



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: 2004137094/04, 17.06.2003

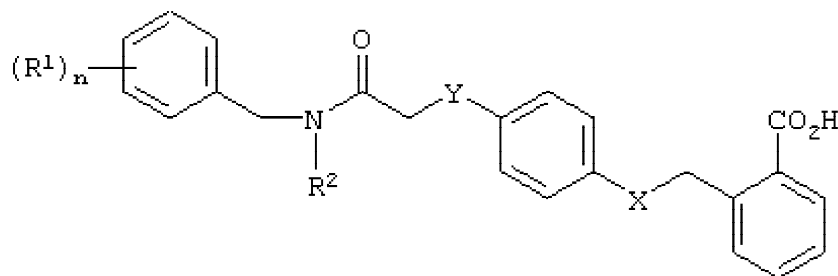
(30) Приоритет: 20.06.2002 SE 0201935-4
20.12.2002 SE 0203826-3

(43) Дата публикации заявки: 10.08.2005 Бюл. № 22

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 20.01.2005(86) Заявка РСТ:
GB 03/02584 (17.06.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/000790 (31.12.2003)Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ",
пат.пов. А.В.Поликарпову(71) Заявитель(и):
АстраЗенека АБ (SE)(72) Автор(ы):
ЛИ Ланна (SE)(74) Патентный поверенный:
Поликарпов Александр Викторович(54) **ОРТО-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

Формула изобретения

1. Соединение формулы I



I

где n равно 0, 1 или 2, и R¹ представляет собой галогено, группу C₁₋₄алкил, которая возможно замещена одним или более чем одним фторо, группу C₁₋₄алкокси, которая возможно замещена одним или более чем одним фторо, и где, когда n равно 2, заместители R¹ могут быть одинаковыми или разными;

R² представляет собой группу C₂₋₈алкил, которая возможно прервана кислородом;

Y отсутствует или представляет собой метилен; и

X представляет собой O или S;

и его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства.

2. Соединение по п.1, в котором X представляет собой O.

3. Соединение по п.1, в котором X представляет собой S.

4. Соединение по любому из пп.1-3, в котором Y представляет собой метилен.
5. Соединение по любому из пп.1, 2 или 3, в котором Y отсутствует.
6. Соединение по п.1, в котором R¹ представляет собой галогено, группу C₁₋₄алкил или группу C₁₋₄алкокси, и n равно 0, 1 или 2.
7. Соединение по п.1, в котором R¹ представляет собой фторо, метокси или изопропил, когда n равно 1 или 2.
8. Соединение по п.1, в котором n равно 0.
9. Соединение по п.1, в котором R² представляет собой группу C₅₋₇алкил.
10. Соединение, выбранное из:
- 2-[(4-{3-[бензил(гексил)амино]-3-оксопропил}феноксид)метил]бензойной кислоты;
- 2-[(4-{2-[(2,4-дифторбензил)(гептил)амино]-2-оксоэтил}фенил)тио]метил]-бензойной кислоты;
- 2-[(4-{2-[бензил(гексил)амино]-2-оксоэтил}феноксид)метил]бензойной кислоты;
- 2-[(4-{2-[(2,4-дифторбензил)(гептил)амино]-2-оксоэтил}феноксид)метил]-бензойной кислоты;
- 2-[(4-{3-[(2,4-дифторбензил)(гептил)амино]-3-оксопропил}феноксид)метил]-бензойной кислоты;
- 2-[(4-{3-[(2,4-дифторбензил)(гептил)амино]-3-оксопропил}фенил)тио]-метил]бензойной кислоты;
- 2-[(4-{3-[бутил(2,3-диметоксибензил)амино]-3-оксопропил}феноксид)-метил]бензойной кислоты;
- 2-[(4-{3-[(2,3-диметоксибензил)(гептил)амино]-3-оксопропил}феноксид)-метил]бензойной кислоты;
- 2-[(4-{3-[(3-этоксипропил)(4-изопропилбензил)амино]-3-оксопропил}-феноксид)метил]бензойной кислоты;
- 2-[(4-{3-[(2,4-дифторбензил)(пропил)амино]-3-оксопропил}феноксид)-метил]бензойной кислоты;
- 2-[(4-{2-[этил(2-фторбензил)амино]-2-оксоэтил}феноксид)метил]бензойной кислоты;
- 2-[(4-{3-[этил(2-фторбензил)амино]-3-оксопропил}феноксид)метил]-бензойной кислоты;
- 2-[(4-{2-[этил[4-(трифторметил)бензил]амино]-2-оксоэтил}фенил)тио]-метил]бензойной кислоты;
- 2-[(3-{2-[(2,4-дифторбензил)(гептил)амино]-2-оксоэтил}фенил)тио]метил]-бензойной кислоты; и
- 2-[(4-{2-[(4-хлорбензил)(этил)амино]-2-оксоэтил}фенил)тио]метил]-бензойной кислоты; и их фармацевтически приемлемых солей.
11. Соединение по п.2, выбранное из:
- 2-[(4-{3-[бензил(гексил)амино]-3-оксопропил}феноксид)метил]бензойной кислоты;
- 2-[(4-{2-[бензил(гексил)амино]-2-оксоэтил}феноксид)метил]бензойной кислоты;
- 2-[(4-{2-[(2,4-дифторбензил)(гептил)амино]-2-оксоэтил}феноксид)метил]-бензойной кислоты;
- 2-[(4-{3-[(2,4-дифторбензил)(гептил)амино]-3-оксопропил}феноксид)метил]-бензойной кислоты;
- 2-[(4-{3-[бутил(2,3-диметоксибензил)амино]-3-оксопропил}феноксид)-метил]бензойной кислоты;
- 2-[(4-{3-[(2,3-диметоксибензил)(гептил)амино]-3-оксопропил}феноксид)-метил]бензойной кислоты;
- 2-[(4-{3-[(3-этоксипропил)(4-изопропилбензил)амино]-3-оксопропил}-феноксид)метил]бензойной кислоты;
- 2-[(4-{3-[(2,4-дифторбензил)(пропил)амино]-3-оксопропил}феноксид)метил]бензойной кислоты;
- 2-[(4-{2-[этил(2-фторбензил)амино]-2-оксоэтил}феноксид)метил]бензойной кислоты;
- 2-[(4-{3-[этил(2-фторбензил)амино]-3-оксопропил}феноксид)метил]-бензойной кислоты; и их фармацевтически приемлемых солей.
12. Соединение по п.3, выбранное из:

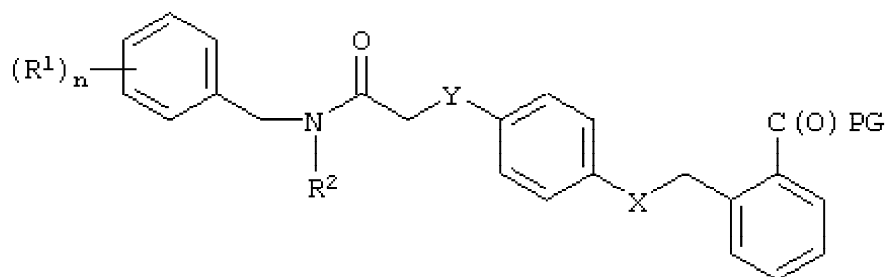
2-[[4-{2-[(2,4-дифторбензил)(гептил)амино]-2-оксоэтил}фенил]тио]метил}-бензойной кислоты;
 2-[[4-{3-[(2,4-дифторбензил)(гептил)амино]-3-оксопропил}фенил]тио]-метил}бензойной кислоты;
 2-[[4-{2-{этил[4-(трифторметил)бензил]амино}-2-оксоэтил}фенил]тио]-метил}бензойной кислоты;
 2-[[3-{2-[(2,4-дифторбензил)(гептил)амино]-2-оксоэтил}фенил]тио]метил}-бензойной кислоты; и
 2-[[4-{2-[(4-хлорбензил)(этил)амино]-2-оксоэтил}фенил]тио]метил}-бензойной кислоты; и их фармацевтически приемлемых солей.

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

14. Способ лечения или предупреждения инсулинорезистентности, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп.1-12.

15. Применение соединения по любому из пп.1-12 в производстве лекарства для лечения инсулинорезистентности.

16. Способ получения соединения формулы I, при котором соединение формулы II



II

в котором R^1 , R^2 , X и Y являются такими, как определено выше, а PG представляет собой защитную группу для карбоксильной гидроксигруппы, подвергают взаимодействию с агентом снятия защиты.

17. Соединение формулы II, как оно определено в п.16.

18. Комбинированная терапия, включающая соединение по любому из пп.1-12 в комбинации с другим терапевтическим агентом, который является полезным для лечения расстройств, ассоциированных с развитием и прогрессированием атеросклероза, гипертензии, гиперлипидемий, дислипидемий, диабета и ожирения.