



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 81807

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61P 3/00

A61K 31/16

C07C 235/20 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНО КОРИСНІ СОЛІ ПОХІДНИХ КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

1

2

(21) а200511381

(22) 16.06.2004

(24) 11.02.2008

(86) PCT/SE2004/000964, 16.06.2004

(31) 0314129.8

(32) 18.06.2003

(33) GB

(72) ОРЕЛЛЬ КАРЛ-ЙОГАН, ДАЛЬСТРОМ
МІКАЕЛЬ, ЛІНДСТЕДТ АЛЬСТЕРМАРК ЕВА-
ЛОТТЕ, МІНІДІС АННА, ОЛЬССОН БЕНГТ,
СТОГЛЕ ЕРІКА

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ

(56) EP 1167 357 A1

(57)

1. Сполука, яку вибирають з однієї або декількох наступних сполук:

солі (1R,2S)-2-гідроксіндан-1-аміну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти;

солі L-аргініну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти;

солі трет-бутиламіну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти;

солі холіну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти;

солі адамантиламіну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти;

солі N-бензил-2-фенілетанамоніуму та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти;

солі N-бензил-2-(бензиламіно)етанамоніуму та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти;

або

солі трис(гідроксиметил)метиламіну (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти.

2. Сполука за пунктом 1, де сполуку вибирають з однієї або декількох наступних

сполук:

солі (1R,2S)-2-гідроксіндан-1-аміну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти;

солі L-аргініну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти;

солі трет-бутиламіну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти;

солі холіну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти;

або

солі трис(гідроксиметил)метиламіну (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти.

3. Сполука за пунктом 1, де сполуку вибирають з:

солі адамантиламіну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти;

солі N-бензил-2-фенілетанамоніуму та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти;

солі N-бензил-2-(бензиламіно)етанамоніуму та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти.

4. Сполука, яку вибирають з:

солі (1R,2S)-2-гідроксіндан-1-аміну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти;

солі L-аргініну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти;

солі трет-бутиламіну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти;

5. Сполука за будь-яким з пунктів 1-4, яка може бути у формі сольовату, гідрату, у суміші сольват/гідрат, несольовату або негідрату.

6. Сполука за будь-яким з пунктів 1-5, в кристалічній або частково кристалічній формі.

(13) C2

(11) 81807

(19) UA

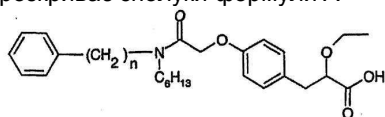
Даний винахід відноситься до певних нових солей похідних (2S)-3-(4-{2-[аміно]-2-оксоетокси}феніл)-2-етоксипропіонової кислоти, до способів одержання таких сполук, до їх корисності при лікуванні клінічних станів, включаючи ліпідні розлади (дисліпідемію), так або інакше пов'язані з резистентністю до інсуліну та інші прояви метаболічного синдрому, до способів їх терапевтичного використання та до фармацевтичних композицій, що їх містять.

Метаболічний синдром, що включає цукровий діабет типу 2, відноситься до групи порушень, включаючи резистентність до інсуліну з супутньою гіперінсулінемією, можливо цукровий діабет типу 2, артеріальну гіпертензію, основне (внутрішнє) ожиріння, дисліпідемію, яка спостерігається у вигляді порушених рівнів ліпопротеїнів, що характеризуються підвищенням VLDL (ліпопротеїнів дуже низької густини), малими щільними частками LDL та зменшенням концентрації HDL (ліпопротеїнів високої густини) та зменшенням фібринолізу.

Недавнє епідеміологічне дослідження документально підтвердило, що індивідууми з резистентністю до інсуліну мають значно збільшений ризик захворювань серцево-судинної системи та смертності, виключно страждаючи від інфаркту міокарду та удару. При цукровому діабеті типу 2 стани, пов'язані з атеросклерозом, викликають до 80% всіх смертей.

В клінічній медицині усвідомлюють необхідність збільшення чутливості до інсуліну у хворих на метаболічний синдром та, таким чином усувати дисліпідемію, яка є причиною прискореного прогресу атеросклерозу. Проте, зараз це не є універсально загальноприйнятий діагноз з чіткими фармакотерапевтичними вказівками.

Заявка на патент PCT № PCT/GB02/05743 розкриває сполуки формули A



де $n \in 1$ або 2 , та їх оптичні ізомери та рацемати, фармацевтично прийнятні солі, сольвати, кристалічні форми та проліки - це надзвичайно могутні PPAR α модулятори. PPAR є модулятором рецепторів, активованих проліфераторами пероксисом [для огляду по PPAR див. T.M. Willson et al, J Med Chem 2000, Vol 43, 527]. Ці сполуки ефективні при лікуванні станів, що пов'язані з резистентністю до інсуліну. Індивідуальні фармацевтично прийнятні солі сполук формули A не розкриті в PCT/GB02/05743. Більш того, ніяка інформація не забезпечує того, як кристалічні форми сполук формули A, та особливо їх солі, можуть бути одержані. В цій заявці сполуку, в якій n дорівнює 2, одержують як вільну кислоту. Проте, ця сполука - це сиропоподібна речовина, та тому вона не придатна для використання у фармацевтичних композиціях. Таким чином, виникає потреба у

похідній цієї сполуки, яка має фізико-хімічні властивості, прийнятні для використання у фармацевтичних композиціях. Робили спроби, щоб одержати солі з багатьма різними протиіонами. Проте, як найбільше були незадовільні, наприклад, з наступних причин. Сіль не могла утворитися в твердому стані, або якщо утворювалася, то сіль була аморфною з низькою температурою склування.

У складі лікарської композиції, це важливо для лікарської субстанції, щоб бути у формі, яку можна зручно обробляти та переробляти. Це важливо, не тільки з точки зору отримання комерційно-життєздатного виробничого способу, але і з точки зору подальшого виробництва фармацевтичних композицій, що містять активну сполуку.

Додатково, у виробництві лікарських композицій, важливо, забезпечити надійний, відтворений та постійний концентраційний профіль плазми ліків, слідуючи призначенню ліків хворому.

Хімічна стабільність, твердо-фазова стабільність, та "збереженість" активних інгредієнтів - це також дуже важливі чинники. Лікарська субстанція, та композиції, що містять її, повинні бажано припускати існування фактично збережених протягом значного періоду часу, без прояву істотної зміни у фізико-хімічних властивостях активного компонента (наприклад, його хімічний склад, густина, гігроскопічність та розчинність).

Крім того, також важливо, зуміти забезпечити ліки у формі, яка є хімічно чистою по мірі можливості.

Кваліфікований фахівець в даній галузі техніки розуміє, що, звичайно, якщо ліки можуть бути легко одержані в стійкій формі, як наприклад, стійка кристалічна форма, забезпечуються переваги виходячи з легкості обробки, легкості одержання прийнятних фармацевтичних композицій, та більш надійного профілю розчинності.

Даний винахід надає сполуку, вибрану з однієї або декількох наступних сполук:

сіль (1R,2S)-2-гідроксидан-1-аміну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти;

сіль L-аргініну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти;

сіль трет-бутиламіну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти;

сіль холіну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти;

сіль адамантиламіну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти;

сіль N-бензил-2-фенілетанамоніуму та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти;

сіль N-бензил-2-(бензиламіно)етанамоніуму та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти;

або
сіль тріс(гідроксиметил)метиламіну (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси} феніл)пропіонової кислоти.

Ми знайшли, що певні сполуки за винаходом мають перевагу, тому що вони можуть бути одержані в кристалічній формі.

Згідно подальшого аспекту винаходу, забезпечують сполуку винаходу здебільшого у кристалічній формі.

Хоча ми знайшли, що можливо синтезувати сполуки за винаходом у формах, які є більше ніж 80% кристалічними, в "здебільшого кристалічні", ми включаємо більше ніж 20%, переважно більше ніж 30%, та більш переважно більше ніж 40% (наприклад більше ніж будь-які з 50, 60, 70, 80 або 90%) кристалічні.

Згідно подальшого аспекту винаходу, також забезпечують сполуку винаходу в частково кристалічній формі. В "частково кристалічні" ми включаємо 5% або між 5% та 20% кристалічності.

Ступінь (%) кристалічності може визначатися кваліфікованим фахівцем, що використовує рентгенівську порошкову дифрактометрію (XRPD). Інші методи, як наприклад, твердо-фазовий ЯМР, FT-IR, раман-спектроскопія, диференціальна скануюча калориметрія (DSC) та мікрокалориметрія, можуть також використовуватися.

Сполуки за винаходом, та особливо кристалічні сполуки за винаходом, можуть мати поліпшену стабільність у порівнянні зі сполуками, описаними в PCT/GB02/05743.

Термін "стабільність", як визначено тут, включає хімічну стабільність та твердо-фазову стабільність.

У "хімічну стабільність", ми включаємо можливість зберігати сполуки за винаходом в ізольованій формі, або у формі композиції, в якій надаються сполуки, у суміші з фармацевтично прийнятними носіями, розріджувачами або ад'ювантами (наприклад, в лікарській формі для перорального застосування, як, наприклад, таблетка, капсула, та т.п.), при нормальних умовах зберігання з незначним ступенем хімічної деградації або розпаду.

У "твердо-фазову стабільність", ми включаємо, можливість зберігати сполуки за винаходом в ізольованій твердій формі, або у формі твердої композиції, в якій надаються сполуки, у суміші з фармацевтично прийнятними носіями, розріджувачами або ад'ювантами (наприклад, в лікарській формі для перорального застосування, як наприклад, таблетка, капсула, та т.п.), при нормальних умовах зберігання з незначним ступенем твердо-фазного перетворення (наприклад, кристалізація, рекристалізація, твердофазовий перехід, гідратація, дегідратація, сольватація або десольватація).

Приклади "нормальних умов зберігання" включають температуру між мінус 80 та плюс 50°C (переважно між 0 та 40°C та більш переважно кімнатну температуру, як наприклад, від 15 до 30°C), тиск між 0,1 та 2 барів (переважно при атмосферному тиску), відносну вологість між 5 та 95% (переважно від 10 до 60%), та/або вплив

460лк UV/видиме світло на тривалі періоди (тобто більш ніж або дорівнюють шести місяців). При таких умовах, сполуки за винаходом можуть бути знайдені, щоб бути менш ніж на 15%, більш переважно менш ніж на 10%, та особливо менш ніж на 5%, хімічно деградовані або розложені, або піддані твердо-фазомому перетворенню, відповідним чином. Кваліфікований фахівець буде враховувати, що вищенаведені верхні та нижчі ліміти для температури, тиску та відносної вологості являють крайнощі нормальних умов зберігання, та що певні комбінації цих крайнощів не будуть випробувані протягом нормального зберігання (наприклад температура 50°C та тиск 0,1 барів).

Є така можливість, щоб кристалізувати солі сполук формули А з або без присутності розчинювальної системи (наприклад, кристалізація може бути з розплавом, при суперкритичних умовах, або досягнута сублімацією). Проте, ми вважаємо, щоб переважно кристалізація відбувалася з прийнятною розчинювальною системою.

Згідно подальшого аспекту винаходу, забезпечують спосіб одержання кристалічної сполуки за винаходом, який включає кристалізацію сполуки за винаходом з прийнятною розчинювальною системою.

Температура кристалізації та час кристалізації залежать від солі, яку кристалізують, концентрації тієї солі в розчині, та розчинювальної системи, яка використовується.

Кристалізація може також ініціюватися та/або проводитися за допомогою стандартних методів, наприклад, з або без використання затравки кристалів відповідної кристалічної сполуки за винаходом.

Різні кристалічні форми сполук за винаходом можна легко характеризувати, використовуючи методи рентгенівської порошкової дифрактометрії (XRPD), наприклад як описано надалі.

Щоб забезпечити, належним чином, одержання індивідуальної кристалічної форми у відсутності інших кристалічних форм, кристалізації переважно здійснюють за допомогою введення зародку та/або затравки кристалів бажаної кристалічної форми при власно кажучи повній відсутності зародку та/або затравки кристалів інших кристалічних форм.

Затравки кристалів відповідної сполуки можуть бути одержані, наприклад, за допомогою повільного випаровування розчинника з частини розчину відповідної солі.

Сполуки за винаходом можуть бути виділені, використовуючи методи, які добре відомі кваліфікованим фахівцям в даній галузі техніки, наприклад декантування, фільтрування або центрифугування.

Сполуки можуть бути висушені, використовуючи стандартні методи.

Наступне очищення сполук за винаходом може проводитися, використовуючи методи, які добре відомі кваліфікованим фахівцям в даній галузі техніки. Наприклад, домішки можуть бути видалені за допомогою рекристалізації з відповідної розчинювальної системи. Прийнятні

температура та час для рекристалізації залежать від концентрації солі в розчині, та від розчинювальної системи, яка використовується.

Коли сполуки за винаходом кристалізують або рекристалізують, як описано в даній заявці, сіль, що одержують у результаті, може знаходитися у формі, яка має поліпшену хімічну та/або твердофазову стабільність, як згадано вище.

Сполуки за винаходом мають перевагу, так вони можуть бути більш ефективними, бути менш токсичними, довше діяти, мати більш широкий ряд активності, бути більш могутніми, викликати менш побічних ефектів, легше поглинатися, та/або мати кращий фармакологічний профіль (наприклад, вищу біодоступність при пероральному введенні препарату та/або більш низький кліренс), та/або мати інші корисні фармакологічні фізичні або хімічні властивості ніж, сполуки, які відомі з попереднього рівня техніки. Сполуки за винаходом можуть мати додаткову перевагу, тому що вони можуть застосовуватися менш часто, ніж сполуки, відомі з попереднього рівня техніки.

Сполуки за винаходом можуть також мати перевагу, тому що вони є у формі, яка надає поліпшену легкість обробки. Додатково, сполуки за винаходом мають перевагу, тому що вони можуть бути одержані у формі, яка може мати поліпшену хімічну та/або твердофазову стабільність (включаючи, наприклад, обумовлену більш низькою гігроскопічністю). Тому, такі сполуки за винаходом можуть бути стійкими, коли зберігаються протягом тривалих періодів.

Сполуки за винаходом можуть також мати перевагу, тому що вони можуть бути кристалізовані з хорошим виходом, з високою чистотою, швидко, зручно, та з низькою вартістю.

Сполуки за даним винаходом застосовують як ліки. Зокрема, ці сполуки - це надзвичайно могутні агоністи PPAR α . Крім того ці сполуки є також агоністами PPAR γ . Термін агоністи, який використовується в даній заявці, включає часткові агоністи.

Також зрозуміло, що певні кристалічні сполуки за даним винаходом можуть існувати у формі сольвату, наприклад, гідрату, також як у несольватованій формі. Зрозуміло, що даний винахід охоплює всі такі сольватовані та несольватовані форми.

Даний винахід також надає наступні втілення.

Сіль (1R,2S)-2-гідроксіндан-1-аміну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти, що характеризується діаграмою рентгенівської порошкової дифрактометрії, яка характеризується піками з d-величинами при 20,0, 11,0, 6,5, 4,41, 4,04 та 3,90.

Сіль (1R,2S)-2-гідроксіндан-1-аміну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси} феніл)пропіонової кислоти, що має діаграму XRPD по суті як показано на Фіг.А.

Сіль L-аргініну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти, що має діаграму XRPD по суті як показано на Фіг.В.

Сіль трет-бутиламіну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси} феніл

)пропіонової кислоти, що характеризується діаграмою рентгенівської порошкової дифрактометрії, яка характеризується піками з d-

величинами при 18,7, 11,5, 5,9, 5,5, 4,71 та 4,08 Å.

Сіль трет-бутиламіну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти, що має діаграму XRPD по суті як показано на Фіг.С.

Сіль адамантиламіну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси} феніл)пропіонової кислоти.

Сіль N-бензил-2-фенілетанамоніуму та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси} феніл)пропіонової кислоти, що має діаграму XRPD по суті як показано на Фіг.Д.

Сіль N-бензил-2-(бензиламіно)етанамоніуму та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти, що має діаграму XRPD по суті як показано на Фіг.Е.

Сполуки за винаходом одержують за допомогою розчинення (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси} феніл)пропіонової кислоти в інертному розчиннику при температурі в діапазоні 0-100°C, а потім додання відповідного аміну або чистого, або у розчині інертного розчиннику, та виділення твердої солі. Сіль може бути видалена за допомогою охолодження реакційного розчину та, необов'язково, внесення затравки у розчин з кінцевим продуктом, та/або концентрування розчину. Необов'язково, продукт може бути видалений за допомогою додавання антирозчинника до розчину продукту в інертному розчиннику. Тверда фаза може бути зібрана методами, які відомі з попереднього рівня техніки, наприклад, фільтрування або центрифугуванням.

В іншому аспекті даний винахід забезпечує сполуку, одержану за допомогою реакції (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти та трет-бутиламіну в інертному розчиннику, особливо ацетоні, та виділення продукту. Особливо використовується еквівалент трет-бутиламіну.

В іншому аспекті даний винахід забезпечує сполуку, одержану за допомогою реакції (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси} феніл)пропіонової кислоти та (1R,2S)-2-гідроксіндан-1-аміну в інертному розчиннику, особливо етилацетаті, та виділення продукту. Особливо використовується еквівалент (1R,2S)-2-гідроксіндан-1-аміну.

В іншому аспекті даний винахід забезпечує сполуку, одержану за допомогою реакції (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти та (1R,2S)-2-гідроксіндан-1-аміну в інертному розчиннику, особливо етилацетаті або ізопропілацетаті, та виділення продукту. Особливо використовується еквівалент (1R,2S)-2-гідроксіндан-1-аміну.

В іншому аспекті даний винахід забезпечує сполуку, одержану за допомогою реакції (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти та L-аргініну в інертному розчиннику, особливо етанолі або

пропан-2-олі та виділення продукту. Особливо використовується еквівалент L-аргініну.

В іншому аспекті даний винахід забезпечує сполуку, одержану за допомогою реакції (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти та холіну в інертному розчиннику та виділення продукту. Особливо використовується еквівалент холіну.

В іншому аспекті даний винахід забезпечує сполуку, одержану за допомогою реакції (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти та тріс(гідроксиметил)метиламіну та виділення продукту. Особливо використовується еквівалент тріс(гідроксиметил)метиламіну.

Вираз "інертний розчинник" відноситься до розчинника, який не реагує з вихідною речовиною, реагентами, інтермедіатами або продуктами до деякої міри що несприятливо впливає на вихід бажаного продукту.

Сполуки за винаходом звичайно вводять перорально, парентерально, внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно або іншими шляхами придатними для ін'єкцій, через рот, ректально, вагінально, трансдермально та/або через носовий шлях та/або інгаляцією, у формі фармацевтичних препаратів у фармацевтично прийнятній дозованій формі. В залежності від захворювання та пацієнта, який лікується, та шляху введення, композиції можна вводити в дозах, які змінюються.

Прийнятні щоденні дози сполуки за винаходом, при терапевтичному лікуванні людини, складають близько 0,0001-100мг/кг ваги тіла, переважно 0,001-10мг/кг ваги тіла.

З пероральних композицій надають перевагу особливо таблеткам або капсулам, які готують способами, які відомі кваліфікованому фахівцю з рівня техніки, щоб забезпечити дози активної сполуки в межах від 0,5мг до 500мг, наприклад, 1мг, 3мг, 5мг, 10мг, 25мг, 50мг, 100мг та 250мг.

Згідно подальшого аспекту винаходу надається фармацевтична композиція, що містить сполуку винаходу у суміші з фармацевтично прийнятними ад'ювантами, розріджувачами та/або носіями.

Дані сполуки формули (I) корисні для профілактики та/або лікування клінічних станів, пов'язаних зі вродженим або викликаним зниженою чутливістю до інсуліну (резистентність до інсуліну) та пов'язаних метаболічних розладів (також відомих як метаболічний синдром). Ці клінічні стани включають, але не обмежуються, загальне ожиріння, абдомінальне ожиріння, артеріальну гіпертензію, гіперінсулінемію, гіперглікемію, діабет типу 2 та дисліпідемію, для яких характерна поява резистентності до інсуліну. Ця дисліпідемія, також відома як атерогенний ліпопротеїновий профіль, який відрізняється помірним підвищенням неетерифікованих жирних кислот, підвищенням ліпопротеїну дуже низької густини (VLDL), частками, збагаченими тригліцеридами, високими рівнями Аро В, низькими рівнями ліпопротеїнів високої густини (HDL), пов'язаними з низькими рівнями часток аро АІ та високими рівнями Аро В в присутності малих,

щільних часток ліпопротеїнів низької густини (LDL), фенотипом В.

Чекають, що сполуки за даним винаходом корисні при лікуванні пацієнтів на комбіновану або змішану гіперліпідемію, або на різні ступені гіпертригліцеридемії та постпрандіальної дисліпідемії з або без іншими проявами метаболічного синдрому. Чекають, що лікування даними сполуками, приведе до зниження захворювань серцево-судинної системи та смертності, які пов'язані з атеросклерозом завдяки їх антидисліпідемічним заодно і їх антизбудливим властивостям. Серцево-судинні хворобливі стани включають макроангіопатії різних внутрішніх органів, викликаючи інфаркт міокарду, застійну серцеву недостатність, церебрально-васкулярну хворобу та периферійну артеріальна недостатність нижніх кінцівок. Також чекають, що, внаслідок їх інсулін сенсibiliзуючого ефекту, сполуки формули I будуть попереджувати або затримувати розвиток діабету типу 2 з метаболічного синдрому та діабету при вагітності. Таким чином, чекають, що розвиток тривалих ускладнень, пов'язаних з хронічною гіперглікемією при цукровому діабеті, таких як мікро-ангіопатії, які викликають хвороби нирок, пошкодження сітківки та хворобу периферійних судин нижніх кінцівок, буде затриманий. До того ж сполуки можуть бути корисні при лікуванні різних станів за межами серцево-судинної системи, так чи інакше пов'язаних з резистентністю до інсуліну, подібних полікістозному синдрому яєчників, ожирінню, раку та станам запальної хвороби, включаючи нейродегенеративні розлади, такі як помірне когнітивне погіршення, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона та розсіяний склероз.

Чекають, що сполуки за даним винаходом корисні в регулюванні рівня глюкози у пацієнтів, що страждають від діабету типу 2.

Даний винахід забезпечує спосіб лікування або попередження дисліпідемії, синдрому резистентності до інсуліну та/або метаболічних розладів (як визначалося вище), при якому вводять сполуки за даним винаходом ссавцю (особливо людині), який потребує цього.

Даний винахід забезпечує спосіб лікування або попередження діабету типу 2, при якому вводять ефективну кількість сполуки за даним винаходом ссавцю (особливо людині), який потребує цього.

В подальшому аспекті даний винахід забезпечує використання сполуки за даним винаходом як ліків.

В подальшому аспекті даний винахід забезпечує використання сполуки за даним винаходом у виробництві ліків для лікування резистентності до інсуліну та/або метаболічних розладів.

Сполуки за винаходом можна комбінувати з іншим терапевтичним агентом, який є корисним при лікуванні захворювань, пов'язаних з розвитком та прогресом атеросклерозу, як наприклад, гіпертензія, гіперліпідемія, дисліпідемія, діабет та ожиріння. Сполуки за винаходом можна комбінувати з іншим терапевтичним агентом, який зменшує співвідношення LDL:HDL або з агентом,

який викликає зменшення в циркулюючих рівнях LDL-холестерину. В хворих на цукровий діабету сполуку винаходу можна також комбінувати з терапевтичними агентами, що використовуються, для лікування ускладнень, пов'язаних з мікроангіопатією.

Сполуку за винаходом можна використовувати разом з іншими способами лікування розладу метаболічного синдрому або діабету типу 2 та з ним пов'язаними ускладненнями, це включає бігуанідові ліки, наприклад, метформін, фенетилбігуанід та буформін, інсулін (синтетичні аналоги інсуліну, амелін) та пероральні антигіперглікемічні ліки (ці діляться на прандіальні регулятори глюкози та інгібітори альфа-глюкозидози). Приклад інгібіторів альфа-глюкозидози - це акарбоза або воглибоз, або миглитол. Приклад прандіального регулятора глюкози - це репаглінід або натеглінід.

В іншому аспекті винаходу сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль можна вводити разом з PPAR модулюючим агентом. PPAR модулюючий агент включає, але не обмежується, PPAR альфа та/або гамма, та/або дельта агоністи, або їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, сольвати таких солей або проліки. Прийнятні PPAR альфа та/або гамма агоністи, або їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, сольвати таких солей або проліки добре відомі з рівня техніки. Вони включають сполуки, розкриті в WO 01/12187, WO 01/12612, 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 03/051821, WO 02/096863, WO 03/051826, WO 02/085844, WO 01/040172, J Med Chem, 1996, 39, 665, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 10 (5), 623-634 (зокрема сполуки, розкриті в заявках на патент в списку на сторінці 634) та J Med Chem, 2000, 43, 527, які включені в дану заяву в повному обсязі за допомогою посилання. Особливо PPAR альфа та/або гамма, та/або дельта агоністи відносяться до мураглітазару (BMS 298585), рівоглітазону (CS-011), нетолітазону (MCC-555), балаглітазону (DRF-2593, NN-2344), клофібрату, фенофібрату, безафібрату, гемфіброзилу, ципрофібрату, піоглітазону, росиглітазону, 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 PPAR альфа та/або гамма, та/або дельта агоністи відносяться до тесаглітазару ((S)-2-етокси-3-[4-(2-{4-метансульфоніл-оксифеніл} етоксифеніл)пропіонової кислоти) та її фармацевтично прийнятних солей.

Крім того сполука за винаходом може використовуватися в сполученні з сульфонілсечовиною, наприклад: глімепірид, глібенкламід (глібурид), гліклазид, гліпізид, глікуідон, хлорпропамід, толбутамід, ацетогексамід, глікопірамід, карбутамід, глібонурид, глікоксепід, глібутіазол, глібузол, глігексамід, глімідін, гліпінамід, фенбутамід, толциламід та толазамід. Кращі з сульфонілсечовин - це глімепірид або

глібенкламід (глібурид). Більш переважна сульфонілсечовина - це глімепірид. Даний винахід включає введення сполуки за даним винаходом в сполученні з одним, двома або більше існуючими у терапії сполуками, які описані в цьому Комбінаційному розділі. Дози інших, існуючих у терапії, сполук для лікування діабету типу 2 та пов'язаних з ним ускладнень відомі з рівня техніки та схвалені для використання регулюючим органом, наприклад FDA, та можуть бути знайдені в Orange Book, опублікованій FDA. Альтернативні менші дози можуть використовуватися в результаті переваг, отриманих від комбінації. Даний винахід також включає сполуку за даним винаходом в комбінації з холестерин-знижуючим агентом. Холестерин-знижуючі агенти, які вказані в цій заявці, включають, але не обмежуються, інгібітори HMG-CoA редуктази (3-гідрокси-3-метилглутарил коензим редуктази). Прийнятні інгібітори HMG-CoA редуктази - це статин, який вибирають з групи, що складається з аторвастатину, бєрвастатину, церивастатину, далвастатину, флувастатину, ітавастатину, ловастатину, мєвастатину, нікостатину, нівастатину, правастатину та сімвастатину, або їх фармацевтично прийнятної солі, особливо солі натрію або кальцію, або сольвату, або сольвату такої солі. Специфічний статин - це аторвастатин, або його фармацевтично прийнятна сіль, сольват, сольват такої солі або проліки. Більш специфічний статин - це сіль кальцію аторвастатину. Переважний специфічний статин - це сполука з хімічною назвою (E)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)-амін]-піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-єнова кислота, [також відома як (E)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-[N-метил-N-(метилсульфоніл)-аміно]піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-єнова кислота] або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, або сольват такої солі. Сполука (E)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)-аміно]-піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-єнова кислота та її солі кальцію, та натрію розкриті в Європейській Заявці на Патент, Publication No. EP-A-0521471, та в Bioorganic and Medicinal Chemistry, (1997), 5(2), 437-444. Цей останній статин зараз відомий під загальною назвою росувастатин.

В цій заявці, термін "холестерин-знижуючий агент" також включає хімічні модифікації інгібіторів HMG-CoA редуктази, як наприклад, ефіри, проліки та метаболіти, чи активні або інертні.

Даний винахід також включає сполуку за даним винаходом в комбінації з секвестрантом жовчної кислоти, наприклад, холестипол або холестирамін, або холестагел.

Даний винахід також включає сполуку за даним винаходом в комбінації із інгібітором жовчної кислоти підклубової транспортної системи (інгібітор IB AT).

Прийнятні сполуки, що мають IBAT інгібуючу активність, були описані, дивись, наприклад, сполуки, що описані в 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, EP489423, EP549967, EP573848, EP624593, EP624594, EP624595 та EP624596, та зміст цих заявок на патент включений в дану заявку за допомогою посилання. Наступні прийнятні сполуки, що мають IBAT інгібуючу активність, були розкриті в WO 94/24087, WO 98/56757, WO 00/20392, WO 00/20393, WO 00/20410, WO 00/20437, WO 01/34570, WO 00/35889, WO 01/68637, WO 02/08211, WO 03/020710, WO 03/022825, WO 03/022830, WO 03/022286, WO 03/091232, WO 03/106482, JP 10072371, US 5070103, EP 251 315, EP 417 725, EP 869 121, EP 1 070 703 та EP 597 107, та зміст цих заявок на патент включений в дану заявку за допомогою посилання.

Специфічні класи інгібіторів IBAT, придатні для використання в даному винаході, - це бензотіазепіни, та сполуки, розкриті у формулах, особливо в пункті 1, WO 00/01687, WO 96/08484 та WO 97/33882, які включені в дану заявку за допомогою посилання. Інші прийнятні класи інгібіторів IBAT - це 1,2-бензотіазепіни, 1,4-бензотіазепіни та 1,5-бензотіазепіни. Наступний прийнятний клас інгібіторів IBAT - це 1,2,5-бензотіадіазепіни.

Одна специфічно прийнятна сполука, що має IBAT інгібуючу активність (3R,5R)-3-бутил-3-етил-1,1-діоксид-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензотіазепін-8-іл-β-D-глюкопіранозидуронова кислота (EP 864 582). Інші прийнятні IBAT інгібітори включають одну з наступних сполук:

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-1'-феніл-1'-[N'-(карбоксиметил)карбамоїл]метил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(карбоксиметил)карбамоїл]-4-гідроксибензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-1'-феніл-1'-[N'-(2-сульфоетил)карбамоїл]метил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3-бутил-3-етил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-1'-феніл-1'-[N'-(2-сульфоетил)карбамоїл]метил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(2-сульфоетил)карбамоїл]-4-гідроксибензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3-бутил-3-етил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(2-сульфоетил)карбамоїл]-4-гідроксибензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3-бутил-3-етил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-2-карбоксіетил)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(2-карбоксіетил)карбамоїл]-4-гідроксибензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3-бутил-3-етил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(5-карбоксипентил)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(2-карбоксіетил)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(2-сульфоетил)карбамоїл]-2-фторбензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3-бутил-3-етил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(R)-(2-гідрокси-1-карбоксіетил)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(R)-(2-гідрокси-1-карбоксіетил)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-{N-[(R)-α-(N'-((R)-1-[N'-(R)-(2-гідрокси-1-карбоксіетил)карбамоїл]-2-гідроксіетил)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін};

1,1-діоксо-3-бутил-3-етил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(карбоксиметил)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3-бутил-3-етил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(етокси)(метил)фосфорил-метил)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3-бутил-3-етил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(2-[(гідрокси)(метил)фосфорил]етил)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(2-метилтіо-1-карбоксіетил)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-{N-[(R)-α-(N'-2-[(метил)(гідрокси)фосфорил]етил)карбамоїл]-4-гідроксибензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін};

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(2-метилсульфініл-1-карбоксіетил)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-{N-[(R)-α-(N'-2-[(метил)(гідрокси)фосфорил]етил)карбамоїл]-4-гідроксибензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін};

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(2-метилсульфініл-1-карбоксіетил)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метокси-8-{N-((R)-α-[N'-(2-сульфоетил)карбамоїл]-4-гідроксибензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін};

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(R)-1-карбокси-2-метилтіо-етил)карбамоїл]-4-

гідроксибензил}карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(K-((K)-α-[N-((8)-1-карбокси-2-(K)-гідроксипропіл)карбамоїл]-4-

гідроксибензил}карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-карбокси-2-метилпропіл)карбамоїл]-4-

гідроксибензил}карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-карбоксибутил)карбамоїл]-4-гідроксибензил}карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-карбоксипропіл)карбамоїл]бензил}карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-карбоксіетил)карбамоїл]бензил}карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-карбокси-2-(R)-гідроксипропіл)карбамоїл]бензил}карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-карбокси-2-(R)-гідроксибензил}карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-метилтіо-(N'-((R)-α-[N-((S)-1-карбоксіетил)карбамоїл]-4-гідроксибензил}карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-(R)-α-[N-((R)-1-карбокси-2-метилтіоетил)карбамоїл]бензил}карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-[N-((S)-2-гідрокси-1-карбоксіетил)карбамоїл]пропіл}карбамоїл]бензил}карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-карбокси-2-метилпропіл)карбамоїл]бензил}карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-карбоксипропіл)карбамоїл]-4-гідроксибензил}карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-[N-((R/S)-α-[N-[1-(R)-2-(S)-1-гідрокси-1-(3,4-дигідроксифеніл)проп-2-іл]карбамоїл]-4-гідроксибензил}карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N-((S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)карбамоїл]-4-гідроксибензил}карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін; та

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N-((S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-

пентагідроксигексил)карбамоїл]бензил}карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

або їх фармацевтично прийнятна сіль, сольват, сольват такої солі або проліки.

Додатково, згідно подальшого аспекту даного винаходу забезпечують комбінаційне лікування, при якому вводять ефективну кількість сполуки за даним винаходом формули А, необов'язково разом з фармацевтично прийнятим розріджувачем або носієм, з одночасним, послідовним або роздільним введенням одного або більше наступних агентів, вибраних з:

інгібітору СЕТР (транспортний протеїн холестерилового ефіру), наприклад, на нього є посилання та описаний він в WO 00/38725 сторінка 7, лінія 22 - сторінка 10, лінія 17, яка включена в дану заявку за допомогою посилання;

антагоністу абсорбції холестерину, наприклад, азетидинони, такий як SCH 58235, та він описаний в US 5,767,115, який включений в дану заявку за допомогою посилання;

інгібітору МТР (мікосомальний транспортний протеїн), наприклад, описаний в Science, 282, 751-54, 1998, який включений в дану заявку за допомогою посилання;

похідних нікотинової кислоти, включаючи повільно вивільнені та комбінаційні продукти, наприклад, нікотинава кислота (ніацин), аципімокс та ніцеритрол;

сполук фітостерину, наприклад етаноли;

пробуколу;

жирних кислот омега-3, наприклад, Отасог™;

сполук проти ожиріння, наприклад, орлістат (EP 129,748) та сібутраміну (GB 2,184,122 та США 4,929,629);

протигіпертонічних сполук, наприклад, ангіотензин-перетворюючий фермент (ACE);

інгібітору, антагоністу рецептора ангіотензин II, адреноблокатору, альфа-адреноблокатору, бета-адреноблокатору, наприклад, метопролол, суміші альфа/бета адреноблокаторів, адреностимулятор, блокатору кальцієва каналу, АТ-1 блокатору, салуретик, діуретик або вазоділататор;

антагоністу CB1 або зворотного агоністу, наприклад, як описано в WO 01/70700 та EP 65635;

аспірину;

антагоністу меланінконцентруючого гормону (MCH);

інгібітору PDK; або

модуляторів ядерних рецепторів, наприклад LXR, FXR, RXR, та RORальфа;

або їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, сольватів такої солі або проліків, необов'язково разом з фармацевтично прийнятим розріджувачем або носієм, теплокровній тварині, як наприклад, людина, яка потребує такого терапевтичного лікування.

Специфічні інгібітори ACE або їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, сольват таких солей або проліки, включаючи активні метаболіти, які можна використовувати в комбінації зі сполуками за винаходом, включають, але не обмежуються, наступні сполуки: алацеприл, алатриоприл, кальцій алтіоприл, анковенин, беназеприл, гідрохлорид беназеприлу,

беназеприллат, бензоїлкаптоприл, каптоприл, каптоприл-цистеїн, каптоприл-глутатіон, церанаприл, цераноприл, церонаприл, цилазаприл, цилазаприлат, делаприл, делаприл-двокислий, еналаприл, еналаприлат, енаприл, епікаптоприл, фороксимітин, фостеноприл, фозеноприл, натрій фозеноприл, фозіноприл, натрій фозіноприл, фозіноприлат, фозіноприлова кислота, глюкоприл, геморфін-4, ідраприл, імідаприл, індолаприл, індолаприлат, лібензаприл, лізіноприл, ліциумін, ліциумін В, міксанприл, моексиприл, моексиприлат, мовелтиприл, мурацеїн, мурацеїн В, мурацеїн С, пентоприл, періндоприл, періндоприлат, півалоприл, півоприл, квинаприл, квинаприл гідрохлорид, квинаприлат, раміприл, раміприлат, спіраприл, спіраприл гідрохлорид, спіраприлат, спіроприл, спіроприл гідрохлорид, темокаприл, темокаприл гідрохлорид, тепротид, трандолаприл, трандолаприлат, утибаприл, забіциприл, забіциприлат, зофеноприл та зофеноприлат. Переважні інгібітори АСЕ для використання в даному винаході - це раміприл, раміприлат, лізіноприл, еналаприл та еналаприлат. Більш переважні інгібітори АСЕ для використання в даному винаході - це раміприл та раміприлат.

Переважні антагоністи ангіотензину, їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, сольвати таких солей або проліки для використання в комбінації зі сполуками за винаходом включають, але не обмежуються, сполуки: кандесартан, кандесартан цилексетил, лосартан, валсартан, ірбесартан, тазосартан, телмісартан та епросартан. Особливо переважні антагоністи ангіотензину II або їх фармацевтично прийнятні похідні для використання в даному винаході - це кандесартан та кандесартан цилексетил.

Таким чином додатковою ознакою винаходу є забезпечення способу лікування діабету типу 2 та пов'язаних з ним ускладнень у теплокровної тварини, як наприклад, людини, яка потребує такого лікування, при якому здійснюють введення вказаній тварині ефективної кількості сполуки за даним винаходом з одночасним, послідовним або роздільним введенням ефективної кількості однієї сполуки з решти сполук, описаних в цьому Комбінаційному розділі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків.

Таким чином додатковою ознакою винаходу є забезпечення способу лікування гіперліпідемічних станів у теплокровної тварини, як наприклад, людини, яка потребує такого лікування, при якому здійснюють введення вказаній тварині ефективної кількості сполуки за даним винаходом з одночасним, послідовним або роздільним введенням з ефективною кількістю однієї сполуки з решти сполук, описаних в цьому Комбінаційному розділі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків.

Згідно подальшого аспекту винаходу забезпечують фармацевтичну композицію, яка містить сполуку за даним винаходом та одну сполуку з решти сполук, описаних в цьому Комбінаційному розділі, або її фармацевтично

прийнятну сіль, сольват, сольват такої солі або проліки, разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

Згідно подальшого аспекту даного винаходу забезпечують набір, який містить сполуку за даним винаходом та одну сполуку з решти сполук, описаних в цьому Комбінаційному розділі, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, сольват такої солі або проліки.

Згідно подальшому аспекту даного винаходу забезпечують набір, який містить:

а) сполуку за даним винаходом в першій одиничній дозованій формі;

б) одну з решти сполук, описаних в цьому Комбінаційному розділі, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, сольват такої солі або проліки в другій одиничній дозованій формі; та

с) контейнерні засоби для вмісту зазначених першої та другої дозованих форм.

Згідно подальшого аспекту даного винаходу забезпечують набір, який містить:

а) сполуку за даним винаходом разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм в першій одиничній дозованій формі;

б) одну з решти сполук, описаних в цьому Комбінаційному розділі, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, сольват такої солі або проліки в другій одиничній дозованій формі; та

с) контейнерні засоби для вмісту зазначених першої та другої дозованих форм.

Згідно іншій особливості винаходу забезпечують використання сполуки за даним винаходом та однієї сполуки з решти сполук, описаних в цьому Комбінаційному розділі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків, у виготовленні ліків для використання при лікуванні метаболічного синдрому або діабету типу 2 та пов'язаних з ним ускладнень, у теплокровної тварини, як наприклад, людини.

Згідно іншій особливості винаходу забезпечують використання сполуки за даним винаходом та однієї сполуки з решти сполук, описаних в цьому Комбінаційному розділі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків, у виготовленні ліків для використання при лікуванні гіперліпідемічних станів у теплокровної тварини, як наприклад, людини.

Згідно подальшого аспекту даного винаходу забезпечують комбінаційне лікування, при якому здійснюють введення ефективної кількості сполуки за даним винаходом необов'язково разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм, з одночасним, послідовним або роздільним введенням ефективної кількості однієї сполуки з інших сполук, описаних в цьому Комбінаційному розділі, або їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, сольватів таких солей або проліків, необов'язково разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм, теплокровній тварині, як наприклад, людині, яка потребує такого терапевтичного лікування.

Експериментальна частина

¹H ЯМР та ¹³C ЯМР дослідження виконували на спектрометрах Varian Mercury 300 або Varian

UNITY plus 400, 500 або 600, з робочими частотами ^1H 300, 400, 500 та 600 МГц, відповідно, та з ^{13}C частотами 75, 100, 125 та 150 МГц, відповідно. Вимірювання робилися у масштабі дельти (δ).

Якщо не заявлено інше, хімічний зсув регеструють у ppm відносно розчинника, як внутрішнього стандарту.

Метод рентгенівської порошкової дифрактометрії (XRPD) виконували, використовуючи змінні розрізи на зразках, приготовлених згідно стандартних методів з та/або без використання внутрішнього стандарту. Стандартні методи є, наприклад, описаними в Giacovazzo, C. et al (1995), Fundamentals of Crystallography, Oxford University Press; Jenkins, R. and Snyder, R.L. (1996), Introduction to X-Ray Powder Diffractometry, John Wiley & Sons, New York; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; or Klur, H.P. & Alexander, L.E. (1974), X-ray Diffraction Procedures, John Wiley and Sons, New York. Аналізи рентгенівського променя виконували, використовуючи Siemens D5000 дифрактометр або Philips X'Pert MPD. Аналізи рентгенівського променя виконували, використовуючи Cu-випромінювання Siemens D5000 дифрактометр та Philips X'Pert MPD. На графіках наведених нижче вісь абсцис X - це 2-тетта та вісь Y - це інтенсивність.

Диференціальну скануючу калориметрію (DSC) виконували, використовуючи прилади Mettler DSC820, Mettler DSC820E або Perkin Elmer DSC 7, згідно стандартним методом, наприклад, описаним в Höhne, G.W. H. et al (1996), Differential Scanning Calorimetry, Springer, Berlin.

Метод Термогравіметрії (TGA) виконували, використовуючи прилади Mettler Toledo TGA850, Mettler Toledo TG851 або Perkin Elmer TGA 7.

Для кваліфікованого фахівця в даній галузі техніки є зрозумілим, що кристалічні форми сполук за винаходом можуть бути одержані по аналогії зі способами, описаними в даній заявці та/або відповідно до Прикладів нижче, та можуть показати по суті ті ж зразки дифракції XRPD та/або DSC, та/або TGA термограми, як описано в даній заявці. В поняття "по суті ті ж" зразки дифракції XRPD та/або DSC, та/або TGA термограми, ми включаємо ті випадки, коли це зрозуміло з релевантних зразків та/або термограм (у межах експериментальної помилки), що по суті та ж кристалічна форма була сформована. При умові, що температура на вході DSC може змінитися в межах $\pm 5^\circ\text{C}$ (наприклад, $\pm 2^\circ\text{C}$), та значення відстані у XRPD може змінитися в межах ± 2 в останньому знаку після коми. Для кваліфікованого фахівця в даній галузі техніки є зрозумілим, що інтенсивність XRPD може змінюватись, коли виміряно для, по суті, той же кристалічній формі з ряду причин, наприклад, переважної орієнтації.

Скорочення

Скорочення для ЯМР

t триплет

s синглет

d дублет

q кuartет

m мультиплет

bs уширений синглет

Скорочення XRPD

XRPD рентгенівська порошкова

дифрактометрія

d-value відстань між сусідніми паралельними hkl площинами в кристалічній ґратці

Інтенсивність (відн. %)	Визначення
25 - 100	vs (дуже сильна)
10 - 25	s (сильна)
3 - 10	m (середня)
1 - 3	w (слабка)

TGA термогравіметричний аналіз

DSC диференціальна скануюча калориметрія

Приклади

Одержання вихідної речовини

Спосіб 1

(2S)-2-Етокси-3-(4-(2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси)феніл)пропіонова кислота

(i) Етил (2S)-3-(4-[2-(бензилокси)-2-оксоетокси]феніл)-2-етоксипропіонат

До розчину етил (2S)-2-етокси-3-(4-гідроксифеніл)пропіонату (23,8г, 100 ммоль, одержаного, як описано в WO99/62872) в ацетонітрилі (200мл) додавали безводний карбонат калію (31,9г, 231ммоль), з наступним доданням бензил бромацетату (17,4мл, 110ммоль), та реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, відфільтровували нерозчинні солі та розчин концентрували під вакуумом. Залишок розчиняли в етилацетаті (300мл), та органічну фазу промивали водним NaHCO_3 ($3 \times 100\text{мл}$) та ропою (100мл), висушували над безводним MgSO_4 , та концентрували під вакуумом. Очищення на силікагелі з хлоридом метилену, як елюентом, та збирання чистих фракцій давало 22,4г (58%) жовтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1,16 (t, 3H), 1,22 (t, 3H), 2,93 - 2,97 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,16 (q, 2H), 4,64 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,82 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,32 - 7,39 (m, 5H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 14,3, 15,2, 38,6, 60,9, 65,6, 66,3, 67,0, 80,4, 114,6, 128,5, 128,6, 128,7, 130,6, 135,3, 156,7, 169,0, 172,6.

(ii) {4-[(2S)2,3-Діетокси-3-оксопропіл]фенокси}оцтова кислота

До розчину етилу (2S)-3-(4-[2-(бензилокси)-2-оксоетокси]феніл)-2-етоксипропіонату (22,33г, 57,8 ммоль) в свіжо дистильованому THF (290мл) додавали Pd/C (10%, 3,1г) та реакційну суміш гідрогенізували при атмосферному тиску при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш відфільтровували через целіт та фільтрат випаровували під вакуумом з одержанням 16,6г (97%) ясно-жовтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1,15 (t, 3H), 1,21 (t, 3H), 2,93 - 2,98 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,16 (q, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,84 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 8,48 (bs, 1H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 14,3, 15,1, 38,5, 61,0, 65,1, 66,4, 80,3, 114,6, 130,7, 130,9, 156,4, 172,7, 173,7.

(iii) Етил (2S)-2-етокси-3-(4-[2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси]феніл)пропіонат.

До розчину {4-[(2S)-2,3-діетокси-3-оксопропіл]фенокси}оцтової кислоти (0,110г, 0,37 ммоль) у метиленхлориді (3,7мл) додавали N-гексил-2-фенілетиламін (0,080г, 0,39 ммоль) та DMAP (0,045г, 0,37ммоль), з наступним доданням гідрохлориду 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (0,071г, 0,37ммоль), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розбавляли метиленхлоридом (25мл), та органічну фазу промивали 5% HCl (3×25мл), водним NaHCO₃ (25мл) та ропою (25мл), висушували над Na₂SO₄, та випаровували під вакуумом. Очищення, на заповненій силікагелем колоні (Isolute® SPE Колонна, 5г Si/25мл), з метанолом (0-1% градієнт) у метиленхлориді, як елюєнти, давало 0,125г (70%) безбарвного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 0,82 - 0,92 (m, 3H), 1,16 (t, 3H), 1,19 -1,33 (m, 9H), 1,45 -1,65 (m, 2H), 2,82 - 2,90 (m, 2H), 2,91 - 2,98 (m, 2H), 3,12 - 3,21 та 3,29 - 3,42 (2m, 3H, ротамери) 3,50 - 3,65 (m, 3H), 3,95 (m, 1H), 4,16 (q, 2H), 4,39 та 4,65 (2s, 2H, ротамери), 6,75 and 6,86 (2d, 2H, ротамери), 7,10 - 7,34 (m, 7H).

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 14,0, 14,1, 14,3, 15,1, 22,6, 26,5, 26,7, 27,4, 29,0, 31,5, 31,6, 33,9, 35,3, 38,5, 45,9, 48,1, 48,3, 48,9, 60,8, 66,2, 67,5, 80,4, 114,5, 126,4, 126,9, 128,5, 128,9, 130,1, 130,2, 130,5, 130,5, 138,3, 139,2, 156,9, 157,0, 167,6, 167,8, 172,5 (число піків є більшим, ніж число вуглецевих атомів завдяки ротамерам).

(iv) (2S)-2-Етоксис-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти

До розчину етил (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонату (0,081г, 0,17 ммоль) в THF (8,6мл) додавали 4,3мл розчину 0,10 М LiOH, та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш підкисляли 2М HCl та екстрагували етилацетатом (3×25mL). Об'єднану органічну фазу промивали ропою (25мл), висушували над Na₂SO₄, та випаровували під вакуумом, з одержанням 0,073г (96%) безбарвного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 0,82 - 0,93 (m, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,20 - 1,35 (m, 6H), 1,47 -1,62 (m, 2H), 2,80 - 2,99 (m, 3H), 3,00 - 3,09 (m, 1H), 3,11 - 3,21 та 3,31 - 3,44 (2m, 3H, ротамери), 3,50 - 3,67 (m, 3H), 4,01 (m, 1H), 4,40 та 4,66 (2s, 2H, ротамери), 6,75 та 6,85 (2d, 2H, ротамери), 7,10 - 7,35 (t, 7H), 8,86 (bs, 1H).

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 14,0, 14,1, 15,1, 22,6, 22,6, 26,6, 26,7, 27,3, 28,9, 31,5, 31,6, 33,8, 35,2, 38,1, 46,1, 48,3, 48,4, 49,0, 66,7, 67,4, 79,9, 114,6, 126,4, 127,0, 128,6, 128,9, 130,0, 130,1, 130,6, 130,7, 138,2, 139,1, 156,9, 157,0, 168,1, 168,2, 175,6 (число піків є більшим, ніж число вуглецевих атомів завдяки ротамерам).

Спосіб 2

(2S)-2-Етоксис-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти

а) Фенетиламін (30,0г) обробили 6М водним гідроксидом натрію (61,5мл) в толуолі (100мл). Додавали розчин хлорацетилхлориду (28,0г) в толуолі (50мл) при контролюванні температури. Після завершення реакції реакційну суспензію нагрівали до повного розчинення, та водну фазу відділяли. Органічну фазу промивали водним хлороводнем та водою.

Одержану фазу толуолу випарювали та додавали діізопропіловий ефір. Розчин охолоджували та 1 -хлор-N-фенетилацетамід (42,3г) відфільтровували, промивали та висушували. Продукт аналізували за допомогою LC (99,8% чистоти) та ЯМР.

¹H ЯМР δ_H (400 МГц, CDCl₃): δ 2,88 (t, 2H), 3,60 (dd, 2H), 4,05 (s, 2H), 6,62 (bs, 1H), 7,19 -7,58 (m, 5H).

б) Суміш карбонату калію (31,5г), 1-хлор-N-фенетилацетаміду (15,0г), етил (2S)-2-етокси-3-(4-гідроксифеніл)пропіонату (18,1г) (дивись WO 99/62871) та ацетонітрилу (150мл) перемішували та доводили до кипіння зі зворотним холодильником. Після завершення реакції суміш охолоджували та неорганічні солі відфільтровували та промивали ацетонітрилом. Маточник, зменшували дистиляцією та продукт кристалізували з етилацетату та гексану. Етил (2S)-2-етокси-3-(4-{2-оксо-2-[(2-фенілетил)аміно]етокси}феніл)пропіонат (24,5г) відфільтровували, промивали та сушили. Продукт проаналізували за допомогою LC (98,6% чистоти) та ЯМР.

¹H ЯМР δ_H (400 МГц, CDCl₃): 1,18 (t, 3H), 1,26 (t, 3H), 2,86 (t, 2H), 2,96 - 3,01 (m, 2H), 3,37 (dq, 1H), 3,58 - 3,68 (m, 3H), 4,00 (dd, 1H), 4,20 (q, 2H), 4,47 (s, 2H), 6,65 (bs, 1H), 6,79 (dm, 2H), 7,14 - 7,36 (m, 7H).

с) Розчин етил (2S)-2-етокси-3-(4-{2-оксо-2-[(2-фенілетил)аміно]етокси}- феніл)пропіонату (36,0г) в THF (270мл) додавали до розчину гідроксиду літію (6,51г), розчиненого у воді (360мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі. Після завершення реакції, суміш випаровували під зниженим тиском, щоб видігнати THF. Після випаровування, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та підкислювали хлористоводневою кислотою. Підкислений продукт екстрагували етилацетатом. Етилацетатний розчин промивали водою та випаровували до зменшеного об'єму. Продукт кристалізували з етилацетату та діізопропілового ефіру. (2S)-2-Етоксис-3-(4-{2-оксо-2-[(2-фенілетил)аміно]етокси}феніл)пропіонову кислоту (28,0г) відфільтровували та промивали діізопропіловим ефіром та висушували під вакуумом.

¹H ЯМР δ_H (400 МГц, CDCl₃): 1,20 (t, 3H), 2,85 (t, 2H), 3,00 (dd, 1H), 3,10 (dd, 1H), 3,46 (dq, 1H), 3,56 - 3,71 (m, 3H), 4,07 (dd, 1H), 4,45 (s, 2H), 6,68 (bs, 1H), 6,78 (dm, 2H), 7,10 - 7,38 (m, 7H).

д) Диметилсульфоксид (DMSO) (2750мл), порошок гідроксиду калію (244г) та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-оксо-2-[(2-фенілетил)аміно]етокси}феніл)пропіонову кислоту (250г) перемішували при приблизно 18°C протягом 20 хвилин. 1-Бромгексан (344г=292мл) додавали за 2,5 години. Реакційну

суміш перемішували приблизно 10 хвилин. Додавали діізопропіловий ефір (1000мл) з наступним фільтруванням, екстракцією та сепарацією суміші. Потім шар DMSO екстрагували діізопропіловим ефіром (2×1000мл). Шар DMSO підкислювали 4М HCl(вод.) (950мл). Діізопропіловий ефір (3000мл) та воду (2500мл) додавали з наступною екстракцією. Шари були відокремлені (pH~2 вод. шару) та шар діізопропілового ефіру промивали водою (2500мл). Шар діізопропілового ефіру випаровували під вакуумом до одержання чистого, дуже густого масла. Вихід 317г, проба 88,1%, вірний вихід 91,1%, LC-чистота 97,2%, е.е. 97,8%. LC-чистота та k_{ral} LC відповідно до контрольного зразка.

¹H ЯМР δ_H(400Мгц, CDCl₃): 0,75 - 0,85 (m, 3H), 1,10 (t, 3H), 1,14-1,29 (m, 6H), 1,40 -1,55 (m, 2H), 2,76 - 2,93 (m, 3H), 2,97 - 3,06 (m, 1H), 3,06 - 3,14 та 3,28 - 3,43 (2m, 3H, ротамери), 3,45 - 3,58 (m, 3H), 3,98 (m, 1H), 4,32 та 4,59 (2s, 2H, ротамери), 6,68 and 6,80 (2dm, 2H, ротамери), 7,02 - 7,31 (m, 8H).

Приклад 1

Сіль (1R,2S)-2-гідроксііндан-1-аміну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти

(2S)-2-Етоксис-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти (1,51г) розчинили в етилацетаті (15мл/г) при кімнатній температурі. Потім до розчину додали (1R,2S)-(+)-cis-аміно-2-інданол (1 моль еквівалент), з наступним доданням затравки. Суспензію перемішували при кімнатній температурі, відфільтровували продукт (1,89г), щоб одержати сполуку, зазначену у заголовку, яка була підтверджена за допомогою методу XRPD та ЯМР.

¹H -ЯМР (400 Мгц, CDCl₃):

7,5 (1H, d), 7,4 - 7,1 (10H, m), 6,8 (1H, d), 6,6 (1H, d), 6,4 (4H, br s), 4,6 (2H, m), 4,4 (2H, m), 3,9 (1H, m), 3,5 (3H, m), 3,4 - 3,2 (2H, m), 3,2 - 3,0 (3H, m), 2,9 (4H, m), 1,5 (2H, br m), 1,3 (6H, br s), 1,1 (3H, m), 0,9 (3H, m).

Приклад 2

(1R, 2S)-2-Гідроксііндан-1-амін (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти

(2S)-2-Етоксис-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислота (109мг) та (1R,2S)-(+)-cis-1-аміно-2-інданол (36мг) розчиняли в етилацетаті (1,4мл) та перемішували при кімнатній температурі. Коли сіль осаджувалася, додавали етилацетат (3,2мл). Суспензію перемішували при кімнатній температурі, відфільтровували, та тверду фазу, промивали етилацетатом (1мл) та сушили при пониженому тиску. Продукт був підтверджений як (1R,2S)-2-гідроксііндан-1-амоніум (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонат за допомогою LC та XRPD.

Приклад 3

Сіль (1R,2S)-2-гідроксііндан-1-аміну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти

(2S)-2-Етоксис-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислота (1,00г) та (1R,2S)-(+)-cis-1-аміно-2-інданол (0,27г) розчиняли в ізопропілацетаті (40мл) та перемішували при кімнатній температурі. Коли сіль осаджувалася, суспензію відфільтровували та тверду фазу, промивали ізопропілацетатом (20мл) та сушили при пониженому тиску, щоб одержати 0,97г сполуки, зазначеної у заголовку.

Приклад 4

Сіль L-аргініну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти

L-Аргінін (11,32г) розчиняли в 25мл дистильованої води при 60°C. Гарячий прозорий розчин L-аргініну у воді додавали при перемішуванні до розчину (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти (33г) в 2-пропанолі (150мл). Одержаний розчин випаровували до масла, яке осаджували за допомогою додавання 150мл ізопропілацетату при перемішуванні. Аморфну сіль відфільтровували та сушили під вакуумом при 40°C. Вихід 36г. Невелику кількість речовини розчиняли в гарячому бутилацетаті та повторно висаджували за допомогою циклогексану. Цю речовину сушили під вакуумом при 40°C та використовували для аналізу ЯМР.

¹H -ЯМР (400 Мгц, MeOD):

7,2 (7H, m), 6,9 (1H, d), 6,7 (1H, d), 4,7 (1H, s), 4,4 (1H, s), 3,8 (1H, m), 3,6 (4H, m), 3,4 (1H, t), 3,2 (4H, m), 2,9 (4H, m), 1,9 (2H, m), 1,7 (2H, m), 1,6 (2H, br m), 1,3 (6H, br s), 1,1 (3H, t), 0,9 (3H, t)

Приклад 5

Сіль L-аргініну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти

(2S)-2-Етоксис-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоту (0,197г) розчиняли в 95% етанолі та додавали L-аргінін (1 моль еквівалент) до розчину. Розчин перемішували при температурі навколишнього середовища, з наступним випаровуванням досуха та доданням ізооктану (10мл/г). Суспензію перемішували при кімнатній температурі, та продукт відфільтровували та аналізували за допомогою методу XRPD.

Приклад 6

Сіль трет-бутиламіну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти

(2S)-2-Етоксис-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоту (0,49г) та трет-бутиламін (0,077г) змішували в ацетоні (8мл/г), з наступним доданням ізооктану (8мл/г) та перемішували при кімнатній температурі. Продукт (0,36г) відфільтровували та промивали ізооктаном (4мл/г) та сушили при кімнатній температурі. Продукт підтверджували за допомогою методів ЯМР та XRPD.

¹H -ЯМР (400 Мгц, CDCl₃):

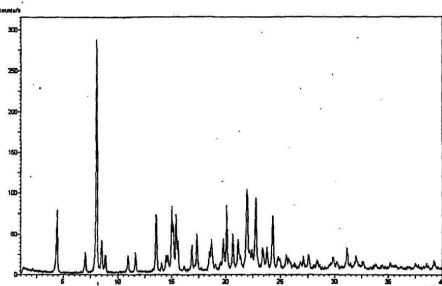
7,3 - 7,0 (7H, m), 6,7 (1H, d), 6,6 (1H, d), 4,6 (1H, s), 4,3 (1H, s), 3,7 (1H, m), 3,6 (1H, m), 3,5 (2H, m),

3,3 (1H, t), 3,1 (2H, m), 2,9 (1H, m), 2,7 (3H, m), 1,5 (2H, br m), 1,3 (9H, br s), 1,2 (6H, br s), 1,0 (3H, t), 0,8 (3H, m)

Властивості

Приклади властивостей (1R,2S)-2-гідроксидан-1-амін (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти

DSC показав ендотерму з екстрапольованою температурою на вході 104°C. TGA показав втрату ваги на 0% w/w в інтервалі 24-75°C. Аналіз DSC, повторюваний на більш чистому зразку, може надати вищу температуру топлення. Кристали (1R,2S)-2-гідроксидан-1-амін (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти (отримані за допомогою прикладу вище та/або іншими шляхами) були проаналізовані за допомогою методу XRPD та результати наведені у таблиці нижче та показані на Фігурі А



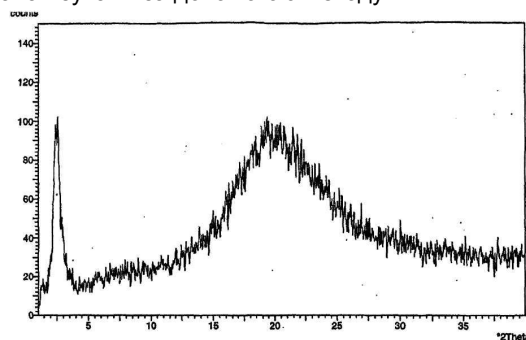
Фіг. А. XRPD зразка (1R,2S)-2-гідроксидан-1-амін (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти

d-value (Ангстрем)	інтенсивність (відносна)
20,0	S
12,6	M
11,0	Vs
10,4	M
10,0	M
8,1	m
7,6	m
6,5	s
6,3	w
6,1	m
6,0	m
5,9	s
5,8	s

5,7	s
5,7	m
5,2	m
5,1	s
4,79	m
4,74	m
4,49	m
4,41	s
4,29	m
4,20	m
4,16	w
4,04	s
4,00	w
3,96	m
3,90	s
3,79	m
3,74	m
3,66	s
3,59	w
3,56	w
3,49	w
3,46	w
3,32	w
3,29	w
3,23	w
3,14	w
2,99	w
2,96	w
2,87	m
2,80	w
2,75	w
2,29	w

Приклади солі L-аргініну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти

(2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіоновою кислоту (0,197г) розчиняли в 95% етанолі та до розчину додавали L-аргінін (1 моль еквівалент). Розчин перемішували при температурі навколишнього середовища, з наступним випаровуванням досуха та доповненням ізооктану (10мл/г). Суспензію перемішували при кімнатній температурі, та продукт відфільтровували та аналізували за допомогою методу XRPD.

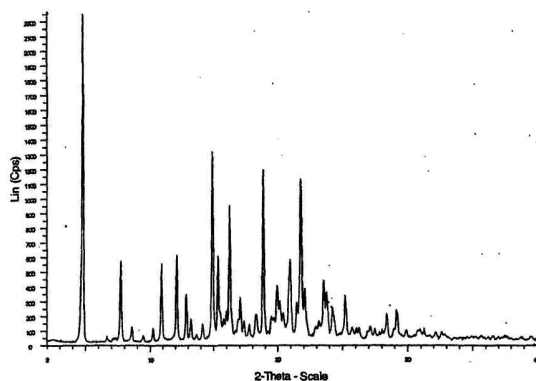


Фіг. В: зразок XRPD солі L-аргініну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти

Приклади властивостей солі трет-бутиламіну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти

DSC показав ендотерму з екстрапольованою температурою на вході 107°C. TGA показав втрату ваги на 12,7% w/w в інтервалі 102-236°C. Аналіз DSC, повторюваний на більш чистому зразку, може надати вищу температуру топлення. Кристали солі трет-бутиламіну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти (отримані за допомогою вищенаведеного прикладу та/або

іншими шляхами) були проаналізовані за допомогою методу XRPD та результати наведені у таблиці нижче та показані на Фігурі С



Фіг. С. зразок XRPD солі трет-бутиламіну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти

d-value (Ангстрем)	інтенсивність (відносна)
18,7	vs
11,5	m
10,4	w
8,7	w
8,1	m
7,3	m
6,9	m
6,7	w
6,3	w
5,9	s
5,8	m
5,5	s
5,2	w
5,1	w
5,00	w
4,86	w
4,71	s
4,44	w
4,24	m
4,08	s
4,02	w
3,77	m
3,74	w
3,67	w
3,53	w
3,14	w
3,06	w

Біологічна активність

Сполуку А піддавали випробуванням, описаним в WO 03/051821.

Сполуки за винаходом мають EC_{50} менш ніж 0,5 $\mu\text{моль/л}$ для $PPAR\alpha$ та переважні сполуки мають EC_{50} менш ніж 0,05 $\mu\text{моль/л}$ для $PPAR\alpha$. Сполуки за даним винаходом більш могутні щодо $PPAR\alpha$, ніж щодо $PPAR\gamma$. Вважають, що ця залежність важлива щодо фармакологічної діяльності сполук та до їх терапевтичного профілю.

Крім того сполуки за даним винаходом демонструють поліпшені властивості DMPK (Метаболізм та Фармокінетика лікарських речовин), наприклад, вони демонструють поліпшену метаболічну стабільність *in vitro*, а також демонструють сприятливу криву "доза-

ефект" *in vivo*. Сполуки також мають багатообіцяючий токсологічний профіль.

Наступні приклади солей (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти

Приклад 7

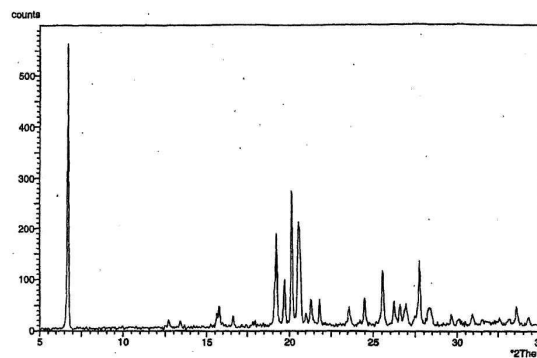
Сіль адамантиламіну та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}-феніл)пропіонової кислоти

(2S)-2-Етоксис-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонову кислоту (0,32г, 0,7 ммоль) розчинили в етилацетаті (10мл) у круглодонній колбі. Адамантиламін (0,11г, 0,7 ммоль) розчинили в малій порції метиленхлориду (2мл), та розчин додали до круглодонної колби. Розчиннику дозволяли поволі випаруватися при кімнатній температурі, поки одна четверть розчинника не залишиться. Кристали відфільтровували та сушили під вакуумом.

Приклад 8

Сіль N-бензил-2-фенілетанамоніум та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти

(2S)-2-етоксис-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонову кислоту (0,49г) та 1N-бензил-2-фенілетиламін (0,24мл) змішували у ацетоні (4мл). Потім додавали ізооктан (4мл), та суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, та потім відфільтровували. Кристалічність продукту була підтверджена за допомогою методу XRPD.



Фіг. D: Зразок XRPD для солі N-бензил-2-фенілетанамоніуму та (2S)-

2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти.

d-value (Å)	Відносна інтенсивність
13,3	vs
4,62	s
4,51	m
4,42	s
4,33	s
4,18	w
4,08	w
3,64	w
3,49	m
3,40	w
3,22	m

Визначення, що використовуються:

Визначення % Відносної Інтенсивності*

60-100 vs (дуже сильна)

30-60 s (сильна)

11-30 m (середня)

5-11 w(слабка)

<5 vw (дуже слабка)

* Відносні інтенсивності отримані з дифрактограм вимірюваних на змінних розрізах.

Приклад 9

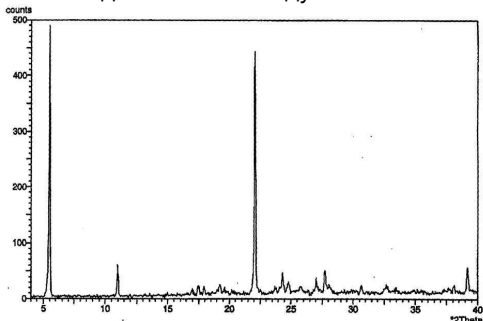
Сіль N-бензил-2-фенілетанамоніуму та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти

(2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонову кислоту (0,98g) та N-бензил-2-фенілетиламіну (0,52мл) змішували в IPA (1мл). Потім додавали n-бутилацетат (4мл) та затравку. Суспензію перемішували при кімнатній температурі більш ніж 72 годин, та потім випаровували майже досуха та відфільтровували. Продукт був проаналізований за допомогою LC, щоб підтвердити дослід.

Приклад 10

Сіль N-бензил-2-(бензиламіно)етанамоніуму та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти

(2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонову кислоту (0,98g) та N,N'-добензилетилендіамін (0,46мл) змішували в ізопропанолі (1мл). Потім додавали n-бутилацетат (4мл) та суспензію перемішували при кімнатній температурі більш ніж 72 годин, та потім відфільтровували. Продукт був проаналізований за допомогою LC, щоб підтвердити дослід. Продукт був проаналізований також за допомогою методу XRPD.



Фіг. Е: Зразок XRPD для солі N-бензил-2-(бензиламіно)етанамоніуму

та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-

оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти

d-value (Å) Відносна

інтенсивність

16,2	vs
8,1	m
4,03	vs
3,66	w
3,30	w
3,22	w
2,30	w

Визначення, що використовуються:

Визначення % Відносної Інтенсивності*

60-100 vs (дуже сильна)

30-60 s (сильна)

11-30 m (середня)

5-11 w(слабка)

<5 vw (дуже слабка)

* Відносні інтенсивності отримані з дифрактограм вимірюваних на змінних розрізах.

Приклад 11

Сіль N-бензил-2-(бензиламіно)етанамоніуму та (2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонової кислоти

(2S)-2-етокси-3-(4-{2-[гексил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)пропіонову кислоту (0,98g) та N,N'-добензилетилендіамін (0,52мл) змішували в IPA (1мл). Потім додавали n-бутилацетат (4мл) та затравку. Суспензію перемішували при кімнатній більш ніж 72 годин, та потім випаровували майже досуха та відфільтровували. Продукт був проаналізований за допомогою LC, щоб підтвердити дослід.