіно)пропіл)-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофуранкарбонітрил або 5-ізобензофуранкарбонітрил, 1-(3-(диметиламіно)пропіл)-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідро-, (S)-, також відомий як есциталопрам, ксалат (USAN), циталопрам, (S)(+)-циталопрам, LU 26042, LU 26054, Lu26-054 або CIPRALEX);

11) Літоксетин (4-[(2-нафталініл)метокси]піперидин, також відомий як SL 810385);

12) (S)-флуоксетин ((S)-N-метил-гамма-(4-(трифторметил)фенокси)бензолпропанамін);

13) Церикламін ((+,-)-3,4-дихлор-бета-(диметиламіно)-бета-метилбензолпропанол, також відомий як JO 1017(+,-), JO 1239(-) або JO 1240(+));

14) Дапоксетин ((+)-(S)-N, N-диметил-альфа-(2-(1-нафтилокси)етил)бензиламін HCl, також відомий як LY-210448 або LY-243917);

15) Похідні 6-нітрохіпазину;

16) Ряд заміщених 6-нітрохіпазинів (Pharmaprojects №3391);

17) AAL 13 (2-(4-(3-хлорпропіл)-1-піперазиніл)хінолін);

18) Терапевтичні засоби від депресії (від Vita Invest, Spain);

19) DUP631($\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$);

20) FI 4503 (від Ferrer, Spain);

- 21) Ряд індолілциклогексиламінів (Pharmaprojects № 6443, American Home Products);
 22) LY 280253 (N-метил-N-[3-[4-(метилтіо)фенокси]-3-фенілпропіл]амін);
 23) LY 285974 (від Lilly);
 24) Омілоксетин (етанон, 2-((3R, 4S)-3-((1,3-бензодіоксол-5-ілокси)метил)-4-(4-фторфеніл)-1-
 5 піперидиніл)-1-(4-фторфеніл)-, rel-, також відомий як FI-4500, FI-4501, FI-4503); i
 25) WF 31 (8-метил-2бета-пропаноіл-3бета-(4-(1-метилетил)феніл)-8-азабіцикло[3,2,1]);
 (B) Агоністи і часткові агоністи серотоніну
 1) Дексфенфлурамін; i
 2) Фенфлурамін;
 10 (C) Інгібітор повторного поглинання серотоніну з активністю агоніста серотоніну
 1) EMD-68843 (2-бензофуранкарбоксамід, 5-(4-(4-(5-ціано-1H-індол-3-іл)бутил)-1-
 піперазиніл)-, також відомий як SB-659746-A);
 2) OPC-14523 (2(1H)-хінолінон, 1-(3-(4-(3-хлорфеніл)-1-піперазиніл)пропіл)-3,4-дигідро-5-
 метокси);
 15 3) Вілазодон (5-{4-[4-(5-ціано-3-індоліл)бутил]-1-піперазиніл}-бензофуран-2-карбоксамід,
 також відомий як EMD 68843 або SB 659746A);
 4) Ряд конденсованих тiazолів (3-(бензо(b)тіофен-3-іл)-5,6-дигідроімідазо(2,1-
 б)тиазолмоногідробромід дигідрат, Pharmaprojects № 5274, Abbott); i
 5) VN-2222 (VN-8522, від Vita Invest, Spain).
 20 Переважні приклади модуляторів серотоніну включають селективні інгібітори повторного
 поглинання серотоніну, такі як Циталопрам, Флуоксетин, Флувоксамін, Індолоксазин,
 Пароксетин гідрохлорид, Сертралін, Тіанептин, Центпропазин, Пароксетин, Есциталопрам і
 Літоксетин.
 Наступні сполуки також є засобами проти ожиріння, корисними в комбінованій терапії
 25 відповідно до даного винаходу:
 (A) Амілін і аналоги аміліну
 1) Прамлінтид (L-лізил-L-цистеніл-L-аспарагініл-L-треоніл-L-аланіл-L-треоніл-L-цистеніл-L-
 аланіл-L-треоніл-L-глутамініл-L-аргініл-L-лейцил-L-аланіл-L-аспарагініл-L-феніланіл-L-
 лейцил-L-валіл-L-гістидил-L-серил-L-серил-L-аспарагініл-L-аспарагініл-L-феніланіл-L-глїцил-L-
 30 проліл-L-ізолейцил-L-лейцил-L-проліл-L-проліл-L-треоніл-L-аспарагініл-L-валіл-L-глїцил-L-серил-L-
 аспарагініл-L-треоніл-L-тирозинамід циклічний (2-7)-дисульфід, також відомий як
 прамлінтидацетат, AC 137, ACO 137, AC 0137, SYMLIN, Трипроамілін або NORMYLIN);
 2) Агоністи аміліну;
 3) ACO 253 (AC 253, GG 747, GR 1150747A або ANTAM);
 35 (B) Циліарні нейротрофічні фактори (CNTF)
 1) AXOKINE;
 2) PEG-AXOKINE;
 3) Пептидний міметик циліарного нейротрофічного фактора (CNTF міметик, також відомий
 як MYELOS);
 40 4) Циліарний нейротрофічний фактор (CNTF від Fidia, Italy);
 (C) Глюкагоноподібний пептид-1
 1) AC-2993 (також відомий як ексендин-4, AC-2993 LAR, Медисорд Ексендин, AC-2993,
 Медисорд або ексендин-4, амілін);
 2) Ексендин 4 (His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Ala-Val-
 45 Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Cly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-амід, також
 відомий як AC 2993, AC 2993 LAR, Медисорд Ексендин або AC-2993, Medisorb);
 3) GLP-1 (глюкагоноподібний пептид-17-36 амід);
 4) Глюкагоноподібний пептид-1, пероральна композиція для введення через слизову;
 5) Ексендин 3 (His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Ala-Val-
 50 Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-амід);
 (D) Лептин і міметики лептину
 1) Лептин (2-го покоління);
 2) Агоністи лептину;
 3) Модулятори експресії лептину;
 55 4) Модулятор сигнального шляху лептину;
 5) Модулятор лептину;
 6) Лептин (від IC Innovations, UK);
 7) Лептиновий рецептор, моноклональні антитіла;
 8) Рекомбінантний природний лептин;
 60 9) LY-355101;

- 10) Лептин, амілін;
- (Е) Агоніст рецептора меланокортину (MC4)
- 1) HP-228 (гліцинамід, N-ацетил-L-норлейцил-L-глутамініл-L-гістидил-D-фенілаланіл-L-аргініл-D-триптофіл-);
- 5 2) Агоніст рецептора меланокортину-4 (від Palatin, USA);
- 3) Агоніст меланокортину-4 (від Pharmascorpeia, Roche);
- 4) Агоністи MC-4 (від Millennium, Chiron);
- 5) Агоніст меланокортину-4 (від Melacure Therapeutics, Sweden);
- 6) Модулятори рецептора меланокортину (Pharmaprojects № 5224, Neurocrine Biosciences,
- 10 US);
- 7) Pharmaprojects № 5967, Trega/Novartis;
- (F) Антагоністи NPY
- 1) AXC0 216;
- 2) AXC1829;
- 15 3) SA-0204 (антагоніст нейропептиду Y, стимулятор апоптозу, модулятор ліпідного метаболізму);
- 4) Альфа-тринозит (D-міоінозит, 1,2,6-трис(дигідрогенфосфат), також відомий як PP-56);
- 5) H 40922 (H 409/22);
- 6) BMS-192548 (1,11(4H, 5H)-нафтацендіон, 2-ацетил-4а, 12а-дигідро-3,4а, 10,12,12а-
- 20 пентагідрокси-8-метокси-, TAN 1612 ізомер);
- 7) Аланекс (1,4-біс{(4-аміно-6-метоксифеніламіно-1,2-дигідро-1,3,5-триазин-2-іл)-4-феноксиметил}бензол, похідні нейропептиду Y);
- 8) PD-160170 (6-(2-ізопропілбензолсульфоніл)-5-нітрохінолін-8-іламін);
- 9) 2,4-Діамінопіридинові похідні (6-(5-етил-1,3,4-тіадіазол-2-ілтіометил)-4-морфоліно-2-(3-(2-
- 25 пропенілоксикарбоніламіно)бензиламіно)піридин, Pharmaprojects № 5618, Banyu/Merck);
- 10) Аналоги арпромідину;
- 11) Антагоніст нейропептиду Y (Pharmaprojects № 4990, Pfizer);
- 12) 4-Метилзаміщені бензімідазоли (антагоніст NPY-1, антагоніст NPY-2);
- 13) LY-366337 (антагоніст нейропептиду Y1);
- 30 14) S-2501, S-25579, S-25584, S-25585, S-19528, S-34354 (всі антагоністи нейропептидів Y1/5);
- 15) Антагоніст нейропептиду Y (підтипи 1 і 5) і антагоніст рецептора таланту (Pharmaprojects № 4897, Bristol-Myers Squibb);
- 16) Бензиламінові похідні (1-арилпіперазиніл-1-алкілоксифеніл-4-алкілциклоалкани);
- 35 17) J-104870 (антагоніст нейропептиду Y1, засіб для пригнічення апетиту);
- 18) LY-357897 (антагоніст нейропептиду Y1);
- 19) Антагоніст нейропептиду Y1 (Pfizer/Neurogen);
- 20) SR-120107A (антагоніст нейропептиду Y1);
- 21) BIBO-3304 ((R)-N-((4-(амінокарбоніламінометил)феніл)метил)-N2-
- 40 (дифенілацетил)аргінінамідтрифторацетат);
- 22) BIBP 3226 ((R)-N-((4-(аміноімінометил)аміно)-1-(((4-гідроксифеніл)-метил)аміно)карбоніл)бутил)-альфа-фенілбензолацетамід або бензолацетамід, N-((1R)-4-((аміноімінометил)аміно)-1-(((4-гідроксифеніл)метил)аміно)карбоніл)-бутил)-альфа-феніл-);
- 23) SR 120819A (бензолпропанамід, N-(1-(((4-(((4-(диметиламіно)-метил)-циклогексил)метил)аміно)імінометил)феніл)метил)-2-оксо-2-(1-піролідиніл)-етил)-альфа-((2-
- 45 нафталенілсульфоніл)аміно)-, (альфаR-(N(R*(цис)), альфаR*))-);
- 24) NGD-95-1 (CP-422935, NGD 951);
- 25) Сполуки з бензазепіновим ядром (антагоніст нейропептиду Y1);
- 26) Антагоніст нейропептиду Y1 (від Yamanouchi Pharmaceutical);
- 50 27) GI-264879A (антагоніст нейропептиду Y1);
- 28) GW-1229 ([2',4],[2,4']гомодимер Ile-Glu-Pro-Dpr-Tyr-Arg-Leu-Arg-Tyr-CONH₂, де Dpr являє собою діамінопропіонову кислоту, також відомий як 1229U91, MN-24, GR-231118);
- 29) BIIЕ-0246 (циклопентанацетамід, N-[(1S)-4-[(аміноімінометил)аміно]-1-[[2-(3,5-діоксо-1,2-
- 55 дифеніл-1,2,4-триазолідин-4-іл)етил]аміно]карбоніл]бутил]-1-[2-[4-(6,11-дигідро-6-оксо-5H-дибенз[b, е]азепін-11-іл)-1-піперазиніл]-2-оксоетил]-);
- 30) Антагоніст нейропептиду Y2 (від Neurogen, USA);
- 31) Амідні похідні (антагоніст нейропептиду Y5);
- 32) Агоніст і антагоніст нейропептиду Y - підтипи 1 і 5 (Schering-Plough);
- 33)H-(сульфонамідо)алкіл-[3а, 4,5,9b-тетрагідро-1H-бензо[е]індол-2-іл]амін (RWJPRI);
- 60 34) Антагоніст нейропептиду Y5 (від Novartis);

- 35) Антагоніст нейропептиду Y5 (від Pfizer/Neurogen);
- 36) Антагоністи нейропептиду Y5 на основі піроло[3,2-d]піримідину;
- 37) CGP-71683 (Pharmaprojects № 5651, CGP-71683A);
- 38) Агоніст/антагоніст нейропептиду Y5 (Pharmaprojects № 5664, Bayer);
- 5 (G) Антагоністи гістамінового H3 рецептора
 - 1) GT-2331 (3-((1R, 2R)-2-(5,5-диметил-1-гексиніл)циклопропіл)-1H-імідазол, також відомий як PERCEPTIN);
 - 2) Ципроксифан (даклопропіл-(4-(3-1H-імідазол-4-іл)пропілокси)феніл)-метанон, також відомий як BP 2359 або Сполука 359);
 - 10 3) Сполука 421 (похідне імідазоілпропанолу, INSERM (France)/Bioprojet);
 - 4) FUB 181 (3-(4-хлорфеніл)пропіл-3-(1H-імідазол-4-іл)пропіловий ефір);
 - 5) GR 175737 (3-((4-хлорфеніл)метил)-5-(2-(1H-імідазол-4-іл)етил)-1,2-оксадіазол);
 - 6) GT 2227 (4-(6-циклогексил-3(Z)гексеніл)імідазолмалеат);
 - 7) GT 2394 ((1R, 2R)-(транс-2-імідазол-4-ілциклопропіл)-(циклогексилметокси)карбоксамід);
 - 15 8) GT-2016 (піперидин, 1-(5-циклогексил-1-оксопентил)-4-(1H-імідазол-4-іл)-);
 - 9) Імопроксифан (1-(4-(3-(1H-імідазол-4-іл)пропокси)феніл)етан-1-он оксим);
 - 10) Імпентамін (від Berlin Free University);
 - 11) Антагоніст H3 від Abbott Laboratories для використання при розладі дефіциту уваги з гіперактивністю (ADHD);
 - 20 12) Антагоніст H3 від Gliatech (USA) для використання при розладі харчової поведінки;
 - 13) Ряд нових карбаматів у формі похідних 3-(1H-імідазол-4-іл)пропанолу з N-алкільним ланцюгом;
 - 14) Ряд аналогів з нейтральним лінкером, що приводять до 4-(1H-імідазол-4-ілметил)бензолу;
 - 25 15) Сечовина, N-4-(1H-імідазол-4-ілметил)фенілметил-N'-(3,5-дихлорфеніл)-, моногідрохлорид;
 - 16) Sch-50971 (1H-імідазол, 4-[(3R, 4R)-4-метил-3-піролідиніл]-);
 - 17) Тіоперамід (N-циклогексил-4-(1H-імідазол-4-іл)-1-піперидинкарботіоамід, також відомий як MR 12842);
 - 30 18) UCL-1283 (від University College London);
 - 19) UCL-1390 (4-(3-(1H-імідазол-4-іл)пропокси)бензонітрил);
 - 20) UCL-1409 ((феноксіалкіл)імідазоли);
 - 21) UCL-1972 (від University College London);
 - 22) Веронгамін (бензолпропанамід, 3-бром-.альфа.-(гідроксііміно)-N-[2-(1H-імідазол-4-іл)етил]-4-метокси-, (E)-);
 - 35 23) VUF-9153 (карбамімідотіова кислота, [(4-хлорфеніл)метил]-, 3-(1H-імідазол-4-іл)пропіловий ефір, також відомий як клобенпропіт);
 - (H) Інгібітори панкреатичної ліпази
 - 1) Орлістат (L-лейцин, N-форміл-, 1-((3-гексил-4-оксо-2-оксетаніл)метил)додециловий ефір, (2S-(2альфа(R*),3бета))- або N-форміл-L-лейцин (2S-(2альфа(R*),3бета))-1-((3-гексил-4-оксо-2-оксетаніл)метил)додециловий ефір, також відомий як Орліпастат, RO 180647, Тетрагідроліпстатин (THL), XENICAL або ZENICAL);
 - 2) ATL 962 (також відомий як AZM 119 або Алізім);
 - 3) GeITex (терапевтичний засіб проти ожиріння);
 - 45 4) AZM-131 (від Yakurigaku Chuo Kenkyusho/Institute of Food Research);
 - 5) RED 103004 (XiMed Group (United Kingdom)/BioClin);
 - (I) Аналоги альфа-меланоцитстимулюючого гормону
 - 1) Меланотан II (ацетил-норлейцил-аспартил-гістидил-D-феніланіл-аргініл-триптофіл-лізінамід C-4,2-N-6,7-лактам, також відомий як MT II);
 - 50 2) MBU-23, MBU-23, MBU-24, MBU-27, MBU-28 і MBU-29 (усі описані в WO 009827113);
 - 3) MSH злитий токсин (також відомий як DAB389MSH, засіб проти меланоми, химера);
 - 4) SHU-9119 (L-лізінамід, N-ацетил-L-норлейцил-L-.альфа.-аспартил-L-гістидил-3-(2-нафталеніл)-D-аланіл-L-аргініл-L-триптофіл-, (2.fwdraw.7)-лактам, також відомий як MBX 36);
 - 5) SHU-9005 (заміщене похідне альфа-MSH);
 - 55 6) ZYC-200 (альфа-MSH, Scherens/ZYCOS з касетною системою експресії BIOTOPE);
 - (J) Інгібітор повторного поглинання серотоніну змішаної дії з активністю серотонінового або альфа-адренергічного антагоніста
 - 1) Нефазодон (2-(3-(4-(3-хлорфеніл)-1-піперазиніл)пропіл)-5-етил-2,4-дигідро-4-(2-феноксіетил)-3H-1,2,4-триазол-3-он, також відомий як MJ 13754, MS 13754, BMY 13754, BMY

137541, SERZONE, DUTONIN, RESERIL, NEFADAR, NIFEREL, MENFAZONA, RULIVAN, DEPREFAX або SERZONIL);

2) YM 992 ((S)-2-(((7-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-4-іл)окси)метил)морфолін гідрохлорид або (S)-2-(((7-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-4-іл)окси)метил)морфолін гідрохлорид, також відомий як YM 35992);

3) А 80426 ((R)-N-метил-N-((1,2,3,4-тетрагідро-5-метокси-1-нафталініл)- метил)-6-бензофуранетанамін);

4) Антагоніст 5-HT_{1A} (від Vita-Invest, Spain);

5) Метаболіт нефазодону (від Sepracor, USA);

6) Інгібітори повторного поглинання серотоніну/антагоністи серотоніну 1A (Wyeth-Ayerst);

(К) Засоби для пригнічення апетиту, що діють через адренергічні механізми

1) бензфетамін;

2) фенметразин;

3) фентермін;

4) діетилпропіон;

5) мазиндол;

6) сибутрамін;

7) фенілпропаноламін;

8) ефедрин;

(L) Інгібітори повторного поглинання серотоніну й допаміну

1) BL-1834 (1-пропанамін, 3-добенз(b, e)оксепін-11(6H)-іліден-N, N-диметил);

2) NS-2389 або NS-2347 (GW-650250A, GW 650250);

3) (R)-сибутрамін;

4) NS-2359 (від NeuroSearch, Denmark);

5) RTI-112 або RTI-113, або RTI-177 (8-азабіцикло(3,2,1)октан-2-карбонова кислота, 3-(4-хлор-3-метилфеніл)-8-метил-, метиловий ефір, гідрохлорид, (1R, 2S, 3S, 5S));

6) BSF-74681 (Abbott);

7) Гіперфорин триметоксибензоат (IDN-5491);

(M) Змішані засоби - інгібітори повторного поглинання серотоніну й антагоніст допаміну

1) SLV-310 (Solvay, Belgium);

2) EMD 86006 (3-(2-(3-(4-фторфеніл)бензиламіно)етокси)бензонітрил);

3) SLV 301 (від Solvay);

(N) Інгібітори повторного поглинання норепінефрину й серотоніну (NSRI)

1) Мілнаципран (циклопропанкарбоксамід, 2-(амінометил)-N, N-діетил-1-феніл-, цис-(+/-)- або (±)-цис-2-(амінометил)-N-діетил-1-фенілциклопропанкарбоксамід гідрохлорид, також відомий як F-2207, F-2641, TN-912, DALCIPRAN, IXEL, MIDACIPRAN, MIDALCIPRAN, MILNACIPRAN SR, TOLEDOMIN);

2) Трамадол, Purdue (циклогексанол, 2-((диметиламіно)метил)-1-(3-метоксифеніл)-, цис-(+/-), також відомий як TRAMADOL, Трамадол, CR або Торей);

3) Мілнаципран (система доставки лікарського засобу, уповільненого вивільнення);

4) Дулоксетин ((S)-N-метил-гамма-(1-нафталенілокси)-2-тіофенпропанамін або (+)-(S)-N-метил-гамма-(1-нафтилокси)-2-тіофенпропіламін гідрохлорид, також відомий як LY 248686, дулоксетин оксалат, LY-223332, LY-223743, LY-223994, LY-227750, LY-227942, LY-228993, LY-248686, LY-264452, LY-264453, LY-267826);

5) Налтрексон + трамадол (морфінан-6-он, 17-(циклопропілметил)-4,5-епокси-3,14-дигідрокси-, (5альфа)-, у суміші з циклогексанолом, 2-((диметиламіно)метил)-1-(3-метоксифеніл)-, цис-(+/-)-, також відомий як PTI-601, трамадол + налтрексон, Pain T);

6) (S)-сибутрамін ((S)-1-(4-хлорфеніл)-N, N-диметил-альфа-(2-метилпропіл)циклобутанметанамін);

7) Трамадол, Laborpharm (циклогексанол, 2-((диметиламіно)метил)-1-(3-метоксифеніл)-, цис-(+/-), також відомий як трамадол, Contramid);

8) F 98214TA (від FAES, Spain);

9) S 33005 ((-)-1-(1-диметиламінометил-5-метоксибензоциклобутан-1-іл)цикл опентанол);

10) Такринові аналоги, SIDR;

(O) Інгібітори повторного поглинання серотоніну, норепінефрину і допаміну

1) Сибутрамін (циклобутанметанамін, 1-(4-хлорфеніл)-N, N-диметил-альфа-(2-метилпропіл)- або 1-(4-хлорфеніл)-N, N-диметил-альфа-(2-метилпропіл)-циклобутанметанамін гідрохлорид моногідрат, також відомий як сибутраміну гідрохлориду моногідрат, BTS-54354, BTS-54505, BTS-54524, KES-524, MERIDIA, REDUCTIL, RADUCTIL, REDUCTASE, PLENTY, ECTIVA);

2) Венлафаксин (циклогексанол, 1-[2-(диметиламіно)-1-(4-метоксифеніл)етил], також відомий як WY 45030, WY 45651, WY 45655, DOBUPAL, EFECTIN, EFEXOR, EFFEXOR, ELAFAX, VANDRAL, TREVILOR);

3) Венлафаксин XR (циклогексанол, 1-(2-(диметиламіно)-1-(4-метоксифеніл)етил)-, гідрохлорид, також відомий як EFFEXOR XR, I EFFEXOR ER, EFFEXOR XL, EFFEXOR LP, DOBUPAL RETARD, VANDRAL RETARD, EFFEXOR-EXEL 75, EFEXOR XR, EFEXOR DEPOT, ELAFAX XR);

4) Венлафаксин (система доставки лікарського засобу, OROS пероральне контрольоване вивільнення, також відомий як венлафаксин, OROS або EFEXOR XR);

5) (+)-ДезметилсIBUTРАМІН (також відомий як DDMS, ДидезметилсIBUTРАМІН - Sepracor);

6) BTS-74398 (1-[1-(3,4-дихлорфеніл)циклобутил]-2-(3-диметиламінопропілтіо)етанон, Abbott Pharmaprojects № 6247);

7) Дезметилвенлафаксин (від Sepracor);

(P) Засоби для пригнічення апетиту, що діють через допамінові механізми

1) Апоморфін;

(Q) Селективні інгібітори повторного поглинання норепінефрину (норадреналіну)

1) Ребоксетин ((2S)-rel-2-((R)-(2-етоксифенокси)фенілметил)морфолін або морфолін, 2-[(2-етоксифенокси)фенілметил]-, (R, S)-, метансульфонат, також відомий як ребоксетин мезилат (USAN), FCE 20124, FCE 21684, PNU 155950E, EDRONAX, PROLIFT, VESTRA, IRENON, NOREBOX);

2) Томоксетин ((гамма.R)-N-метил-гамма-(2-метилфенокси)-бензолпропанамін або (-)-N-метил-3-феніл-3-(о-толілокси)пропіламін гідрохлорид, також відомий як LY 139603, LY 135252, LY 139602);

3) Гідроксинортриптилін ((E)-10-11-дигідро-5-(3-(метиламіно)пропіліден)-5Н-добензо(а, d)циклогептен-10-ол);

4) LY 368975 (R)-N-метил-3-[2-(метилсульфаніл)фенокси]-3-фенілпропіламін гідрохлорид);

(R) Об'єднані інгібітори повторного поглинання норепінефрину і допаміну

1) Бупропіон (1-(3-хлорфеніл)-2-((1,1-диметилетил)аміно)-1-пропанон, також відомий як бупропіон гідрохлорид (USAN), бупропін, амфебутамон, BW 323U, WELLBUTRTN, QUOMEM або ZYBAN);

2) GW 320659 ((2S-(2альфа, 3альфа, 5альфа))-2-(3,5-дифторфеніл)-3,5-диметил-2-морфолінол гідрохлорид, також відомий як 1555, 1555U88, BW 1555U88);

3) Гідроксибупропіон (також відомий як бупропіон R або R-бупропіон);

4) (-)ДидезметилсIBUTРАМІН (також відомий як (S)-дидезметилсIBUTРАМІН, дезметилсIBUTРАМІН, (-)-DDMS або MERIDIA (урогенітальний));

(S) Змішані засоби - інгібітор повторного поглинання норепінефрину й інші антагоністи нейротрансмітерів

1) Зотепін (2-((8-хлордобензо(b, f)тієпін-10-іл)окси)-N, N-диметилетиламін, також відомий як LODOPIN, NIPOLEPT, ZOLEPTIL, ZOPITE, SETOUS, MAJORPIN);

2) MCI 225 (4-(2-фторфеніл)-2-метил-6-(піперазин-1-іл)-3а, 7а-дигідротієно(2,3-d)піримідин або 4-(2-фторфеніл)-6-метил-2-піперазинотієно[2,3-d]піримідин гідрохлорид гідрат);

3) A 75200 ((R*,R*)-(+,-)-3-феніл-1-((6,7,8,9-теграгідронафто(1,2-d)-1,3-діоксол-6-іл)метил)піролідін);

(T) Об'єднані інгібітори повторного поглинання серотоніну й антагоністи сигма-рецепторів

1) E-5296 (від Esteve, Spain);

2) E-6276 (від Esteve, Spain);

3) E-5842 (піридин, 4-(4-фторфеніл)-1,2,3,6-тетрагідро-1-(4-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)бутил)-, 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбоксилат (1:1));

4) E 5826 (нитратна сіль E-5842);

(U) Інші модулятори нейротрансмітерів з активністю інгібіторів повторного поглинання серотоніну або норепінефрину

1) Пірліндол (1H-піразино(3,2,1-jk)карбазол, 2,3,3а, 4,5,6-гексагідро-8-метил-, також відомий як CAS-125, Піразидол, піразидол, LIFRIL, IMPLEMENTOR);

2) NS-2330 (від NeuroSearch, Denmark);

3) VAN-H36 (від Vita-Invest, Spain);

4) UR 1827 (2-(1-бензилпіперидин-4-іл)-1-[4-(5-метилпіримідин-4-іламіно)феніл]-1-етанон);

(V) C-75 (інгібітор синтази жирних кислот);

(W) S 15261 (2-(2-метокси-2-(3-(трифторметил)феніл)етиламіно)етилловий ефір L-4-(2-(9-флуореніл)ацетамідо)етил)бензойної кислоти);

(X) S 100B (нейротрофічний фактор);
 (Y) Стимулятори функції білків, що не зв'язуються;
 (Z) Агоністи холецистокініну;
 (AA) Андрогени

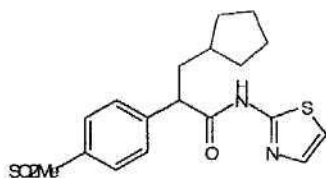
5 1) дегідроепіандростерон;
 2) похідні дегідроепіандростерону (такі як етіохоландіон);

(BB) Тестостерон;
 (CC) Анаболічні стероїди (наприклад, оксандролон);
 (DD) Стероїдні гормони;

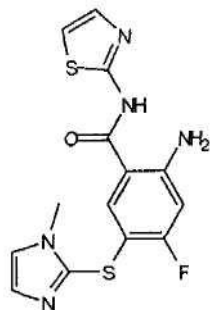
10 (EE) Інгібітори амілази;
 (FF) Агоністи/міметики ентеростатину;
 (GG) Антагоністи орексину/гіпокретину;
 (HH) Антагоністи урокортину;

15 (II) Агоністи бомбезину;
 (JJ) Модулятори протеїнкінази A;
 (KK) Міметики кортикотропінвільняючого гормону;
 (LL) Міметики кокаїн- і амфетамінрегульованого транскрипту;
 (MM) Пептидні міметики гена кальцитоніну;
 (NN) Нізатидин (AxiD).

20 Інші засоби, корисні для комбінованої терапії за даним винаходом, включають модулятори глюкокінази:

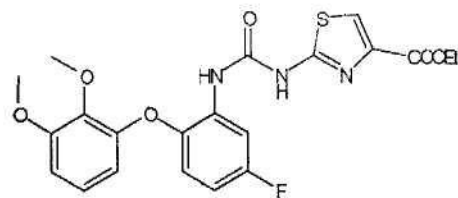


Ro-28-1675



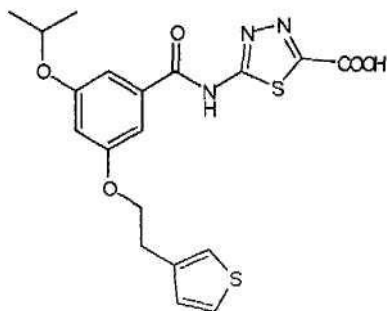
25

Активатор глюкокінази Banyu/Merck,



30

Novo Nordisk IV,



Активатор глікокінази Astra Zeneca.

Протидіабетичні засоби включають модулятори RXR, такі як:

(1) бексаротен (4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагідро-2-нафталеніл)етеніл)бензойна кислота, відома як TARGRETIN, TARGRETIN, TARGREXIN; також відома як LGD 1069, LG 100069, LG 1069, LDG 1069, LG 69, RO 264455);

(2) 9-цис-ретиноева кислота;

(3) AGN-4326 (також відомий як ALRT-4204, AGN-4204, ALRT-326, ALRT-324 або LGD 1324);

(4) LGD1324(ALRT324);

(5) LG 100754;

(6) LY-510929;

(7) LGD 1268 (6-(1,1,4,4,6-пентаметил-1,2,3,4-тетрагідронафт-7-илциклопроп-1-іл)нікотинова кислота, відома як ALRT 268 або LG 100268); і

(8) LG 100264.

Протидіабетичні засоби також включають тiazолідиндіонові і нетiazолідиндіонові сенсibilізатори інсуліну, що знижують периферичну резистентність до інсуліну шляхом посилення ефектів інсуліну в органах і тканинах, які є мішенню.

Наступні засоби відомі як такі, що зв'язуються з ядерним рецептором і активують цей рецептор - рецептор-гамма активатора проліферації пероксисоми (PPAR γ), що підвищує транскрипцію специфічних інсулінреспонсивних генів. Прикладами агоністів PPAR-гамма є тiazолідиндіони, такі як:

(1) розиглітазон (2,4-тіазолідиндіон, 5-((4-(2-(метил-2-піридиніламіно)етокси)феніл)метил)-, (Z)-2-бутендіоат (1:1) або 5-((4-(2-(метил-2-піридиніламіно)етокси)феніл)метил)-2,4-тіазолідиндіон, відомий як AVANDIA; також відомий як BRL 49653, BRL 49653C, BRL 49653c, SB 210232 або розиглітазон малеат);

(2) піоглітазон (2,4-тіазолідиндіон, 5-((4-(2-(5-етил-2-піридиніл)етокси)феніл)метил)-, моногідроклорид, (+)- або 5-((4-(2-(5-етил-2-піридиніл)етокси)феніл)метил)-2,4-тіазолідиндіон, відомий як ACTOS, ZACTOS або GLUSTIN; також відомий як AD 4833, U 72107, U 72107A, U 72107E, піоглітазон гідроклорид (USAN));

(3) троглітазон (5-((4-((3,4-дигідро-6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-1-бензопіран-2-іл)метокси)феніл)метил)-2,4-тіазолідиндіон, відомий як NOSCAL, REZULIN, ROMOZIN або PRELAY; також відомий як CI 991, CS 045, GR 92132, GR 92132X);

(4) ізаглітазон ((+)-5-[[6-[(2-фторфеніл)метокси]-2-нафталеніл]метил]-2,4-тіазолідиндіон або 5-((6-((2-фторфеніл)метокси)-2-нафталеніл)метил)-2,4-тіазолідиндіон, або 5-(6-(2-фторбензилокси)нафталін-2-ілметил)тіазолідин-2,4-діон, також відомий як MCC-555 або неоглітазон); і

(5) 5-BTZD.

Крім того, нетiazолідиндіони, що діють як інсулінсенсibilізуючі засоби, включають, але не обмежуються цим:

(1) JT-501 (JTT 501, PNU-1827, PNU-716-MET-0096 або PN1J 182716: ізоксазолідин-3,5-діон, 4-((4-(2-феніл-5-метил)-1,3-оксазоліл)етилфеніл-4)метил-);

(2) KRP-297 (5-(2,4-діоксотіазолідин-5-ілметил)-2-метокси-N-(4-(трифторметил)бензил)бензамід або 5-((2,4-діоксо-5-тіазолідиніл)метил)-2-метокси-N-(4-(трифторметил)феніл)метил)бензамід); і

(3) Фарглітазар (L-тирозин, N-(2-бензоїлфеніл)-о-(2-(5-метил-2-феніл-4-оксазоліл)етил)- або N-(2-бензоїлфеніл)-O-(2-(5-метил-2-феніл-4-оксазоліл)етил)- L-тирозин, або GW2570, або GI-262570).

Інші протидіабетичні засоби, як також було показано, мають активність модулятора PPAR, такого як PPAR гамма, SPPAR гамма, і/або активність агоніста PPAR дельта/гамма. Приклади наведені нижче:

- (1) AD5075;
 - 5 (2) R 119702 ((+)-5-(4-(5-мегокси-1H-бензімідазол-2-ілметокси)бензил)тіазолін-2,4-діон гідрохлорид або CI 1037, або CS 011);
 - (3) CLX-0940 (агоніст альфа-рецептора активатора проліферації пероксисом/агоніст гамма-рецептора активатора проліферації пероксисом);
 - 10 (4) LR-90 (2,5,5-трис(4-хлорфеніл)-1,3-діоксан-2-карбонова кислота, агоніст PPARдельта/гамма);
 - (5) Туларик (агоніст PPAR γ);
 - (6) CLX-0921 (агоніст PPAR γ);
 - (7) CGP-52608 (агоніст PPAR);
 - (8) GW-409890 (агоніст PPAR);
 - 15 (9) GW-7845 (агоніст PPAR);
 - (10) L-764406 (агоніст PPAR);
 - (11) LG-101280 (агоніст PPAR);
 - (12) LM-4156 (агоніст PPAR);
 - (13) Ризарестат (CT-112);
 - 20 (14) YM 440 (агоніст PPAR);
 - (15) AR-H049020 (агоніст PPAR);
 - (16) GW 0072 (4-(4-((2S, 5S)-5-(2-(біс(фенілметил)аміно)-2-оксоетил)-2-гептил-4-оксо-3-тіазолідиніл)бутил)бензойна кислота);
 - (17) GW 409544 (GW-544 або GW-409544);
 - 25 (18) NN 2344 (DRF 2593);
 - (19) NN622(DRF2725);
 - (20) AR-H039242 (AZ-242);
 - (21) GW9820(фібрат);
 - (22) GW 1929 (N-(2-бензоілфеніл)-O-(2-(метил-2-піридиніламіно)етил)-L-тирозин, відомий як
 - 30 GW 2331, агоніст PPAR альфа/гамма);
 - (23) SB 219994 ((S)-4-(2-(2-бензоксазолілметиламіно)етокси)-альфа-(2,2,2-трифторетокси)бензолпропанова кислота або 3-(4-(2-(N-(2-бензоксазоліл)-N-метиламіно)етокси)феніл)-2 (S)-(2,2,2-трифторетокси)пропіонова кислота або бензолпропанова кислота, 4-(2-(2-бензоксазолілметиламіно)етокси)-альфа-(2,2,2-трифторетокси)-, (альфа)-,
 - 35 агоніст PPAR альфа/гамма);
 - (24) L-796449 (агоніст PPAR альфа/гамма);
 - (25) Фенофібрат (пропанова кислота, 2-[4-(4-хлорбензоіл)фенокси]-2-метил-, 1-метилетилловий ефір, відомий як агоніст PPAR альфа TRICOR, LIPCOR, LIPANTIL, LIPIDIL MICRO);
 - 40 (26) GW-9578 (агоніст PPAR альфа);
 - (27) GW-2433 (агоніст PPAR альфа/гамма);
 - (28) GW-0207 (агоніст PPAR γ);
 - (29) LG-100641 (агоніст PPAR γ);
 - (30) LY-300512 (агоніст PPAR γ);
 - 45 (31) NID525-209 (NID-525);
 - (32) VDO-52 (VDO-52);
 - (33) LG 100754 (агоніст рецептора активатора проліферації пероксисом);
 - (34) LY-510929 (агоніст рецептора активатора проліферації пероксисом);
 - (35) бексаротен (4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагідро-2-нафталеніл)етеніл)бензойна
 - 50 кислота), відомий як TARGRETIN, TARGRETYN, TARGREXIN; також відомий як LGD 1069, LG 10069, LG 1069, LDG 1069, LG 69, RO 264455); i
 - (36) GW-1536 (агоніст PPAR альфа/гамма).
- Інші інсулінсенсibiliзуючі засоби включають, але не обмежуються цим:
- (1) INS-1 (D-хіроїнозит або D-1,2,3,4,5,6-гексагідроксициклогексан);
 - 55 (2) інгібітори протеїнтирозинфосфатази 1 B (PTP-1B);
 - (3) інгібітори кінази-3 глікогенсинтази (GSK3);
 - (4) агоністи бета-3-адренорецепторів, такі як ZD 2079 ((R)-N-(2-(4-(карбоксиметил)фенокси)етил)-N-(2-гідрокси-2-фенетил)амонійхлорид, також відомий як ICI D 2079) або AZ 40140;
 - 60 (5) інгібітори глікогенфосфорилази;

- (6) інгібітори фруктоза-1,6-бісфосфатази;
(7) хромпіколінат, ванадилсульфат (окисульфат ванадію);
(8) КР 102 (ванадійорганічна сполука);
(9) хромполінікотинат;
5 (10) агоніст калієвих каналів NN 414;
(11) YM 268 (5,5'-метиле-біс(1,4-фенілен)бісметилебіс(тіазолідин-2,4-діон));
(12) TS 971;
(13) Т 174 ((+)-5-(2,4-діоксотіазолідин-5-ілметил)-2-(2-нафтилметил)бензоксазол);
(14) SDZ PGU 693 ((+)-транс-2(S-((4-хлорфенокси)метил)-7альфа-(3,4-
10 дихлорфеніл)тетрагідропірол(2,1-b)оксазол-5(6H)-он));
(15) S 15261 (2-((2-метокси-2-(3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-етил)етил ефір (-)-4-(2-
((9H-флуорен-9-ілацетил)аміно)етил)бензойної кислоти);
(16) AZM 134(Алізім);
(17) ARIAD;
15 (18) R 102380;
(19) PNU 140975 ((1-(гідразіноімінометил)гідразіно)оцтова кислота);
(20) PNU 106817 ((2-(гідразіноімінометил)гідразіно)оцтова кислота);
(21) NC 2100 (5-((7-(фенілметокси)-3-хінолініл)метил)-2,4-тіазолідиндіон);
(22) MXC 3255;
20 (23) MBX102;
(24) ALT 4037;
(25) AM 454;
(26) JTP 20993 (диметилловий діефір 2-(4-(2-(5-метил-2-феніл-4-
оксазоліл)етокси)бензил)малонової кислоти);
25 (27) Дексліпотам (5(R)-(1,2-дитіолан-3-іл)пентанова кислота, також відома як (R)-альфа-
ліпоєва кислота або (R)-тіоктова кислота);
(28) BM 170744 (2,2-дихлор-12-(п-хлорфеніл)додеканова кислота);
(29) BM 152054 (5-(4-(2-(5-метил-2-(2-тієніл)оксазол-4-іл)етокси)бензотієн-7-
ілметил)тіазолідин-2,4-діон);
30 (30) BM 131258 (5-(4-(2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси)бензотієн-7-ілметил)тіазолідин-
2,4-діон);
(31) CRE 16336 (EML 16336);
(32) HQL 975 (3-(4-(2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси)феніл)-2(S)-
(пропіламін)пропіонова кислота);
35 (33) DRF 2189 (5-((4-(2-(1-індоліл)етокси)феніл)метил)тіазолідин-2,4-діон);
(34) DRF 554158;
(35) DRF-NPCC;
(36) CLX 0100, CLX 0101, CLX 0900 або CLX 0901;
(37) Інгібітори ІкаппаВ Кінази (IKK B);
40 (38) інгібітори мітогенактивованої протеїнкінази (MAPK);
Стимулятори р38 MAPK
(39) фосфатидил-інозитидтрифосфат;
(40) інгібітори рецептора рециклінгового інсуліну;
(41) модулятори глюкозного транспортера 4;
45 (42) Антагоністи TNF- α ;
(43) Антагоністи антигену-1 диференціації клітин плазми (PC-1);
(44) інгібітори ліпідзв'язувального білка адипоцитів (ALBP/aP2);
(45) фосфоглікани;
(46) галпаран;
50 (47) ресептрон;
(48) фактор дозрівання острівцевих клітин;
(49) інсулінпотенціюючий фактор (IPF або інсулінпотенціюючий фактор-1);
(50) соматомедин С, зв'язаний зі зв'язувальним білком (також відомий як IGF-BP3, IGF-BP3,
SomatoKine);
55 (51) Діаб II (відомий як V-411) або Глюканін, виробляється компанією Biotech Holdings Ltd.
або Volque Pharmaceutical;
(52) інгібітори глюкозо-6-фосфатази;
(53) білок перенесення жирних кислот глюкози;
(54) антагоністи глюкокортикоїдного рецептора; і
60 (55) модулятори глутамін:фруктоза-6-фосфат амідотрансферази (GFAT).

Протидіабетичні засоби також можуть включати бігуаніди, що знижують продукцію глюкози в печінці і підвищують засвоєння глюкози. Приклади бігуанідів включають метформін, такий як:

(1) 1,1-диметилбігуанід (наприклад, Метформін - ДероMed, Метформін - Biovail Corporation або МЕТФОРМІН GR (метформіновий полімер, що затримується в шлунку)); і

(2) метформін гідрохлорид (N, N-диметилімідодикарбоніміддіамід моногідрохлорид, також відомий як LA 6023, BMS 207150, GLUCOPHAGE або GLUCOPHAGE XR.

Крім того, протидіабетичні засоби включають інгібітори альфа-глюкозидази, що інгібують альфа-глюкозидазу. Альфа-глюкозидаза перетворює фруктозу в глюкозу, затримуючи, таким чином, засвоєння вуглеводів. Незасвоєні вуглеводи потім розпадаються в кишечнику, знижуючи пік глюкози, що виникає після прийому їжі. Приклади інгібіторів альфа-глюкозидази включають, але не обмежуються цим:

(1) акарбоза (D-глюкоза, O-4,6-дидезоксі-4-(((1S-(1альфа, 4альфа, 5бета, 6альфа))-4,5,6-тригідрокси-3-(гідроксиметил)-2-циклогексен-1-іл)аміно)-альфа-D-глюкопіранозил-(1-4)-O-альфа-D-глюкопіранозил-(1-4)-, також відомий як AG-5421, Bay-g-542, BAY-g-542, GLUCOBAY, PRECOSE, GLUCOR, PRANDASE, GLUMIDA або ASCAROSE);

(2) Миглітол (3,4,5-піперидинтріол, 1-(2-гідроксіетил)-2-(гідроксиметил)-, (2R(2альфа, 3бета, 4альфа, 5бета))- або (2R, 3R, 4R, 5S)-1-(2-гідроксіетил)-2-(гідроксиметил-3,4,5-піперидинтріол, також відомий як BAY 1099, BAY M 1099, BAY-m-1099, BAYGLITOL, DIASTABOL, GLYSET, MIGLIBAY, MITOLBAY, PLUMAROL);

(3) СКД-711 (O-4-дезоксі-4-((2,3-епокси-3-гідроксиметил-4,5,6-тригідроксициклогексан-1-іл)аміно)-альфа-D-глюкопіранозил-(1-4)-альфа-D-глюкопіранозил-(1-4)-D-глюкопіраноза);

(4) еміглітат (етіловий ефір 4-(2-((2R, 3R, 4R, 5S)-3,4,5-тригідрокси-2-(гідроксиметил)-1-піперидиніл)етокси)бензойної кислоти, також відомий як BAY o 1248 або MKC 542);

(5) MOR 14 (3,4,5-піперидинтріол, 2-(гідроксиметил)-1-метил-, (2R-(2альфа, 3бета, 4альфа, 5бета))-, також відомий як N-метилдезоксіджиріміцин або N-метилморанолін); і

(6) Воглібоза (3,4-дидезокси-4-((2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил)аміно)-2-C-(гідроксиметил)-D-епіінозит або D-епіінозит, 3,4-дидезокси-4-((2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил)аміно)-2-C-(гідроксиметил)-, також відомий як A 71100, AO 128, BASEN, GLUSTAT, VOGLISTAT).

Протидіабетичні засоби також включають інсуліни, такі як звичайні або інсуліни короткочасної дії, швидкодіючі і довгодіючі інсуліни, інсулін, що вводиться не через ін'єкцію або інгальований, тканиноселективний інсулін, глюкофосфокінін (D-хіроінозит), аналоги інсуліну, такі як молекули інсуліну з невеликими відмінностями в послідовності природних амінокислот і малих молекул-імітаторів інсуліну (інсулінові міметики), і модулятори ендосоми. Приклади включають, але не обмежуються цим:

(1) Біота;

(2) LP 100;

(3) (SP-5-21)-оксобіс(1-піролідінкарбодитіоато- S, S') ванадій,

(4) інсулін аспарт (людський інсулін (28B-L-аспарагінова кислота) або B28-Asp-інсулін, також відомий як інсулін X14, INA-X14, NOVORAPID, NOVOMIX або NOVOLOG);

(5) інсулін детемір (людський 29B-(N6-(1-оксотетрадецил)-L-лізин)-(1A-21 A), (1B-29B)-інсулін або NN 304);

(6) інсулін ліспро (людський інсулін "28B-L-лізин-29B-L-пролін або аналог людського інсуліну Lys(B28), Pro(B29), також відомий як lys-pro інсулін, LY 275585, HUMALOG, HUMALOG MIX 75/25 або HUMALOG MIX 50/50);

(7) інсулін гларгін (людський (A21-гліцин, B31-аргінін, B32-аргінін) інсулін HOE 901, також відомий як LANTUS, OPTISULIN);

(8) Цинкова суспензія інсуліну, об'ємна (Ultralente), також відома як HUMULIN U або ULTRALENTE;

(9) Цинкова суспензія інсуліну (Lente), суспензія 70 % кристалічного і 30 % аморфного інсуліну, також відома як LENTE ILETIN II, HUMULIN L або NOVOLIN L;

(10) HUMULIN 50/50 (50 % ізофан-інсуліну і 50 % інсуліну для ін'єкції);

(11) HUMULIN 70/30 (70 % ізофан-інсуліну NPH і 30 % інсуліну для ін'єкції), також відомий як NOVOLIN 70/30, NOVOLIN 70/30 PenFill, NOVOLIN 70/30 Prefilled;

(12) суспензія інсулін-ізофан, така як NPH ILETIN II, NOVOLIN N, NOVOLIN N PenFill, NOVOLIN N Prefilled, HUMULIN N;

(13) звичайний інсулін для ін'єкції, такий як ILETIN II Regular, NOVOLIN R, VELOSULIN BR, NOVOLIN R PenFill, NOVOLIN R Prefilled, HUMULIN R або Regular U-500 (концентрований);

(14) ARIAD;

(15) LY 197535;

(16) L-783281; i

(17) TE-17411.

Протидіабетичні засоби також можуть включати модулятори секреції інсуліну, такі як:

(1) глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1) і його міметики;

5 (2) глюкоза-інсулінотропний пептид (GIP) і його міметики;

(3) ексендин і його міметики;

(4) інгібітори дипептилпротеази (DPP або DPPIV), такі як

(4a) DPP-728 або LAF 237 (2-піролідинкарбонітрил, 1-(((2-((5-ціано-2-піридиніл)аміно)етил)аміно)ацетил), відомий як NVP-DPP-728, DPP 728A, LAF-237);

10 (4b) Ситагліптин, також відомий як Januvia;

(4c) P 3298 або P32/98 (ди-(3N-((2S, 3S)-2-аміно-3-метилпентаноїл)-1,3-тіазолідин)фумарат);

(4d) TSL 225 (триптофил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-карбонова кислота);

(4e) Валінпіролідин (valrug);

(4f) 1-аміноалкілізохінолінон-4-карбоксилати і їх аналоги;

15 (4g) SDZ 272-070 (1-(L-валіл)піролідин);

(4h) TMC-2A, TMC-2B або TMC-2C;

(4i) Дипептиднітрили (2-ціанопіролідиди);

(4j) інгібітори CD26; i

(4k) SDZ 274-444;

20 (5) антагоністи глюкагону, такі як AY-279955; i

(6) агоністи аміліну, що включають, але не обмежуються цим, прамлінтид (AC-137, симлін, трипроамілін або прамлінтид ацетат).

Добре відомі протидіабетичні засоби включають інсулін, сульфонілсечовини, бігуаніди, меглітиніди, AGI's (Інгібітори Альфа-Глюкозидази; наприклад, Глісет), агоністи PPAR альфа й агоніст PPAR гамма, і агоністи подвійної дії PPAR альфа/гамма.

25 Приклади гіполіпідемічних засобів включають засоби, що підсилюють екскрецію жовчних кислот, похідні фібринової кислоти, нікотинову кислоту й інгібітори HMGCoA редуктази. Конкретні приклади включають статини, такі як LIPITOR®, ZOCOR®, PRAVACHOL® LESCOL® і MEVACOR® і пітавастатин (нісвастатин) (Nissan, Kowa Kogyo, Sankyo, Novartis) і їх форми пролонгованого вивільнення, такі як ADX-159 (ловастатин пролонгованого вивільнення), а також Колестид, Лохолест, Квестран, Атромід, Лопід і Трикор.

30 Приклади засобів для зниження артеріального тиску включають гіпотензивні засоби, такі як інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ACE) (Акуприл, Альтаце, Каптоприл, Лотенсин, Мавік, Моноприл, Принівіл, Уніваск, Вазотек і Зестрил), адренергічні блокатори (такі як Кардура, Дибензилін, Гілорел, Гітрин, Мініпрес і Мінізид), альфа/бета адренергічні блокатори (такі як Coreg, Normodyne і Trandate), блокатори кальцієвих каналів (такі як Адалат, Калан, Карден, Кардизем, Ковера-HS, Дилакор, ДінаЦирк, Ізоптин, Німотоп, Норваце, Плендил, Прокардія, Прокардія XL, Сула, Тізас, Васкор і Верелан), діуретики, антагоністи рецептора ангіотензину II (такі як Атаканд, Авапро, Козаар і Діован), бета-адренергічні блокатори (такі як Бетапаце, Блокадрен, Вревіблок, Картрол, Індерал, Керлон, Лаватол, Лопресор, Сектрал, Тенормін, Топрол-XL і Зебета), вазодилататори (такі як Депоніт, Дилатрат, SR, Імдур, Ісмо, Ізордил, Ізордил Титрадозе, Монокет, Нітро-Бид, Нітро-Дур, Нітролінгвальний Спрей, Нітростат і Сорбітрат) і їх сполучення (такі як Лексел, Лотрел, Тарка, Текзем, Лотенсин НСТ, Принзид, Уніретик, Вазеретик, Зесторетик).

45 Крім того, другий модулятор ERR- α , описаний вище в пунктах В) і Е), також можна використовувати як третій протидіабетичний засіб, за умови, що він є відмінним від першого модулятора ERR- α .

F) Біологічний приклад

TR-FRET-аналіз

50 Експерименти по передачі енергії флуоресцентного резонансу з розрізненням за часом (TR-FRET) здійснювали для дослідження функціональної відповіді ERR1 (також відомих як ERR- α або ERR-1) лігандів. TR-FRET-аналіз, описаний у даній заявці, оснований на конформації ERR1 для зв'язування зі співактиваторним пептидом: коли випробовувана сполука зв'язується з ERR1 і змінює його конформацію, вона може розривати зв'язування співактиваторного пептиду.

55 Компоненти цього гомогенного вторинного аналізу включали: ^6His -мічений-ERR1 LBD, GST-мічений-hSRC2 співактиваторний поліпептид і флуоресцентну пару донор/акцептор від CIS bio international htrf/bioassays (Bedford, MA) з використанням як α -GST Європій-Криптант (Eu) мітки, так і α ^6His -XL665 (алофікоціанін) флуорофору.

60 Для TR-FRET вимірювань, реакційну суміш забуферювали в 25 mM Тріс pH 8, 2,5 mM Hepes, 20 mM KCl, 1 mM DTT і 0,05 мг/мл BSA (-ліпіди). Кінцеві концентрації реагентів були 6 nM ERR1

LBD, 6 нМ GST-SRC-2 пептиду, 30 нМ Eu криптату і 7,5 нМ XL665. Реакціям давали досягти рівноваги при 25 °C протягом 4-18 годин перед збиранням даних з використанням Analyst від компанії LJJ Biosystems (Molecular Devices Sunnyvale, CA). Оскільки це метод з розрізненням за часом, зразки збуджували при 340 нм і дані емісії збирали протягом 1 мсек. як при 615, так і при 665 нм із відстрочками за часом 400 і 75 мсек., відповідно. Криві доза-відповідь підбирали з використанням гіперболічного рівняння, і дані представляли у вигляді середнього значення від 3 незалежних експериментів.

Сполуки, перераховані в таблиці II нижче, були випробувані в описаному вище аналізі, і усі вони є активними модуляторами ERR1.

Таблиця II

Дані TR-FRET-аналізу

Сполука №	TR-FRET EC ₅₀ (мкМ)
1	0,054
2	0,13
3	1,03
4	0,55
5	0,57
6	0,51
8	0,55
9	0,48
10	0,012
11	0,48
12	0,15
13	0,18
14	0,20
15	0,037
16	0,60
17	0,10
18	0,52
19	0,12
20	0,38
21	0,43
22	0,48
23	0,48
24	0,001
25	0,015
26	1
27	0,33
28	0,44
29	0,18
30	0,008
31	0,033

In Vivo дослідження

AKR/J мишача модель ожиріння

Миші AKR/J представляють полігенну модель викликаного харчуванням ожиріння, що характеризується гіпертригліцеридемією і гіперінсулінемією. AKR/J мишей одержували у віці семи тижнів і давали їм акліматизуватися протягом тижня і потім саджали на високожирову дієту (45 % калорій з жиру) протягом п'яти тижнів. Тварин обробляли протягом п'яти днів за допомогою 3 трк (мг/кг) і 30 трк Сполуки 1 (Приклад 1), які давали перорально два рази на день. Споживання їжі вимірювали на четвертий день. На п'ятий день, перед аутопсією, визначали масу тіла і вимірювали склад тіла за допомогою Q-NMR (Кількісний Ядерний Магнітний Резонанс). Тварин анестезували діоксидом вуглецю і збирали кров за допомогою серцевої пункції. Плазму одержували шляхом центрифугування і використовували для визначення рівнів циркулюючого інсуліну і для клінічної біохімії, включаючи проби на функцію печінки, з використанням комерційно доступних наборів, відповідно до інструкцій

виготовлювача. Деякі тканини збирали, заморожували в рідкому азоті і зберігали при -80 °C для наступного використання.

Результати цього випробування з використанням Сполуки 1 представлені на Фіг. 1 і в Таблицях III і IV (статистична значимість, використовувана у всіх in vivo дослідженнях: * означає $p < 0,05$; ** означає $p < 0,01$; *** означає $p < 0,001$).

Як показано на Фіг. 1, Сполука 1 (Приклад 1) знижує масу тіла і знижує споживання їжі. Аналогічним чином, таблиця III показує зниження загальної жирової маси тіла, а також відсоток жирової маси тіла проти контролю з використанням носія.

Таблиця III

Дія Сполуки 1 (Приклад 1) склад тіла

	Носій	3 mpk	30 mpk
Загальна жирова маса тіла (г)	3,96±0,35	3,87±0,29	2,7±0,2**
М'язова маса (г)	20,5±0,4	20,2±0,3	20,0±0,2
% жирової маси тіла	13,5±1,2	12,7±0,8	9,3±0,6**

Таблиця IV показує зниження рівнів циркулюючого інсуліну і зниження рівнів тригліцеридів проти контролю з використанням носія.

Таблиця IV

Дія Сполуки 1 (Приклад 1) на метаболічні параметри

	Носій	3 mpk	30 mpk
інсулін нг/мл	8,5±0,9	9,6±1,5	2,8±0,8***
тригліцериди (мкг/дл)	159,1±19,5	160,0±18,9	80,0±9,8**
глюкоза (мг/дл)	163,9±6,8	165,0±5,0	185,0±10,01
FFA (вільні жирні кислоти): NEFA (неетерифіковані жирні кислоти), нМ	0,53±0,04	0,59±0,07	0,41±0,05
3-гідроксибутират (x 10 ⁻⁵)	8,9±0,8	8,3±0,9	12,6±1,8

Модель індукованого харчуванням ожиріння у мишей C57/Bl6

У C57/Bl6 мишей, яких саджали на жирову дієту, були характерні ознаки гіпертригліцеридемії, порушення толерантності до глюкози і розвивався печінковий стеатоз. Сорок самців мишей C57/Bl6 одержували у віці семи тижнів і давали їм акліматизуватися протягом тижня і потім саджали на високожирову дієту (Test Diet 58Y1 60 % калорій з жиру) протягом 6 тижнів і розміщали по окремої і витримували на такій же дієті ще протягом п'яти тижнів. Склад маси тіла і рівні інсуліну використовували для рандомізованого розділення тварин на три групи. Мишам раз на день вводили носій, 10 mpk і 30 mpk Прикладу 1 протягом вісімнадцяти днів. Носій, використовуваний у цьому випробуванні, складався з 15 % вітаміну E-TEPG (ТокоферолПоліетиленГліколь), 30 % PEG400 і 55 % води. Десять додаткових тварин витримували на низькожировій дієті (4 % калорій з жиру), і протягом усього курсу дослідження вони одержували носій перорально один раз на день. Кров збирали з хвоста для визначення рівнів глюкози, тригліцеридів, FFA і інсуліну. Також визначали масу тіла і склад тіла. Після аутопсії у тварин випускали кров через орбітальний синус під CO₂:O₂ анестезією, умертвляли і деякі тканини збирали і заморожували в рідкому азоті для збереження при -80 °C для наступного використання. Зразки плазми із сироватки одержували шляхом центрифугування в EDTA-вмісних пробірках, переносили в 96-ямокві планшети і зберігали при -80 °C. Рівні інсуліну, FFA і тригліцеридів одержували шляхом узяття крові на день 10. У день чотирнадцять здійснювали OGTT (пероральний тест на переносимість глюкози) для визначення показників глюкози в C57Bl6 мишей, яких обробляли сполукою.

Результати цього випробування з використанням Сполуки 1 представлені на Фіг. 2 і в Таблицях V-VII. Як показано на Фіг. 2 і в Таблиці VI, Сполука 1 (Приклад 1) знижує рівень глюкози в плазмі натще після перорального тесту на переносимість глюкози. Аналогічним чином, у таблицях V і VII показане зниження метаболічних параметрів, таких як рівні тригліцеридів, вільних жирних кислот і інсуліну, у порівнянні з контрольними тваринами, яким вводили носій і яких витримували на високожировій дієті.

Таблиця V

Дія на метаболічні параметри після 10-денної обробки мишей C57Bl6
Сполукою 1

	Носій, високожирова дієта (HFD)	Сполука 1 10 мрк (HFD)	Сполука 1 30 мрк (HFD)	їжа, що включає носій (низькожирова дієта)
тригліцериди, мг/дл	72	58**	59*	67
FFA, мЕкв./л	0,64	0,38*	0,40*	0,49
інсулін, мкг/л	2,5	1,4*	1,3*	1,3*

Таблиця VI

Дія Сполуки 1 на AUC (площа під кривою) глюкози
в випробуванні C57/BL6 DIO OGTT після 14 днів обробки

Обробка	AUC 0-60 хв. (мг/дл/1 година)	AUC 0-120 хв. (мг/дл/2 години)
Носій	17043	29863
Сполука 1 10 мрк	15077	27984
Сполука 1 30 мрк	14425*	28540

Таблиця VII

Дія Сполуки 1 на метаболічні параметри в
випробуванні DIO C57/BL6 після обробки протягом 18 днів

	Носій	10 мрк	30 мрк
тригліцериди, (мг/дл)	174	123	58***
глюкоза (мг/дл)	192	176	174
FFA (NEFA, мЕкв.)	0,70	0,49	0,38*
3-гідроксибутират (x 10-5)	6,1	6,0	9,1*
LDL мг/дл	12	12	7*

5 Модель діабетичних щурів ZDF

Щур ZDF являє собою моногенну модель діабету типу II. Він має мутацію fa гена, що усуває рецептор лептину і перешкоджає його взаємодії з його пептидним гормоном. Ця мутація в результаті приводить до гіперфагічного фенотипу, і у гризунів розвивається ожиріння, гіперліпідемія, гіперглікемія натще і діабет типу II. У цієї моделі у віці 7 тижнів розвивається гіперінсулінемія з наступною втратою глюкозастимульованої секреції інсуліну через ушкодження бета-острівців. Одержували п'ятдесят самців щурів ZDF fa/fa у віці чотири тижні і давали їм акліматизуватися протягом одного тижня. У віці п'яти тижнів тварин розміщали по окремих клітках у приміщенні з контрольованою температурою з 12-годинним циклом світло/темрява. Вони одержували вільний доступ до води і їжі і протягом усього дослідження їх витримували на дієті Purina 5008. Тварин розділяли на п'ять груп, спочатку на підставі рівнів глюкози, а потім на підставі маси тіла (середні рівні глюкози і маса тіла у віці 7 тижнів складали 488 мг/дл і 282 грами, відповідно). Тваринам давали Сполуку 1 перорально один раз на день протягом 25 днів ранком при 3 мрк, 10 мрк і 30 мрк. Окремій групі щодня вводили носій. Носій, використовуваний для Сполуки 1 у цьому випробуванні, складався з 15 % VE-TEPG, 30 % PEG400 і 55 % води. Споживання їжі, масу тіла, рівні глюкози, інсуліну, тригліцеридів і вільних жирних кислот відслідковували протягом всього випробування з використанням крові, яку збирали з хвостової вени. На день 11 випробування здійснювали тест на переносимість інсуліну (ITT) для оцінки чутливості до інсуліну на периферії. На день 19 здійснювали OGTT для оцінки показників глюкози. Аналіз складу тіла, як можна зробити висновок по Q-NM, здійснювали на день 0 і день 19 випробування. У день аутопсії у щурів випускали кров через орбітальний синус під CO₂:O₂ анестезією. Тварин умертвляли і деякі тканини збирали і заморожували в рідкому азоті. Зразки плазми із сироватки одержували шляхом центрифугування в EDTA-вмісних

пробірках, переносили в 96-ямові планшети і зберігали при -80°C . Результати цього випробування з використанням Сполуки 1 представлені на Фіг. 3-9 і в таблицях VIII-IX.

Як показано на Фіг. 3, Сполука 1 (Приклад 1) знижує рівні тригліцеридів і вільних жирних кислот після прийому їжі в порівнянні з контролем, де використовували носій. Фіг. 4 показує зниження рівнів циркулюючої глюкози після інтраперитонеального введення інсуліну. Фіг. 5 показує зниження рівня глюкози натще після 16-годинного голодування. Фіг. 6 ілюструє дію Сполуки 1 на зниження рівня глюкози в плазмі натще після перорального тесту на переносимість глюкози, тоді як Фіг. 7 ілюструє підвищення рівнів інсуліну, що вивільняється, після перорального тесту на переносимість глюкози. Фіг. 8 показує зниження рівнів глюкози після прийому їжі, а також зниження рівнів HbA_{1c}, і Фіг. 9 показує дію Сполуки 1 на підвищення рівнів інсуліну в плазмі натще і вміст панкреатичного інсуліну. Таблиця VIII ілюструє дію Сполуки 1 на масу тіла і споживання їжі, а таблиця IX показує зниження рівнів тригліцеридів і рівнів кетону в плазмі.

Таблиця VIII

Дія Прикладу 1 на масу тіла, споживання їжі і склад тіла

	Зміна маси тіла (дні 0-25)	Загальне споживання їжі (дні 0-25)	% жиру День 18
Носій	46,3	774	55
3 мрк Сполука 1	62,7*	727	58"
10 мрк Сполука 1	49,3	720	59**
30 мрк Сполука 1	65,3*	703**	60***

Таблиця IX

Дія Сполуки 1 на метаболічні параметри
в 26-денному випробуванні ефективності у щурів ZDF

	Носій	3 мрк	10 мрк	30 мрк
тригліцериди, (мг/дл)	608,56	596,33	402,39**	320,94***
глюкоза (мг/дл)	609,92	584,88	549,63	545,64
FFA (NEFA, mM)	0,62	0,65	0,54	0,48
кетон (мкмоль/л)	192,99	183,97	144,61	134,84*
холестерин мг/дл	138,91	145,70	156,08*	169,92**

Модель діабетичних щурів ZDF при 0,08, 0,4, 2 і 10 мрк

Коротко, одержували шістдесят п'ять самців щурів ZDF fa/fa у віці чотири тижні і давали їм акліматизуватися протягом одного тижня. У віці п'яти тижнів тварин розміщали по окремих клітках у приміщенні з контрольованою температурою з 12-годинним циклом світло/темрява. Вони одержували вільний доступ до води і їжі і протягом усього дослідження їх витримували на дієті Purina 5008. Тварин розділяли на п'ять груп, спочатку на підставі рівнів глюкози, а потім на підставі маси тіла (середні рівні глюкози і маса тіла у віці 7 тижнів складали 517 мг/дл і 293 грами, відповідно). Тваринам давали Сполуку 1 перорально один раз на день протягом 28 днів ранком при 0,08, 0,4, 2 і 10 мрк. Носій, використовуваний для Сполуки 1 у цьому випробуванні, складався з 15 % VE-TEPG, 30 % PEG400 і 55 % води. Споживання їжі, масу тіла, рівні глюкози, інсуліну, тригліцеридів і вільних жирних кислот відслідковували протягом всього випробування з використанням крові, яку збирали з хвостової вени. На день 16 випробування здійснювали тест на переносимість інсуліну (ITT) для оцінки чутливості до інсуліну на периферії. На день 22 здійснювали OGTT для оцінки показників глюкози. У день аутопсії у щурів випускали кров через орбітальний синус під CO₂:O₂ анестезією. Тварин умертвляли і деякі тканини збирали і заморожували в рідкому азоті і зберігали при -80°C . Зразки плазми із сироватки одержували шляхом центрифугування в EDTA-вмісних пробірках, переносили в 96-ямові планшети і зберігали при -80°C . Результати цього випробування з використанням Сполуки 1 представлені на Фіг. 10-14 і в Таблицях X-XI.

Як показано на Фіг. 10, Сполука 1 (Приклад 1) показує зниження рівнів циркуляції глюкози після інтраперитонеального введення інсуліну. Фіг. 11 показує зниження рівнів глюкози у щурів натще після 4 і 16-годинного голодування. Фіг. 12 ілюструє дію Сполуки 1 по зниженню рівня глюкози в плазмі після перорального тесту на переносимість глюкози. Фіг. 13 показує зниження

рівнів глюкози в плазмі після прийому їжі, тоді як Фіг. 14 ілюструє дію на загальний рівень вивільнення панкреатичного інсуліну. Таблиця X ілюструє дію Сполуки 1 на масу тіла і споживання їжі, а таблиця XI показує зниження рівнів глюкози в плазмі і рівнів кетону.

Таблиця X

Дія Сполуки 1 на масу тіла, споживання їжі і склад тіла

	Зміна маси тіла (дні 0-28)	Загальне споживання їжі (дні 0-28)
Носій	69,4	821,0
Сполука 1 0,08 мрк	71,7	804,5
Сполука 1 0,4 мрк	61,9	792,3
Сполука 1 2,0 мрк	80,4	792,6
Сполука 1 10 мрк	95,4	771,4

5

Таблиця XI

Дія Прикладу 1 на метаболічні параметри
в 28-денному випробуванні ефективності у щурів ZDF

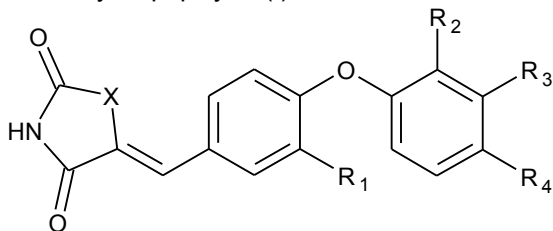
	Носій	0,08 мрк	0,4 мрк	2,0 мрк	10,0 мрк
тригліцериди, (мг/дл)	7,4	770	672	605	506
глюкоза (мг/дл)	445	444	419	376	274*
FFA (NEFA, mM)	0,93	1,2	0,61	0,87	0,75
кетон (мкмоль/л)	133	162	113	95*	85*
холестерин мг/дл	113	118	119	117	121
%Hb1Ac	10,1	10,1	10,0	8,8	7,7

Хоча представлений вище опис розкриває принципи даного винаходу, із прикладами, представленими з метою ілюстрації, повинно бути зрозуміло, що практичне здійснення даного винаходу охоплює всі звичайні варіанти, адаптації і/або модифікації, що входять в обсяг прикладеної далі формули винаходу, і їх еквіваленти.

10

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I)



15

де

R₁ являє собою гідроксил, C₁₋₃алкіл, C₁₋₂алкокси, F, Cl або Br;

R₂ вибраний із галогензаміщеного C₁₋₃алкілу, ціано, галогену, -C(O)NH₂ і -C(O)O-C₁₋₄алкілу, альтернативно, R₂ зв'язаний разом з R₃ з утворенням арилу, конденсованого з фенільним кільцем, до якого, як показано, приєднані R₂ і R₃;

20

R₃ являє собою H; або, альтернативно, R₃ зв'язаний разом з R₂ з утворенням арилу, конденсованого з фенільним кільцем, до якого, як показано, приєднані R₃ і R₂;

R₄ являє собою галоген, ціано, -C≡CH, галогензаміщений C₁₋₃алкіл, -C(O)O-C₁₋₄алкіл, -C(O)NH₂ або -S(O₂)-C₁₋₄алкіл; і

25

X являє собою S або O;

або її енантіомер, діастереомер, рацемат або фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, де R₁ являє собою -O-CH₃ або -O-CH₂CH₃.

3. Сполука за п. 1, де R₂ являє собою CF₃, -C(O)NH₂, CN, -C(O)O-CH₃, Cl або Br.

4. Сполука за п. 1, де R₃ являє собою H.

5. Сполука за п. 1, де R_2 зв'язаний разом з R_3 з утворенням фенілу, конденсованого з фенільним кільцем, до якого, як показано, приєднані R_2 і R_3 .

6. Сполука за п. 1, де R_2 являє собою CF_3 і R_3 являє собою H; або, альтернативно, R_2 зв'язаний разом з R_3 з утворенням фенілу, конденсованого з фенільним кільцем, до якого, як показано, приєднані R_2 і R_3 .

7. Сполука за п. 1, де R_4 являє собою Br, ціано, CF_3 , $-C\equiv CH$, $-C(O)O-CH_3$, $-C(O)NH_2$ або $-S(O_2)-CH_3$.

8. Сполука за п. 7, де R_4 являє собою ціано, $-C(O)O-CH_3$ або $-C(O)NH_2$.

9. Сполука за п. 1, де X являє собою S.

10. Сполука за п. 1, де

R_1 являє собою OH, C_{1-3} алкіл, C_{1-2} алкокси, F, Cl або Br;

R_2 являє собою CF_3 , $-C(O)NH_2$, CN, $-C(O)O-CH_3$, Cl або Br; або, альтернативно, R_2 зв'язаний разом з R_3 з утворенням фенілу, конденсованого з фенільним кільцем, до якого, як показано, приєднані R_2 і R_3 ;

R_4 являє собою Br, ціано, CF_3 , $-C\equiv CH$, $-C(O)O-CH_3$, $-C(O)NH_2$ або $-S(O_2)-CH_3$; і

X являє собою S;

або її енантіомер, діастереомер, рацемат або фармацевтично прийнятна сіль.

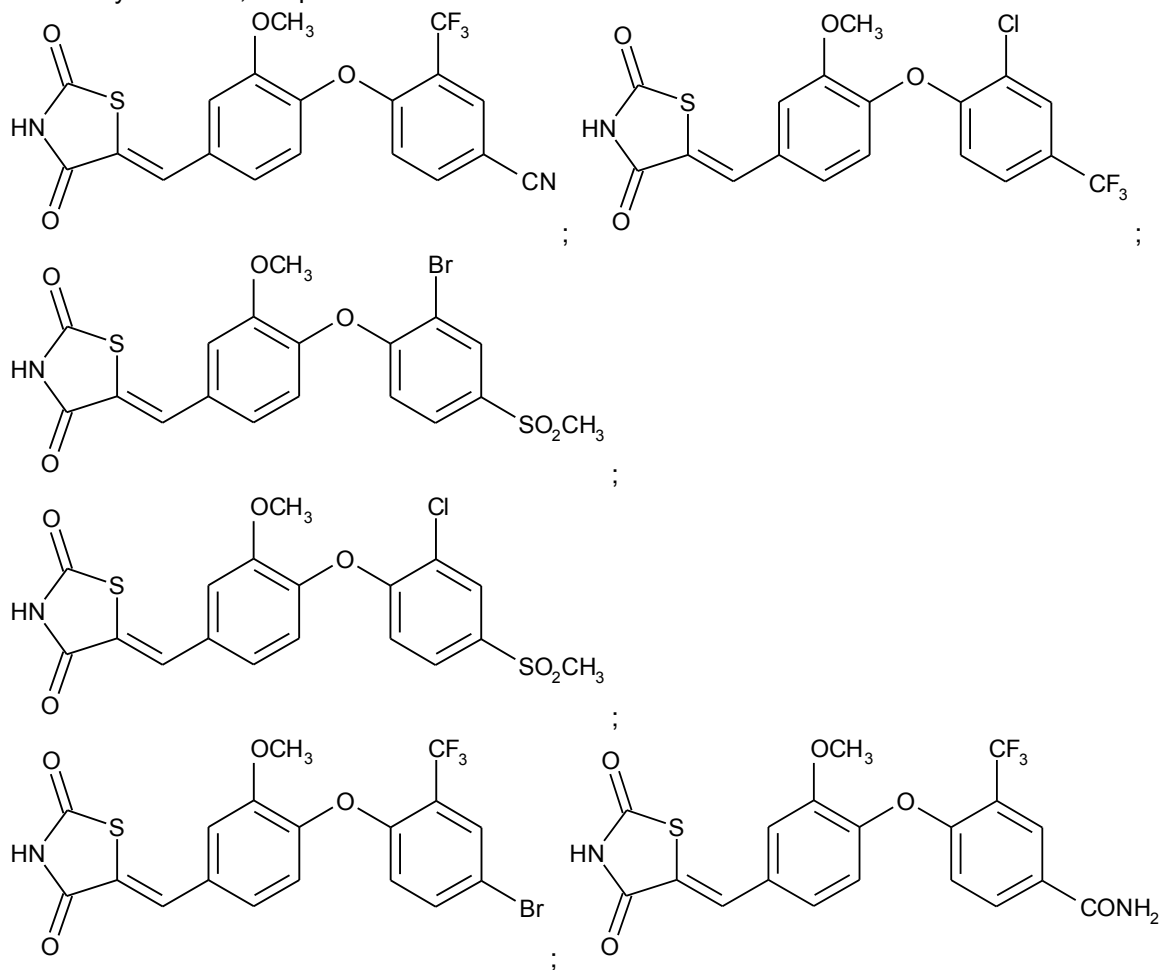
11. Сполука за п. 10, де

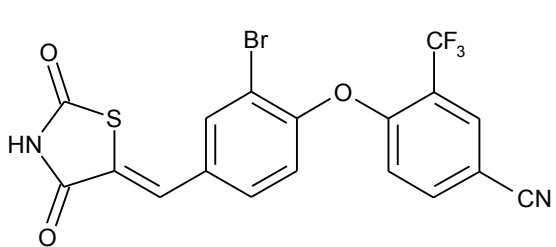
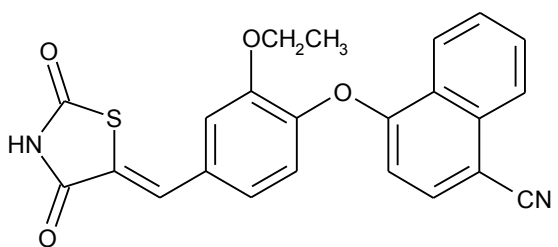
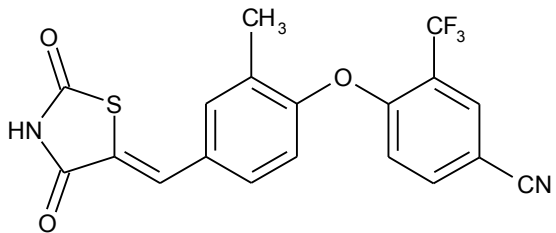
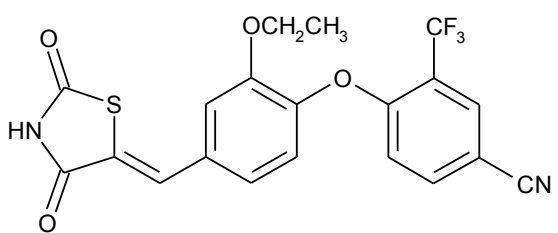
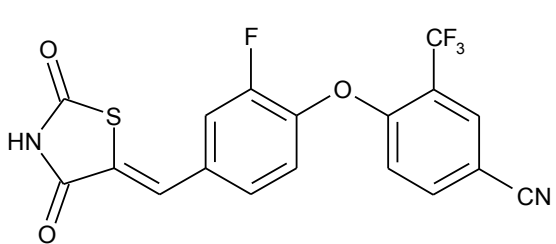
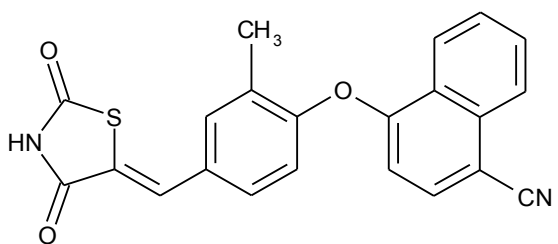
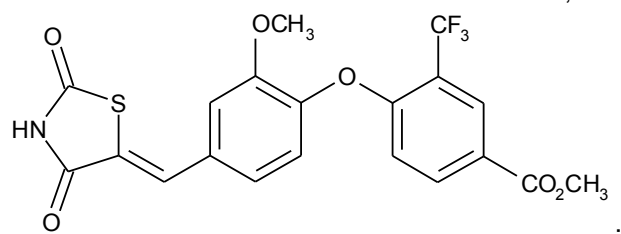
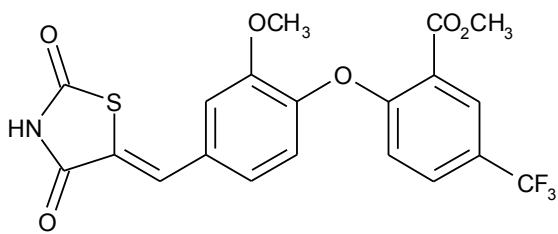
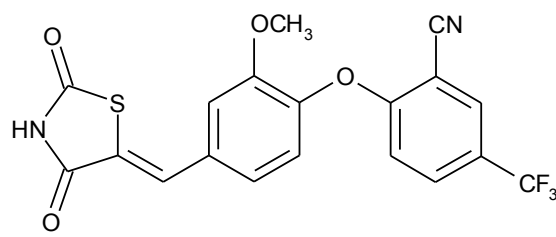
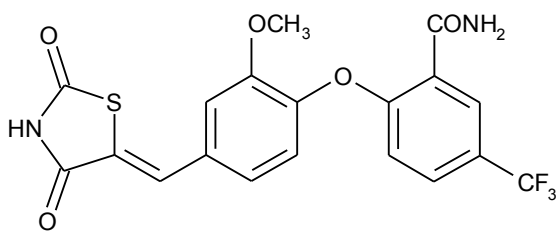
R_1 являє собою C_{1-2} алкокси;

R_2 являє собою CF_3 ; або, альтернативно, R_2 зв'язаний разом з R_3 з утворенням фенілу, конденсованого з фенільним кільцем, до якого, як показано, приєднані R_2 і R_3 ; і

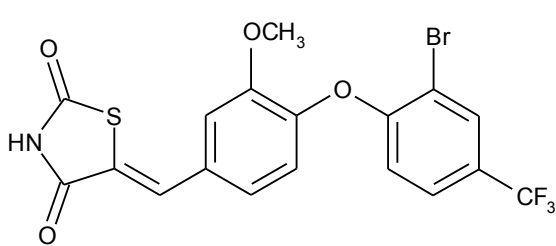
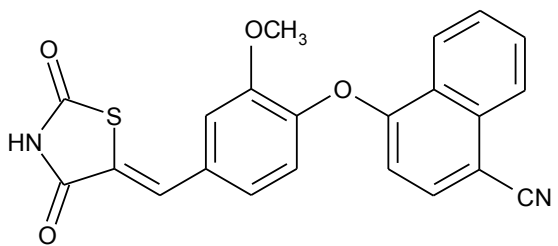
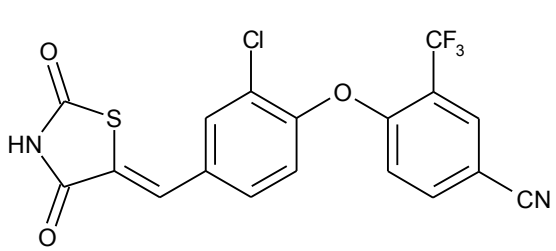
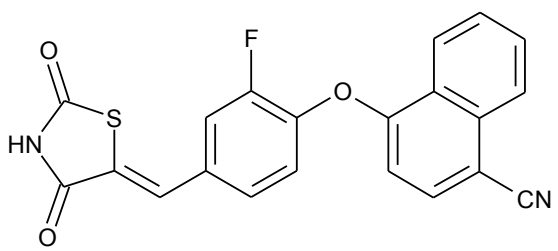
R_4 являє собою ціано, $-C\equiv CH$, $-C(O)O-CH_3$, $-C(O)NH_2$ або $-S(O_2)-CH_3$.

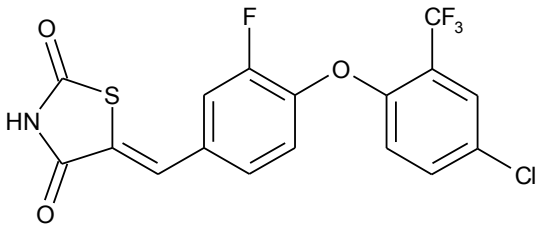
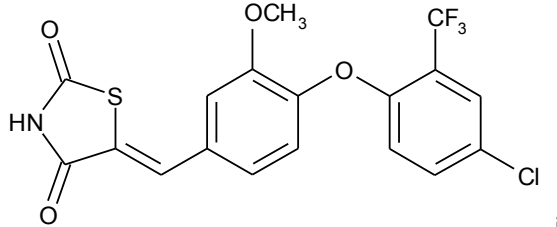
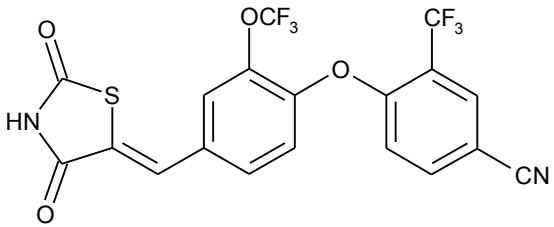
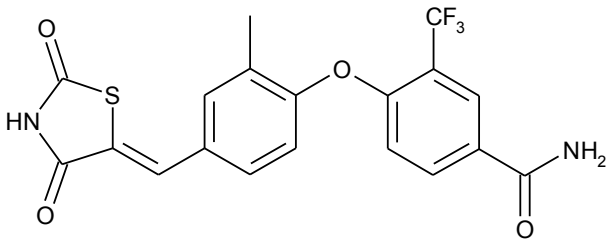
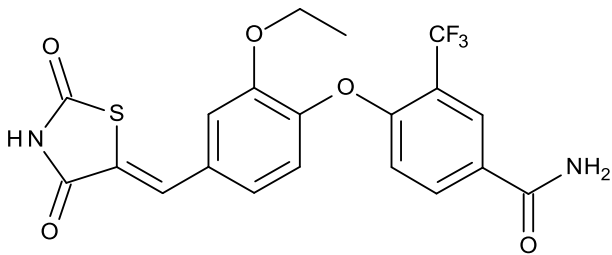
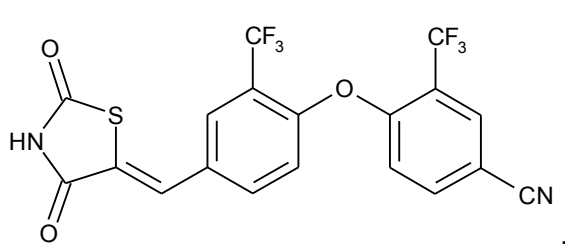
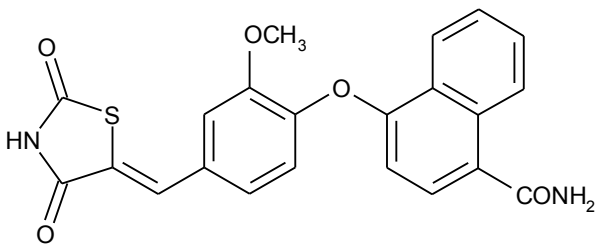
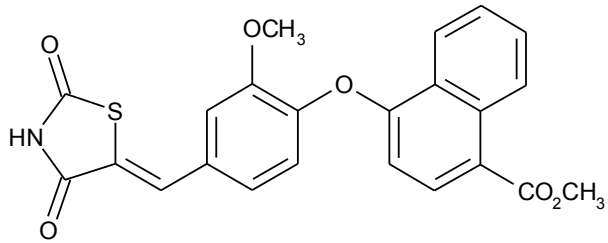
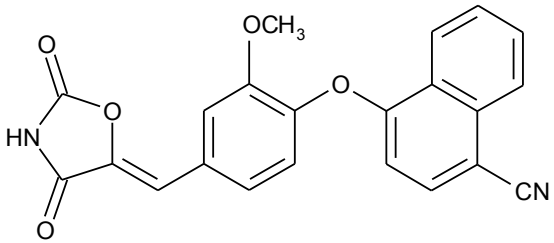
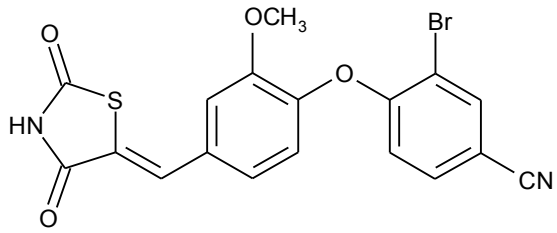
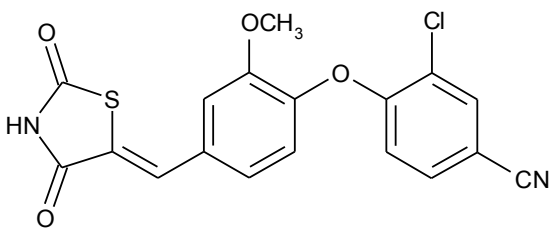
12. Сполука за п. 1, вибрана з



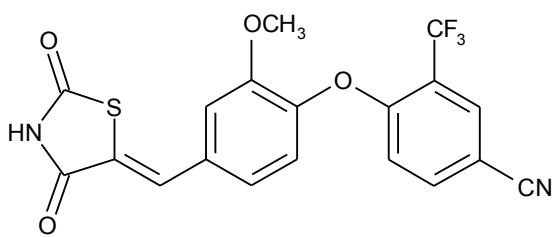


5

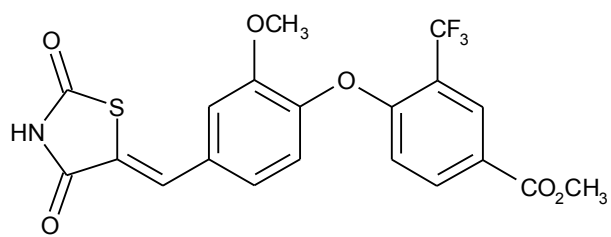




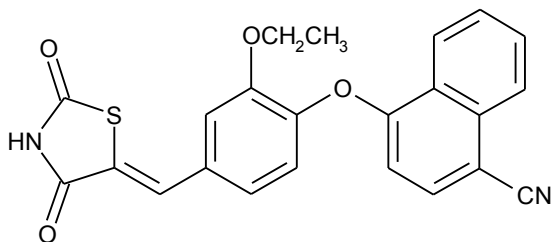
13. Сполука за п. 1, вибрана з



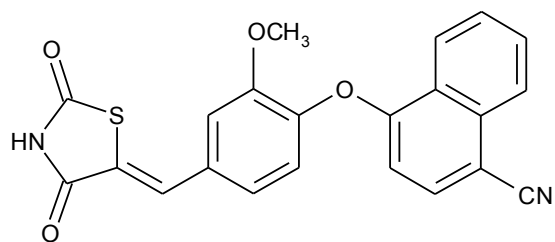
;



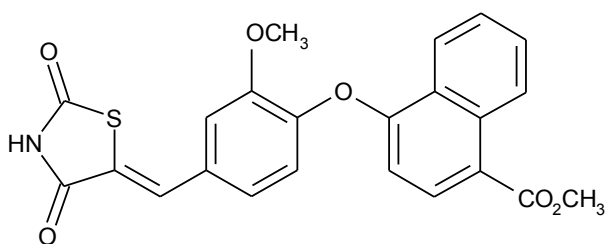
;



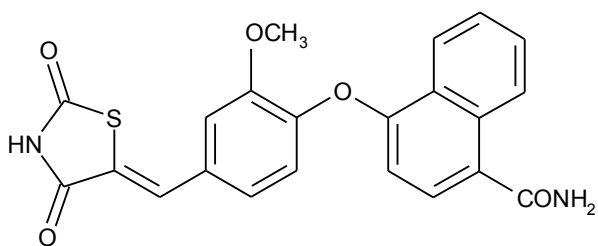
;



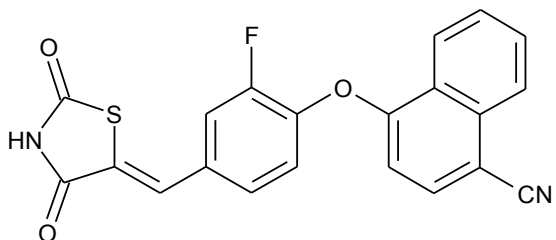
;



;

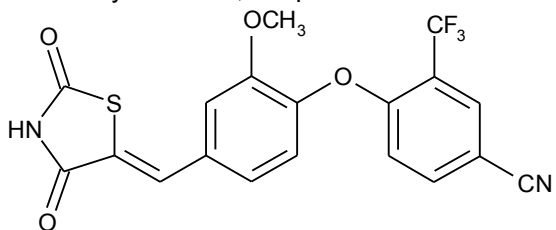


i

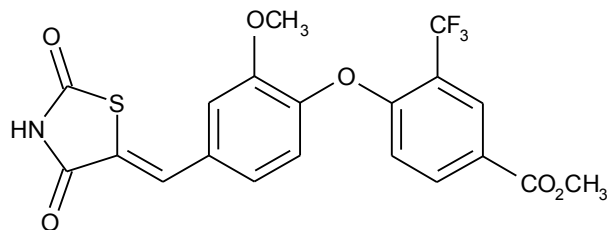


5

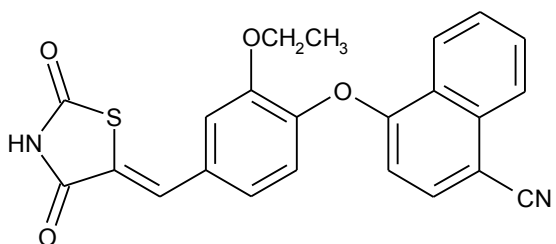
14. Сполука за п. 1, вибрана з



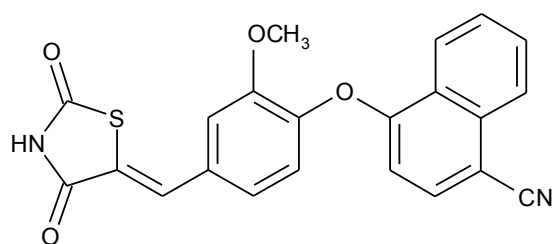
;



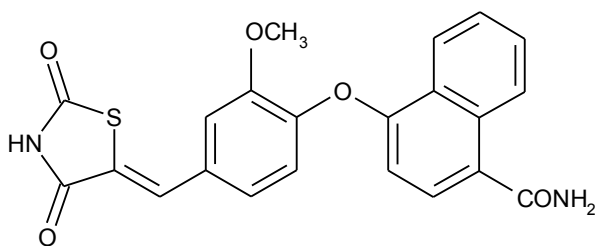
;



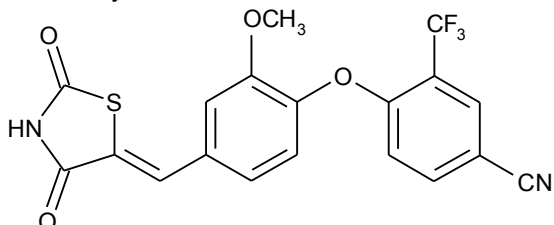
;



i



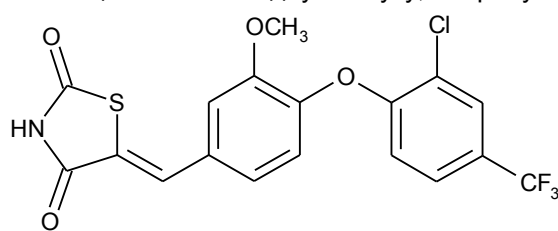
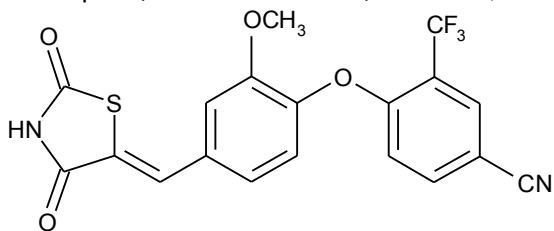
15. Сполука за п. 14, яка являє собою



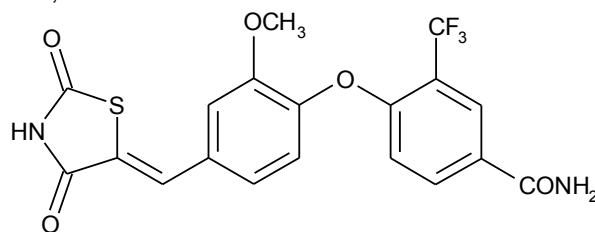
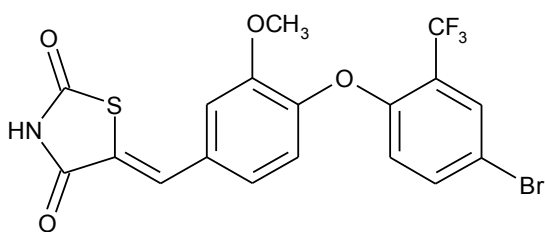
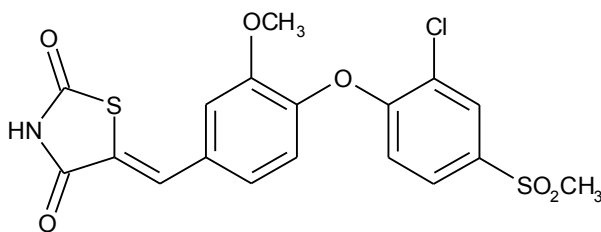
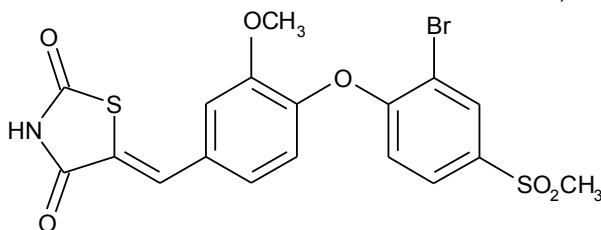
16. Фармацевтична композиція, яка містить щонайменше одну сполуку за п. 1 і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

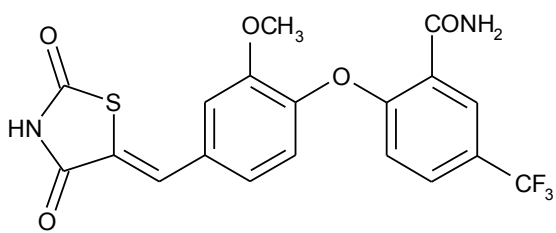
17. Фармацевтична композиція за п. 16, яка додатково містить щонайменше один додатковий засіб, лікарський засіб, медикамент, антитіло і/або інгібітор, для лікування, полегшення або уповільнення розвитку захворювання, опосередкованого ERR-α.

18. Фармацевтична композиція за п. 17, яка містить щонайменше одну сполуку, вибрану з

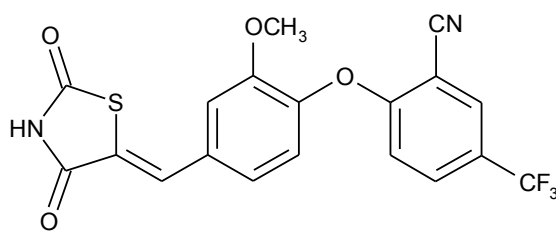


10

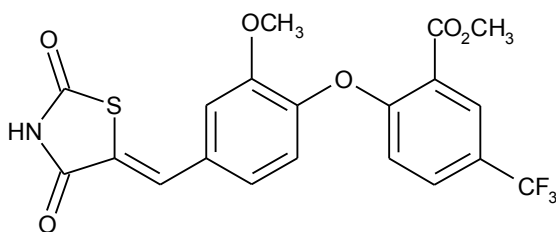




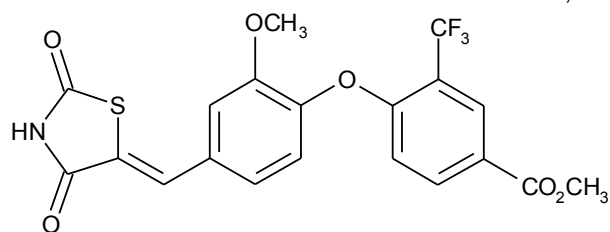
;



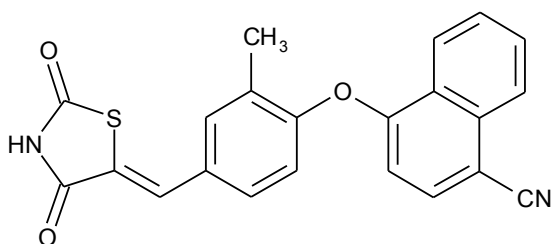
;



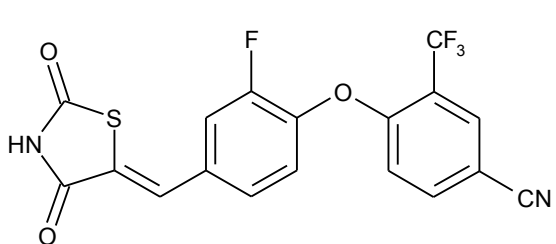
;



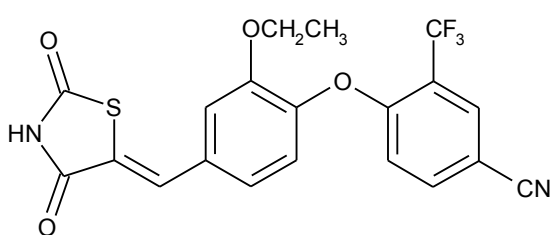
;



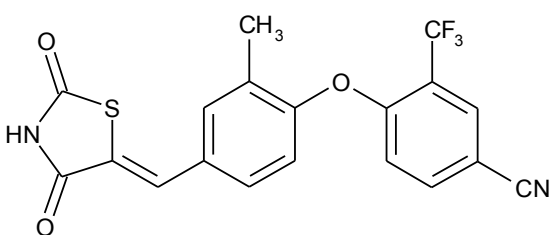
;



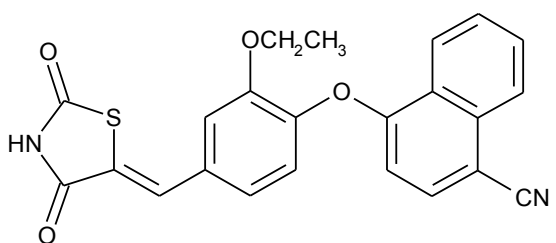
;



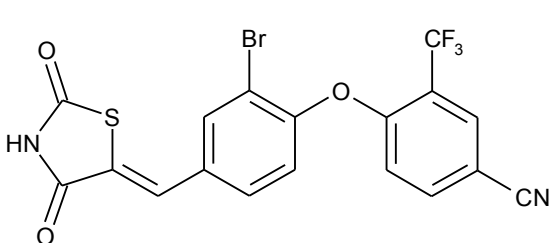
;



;

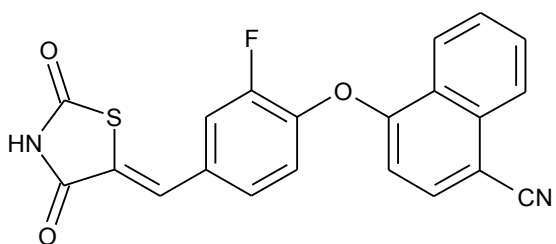


;

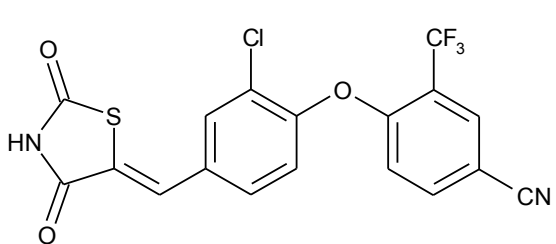


;

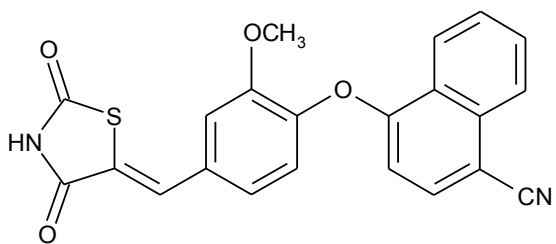
5



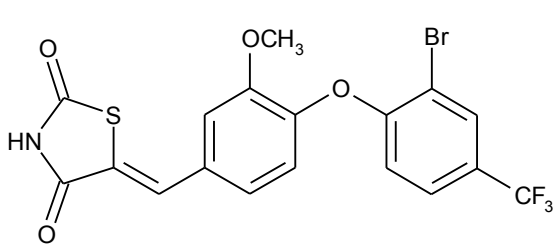
;



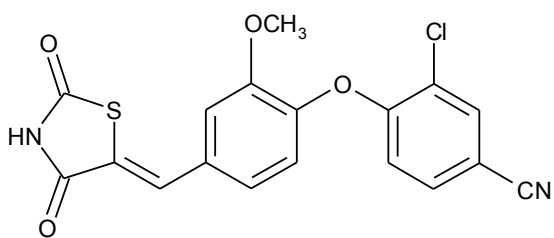
;



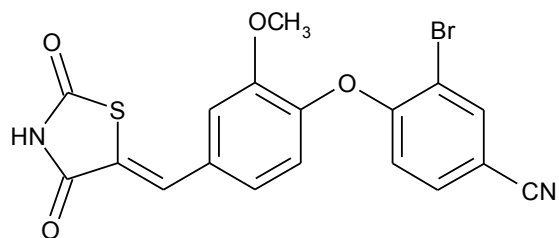
;



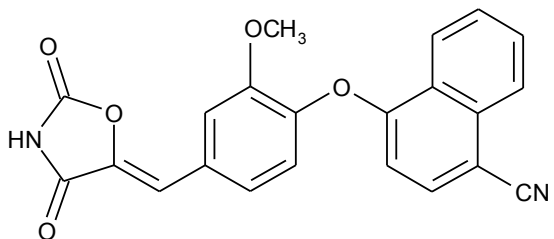
;



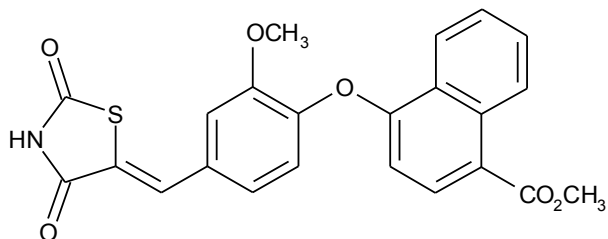
;



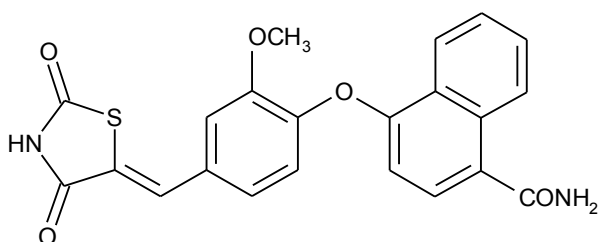
;



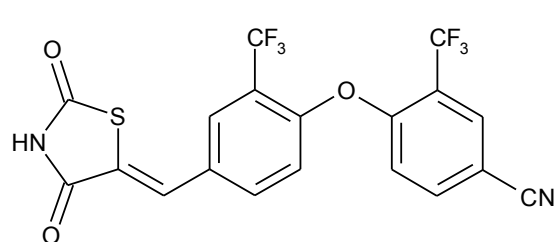
;



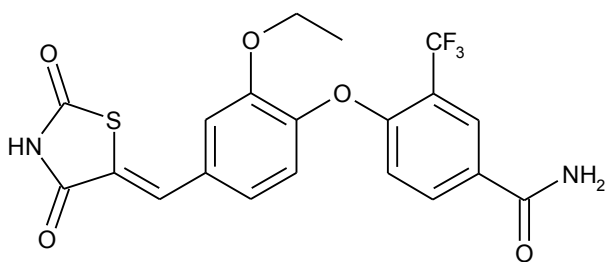
;



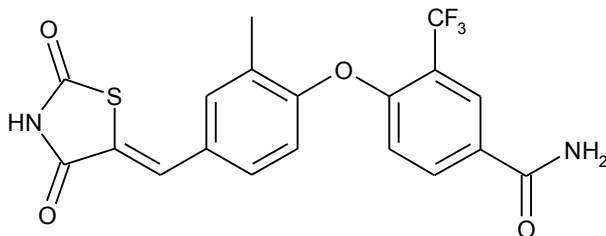
;



;

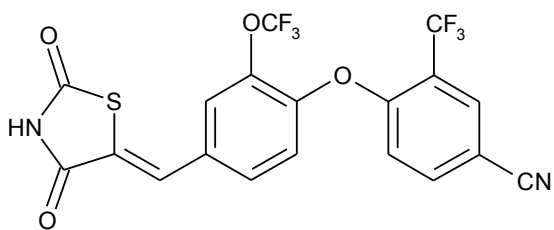


;

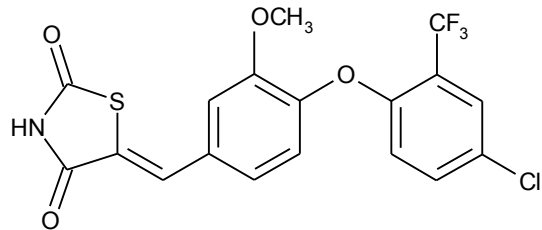


;

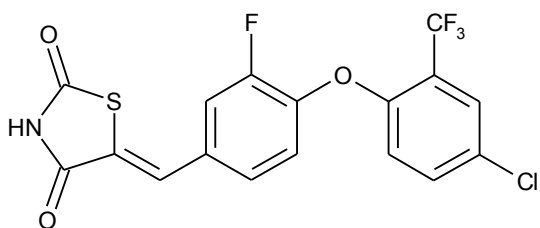
5



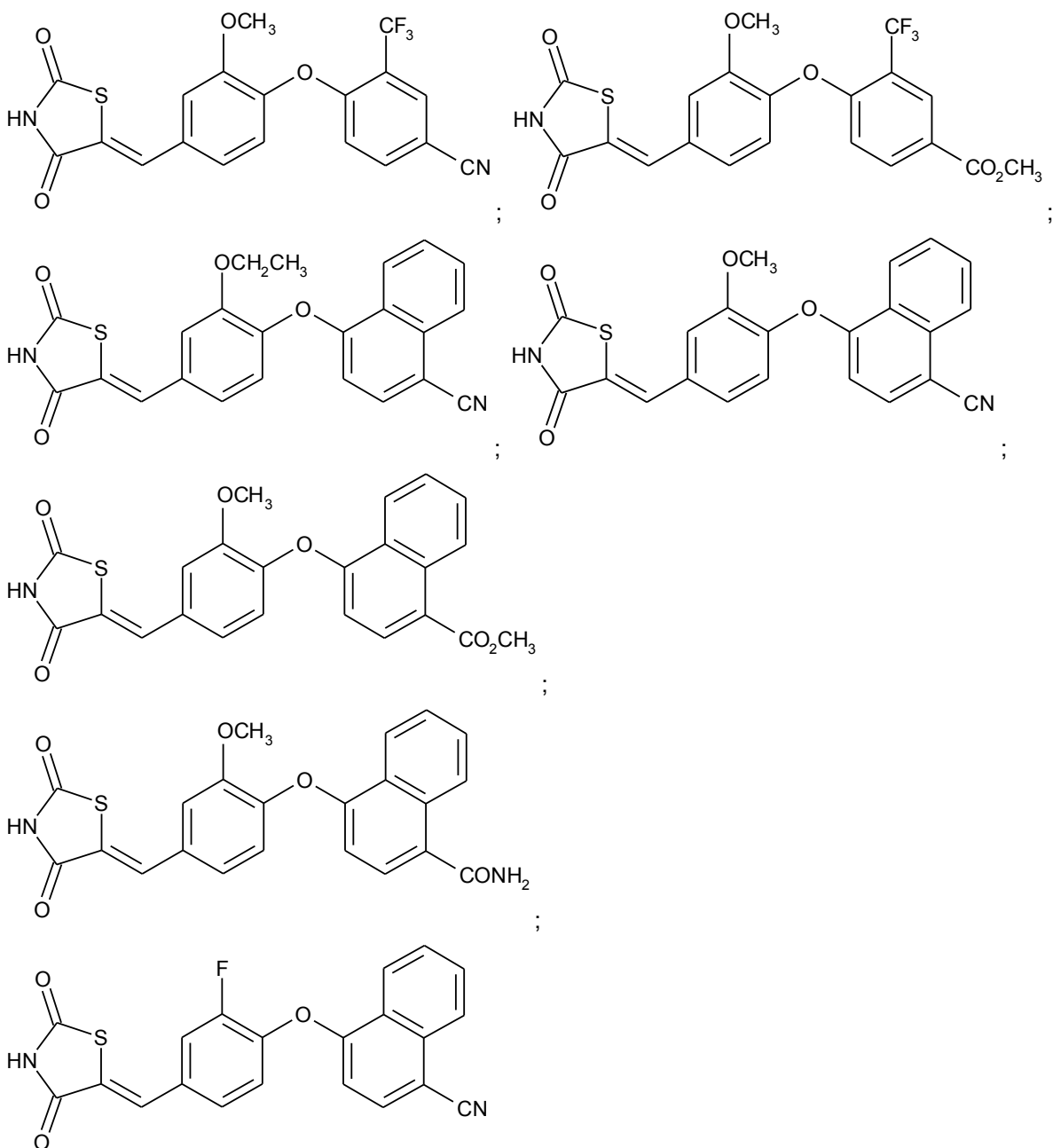
;



i



19. Фармацевтична композиція за п. 18, яка містить щонайменше одну сполуку, вибрану з



5

20. Спосіб лікування суб'єкта, який страждає на або з діагнозом захворювання, розладу або стану, опосередкованого активністю ERR-α, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки за п. 1.

10 21. Спосіб за п. 20, де захворювання, розлад або медичний стан вибрано із групи, яка включає захворювання, пов'язане з кістами, з кісткоутворенням, з утворенням хрящів, втрату хряща, дегенерацію хряща, ушкодження хрящів, анкілозуючий спондиліт, хронічну травму спини, подагру, остеопороз, остеолітичний кістковий метастаз, множинну мієлому, хондросаркому, хондродисплазію, неповний остеогенез, остеомаліцію, хворобу Педжета, ревматичну поліміалгію, псевдоподагру, артрит, ревматоїдний артрит, інфекційний артрит, остеоартрит, псоріатичний артрит, реактивний артрит, дитячий артрит, синдром Рейтера і тунельний синдром.

22. Спосіб за п. 20, де захворювання, розлад або стан вибрано із групи, яка включає захворювання періодонта, хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, хронічний бронхіт і хронічне обструктивне захворювання легенів.

20 23. Спосіб за п. 20, де захворювання, розлад або стан являє собою рак молочної залози.

24. Спосіб за п. 20, де захворювання, розлад або стан вибрано із групи, яка включає метаболічний синдром, ожиріння, розлади енергетичного гомеостазу, діабет, розлади ліпідного

обміну, серцево-судинні розлади, атеросклероз, гіперглікемію, підвищений рівень глюкози в крові і резистентність до інсуліну.

25. Спосіб за п. 20, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості (а) щонайменше однієї сполуки за п. 1; і (b) щонайменше одного додаткового засобу, вибраного з другого зворотного агоніста ERR- α , антагоніста ERR- α , модулятора гліюкінази, протидіабетичного засобу, засобу проти ожиріння, гіполіпідемічного засобу, антитромботичного засобу, прямого інгібітору тромбіну і засобу для зниження артеріального тиску, при цьому зазначене введення здійснюють у будь-якому порядку.

26. Спосіб за п. 25, де додатковий засіб, зазначений у пункті (b), являє собою другий зворотний агоніст ERR- α , відмінний від сполуки, зазначеної в пункті (a).

27. Спосіб за п. 25, де додатковий засіб, зазначений у пункті (b), являє собою засіб проти ожиріння, вибраний з антагоністів CB1, інгібіторів повторного поглинання моноаміну й інгібіторів ліпази.

28. Спосіб за п. 25, де додатковий засіб, зазначений у пункті (b), вибраний з римонабанту, сибутраміну і орлістату.

29. Спосіб лікування або інгібування розвитку стану, опосередкованого ERR- α , у потребуючого цього суб'єкта, який включає введення зазначеному суб'єкту терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки за п. 1.

30. Спосіб лікування переддіабетичного стану у потребуючого цього суб'єкта, який включає введення зазначеному суб'єкту терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки за п. 1.

31. Спосіб за пп. 20, 29 або 30, де терапевтично ефективна кількість сполуки за п. 1 складає від 0,1 мг/дозу до 5 г/дозу.

32. Спосіб за п. 31, де терапевтично ефективна кількість сполуки за п. 1 складає від 0,5 мг/дозу до 1000 мг/дозу.

33. Спосіб за п. 31, де терапевтично ефективна кількість сполуки за п. 1 складає від 1 мг/дозу до 100 мг/дозу.

34. Спосіб одержання фармацевтичної композиції, який включає змішування кожної із сполук за п. 1 і фармацевтично прийнятного носія.

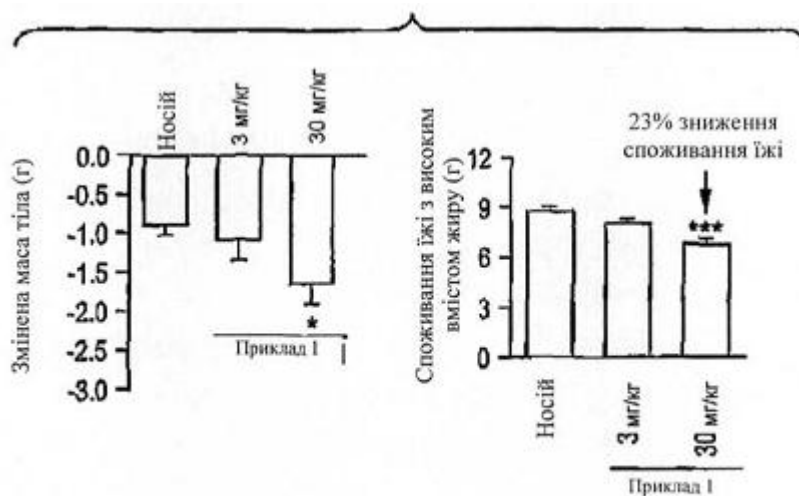


Fig. 1

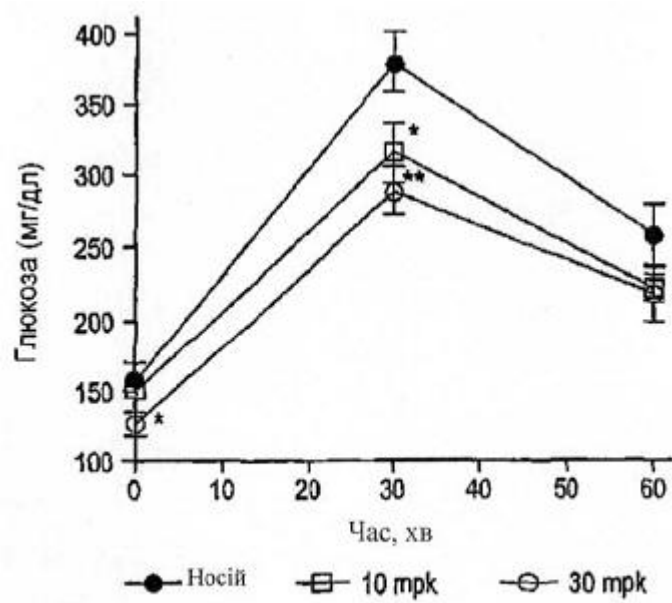


Fig. 2

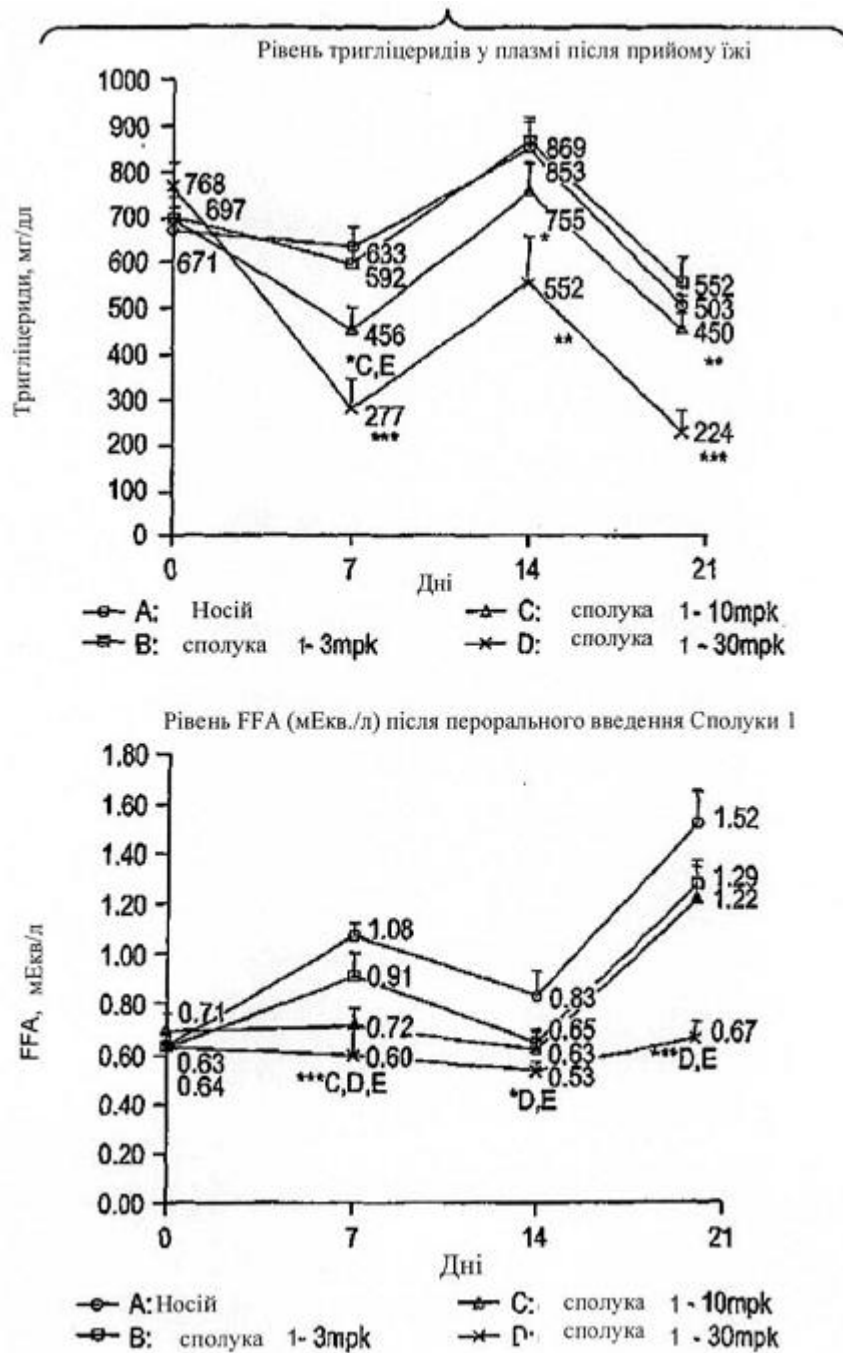
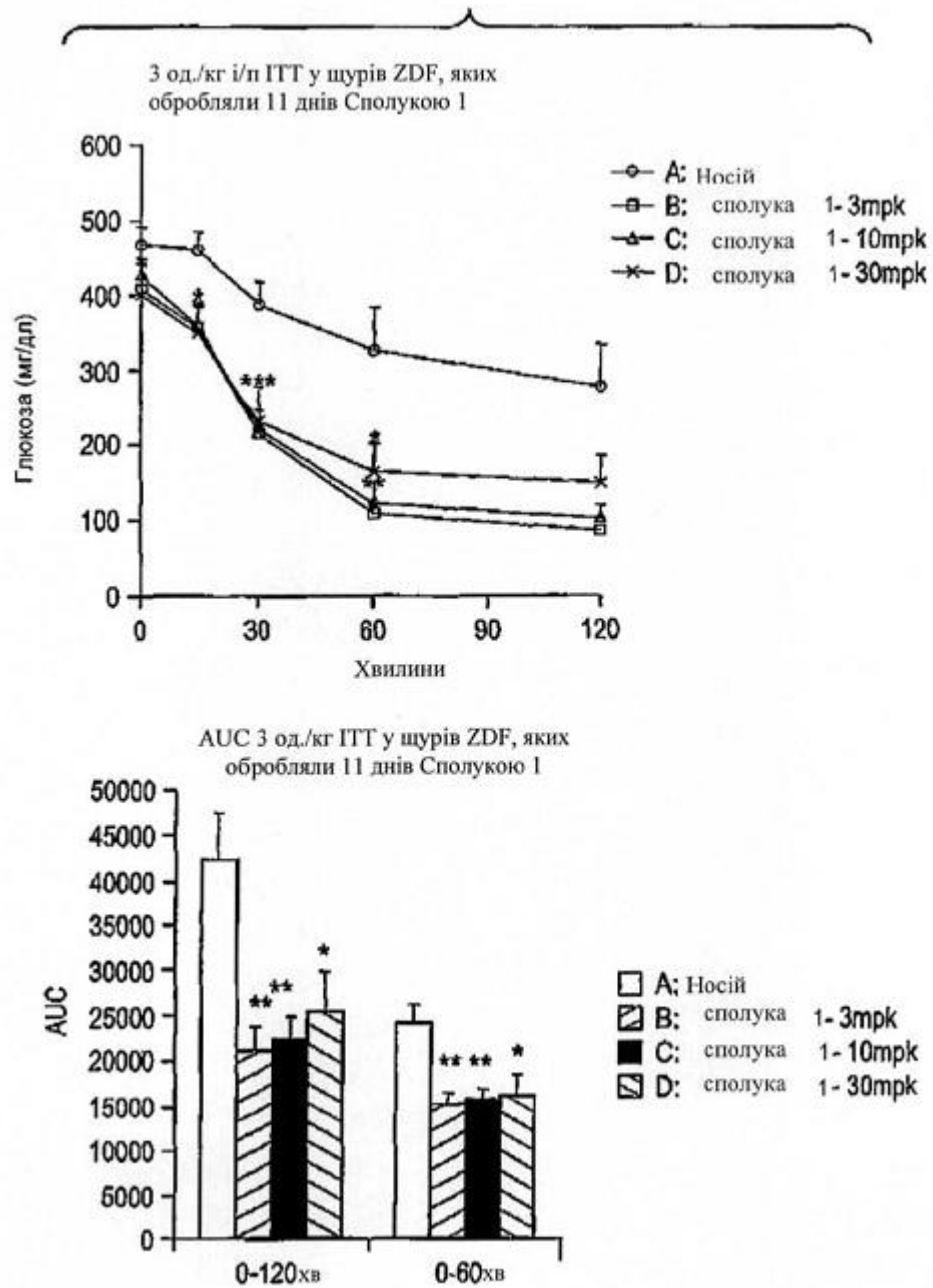


Fig. 3



Фіг. 4

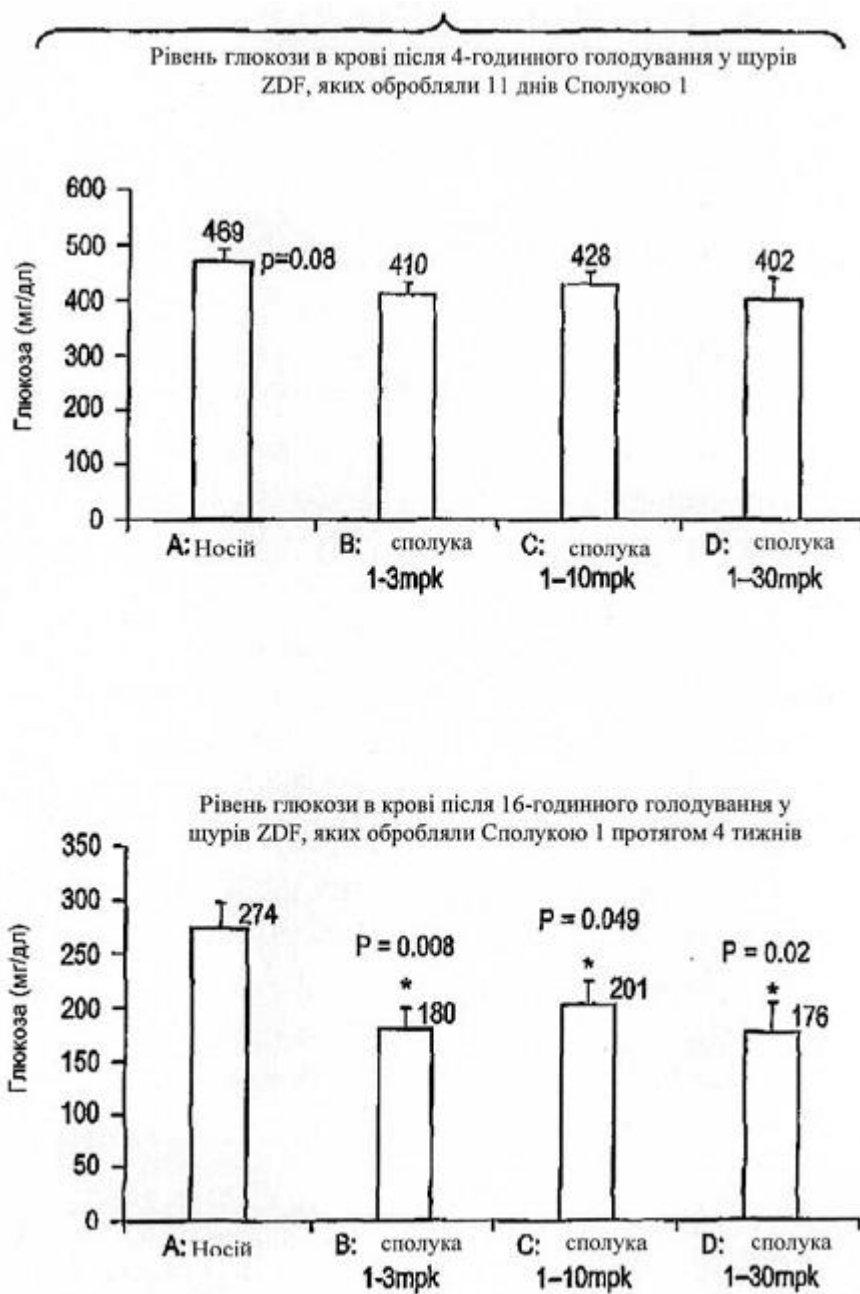


Fig. 5

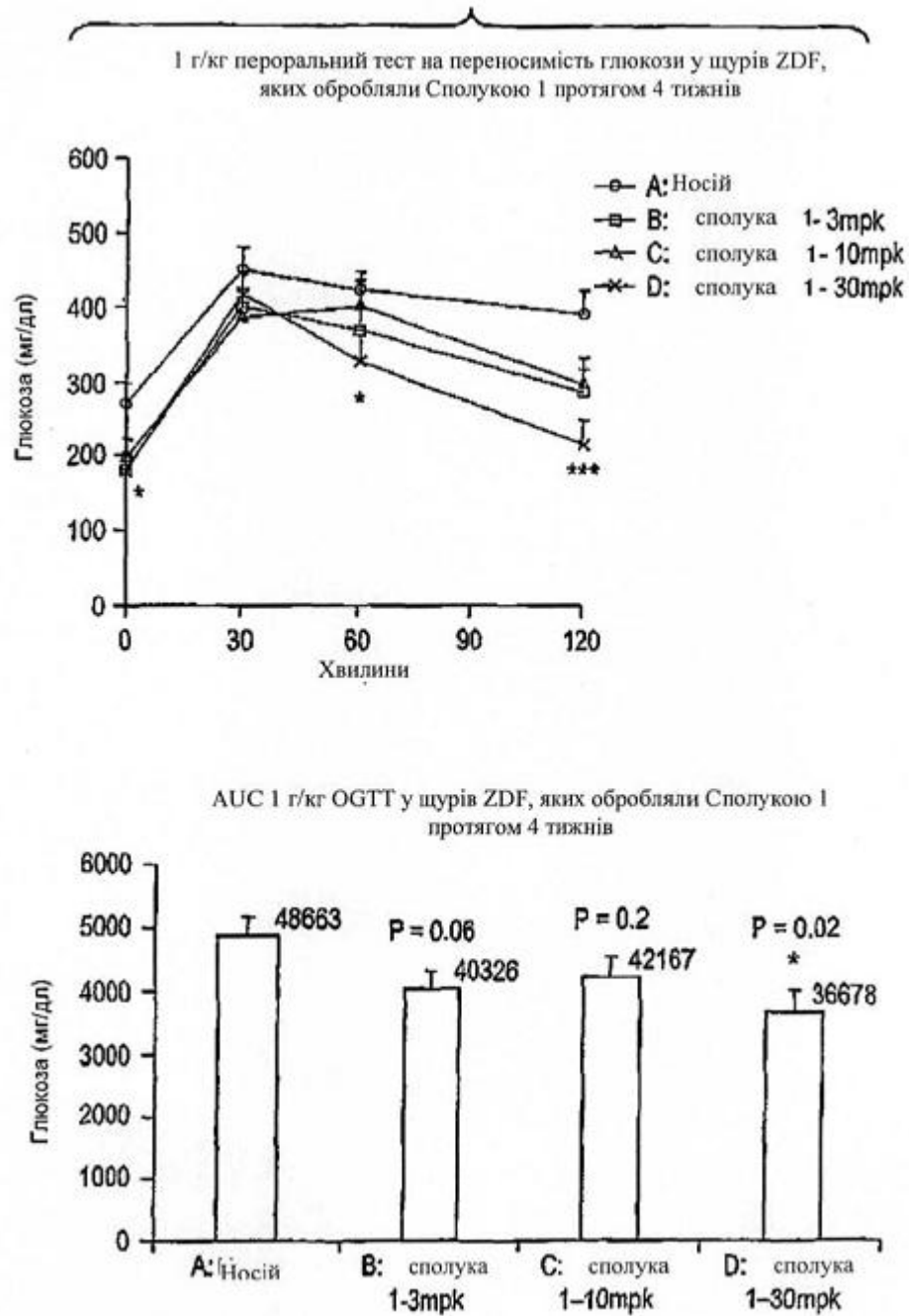
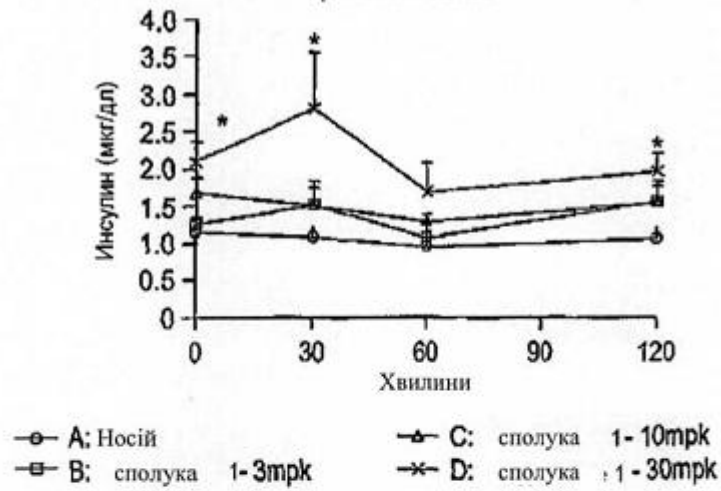


Fig. 6

Рівень інсуліну в плазмі (мкг/л) після 1 г/кг перорального тесту на переносимість глюкози у щурів ZDF, яких обробляли Сполукою 1 протягом 4 тижнів



AUC інсуліну після 1 г/кг OGTT у щурів ZDF, яких обробляли Сполукою 1 протягом 4 тижнів

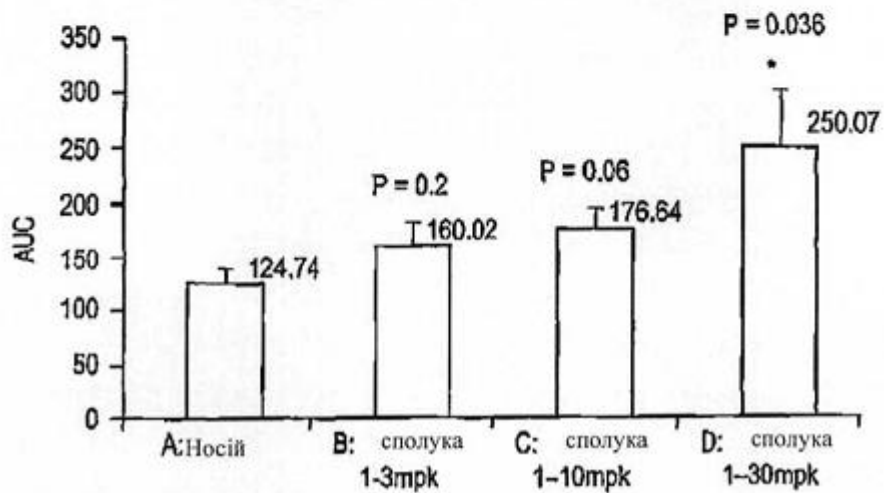
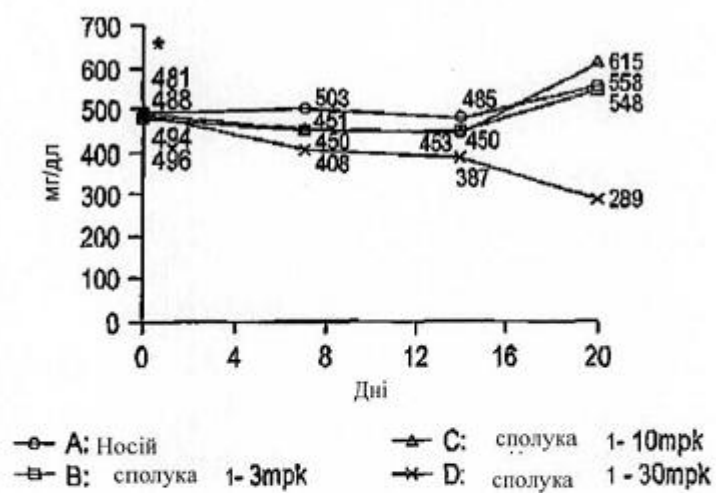


Fig. 7

MDT06-11-ERR: Рівень глюкози в плазмі після пероральної дози
Сполуки I



Обробка	Hb1Ac (мкМ/л)
	9.21
Сполука 3 mpk	7.87
Сполука 1-10 mpk	7.88*
Сполука 1-30 mpk	7.16*

Fig. 8

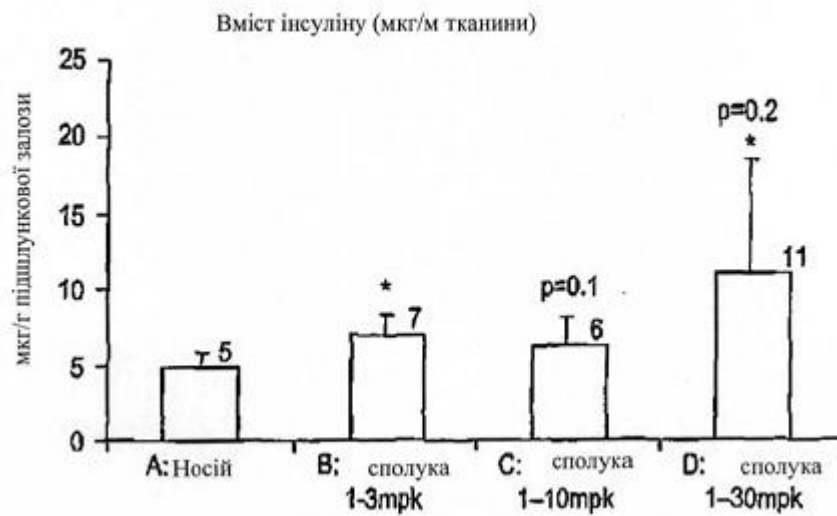
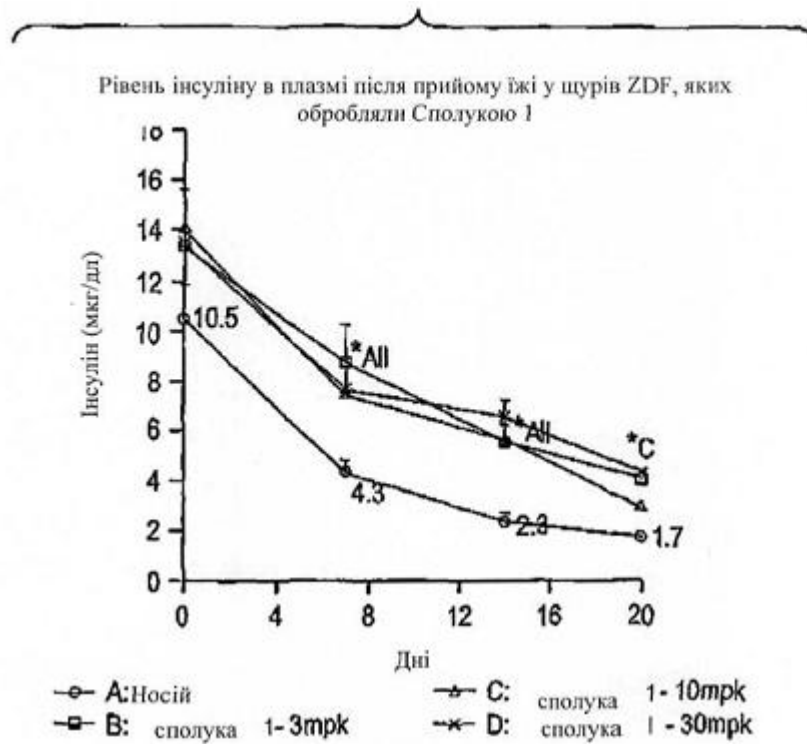
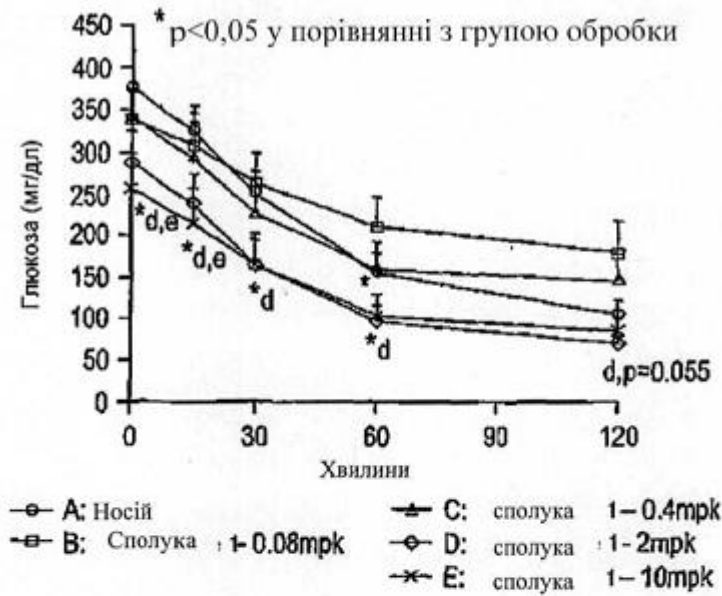


Fig. 9

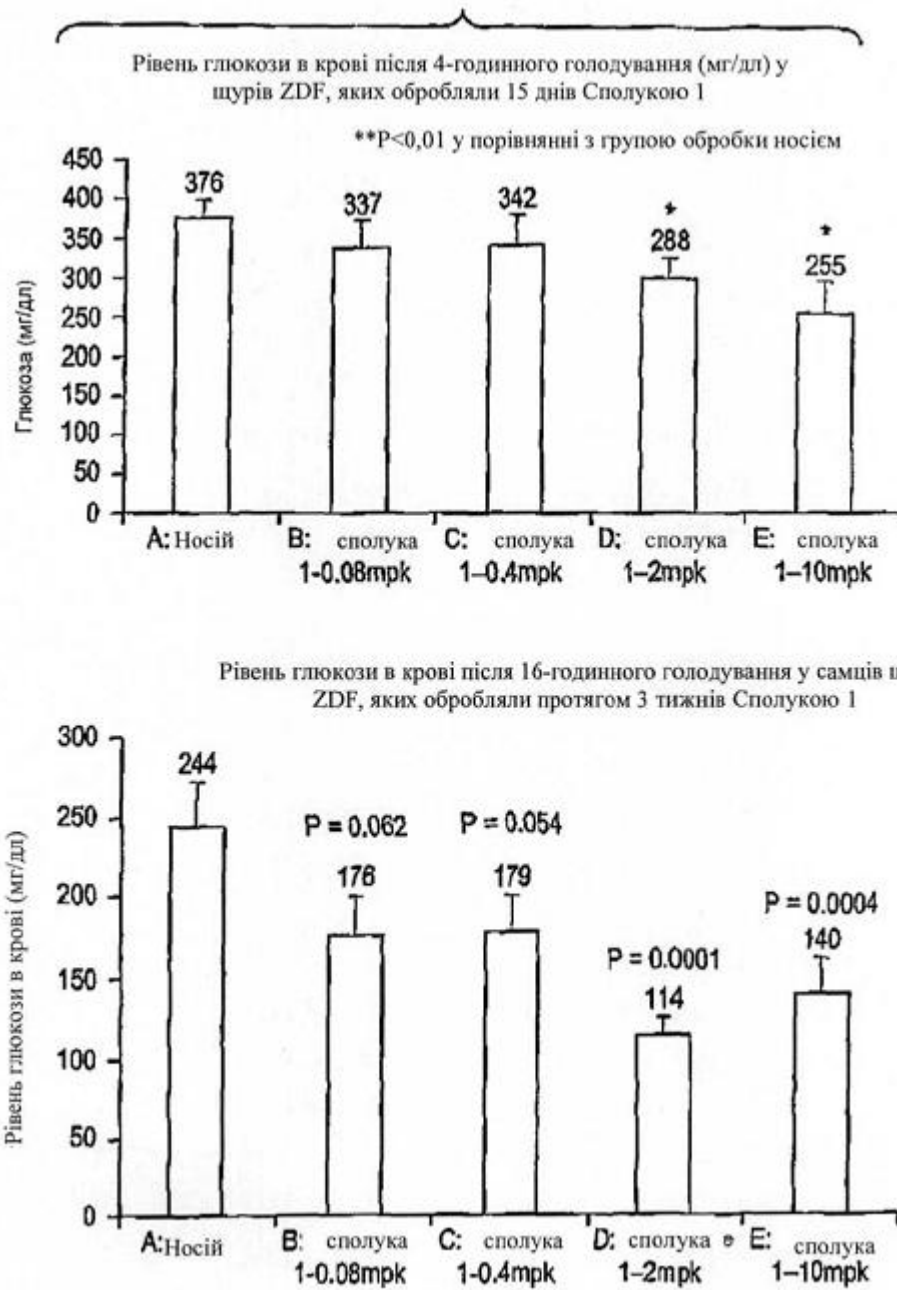
3 од./кг і/п ІТТ у щурів ZDF, яких обробляли 15 днів Сполукою 1



AUC 3 од./кг ІТТ у щурів ZDF, яких обробляли 15 днів Сполукою 1



Fig. 10



Фіг. 11

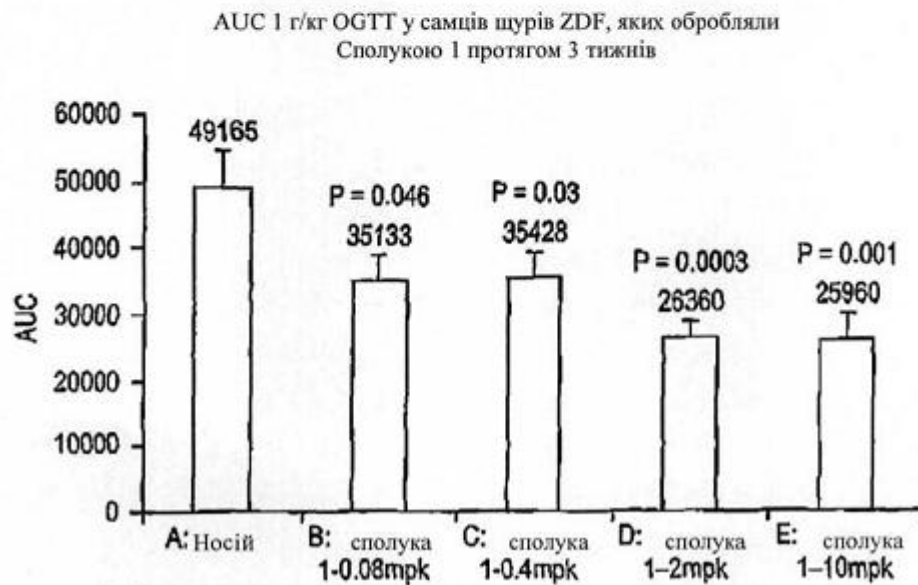
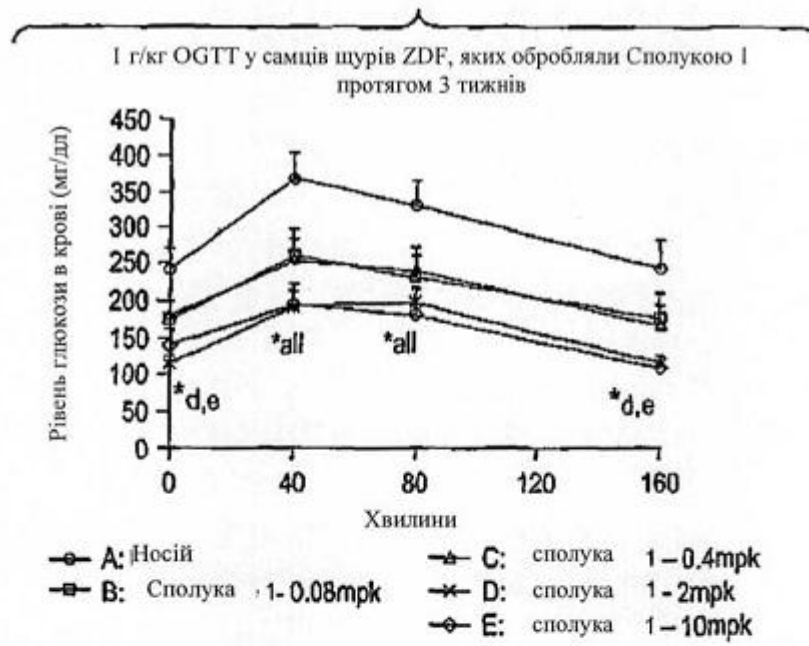


Fig. 12

Рівень глюкози в плазмі після прийому їжі у самців щурів ZDF, яких обробляли Сполукою 1 протягом 3 тижнів

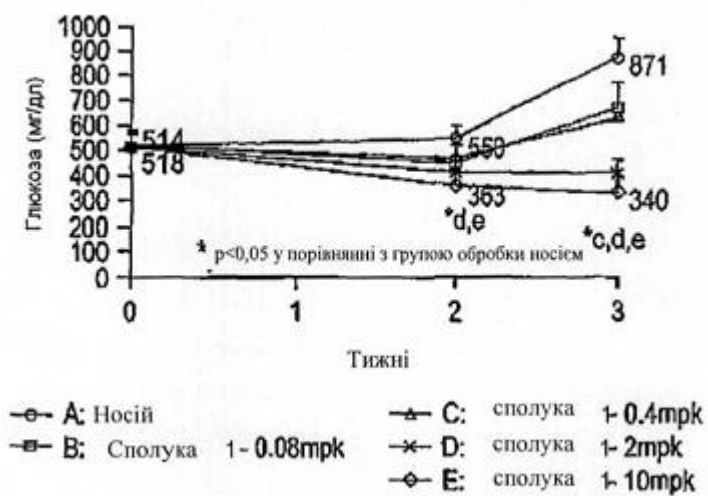


Fig. 13

Дія Сполуки 1 на вміст інсуліну

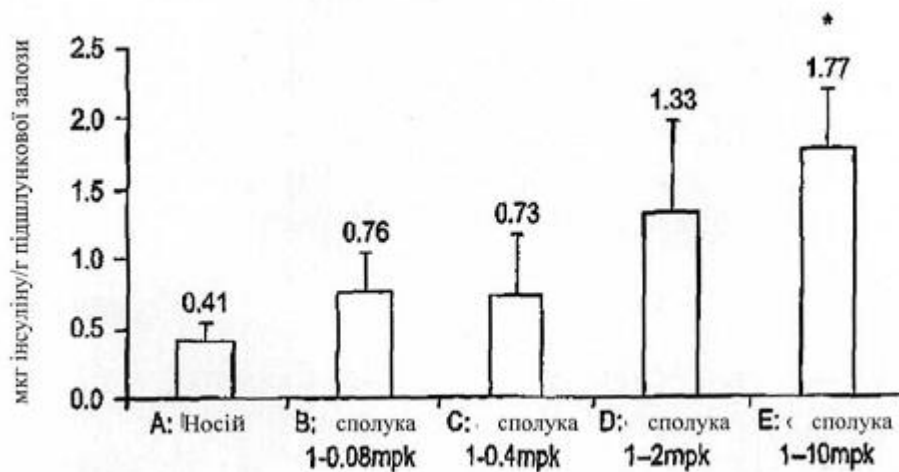


Fig. 14

Комп'ютерна верстка Л. Купенко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601