



(51) МПК
C07C 323/56 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: 2004117776/04, 18.12.2002

(30) Приоритет: 19.12.2001 SE 0104333-0

(43) Дата публикации заявки: 10.01.2006 Бюл. № 01

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 19.07.2004

(86) Заявка РСТ:
GB 02/05743 (18.12.2002)

(87) Публикация РСТ:
WO 03/051826 (26.06.2003)

Адрес для переписки:
 191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ",
 пат.пов. А.В.Поликарпову

(71) Заявитель(и):
АстраЗенека АБ (SE)

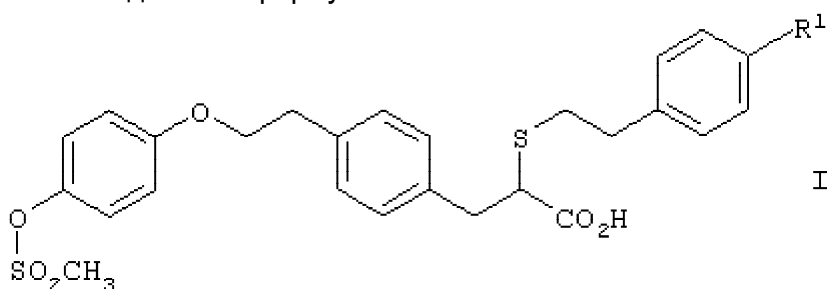
(72) Автор(ы):
**АЛЬСТЕРМАРК ЛИНДСТЕДТ Эва-Лотте (SE),
 БОЙЕ Анна Мария Персдоттер (SE),
 ХОЛЬМ Патрик (SE)**

(74) Патентный поверенный:
Поликарпов Александр Викторович

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ 3-ФЕНИЛ-2-АРИЛАЛКИЛТИОПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ СЕЛЕКТИВНЫХ АНТАГОНИСТОВ РРАР-АЛЬФА**

Формула изобретения

1. Соединение формулы I



где R¹ представляет собой хлоро, фторо или гидроксигруппы, а также его оптические изомеры и рацематы, а также его фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, сольваты и кристаллические формы.

2. Соединение, выбранное из

2-[[2-(4-хлорфенил)этил]тио]-3-[4-(2-{4-[(метилсульфонил)окси]-фенокси}этил)фенил]пропановой кислоты;

2-[[2-(4-гидроксифенил)этил]тио]-3-[4-(2-{4-[(метилсульфонил)окси]-фенокси}этил)фенил]пропановой кислоты; и

2-[[2-(4-фторфенил)этил]тио]-3-[4-(2-{4-[(метилсульфонил)окси]-фенокси}этил)фенил]пропановой кислоты;

и его фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, сольваты и кристаллические формы.

3. Соединение (-)-2-[[2-(4-хлорфенил)этил]тио]-3-[4-(2-{4-[(метилсульфонил)окси]-фенокси}этил)фенил]пропановая кислота.

4. Соединение (-)-2-[[2-(4-гидроксифенил)этил]тио]-3-[4-(2-{4-[(метилсульфонил)окси]-фенокси}этил)фенил]пропановая кислота.

5. (R)-энантиомер или (S)-энантиомер 2-[[2-(4-фторфенил)этил]тио]-3-[4-(2-{4-[(метилсульфонил)окси]-фенокси}этил)фенил]пропановой кислоты.

6. Фармацевтический препарат, содержащий соединение по любому из пп.1-5 в смеси с фармацевтически приемлемыми адъювантами, разбавителями и/или носителями.

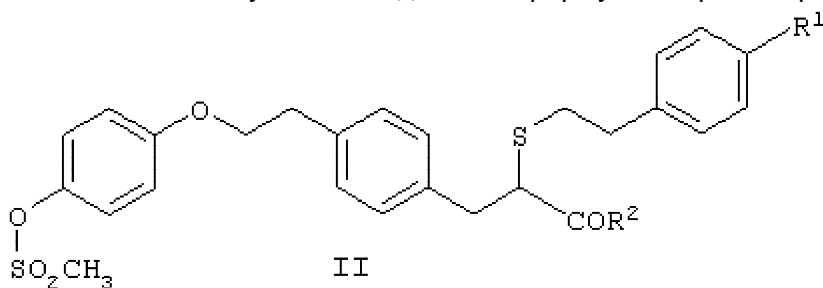
7. Фармацевтический препарат, содержащий соединение по любому из пп.1-5 в смеси с фармацевтически приемлемыми адъювантами, разбавителями и/или носителями.

8. Способ лечения или предупреждения липидных расстройств (дислипидемии), связанных или не связанных с инсулинорезистентностью, при котором млекопитающему, нуждающемуся в этом, вводят соединение по любому из пп.1-5.

9. Применение соединения по любому из пп.1-5 в изготовлении лекарственного средства для лечения липидных расстройств (дислипидемии), связанных или не связанных с инсулинорезистентностью.

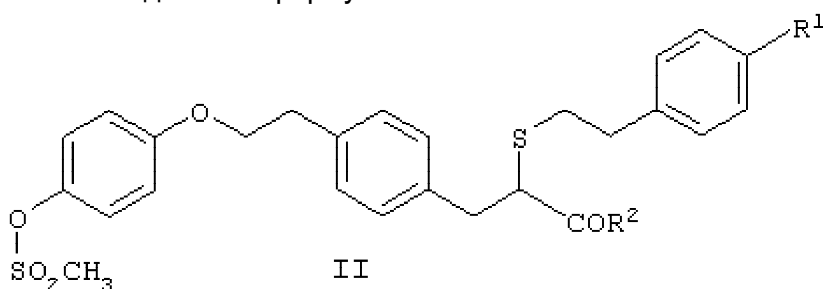
10. Способ лечения или предупреждения диабета типа 2, при котором млекопитающему, нуждающемуся в этом, вводят эффективное количество соединения формулы I по любому из пп.1-5.

11. Способ получения соединений формулы I, при котором соединение формулы II



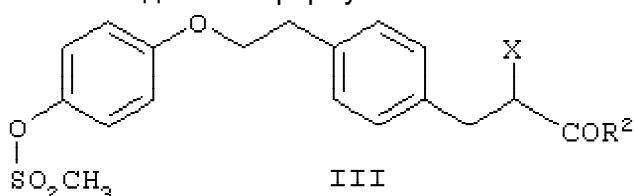
где R¹ является таким, как определено ранее, а R² представляет собой защитную группу для карбоксильной гидроксигруппы, подвергают взаимодействию с реагентом для удаления защиты.

12. Соединение формулы II



где R¹ является таким, как описано ранее, а R² представляет собой защитную группу для карбоксильной гидроксигруппы.

13. Соединение формулы III



где R² является таким, как определено ранее, а X представляет собой уходящую группу.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-5, объединенное с другим терапевтическим агентом, который полезен при лечении расстройств, связанных с развитием и прогрессированием атеросклероза, таких как гипертензия, гиперлипидемии, дислипидемии, диабет и ожирение.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-5, объединенное с другим PPAR (рецептор, активируемый пероксисомальным пролифератором, peroxisome proliferator activated receptor) модулирующим агентом.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-5, объединенное с агентом, понижающим уровень холестерина.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-5, объединенное с ингибитором HMG-CoA редуктазы (3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А редуктазы).

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-5, объединенное с аторвастатином или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, кристаллической формой или пролекарством.

19. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-5, объединенное с розувастатином или его фармацевтически приемлемой солью.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-5, объединенное с IBAT ингибитором (ингибитором транспортной системы желчных кислот подвздошной кишки).

21. Фармацевтическая композиция по п.20, где IBAT ингибитор 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;

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

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

1,1-диоксо-3-бутил-3-этил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-((R)- α -[N'-(2-карбоксиэтил)карбамоил]бензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепина;

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

1,1-диоксо-3-бутил-3-этил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-((R)- α -[N'-(5-карбокспентил)карбамоил]бензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепина;

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

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

1,1-диоксо-3-бутил-3-этил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-((R)- α -[N'-(R)-(2-гидрокси-1-карбоксиэтил)карбамоил]бензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепина;

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

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

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

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-карбокиспропил)карбамоил]-4-гидроксибензил}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-гидроксибензил)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-гидроксибензил}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.

RU 2004117776 A

RU 2004117776 A