



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2005117792/04, 19.12.2003

(30) Приоритет: 21.12.2002 GB 0229931.1

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2006 Бюл. № 03

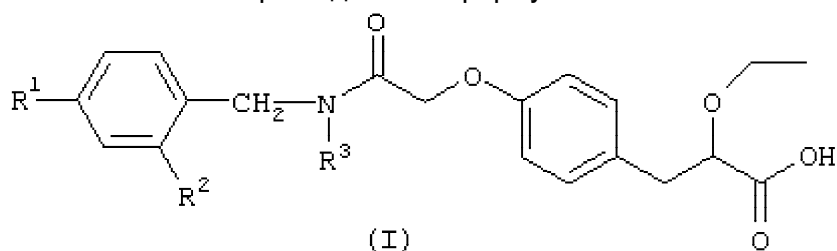
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 21.07.2005

(86) Заявка РСТ:
GB 03/05602 (19.12.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/056748 (08.07.2004)Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ",
пат.пов. А.В. Поликарпову(71) Заявитель(и):
АстраЗенека АБ (SE)(72) Автор(ы):
ЛИНДСТЕДТ АЛЬСТЕРМАРК Эва-Лотте (SE),
ОЛЬССОН Анна Кристина (SE),
ЛИ Ланна (SE),
АУРЕЛЛ Карл-Йохан (SE),
МИНИДИС Анна (SE),
ЮСЕФИ-САЛАКДЕ Эсмаил (SE),
ДАЛЬСТРЕМ Микаэль Ульф Йохан (SE)(74) Патентный поверенный:
Поликарпов Александр Викторович

(54) ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ

Формула изобретения

1. S-Энантиомер соединения формулы I



где R¹ представляет собой хлоро, трифторметил или трифторметокси, R² представляет собой H или фторо, и R³ представляет собой C₂₋₄алкильную группу, а также его фармацевтически приемлемые соли, сольваты и пролекарства.

2. Соединение, выбранное из

(2S)-3-[4-(2-{бутил-[2-фтор-4-(трифторметил)бензил]амино}-2-оксоэтокси)фенил]-2-этоксипропановой кислоты,

(2S)-3-[4-(2-{[4-хлорбензил](этил)амино]-2-оксоэтокси}фенил)-2-этоксипропановой кислоты,

(2S)-2-этокси-3-[4-(2-{этил-[4-(трифторметокси)бензил]амино}-2-оксоэтокси)фенил]-пропановой кислоты,

(2S)-2-этокси-3-[4-(2-{этил-[4-(трифторметил)бензил]амино}-2-оксоэтокси)фенил]-пропановой кислоты и

(2S)-3-[4-(2-{бутил-[4-(трифторметил)бензил]амино}-2-оксоэтокси)фенил]-2-этоксипропановой кислоты, и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

3. (2S)-3-[4-(2-{Бутил-[2-фтор-4-(трифторметил)бензил]амино}-2-оксоэтокси)фенил]-2-этоксипропановая кислота и ее фармацевтически приемлемые соли.

4. (2S)-3-(4-{2-((4-Хлорбензил)(этил)амино)-2-оксоэтокси}фенил)-2-этоксипропановая кислота и ее фармацевтически приемлемые соли.

5. (2S)-2-Этокси-3-[4-(2-{этил-[4-(трифторметокси)бензил]амино}-2-оксоэтокси)фенил]-пропановая кислота и ее фармацевтически приемлемые соли.

6. (2S)-2-Этокси-3-[4-(2-{этил-[4-(трифторметил)бензил]амино}-2-оксоэтокси)фенил]-пропановая кислота и ее фармацевтически приемлемые соли.

7. (2S)-3-[4-(2-{Бутил-[4-(трифторметил)бензил]амино}-2-оксоэтокси)фенил]-2-этоксипропановая кислота и ее фармацевтически приемлемые соли.

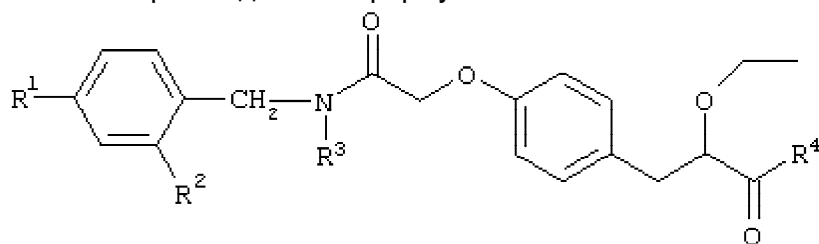
8. Фармацевтический препарат, содержащий соединение по любому из пп.1-7 в смеси с фармацевтически приемлемыми адъювантами, разбавителями и/или носителями.

9. Способ лечения или предупреждения нарушений липидного обмена (дислипидемий), ассоциированных или не ассоциированных с резистентностью к инсулину, включающий введение соединения по любому из пп.1-7 млекопитающему, нуждающемуся в этом.

10. Применение соединения по любому из пп.1-7 в производстве лекарства для лечения нарушений липидного обмена (дислипидемий), ассоциированных или не ассоциированных с резистентностью к инсулину.

11. Способ лечения или предупреждения диабета 2 типа, включающий введение эффективного количества соединения формулы I по любому из пп.1-7 млекопитающему, нуждающемуся в этом.

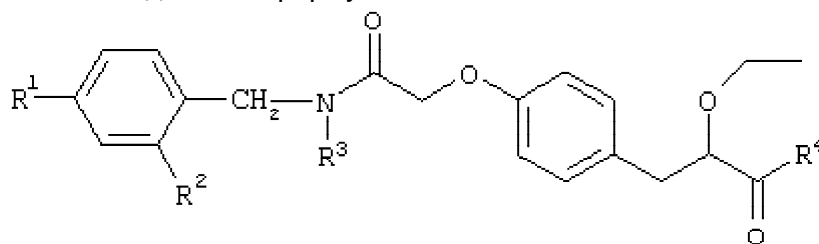
12. Способ получения соединения формулы I, включающий взаимодействие S-энантиомера соединения формулы II



(II)

в котором R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено выше, и R^4 представляет собой защитную группу для карбоксильной гидроксигруппы, с агентом для снятия защиты.

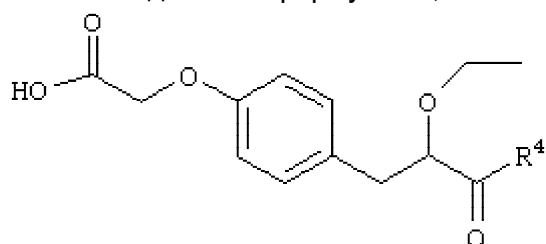
13. Соединение формулы II



(II)

в котором R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено выше, и R^4 представляет собой защитную группу для карбоксильной гидроксигруппы.

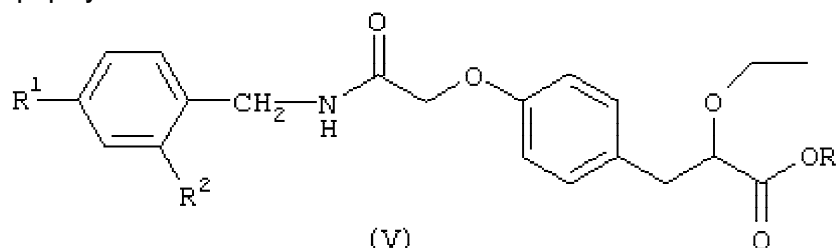
14. Соединение формулы III,



(III)

в котором R^4 представляет собой защитную группу для карбоксильной гидроксигруппы.

15. Способ получения соединения формулы I, включающий взаимодействие соединения формулы V



в котором R¹ и R² являются такими, как определено выше, и R представляет собой H, или OR представляет собой защитную группу для карбоксильной гидроксигруппы, с соединением формулы VI

R³X

(VI)

где R³ является таким, как определено выше, и X является уходящей группой, в присутствии основания в присутствии инертного растворителя при температуре в интервале от -25°C до 150°C и, возможно, когда OR представляет собой защитную группу, удаление указанной защитной группы.

16. Соединение формулы V, выбранное из

(2S)-3-[4-(2-([2-фтор-4-(трифторметил)бензил]амино)-2-оксоэтоксифенил)-2-этоксипропановой кислоты,

(2S)-3-(4-{2-[4-хлорбензиламино]-2-оксоэтоксифенил)-2-этоксипропановой кислоты,

(2S)-2-этоксипропановой кислоты, и

(2S)-2-этоксипропановой кислоты.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-7 в комбинации с другим терапевтическим агентом, который является полезным в лечении расстройств, ассоциированных с развитием и прогрессированием атеросклероза, таких как гипертензия, гиперлипидемия, дислипидемия, диабет и ожирение.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-7 в комбинации с другим агентом, модулирующим рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (peroxisome-proliferator activated receptors, PPAR).

19. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-7 в комбинации с агентом, понижающим уровень холестерина.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-7 в комбинации с ингибитором 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (HMG-CoA).

21. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-7 в комбинации с аторвастатином или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, кристаллической формой или пролекарством.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-7 в комбинации с розувастатином или его фармацевтически приемлемой солью.

23. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-7 в комбинации с ингибитором транспорта желчных кислот в подвздошной кишке (ileal bile acid transport, IBAT).

24. Фармацевтическая композиция по п.23, где ингибитор IBAT выбран из одного из 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-((R)-1'-фенил-1'-[N'-(карбоксиметил)карбамоил]метил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепина;

1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-((R)-α-[N'-(карбоксиметил)карбамоил]-4-гидроксибензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепина;

1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-((R)-1'-фенил-1'-[N'-(2-сульфоэтил)карбамоил]метил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепина;

[illegible]

гидроксипропил)карбамоил]-4-гидроксibenзил}-карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепина;

1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-карбокси-2-метилпропил)карбамоил]-4-гидроксibenзил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепина;

1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-карбоксибутил)карбамоил]-4-гидроксibenзил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепина;

1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-карбоксипропил)карбамоил]бензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепина;

1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-карбоксиэтил)карбамоил]бензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепина;

1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-карбокси-2-(R)-гидроксипропил)карбамоил]бензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепина;

1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-((R)- α -[N-(2-сульфоэтил)карбамоил]-4-гидроксibenзил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепина;

1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-карбоксиэтил)карбамоил]-4-гидроксibenзил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепина;

1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-((R)- α -[N-((R)-1-карбокси-2-метилтиоэтил)карбамоил]бензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепина;

1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-[N-((S)-2-гидрокси-1-карбоксиэтил)карбамоил]пропил}карбамоил]бензил}-карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепина;

1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-карбокси-2-метилпропил)карбамоил]бензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепина;

1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-карбоксипропил)карбамоил]-4-гидроксibenзил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепина;

1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-[N-((R/S)- α -[N-[1-(R)-2-(S)-1-гидрокси-1-(3,4-дигидроксифенил)проп-2-ил]карбамоил]-4-гидроксibenзил)-карбамоилметокси]-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепина;

1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-((R)- α -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)карбамоил]-4-гидроксibenзил}-карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепина и

1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-((R)- α -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)карбамоил]бензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепина,

или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сольвата такой соли или пролекарства.