



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2007132973/04, 03.02.2006

(30) Конвенционный приоритет:
03.02.2005 US 60/649,962

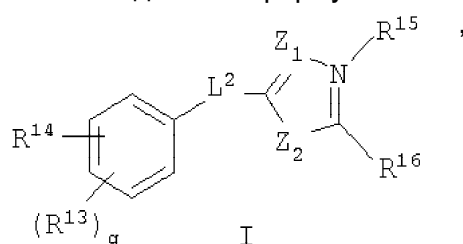
(43) Дата публикации заявки: 10.03.2009 Бюл. № 7

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
03.09.2007(86) Заявка РСТ:
US 2006/003924 (03.02.2006)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/084176 (10.08.2006)Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. И.А.Веселицкой(71) Заявитель(и):
АЙРМ ЛЛК (ВМ)(72) Автор(ы):
КОУ Кристофер (US),
ЭППЛЕ Роберт (US),
ВАН Син (US),
СЕ Юнпин (US),
ЗАЙЛЕЛЬ Ханс Мартин (US)

(54) СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ PPAR

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I



где q равно целому числу от 0 до 3,

Z₁ и Z₂ независимо выбирают из CH и N,

L² выбирают из -XOX-, -XS(O)₀₋₂X- и -XS(O)₀₋₂XO-, где X независимо выбирают из связи и C₁-C₄алкилена, причем любой алкилен в составе L необязательно содержит в качестве заместителей от 1 до 3 радикалов, выбранных из группы, включающей галоген, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, галогензамещенный C₁-C₆алкил и галогензамещенный C₁-C₆алкокси,

R¹³ выбирают из группы, включающей галоген, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, гидрокси(C₁-C₆)алкил, галогензамещенный C₁-C₆алкил, галогензамещенный C₁-C₆алкокси, C₆-C₁₀арил, C₃-C₁₀гетероарил, C₃-C₁₂циклоалкил и C₃-C₈гетероциклоалкил, причем любой арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил в составе R необязательно содержит в качестве заместителей от 1 до 3 радикалов, выбранных из группы, включающей галоген, нитро, циано, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, гидрокси(C₁-C₆)алкил, галогензамещенный C₁-C₆алкил и галогензамещенный C₁-C₆алкокси,

R^{14} выбирают из $-XOXC(O)OR$ и $-XC(O)OR$, где X означает связь или C_1 - C_4 алкилен, а R выбирают из водорода и C_1 - C_6 алкила,

R^{15} и R^{16} независимо выбирают из $-R^{18}$ и $-YR^{18}$, где Y выбирают из группы, включающей C_1 - C_6 алкилен, C_2 - C_6 алкенилен, C_3 - C_6 алкинилен, $-C(O)NR^{17}$ - и $-OX$ -, причем X означает связь или C_1 - C_4 алкилен, R выбирают из водорода и C_1 - C_6 алкила, а R выбирают из группы, включающей C_3 - C_8 циклоалкил, C_3 - C_8 гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил и C_5 - C_{13} гетероарил, или R и R вместе с атомами, к которым R^{15} и R^{16} присоединены, образуют конденсированный бициклический или трициклический C_5 - C_{14} гетероарил,

причем любой арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил в составе R или комбинации R^{15} и R^{16} необязательно содержит в качестве заместителей от 1 до 3 радикалов, независимо выбранных из группы, включающей галоген, нитро, циано, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилтио, гидрокси(C_1 - C_6)алкил, галогензамещенный C_1 - C_6 алкил, галогензамещенный C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_{12} циклоалкил, C_3 - C_8 гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил, C_5 - C_{13} гетероарил, $-XS(O)_{0-2}R^{17}$, $-XS(O)_{0-2}XR^{19}$, $-XNR^{17}R^{17}$, $-XNR^{17}S(O)_{0-2}R^{17}$, $-XNR^{17}C(O)R^{17}$, $-XC(O)NR^{17}R^{17}$, $-XNR^{17}C(O)R^{19}$, $-XC(O)NR^{17}R^{19}$, $-XC(O)R^{19}$, $-XNR^{17}R^{19}$ и $-XOXR^{19}$; $-XOXR$, причем любой арильный, гетероарильный, циклоалкильный или гетероциклоалкильный заместитель, кроме того, необязательно содержит в качестве заместителей от 1 до 3 радикалов, независимо выбранных из группы, включающей галоген, нитро, циано, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилтио, гидрокси(C_1 - C_6)алкил, галогензамещенный C_1 - C_6 алкил и галогензамещенный C_1 - C_6 алкокси; причем X означает связь или C_1 - C_6 алкилен, R выбирают из водорода и C_1 - C_6 алкила, а R выбирают из группы, включающей C_3 - C_{12} циклоалкил, C_3 - C_8 гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил и C_5 - C_{10} гетероарил; и любой арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил в составе R необязательно содержит в качестве заместителей от 1 до 3 радикалов, независимо выбранных из группы, включающей галоген, нитро, циано, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галогензамещенный C_1 - C_6 алкил и галогензамещенный C_1 - C_6 алкокси, и фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, изомеры и пролекарства указанных соединений.

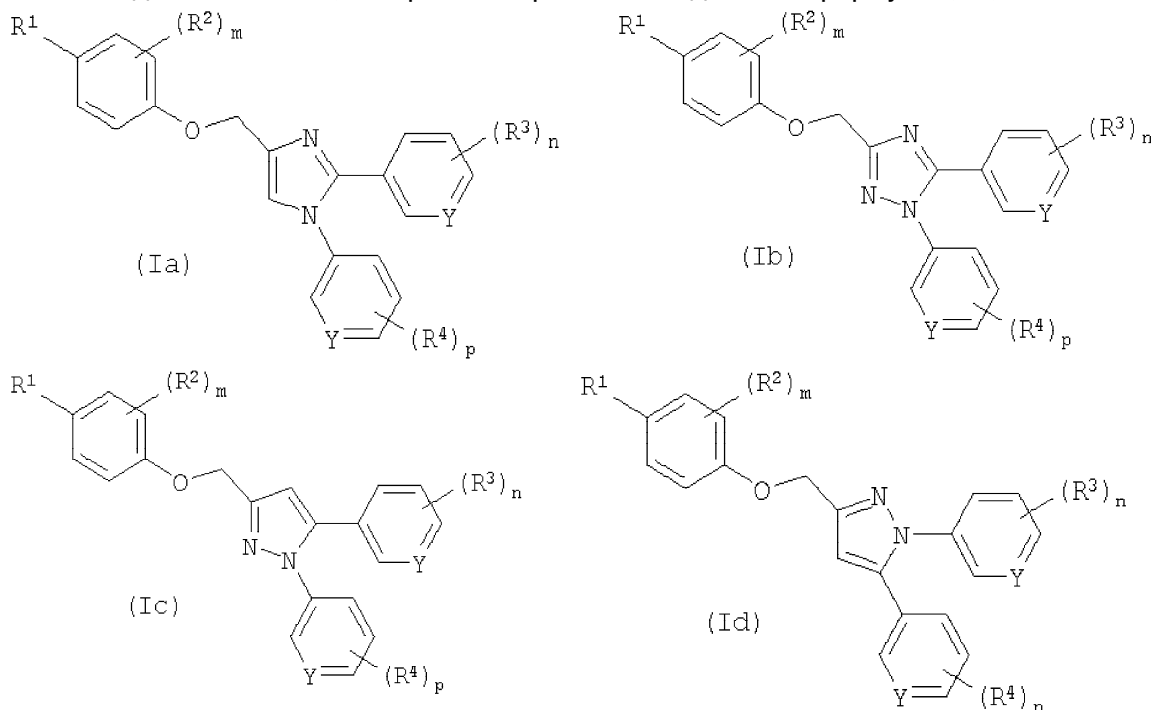
2. Соединение по п.1, где

q означает целое число от 0 до 3, L выбирают из $-XOX$ -, $-XS(O)_{0-2}X$ - и $-XS(O)_{0-2}XO$ -, где X независимо выбирают из связи и C_1 - C_4 алкилена, причем любой алкилен в составе L необязательно содержит в качестве заместителей от 1 до 3 радикалов, выбранных из группы, включающей галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галогензамещенный C_1 - C_6 алкил и галогензамещенный C_1 - C_6 алкокси, R означает C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси и галоген, и R выбирают из $-XOXC(O)OR^{17}$ и $-XC(O)OR^{17}$, где X означает связь или C_1 - C_6 алкилен, а R^{17} выбирают из водорода и C_1 - C_6 алкила, R и R независимо выбирают из $-R$ и $-YR$, где Y выбирают из группы, включающей C_1 - C_6 алкилен, C_3 - C_6 алкенилен, $-C(O)NR$ - и $-OX$ -, причем X означает связь или C_1 - C_4 алкилен, R^{18} выбирают из водорода и C_1 - C_6 алкила, а R выбирают из группы, включающей C_6 - C_{10} арил, C_3 - C_8 циклоалкил и C_3 - C_8 гетероарил, или R и R вместе с атомами, к которым R и R присоединены, образуют конденсированный бициклический или трициклический C_5 - C_{14} гетероарил,

где любой арил, гетероарил и циклоалкил в составе R или комбинации R и R необязательно содержит в качестве заместителей от 1 до 3 радикалов, независимо выбранных из группы, включающей галоген, нитро, циано, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилтио, гидрокси(C_1 - C_6)алкил, галогензамещенный C_1 - C_6 алкил, галогензамещенный C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил, C_3 - C_8 гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный группами C_1 - C_6 алкокси, C_5 - C_{13} гетероарил, $-XS(O)_{0-2}R$, $-XS(O)_{0-2}XR^{19}$, $-XNR^{17}R^{17}$, $-XNR^{17}S(O)_{0-2}R^{17}$, $-XNR^{17}C(O)R^{17}$, $-XNR^{17}C(O)R^{19}$, $-XNR^{17}C(O)R^{19}$, $-XC(O)NR^{17}R^{19}$, $-XC(O)R^{19}$, $-XNR^{17}XR^{19}$ и $-XOXR^{19}$, где X означает связь или C_1 - C_4 алкилен, R^{17} выбирают из водорода и C_1 - C_6 алкила, и R^{19} выбирают из группы, включающей C_6 - C_{10} арил, C_3 - C_{10} гетероарил, C_3 - C_8 гетероциклоалкил и C_3 - C_8 циклоалкил,

причем любой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил в составе R^{19} необязательно содержит в качестве заместителей от 1 до 3 радикалов, независимо выбранных из группы, включающей галоген, нитро, циано, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галогензамещенный C_1 - C_6 алкил и галогензамещенный C_1 - C_6 алкокси.

3. Соединение по п.2, которое выбирают из соединений формул Ia, Ib, Ic и Id:



где m , n и p независимо выбирают из 0, 1, 2 и 3, Y каждый независимо выбирают из CH и N , R^1 выбирают из $XOXC(O)OR^5$ и $XC(O)OR^5$, где X выбирают из связи, C_1 - C_6 алкилена и C_2 - C_6 алкенилена, а R^5 выбирают из водорода и C_1 - C_6 алкила, R^3 означает C_1 - C_6 алкил, R^5 выбирают из группы, включающей C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилтио, галогензамещенный C_1 - C_6 алкил, галогензамещенный C_1 - C_6 алкокси и галогензамещенный C_1 - C_6 алкилтио, а R^4 выбирают из группы, включающей C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилтио, галогензамещенный C_1 - C_6 алкил, галогензамещенный C_1 - C_6 алкокси, галогензамещенный C_1 - C_6 алкилтио и C_3 - C_8 гетероциклоалкил.

4. Соединение по п.3, где

m , n и p независимо выбирают из 0, 1 и 2, Y выбирают из CH и N , R^1 означает $XOXC(O)OR^5$, где X выбирают из связи, C_1 - C_6 алкилена и C_2 - C_6 алкенилена, а R^5 выбирают из водорода и C_1 - C_6 алкила, R^2 выбирают из C_1 - C_6 алкила, R^3 выбирают из группы, включающей C_1 - C_6 алкокси, галогензамещенный C_1 - C_6 алкил и галогензамещенный C_1 - C_6 алкокси, а R^4 выбирают из группы, включающей C_1 - C_6 алкокси, галогензамещенный C_1 - C_6 алкил, галогензамещенный C_1 - C_6 алкокси и C_1 - C_6 гетероциклоалкил.

5. Соединение по п.4, где m , n и p равны 1, R^1 означает $-OCH_2C(O)OH$, а R^3 означает метил.

6. Соединение по п.5, где R^3 выбирают из группы, включающей метокси, трифторметокси, трифторметил и морфолино.

7. Соединение по п.6, где R^4 выбирают из группы, включающей трифторметил, метокси, изопропилокси и трифторметокси.

8. Соединение по п.7, выбранное из группы, включающей: {4-[2-(4-метоксифенил)-1-(4-трифторметилфенил)-1 Н-имидазол-4-илметокси]-2-метилфенокси}уксусную кислоту, {4-[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-5-(4-трифторметоксифенилфенил)-1Н-пиразол-3-илметокси]-2-метилфенокси} уксусную кислоту, {4-[1-(4-изопропоксифенил)-5-(4-трифторметоксифенил)-1Н-[1,2,4]триазол-3-илметокси]-2-метилфенокси} уксусную кислоту, {4-[2-(4-метоксифенил)-1-(4-трифторметоксифенил)-1Н-имидазол-4-илметокси]-2-метилфенокси}

RU 2007132973 A

Страница: 4

9. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения по п.1 в комбинации с фармацевтически приемлемым эксципиентом.

10. Способ лечения заболевания или нарушения у животного, при котором модуляция активности PPAR позволяет предотвратить, подавить заболевание и/или снизить интенсивность его симптомов, причем способ заключается в том, что животному вводят терапевтически эффективное количество соединения по п.1.

11. Способ по п.10, в котором активность PPAR означает активность по крайней мере одного PPAR, который выбирают из PPAR α , PPAR δ и PPAR γ .

12. Способ по п.11, в котором активность PPAR означает активность обоих рецепторов PPAR α и PPAR δ .

13. Способ по п.10, в котором заболевание или нарушение выбирают из профилактики или лечения дислипидемии, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, атеросклероза, атерогенеза, гипертриглицеридемии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, сосудистых заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, гипертензии, ожирения, кахексии, воспаления, артрита, рака, анорексии, нервно-психической анорексии, булимии, болезни Альцгеймера, кожных заболеваний, респираторных заболеваний, офтальмологических нарушений, синдрома раздраженной кишки, язвенного колита, болезни Крона, диабета типа 1, диабета типа 2 и синдрома X.

14. Способ по п.10, в котором заболевание или нарушение выбирают из синдрома истощения при инфекции ВИЧ, длительного критического состояния, снижения мышечной массы и/или мышечной силы, снижения массы тела при истощении, поддержания мышечной силы и работоспособности в пожилом возрасте, снижения мышечной выносливости и работоспособности мышц, а также ломкости костей у людей в пожилом возрасте.

15. Применение соединения по любому из пп.1-9 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения заболевания у животного, при котором активность PPAR связана с развитием патологии и/или симптомов заболевания.

16. Применение по п.15, в котором активность PPAR означает активность по крайней мере одного PPAR, который выбирают по крайней мере из PPAR α , PPAR δ и PPAR γ .

17. Применение по п.16, в котором активность PPAR означает активность обоих рецепторов PPAR α и PPAR δ .

18. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-9 в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

19. Фармацевтическая комбинация, прежде всего фармацевтическая композиция, включающая 1) соединение по настоящему изобретению по любому из пп.1-5, или его фармацевтически приемлемую соль, и 2) по крайней мере, один активный ингредиент, выбранный из следующих соединений:

а) антидиабетические агенты, такие как инсулин, производные и миметики инсулина, стимуляторы секреции инсулина, такие как сульфонилмочевины, например глипизид, глибурид и амарил; инсулинотропные лиганды рецепторов сульфонилмочевин, такие как меглитиниды, например натеглинид и репаглинид; сенситизаторы инсулина, такие как ингибиторы протеинтирозинфосфатазы-1B (PTP-1 B), такие как ингибиторы PTP-112;

ингибиторы GSK3 (гликогенсинтазакиназы-3), такие как SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 и NN-57-05445; лиганды RXR, такие как GW-0791 и AGN-194204; натрий-зависимые ингибиторы совместного транспорта глюкозы, такие как T-1095; ингибиторы гликогенфосфорилазы A, такие как BAY R3401;

бигуаниды, такие как метформин; ингибиторы α -глюкозидазы, такие как акарбоза; GLP-1 (глюкагон-подобный пептид-1), аналоги GLP-1, такие как миметики эксендина-4 и GLP-1; ингибиторы дипептидилпептидазы IV, такие как DPP728, вилдаглиптин, МК-0431, саксаглиптин, GSK23A; разрушитель AGE, производное тиазолидона (глитазон), такое как пиоглитазон, розиглитазон или (R)-1-{4-[5-метил-2-(4-трифторметилфенил)оксазол-4-илметокси]бензолсульфонил}-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоновая кислота, агонист PPAR γ неглитазонового типа, например, GI-262570,

б) гиполипидемические агенты, такие как ингибиторы редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермента А (HMG-CoA), например ловастатин, питавастатин, симвастатин, правастатин, церивастатин, мевастатин, велостатин, флувастатин, далвастатин, аторвастатин, розувастатин и ривастатин; ингибиторы скваленсинтазы; лиганды FXR (фарнезоидный рецептор X) и LXR (печеночный рецептор X); холестирамин, фибраты, никотиновая кислота и аспирин,

в) агент против ожирения или агент, регулирующий аппетит, такие как фентермин, лептин, бромокриптин, дексамфетамин, амфетамин, фенфлурамин, дексфенфлурамин, сибутрамин, орлистат, мазиндол, фентермин, фендиметразин, диэтилпропион, флуоксетин, бупропион, топирамат, бензфетамин, фенилпропаноламин или экопипам, эфедрин, псевдоэфедрин или агонисты каннабиноидного рецептора,

г) антигипертензивные агенты, например петлевые диуретики, такие как этакриновая кислота, фуросемид и торсемид; диуретики, такие как производные тиазида, хлортиазид, гидрохлортиазид, амилорид; ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ), такие как беназеприл, каптоприл, эналаприл, фозиноприл, лизиноприл, мозексиприл, перинодоприл, хинаприл, рамиприл и трандолаприл; ингибиторы мембранного насоса Na-K-АТФазы, такие как дигоксин; ингибиторы нейтральной эндопептидазы (NEP), например тиорфан, тертеотиорфан, SQ29072; ингибиторы ECE, например, SLV306, ингибиторы АКФ/NEP, такие как омапатрилат, сампатрилат и фазидотрил; антагонисты ангиотензина II, такие как кандесартан, эпросартан, ирбесартан, лозартан, телмизартан и валзартан, прежде всего валзартан; ингибиторы ренина, такие как алискирен, терлакирен, дитекирен, RO 66-1132, RO-66-1168; блокаторы β -адренергических рецепторов, такие как ацебутолол, атенолол, бетаксолол, бисопролол, метопролол, надолол, пропранолол, соталол и тимолол; инотропные агенты, такие как дигоксин, добутамин и милринон; блокаторы кальциевых каналов, такие как амлодипин, бепридил, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нимодипин, нифедипин, низолдипин и верапамил;

антагонисты альдестеронового рецептора и ингибиторы альдестеронсинтазы;

д) соединение, повышающее уровень ЛПВП (липопротеины высокой плотности),

е) модулятор абсорбции холестерина, такой как Zetia® и KT6-971,

ж) аналоги и миметики Apo-A1,

з) ингибиторы тромбина, такие как ксимеллагатран,

и) ингибиторы альдестерона, такие как анастразол, фадразол, эплеренон;

к) ингибиторы агрегации тромбоцитов, такие как аспирин, бисульфат клопидогрела;

л) эстроген, тестостерон, селективный модулятор рецептора эстрогена, селективный модулятор рецептора андрогена;

м) химиотерапевтический агент, такой как ингибиторы ароматазы, например, фемара, антиэстрогены, ингибиторы топоизомеразы I, ингибиторы топоизомеразы II, агенты, активные в отношении микротрубочек, алкилирующие агенты, противоопухолевые антиметаболиты, соединения платины, соединения, снижающие активность протеинкиназы, такие как ингибитор рецепторной тирозинкиназы PDGF, предпочтительно иматиниб или 4-метил-М-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)бензамид, и

н) агент, взаимодействующий с рецептором 5-HT₃, и/или агент, взаимодействующий с рецептором 5-HT₄, такой как тегазерод, гидромалеат

тегазерода, цизаприд, циланзетрон;

или, в каждом случае, фармацевтически приемлемые соли указанных соединений, причем указанные комбинации необязательно включают фармацевтически приемлемый носитель.

20. Фармацевтическая композиция по п.18, или комбинация по п.19, предназначенная для лечения или профилактики дислипидемии, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, атеросклероза, гипертриглицеридемии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, сосудистых заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, гипертензии, ожирения, воспаления, артрита, рака, болезни Альцгеймера, кожных заболеваний, респираторных заболеваний, офтальмологических нарушений, воспалительных заболеваний кишечника, IBD (синдрома раздраженной кишки), язвенного колита, болезни Крона, состояний,

которые связаны с нарушенной толерантностью к глюкозе, гипергликемией и устойчивостью к инсулину, таких как диабет типа 1 и типа 2, нарушенный метаболизм глюкозы (IGM), нарушенная толерантность к глюкозе (IGT), изменение уровня глюкозы в плазме крови натощак (IFG) и синдром X.

21. Соединение по любому из пп.1-9 или фармацевтическая композиция по п.18 или комбинация по п.19, предназначенные для применения в качестве лекарственного средства.

22. Применение соединения по любому из пп.1-9 или фармацевтической композиции по п.18 или комбинации по п.19 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения или профилактики дислипидемии, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, атеросклероза, гипертриглицеридемии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, сосудистых заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, гипертензии, ожирения, воспаления, артрита, рака, болезни Альцгеймера, кожных заболеваний, респираторных заболеваний, офтальмологических нарушений, воспалительных заболеваний кишечника, IBD (синдрома раздраженной кишки), язвенного колита, болезни Крона, состояний, которые связаны с нарушенной толерантностью к глюкозе, гипергликемией и устойчивостью к инсулину, таких как диабет типа 1 и типа 2, нарушенный метаболизм глюкозы (IGM), нарушенная толерантность к глюкозе (IGT), изменение уровня глюкозы в плазме крови натощак (IFG) и синдром X.

RU 2 0 0 7 1 3 2 9 7 3 A

RU 2 0 0 7 1 3 2 9 7 3 A