



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2019143106, 24.05.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
24.05.2017 EP PCT/EP2017/062692

(43) Дата публикации заявки: 24.06.2021 Бюл. № 18

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на  
национальной фазе: 24.12.2019(86) Заявка PCT:  
EP 2018/063699 (24.05.2018)(87) Публикация заявки PCT:  
WO 2018/215610 (29.11.2018)Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО  
"Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

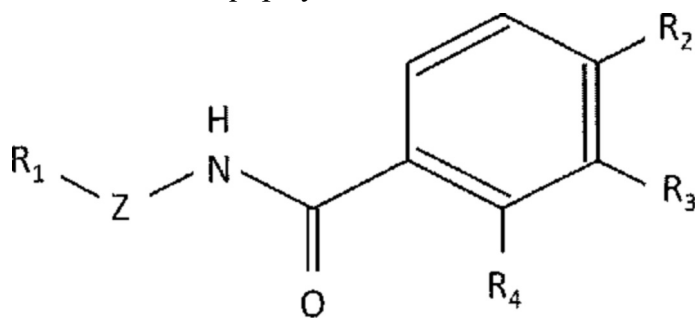
**ЙОХАНН ВОЛЬФГАНГ  
ГЕТЕ-УНИВЕРЗИТЕТ ФРАНКФУРТ АМ  
МАЙН (DE)**

(72) Автор(ы):

**МЕРК, Даниель (DE),  
ШМИДТ, Журема (DE),  
ПРОШАК, Евгений (DE),  
ШУБЕРТ-ЖИЛАВЕЦ, Манфред (DE),  
ХЕЛЬМШТЕДЛЕР, Моритц (DE)**(54) **ДВОЙНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ ФАРНЕЗОИДНОГО X-РЕЦЕПТОРА И РАСТВОРИМОЙ  
ЭПОКСИДГИДРОЛАЗЫ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I:



(I),

где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  и  $R_4$  независимо выбраны из H, незамещенного, монозамещенного или полизамещенного  $C_1$ - $C_{18}$  алкила или гетероалкила, где указанный алкил является прямым, разветвленным или циклическим, незамещенным, монозамещенным или полизамещенным  $C_1$ - $C_{18}$  алкенилом или гетероалкенилом, при этом указанный алкенил является прямым, разветвленным или циклическим, незамещенным, монозамещенным или полизамещенным арилом или гетероарилом, незамещенной, монозамещенной или полизамещенной бензильной группой, ацильной группой, такой как формильная,

ацетильная, трихлорацетильная, фумарильная, малеильная, сукцинильная, бензоильная или ацильная группы, гетероатом-замещенная или арил-замещенная, сахар или другая ацеталь и сульфонильная группа, и/или  $R_2$ ,  $R_3$  и/или  $R_4$  образуют вместе незамещенное, монозамещенное или полизамещенное кольцо, предпочтительно ароматическое кольцо;

$Z$  является  $C$  с или без какого-либо замещения;

или изомер, пролекарство или его производное, или фармацевтически приемлемая соль, или сольват этих соединений.

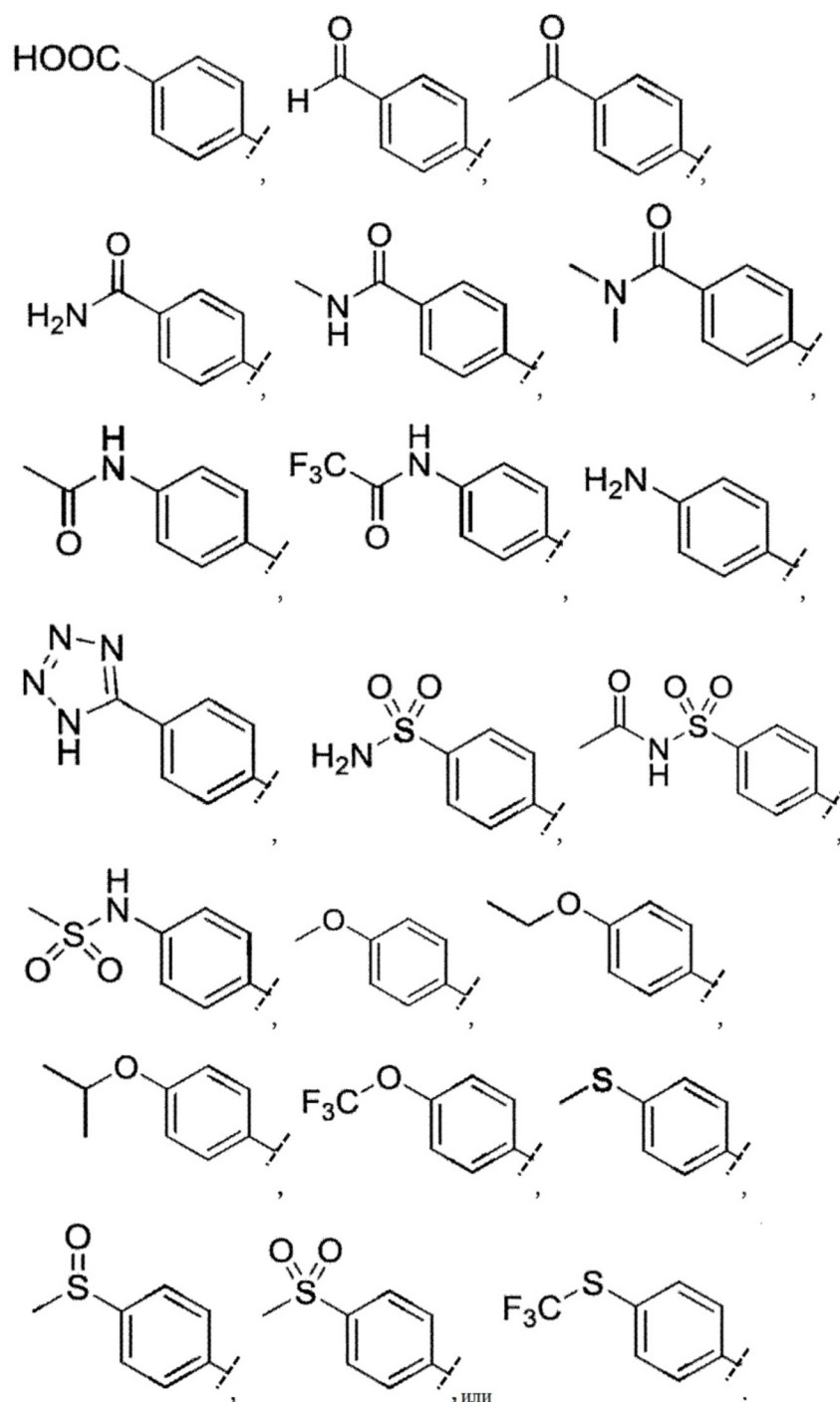
2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что  $R_2$  является  $C_1$ - $C_{10}$ -алкилом, предпочтительно, разветвленным алкилом, более предпочтительно  $-C(CH_3)_3$ , предпочтительно,  $R_3$  является  $H$ ,  $-OH$  или  $-OMe$  и, предпочтительно,  $R_4$  является  $H$ ,  $-OH$  или  $-OMe$ .

3. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что  $R_1$  является моно- или полизамещенным арилом.

4. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что  $R_1$  выбран из любой из следующих групп:

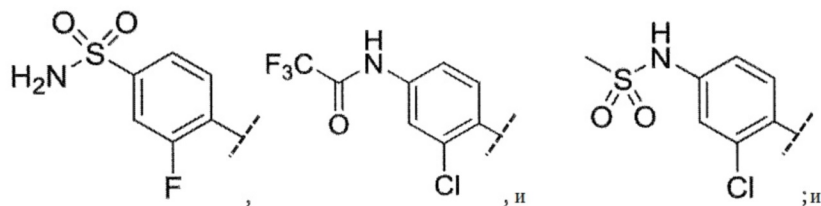
RU 2019143106 A

RU 2019143106 A



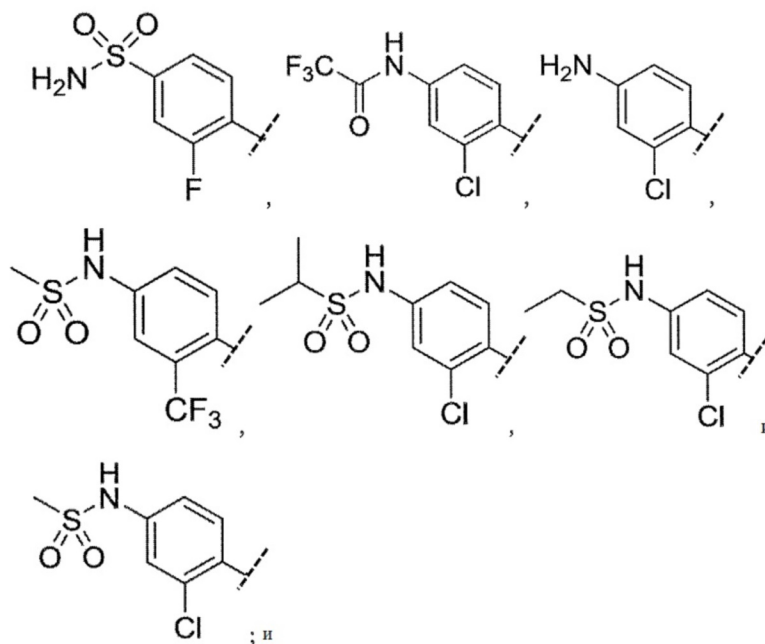
5. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что  $R_1$  выбран из группы, состоящей из:

5. The compound according to any of claims 1 to 3, wherein  $R_1$  is selected from the group consisting of:

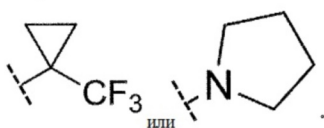


wherein Z is C,  $R_2$  is  $-C(CH_3)_3$ , and  $R_3$  is H.

6. The compound according to any of claims 1 to 3, wherein  $R_1$  is selected from the group consisting of:



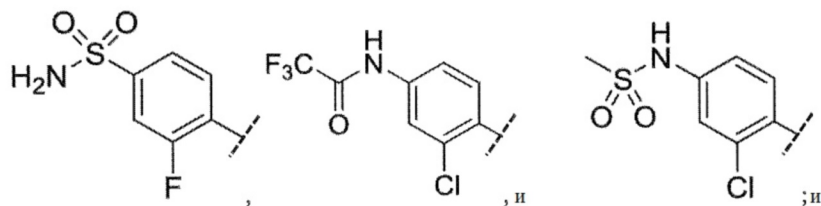
wherein Z is C,  $R_3$  is H or OH, and  $R_4$  is H or OH, in particular  $R_3$  and  $R_4$  are not both OH; and wherein  $R_2$  is selected from  $-C(CH_3)_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ , or the  $R_2$  is any of the following structures:



Z является C,  $R_2$  является  $-C(CH_3)_3$  и  $R_3$  является H.

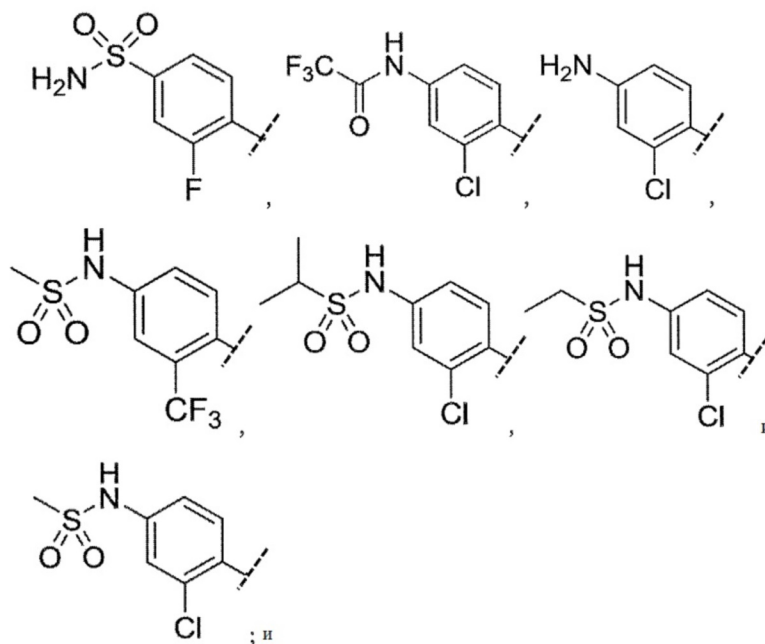
6. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что  $R_1$  выбран из группы, состоящей из:

5. The compound according to any of claims 1 to 3, wherein  $R_1$  is selected from the group consisting of:

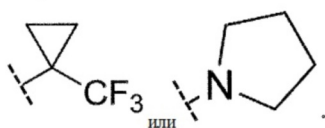


wherein Z is C,  $R_2$  is  $-C(CH_3)_3$ , and  $R_3$  is H.

6. The compound according to any of claims 1 to 3, wherein  $R_1$  is selected from the group consisting of:

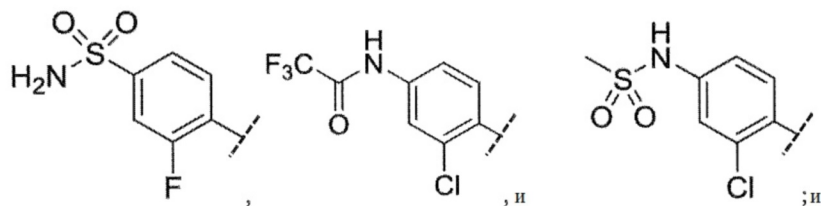


wherein Z is C,  $R_3$  is H or OH, and  $R_4$  is H or OH, in particular  $R_3$  and  $R_4$  are not both OH; and wherein  $R_2$  is selected from  $-C(CH_3)_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ , or the  $R_2$  is any of the following structures:



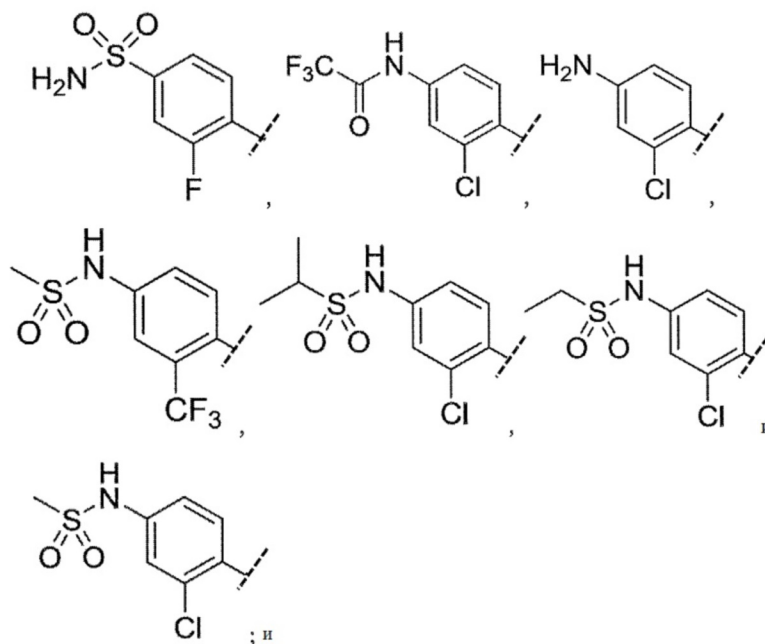
где Z является C,  $R_3$  является H или OH и  $R_4$  является H или OH, в частности,  $R_3$  и  $R_4$  не одновременно являются OH; и отличающееся тем, что  $R_2$  выбран из  $-C(CH_3)_3$ ,  $-N(CH_3)_2$  или  $R_2$  является любой из следующих структур:

5. The compound according to any of claims 1 to 3, wherein  $R_1$  is selected from the group consisting of:

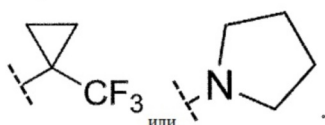


wherein Z is C,  $R_2$  is  $-C(CH_3)_3$ , and  $R_3$  is H.

6. The compound according to any of claims 1 to 3, wherein  $R_1$  is selected from the group consisting of:



wherein Z is C,  $R_3$  is H or OH, and  $R_4$  is H or OH, in particular  $R_3$  and  $R_4$  are not both OH; and wherein  $R_2$  is selected from  $-C(CH_3)_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ , or the  $R_2$  is any of the following structures:



7. Соединение по любому из пп. 1-6, которое является агонистом фарнезоидного X-рецептора (FXR) и ингибитором растворимой эпоксидгидролазы (sEH).

8. Соединение по любому из пп. 1-7 для применения при лечении заболевания.

9. Соединение по п. 8, отличающееся тем, что заболевание является нарушением, связанным с FXR и sEH.

10. Соединение по п. 8, отличающееся тем, что заболевание является нарушением

обмена веществ, предпочтительно нарушением обмена веществ, вызванным или связанным с диетой с высоким содержанием жиров.

11. Соединение по любому из пп. 8-10, отличающееся тем, что заболевание является заболеванием печени, таким как неалкогольная жировая болезнь печени или неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).

12. Способ получения соединения по любому из пп.1-7.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-6, вместе с фармацевтически приемлемым носителем и/или наполнителем.

14. Способ сопутствующей модуляции FXR и sEH, содержащий стадию введения субъекту соединения по любому из пп.1-7, или фармацевтической композиции по п. 13.

15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что субъект страдает заболеванием, предпочтительно метаболическим заболеванием.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что является способом лечения заболевания субъекта путем введения указанного соединения субъекту.

17. Способ по п. 14, отличающийся тем, что модуляция является активацией FXR и ингибированием sEH.

18. Способ по любому из пп. 14-17, отличающийся тем, что введение содержит введение субъекту терапевтически эффективного количества.

19. Способ лечения заболевания у субъекта, содержащий стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-7, или фармацевтической композиции по п.13.

20. Способ по любому из пп. 14-19, отличающийся тем, что субъектом является млекопитающее, предпочтительно мышь, крыса, осел, лошадь, кошка, собака, морская свинка, обезьяна, человекоподобная обезьяна или предпочтительно пациент является человеком.

21. Способ по любому из пп. 16-20, отличающийся тем, что заболевание является нарушением обмена веществ, предпочтительно нарушением обмена веществ, вызванным или связанным с диетой с высоким содержанием жиров.

22. Способ по любому из пп. 16-21, отличающийся тем, что заболевание является заболеванием печени, таким как неалкогольная жировая болезнь печени или неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).

RU 2019143106 A

RU 2019143106 A