РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2012 136 473** (13) **A**

(51) МПК
C07D 231/20 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2012136473/04, 26.01.2011**

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
26.01.2010 EP 10305080.3

(43) Дата публикации заявки: **10.03.2014** Бюл. № **7**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **27.08.2012**

(86) Заявка PCT:
EP 2011/051038 (26.01.2011)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2011/092187 (04.08.2011)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

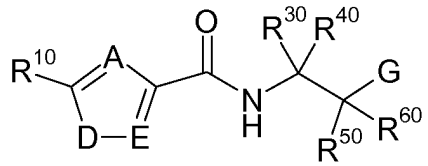
(71) Заявитель(и):
САНОФИ (FR)

(72) Автор(ы):
РУФ Свен (DE),
ПЕРНЕРШТОРФЕР Йозеф (DE),
САДОВСКИ Торстен (DE),
ХОРСТИК Георг (DE),
ШРОЙДЕР Херман (DE),
БУНИНГ Кристиан (DE),
ОЛЬПП Томас (DE),
ШАЙПЕР Бодо (DE),
ВИРТ Клаус (DE)

(54) КИСЛОРОДЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 3-ГЕТЕРОАРОИЛАМИНОПРОПИОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I в любой из его стереоизомерных форм или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, или его физиологически приемлемая соль, или физиологически приемлемый сольват любого из них:



I'

где

A выбирают из группы, состоящей из $C(R^1)$ и N;

D выбирают из группы, состоящей из $N(R^2)$, O и S;

E выбирают из группы, состоящей из $C(R^3)$ и N;

G выбирают из группы, состоящей из R^{71}-O-C(O)-, R^{72}-$N(R^{73})$-C(O)-, NC- и тетразол-5-ила;

R^1 выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, $(C_1$-$C_6)$-алкила, Ar, HO-, $(C_1$-$C_6)$-алкил-O-, $(C_1$-$C_6)$-алкил-$S(O)_m$- и NC-;

RU 2012136473 A

RU 2012136473 A

R^2 выбирают из группы, состоящей из (C_1-C_7)-алкила, (C_3-C_7)-циклоалкил-C_sH_{2s}- и Ar-C_sH_{2s}-, где s выбран из группы 0, 1, 2 и 3;

R^3 выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, (C_1-C_6)-алкила, (C_1-C_6)-алкил-O-, (C_1-C_6)-алкил-$S(O)_m$- и NC-;

R^{10} выбирают из группы, состоящей из R^{11}-O-, R^{12}-$N(R^{13})$-C(O)-O- и Het^2-C(O)-O-;

R^{11} выбирают из группы, состоящей из водорода, R^{14}, (C_3-C_7)-циклоалкила, Ar и Het^3;

R^{12} и R^{13} независимо один от другого выбирают из группы, состоящей из водорода, R^{15} и Ar;

R^{14} представляет собой (C_1-C_{10})-алкил, который необязательно замещен одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, HO-, R^{16}-O-, оксо, (C_3-C_7)-циклоалкила, Ar, Het^1, Het^3, NC-, H_2N-C(O)-, (C_1-C_4)-алкил-NH-C(O)-, ди((C_1-C_4)-алкил)N-C(O)-, Het^1-C(O)-, (C_1-C_4)-алкил-C(O)-NH- и (C_1-C_4)-алкил-$S(O)_m$-;

R^{15} представляет собой (C_1-C_6)-алкил, который необязательно замещен одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, HO- и (C_1-C_6)-алкил-O-;

R^{16} представляет собой (C_1-C_6)-алкил, который необязательно замещен одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из HO-, (C_1-C_4)-алкил-O- и NC-;

R^{30} выбирают из группы, состоящей из R^{31}, (C_3-C_7)-циклоалкила, R^{32}-C_uH_{2u}- и Het^3-C_uH_{2u}-, где u равен целому числу 0, 1, 2 и 3;

R^{31} представляет собой (C_1-C_{10})-алкил, который необязательно замещен одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_3-C_7)-циклоалкила, HO-, (C_1-C_6)-алкил-O-, (C_1-C_6)-алкил-$S(O)_m$- и NC-;

R^{32} выбирают из группы, состоящей из фенила и ароматического 5- или 6-членного моноциклического гетероцикла, который включает один, два или три одинаковых или различных гетероатома в цикле, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и связывается через атом углерода в цикле, при этом фенил и гетероцикл являются необязательно замещенными одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_6)-алкила, (C_3-C_7)-циклоалкила, R^{33}, HO-, (C_1-C_6)-алкил-O-, R^{33}-O-, R^{33}-(C_1-C_4)-алкил-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, (C_1-C_6)-алкил-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$-, (C_1-C_4)-алкил-NH-$S(O)_2$-, ди((C_1-C_4)-алкил)N-$S(O)_2$-, H_2N-, (C_1-C_6)-алкил-NH-, ди((C_1-C_6)-алкил)N-, Het^1, (C_1-C_4)-алкил-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH-, (C_1-C_4)-алкил-$S(O)_2$-NH- и NC-;

R^{33} выбирают из группы, состоящей из фенила и ароматического 5-членного или 6-членного моноциклического гетероцикла, который включает один, два или три одинаковых или различных гетероатома в цикле, выбранных из группы, состоящей из

RU 2012136473 A

RU 2012136473 A

атомов азота, кислорода и серы, и связывается через атом углерода в цикле, при этом фенил и гетероцикл являются необязательно замещенными одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_6)-алкила, (C_3-C_7)-циклоалкила, HO-, (C_1-C_6)-алкил-O-, (C_1-C_6)-алкил-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$-, (C_1-C_4)-алкил-NH-$S(O)_2$-, ди((C_1-C_4)-алкил)N-$S(O)_2$- и NC-;

R^{40} выбирают из группы, состоящей из водорода и (C_1-C_4)-алкила;

или R^{30} и R^{40} вместе представляют собой $(CH_2)_x$, который необязательно замещен одним или несколькими одинаковыми или различными (C_1-C_4)-алкильными заместителями, при этом x равен целому числу 2, 3, 4 и 5;

R^{50} выбирают из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_6)-алкила, HO- и (C_1-C_6)-алкил-O-;

R^{60} выбирают из группы, состоящей из водорода и (C_1-C_6)-алкила;

или R^{50} и R^{60} вместе представляют собой $(CH_2)_y$, который необязательно замещен одним или несколькими одинаковыми или различными (C_1-C_4)-алкильными заместителями, при этом y равен целому числу 2, 3, 4 и 5;

R^{71} выбирают из группы, состоящей из водорода и (C_1-C_8)-алкила, который необязательно замещен одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из (C_1-C_6)-алкил-O- и (C_1-C_6)-алкил-C(O)-O-;

R^{72} выбирают из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_6)-алкила, (C_3-C_6)-циклоалкила, -CH_2-$(CH_2)_b$-(C_3-C_6)-циклоалкила, Het^4 и -$(CH_2)_b$-Het^4, где алкил или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, HO-, HOOC-, (C_1-C_6)-алкил-O- и (C_1-C_6)-алкил-C(O)-O-, NC-, N((C_1-C_4)-алкил)$_2$, и b равен 0, 1 или 2;

R^{73} выбирают из группы, состоящей из водорода и (C_1-C_6)-алкила;

или

R^{72} и R^{73} вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют насыщенный 4-…7-членный моноциклический гетероцикл, который необязательно содержит один дополнительный гетероатом в цикле, выбранный из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, который необязательно замещен одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_4)-алкила, HO- и (C_1-C_4)- алкил-O-;

Ar, независимо от каждой другой группы Ar, выбирают из группы, состоящей из фенила и ароматического 5-членного или 6-членного моноциклического гетероцикла, который включает один, два или три одинаковых или различных гетероатома в цикле, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и связывается через атом углерода в цикле, при этом фенил и гетероцикл являются необязательно замещенными одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_6)-алкила, (C_1-C_6)-алкил-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, (C_1-C_6)-алкил-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$- и NC-;

Het^1, независимо от каждой другой группы Het^1, представляет собой насыщенный

RU 2012136473 A

RU 2012136473 A

или ненасыщенный 4-…8-членный моноциклический гетероцикл, который включает атом азота в цикле, через который связывается Het^1, и необязательно один или два одинаковых или различных дополнительных гетероатома в цикле, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, который необязательно замещен одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_4)-алкила, HO-, (C_1-C_4)-алкил-O-, оксо и NC-;

Het^2 представляет собой насыщенный 4-…7-членный моноциклический гетероцикл, который включает атом азота в цикле, через который связывается Het^2, и необязательно один дополнительный гетероатом в цикле, выбранный из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, который необязательно замещен одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_4)-алкила, HO- и (C_1-C_4)-алкил-O-;

Het^3, независимо от каждой другой группы Het^3, представляет собой насыщенный 4-…7-членный моноциклический гетероцикл, который включает один или два одинаковых или различных гетероатома в цикле, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и который связывается через атом углерода в цикле, который необязательно замещен одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, (C_1-C_4)-алкила и оксо;

Het^4, независимо от каждой другой группы Het^4, представляет собой насыщенный или ненасыщенный 4-…8-членный моноциклический гетероцикл, который включает один-четыре гетероатома в цикле, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, который необязательно замещен одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_4)-алкила, HO-, (C_1-C_4)-алкил-O-, оксо и NC-;

m, независимо от каждого другого числа m, равен целому числу 0, 1 и 2;

при этом все циклоалкильные группы независимо друг от друга являются необязательно замещенными одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора и (C_1-C_4)-алкила;

при этом все алкильные группы, группы C_sH_{2s}, C_uH_{2u}, $(CH_2)_x$ и $(CH_2)_y$ независимо друг от друга и независимо от любых других заместителей являются необязательно замещенными одним или несколькими атомами фтора.

2. Соединение формулы I по п.1 в любой из его стереоизомерных форм или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, или его физиологически приемлемая соль, или физиологически приемлемый сольват любого из них, при этом E представляет собой N.

3. Соединение формулы I по п.1 в любой из его стереоизомерных форм или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, или его физиологически приемлемая соль, или физиологически приемлемый сольват любого из них, при этом D представляет собой $N(R^2)$.

4. Соединение формулы I по п.1 в любой из его стереоизомерных форм или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, или его физиологически приемлемая соль, или физиологически приемлемый сольват любого из них, при этом

A выбирают из группы, состоящей из $C(R^1)$ и N;

D представляет собой $N(R^2)$;

E представляет собой N;

R^1 выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена и (C_1-C_4)-алкила;

RU 2012136473 A

RU 2012136473 A

R^2 представляет собой Ar-C_sH_{2s}-, при этом s равен целому числу 0, 1 и 2.

5. Соединение формулы I по п.1 в любой из его стереоизомерных форм или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, или его физиологически приемлемая соль, или физиологически приемлемый сольват любого из них, при этом R^{10} представляет собой R^{11}-O-.

6. Соединение формулы I по п.1 в любой из его стереоизомерных форм или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, или его физиологически приемлемая соль или физиологически приемлемый сольват любого из них, при этом R^{30} представляет собой R^{32}-C_uH_{2u}-, при этом u равен целому числу 0 и 1.

7. Соединение формулы I по п.1 в любой из его стереоизомерных форм или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, или его физиологически приемлемая соль, или физиологически приемлемый сольват любого из них, при этом

G выбирают из группы, состоящей из R^{71}-O-C(O)- и R^{72}-N(R^{73})-C(O)-;

R^{30} представляет собой R^{32}-C_uH_{2u}-, при этом u равен целому числу 0 и 1;

R^{32} выбирают из группы, состоящей из фенила и ароматического 6-членного моноциклического гетероцикла, который включает один или два атома азота в качестве гетероатомов в цикле, при этом фенил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_6)-алкила, (C_3-C_7)-циклоалкила, R^{33}, (C_1-C_6)-алкил-O-, R^{33}-O-, R^{33}-(C_1-C_4)-алкил-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, (C_1-C_6)-алкил-$S(O)_m$-, (C_1-C_6)-алкил-NH-, ди((C_1-C_6)-алкил)N-, Het^1 и NC-;

R^{33} выбирают из группы, состоящей из фенила и пиридинила, которые необязательно замещены одним, двумя или тремя одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_4)-алкила, (C_1-C_4)-алкил-O-, (C_1-C_4)- алкил-$S(O)_m$- и NC-;

R^{40} представляет собой водород;

R^{50} представляет собой водород;

R^{60} представляет собой водород.

8. Соединение формулы I по п.1 в любой из его стереоизомерных форм или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении или его физиологически приемлемая соль или физиологически приемлемый сольват любого из них, при этом

A выбирают из группы, состоящей из C(R^1) и N;

D представляет собой N(R^2);

E выбирают из группы, состоящей из C(R^3) и N;

G выбирают из группы, состоящей из R^{71}-O-C(O)- и R^{72}-N(R^{73})-C(O)-;

R^1 выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, (C_1-C_6)-алкила, HO- и (C_1-C_6)-алкил-O-;

R^2 выбирают из группы, состоящей из (C_1-C_7)-алкила, (C_3-C_7)-циклоалкил-C_sH_{2s}- и Ar-C_sH_{2s}-, при этом s равен целому числу, выбранному из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3;

RU 2012136473 A

RU 2012136473 A

R^3 выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, (C_1-C_6)-алкила и (C_1-C_6)-алкил-O-;

R^{10} выбирают из группы, состоящей из R^{11}-O-, R^{12}-N(R^{13})-C(O)-O- и Het^2-C(O)-O-;

R^{11} выбирают из группы, состоящей из водорода, R^{14}, (C_3-C_7)-циклоалкила и Het^3;

R^{12} и R^{13} независимо один от другого выбирают из группы, состоящей из водорода, R^{15} и Ar;

R^{14} представляет собой (C_1-C_{10})-алкил, который необязательно замещен одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, HO-, R^{16}-O-, оксо, (C_3-C_7)-циклоалкила, Ar, Het^1, Het^3, NC-, H_2N-C(O)-, (C_1-C_4)-алкил-NH-C(O)-, ди((C_1-C_4)-алкил)N-C(O)- и Het^1-C(O)-;

R^{15} представляет собой (C_1-C_6)-алкил;

R^{16} представляет собой (C_1-C_6)-алкил, который необязательно замещен одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из HO- и (C_1-C_4)-алкил-O-;

R^{30} выбирают из группы, состоящей из (C_3-C_7)-циклоалкила, R^{32}-C_uH_{2u}- и Het^3-C_uH_{2u}-, при этом u равен целому числу 0, 1, 2 и 3;

R^{32} выбирают из группы, состоящей из фенила и ароматического 6-членного моноциклического гетероцикла, который включает один или два атома азота в качестве гетероатомов в цикле, при этом фенил и гетероцикл необязательно замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_6)-алкила, (C_3-C_7)-циклоалкила, R^{33}, HO-, (C_1-C_6)-алкил-O-, R^{33}-O-, R^{33}-(C_1-C_4)-алкил-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, (C_1-C_6)-алкил-S(O)$_m$-, ди((C_1-C_4)-алкил)N-S(O)$_2$-, H_2N-, ди((C_1-C_4)-алкил)N-, Het^1, (C_1-C_4)-алкил-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH- и NC-;

R^{33} выбирают из группы, состоящей из фенила и ароматического 6-членного моноциклического гетероцикла, который включает один или два атома азота в качестве гетероатомов в цикле, при этом фенил и гетероцикл необязательно замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_6)-алкила, (C_3-C_7)-циклоалкила, HO-, (C_1-C_6)-алкил-O-, (C_1-C_6)-алкил-S(O)$_m$-, H_2N-S(O)$_2$-, ди((C_1-C_4)-алкил)N-S(O)$_2$- и NC-;

R^{40} представляет собой водород;

R^{50} выбирают из группы, состоящей из водорода и HO-;

R^{60} представляет собой водород;

R^{71} выбирают из группы, состоящей из водорода и (C_1-C_8)-алкила, который необязательно замещен одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из (C_1-C_6)-алкил-O- и (C_1-C_6)-алкил-C(O)-O-;

R^{72} и R^{73} независимо один от другого выбирают из группы, состоящей из водорода и (C_1-C_4)-алкила;

RU 2012136473 A

RU 2012136473 A

Ar, независимо от каждой другой группы Ar, выбирают из группы, состоящей из фенила и ароматического 5-членного или 6-членного моноциклического гетероцикла, который включает один, два или три одинаковых или различных гетероатома в цикле, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и связывается через атом углерода в цикле, при этом фенил и гетероцикл необязательно замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $(C_1\text{-}C_6)$-алкила, $(C_1\text{-}C_6)$-алкил-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, $(C_1\text{-}C_6)$-алкил-$S(O)_m$- и NC-;

Het^1, независимо от каждой другой группы Het^1, представляет собой насыщенный или ненасыщенный 4-…8-членный моноциклический гетероцикл, который включает атом азота в цикле, через который связывается Het^1, и необязательно содержит один или два дополнительных одинаковых или различных гетероатома в цикле, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, который необязательно замещен одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $(C_1\text{-}C_4)$-алкила, HO-, $(C_1\text{-}C_4)$-алкил-O-, оксо и NC-;

Het^2 представляет собой насыщенный 4-…7-членный моноциклический гетероцикл, который включает атом азота в цикле, через который связывается Het^2, и необязательно содержит один дополнительный гетероатом в цикле, выбранный из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, который необязательно замещен одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $(C_1\text{-}C_4)$-алкила, HO- и $(C_1\text{-}C_4)$-алкил-O-;

Het^3, независимо от каждой другой группы Het^3, представляет собой насыщенный 4-…7-членный моноциклический гетероцикл, который включает один или два одинаковых или различных гетероатома в цикле, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и связывается через атом углерода в цикле, который необязательно замещен одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, $(C_1\text{-}C_4)$-алкила и оксо;

m, независимо от каждого другого числа m, представляет собой целое число 0, 1 и 2;

при этом все циклоалкильные группы, независимо одна от другой, необязательно замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора и $(C_1\text{-}C_4)$-алкила;

при этом все алкильные группы, группы C_sH_{2s}, C_uH_{2u}, $(CH_2)_x$ и $(CH_2)_y$, независимо одна от другой и независимо от любых других заместителей, необязательно замещены одним или несколькими заместителями атомами фтора.

9. Соединение формулы I по п.1 в любой из его стереоизомерных форм или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, или его физиологически приемлемая соль, или физиологически приемлемый сольват любого из них, при этом

A представляет собой $C(R^1)$;

D представляет собой $N(R^2)$;

E представляет собой N;

G выбирают из группы, состоящей из R^{71}-O-C(O)- и R^{72}-$N(R^{73})$-C(O)-;

R^1 выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена и $(C_1\text{-}C_4)$-алкила;

R^2 представляет собой Ar-C_sH_{2s}-, при этом s равен 0;

RU 2012136473 A

RU 2012136473 A

R^{10} представляет собой R^{11}-O-;

R^{11} выбирают из группы, состоящей из водорода и R^{14};

R^{14} представляет собой (C_1-C_{10})-алкил, который необязательно замещен одним, двумя или тремя одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из HO-, R^{16}-O-, оксо, (C_3-C_7)-циклоалкила, Ar, Het^1, ди((C_1-C_4)-алкил)N- и Het^1-C(O)-;

R^{16} представляет собой (C_1-C_6)-алкил, который необязательно замещен одним или двумя одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из HO- и (C_1-C_4)-алкил-O-;

R^{30} представляет собой R^{32}-C_uH_{2u}-, при этом u равен целому числу 0 и 1;

R^{32} выбирают из группы, состоящей из фенила и ароматического 6-членного моноциклического гетероцикла, который включает один или два атома азота в качестве гетероатомов в цикле, при этом фенил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_6)-алкила, (C_3-C_7)-циклоалкила, R^{33}, (C_1-C_6)-алкил-O-, R^{33}-O-, R^{33}-(C_1-C_4)-алкил-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, (C_1-C_6)-алкил-$S(O)_m$-, ди((C_1-C_4)-алкил)N-, Het^1 и NC-;

R^{33} выбирают из группы, состоящей из фенила и пиридинила, которые необязательно замещены одним, двумя или тремя одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_4)-алкила, (C_1-C_4)-алкил-O-, (C_1-C_4)-алкил-$S(O)_m$- и NC-;

R^{40} представляет собой водород;

R^{50} представляет собой водород;

R^{60} представляет собой водород;

R^{71} выбирают из группы, состоящей из водорода и (C_1-C_8)-алкила, который необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из (C_1-C_6)-алкил-O- и (C_1-C_6)-алкил-C(O)-O-;

R^{72} и R^{73} независимо один от другого выбирают из группы, состоящей из водорода и (C_1-C_2)-алкила;

Ar выбирают из группы, состоящей из фенила и ароматического 6-членного гетероцикла, который включает один или два атома азота в качестве гетероатомов в цикле, при этом фенил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_6)-алкила, (C_1-C_6)-алкил-O-, (C_1-C_6)-алкил-$S(O)_m$- и NC-;

Het^1, независимо от каждой другой группы Het^1, представляет собой насыщенный или ненасыщенный 4-…6-членный моноциклический гетероцикл, который включает атом азота в цикле, через который связывается Het^1, и необязательно один дополнительный гетероатом в цикле, выбранный из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, который необязательно замещен одним, двумя или тремя одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, (C_1-C_4)-алкила, HO- и оксо;

RU 2012136473 A

RU 2012136473 A

m, независимо от каждого другого числа m, представляет собой целое число, 0, 1 и 2;

при этом все циклоалкильные группы независимо одна от другой необязательно замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора и (C_1-C_4)-алкила;

при этом все алкильные группы, группы C_sH_{2s} и C_uH_{2u}, независимо одна от другой и независимо от любых других заместителей, необязательно замещены одним или несколькими заместителями атомами фтора.

10. Соединение формулы I по п.1 или его физиологически приемлемая соль, или физиологически приемлемый сольват любого их них, при этом соединение выбирают из группы, в которую входят

3-[(5-гидрокси-1-фенил-1H-пиразол-3-карбонил)амино]-3-(4-метоксифенил) пропионовая кислота,

3-(3-трет-бутоксифенил)-3-{[1-(2,5-диметилфенил)-5-гидрокси-1H-пиразол-3-карбонил] амино}пропионовая кислота,

(S)-3-{[1-(2-фторфенил)-5-метокси-1H-пиразол-3-карбонил]амино}-3-о-толилпропионовая кислота,

3-(3-фтор-2-метилфенил)-3-{[1-(4-фторфенил)-5-гидрокси-1H-пиразол-3-карбонил] амино}пропионовая кислота,

3-(2-хлор-5-фторфенил)-3-{[1-(4-фторфенил)-5-гидрокси-1H-пиразол-3-карбонил] амино}пропионовая кислота,

(S)-3-[(5-метокси-1-фенил-1H-пиразол-3-карбонил)амино]-3-о-толилпропионовая кислота,

3-[(5-гидрокси-1-фенил-1H-пиразол-3-карбонил)амино]-3-(2-метокси-5-трифторметилфенил)пропионовая кислота,

3-(2-фтор-4-метилфенил)-3-[(5-гидрокси-1-фенил-1H-пиразол-3-карбонил)амино] пропионовая кислота,

3-{[1-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-1H-пиразол-3-карбонил]амино}-3-(2'-фторбифенил-4-ил)пропионовая кислота,

3-[(5-метокси-1-фенил-1H-пиразол-3-карбонил)амино]-3-(4-пиридин-2-илфенил) пропионовая кислота,

3-{[1-(2-фторфенил)-5-гидрокси-1H-пиразол-3-карбонил]амино}-3-(4-метансульфонилфенил)пропионовая кислота,

(S)-3-{[5-гидрокси-1-(2-метансульфонилфенил)-1H-пиразол-3-карбонил]амино}-3-о-толилпропионовая кислота,

3-{[1-(2-фторфенил)-5-метокси-1H-пиразол-3-карбонил]амино}-3-(4-метокси-2-метилфенил)пропионовая кислота,

(S)-3-{[1-(2-фторфенил)-5-метокси-1H-пиразол-3-карбонил]амино}-3-(2-трифторметилфенил)пропионовая кислота,

3-(2,3-диметилфенил)-3-{[1-(2-фторфенил)-5-метокси-1H-пиразол-3-карбонил]амино} пропионовая кислота,

3-{[5-циклопропилметокси-1-(2-фторфенил)-1H-пиразол-3-карбонил]амино}-3-(3-фтор-2-метилфенил)пропионовая кислота,

(S)-3-{[5-циклопропилметокси-1-(2-фторфенил)-1H-пиразол-3-карбонил]амино}-3-м-толилпропионовая кислота,

(S)-3-{[1-(2-фторфенил)-5-((R)-2-гидрокси-3,3-диметилбутокси)-1H-пиразол-3-карбонил]амино}-3-о-толилпропионовая кислота,

(S)-3-{[1-(2-фторфенил)-5-((S)-2-гидрокси-3,3-диметилбутокси)-1H-пиразол-3-карбонил]амино}-3-о-толилпропионовая кислота,

(S)-3-{[5-(3,3-диметил-2-оксобутокси)-1-(2-фторфенил)-1H-пиразол-3-карбонил]

RU 2012136473 A

RU 2012136473 A

амино}-3-о-толилпропионовая кислота,

(S)-3-(2,4-дихлорфенил)-3-{[1-(2-фторфенил)-5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1Н-пиразол-3-карбонил]амино}пропионовая кислота,

(S)-3-{[5-(2-циклопропил-2-гидроксипропокси)-1-(2-фторфенил)-1Н-пиразол-3-карбонил]амино}-3-о-толилпропионовая кислота,

(S)-3-{[1-(2-фторфенил)-5-((R)-2-гидрокси-2,3,3-триметилбутокси)-1Н-пиразол-3-карбонил]амино}-3-о-толилпропионовая кислота,

(S)-3-{[1-(2-фторфенил)-5-((S)-2-гидрокси-2,3,3-триметилбутокси)-1Н-пиразол-3-карбонил]амино}-3-о-толилпропионовая кислота,

(S)-3-(2-хлорфенил)-3-{[1-(2-фторфенил)-5-((R)-2-гидрокси-2,3,3-триметилбутокси)-1Н-пиразол-3-карбонил]амино}пропионовая кислота,

(S)-3-(2-хлорфенил)-3-{[1-(2-фторфенил)-5-((S)-2-гидрокси-2,3,3-триметилбутокси)-1Н-пиразол-3-карбонил]амино}пропионовая кислота,

(S)-3-(2,4-дихлорфенил)-3-{[5-(2-этил-2-гидроксибутокси)-1-(2-фторфенил)-1Н-пиразол-3-карбонил]амино}пропионовая кислота,

(S)-3-{[1-(2-фторфенил)-5-((R)-2-гидрокси-2,3-диметилбутокси)-1Н-пиразол-3-карбонил]амино}-3-о-толилпропионовая кислота,

(S)-3-{[1-(2-фторфенил)-5-((S)-2-гидрокси-2,3-диметилбутокси)-1Н-пиразол-3-карбонил]амино}-3-о-толилпропионовая кислота,

(S)-3-(2-хлорфенил)-3-{[1-(2-фторфенил)-5-((R)-2-гидрокси-3,3-диметилбутокси)-1Н-пиразол-3-карбонил]амино}пропионовая кислота,

(S)-3-(2-хлорфенил)-3-{[1-(2-фторфенил)-5-((S)-2-гидрокси-3,3-диметилбутокси)-1Н-пиразол-3-карбонил]амино}пропионовая кислота,

(S)-3-{[1-(2-фторфенил)-5-((R)-2-гидрокси-2,3,3-триметилбутокси)-1Н-пиразол-3-карбонил]амино}-3-п-толилпропионовая кислота,

(S)-3-{[1-(2-фторфенил)-5-((S)-2-гидрокси-2,3,3-триметилбутокси)-1Н-пиразол-3-карбонил]амино}-3-п-толилпропионовая кислота,

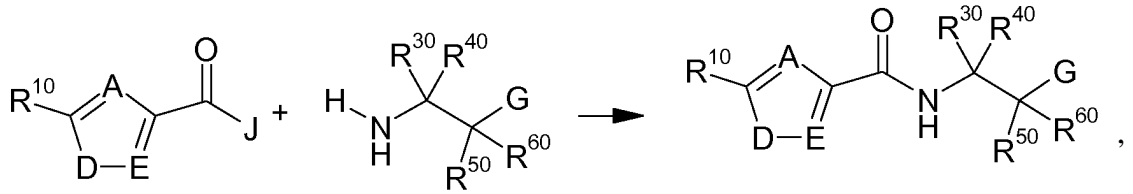
(S)-3-{[5-((R)-2-гидрокси-3,3-диметилбутокси)-1-фенил-1Н-пиразол-3-карбонил]амино}-3-фенилпропионовая кислота,

(S)-3-{[5-((S)-2-гидрокси-3,3-диметилбутокси)-1-фенил-1Н-пиразол-3-карбонил]амино}-3-фенилпропионовая кислота,

(S)-3-{[1-(2-хлорфенил)-5-((R)-2-гидрокси-3,3-диметилбутокси)-1Н-пиразол-3-карбонил]амино}-3-фенилпропионовая кислота и

(S)-3-{[1-(2-хлорфенил)-5-((S)-2-гидрокси-3,3-диметилбутокси)-1Н-пиразол-3-карбонил]амино}-3-фенилпропионовая кислота.

11. Способ получения соединения формулы I по любому из пп.1-10, или его физиологически приемлемой соли, или физиологически приемлемого сольвата любого из них, включающий взаимодействие соединения формулы II с соединением формулы III



II III I

где группы A, D, E, G, R^{10}, R^{30}, R^{40}, R^{50} и R^{60} в соединениях формул II и III имеют значения, установленные для соединений формулы I, и, кроме того, функциональные группы могут присутствовать в защищенной форме или в форме групп-

RU 2012136473 A

RU 2012136473 A

предшественников, и группа J в соединении формулы II представляет собой HO-, (C_1-C_4)-алкил-O- или галоген.

12. Соединение формулы I по любому из пп.1-10, или его физиологически приемлемая соль, или физиологически приемлемый сольват любого из них для применения в качестве фармацевтического средства.

13. Фармацевтическая композиция, включающая, по меньшей мере, одно соединение формулы I по любому из пп.1-10, или его физиологически приемлемую соль, или физиологически приемлемый сольват любого из них и фармацевтически приемлемый носитель.

14. Применение соединения формулы I по любому из пп.1-10, или его физиологически приемлемой соли, или физиологически приемлемого сольвата любого из них для получения лекарственного средства для лечения сердечной недостаточности, застойной сердечной недостаточности, кардиомиопатии, инфаркта миокарда, левожелудочковой дисфункции, кардиальной гипертрофии, пороков клапанов сердца, гипертензии, атеросклероза, периферической артериальной окклюзивной болезни, рестеноза, расстройств сосудистой проницаемости, лечения отеков, тромбоза, ревматоидного артрита, остеоартрита, почечной недостаточности, муковисцидоза, хронического бронхита, хронической обструктивной болезни легких, астмы, иммунологических заболеваний, диабетических осложнений, фиброзов, боли, ишемии или реперфузионного повреждения или нейродегенеративных заболеваний, или для кардиозащиты или защиты почек, или в качестве диуретика (автономное лечение или в комбинации с признанными диуретиками).

RU 2012136473 A

RU 2012136473 A