



(19) **UA** (11) **82 109** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200600272, 08.07.2004

(24) Дата начала действия патента: 11.03.2008

(30) Приоритет: 11.07.2003 GB 0316232.8

(46) Дата публикации: 11.03.2008 C07D 405/06

20060101AFI20070115RHUA	C07D	401/06
20060101ALI20070115RHUA	C07D	207/416
20060101ALI20070115RHUA	A61K	31/4439
20060101ALI20070115RHUA	A61K	31/4025
20060101CLI20070115RHUA	A61P	3/10
20060101ALI20070115RHUA	A61P	25/28
20060101ALI20070115RHUA		

(86) Заявка PCT:
PCT/SE2004/001114, 20040708

(72) Изобретатель:

Бострем Йонас, SE,
Врикманн Кай, SE,
Голм Патрик, SE,
Сандберг Пернилла, SE,
Свансон Марианне, SE,
Вестерлунд Кристер, SE

(73) Патентовладелец:

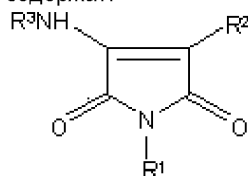
АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛ-2,5-ДИТИОНА КАК МОДУЛЯТОРЫ X-РЕЦЕПТОРА ПЕЧЕНИ

(57) Реферат:

Заявленное изобретение касается некоторых новых замещенных соединений формулы I, способа получения таких соединений, их применения в модулировании рецепторов ядерных гормонов X-Рецептора печени (ХРП) α (NR1H3) и/или β (NR1H2), а также в лечении клинических состояний, включая сердечно-сосудистые болезни, таких как атеросклероз; воспалительные заболевания, болезнь Альцгеймера, липидные расстройства (дислипидемии), ассоциированные или не ассоциированные с резистентностью к инсулину, диабет типа 2 и другие проявления метаболического синдрома, способов их терапевтического применения и

фармацевтических композиций, которые их содержат.



Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2008, N 05, 11.03.2008. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **82 109** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: a200600272, 08.07.2004

(24) Effective date for property rights: 11.03.2008

(30) Priority: 11.07.2003 GB 0316232.8

(46) Publication date: 11.03.2008 C07D 405/06

20060101AFI20070115RHUA	C07D	401/06
20060101ALI20070115RHUA	C07D	207/416
20060101ALI20070115RHUA	A61K	31/4439
20060101ALI20070115RHUA	A61K	31/4025
20060101CLI20070115RHUA	A61P	3/10
20060101ALI20070115RHUA	A61P	25/28
20060101ALI20070115RHUA		

(86) PCT application:
PCT/SE2004/001114, 20040708

(72) Inventor:

Bostroem Jonas, SE,
Brickmann Kay, SE,
Holm Patrik, SE,
Sandberg Pernilla, SE,
Swanson Marianne, SE,
Westerlund Christer, SE

(73) Proprietor:

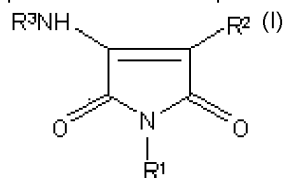
ASTRAZENECA AB, SE

(54) **PYRROLE-2, 5-DIONE DERIVATIVES AS LIVER X RECEPTOR MODULATORS**

(57) Abstract:

The present invention relates to certain novel compounds of the Formula (I), to processes for preparing such compounds, to their the utility in modulation of nuclear hormone receptors Liver X Receptor (LXR) α (NR1H3) and/or β (NR1H2) and in treating and/or preventing clinical conditions including cardiovascular diseases such as atherosclerosis; inflammatory diseases, Alzheimer's disease, lipid disorders (dyslipidemias) whether or not associated with insulin resistance, type 2 diabetes and other manifestations of the metabolic syndrome, to methods for their therapeutic use and to

pharmaceutical compositions containing them.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2008, N 05, 11.03.2008. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **82 109** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
a200600272, 08.07.2004

(24) Дата набуття чинності: 11.03.2008

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 11.07.2003 GB 0316232.8

(46) Публікація відомостей про видачу патенту

(деклараційного патенту): 11.03.2008 C07D 405/06

20060101AFI20070115RHUA C07D 401/06

20060101ALI20070115RHUA C07D 207/416

20060101ALI20070115RHUA A61K 31/4439

20060101ALI20070115RHUA A61K 31/4025

20060101CLI20070115RHUA A61P 3/10

20060101ALI20070115RHUA A61P 25/28

20060101ALI20070115RHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору PCT:

PCT/SE2004/001114, 20040708

(72) Винахідник(и):

Бострем Йонас, SE,
Врікманн Кай, SE,
Голм Патрік, SE,
Сандберг Пернілла, SE,
Свансон Маріанне, SE,
Вестерлунд Крістер, SE

(73) Власник(и):

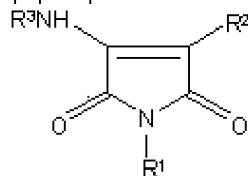
АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(54) ПОХІДНІ ПІРОЛ-2,5-ДИТІОНУ ЯК МОДУЛЯТОРИ Х-РЕЦЕПТОРА ПЕЧІНКИ

(57) Реферат:

Заявлений винахід стосується деяких нових
заміщених сполук формули I, способу отримання
таких сполук, їх застосування у модулюванні
рецепторів ядерних гормонів Х-рецептора печінки
(ХРП) α (NR1H3) та/або β (NR1H2), та у
лікуванні клінічних станів, охоплюючи
серцево-судинні хвороби, як-то атеросклероз;
запальні хвороби, хворобу Альцгеймера, ліпідні
розлади (дисліпідемії), асоційовані чи не

асоційовані з резистентністю до інсуліну, діабет
типу 2 та інші вияви метаболічного синдрому,
способів їх терапевтичного застосування та
фармацевтичних композицій, що їх містять.



Опис винаходу

Заявлений винахід стосується деяких нових заміщених нових похідних 1-(заміщених алкіл)-3-аміно-4-феніл-1Н-пірол-2,5-діону, способів отримання таких сполук, їх застосування у модулюванні рецепторів ядерних гормонів Х-рецептору печінки (ХРП) α (NR1H3) та/або β (NR1H2), та у лікуванні клінічних станів, охоплюючи серцево-судинні хвороби, як-то атеросклероз; запальні хвороби, хворобу Альцгеймера, ліпідні розлади (дисліпідемії) асоційовані чи не асоційовані з резистентністю до інсуліну, діабет типу 2 та інші вияви метаболічного синдрому, способів їх терапевтичного застосування та фармацевтичних композицій, що їх містять.

Аномальності гомеостазу холестерину та жирних кислот, що відображують як різноманітні дисліпідемії, є причиною атеросклерозу, а в результаті - серцево-судинних хвороб (ССХ). Ці хвороби є одною з головних проблем здоров'я в індустриальних країнах та поширені серед дорослих у націй, що розвиваються. Більшість досліджень показали, що статини зменшують холестерин ліпопротеїнів низької густини (ЛНГ) на 25-30% та відносний ризик коронарних випадків приблизно на 30%. Незважаючи на те, що цей цілющий ефект є значним, ефективно 70% лікованої групи залишається з незмінним ризиком. Це стимулювало інтенсивні дослідження для ідентифікації інших загальних аномальностей ліпідного метаболізму, що якщо його ефективно лікувати, могло б поліпшувати результати сучасної ССХ-терапії.

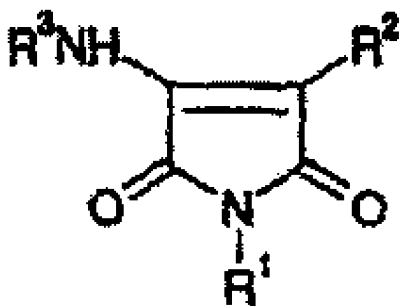
Рецептори ядерних гормонів ХРП α та β використовують оксистероли як природні ліганди. Вони діють як сенсори холестерину з цільовими генами, що є потрібними для витоку холестерину з макрофагів, типу касетного транспортеру зв'язування АТР АІ (ABCA1) та ароЕ, а також продуктів гена, типу білку трансферази холестеринового естеру (БТХЕ) та білку транспорту фосфоліпиду (БТФЛ), що є потрібними для функції ліпопротеїну високої густини (ЛВГ) у зворотному транспорті холестерину. На додаток, ХРП регулює з підвищенням ліпазу ліпопротеїну у печінці та макрофагах, функцію, що може стимулювати поглинання жирних кислот та корекцію ліпопротеїну дуже низької густини (ЛДНГ). У печінці ХРП ліганди стосуються стимулювання гепатобіліарної секреції холестерину, шляху обміну, регульованого ABCG5 та ABCG8. Такі ж транспортери холестерину виявляють зменшення поглинання холестерину в ентероцитах, впливаючи тому на загальний баланс холестерину в організмі. Ці ефекти стимулювання ХРП могли б пояснити його помітні анти-атеросклеротичні властивості, що спостерігали у кількох тваринних моделях.

Нещодавно було розкрито, що синтетичні ліганди ХРП GW3965 (Glaxo) та T-G901317 (Tularik) підвищують толерантність до глюкози у гладких мишей, яких харчували жиром, що інтерпретували як результат зменшеного печінкового глюконеогенезу та збільшеного поглинання глюкози у адипоцитах Lafitte BA et al. [Proc Natl Acad Sci USA. 2003 Apr 29; 100(9):5419-24]. Активация ХРП поліпшує толерантність до глюкози узгодженою регуляцією метаболізму глюкози у печінці та жировій тканині.

[WO 00/21927] розкриває пірол-2,5-діони, котрі є інгібіторами GSK-3 та заявлені як корисні у лікуванні деменцій, як-то хвороба Альцгеймера, маніакальна депресія та діабет. Нема вказівок, що ці сполуки мають активність як модулятори ХРП.

Термін "модулятор ХРП", застосований тут, означає невелику молекулу, що модулює біологічну активність ХРП α та/або ХРП β . Конкретніше, такий модулятор ХРП посилює або інгібує біологічну активність ХРП. Якщо такий модулятор частково або повністю посилює біологічну активність ХРП, він є частковим або повним агоністом ХРП, відповідно. Об'єктом винаходу є модулятори ХРП. Ще одним об'єктом цього винаходу є сполуки модуляторів ХРП, що є агоністами ХРП.

Згідно з першим аспектом заявленого винаходу запропоновано сполуку формули I



Формула I

де:

R¹ вибирають з групи: феніл(1-4C)алкіл, де феніл, як варіант, заміщено замісником з групи: (1-4C)алкоксикарбоніл або NR^aR^b, де R^a та R^b незалежно представляють H або (1-4C)алкіл; гетероарил(1-4C)алкіл, де гетероарил, як варіант, заміщено замісником з групи: (1-4C)алкіл або NR^aR^b, де R^a та R^b незалежно представляють H або (1-4C)алкіл; або (1-4C)алкіл, який, як варіант, заміщено одним або

більше з наступного: флуор, (1-4C)алкоксикарбоніл, (1-3C)алкілтіо або (1-3C)алкокси, що, як варіант, заміщені одним або більше флуором;

R² - феніл;

5 R³ вибирають з групи: феніл, індоліл або бензофураніл, кожний з яких, як варіант, заміщено одним чи більше з наступного: (1-3C)алканоліл, (1-3C)алкокси, що, як варіант, заміщено одним або більше флуором; (1-3C)алкілтіо; або група формули NR^aR^b, де R^a та R^b незалежно представляють Н, (1-3C)алкіл або (1-3C)алканоліл, або R^a та R^b разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, представляють морфоліно; або її фармацевтично прийнятна сіль чи сольват або сольват такої солі

10 Термін гетероарил означає піридил, фурил або ізоксазоліл, кожний з яких, як варіант, заміщено одним або більше з наступного: (1-4C)алкіл або NR^aR^b, де R^a та R^b незалежно представляють Н або (1-4C)алкіл.

Наступні значення R¹, R² та R³ у сполуках формули I представлено далі. Зрозуміло, що таку значення можуть бути застосованими у згоді з будь-чим з визначень, пунктів формули винаходу або втілень, визначених тут раніше або далі.

15 R¹ вибирають з групи: 2-метоксіетил, 2-метилтіоетил, 2,2,2-трифлуоретил, 3-метоксипропіл, 3,3,3-трифлуорпропіл, етоксикарбонілметил, 4-N,N-диметиламінобензил, 4-метоксикарбонілбензил, 2-піридилметил, 3-піридилметил, 4-піридилметил, 6-аміно-3-піридилметил, 3-фурилметил або (5-метилізоксазол-3іл)метил.

20 R³ вибирають з групи: феніл, 4-метоксифеніл, 4-метилтіофеніл, 4-морфолінофеніл, 4-ацетиламінофеніл, 4-трифлуорметоксифеніл, 4-дифлуорметоксифеніл, 2-ацетил-5-бензофураніл.

У першій групі сполук формули I

25 R¹ вибирають з групи: 2-метоксіетил, 2,2,2-трифлуоретил, 3,3,3-трифлуорпропіл, 3-метоксипропіл, етоксикарбонілметил, 2-піридилметил, 3-піридилметил, 4-піридилметил, 6-аміно-3-піридилметил або (5-метилізоксазол-3іл)метил;

R² - феніл;

R³ вибирають з групи: феніл, 4-метоксифеніл, 4-ацетиламінофеніл, 4-дифлуорметоксифеніл або 4-морфолінофеніл.

У другій групі сполук формули I

30 R¹ вибирають з групи: 2-метоксіетил, 6-аміно-3-піридилметил, 3-піридилметил або 2,2,2-трифлуоретил;

R² - феніл; а

R³ вибирають з групи: 4-метоксифеніл, 4-дифлуорметоксифеніл, 4-трифлуорметоксифеніл або 4-морфолінофеніл.

У третій групі сполук формули I

35 R¹ вибирають з групи: 2,2,2-трифлуоретил, 3-фурилметил, 6-аміно-3-піридилметил або 3-піридилметил;

4 R² - феніл; а

R³ вибирають з групи: 4-метоксифеніл, 4-дифлуорметоксифеніл, 4-морфолінофеніл або 2-ацетил-5-бензофураніл.

40 У четвертій групі сполук формули I

R¹ вибирають з групи: 6-аміно-3-піридилметил або 2-метоксіетил;

R² - феніл; а

R³ вибирають з групи: 4-морфолінофеніл, 4-трифлуорметоксифеніл або 4-дифлуорметоксифеніл

У п'ятій групі сполук формули I

45 R¹ вибирають з групи: 6-аміно-3-піридилметил, 3-фурилметил, 3-піридилметил, 2,2,2-трифлуоретил або 2-метоксіетил.

R² - феніл; а

50 R³ вибирають з групи: 4-морфолінофеніл, 4-метоксифеніл, 4-трифлуорметоксифеніл, 4-дифлуорметоксифеніл або 2-ацетил-5-бензофураніл.

Сполуки формули I мають активність як медикаменти. Зокрема, сполуки формули I є агоністами ХРП.

Конкретні сполуки винаходу є одною або більше з наступних:

1-(2-метоксіетил)-3-[(4-метоксифеніл)аміно]-4-феніл-1Н-пірол-2,5-діон

3-[[4-(Дифлуорметокси)феніл]аміно]-1-(2-метоксіетил)-4-феніл-1Н-пірол-2,5-діон

55 N-(4-[[2,5-Дигідро-1-(2-метокаетил)-2,5-діоксо-4-феніл-1Н-пірол-3-іл]аміно]феніл)-ацетамід

1-(2-метоксіетил)-3-[[4(метилтіо)феніл]аміно]-4-феніл-1Н-пірол-2,5-діон

3-[(2-Ацетил-5-бензофураніл)аміно]-1-(2-метоксіетил)-4-феніл-1Н-пірол-2,5-діон

1-(2-метоксіетил)-3-[(4-морфолін-4-ілфеніл)аміно]-4-феніл-1Н-пірол-2,5-діон

3-[(4-морфолін-4-ілфеніл)аміно]-4-феніл-1-(піридин-3-ілметил)-1Н-пірол-2,5-діон

60 3-[(2-Ацетил-5-бензофураніл)аміно]-4-феніл-1-(піридин-3-ілметил)-1Н-пірол-2,5-діон

3-Феніл-1-(піридин-3-ілметил)-4-[[4(трифлуорметокси)феніл]аміно]-1Н-пірол-2,5-діон

3-[(4-метоксифеніл)аміно]-4-феніл-1-(піридин-3-ілметил)-1Н-пірол-2,5-діон

3-аніліно-4-феніл-1-(піридин-3-ілметил)-1Н-пірол-2,5-діон

3-[[4-Дифлуорметокси]феніл]аміно]-4-феніл-1-(піридин-3-ілметил)-1Н-пірол-2,5-діон

65 1-[4-(Диметиламіно)бензил]-3-[(4-метоксифеніл)аміно]-4-феніл-1Н-пірол-2,5-діон

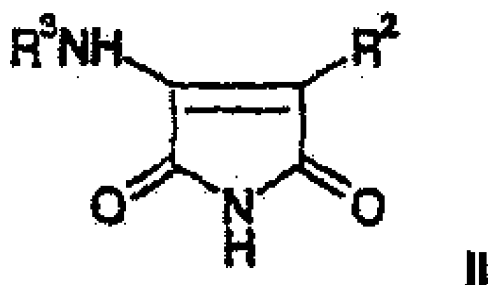
3-[(4-метоксифеніл)аміно]-4-феніл-1-(піридин-4-ілметил)-1Н-пірол-2,5-діон

3-[(Фметоксифеніл)аміно]-4-феніл-1-(піридин-2-ілметил)-1Н-пірол-2,5-діон
 3-[(4-метоксифеніл)аміно]-1-(3-метоксифеніл)-4-феніл-1Н-пірол-2,5-діон
 Метил 4-({3-[(4-метоксифеніл)аміно]-2,5-діоксо-4-феніл-2,5-дигідро-1Н-пірол-1-іл}метил)бензоат
 3-[(4-метоксифеніл)аміно]-1-{2-(метилтіо)етил}-4-феніл-1Н-пірол-2,5-діон
 3-[(4-метоксифеніл)аміно]-4-феніл-1-(3,3,3-трифлуорпропіл)-1Н-пірол-2,5-діон
 1-{3-фуриліл}етил-3-[(4-метоксифеніл)аміно]-4-феніл-1Н-пірол-2,5-діон
 3-[(4-метоксифеніл)аміно]-4-феніл-1-{2,2,2-трифлуоретил}-1Н-пірол-2,5-діон
 3-[(4-метоксифеніл)аміно]-1-[(5-метил-ізоксазол-3-іл)метил]-4-феніл-1Н-пірол-2,5-діон
 Етил {3-[(4-метоксифеніл)аміно]-2,5-діоксо-4-феніл-2,5-дигідро-1Н-пірол-1-іл}ацетат
 3-Феніл-1-(2,2,2-трифлуоретил)-4-[[4-(трифлуорметокси)феніл]аміно]-1Н-пірол-2,5-діон
 1-[(6-Амінопіридин-3-іл)метил]-3-[(4-метоксифеніл)аміно]-4-феніл-1Н-пірол-2,5-діон
 1-[(6-Амінопіридин-3-іл)метил]-3-[[4-(дифлуорметокси)феніл]аміно]-4-феніл-1Н-пірол-2,5-діон та
 1-[(6-Амінопіридин-3-іл)метил]-3-[(4-морфолін-4-ілфеніл)аміно]-4-феніл-1Н-пірол-2,5-діон,
 або її фармацевтично прийнятна сіль чи сольват або сольват такої солі.
 Деякі сполуки заявленого винаходу можуть існувати як таутомери. Зрозуміло, що заявлений винахід охоплює
 усі так таутомери.

Способи отримання

Сполуки винаходу можна отримувати як описано нижче. Однак, винахід не обмежено цими способами.
 Сполуки можна також отримувати як описано для структурно споріднених сполук у попередньому рівні техніки.
 Реакції можна проводити звичайними способами, або як описано в експериментальному розділі.

Сполуки формули I можна отримувати реакцією сполук формули II

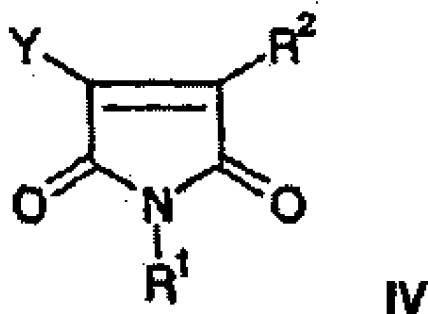


де R² та R³ визначені, зі сполукою формули III



де R¹ визначено вище, у присутності діалкіл азодикарбоксилату, наприклад, діетил азодикарбоксилату, та фосфіну, наприклад, трифенілфосфіну, як варіант, у присутності інертної органічної рідини, наприклад, етеру, наприклад, тетрагідрофурану при температурі у межах 0°C-200°C.

Сполуки формули I можна також отримувати реакцією сполуки формули IV

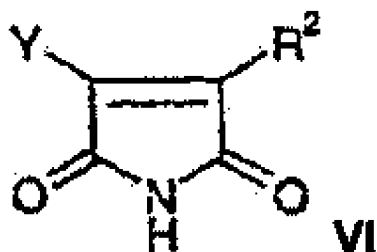


де R¹ та R² визначені вище, а Y - відщеплювана група, наприклад, галоген, наприклад, Cl, Br або I, зі сполукою формули V



де R³ визначено вище, як варіант, у присутності інертної органічної рідини, наприклад, диметилформаміду, та, як варіант, у присутності основи, наприклад, калій карбонат при температурі у межах 0°C-250°C.

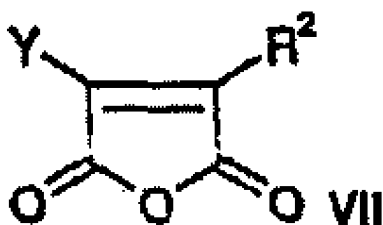
Сполуки формули II можна отримувати реакцією сполуки формули VI



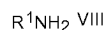
де R^2 визначено вище, а Y - відщеплювана група, наприклад, галоген, наприклад, Cl, Br або I, зі сполукою формули V

де R^3 визначено вище, як варіант, у присутності інертної органічної рідини, наприклад, диметилформаміду, та, як варіант, у присутності основи, наприклад, триети-ламіну, при температурі у межах 0°C - 250°C .

Сполуки формули III та V є комерційно доступними або їх можна отримувати способами, відомими фахівцям. Сполуки формули IV можна отримувати реакцією сполуки формули VII



де R^2 визначено вище, а Y - відщеплювана група, наприклад, галоген, наприклад, Cl, Br або I, зі сполукою формули VIII



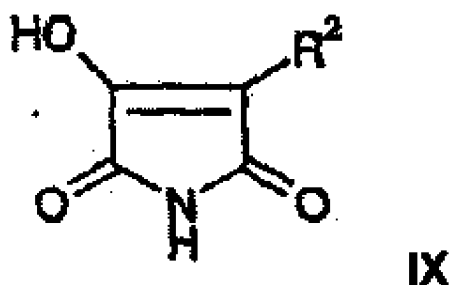
де R^1 визначено вище, як варіант, у присутності органічної рідини, наприклад, льодяної оцтової кислоти при температурі у межах 0°C - 200°C .

Сполуки формули IV можна також отримувати реакцією сполуки формули VI зі сполукою формули XI



де R^1 визначено вище, а L - відщеплювана група, наприклад, галоген, наприклад, бром, у присутності інертної органічної рідини, наприклад, диметилформаміду, та, як варіант, у присутності основи, наприклад, калій карбонату при температурі у межах -78°C - 200°C .

Сполуки формули VI можна отримувати реакцією сполуки формули IX

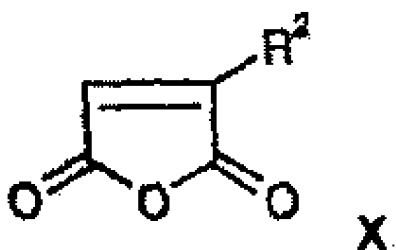


де R^2 визначено вище, із засобом галогенування, наприклад, оксалілхлоридом, як варіант, у присутності інертної органічної рідини, наприклад, дихлорметану, та, як варіант, у присутності каталітичної кількості диметилформаміду при температурі у межах 0°C - 200°C .

Сполуки формули VII можна отримувати реакцією сполуки формули X

5

10



15

де R^2 визначено вище, із засобом галогенування, наприклад, тіоніл хлоридом, як варіант, у присутності інертної органічної рідини, наприклад, дихлорметану, та, як варіант, у присутності основи, наприклад, піридину при температурі у межах 0°C - 200°C .

Сполуки формул VIII, IX, X та XI є комерційно доступними або їх можна отримувати способами, відомими фахівцям.

Деякі сполуки формули II та IV є корисними інтермедіатами при отриманні сполук формули I та, можна вважати, є новими, та заявлені тут як корисні інтермедіати при отриманні сполук формули I.

20

Сполуки винаходу можна виділити з їх реакційної суміші застосуванням звичайних способів.

Фахівці зрозуміють, що для отримання сполуки винаходу в альтернативних та деяких випадках більш зручним способом індивідуальні етапи способу, згадані тут раніше, можна проводити у відмінному порядку, та/або індивідуальні реакції можна проводити на відмінних етапах загального шляху (тобто хімічні перетворення можна проводити на інтермедіатах, відмінних від тих, що асоційованих тут раніше з окремими реакціями).

25

Вираз "інертна органічна рідина" стосується рідини, що не реагує з вихідними матеріалами, реагентами, інтермедіатами або продуктами таким чином, що шкідливо впливає на вихід потрібного продукту.

Фармацевтичні препарати

Сполуки винаходу звичайно застосовують пероральним, парентеральним, внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, підшкірним або іншими придатними для ін'єкцій шляхами, букальним, ректальним, вагінальним, трансдермальним та/або назальним шляхом та/або інгаляцією, у формі фармацевтичних препаратів, що містять активний інгредієнт як вільну кислоту, або фармацевтично прийнятну органічну або неорганічну основно-адитивну сіль у фармацевтично прийнятній дозованій формі. Залежно від розладу та пацієнта, якого лікують, та шляху застосування, композиції можна застосовувати у змінних дозах.

30

Придатні добові дози сполук винаходу у терапевтичному лікуванні людей складають приблизно $0,0001$ - 100мг/кг маси тіла, переважно $0,001$ - 10мг/кг маси тіла.

35

Пероральні композиції є переважними, особливо таблетки або капсули, котрі можна формувати способами, відомими фахівцям для забезпечення дози активної сполуки у межах $0,7\text{мг}$ - 700мг , наприклад, 1мг , 3мг , 5мг , 10мг , 25мг , 50мг , 100мг та 250мг .

Згідно з подальшим аспектом винаходу запропоновано відтак фармацевтичну композицію, що містить будь-яку сполуку винаходу, або її фармацевтично прийнятними носіями, розріджувачами та/або ад'ювантами.

40

Фармакологічні властивості

Сполуки формули I є корисними для нормалізації гомеостазу холестерину, зменшення кишкового поглинання холестерину, поліпшення зворотного транспорту холестерину, поліпшення ЛВГ функціональності, збільшення рівнів ЛВГ-холестерину, зменшення рівнів ЛНГ-холестерину, зменшення вмісту холестерину аров-вмісних ліпопротеїнів, стимулюючи витік холестерину з клітин судин та/або зменшення запальної реакції клітин судин. Як результат цих властивостей сполуки формули 1, як можна очікувати, мають анти-атеросклеротичну дію.

45

Сполуки формули I є корисними у попередженні чи лікуванні серцево-судинних хвороб у ссавця, особливо людини. Сполуки формули I є корисними у попередженні чи лікуванні атеросклерозу у ссавця, особливо людини. Серцево-судинна хвороба охоплює, але без обмеження, стани, асоційовані з атеросклерозом, артеріосклерозом, гіперхолестеринемією, та іншими видами дисліпідемій, що збільшують ризик серцево-судинних хвороб. Зокрема, сполуки формули 1 є корисними у попередженні чи лікуванні серцево-судинних хвороб, головним чином охоплюючи атеросклероз та гіперхолестеринемію.

50

Сполуки формули I також попереджують накопичення ліпідів у тканинних відкладеннях або видаляють ліпіди з них, атеросклеротичні бляшки або ксантоми у пацієнта з атеросклеротичною хворобою виявляються за клінічними ознаками, як-то стенокардія, кульгавість, шум, пацієнта, що потерпів від інфаркту міокарду або тимчасового ішемічного нападу, або пацієнта, якому діагноз поставлено ангіографією, сонографією або ВМР (відображення магнітного резонансу).

55

Сполуки формули I також попереджують або зменшують ризик розвитку атеросклерозу, а також затримують або уповільнюють прогресування атеросклеротичної хвороби у клінічному випадку, що полягає у застосуванні профілактично або терапевтично ефективною відповідної кількості сполуки формули I до ссавця, охоплюючи людину, яка має ризик розвитку атеросклерозу або вже має атеросклеротичну хворобу.

60

Атеросклероз охоплює судинні хвороби та стани, що розпізнає та витлумачує лікар. Атеросклеротичні серцево-судинні хвороби, охоплюючи рестеноз після ревазуляризації, коронарну хворобу серця (також відому як хвороба коронарних артерій або ішемічна хвороба серця), цереброваскулярну хворобу, охоплюючи мульти-інфарктну деменцію, та хворобу периферійних судин, охоплюючи еректильну дисфункцію є усі клінічними виявами атеросклерозу, а тому охоплені термінами "атеросклероз" та "атеросклеротична хвороба".

65

Заявлені сполуки формули I є також корисними для профілактики та/або лікування клінічних станів, асоційованих з атеросклерозом, як-то уроджена або індукована гіперхолестеринемія а також уроджена або індукована зменшена чутливість до інсуліну (синдром резистентності до інсуліну, також відомий як метаболічний синдром) та асоційовані метаболічні розлади. Ці клінічні стани охоплюють, але без обмеження, загальне ожиріння, абдомінальне ожиріння, артеріальну гіпертензію, гіперінсулінемію, гіперглікемію, діабет типу 2 та дисліпідемію, що характеристично виявляється з резистентністю до інсуліну. Ця дисліпідемія, також відома як атерогенний ліпопротеїновий профіль, характеризується помірно підвищеними неестерифікованими жирними кислотами, підвищеними рівнями частинок ліпопротеїну дуже низької густини (ЛДНГ), збагаченими тригліцеридами, високими рівнями Аро В, низькими рівнями ліпопротеїну високої густини (ЛВГ), асоційованими з низькими рівнями частинок ароАІ та високими рівнями Аро В при наявності невеликих щільних частинок ліпопротеїнів низької густини (ЛНГ) фенотипу В.

Сполуки формули I, як можна очікувати, є корисними у лікуванні пацієнтів з комбінованими або змішаними гіперліпідеміями та дисліпідеміями з іншими виявами метаболічного синдрому або без них.

Лікування заявленими сполуками, як очікувано, знижуватиме серцево-судинну захворюваність та смертність, асоційовані з атеросклерозом, внаслідок їх антидисліпідемічних, а також антизапальних властивостей. Стани серцево-судинних хвороб охоплюють макроангіопатії різних внутрішніх органів, що викликають інфаркт міокарду, застійну серцеву недостатність, церебрально-васкулярну хворобу та периферійну артеріальну недостатність нижніх кінцівок. Внаслідок їх інсулін-сенсibiliзуючої дії, як очікувано, також попереджатимуть або затримуватимуть розвиток діабету типу 2 з метаболічним синдромом та діабету вагітних. Тому розвиток довготермінових ускладнень, асоційованих з хронічною гіперглікемією при цукровому діабеті, як-то мікро-ангіопатії, що викликають хворобу нирок, пошкодження сітчатки та хворобу периферійної васкулярної системи нижніх кінцівок, як очікувано, затримуватиметься.

Сполуки формули I можуть також бути корисними для попередження або лікування запалення та нейродегенеративних хвороб або неврологічних розладів. Відповідно, цей винахід також стосується способу попередження або лікування запалення у ЦНС та спосіб для попередження або лікування нейродегенеративних хвороб або розладів, що характеризуються нейронною дегенерацією, нейронним пошкодженням або порушеною пластичністю або запалення у ЦНС. Нейродегенеративні хвороби або стани, що характеризуються нейронною дегенерацією та запаленням, охоплюють, але без обмеження, інсульт, хворобу Альцгеймера, лобно-скроневі деменції (таупатії), периферійну невропатію, хворобу Паркінсона, деменцію з тілами Леві, хворобу Гентингтона, бічний аміотрофічний склероз та розсіяний склероз. Сполуки формули I є корисними у попередженні чи лікуванні запальних станів або хвороб. Ці хвороби або стани охоплюють, але без обмеження, атеросклеротичні хвороби, як-то стенокардію та інфаркт міокарду а також запальні хвороби або стани кишечника, як-то хворобу Крона, виразковий коліт та дистальний проктит. Сполуки формули I можна також застосовувати при інших запальних станах легень, охоплюючи астму, респіраторний дистрес-синдром дорослих, хронічну обструктивну хворобу легень та пневмонійний бронхіт.

Крім того сполуки формули I можуть бути корисними у лікуванні різних станів поза серцево-судинною системою, асоційованих чи не асоційованих з резистентністю до інсуліну, типу синдрому полікістозного яєчника, ожиріння та раку.

Заявлений винахід стосується способу попередження та/або лікування дисліпідемій, синдрому резистентності до інсуліну та/або метаболічних розладів (які визначено вище), що полягає у застосуванні сполуки формули I до ссавця (особливо людини), який має необхідність у цьому.

Заявлений винахід стосується способу попередження та/або лікування діабету типу 2, що полягає у застосуванні ефективної кількості сполуки формули I до ссавця (особливо людини), який має необхідність у цьому.

Заявлений винахід стосується способу попередження та/або лікування серцево-судинної хвороби, що полягає у застосуванні ефективної кількості сполуки формули I до ссавця (особливо людини), який має необхідність у цьому.

Заявлений винахід стосується способу попередження та/або лікування атеросклерозу, що полягає у застосуванні ефективної кількості сполуки формули I до ссавця (особливо людини), який має необхідність у цьому.

Заявлений винахід стосується способу попередження та/або лікування гіперхолестеринемії, що полягає у застосуванні ефективної кількості сполуки формули I до ссавця (особливо людини), який має необхідність у цьому.

Заявлений винахід стосується способу попередження та/або лікування станів, асоційованих з необхідністю поліпшення зворотного транспорту холестерину, що полягає у застосуванні ефективної кількості сполуки формули I до ссавця (особливо людини), який має необхідність у цьому.

Заявлений винахід стосується способу попередження та/або лікування станів, асоційованих з необхідністю зменшення кишкового поглинання холестерину, що полягає у застосуванні ефективної кількості сполуки формули I до ссавця (особливо людини), який має необхідність у цьому.

Заявлений винахід стосується способу попередження та/або лікування станів, асоційованих з необхідністю збільшення рівнів ЛВГ-холестерину, що полягає у застосуванні ефективної кількості сполуки формули I до ссавця (особливо людини), який має необхідність у цьому.

Заявлений винахід стосується способу попередження та/або лікування станів, асоційованих з необхідністю зменшення рівнів ЛНГ-холестерину, що полягає у застосуванні ефективної кількості сполуки формули I до ссавця (особливо людини), який має необхідність у цьому.

Заявлений винахід стосується способу попередження та/або лікування запальних станів, що полягає у застосуванні ефективної кількості сполуки формули I до ссавця (особливо людини), який має необхідність у цьому.

Заявлений винахід стосується способу попередження та/або лікування хвороби Альцгеймера, що полягає у застосуванні ефективної кількості сполуки формули I до ссавця (особливо людини), який має необхідність у цьому.

Заявлений винахід стосується способу попередження та/або лікування артеріосклерозу, що полягає у застосуванні ефективної кількості сполуки формули I до ссавця (особливо людини), який має необхідність у цьому.

Заявлений винахід стосується способу попередження та/або лікування станів, асоційованих з необхідністю поліпшення функції ЛВГ, що полягає у застосуванні ефективної кількості сполуки формули I до ссавця (особливо людини), який має необхідність у цьому.

Заявлений винахід стосується способу попередження та/або лікування гіперліпідемічних станів, що полягає у застосуванні ефективної кількості сполуки формули I до ссавця (особливо людини), який має необхідність у цьому.

Згідно з наступним аспектом заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули I як медикаменту.

Згідно з наступним аспектом заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули I у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики дисліпідемічних станів.

Згідно з наступним аспектом заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули I у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики синдрому резистентності до інсуліну та/або метаболічних розладів.

Згідно з наступним аспектом заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули I у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики серцево-судинних хвороб.

Згідно з наступним аспектом заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули I у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики атеросклерозу.

Згідно з наступним аспектом заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули I у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики гіперхолестеринемії.

Згідно з наступним аспектом заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули I у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики станів, асоційованих з необхідністю поліпшення зворотного транспорту холестерину.

Згідно з наступним аспектом заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули I у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики станів, асоційованих з а. необхідністю зменшення кишкового поглинання холестерину.

Згідно з наступним аспектом заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули I у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики станів, асоційованих з необхідністю збільшення рівнів ЛВГ-холестерину.

Згідно з наступним аспектом заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули I у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики станів, асоційованих з необхідністю зменшення рівнів ЛНГ-холестерину.

Згідно з наступним аспектом заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули I у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики запальних станів.

Згідно з наступним аспектом заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули I у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики хвороби Альцгеймера.

Згідно з наступним аспектом заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули I у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики артеріосклерозу.

Згідно з наступним аспектом заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули I у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики діабету типу 2.

Згідно з наступним аспектом заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули I у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики станів, асоційованих з необхідністю поліпшення функції ЛВГ.

Згідно з наступним аспектом заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули I у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики гіперліпідемічних станів.

Комбінована терапія

Сполуки винаходу можна комбінувати з іншим терапевтичним засобом, що є корисним у лікуванні розладів, асоційованих з розвитком та прогресом атеросклерозу, як-то гіпертензія, гіперліпідемія, дисліпідемія, діабет та ожиріння. Сполуку винаходу можна комбінувати з іншим терапевтичним засобом, що зменшує співвідношення ЛНПЛВГ або засобом, що викликає зменшення циркуляційних рівнів ЛНГ-холестерину у пацієнтів з цукровим діабетом. Сполуку винаходу можна також комбінувати з терапевтичними засобами, застосовуваними для лікування ускладнень, асоційованих з мікро-ангіопатіями.

Згідно з ще одним аспектом заявленого винаходу сполуку формули I або її фармацевтично прийнятні сіль чи сольват або сольват такої солі, можна застосовувати в асоціації з інгібіторами біосинтезу холестерину або їх фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками. Придатні інгібітори біосинтезу холестерину охоплюють інгібітори HMG CoA-редуктази, інгібітори синтезу сквалену та інгібітор епоксидози сквалену. Придатним інгібітором синтезу сквалену є сквалестатин 1, а придатним інгібітором

епоксидази сквалену є NB-598.

Згідно з цим аспектом винаходу сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль чи сольват або сольват такої солі, можна застосовувати в асоціації з інгібітором HMG CoA-редуктази або його фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками. Відповідно інгібітором HMG CoA-редуктази або його фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками є статини, добре відомі у рівні техніки. Конкретні статини вибирають з групи: аторвастатин, флувастатин, пітавастатин, ловастатин, мевастатин, нікостатин, нівастатин, правастатин та симвастатин або їх фармацевтично прийнятну сіль, головним чином натрію або кальцію, сольват, сольват такої солі або проліки. Конкретним статином є аторвастатин або його фармацевтично прийнятна сіль, сольват, сольват такої солі або проліки. Більш конкретним статином є сіль кальцію аторвастатину. Особливо кращим статином є, однак, розувастатин або його фармацевтично прийнятна сіль, сольват, сольват такої солі або проліки. Переважним конкретним статином є сіль кальцію розувастатину.

У цій патентній заявці, термін, "інгібітори біосинтезу холестерину" також охоплює хімічні модифікації інгібіторів HMG CoA-редуктази, інгібіторів синтезу сквалену та інгібітору епоксидази сквалену, як-то естери, проліки та метаболіти, активні або неактивні.

Згідно з ще одним аспектом заявленого винаходу, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль чи сольват або сольват такої солі, можна застосовувати в асоціації з інгібітором системи транспорту жовчних кислот здухвинної кишки (інгібітор СТЖК) або його фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками.

Придатні сполуки, що виявляють активність інгібітору СТЖК описані, дивись, наприклад, сполуки, описані у [WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 98/07449, WO 98/03818, WO 98/38182, WO 99/32478, WO 99/35135, WO 98/40375, WO 99/35153, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/01687, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 00/62810, WO 01/68906, DE 19825804, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, WO 01/68906, WO 01/66533, WO 02/32428, WO 02/50051, EP 864582, EP 489423, EP 549967, EP 573848, EP 624593, EP 624594, EP 624595 та EP 624596], вміст цих патентних заявок уведено як посилання.

Наступні придатні сполуки, що виявляють активність інгібітору СТЖК описані у [WO 94/24087, WO 98/56757, WO 00/20392, WO 00/20393, WO 00/20410, WO 00/20437, WO 01/64570, WO 00/35889, WO 01/68637, WO 02/08211, WO 03/020710, WO 03/022825, WO 03/022830, WO 03/02286, WO 03/091232, WO 03/106482, JP 10072371, US 5070103, EP 251315, EP 417725, EP 869121, EP 1070703 та EP 597107], а вміст цих патентних заявок уведено тут як посилання.

Конкретні класи інгібіторів СТЖК, придатних для застосування у заявленому винаході, є бензотіазепінами та сполуками, описаними у формулі винаходу, особливо [п.1, WO 00/01687, WO 96/08484 та WO 97/33882], уведених тут як посилання. Інші придатні класи інгібіторів СТЖК є 1,2-бензотіазепінами, 1,4-бензотіазепінами та 1,5-бензотіазепінами. Наступним придатним класом інгібіторів СТЖК є 1,2,5-бензотіадіазепіни.

Одною конкретною придатною сполукою, що виявляє активність інгібітору СТЖК є (3R,5R)-3-бутил-3-етил-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензотіазепін-8-іл β-D-глюкопіранозидуронова кислота [EP 864582].

Наступною придатною сполукою, що виявляє активність інгібітору СТЖК є S-8921 [EP 597107].

Згідно з ще одним аспектом заявленого винаходу, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль чи сольват або сольват такої солі, можна застосовувати в асоціації з антагоністом поглинання холестерину або його фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками, наприклад, азетиди-нони, як-то езетрол (зетіа, езетиміб) та описані у [US 5,767,115], що уведено тут як посилання.

Придатні сполуки, що виявляють активність антагоністу поглинання холестерину, описані, дивись, наприклад, сполуки, описані у [WO 02/50027, WO 02/66464, WO 04/005247, WO 04/000803, WO 04/000804 та WO 04/000805], котрі уведені тут як посилання.

Згідно з ще одним аспектом заявленого винаходу, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль чи сольват або сольват такої солі, можна застосовувати в асоціації з поглиначем жовчних кислот або його фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками. Придатні поглиначі жовчних кислот охоплюють холестирамін, холестиполі та косевелам гідрохлорид.

Згідно з ще одним аспектом винаходу, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль чи сольват або сольват такої солі, можна застосовувати в асоціації з модулятором активованих проліфератором пероксизом рецепторів (АППР). Модулятори АППР охоплюють, але без обмеження, АППР альфа та/або гамма та/або дельта агоніст або його фармацевтично прийнятні солі, сольвати, сольвати таких солей або про-ліки. Придатні агоністи АППР альфа та/або гамма та/або дельта, їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, сольвати таких солей або проліки добре відомі у рівні техніки. Вони охоплюють сполуки, описані у [WO 01/12187, WO 01712612, WO 99/62870, WO 99/62872, WO 99/62871, WO 98/57941, WO 01/40170, WO 04/000790, WO 04/000295, WO 04/000294, WO 03/051822, WO 03/051321, WO 02/096863, WO 03/051826, WO 02/085844, WO 01/40172, J. Med Chem, 1996, 39, 665, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 10 (5), 623-634 (зокрема сполуки описані у патентних заявках на стор.634) та J Med Chern, 2000, 43, 527], котрі уведені тут як посилання. Особливо АППР-альфа та/або гамма та/або дельта-агоніст охоплює мураглітазар (BMS 298585), ривоглітазон (CS-011), нетоглітазон (MCC-555), балаглітазон (DRF-2593, NN-2344), клофібрат, фенофібрат, без-афібрат, гемфіброзил, ципрофібрат, піоглітазон, розиглітазон, AVE-0847, AVE-8134, CLX-0921, DRF-10945, DRF-4832, LY-518674, LY-818, LY-929,641597, GW-590735, GW-677954, GW-501516, MBX-102, ONO-5129, KRP-101, R-483 (BM131258), TAK-559 або TAK-654. Особливо АППР-альфа та/або гамма та/або дельта-агоніст охоплює

тезаглітазар ((S)-2-етокси-3-[4-(2-{4-метансульфоніл-оксифеніл}етокси)феніл]пропанова кислота) та його фармацевтично прийнятні солі.

Згідно з ще одним аспектом винаходу, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват такої солі, можна застосовувати в асоціації з інгібітором кінази піруват-дегідрогенази (КПД) або його фармацевтично прийнятною сіллю, сольватом, сольватом такої солі або проліками, або модуляторами ядерних рецепторів, як-то рецептор ретиноїду X (RXR), або його фармацевтично прийнятною сіллю, сольватом, сольватом такої солі або проліками.

Згідно з ще одним аспектом винаходу, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль чи сольват або сольват такої солі, можна застосовувати в асоціації з інгібітором білку транспорту холестерилового естеру (БТХЕ) або його фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками, наприклад, описаними у [WO 00/38725 стор.7 ряд.22 - стор.10 ряд.17], що уведено тут як посилання.

Згідно з ще одним аспектом винаходу, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль чи сольват або сольват такої солі, можна застосовувати в асоціації з інгібітором білку мікосомального транспорту (БМТ) або його фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками, наприклад, імпліпатид, та описаними у [WO 03/004020, WO 03/002533, WO 02/083658 та WO 00/242291], вміст цих патентних заявок уведено тут як посилання, або описаними у [Science, 282, 751-54, 1998], що уведено тут як посилання.

Згідно з ще одним аспектом винаходу, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль чи сольват або сольват такої солі, можна застосовувати в асоціації з похідним нікотинової кислоти або його фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками, охоплюючи продукти з уповільненим вивільненням та комбіновані продукти, наприклад, нікотинова кислота (ніацин), аципімокс, нікофуранозу, NIASPAN® та та ніцеритрол.

Згідно з ще одним аспектом винаходу, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват такої солі, можна застосовувати в асоціації з ацил-коферментом А: інгібітором О-ацилтрансферази холестерину (АХАТ) або його фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками, наприклад, CS-505, ефлуциміб (F-12511) та SMP-797.

Згідно з ще одним аспектом винаходу, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват такої солі, можна застосовувати в асоціації з модуляторами ядерних рецепторів, як-то рецептор фарнезоїду X (РФХ) або їх фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками. Згідно з ще одним аспектом винаходу, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль чи сольват або сольват такої солі, можна застосовувати в асоціації з фітостерольною сполукою або її фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками, наприклад, етанолами.

Згідно з ще одним аспектом винаходу, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль чи сольват або сольват такої солі, можна застосовувати в асоціації з іншими терапіями для лікування метаболічного синдрому або діабету типу 2 та ускладнень, асоційованих з цим, вони охоплюють бігуанідні ліки, наприклад, метформін, фенформін та буформін, інсулін (синтетичні аналоги інсуліну, амілін) та пероральні антигіперглікемічні засоби (що поділені на обідні регулятори глюкози та інгібітори альфа-глюкозидази). Прикладом інгібітору альфа-глюкозидази є акарбоза або воґлібоза чи міглітол. Прикладом обіднього регулятора глюкози є репаглінід або натеглінід.

Згідно з ще одним аспектом винаходу, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль чи сольват або сольват такої солі, можна застосовувати в асоціації із сульфонілсечовиною, як-то: глімепірид, глібенкламід (глібурид), гліклазид, гліпізид, гліквідон, хлорпропамід, толбутамід, ацетогексамід, глікопірамід, карбутамід, глібонурид, глізоксепід, глібутіазол, глібузол, глігексамід, глімідин, гліпінамід, фенбутамід, толциламід та толазамід. Переважно сульфонілсечовиною є глімепірид або глібенкламід (глібурид). Більш переважно сульфонілсечовиною є глімепірид. Тому заявлений винахід стосується застосування сполуки заявленого винаходу разом з одною, двома або більше існуючими терапіями, описаними у цьому розділі. Дози для інших існуючих терапій для лікування діабету типу 2 та асоційованих з ним ускладнень відомі у рівні техніки та затверджені для застосування регуляторними закладами, наприклад, FDA (Управління по контролю за продуктами та ліками), та їх можна знайти в Orange Book, опублікованій FDA. Альтернативно як результат корисності комбінування можна застосовувати менші дози.

Згідно з ще одним аспектом винаходу, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль чи сольват або сольват такої солі, можна застосовувати в асоціації з антигіпертензивною сполукою, наприклад, інгібітором ферменту перетворення ангіотензину (ФПА), антагоністом рецептору ангіотензину II, адренергічним блокатором, альфа-адренергічним блокатором, бета-адренергічним блокатором, наприклад, метопролол, змішаним альфа/бета-адренергічним блокатором, β-адренергічним стимулятором, блокатором каналу кальцію, блокатором АТ-1, салуретиком, діуретиком або судинорозширювачем, або їх фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками. Конкретні інгібітори ФПА або їх фармацевтично прийняті солі, сольвати, сольвати таких солей або проліки, охоплюючи активні метаболіти, котрі можна застосовувати у комбінації зі сполукою формули I, охоплюють, але без обмеження, наступні сполуки: алацеприл, алалтриоприл, алтіоприл кальцій, анковенін, беназеприл, беназеприл гідрохлорид, беназеприлат, бензоїлкаптоприл, каптоприл, каптоприл-цистеїн, каптоприл-глутатіон, церанаприл, цераноприл, церонаприл, цилазаприл, цилазаприлат, делаприл, делаприл-дикислота, еналаприл, еналаприлат, енаприл, епікаптоприл, фороксимітин, фосфеноприл, фосеноприл натрій, фосиноприл, фосиноприл натрій, фосиноприлат, фосиноприлова кислота, глікоприл, геморфін-4, ідраприл, імідаприл, індолаприл, індолаприлат, лібензаприл, лізиноприл, ліціумін А, ліціумін В, міксанприл, моексиприл, моексиприлат, мовелтиприл, мурацеїн А, мурацеїн В, мурацеїн С, пентоприл, периндоприл, периндоприлат, півалоприл, півоприл, квінаприл, квінаприл

гідрохлорид, квінаприлат, раміприл, раміприлат, спіраприл, спіраприл гідрохлорид, спіраприлат, спіроприл, спіроприл гідрохлорид, темокаприл, темокаприл гідрохлорид, терпротид, трандолаприл, трандолаприлат, утибаприл, забіциприл, забіциприлат, зофеноприл та зофеноприлат. Переважними інгібіторами ФПА для застосування у заявленому винаході є раміприл, раміприлат, лізиноприл, еналаприл та еналаприлат. Більш переважними інгібіторами ФПА для застосування у заявленому винаході є раміприл та раміприлат.

Переважні антагоністи рецептору ангіотензину II, їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, сольвати таких солей або проліки для застосування у комбінації зі сполукою винаходу охоплюють, але без обмеження, сполуки: кандесартан, кандесартан цилексетил, лосартан, валсартан, ірбесартан, тазосартан, телмісартан та епосартан. Особливо переважними антагоністами ангіотензину II або їх фармацевтично прийнятними похідними для застосування у заявленому винаході є кандесартан та кандесартан цилексетил.

Згідно з ще одним аспектом винаходу, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль чи сольват або сольват такої солі, можна застосовувати в асоціації зі сполукою проти ожиріння або її фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками, наприклад, інгібітором панкреатичної ліпази, наприклад, орлістат [EP 129,748] або регулююча апетит (ситість) речовина, наприклад, сибутрамін [GB 2,184,122 та US 4,929,629]; антагоністом канабіноїду або інверсивного агоністу CB1 або їх фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками, наприклад, римонабант [EP 656354], та як описано у [WO 01/70700]; або антагоністом гормону концентрування меланіну (ГКМ) або його фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками, наприклад, як описано у [WO 04/004726].

Згідно з ще одним аспектом винаходу, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль чи сольват або сольват такої солі, можна застосовувати в асоціації з анти-запальним засобом, як-то глюкокортикоїди, нестероїдні антизапальні засоби (НСА33) або кишкові антизапальні засоби або їх фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками. Придатні глюкокортикоїди охоплюють, але без обмеження, бетаметазон, дексаметазон, метил преднізолон, преднізолон, преднізон, триамцинолон, гідрокортизон, кортизон та будезонід. Придатні нестероїдні антизапальні засоби охоплюють, але без обмеження, індометацин, диклофенак, ібупрофен, а також ацетилсалицилову кислоту. Придатні кишкові анти-запальні засоби охоплюють, але без обмеження, аміносалицилати, як-то сульфасалазин, месалазин, олсалазин та балсалазид.

Згідно з ще одним аспектом винаходу, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль чи сольват або сольват такої солі, можна застосовувати в асоціації з інгібітором холінестерази або антагоністом рецептору N-метил-D-аспартату (НМДА) або його фармацевтично прийнятними солями, сольватами, сольватами таких солей або проліками, як-то донепезил, ривастигмін або галантамін або мемантин.

Згідно з додатковою особливістю винаходу запропоновано спосіб лікування та/або профілактики метаболічних розладів у теплокровної тварини, як-то людини, що потребує такого лікування, котрий полягає у застосуванні до вказаної тварини ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі чи сольвату або сольвату такої солі з одночасним, послідовним чи роздільним застосуванням з ефективною кількістю одної з інших сполук, описаних у цьому комбінаційному розділі, або її фармацевтично прийнятних солей, сольватів, сольватів таких солей або проліків.

Тому згідно з додатковою особливістю винаходу запропоновано спосіб лікування та/або профілактики діабету типу 2 та ускладнень, асоційованих з цим, у теплокровної тварини, як-то людини, що потребує такого лікування, котрий полягає у застосуванні до вказаної тварини ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі чи сольвату або сольвату такої солі з одночасним, послідовним чи роздільним застосуванням з ефективною кількістю одної з інших сполук, описаних у цьому комбінаційному розділі, або її фармацевтично прийнятних солей, сольватів, сольватів таких солей або проліків.

Тому згідно з додатковою особливістю винаходу запропоновано спосіб попередження та/або лікування гіперліпідемічних станів у теплокровної тварини, як-то людини, що потребує такого лікування, котрий полягає у застосуванні до вказаної тварини ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі чи сольвату або сольвату такої солі з одночасним, послідовним чи роздільним застосуванням з ефективною кількістю одної з інших сполук, описаних у цьому комбінаційному розділі, або її фармацевтично прийнятних солей, сольватів, сольватів таких солей або проліків.

Згідно з додатковою особливістю винаходу запропоновано спосіб лікування та/або профілактики дисліпідемії у теплокровної тварини, як-то людини, що потребує такого лікування, котрий полягає у застосуванні до вказаної тварини ефективної кількості сполуки формули I або її прийнятної солі чи сольвату або сольвату такої солі з одночасним, послідовним чи роздільним застосуванням з ефективною кількістю одної з інших сполук, описаних у цьому комбінаційному розділі, або її фармацевтично прийнятних солей, сольватів, сольватів таких солей або проліків.

Згідно з додатковою особливістю винаходу запропоновано спосіб лікування та/або профілактики синдрому резистентності до інсуліну у теплокровної тварини, як-то людини, що потребує такого лікування, котрий полягає у застосуванні до вказаної тварини ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі чи сольвату або сольвату такої солі з одночасним, послідовним чи роздільним застосуванням з ефективною кількістю одної з інших сполук, описаних у цьому комбінаційному розділі, або її фармацевтично прийнятних солей, сольватів, сольватів таких солей або проліків.

Згідно з додатковою особливістю винаходу запропоновано спосіб лікування та/або профілактики серцево-судинних хвороб у теплокровної тварини, як-то людини, що потребує такого лікування, котрий полягає у застосуванні до вказаної тварини ефективної кількості і сполуки формули I або її фармацевтично прийнятна сіль

виробництві медикаменту для застосування у лікуванні та/або профілактиці станів, асоційованих з необхідністю збільшення рівнів ЛВГ-холестерину у теплокровної тварини, як-то людини.

Згідно з ще одною особливістю винахід there є provided застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі чи сольвату або сольвату такої солі та одної з інших сполук, описаних у цьому комбінаційному розділі, або її фармацевтично прийнятної солі чи сольвату або сольвату такої солі у виробництві медикаменту для застосування у лікуванні та/або профілактиці станів, асоційованих з необхідністю зменшення рівнів ЛНГ-холестерину у теплокровної тварини, як-то людини.

Згідно з ще одною особливістю винаходу запропоновано застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі чи сольвату або сольвату такої солі та одної з інших сполук, описаних у цьому комбінаційному розділі, або її фармацевтично прийнятної солі чи сольвату або сольвату такої солі у виробництві медикаменту для застосування у лікуванні та/або профілактиці запальних станів у теплокровної тварини, як-то людини.

Згідно з ще одною особливістю винаходу запропоновано застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі чи сольвату або сольвату такої солі та одної з інших сполук, описаних у цьому комбінаційному розділі, або її фармацевтично прийнятної солі чи сольвату або сольвату такої солі у виробництві медикаменту для застосування у лікуванні та/або профілактиці хвороби Альцгеймера у теплокровної тварини, як-то людини.

Згідно з ще одною особливістю винаходу запропоновано застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі чи сольвату або сольвату такої солі та одної з інших сполук, описаних у цьому комбінаційному розділі, або її фармацевтично прийнятної солі чи сольвату або сольвату такої солі у виробництві медикаменту для застосування у лікуванні та/або профілактиці артеріосклерозу у теплокровної тварини, як-то людини.

Згідно з ще одною особливістю винаходу запропоновано застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі чи сольвату або сольвату такої солі та одної з інших сполук, описаних у цьому комбінаційному розділі, або її фармацевтично прийнятної солі чи сольвату або сольвату такої солі у виробництві медикаменту для застосування у лікуванні та/або профілактиці станів, асоційованих з необхідністю поліпшення функції ЛВГ у теплокровної тварини, як-то людини.

Згідно з наступним аспектом заявленого винаходу запропоновано комбіноване лікування, що полягає у застосуванні ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі чи сольвату або сольвату такої солі, як варіант, разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм, з одночасним, послідовним чи роздільним застосуванням ефективної кількості одної з інших сполук, описаних у цьому комбінаційному розділі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків, як варіант, разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм до теплокровної тварини, як-то людини, що має необхідність у такому терапевтичному лікуванні.

Приклади

Скорочення.

ДМФ N,N-диметилформамід

ДМСО диметилсульфоксид

EtOAc етилацетат

EtOH етанол

ВЕРХ високо-ефективна рідинна хроматографія

ЯМР ядерний магнітний резонанс

ТГФ тетрагідрофуран

УФ ультрафіолет

br широкий

bs широкий синглет

bt широкий триплет

d дублет

dd дублет дублетів

m мультиплет

q кuartет

s синглет

t триплет

Загальні експериментальні способи

У колонковій флеш-хроматографії застосовували колонку з нормально-фазовим силікагелем (0,040-0,063мм, Merck) або колонку з нормально-фазовим силікагелем 1ST Isolute@SPE. Очистку проводили на системі препаративної ВЕРХ Gilson з УФ-керуванням колектором фракцій, оснащений колонкою ACE C8 5мкм 250мм×20мм, або на системі препаративної ВЕРХ Waters, оснащений колонкою ACE CS 5мкм 250мм×50мм, або колонкою ACE C8 5мкм 250мм×20мм. Спектри ¹H ЯМР отримували на Varian Unity Plus, 400МГц, при 9,3 Т, оснащений 5мм переключуваним детектором з внутрішньою Х-катушкою, для розчини у CDCl₃ (залишковий CHCl₃ (δ_H 7,23чм⁻¹) як внутрішній стандарт) або ДМСО-4 (залишковий ДМСО (δ_H 2,50чм⁻¹) як внутрішній стандарт) при 300К. Хімічні зсуви надано у чм⁻¹. Мікрохвильове нагрівання проводили застосуванням одиничного вузла нагрівання у Smith Creator від Personal Chemistry, Uppsala, Sweden.

Синтез вихідних матеріалів та інтермедіатів

3-Хлор-4-фенілфуран-2,5-діон

До охолодженого льодом розчину фенілмалеїнового ангідриду (5,74ммоль, 1,0г) у тіонілхлорид (5,0мл) додавали краплями піридин (11,4ммоль, 0,9г). Реакційну суміш перемішували протягом 60 хвилин при 0 °С, а потім нагрівали до 75°C протягом 20 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та тіонілхлорид видаляли у вакуумі. Сирий залишок суспендували у толуолі (10мл), гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 10 хвилин, супроводжуючи фільтруванням гарячої суміші. Фільтрат концентрували, отримуючи 1,15г (96%) заголовної сполуки.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,05-8,00 (m, 2H), 7,59 - 7,51 (m, 3H).

3-Хлор-1-(2-метоксіетил)-4-феніл-1 Н-пірол-2,5-діон

Розчин 3-хлор-4-фенілфуран-2,5-діону (0,20ммоль, 42мг) та 2-метоксіетиламіну (0,20ммоль, 15мг) у льодяній оцтовій кислоті (1мл) нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 2 хвилин. Після охолодження розчинник випарювали під зменшеним тиском. Сирий продукт застосовували без очистки.

3-Хлор-4-феніл-1-(піридин-3-ілметил)-1Н-пірол-2,5-діон

Розчин 3-хлор-4-фенілфуран-2,5-діону (1,00ммоль, 209мг) та 3-(амінометил)-піридин (1,00ммоль, 26мг) у льодяній оцтовій кислоті (4мл) нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 120 °С протягом 2 хвилин. Після охолодження розчинник випарювали під зменшеним тиском. Сирий продукт застосовували без очистки.

3-Хлор-1-[4-(диметиламіно)бензил]-4-феніл-1Н-пірол-2,5-діон

До розчину 3-хлор-4-фенілфуран-2,5-діону (0,20ммоль, 42мг) та 4-диметиламінобензиламін дигідрохлориду (0,20ммоль, 45мг) у льодяній оцтовій кислоті (1мл) додавали триетиламін (0,40ммоль). Суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 2 хвилин. Після охолодження розчинник випарювали під зменшеним тиском. Реакційну суміш очищали за допомогою ВЕРХ (95% 0,1М амоній ацетатний буфер: 5% CH₃CN→100% CH₃CN).

3-Хлор-4-феніл-1-(піридин-2-ілметил)-1Н-пірол-2,5-діон

Розчин 3-хлор-4-фенілфуран-2,5-діону (0,20ммоль, 42мг) та 2-амінометил-піридин (0-20ммоль, 22мг) у льодяній оцтовій кислоті (1мл) нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 120 °С протягом 2 хвилин. Після охолодження розчинник випарювали під зменшеним тиском. Сирий продукт застосовували без очистки.

3-Хлор-1-(3-метоксипропіл)-4-феніл-1Н-пірол-2,5-діон

Розчин 3-хлор-4-фенілфуран-2,5-діон (0,20ммоль, 42мг) та 1-аміно-3-метоксипропану (0,20ммоль, 18мг) у льодяній оцтовій кислоті (1мл) нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 120 °С протягом 2 хвилин. Після охолодження розчинник випарювали під зменшеним тиском. Сирий продукт застосовували без очистки.

Метил 4-[(3-хлор-2,5-діоксо-4-феніл-2,5-дигідро-1Н-пірол-1-іл)метил]бензоат

Розчин 3-хлор-4-фенілфуран-2,5-діону (0,24ммоль, 50мг) та метил 4-(амінометил)бензоату (0,24ммоль, 40мг) у льодяній оцтовій кислоті (1мл) нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 2 хвилин. Після охолодження розчинник випарювали під зменшеним тиском. Сирий продукт застосовували без очистки.

3-Хлор-1-[2-(метилтіо)етил]-4-феніл-1Н-пірол-2,5-діон

Розчин 3-хлор-4-фенілфуран-2,5-діону (1,00ммоль, 209мг) та 2-аміноетил метил сульфід (1,00ммоль, 91мг) у льодяній оцтовій кислоті (2мл) нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 120 °С протягом 2 хвилин. Після охолодження розчинник випарювали під зменшеним тиском. Залишок розподіляли між водою та дихлорметаном. Органічну фазу випарювали та сирий продукт очищали за допомогою ВЕРХ (95% 0,1М амоній ацетатний буфер: 5% CH₃CN→100% CH₃CN), отримуючи 152мг (54%) заголовної сполуки.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,97-7,90 (m, 2B), 7,53-7,47 (m, 3H), 3,86 (t, J=6,3Гц, 2H), 2,78 (t, J=6,8Гц, 2H), 2,16 (s, 3H),

3-Гідрокси-4-феніл-1Н-пірол-2,5-діон

Отримано літературним способом: [C. S. Rooney, et al.; J. Med. Chem., Vol. 26 (1983) pp.700-714].

3-Хлор-4-феніл-1Н-пірол-2,5-діон

До суспензії 3-гідрокси-4-феніл-1Н-пірол-2,5-діону (25,0г, 0,13ммоль) у дихлорметані (600мл) в атмосфері азоту додавали ДМФ (36мл). Суспензію охолоджували до температури льоду та обробляли оксалілхлоридом (40,0г, 0,32ммоль). Реакційну суміш далі гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури додавали силікагель та реакційну суміш випарювали до сухого стану та флеш-хроматографували (гексан:EtOAc 30:20), Розтирання з дихлорметаном, фільтрування та сушка дали 17,6г (64%) заголовної сполуки.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,96-7,89 (m, 2H), 7,88-7,77 (bs, 1H), 7,55-7,45 (m, 311).

3-[(4-метоксифеніл)аміно]-4-феніл-1Н-пірол-2,5-діон

До розчину 3-хлор-4-феніл-1Н-пірол-2,5-діону (4,84ммоль, 1,0г) у сухому ДМФ (5мл) додавали 4-метоксіамін (4,87ммоль, 600мг) та реакційну суміш піддавали одновузлового мікрохвильовому нагріванню при 150°C, 15 хвилин, а потім 150°C, 10 хвилин. Розчинник випарювали, та сиру суміш розподіляли між дихлорметаном та водою. Органічну фазу сушили безводним натрій сульфатом, концентрували та залишок очищали на силікагелі (Гептан:EtOAc, 3:1→2:1), отримуючи 457мг (32%) заголовної сполуки.

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 10,62 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,09-6,99 (m, 3H), 6,87-6,83 (m, 2H), 6,65-6,60 (m, 2H), 6,52-6,47 (m, 2H), 3,58 (s, 3H).

3-Феніл-4-[[4-(трифлуорметокси)феніл]аміно]-1Н-пірол-2,5-діон

3-Хлор-4-феніл-1Н-пірол-2,5-діон (2,00ммоль, 415мг), 4-дифлуорметоксіанілін (2,00ммоль, 354мг) та триетиламін (2,00ммоль, 202мг) розчиняли у ДМФ (5мл). Суміш перемішували при 70 °С протягом 20 годин.

Після охолодження реакційну суміш фільтрували та очищали за допомогою ВЕРХ (95% 0,1М амоній ацетатний буфер: 5% CH₃CN→100% CH₃CN; отримуючи 320мг (46%) заголовної сполуки.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,22 (bs, 1H), 7,22-7,09 (m, 3H), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,91-6,85 (m, 2H), 6,69-6,63 (m, 2H)

трет-бутил [5-(бромметил)піридин-2-іл]карбамат

Отримано літературним способом: [WO 0066557 Linschoten, M. et al., Astrazeneca AB, Nov, 9,2000].

трет-бутил {5-[(3-хлор-2,5-діоксо-4-феніл-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл)метил]піридин-2-іл}карбамат

3-Хлор-4-феніл-1H-пірол-2,5-діон (1,55г, 7,47ммоль) розчиняли у ДМФ (25мл) в атмосфері азоту та охолоджували у льодяній бані. Додавали трет-бутил [5-(бромметил)піридин-2-іл]карбамат (2,14г, 7,46ммоль), супроводжуючи безводним калій карбонатом (1,03г, 7,47ммоль) та суміш перемішували протягом півтори годин, після чого баню для охолодження видаляли. Суміш перемішували для ще дві години та тоді нейтралізували 1% HCl. Воду (100мл) додавали та суміш екстрагували дихлорметаном 50мл×3). Екстракти поєднували, промивали водою (100мл×2), сушили магній сульфатом, фільтрували та випарювали. Сирий продукт (3,41г) застосовували без подальшої очистки.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,32 (d, J=2Гц, 1H), 7,92-7,89 (m, 3H), 7,83 (bs, 1H), 7,72 (dd, J=9,2Гц, 1H), 7,49-7,47 (m, 3H), 4,71 (s, 2H), 1,52 (s, 9H)

Приклади

Приклад 1

1-(2-метоксіетил)-3-[(4-метоксифеніл)аміно]-4-феніл-1H-пірол-2,5-діон

3-Хлор-1-(2-метоксіетил)-4-феніл-1H-пірол-2,5-діон (0,20ммоль, 53мг) та 4-метоксіанілін (0,48ммоль, 59мг) розчиняли у ДМФ (1мл). Суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 150°C протягом 5 хвилин. Після охолодження реакційну суміш очищали за допомогою ВЕРХ (95% 0,1М амоній ацетатний буфер: 5% CH₃CN→100% CH₃CN), отримуючи 15мг (21%) заголовної сполуки.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,27 (bs, 1H), 7,13-7,04 (m, 3H), 7,00-6,96 (m, 2H), 6,61-6,50 (m, 4H), 3,30 (t, J=5,6Гц, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,62 (t, J=5,6Гц, 2H), 3,36 (s, 3H).

Приклад 2

3-[[4-(Дифлуорметокси)феніл]аміно]-4-(2-метоксіетил)-4-феніл-1H-пірол-2,5-діон

3-Хлор-1-(2-метоксіетил)-4-ілфеніл-1H-пірол-2,5-діон (0,13ммоль, 36мг) та 4-дифлуорметоксіанілін (0,28ммоль, 45мг) розчиняли у ДМФ (1мл). Суміш гріли у мікрохвильовому реакторі при 150°C протягом 20м. Після охолодження реакційну суміш очищали за допомогою ВЕРХ (95% 0,1М амоній ацетатний буфер 5% CH₃CN→100% CH₃CN), отримуючи 13мг (24%) заголовної сполуки.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,25 (bs, 1H), 7,19-7,08 (m, 3H), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,81-6,75 (m, 2H), 6,66-6,60 (m, 2H), 6,36 (t, J=7,4Гц, 1H), 3,83 (t, J=5,7Гц, 2H), 3,63 (t, J=5,7Гц, 2H), 3,38 (s, 3H)

Приклад 3

N-(4-[[2,5-Дигідро-1(2-метоксіетил)-2,5-діоксо-4-феніл-1H-пірол-3-іл]аміно]феніл)-ацетамід

3-Хлор-1-(2-метоксіетил)-4-феніл-1H-пірол-2,5-діон (0,26ммоль, 70мг) та 4-аміноацетанлід (0,53ммоль, 79мг) розчиняли у сухому CH₃CN (2мл) та реакційну суміш піддавали двічі одноузловому мікрохвильовому нагріванню при 140°C протягом 10 хвилин. Воду 0,3мл додавали та реакційну суміш очищали застосуванням ВЕРХ (57% 0,1М амоній ацетатний буфер 43% CH₃CN→100% CH₃CN, 20мл/хвилину), отримуючи 45мг (45%) заголовної сполуки.

¹H ЯМР (400МГц, CD₃CN) δ 8,17 (bs, 1H), 7,78 (bs, 1H), 7,24-7,09 (m, 5H), 7,04-7,00 (m, 2H), 6,73-6,68 (m, 2H), 3,73 (t, J=5,7Гц, 2H), 3,59 (t, J=5,7Гц, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

Приклад 4

1-(2-метоксіетил)-3-[[4(метилтіо)феніл]аміно]-4-феніл-1H-пірол-2,5-діон

3-Хлор-1-(2-метоксіетил)-4-феніл-1H-пірол-2,5-діон (0,26ммоль, 70мг) та 4-(метилтіо)анілін (0,53ммоль, 73мг) розчиняли у сухому CH₃CN (2мл) та реакційну суміш далі піддавали одноузловому мікрохвильовому нагріванню при 140°C протягом 10 хвилин, 140°C протягом 10 хвилин, та 140°C протягом 20 хвилин. Воду 0,3мл додавали та і реакційну суміш очищали застосуванням ВЕРХ (57% 0,1М амоній ацетатний буфер: 43% CH₃CN→100% CH₃CN, 20мл/хвилину), отримуючи 49мг (50%) заголовної сполуки.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,22 (bs, 1H), 7,19-7,10 (m, 3H), 7,06-7,00 (m, 2H), 6,95-6,90 (m, 2H), 6,58-6,53 (m, 2H), 3,82 (t, J=5,6Гц, 2H), 3,63 (t, J=5,6Гц, 2H), 3,3S (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Приклад 5

3-[(2-Ацетил-5-бензофураніл)аміно]-1-(2-метоксіетил)-4-феніл-1H-пірол-2,5-діон

3-Хлор-2-(2-метоксіетил)-4-феніл-1H-пірол-2,5-діон (0,26ммоль, 70мг) та 1-(5-амінобензофуран-2-іл)етан-1-он (0,53ммоль, 92мг) розчиняли у сухому CH₃CN (2мл) та реакційну суміш піддавали одноузловому мікрохвильовому нагріванню при 150°C протягом 15 хвилин та очищали на SiO₂ (EtOAc:гептан, 1:1), отримуючи 18мг (15%) заголовної сполуки.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,53 (bs, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,24-7,09 (m, 5H), 7,06 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 3,98 (t, J=5,6Гц, 2H), 3,78 (t, J=5,6Гц, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).

Приклад 6

1-(2-метоксіетил)-3-[[4-морфолін-4-ілфеніл]аміно]-4-феніл-1H-пірол-2,5-діон

3-Хлор-1-(2-метоксіетил)-4-феніл-1H-пірол-2,5-діон (0,26ммоль, 70мг) та 4-морфоліноанілін (0,53ммоль, 94мг) розчиняли у сухому CH₃CN (2мл) та реакційну суміш піддавали одноузловому мікрохвильовому

нагріванню при 130°C протягом 10 хвилин та очищали на SiO_2 (EtOAc :гептан, 1:1), отримуючи 96мг (89%) заголовної сполуки.

^1H ЯМР (400МГц, CD_3CN) δ 7,73 (bs, 1H), 7,17-7,04 (m, 3H), 6,98-6,93 (m, 2H), 6,70- 6,64 (m, 2H), 6,59-6,54 (m, 2H), 3,75-3,70 (m, 6H), 3,58 (t, $J=5,6\text{Гц}$, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,98-2,95 (m, 4H).

Приклад 7

3-[(4-морфолін-4-ілфеніл)аміно]-4-феніл-1-(піридин-3-ілметил)-1H-пірол-2,5-діон

4-морфоліноанілін (0,94ммоль, 178мг) розчиняли у сухому CH_3CN (2мл), додавали до сирого 3-хлор-4-феніл-1-(піридин-3-ілметил)-1H-пірол-2,5-діону (0,47ммоль, 140мг) та реакційну суміш піддавали одноузловому мікрохвильовому нагріванню при 130°C протягом 10 хвилин. Додавали 0,3мл води та реакційну суміш очищали застосуванням ВЕРХ (57% 0,1М амоній ацетатний буфер 43% $\text{CH}_3\text{CN} \rightarrow 100\% \text{CH}_3\text{CN}$, 20 мл/хвилину), отримуючи 56мг (27%) заголовної сполуки.

^1H ЯМР (400МГц, CD_3CN) δ 8,63 (d, 1H), 8,51 (dd, 1H), 7,81-7,73 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,99-6,93 (m, 2H), 6,69-6,64 (m, 2H), 6,59-6,53 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,74 (t, $J=4,8\text{Гц}$, 4H), 2,97 (t, $J=4,8\text{Гц}$, 4H).

Приклад 8

3-[(2-Ацетил-5-бромфураніл)аміно]-4-феніл-1-(піридин-3-ілметил)-1H-пірол-2,5-діон

1-(5-Амінобензо[b]фуран-2-іл)етан-1-он (0,94ммоль, 164мг) розчиняли у сухому CH_3CN (2мл) додавали до сирого 3-хлор-4-феніл-1-(піридин-3-ілметил)-1H-пірол-2,5-діону (0,47ммоль, 140мг) та реакційну суміш піддавали одноузловому мікрохвильовому нагріванню при 130°C протягом 10 хвилин. Додавали 0,3мл води та реакційну суміш очищали застосуванням ВЕРХ (57% 0,1М амоній ацетатний буфер: 43% $\text{CH}_3\text{CN} \rightarrow 100\% \text{CH}_3\text{CN}$, 20мл/хвилину), отримуючи 15мг (7%) заголовної сполуки.

^1H ЯМР (400МГц, CD_3CN) δ 8,64 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,01 (bs, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,08-6,93 (m, 7H), 4,77 (s, 2H), 2,50 (s, 3H).

Приклад 9

3-Феніл-1-(піридин-3-іл метил)-4-[[4-(трифлуорметокси)феніл]аміно]-1H-пірол-2,5-діон

4-(Трифлуорметокси)анілін (0,94ммоль, 177мг) розчиняли у сухому CH_3CN (2мл), додавали до сирого 3-хлор-4-феніл-1-(піридин-3-ілметил)-1H-пірол-2,5-діону (0,47ммоль, 140мг) та реакційну суміш далі піддавали одноузловому мікрохвильовому нагріванню при 140°C протягом 20 хвилин, 140°C протягом 120 хвилин, та 140°C протягом 120 хвилин. Додавали 0,3мл води та реакційну суміш очищали застосуванням ВЕРХ (57% 0,1М амоній ацетатний буфер: 43% $\text{CH}_3\text{CN} \rightarrow 100\% \text{CH}_3\text{CN}$, 20мл/хвилину), отримуючи 92мг (45%) заголовної сполуки.

^1H ЯМР (400МГц, CD_3CN) δ 8,63 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 7,95 (bs, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,19-7,08 (m, 3H), 7,01-6,95 (m, 2H), 6,94-6,88 (m, 2H), 6,84-7,78 (a, 2H), 4,77 (s, 2H).

Приклад 10

3-[(4-метоксифеніл)аміно]-4-феніл-1-(піридин-3-ілметил)-1H-пірол-2,5-діон

До розчину 3-хлор-4-феніл-1-(піридин-3-ілметил)-1H-пірол-2,5-діону (0,50ммоль, 149мг) у диметилформаміді (1мл) додавали 4-метоксіанілін (1,10ммоль, 135мг). Суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 150°C протягом 5 хвилин. Після охолодження реакційну суміш очищали за допомогою ВЕРХ (95% 0,1М амоній ацетатний буфер: 5% $\text{CH}_3\text{CN} \rightarrow 100\% \text{CH}_3\text{CN}$), отримуючи 77мг (40%) заголовної сполуки.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,71 (d, $J=1,8\text{Гц}$, 1H), 8,54 (dd, $J_1=4,7\text{Гц}$, $J_2=1,6\text{Гц}$, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,35 (bs, 1H), 7,26 (dd, $J_1=7,8\text{Гц}$, $J_2=4,7\text{Гц}$, 1H), 7,15-7,05 (m, 3H), 6,98-6,94 (m, 2H), 6,62-6,50 (m, 4H), 4,78 (s, 2H), 3,68 (s, 3H).

Приклад 11

3-Аміно-4-феніл-1-(піридин-3-ілметил)-1H-пірол-2,5-діон

До розчину 3-хлор-4-феніл-1-(піридин-3-ілметил)-1H-пірол-2,5-діону (0,25ммоль, 75мг) у ДМФ (0,5мл) додавали анілін (0,55ммоль, 51мг). Суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 150°C протягом 5 хвилин. Після охолодження реакційну суміш очищали за допомогою ВЕРХ (95% 0,1М амоній ацетатний буфер: 5% $\text{CH}_3\text{CN} \rightarrow 100\% \text{CH}_3\text{CN}$), отримуючи 38мг (43%) заголовної сполуки.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,72 (bs, 1H), 8,54 (d, br, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,47 (bs, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,17-7,06 (m, 3H), 7,04-6,93 (m, 5H), 6,66-6,60 (m, 2H), 4,79 (s, 2H).

Приклад 12

3-[[4-(Дифлуорметокси)феніл]аміно]-4-феніл-1-(піридин-3-ілметил)-1H-пірол-2,5-діон

4-(Дифлуорметокси)амін (0,94ммоль, 149мг) розчиняли у сухому CH_3CN (23мл) додавали до сирого 3-хлор-4-феніл-1-(піридин-3-ілметил)-1H-пірол-2,5-діону (0,39ммоль, 115мг) та реакційну суміш піддавали одноузловому мікрохвильовому нагріванню при 140°C одну годину. Реакційну суміш очищали ВЕРХ (57% 0,1М амоній ацетатний буфер: 43% $\text{CH}_3\text{CN} \rightarrow 100\% \text{OH}_3\text{CN}$, 20мл/хвилину), отримуючи 122мг (75%) заголовної сполуки.

^1H ЯМР (400МГц, CD_3CN) δ 8,63 (d, 1H), 8,51 (dd, 1H), 7,92 (bs, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,20-7,07 (m, 3H), 7,00-6,94 (m, 2H), 6,78 (s, 4H), 6,59 (t, $J=74,1\text{Гц}$, 1H), 4,76 (s, 2H).

Приклад 13

1-[4-(диметиламіно)бензил]-3-[(метокси)феніл]аміно}-4-феніл-1H-пірол-2,5-діон

3-хлор-1-[4-(диметиламіно)бензил]-4-феніл-1H-пірол-2,5-діон (0,20ммоль, 68мг) та 4-метоксіамін (0,48ммоль, 59мг) розчиняли у ДМФ (1мл). Суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 150°C протягом 5

хвилин. Після охолодження реакційну суміш очищали за допомогою ВЕРХ (95% СОМ амоній ацетатний буфер: 5% $\text{CH}_3\text{CN} \rightarrow 100\% \text{CH}_3\text{CN}$), отримуючи 11мг (13%) заголовної сполуки.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,38-7,34 (m, 2H), 7,15 (bs, 1H), 7,13-7,04 (m, 3H), 6,97 (m, 2H), 6,70 (d, 2H), 6,60-6,5 l(m, 4H), 4,67 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,93 (s, 6H).

Приклад 14

3-[(4-метоксифеніл)аміно]-4-феніл-1-(піридин-4-ілметил)-1H-пірол-2,5-діон

Суміш 3-[(4-метоксифеніл)аміно]-4-феніл-1H-пірол-2,5-діону (0,50ммоль, 147мг), 4-гідроксиметилпіридину (0,75ммоль, 82мг), діетил азодикарбоксилату (0,75ммоль, 131мг) та трифенілфосфіну (0,75ммоль, 197мг) у сухому ТГФ (2мл) нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 5 хвилин. Після охолодження реакційну суміш очищали за допомогою ВЕРХ (95% 0,1М амоній ацетатний буфер: 5% $\text{CH}_3\text{CN} \rightarrow 100\% \text{CH}_3\text{CN}$), отримуючи 56мг (29%) заголовної сполуки.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,59 (bs, 2H), 7,35-7,29 (m, br, 2H), 7,25 (s, br, 1H), 7,17-7,06 (m, 3H), 7,01-6,96 (m, 2H), 6,63-6,53 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 3,70 (s, 3H).

Приклад 15

3-[(4-метоксифеніл)аміно]-4-феніл-1-(піридин-2-іл метил)-1H-пірол-2,5-діон

3-хлор-4-феніл-1-(піридин-2-ілметил)-1H-пірол-2,5-діон (2,39ммоль, 714мг) та 4-метоксіанілін (5,26ммоль, 648мг) розчиняли у ДМФ (4мл). Суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 150°C протягом 5 хвилин. Після охолодження реакційну суміш очищали за допомогою ВЕРХ (95% 0,1М амоній ацетатний буфер: 5% $\text{CH}_3\text{CN} \rightarrow 100\% \text{CH}_3\text{CN}$), отримуючи 710мг (77%) заголовної сполуки.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 8,60-8,57 (m, 1H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,24 (bs, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,13-7,05 (m, 3H), 7,04-6,99 (m, 2H), 6,64-6,53 (m, 4H), 4,95 (s, 2H), 3,70 (s, 3H).

Приклад 16

3-[(4-метоксифеніл)аміно]-3-метоксипропіл)-4-феніл-1H-пірол-2,5-діон

3-хлор-1-(3-метоксипропіл)-4-феніл-1H-пірол-2,5-діон (0,20ммоль, 56мг) та 4-метоксіанілін (0,48ммоль, 59мг) розчиняли у ДМФ (1мл). Суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 150°C протягом 5 хвилин. Після охолодження реакційну суміш очищали за допомогою ВЕРХ (95% 0,1М амоній ацетатний буфер: 5% $\text{CH}_3\text{CN} \rightarrow 100\% \text{CH}_3\text{CN}$), отримуючи 11мг (15%) заголовної сполуки.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,17 (bs, 1H), 7,14-7,05 (m, 3H), 7,01-6,95 (m, 2H), 6,63-6,52 (m, 4H), 3,71 (t, J=7,0Гц, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,45 (t, J=6,2Гц, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,94 (m, 2H).

Приклад 17

Метил 4-({3-[(4-метоксифеніл)аміно]-2,5-діоксо-4-феніл-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл)метил}бензоат

Метил 4-[(3-хлор-2,5-діоксо-4-феніл-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл)метил]бензоат (0,24ммоль, 85мг), 4-метоксіамін (0,26ммоль, 33мг) та триетиламін (0,29ммоль, 29мг) розчиняли у ДМФ (1мл). Суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 150°C протягом 5 хвилин. Після охолодження реакційну суміш очищали за допомогою ВЕРХ (95% 0,1М амоній ацетатний буфер: 5% $\text{CH}_3\text{CN} \rightarrow 100\% \text{CH}_3\text{CN}$), отримуючи 32мг (30%) заголовної сполуки.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,03-7,99 (m, 2H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,21 (bs, 1H), 7,16-7,05 (m, 3H), 7,01-6,95 (m, 2H), 6,62-6,52 (m, 4H), 4,31 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,69 (s, 3H).

Приклад 18

3-[(4-метоксифеніл)аміно]-1-[2-(метилтіо)етил]-4-феніл-1H-пірол-2,5-діон

3-хлор-1-[2-(метилтіо)етил]-4-феніл-1H-пірол-2,5-діон (0,40ммоль, 113мг) та 4-метоксіанілін (0,88ммоль, 109мг) розчиняли у диметилформаміді (1мл). Суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 150°C протягом 10 хвилин. Після охолодження розчинник випарювали під зменшеним тиском. Залишок розподіляли між водою та CH_2Cl_2 . Органічну фазу випарювали та очищали флеш-хроматографією застосуванням попередньо упакованої силікагелевої колонки. Потрібний продукт елювали сумішшю гептан/ЕтОАс 2:1. Вихід 118мг (80%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,26 (bs, 1H), 7,15-7,06 (m, 3H), 7,01-6,96 (m, 2H), 6,63-6,52 (m, 4H), 3,83 (t, J=7,0Гц, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,79 (t, J=7,0Гц, 2H), 2,18 (s, 3H)

Приклад 19

3-[(4-метоксифеніл)аміно]-4-феніл-1-(3,3,3-трифлуорпропіл)-1H-пірол-2,5-діон

До розчину 3-[(4-метоксифеніл)аміно]-4-феніл-1H-пірол-2,5-діону (0,17ммоль, 50мг), 3,3,3-трифлуорпропан-1-олу (0,19ммоль, 21мг), діетил азодикарбоксилату (0,19ммоль, 33мг) у сухому ТГФ (1мл) додавали трифенілфосфін (0,19ммоль, 1,49мг) у сухому ТГФ (1мл). Суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 130°C протягом 6 хвилин. Після охолодження реакційну суміш очищали за допомогою ВЕРХ (95% 0,1М амоній ацетатний буфер: 5% $\text{CH}_3\text{CN} \rightarrow 100\% \text{CH}_3\text{CN}$), отримуючи 51мг (77%) заголовної сполуки.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,27 {bs, 1H), 7,17-7,06 (m, 3H), 7,00-6,95 (m, 2H), 6,64-6,55 (m, 4H), 3,89 (t, J=7,3Гц, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,61-2,48 (m, 2H).

Приклад 20

1-(3-Фурилметил)-3-[(4-метоксифеніл)аміно]-4-феніл-1H-пірол-2,5-діон

До розчину 3-[(4-метоксифеніл)аміно]-4-феніл-1H-пірол-2,5-діону (0,47ммоль, 50мг), 3-фуранметанолу (0,19ммоль, 18мг), діетил азодикарбоксилату (0,19ммоль, 33мг) у сухому ТГФ (1мл) додавали трифенілфосфін (0,19ммоль, 49мг) у сухому ТГФ (1мл). Суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 130°C протягом 6 хвилин. Після охолодження реакційну суміш очищали за допомогою ВЕРХ (95% 0,1М амоній ацетатний буфер:

5% CH₃CN→100% CH₃CN), отримуючи 17мг (27%) заголовної сполуки.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,61 (bs, 1H), 7,35 (bs, 1H), 7,16 (bs, 1H), 7,15-7,05 (m, 3H), 7,00-6,95 (m, 2H), 6,62-6,51 (m, 4H), 6,48 (bs, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,69 (s, 3H).

Приклад 21

3-[(4-метоксифеніл)аміно]-4-феніл-1-(2,2,2-трифлуоретил)-1H-пірол-2,5-діон

Розчин 3-[(4-метоксифеніл)аміно]-4-феніл-1H-пірол-2,5-діону (2,11ммоль, 620мг), діетил азодикарбоксилату (2,11ммоль, 367мг) та трифенілфосфіну (211ммоль, 553мг) у сухому ТГФ (2мл) отримували у герметичній реакційній посудині. 2,2,2-трифлуоретанол (2,11ммоль, 211мг) додавали. Суміш перемішували при 40°C протягом 19 годин. Ацетонітрил додавали, доки не осаджувалося трохи трифенілфосфін оксиду. Реакційну суміш фільтрували та очищали за допомогою ВЕРХ (95% 0,1М амоній ацетатний буфер 5% CH₃CN→100% CH₃CN), отримуючи 260мг (33%) заголовної сполуки.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,30 (bs, 1H), 7,18-7,06 (m, 3H), 7,01-6,96 (m, 2H), 6-64-6,52 (m, 4H), 4,23 (q, J=8,3Гц, 2H)₃, 3,70 (s, 3H).

Приклад 22

3-[(4-метоксифеніл)аміно]-1-[(5 метилізоксазол-3-іл)метил]-4-феніл-1H-пірол-2,5-діон

До розчину 3-(4-метоксифеніл)аміно]-4-феніл-1H-пірол-2,5-діон (0,17ммоль, 50мг), 5-метилізоксазол-3-метанолу (0,19ммоль, 21мг) та діетил азодикарбоксилату (0,19ммоль, 33мг) у сухому ТГФ (1мл) додавали трифенілфосфін (0,19ммоль, 49мг) у сухому ТГФ (1мл). Суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 130°C протягом 6 хвилин. Після охолодження реакційну суміш очищали за допомогою ВЕРХ (95% 0,1М амоній ацетатний буфер: 5% CH₃CN→100% CH₃CN), отримуючи 14мг (21%) заголовної сполуки.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,23 (bs, 1H), 7,16-7,06 (m, 3H), 7,01-6,96 (m, 2H), 6,63-6,53 (m, 4H), 6,03 (d, J=0,7Гц, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,39 (d, J=6,7Гц, 3H).

Приклад 23

Етил {3-[(4-метоксифеніл)аміно]-2,5-діоксо-4-феніл-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл}ацетат

До розчину 3-[(4-метоксифеніл)аміно]-4-феніл-1H-пірол-2,5-діону (0,34ммоль, 100мг) у сухому ТГФ (1,0мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі додавали етил гліколят (0,34ммоль, 35мг). Реакційну суміш охолоджували до 0°C та додавали трибутилфосфін (0,17ммоль, 34мг), а потім 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин (0,36ммоль, 84мг). Після перемішування при 0°C протягом 10 хвилин., реакційну суміш доводили до кімнатної температури та перемішування продовжували протягом 26 годин. Реакційну суміш розбавляли сумішшю CH₃CN:вода 1:1 (2мл) та очищали застосуванням ВЕРХ (95% 0,1М амоній ацетатний буфер: 5% CH₃CN→100% CH₃CN, 38,5мм, 25мл/хвилину), отримуючи 53мг (41%) заголовної сполуки.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,22- 7,17 (bs, 1H), 7,15-7,05 (m, 3H), 7,01-6,96 (m, 2H), 6,63-6,52 (m, 4H), 4,36 (s, 2H), 4,24 (q, J=7,1Гц, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,30 (t, J=7,1Гц, 3H).

Приклад 24

3-феніл-1-(2,2,2-трифлуоретил)-{[4-(трифлуорметокси)феніл]аміно}-1H-пірол-2,5-діон

Суміш 3-феніл-4-{[4-(трифлуорметокси)феніл]аміно}-1H-пірол-2,5-діону (0,63ммоль, 220мг), діетил азодикарбоксилату (0,70ммоль, 121мг) та трифенілфосфіну (0,70ммоль, 182мг) у сухому ТГФ (4мл) отримували у герметичній реакційній посудині. 2,2,2-трифлуоретанол (0,70ммоль, 70мг) додавали. Суміш спершу перемішували при кімнатній температурі, протягом 3 діб, тоді при 40°C протягом 2 годин та кінцево при 100°C протягом 30мм. у мікрохвильовому реакторі. Реакційну суміш фільтрували та очищали за допомогою ВЕРХ (95% 0,1М амоній ацетатний буфер: 5% CH₃CN→100% CH₃CN), отримуючи 7мг (3%) заголовної сполуки.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,45 (s, br, 1H), 7,22-7,09 (m, 3H), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,92-6,84 (m, 2H), 6,70-6,65 (m, 2H), 4,24 (q, J=8,6Гц, 2H).

Приклад 25

1-[(6-Амінопіридин-3-іл)метил]-3-[(4-метоксифеніл)аміно]-4-феніл-1H-пірол-2,5-діон

До розчину трет-бутил {5-[(3-хлор-2,5-діоксо-4-феніл-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл)метил]піридин-2-іл}карбамату (0,86ммоль, 357мг) у сухому ДМФ (1,0мл) додавали 4-метоксіанілін (0,96ммоль, 118мг) та безводний калій карбонат (0,96ммоль, 133мг) та реакційну суміш піддавали одновузловому мікрохвильовому нагріванню при 150°C протягом 15 хвилин. Реакційну суміш очищали застосуванням ВЕРХ (95% 0,1М амоній ацетатний буфер: 5% CH₃CN→5% 0,1М амоній ацетатний буфер: 95% CH₃CN, 10 хвилин., 25мл/хвилину.), отримуючи 102мг (29%) заголовної сполуки.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 7,62 (dd, J=8,6Гц, 1=2,3Гц, 1H), 7,21 (bs, 1H), 7,15-7,04 (m, 3H), 5,98-6,93 (m, 2H), 6,62-6,49 (m, 5H), 4,62 (s, 2H), 3,69 (s, 3H).

Приклад 26

1-[(6-Амінопіридин-3-іл)метил]-3-[(4-(дифлуорметокси)феніл)аміно]-4-феніл-1H-пірол-2,5-діон

Суміш трет-бутил {5-[(3-хлор-2,5-діоксо-4-феніл-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл)метил]піридин-2-іл} карбамату (0,70г, 1,7ммоль) та 4-(дифлуорметокси)-аніліну (0,54г, 3,4ммоль) у ДМФ (4мл) нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 150°C протягом 8 хвилин. Розчинник випарювали та залишок очищали на колонці (Isolute® SI, 10г/70мл), застосуванням CH₂Cl₂, а тоді CH₃OH/CH₂Cl₂ (1:99, 2:98 та тоді 5:95) як елюенту, отримуючи 0,4г (54%) заголовної сполуки.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,99 (bs, 1H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,14-7,04 (m, 3H), 6,91 (d, J =8Гц, 2H), 6,78 (d, J=8Гц, 1H), 6,72 (d, J=9Гц, 2H), 6,63 (d, J=9Гц, 2H), 6,33 (t, J=74Гц, 1H), 4,60 (s, 2H).

Приклад 27.

1-[(6-Амінопіридин-3-іл)метил]-3-[(4-морфолін-4-ілфеніл)аміно]-4-феніл-1Н-пірол-1-2,5-діон

Суміш трет-бутил {5-[(3-хлор-2,5-діоксо-4-феніл-2,5-дигідро-1Н-пірол-1-іл)метил]піридин-2-іл}карбамату (0,85г, 2,06ммоль) та 4-морфоліноаміну (0,73г, 4,12ммоль) у ДМФ (4мл) нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 150°C протягом 10 хвилин. Препаративна ВЕРХ (С18, 50×250мм, 60% 0,1М амоній ацетатний буфер: 40% CH₃CN→100% CH₃CN) дала 039г (42%) заголовної сполуки.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,14 (bs, 1H), 7,55 (dd, J=S, 2Гц, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 3H), 6,95 (dd, J=8,2Гц, 2H), 6,57-6,51 (m, 4H), 6,44 (d, J=8Гц, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,62-4,53 (br, 2H), 3,81-3,79 (m, 4H), 3,01-2,98 (m, 4H).

Біологічна активність

Аналіз коактиваторного поповнення

Домен зв'язування ліганду (ДЗЛ) ХРПальфа (амінокислоти 205-447) та ХРПбета (амінокислот 216-461) людини отримували рекомбінантними способами у E coli. Фрагмент коактиватору-1 стероїдного рецептору людини (КСР-1) отримували як синтетичний пептид. Анти-6His-антитіло, сполучене з європієм (Eu³⁺), застосовували для розпізнавання His-закінчення на ХРП-ДЗЛ та алофікоціанін (АФЦ), сполучений зі стрептавідином, застосовували для розпізнавання біотинізованого КСР-1. Агоніст зв'язування з ХРПальфа або ХРПбета посилює афінитет ХРП стосовно КСР-1 та тим приводить Eu³⁺ та АФЦ у сполучення. Eu³⁺ збуджується при 337нм та випромінює світло при 620нм. Ця емісія при сполученні, збуджує АФЦ для випромінювання світла при 665нм.

Планшети для розбавлення зі сполуками у ДМСО далі розбавляли у буфері {20мМ [Трис(гідроксиметил)амінометан] рН 7,5, 0,125% CHAPS {3-[(3-холамідопропіл)диметиламіноніо]-1-пропансульфонат}, 2мМ ДТТ (Дитіотреїтол) та 0,05% BSA (альбумін бичачої сироватки)} для зменшення концентрації ДМСО з 0,5мл до 13,5мл. До цього додавали 6мл суміші для аналізу та планшети (384-коміркові V-жолобкові планшети) інкубували при кімнатній температурі протягом 60-80 хвилин. Суміш для аналізу має наступні кінцеві концентрації: суміш ХРПальфа: 0,06мкг/мл міченого Eu анти-6xHis-Ab, 1,15мкг/мл Стрептавідин АФЦ, 30нМ пептид КСР-1 та 0,9мкг/мл ХРПальфа у буфері, та суміш ХРПбета: 0,06мкг/мл міченого Eu анти-6xHis-Ab, 1,15мкг/мл Стрептавідин АФЦ, 90нМ пептид КСР-1 та 0,2мкг/мл ХРПбета у буфері. Розділені у часі зчитування флуоресценції були надані у зчитувачі Wallac Victor при 665нм, а потім зчитування при 615нм. ХРП ліганд, 22-R Гідроксихолестерин при 50мкМ застосовували як 100% контроль.

Аналіз трансактивації

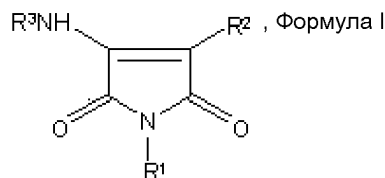
Експресійні вектори отримували вставкою домену зв'язування ліганду кДНК (комплементарна ДНК) ХРПальфа (амінокислота 205-447) та ХРПбета (амінокислота 216-461) людини у рамці з, 3' стосовно GAI-4-домену зв'язування фактору транскрипції ДНК дріжджів та ядерного сигналу локалізації від Т-антигену вірусу поліоми в евкаріотному експресійному векторі рSG5 (Stratagene). Утворені експресійні вектори рSGGAL-ХРПальфа та рSGGAL-ХРПбета застосовували в експериментах котрансфекції разом з репортерною люциферазною плазмідною рGL3, що містить мінімальний промотор SV40 та п'ять копій сайтів розпізнавання UAS GAL4. 2,5мкг рSGGAL-ХРПальфа або бета були змішані з 25мкг рGL3 5xUAS та 22,5мкг рBluscript у 0,95мл охолодженого PBS, що вмістить приблизно 4-9 мілї клітин остеосаркоми U2/OS. Після п'яти хвилин інкубації на льоді суміш клітини/ДНК було електропоровано у кюветі 0,4см при 960мкФ. 230 V застосуванням електропоратора BioRad та розбавлено до 0,32 мілї клітин/мл у повному середовищі МДСІ (модифіковане Дюльбекко середовище Ігла) (Gibco 31966-021). Клітини від принаймні двох електропорацій об'єднували для запобігання варіації між різними електропораціями, 25мл розбавлених електропорованих клітин засівали на 384-коміркові планшети (0,8×10⁴ клітини/комірку) та клітинам давали прилипати протягом 2 годин при 37°C, 5% CO₂ в інкубаторі культивування клітин. Планшети для розбавлення зі сполуками у ДМСО далі розбавляли МДСІ без фенол-червоного (Gibco 11880-028), з вмістом 10% СЗТ (сироватка зародка теляти), 1% ПЕСТ (Пеніцилін-Стрептоміцин), 20мМ Гепес, 2мМ L-Глутамін та 0,36% Глюкоза (2,5мл-97,5мл) для зменшення концентрації ДМСО. 7мл цього додавали до електропорованих клітин у 384-коміркових планшетах та інкубацію продовжували протягом 48 годин в інкубаторі культивування клітини, після чого клітини лізували додаванням 32мкл/комірку субстрату люциферази LacLite. Люциферазну активність вимірювали застосуванням протоколу "Luminescence 384 protocol" у зчитувачі Wallac Victor після 15 хвилин, інкубації при кімнатній температурі. ХРП ліганд, TularikT0901317, при 1мкМ застосовували як 100% контроль.

Сполуки формули I мають ЕК₅₀ менше мкмоль/л для ХРПальфа та/або бета у аналізах коактиваторного поповнення та/або аналізах репортерних генів, наприклад, сполуки з прикладів 13 та 22 мали ЕК₅₀ 0,15мкмоль/л та 0,11мкмоль/л в аналізах коактиваторного поповнення, відповідно.

На додаток, сполуки заявленого винаходу виявляють поліпшені фізичні та/або хімічні та/або властивості МЛФК (метаболізм ліків та фармакокінетика), наприклад, вони виявляють поліпшену метаболічну стабільність in vitro, та/або виявляють сприятливу фармакологічну дію in vivo. Сполуки також мають багатообіцяючий токсикологічний профіль.

Формула винаходу

1. Сполука формули I



де:

Р¹ вибирають з групи: феніл(1-4C)алкіл, де феніл, як варіант, заміщено замісником з групи: (1-4C)алкоксикарбоніл або NR^aR^b, де R^a та R^b незалежно представляють Н або (1-4C)алкіл; гетероарил(1-4C)алкіл, де гетероарил, як варіант, заміщено замісником з групи: (1-4C)алкіл або NR^aR^b, де R^a та R^b незалежно представляють Н або (1-4C)алкіл; або (1-4C)алкіл, який, як варіант, заміщено одним або більше з групи: флуор, (1-4C)алкоксикарбоніл, (1-3C)алкілтіо або (1-3C)алкоксил, що, як варіант, заміщено одним або більше флуором;

Р² - феніл;

Р³ вибирають з групи: феніл, індоліл або бензофураніл, кожний з яких, як варіант, заміщено одним чи більше з групи: (1-3C)алканоліл, (1-3C)алкоксил, що, як варіант, заміщено одним або більше флуором; (1-3C)алкілтіо; або група формули NR^aR^b, де R^a та R^b незалежно представляють Н, (1-3C)алкіл або (1-3C)алканоліл, або R^a та R^b разом з атомом нітрогену, до котрого вони приєднані, представляють морфоліногрупу;

або її фармацевтично прийнятна сіль чи сольват або сольват такої солі.

2. Сполука за п. 1, де Р¹ вибирають з групи: 2-метоксіетил, 2-метилтіоетил, 2,2,2-трифлуоретил, 3-метоксипропіл, 3,3,3-трифлуорпропіл, етоксикарбонілметил, 4-N,N-диметиламінобензил, 4-метоксикарбонілбензил, 2-піридилметил, 3-піридилметил, 4-піридилметил, 6-аміно-3-піридилметил, 3-фурилметил або (5-метилізоксазол-3-іл)метил.

3. Сполука за п. 1 або п. 2, де Р³ вибирають з групи: феніл, 4-метоксифеніл, 4-метилтіофеніл, 4-морфолінофеніл, 4-ацетиламінофеніл, 4-трифлуорметоксифеніл, 4-дифлуорметоксифеніл або 2-ацетил-5-бензофураніл.

4. Сполука за п. 1, де Р¹ вибирають з групи: 2-метоксіетил, 2,2,2-трифлуоретил, 3,3,3-трифлуорпропіл, 3-метоксипропіл, етоксикарбонілметил, 2-піридилметил, 3-піридилметил, 4-піридилметил, 6-аміно-3-піридилметил або (5-метилізоксазол-3-іл)метил;

Р²-феніл;

Р³ вибирають з групи: феніл, 4-метоксифеніл, 4-ацетиламінофеніл, 4-дифлуорметоксифеніл або 4-морфолінофеніл.

5. Сполука за п. 1, де Р¹ вибирають з групи: 2-метоксіетил, 6-аміно-3-піридилметил, 3-піридилметил або 2,2,2-трифлуоретил;

Р² - феніл; а

Р³ вибирають з групи: 4-метоксифеніл, 4-дифлуорметоксифеніл, 4-трифлуорметоксифеніл або 4-морфолінофеніл.

6. Сполука за п. 1, де Р¹ вибирають з групи: 2,2,2-трифлуоретил, 3-фурилметил, 6-аміно-3-піридилметил або 3-піридилметил;

Р² - феніл; а

Р³ вибирають з групи: 4-метоксифеніл, 4-дифлуорметоксифеніл, 4-морфолінофеніл або 2-ацетил-5-бензофураніл.

7. Сполука за п. 1, де Р¹ вибирають з групи: 6-аміно-3-піридилметил або 2-метоксіетил;

Р² - феніл; а

Р³ вибирають з групи: 4-морфолінофеніл, 4-трифлуорметоксифеніл або 4-дифлуорметоксифеніл.

8. Сполука за п. 1, де Р¹ вибирають з групи: 6-аміно-3-піридилметил, 3-фурилметил, 3-піридилметил, 2,2,2-трифлуоретил або 2-метоксіетил;

Р² - феніл; а

Р³ вибирають з групи: 4-морфолінофеніл, 4-метоксифеніл, 4-трифлуорметоксифеніл, 4-дифлуорметоксифеніл або 2-ацетил-5-бензофураніл.

9. Сполука, вибрана з одної або більше з групи:

1-(2-метоксіетил)-3-[(4-метоксифеніл)аміно]-4-феніл-1Н-пірол-2,5-діон,

3-[(4-дифлуорметокси)феніл]аміно]-1-(2-метоксіетил)-4-феніл-1Н-пірол-2,5-діон,

N-(4-[[2,5-дигідро-1-(2-метоксіетил)-2,5-діоксо-4-феніл-1Н-пірол-3-іл]аміно]феніл)-ацетамід,

1-(2-метоксіетил)-3-[[4(метилтіо)феніл]аміно]-4-феніл-1Н-пірол-2,5-діон,

3-[(2-ацетил-5-бензофураніл)аміно]-1-(2-метоксіетил)-4-феніл-1Н-пірол-2,5-діон,

1-(2-метоксіетил)-3-[(4-морфолін-4-ілфеніл)аміно]-4-феніл-1Н-пірол-2,5-діон,

3-[(4-морфолін-4-ілфеніл)аміно]-4-феніл-1-(піридин-3-ілметил)-1Н-пірол-2,5-діон,

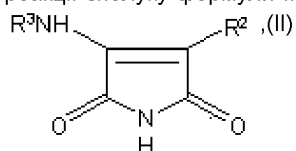
3-[(2-ацетил-5-бензофураніл)аміно]-4-феніл-1-(піридин-3-ілметил)-1Н-пірол-2,5-діон,

3-феніл-1-(піридин-3-ілметил)-4-[[4-(трифлуорметокси)феніл]аміно]-1Н-пірол-2,5-діон,

3-[(4-метоксифеніл)аміно]-4-феніл-1-(піридин-3-ілметил)-1H-пірол-2,5-діон,
 3-аніліно-4-феніл-1-(піридин-3-ілметил)-1H-пірол-2,5-діон,
 3-[[4-(дифлуорметокси)феніл]аміно]-4-феніл-1-(піридин-3-ілметил)-1H-пірол-2,5-діон,
 1-[4-(диметиламіно)бензил]-3-[(4-метоксифеніл)аміно]-4-феніл-1H-пірол-2,5-діон,
 3-[(4-метоксифеніл)аміно]-4-феніл-1-(піридин-4-ілметил)-1H-пірол-2,5-діон,
 3-[(4-метоксифеніл)аміно]-4-феніл-1-(піридин-2-ілметил)-1H-пірол-2,5-діон,
 3-[(4-метоксифеніл)аміно]-1-(3-метоксифеніл)-4-феніл-1H-пірол-2,5-діон,
 метил 4-[(3-[(4-метоксифеніл)аміно]-2,5-діоксо-4-феніл-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл)метил]бензоат,
 3-[(4-метоксифеніл)аміно]-1-[2-(метилтіо)етил]-4-феніл-1H-пірол-2,5-діон,
 3-[(4-метоксифеніл)аміно]-4-феніл-1-(3,3,3-трифлуорпропіл)-1H-пірол-2,5-діон,
 1-(3-фурилметил)-3-[(4-метоксифеніл)аміно]-4-феніл-1H-пірол-2,5-діон,
 3-[(4-метоксифеніл)аміно]-4-феніл-1-(2,2,2-трифлуоретил)-1H-пірол-2,5-діон,
 3-[(4-метоксифеніл)аміно]-1-[(5-метилізоксазол-3-іл)метил]-4-феніл-1H-пірол-2,5-діон,
 етил {3-[(4-метоксифеніл)аміно]-2,5-діоксо-4-феніл-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл}ацетат,
 3-феніл-1-(2,2,2-трифлуоретил)-4-[[4-(трифлуорметокси)феніл]аміно]-1H-пірол-2,5-діон,
 1-[(6-амінопіридин-3-іл)метил]-3-[(4-метоксифеніл)аміно]-4-феніл-1H-пірол-2,5-діон,
 1-[(6-амінопіридин-3-іл)метил]-3-[[4-(дифлуорметокси)феніл]аміно]-4-феніл-1H-пірол-2,5-діон та
 1-[(6-амінопіридин-3-іл)метил]-3-[(4-морфолін-4-ілфеніл)аміно]-4-феніл-1H-пірол-2,5-діон,
 та її фармацевтично прийнятна сіль чи сольват або сольват такої солі.

10. Спосіб отримання сполуки за будь-яким з пп. 1-9, де R^1 , R^2 та R^3 визначено у п. 1, в якому піддають

реакції сполуку формули II



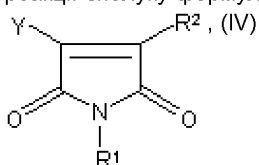
де R^2 та R^3 визначено у п. 1, зі сполукою формули III

R^1OH , III

де R^1 визначено у п. 1,

у присутності діалкілазодикарбоксилату, наприклад, діетилазодикарбоксилату, та фосфіну, наприклад, трифенілфосфіну, як варіант, у присутності інертної органічної рідини, наприклад, етеру, як-то тетрагідрофуран, при температурі у межах 0°C - 200°C .

11. Спосіб отримання сполуки за будь-яким з пп. 1-9, де R^1 , R^2 та R^3 визначено у п. 1, в якому піддають реакції сполуку формули IV



де R^1 та R^2 визначено у п. 1, зі сполукою формули V

R^3NH_2 , (V)

де R^3 визначено у п. 1, як варіант, у присутності інертної органічної рідини, наприклад, диметилформаміду, та, як варіант, у присутності основи, наприклад, карбонату калію, при температурі у межах 0°C - 250°C .

12. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-9 у суміші з фармацевтично прийнятними ад'ювантами, розріджувачами та/або носіями.

13. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-9 у терапії.

14. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-9 для виробництва медикаменту для модулювання рецепторів ядерних гормонів ХРП α та/або β .

15. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-9 у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики серцево-судинних хвороб.

16. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-9 у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики атеросклерозу.

17. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-9 у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики гіперхолестеринемії.

18. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-9 у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики станів, асоційованих з необхідністю поліпшення зворотного транспорту холестерину.

19. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-9 у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики станів, асоційованих з необхідністю зменшення кишкового поглинання холестерину.

20. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-9 у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики станів, асоційованих з необхідністю збільшення рівнів ЛВГ-холестерину.

21. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-9 у виробництві медикаменту для лікування та/або

профілактики станів, асоційованих з необхідністю зменшення рівнів ЛНГ-холестерину.

22. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-9 у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики запальних станів.

23. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-9 у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики хвороби Альцгеймера.

24. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-9 у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики артеріосклерозу.

25. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-9 у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики діабету типу 2.

26. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-9 у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики станів, асоційованих з необхідністю поліпшення функції ЛВГ.

27. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-9 у виробництві медикаменту для лікування та/або профілактики ліпідних розладів (дисліпідемії), асоційованих чи не асоційованих з резистентністю до інсуліну.

28. Спосіб попередження та/або лікування ліпідних розладів (дисліпідемії), асоційованих чи не асоційованих з резистентністю до інсуліну, який полягає у застосуванні сполуки за будь-яким з пп. 1-9 до ссавця, що потребує такого лікування.

29. Спосіб лікування та/або профілактики серцево-судинних хвороб, що полягає у застосуванні до ссавця, охоплюючи людину, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки, визначеної у будь-якому з пп. 1-9.

30. Спосіб попередження та/або лікування атеросклерозу, що полягає у застосуванні ефективної кількості сполуки формули I за будь-яким з пп. 1-9 до ссавця, що потребує такого лікування.

31. Спосіб лікування та/або профілактики гіперхолестеринемії, що полягає у застосуванні до ссавця, охоплюючи людину, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки, визначеної у будь-якому з пп. 1-9.

32. Спосіб лікування та/або профілактики станів, асоційованих з необхідністю поліпшення зворотного транспорту холестерину, що полягає у застосуванні до ссавця, охоплюючи людину, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки, визначеної у будь-якому з пп. 1-9.

33. Спосіб лікування та/або профілактики станів, асоційованих з необхідністю зменшення кишкового поглинання холестерину, що полягає у застосуванні до ссавця, охоплюючи людину, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки, визначеної у будь-якому з пп. 1-9.

34. Спосіб лікування та/або профілактики станів, асоційованих з необхідністю збільшення рівнів ЛВГ-холестерину, що полягає у застосуванні до ссавця, охоплюючи людину, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки, визначеної у будь-якому з пп. 1-9.

35. Спосіб лікування та/або профілактики станів, асоційованих з необхідністю зменшення рівнів ЛНГ-холестерину, що полягає у застосуванні до ссавця, охоплюючи людину, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки, визначеної у будь-якому з пп. 1-9.

36. Спосіб лікування та/або профілактики запальних станів, що полягає у застосуванні до ссавця, охоплюючи людину, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки, визначеної у будь-якому з пп. 1-9.

37. Спосіб лікування та/або профілактики хвороби Альцгеймера, що полягає у застосуванні до ссавця, охоплюючи людину, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки, визначеної у будь-якому з пп. 1-9.

38. Спосіб лікування та/або профілактики артеріосклерозу, що полягає у застосуванні до ссавця, охоплюючи людину, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки, визначеної у будь-якому з пп. 1-9.

39. Спосіб лікування та/або профілактики діабету типу 2, що полягає у застосуванні до ссавця, охоплюючи людину, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки, визначеної у будь-якому з пп. 1-9.

40. Спосіб лікування та/або профілактики станів, асоційованих з необхідністю поліпшення функції ЛВГ, що полягає у застосуванні до ссавця, охоплюючи людину, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки, визначеної у будь-якому з пп. 1-9.

41. Фармацевтична композиція для застосування у лікуванні або профілактиці станів, асоційованих з необхідністю модулювання рецепторів ядерних гормонів ХРП α та/або β , що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-9 як активний інгредієнт у суміші з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

42. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-9, поєднану з ще одним терапевтичним засобом, що є корисною у лікуванні станів або розладів, асоційованих з розвитком та прогресуванням атеросклерозу, як-то гіпертензія, дисліпідемії, гіперліпідемії, гіперхолестеринемії, діабет типу 2, запалення, ожиріння, а також станів, асоційованих з необхідністю поліпшення зворотного транспорту холестерину та/або зменшення кишкового поглинання холестерину.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2008, N 05, 11.03.2008. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.