

Сполуки згідно з даним винаходом повністю описані в паралельній заявці на патент США № 08/223932 від 13 квітня 1994 року, яка перебуває на стадії розгляду. Згідно із заявкою передбачається застосування цих сполук для лікування гіперхолестеринемії та атеросклерозу. Ця заявка включена до даного опису в якості посилання.

Сполуки відповідно до паралельної заявки виявляють підвищену хімічну стійкість порівняно із сполуками, описаними в патенті США № 5245068.

Загалом даний винахід стосується ліпопротеїну ( $\alpha$ ), Лп ( $\alpha$ ), особливо способів та засобів для зниження його концентрацій у плазмі крові з метою досягнення терапевтичного ефекту.

Макромолекула, відома як ліпопротеїн ( $\alpha$ ), або Лп ( $\alpha$ ), є комплексом, який включає ліпопротеїн низької групи ЛНГ та гідрофільний глікопротеїн, який називається аполіпопротеїн ( $\alpha$ ), або апо ( $\alpha$ ). Основним протеїном, що входить до складу ліпопротеїнів низької густини, є аполіпопротеїн В-100, і аполіпопротеїн ( $\alpha$ ) приєднується до аполіпопротеїну В, що входить до складу ліпопротеїнів низької густини, через дисульфідний зв'язок. Ліпопротеїни низької густини є основними транспортерами холестерину у плазмі крові людини. Фізіологічні функції ліпопротеїну ( $\alpha$ ) невідомі.

Аполіпопротеїн ( $\alpha$ ) за структурою не подібний до інших аполіпопротеїнів, але виявляє подібність до іншого білка плазми, який називається плазміногеном. Структуру плазміногену утворюють п'ять послідовно повторюваних гомологічних доменів, названих крінглами (Крінгли I-V), які являють собою кренделеподібні структури, стабілізовані трьома дисульфідними містками, які з'єднують внутрішні ділянки пептидного ланцюга; завершує цю послідовність домен протеази.

Тороїдальні структури були виявлені в ряді інших протеїнів, таких як протромбін, тканинний активатор плазміногену, уркіназа та фактор згортання крові XII (Utermann, Science, 1989; 246: 904 - 910). Аполіпопротеїн ( $\alpha$ ) не має в своїй структурі крінглів, подібних до крінглів I, II та III плазміногену, але до його складу входить декілька копій крінгл-доменів, подібних до четвертого крінгла плазміногену, та одна копія крінгл-домена, подібного до п'ятого крінгла плазміногену (крінгл-5). До складу аполіпопротеїну ( $\alpha$ ) також входить домен з протеазною активністю.

Ліпопротеїн ( $\alpha$ ) був вперше ідентифікований Бергом у 1963 році (Berg, Acta Pathol. Microbiol. Scand., 1963; 59:369) за його антигенними властивостями, пов'язаними з фракцією ліпопротеїнів низької густини у плазмі деяких людей. У різних людей рівні ліпопротеїну ( $\alpha$ ) змінюються від менше, ніж 2мг/дл до більше, ніж 200мг/дл. Вважається, що підвищені рівні ліпопротеїну ( $\alpha$ ) у плазмі крові, або окремо, або разом з підвищеними рівнями ліпопротеїнів низької густини, є факторами ризику у випадку атеросклерозу (Kostner, та ін., Circulation, 1989; 80 (5): 1313-1319, у даній роботі цитуються дані попередніх досліджень). Концентрація ліпопротеїну ( $\alpha$ ) у крові та величина, аполіпопротеїну ( $\alpha$ ) у плазмі визначаються генетичними факторами (Gavish, та ін., J. Clin. Invest., 1989; 84: 2021 - 2027). Виявлення гомологічності аполіпопротеїну ( $\alpha$ ) і плазміногену дало поштовх до подальшого дослідження ролі, яку відіграє аполіпопротеїн ( $\alpha$ ). Hajjar, та ін., Nature, 1989; 339: 303 - 305 розглядали проблему подібності між аполіпопротеїном ( $\alpha$ ) та плазміногеном, які входять до складу ліпопротеїну ( $\alpha$ ), а також дослідили вплив, який міг би мати ліпопротеїн ( $\alpha$ ) на взаємодію плазміногену з клітинами ендотелію, і показали, що ліпопротеїн ( $\alpha$ ) конкурує з плазміногеном при зв'язуванні з призначеними для нього сайтами і виявляє здатність інгібувати активацію плазміногену на поверхні ендотеліальних клітин тканинним активатором плазміногену. Таким чином, можна передбачити, що підвищені рівні ліпопротеїну ( $\alpha$ ) можуть уповільнювати та інгібувати фібриноліз на поверхні клітин, таким чином взаємодіючи з фібринолітичною системою. У вищезгаданій праці Костнера та ін. описується дослід, у якому пацієнтам з тестованої групи вводились інгібітори редуктази 3-гідрокси-3-метилглутарил-коферменту А, такі як симвастатин і ловастатин, а також інші відомі агенти, які знижують рівні холестерину, після чого відбирали зразки плазми і досліджували їх. Більшість із тестованих агентів не знижували рівні ліпопротеїну ( $\alpha$ ), і, більше того, в деяких випадках, підвищували рівні ліпопротеїну ( $\alpha$ ), що можна пояснити стимуляцією синтезу ліпопротеїну ( $\alpha$ ). Автори відзначили лише два агенти, а саме неоміцин та ніацин, які знижували рівень як ліпопротеїнів низької густини, так і рівень ліпопротеїну ( $\alpha$ ). Ці агенти знижують рівень ліпопротеїну ( $\alpha$ ) до певної визначеної межі, внаслідок чого, а також внаслідок побічних токсичних ефектів, вони не становлять основу терапевтичного способу, який міг би бути дієвим.

Таким чином, існує потреба у створенні ефективного способу зниження рівня ліпопротеїну ( $\alpha$ ) в плазмі і у виявленні придатних для цього агентів.

Роль ліпопротеїну ( $\alpha$ ) вивчали на пацієнтах, які страждають від ішемічного захворювання судин головного мозку, і було виявлено, що порівняно з контрольною групою суб'єктів такі хворі мають помітно вищі рівні ліпопротеїну ( $\alpha$ ), ліпоїдів, які переносяться протеїнами середньої густини, і холестерину з ліпопротеїнами низької густини, а також мають знижені рівні ліпопротеїнів високої густини. Звідси випливає, що вони є основними факторами ризику при ішемічному захворюванні судин мозку (Pedro-Botck, Stroke, 1992; 23 (11): 1556 - 1562).

Ліпопротеїн ( $\alpha$ ) є генетичним, незалежним і критичним фактором ризику для ішемічного нападу, особливо у молодих людей (Nagayama, Stroke, 1994; 25 (1): 74 - 78).

Високі рівні ліпопротеїну ( $\alpha$ ) у плазмі також є незалежним фактором ризику у розвитку інфаркту мозку (Shintani, Stroke, 1993; 24 (7): 965 - 969).

Підвищені рівні ліпопротеїну ( $\alpha$ ) у плазмі пов'язували з розвитком раннього атеросклерозу в системі коронарного кровообігу (Valentine, Arch. Intern. Med., 1994; 154: 801 - 806).

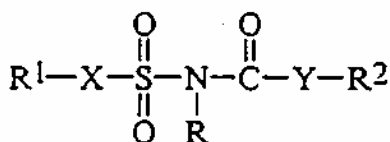
Daida, Am. J. Card., 1994; 73 (15): 1037 -1040, повідомляє про профілактику рестенозу після перкутанної транслумінальної коронарної ангіопластики шляхом зниження рівнів ліпопротеїну ( $\alpha$ ) аферезисом ліпопротеїнів низької густини.

Сироватковий ліпопротеїн ( $\alpha$ ) є незалежним фактором, який асоціюється із стенозом в трансплантованих венах (Hoff, Circulation, 1988, 77 (6): 1238 - 1243).

Опис винаходу

Даний винахід стосується нової галузі застосування сполук нижченаведеної формули I.

Цими сполуками є сполуки формули



або їх фармацевтично прийнятні солі, де

X і Y представляють атоми кисню, сірки і групу (CR'R'')<sub>n</sub>, де n означає ціле число від 1 до 4 і кожен із замісників R' і R'' незалежно один від одного означають атом водню, алкільну, алкоксильну групу, атом галогену, гідроксильну групу, ацилоксигрупу, циклоалкільну групу, незаміщену або заміщену фенільну групу, або R' і R'' разом утворюють спіроциклоалкільний фрагмент або карбонільну групу;

при тій умові, що принаймні один із замісників X і Y означає групу (CR'R'')<sub>m</sub>

також при умові, що X і Y обидва означають (CR'R'')<sub>n</sub> і R' і R'' означають атом водню і n дорівнює одиниці, R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> означають арильний залишок:

R означає атом водню, лінійну або розгалужену алкільну групу з числом атомів вуглецю від одного до восьми або бензильну групу;

R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> кожен незалежно один від одного вибирають із

а) незаміщених або заміщених фенільної групи або феноксигрупи, причому замісники числом від одного до п'яти вибирають із ряду:

фенільна група, лінійна або розгалужена алкільна група з числом атомів вуглецю від одного до шести, лінійна або розгалужена алкоксильна група з числом атомів вуглецю від одного до шести, феноксигрупа, гідроксильна група, атом фтору, атом хлору, атом бром, нітрогрупа, трифторметильна група, карбоксильна група, алкоксикарбонільна група з числом атомів вуглецю в лінійному або розгалуженому алкоксильному фрагменті від одного до чотирьох, група-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, де p дорівнює нулю або одиниці і кожен із замісників R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> вибирають із атома водню або лінійної або розгалуженої алкільної групи з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох;

б) незаміщеної або заміщеної 1-або 2-нафтильної групи, причому замісники числом від одного до трьох вибирають із ряду: фенільна група, лінійна або розгалужена алкільна група з числом атомів вуглецю від одного до шести, лінійна або розгалужена алкоксильна група з числом атомів вуглецю від одного до шести, гідроксильна група, феноксигрупа, атом фтору, атом хлору, атом бром, нітрогрупа, трифторметильна група, карбоксильна група, алкоксикарбонільна група з числом атомів вуглецю в лінійному або розгалуженому алкоксильному фрагменті від одного до чотирьох, група-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, де p, R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> мають наведене вище значення;

в) арилалкільної групи;

г) насиченої або такої, що містить в собі від одного до трьох подвійних зв'язків лінійного або розгалуженого алкільного ланцюга з числом атомів вуглецю від одного до двадцяти або

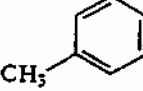
д) адамантильної групи або циклоалкільної групи з числом атомів вуглецю від трьох до шести;

за таких умов:

д1) якщо X означає групу (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, Y означає атом кисню і R<sup>1</sup> означає заміщену фенільну групу, то R<sup>2</sup> означає заміщену фенільну групу:

д2) якщо Y означає атом кисню, X означає групу (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> і R<sup>2</sup> означає фенільну або нафтильну групу, то R<sup>1</sup> не може означати лінійний або розгалужений, алкільний ланцюг;

д3) виключаються такі сполуки:

X	Y	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
CH <sub>2</sub>	O	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Феніл
CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>3</sub>	Феніл
CH <sub>2</sub>	O	H		ізопропіл

Перевага в рамках даного винаходу надається таким сполукам формули I,

де R<sup>1</sup> означає фенільну групу або 2,6-дизаміщену фенільну групу,

де R<sup>2</sup> означає фенільну групу або 2,6-дизаміщену фенільну групу,

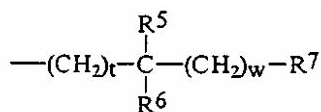
де R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> кожен означає фенільну групу,

де кожна фенільна група дизаміщена в 2,6-положеннях,

де R<sup>1</sup> означає 2,6-дизаміщену фенільну групу і R<sup>2</sup> означає 2,4,6-тризаміщену фенільну групу,

де R<sup>1</sup> означає 2,6-біс(1-метилетил)фенільну групу і R<sup>2</sup> означає 2,6-біс(1-метилетил)фенільну групу або 2,4,6-трис(1-метилетил)фенільну групу,

де один із замісників R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> означає групу



де

t дорівнює нулю або означає числа від одного до чотирьох; w дорівнює нулю або означає числа від одного до чотирьох при умові, що сума t і w не перевищує 5; R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> кожен незалежно один від одного вибирають із атома водню або алкільної групи з числом атомів вуглецю від одного до шести, або, якщо R<sup>5</sup> означає атом водню, то R<sup>6</sup> може бути вибраний із тих самих груп, що і R<sup>7</sup>; а R<sup>7</sup> означає незаміщену або моно-, ди-або тризаміщену лінійною або розгалуженою алкільною групою з числом атомів вуглецю від одного до шести, лінійною або розгалуженою

алкоксильною групою з числом атомів вуглецю від одного до шести, феноксигрупою, гідроксильною групою, атомом фтору, хлору, бром, нітрогрупою, трифторметильною групою, карбоксильною групою, алкоксикарбонільною групою з числом атомів вуглецю в алкоксильному фрагменті від одного до чотирьох або групою  $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^3\text{R}^4$ , де  $p$ ,  $\text{R}^3$  і  $\text{R}^4$  мають наведені вище значення, фенільну групу.

Перевага також надається сполукам формули I, де

X означає атом кисню, сірки або групу  $(\text{CR}'\text{R}'')_n$ ;

Y означає атом кисню, сірки або групу  $(\text{CR}'\text{R}'')_n$ , за умови, що принаймні один із фрагментів X або Y означає групу  $(\text{CR}'\text{R}'')_n$ , де  $n$  означає ціле число від 1 до 4 і кожен із замісників  $\text{R}'$  і  $\text{R}''$  незалежно один від одного означають атом водню, лінійну або розгалужену алкільну групу з числом атомів вуглецю від одного до шести, незаміщену або заміщену фенільну групу, атом галогену, гідроксильну групу, алкоксигрупу, ацилоксигрупу, циклоалкільну групу або  $\text{R}'$  і  $\text{R}''$  разом утворюють карбонільну групу або спіроциклоалкільний фрагмент з числом атомів вуглецю від трьох до десяти;

$\text{R}$  означає атом водню;

$\text{R}^1$  означає незаміщену або заміщену фенільну групу, лінійну або розгалужену алкільну групу з числом атомів вуглецю від одного до десяти, циклоалкільну групу з числом атомів вуглецю від трьох до десяти;

$\text{R}^2$  означає незаміщену або заміщену фенільну групу, лінійну або розгалужену, алкільну групу з числом атомів вуглецю від одного до десяти, циклоалкільну групу з числом атомів вуглецю від трьох до восьми, незаміщену або заміщену феноксигрупу, причому  $\text{R}^1$  може бути незаміщеною або заміщеною феноксигрупою тільки за умови, якщо X означає  $(\text{CR}'\text{R}'')_n$ , і  $\text{R}^2$  може бути незаміщеною або заміщеною феноксигрупою тільки за умови, якщо Y означає  $(\text{CR}'\text{R}'')_n$ , а також за умови, що принаймні одна із груп  $\text{R}^1$  і  $\text{R}^2$  означає незаміщену або заміщену фенільну групу або феноксигрупу.

Більша перевага надається згідно з винаходом сполукам формули (I), де

X означає атом кисню;

Y означає  $(\text{CR}'\text{R}'')_n$ , де  $n$  означає ціле число від 1 до 2;

$\text{R}$  означає атом водню;

$\text{R}^1$  означає незаміщену або заміщену фенільну групу;

$\text{R}^2$  означає незаміщену або заміщену фенільну групу або феноксигрупу, лінійну або розгалужену алкільну групу з числом атомів вуглецю від одного до десяти або циклоалкільну групу з числом атомів вуглецю від трьох до десяти;

$\text{R}'$  і  $\text{R}''$  кожен незалежно один від одного означають атом водню, лінійну або розгалужену алкільну групу з числом атомів вуглецю від одного до шести, незаміщену або заміщену фенільну групу, атом галогену, гідроксильну групу, алкоксильну групу, ацилоксигрупу, циклоалкільну групу або  $\text{R}'$  і  $\text{R}''$  разом утворюють карбонільну або спіроциклоалкільну групу.

Детальний опис винаходу

Сполуки, які використовуються згідно з даним винаходом, утворюють клас складних ефірів (або тіоефірів) N-ацилсульфамінової кислоти, N-ацилсульфонамідів та N-сульфонілзаміщених ефірів карбамінової кислоти (або тіокарбамінової кислоти), вони є АСАТ-інгібіторами, які виявилися корисними у лікуванні таких захворювань судин мозку, як удар, захворювання периферійних судин та рестеноз. Було виявлено, що сполуки відповідні даному винаходу є ефективними засобами зниження рівнів ліпопротеїну (a).

У вищенаведеній формулі I ілюстративні приклади лінійних або розгалужених насичених вуглеводневих ланцюгів з числом атомів вуглецю від одного до двадцяти включають метильну, етильну, н-пропільну, ізопропільну, н-бутильну, ізобутильну, трет.-бутильну, н-пентильну, ізопентильну, н-гексильну, н-гептильну, н-октильну, н-ундецильну, н-додецильну, н-гексадецильну, 2,2-диметилдодецильну, 2-тетрадецильну та н-октадецильну групи.

Ілюстративні приклади лінійних або розгалужених вуглеводневих ланцюгів з числом атомів вуглецю від одного до двадцяти і з числом подвійних зв'язків від одного до трьох, включають етильну, 2-пропенільну, 2-бутенільну, 3-пентенільну, 2-октенільну, 5-ноненільну, 4-ундеценільну, 5-гептадеценільну, 3-октадеценільну, 9-октадеценільну, 2,2-диметил-11-ейкозенільну, 9,12-октадекадісенільну та гексадеценільну групи.

Лінійними або розгалуженими алкоксильними групами з числом атомів вуглецю від одного до шести можуть бути, наприклад, метоксильна, етоксильна, н-пропоксильна, трет.-бутоксильна і пентоксильна групи.

Ілюстративними прикладами використовуваних у формулі I лінійних або розгалужених алкільних груп з числом атомів вуглецю від одного до шести є метильна, етильна, н-пропільна, ізопропільна, н-пентильна, н-бутильна та трет.-бутильна групи.

Ілюстративними прикладами використовуваних у формулі I циклоалкільних груп є циклопентильна, циклогексильна, циклооктильна, тетрагідронафтильна та 1-або 2-адамантильна групи.

Спіроциклоалкільними групами є, наприклад, спіроциклопропільна, спіроциклобутильна, спіроциклопентильна і спіроциклогексильна групи.

Ілюстративними прикладами арилалкільних груп є бензильна, фенілетильна, 3-фенілпропільна, 2-фенілпропільна, 4-фенілбутильна, 2-фенілбутильна, 3-фенілбутильна, бензгідрильна, 2,2-дифенілетильна та 3,3-дифенілпропільна групи.

Фармацевтичне прийнятні солі сполук формули I також є частиною даного винаходу.

Основні солі можуть бути одержані із сполук формули I в результаті їх реакції з еквівалентною кількістю придатної для цього нетоксично. фармацевтичне прийнятної основи з наступним випаровуванням використаного для проведення реакції розчинника і, за необхідності, перекристалізацією солі. Сполуки формули I можуть бути знову виділені з їх основних солей в результаті реакції солі з водним розчином придатної для цього кислоти, наприклад, бромводневої, соляної або оцтової.

Придатними основами для утворення основних солей сполук відповідних даному винаходові є такі аміни, як триетиламін або дибутиламін, або солі лужних або лужноземельних металів. Гідроксидами лужних або лужноземельних металів, з допомогою яких можуть бути одержані відповідні солі і яким надається перевага, є гідроксиди літію, натрію, калію, магнію або кальцію. Цей клас основ, придатних для одержання нетоксичних

фармацевтично прийнятних солей добре відомий фахівцям в галузі приготування фармацевтичних композицій. Див., наприклад, Berge SN та ін., J. Pharm. Sci., 1977; 66: 1 - 19.

Кислоти, придатні для утворення солей відповідних винаходів сполук з основними групами, включають, але не обмежуються ними, оцтову, бензойну кислоту, бензолсульфокислоту, винну, бромводневу кислоту, соляну кислоту, лимонну, фумарову, глюконову, глюкуронову, глютамінову, молочну, яблучну, малеїнову кислоту, метансульфокислоту, 4,4'-метилен-біс-(3-гідрокси-2-нафтоїну) кислоту, саліцилову, стеаринову, бурштинову та сірчану кислоту. Солі приєднання кислоти одержують способами, відомими фахівцям в даній галузі.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть також існувати в різних стереоізомерних формах, якщо їх структура включає асиметричні центри. В рамках даного винаходу охоплено всі стереоізомерні форми, а також їх суміші, включно з рацемічними сумішами.

Крім того, сполуки згідно з винаходом можуть існувати як в несольватованій, так і в сольватованій формі з фармацевтично прийнятними розчинниками, наприклад з водою, етанолом і подібними. Загалом в цілях даного винаходу сольватовані форми розглядаються як еквівалентні несольватованим формам.

Перевага надається згідно з винаходом сполукам, у яких один із радикалів  $R^1$  або  $R^2$  означає фенільну групу, більш переважно заміщену фенільну групу і ще більш переважно 2,6-дизаміщену фенільну групу.

В одному з варіантів, якому надається перевага, обидва радикали  $R^1$  і  $R^2$  означають 2,6-дизаміщену фенільну групу. В другому варіанті, якому надається перевага,  $R^1$  означає 2,6-дизаміщену фенільну групу і  $R^2$  означає 2,4,6-тризаміщену фенільну групу.

Згідно з одним із варіантів даного винаходу, якому надається перевага,  $R^1$  означає 2,6-біс-(1-метилетил)фенільну групу і  $R^2$  означає 2,6-біс-(1-метилетил)фенільну групу або 2,4,6-тріс-(1-метилетил)-фенільну групу.

До сполук формули I, яким надається перевага, входять, не обмежуючи об'єму охорони, наступні сполуки:

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір фенілацетилсульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір [2,4,6-тріс(1-метилетил)феніл] ацетилсульфамінової кислоти

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір [2,6-біс(1-метилетил)феніл]ацетилсульфамінової кислоти.

2,4,6-Тріс(1-метилетил)феніловий ефір [2,4,6-тріс(1-метилетил)феніл]-ацетилсульфамінової кислоти.

2,4,6-Тріс(1-метилетил)феніловий ефір [2,6-біс(1-метилетил)феніл]-ацетилсульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір адамантилацетилсульфамінової кислоти.

Натрієва сіль 2,6-біс(1-метилетил)фенілового ефіру [2,6-біс(1-метил-етил)феніл]ацетилсульфамінової кислоти.

Натрієва сіль 2,6-біс(1-метилетил)фенілового ефіру [2,4,6-тріс(1-метил-етил)феніл]ацетилсульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір деканоїлсульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір додеканоїлсульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)-N-[[[2,4,6-тріс(1-метилетил)феніл]метил]сульфоніл]-бензолацетамід.

Натрієва сіль 2,6-біс(1-метилетил)-N-[[[2,4,6-тріс(1-метилетил)феніл]метил]сульфоніл]бензолацетаміду.

2,6-Біс(1-метилетил)феніл-[[[2,4,6-тріс(1-метилетил)феніл]метил]сульфоніл]карбамат.

Натрієва сіль 2,6-біс(1-метилетил)феніл-[[[2,4,6-тріс(1-метилетил)-феніл]метил]сульфоніл]карбамату

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір (1-оксо-3,3-дифенілпропіл)сульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір [2,6-дихлорфеніл(ацетил)]сульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір транс-[(2-фенілциклопропіл)карбоніл]сульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір [2,5-диметоксифеніл(ацетил)]сульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір [2,4,6-триметоксифеніл(ацетил)]сульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір [2,4,6-триметилфеніл(ацетил)]сульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір [2-тіофеніл(ацетил)]сульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір [3-тіофеніл(ацетил)]сульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір [2-метоксифеніл(ацетил)]сульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір (оксофенілацетил)сульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір [2-трифторметилфеніл(ацетил)]сульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір (1-оксо-2-фенілпропіл)сульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір (циклопентилфенілацетил)сульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір (циклогексилацетил)сульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір (дифенілацетил)сульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір (трифенілацетил)сульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір [(1-фенілциклопентил)карбоніл]-сульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір (3-метил-1-оксо-2-фенілпентил)-сульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір (1-оксо-2-фенілбутил)сульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір (циклогексилфенілацетил)сульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір (1-оксо-2,2-дифенілпропіл)сульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір [(9Н-флуорен-9-іл)карбоніл]сульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір (1-оксо-3-фенілпропіл)сульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір [1-оксо-3-[2,4,6-тріс(1-метилетил)-феніл]-2-пропеніл]сульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір [1-оксо-3-[2,4,6-тріс(1-метилетил)-феніл]пропіл]сульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір [(ацетилокси)-[2,4,6-тріс(1-метилетил)-феніл]-ацетил]сульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір [гідрокси-[2,4,6-тріс(1-метилетил)-феніл]ацетил]сульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір [фтор-[2,4,6-тріс(1-метилетил)-феніл]ацетил]сульфамінової кислоти.

Натрієва сіль 2,6-біс(1-метилетил)фенілового ефіру (3-метил-1-оксо-2-фенілпентил)сульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір [[2,4,6-тріс(1-метилетил)-фенокси]-ацетил]сульфамінової кислоти.

2,6-Біс(1-метилетил)феніловий ефір [[2,6-біс-(1-метилетил)-фенокси]-ацетил]сульфамінової кислоти.

2,6-Біс(феніл)феніловий ефір [[2,4,6-тріс-(1-метилетил)-феніл]ацетил]-сульфамінової кислоти.

Здатність сполук згідно з даним винаходом знижувати рівень ліпопротеїну ( $\alpha$ ) узагальнено в Таблиці 1. Експеримент проводили таким чином: дев'ять самців мавп (*Macaca fascicularis*, вагою 4 - 5кг) утримували на дієті із стандартного корму для мавп, до складу якого входило менше 5% жиру і лише слідова кількість холестерину. Тварини мали доступ до корму щодня з 9 годин ранку до 2 годин дня. У цих тварин в крові циркулює приблизно рівна кількість холестерину в ліпопротеїнах високої густини (47%) і в ліпопротеїнах низької густини (51%), також вони мають нижчий вміст тригліцеридів порівняно з людьми (приблизно 50мг/дл). У анестезованих і зафіксованих тварин п'ять раз на тиждень відбирали зразки крові, після чого вони щодня одержували перед їжею протягом трьох тижнів в дозах 30мг/кг 2,6-біс(1-метилетил)-фенілового ефіру [[2,4,6-тріс-(1-метилетил)феніл]ацетил]сульфамінової кислоти (далі "сполука"), вводячи цю сполуку у, вівсяне печиво з кремом (Літтл Деббі Снек Кейк, МакКі Фудз, Колледждейл, Теннессі). Кожна тварина одержувала також ранковий напій, приготований з порошка (Крафт Джeneral Фудз, Інк., Уайт Плейнз, Нью Йорк), і додаткову порцію кремової начинки. Більшість тварин з'їдала корм одразу, так як вони залишалися без корму протягом ночі. Вони не одержували денний раціон, доки не з'їдали оброблений корм. Середні значення рівня холестерину в плазмі (верхній ряд) і ліпопротеїну ( $\alpha$ ) (нижній ряд) наведені нижче (всі значення вказані в мг/дл). Ліки вводили на шостий, сьомий та восьмий тиждень, дані, що відповідають цьому в таблиці 1 виділені.

Таблиця

Тижні											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
147	147	155	155	167	112	112	111	117	128	127	160
17,1	18,9	15,1	13,8	18,2	13,6	12,5	11,4	13,6	17,7	18,7	21,3

Середні базові значення рівня холестерину і ліпопротеїну відповідно становили відповідно 154 і 16,6мг/дл. Виходячи з цих значень, відсоткове зниження рівня холестерину і ліпопротеїну ( $\alpha$ ) відповідно становить 28% і 31%. Слід зауважити, що зниження рівня холестерину і ліпопротеїну ( $\alpha$ ) проявлялось у кожній тварини, тобто не було тварин без реакції на сполуку. Зниження загального рівня холестерину відбувається перш за все за рахунок зниження рівня холестерину в ліпопротеїнах низької густини.

Таким чином, сполуки згідно з даним винаходом можуть застосовуватися в фармацевтичних композиціях для лікування удару, захворювань периферійних судин та рестенозу.

У терапевтичному застосуванні в якості агентів для лікування удару, захворювань периферійних судин та рестенозу сполуки формули I або II або їх фармацевтичне прийнятні солі вводять пацієнту в дозах від 250 до 3000мг на добу. Для нормальної, дорослої людини, що має вагу тіла приблизно 70кг, ця доза становить від 5 до 40мг на кг маси тіла на добу. Проте, звичайно, можливе застосування спеціальних дозувань, які визначаються станом пацієнта, тяжкістю захворювання, що лікується, і активністю застосованої сполуки. Визначення оптимальних дозувань для кожної конкретної ситуації належить до компетенції фахівця у даній галузі.