



(19) **UA** (11) **78 577** (13) **C2**  
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200500488, 04.06.2003

(24) Дата начала действия патента: 10.04.2007

(30) Приоритет: 19.06.2002 DE 102 27 508.4

(46) Дата публикации: 15.04.2007A61K 31/397  
20070101CFI20070115RMUA A61K  
45/00 20070101CLI20070115RMUA  
A61P 3/06  
20070101ALI20070115RMUA A61P  
5/50 20070101ALI20070115RMUA  
A61P 9/10  
20070101ALI20070115RMUA C07D  
205/00 20070101CLI20070115RMUA  
C07F 9/568  
20070101ALI20070115RMUA

(86) Заявка PCT:  
PCT/EP03/05816, 20030604

(72) Изобретатель:

Йене Герхард, DE,  
Фрик Венделин, DE,  
Флор Штефани, CH,  
Линденшмидт Андреас, DE,  
Гломбик Хайнер, DE,  
Крамер Вернер, DE,  
Хойер Хуберт, DE,  
Шефер Ханс-Людвиг, DE

(73) Патентовладелец:

САНОФИ-АВЕНТИС ДОЙЧЛАНД ГМБХ, DE

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ КИСЛОТНЫМИ ГРУППАМИ ДИФЕНИЛАЗЕТИДИНОНЫ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, МЕДИКАМЕНТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ УКАЗАННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединениям формулы (I), где R1, R2, R3, R4, R5 и R6 имеют отмеченные значения, а также к их физиологически приемлемым солям. Соединения пригодны, например, как гипополипидемические средства.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 4, 15.04.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **78 577** (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: a200500488, 04.06.2003

(24) Effective date for property rights: 10.04.2007

(30) Priority: 19.06.2002 DE 102 27 508.4

(46) Publication date: 15.04.2007 A61K 31/397  
20070101CFI20070115RMUA A61K  
45/00 20070101CLI20070115RMUA  
A61P 3/06  
20070101ALI20070115RMUA A61P  
5/50 20070101ALI20070115RMUA  
A61P 9/10  
20070101ALI20070115RMUA C07D  
205/00 20070101CLI20070115RMUA  
C07F 9/568  
20070101ALI20070115RMUA

(86) PCT application:  
PCT/EP03/05816, 20030604

(72) Inventor:

Jene Gerhardt, DE,  
Fric Wendelin, DE,  
Flor Stephanie, CH,  
Lindenschmidt Andreas, DE,  
Glombic Heiner, DE,  
Kramer Werner, DE,  
Hoyer Hubert, DE,  
Sheffer Hans-Ludwig, DE

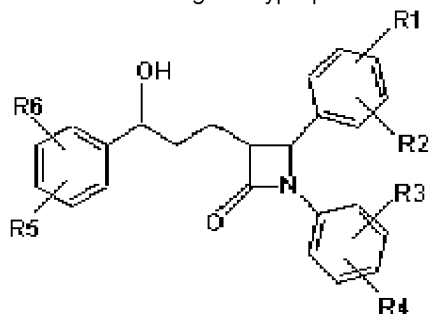
(73) Proprietor:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH, DE

(54) **DIPHENYLAZETIDINONS WITH SUBSTITUTED ACID GROUPS, METHOD FOR PRODUCTION THEREOF, DRUGS CONTAINING AND USE THEREOF**

(57) Abstract:

The invention relates to compounds of formula (I), in which R1, R2, R3, R4, R5 and R6 are defined as cited, in addition to physiologically thereof compatible salts. The compounds are suitable for use e.g. as hypolipidaemics.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 4, 15.04.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **78 577** (13) **C2**  
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:

a200500488, 04.06.2003

(24) Дата набуття чинності: 10.04.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 19.06.2002 DE 102 27 508.4

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.04.2007A61K 31/397 20070101CFI20070115RMUA A61K 45/00 20070101CLI20070115RMUA A61P 3/06 20070101ALI20070115RMUA A61P 5/50 20070101ALI20070115RMUA A61P 9/10 20070101ALI20070115RMUA C07D 205/00 20070101CLI20070115RMUA C07F 9/568 20070101ALI20070115RMUA

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

PCT/EP03/05816, 20030604

(72) Винахідник(и):

Йєне Герхард , DE,  
Фрік Венделін , DE,  
Флор Штефані , CH,  
Лінденшмідт Андреас , DE,  
Гломбік Хайнер , DE,  
Крамер Вернер , DE,  
Хойєр Хуберт , DE,  
Шефер Ханс-Людвіг , DE

(73) Власник(и):

САНОФІ-АВЕНТИС ДОЙЧЛАНД ГМБХ, DE

(54) ЗАМІЩЕНІ КИСЛОТНИМИ ГРУПАМИ ДИФЕНІЛАЗЕТИДИНОНИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, МЕДИКАМЕНТИ, ЩО МІСТЯТЬ ЗАЗНАЧЕНІ СПОЛУКИ, ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Винахід належить до сполук формули (I), де R1, R2, R3, R4, R5 і R6 мають зазначені значення,

а також до їх фізіологічно прийнятних солей. Сполуки придатні, наприклад, як гіполіпідемічні засоби.

## Опис винаходу

Винахід відноситься до заміщених кислотними групами дифенілазетидионів, їх фізіологічно прийнятних солей, а також фізіологічно функціональних похідних.

Вже описані дифенілазетидиони (як, наприклад, езетиміб), а також їх застосування для лікування гіперліпідемії, як і артеріосклерозу та гіперхолестеринемії [див. Drugs of the Future, 25 (7), 679-685 (2000), та патент США 5756470].

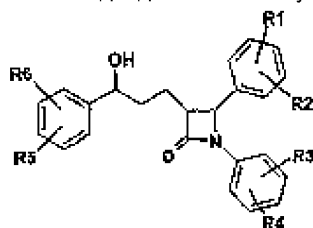
Задачею винаходу є одержання інших сполук, які виявляють терапевтично застосовну гіполіпідемічну дію.

Задача особливо полягає в одержанні нових сполук, які, у порівнянні з описаними в рівні техніки сполуками, є сполуками, що дуже незначно резорбуються. Під виразом "що дуже незначно резорбуються" розуміють кишкову резорбцію меншу 10%, яка переважно менша або дорівнює 5%.

Нові сполуки повинні мати особливо меншу резорбцію, ніж езетиміб.

При більш незначній резорбції фармацевтичні біологічно активні речовини виявляють, як правило, чітко менші побічні дії.

Винахід відноситься тому до сполук формули (I):



де

R1, R2, R3, R4, R5, R6, незалежно один від одного, означають  $(C_0-C_{30})$ -алкілен-(LAG)<sub>n</sub>, причому n може означати 1-5 і причому один або декілька атомів вуглецю алкіленового залишку можуть бути замінені на  $-S(O)_n-$ , де n=0-2,  $-O-$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-(C=S)-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-C\equiv C-$ ,  $-N((C_1-C_6)\text{-алкіл})-$ ,  $-N(\text{феніл})-$ ,  $-N((C_1-C_6)\text{-алкілфеніл})-$ ,  $-N(CO-(CH_2)_{1-10}-COOH)-$  або  $-NH-$ ;

H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-алкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-алкініл, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, причому в алкільних залишках один, декілька або всі атоми водню можуть бути замінені атомами фтору;

C=(NH)(NH<sub>2</sub>), PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-феніл, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-феніл, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-феніл, причому n може означати 0-6 і фенільний залишок може бути аж до дворазово заміщений за допомогою F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, NH<sub>2</sub>;

NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл]<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-ацил, феніл, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-феніл, причому n може означати 0-6 і причому фенільне кільце може бути аж до трикратно заміщене за допомогою F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, NH<sub>2</sub>, KH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл]<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, CONH<sub>2</sub>;

(LAG)<sub>n</sub> означає  $-(CH_2)_{1-10}-SO_3H$ ,  $-(CH_2)_{0-10}P(O)(OH)_2$ ,  $(CH_2)_{0-10}-O-P(O)(OH)_2$ ,  $-(CH_2)_{0-10}-COOH$  і n може означати 1-5;

причому завжди щонайменше один із залишків R1-R6 повинен означати  $(C_0-C_{30})$ -алкілен-(LAG)<sub>n</sub>, причому n=1-5 і один або декілька атомів вуглецю алкіленового залишку можуть бути замінені на  $-S(O)_n-$ , де n=0-2,  $-O-$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-(C=S)-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-C\equiv C-$ ,  $-N((C_1-C_6)\text{-алкіл})-$ ,  $-N(\text{феніл})-$ ,  $-N((C_1-C_6)\text{-алкілфеніл})-$ ,  $-N(CO-(CH_2)_{1-10}-COOH)-$  або  $-NH-$ ;

а також до їх фармацевтично прийнятних солей;

при цьому виключаються сполука 2-[[4-(4-{1-(4-фторфеніл)-3-[3-(4-фторфеніл)-3-гідроксипропіл]-4-оксазетидин-2-іл}фенокси)-бутил]метиламіно]-етансульфокислота, а також такі сполуки, в яких залишки R1-R6 означають  $-O-(CH_2)_{1-10}-COOH$ ,  $(C_1-C_6)\text{-алкілен}-COOH$  або  $-COOH$ .

Переважні сполуки формули (I), де щонайменше один із залишків R1-R6 означає  $(C_0-C_{30})$ -алкілен-(LAG), причому один або декілька атомів вуглецю алкіленового залишку можуть бути замінені на  $-O-$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-N((C_1-C_6)\text{-алкіл})-$ ,  $-N(CO-(CH_2)_{1-10}-COOH)$  або  $-NH-$ .

Особливо переважні сполуки формули (I), де один із залишків R1 або R3 означає  $(C_0-C_{30})$ -алкілен-(LAG), причому один або декілька атомів вуглецю алкіленового залишку можуть бути замінені на  $-O-$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-N(CH_3)-$  або  $-NH-$ .

Найбільш переважні сполуки формули (I), де один із залишків R1 або R3 означає  $-(CH_2)_{0-1}-Y-W-(C_0-C_{25})\text{-алкілен}-Y'-W'-(LAG)$ , де один або декілька атомів вуглецю алкіленового залишку можуть бути замінені на атоми кисню і причому Y і W, незалежно один від одного, можуть означати NH, NCH<sub>3</sub>, C=O, O, або зв'язок  $S(O)_n$ , де n=0-2, і Y' та W', незалежно один від одного, можуть означати NH, NCH<sub>3</sub>, C=O, O, або зв'язок  $S(O)_n$ , де n=0-2, або Y-W або Y'-W', в кожному випадку взяті разом, можуть означати зв'язок.

Далі, переважні сполуки формули (I), де група LAG означає залишок карбонової кислоти або залишок сульфокислоти.

Фармацевтично прийнятні солі через їх більш високу розчинність у воді в порівнянні з вихідними або

базовими сполуками особливо придатні для застосувань у медицині. Ці солі повинні мати фармацевтично прийнятний аніон або катіон. Придатними фармацевтично прийнятними адитивними солями кислот запропонованих відповідно до винаходу сполук є солі неорганічних кислот таких, як соляна кислота, бромоводнева, фосфорна кислота, метафосфорна кислота, азотна кислота, сульфокислота та сірчана кислота, а також органічних кислот таких, як, наприклад, оцтова кислота, бензолсульфокислота, бензойна кислота, лимонна кислота, етансульфокислота, фумарова кислота, глюконова кислота, гліколева кислота, ізотіоновна кислота, молочна кислота, лактобіоновна кислота, малеїнова кислота, яблучна кислота, метансульфокислота, бурштинова кислота, п-толуолсульфокислота, винна кислота і трифтороцтова кислота. Для медичних цілей особливо переважно використовують хлорид. Придатними фармацевтично прийнятними основними солями є амонієві солі, солі лужних металів (як натрієві та калієві солі) і солі лужноземельних металів (як магнієві та кальцієві солі).

Солі з фармацевтично неприйнятним аніоном також входять у рамки винаходу як корисні проміжні продукти для одержання або очищення фармацевтично прийнятних солей і/або для використання у випадку нетерапевтичних, наприклад, *in vitro*, застосувань.

Використовуване у даному контексті поняття "фізіологічно функціональне похідне" означає будь-яке фізіологічно прийнятне похідне запропонованої відповідно до винаходу сполуки, наприклад, складний ефір, яка при введенні *in vivo*, як, наприклад, людині, здатна (безпосередньо або опосередковано) утворювати таку сполуку або її активний метаболіт.

Наступним об'єктом даного винаходу є пролікарські форми запропонованих відповідно до винаходу сполук. Такі проліки *in vivo* можуть метаболізуватися до запропонованої відповідно до винаходу сполуки. Ці проліки можуть бути самі активними або неактивними.

Запропоновані відповідно до винаходу сполуки можуть також знаходитися в різних поліморфних формах, наприклад, у вигляді аморфної та кристалічної поліморфних формах. Усі поліморфні форми запропонованих відповідно до винаходу сполук відносяться до винаходу і представляють об'єкт винаходу.

У нижченаведеному тексті всі посилання на "сполуку (сполуки) формули (I)" відносяться до сполуки (сполук) формули (I), описаних вище, а також до їх солей, сольватів і фізіологічно функціональних похідних, описуваних у даному винаході.

Сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі і фізіологічно функціональні похідні являють собою ідеальні лікарські засоби для лікування порушень ліпідного обміну, особливо гіперліпідемії. Сполуки формули (I) можуть впливати на рівень холестерину в сироватці і придатні для попередження і лікування артеріосклеротичних явищ.

Сполука (сполуки) формули (I) можна вводити також у комбінації з іншими біологічно активними речовинами.

Кількість сполуки формули (I), яка необхідна для досягнення бажаного біологічного ефекту, залежить від ряду факторів, наприклад, від обраної конкретної сполуки, передбачуваного застосування, способи введення та клінічного стану пацієнта. Загалом, добова доза знаходиться в межах від 0,1мг до 100мг (звичайно від 0,1мг до 50мг) на добу на кілограм маси тіла, наприклад, 0,1-10мг/кг/доба. Таблетки або капсули можуть містити, наприклад, 0,01-100мг, звичайно 0,02-50мг. У випадку фармацевтично прийнятних солей вищевказані дані по масі відносяться до маси іона дифенілазетидинону, ідо утворюється із солі. Для профілактики або лікування вищевказаних станів сполуки формули (1) можна застосовувати індивідуально у вигляді сполуки, однак, переважно вони знаходяться разом із прийнятним носієм у формі фармацевтичної композиції. Носій, природно, повинен бути прийнятним, тобто він повинен бути сумісним з іншими компонентами композиції і не бути шкідливим для здоров'я пацієнта. Носій може являти собою тверду речовину або рідину або те і інше, і переважно його використовують разом зі сполукою для одержання лікарського засобу у вигляді разової дози, наприклад, у вигляді таблетки, - яка може містити від 0,05% мас. до 95% мас. біологічно активної речовини. Також можуть бути інші фармацевтично активні речовини, включаючи інші сполуки формули (I). Запропоновані відповідно до винаходу фармацевтичні композиції можна готувати одним з відомих фармацевтичних способів, які власне кажучи полягають у тому, що компоненти змішуються з фармакологічно прийнятними носіями і/або допоміжними речовинами.

Запропоновані відповідно до винаходу фармацевтичні композиції являють собою композиції, придатні для орального або перорального (наприклад, під'язичного) введення, хоча найбільш придатний спосіб введення в кожному окремому випадку залежить від типу та тяжкості стану, що виліковується, і від типу використовуваної в кожному випадку сполуки формули (I). Лікарські форми у вигляді драже і лікарські форми у вигляді драже пролонгованої дії також охоплюються даним винаходом. Переважні резистентні до кислоти та шлункового соку лікарські форми. Придатні, резистентні до шлункового соку покриття включають ацетатфталат целюлози, полівінілацетатфталат, гідроксипропілметилцелюлозофталат та аніонні полімери метакрилової кислоти та метилового ефіру метакрилової кислоти.

Придатні фармацевтичні сполуки для орального введення можуть знаходитися у вигляді окремих одиниць готових лікарських форм таких, як, наприклад, капсули, облатки, таблетки для смоктання або таблетки, які, відповідно, містять визначену кількість сполуки формули (I); у вигляді порошків або гранулятів; у вигляді розчину або суспензії у водяній або неводній рідині; або у вигляді емульсії масло-у-воді або вода-у-маслі. Ці композиції, як уже згадувалося, можна готувати будь-яким придатним фармацевтичним способом, що включає стадію, на якій біологічно активну речовину вводять у контакт із носієм (який може складатися з одного або декількох додаткових компонентів). Загалом, композиції одержують шляхом рівномірного та гомогенного змішання біологічно активної речовини з рідким і/або твердим тонкодисперсним носієм, після чого продукт, якщо необхідно, формують. Так, наприклад, таблетки одержують тим, що порошок або гранулят сполуки пресують або

формують, у разі необхідності, разом з одним або декількома додатковими компонентами. Пресовані таблетки можна одержувати шляхом таблетування сполуки у вільно рідкій формі, як, наприклад, порошок або гранулят, у разі необхідності, змішаної зі зв'язуючим, речовиною, що додає ковзності таблеткам, інертним розріджувачем і/або одною (декількома) поверхнево-активною речовиною і/або диспергатором. Формовані таблетки можна одержувати шляхом формування в придатній машині порошкоподібним, змоченим інертним рідким розріджувачем сполуки.

Фармацевтичні композиції, що придатні для перорального (під'язичного) введення, включають таблетки для смоктання, які містять сполуку формули (I) разом зі смаковою речовиною, звичайно сахарозою та гуміарабіком або трагантом, і пастилки, які містять сполуку в інертній основі такої, як желатина та гліцерин або сахароза та гуміарабік.

Як інші біологічно активні речовини для комбінованих препаратів придатні всі антидіабетичні засоби, що зазначені в Червоному списку 2001, глава 12. Їх можна комбінувати із запропонованими відповідно до винаходу сполуками формули (I) особливо для синергічного підвищення дії. Введення комбінації біологічно активних речовин можна здійснювати або шляхом роздільного введення біологічно активних речовин пацієнту, або у формі комбінованих препаратів, в яких у фармацевтичній композиції знаходяться декілька біологічно активних речовин.

Антидіабетичні засоби включають інсулін та похідні інсуліну, як, наприклад, Lantus® або HMR 1964, похідні GLP-1, як, наприклад, такі, які розкриті в Міжнародній заявці WO-98/088871 фірми Novo Nordisk A/S, а також орально ефективні гіпоглікемічні біологічно активні речовини. Орально ефективні гіпоглікемічні біологічно активні речовини переважно включають сульфонілсечовини, бігуадени, меглітиніди, оксадіазолідиндіони, тiazолідиндіони, інгібітори глюкозидази, антагоністи глюкагону, агоністи GLP-1, відкривачі калієвих каналів, як, наприклад, такі, які розкриті в Міжнародних заявках WO-97/26265 та WO-99/03861 фірми Novo Nordisk A/S, активатори інсуліну, інгібітори ферментів печінки, які беруть участь у стимуляції глюконеогенезу і/або глікогенолізу, модулятори поглинання глюкози, що змінюють жировий обмін сполуки такі, як антигіперліпідемічні біологічно активні речовини та антиліпідемічні біологічно активні речовини, сполуки, що сприяють зменшенню споживання їжі, агоністи PPAR та PXR і біологічно активні речовини, що впливають на АТФ-залежний калієвий канал бета-клітин.

Відповідно до варіанта здійснення винаходу, сполуки формули (I) вводять у комбінації з інгібітором HMGCoA-редуктази, як симвастатин, флувастатин, правастатин, ловастатин, аторвастатин, церивастатин, росувастатин.

Відповідно до варіанта здійснення винаходу, сполуки формули (I) вводять у комбінації з інгібітором резорбції холестерину, як, наприклад, езетиміб, тиквесид, памаквесид.

Відповідно до варіанта здійснення винаходу, сполуки формули (I) вводять у комбінації з агоністом PPAR-гамма, як, наприклад, росиглітазон, піоглітазон, JTT-501, GI 262570.

Відповідно до варіанта здійснення винаходу, сполуки формули (I) вводять у комбінації з агоністом PPAR-альфа, як, наприклад, GW 9578, GW 7647.

Відповідно до варіанта здійснення винаходу, сполуки формули (I) вводять у комбінації з агоністом змішаних PPAR-альфа/PPAR-гамма, як, наприклад, GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847.

Відповідно до варіанта здійснення винаходу, сполуки формули (I) вводять у комбінації з фібратом, як, наприклад, фенофібрат, клофібрат, безафібрат.

Відповідно до варіанта здійснення винаходу, сполуки формули (I) вводять у комбінації з інгібітором MTP, як, наприклад, Bay 13-9952, BMS-201038, R-103757.

Відповідно до варіанта здійснення винаходу, сполуки формули (I) вводять у комбінації з інгібітором резорбції жовчної кислоти, як, наприклад, HMR 1453.

Відповідно до варіанта здійснення винаходу, сполуки формули (I) вводять у комбінації з інгібітором CETP, як, наприклад, Bay 194789.

Відповідно до варіанта здійснення винаходу, сполуки формули (I) вводять у комбінації з полімерним адсорбером жовчної кислоти, як, наприклад, холестирамін, колесольвам.

Відповідно до варіанта здійснення винаходу, сполуки формули (I) вводять у комбінації з активатором рецептора LDL, як, наприклад, HMR 1171, HMR 1586.

Відповідно до варіанта здійснення винаходу, сполуки формули (I) вводять у комбінації з інгібітором ACAT, як, наприклад, авасиміб.

Відповідно до варіанта здійснення винаходу, сполуки формули (I) вводять у комбінації з антиоксидантом, як, наприклад, OPC-14117.

Відповідно до варіанта здійснення винаходу, сполуки формули (I) вводять у комбінації з інгібітором ліпопротеїнліпази, як, наприклад, NO-1886.

Відповідно до варіанта здійснення винаходу, сполуки формули (1) вводять у комбінації з інгібітором АТФ-цитрат-ліази, як, наприклад, SB-204990.

Відповідно до варіанта здійснення винаходу, сполуки формули (I) вводять у комбінації з інгібітором скваленсинтетази, як, наприклад, BMS-188494.

Відповідно до варіанта здійснення винаходу, сполуки формули (I) вводять у комбінації з антагоністом ліпопротеїну(а), як, наприклад, CI-1027 або нікотинова кислота.

Відповідно до варіанта здійснення винаходу, сполуки формули (I) вводять у комбінації з інгібітором ліпази, як, наприклад, орлістат.

Відповідно до варіанта здійснення винаходу, сполуки формули (I) вводять у комбінації з інсуліном.

Відповідно до варіанта здійснення винаходу, сполуки формули (I) вводять у комбінації із сульфонілсечовиною, як, наприклад, толбутамід, глібенкламід, гліпцид або гліклацид.

Відповідно до варіанта здійснення винаходу, сполуки формули (I) вводять у комбінації з бігуанідом, як, наприклад, метформін.

Відповідно до варіанта здійснення винаходу, сполуки формули (I) вводять у комбінації з меглітинидом, як, наприклад, репаглінід.

Відповідно до варіанта здійснення винаходу, сполуки формули (I) вводять у комбінації з тiazолідиндіоном, як, наприклад, троглітазон, циглітазон, піоглітазон, росиглітазон або розкриті в Міжнародній заявці WO-97/41097 Dr. Reddy's Research Foundation сполуки, особливо

5-[[4-[(3,4-дигідро-3-метил-4-оксо-2-хіназолінілметокси)феніл]метил]-2,4-тіазолідиндіон.

Відповідно до варіанта здійснення винаходу, сполуки формули (I) вводять у комбінації з інгібітором  $\alpha$ -глюкозидази, як, наприклад, міглітол або акарбоза.

Відповідно до варіанта здійснення винаходу, сполуки формули (I) вводять у комбінації з біологічно активною речовиною, яка впливає на АТФ-залежний калієвий канал бета-клітин, як, наприклад, толбутамід, глібенкламід, гліпцид, гліацид або репаглінід.

Відповідно до варіанта здійснення винаходу, сполуки формули (I) вводять у комбінації з більше, ніж одною з вищевказаних сполук, наприклад, у комбінації із сульфонілсечовиною та метформіном, сульфонілсечовиною та акарбозою, репаглінідом та метформіном, інсуліном та сульфонілсечовиною, інсуліном та метформіном, інсуліном та троглітазоном, інсуліном та ловастатином і т.д.

Відповідно до іншого варіанта здійснення винаходу, сполуки формули (I) вводять у комбінації з агоністами CART, агоністами NPY, агоністами MC-3 або MC-4, агоністами орексину, агоністами H3, агоністами TNF, агоністами CRF, антагоністами CRF BP, агоністами урокортину, агоністами  $\beta$ 3, антагоністами MCH (меланінконцентруючий гормон), агоністами CCK, інгібіторами повторного поглинання серотоніну, змішаними серотонін- та норадренергічними сполуками, агоністами 5HT, агоністами бомбезину, антагоністами галаніну, гормоном росту, сполуками, що вивільняють гормон росту, агоністами TRH, 2- або 3- модуляторами розриву протейнового зв'язку, агоністами лептину, агоністами DA (бромкриптин, допрексин), інгібіторами ліпази/амілази, модуляторами PPAR, модуляторами RXR або агоністами TR- $\beta$ .

Відповідно до варіанта здійснення винаходу, іншою біологічно активною речовиною є лептин.

Відповідно до варіанта здійснення винаходу, іншою біологічно активною речовиною є дексамфатамін або амфетамін.

Відповідно до варіанта здійснення винаходу, іншою біологічно активною речовиною є фенфлурамін або дексфенфлурамін.

Відповідно до ще одного варіанту здійснення, іншою біологічно активною речовиною є сибутрамін.

Відповідно до варіанта здійснення, іншою біологічно активною речовиною є орлістат.

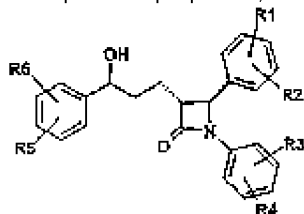
Відповідно до варіанта здійснення, іншою біологічно активною речовиною є мазиндол або фентермін.

Відповідно до варіанта здійснення, сполуки формули (I) вводять у комбінації з баластовими речовинами, переважно з нерозчинними баластовими речовинами, як, наприклад, Саготак®. Комбінація з Саготак® може знаходитися у вигляді композиції або може бути введена шляхом роздільного введення сполук формули (I) та Саготак®. Саготак® при цьому також можна вводити у вигляді харчових продуктів, як, наприклад, у хлібобулочних виробів або батончиках мюслі. Комбінація сполук формули (I) з Саготак®, поряд з підвищенням активності, особливо у відношенні зниження LDL-холестерину, у порівнянні з індивідуальними біологічно активними речовинами, також відрізняється своїм поліпшеним перенесенням.

Зрозуміло, що кожна придатна комбінація запропонованих відповідно до винаходу сполук з одною або декількома з вищевказаних сполук і, на вибір, з одною або декількома іншими фармакологічно активними речовинами розглядається як така, що підпадає під обсяг охорони даного винаходу.

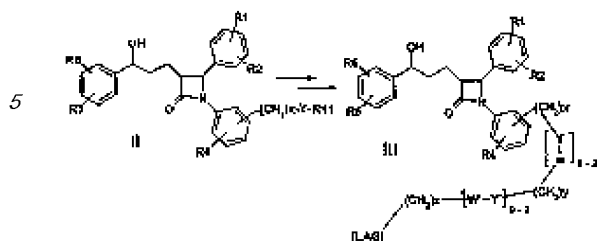
Об'єктом винаходу, далі, є як суміші стереоізомерів формули (I), так і чисті стереоізомери формули (I), як суміші діастереомерів формули (I), так і чисті діастереомери. Поділ сумішей здійснюють хроматографічним способом.

Переважні рацемічні, а також енантіомерно чисті сполуки формули (I) наступної структури:



Як амінозахисні групи переважно використовують бензилоксикарбонільний (Z) залишок, що відщеплюється за рахунок каталітичного гідролізу, 2-(3,5-диметоксифеніл)пропіл(2)оксикарбонільний (Ddz) або тритильний (Trt) залишок, що відщеплюється за допомогою слабких кислот, трет-бутилкарбаматний (BOC) залишок, що відщеплюється за допомогою таких кислот, як 3 M соляна кислота, і 9-флуоренилметилоксикарбонільний (Fmoc) залишок, що відщеплюється за допомогою вторинних амінів.

Винахід відноситься, далі, до способу одержання похідних дифенілазетидинону формули (I):



де  
Y може означати S, O, (C=O), (C=S), CH=CH, C≡C, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл), N(феніл), N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілфеніл), N(CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOH) або NH;

R11 може означати H або у випадку, коли Y = (C=O) або (OS), OH;

W, Y' та W', незалежно один від одного і від Y, можуть означати -S(O)<sub>n</sub>, де n=0-2, -O-, -(C=O)-, -(C=S)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл)-, -N(феніл)-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілфеніл)-, -N(CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOH)- або -NH- або зв'язок;

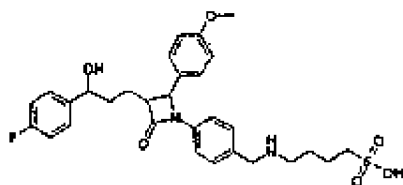
x, y та z, незалежно один від одного, можуть означати 0-10.

Зв'язування залишку -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>Y-R11 у сполучі формули (II) альтернативно також може бути за одним з двох інших фенільних циклів.

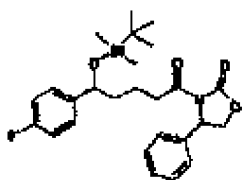
Спосіб одержання сполук формули (I) відрізняється тим, що, наприклад, амін або гідроксильну сполуку формули (II) вводять у взаємодію з алкілюючим або ацилюючим реагентом, який переважно в омега-положенні містить іншу функціональну групу, можливо у захищеній формі. Її використовують (після видалення захисної групи) для приєднання (LAG), наприклад, з утворенням простого ефірного, амінного або амідного зв'язків.

Нижченаведені приклади служать для більш докладного пояснення винаходу без обмеження його обсягу описаними в прикладах продуктами та варіантами здійснення.

4-[4-[3-[3-(4-Фторфеніл)3-гідроксипропіл]-2-(4-метоксифеніл)-4-оксоазетидин-1-іл]бензиламіно]бутан-1-сульфокислота (6)



а) 3-[5-(трет-Бутилдиметилсиланілокси)-5-(4-фторфеніл)пентаноїл]-4-фенілоксазолідин-2-он (1)



27г 3-[5-(4-Фторфеніл)-5-гідроксипентаноїл]-4-фенілоксазолідин-2-ону разом з 13,6г трет-бутилдиметилсилілхлориду та 10,2г імідазолу розчиняють у 36мл диметилформаміду і перемішують протягом 90 хвилин при температурі 60°C. Після закінчення реакції суміш розчиняють у етилацетаті і двічі струшують з водою. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Одержують 3-[5-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-5-(4-фторфеніл)пентаноїл]-4-фенілоксазолідин-2-он (1) з молекулярною масою 471,65 (C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si); MC (ESI) (мас-спектрометрія з іонізацією електронним розпиленням): 340,28 (MH<sup>+</sup> -HOSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

б)  
4-[5-(трет-Бутилдиметилсиланілокси)-5-(4-фторфеніл)-1-(4-метоксифеніл)-2-(2-оксо-4-фенілоксазолідин-3-карбоніл)пентиламіно] бензонітрил (2)

16,2г 3-[5-(трет-Бутилдиметилсиланілокси)-5-(4-фторфеніл)пентаноїл]-4-фенілоксазолідин-2-ону розчиняють у 350мл дихлорметану. Розчин змішують з 19,8мл основи Хеніга та 10,14г 4-[(4-метоксифеніліміно)метил]бензонітрилу і охолоджують до температури -10°C. До охолодженого розчину додають 8,52мл триметилсилілтрифлату і перемішують протягом 30 хвилин при температурі -10°C. Розчин охолоджують тепер до температури -30°C і додають 44мл розчину тетраклориду титану. Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин при температурі від -30°C до -40°C. Потім розчин залишають нагріватися до кімнатної температури, реакційний розчин промивають послідовно за допомогою 200мл 2н сірчаної кислоти, 300мл 20%-ного розчину гідросульфату натрію і насиченим розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, концентрують у вакуумі і залишок очищають на силікагелі за допомогою суміші н-гептану та етилацетату в співвідношенні 3:1. Одержують

4-[5-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-5-(4-фторфеніл)-1-(4-метоксифеніл)-2-(2-оксо-4-фенілоксазолідин-3-карбоніл)пентиламіно]бензонітрил (2) з молекулярною масою 707,93 (C<sub>41</sub>H<sub>46</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Si); MC(ESI): 590,51 (MH<sup>+</sup> - C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>).

с)

4-[3-[3-(трет-Бутилдиметилсиланілокси)-3-(4-фторфеніл)-пропіл]-2-(4-метоксифеніл)-4-оксоазетидин-1-іл]бензоні  
трил (3)

13,2г

4-[5-(трет-Бутилдиметилсиланілокси)-5-(4-фторфеніл)-1-(4-метоксифеніл)-2-(2-оксо-4-фенілоксазолідин-3-карбон  
іл)пентиламіно]бензонітрилу розчиняють у 380мл метил-трет-бутилового ефіру, змішують з 18,6мл  
N,O-біс(триметиленіл)ацетаміду і 1,86мл 1М розчину тетрабутиламонійфториду в тетрагідрофурані і  
перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після закінчення реакції додають 10мл оцтової  
кислоти, реакційну суміш концентрують у вакуумі і залишок очищають на силікагелі за допомогою суміші толуолу  
та етилацетату в співвідношенні 50:1. Одержують  
4-[3-[3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-3-(4-фторфеніл)пропіл]-2-(4-метоксифеніл)-4-оксоазетидин-1-іл]бензоніт  
рил (3) з молекулярною масою 544,75 ( $C_{32}H_{37}FN_2O_3Si$ ); МС (ESI): 545,56 ( $M+H^+$ ).

d) 4-[3-[3-(4-Фторфеніл)-3-гідроксипропіл]-2-(4-метоксифеніл)-4-оксоазетидин-1-іл]бензонітрил (4)  
3,5г

4-[3-[3-(трет-Бутилдиметилсиланілокси)-3-(4-фторфеніл)пропіл]-2-(4-метоксифеніл)-4-оксоазетидин-1-іл]бензоніт  
рилу розчиняють у 65мл тетрагідрофурану, змішують з 0,74мл оцтової кислоти і 8,03мл 1М розчину  
тетрабутиламонійфториду в тетрагідрофурані і перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім  
додають додатково 4,82мл розчину тетрабутиламонійфториду і перемішують наступні 3 години при температурі  
кипіння зі зворотним холодильником. Охолоджену реакційну суміш концентрують у вакуумі і залишок очищають  
хроматографічно на силікагелі за допомогою суміші n-гептану та етилацетату в співвідношенні 2:1. Одержують  
4-[3-[3-(4-фторфеніл)-3-гідроксипропіл]-2-(4-метоксифеніл)-4-оксоазетидин-1-іл]бензонітрил (4) з молекулярною  
масою 430,48 ( $C_{26}H_{23}FN_2O_3$ ); МС (ESI): 431,24 ( $M+H^+$ ).

е) 1-(4-Амінометилфеніл)-3-[3-(4-фторфеніл)-3-гідроксипропіл]-4-(4-метоксифеніл)азетидин-2-он (5)

1,22г 4-[3-[3-(4-Фторфеніл)-3-гідроксипропіл]-2-(4-метоксифеніл)-4-оксоазетидин-1-іл] бензонітрилу

розчиняють у 90мл етанолу, змішують з 10мл концентрованого розчину аміаку і надлишком нікелю Ренея і  
перемішують протягом 8 годин при температурі 60°C і тиску водню 10 бар. Реакційну суміш охолоджують до  
кімнатної температури протягом ночі; наступного дня відокремлюють від каталізатора, фільтрат концентрують у  
вакуумі і залишок очищають хроматографічно на силікагелі за допомогою суміші дихлорметану, метанолу і  
розчину аміаку в співвідношенні 10:10:1. Одержують

1-(4-амінометилфеніл)-3-[3-(4-фторфеніл)-3-гідроксипропіл]-4-(4-метоксифеніл)азетидин-2-он (5) з молекулярною  
масою 434,51 ( $C_{26}H_{27}FN_2O_3$ ); МС (ESI): 418,2 ( $MH^+ - NH_3$ ).

ф)

4-{4-[3-[3-(4-Фторфеніл)-3-гідроксипропіл]-2-(4-метоксифеніл)-4-оксоазетидин-1-іл]бензиламіно}бутан-1-сульфоки  
слова (6)

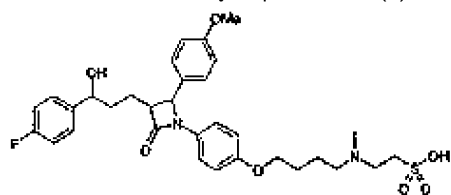
87мг одержаного вище бензиламіну при кімнатній температурі розчиняють у 3мл безводного ацетонітрилу,  
змішують з 40мкл 1,4-бутансульфону і протягом 12 годин кип'яять зі зворотним холодильником. Охолоджений  
реакційний розчин концентрують у вакуумі та очищають хроматографічно (силікагель; суміш дихлорметану і  
метанолу в співвідношенні 85:15+10% води). Одержують

4-{4-[3-[3-(4-фторфеніл)-3-гідроксипропіл]-2-(4-метоксифеніл)-4-оксоазетидин-1-іл] бензиламіно}

бутан-1-сульфокислоту (6) з молекулярною масою 570,69 ( $C_{30}H_{35}FN_2O_6S$ ); МС (ESI): 553,28 ( $MH^+ - H_2O$ ).

Приклад II

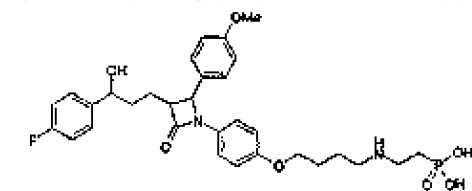
2-{[4-{4-[3-[3-(4-Фторфеніл)-3-гідроксипропіл]-2-(4-метоксифеніл)-4-оксоазетидин-1-іл] фенікси} бутил)  
метиламіно] етил сульфокислота (8)



130мг 3-[3-(4-Фторфеніл)-3-гідроксипропіл]-1-[4-(4-фторбутоксифеніл)-4-(4-метоксифеніл)азетидин-2-ону  
(7) розчиняють у 6мл абсолютного метанолу. Потім додають 120мг N-метилтаурину в 2мл води і 60мг карбонату  
калію. При температурі 50°C перемішують протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрують у ротаційному  
випарнику і залишок очищають препаративною хроматографією. Після сушіння виморожуванням одержують  
продукт (50мг) у вигляді масла.  $C_{32}H_{39}FN_2O_7S$ ; МС(ESI)m/z:614( $M^+$ ).

Приклад III

[2-{4-[4-[3-[3-(4-Фторфеніл)-3-гідроксипропіл]-2-(4-метоксифеніл)-4-оксоазетидин-1-іл] фенікси}  
бутиламіно] етил] фосфонова кислота (9)



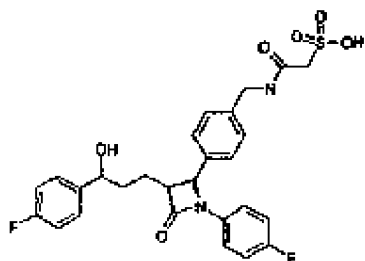
200мг 3-[3-(4-Фторфеніл)-3-гідроксипропіл]-1-[4-(4-фторбутоксифеніл)-4-(4-метоксифеніл)азетидин-2-ону



250мг 1-(4-фторфеніл)-3-[3-(4-фторфеніл)-3-гідроксипропіл]-4-(4-гідроксифеніл)азетидин-2-ону (7) розчиняють у 6мл абсолютного диметилформаміду. Додають 337мг порошкоподібного карбонату калію і 59мкл 1,3-пропансульфону. Перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційний розчин фільтрують і концентрують у вакуумі масляного насоса. Залишок хроматографують через картуш з 10м SiO<sub>2</sub> (дихлорметан:метанол =5:1) і кристалізують з діетилового ефіру. Продукт (250мг) одержують у вигляді твердої речовини. C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>6</sub>S; MC (ESI) m/z: 532 (M<sup>+</sup>).

Приклад VIII

(4-{1-(4-Фторфеніл)-3-[3-(4-фторфеніл)-3-гідроксипропіл]-4-оксоазетидин-2-іл} бензилкарбамоіл) метансульфокислота (18)



а) 4-[5-(4-Фторфеніл)-1-(4-фторфеніламіно)-5-гідрокси-2-(2-оксо-4-фенілоксазолідин-3-карбоніл) пентил] бензонітрил (15)

2,5г 3-[5-(4-Фторфеніл)-5-гідроксипентаноіл]-4-фенілоксазолідин-2-ону в атмосфері аргону розчиняють у 30мл дихлорметану, до одержаного розчину додають 3,9г 4-[(4-фторфеніліміно)метил]бензонітрилу і охолоджують до температури -10°C. До цієї суміші додають 6,4мл діізопропілетиламіну і протягом 30 хвилин 4,05мл триметилсилілхлориду, так, щоб температура не перевищувала -5°C. При цій температурі додатково перемішують протягом 1 години і потім охолоджують до температури -25°C. Після цього повільно додають 0,8мл тетрахлориду титану. Темного кольору суміш перемішують протягом ночі при температурі від -25°C до -30°C, після чого розкладають за допомогою 35мл 7%-ного розчину винної кислоти і додатково перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Потім туди додають 15мл 20%-ного розчину гідрокарбонату натрію і знову перемішують протягом 1 години. Після розподілу фаз органічну фазу промивають за допомогою 30мл води, сушать над сульфатом магнію і концентрують до об'єму приблизно 10мл. Після додавання 2мл бістриметилсилілацетаміду протягом 30 хвилин кип'ятять зі зворотним холодильником і після цього концентрують у вакуумі. Залишок за допомогою суміші етилацетату та гептану доводять до кристалізації. Відфільтровують під вакуумом і висушують у вакуумі. Одержують продукт із молекулярною масою 653,81 (C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si); MC (іонізація електронним розпиленням з утворенням позитивних іонів; (ESI<sup>+</sup>)): 654,3 (M+H<sup>+</sup>), 582,2 (M+H<sup>+</sup> -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

б) {1-(4-Фторфеніл)-3-[3-(4-фторфеніл)-3-гідроксипропіл]-4-оксоазетидин-2-іл}бензонітрил (16)

2г

4-[5-(4-Фторфеніл)-1-(4-фторфеніламіно)-5-гідрокси-2-(2-оксо-4-фенілоксазолідин-3-карбоніл)пентил]бензонітрил у (15) розчиняють у 20мл метил-трет-бутилового ефіру і разом з 100мг тетрабутиламонійфторидтригідрату і 1,3мл бістриметилсилілацетаміду нагрівають протягом приблизно 1 години при температурі 40 °C. За протіканням реакції стежать за допомогою тонкошарової хроматограми. По закінченні взаємодії спочатку додають 0,2мл льодяної оцтової кислоти, перемішують протягом 30 хвилин і концентрують. Залишок змішують з 20мл суміші з ізопропанолу і 2н сірчаної кислоти в співвідношенні 10:1 і перемішують протягом 1 години. Після додавання на кінчику шпателя твердого гідрокарбонату натрію знову концентрують у вакуумі, обробляють етилацетатом, органічну фазу промивають водою, сушать і після видалення розчинника залишок очищають колонковою хроматографією (SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/метанол=100:1). Одержують продукт із молекулярною масою 418,45 (C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>); MC (десорбційно-хімічна іонізація з утворенням позитивних іонів (DCI<sup>+</sup>)): 419 (M+H<sup>+</sup>).

с) 4-(4-Амінометилфеніл)-1-(4-фторфеніл)-3-[3-(4-фторфеніл)-3-гідроксипропіл]азетидин-2-он (17)

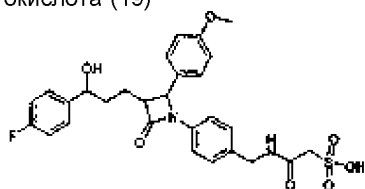
200мг {1-(4-Фторфеніл)-3-[3-(4-фторфеніл)-3-гідроксипропіл]-4-оксоазетидин-2-іл}бензонітрилу (16)

розчиняють у 20мл етанолу і разом з 0,5мл концентрованого розчину аміаку в присутності нікелю Ренея гідрують протягом 30 годин при тиску водню 75 бар і при температурі 25 °C. Відфільтровують під вакуумом від каталізатора, концентрують у вакуумі і залишок очищають колонковою хроматографією (SiO<sub>2</sub>; суміш CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, метанолу і концентрованого розчину аміаку в співвідношенні 100:10:1). Одержують продукт із молекулярною масою 422,5 (C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>); MC (DCI<sup>+</sup>): 423 (M+H<sup>+</sup>), 405 (M+H<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O).

д) (4-{1-(4-Фторфеніл)-3-[3-(4-фторфеніл)-3-гідроксипропіл]-4-оксоазетидин-2-іл} бензилкарбамоіл) метансульфокислота (18)

До розчину з 40мг сульфооцтової кислоти, 110мкл діізопропілкарбодііміду, 76мг гідроксибензотриазолу в 2мл диметилформаміду додають розчин з 120мг 4-(4-амінометилфеніл)-1-(4-фторфеніл)-3-[3-(4-фторфеніл)-3-гідроксипропіл] азетидин-2-ону (17), 48мкл діізопропілетиламіну в 1мл диметилформаміду і перемішують протягом 12 годин при кімнатній температурі. Реакційний розчин концентрують і розділяють високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ) [Knauer Eurosper-100-10-C18, вода (0,1% трифтороцтової кислоти)/ацетонітрил (0,1% трифтороцтової кислоти)=80:20→10:90). Одержують продукт із молекулярною масою 544,58 (C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>1</sub>); MC (ESI): 527,10 (M+H<sup>+</sup> H<sub>2</sub>O).

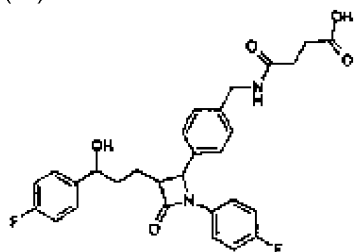
Приклад IX  
4-[3-[3-(4-Фторфеніл)-3-гідроксипропіл]-2-(4-метоксифеніл)-4-оксоазетидин-і-іл]бензилкарбамоїл)метансульф  
окислота (19)



До розчину з 20мг сульфуроцтової кислоти, 55мкл діізопропілкарбодііміду, 38мг гідроксибензотриазолу в 1мл диметилформаміду додають розчин з 60мг 1-(4-амінометилфеніл)-3-[3-(4-фторфеніл)-3-гідроксипропіл]-4-(4-метоксифеніл) азетидин-2-ону (5) у 1мл диметилформаміду і перемішують протягом 12 годин при кімнатній температурі. Реакційний розчин концентрують і розділяють шляхом ВЕРХ [Knauer Eurosper-100-10-C18, вода (0,1% трифтороцтової кислоти)/ацетонітрил (0,1% трифтороцтової кислоти) = 80:20→10:90). Одержують продукт із молекулярною масою 556,61 ( $C_{28}H_{29}F_1N_2O_7S_1$ ); МС (ESI): 539,05 ( $M+H^+ - H_2O$ ).

Приклад X

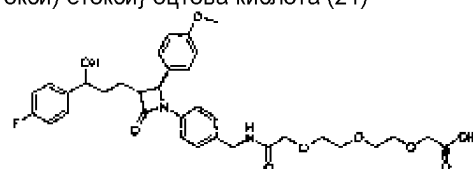
N-(4-{1-(4-Фторфеніл)-3-[3-(4-фторфеніл)-3-гідроксипропіл]-4-оксоазетидин-2-іл}бензил) сукцинамінкислота (20)



До розчину з 279мг бурштинової кислоти, 92мкл діізопропілкарбодііміду, 80мг гідроксибензотриазолу в 2мл диметилформаміду додають розчин з 100мг 4-(4-амінометилфеніл)-1-(4-фторфеніл)-3-[2-(4-фторфеніл)-3-гідроксипропіл] азетидин-2-ону (17), 33мкл триетиламіну в 2мл диметилформаміду і перемішують протягом 12 годин при кімнатній температурі. Реакційний розчин концентрують і розділяють шляхом ВЕРХ [Knauer Eurosper-100-10-C18, вода (0,1% трифтороцтової кислоти)/ацетонітрил (0,1% трифтороцтової кислоти) =80:20→10:90). Одержують продукт із молекулярною масою 522,55 ( $C_{27}H_{26}F_2N_2O_6S_1$ ); МС (ESI): 545,19 ( $M+Na^+$ ).

Приклад XI

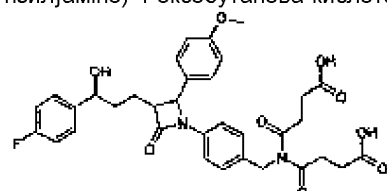
{2-[2-((4-[3-[3-(4-Фторфеніл)-3-гідроксипропіл]-2-(4-метоксифеніл)-4-оксоазетидин-1-іл]бензилкарбамоїл)метокси) етокси) оцтова кислота (21)



До розчину з 327мг 3,6,9-триоксаундекандикислоти, 57мкл діізопропілкарбодііміду, 50мг гідроксибензотриазолу в 2мл диметилформаміду додають розчин з 64мг 1-(4-амінометилфеніл)-3-[3-(4-фторфеніл)-3-гідроксипропіл]-4-(4-метоксифеніл)азетидин-2-ону (5), 21мкл триетиламіну в 1мл диметилформаміду і перемішують протягом 12 годин при кімнатній температурі. Реакційний розчин концентрують і розділяють шляхом ВЕРХ [Knauer Eurosper-100-10-C18, вода (0,1% трифтороцтової кислоти)/ацетонітрил (0,1% трифтороцтової кислоти) =80:20→10:90). Одержують продукт із молекулярною масою 638,70 ( $C_{34}H_{39}F_1N_2O_9$ ); МС(ESI): 639,27 ( $M+H^+$ ).

Приклад XII

4-((3-Карбоксипропіоніл)-4-[3-[3-(4-фторфеніл)-3-гідроксипропіл]-2-(4-метоксифеніл)-4-оксоазетидин-1-іл]бензил)аміно-4-оксобутанова кислота (22)

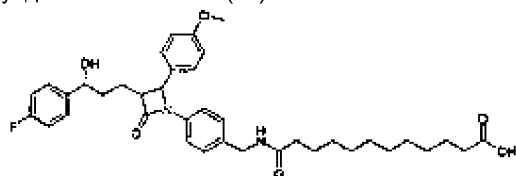


До розчину з 190мг бурштинової кислоти, 63мкл діізопропілкарбодііміду, 55мг гідроксибензотриазолу в 2мл диметилформаміду додають розчин з 70мг 1-(4-амінометилфеніл)-3-[3-(4-фторфеніл)-3-гідроксипропіл]-4-(4-метоксифеніл) азетидин-2-ону (5), 23мкл триетиламіну в 1мл диметилформаміду і перемішують протягом 12 годин при кімнатній температурі. Реакційний

розчин концентрують і розділяють шляхом ВЕРХ [Knauer Eurosper-100-10-C18, вода (0,1% трифтороцтової кислоти)/ацетонітрил (0,1% трифтороцтової кислоти) = 80:20→10:90). Одержують продукт із молекулярною масою 634,4 ( $C_{34}H_{35}F_1N_2O_9$ ); МС (ESI-негативні іони): 633,22 ( $M-H^+$ ).

# Приклад XIII

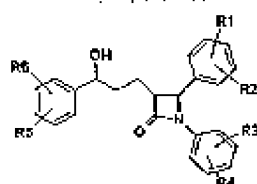
11-[4-[3-[3-(4-Фторфеніл)-3-гідроксипропіл]-2-(4-метоксифеніл)-4-оксоазетидин-1-іл] бензилкарбамоїл] ундеканова кислота (23)



До розчину з 371мг додекандикислоти, 63мкл діізопропілкарбодііміду, 55мг гідроксибензотриазолу в 2мл диметилформаміду додають розчин з 70мг 1-(4-амінометилфеніл)-3-[3-(4-фторфеніл)-3-гідроксипропіл]-4-(4-метоксифеніл) азетидин-2-ону (5), 23мкл триетиламіну в 1мл диметилформаміду і перемішують протягом 12 годин при кімнатній температурі. Реакційний розчин концентрують і розділяють шляхом ВЕРХ [Knauer Eurosper-100-10-C18, вода (0,1% трифтороцтової кислоти)/ацетонітрил (0,1% трифтороцтової кислоти) = 80:20→10:90). Одержують продукт із молекулярною масою 646,81 ( $C_{38}H_{47}F_1N_6$ ); МС (ESI): 647,35 ( $M+H^+$ ).

Таблиця I

Список формул I)



| Примітка | R1, R2                     | R3, R4    | R5, R6    | Молекулярна маса (лінійна азетидин-2-он) (розраховано) | Молекулярна маса (лінійна) (лінійна) |
|----------|----------------------------|-----------|-----------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| XIV      |                            | пара-F, H | пара-F, H | 531, 58                                                | 532, 4 ( $M-H^+$ )                   |
| XV       |                            | пара-F, H | пара-F, H | 502, 54                                                | 503, 3 ( $M-H^+$ )                   |
| XVI      | пара-F, H                  |           | пара-F, H | 514, 50                                                | 515, 4 ( $M-H^+$ )                   |
| XVII     | пара-O-CH <sub>3</sub> , H |           | пара-F, H | 599, 68                                                | 599, 21 ( $M^+$ )                    |
| XVIII    | пара-O-CH <sub>3</sub> , H |           | пара-F, H | 134, 95                                                | 140, 42 ( $M-H^+$ )                  |
| XIX      | пара-O-CH <sub>3</sub> , H |           | пара-F, H | 599, 68                                                | 600, 34 ( $M-H^+$ )                  |
| XX       | пара-O-CH <sub>3</sub> , H |           | пара-F, H | 514, 50                                                | 515, 4 ( $M-H^+$ )                   |
| XXI      |                            | пара-F, H | пара-F, H | 531, 58                                                | 532, 4 ( $M-H^+$ )                   |
| XXII     |                            | пара-F, H | пара-F, H | 502, 54                                                | 503, 3 ( $M-H^+$ )                   |
| XXIII    | пара-F, H                  |           | пара-F, H | 514, 50                                                | 515, 4 ( $M-H^+$ )                   |
| XXIV     | пара-O-CH <sub>3</sub> , H |           | пара-F, H | 599, 68                                                | 599, 21 ( $M^+$ )                    |
| XXV      |                            | пара-F, H | пара-F, H | 531, 58                                                | 532, 4 ( $M-H^+$ )                   |
| XXVI     | пара-O-CH <sub>3</sub> , H |           | пара-F, H | 600, 62                                                | 600, 34 ( $M-H^+$ )                  |
| XXVII    | пара-O-CH <sub>3</sub> , H |           | пара-F, H | 614, 68                                                | 615, 32 ( $M-H^+$ )                  |
| XXVIII   |                            | пара-F, H | пара-F, H | 559, 64                                                | 560, 4 ( $M-H^+$ )                   |

|       |  |                                   |                        |        |                                             |
|-------|--|-----------------------------------|------------------------|--------|---------------------------------------------|
| XXIII |  | пара- $\text{F}$ , II             | пара- $\text{F}$ , III | 543,91 | 546,7 (NMR)                                 |
| XXIV  |  | пара- $\text{F}$ , II             | пара- $\text{F}$ , III | 727,91 | 713,24 (NMR- $\text{H}_2\text{O}$ )         |
| XXV   |  | пара- $\text{O}-\text{CH}_3$ , II | пара- $\text{F}$ , III | 753,93 | 752,32 (NMR)<br>диференціальний експеримент |
| XXVI  |  | пара- $\text{F}$ , II             | пара- $\text{F}$ , III | 573,69 | 572,59 (NMR)<br>диференціальний експеримент |
| XXVII |  | пара- $\text{F}$ , II             | пара- $\text{F}$ , III | 507,67 | 506,18 (NMR)<br>диференціальний експеримент |

Запропоновані відповідно до винаходу сполуки формули (I) тестували на їх активність за допомогою нижчеописаного методу:

Вплив на абсорбцію холестерину + виділення  $^3\text{H}$ -таурохолевої кислоти на основі фекального виділення миші, щура або хом'яка

Мишей (NMR1), щурів лінії Wistar або золотистих сірійських хом'яків (у групах з  $n=4-6$ ) містять на стандартній дієті (альтромін; нанесення на губу) у респіраційних камерах. В другій половині дня перед введенням радіоактивного індикатора ( $^{14}\text{C}$ -холестерин) тварин залишають натще та адаптують до колосникової решітки.

Додатково тварин за 24 години до перорального введення пробного сніданку ( $^{14}\text{C}$ -холестерин у Intralipid®20, Pharmacia-Upjohn) підшкірно мітять за допомогою  $^3\text{H}$ -ТСА (таурохолева кислота) (наприклад, від 1мКі/миша до 5мКі/щур).

Тест на абсорбцію холестерину: 0,25мл/миша Intralipid®20 (Pharmacia-Upjohn) (потенціал дії з 0,25мКі  $^{14}\text{C}$ -холестерину в 0,1мг холестерину) вводять перорально за допомогою шлуночкового зонда.

Речовини, що тестується, вводять роздільно в 0,5% метилцелюлозу (Sigma)/5% солутол (BASF, Людвігсхафен) або в придатному ексципієнті.

Об'єм тестованої речовини, що вводиться, складає 0,5мл на мишу. Речовину, що тестується, вводять безпосередньо перед пробним сніданком (Intralipid з міченим  $^{14}\text{C}$ -холестерином) (тест на абсорбцію холестерину).

Фекалії збирають протягом 24 годин: видалення з фекаліями  $^{14}\text{C}$ -холестерину і  $^3\text{H}$ -таурохолевої кислоти (ТСА) визначають через 24 години.

Печінки витягають, гомогенізують і аліквоти спалюють у Oximaten (модель 307, фірма Packard) для визначення поглиненої/резорбованої кількості  $^{14}\text{C}$ -холестерину.

Зразки фекалій:

Визначають загальну масу, доливають водою до визначеного об'єму, потім гомогенізують, аліквоту висушують і спалюють у Oximat (модель 307, фірма Packard, для спалювання радіоактивно мічених зразків):

кількість радіоактивних  $^3\text{H}-\text{H}_2\text{O}$  і  $^{14}\text{CO}_2$  точно перераховують на кількість, що виділилася,  $^3\text{H}$ -таурохолевої кислоти, відповідно,  $^{14}\text{C}$ -холестерину (двійково-ізотопний метод). Значення  $\text{ED}_{200}$  (доза, що викликає 200%-іший ефект) інтерполюють як дозу з кривої доза-дія як такі дози, що подвоюють виділення ТСА або холестерину, стосовно одночасно обробленої контрольної групи.

Зразки печінки:

Поглинену кількість  $^{14}\text{C}$ -холестерину в печінці відносять до введеної дози. Значення  $\text{ED}_{50}$  (доза, що викликає 50%-ний ефект) інтерполюють із кривої доза-дія як таку дозу, що знижує наполовину (50%) поглинання  $^{14}\text{C}$ -холестерину печінкою, стосовно контрольної групи.

Наступні значення  $\text{ED}_{50}$  підтверджують активність запропонованих відповідно до винаходу сполук формули (I):

Приклад, №  $\text{ED}_{50}$  (печінка) [мг/миша]

|        |       |
|--------|-------|
| I      | 1,0   |
| II     | >0,1  |
| IV     | 0,3   |
| VIII   | 0,3   |
| IX     | <1,0  |
| X      | <1,0  |
| XIII   | <1,0  |
| XVIII  | 0,005 |
| XXI    | 0,1   |
| XXII   | 0,1   |
| XXV    | 0,3   |
| XXVIII | 0,3   |

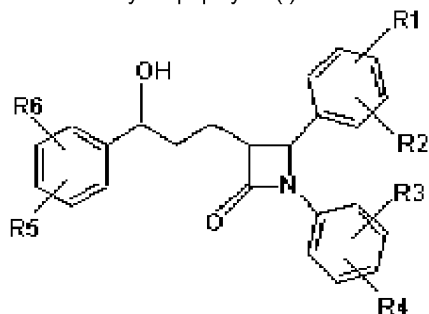
З таблиці можна бачити, що сполуки формули (I) мають дуже гарну дію, що знижує рівень холестерину.

Резорбованість сполук формули (I) випробували на Caco-клітинній моделі [A.R. Hilgers і ін., Caco-2 cell monolayers as a model for drug transport across the intestinal mucosa, Pharm. Res., 7, 902 (1990)].

З даних вимірювань можна бачити, що запропоновані відповідно до винаходу сполуки формули (I), у порівнянні з описаними в рівні техніки сполуками (порівняльна структура), мають чітко більш незначну резорбцію:

## Формула винаходу

1. Сполуки формули (I):



I

де

R1, R2, R3, R4, R5, R6, незалежно один від одного, означають (C<sub>0</sub>-C<sub>30</sub>)-алкілен-(LAG)<sub>n</sub>, причому n може означати 1-5 і один або декілька атомів вуглецю алкіленового залишку можуть бути замінені на -S(O)<sub>n</sub>-, де n = 0-2, -O-, -(C=O)-, -(C=S)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл)-, -N(феніл)-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілфеніл)-, -N(CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOH)- або -NH-;

H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-алкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-алкініл, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, причому в алкільних залишках один, декілька або всі атоми водню можуть бути замінені атомами фтору;

C(=NH)(NH<sub>2</sub>), PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-феніл, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-феніл, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-феніл, причому n може означати 0-6 і фенільний залишок може бути аж до дворазово заміщений за допомогою F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, NH<sub>2</sub>;

NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, N-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл)<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-ацил, феніл, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-феніл, причому n може означати 0-6 і фенільне кільце може бути аж до трикратно заміщене за допомогою F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, N-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, CONH<sub>2</sub>;

(LAG)<sub>n</sub> означає -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-SO<sub>3</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-P(O)(OH)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-COOH і n може означати 1-5;

причому завжди щонайменше один із залишків R1-R6 повинен означати (C<sub>0</sub>-C<sub>30</sub>)-алкілен-(LAG)<sub>n</sub>, причому n = 1-5 і один або декілька атомів вуглецю алкіленового залишку можуть бути замінені на -S(O)<sub>n</sub>-, де n = 0-2, -O-, -(C=O)-, -(C=S)-, -CH=CH-, -C≡C-, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл)-, N(феніл)-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілфеніл)-, -N(CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOH)- або -NH-;

а також їх фармацевтично прийнятні солі;

причому виключаються сполука

2-[4-(4-{1-(4-фторфеніл)-3-[3-(4-фторфеніл)-3-гідроксипропіл]-4-оксоазетидин-2-іл}фенокси)-бутил]метиламіно}-етансульфокислота, а також такі сполуки, у яких залишки R1-R6 означають -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілен-COOH або -COOH.

2. Сполуки формули (I) за п.1, які відрізняються тим, що в них:

R2, R4, R5, R6, незалежно один від одного, означають H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-алкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-алкініл, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, причому в алкільних залишках один, декілька або всі атоми водню можуть бути замінені атомами фтору; C(=NH)(NH<sub>2</sub>), PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-феніл, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-феніл, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-феніл, причому n може означати 0-6 і фенільний залишок може бути аж до дворазово заміщений за допомогою F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, NH<sub>2</sub>;

NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, N-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл)<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-ацил, феніл, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-феніл, причому n може означати 0-6 і фенільне кільце може бути аж до трикратно заміщене за допомогою F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, CONH<sub>2</sub>;

R1, R3, незалежно один від одного, означають (C<sub>0</sub>-C<sub>30</sub>)-алкілен-(LAG) і причому один або декілька атомів вуглецю алкіленового залишку можуть бути замінені на -O-, -(C=O)-, -N(CH<sub>3</sub>)- або -NH-;

H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл]<sub>2</sub>,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-алкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-алкініл, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, причому в алкільних залишках один, декілька або всі атоми водню можуть бути замінені атомами фтору;

C(=NH)(NH<sub>2</sub>), PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-феніл, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-феніл, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-феніл, причому n може означати 0-6 і фенільний залишок може бути аж до дворазово заміщений за допомогою F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, NH<sub>2</sub>;

NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл)<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-ацил, феніл, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-феніл, причому n може означати 0-6 і фенільне кільце може бути аж до трикратно заміщене за допомогою F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, CONH<sub>2</sub>;

(LAG) означає -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-SO<sub>3</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-P(O)(OH)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-COOH;

причому завжди щонайменше один із залишків R1 або R3 повинен означати (C<sub>0</sub>-C<sub>30</sub>)-алкілен-(LAG) і причому один або декілька атомів вуглецю алкіленового залишку можуть бути замінені на -O-, -(C=O)-, -N(CH<sub>3</sub>)- або -NH-;

а також їх фармацевтично прийнятні солі;

причому виключаються сполука

2-[[4-{4-{1-(4-фторфеніл)-3-[3-(4-фторфеніл)-3-гідроксипропіл]-4-оксоазетидин-2-іл}фенокси)-бутил}метиламіно]етансульфокислота, а також такі сполуки, у яких залишки R1-R6 означають -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілен-COOH або -COOH.

3. Сполуки формули (I) за п.1 або 2, які відрізняються тим, що в них:

R2, R4, R5, R6, незалежно один від одного, означають H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-алкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-алкініл, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, причому в алкільних залишках один, декілька або всі атоми водню можуть бути замінені атомами фтору; C(=NH)(NH<sub>2</sub>), PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-феніл, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-феніл, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-феніл, причому n може означати 0-6 і фенільний залишок може бути аж до дворазово заміщений за допомогою F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, NH<sub>2</sub>;

NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл)<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-ацил, феніл, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-феніл, причому n може означати 0-6 і фенільне кільце може бути аж до трикратно заміщене за допомогою F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, CONH<sub>2</sub>;

R1, R3, незалежно один від одного, означають -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-Y-W(C<sub>0</sub>-C<sub>25</sub>)-алкілен-Y' -W'-(LAG), де один або декілька атомів вуглецю алкіленового залишку можуть бути замінені на -O-;

H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-алкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-алкініл, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, причому в алкільних залишках один, декілька або всі атоми водню можуть бути замінені атомами фтору;

C(=NH)(NH<sub>2</sub>), PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-феніл, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-феніл, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-феніл, причому n може означати 0-6 і фенільний залишок може бути аж до дворазово заміщений за допомогою F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, NH<sub>2</sub>;

NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл)<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-ацил, феніл, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-феніл, причому n може означати 0-6 і фенільне кільце може бути аж до трикратно заміщене за допомогою F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілу, CONH<sub>2</sub>;

Y, W, Y', W', незалежно один від одного, означають NH, NCH<sub>3</sub>, C=O, O, зв'язок або S(O)<sub>n</sub>, де n = 0-2;

або Y-W або Y'-W', в кожному випадку взяті разом, означають зв'язок;

(LAG) означає -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-SO<sub>3</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-P(O)(OH)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-COOH;

причому завжди щонайменше один із залишків R1 або R3 повинен означати -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-Y-W-(C<sub>0</sub>-C<sub>25</sub>)-алкілен-Y'-W'-(LAG), де один або декілька атомів вуглецю алкіленового залишку можуть бути замінені на -O-;

а також їх фармацевтично прийнятні солі;

причому виключаються сполука

2-[[4-{4-{1-(4-фторфеніл)-3-[3-(4-фторфеніл)-3-гідроксипропіл]-4-оксоазетидин-2-іл}фенокси)-бутил}метиламіно]етансульфокислота, а також такі сполуки, у яких залишки R1-R6 означають -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілен-COOH або -COOH.

4. Сполуки формули (I) за одним або декількома із пп.1-3, які відрізняються тим, що в них:

(LAG) означає залишок карбонової кислоти або залишок сульфокислоти, а також їх фармацевтично прийнятні солі.

5. Лікарський засіб, який містить одну або декілька сполук за одним або декількома із пп.1-4.

6. Лікарський засіб за п. 5, який відрізняється тим, що додатково містить щонайменше одну іншу біологічно активну речовину.

7. Лікарський засіб за п. 6, який відрізняється тим, що як іншу біологічно активну речовину він містить одну або декілька сполук, що нормалізують ліпідний обмін.

8. Лікарський засіб за п. 6 або 7, який відрізняється тим, що як іншу біологічно активну речовину він містить один або декілька антидіабетичних засобів, гіпоглікемічних біологічно активних речовин, інгібіторів

5 НМGSоА-редуктази, інгібіторів резорбції холестерину, агоністів PPAR-гамма, агоністів PPAR-альфа, агоністів PPAR-альфа/PPAR-гамма, фібратів, інгібіторів MTP, інгібіторів резорбції жовчної кислоти, інгібіторів CETP, полімерних адсорберів жовчної кислоти, активаторів рецептора LDL, інгібіторів ACAT, антиоксидантів,
 10 інгібіторів ліпопротеїналіази, інгібіторів АТФ-цитратліази, інгібіторів скваленсинтетази, антагоністів ліпопротеїну(а), інгібіторів ліпази, інсулінів, сульфонілсечовин, бігуанідів, меглітинідів, тiazолідиндіонів, інгібіторів  $\alpha$ -глюкозидази, біологічно активних речовин, що впливають на АТФ-залежний калієвий канал бета-клітин, агоністів CART, агоністів NPY, агоністів MC4, агоністів орексину, агоністів H3, агоністів TNF, агоністів CRF, антагоністів CRF BP, агоністів урокортину, агоністів  $\beta$ 3, агоністів MSH (меланоцитстимулюючий
 15 гормон), агоністів CCK, інгібіторів повторного поглинання серотоніну, змішаних серотонін- і норадренергічних сполук, агоністів 5HT, агоністів бомбезину, антагоністів галаніну, гормонів росту, сполук, що вивільняють гормон росту, агоністів TR-H, 2- або 3-модуляторів розриву протеїнового зв'язку, агоністів лептину, агоністів DA (бромокриптин, допрексин), інгібіторів ліпази/амілази, модуляторів PPAR, модуляторів RXR або агоністів TR- $\beta$  або амфетамінів.

15 9. Сполуки за одним або декількома із пп.1-4 для застосування як лікарського засобу для лікування порушень ліпідного обміну.

10. Застосування сполук за одним або декількома із пп.1-4 для одержання лікарського засобу для лікування порушень ліпідного обміну.

11. Застосування за п. 10 для одержання лікарського засобу для лікування гіперліпідемії.

12. Застосування за п. 10 для одержання лікарського засобу для зниження рівня холестерину в сироватці.

13. Застосування за п. 10 для одержання лікарського засобу для лікування артеріосклеротичних явищ.

14. Застосування за п. 10 для одержання лікарського засобу для лікування резистентності до інсуліну.

U A

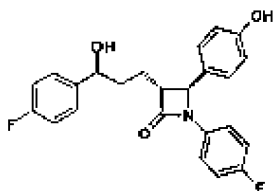
7 8 5 7 7

C 2

C 2

7 8 5 7 7

U A



Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 4, 15.04.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

UA 78577 C2

UA 78577 C2