

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012139463/04, 16.02.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
17.02.2010 US 61/305,181

(43) Дата публикации заявки: 27.03.2014 Бюл. № 9

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 17.09.2012(86) Заявка РСТ:
US 2011/025004 (16.02.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/103134 (25.08.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО
"Юридическая фирма Городиский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

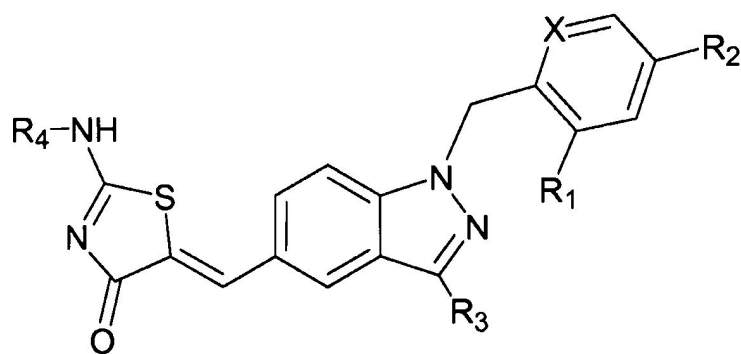
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Автор(ы):

**БИНЬЯН Жилль (US),
ГАУЛ Мишел (US),
СЮЙ Гочжан (US),
ЧЖАО Бао-Пин (US)**(54) **АМИНОТИАЗОЛОНЫ КАК МОДУЛЯТОРЫ АКТИВНОСТИ БЕЛКОВ, РОДСТВЕННЫХ
РЕЦЕПТОРУ ЭСТРОГЕНА АЛЬФА**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



(I)

где X обозначает CH или N;

R₁ обозначает C₁₋₄алкил, галоген или —C(O)—C₁₋₄алкил; где C₁₋₄алкил может быть
замещен галогеном;R₂ обозначает галоген, цианогруппу, H, C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкенил, C₁₋₄алкокси, —C(O)
N(R⁵)(R⁶) или гидроксил; где C₁₋₄алкил может быть замещен галогеном;R₃ обозначает H, галоген, —CN или C₁₋₄алкил; и

R₄ обозначает гетероарил, C₁₋₄алкил, циклоалкил или гетероцикл;

где C₁₋₄алкил может быть замещен от одной до пяти групп, где группы могут быть независимо выбраны из галогена, —OR⁵, циклоалкила, —N(R⁵)(R⁶), —C(O)OR⁵, —C(O)N(R⁵)(R⁶), —SO₂N(R⁵)(R⁶), —O-C₁₋₄алкил-OR⁵, гетероцикла, который необязательно может быть замещен галогеном, оксо-группой или C₁₋₄алкилом, и гетероарила, который необязательно замещен C₁₋₄алкилом;

где циклоалкил может быть замещен от одной до трех групп, где группы независимо могут быть выбраны из галогена, —C(O)OR⁵, и C₁₋₄алкила;

где гетероцикл может быть независимо замещен от одной до трех групп, где группы независимо выбраны из галогена, C₁₋₄алкила, и —OR⁵; где C₁₋₄алкил может быть замещен —OR⁵;

где R⁵ и R⁶ независимо друг от друга представляют Н или C₁₋₄алкил;

или его оптический изомер, энантиомер, диастереомер, цис-транс изомер, рацемат или

его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где

X обозначает СН;

R₁ обозначает —C(O)—C₁₋₂алкил, —Cl, —Br, —I или C₁₋₃алкил; где C₁₋₃алкил может быть замещен галогеном;

R₂ обозначает —CF₃, —F, —Cl, —Br, C₁₋₂алкокси или гидроксил;

R₃ обозначает Н или галоген; и

R₄ обозначает группу, выбранную из



иламино)тиазол-4-она;

4-{5-[1-(4-хлор-2-трифторметилбензил)-1Н-индазол-5-илметилен]-4-оксо-4,5-дигидротиазол-2-иламино}бутановой кислоты;

(S,S)-4-{5-[1-(4-хлор-2-трифторметилбензил)-1Н-индазол-5-илметилен]-4-оксо-4,5-дигидротиазол-2-иламино}циклогексанкарбоновой кислоты;

1-{5-[1-(4-хлор-2-трифторметилбензил)-1Н-индазол-5-илметилен]-4-оксо-4,5-дигидротиазол-2-иламино}циклопропанкарбоновой кислоты; и

4-{5-[1-(4-хлор-2-трифторметилбензил)-1Н-индазол-5-илметилен]-4-оксо-4,5-дигидротиазол-2-иламино}-3-гидроксипутановой кислоты.

10. Соединение по п.1, выбранное из

4-{5-[1-(4-хлор-2-трифторметилбензил)-1Н-индазол-5-илметилен]-4-оксо-4,5-дигидротиазол-2-иламино}бутановой кислоты;

(S,S)-4-{5-[1-(4-хлор-2-трифторметилбензил)-1Н-индазол-5-илметилен]-4-оксо-4,5-дигидротиазол-2-иламино}циклогексанкарбоновой кислоты;

1-{5-[1-(4-хлор-2-трифторметилбензил)-1Н-индазол-5-илметилен]-4-оксо-4,5-дигидротиазол-2-иламино}циклопропанкарбоновой кислоты; и

4-{5-[1-(4-хлор-2-трифторметилбензил)-1Н-индазол-5-илметилен]-4-оксо-4,5-дигидротиазол-2-иламино}-3-гидроксипутановой кислоты.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по п.1 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

12. Фармацевтическая композиция по п.11, дополнительно содержащая по меньшей мере одно вспомогательное вещество, лекарственный препарат, лекарственное средство, антители и/или ингибитор для лечения, облегчения течения или подавления прогрессирования заболеваний, обусловленных активностью ERR-α.

13. Фармацевтическая композиция по п.11, содержащая по меньшей мере одно соединение, выбранное из

1-{5-[1-(2,4-бис-трифторметилбензил)-1Н-индазол-5-илметилен]-4-оксо-4,5-дигидротиазол-2-иламино}циклопропанкарбоновой кислоты;

4-(2-{5-[1-(4-хлор-2-трифторметилбензил)-1Н-индазол-5-илметилен]-4-оксо-4,5-дигидротиазол-2-иламино}этил)пиперазин-2-она;

5-((1-[2,4-бис(трифторметил)бензил]-3-йод-1Н-индазол-5-ил)метилен)-2-{[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амино}-1,3-тиазол-4(5Н)-она;

5-[1-(4-хлор-2-трифторметилбензил)-1Н-индазол-5-илметилен]-2-(пирролидин-3S-иламино)тиазол-4-она;

5-[1-(4-хлор-2-трифторметилбензил)-1Н-индазол-5-илметилен]-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)тиазол-4-она;

2-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3(R)-иламино)-5-[1-(4-хлор-2-трифторметилбензил)-1Н-индазол-5-илметилен-тиазол-4-она;

4-{5-[1-(4-хлор-2-трифторметилбензил)-1Н-индазол-5-илметилен]-4-оксо-4,5-дигидротиазол-2-иламино}бутановой кислоты;

5-[1-(4-хлор-2-трифторметилбензил)-1Н-индазол-5-илметилен]-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этиламино]тиазол-4-она;

(S,S)-4-{5-[1-(4-хлор-2-трифторметилбензил)-1Н-индазол-5-илметилен]-4-оксо-4,5-дигидротиазол-2-иламино}циклогексанкарбоновой кислоты;

1-{5-[1-(4-хлор-2-трифторметилбензил)-1Н-индазол-5-илметилен]-4-оксо-4,5-дигидротиазол-2-иламино}циклопропанкарбоновой кислоты; и

4-{5-[1-(4-хлор-2-трифторметилбензил)-1Н-индазол-5-илметилен]-4-оксо-4,5-дигидротиазол-2-иламино}-3-гидроксипутановой кислоты.

14. Фармацевтическая композиция по п.11, содержащая по меньшей мере одно соединение, выбранное из

4-(2-{5-[1-(4-хлор-2-трифторметилбензил)-1Н-индазол-5-илметилен]-4-оксо-4,5-дигидротиазол-2-иламино}этил)пиперазин-2-она;

5-[1-(4-хлор-2-трифторметилбензил)-1Н-индазол-5-илметилен]-2-(пирролидин-3S-иламино)тиазол-4-она;

4-{5-[1-(4-хлор-2-трифторметилбензил)-1Н-индазол-5-илметилен]-4-оксо-4,5-дигидротиазол-2-иламино}бутановой кислоты;

(S,S)-4-{5-[1-(4-хлор-2-трифторметилбензил)-1Н-индазол-5-илметилен]-4-оксо-4,5-дигидротиазол-2-иламино}циклогексанкарбоновой кислоты;

1-{5-[1-(4-хлор-2-трифторметилбензил)-1Н-индазол-5-илметилен]-4-оксо-4,5-дигидротиазол-2-иламино}циклопропанкарбоновой кислоты; и

4-{5-[1-(4-хлор-2-трифторметилбензил)-1Н-индазол-5-илметилен]-4-оксо-4,5-дигидротиазол-2-иламино}-3-гидроксипутановой кислоты.

15. Фармацевтическая композиция по п.11, содержащая по меньшей мере одно соединение, выбранное из

4-{5-[1-(4-хлор-2-трифторметилбензил)-1Н-индазол-5-илметилен]-4-оксо-4,5-дигидротиазол-2-иламино}бутановой кислоты;

(S,S)-4-{5-[1-(4-хлор-2-трифторметилбензил)-1Н-индазол-5-илметилен]-4-оксо-4,5-дигидротиазол-2-иламино}циклогексанкарбоновой кислоты;

1-{5-[1-(4-хлор-2-трифторметилбензил)-1Н-индазол-5-илметилен]-4-оксо-4,5-дигидротиазол-2-иламино}циклопропанкарбоновой кислоты;

и

4-{5-[1-(4-хлор-2-трифторметилбензил)-1Н-индазол-5-илметилен]-4-оксо-4,5-дигидротиазол-2-иламино}-3-гидроксипутановой кислоты.

16. Способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего диагностированное заболевание, расстройство или патологическое состояние, обусловленное активностью ERR- α , включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по п.1.

17. Способ лечения по п.16, где заболевание, расстройство или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из заболеваний костной ткани, формирования кости, формирования хряща, потери хряща, дегенерации хряща, повреждения хряща, анкилозирующего спондилоартрита, хронической травмы спины, подагры, остеопороза, остеолитических костных метастазов, множественной миеломы, хондросаркомы, хондродисплазии, несовершенного остеогенеза, остеомалации, болезни Педжета, ревматической полимиалгии, псевдоподагры, артрита, ревматоидного артрита, инфекционного артрита, остеоартрита, псориазического артрита, реактивного артрита, ювенильного артрита, синдрома Рейтера и туннельного синдрома.

18. Способ лечения по п.16, где заболевание, расстройство или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из заболеваний пародонта, хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей, хронического бронхита и хронического обструктивного заболевания легких.

19. Способ лечения по п.16, где заболевание, расстройство или патологическое состояние является раком молочной железы.

20. Способ лечения по п.16, где заболевание, расстройство или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из метаболического синдрома, ожирения, нарушений энергетического гомеостаза, сахарного диабета, липидных нарушений, сердечнососудистых расстройств, атеросклероза, гипергликемии, повышенного уровня глюкозы в крови и резистентности к инсулину.

21. Способ лечения по п.16, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества (а) по меньшей мере одного соединения по п.1; и (б) по меньшей мере одного дополнительного агента, выбранного из противодиабетических

средств, средств против ожирения, гиполипидемических средств, антитромботических средств, прямых ингибиторов тромбина, антигипертензивных средств, введение которых происходило в любом порядке.

22. Способ лечения по п.21, где дополнительный агент из (b) является средством для лечения ожирения, выбранным из антагонистов каннабиноидных рецепторов CB1, ингибиторов обратного захвата моноаминов, ингибиторов микросомального белка-переносчика триглицеридов и липазы.

23. Способ лечения по п.21, где дополнительный агент из (b) является противодиабетическим средством, выбранным из метформина, ингибиторов дипептидилпептидазы IV, миметиков глюкагоноподобного пептида 1, модуляторов глюкокиназы, антагонистов глюкагона, ингибиторов переносчиков натрия и глюкозы SGLT2, агонистов рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом, PPAR γ и модуляторов рецептора, сопряженного с G-белком, GPR119.

24. Способ лечения по п.21, где дополнительный агент из (b) выбирается из метформина, ситаглиптина и пиоглитазона.

25. Способ подавления прогрессирования патологического состояния, обусловленного активностью ERR- α , у нуждающегося в нем субъекта, включающий введение упомянутому субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по п.1.

26. Способ лечения преддиабетического состояния у нуждающегося в нем субъекта, включающий введение упомянутому субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по п.1.

27. Способ лечения по п.16, где терапевтически эффективное количество соединения по п.1 составляет от около 0,1 мг/дозу до около 5000 мг/дозу.

28. Способ лечения по п.27, где терапевтически эффективное количество соединения по п.1 составляет от около 0,5 мг/дозу до около 1000 мг/дозу.

29. Способ лечения по п.27, где терапевтически эффективное количество соединения по п.1 составляет от около 1 мг/дозу до около 100 мг/дозу.

30. Способ получения фармацевтической композиции, включающий смешивание любого соединения по п.1 с фармацевтически приемлемым носителем.