



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2006102130/04, 08.07.2004

(30) Конвенционный приоритет:  
11.07.2003 GB 0316232.8

(43) Дата публикации заявки: 20.08.2007 Бюл. № 23

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:  
13.02.2006(86) Заявка РСТ:  
SE 2004/001114 (08.07.2004)(87) Публикация РСТ:  
WO 2005/005417 (20.01.2005)Адрес для переписки:  
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ",  
пат.пов. А.В.Поликарпову

(71) Заявитель(и):

АстраЗенека АБ (SE)

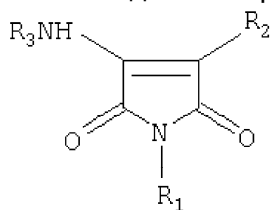
(72) Автор(ы):

БОСТРЕМ Йонас (SE),  
БРИКМАНН Кай (SE),  
ХОЛЬМ Патрик (SE),  
САНДБЕРГ Пернилла (SE),  
СВАНСОН Марианне (SE),  
ВЕСТЕРЛУНД Кристер (SE)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛ-2, 5-ДИТИОНА В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ ПЕЧЕНОЧНЫХ Х-РЕЦЕПТОРОВ

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I



Формула I

где R<sup>1</sup> выбран из фенил(1-4C)алкила, где фенил замещен (1-4C)алкоксикарбонилем или группой формулы NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, где R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> независимо представляют собой H или (1-4C)алкил; гетероарил(1-4C)алкила, где гетероарил возможно замещен (1-4C)алкилом или группой формулы NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, где R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> независимо представляют собой H или (1-4C)алкил; или (1-4C)алкильной группы, которая замещена одним или более чем одним из следующих: фторо, (1-4C)алкоксикарбонил, (1-3C)алкилтио или (1-3C)алкокси, возможно замещенный одним или более чем одним фторо;

R<sup>2</sup> представляет собой фенил;

R<sup>3</sup> выбран из фенила, индолила или бензофуранила, каждый из которых возможно замещен одним или более чем одним из следующих: (1-3C)алканоил, (1-3C)алкокси, возможно замещенный одним или более чем одним фторо; (1-3C)алкилтио; или группы формулы NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, где R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> независимо представляют собой H, (1-3C)алкил или (1-

3С)алканоил, или R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой морфолино; или его фармацевтически приемлемая соль или сольват или сольват такой соли.

2. Соединение по п.1, где R<sup>1</sup> выбран из 2-метоксиэтила, 2-метилтиоэтила, 2,2,2-трифторэтила, 3-метоксипропила, 3,3,3-трифторпропила, этоксикарбонилметила, 4-N,N-диметиламинобензила, 4-метоксикарбонилбензила, 2-пиридилметила, 3-пиридилметила, 4-пиридилметила, 6-амино-3-пиридилметила, 3-фурилметила или (5-метилизоксазол-3-ил)метила.

3. Соединение по п.1 или 2, где R<sup>3</sup> выбран из фенила, 4-метоксифенила, 4-метилтиофенила, 4-морфолинофенила, 4-ацетиламинофенила, 4-трифторметоксифенила, 4-дифторметоксифенила или 2-ацетил-5-бензофуранила.

4. Соединение по п.1, где R<sup>1</sup> выбран из 2-метоксиэтила, 2,2,2-трифторэтила, 3,3,3-трифторпропила, 3-метоксипропила, этоксикарбонилметила, 2-пиридилметила, 3-пиридилметила, 4-пиридилметила, 6-амино-3-пиридилметила или (5-метилизоксазол-3-ил)метила;

R<sup>2</sup> представляет собой фенил;

R<sup>3</sup> выбран из фенила, 4-метоксифенила, 4-ацетиламинофенила, 4-дифторметоксифенила или 4-морфолинофенила.

5. Соединение по п.1, где R<sup>1</sup> выбран из 2-метоксиэтила, 6-амино-3-пиридилметила, 3-пиридилметила или 2,2,2-трифторэтила;

R<sup>2</sup> представляет собой фенил, и

R<sup>3</sup> выбран из 4-метоксифенила, 4-дифторметоксифенила, 4-трифторметоксифенила или 4-морфолинофенила.

6. Соединение по п.1, где R<sup>1</sup> выбран из 2,2,2-трифторэтила, 3-фурилметила, 6-амино-3-пиридилметила или 3-пиридилметила;

R<sup>2</sup> представляет собой фенил; и

R<sup>3</sup> выбран из 4-метоксифенила, 4-дифторметоксифенила, 4-морфолинофенила или 2-ацетил-5-бензофуранила.

7. Соединение по п.1, где R<sup>1</sup> выбран из 6-амино-3-пиридилметила или 2-метоксиэтила;

R<sup>2</sup> представляет собой фенил; и

R<sup>3</sup> выбран из 4-морфолинофенила, 4-трифторметоксифенила или 4-дифторметоксифенила.

8. Соединение по п.1, где R<sup>1</sup> выбран из 6-амино-3-пиридилметила, 3-фурилметила, 3-пиридилметила, 2,2,2-трифторэтила или 2-метоксиэтила;

R<sup>2</sup> представляет собой фенил; и

R<sup>3</sup> выбран из 4-морфолинофенила, 4-метоксифенила, 4-трифторметоксифенила, 4-дифторметоксифенила или 2-ацетил-5-бензофуранила.

9. Соединение, выбранное из одного или более чем одного из следующих соединений:

1-(2-метоксиэтил)-3-[(4-метоксифенил)амино]-4-фенил-1Н-пиррол-2,5-дион,

3-[(4-(дифторметокси)фенил)амино]-1-(2-метоксиэтил)-4-фенил-1Н-пиррол-2,5-дион,  
N-(4-{[2,5-дигидро-1-(2-метоксиэтил)-2,5-диоксо-4-фенил-1Н-пиррол-3-ил]амино}

фенил)ацетамид,

1-(2-метоксиэтил)-3-[(4(метилтио)фенил)амино]-4-фенил-1Н-пиррол-2,5-дион,

3-[(2-ацетил-5-бензофуранил)амино]-1-(2-метоксиэтил)-4-фенил-1Н-пиррол-2,5-дион,

1-(2-метоксиэтил)-3-[(4-морфолин-4-илфенил)амино]-4-фенил-1Н-пиррол-2,5-дион,

3-[(4-морфолин-4-илфенил)амино]-4-фенил-1-(пиридин-3-илметил)-1Н-пиррол-2,5-дион,

3-[(2-ацетил-5-бензофуранил)амино]-4-фенил-1-(пиридин-3-илметил)-1Н-пиррол-2,5-

дион,

3-фенил-1-(пиридин-3-илметил)-4-[(4-(трифторметокси)фенил)амино]-1Н-пиррол-2,5-дион,

3-[(4-метоксифенил)амино]-4-фенил-1-(пиридин-3-илметил)-1Н-пиррол-2,5-дион,

3-анилино-4-фенил-1-(пиридин-3-илметил)-1Н-пиррол-2,5-дион,

3-[(4-(дифторметокси)фенил)амино]-4-фенил-1-(пиридин-3-илметил)-1Н-пиррол-2,5-

дион,

1-[4-(диметиламино)бензил]-3-{(4-метоксифенил)амино}-4-фенил-1Н-пиррол-2,5-дион,  
3-[(4-метоксифенил)амино]-4-фенил-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиррол-2,5-дион,  
3-[(4-метоксифенил)амино]-4-фенил-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиррол-2,5-дион,  
3-[(4-метоксифенил)амино]-1-(3-метоксипропил)-4-фенил-1Н-пиррол-2,5-дион,  
метил-4-([3-[(4-метоксифенил)амино]-2,5-диоксо-4-фенил-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил]

метил)бензоат,

3-[(4-метоксифенил)амино]-1-[2-(метилтио)этил]-4-фенил-1Н-пиррол-2,5-дион,  
3-[(4-метоксифенил)амино]-4-фенил-1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиррол-2,5-дион,  
1-(3-фурилметил)-3-[(4-метоксифенил)амино]-4-фенил-1Н-пиррол-2,5-дион,  
3-[(4-метоксифенил)амино]-4-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиррол-2,5-дион,  
3-[(4-метоксифенил)амино]-1-[5-метилизоксазол-3-ил]метил]-4-фенил-1Н-пиррол-2,5-

дион,

этил-3-[(4-метоксифенил)амино]-2,5-диоксо-4-фенил-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил]

ацетат,

3-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)-4-[[4-(трифторметокси)фенил]амино]-1Н-пиррол-2,5-дион,  
1-[(6-амкнопирмдин-3-ил)метил]-3-[(4-метоксифенил)амино]-4-фенил-1Н-пиррол-2,5-

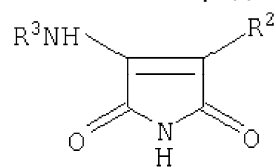
дион,

1-[(6-аминопиридин-3-ил)метил]-3-[[4-(дифторметокси)фенил]амино]-4-фенил-1Н-пиррол-2,5-дион и

1-[(6-аминопиридин-3-ил)метил]-3-[(4-морфолин-4-илфенил)амино]-4-фенил-1Н-пиррол-2,5-дион,

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват или сольват такой соли.

10. Способ получения соединения по любому из пп.1-9, где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  являются такими, как определено в п.1, включающий стадию взаимодействия соединения формулы II



(II)

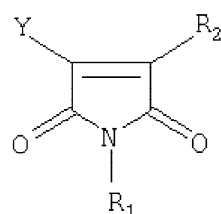
где  $R^2$  и  $R^3$  такие, как определено в п.1, с соединением формулы III

$R^1OH$

(III)

где  $R^1$  такой, как определено в п.1, в присутствии диалкилазодикарбоксилата, например диэтилазодикарбоксилата, и фосфина, например трифенилфосфина, возможно в присутствии инертной органической жидкости, например простого эфира, такого как тетрагидрофуран, при температуре в пределах от  $0^\circ\text{C}$  до  $200^\circ\text{C}$ .

11. Способ получения соединения по любому из пп.1-9, где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  являются такими, как определено в п.1, включающий стадию взаимодействия соединения формулы IV



(IV)

где  $R^1$  и  $R^2$  такие, как определено в п.1, и  $Y$  представляет собой уходящую группу, например галоген (Cl, Br, I), с соединением формулы V

$R^3NH_2$

(V)

где  $R^3$  такой, как определено в п.1, возможно в присутствии инертной органической жидкости, например диметилформаида, и возможно в присутствии основания, например карбоната калия, при температуре в пределах от  $0^\circ\text{C}$  до  $250^\circ\text{C}$ .

12. Фармацевтический препарат, содержащий соединение по любому из пп.1-9 в смеси с фармацевтически приемлемыми адъювантами, разбавителями и/или носителями.

13. Применение соединения по любому из пп.1-9 в терапии.

14. Применение соединения по любому из пп.1-9 для изготовления лекарства для модуляции ядерных гормональных рецепторов LXR (печеночные X-рецепторы)  $\alpha$  и/или  $\beta$ .

15. Применение соединения по любому из пп.1-9 в изготовлении лекарства для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистого заболевания.

16. Применение соединения по любому из пп.1-9 в изготовлении лекарства для лечения и/или профилактики атеросклероза.

17. Применение соединения по любому из пп.1-9 в изготовлении лекарства для лечения и/или профилактики гиперхолестеринемии.

18. Применение соединения по любому из пп.1-9 в изготовлении лекарства для лечения и/или профилактики состояний, связанных с необходимостью улучшения обратного транспорта холестерина.

19. Применение соединения по любому из пп.1-9 в изготовлении лекарства для лечения и/или профилактики состояний, связанных с необходимостью уменьшения всасывания холестерина из кишечника.

20. Применение соединения по любому из пп.1-9 в изготовлении лекарства для лечения и/или профилактики состояний, связанных с необходимостью увеличения уровней ЛПВП-холестерина (холестерин липопротеинов высокой плотности).

21. Применение соединения по любому из пп.1-9 в изготовлении лекарства для лечения и/или профилактики состояний, связанных с необходимостью уменьшения уровней ЛПНП-холестерина (холестерин липопротеинов низкой плотности).

22. Применение соединения по любому из пп.1-9 в изготовлении лекарства для лечения и/или профилактики воспалительных состояний.

23. Применение соединения по любому из пп.1-9 в изготовлении лекарства для лечения и/или профилактики болезни Альцгеймера.

24. Применение соединения по любому из пп.1-9 в изготовлении лекарства для лечения и/или профилактики атеросклероза.

25. Применение соединения по любому из пп.1-9 в изготовлении лекарства для лечения и/или профилактики диабета типа 2.

26. Применение соединения по любому из пп.1-9 в изготовлении лекарства для лечения и/или профилактики состояний, связанных с необходимостью улучшения функции ЛПВП.

27. Применение соединения по любому из пп.1-9 в изготовлении лекарства для лечения и/или профилактики липидных расстройств (дислипидемии), связанных или не связанных с резистентностью к инсулину.

28. Способ лечения и/или предупреждения липидных расстройств (дислипидемии), связанных или не связанных с резистентностью к инсулину, включающий введение нуждающемуся в таком лечении и/или предупреждении млекопитающему соединения по любому из пп.1-9.

29. Способ лечения и/или профилактики сердечно-сосудистого заболевания, включающий введение нуждающемуся в таком лечении млекопитающему, включая человека, эффективного количества соединения по любому из пп.1-9.

30. Способ лечения и/или предупреждения атеросклероза, включающий введение нуждающемуся в таком лечении и/или предупреждении млекопитающему эффективного количества соединения формулы I по любому из пп.1-9.

31. Способ лечения и/или профилактики гиперхолестеринемии, включающий введение нуждающемуся в таком лечении млекопитающему, включая человека, эффективного количества соединения по любому из пп.1-9.

32. Способ лечения и/или профилактики состояний, связанных с необходимостью улучшения обратного транспорта холестерина, включающий введение нуждающемуся в таком лечении млекопитающему, включая человека, эффективного количества соединения по любому из пп.1-9.

33. Способ лечения и/или профилактики состояний, связанных с необходимостью уменьшения всасывания холестерина из кишечника, включающий введение нуждающемуся

в таком лечении млекопитающему, включая человека, эффективного количества соединения по любому из пп.1-9.

34. Способ лечения и/или профилактики состояний, связанных с необходимостью увеличения уровней ЛПВП-холестерина, включающий введение нуждающемуся в таком лечении млекопитающему, включая человека, эффективного количества соединения по любому из пп.1-9.

35. Способ лечения и/или профилактики состояний, связанных с необходимостью уменьшения уровней ЛПНП-холестерина, включающий введение нуждающемуся в таком лечении млекопитающему, включая человека, эффективного количества соединения по любому из пп.1-9.

36. Способ лечения и/или профилактики воспалительных состояний, включающий введение нуждающемуся в таком лечении млекопитающему, включая человека, эффективного количества соединения по любому из пп.1-9.

37. Способ лечения и/или профилактики болезни Альцгеймера, включающий введение нуждающемуся в таком лечении млекопитающему, включая человека, эффективного количества соединения по любому из пп.1-9.

38. Способ лечения и/или профилактики атеросклероза, включающий введение нуждающемуся в таком лечении млекопитающему, включая человека, эффективного количества соединения по любому из пп.1-9.

39. Способ лечения и/или профилактики диабета типа 2, включающий введение нуждающемуся в таком лечении млекопитающему, включая человека, эффективного количества соединения по любому из пп.1-9.

40. Способ лечения и/или профилактики состояний, связанных с необходимостью улучшения функции ЛПВП, включающий введение нуждающемуся в таком лечении млекопитающему, включая человека, эффективного количества соединения по любому из пп.1-9.

41. Фармацевтический препарат для применения в лечении и/или профилактике состояний, связанных с необходимостью модулирования ядерных гормональных рецепторов LXR  $\alpha$  и/или  $\beta$ , содержащий соединение по любому из пп.1-9 в качестве активного ингредиента в смеси с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем.

42. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-9 в комбинации с другим терапевтическим агентом, который полезен в лечении состояний или расстройств, связанных с развитием и прогрессированием атеросклероза, таких как гипертензия, дислипидемии, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, диабет типа 2, воспаление, ожирение, а также состояний, связанных с необходимостью улучшения обратного транспорта холестерина и/или уменьшения всасывания холестерина из кишечника.