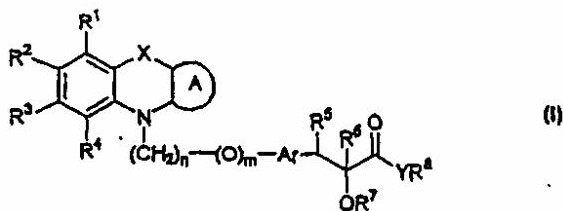


Даний винахід стосується нових гіполіпідемічних та антигеперглікемічних сполук, їхніх похідних, їхніх аналогів, їхніх таутомерних форм, їхніх стереоізомерів, їхніх поліморфних форм, їхніх фармацевтично прийнятних солей, їхніх фармацевтично прийнятних сольватів і фармацевтично прийнятних композицій, що містять такі сполуки. Більш конкретно, даний винахід стосується нових β-арил-α-оксизаміщених алкілкарбонових кислот загальної формули (I), їхніх похідних, їхніх аналогів, їхніх таутомерних форм, їхніх стереоізомерів, їхніх поліморфних форм, їхніх фармацевтично, прийнятних солей, їхніх фармацевтично прийнятних сольватів і фармацевтично прийнятних композицій, що містять такі сполуки.



Даний винахід також стосується способу одержання зазначених вище нових сполук, їхніх похідних, їхніх аналогів, їхніх таутомерних форм, їхніх поліморфних форм, їхніх фармацевтично прийнятних солей, їхніх фармацевтично прийнятних сольватів, нових проміжних сполук і фармацевтичних композицій, що містять зазначені сполуки.

Сполуки загальної формули (I) корисні для лікування і/або профілактики інсулінорезистентності (діабету типу 2), зниженої толерантності до глюкози, дисліпідемії, розладів, пов'язаних з синдромом X, таких як гіпертензія, ожиріння, інсулінорезистентність, атеросклероз, гіперліпідемія, коронарна артеріальна хвороба, та інших серцево-судинних розладів. Сполуки даного винаходу також корисні для лікування деяких хвороб нирок, включаючи гломерулонефрит, гломерулосклероз, нефротичний синдром, гіпертензивний нефросклероз. Ці сполуки також можуть бути корисні як інгібітори альдозоредуктази, для поліпшення когнітивних функцій при деменції, лікування ускладнень, при діабеті, псоріазу, полікістозу яєчників (PCOS) та остеопорозу.

Гіперліпідемія є першопричиною серцево-судинного захворювання (CVD) та інших хвороб периферичних судин. Високий ризик CVD пов'язаний з підвищеним вмістом LDL (ліпопротеїну низької густини) і VLDL (ліпопротеїну дуже низької густини), які спостерігаються при гіперліпідемії. Пацієнти, що мають крім гіперліпідемії толерантність до глюкози та інсулінорезистентність, мають підвищений ризик CVD. Раніше виконані численні дослідження показали, що зниження вмісту в плазмі тригліцеридів та загального холестерину, зокрема LDL і VLDL, і підвищення вмісту холестерину HDL (ліпопротеїну високої густини) сприяє попередженню серцево-судинних захворювань.

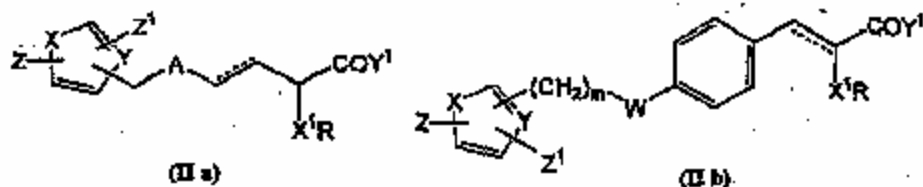
Діабет є захворюванням, що серйозно впливає на якість життя великої кількості людей. Інсулінорезистентність являє собою ослаблену здатність інсуліну виявляти біологічну дію у широкому інтервалі концентрацій. При інсулінорезистентності організм виділяє аномально високу кількість інсуліну, щоб компенсувати цю нестачу; причому відчуває нестачу, при якій неминуче підвищується вміст глюкози в плазмі, що призводить до явного діабету. У розвинутих країнах цукровий діабет є загальною проблемою й асоціюється з різноманітними відхиленнями, включаючи ожиріння, гіпертензію, гіперліпідемію [J. Clin. Invest. (1985), 75: 809-817; N. Engl. J. Med. (1987), 317: 350-357; J. Clin. Endocrinol. Metab. (1988), 66: 580-583; J. Clin. Invest. (1975), 68: 957-969] і ускладнення на нирки (див. заявку на патент № WO 95/21608). Все більше з'ясовується, що інсулінорезистентність та відносна гіперінсулінемія відіграють роль пособників при ожирінні, гіпертензії, атеросклерозі та цукровому діабеті типу 2. Зв'язок інсулінорезистентності з ожирінням, гіпертензією та стенокардією описаний як синдром з інсулінорезистентністю як центральна патогенна ланка - синдром X.

Таким чином, лікувальні засоби, що покращують такі показники, як інсулінорезистентність, низький вміст тригліцеридів в плазмі, загальний вміст холестерину, LDL і VLDL та підвищений HDL, будуть мати велике значення при попередженні поширення серцево-судинних захворювань та для поліпшення якості життя.

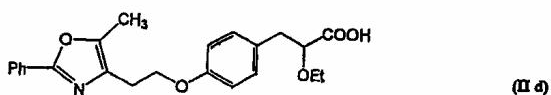
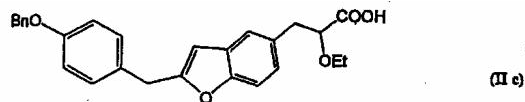
Рецептори, активовані пероксисомальними проліфераторами (PPAR), є членами суперсімейства ядерних рецепторів. Гама (γ)-ізоформа PPAR (PPARγ) бере участь у регулюючій диференціації адипоцитів (Endocrinology (1994), 135: 798-800) та енергетичному гомеостазі (Cell (1995), 83: 803-812), у той час як альфа (α)-ізоформа PPAR (PPARα) опосередковує окислювання жирних кислот (Trend. Endocrin. Metab. (1993), 4: 291-296), що виявляється у зниженні вмісту вільних жирних кислот в плазмі (Current Biol. (1995), 5: 618-621). Виявлено, що агоністи PPARα корисні у випадку лікування ожиріння (WO 97/36579). Нещодавно виявлено, що існує синергізм у випадку молекул, які є агоністами як для PPARα, так і для PPARγ, і передбачається, що вони корисні для лікування синдрому X (WO 97/25042). Подібний синергізм спостерігають між сенсibilізатором інсуліну (агоністом PPARγ) і інгібітором HMG CoA-редуктази, що може бути корисне у випадку лікування атеросклерозу та ксантоми (EP 0753298).

Повідомляється, що деякі β-арил-α-гідроксипропіонові кислоти, їхні похідні та їхні аналоги корисні при лікуванні гіперглікемії, гіперліпідемії та гіперхолестеринемії. Деякі такі сполуки, описані у відомому рівні техніки, перелічені нижче.

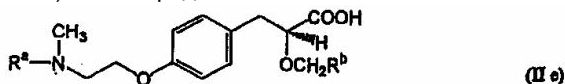
i) У патенті США 5306726; WO 91/19702 описуються похідні 3-арил-2-гідроксипропіонової кислоти загальних формул (IIa) і (IIb) як гіполіпідемічні та гіпоглікемічні засоби.



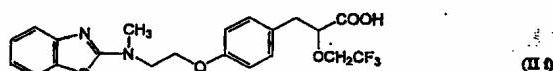
Прикладами таких сполук є сполуки формул (IIc) і (IId)



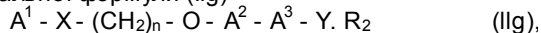
ii) У міжнародних заявках на патент WO 95/03038 і WO 96/04260 описуються сполуки формули (IIe)



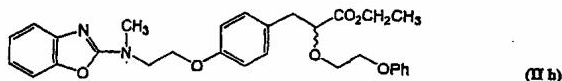
де R^a становить 2-бензоксазоліл або 2-піридил, а R^b становить CF_3 , CH_2OCH_3 або CH_3 . Типовим прикладом є (S)-3-[4-[2-[N-(2-бензоксазоліл)]-N-метиламіно]етокси]феніл]-2-(2,2,2-трифторетокси)пропанова кислота (II f).



iii) У міжнародних заявках на патент №№ WO 94/136050, WO 94/01420 і WO 95/17394 описуються сполуки загальної формули (IIg)



де A^1 становить ароматичний гетероцикл, A^2 становить заміщене бензольне кільце, а A^3 становить групу формули $(CH_2)_m - CH - (OR^1)$, де R^1 становить алкільні групи, а m дорівнює цілому числу; X становить заміщений або незаміщений N; Y становить $C = O$ або $C = S$, R_2 становить OR^3 , де R^3 може являти собою алкіл, аралкіл або арильну групу. Приклад таких сполук показаний формулою (IIh)



З метою розробки нових сполук для більш ефективного, сильного та менш токсичного лікування і/або профілактики хвороб, пов'язаних з підвищеним вмістом ліпідів, особливо для лікування гіперглікемії та для зниження вмісту вільних жирних кислот, для лікування і/або профілактики хвороб, що описуються як синдром X, до яких належать гіперліпідемія, гіперінсулінемія, ожиріння, інсулінорезистентність, інсулінорезистентність, що веде до діабету типу 2 та ускладнень при такому діабеті, для лікування захворювань, при яких інсулінорезистентність є патофізіологічним механізмом, для лікування гіпертензії, атеросклерозу та хвороб коронарної артерії автори зосередили свої дослідження на розробці нових сполук, ефективних при лікуванні вищевказаних хвороб. Зусилля у цьому напрямку привели до сполук загальної формули (I).

Головною метою даного винаходу є, отже, нові β-арил-α-оксизаміщені алкілкарбонові кислоти та їхні похідні, їхні аналоги, їхні таутомерні форми, їхні стереоізомери, їхні поліморфні форми, їхні фармацевтично прийнятні солі, їхні фармацевтично прийнятні сольвати і фармацевтичні композиції, що містять такі сполуки або їхні суміші.

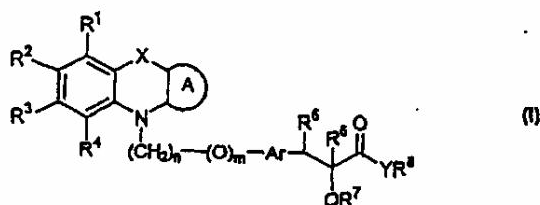
Іншою метою даного винаходу є нові β-арил-α-оксизаміщені алкілкарбонові кислоти та їхні похідні, їхні аналоги, їхні таутомерні форми, їхні стереоізомери, їхні поліморфні форми, їхні фармацевтично прийнятні солі, їхні фармацевтично прийнятні сольвати і фармацевтичні композиції, що містять такі сполуки або їхні суміші, які можуть мати антагоністичну активність проти PPARα і/або PPARγ, і, крім антагоністичної активності проти PPARα і/або PPARγ, можуть інгібувати, необов'язково, HMG CoA-редуктазу.

Іншою метою даного винаходу є нові β-арил-α-оксизаміщені алкілкарбонові кислоти та їхні похідні, їхні аналоги, їхні таутомерні форми, їхні стереоізомери, їхні поліморфні форми, їхні фармацевтично прийнятні солі, їхні фармацевтично прийнятні сольвати і фармацевтичні композиції, що містять такі сполуки або їхні суміші, які мають підвищену активність за відсутності токсичної дії або зі зменшеною токсичною дією.

Ще однією метою даного винаходу є спосіб одержання нових β-арил-α-оксизаміщених алкілкарбонових кислот та їхніх похідних зазначеної вище формули (I), їхніх аналогів, їхніх таутомерних форм, їхніх стереоізомерів, їхніх поліморфних форм, їхніх фармацевтично прийнятних солей та їхніх фармацевтично прийнятних сольватів.

І ще однією метою даного винаходу є фармацевтичні композиції, що містять сполуки загальної формули (I), їхні аналоги, їхні похідні, їхні таутомерні форми, їхні стереоізомери, їхні поліморфні форми, їхні солі, сольвати або їхні суміші у поєднанні з підходящими носіями, розчинниками, розріджувачами та іншими середовищами, звичайно використовуваними при одержанні таких композицій.

Даний винахід належить до сполук загальної формули (I)



де R^1, R^2, R^3 і R^4 можуть бути однаковими або різними і становлять водень, галоген, гідрокси, нітро, ціано, форміл або необов'язково заміщені групи, обрані серед алкілу, циклоалкілу, алкокси, циклоалкокси, арилу, арилокси, аралкілу, аралкокси, гетероциклілу, гетероарилу, гетероаралкілу, гетероарилокси, гетероаралкокси, ацилу, ацилокси, гідроксіалкілу, аміно, ациламіно, алкіламіно, ариламіно, аралкіламіно, аміноалкілу, алкоксикарбонілу, арилоксикарбонілу, аралкоксикарбонілу, алкоксіалкілу, арилоксіалкілу, аралкоксіалкілу, алкілтіо, тіоалкілу, алкоксикарбоніламіно, арилоксикарбоніламіно, аралкоксикарбоніламіно, груп, утворених карбоною кислотою або її похідними чи сульфоновією кислотою або її похідними; цикл А, сконденсований з циклом, що містить X і N, становить 5-6 членну циклічну структуру, що містить атоми вуглецю, яка може містити, необов'язково, один або декілька гетероатомів, відрізняючись серед атомів кисню, сірки або азоту, яка необов'язково може бути заміщеною; цикл А може бути насиченим або містити одну чи декілька подвійних зв'язків, або може бути ароматичним; X становить гетероатом, відрізняючись серед атомів кисню, сірки, або NR^9 , де R^9 являє собою водень, алкіл, арил, аралкіл, ацил, алкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл, аралкоксикарбоніл і подібну групу; Ar становить необов'язково заміщену двовалентну окрему або сконденсовану ароматичну чи гетероциклічну групу; R^5 становить атом водню, гідрокси, алкокси, галоген, нижчий алкіл, необов'язково заміщену аралкілну групу, або утворює зв'язок разом з сусідньою групою R^6 ; R^6 становить водень, гідрокси, алкокси, галоген, нижчу алкілну групу, ацил, необов'язково заміщений аралкіл, або R^6 утворює зв'язок разом з R^5 ; R^7 становить водень або необов'язково заміщену групу, відрізняючись серед алкілу, циклоалкілу, арилу, аралкілу, алкоксіалкілу, алкоксикарбонілу, арилоксикарбонілу, алкіламінокарбонілу, ариламінокарбонілу, ацилу, гетероциклілу, гетероарилу або гетероаралкільних груп; R^8 може являти собою водень або необов'язково заміщені групи, відрізняючись серед алкілу, циклоалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклілу, гетероарилу або гетероаралкільних груп; Y становить кисень або NR^{10} , де R^{10} становить водень, алкіл, арил, гідроксіалкіл або аралкільні групи; R^8 і R^{10} разом можуть утворювати 5 або 6-членну циклічну структуру, що містить атоми вуглецю, яка необов'язково може містити один або декілька гетероатомів, відрізняючись серед атомів кисню, сірки або азоту, n дорівнює цілому числу в інтервалі 1-4, і m дорівнює 0 або 1.

Підходящими групами, представленими R^1-R^4 , є водень, атом галогену, такого як фтор, хлор, бром або йод; гідрокси, ціано, нітро, форміл; заміщена или незаміщена (C_1-C_{12})-алкільна група, особливо лінійна або розгалужена (C_1-C_6)-алкільна група, така як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, гексил та подібні групи; цикло- (C_3-C_6)-алкільна група, така як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил та подібні групи, а циклоалкільна група може бути заміщеною; цикло- (C_3-C_6)-алкілоксигрупа, така як циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси та подібні групи, а циклоалкоксигрупа може бути заміщеною; арильна група, така як феніл, нафтил та подібні групи, а арильна група може бути заміщеною; аралкіл, такий як бензил або фенетил, $C_6H_5CH_2CH_2CH_2$, нафтилметил та подібні групи, а аралкільна група може бути заміщеною, і заміщений аралкіл являє собою таку групу, як $CH_3C_6H_4CH_2$, $NaI-C_6H_4CH_2$, $CH_3OC_6H_4CH_2$, $CH_3OC_6H_4CH_2CH_2$ та подібні групи; гетероарильна група, така як піридил, тієніл, фурил, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, оксадіазоліл, тетразоліл, бензопіраніл, бензофураніл і т.п., а гетероарильна група може бути заміщеною; гетероциклільна група, така як азиридиніл, піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, піперазиніл та подібні групи, а гетероциклільна група може бути заміщеною; аралкоксигрупа, така як бензилокси, фенетилокси, нафтилметилокси, фенілпропілокси та подібні групи, а аралкоксигрупа може бути заміщеною; гетероаралкільна група, така як фуранметил, піридинметил, оксазолметил, оксазолетил та подібні групи, а гетероаралкільна група може бути заміщеною; аралкіламіногрупа, така як $C_6H_5CH_2NH$, $C_6H_5CH_2CH_2NH$, $C_6H_5CH_2NCH_3$ та подібні групи, які можуть бути заміщеними; аралкоксикарбонільна група, така як бензилоксикарбоніл, фенетилоксикарбоніл, нафтилметоксикарбоніл та подібні групи, які можуть бути заміщеними; (C_1-C_6)-алкіламіно-група, така як $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $NCH_2(C_2H_5)$, NHC_2H_5 , NHC_3H_7 , NHC_6H_{13} та подібні групи; алкоксіалкільна група, така як метоксиметил, етоксиметил, метоксіетил, етоксіетил та подібні групи; арилоксіалкільна група, така як $C_6H_5OCH_2$, $C_6H_5OCH_2CH_2$, нафтилоксиметил та подібні групи, які можуть бути заміщеними; аралкоксіалкільна група, така як $C_6H_5CH_2OCH_2$, $C_6H_5CH_2OCH_2CH_2$ та подібні групи, які можуть бути заміщеними; гетероарилокси та гетероаралкокси, де гетероарильна складова має значення, зазначені раніше, і може бути заміщеною; арилоксигрупа, така як фенокси, нафтилокси та подібні групи; арилоксигрупа може бути заміщеною; алкоксикарбоніл, такий як метокси-карбоніл, етоксикарбоніл і т.п.; арилоксикарбонільна група, така як необов'язково заміщений феноксикарбоніл, нафтилоксикарбоніл і т.п.; ариламіногрупа, така як NHC_6H_5 , $NHC_6H_4CH_3$, NHC_6H_4NaI та подібні групи; аміногрупа; аміно- (C_1-C_6)-алкіл; гідрокси- (C_1-C_6)-алкіл; (C_1-C_6)-алкокси, такий як метокси, етокси, пропілокси, бутилокси, ізопропілокси і т.п.; тіо- (C_1-C_6)-алкіл; (C_1-C_6)-алкілтіо; ацильна група, така як ацетил, пропаноїл, бензоїл та подібні групи, а ацильна група може бути заміщеною; ациламіногрупи, такі як $NHCOCH_3$, $NHCOCH_2CH_3$, $NHCOCH_2CH_2CH_3$, $NHCOCH_2CH_2CH_2CH_3$ та подібні групи;

аралкоксикарбоніламіногрупа, така як $NHCOOCH_2C_6H_5$, $NHCOOCH_2CH_2C_6H_5$, $NHCH_3COOCH_2CH_2CH_3$, $NC_2H_5COOCH_2C_6H_5$, $NHCOOCH_2C_6H_4CH_3$, $NHCOOCH_2C_6H_4OCH_3$ та подібні групи; арилоксикарбоніламіногрупа, така як $NHCOOC_6H_5$, $NHCH_3COOC_6H_5$, $NC_2H_5COOC_6H_5$, $NHCOOC_6H_4CH_3$, $NHCOOC_6H_4OCH_3$ та подібні групи; алкоксикарбоніламіногрупа, така як $NHCOOC_2H_5$, $NHCOOCH_3$ і т.п.; залишки карбонової кислоти або її похідних, таких як аміди, подібні $CONH_2$, $CONHMe$, $CONHMe_2$, $CONHEt$, $CONEt_2$, $CONHPh$ і т.п., карбонова кислота та її похідні можуть бути заміщеними; ацилоксигрупа, така як $OOCMe$, OOC_2H_5 , $OOCPh$ та подібні групи, які, необов'язково, можуть бути заміщеними; залишки сульфонові

кислоти та її похідних, такі як SO_2NH_2 , SO_2NHMe , SO_2NMe_2 , $\text{SO}_2\text{NHC}_2\text{H}_5$ і т.п., сульфонова кислота та її похідні можуть бути заміщеними.

Коли групи, представлені $\text{R}^1\text{-R}^4$, є заміщеними, замісники можуть бути відібрані серед галогену, гідрокси або нітро чи необов'язково заміщених груп, відібраних серед алкілу, циклоалкілу, алкокси, циклоалкокси, арилу, аралкілу, аралкоксіалкілу, гетероциклілу, гетероарилу, гетероаралкілу, ацилу, ацилокси, гідроксіалкілу, аміно, ациламіно, ариламіно, аміноалкілу, арилокси, алкоксикарбонілу, алкіламіно, алкоксіалкілу, алкілтіо, тіоалкілу, груп, утворених карбоною кислотою або її похідними чи сульфоною кислотою або її похідними.

Підходжимо циклом А є феніл, нафтил, циклогексил, циклогексеніл, тієніл, фурил, піроліл, оксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, імідазоліл, ізоксазоліл, піридил, піраніл, дигідропіраніл, піридазиніл, піримідиніл і подібні цикли, які, необов'язково, можуть бути заміщеними, і замісники вибирають з тієї ж групи, що й у випадку $\text{R}^1\text{-R}^4$, і мають значення, зазначені у випадку $\text{R}^1\text{-R}^4$. Кращими замісниками є галоген, гідрокси, аміно, форміл, необов'язково галогенований ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-алкіл, ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-алкокси, цикло-($\text{C}_3\text{-C}_6$)-алкіл, цикло-($\text{C}_3\text{-C}_6$)-алкокси, арил, аралкіл, аралкокси, гетероцикліл, ацил, ацилокси, карбоксил, алкоксикарбоніл, аралкоксикарбоніл, алкіламіно, ациламіно, аралкоксикарбоніламіно, амінокарбоніл та подібні групи.

Більш прийнятно, щоб циклічна структура, представлена циклом А, являла собою фенільне або піридинське кільце.

Ще більш прийнятно, щоб циклічна структура, представлена циклом А, являла собою фенільне кільце.

Підходжимо Х є кисень, сірка або група NR^9 , переважно - кисень і сірка. Підходжий R^9 становить водень, ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-алкіл, ($\text{C}_3\text{-C}_6$)-циклоалкіл, аралкільну групу, таку як бензил, фенетил; ацильну групу, таку як ацетил, пропаноїл, бутаноїл, бензоїл і т.п.; ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-алкоксикарбоніл; арилоксикарбоніл, такий як феноксикарбоніл, $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{OCO}$, $\text{H}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{OCO}$, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{OCO}$, нафтилоксикарбоніл і т.п.; аралкоксикарбоніл, такий як бензилоксикарбоніл, фенетилоксикарбоніл і т.п.; групи, подані R^9 , можуть бути заміщеними або незаміщеними. Коли групи, подані R^9 , є заміщеними, замісники можна вибрати серед галогену, необов'язково галогенованого нижчого алкілу, гідрокси і необов'язково галогенованих ($\text{C}_1\text{-C}_3$)-алкоксигруп.

Групи, представлені Аг, включають двовалентний фенілен, нафтилен, піридил, хінолініл, бензофураніл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, індоліл, індолініл, азаіндоліл, азаіндолініл, інденіл, дигідробензофурил, бензопіраніл, дигідробензопіраніл, піразоліл та подібні групи. Замісниками у групі, представленій Аг, є лінійний або розгалужений необов'язково галогенований ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-алкіл, необов'язково галогенований ($\text{C}_1\text{-C}_3$)-алкокси, галоген, ацил, аміно, ациламіно, тіо, залишки карбонової і сульфонової кислот та їхніх похідних. Замісники мають значення, зазначені у випадку $\text{R}^1\text{-R}^4$.

Більш прийнятно, коли Аг становить заміщений або незаміщений двовалентний фенілен, нафтилен, бензофураніл, індоліл, індолініл, хінолініл, азаіндоліл, азаіндолініл, бензотіазоліл або бензоксазолільну групу.

Ще більш прийнятно, коли Аг становить двовалентний фенілен або бензофураніл, який, необов'язково, може бути заміщений метильною, галогенметильною, метокси- або галогенметоксигрупами.

Підходжими R^5 є водень, нижчі алкільні групи, такі як метил, етил або пропіл; гідрокси, ($\text{C}_1\text{-C}_3$)-алкокси; атом галогену, такого як фтор, хлор, бром або йод; аралкіл, такий як бензил, фенетил, який, необов'язково, може бути заміщеним, або R^5 разом з R^6 становлять зв'язок.

Підходжими R^6 можуть бути водень, нижчі алкільні групи, такі як метил, етил або пропіл; гідрокси, ($\text{C}_1\text{-C}_3$)-алкокси; атом галогену, такого як фтор, хлор, бром, йод; ацильна група, така як лінійна або розгалужена ($\text{C}_1\text{-C}_9$)-ацильна група, така як ацетил, пропаноїл, бутаноїл, пентаноїл, бензоїл і т.п.; аралкіл, такий як бензил і фенетил, який, необов'язково, може бути заміщеним, або R^6 разом з R^5 утворює зв'язок.

Більш прийнятно, щоб R^5 і R^6 становили атоми водню, або щоб R^5 і R^6 разом становили зв'язок.

Підходжі групи, представлені R^7 , можна вибрати серед водню, лінійного або розгалуженого ($\text{C}_1\text{-C}_{16}$)-алкілу, переважно ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$)-алкільної групи, такої як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, пентил, гексил, октил і т.п.; ($\text{C}_3\text{-C}_7$)-циклоалкільної групи, такої як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і т.п., а циклоалкільна група може бути заміщеною; арильної групи, такої як феніл, нафтил і т.п., а арильна група може бути заміщеною; гетероарильної групи, такої як піридил, тієніл, фурил і т.п., а гетероарильна група може бути заміщеною; гетероаралкільної групи, такої як фуранметил, піридинметил, оксазолметил, оксазолетил і т.п., а гетероаралкільна група може бути заміщеною; аралкільної групи, де алкільна частина може містити $\text{C}_1\text{-C}_6$ атомів, такої як бензил і фенетил і т.п., де арильна складова може бути заміщеною; гетероциклільної групи, такої як азиридиніл, піролідиніл, піперидиніл і т.п., а гетероциклільна група може бути заміщеною; ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-алкокси- ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-алкільної групи, такої як метоксиметил, етоксиметил, метоксіетаніл, етоксіпропіл і т.п., а алкоксіалкільна група може бути заміщеною; ацильної групи, такої як ацетил, пропаноїл, бутаноїл, бензоїл і т.п.; ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-алкоксикарбонілу, де алкільна група може бути заміщеною; арилоксикарбонілу, такого як феноксикарбоніл, нафтилоксикарбоніл і т.п., де арильна група може бути заміщеною; ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-алкіламінокарбонілу, де алкільна група може бути заміщеною; ариламінокарбонілу, такого як PhNHCO , нафтиламінокарбоніл і т.п., де арильна група може бути заміщеною. Замісники для R^7 можна вибрати з тієї ж групи, що й у випадку $\text{R}^1\text{-R}^4$, і вони мають такі ж значення.

Підходжі групи, представлені R^8 , можна відібрати серед водню, лінійного або розгалуженого ($\text{C}_1\text{-C}_{16}$)-алкілу, переважно ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$)-алкільної групи, такої як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, пентил, гексил, октил і т.п.; ($\text{C}_3\text{-C}_7$)-циклоалкілу, такого як циклопропіл, циклопентил, циклогексил і т.п., а циклоалкільна група може бути заміщеною; арильної групи, такої як феніл, нафтил і т.п., а арильна група може бути заміщеною; гетероарильної групи, такої як піридил, тієніл, фурил і т.п., а гетероарильна група може бути заміщеною; гетероаралкільної групи, такої як фуранметил, піридинметил, оксазолметил, оксазолетил і т.п., а гетероаралкільна група може бути заміщеною; аралкільної групи, такої як бензил, фенетил і т.п., а аралкільна група може бути заміщеною; гетероциклільної групи, такої як азиридиніл, піролідиніл, піперидиніл і т.п., а гетероциклільна група може бути заміщеною. Замісники для R^8 можна відібрати з тієї ж групи, що й у випадку $\text{R}^1\text{-R}^4$.

Підходжі групи, представлені R^{10} , можна відібрати серед водню, лінійного або розгалуженого ($\text{C}_1\text{-C}_{16}$)-алкілу, переважно ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$)-алкілу; гідрокси- ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-алкілу; арильної групи, такої як феніл, нафтил; аралкільної

групи, такої як бензил і фенетил.

Підходжі циклічні структури, утворені разом R^6 і R^{10} , можна відібрати серед піролідинілу, піперидинілу, морфолінілу, піперазінілу і подібних груп.

Підходжим m є ціле число 0 або 1. Більш прийнятно, що коли $m = 0$, Ar становить бензофураніл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, індоліл, індолініл, дигідробензофураніл або дигідробензопіранільну групу, переважно бензофуранільну групу, а коли $m = 1$, Ar становить двовалентний фенілен, нафтилен, піридил, хінолініл, бензофураніл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, індоліл, індолініл, азаіндоліл, азаіндолініл, дигідробензофураніл, дигідро-бензопіраніл або піразолільну групу.

Більш прийнятно, що коли $m = 0$, Ar становить двовалентну бензофуранільну групу, більш прийнятно бензофуран-2,5-діільну групу, а коли $m = 1$, Ar становить феніленову групу.

Підходжим n є ціле число в інтервалі від 1 до 4, переважно n становить число 1 або 2.

Більш прийнятно, що коли $m = 1$, n дорівнює 2.

Також більш прийнятно, що коли $m = 0$, n дорівнює 1.

Фармацевтично прийнятні солі, що складають частину даного винаходу, включають солі з групи карбонової кислоти, такі як солі металів, наприклад, солі Li , Na і K , солі лужноземельних металів, наприклад, солі Ca і Mg , солі органічних основ, таких як лізин, аргінін, гуанідин, діетаноламін, холін і подібних основ, солі амонію або заміщеного амонію, солі алюмінію. Солі можуть бути солями приєднання кислот, підходящими з яких є сульфати, нітрати, фосфати, перхлорати, борати, гідрогалогеніди, ацетати, тартрати, малеати, цитрати, сукцинати, пальмітати, метансульфонати, бензоати, саліцилати, гідроксинафтоати, бензолсульфонати, аскорбати, гліцерофосфати, кетоглутарати і т.п. Фармацевтично прийнятними сольватами можуть бути гідрати або сполуки, що містять інші кристалізаційні розчинники, такі як спирти.

Особливо корисними сполуками відповідно до даного винаходу є:

етил-(E/Z)-3-[4-[2-(фенотіазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксіакрилат;
етил-(E)-3-[4-[2-(фенотіазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксіакрилат;
етил-(Z)-3-[4-[2-(фенотіазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксіакрилат;
етил-(E/Z)-3-[2-(фенотіазин-10-іл)метилбензофуран-5-іл]-2-етоксіакрилат;
етил-(E)-3-[2-(фенотіазин-10-іл)метилбензофуран-5-іл]-2-етоксіакрилат;
етил-(Z)-3-[2-(фенотіазин-10-іл)метилбензофуран-5-іл]-2-етоксіакрилат;
етил-(E/Z)-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксіакрилат;
етил-(E)-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксіакрилат;
етил-(Z)-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксіакрилат;
(±)-метил-3-[4-[2-(фенотіазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксипропаноат;
(+)-метил-3-[4-[2-(фенотіазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксипропаноат;
(-)-метил-3-[4-[2-(фенотіазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксипропаноат;
(±)-метил-3-[2-(фенотіазин-10-іл)метилбензофуран-5-іл]-2-етоксипропаноат;
(+)-метил-3-[2-(фенотіазин-10-іл)метилбензофуран-5-іл]-2-етоксипропаноат;
(-)-метил-3-[2-(фенотіазин-10-іл)метилбензофуран-5-іл]-2-етоксипропаноат;
(±)-метил-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксипропаноат;
(+)-метил-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксипропаноат;
(-)-метил-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксипропаноат;
(±)-етил-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-гідроксипропаноат;
(+)-етил-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-гідроксипропаноат;
(-)-етил-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-гідроксипропаноат;
(±)-етил-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-бутоксипропаноат;
(+)-етил-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-бутоксипропаноат;
(-)-етил-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-бутоксипропаноат;
(±)-етил-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-гексилроксипропаноат;
(+)-етил-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-гексилроксипропаноат;
(-)-етил-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-гексилроксипропаноат;
(±)-3-[4-[2-(фенотіазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксипропанова кислота та її солі;
(+)-3-[4-[2-(фенотіазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксипропанова кислота та її солі;
(-)-3-[4-[2-(фенотіазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксипропанова кислота та її солі;
(±)-3-[4-[2-(фенотіазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етокси-2-метилпропанова кислота та її солі;
(+)-3-[4-[2-(фенотіазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етокси-2-метилпропанова кислота та її солі;
(-)-3-[4-[2-(фенотіазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етокси-2-метилпропанова кислота та її солі;
(±)-3-[4-[2-(фенотіазин-10-іл)етокси]феніл]-2-феноксипропанова кислота та її солі;
(+)-3-[4-[2-(фенотіазин-10-іл)етокси]феніл]-2-феноксипропанова кислота та її солі;
(-)-3-[4-[2-(фенотіазин-10-іл)етокси]феніл]-2-феноксипропанова кислота та її солі;
(±)-3-[4-[2-(фенотіазин-10-іл)етокси]феніл]-2-фенокси-2-метилпропанова кислота та її солі;
(+)-3-[4-[2-(фенотіазин-10-іл)етокси]феніл]-2-фенокси-2-метилпропанова кислота та її солі;
(-)-3-[4-[2-(фенотіазин-10-іл)етокси]феніл]-2-фенокси-2-метилпропанова кислота та її солі;
(±)-3-[2-(фенотіазин-10-іл)метилбензофуран-5-іл]-2-етоксипропанова кислота та її солі;
(+)-3-[2-(фенотіазин-10-іл)метилбензофуран-5-іл]-2-етоксипропанова кислота та її солі;
(-)-3-[2-(фенотіазин-10-іл)метилбензофуран-5-іл]-2-етоксипропанова кислота та її солі;
(±)-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксипропанова кислота та її солі;
(+)-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксипропанова кислота та її солі;
(-)-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксипропанова кислота та її солі;

(±)-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етокси-2-метилпропанова кислота та її солі;
 (+)-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етокси-2-метилпропанова кислота та її солі;
 (-)-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етокси-2-метилпропанова кислота та її солі;
 (±)-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-феноксипропанова кислота та її солі;
 (+)-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-феноксипропанова кислота та її солі;
 (-)-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-феноксипропанова кислота та її солі;
 (±)-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-фенокси-2-метилпропанова кислота та її солі;
 (+)-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-фенокси-2-метилпропанова кислота та її солі;
 (-)-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-фенокси-2-метилпропанова кислота та її солі;
 (±)-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-гідроксипропанова кислота та її солі;
 (+)-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-гідроксипропанова кислота та її солі;
 (-)-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-гідроксипропанова кислота та її солі;
 (±)-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-бутоксипропанова кислота та її солі;
 (+)-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-бутоксипропанова кислота та її солі;
 (-)-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-бутоксипропанова кислота та її солі;
 (±)-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-гексилоксипропанова кислота та її солі;
 (+)-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-гексилоксипропанова кислота та її солі;
 (-)-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-гексилоксипропанова кислота та її солі;
 [(2R)-N(1S)]-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етокси-N-(2-гідрокси-1-фенілетил)пропанамід;
 [(2S)-N(1S)]-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етокси-N-(2-гідрокси-1-фенілетил)пропанамід;
 [(2S)-N(1S)]-3-[4-[2-(фенотіазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етокси-N-(2-гідрокси-1-фенілетил)пропанамід та
 [(2R)-N(1S)]-3-[4-[2-(фенотіазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етокси-N-(2-гідрокси-1-фенілетил)пропанамід.

Згідно з відмітною ознакою даного винаходу сполуку загальної формули (III), де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , X, A, n, m, Ar мають значення, зазначені раніше, а R^5 і R^6 разом становлять зв'язок, можна одержати будь-яким із способів, представлених далі на схемі I. Сполука загальної формули (III) становить сполуку загальної формули (I), де всі символи мають значення, зазначені раніше, R^5 і R^6 разом становлять зв'язок, а Y становить атом водню.

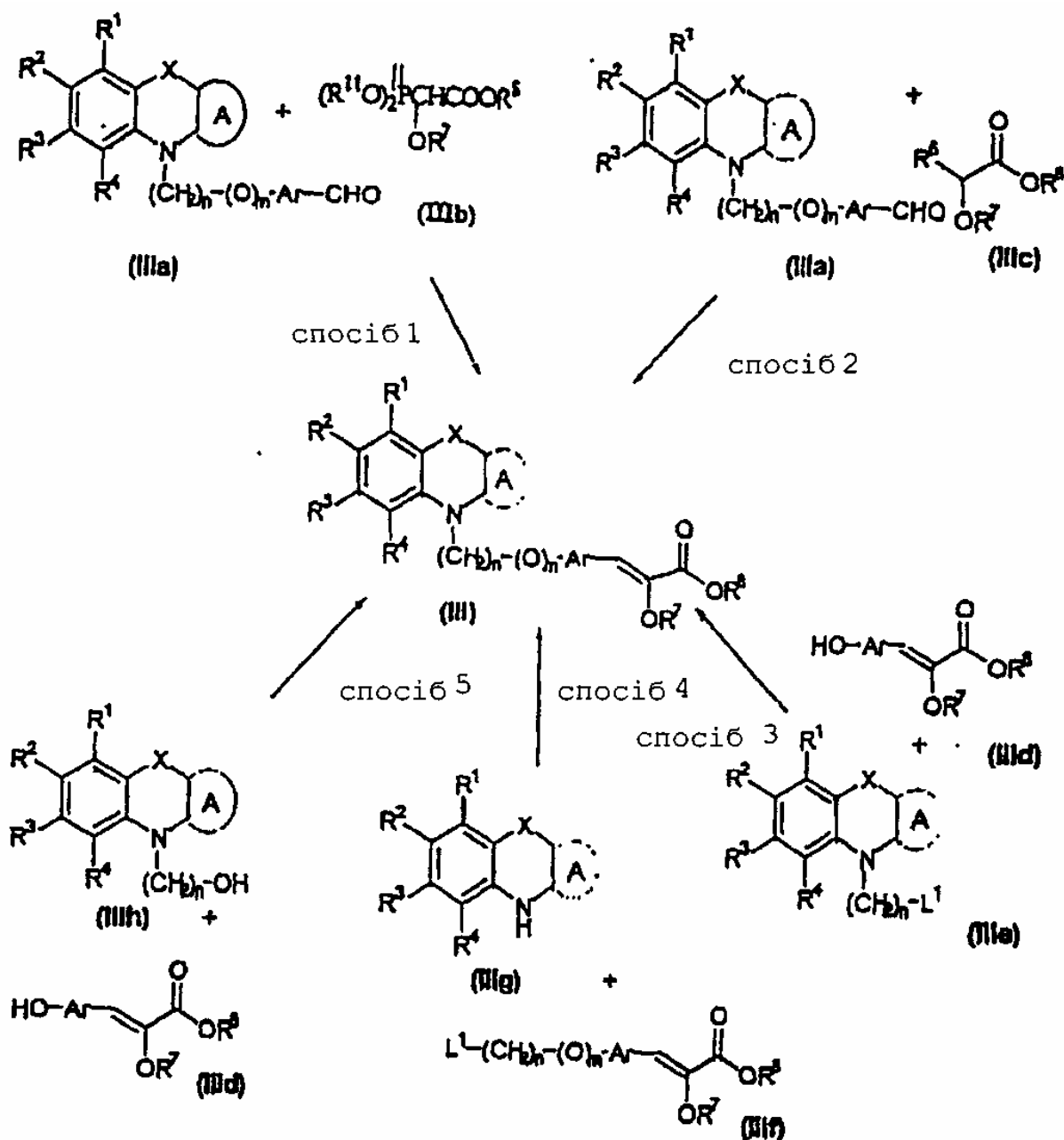


Схема I

Способ (1). Взаємодію сполуки загальної формули (IIla), де всі символи мають значення, зазначені раніше, зі сполукою формули (IIlb), де R^{11} може являти собою нижчу алкільну групу, а R^7 і R^8 мають значення, зазначені раніше, з утворенням сполуки загальної формули (III) можна здійснити за присутності основи, такої як гідрид лужного металу, наприклад, NaN , KN , або літійорганічної сполуки, наприклад, CH_3Li , BuLi і т.п., або алкоксиду, такого як NaOMe , NaOEt , K^tBuO^- чи їхньої суміші. Реакцію можна здійснити за присутності розчинника, такого як ТГФ, діоксан, ДМФА, ДМСО, ДМЕ і т.п., або їхньої суміші. Як співрозчинник можна використовувати НМПА. Температура реакції може коливатися від -78°C до 50°C , переважно температура реакції перебуває в інтервалі від -10°C до 30°C . Сполуку загальної формули (IIlb) можна одержати відповідно до методу, описаного у літературі (Annalen. Chemie (1996), 53,699).

Способ (2). Взаємодію сполуки загальної формули (IIla), де всі символи мають значення, зазначені раніше, зі сполукою формули (IIlc), де R^6 становить атом водню, а R^7 і R^8 мають значення, зазначені раніше, можна здійснити у звичайних умовах. Основа не є критичним параметром. Можна використовувати будь-яку основу, яка звичайно застосовується у випадку реакції альдольної конденсації; можна використовувати основу, таку як гідрид лужного металу, наприклад, NaN або KN , алкоксид металу, такий як NaOMe , K^tBuO^- , NaOEt ; амід металу, такий як LiNH_2 , $\text{LiN}(\text{ipr})_2$. Можна використовувати апротонний розчинник, такий як ТГФ, ефір, діоксан. Реакцію можна здійснити в інертній атмосфері, яку можна підтримувати, використовуючи інертні гази, такі як N_2 , Ar або He , і реакція більш ефективна в умовах відсутності води. Можна використовувати температуру реакції в інтервалі від -80°C до 35°C . β -Гідроксилований продукт реакції можна дегідратувати у звичайних

умовах дегідратації, таких як обробка PTSA у розчиннику, такому як бензол або толуол. Природа розчинника та дегідратувального агента не є критичними параметрами. Можна використовувати температуру в інтервалі від 20°C до температури кипіння розчинника, причому більш прийнятна температура кипіння розчинника, при якій можна безперервно видаляти воду з використанням водовіддільника Діна-Старка.

Спосіб (3). Взаємодію сполуки формули (IIIe), де L^1 являє собою групу, яка відщеплюється, таку як атом галогену, п-толуолосульфонатна, метансульфонатна, трифторметансульфонатна і подібні групи, а всі символи мають значення, зазначені раніше, зі сполукою формули (IIId), де R^7 , R^8 і Ag мають значення, зазначені раніше, з утворенням сполуки формули (III) можна здійснити за присутності розчинника, такого як ТГФ, ДМФА, ДМСО, ДМЕ і т.п. або їхньої суміші. Реакцію можна здійснити в інертній атмосфері, яку можна підтримувати, застосовуючи інертні гази, такі як N_2 , Ar або He . Реакцію можна здійснити за присутності основи, такої як K_2CO_3 , Na_2CO_3 або NaH чи їхньої суміші. Коли як основу використовують Na_2CO_3 або K_2CO_3 , як розчинник можна використовувати ацетон. Температура реакції може знаходитися в інтервалі 0°C - 120°C, переважно в інтервалі 30°C-100°C. Час реакції може складати від 1 до 24 годин, переважно від 2 до 12 годин. Сполуку формули (IIId) можна одержати відповідно до відомого методу за реакцією Віттіга-Хорнера шляхом взаємодії між гідроксіарилальдегідом із захищеною гідроксильною групою, таким як бензилоксіарилальдегід, і сполукою формули (IIIb), з наступним відщепленням захисної групи.

Спосіб (4). Взаємодію сполуки загальної формули (IIIg), де всі символи мають значення, зазначені раніше, зі сполукою формули (IIIf), де всі символи мають значення, зазначені раніше, а L^1 являє собою групу, яка відщеплюється, таку як атом галогену, п-толуолосульфонатна, метансульфонатна, трифторметансульфонатна і подібні групи, і переважно являє собою атом галогену, з утворенням сполуки загальної формули (III) можна здійснити за присутності розчинника, такого як ДМСО, ДМФА, ДМЕ, ТГФ, діоксан, ефір і т.п., або їх поєднання.

Реакцію можна здійснити в інертній атмосфері, яку можна підтримувати, застосовуючи інертні гази, такі як N_2 , Ar або He . Реакцію можна здійснити за присутності основи, такої як луг, зокрема гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат лужного металу, такий як карбонат натрію і карбонат калію; гібрид лужного металу, зокрема гібрид натрію або гібрид калію; металоорганічна основа, така як н-бутиллітій, амід лужного металу, зокрема амід натрію, або суміші основ. Кількість основи може складати від 1 до 5 еквівалентів стосовно кількості сполуки формули (IIIg), і переважно кількість основи складає від 1 до 3 еквівалентів. Реакцію можна здійснити при температурі в інтервалі від 0°C до 150°C, переважно при температурі в інтервалі від 15°C до 100°C. Тривалість реакції може складати від 0,25 до 48 годин, переважно від 0,25 до 12 годин.

Спосіб (5). Взаємодію сполуки загальної формули (IIIh), де всі символи мають значення, зазначені раніше, зі сполукою формули (IIId) можна здійснити з використанням підходящого агента поєднання, такого як дициклогексилсечовина, триарилфосфін/діалкілаза-дикарбоксилат, такий як $PPh_3/DEAD$ і т.п. Реакцію можна здійснити за присутності розчинника, такого як ТГФ, ДМЕ, CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, толуол, ацетонітрил, тетрахлорид вуглецю і т.п. Інертну атмосферу можна підтримувати, застосовуючи інертні гази, такі як N_2 , Ar або He . Реакцію можна здійснити при DMAP, НОВТ, і їх можна використовувати у кількості в інтервалі від 0,05 до 2 еквівалентів, переважно від 0,25 до 1 еквівалента. Температура реакції може перебувати в інтервалі від 0°C до 100°C, переважно в інтервалі від 20°C до 80°C. Час реакції може складати від 0,5 до 24 годин, переважно від 6 до 12 годин.

Відповідно до іншого варіанта втілення винаходу сполука загальної формули (I), де $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, X, A, n, m$ і Ag мають зазначені раніше значення, а Y становить атом кисню, можна одержати за допомогою одного або кількох способів, представлених на схемі II.

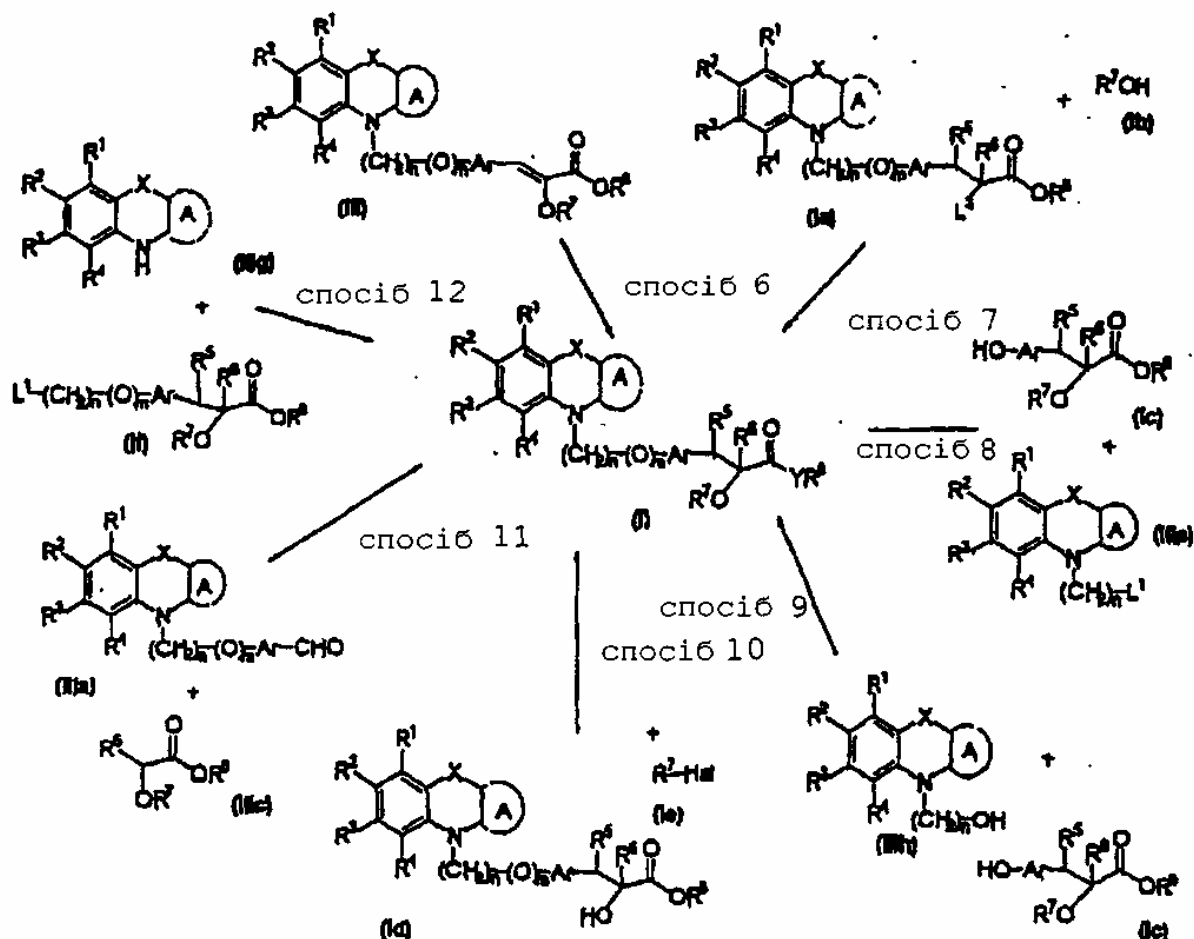


Схема II

Спосіб (6). Відновлення сполуки формули (III), одержаної так, як описано раніше на схемі I, з утворенням сполуки загальної формули (I), де кожний з R^5 і R^6 становить атом водню, а всі символи мають значення, зазначені раніше, можна здійснити за присутності газоподібного водню та каталізатора, такого як Pd/C, Rh/C, Pt/C і т.п. Можна використовувати суміш каталізаторів. Реакцію також можна проводити за присутності розчинника, такого як діоксан, оцтова кислота, етилацетат, етанол і т.п. Природа розчинника не є критичним параметром. Можна застосовувати тиск від атмосферного до ~ 550 кПа (80 ф/д²). З метою скорочення часу реакції можна використовувати більш високий тиск. Каталізатором може бути переважно 5-10% Pd/C, а кількість каталізатора, що використовується, може складати 1-100% (м/м). Реакцію також можна здійснювати з використанням відновлення з розчином металу, такого як магній в спирті або амальгама натрію в спирті.

Спосіб (7). Взаємодію сполуки формули (Ia), де всі символи мають значення, зазначені раніше, а L^3 являє собою групу, яка відщеплюється, таку як атом галогену, зі спиртом загальної формули (Ib), де R^7 має значення, зазначені раніше, з утворенням сполуки формули (I) можна здійснити за присутності розчинника, такого як ТГФ, ДМФА, ДМСО, ДМЕ і т.п. або їхніх сумішей. Реакцію можна здійснити в інертній атмосфері, яку можна підтримувати, застосовуючи інертні газу, такі як N_2 , Ar або He. Реакцію можна здійснити за присутності основи, такої як KOH, NaOH, NaOMe, NaOEt, K^+BuO^- або NaNH чи їхньої суміші. Можна використовувати міжфазовий каталізатор, такий як галогенід або гідроксид тетраалкіламонію. Температура реакції може перебувати в інтервалі від 20°C до 120°C, переважно температура реакції складає від 30°C до 100°C. Час реакції може складати від 1 до 12 годин, переважно від 2 до 6 годин. Сполуку формули (Ia) можна одержати відповідно до способу, описаного в одночасно аналізованій заявці 08/982910 (реєстр повіреного № U 011410-0).

Спосіб (8). Взаємодію сполуки формули (IIIe), описаної раніше, зі сполукою формули (Ic), де всі символи мають значення, зазначені раніше, з утворенням сполуки формули (I) можна здійснити за присутності розчинника, такого як ТГФ, ДМФА, ДМСО, ДМЕ і т.п., або їхніх сумішей. Реакцію можна здійснити в інертній атмосфері, яку можна підтримувати, застосовуючи інертні газу, такі як N_2 , Ar або He. Реакцію можна здійснити за присутності основи, такої як K_2CO_3 , Na_2CO_3 або NaNH, або їхньої суміші. Коли як основу використовують K_2CO_3 або Na_2CO_3 , як розчинник можна використовувати ацетон. Температура реакції може перебувати в інтервалі від 20°C до 120°C, переважно температура реакції перебуває в інтервалі від 30°C до 80°C. Час реакції може складати від 1 до 24 годин, переважно від 2 до 12 годин. Сполуку формули (Ic) можна одержати за реакцією Віттига-Хорнера між гідроксіарилальдегідом із захищеною гідроксильною групою і сполукою формули (IIIb) з наступним відновленням подвійного зв'язку та відщепленням захисної групи. З іншого боку, сполуку формули (Ic) можна одержати відповідно до методу, описаного у WO 94/01420.

Спосіб (9). Взаємодію сполуки загальної формули (IIIh), описаної раніше, зі сполукою загальної формули

(Ic), де всі символи мають значення, зазначені раніше, можна здійснити з використанням підходящого агента поєднання, такого як дициклогексил-сечовина, триарилфосфін/діалкілазидикарбоксилат, такий як PPh_3/DEAD , і т.п. Реакцію можна здійснити за присутності розчинника, такого як ТГФ, ДМЕ, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , толуол, ацетонітрил, тетрахлорид вуглецю і т.п.

Інертну атмосферу можна підтримувати, застосовуючи інертні гази, такі як N_2 , Ar або He. Реакцію можна здійснювати при DMAP, HOBT, і їх можна використовувати у кількості в інтервалі 0,05 - 2 еквівалента, переважно 0,25 - 1 еквівалент. Температура реакції може перебувати в інтервалі від 0°C до 100°C , переважно температура реакції перебуває в інтервалі від 20°C до 80°C . Тривалість реакції може складати від 0,5 до 24 годин, переважно від 6 до 12 годин.

Спосіб (10). Взаємодію сполуки формули (Id), де всі символи мають значення, зазначені раніше, зі сполукою формули (Ie), де R^7 має значення, зазначені раніше, а Hal становить Cl, Br або I, з утворенням сполуки формули (I) можна здійснити за присутності розчинника, такого як ТГФ, ДМФА, ДМСО, ДМЕ і т.п. Інертну атмосферу можна підтримувати, застосовуючи інертні гази, такі як N_2 , Ar або He. Реакцію можна здійснити за присутності основи, такої як KOH, NaOH, NaOMe, K^+BuO^- , NaN і т.п. Можна використовувати міжфазовий каталізатор, такий як галогенід або гідроксид тетраалкіламонію. Температура реакції може перебувати в інтервалі від 20°C до 150°C , переважно температура реакції перебуває в інтервалі від 30°C до 100°C . Час реакції може складати від 1 до 24 годин, переважно від 2 до 12 годин. Сполука формули (Id) становить сполуку формули (I), де R^7 становить H, а Y становить атом кисню.

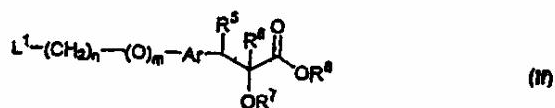
Спосіб (11). Взаємодію сполуки загальної формули (IIa), описаної раніше, зі сполукою формули (IIIc), де R^6 , R^7 і R^8 мають значення, зазначені раніше, можна здійснити у звичайних умовах. Основа не є критичним параметром. Можна використовувати будь-яку основу, яка звичайно використовується для реакції альдольної конденсації, таку як гідрид металу, наприклад, NaN або KNH; алкоксид металу, наприклад, NaOMe, K^+BuO^- або NaOEt, амід металу, наприклад, LiNH_2 або $\text{LiN}(\text{ipr})_2$. Можна використовувати апротонний розчинник, такий як ТГФ, ефір або діоксан. Реакцію можна здійснити в інертній атмосфері, яку можна підтримувати, застосовуючи інертні гази, такі як N_2 , Ar або He, і реакція є більш ефективною в умовах відсутності води. Можна використовувати температуру реакції в інтервалі від -80°C до 25°C . β -Гідроксіальдольний продукт реакції можна дегідроксилувати з використанням зручних методів, звичайно методу іонного підрування, наприклад, шляхом обробки триалкілсиланом за присутності кислоти, такої як трифтороцтова кислота. Можна використовувати розчинник, такий як CH_2Cl_2 . Реакція добре проходить при 25°C . Якщо реакція проходить повільно, можна використовувати, більш високу температуру.

Спосіб (12). Взаємодію сполуки загальної формули (IIId), де всі символи мають значення, зазначені раніше, зі сполукою формули (If), де L^1 являє собою групу, яка відщеплюється, таку як атом галогену, п-толуолсульфонатна, метансульфонатна, трифторметансульфонатна група і т.п., переважно атом галогену, а всі інші символи мають значення, зазначені раніше, з утворенням сполуки загальної формули (I) можна здійснити за присутності розчинника, такого як ДМСО, ДМФА, ДМЕ, ТГФ, діоксан, ефір і т.п., або їх поєднання. Реакцію можна здійснити в інертній атмосфері, яку можна підтримувати, застосовуючи інертні гази, такі як N_2 , Ar або He. Реакцію можна здійснити за присутності основи, такої як луг, наприклад, гідроксид натрію або гідроксид калію; карбонат лужного металу, наприклад, карбонат натрію або карбонат калію; гідрид лужного металу, наприклад, гідрид натрію або гідрид калію; металоорганічна основа, наприклад, n-бутиллітій, амід лужного металу, наприклад, амід натрію, або їхньої суміші. Кількість основи може коливатися від 1 до 5 еквівалентів стосовно кількості сполуки формули (IIId), переважно кількість основи складає від 1 до 3 еквівалентів. Реакцію можна здійснити за присутності міжфазового каталізатора, такого як галогенід або гідроксид тетраалкіламонію. Реакцію можна здійснити при температурі в інтервалі від 0°C до 150°C , переважно при температурі в інтервалі від 15°C до 100°C . Тривалість реакції може складати від 0,25 до 24 годин, переважно від 0,25 до 12 годин.

Сполуку загальної формули (I), де Y становить кисень, а R^8 має значення, зазначені раніше, можна перетворити у сполуку формули (I), де Y становить NR^{10} , шляхом взаємодії з відповідним аміном. Відповідно сполуку формули (I), де Y становить OH, можна перетворити у галогеноангідрид, переважно $\text{YR}^8 = \text{Cl}$, шляхом взаємодії з відповідними реагентами, такими як оксалілхлорид, тіонілхлорид і т.п., з наступною обробкою аміном. З іншого боку, можна одержати змішаний ангідрид зі сполуки формули (I), де YR^8 становить OH, а всі інші символи мають значення, зазначені раніше, шляхом обробки галогеноангідридом, таким як ацетилхлорид, ацетилбромід, півалоілхлорид, дихлорбензоілхлорид і т.п. Реакцію можна здійснити за присутності підходящої основи, такої як піридин, триетиламін, діізопропілетиламін і т.п. Можна використовувати такі розчинники, як галогенвмісні вуглеводні, наприклад, CHCl_3 або CH_2Cl_2 ; вуглеводні, наприклад, бензол, толуол, ксилол і т.п. Реакцію можна здійснити при температурі в інтервалі від -40°C до 40°C , переважно від 0°C до 20°C . Потім одержаний у такий спосіб галогеноангідрид або змішаний ангідрид можна обробити відповідним аміном.

Способи одержання сполук загальної формули (IIa) описані в одночасно аналізованій заявці №08/982910 (реєстр повіреного № U 011410-0).

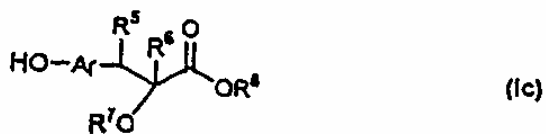
В іншому варіанті свого втілення даний винахід належить до нових проміжних сполук формули (If)



де Ar становить необов'язково заміщену двовалентну окрему або конденсовану ароматичну чи гетероциклічну групу; R^5 становить атом водню, гідрокси, алкокси, галоген, нижчий алкіл, необов'язково заміщену аралкільну групу, або разом з сусідньою групою R^6 утворює зв'язок; R^6 становить водень, гідрокси, алкокси, галоген, нижчу алкільну групу, ацил, необов'язково заміщений аралкіл, або разом з R^5 утворює зв'язок; R^7 становить водень або необов'язково заміщену групу, відібрану серед алкільних, циклоалкільних, арильних, аралкільних, алкоксилалкільних, алкоксикарбонільних, арилоксикарбонільних, алкіламіно-

карбонільних, ариламинокарбонільних, ацильних, гетероциклільних, гетероарильних або гетероаралкільних груп; R^8 може являти собою водень або необов'язково заміщену групу, відібрану серед алкільних, циклоалкільних, арильних, аралкільних, гетероциклільних, гетероарильних або гетероаралкільних груп; n дорівнює цілому числу в інтервалі 1-4; m дорівнює 0 або 1, а L^1 являє собою групу, яка відщеплюється, таку як атом галогену, *p*-толуолсульфонатна, метансульфонатна, трифторметансульфонатна група і т.п., переважно атом галогену, та до способу їх одержання і їх застосування при одержанні β -арил- α -заміщених гідроксидальканових кислот.

Сполуку формули (If), де $m = 0$, а всі інші символи мають значення, зазначені раніше, можна одержати за допомогою взаємодії сполуки формули (Ic)



де R^5 , R^6 , R^7 , R^8 і Ar мають значення, зазначені раніше, зі сполукою формули (IV)

$L^1-(CH_2)_n-L^2$ (IV),

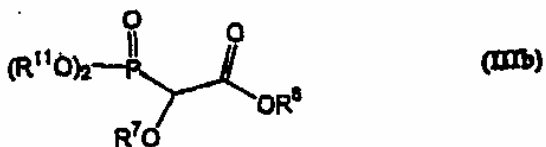
де L^1 і L^2 , можуть бути однаковими або різними і становлять групи, які відщеплюються, такі як Cl , Br , I , метансульфонатна, трифторметансульфонатна, *p*-толуолсульфонатна група і т.п., або L^2 також може становити гідроксильну чи захищену гідроксильну групу, яку надалі можна перетворити у групу, яка відщеплюється; а n дорівнює цілому числу в інтервалі 1-4.

Взаємодію сполуки формули (Ic) зі сполукою формули (IV) з утворенням сполуки формули (If) можна здійснити за присутності розчинника, такого як ТГФ, ДМФА, ДМСО, ДМЕ і т.п., або їхньої суміші. Реакцію можна здійснити в інертній атмосфері, яку можна підтримувати, застосовуючи інертні гази, такі як N_2 , Ar або He . Реакцію можна здійснити за присутності основи, такої як K_2CO_3 , Na_2CO_3 або $NaNH$, або їхньої суміші. Коли як основу використовують Na_2CO_3 або K_2CO_3 , як розчинник можна застосовувати ацетон. Температура реакції може коливатися від $20^\circ C$ до $120^\circ C$, більш прийнятно проводити реакцію при температурі в інтервалі $30^\circ C$ - $80^\circ C$. Час реакції може перебувати в інтервалі від 1 до 24 годин, переважно від 2 до 12 годин.

З іншого боку, проміжну сполуку формули (If) можна одержати за допомогою взаємодії сполуки формули (V)

$L^1-(CH_2)_n-(O)_m-Ar-CHO$ (V),

де L^1 становить групу, яка відщеплюється, таку як Cl , Br , I , метансульфонатна, трифторметансульфонатна, *p*-толуолсульфонатна група і т.п., а всі інші символи мають значення, зазначені раніше, зі сполукою формули (IIIb)



де всі символи мають значення, зазначені раніше, з утворенням сполуки формули (IIIIf), яку потім відновлюють з утворенням сполуки формули (If). Сполука формули (IIIIf) становить сполуку формули (If), де R^5 і R^6 разом становлять зв'язок, а всі інші символи мають значення, зазначені раніше.

Взаємодію сполуки формули (V) зі сполукою формули (IIIb) можна здійснити за присутності основи, такої як гідрид лужного металу, наприклад, $NaNH$ або KH чи літіюорганічна сполука, така як CH_3Li , $BuLi$ і т.п., чи алкоксид, такий як $NaOMe$, $NaOEt$, K^+BuO^- , або їхньої суміші. Реакцію можна здійснити за присутності розчинника, такого як ТГФ, діоксан, ДМФА, ДМСО, ДМЕ і т.п., або їхньої суміші. Як співрозчинник можна застосовувати НМРА. Температура реакції може коливатися від $-78^\circ C$ до $50^\circ C$, більш прийнятно проводити реакцію при температурі в інтервалі від $-10^\circ C$ до $30^\circ C$. Відновлення сполуки формули (IIIIf) можна здійснити за присутності газоподібного водню та каталізатора, такого як Pd/C , Rh/C , Pt/C і т.п. Можна використовувати суміш каталізаторів. Реакцію також можна проводити за присутності розчинника, такого як діоксан, оцтова кислота, етилацетат, етанол і т.п. Природа розчинника не є критичним параметром. Можна застосовувати тиск від атмосферного до ~ 550 кПа (80 ф/д²). З метою скорочення часу реакції можна використовувати більш високий тиск. Каталізатором може бути переважно 5-10% Pd/C , а кількість використовуваного каталізатора може складати 1-100% (м/м). Реакцію також можна здійснювати з використанням відновлення з розчином металу, такого як магній в спирті або амальгама натрію в спирті.

Фармацевтично прийнятні солі одержують шляхом взаємодії сполуки формули (I) з 1-4-еквівалентами основи, такої як гідроксид натрію, метоксид натрію, гідрид натрію, трет-бутоксид калію, гідроксид кальцію, гідроксид магнію і подібної основи, у розчиннику, такому як ефір, ТГФ, метанол, трет-бутанол, діоксан, ізопропанол, етанол і т.п. Можна використовувати суміші розчинників. Також можна використовувати органічні основи, такі як лізин, аргінін, діетаноламін, холін, гуанідин та їхні похідні, і т.п. З іншого боку, будь-які прийнятні солі приєднання кислот одержують шляхом обробки кислотами, такими як хлороводнева кислота, бромоводнева кислота, азотна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, *p*-толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота, оцтова кислота, лимонна кислота, малеїнова кислота, саліцилова кислота, гідроксинафтойна кислота, аскорбінова кислота, пальмітинова кислота, бурштинова кислота, бензойна кислота, бензолсульфонова кислота, винна кислота і т.п., у розчиннику, такому як етилацетат, ефір, спирти, ацетон, ТГФ, діоксан і т.п. Можна також використовувати суміші розчинників.

Стереοізомери сполук, що складають частину даного винаходу, можна одержати будь-яким можливим способом з використанням реагентів у їх окремій енантімерній формі або шляхом здійснення взаємодії за присутності реагентів чи каталізаторів у їхній окремій енантімерній формі, або шляхом розщеплення суміші

стереоізомерів звичайними методами. До деяких з більш прийнятних методів належать розщеплення за допомогою мікроорганізмів, розщеплення діастереомерних солей, утворених хіральними кислотами, такими як мигдалева кислота, камфорсульфонова кислота, винна кислота, молочна кислота, і подібними кислотами, коли вони прийнятні, або утворених хіральними основами, такими як бруцин, алкалоїди жінної кори та їхні похідні і т.п. Способи, що використовуються зазвичай, зібрані у виданні Jackes та ін., "Enantiomers, Racemates and Resolution" (Wiley Interscience, 1981). Наприклад, сполуку формули (I), де YR^8 становить OH, можна перетворити у суміш 1:1 діастереомерних амідів шляхом обробки хіральними амінами, амінокислотами, аміноспиртами, одержаними з амінокислот; можна використовувати звичайні умови реакції перетворення кислоти в амід; діастереомери можна поділити або за допомогою фракційної кристалізації або за допомогою хроматографії, а стереоізомери сполуки формули (I) можна одержати за допомогою гідролізу чистого діастереомеру амиду.

Різні поліморфні форми сполуки загальної формули (I), що складають частину даного винаходу, можна одержати шляхом кристалізації сполуки формули (I) у різних умовах, наприклад, з використанням різних розчинників, звичайно використовуваних для перекристалізації, або їхніх сумішей; кристалізації при різних температурах; різними способами охолодження під час кристалізації - від дуже швидкого охолодження до дуже повільного. Поліморфи також можна одержати за допомогою нагрівання або плавлення сполуки з наступним поступовим або швидким охолодженням. Наявність поліморфних форм можна визначити за допомогою ЯМР-спектроскопії твердого зразка, ІЧ-спектроскопії, диференціальної сканувальної калориметрії, дифракції рентгенівських променів на порошках або іншими подібними методами.

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, що містить одну або декілька сполук загальної формули (I), описаних вище, їхніх таутомерних форм, їхніх стереоізомерів, їхніх поліморфних форм, їхніх фармацевтично прийнятних солей, їхніх фармацевтично прийнятних сольватів, у поєднанні зі звичайно використовуваними у фармації носіями, розріджувачами і т.п., корисних для лікування і/або профілактики інсулінорезистентності (діабету типу 2), зниженої толерантності до глюкози, дисліпідемії, розладів, пов'язаних з синдромом X, таких як гіпертензія, ожиріння, інсулінорезистентність, атеросклероз, гіперліпідемія, ішемічна хвороба серця, та інших серцево-судинних порушень. Сполуки даного винаходу також корисні для лікування деяких хвороб нирок, включаючи гломерулонефрит, гломерулосклероз, нефротичний синдром, гіпертензивний нефросклероз, для лікування псоріазу та полікістозу яєчників (PCOS). Ці сполуки також можуть бути корисні як інгібітори альдозоредуктази для поліпшення когнітивних (пізнавальних) функцій при деменції і лікування ускладнень при діабеті та остеопорозу.

Фармацевтична композиція може перебувати у формі, що звичайно використовується, такий як таблетки, капсули, порошки, сиропи, розчини, суспензії і т.п., може містити коригенти, підсолоджувачі і т.п., у підходящих твердих або рідких носіях чи розчинниках, або у підходящих стерильних середовищах для утворення розчинів чи суспензій для ін'єкцій. Такі композиції, як правило, містять від 1 до 20мас. %, переважно від 1 до 10мас. %, активної сполуки, причому решту композиції складають фармацевтично прийнятні носії, розріджувачі або розчинники.

Сполуку формули (I), описану вище, вводять ссавцям, у тому числі людині, або пероральним або парентеральним способом. Більш прийнятним є введення пероральним способом, що є більш зручним і дозволяє уникнути можливого болю та подразнення від ін'єкції. Проте в умовах, коли пацієнт не може проковтнути лікарський засіб або погіршене поглинання після перорального введення внаслідок хвороби чи іншого відхилення, необхідно вводити лікарський засіб парентерально.

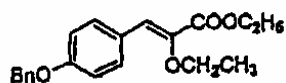
При будь-якому способі введення дозування перебуває в інтервалі від приблизно 0,01 до приблизно 100мг на кг маси тіла суб'єкта за добу або переважно від приблизно 0,01 до приблизно 30мг на кг маси тіла за добу у вигляді однократної дози або поділеної дози. Однак оптимальне дозування для окремого суб'єкта, що лікується, буде визначатися лікарем, який лікує, причому, як правило, спочатку вводять меншу дозу, а потім дозу збільшують і визначають найбільш підходящу дозу.

Підходящими фармацевтично прийнятними носіями є тверді носії або розріджувачі та стерильні водні або органічні розчини. Активне сполучення у такій фармацевтичній композиції буде присутнє в ефективній кількості, достатній для забезпечення потрібного дозування у зазначеному вище інтервалі. Так, у випадку перорального введення сполуку можна з'єднати з підходящим твердим або рідким носієм чи розріджувачем з утворенням капсул, таблеток, порошків, сиропів, розчинів, суспензій і т.п. Фармацевтичні композиції, при необхідності, можуть містити додаткові компоненти, такі як коригенти, підсолоджувачі, ексципієнти і т.п. У випадку парентерального введення сполуку можна з'єднати зі стерильним водним або органічним середовищем з утворенням розчинів чи суспензій для ін'єкцій. Наприклад, можна використовувати розчини в сезамовій або арахісовій олії, водному пропіленгліколі і т.п., а також водні розчини водорозчинних фармацевтично прийнятних солей приєднання або солей сполук, утворених з основами. Розчини для ін'єкцій, одержані таким способом, потім можна вводити внутрішньовенно, інтраперитонеально, підшкірно або внутрішньом'язово, причому для людей більш прийнятним є внутрішньом'язове введення.

Винахід докладно пояснюється за допомогою прикладів, наведених нижче, які подаються тільки як ілюстрації і тому не повинні розглядатися як обмежуючі обсягу винаходу.

Препаративний приклад 1

Етил-(E/Z)-3-[4-бензилоксифеніл]-2-етоксіакрилат



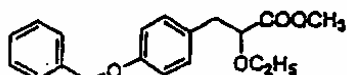
Розчин триетил-2-етоксифосфоноацетату, одержаного за способом Grell and Machleidt, Annalen. Chemie, 1996, 699, 53, (3,53г, 13,2ммоль) у сухому тетрагідрофурані (10мл) в атмосфері азоту при перемішуванні поступово додають до охолоджуваної льодом суспензії гідриду натрію (60%-на дисперсія в олії) (0,62г, 25,94ммоль) у сухому тетрагідрофурані (5мл). Суміш перемішують при 0°C протягом 30хв перед додаванням

4-бензилоксибензальдегіду (2,5г, 11,79ммоль) у сухому тетрагідрофурані (20мл). Суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують при цій температурі протягом 20 год. Розчинник випаровують, додають воду (100мл), і суміш екстрагують етилацетатом (2×75мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водою (50мл), ропою (50мл), сушать (Na₂SO₄), фільтрують і випаровують розчинник при пониженому тиску. Залишок хроматографують на силікагелі з використанням як елюент суміші етилацетату та петролейного ефіру (2:8) і одержують названу у заголовку сполуку (3,84г, вихід кількісний) у вигляді олії. ¹H ЯМР продукту реакції передбачає суміш геометричних ізомерів (76:24 = Z:E) (R.A. Aitken and G.L. Thorn, Synthesis, 1989,958).

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 1,25-1,50 (комплекс, 6H), 3,85-4,03 (комплекс, 2H), 4,28 (к, J=7,0Гц, 2H), 5,05, 5,09 (с, 2H, бензилокси-CH₂), 6,08 (с, 0,24H, E-ізомер олефінового протона), 6,85-6,90 (комплекс, 2H), 6,99 (с, 0,76H, Z-ізомер), 7,33-7,45 (комплекс, 5H), 7,75 (д, J=8,72Гц, 2H).

Препаративний приклад 2

Метил-3-[4-бензилоксифеніл]-2-етоксипропаноат

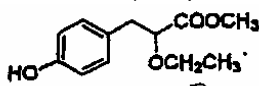


Суміш етил-(E/Z)-3-[4-бензилоксифеніл]-2-етоксіакрилату (3,84г, 11,79ммоль, одержаний у препаративному прикладі 1) та магнієвої стружки (5,09г, 0,21ммоль) у сухому метанолі (40мл) перемішують при 25°C протягом 1 години. Додають воду (80мл) і доводять pH розчину до 6,5-7,5 за допомогою 2N соляної кислоти. Розчин екстрагують етилацетатом (3×75мл). Органічні шари промивають водою (50мл), ропою (50мл), сушать (Na₂SO₄) і фільтрують. Розчинник випаровують при пониженому тиску і одержують названу у заголовку сполуку (3,7г, вихід кількісний) у вигляді олії.

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 1,16 (т, J=6,97Гц, 3H), 2,95 (д, J=6,55Гц, 2H), 3,30-3,38 (комплекс, 1H), 3,55-3,67 (комплекс, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,99 (т, J=6, 64Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 6,89 (д, J=8,63Гц, 2H), 7,15 (д, J=8,62Гц, 2H), 7,31-7,41 (комплекс, 5H).

Препаративний приклад 3

Метил-3-(4-гідроксифеніл)-2-етоксипропаноат

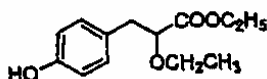


Суспензію метил-3-[4-бензилоксифеніл]-2-етоксипропаноату (3,7г, 11,78ммоль (препаративний приклад 2) і 10% Pd/C (0,37г) в етилацетаті (50мл) перемішують при 25°C та тиску водню ~414кПа (60ф/д²) протягом 24 год. Каталізатор відфільтровують і розчинник випаровують при пониженому тиску. Залишок хроматографують на силікагелі з використанням як елюент суміші етилацетату та петролейного ефіру (2:8) і одержують названу у заголовку сполуку (2,2г, 84%) у вигляді олії.

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 1,21 (т, J=6,97Гц, 3H), 2,99 (д, J=6,37Гц, 2H), 3,32-3,49 (комплекс, 1H), 3,57-3,65 (комплекс, 1H), 3,76 (с, 3H), 4,05 (т, J=6,64Гц, 1H), 5,19-5,40 (ушс, 1H, здатний до обміну з D₂O), 6,80 (д, J=8,44Гц, 2H), 7,14 (д, J=8,39Гц, 2H).

Препаративний приклад 4

Етил-3-[4-гідроксифеніл]-2-етоксипропаноат

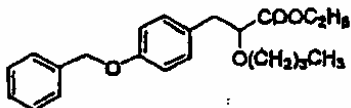


Названу у заголовку сполуку (1,73г, 61%) одержують у вигляді безбарвної олії з етил-(E/Z)-3-[4-бензилоксифеніл]-2-етоксіакрилату (3,85г, 11,80ммоль), одержаного у препаративному прикладі 1, шляхом гідрування, описаного у препаративному прикладі 3.

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 1,12-1,29 (комплекс, 6H), 2,93 (д, J=6,55Гц, 2H), 3,28-3,45 (комплекс, 1H), 3,51-3,68 (комплекс, 1H), 3,98 (т, J=6,55Гц, 1H), 4,16 (к, J=7,15Гц, 2H), 5,40 (с, 1H, здатний до обміну з D₂O), 6,73 (д, J=8,39Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,53Гц, 2H).

Препаративний приклад 5

Етил-3-[4-бензилоксифеніл]-2-бутоксипропаноат

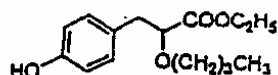


Розчин етил-3-[4-бензилоксифеніл]-2-гідроксипропаноату (5,0г, 16,6ммоль) (одержаного способом, подібним способом, описаному у посиланні WO 95/18125) у сухому диметилформаміді (5мл) при 0°C додають до суспензії гідриду натрію (0,1г, 41,6ммоль) (60%-на дисперсія в олії) у сухому диметилформаміді (3мл) і продовжують перемішування протягом 1 години. До вищевказаної реакційної суміші при 0°C додають н-бутилбромід (3,4г, 24,0ммоль) і продовжують перемішування протягом 10 год. приблизно при 25°C. Додають воду (30мл) і суміш екстрагують етилацетатом (2×50мл). Об'єднані етилацетатні шари промивають водою (50мл), ропою (25мл), сушать (Na₂SO₄), фільтрують і випаровують розчинник.

Залишок хроматографують на силікагелі з використанням як елюент суміші етилацетату та петролейного ефіру (1:9) і одержують названу у заголовку сполуку (0,7г, 20%) у вигляді олії.

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 0,85 (т, J=7,38Гц, 3H), 1,18-1,40 (комплекс, 5H), 1,49-1,58 (комплекс, 2H), 2,94 (д, J=6,74Гц, 2H), 3,20-3,33 (комплекс, 1H), 3,46-3,61 (комплекс, 1H), 3,94 (т, J=6,37Гц, 1H), 4,16 (к, J=7,0Гц, 2H), 5,04 (с, 2H), 6,89 (д, J=8,5Гц, 2H), 7,15 (д, J=8,48Гц, 2H), 7,30-7,44 (комплекс, 5H).

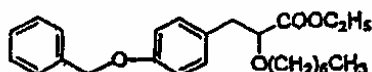
Препаративний приклад 6
Етил-3-[4-гідроксифеніл]-2-бутоксипропаноат



Названу у заголовку сполуку (0,475г, 75%) одержують у вигляді олії з етил-3-[4-бензилоксифеніл]-2-бутоксипропаноату (0,85г, 2,38ммоль), одержаного у препаративному прикладі 5, шляхом процедури, аналогічної описаній у препаративному прикладі 3.

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 0,85 (т, J=7,24Гц, 3Н), 1,19-1,38 (комплекс, 5Н), 1,44-1,58 (комплекс, 2Н), 2,94 (д, J=6,55Гц, 2Н), 3,21-3,32 (комплекс, 1Н), 3,49-3,62 (комплекс, 1Н), 3,94 (т, J=6,88Гц, 1Н), 4,16 (к, J=7,1Гц, 2Н), 4,99 (с, 1Н, здатний до обміну з D₂O), 6,73 (д, J=8,53Гц, 2Н), 7,09 (д, J=8,44Гц, 2Н).

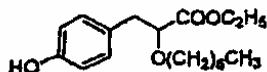
Препаративний приклад 7
Етил-3-[4-бензилоксифеніл]-2-гексилоксіпропаноат



Названу у заголовку сполуку (1,2г, 22%) одержують у вигляді олії з етил-3-(4-бензилоксифеніл)-2-гідроксипропаноату (4,2г, 14,0ммоль) і 1-бромгексану (3,4г, 21,0ммоль) шляхом процедури, аналогічної описаній у препаративному прикладі 5.

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 0,86 (т, J=5,9Гц, 3Н), 1,18-1,37 (комплекс, 7Н), 1,45-1,66 (комплекс, 4Н), 2,94 (д, J=6,55Гц, 2Н), 3,22-3,33 (комплекс, 1Н), 3,52-3,64 (комплекс, 1Н), 3,94 (т, J=6,9Гц, 1Н), 4,16 (к, J=7,06Гц, 2Н), 5,03 (с, 2Н), 6,89 (д, J=8,63Гц, 2Н), 7,15 (д, J=8,63Гц, 2Н), 7,31-7,44 (комплекс, 5Н).

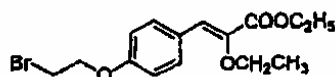
Препаративний приклад 8
Етил-3-[4-гідроксифеніл]-2-гексилоксіпропаноат



Названу у заголовку сполуку (0,7г, 76%) одержують у вигляді олії з етил-3-[4-бензилоксифеніл]-2-гексилоксіпропаноату (1,2г, 3,1ммоль), одержаного у препаративному прикладі 7, шляхом процедури, аналогічної описаній у препаративному прикладі 5.

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 0,85 (т, J=5,81Гц, 3Н), 1,19-1,39 (комплекс, 7Н), 1,48-1,68 (комплекс, 4Н), 2,92 (д, J=6,74Гц, 2Н), 3,18-3,39 (комплекс, 1Н), 3,48-3,62 (комплекс, 1Н), 3,93 (т, J=7,0Гц, 1Н), 4,16 (к, J=7,06Гц, 2Н), 4,85 (с, 1Н, здатний до обміну з D₂O), 6,73 (д, J=8,53Гц, 2Н), 7,10 (д, J=8,31Гц, 2Н).

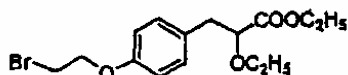
Препаративний приклад 9
Етил-(E/Z)-3-[4-(2-брометокси)феніл]-2-етоксіакрилат



Названу у заголовку сполуку (4,0г, 66%) одержують у вигляді олії при співвідношенні ізомерів E:Z 45:55 (при вимірюванні методом ¹H ЯМР) з 4-(2-брометокси)бензальдегіду (4,0г, 17,4ммоль) і триетил-2-етоксифосфоноацетату (5,61г, 20,89ммоль) шляхом процедури, аналогічної описаній у препаративному прикладі 1.

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 1,17 і 1,42 (6Н, E- і Z-триплети, ізомерні OCH₂CH₃ і OCH₂-CH₃), 3,62-3,72 (комплекс, 2Н), 3,90-4,28 (комплекс, 2Н), 4,30-4,37 (комплекс, 4Н), 6,09 (с, 0,45Н, олефіновий протон E-ізомерів), 6,85 і 6,92 (2Н, д і д, J=8,67Гц і 8,7Гц), 6,98 (с, 0,55Н, Z-ізомер олефінового протона), 7,16 і 7,78 (д і д, комбінований 2Н, J=8,63Гц і 8,72Гц).

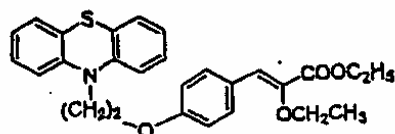
Препаративний приклад 10
Етил-3-[4-(2-брометокси)феніл]-2-етоксіпропаноат



Названу у заголовку сполуку (4,0г, 80%) одержують у вигляді безбарвної олії з етил-(E/Z)-3-[4-(2-брометокси)феніл]-2-етоксіакрилату (5,0г, 14,5ммоль), одержаного у препаративному прикладі 9, з використанням H₂/10% Pd/C (4г) у діоксані як розчиннику шляхом процедури, аналогічної описаній у препаративному прикладі 3.

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 1,12-1,30 (комплекс, 6Н), 2,95 (д, J=6,64 Гц, 2Н), 3,25-3,45 (комплекс, 1Н), 3,56-3,68 (комплекс, 3Н), 3,96 (т, J=6,65Гц, 1Н), 4,16 (к, J=7,1Гц, 2Н), 4,27 (т, J=6,3Гц, 2Н), 6,81 (д, J=8,67Гц, 2Н), 7,16 (д, J=8,63Гц, 2Н).

Приклад 1
Етил-(E/Z)-3-[4-(2-(фенотіазин-10-іл)етокси)феніл]-2-етоксіакрилат

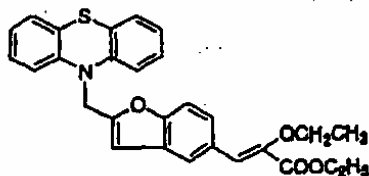


Названу у заголовку сполуку одержують як суміш ізомерів E:Z 1:1 (1,46г, вихід кількісний) у вигляді сиропоподібної рідини з 4-[2-(фенотіазин-10-іл)етокси]бензальдегіду (1,08г, 3,11ммоль) і триетил-2-етоксифосфоноацетату (W. Grell & H. Machleidt, Annalen chemie, 1966, 699, 53) (1,0г, 3,73ммоль) шляхом процедури, аналогічної описаній у препаративному прикладі 1.

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 1,15-1,43 (комплекс, 6H), 3,89-4,03 (комплекс, 2H), 4,11-4,17 (комплекс, 2H), 4,30,4,33 (комбіновані, 4H, -CH₂CH₂-синглети), 6,07 (с, 0,5H, олефіновий протон E-ізомеру), 6,80-7,10 (комплекс, 6,5H), 7,14-7,20 (комплекс, 4H), 7,73(д, J=8,39Гц, 2H).

Приклад 2

Етил-(E/Z)-3-[2-(фенотіазин-10-іл)метилбензофуран-5-іл]-2-етоксіакрилат

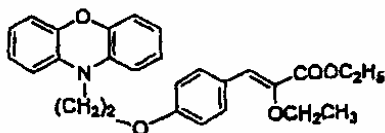


Названу у заголовку сполуку одержують як суміш ізомерів E:Z (38:62) (при вимірюванні методом ¹H ЯМР) (1,5г, 100%) у вигляді безбарвної рідини з 5-форміл-2-(фенотіазин-10-іл)метилбензофурану (1,14г, 3,2ммоль) шляхом процедури, подібної описаній у препаративному прикладі 1.

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 1,23-1,45 (комплекс, 6H), 3,55-3,78 (комплекс, 1H), 3,88-4,19 (комплекс, 1H), 4,22-4,35 (комплекс, 2H), 5,14 (с, 2H), 6,18 (с, 0,38H, олефіновий протон E-ізомеру), 6,47 і 6,54 (комбіновані, 1H), 6,78-7,12 (комплекс, 8,62H), 7,37-7,48 (комплекс, 1H), 7,71 (д, J=7,57Гц, 1H), 7,95 (с, 1H).

Приклад 3

Етил-(E/Z)-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксіакрилат

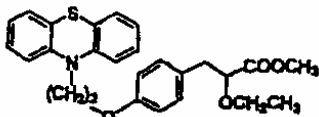


Названу у заголовку сполуку одержують як суміш ізомерів E:Z (36:64) (при вимірюванні методом ¹H ЯМР) (14,4г, 76%) у вигляді білої твердої речовини з 4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]бензальдегіду (14,0г, 42,3ммоль) шляхом процедури, аналогічної описаній у препаративному прикладі 1. Т.пл. 110-112°C.

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 1,16 і 1,38 (комбіновані, 6H, триплетні сигнали ізомерних -OCH₂CH₃), 3,89-4,05 (комплекс, 4H), 4,14-4,31 (комплекс, 4H), 6,06 (с, 0,36H, олефіновий протон E-ізомеру), 6,66-6,95 (комплекс, 10,64H), 7,75 (д, J=8,76Гц, 2H).

Приклад 4

Метил-3-[4-[2-(фенотіазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксипропаноат

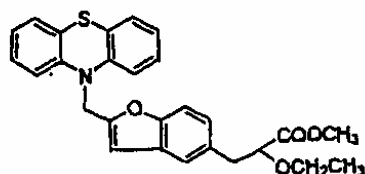


Названу у заголовку сполуку (1,3г, 94%) одержують у вигляді смолоподібної рідини з етил-(E/Z)-3-[4-[2-(фенотіазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксіакрилату (1,43г, 3,10ммоль), одержаного у прикладі 1, шляхом процедури, аналогічної описаній у препаративному прикладі 2.

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 1,15 (т, J=7,0Гц, 3H), 2,93 (д, J=6,64Гц, 2H), 3,33-3,42 (комплекс, 1H), 3,52-3,63 (комплекс, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,97 (т, J=6,2Гц, 1H), 4,29 (с, 4H), 6,81 (д, J=8,62Гц, 2H), 6,92-6,96 (комплекс, 4H), 7,12-7,22 (комплекс, 6H).

Приклад 5

Метил-3-[2-(фенотіазин-10-іл)метилбензофуран-5-іл]-2-етоксипропаноат

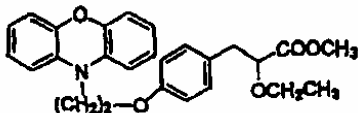


Названу у заголовку сполуку (1,0г, 68%) одержують у вигляді смоли з етил-(E/Z)-3-[2-(фенотіазин-10-іл)метилбензофуран-5-іл]-2-етоксіакрилату (1,5г, 3,0ммоль), одержаного у прикладі 2, шляхом процедури, аналогічної описаній у препаративному прикладі 2.

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 1,16 (т, J=7,0Гц, 3H), 3,07 (д, J=6,55Гц, 2H), 3,30-3,49 (комплекс, 1H), 3,56-3,68 (комплекс, 1H), 3,70 (с, 3H), 4,05 (т, J=6,3Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 6,48 (с, 2H), 6,79-7,48 (комплекс, 11H).

Приклад 6

Метил-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксипропаноат



Спосіб А

Названу у заголовку сполуку (0,68г, 52%) одержують у вигляді білої твердої речовини з етил-(Е/З)-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксіакрилату (1,3г, 2,9ммоль), одержаного у прикладі 3, шляхом процедури, подібної описаній у препаративному прикладі 2. Т.пл. 88-90°C.

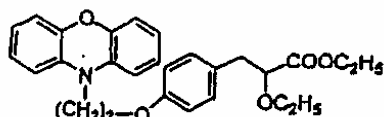
Спосіб В

Суміш 2-(феноксазин-10-іл)етилметансульфонату (1,75г, 5,0ммоль), метил-3-(4-гідроксифеніл)-2-етоксипропаноату (1,5г, 0,68ммоль) і карбонату калію (3,16г) у сухому диметилформаміді (20мл) перемішують при 80°C протягом 12год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури (прибл. 25°C). Додають воду (30мл), і суміш екстрагують етилацетатом (2×50мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водою (50мл), сушать (Na₂SO₄) і упарюють. Залишок хроматографують з використанням суміші етилацетату та петролейного ефіру (1:9) і одержують названу у заголовку сполуку (1,15г, 47%) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 89-90°C. Дані ¹H ЯМР відповідають необхідному продукту (див. вище).

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 1,16 (т, J=6,92Гц, 3H), 2,96 (д, J=6,64Гц, 2H), 3,22-3,40 (комплекс, 1H), 3,51-3,66 (комплекс, 1H), 3,68 (с, 3H), 4,00 (т, J=7,0Гц, 1H), 4,18 (комплекс, 4H), 6,55-6,89 (комплекс, 1 OH), 7,12 (д, J=8,63Гц, 2H).

Приклад 7

Етил-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксипропаноат



Спосіб А

До розчину одержаного у прикладі 3 етил-(Е/З)-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси] феніл]-2-етоксіакрилату (1,0г, 2,24ммоль) у діоксані (50мл) додають 10% Pd/C (0,25г) і суміш перемішують при 25°C при тиску водню ~414кПа протягом 24год. По закінченні цього часу реакційну суміш фільтрують і випаровують розчинник при пониженому тиску. Залишок обробляють петролейним ефіром і одержують названу у заголовку сполуку (0,96 г, 96%) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 51-53°C.

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 1,12-1,27 (комплекс, 6H), 2,94 (д, J=6,31Гц, 2H), 3,26-3,41 (комплекс, 1H), 3,52-3,75 (комплекс, 1H), 3,96 (т, J=6,64Гц, 2H), 4,10-4,28 (комплекс, 5H), 6,55-6,92 (комплекс, 1 OH), 7,16 (д, J=8,39Гц, 2H).

Спосіб В

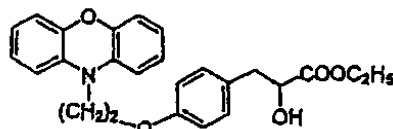
Названу у заголовку сполуку (0,55г, 75%) одержують у вигляді білої твердої речовини з 2-(феноксазин-10-іл)етилметансульфонату (0,5г, 1,63ммоль) і етил-3-(4-гідроксифеніл)-2-етоксипропаноату (0,46г, 1,9ммоль), одержаного у препаративному прикладі 4, шляхом процедури, подібної описаній у прикладі 6 (спосіб В). Т.пл. 52-53°C. Дані ¹H ЯМР відповідають необхідному продукту (див. вище).

Спосіб С

До суспензії гідриду натрію (60%-на дисперсія в олії) (0,098г, 4,0ммоль) у сухому диметилформаміді (3мл) в атмосфері азоту при 0°C додають розчин феноксазину (0,3г, 1,6ммоль) у сухому диметилформаміді (5мл) і перемішування продовжують ще протягом 30хв при 25°C. До одержаної реакційної суміші при 0°C додають розчин одержаного у препаративному прикладі 10 етил-3-[4-(2-брометокси)феніл]-2-етоксипропаноату (0,85г, 2,4ммоль) у сухому диметилформаміді (5мл) і перемішування продовжують ще протягом 10год. при 25°C. Додають воду (40мл) і суміш екстрагують етилацетатом (2×30мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водою (25мл), ропою (25мл), сушать (Na₂SO₄), фільтрують і упарюють. Залишок хроматографують на силікагелі з використанням як елюент суміші етилацетату та петролейного ефіру (1:9), і одержують названу у заголовку сполуку (0,3г, 40%) у вигляді безбарвної твердої речовини. Т.пл. 52-53°C. Дані ¹H ЯМР відповідають необхідному продукту (див. вище).

Приклад 8

Етил-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-гідроксипропаноат

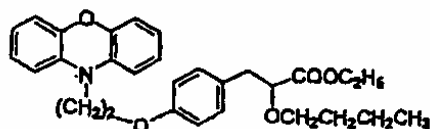


Названу у заголовку сполуку (1,06г, 43%) одержують у вигляді блідо-жовтої рідини з 2-(феноксазин-10-іл)етилметансульфонату (1,8г, 5,9ммоль) і етил-2-гідрокс-3-(4-гідроксифеніл)пропаноату (1,36г, 6,49ммоль) шляхом процедури, аналогічної описаній у прикладі 6 (спосіб В).

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 1,29 (т, J=6,96Гц, 3H), 2,85-3,12 (комплекс, 2H), 3,92 (ушс, 2H), 4,10-4,27 (комплекс, 4H), 4,39 (т, J=6,1Гц, 1H), 6,68-6,89 (комплекс, 1 OH), 7,13 (д, J= 8,39Гц, 2H), протон OH занадто розширений для спостереження.

Приклад 9

Етил-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-бутоксипропаноат



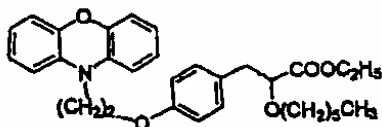
Названу у заголовку сполуку (0,25г, 53%) одержують у вигляді безбарвної рідини з 2-(феноксазин-10-іл)етилметансульфонату (0,3г, 0,98ммоль) і етил-2-бутокс-3-(4-гідроксифеніл)пропаноату (0,26г, 0,97ммоль),

одержаного у препаративному прикладі 6, шляхом процедури, аналогічної описаній у прикладі 6 (спосіб В).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 200МГц): δ 0,92 (т, $J=6,4\text{Гц}$, 3Н), 1,21-1,39 (комплекс, 5Н), 1,45-1,58 (комплекс, 2Н), 2,94 (д, $J=6,32\text{Гц}$, 2Н), 3,24-3,31 (комплекс, 1Н), 3,50-3,57 (комплекс, 1Н), 3,94 (т, $J=6,13\text{Гц}$, 1Н), 4,13-4,23 (комплекс, 6Н), 6,61-6,84 (комплекс, 1 ОН), 7,16 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2Н).

Приклад 10

Етил-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-гексилпропаноат

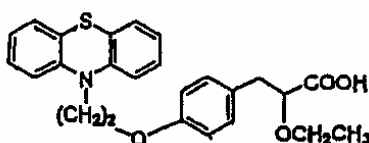


Названу у заголовку сполуку (0,52г, 53%) одержують у вигляді блідо-жовтої олії з 2-(феноксазин-10-іл)етилметансульфонату (0,6г, 1,97ммоль) і етил-3-(4-гідроксифеніл)-2-гексилпропаноату (0,70г, 2,4ммоль), одержаного у препаративному прикладі 8, шляхом процедури, аналогічної описаній у прикладі 6 (спосіб В).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 200МГц): δ 0,85 (т, $J=6,0\text{Гц}$, 3Н), 1,20-1,27 (комплекс, 7Н), 1,48-1,57 (комплекс, 4Н), 2,94 (д, $J=6,0\text{Гц}$, 2Н), 3,21-3,30 (комплекс, 1Н), 3,52-3,56 (комплекс, 1Н), 3,90-3,99 (комплекс, 3Н), 4,13-4,22 (комплекс, 4Н), 6,60-6,83 (комплекс, 1 ОН), 7,15 (д, $J=8,62\text{Гц}$, 2Н).

Приклад 11

3-[4-[2-(Фенотіазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксипропанова кислота

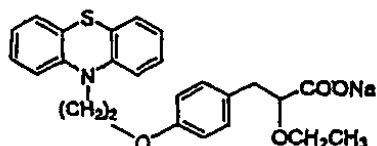


До розчину одержаного у прикладі 4 метил-3-[4-[2-(фенотіазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксипропаноату (7,5г, 16,70ммоль) у метанолі (50мл) додають водний 10%-ний розчин гідроксиду натрію (20мл). Реакційну суміш перемішують при бл. при 25°C протягом 3год. Розчинник видаляють при пониженому тиску і залишок підкисляють 2N соляною кислотою та екстрагують етилацетатом ($2 \times 100\text{мл}$). Об'єднаний етилацетатний екстракт промивають водою (50мл), ропою (50мл), сушать (Na_2SO_4), фільтрують і випаровують розчинник при пониженому тиску. Залишок хроматографують на силікагелі з використанням як елюент суміші дихлорметану та метанолу (9:1) і одержують названу у заголовку сполуку (6,0г, 83%) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. $79-82^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 200МГц): δ 1,18 (т, $J=6,8\text{Гц}$, 3Н), 2,88-3,11 (комплекс, 2Н), 3,39-3,64 (комплекс, 2Н), 4,06 (дд, $J=9,2$ і $4,3\text{Гц}$, 1Н), 4,30 (с, 4Н), 5,30-5,98 (ушс, 1Н, здатний до обміну з D_2O), 6,80-7,02 (комплекс, 6Н), 7,12-7,21 (комплекс, 6Н).

Приклад 12

Натрієва сіль 3-[4-[2-(фенотіазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксипропанової кислоти

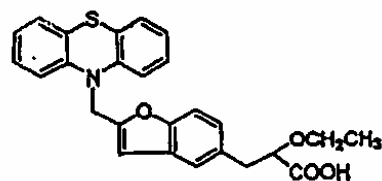


Суміш 3-[4-[2-(фенотіазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксипропанової кислоти (0,3г, 0,689ммоль) і метоксиду натрію (0,041г, 0,758ммоль) у метанолі (5мл) перемішують при бл. при 25°C протягом 2год. Розчинник видаляють при пониженому тиску і залишок обробляють сухим діетиловим ефіром ($3 \times 10\text{мл}$). Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують, промивають сухим діетиловим ефіром ($2 \times 5\text{мл}$) і сушать при пониженому тиску над P_2O_5 , і одержують названу у заголовку сполуку (0,25г, 89%) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. $188-191^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 200МГц): δ 1,04 (т, $J=6,9\text{Гц}$, 3Н), 2,71-2,89 (комплекс, 1Н), 2,90-3,06 (комплекс, 1Н), 3,16-3,30 (комплекс, 1Н), 3,36-3,54 (комплекс, 1Н), 3,88-3,91 (комплекс, 1Н), 4,21 (с, 4Н), 6,72 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2Н), 6,89-6,99 (комплекс, 4Н), 7,05-7,21 (комплекс, 6Н).

Приклад 13

3-[2-(Фенотіазин-10-іл)метилбензофуран-5-іл]-2-етоксипропанова кислота

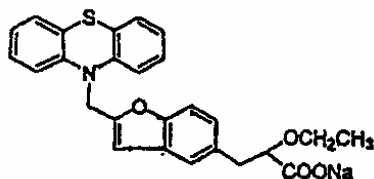


Названу у заголовку сполуку (0,8г, 83%) одержують у вигляді білої твердої речовини з метил-3-[2-(фенотіазин-10-іл)метилбензофуран-5-іл]-2-етоксипропаноату (1,0г, 2,0ммоль), одержаного у прикладі 5, шляхом процедури, аналогічної описаній у прикладі 11. Т.пл. $120-121^\circ\text{C}$. Протон COOH занадто розширений для спостереження.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 200МГц): δ 1,15 (т, $J=6,95\text{Гц}$, 3Н), 3,00-3,26 (комплекс, 2Н), 3,40-3,68 (комплекс, 2Н), 4,08 (т, $J=4,47\text{Гц}$, 1Н), 5,11 (с, 2Н), 6,46 (с, 1Н), 6,77-7,40 (комплекс, 11Н).

Приклад 14

Натрієва сіль 3-[2-(фенотіазин-10-іл)метилбензофуран-5-іл]-2-етоксипропанової кислоти

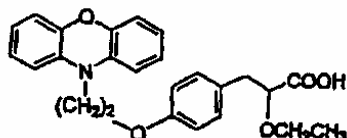


Названу у заголовку сполуку (0,12г, 67%) одержують у вигляді білої твердої речовини з 3-[2-(фенотіазин-10-іл)метилбензофуран-5-іл]-2-етоксипропанової кислоти (0,16г, 0,38ммоль), одержаної у прикладі 13, шляхом процедури, аналогічної описаній у прикладі 12. Т.пл. 258-261°C.

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 2,89-3,02 (комплекс, 1H), 3,06-3,18 (комплекс, 1H), 3,22-3,31 (комплекс, 1H), 3,50-3,61 (комплекс, 1H), 5,25 (с, 2H), 6,64 (с, 1H), 6,90-7,39 (комплекс, 11H).

Приклад 15

3-[4-[2-(Феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксипропанова кислота

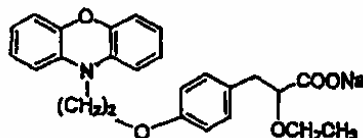


Названу у заголовку сполуку (5,4г, 77%) одержують у вигляді білої твердої речовини з метил-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксипропаноату (7,5г, 16,8ммоль), одержаного у прикладі 6, шляхом процедури, подібної описаній у прикладі 11. Т.пл. 90-92°C.

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 1,19 (т, J=7,0Гц, 3H), 2,90-3,18 (комплекс, 2H), 3,41-3,62 (комплекс, 2H), 3,90-4,10 (комплекс, 3H), 4,18 (т, J=6,2Гц, 2H), 6,58-6,89 (комплекс, 1 OH), 7,16 (д, J=8,4Гц, 2H), протон COOH занадто розширений для спостереження.

Приклад 16

Натрієва сіль 3-[4-[2-(Феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксипропанової кислоти

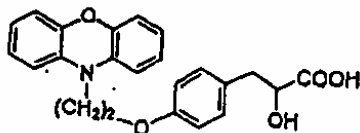


Названу у заголовку сполуку (0,27г, 85%) одержують у вигляді білої твердої речовини з 3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксипропанової кислоти (0,3г, 0,72ммоль), одержаної у прикладі 15, шляхом процедури, аналогічної описаній у прикладі 12. Т.пл. 194-202°C.

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 0,92 (т, J=6,97Гц, 3H), 2,65-2,82 (комплекс, 1H), 2,96-3,14 (комплекс, 2H), 3,31-3,41 (комплекс, 1H), 3,70-3,90 (комплекс, 3H), 3,94-4,04 (комплекс, 2H), 6,47-6,74 (комплекс, 1 OH), 7,05 (д, J=8,3Гц, 2H).

Приклад 17

3-[4-[2-(Феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-гідроксипропанова кислота

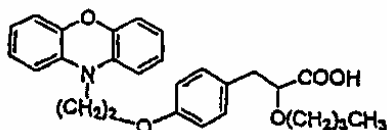


Названу у заголовку сполуку (0,40г, 72%) одержують у вигляді коричневої рідини з етил-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-гідроксипропаноату (0,6г, 1,43ммоль), одержаного у прикладі 8, шляхом процедури, аналогічної описаній у прикладі 11.

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 2,75 (ушс, 1H, здатний до обміну з D₂O), 2,86-3,23 (комплекс, 2H), 3,85 (т, J=6,0Гц, 2H), 4,18 (т, J=5,9Гц, 2H), 4,47 (комплекс, 1H), 6,58-6,89 (комплекс, 1 OH), 7,17 (д, J=8,63Гц, 2H), протон COOH занадто розширений для спостереження.

Приклад 18

3-[4-[2-(Феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-бутоксипропанова кислота

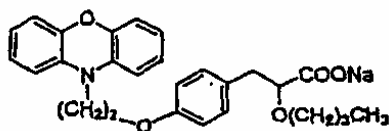


Названу у заголовку сполуку (0,13г, 69%) одержують у вигляді твердої речовини кремового кольору з етил-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-бутоксипропаноату (0,2г, 0,42ммоль), одержаного у прикладі 9, шляхом процедури, аналогічної описаній у прикладі 11. Т.пл. 84-88°C.

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 0,88 (т, J=7,5Гц, 3H), 1,26-1,47 (комплекс, 2H), 1,47-1,66 (комплекс, 2H), 2,87-3,16 (комплекс, 2H), 3,35-3,58 (комплекс, 2H), 3,88-4,08 (комплекс, 3H), 4,15 (т, J=6,4Гц, 2H), 6,65-6,86 (комплекс, 1 OH), 7,15 (д, J=8,63Гц, 2H), протон COOH занадто розширений для спостереження.

Приклад 19

Натрієва сіль 3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-бутоксипропанової кислоти

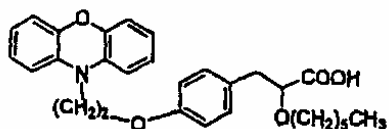


Названу у заголовку сполуку (0,07г, 83%) одержують у вигляді гігроскопічної твердої речовини кремового кольору з 3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-бутоксипропанової кислоти (0,08г, 0,178ммоль), одержаної у прикладі 18, шляхом процедури, аналогічної описаній у прикладі 12.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 200МГц): δ 0,78 (т, J=7,28Гц, 3H), 1,19-1,52 (комплекс, 4H), 2,72-3,02 (комплекс, 2H), 3,45-3,67 (комплекс, 2H), 4,01 (ушс, 3H), 4,18 (ушс, 2H), 6,61-6,89 (комплекс, 8H), 7,10-7,24 (комплекс, 4H).

Приклад 20

3-[4-[2-(Феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-гексилоксипропанова кислота

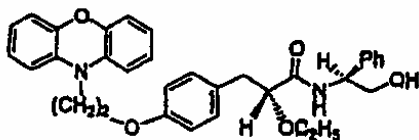


Названу у заголовку сполуку (0,10г, 23%) одержують у вигляді сиропоподібної рідини з етил-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-гексилоксипропаноату (0,46г, 0,96ммоль), одержаного у прикладі 10, шляхом процедури, аналогічної описаній у прикладі 11.

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 0,86 (т, J=6,0Гц, 3H), 1,18-1,30 (комплекс, 4H), 1,42-1,80 (комплекс, 4H), 2,88-3,18 (комплекс, 2H), 3,32-3,60 (комплекс, 2H), 3,89-4,09 (комплекс, 3H), 4,16 (т, J=6,0Гц, 2H), 6,58-6,89 (комплекс, 1 OH), 7,14 (д, J=8,63Гц, 2H), COOH занадто розширений для спостереження.

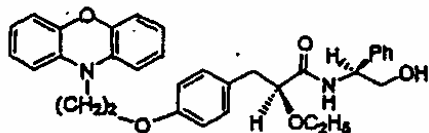
Приклад 21

[(2R)-N(1S)]-3-[4-[2-(Феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етокси-N-(2-гідрокси-1-фенілетил)пропанамід (21a)



21a

[(2S)-N(1S)]-3-[4-[2-(Феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етокси-N-(2-гідрокси-1-фенілетил)пропанамід (21b)



21b

При охолодженні льодом до розчину одержаної у прикладі 15 3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксипропанової кислоти (1,2г, 2,9ммоль) та триетиламіну (0,48г, 5,8ммоль) у сухому дихлорметані (25мл) додають півалоїлхлорид (0,38г, 3,19ммоль) і перемішування продовжують при 0°C ще протягом 30хв. До одержаної реакційної суміші при 0°C додають суміш (S)-2-фенілгліцинолу (0,39г, 2,9ммоль) та триетиламіну (0,58г, 5,8ммоль) у дихлорметані (20мл) і продовжують перемішування протягом 2год. при 25°C. Додають воду (50мл) і суміш екстрагують дихлорметаном (2×50мл). Органічні екстракти промивають водою (2×25мл) та ропою (25мл), сушать (Na₂SO₄) і упарюють. Залишок хроматографують на силікагелі з використанням як елюент суміші етилацетату та петролейного ефіру з градієнтом етилацетату від 40 до 60% і одержують спочатку діастереомер, попередньо позначений як [2R, N(1S)]-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етокси-N-(2-гідрокси-1-фенілетил)пропанамід (0,55г, 35%) (21a), а потім [2S-N(1S)]-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етокси-N-(2-гідрокси-1-фенілетил)пропанамід (0,5г, 32%) (21b).

21a: т.пл. 126-128°C;

[α]_D²⁵ = +24,6 (с= 1,0%, CHCl₃);

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 1,16 (т, J=7,20Гц, 3H), 2,50 (ушс, 1H, здатний до обміну з D₂O), 2,92-3,20 (комплекс, 2H), 3,52 (к, J=7,05Гц, 2H), 3,72 (ушс, 2H), 3,99 (комплекс, 3H), 4,21 (т, J=6,64Гц, 2H), 4,98-5,01 (комплекс, 1H), 6,64-6,70 (комплекс, 5H), 6,73-6,89 (комплекс, 4H), 7,03 (д, J=7,15Гц, 1H), 7,18-7,29 (комплекс, 4H), 7,32-7,39 (комплекс, 3H), CONH занадто розширений для спостереження.

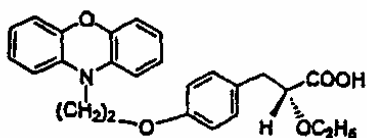
21b: т.пл. 139-141°C;

[α]_D²⁵ = -13,3 (с=1,0%, CHCl₃);

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 1,18 (т, J=6,96Гц, 3H), 2,05 (ушс, 1H, здатний до обміну з D₂O), 2,80-3,14 (комплекс, 2H), 3,54 (к, J=7,0Гц, 2H), 3,85 (ушс, 2H), 3,97 (комплекс, 3H), 4,14 (т, J=6,23Гц, 2H), 4,92-5,01 (комплекс, 1H), 6,62-6,85 (комплекс, 9H), 7,02-7,20 (комплекс, 5H), 7,26-7,30 (комплекс, 3H), CONH занадто розширений для спостереження.

Приклад 22

(R)-3-[4-[2-(Феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксипропанова кислота



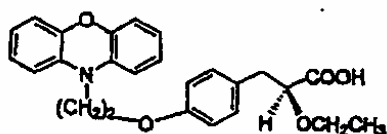
Розчин одержаного у прикладі 21а діастереомеру [(2R)-N(1S)]-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етокси-N-(2-гідрокси-1-фенілетил)пропанаміду (0,45г, 0,84ммоль) у суміші 1М сірчаної кислоти (17мл) та суміші діоксану і води (1:1,39мл) підігрівують на масляній бані при 100°C протягом 60-68год. Доводять рН суміші до 3,0 за допомогою додавання водного розчину гідрокарбонату натрію. Суміш екстрагують етилацетатом (2×25мл) і органічний екстракт промивають водою (50мл), ропою (25мл), сушать (Na₂SO₄) і упарюють. Залишок хроматографують на силікагелі з використанням градієнта етилацетату у петролейному ефірі від 50 до 75% і одержують названу у заголовку сполуку (0,2г, 57%) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 77-78°C.

$[\alpha]_D^{25} = +12,1$ (с=1,0%, CHCl₃).

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 1,16 (т, J=7,0Гц, 3H), 1,43-1,85 (ушс, 1H, здатний до обміну з D₂O), 2,86-3,14 (комплекс, 2H), 3,40-3,67 (комплекс, 2H), 3,90-4,08 (комплекс, 3H), 4,15 (т, J=6,65Гц, 2H), 6,59-6,83 (комплекс, 1 OH), 7,13 (д, J=8,4Гц, 2H).

Приклад 23

(S)-3-[4-[2-(Феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етоксипропанова кислота



Названу у заголовку сполуку (0,19г, 54%) одержують у вигляді білої твердої речовини з діастереомеру [(2S-N(1S))-3-[4-[2-(феноксазин-10-іл)етокси]феніл]-2-етокси-N-(2-гідрокси-1-фенілетил)пропанаміду (0,45г, 0,84ммоль), одержаного у прикладі 21b, шляхом процедури, аналогічної описаній у прикладі 22. Т.пл. 89-90°C.

$[\alpha]_D^{25} = -12,6$ (с=1,0%, CHCl₃).

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 1,16 (т, J=7,02Гц, 3H), 1,42-1,91 (ушс, 1H, здатний до обміну з D₂O), 2,94-3,15 (комплекс, 2H), 3,40-3,65 (комплекс, 2H), 3,86-4,06 (комплекс, 3H), 4,15 (т, J=6,65Гц, 2H), 6,63-6,83 (комплекс, 1 OH), 7,13 (д, J=8,54Гц, 2H).

Сполуки даного винаходу знижують рандомізований вміст в крові цукру, тригліцеридів, загальний холестерин, LDL, VLDL і підвищують HDL. Це демонструється експериментами in vitro, а також in vivo на тваринах.

А) in vitro

а) Визначення hPPAR α -активності

Ділянку зв'язування ліганду hPPAR α зливають з ділянкою зв'язування ДНК фактора транскрипції дріжджів GAL4 в еукаріотному експресувальному векторі. З використанням суперфекту (Qiagen, Німеччина) як реагенту трансфекції клітини HEK-393 трансфектують зазначеною плазмідною та репортерною плазмідною, що містить ген люциферази, керований специфічним промотором GAL4. Сполуку додають у різних концентраціях через 42 години після трансфекції і проводять інкубацію протягом ночі. Люциферазну активність як функцію зв'язуючої/активуючої здатності hPPAR α вимірюють з використанням набору Packard Lucite (Packard, США) у Top Count (Ivan Sadowski, Brendan Bell, Peter Broag and Melvyn Hollis, Gene, 1992, 118: 137-141; Superfect Transfection Reagent Handbook, February, 1997, Qiagen, Germany).

б) Визначення hPPAR γ -активності

Ділянку зв'язування ліганду hPPAR γ зливають з ділянкою зв'язування ДНК фактора транскрипції дріжджів GAL4 в еукаріотному експресувальному векторі. З використанням ліпофектаміну (Gibco BRL, США) як реагенту трансфекції клітини HEK-393 трансфектують зазначеною плазмідною та репортерною плазмідною, що містить ген люциферази, керований специфічним промотором GAL4. Сполуку додають у концентрації 1мкМ через 48 години після трансфекції і проводять інкубацію протягом ночі. Люциферазну активність як функцію зв'язуючої/активуючої здатності hPPAR γ вимірюють з використанням набору Packard Lucite (Packard, США) у Packard Top Count (Ivan Sadowski, Brendan Bell, Peter Broag and Melvyn Hollis, Gene, 1992, 118: 137-141; Guide to Eukaryotic Transfections with Cationic Lipid Reagents, Life Technologies, GIBCO BRL, USA).

| № прикладу | Концентрація | PPAR α | Концентрація | PPAR γ |
|------------|--------------|---------------|--------------|---------------|
| Приклад 11 | 50мкМ | 6,42 крат | 1мкМ | 5,20 крат |
| Приклад 15 | 50мкМ | 3,30 крат | 1мкМ | 6,0 крат |

в) Визначення інгібуючої активності стосовно HMG CoA-редуктази.

Редуктазу, пов'язану мікросомами печінки, одержують від пацюків, яких годували з додаванням 2% холестераміну при 12-годинному циклі чергування освітлення і темряви. Спектрофотометричні аналізи здійснюють у суміші, що містить 100мМ KH₂PO₄, 4мМ DTT, 0,2мМ NaDPH, 0,3мМ HMG CoA і 125мкг мікросомального ферменту печінки. Загальний обсяг реакційної суміші складає 1мл. Реакцію розпочинають шляхом додавання HMG CoA. Реакційну суміш інкубують при 37°C протягом 30хв і реєструють зниження поглинання при 340нм. Як "пустушку" використовують реакційну суміш без субстрату (Goldstein, J.L. and Brown, M.S., Progress in understanding the LDL receptor and HMG CoA reductase, two membrane proteins that regulate the plasma cholesterol, J. Lipid Res., 1984, 25: 1450-1461). Випробовані сполуки інгібують фермент HMG

CoA-редуктазу.

B) In vivo

а) Ефективність на генетичних моделях

За допомогою мутації колоній експериментальних тварин та різної чутливості до режимів годівлі розроблені тваринні моделі з інсуліннезалежним діабетом і гіперліпідемією, пов'язаними з ожирінням та можливою інсулінорезистентністю. Генетичні моделі, такі як миші db/db і ob/ob (Diabetes (1982), 31(1): 1-6) та пацюки Zucker fa/fa, розроблені різними лабораторіями для розуміння патофізіології хвороби і дослідження ефективності нових протидіабетичних сполук (Diabetes (1983), 32: 830-838; Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. (1994), 46: 1-57). Гомозиготні тваринні миші C57 BL/KsJ-db/db, виведені Jackson Laboratory, США, страждають ожирінням, є гіперглікемічними, гіперінсулінемічними та інсулінорезистентними (J. Gin. Invest. (1990), 85: 962-967), у той час як гетерозиготні тварини не страждають ожирінням і є нормоглікемічними. На моделі db/db у мишей з віком прогресивно розвивається інсулінопенія - ознака, яка звичайно спостерігається на пізніх стадіях діабету типу II у людини, коли вміст цукру в крові регулюється у недостатній мірі. Стан підшлункової залози та його розвиток змінюються відповідно до моделей. Тому що дана модель схожа з моделлю цукрового діабету типу II, сполуки даного винаходу досліджують на активність зниження вмісту в крові цукру та тригліцеридів.

У цьому експерименті використовують самців мишей C57BL/KsJ-db/db у віці 8-14 тижнів з масою тіла в інтервалі 35-60г, яких розводять у приміщенні для тварин дослідної організації д-ра Редді (DRF). Мишам дають стандартний корм (National Institute of Nutrition (NIN), Хайдарабад, Індія) та підкислену воду ad libitum. Для дослідів використовують тварин з вмістом цукру в крові понад 350мг/дл. Число тварин у кожній групі дорівнює 4.

Випробовані сполуки суспендують у 0,25% розчині карбоксиметилцелюлози і вводять дослідній групі при дозі від 0,1мг до 30мг/кг перорально через шлунковий зонд протягом 6 днів. Контрольна група одержує носій (доза 10мл/кг). На 6 день для оцінки біологічної активності беруть зразки крові через годину після введення випробованих сполук або носія.

Рандомізований вміст в крові цукру та тригліцеридів вимірюють шляхом забору крові (100мкл) з очноюмковою порожниною з використанням гепаринізованого капіляра у пробірки, що містять ЕДТК, потім піддають їх центрифугуванню і одержують плазму. Вміст в плазмі глюкози та тригліцеридів вимірюють спектрометрично глюкозооксидазним методом і методом з гліцерол-3-РО₄-оксидазою/пероксидазою відповідно (Dr. Reddy's Lab. Diagnostic Division Kits, Хайдарабад, Індія).

Знижувальну активність випробованих сполук стосовно вмісту в крові цукру та тригліцеридів розраховують відповідно до формули.

При описаному вище досліді не спостерігається жодної шкідливої дії зазначених сполук винаходу.

| Сполука | Доза (мг/кг) | Зниження вмісту цукру в крові (%) | Зниження вмісту тригліцеридів (%) |
|------------|--------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Приклад 14 | 3 | 52 | 61 |
| Приклад 11 | 10 | 66 | 50 |

Мишей ob/ob одержують у віці 5 тижнів від Bomholtgard, Данія, і використовують їх у віці 8 тижнів. Жирних пацюків Zucker fa/fa одержують від lffaCredo, Франція у віці 10 тижнів і використовують їх у віці 13 тижнів. Тварин містять при 12-годинному циклі зміни освітлення і темряви при 25±1°C. Тваринам дають стандартний корм (NIN, Хайдарабад, Індія) та воду ad libitum (Fujiwara, T., Yoshioka, S., Yoshioka, T., Ushiyama, I., and Horikoshi, H., Characterization of new oral antidiabetic agent CS-045. Studies in KK and ob/ob mice and Zucker fatty rats, Diabetes, 1988, 37: 1549-1558).

Випробовані сполуки вводять при дозі 0,1-30мг/кг/доба протягом 9 днів. Контрольні тварини одержують носій (0,25%-ний розчин карбоксиметилцелюлози, доза 10мл/кг) перорально через шлунковий зонд.

Зразки крові беруть у ситому стані через 1 годину після введення лікарського засобу у 0 та 9 день обробки. Кров відбирають із заочноюмковою порожниною через гепаринізований капіляр у пробірки, що містять ЕДТК. Після центрифугування зразок плазми поділяють для оцінки вмісту тригліцеридів, глюкози, вільних жирних кислот, загального холестерину та інсуліну. Виміри вмісту в плазмі тригліцеридів, глюкози та загального холестерину проводять з використанням комерційних наборів (Dr. Reddy's Laboratory, Diagnostic Division, Індія). Вміст вільних жирних кислот в плазмі вимірюють з використанням комерційного набору від Boehringer Mannheim, Німеччина. Вміст інсуліну в плазмі вимірюють з використанням набору RIA (BARC, Індія). Зниження різних параметрів, що перевіряються, обчислюють за формулою.

Випробування на пероральну толерантність до глюкози мишей ob/ob проводять через 9 днів після обробки. Мишей не годують протягом 5год. і вводять їм перорально 3мг/кг глюкози. Зразки крові для оцінки вмісту глюкози в плазмі беруть через 0, 15, 30, 60 і 120хв.

Експериментальні результати, одержані на мишах db/db, ob/ob та пацюках Zucker fa/fa, наводять на думку, що нові сполуки даного винаходу також мають терапевтичну корисність як профілактичний або регулярно застосовуваний лікувальний засіб у випадку діабету, ожиріння, серцево-судинних порушень, таких як гіпертензія, гіперліпідемія та інших захворювань; тому що з літератури відомо, що такі хвороби взаємозалежні.

При дозах понад 10мг/кг також знижується вміст в крові глюкози та тригліцеридів. Як правило, ступінь зниження залежить від дози і при певній дозі виходить на постійний рівень.

б) Холестеринзнижувальна активність на пацюковій моделі гіперхолестеринемії

Самців пацюків Sprague Dawley (лінія NIN) розводять у приміщенні для тварин DRF. Тварин утримують при 12-годинному циклі чергування освітлення і темряви при 25±1°C. Для експерименту використовують пацюків з масою тіла 180-200г. Тварин роблять гіперхолестеринемічними шляхом згодовування 2% холестерину та 1% холату натрію, змішаних з стандартним лабораторним кормом [National Institute of Nutrition (NIN), Хайдарабад, Індія], протягом 6 днів. Під час усього періоду експерименту тварин утримують на цій самій дієті (Petit, D., Bonnefis, M.T., Rey, C, and Infante, R., Effects of ciprofibrate on liver lipids and lipoprotein synthesis

in normo- and hyperlipidemic rats. *Atherosclerosis*, 1988,74:215-225).

Випробовані сполуки вводять перорально при дозі 0,1-30мг/кг/доба протягом 3 днів. Контрольну групу обробляють одним носієм (0,25%-ний розчин карбоксиметил-целюлози; доза 10мл/кг).

Зразки крові беруть у ситому стані через 1год. після введення лікарського засобу у 0 та 3 день обробки сполукою. Кров відбирають із заочноямкової порожнини через гепаринізований капіляр у пробірки, що містять ЕДТК. Після центрифугування зразок плазми поділяють для оцінки вмісту загального холестерину, HDL та тригліцеридів. Виміри вмісту в плазмі тригліцеридів, загального холестерину та HDL проводять з використанням комерційних наборів (Dr. Reddy's Laboratory, Diagnostic Division, Індія). LDL- і VLDL-холестерин обчислюють з даних, одержаних для загального холестерину, HDL та тригліцеридів. Зниження різних параметрів, що перевіряються, обчислюють за формулою.

с) Знижувальна активність стосовно вмісту в плазмі тригліцеридів і загального холестерину на мишах Swiss albino та морських свинках

Самців мишей Swiss albino (SAM) та морських свинок одержують від NIN і утримують у приміщенні для тварин DRF. Всіх цих тварин утримують при 12-годинному циклі чергування освітлення і темряви при 25±1°C. Тваринам дають стандартний корм (NIN, Хайдарабад, Індія) і воду ad libitum. Використовують SAM з масою тіла 20-25г та морських свинок з масою тіла 500-700г (Oliver, P., Plancke, M.O., Marzin, D., Clavey, V., Sauzieres J., and Fruchart, J.C., Effects of fenofibrate, gemfibrozil and nicotinic acid on plasma lipoprotein levels in normal and hyperlipidemic mice, *Atherosclerosis*, 1988,70: 107-114).

Випробовані сполуки вводять перорально мишам Swiss albino при дозі 0,3-30мг/кг/доба протягом 6 днів. Контрольних мишей обробляють носієм (0,25%-ний розчин карбоксиметилцелюлози; доза 10мл/кг). Морським свинкам випробовані сполуки вводять перорально при дозі 0,3-30мг/кг/доба протягом 6 днів. Контрольних тварин обробляють носієм (0,25%-ний розчин карбоксиметилцелюлози; доза 5мл/кг).

Зразки крові беруть у ситому стані через 1год. після введення лікарського засобу у 0 та 6 день обробки. Кров відбирають із заочноямкової порожнини через гепаринізований капіляр у пробірки, що містять ЕДТК. Після центрифугування зразок плазми поділяють для оцінки вмісту тригліцеридів та загального холестерину (Wieland, O., Methods of Enzymatic analysis, Bergemeyer, H.O., Ed., 1963,211-214; Trinder, P., Ann. Clin. Biochem., 1969, 6: 24-27). Виміри вмісту в плазмі тригліцеридів, загального холестерину та HDL проводять з використанням комерційних наборів (Dr. Reddy's Laboratory, Diagnostic Division, Індія).

Формули для обчислень

1. Відсоток зниження вмісту в крові цукру, тригліцеридів та загального холестерину обчислюють за формулою

$$\text{Відсоток зниження(\%)} = 1 - \frac{\text{ТТ} / \text{ОТ}}{\text{ТС} / \text{ОС}} \times 100$$

ОС = величина в контрольній групі у день 0

ОТ = величина в обробленій групі у день 0

ТС = величина в контрольній групі у день випробувань

ТТ = величина в обробленій групі у день випробувань

2. Вміст LDL- та VLDL-холестерину обчислюють за формулами

LDL – холестерин, мг/дл = Загальний холестерин – HDL – холестерин –

тригліцериди

5

VLDL-холестерин, мг/дл = Загальний холестерин – HDL-холестерин – LDL-холестерин