РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 687 490**(13) **C2**

(51) МПК
C07C 259/06 (2006.01)
C07C 309/66 (2006.01)
C07C 317/22 (2006.01)
C07D 213/30 (2006.01)
C07D 213/68 (2006.01)
A61K 31/085 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C07C 259/06 *(2013.01);* ***C07C 309/66*** *(2013.01);* ***C07C 317/22*** *(2013.01);* ***C07D 213/30*** *(2013.01);* ***C07D 213/68*** *(2013.01);* ***A61K 31/085*** *(2013.01);* ***A61K 31/165*** *(2013.01);* ***A61K 31/44*** *(2013.01);* ***A61K 31/4402*** *(2013.01);* ***A61K 45/06*** *(2013.01)*

(21) (22) Заявка: **2016102080, 21.07.2014**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
21.07.2014

Дата регистрации:
14.05.2019

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
22.07.2013 US 61/856,850

(43) Дата публикации заявки: **28.08.2017** Бюл. № **25**

(45) Опубликовано: **14.05.2019** Бюл. № **14**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **24.02.2016**

(86) Заявка PCT:
US 2014/047411 (21.07.2014)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2015/013187 (29.01.2015)

Адрес для переписки:
119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, этаж 3, "Гоулингз Интернэшнл Инк.", Угрюмов Владислав Михайлович

(72) Автор(ы):
ТАНИС Стивен П. (US),
ЛАРСЕН Скотт Д. (US),
АРТМАН Джеральд Д. III (US),
ПАРКЕР Тимоти (US)

(73) Патентообладатель(и):
МЕТАБОЛИК СОЛЮШИНС ДЕВЕЛОПМЕНТ КО., ЭлЭлСи (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 99/62871 A1, 09.12.1999. EP 0903343 A1, 24.03.1999. WO 2012/177956 A1, 27.12.2012. RU 2316537 C2, 10.02.2008.**

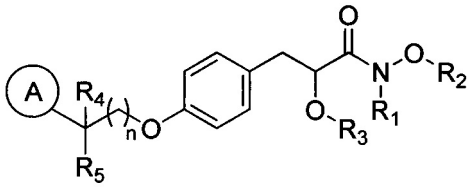
(54) PPAR-ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(57) Реферат:

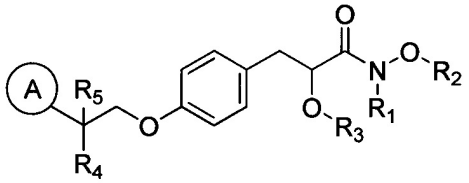
Изобретение относится к соединениям Формул I-III или их фармацевтически приемлемым солям, которые могут найти применение при лечении метаболически опосредованных нарушений. В Формуле I каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из -H или $-C_{1-6}$ алкила; R_3 обозначает $-C_{1-6}$ алкил; каждый из R_4 и R_5 независимо выбран из -H, -OH или R_4 и R_5 совместно образуют оксогруппу; цикл A обозначает 5-8-членный полностью ненасыщенный цикл, содержащий 0-3 атома N, при этом цикл A необязательно замещен 1-3 заместителями R_6; каждый R_6 независимо

RU 2687490 C2
RU 2687490 C2

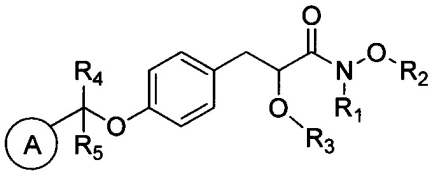
обозначает галоген, -H или -OR_7; каждый R_7 независимо обозначает -C_{1-6} алкил и n обозначает 0 или 1. В Формуле II каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из -H или -C_{1-6} алкила; R_3 обозначает -C_{1-6} алкил; каждый из R_4 и R_5 независимо выбран из -H, -OH или R_4 и R_5 совместно образуют оксогруппу; цикл (кольцо) A обозначает 5-8-членный полностью ненасыщенный цикл, содержащий 0-3 атома N, при этом цикл A необязательно замещен 1-3 заместителями R_6; каждый R_6 независимо обозначает галоген, -H или -OR_7 и каждый R_7 обозначает -C_{1-6} алкил. В Формуле III каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из -H или -C_{1-6} алкила; R_3 обозначает -C_{1-6} алкил; каждый из R_4 и R_5 выбран из -H; цикл A обозначает 5-8-членный полностью ненасыщенный цикл, содержащий 1-3 атома N; каждый R_6 независимо обозначает галоген, -H или -OR_7 и каждый R_7 обозначает -C_{1-6} алкил. Изобретение относится также к фармацевтической композиции, содержащей указанные соединения, и способу задержки начала, уменьшения симптомов или лечения метаболически опосредованного нарушения с их использованием. 6 н. и 42 з.п. ф-лы, 2 табл., 31 пр.



I



II



III

RU 2687490 C2

RU 2687490 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 687 490**(13) **C2**

(51) Int. Cl.
C07C 259/06 (2006.01)
C07C 309/66 (2006.01)
C07C 317/22 (2006.01)
C07D 213/30 (2006.01)
C07D 213/68 (2006.01)
A61K 31/085 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
C07C 259/06 *(2013.01);* ***C07C 309/66*** *(2013.01);* ***C07C 317/22*** *(2013.01);* ***C07D 213/30*** *(2013.01);* ***C07D 213/68*** *(2013.01);* ***A61K 31/085*** *(2013.01);* ***A61K 31/165*** *(2013.01);* ***A61K 31/44*** *(2013.01);* ***A61K 31/4402*** *(2013.01);* ***A61K 45/06*** *(2013.01)*

(21) (22) Application: **2016102080, 21.07.2014**

(24) Effective date for property rights:
21.07.2014

Registration date:
14.05.2019

Priority:
(30) Convention priority:
22.07.2013 US 61/856,850

(43) Application published: **28.08.2017** Bull. № **25**

(45) Date of publication: **14.05.2019** Bull. № **14**

(85) Commencement of national phase: **24.02.2016**

(86) PCT application:
US 2014/047411 (21.07.2014)

(87) PCT publication:
WO 2015/013187 (29.01.2015)

Mail address:
119019, Moskva, Gogolevskij b-r, 11, etazh 3, "Goulingz Interneshnl Ink.", Ugryumov Vladislav Mikhajlovich

(72) Inventor(s):
TANIS Steven P. (US),
LARSEN Scott D. (US),
ARTMAN Gerald D. III (US),
PARKER Timothy (US)

(73) Proprietor(s):
METABOLIC SOLUTIONS DEVELOPMENT CO., LLC (US)

RU 2687490 C2

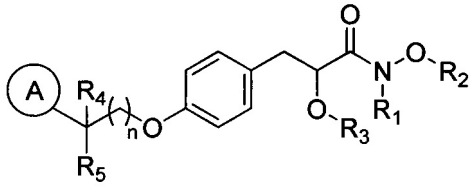
(54) PPAR-SUPPORTING COMPOUNDS FOR TREATING METABOLIC DISEASES

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

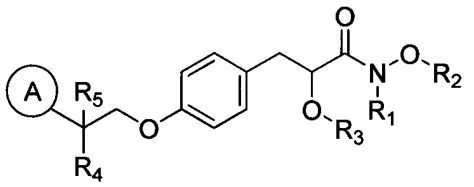
SUBSTANCE: invention refers to compounds of formula I-III or their pharmaceutically acceptable salts which can find application in treating metabolically mediated disorders. In Formula I, each of R_1 and R_2 is independently selected from -H or -C_{1-6} alkyl; R_3 is -C_{1-6} alkyl; each of R_4 and R_5 is independently selected from -H, -OH or R_4 and R_5 jointly form an oxo-group; cycle A denotes 5-8-member fully unsaturated cycle containing 0-3 N atoms, wherein cycle A is optionally substituted with 1-3 substituents R_6; each R_6 independently denotes halogen, -H or -OR_7; each R_7 independently denotes -C_{1-6} alkyl, and n denotes 0 or 1. In Formula II, each of R_1 and R_2 is independently selected from -H or -C_{1-6} alkyl; R_3 is -C_{1-6} alkyl; each of R_4 and R_5 is independently selected from -H, -OH or R_4 and R_5 jointly form an oxo-group; cycle (ring) A

denotes 5-8-member fully unsaturated cycle containing 0-3 N atoms, wherein cycle A is optionally substituted with 1-3 substituents R_6; each R_6 independently denotes halogen, -H or $-OR_7$ and each R_7 is $-C_{1-6}$ alkyl. In Formula III, each of R_1 and R_2 is independently selected from -H or $-C_{1-6}$ alkyl; R_3 is $-C_{1-6}$ alkyl; each of R_4 and R_5 is selected from -H; cycle A denotes 5-8-member fully unsaturated cycle containing 1-3 N atoms; each R_6 independently denotes halogen, -H or $-OR_7$ and each R_7 is $-C_{1-6}$ alkyl.



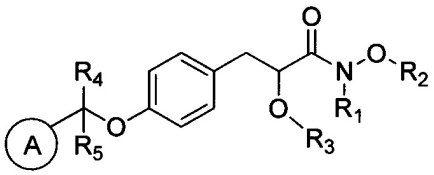
I

I



II

II



III.

III

EFFECT: invention also relates to a pharmaceutical composition containing said compounds, and a method for delaying onset, relieving symptoms or treating a metabolic disorder with use thereof.

48 cl, 2 tbl, 31 ex

RU 2687490 C2

RU 2687490 C2

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[0001] Данная Международная заявка PCT испрашивает приоритет предварительной заявки США №61/856,850, поданной 22 июля 2013 года. Этот документ вводится полностью в настоящее изобретение посредством отсылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] В настоящем изобретении предусматриваются гидроксаматы Формулы I и фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, для применения в терапии, уменьшения тяжести и/или предупреждения метаболически опосредованных нарушений (например, диабета, ожирения, дислипидемии и т.п.).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] В последние десятилетия ученые постулировали, что PPARγ представляет собой общепризнанный объект приложения действия инсулин-сенсибилизирующих соединений.

[0004] Рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPARs), являются членами суперсемейства ядерных гормональных рецепторов, которые представляют собой лиганд-активируемые факторы транскрипции, регулирующие экспрессию генов. PPARs причастны к аутоиммунным и другим заболеваниям, а именно, к сахарному диабету, сердечно-сосудистым и желудочно-кишечным заболеваниям и к болезни Альцгеймера.

[0005] PPARγ является основным регулятором дифференцировки адипоцитов и метаболизма липидов. PPARγ также обнаружен в клетках других типов, включая фибробласты, миоциты, клетки молочной железы, клетки-предшественники костного мозга человека и макрофаги/моноциты. Кроме того, PPARγ был обнаружен в макрофагах, ксантомных (пенистых) клетках в атеросклеротических бляшках.

[0006] Тиазолидиндионы, первоначально применявшиеся для лечения диабета типа 2, обычно проявляют высокую аффинность в качестве лигандов PPARγ. Данные, показывающие, что терапевтический эффект тиазолидиндионов может опосредоваться путем непосредственного взаимодействия с PPARγ, позволили установить, что PPARγ является основным регулятором гомеостаза глюкозы и липидов. Однако, соединения, которые вызывают активацию PPARγ, запускают также реабсорбцию натрия и другие нежелательные побочные эффекты.

[0007] Бурая жировая ткань (БЖТ, BAT) отвечает за холодовый или пищевой (диетиндуцированный) термогенез, который вносит значительный вклад в регуляцию температуры тела и расхода энергии. Physiol Rev. 2004; 84: 277-359. Литературные данные показывают, что BAT-термогенез зависит прежде всего от опосредованной β-адренорецепторами активации липолиза и последующего расщепления жирных кислот, что вызывает выделение тепла, зависящее от разобщающего белка 1 (UCP1), который разобщает митохондриальное окислительное фосфорилирование, рассеивая энергию градиента электрохимического потенциала в виде тепла вместо синтеза ATP (АТФ). Diabetes 2009; 58: 1526-1531. Обычные тиазолидиндионы, такие как пиоглитазон, могут повышать уровень дифференцировки BAT и увеличивать запасы BAT у млекопитающих. Biochemical Pharmacology 1996; 52: 639-701. Было показано однако, что многие тиазолидиндионы, изучаемые в клинических исследованиях, активируют PPARγ, что в конечном счете приводит к транскрипции генов, способствующих реабсорбции натрия, задержке жидкости и увеличению веса у пациентов. Guan, Y. et al., Nat. Med. (2005) 11: 861-866. Считается общепринятым, что этот PPARγ агонизм ответственен также за биологическую активность этих соединений, включая дифференцировку клеток BAT (адипоцитов). Petrovic et al., Am. J. Physiol. Endocrinol. Meta. (2008) 295: E287-E296.

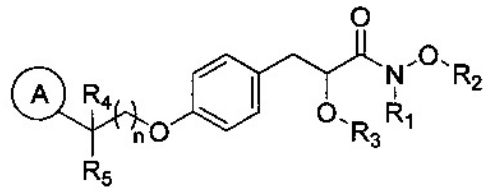
Последние исследования показывают, что эти запасы BAT обратно пропорциональны индексу массы тела, который является показателем ожирения. N. Engl. J. Med., 2009; 360: 1500-1508.

РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] Настоящее изобретение относится к соединениям, проявляющим пониженное связывание и/или пониженную активацию ядерного транскрипционного фактора PPARγ. Вопреки сведениям, приводимым в литературе, PPARγ-сберегающие соединения по настоящему изобретению способны стимулировать дифференцировку BAT и повышать количество белка UCP1.

[0009] Соединения по настоящему изобретению проявляют пониженное связывание и/или пониженную активацию ядерного транскрипционного фактора PPARγ, не повышают реабсорбцию натрия и применимы для терапии, уменьшения тяжести или задержки начала одного или более метаболических заболеваний (например, диабета, ожирения, дислипидемии или любого их сочетания). Соединения с пониженной PPARγ активностью преимущественно вызывают меньше побочных эффектов, чем соединения с повышенными уровнями PPARγ активности.

[0010] В одном аспекте настоящего изобретения предусматривается соединение Формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из -H, -C_{1-6} алкила, арила, 5-10-членного гетероарила, -C_{3-6} циклоалифатического радикала, 3-8-членного гетероциклоалифатического радикала, -CH_2-арила, -CH_2-5-10-членного гетероарила, -CH_2-C_{3-6} циклоалифатического радикала, -CH_2-3-8-членного гетероциклоалифатического радикала, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, -OH или фенила,

или R_1 и R_2 вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют необязательно замещенный 5-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, который включает атом N, атом O и до 1 дополнительного гетероатома, выбранного из N, O или S;

R_3 обозначает -C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из галогена, -OH или фенила;

каждый из R_4 и R_5 независимо выбран из -H, -OH, -NH_2, -NHC(O)R_7, -NHC(O)OR_7, -NHS(O)$_2$$R_7$, -C(O)$R_7$, -C(O)O$R_7$, -$CH_2OR_7$, -$CH_2$N($R_7$)$_2$, -$C_{1-6}$ алкила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена или -OH,

или R_4 и R_5 совместно образуют оксогруппу или =N-O-R_7;

цикл A обозначает 5-8-членный насыщенный, частично ненасыщенный или полностью ненасыщенный цикл, содержащий 0-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, при этом цикл A необязательно замещен 1-3 заместителями R_6;

каждый R_6 независимо обозначает галоген, -H, -CN, -OR_7, -NO_2, -C_{1-6} алкил, арил, 5-10-членный гетероарил, -$S(O)_2R_7$ или -$C(O)R_7$, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена или -OH;

каждый R_7 независимо обозначает -H, -C_{1-6} алкил, -C_{3-8} циклоалкил или фенил; и

n обозначает 0 или 1.

[0011] Согласно некоторым вариантам R_1 обозначает -H или -C_{1-6} алкил.

Например, R_1 обозначает -H, метил, этил, пропил или изопропил.

[0012] Согласно некоторым вариантам R_2 обозначает -H, -C_{1-6} алкил, арил, 5-10-членный гетероарил, -C_{3-6} циклоалифатический радикал или 3-8-членный гетероциклоалифатический радикал, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, -OH или фенила. Например, R_2 обозначает -H или -C_{1-6} алкил. В других примерах R_2 обозначает -H, метил, этил, пропил или изопропил.

[0013] Согласно некоторым вариантам R_1 и R_2 вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют необязательно замещенный 5-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, который включает атом N, атом O и до 1 дополнительного гетероатома, выбранного из N, O или S.

[0014] Согласно некоторым вариантам R_3 обозначает -C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из галогена, -OH или фенила. Например, R_3 обозначает метил или этил.

[0015] Согласно некоторым вариантам n обозначает 1. Например, n обозначает 1 и один из R_4 и R_5 обозначает H, а другой независимо выбран из -H или -OH, или R_4 и R_5 вместе образуют оксогруппу.

[0016] Согласно некоторым вариантам n обозначает 0. Например, n обозначает 0, а каждый из R_4 и R_5 обозначает -H.

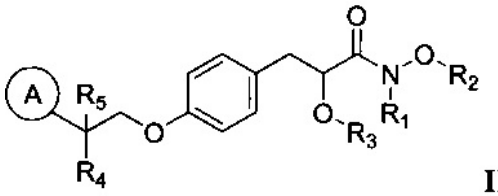
[0017] Согласно некоторым вариантам цикл A обозначает 6-членный насыщенный, частично ненасыщенный или полностью ненасыщенный цикл, содержащий 0-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 заместителями R_6. Например, цикл A обозначает фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R_6. В других примерах цикл A обозначает фенил необязательно замещенный галогеном, -OR_7 или -C_{1-6} алкилом.

[0018] Согласно некоторым вариантам цикл A обозначает пиримидинил или пиридинил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами R_6. Например, цикл A обозначает пиридин-2-ил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R_6. В других примерах цикл A обозначает пиридин-2-ил, необязательно замещенный галогеном, -OR_7 или -C_{1-6} алкилом.

[0019] Согласно некоторым вариантам R_7 обозначает метил, этил или пропил.

[0020] Согласно некоторым вариантам R_6 обозначает метил, этил или пропил.

[0021] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает соединение Формулы II:



II

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из -H, -C_{1-6} алкила, арила, 5-10-членного гетероарила, -C_{3-6} циклоалифатического радикала, 3-8-членного гетероциклоалифатического радикала, -CH_2-арила, -CH_2-5-10-членного гетероарила, -CH_2-C_{3-6} циклоалифатического радикала, -CH_2-3-8-членного гетероциклоалифатического радикала, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, -OH или фенила,

или R_1 и R_2 совместно с атомами, с которыми они связаны, образуют необязательно замещенное 5-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо (гетероцикл), которое включает атом N, атом O и до 1 дополнительного гетероатома, выбранного из N, O или S;

R_3 обозначает -C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из галогена, -OH или фенила;

каждый из R_4 и R_5 независимо выбран из -H, -OH, -NH_2, -NHC(O)R_7, -NHC(O)OR_7, -NHS(O)$_2R_7$, -C(O)R_7, -C(O)OR_7, -CH_2OR_7, -CH_2N(R_7)$_2$, -C_{1-6} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена или -OH,

или R_4 и R_5 совместно образуют оксогруппу или =N-O-R_7;

цикл (кольцо) A обозначает 5-8-членный насыщенный, частично насыщенный или полностью насыщенный цикл, содержащий 0-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, при этом цикл A необязательно замещен 1-3 заместителями R_6;

каждый R_6 независимо обозначает галоген, -H, -CN, -OR_7, -NO_2, -C_{1-6} алкил, арил, 5-10-членный гетероарил, -S(O)$_2R_7$ или -C(O)R_7, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена или -OH; и

каждый R_7 независимо обозначает -H, -C_{1-6} алкил, -C_{3-8} циклоалкил или фенил.

[0022] Согласно некоторым вариантам R_1 обозначает -H или -C_{1-6} алкил.

Например, R_1 обозначает -H, метил, этил, пропил или изопропил.

[0023] Согласно некоторым вариантам R_2 обозначает -H, -C_{1-6} алкил, арил, 5-10-членный гетероарил, -C_{3-6} циклоалифатический радикал, или 3-8-членный гетероциклоалифатический радикал, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, -OH или фенила. Например, R_2 обозначает -H или -C_{1-6} алкил. Например, R_2 обозначает -H, метил, этил, пропил или изопропил.

[0024] Согласно некоторым вариантам R_1 и R_2 вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют необязательно замещенное 5-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо (гетероцикл), которое включает атом N, атом O и до 1 дополнительного гетероатома, выбранного из N, O или S.

[0025] Согласно некоторым вариантам R_3 обозначает -C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из галогена, -OH или фенила. Например, R_3 обозначаем метил или этил.

[0026] Согласно некоторым вариантам один из R_4 и R_5 обозначает H, а другой независимо выбран из -H или -OH, или R_4 и R_5 совместно обозначают оксогруппу. Например, каждый из R_4 и R_5 обозначает -H.

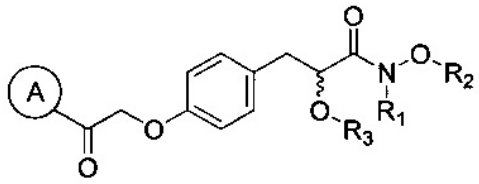
[0027] Согласно некоторым вариантам цикл A обозначает 6-членный насыщенный, частично ненасыщенный или полностью ненасыщенный цикл, содержащий 0-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 заместителями R_6. Например, цикл A обозначает фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R_6. В других примерах цикл A обозначает фенил, необязательно замещенный галогеном, группой $-OR_7$ или группой $-C_{1-6}$ алкил.

[0028] Согласно некоторым вариантам цикл A обозначает пиримидинил или пиридинил, каждый из которых необязательно замещен 1 -3 заместителями R_6. Например, цикл A обозначает пиридин-2-ил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R_6. В других примерах цикл A обозначает пиридин-2-ил, необязательно замещенный галогеном, группой $-OR_7$ или группой $-C_{1-6}$ алкил.

[0029] Согласно некоторым вариантам R_7 обозначает метил, этил или пропил.

[0030] Согласно некоторым вариантам R_6 обозначает метил, этил или пропил.

[0031] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает соединение Формулы IIa:

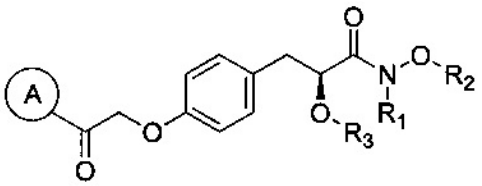


IIa

или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1, R_2, R_3 и цикл A имеют значение по определению выше в соединении Формулы I, а R_{4a} независимо выбран из -OH, $-NH_2$, $-NHC(O)R_7$, $-NHC(O)OR_7$, $-NHS(O)_2R_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-CH_2OR_7$, $-CH_2N(R_7)_2$, $-C_{1-6}$ алкила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена или -OH.

[0032] Согласно некоторым вариантам $R4_a$ обозначает -OH.

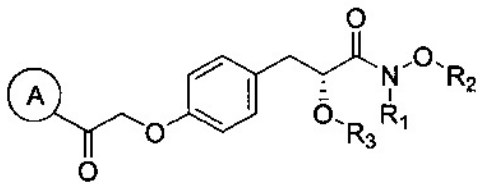
[0033] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает соединение Формулы IIa-1:



IIa-1

или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1, R_2, R_3 и цикл A имеют значение по определению выше в соединении Формулы I.

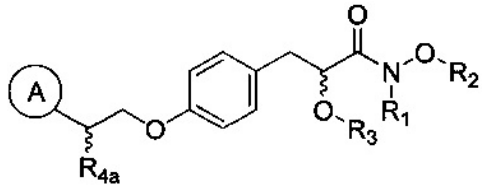
[0034] Согласно некоторым вариантам соединение Формулы II представляет собой соединение Формулы IIa-2:



IIa-2

или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1, R_2, R_3 и цикл А имеют значение по определению выше в соединении Формулы I.

[0035] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает соединение Формулы IIb:

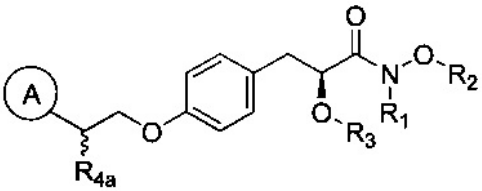


IIb

или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1, R_2, R_3 и цикл А имеют значение по определению выше в соединении Формулы I, а R_{4a} независимо выбран из -OH, $-NH_2$, $-NHC(O)R_7$, $-NHC(O)OR_7$, $-NHS(O)_2R_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-CH_2OR_7$, $-CH_2N(R_7)_2$, $-C_{1-6}$ алкила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена или -OH.

[0036] Согласно некоторым вариантам R_{4a} обозначает -OH.

[0037] Согласно некоторым вариантам соединение Формулы II представляет собой соединение Формулы IIb-1:

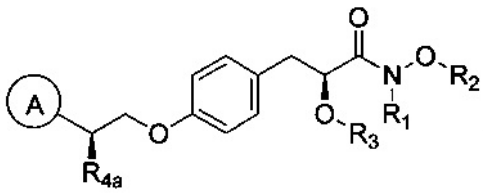


IIb-1

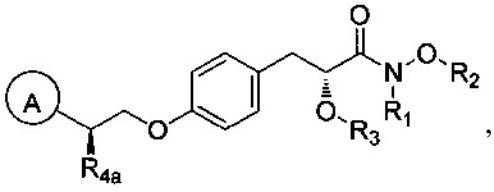
или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1, R_2, R_3 и цикл А имеют значение по определению выше в соединении Формулы I, а R_{4a} независимо выбран из -OH, $-NH_2$, $-NHC(O)R_7$, $-NHC(O)OR_7$, $-NHS(O)_2R_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-CH_2OR_7$, $-CH_2N(R_7)_2$, $-C_{1-6}$ алкила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена или -OH.

[0038] Согласно некоторым вариантам R_{4a} обозначает -OH.

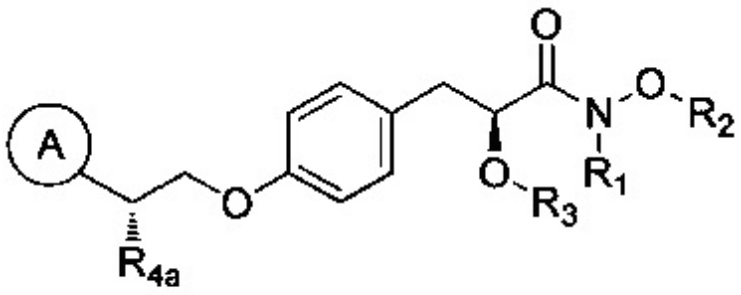
[0039] Согласно некоторым вариантам соединение Формулы IIb-1 представляет собой соединение Формулы IIb-1a, IIb-lb, IIb-1c или IIb-1d:



IIb-1a

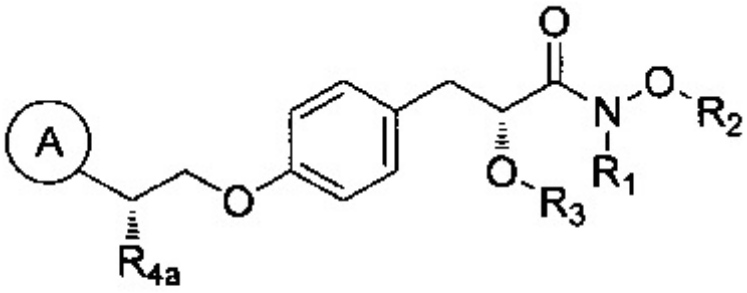


IIb-1b



или

IIb-1c

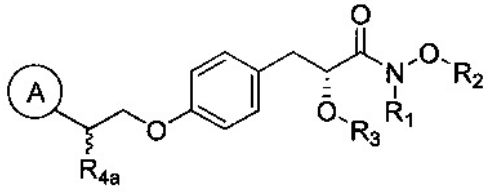


IIb-1d,

или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1, R_2, R_3 и цикл A имеют значение по определению выше в соединении Формулы I, а R_{4a} независимо выбран из -OH, $-NH_2$, $-NHC(O)R_7$, $-NHC(O)OR_7$, $-NHS(O)_2R_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-CH_2OR_7$, $-CH_2N(R_7)_2$, $-C_{1-6}$ алкила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена или -OH.

[0040] Согласно некоторым вариантам R_{4a} обозначает -OH.

[0041] Согласно некоторым вариантам соединение Формулы II представляет собой соединение Формулы IIb-2:

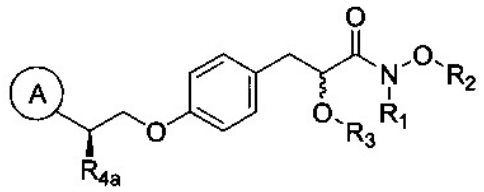


IIb-2

или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1, R_2, R_3 и цикл A имеют значение по определению выше в соединении Формулы I, а R_{4a} независимо выбран из -OH, $-NH_2$, $-NHC(O)R_7$, $-NHC(O)OR_7$, $-NHS(O)_2R_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-CH_2OR_7$, $-CH_2N(R_7)_2$, $-C_{1-6}$ алкила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена или -OH.

[0042] Согласно некоторым вариантам R_{4a} обозначает -OH.

[0043] Согласно некоторым вариантам соединение Формулы II представляет собой соединение Формулы IIb-3:

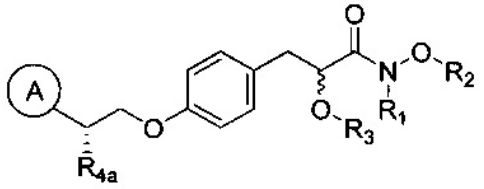


IIb-3

или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1, R_2, R_3 и цикл A имеют значение по определению выше в соединении Формулы I, а R_{4a} независимо выбран из -OH, $-NH_2$, $-NHC(O)R_7$, $-NHC(O)OR_7$, $-NHS(O)_2R_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-CH_2OR_7$, $-CH_2N(R_7)_2$, $-C_{1-6}$ алкила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена или -OH.

[0044] Согласно некоторым вариантам R_{4a} обозначает -OH.

[0045] Согласно некоторым вариантам соединение Формулы II представляет собой соединение Формулы IIb-4:

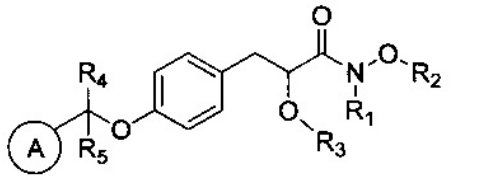


IIb-4

или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1, R_2, R_3 и цикл A имеют значение по определению выше в соединении Формулы I, а R_{4a} независимо выбран из -OH, $-NH_2$, $-NHC(O)R_7$, $-NHC(O)OR_7$, $-NHS(O)_2R_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-CH_2OR_7$, $-CH_2N(R_7)_2$, $-C_{1-6}$ алкила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена или -OH.

[0046] Согласно некоторым вариантам R_{4a} обозначает -OH.

[0047] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает соединение Формулы III:



III

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из -H, $-C_{1-6}$ алкила, арила, 5-10-членного гетероарила, $-C_{3-6}$ циклоалифатического радикала, 3-8-членного гетероциклоалифатического радикала, $-CH_2$-арила, $-CH_2$-5-10-членного гетероарила, $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалифатического радикала, $-CH_2$-3-8-членного гетероциклоалифатического радикала, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, -OH или фенила,

или R_1 и R_2 совместно с атомами, с которыми они связаны, образуют необязательно замещенное 5-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо (гетероцикл), которое включает атом N, атом O и до 1 дополнительного

гетероатома, выбранного из N, O или S;

R_3 обозначает $-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из галогена, -OH или фенила;

каждый из R_4 и R_5 независимо выбран из -H, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-CH_2OR_7$, $-CH_2N(R_7)_2$, $-C_{1-6}$ алкила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена или -OH;

цикл A обозначает 5-8-членный насыщенный, частично ненасыщенный или полностью ненасыщенный цикл, содержащий 0-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, при этом цикл A необязательно замещен 1-3 заместителями R_6;

каждый R_6 независимо обозначает галоген, -H, -CN, $-OR_7$, $-NO_2$, $-C_{1-6}$ алкил, арил, 5-10-членный гетероарил, $-S(O)_2R_7$ или $-C(O)R_7$, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена или -OH; и

каждый R_7 обозначает независимо -H, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{3-8}$ циклоалкил или фенил.

[0048] Согласно некоторым вариантам R_1 обозначает -H или $-C_{1-6}$ алкил. Например, R_1 обозначает -H, метил, этил, пропил или изопропил.

[0049] Согласно некоторым вариантам R_2 обозначает -H, $-C_{1-6}$ алкил, арил, 5-10 членный гетероарил, $-C_{3-6}$ циклоалифатический радикал или 3-8-членный гетероциклоалифатический радикал, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, -OH или фенила. Например, R_2 обозначает -H или $-C_{1-6}$ алкил. В других примера R_2 обозначает -H, метил, этил, пропил или изопропил.

[0050] Согласно некоторым вариантам R_1 и R_2 вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют необязательно замещенное 5-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо (гетероцикл), которое включает атом N, атом O и до 1 дополнительного гетероатома, выбранного из N, O или S.

[0051] Согласно некоторым вариантам R_3 обозначает $-C_{1-3}$ алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из галогена, -OH или фенила. Например, R_3 обозначает метил или этил.

[0052] Согласно некоторым вариантам один из R_4 и R_5 обозначает H, а другой выбран независимо из -H или -OH. Например, оба заместителя R_4 и R_5 обозначают -H.

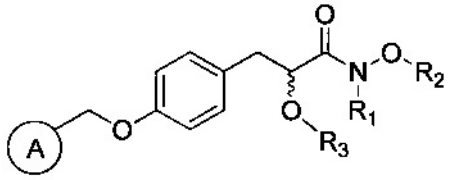
[0053] Согласно некоторым вариантам цикл A обозначает 6-членный насыщенный, частично ненасыщенный или полностью ненасыщенный цикл, содержащий 0-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 заместителями R_6. Например, цикл A обозначает фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R_6. В других примерах цикл A обозначает фенил, необязательно замещенный галогеном, $-OR_7$ или $-C_{1-6}$ алкилом.

[0054] Согласно некоторым вариантам цикл A обозначает пиримидинил или пиридинил, каждый из которых необязательно замещен 1 -3 заместителями R_6. Например, цикл A обозначает пиридин-2-ил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R_6. В других примерах цикл A обозначает пиридин-2-ил, необязательно замещенный галогеном, $-OR_7$ или $-C_{1-6}$ алкилом.

[0055] Согласно некоторым вариантам R_7 обозначает метил, этил или пропил.

[0056] Согласно некоторым вариантам R_6 обозначает метил, этил или пропил.

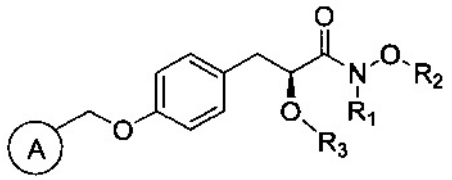
[0057] Согласно некоторым вариантам соединение Формулы III представляет собой соединение Формулы IIIa:



IIIa

или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1, R_2, R_3 и цикл A имеют значение по определению выше в соединении Формулы I.

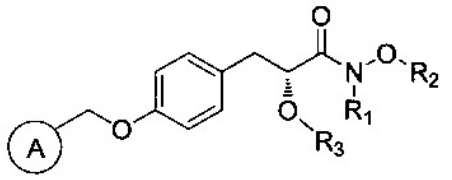
[0058] Согласно некоторым вариантам соединение Формулы III представляет собой соединение Формулы IIIb-1:



IIIb-1

или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1, R_2, R_3 и цикл A имеют значение по определению выше в соединении Формулы I.

[0059] Согласно некоторым вариантам соединение Формулы III представляет собой соединение Формулы IIIb-2:



IIIb-2

или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1, R_2, R_3 и цикл A имеют значение по определению выше в соединении Формулы I.

[0060] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает соединение, выбранное из Таблицы 1, приведенной ниже.

[0061] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение по настоящему описанию.

[0062] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает способ задержки начала, ослабления симптомов или терапии метаболически опосредованного нарушения, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

[0063] В некоторых вариантах осуществления изобретения метаболически опосредованное нарушение выбрано из сахарного диабета, ожирения, дислипидемии, гипертонии или любого их сочетания.

[0064] Некоторые способы включают также введение нуждающемуся в этом пациенту дополнительного лекарственного средства, выбранного из метформина, ситаглиптина, вилдаглиптина, аторвастатина, церивастатина, флувастатина, ловастатина, мевастатина, симвастатина, розувастатина, правастатина или их любой фармацевтически приемлемой комбинации.

ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0065] В настоящем изобретении предусматриваются гидроксаматы и фармацевтические композиции, применимые для задержки начала, уменьшения тяжести симптомов или терапии метаболически опосредованного нарушения.

[0066] I. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0067] Если не указано иное, в данном контексте применяются нижеприведенные определения.

[0068] Применительно к настоящему изобретению химические элементы определяются в соответствии с Периодической таблицей элементов, CAS версия, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Кроме того, основные принципы органической химии описаны в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, содержание которых полностью включено в настоящее изобретение посредством отсылки.

[0069] В данном контексте соединения по изобретению могут необязательно быть замещены одним или более заместителей, например, таких, которые в общем показаны выше или показаны на примере конкретных классов, подклассов и видовых признаков изобретения.

[0070] В данном контексте термин "алифатический" охватывает термины алкил, алкенил, алкинил, каждый из которых может быть замещенным как представлено ниже.

[0071] В данном контексте "алкильная" группа относится к насыщенной алифатической углеводородной группе, содержащей 1-12 (например, 1-3, 1-8, 1-6 или 1-4) углеродных атомов. Алкильная группа может быть линейной или разветвленной. Примеры алкильных групп включают, но без ограничения, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, вт.-бутил, н-пентил, н-гептил или 2-этилгексил. Алкильная группа может быть замещенной (т.е. необязательно замещенной) одним или более заместителей, таких как галоген, фосфогруппа, циклоалифатическая группа [например, циклоалкильная или циклоалкенильная], гетероциклоалифатическая группа [например, гетероциклоалкильная или гетероциклоалкенильная], арил, гетероарил, алкокси, ароил, гетероароил, ацил [например, алифатический карбонил, циклоалифатический карбонил или гетероциклоалифатический карбонил], нитро, циано, амидо [например, (циклоалкилалкил)карбониламино, арилкарбониламино, аралкилкарбониламино, (гетероциклоалкил)карбониламино, (гетероциклоалкилалкил)карбониламино, гетероарил карбониламино, гетероаралкилкарбониламино, алкиламинокарбонил, циклоалкил аминокарбонил, гетероциклоалкиламинокарбонил, ариламинокарбонил или гетероарил аминокарбонил], амино [например, алифатическая аминогруппа, циклоалифатическая аминогруппа или гетероциклоалифатическая аминогруппа], сульфонил [например, алифатическая-SO_2- группа], сульфинил, сульфанил, сульфокси, мочевинная (карбамидная) группа, тиомочевинная (тиокарбамидная) группа, сульфамоил, сульфамид, оксо, карбокси, карбамоил, циклоалифатическая оксигруппа, гетероциклоалифатическая оксигруппа, арилокси, гетероарилокси, аралкилокси, гетероаралкокси, алкоксикарбонил, алкилкарбонилокси или гидрокси. Некоторые примеры замещенных алкилов включают, но без ограничения карбоксиалкил (например, HOOC-алкил, алкоксикарбонилалкил и алкилкарбонилоксиалкил), цианоалкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, ацилалкил, арилалкил, аралкил, алкоксиарилалкил, сульфонаминоалкил (например, (алкил-SO_2-амино)алкил), аминоалкил, амидоалкил, (циклоалифатическая группа)алкил или галогеналкил.

[0072] В данном контексте "алкенильная" группа относится к алифатической углеводородной группе, которая содержит 2-8 (например, 2-12, 2-6 или 2-4) углеродных

атома и по меньшей мере одну двойную связь. Подобно алкильной группе алкенильная группа может быть линейной или разветвленной. Примеры алкенильных групп включают, но без ограничения, аллил, изопренил, 2-бутенил и 2-гексенил. Алкенильная группа может быть необязательно замещена одним или более заместителей, таких как галоген, фосфогруппа, циклоалифатическая группа [например, циклоалкильная или циклоалкенильная], гетероциклоалифатическая группа [например, гетероциклоалкильная или гетероциклоалкенильная], арил, гетероарил, алкокси, ароил, гетероароил, ацил [например, алифатический карбонил, циклоалифатический карбонил или гетероциклоалифатический карбонил], нитро, циано, амидо [например, (циклоалкилалкил)карбониламино, арилкарбониламино, аралкилкарбониламино, (гетероциклоалкил)карбониламино, (гетероциклоалкилалкил)карбониламино, гетероарил карбониламино, гетероаралкилкарбониламино, алкиламинокарбонил, циклоалкил аминокарбонил, гетероциклоалкиламинокарбонил, ариламинокарбонил или гетероарил аминокарбонил], амино [например, алифатическая аминогруппа, циклоалифатическая аминогруппа, гетероциклоалифатическая аминогруппа или алифатическая сульфониламиногруппа], сульфонил [например, алкил-SO_2-, циклоалифатическая-SO_2-группа или арил-SO_2-], сульфинил, сульфанил, сульфокси, мочевинная (карбамидная) группа, тиомочевинная (тиокарбамидная) группа, сульфамоил, сульфамид, оксо, карбокси, карбамоил, циклоалифатическая оксигруппа, гетероциклоалифатическая оксигруппа, арилокси, гетероарилокси, аралкилокси, гетероаралкокси, алкоксикарбонил, алкилкарбонилокси или гидрокси. Некоторые примеры замещенных алкенилов включают, но без ограничения, цианоалкенил, алкоксиалкенил, ацилалкенил, гидроксиалкенил, аралкенил, (алкоксиарил)алкенил, (сульфониламино)алкенил (например, (алкил-SO_2-амино)алкенил), аминоалкенил, амидоалкенил, (циклоалифатическая группа)алкенил или галогеналкенил.

[0073] В данном контексте "алкинильная" группа относится к алифатической углеводородной группе, которая содержит 2-8 (например, 2-12, 2-6 или 2-4) углеродных атома и имеет по меньшей мере одну тройную связь. Алкинильная группа может быть линейной или разветвленной. Примеры алкинильных групп включают, но без ограничения, пропаргил и бутинил. Алкинильная группа необязательно может быть замещенной одним или более заместителей, таких как ароил, гетероароил, алкокси, циклоалкилокси, гетероциклоалкилокси, арилокси, гетероарилокси, аралкилокси, нитро, карбокси, циано, галоген, гидрокси, сульфо, меркапто, сульфанил [например, алифатический сульфанил или циклоалифатический сульфанил], сульфинил [например, алифатический сульфинил или циклоалифатический сульфинил], сульфонил [например, алифатический радикал (группа)-SO_2-, алифатическая аминогруппа-SO_2- или циклоалифатический радикал (группа)-SO_2-], амидо [например, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, алкилкарбониламино, циклоалкиламинокарбонил, гетероциклоалкиламинокарбонил, циклоалкилкарбониламино, ариламинокарбонил, арилкарбониламино, аралкилкарбониламино, гетероциклоалкилкарбониламино, циклоалкилалкилкарбониламино, гетероаралкилкарбониламино, гетероарилкарбонил-амино или гетероариламинокарбонил], мочевинная (карбамидная) группа, тиомочевинная (тиокарбамидная) группа, сульфамоил, сульфамид, алкоксикарбонил, алкилкарбонилокси, циклоалифатическая группа, гетероциклоалифатическая группа, арил, гетероарил, ацил [например, циклоалифатический карбонил или гетероциклоалифатический карбонил], амино [например, алифатическая аминогруппа], сульфокси, оксо, карбокси, карбамоил, циклоалифатическая оксигруппа,

гетероциклоалифатическая оксигруппа или гетероарилалкокси.

[0074] В данном контексте термин "амидо" включает как "аминокарбонил", так и "карбониламино". Эти термины, употребляемые самостоятельно или в сочетании с другой группой, относятся к амидной группе, например, к такой как $-N(R^X)-C(O)-R^Y$ или $-C(O)-N(R^X)_2$, если они являются концевыми, и к $-C(O)-N(R^X)-$ или $-N(R^X)-C(O)-$, если они находятся внутри (молекулы, заместителя), причем R^X и R^Y могут представлять собой алифатическую группу, циклоалифатическую группу, арил, аралифатическую группу, гетероциклоалифатическую группу, гетероарил или гетероаралифатическую группу. Примеры амидогрупп включают алкиламидо (например, алкилкарбониламино или алкиламинокарбонил), (гетероциклоалифатическая группа)амидо, гетероаралкиламидо, гетероариламидо, гетероциклоалкилалкиламидо, ариламидо, алкиламидо, аралкиламидо, циклоалкилалкиламидо или циклоалкиламидо.

[0075] В данном контексте "амино" группа относится к группе $-NR^XR^Y$, где каждый из R^X и R^Y независимо обозначает водород, алифатическую группу, циклоалифатическую группу, (циклоалифатическую)алифатическую группу, арил, аралифатическую группу, гетероциклоалифатическую группу, (гетероциклоалифатическую)алифатическую группу, алифатическую группу, гетероарил, карбокси, сульфанил, сульфинил, сульфонил, алифатический карбонил, циклоалифатический карбонил, (циклоалифатический) алифатический карбонил, арилкарбонил, аралифатический карбонил, гетероциклоалифатический карбонил, (гетероциклоалифатический) алифатический карбонил, гетероарилкарбонил или гетероаралифатический карбонил, каждый из которых определяется в данном описании и является необязательно замещенным. Примеры аминогрупп включают алкиламино, диалкиламино или ариламино. Если термин "амино" не относится к концевой группе (например, алкилкарбониламино), он изображается как $-NR^X-$. R^X имеет значение по определению выше.

[0076] В данном контексте термин "арильная" группа, употребляемая самостоятельно или как часть группы большей по размеру группы, такой как "аралкил", "аралкокси" или "арилалкоксиалкил", относится к моноциклической (например, фенил); бициклической (например, инденил, нафталенил, тетрагидронафтил, тетрагидроинденил) и трициклической (например, флуоренил, тетрагидрофлуоренил или тетрагидроантраценил, антраценил) системам, где моноциклическая система является ароматической или по меньшей мере один из циклов в бициклической или трициклической системе является ароматическим. Бициклические и трициклические группы включают бензоконденсированные (конденсированные с бензольным ядром) 2-3-членные углеродные циклы. Например, бензоконденсированная группа включает фенил, конденсированный с двумя или более C_{4-8} карбоциклическими фрагментами. Арил необязательно замещен одним или более заместителей, включая группы: алифатическую [например, алкил, алкенил или алкинил]; циклоалифатическую; (циклоалифатическую) алифатическую; гетероциклоалифатическую; (гетероциклоалифатическую) алифатическую; арил; гетероарил; алкокси; циклоалифатическую оксигруппу; гетероциклоалифатическую оксигруппу; арилокси; гетероарилокси; аралифатическую оксигруппу; гетероаралифатическую оксигруппу; ароил; гетероароил; амино; оксо (на неароматическом углеродном цикле бензоконденсированного бициклического или трициклического арила); нитро; карбокси; амидо; ацил [например, алифатический карбонил; циклоалифатический карбонил; (циклоалифатический)алифатический карбонил; аралифатический карбонил;

гетероциклоалифатический карбонил; (гетероциклоалифатический)алифатический карбонил; или гетероалифатический карбонил]; сульфонил [например, алифатический радикал-SO_2- или амино-SO_2-]; сульфинил [например, алифатический радикал-S(O)- или циклоалифатический радикал-S(O)-]; сульфанил [например, алифатический радикал-S-]; циано; галоген; гидрокси; меркапто; сульфокси; мочевинную (карбамидную); тиомочевинную (тиокарбамидную) группу; сульфамоил; сульфамид; или карбамоил. Или же арил может быть незамещенным.

[0077] Неограничивающие примеры замещенных арилов включают галогенарил [например, моно-, ди (например, п,м-дигалогенарил) и тригалогенарил]; (карбокси) арил [например, (алкоксикарбонил)арил, ((аралкил)карбонилокси)арил, и (алкоксикарбонил) арил]; (амидо)арил [например, (аминокарбонил)арил, (((алкиламино) алкил) аминокарбонил)арил, (алкилкарбонил)аминоарил, (ариламинокарбонил)арил и (((гетероарил)амино)карбонил)арил]; аминоарил [например, ((алкилсульфонил)амино) арил или ((диалкил)амино)арил]; (цианоалкил)арил; (алкокси)арил; (сульфамоил)арил [например, (аминосульфонил)арил]; (алкилсульфонил)арил; (циано)арил; (гидроксиалкил)арил; ((алкокси)алкил)арил; (гидрокси)арил, ((карбокси)алкил)арил; ((диалкиламино)алкил)арил; (нитроалкил)арил; (((алкилсульфонил)амино)алкил)арил; ((гетероциклоалифатический радикал)карбонил)арил; ((алкилсульфонил)алкил)арил; (цианоалкил)арил; (гидроксиалки)арил; (алкилкарбонил)арил; алкиларил; (тригалогеналкил)арил; n-амино-м-алкоксикарбониларил; n-амино-м-цианоарил; n-галоген-м-аминоарил; или (м-(гетероциклоалифатический радикал)-о-(алкил))арил.

[0078] В данном контексте термин "аралифатическая" группа (радикал), например "аралкильная" группа, относится к алифатической группе (например, к C_{1-4} алкильной группе), замещенной арильной группой. Определение терминов "алифатический(ая)", "алкил" и "арил" дается в настоящем описании. Примером аралифатической группы, такой как аралкильная группа, является бензил.

[0079] В данном контексте термин "аралкильная" группа относится к алкильной группе (например, к C_{1-4} алкильной группе), замещенной арильной группой. Определение как "алкила", так и "арила" дается выше. Примером аралкильной группы является бензильная группа (бензил). Аралкил необязательно замещен одним или более заместителей, таких как алифатическая группа [например, алкил, алкенил или алкинил, включая карбоксиалкил, гидроксиалкил или галогеналкил, например, такой как трифторметил], циклоалифатическая группа [например, циклоалкил или циклоалкенил], (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)алкил, арил, гетероарил, алкокси, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, арилокси, гетероарилокси, аралкокси, гетероаралкокси, ароил, гетероароил, нитро, карбокси, алкоксикарбонил, алкоксикарбонилокси, амидо [например, аминокарбонил, алкилкарбониламино, циклоалкилкарбониламино, (циклоалкилалкил)карбониламино, арилкарбониламино, аралкилкарбониламино, (гетероциклоалкил)карбониламино, (гетероциклоалкилалкил) карбониламино, гетероарилкарбониламино или гетероаралкилкарбониламино], циано, галоген, гидрокси, ацил, меркапто, алкилсульфанил, сульфокси, мочевинная (карбамидная) группа, тиомочевинная (тиокарбамидная) группа, сульфамоил, сульфамид, оксо или карбамоил.

[0080] В данном контексте "бициклическая система" включает 8-12 (например, 9, 10 или 11)-членные структуры, которые образуют два цикла, причем эти два цикла имеют по меньшей мере один общий атом (например, 2 общих атома). Бициклические системы включают бициклоалифатические группы (например, бициклоалкил или

бициклоалкенил), бициклогетероалифатические группы, бициклические арилы и бициклические гетероарилы.

[0081] В данном контексте "циклоалифатическая" группа включает "циклоалкильную" группу и "циклоалкенильную" группу, каждая из которых необязательно замещена как представлено ниже.

[0082] В данном контексте "циклоалкильная" группа относится к насыщенной карбоциклической моно- или бициклической (конденсированной или мостиковой) системе из 3-10 (например, из 5-10) углеродных атомов. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, адамантил, норборнил, кубил, октагидроинденил, декагидронафтил, бицикло[3.2.1] октил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.3.1]нонил, бицикло[3.3.2.]децил, бицикло[2.2.2] октил, адамантил или ((аминокарбонил)циклоалкил)циклоалкил.

[0083] "Циклоалкенильная" группа в данном контексте относится к неароматическому карбоциклическому радикалу из 3-10 (например, из 4-8) углеродных атомов, содержащему одну или более двойных связей. Примеры циклоалкенильных групп включают циклопентенил, 1,4-циклогексадиенил, циклогептенил, циклооктенил, гексагидроинденил, октагидронафтил, циклогексенил, бицикло[2.2.2]октенил или бицикло[3.3.1]ноненил.

[0084] Циклоалкильная или циклоалкенильная группа необязательно может быть замещена одним или более заместителей, таких как фосфогруппа, алифатическая группа [например, алкил, алкенил или алкинил], циклоалифатическая группа, (циклоалифатическая)алифатическая группа, гетероциклоалифатическая группа, (гетероциклоалифатическая)алифатическая группа, арил, гетероарил, алкокси, циклоалифатическая оксигруппа, гетероциклоалифатическая оксигруппа, арилокси, гетероарилокси, аралифатическая оксигруппа, гетероаралифатическая оксигруппа, ароил, гетероароил, амино, амидо [например, алифатическая карбониламиногруппа, циклоалифатическая карбониламиногруппа, (циклоалифатическая) алифатическая карбониламиногруппа, (арил)карбониламино, аралифатическая карбониламиногруппа, (гетероциклоалифатическая карбониламиногруппа, (гетероциклоалифатическая) алифатическая карбониламиногруппа, (гетероарил) карбониламиногруппа или гетероаралифатическая карбониламиногруппа], нитро, карбокси [например, HOOC-, алкоксикарбонил или алкилкарбонилокси], ацил [например, циклоалифатический карбонил, (циклоалифатический) алифатический карбонил (карбонильная группа), аралифатический карбонил, гетероциклоалифатический карбонил, (гетероциклоалифатический)алифатический карбонил или гетероаралифатический карбонил], циано, галоген, гидрокси, меркапто, сульфонил, [например, алкил-SO_2- и арил-SO_2-], сульфинил [например, алкил-S(O)-], сульфанил [например, алкил-S-], сульфокси, мочевинная (карбамидная) группа, тиомочевинная (тиокарбамидная) группа, сульфамоил, сульфамид, оксо или карбамоил.

[0085] В данном контексте термин "гетероциклоалифатический" включает гетероциклоалкильную группу и гетероциклоалкенильную группу, каждая из которых необязательно является замещенной как представлено ниже.

[0086] В данном контексте "гетероциклоалкильная" группа относится к 3-10-членной моно- или бициклической (конденсированной или мостиковой) (например, от 5- до 10-членной моно или бициклической) насыщенной структуре, в которой один или более атомов в цикле являются гетероатомами (например, N, O, S или их комбинации). Примеры гетероциклоалкильных групп включают пиперидил, пиперазил, тетрагидропиранил, 1,4-диоксоланил, 1,4-дитианил, 1,3-диоксоланил, оксазолидил,

изоксазолидил, морфолинил, тиоморфолил, октагидробензофурил, октагидрохроменил, октагидротиохроменил, октагидроиндолил, октагидропиридинил, декагидрохинолинил, октагидробензо[b]тиофенеил, 2-оксабицикло[2.2.2]октил, 1-азабицикло[2.2.2]октил, 3-азабицикло[3.2.1]октил и 2,6-диоксатрицикло[3.3.1.$0^{3,7}$]нонил. Моноциклическая гетероциклоалкильная группа может быть конденсирована с фенильной группой с образованием таких структур, как тетрагидроизохинолин, который следует отнести к гетероарилам.

[0087] В данном контексте "гетероциклоалкенильная" группа относится к моно- или бициклической (например, от 5- до 10-членной моно или бициклической) неароматической структуре, имеющей одну или более двойных связей, и в которой один или более атомов в цикле представляет собой гетероатом (например, N, O или S). Нумерация в моноциклических и бициклических гетероциклоалифатических группах соответствует стандартной химической номенклатуре.

[0088] Гетероциклоалкильная или гетероциклоалкенильная группа может быть необязательно замещенной одним или более заместителей, таких как фосфогруппа, алифатическая группа [например, алкил, алкенил или алкинил], циклоалифатическая группа, (циклоалифатическая)алифатическая группа, гетероциклоалифатическая группа, (гетероциклоалифатическая)алифатическая группа, арил, гетероарил, алкокси, циклоалифатическая оксигруппа, гетероциклоалифатическая оксигруппа, арилокси, гетероарилокси, аралифатическая оксигруппа, гетероаралифатическая оксигруппа, ароил, гетероароил, амино, амидо [например, алифатическая карбониламиногруппа, циклоалифатическая карбониламиногруппа, (циклоалифатическая) алифатическая карбониламиногруппа, (арил)карбониламино, аралифатическая карбониламиногруппа, гетероциклоалифатическая карбониламиногруппа, (гетероциклоалифатическая) алифатическая карбониламиногруппа, (гетероарил)карбониламиногруппа или гетероаралифатическая карбониламиногруппа], нитро, карбокси [например, HOOC-, алкоксикарбонил или алкилкарбонилокси], ацил [например, циклоалифатический карбонил, (циклоалифатический) алифатический карбонил (карбонильная группа), аралифатический карбонил, гетероциклоалифатический карбонил, (гетероциклоалифатический)алифатический карбонил или гетероаралифатический карбонил], нитро, циано, галоген, гидрокси, меркапто, сульфонил, [например, алкилсульфонил или арилсульфонил], сульфинил [например, алкил сульфинил], сульфанил [например, алкил сульфанил], сульфокси, мочевинная (карбамидная) группа, тиомочевинная (тиокарбамидная) группа, сульфамоил, сульфамид, оксо или карбамоил.

[0089] В данном контексте "гетероарильная" группа относится к моноциклической, бициклической или трициклической системе, содержащей от 4 до 15 циклических атомов, где один или более циклических атомов представляет собой гетероатом (например, N, O, S или их комбинацию) и при этом моноциклическая система является ароматической или по меньшей мере один из циклов в бициклической или трициклической системе является ароматическим. Гетероарильная группа включает бензоконденсированную циклическую систему, содержащую от 2 до 3 циклов (колец). Например, бензоконденсированная группа включает бензольное ядро (бензо), конденсированное с одним или двумя 4-8-членными гетероциклоалифатическими фрагментами (группами) (например, индолизил, индолил, изоиндолил, 3H-индолил, индолинил, бензо[b]фурил бензо[b]тиофенил, хинолинил или изохинолинил). Некоторые примеры гетероарилов включают пиридил, 1H-индазолил, фурил, пирролил, тиенил, тиазолил, оксазолил, имидазолил, тетразолил, бензофурил, изохинолинил, бензтиазолил, ксантен, тиоксантен, фенотиазин, дигидроиндол, бензо[1,3]диоксол, бензо[b]фурил, бензо[b]тиофенил,

индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, пурил, циннолил, хинолил, хиназолил, фталазил, хиноксалил, изохинолил, 4H-хинолизил, бензо-1,2,5-тиадиазолил или 1,8-нафтиридил.

[0090] Моноциклические гетероарилы включают, но без ограничения, фурил, тиофенил, 2H-пирролил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 2H-пиранил, 4H-пиранил, пиридил, пиридазил, пиримидил, пиразолил, пиразил или 1,3,5-триазил. Нумерация в моноциклических гетероарилах соответствует стандартной химической номенклатуре.

[0091] Бициклические гетероарилы включают без ограничения индолизил, индолил, изоиндолил, 3H-индолил, индолинил, бензо[b]фурил, бензо[b]тиофенил, хинолинил, изохинолинил, индазолил, бензимидазил, бензтиазолил, пуринил, 4H-хинолизил, хинолил, изохинолил, циннолил, фталазил, хиназолил, хиноксалил, 1,8-нафтиридил или птеридил. Нумерация в бициклических гетероарилах соответствует стандартной химической номенклатуре.

[0092] Гетероарил необязательно замещен одним или более заместителей, таких как алифатическая группа [например, алкил, алкенил или алкинил]; циклоалифатическая группа; (циклоалифатическая)алифатическая группа; гетероциклоалифатическая группа; (гетероциклоалифатическая)алифатическая группа; арил; гетероарил; алкокси; циклоалифатическая оксигруппа; гетероциклоалифатическая оксигруппа; арилокси; гетероарилокси; аралифатическая оксигруппа; гетероаралифатическая оксигруппа; ароил; гетероароил; амино; оксо (при неароматическом карбоцикле (углеродном цикле) или гетероцикле бициклического или трициклического гетероарила); амидо; ацил [например, алифатический карбонил; циклоалифатический карбонил; (циклоалифатический) алифатический карбонил (карбонильная группа); аралифатический карбонил; гетероциклоалифатический карбонил; (гетероциклоалифатический)алифатический карбонил или гетероаралифатический карбонил]; сульфонил [например, алифатический сульфонил или аминосульфонил]; сульфинил [например, алифатический сульфинил], сульфанил [например, алифатический сульфанил]; нитро; циано; галоген; гидрокси; меркапто; сульфокси; мочевинная (карбамидная) группа, тиомочевинная (тиокарбамидная) группа; сульфамоил; сульфамид или карбамоил. Или же гетероарил может быть незамещенным.

[0093] Неограничивающие примеры замещенных гетероарилов включают галогенгетероарил [например, моно- и дигалогенгетероарил]; карбоксигетероарил [например, (алкоксикарбонил)гетероарил]; цианогетероарил; аминогетероарил [например, (алкилсульфониламино)гетероарил и ((диалкил)амино)гетероарил]; (амидо) гетероарил [например, аминокарбонилгетероарил, (алкилкарбониламино) гетероарил, ((((алкил)амино)алкил)аминокарбонил)гетероарил, ((гетероарил) аминокарбонил) гетероарил, ((гетероциклоалифатическая группа)карбонил) гетероарил и ((алкилкарбонил)амино)гетероарил]; (цианоалкил)гетероарил; (алкокси)гетероарил; (сульфамоил)гетероарил [например, (аминосульфонил)гетероарил]; (сульфонил) гетероарил [например, (алкилсульфонил)гетероарил]; (гидроксиалкил) гетероарил; (алкоксиалкил)гетероарил; (гидрокси)гетероарил; ((карбокси)алкил) гетероарил; (((диалкил)амино)алкил)гетероарил; (гетероциклоалифатическая группа)гетероарил; (циклоалифатическая группа)гетероарил; (нитроалкил)гетероарил; (((алкилсульфонил) амино)алкил)гетероарил; ((алкилсульфонил)алкил)гетероарил; (цианоалкил)гетероарил; (ацил)гетероалкил [например, (алкилкарбонил)гетероарил]; (алкил)гетероарил и (галогеналкил)гетероарил [например, тригалогеналкилгетероарил].

[0094] "Гетероалифатическая (группа)" (например, гетероаралкильная группа) в

данном контексте относится к алифатической группе (например, к C_{1-4} алкильной группе), замещенной гетероарильной группой. "Алифатический(-ая)", "алкил" и "гетероарил" имеют значение по определению выше.

[0095] В данном контексте "гетероаралкильная" группа относится к алкильной группе (например, C_{1-4} алкильной группе), замещенной гетероарильной группой. Как "алкил", так и "гетероарил" имеют значение по определению выше. Гетероаралкил необязательно замещен одним или более заместителей, таких как алкил (включая карбоксиалкил, гидроксиалкил и галогеналкил, такой как трифторметил), алкенил, алкинил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)алкил, арил, гетероарил, алкокси, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, арилокси, гетероарилокси, аралкокси, гетероаралкокси, ароил, гетероароил, нитро, карбокси, алкоксикарбонил, алкилкарбонилокси, аминокарбонил, алкилкарбониламино, циклоалкилкарбониламино, (циклоалкилалкил)карбониламино, арилкарбониламино, аралкилкарбониламино, (гетероциклоалкил)карбониламино, (гетероциклоалкилалкил)карбониламино, гетероарилкарбониламино, гетероаралкилкарбониламино, циано, галоген, гидрокси, ацил, меркапто, алкилсульфанил, сульфокси, мочевинная (карбамидная) группа, тиомочевинная (тиокарбамидная) группа, сульфамоил, сульфамид, оксо или карбамоил.

[0096] В данном контексте термины "циклический фрагмент" и "циклическая группа" относятся к моно-, би- и трициклическим системам, включающим циклоалифатическую группу, гетероциклоалифатическую группу, арил или гетероарил, где каждая из этих групп имеет значение по определению выше.

[0097] В данном контексте выражение "мостиковая бициклическая система" относится к бициклической гетероциклоалифатической системе или к бициклической циклоалифатической системе, в которой циклы связаны мостиком. Примеры мостиковых бициклических систем включают, но без ограничения, адамантил, норборнил, бицикло[3.2.1]октил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.3.1]нонил, бицикло[3.3.2]децил, 2-оксабицикло[2.2.2]октил, 1-азабицикло[2.2.2]октил, 3-азабицикло[3.2.1]октил и 2,6-диоксатрицикло[3.3.1.$0^{3,7}$]нонил. Мостиковая бициклическая система необязательно может быть замещена одним или более заместителей, таких как алкил (включая карбоксиалкил, гидроксиалкил и галогеналкил, такой как трифторметил), алкенил, алкинил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)алкил, арил, гетероарил, алкокси, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, арилокси, гетероарилокси, аралкокси, гетероаралкокси, ароил, гетероароил, нитро, карбокси, алкоксикарбонил, алкилкарбонилокси, аминокарбонил, алкилкарбониламино, циклоалкилкарбониламино, (циклоалкилалкил)карбониламино, арилкарбониламино, аралкилкарбониламино, (гетероциклоалкил)карбониламино, (гетероциклоалкилалкил) карбониламино, гетероарилкарбониламино, гетероаралкилкарбониламино, циано, галоген, гидрокси, ацил, меркапто, алкилсульфанил, сульфокси, мочевинная (карбамидная) группа, тиомочевинная (тиокарбамидная) группа, сульфамоил, сульфамид, оксо или карбамоил.

[0098] В данном контексте "ацил, ацильная" группа относится к формильной группе или к R^X-C(O)- (такой как группа алкил-C(O)-, также известная как "алкилкарбонил"), где R^X и "алкил" имеют значение по определению выше. Ацетильная (ацетил) и пивалоильная (пивалоил) группы также представляют собой примеры ацильных групп.

[0099] В данном контексте термины "ароил" или "гетероароил" относятся к группам арил-C(O)- или гетероарил-C(O)-, соответственно. Арильный или гетероарильный фрагмент ароильной или гетероароильной группы (ароила или гетероароила)

необязательно является замещенным по определению выше.

[0100] В данном контексте термин "алкокси" группа относится к группе алкил-O-, где "алкил" имеет значение по определению выше.

[0101] В данном контексте термин "карбамоил", "карбамоильная" группа относится к группе $-O-CO-NR^XR^Y$ или $-NR^X-CO-O-R^Z$, где R^X и R^Y имеют значение по определению выше, а R^Z может обозначать алифатическую группу, арил, аралифатическую, гетероциклоалифатическую группу, гетероарил или гетероаралифатическую группу.

[0102] В данном контексте термин "карбокси" группа относится к группе -COOH, $-COOR^X$, -OC(O)H, $-OC(O)R^X$, при применении к концевой группе; или к неконцевой группе -OC(O)- или -C(O)O- при применении к группе внутри молекулы.

[0103] В данном контексте термин "галогеналифатическая" группа относится к алифатической группе, замещенной 1-3 атомами галогена. Например, галогеналкил включает группу $-CF_3$.

[0104] В данном контексте термин "меркапто" группа относится к группе -SH.

[0105] В данном контексте термин "сульфо" группа относится к концевой группе $-SO_3H$ или $-SO_3R^X$ или к неконцевой группе $-S(O)_3-$ (внутри молекулы).

[0106] В данном контексте термин "сульфамид", "сульфамидная" группа относится к концевой группе $-NR^X-S(O)_2-NR^YR^Z$ и к неконцевой группе $-NR^X-S(O)_2-NR^Y-$ (внутри молекулы), где R^X, R^Y и R^Z имеют значение по определению выше.

[0107] В данном контексте термин "сульфамоил", "сульфамоильная" группа относится к структуре $-O-S(O)_2-NR^YR^Z$, где R^Y и R^Z имеют значение по определению выше.

[0108] В данном контексте термин "сульфонамид", "сульфонамидная" группа относится к структуре концевых фрагментов $-S(O)_2-NR^XR^Y$ или $-NR^X-S(O)_2-R^Z$; или к неконцевой структуре $-S(O)_2-NR^X-$ или $-NR^X-S(O)_2-$ (внутри), где R^X, R^Y и R^Z имеют значение по определению выше.

[0109] В данном контексте термин "сульфанил", "сульфанильная" группа относится к концевой группе $-S-R^X$ и к неконцевой группе -S-, где R^X имеет значение по определению выше. Примеры сульфанильных групп включают структуры: алифатическая группа (радикал)-8-, циклоалифатическая группа (радикал)-S-, арил-S- и т.п.

[0110] В данном контексте термин "сульфинил", "сульфинильная" группа относится к концевой группе $-S(O)-R^X$ и к неконцевой группе -S(O)- (внутри молекулы), где R^X имеет значение по определению выше. Примеры сульфинильных групп включают структуры: алифатическая группа (радикал)-S(O)-, арил-S(O)-, (циклоалифатическая (алифатическая) группа (радикал))-S(O)-, циклоалкил-S(O)-, гетероциклоалифатическая группа-S(O)-, гетероарил-S(O)- и т.п.

[0111] В данном контексте термин "сульфонил", "сульфонильная" группа относится к концевой группе $-S(O)_2-R^X$ и к неконцевой группе $-S(O)_2-$, где R^X имеет значение по определению выше. Примеры сульфонильных групп включают структуры: алифатическая группа (радикал)-$S(O)_2-$, арил-$S(O)_2-$, (циклоалифатическая (алифатическая) группа (радикал))-$S(O)_2-$, (циклоалифатическая) группа-$S(O)_2-$, гетероциклоалифатическая группа-$S(O)_2-$, гетероарил-$S(O)_2-$, (циклоалифатическая

(амидо (алифатическая))) группа-$S(O)_2$- и т.п.

[0112] В данном контексте термин "сульфокси" группа относится к концевой группе -O-SO-R^X или -SO-O-R^X и к неконцевой группе -O-S(O)- или -S(O)-O-, где R^X имеет значение по определению выше.

[0113] В данном контексте термин "галоген" или "галоидная" (уст.) группа относится к фтору, хлору, брому или иоду.

[0114] В данном контексте "алкоксикарбонил", который охватывается термином карбокси, употребляемым самостоятельно или в сочетании с другой группой, относится к такой группе как алкил-O-C(O)-.

[0115] В данном контексте термин "алкоксиалкил" относится к алкильной группе, такой как алкил-O-алкил-, где алкил имеет значение по определению выше.

[0116] В данном контексте термин "карбонил" относится к группе -C(O)-.

[0117] В данном контексте термин "оксо" относится к группе =O.

[0118] В данном контексте термин "фосфо" относится к фосфинатам и фосфонатам. Примеры фосфинатов и фосфонатов включают -P(O)(R^P)$_2$, где R^P обозначает группы: алифатическую, алкокси, арилокси, гетероарилокси, (циклоалифатическая группа)окси, арил, гетероарил, циклоалифатическую или аминогруппу.

[0119] В данном контексте термин "аминоалкил" относится к структуре (R^X)$_2$N-алкил-.

[0120] В данном контексте термин "цианоалкил" относится к структуре (NC)-алкил-.

[0121] В данном контексте термин "мочевинная" ("карбамидная") группа относится к структуре -NR^X-CO-NR^YR^Z, термин "тиомочевинная" ("тиокарбамидная") группа относится к концевой структуре -NR^X-CS-NR^YR^Z, и к неконцевой структуре -NR^X-CO-NR^Y- или -NR^X-CS-NR^Y- (внутри), где R^X, R^Y и R^Z имеют значение по определению выше.

[0122] В данном контексте термин "гуанидино", "гуанидиновая" группа относится к структуре -N=C(N(R^XR^Y))N(R^XR^Y) или -NR^X-C(=NR^X)NR^XR^Y где R^X и R^Y имеют значение по определению выше.

[0123] В данном контексте термин "амидино", "амидиновая" группа относится к структуре -C=(NR^X)N(R^XR^Y), где R^X и R^Y имеют значение по определению выше.

[0124] Обычно термин "вицинальный" относится к положению заместителей в группе, которая включает два или более углеродных атома, причем заместители связаны с прилегающими (соседними) атомами углерода.

[0125] Обычно термин "геминальный" относится к положению заместителей в группе, которая включает два или более углеродных атома, причем заместители связаны с одним и тем же атомом углерода.

[0126] Термины "терминально" ("концевое положение") и "неконцевое положение" (положение "внутри (молекулы, заместителя)", "внутреннее" положение) относятся к положению группы в заместителе. Группа является концевой, если она находится на конце заместителя, дополнительно не связанного с остальной частью химической структуры. Карбоксиалкил, т.е. R^XO(O)C-алкил, представляет собой пример концевой карбоксигруппы. Группа является неконцевой, если группа находится посреди (внутри, не на конце) заместителя в химической структуре. Алкилкарбокси (например, алкил-C(O)O- или алкил-OC(O)-) и алкилкарбоксиарил (например, алкил-C(O)O-арил или алкил-O(CO)-арил-) являются примерами неконцевых карбоксигрупп.

[0127] В данном контексте термин "алифатическая цепь" относится к разветвленной

или линейной алифатической группе (например, к алкильным группам, алкенильным группам или алкинильным группам). Линейная алифатическая цепь имеет структуру -$[CH_2]_v$-, где v равно 1-12. Разветвленная алифатическая цепь представляет собой линейную алифатическую цепь, замещенную одной или более алифатических групп. Разветвленная алифатическая цепь имеет структуру -$[CQQ]_v$-, где Q независимо обозначает водород или алифатическую группу; при этом Q должен обозначать алифатическую группу по меньшей мере в одном случае. Термин "алифатическая цепь" включает алкильные цепи, алкенильные цепи и алкинильные цепи, где алкильный, алкенильный и алкенильный имеют значение по определению выше.

[0128] Выражение "необязательно замещенный" употребляется взаимозаменяемо с выражением "замещенный или незамещенный". В данном контексте соединения по изобретению могут необязательно быть замещенными одним или более заместителей, например, таких, которые в общем виде поясняются выше или поясняются на примерах в виде отдельных классов, подклассов и видовых признаков по изобретению. В данном контексте переменные радикалы R_1, R_2, R_3, R_4, R_{4a}, R_5, R_6, R_7 и другие переменные радикалы и группы (например, цикл A), содержащиеся в Формуле I по данному описанию, охватывают характерные (конкретные) группы, такие как алкил и арил. Если не указано иное, каждый из характерных (конкретных) переменных радикалов R_1, R_2, R_3, R_4, R_{4a}, R_5, R_6, R_7 и других содержащихся переменных радикалов и групп (например, цикл A) может быть необязательно замещен (замещена) одним или более заместителей по настоящему описанию. Каждый заместитель в конкретной группе также необязательно содержит от одного до трех заместителей, выбранных из галогена, циано, оксо, алкокси, гидрокси, амино, нитро, арила, циклоалифатической группы, гетероциклоалифатической группы, гетероарила, гетероалкила и алкила. Например, алкильная группа может быть замещена алкилсульфанильной группой, а алкилсульфанильная группа (алкилсульфанил) может необязательно содержать от одного до трех заместителей, выбранных из галогена, циано, оксо, алкокси, гидрокси, амино, нитро, арила, галогеналкила и алкила. Например, циклоалкильный фрагмент (циклоалкил)карбониламиногруппы может быть необязательно замещен одним-тремя заместителями, выбранными из галогена, циано, алкокси, гидрокси, нитро, галогеналкила и алкила. Если две алкоксигруппы связаны с одним и тем же атомом или с соседними атомами, две алкоксигруппы могут образовывать цикл совместно с атомом (атомами), с которым(и) они связаны.

[0129] Обычно термин "замещенный", либо предваряемый, либо не предваряемый термином "необязательно", относится к замещению атома водорода в данной структуре на радикалы указанного заместителя. Конкретные заместители описаны выше в Разделе Определения и ниже при описании соединений и примеров с этими соединениями. Если не указано иное, необязательно замещенная группа может иметь заместитель в каждом положении группы, способном к замещению, и если любая данная структура более чем в одном положении может иметь более одного заместителя, выбранного из указанной группы, заместители в каждом положении могут быть либо одинаковыми, либо различными. Циклический заместитель, например, такой как гетероциклоалкил, может быть связан с другим циклом, например, таким как циклоалкил, с образованием спиробициклической системы, т.е. оба цикла имеют один общий атом. Как понимает специалист в данной области техники, комбинации заместителей, предусматриваемых в настоящем изобретении, представляют собой такие комбинации, которые приводят к образованию устойчивых или химически осуществимых соединений.

[0130] В данном контексте выражение "устойчивые или химически осуществимые" относится к соединениям, которые по существу (практически) не изменяются в условиях их получения, обнаружения и, предпочтительно, их выделения, очистки и применения для одной или более целей настоящего изобретения. Согласно некоторым вариантам устойчивое (стабильное) соединение или химически возможное соединение означает соединение, которое по существу (практически) не изменяется при хранении при температуре 40°C или ниже, в отсутствие влаги или других химически активных реагентов, по меньшей мере в течение недели.

[0131] В данном контексте выражение "эффективное количество" означает количество, необходимое для того, чтобы оказать терапевтическое воздействие на пациента, проходящего лечение, и, как правило, определяется с учетом возраста, площади поверхности тела, веса и состояния пациента. Взаимоотношение между дозами для животных и человека (в миллиграммах на квадратный метр поверхности тела) описано в публикации Freireich et al., Cancer Chemother. Rep., 50: 219 (1966). Площадь поверхности тела можно приблизительно определить исходя из роста и веса пациента. См., например,, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, New York, 537 (1970). В данном контексте термин "пациент" относится к млекопитающему, включая человека.

[0132] Если не указано иное, предполагается также, что структуры, изображенные в настоящей заявке, включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные)) формы структуры; например, R и S конфигурации для каждого асимметрического центра, (Z) и (E) изомеры относительно двойной связи и (Z) и (E) конформационные изомеры. Таким образом, отдельные стереохимические изомеры, а также смеси энантиомеров, диастереомеров и геометрических (или конформационных) изомеров соединений по настоящему изобретению входят в объем изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений по изобретению входят в объем изобретения. Кроме того, если не указано иное, предполагается также, что структуры, изображенные в данной заявке, включают соединения, которые отличаются только наличием одного или более атомов, обогащенных изотопами (изотопически обогащенные соединения). Например, соединения, имеющие структуры по настоящему изобретению за исключением замены водорода на дейтерий или тритий, или замены углерода на углерод, обогащенный изотопами ^{13}C- или ^{14}C-, входят в объем данного изобретения. Такие соединения применимы, например, в качестве аналитического средства или в качестве зондов в биологических анализах или в качестве терапевтических агентов.

[0133] В данном контексте термин "адренергический агонист" относится к любому соединению, обладающему агонистической активностью по отношению к любому адренергическому рецептору (например, β_1, β_2, β_3). Следует отметить, что термины "бета-адренергический" и "β-адренергический" употребляются взаимозаменяемо. Это словоупотребление относится также к подтипам бета-агонистов (например, термин 'бета-1-адренергический агонист' употребляется взаимозаменяемо с термином 'β1-адренергический агонист' и/или 'β_1-адренергический агонист').

[0134] В данном контексте термин "задержка начала" заболевания (например, диабета, ожирения, нейродегенеративного заболевания или их сочетания) относится к задержке, запаздыванию появления симптомов заболевания, причем эта задержка вызвана введением терапевтического агента (например, соединения, соли соединения или фармацевтической композиции). Задержка появления симптомов не обязательно длится в течение всей жизни пациента, хотя эта задержка может продолжаться в течение всего

этого периода.

[0135] Химические структуры и номенклатура получены с помощью программы ChemDraw, версия 11.0.1, Cambridge, MA.

[0136] II. СОКРАЩЕНИЯ

[0137] В данной заявке применяются следующие сокращения:

Ac	ацетил
Bu	бутил
Et	этил
Ph	фенил
Me	метил
THF	тетрагидрофуран
DCM	дихлорметан
CH_2Cl_2	дихлорметан
EtOAc	этилацетат
CH_3CN	ацетонитрил
EtOH	этанол
MeOH	метанол
MTBE	метил-трет-бутиловый эфир
DMF	N,N-диметилформамид
DMA	N,N-диметилацетамид
DMSO	диметилсульфоксид
HOAc	уксусная кислота
TFA	трифторуксусная кислота
Et_3N	триэтиламин
DIPEA	диизопропилэтиламин
DIEA	диизопропилэтиламин
K_2CO_3	карбонат калия
Na_2CO_3	карбонат натрия
NaOH	гидроксид натрия
K_3PO_4	трикалийфосфат, калия ортофосфат
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)
Hr или h	часы
atm, атм	атмосферы
rt или RT	комнатная температура
HCl	хлористоводородная кислота
HBr	бромистоводородная кислота
H_2O	вода
NaOAc	ацетат натрия
H_2SO_4	серная кислота
N_2	азот газ
H_2	водород газ
Br_2	бром
n-BuLi	н-бутиллитий
$Pd(OAc)_2$	палладия(II) ацетат
PPh_3	трифенилфосфин
rpm	число оборотов в минуту
Equiv.	эквиваленты
Ts	тозил
IPA	изопропиловый спирт

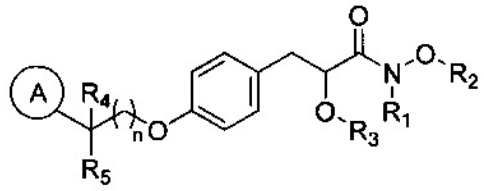
[0138] В данном контексте другие сокращения, символы и условные обозначения соответствуют сокращениям, символам и условным обозначениям, применяемым в современной научной литературе. См., например, справочник (руководство) Janet S.

Dodd, ed., The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors, 2nd Ed., Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997, который полностью вводится в настоящее изобретение посредством отсылки.

[0139] III. СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ

[0140] Соединения по настоящему изобретению являются исключительно эффективными для терапии, уменьшения тяжести или задержки начала одного или более метаболически опосредованных нарушений, включая диабет, ожирение, дислипидемию или любую их комбинацию, и обладают пониженной активностью по отношению к PPARγ. Соответственно, эти соединения дают более слабые побочные эффекты, связанные с взаимодействием с PPARγ, чем соединения, активирующие PPARγ, такие как пиоглитазон и розиглитазон.

[0141] Настоящее изобретение относится к соединению Формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемой соли, где

каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из -H, -C_{1-6} алкила, арила, 5-10-членного гетероарила, -C_{3-6} циклоалифатического радикала, 3-8-членного гетероциклоалифатического радикала, -CH_2-арила, -CH_2-5-10-членного гетероарила, -CH_2-C_{3-6} циклоалифатического радикала, -CH_2-3-8-членного гетероциклоалифатического радикала, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, -OH или фенила,

или R_1 и R_2 вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют необязательно замещенный 5-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, который включает атом N, атом O и до 1 дополнительного гетероатома, выбранного из N, O или S;

R_3 обозначает -C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из галогена, -OH или фенила;

каждый из R_4 и R_5 независимо выбран из -H, -OH, -NH_2, -NHC(O)R_7, -NHC(O)OR_7, -NHS(O)$_2$$R_7$, -C(O)$R_7$, -C(O)O$R_7$, -$CH_2OR_7$, -$CH_2$N($R_7$)$_2$, -$C_{1-6}$ алкила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена или -OH,

или R_4 и R_5 совместно образуют оксогруппу или =N-O-R_7;

цикл A обозначает 5-8-членный насыщенный, частично ненасыщенный или полностью ненасыщенный цикл, содержащий 0-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, при этом цикл A необязательно замещен 1-3 заместителями R_6;

каждый R_6 независимо обозначает галоген, -H, -CN, -OR_7, -NO_2, -C_{1-6} алкил, арил, 5-10-членный гетероарил, -S(O)$_2$$R_7$ или -C(O)R_7, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена или -OH;

каждый R_7 независимо обозначает -H, -C_{1-6} алкил, -C_{3-8} циклоалкил или фенил; и

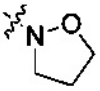
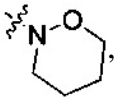
n обозначает 0 или 1.

[0142] Согласно некоторым вариантам R_1 обозначает -H или -C_{1-6} алкил. Например,

R_1 обозначает -H, метил, этил, пропил или изопропил.

[0143] Согласно некоторым вариантам R_2 обозначает -H, -C_{1-6} алкил, арил, 6-членный гетероарил, -C_{3-6} циклоалифатический радикал, 3-8-членный гетероциклоалифатический радикал, -CH_2-арил, -CH_2-6-членный гетероарил, -CH_2-C_{3-6} циклоалифатический радикал или -CH_2-3-8-членный гетероциклоалифатический радикал, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, -OH или фенила. Например, R_2 обозначает -H или -C_{1-6} алкил. В других примерах R_2 обозначает -H, метил, этил или пропил.

[0144] Согласно другим вариантам R_1 и R_2 совместно с атомами, с которыми они связаны, образуют необязательно замещенный 5-8-членный насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, которое включает атом N, атом O и до 1 дополнительного гетероатома, выбранного из N, O или S.

[0145] Согласно некоторым вариантам R_1 и R_2 вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют цикл, выбранный из  или , причем любой цикл является необязательно замещенным.

[0146] Согласно некоторым вариантам R_3 обозначает -C_{1-3} алкил. Например, R_3 обозначает метил, этил или пропил.

[0147] Согласно некоторым вариантам n обозначает 1.

[0148] Согласно некоторым вариантам R_4 и R_5 совместно образуют оксогруппу.

[0149] Согласно некоторым вариантам R_4 и R_5 совместно образуют группу =N-O-R_7. Например, R_4 и R_5 совместно образуют группу =N-O-C_{1-4} алкил, =N-O-C_{3-6} циклоалкил, =N-O-фенил, =N-O-6-членный гетероарил или =N-O-3-8-членный гетероцикл.

[0150] Согласно другим вариантам n обозначает 0.

[0151] Согласно некоторым вариантам как R_4, так и R_5 обозначают -H.

[0152] Согласно некоторым вариантам один из R_4 и R_5 обозначает -H, а другой выбран из -H или -OH.

[0153] Согласно некоторым вариантам цикл A представляет собой 6-членный насыщенный, частично ненасыщенный или полностью ненасыщенный цикл, содержащий 0-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 заместителями P_6. Согласно некоторым вариантам цикл A представляет собой 6-членный полностью ненасыщенный цикл, содержащий 0-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 заместителями R_6. Например, цикл A представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R_6.

[0154] Согласно некоторым вариантам ring A обозначает пиримидинил или пиридинил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями R_6. Например, цикл A обозначает пиридин-2-ил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R_6.

[0155] Согласно некоторым вариантам цикл A замещен 1 заместителем R_6.

[0156] Согласно некоторым вариантам R_6 обозначает C_{1-6} алкил или -OR_7, где R_7 обозначает H или C_{1-6} алкил.

[0157] Согласно некоторым вариантам R_6 обозначает метокси, этокси или пропокси.

[0158] Согласно некоторым вариантам R_6 обозначает метил, этил или пропил.

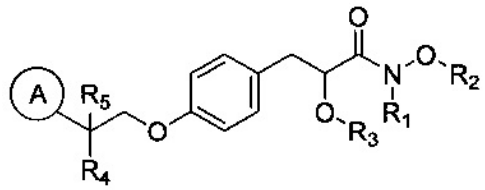
[0159] Согласно некоторым вариантам цикл A обозначает 6-членный насыщенный, частично ненасыщенный или полностью ненасыщенный цикл, содержащий 0-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 заместителями R_6. Например, цикл A обозначает фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R_6. В других примерах цикл A обозначает фенил, необязательно замещенный галогеном, $-OR_7$ или $-C_{1-6}$ алкилом.

[0160] Согласно некоторым вариантам цикл A обозначает пиримидинил или пиридинил, каждый из которых необязательно замещен 1 -3 заместителями R_6. Например, цикл A обозначает пиридин-2-ил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R_6. В других примерах цикл A обозначает пиридин-2-ил, необязательно замещенный галогеном, $-OR_7$ или $-C_{1-6}$ алкилом.

[0161] Согласно некоторым вариантам R_7 обозначает метил, этил или пропил.

[0162] Согласно некоторым вариантам R_6 обозначает метил, этил или пропил.

[0163] Другой аспект относится к соединению Формулы II:



II

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из -H, $-C_{1-6}$ алкила, арила, 5-10-членного гетероарила, $-C_{3-6}$ циклоалифатического радикала, 3-8-членного гетероциклоалифатического радикала, $-CH_2$-арила, $-CH_2$-5-10-членного гетероарила, $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалифатического радикала, $-CH_2$-3-8-членного гетероциклоалифатического радикала, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, -OH или фенила,

или R_1 и R_2 совместно с атомами, с которыми они связаны, образуют необязательно замещенное 5-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо (гетероцикл), которое включает атом N, атом O и до 1 дополнительного гетероатома, выбранного из N, O или S;

R_3 обозначает $-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из галогена, -OH или фенила;

каждый из P_4 и R_5 независимо выбран из -H, -OH, $-NH_2$, $-NHC(O)R_7$, $-NHC(0)OR_7$, $-NHS(O)_2R_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-CH_2OR_7$, $-CH_2N(R_7)_2$, $-C_{1-6}$ алкила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена или -OH;

или R_4 и R_5 совместно образуют оксогруппу или $=N-O-R_7$;

цикл A обозначает 5-8-членный насыщенный, частично ненасыщенный или полностью ненасыщенный цикл, содержащий 0-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, при этом цикл A необязательно замещен 1-3 заместителями R_6;

каждый R_6 независимо обозначает галоген, -H, -CN, $-OR_7$, $-NO_2$, $-C_{1-6}$ алкил, арил, 5-10-членный гетероарил, $-S(O)_2R_7$ или $-C(O)R_7$, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена или -OH; и

каждый R_7 обозначает независимо -H, -C_{1-6} алкил, -C_{3-8} циклоалкил или фенил.

[0164] Согласно некоторым вариантам R_1 обозначает -H или -C_{1-6} алкил. Например, R_1 обозначает -H, метил, этил, пропил или изопропил.

[0165] Согласно некоторым вариантам R_2 обозначает -H, -C_{1-6} алкил, арил, 6-членный гетероарил, -C_{3-6} циклоалифатический радикал, 3-8-членный гетероциклоалифатический радикал, -CH_2-арил, -CH_2-6-членный гетероарил, -CH_2-C_{3-6} циклоалифатический радикал или -CH_2-3-8-членный гетероциклоалифатический радикал, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, -OH или фенила. Например, R_2 обозначает -H или -C_{1-6} алкил. В других примерах R_2 обозначает -H, метил, этил или пропил.

[0166] Согласно другим вариантам R_1 и R_2 совместно с атомами, с которыми они связаны, образуют необязательно замещенное 5-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, которое содержит атом N, атом O и до 1 дополнительного гетероатома, выбранного из N, O или S.

[0167] Согласно некоторым вариантам R_3 обозначает -C_{1-3} алкил. Например, R_3 обозначает метил, этил или пропил.

[0168] Согласно некоторым вариантам n обозначает 1.

[0169] Согласно некоторым вариантам R_4 и R_5 совместно образуют оксогруппу.

[0170] Согласно некоторым вариантам n обозначает 0.

[0171] Согласно некоторым вариантам как R_4, так и R_5 обозначает -H.

[0172] Согласно некоторым вариантам один из R_4 и R_5 обозначает H, а другой выбран из -H or -OH.

[0173] Согласно некоторым вариантам цикл A обозначает 6-членный насыщенный, частично ненасыщенный или полностью ненасыщенный цикл, содержащий 0-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 заместителями R_6. Например, цикл A обозначает фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R_6.

[0174] Согласно некоторым вариантам цикл A обозначает пиримидинил или пиридинил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями R_6. Например, цикл A обозначает пиридин-2-ил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R_6.

[0175] Согласно некоторым вариантам цикл A замещен 1 заместителем R_6.

[0176] Согласно некоторым вариантам R_6 обозначает C_{1-6} алкил или -OR_7, где R_7 обозначает -H или C_{1-6} алкил.

[0177] Согласно некоторым вариантам R_6 обозначает метокси, этокси или пропокси.

[0178] Согласно некоторым вариантам R_6 обозначает метил, этил или пропил.

[0179] Согласно некоторым вариантам цикл A обозначает 6-членный насыщенный, частично ненасыщенный или полностью ненасыщенный цикл, содержащий 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 заместителями R_6. Например, цикл A обозначает фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R_6. В других примерах цикл A обозначает фенил, необязательно замещенный галогеном, -OR_7 или -C_{1-6} алкилом.

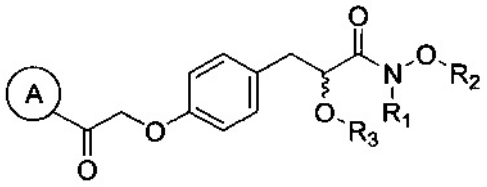
[0180] Согласно некоторым вариантам цикл A обозначает пиримидинил или

пиридинил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями R_6. Например, цикл А обозначает пиридин-2-ил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R_6. В других примерах цикл А обозначает пиридин-2-ил, необязательно замещенный галогеном, $-OR_7$ или $-C_{1-6}$ алкилом.

[0181] Согласно некоторым вариантам R_7 обозначает метил, этил или пропил.

[0182] Согласно некоторым вариантам R_6 обозначает метил, этил или пропил.

[0183] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает соединение Формулы IIa:



IIa

или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1, R_2, R_3 и цикл А имеют значение по определению выше при описании соединения Формулы I.

[0183] Согласно некоторым вариантам R_1 обозначает -H или $-C_{1-6}$ алкил. Например, R_1 обозначает -H, метил, этил, пропил или изопропил. В других примерах R_1 обозначает -H, метил или этил.

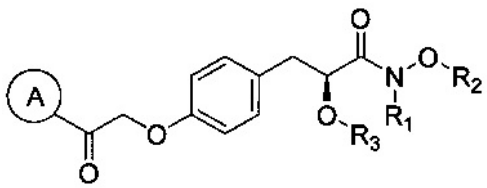
[0184] Согласно некоторым вариантам R_2 обозначает -H или $-C_{1-6}$ алкил.

[0185] Согласно некоторым вариантам R_3 обозначает метил, этил или пропил.

[0186] Согласно некоторым вариантам цикл А обозначает фенил, необязательно замещенный 1-2 заместителями R_6.

[0187] Согласно некоторым вариантам цикл А обозначает пиридин-2-ил, необязательно замещенный 1-2 заместителями R_6.

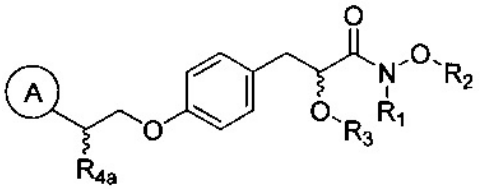
[0188] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает соединение Формулы IIa-1:



IIa-1

или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1, R_2, R_3 и цикл А имеют значение по определению выше при описании соединения Формулы I.

[0189] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает соединение Формулы IIb:



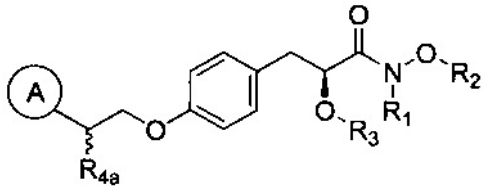
IIb

или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1, R_2, R_3 и цикл А имеют значение

по определению выше при описании соединения Формулы I, а R_{4a} независимо выбран из -OH, $-NH_2$, $-NHC(O)R_7$, $-NHC(O)OR_7$, $-NHS(O)_2R_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-CH_2OR_7$, $-CH_2N(R_7)_2$, $-C_{1-6}$ алкила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена или -OH.

[0190] Согласно некоторым вариантам R_{4a} обозначает -OH.

[0191] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает соединение Формулы IIb-1:

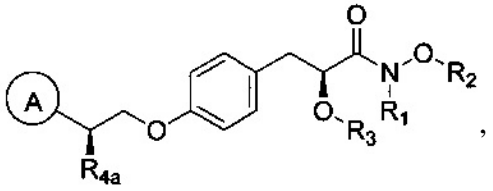


IIb-1

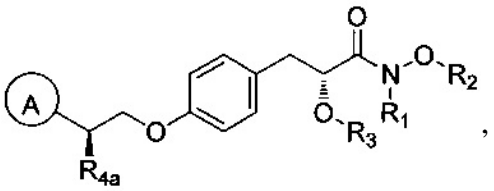
или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1, R_2, R_3 и цикл A имеют значение по определению выше при описании соединения Формулы I, а R_{4a} независимо выбран из -OH, $-NH_2$, $-NHC(O)R_7$, $-NHC(O)OR_7$, $-NHS(O)_2R_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-CH_2OR_7$, $-CH_2N(R_7)_2$, $-C_{1-6}$ алкила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена или -OH.

[0192] Согласно некоторым вариантам R_{4a} обозначает -OH.

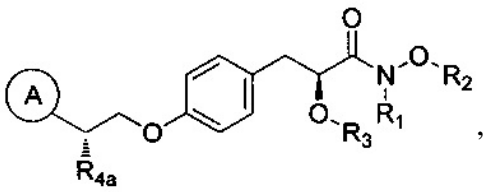
[0193] Согласно некоторым вариантам соединение Формулы IIb-1 представляет собой соединение Формулы IIb-1a, IIb-1b, IIb-1c или IIb-1d:



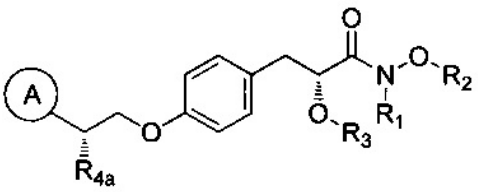
IIb-1a



IIb-1b



, or

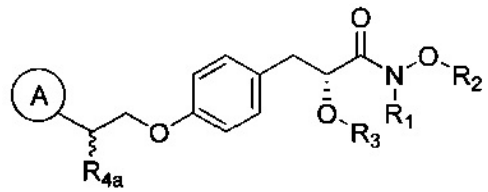


IIb-1c **IIb-1d,**

или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1, R_2, R_3 и цикл A имеют значение по определению выше при описании соединения Формулы I, а R_{4a} независимо выбран из -OH, $-NH_2$, $-NHC(O)R_7$, $-NHC(O)OR_7$, $-NHS(O)_2R_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-CH_2OR_7$, $-CH_2N(R_7)_2$, $-C_{1-6}$ алкила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена или -OH.

[0194] Согласно некоторым вариантам R_{4a} обозначает -OH.

[0195] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает соединение Формулы IIb-2:

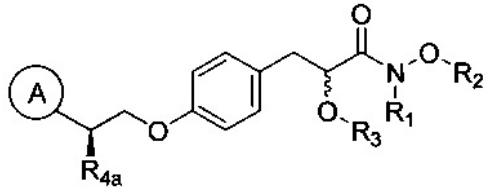


IIb-2

или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1, R_2, R_3 и цикл A имеют значение по определению выше при описании соединения Формулы I, а R_{4a} независимо выбран из -OH, $-NH_2$, $-NHC(O)R_7$, $-NHC(O)OR_7$, $-NHS(O)_2R_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-CH_2OR_7$, $-CH_2N(R_7)_2$, $-C_{1-6}$ алкила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена или -OH.

[0196] Согласно некоторым вариантам R_{4a} обозначает -OH.

[0197] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает соединение Формулы IIb-3:

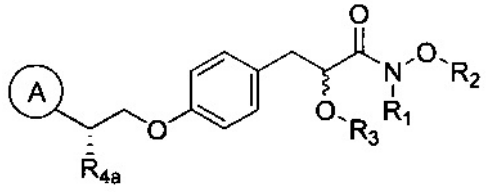


IIb-3

или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1, R_2, R_3 и цикл A имеют значение по определению выше при описании соединения Формулы I, а R_{4a} независимо выбран из -OH, $-NH_2$, $-NHC(O)R_7$, $-NHC(O)OR_7$, $-NHS(O)_2R_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-CH_2OR_7$, $-CH_2N(R_7)_2$, $-C_{1-6}$ алкил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена или -OH.

[0198] Согласно другим вариантам R_{4a} обозначает -OH.

[0199] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает соединение Формулы IIb-4:

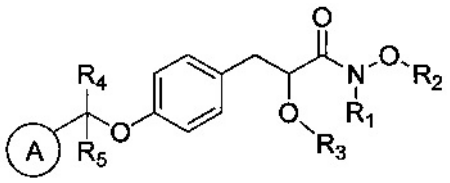


IIb-4

или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1, R_2, R_3 и цикл A имеют значение по определению выше при описании соединения Формулы I, а R_{4a} независимо выбран из -OH, $-NH_2$, $-NHC(O)R_7$, $-NHC(O)OR_7$, $-NHS(O)_2R_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-CH_2OR_7$, $-CH_2N(R_7)_2$, $-C_{1-6}$ алкил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена или -OH.

[0200] Согласно некоторым вариантам R_{4a} обозначает -OH.

[0201] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает соединение Формулы III:



III

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из -H, -C_{1-6} алкила, арила, 5-10-членного гетероарила, -C_{3-6} циклоалифатического радикала, 3-8-членного гетероциклоалифатического радикала, -CH_2-арила, -CH_2-5-10-членного гетероарила, -CH_2-C_{3-6} циклоалифатического радикала, -CH_2-3-8-членного гетероциклоалифатического радикала, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, -OH или фенила,

или R_1 и R_2 совместно с атомами, с которыми они связаны, образуют необязательно замещенное 5-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо (гетероцикл), которое включает атом N, атом O и до 1 дополнительного гетероатома, выбранного из N, O или S;

R_3 обозначает -C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из галогена, -OH или фенила;

каждый из R_4 и R_5 независимо выбран из -H, -OH, -NH_2, -NHC(O)R_7, -NHC(O)OR_7, -NHS(O)$_2R_7$, -C(O)R_7, -C(O)OR_7, -CH_2OR_7, -$CH_2N(R_7)_2$, -C_{1-6} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена или -OH;

или R_4 и R_5 совместно образуют оксогруппу или группу =N-O-R_7;

цикл A обозначает 5-8-членный насыщенный, частично ненасыщенный или полностью ненасыщенный цикл, содержащий 0-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, при этом цикл A необязательно замещен 1-3 заместителями R_6;

каждый R_6 независимо обозначает галоген, -H, -CN, -OR_7, -NO_2, -C_{1-6} алкил, арил, 5-10-членный гетероарил, -S(O)$_2R_7$ или -C(O)R_7, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена или -OH; и

каждый R_7 обозначает независимо -H, -C_{1-6} алкил, -C_{3-8} циклоалкил или фенил.

[0202] Согласно некоторым вариантам R_1 обозначает -H или -C_{1-6} алкил. Например, R_1 обозначает -H, метил, этил, пропил или изопропил.

[0203] Согласно некоторым вариантам R_2 обозначает -H, -C_{1-6} алкил, арил, 5-10-членный гетероарил, -C_{3-6} циклоалифатический радикал или 3-8-членный гетероциклоалифатический радикал, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, -OH или фенила. Например, R_2 обозначает -H или -C_{1-6} алкил. В других примерах R_2 обозначает -H, метил, этил, пропил или изопропил.

[0204] Согласно некоторым вариантам R_1 и R_2 совместно с атомами, с которыми они связаны, образуют необязательно замещенное 5-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, которое включает атом N, атом O и до 1 дополнительного гетероатома, выбранного из N, O или S.

[0205] Согласно некоторым вариантам R_3 обозначает -C_{1-3} алкил, необязательно

замещенный 1-3 группами, выбранными из галогена, -OH или фенила. Например, R_3 обозначает метил или этил.

[0206] Согласно некоторым вариантам один из R_4 и R_5 обозначает H, а другой независимо выбран из -H или -OH. Например, как R_4, так и R_5 обозначает -H.

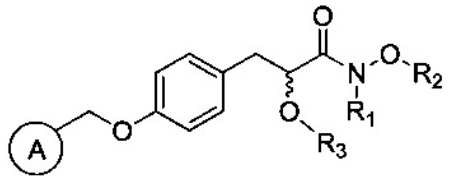
[0207] Согласно некоторым вариантам цикл A обозначает 6-членный насыщенный, частично ненасыщенный или полностью ненасыщенный цикл, содержащий 0-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 заместителями R_6. Например, цикл A обозначает фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R_6. В других примерах цикл A обозначает фенил, необязательно замещенный галогеном, $-OR_7$ или $-C_{1-6}$ алкилом.

[0208] Согласно некоторым вариантам цикл A обозначает пиримидинил или пиридинил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями R_6. Например, цикл A обозначает пиридин-2-ил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R_6. В других примерах цикл A обозначает пиридин-2-ил, необязательно замещенный галогеном, $-OR_7$ или $-C_{1-6}$ алкилом.

[0209] Согласно некоторым вариантам R_7 обозначает метил, этил или пропил.

[0210] Согласно некоторым вариантам R_6 обозначает метил, этил или пропил.

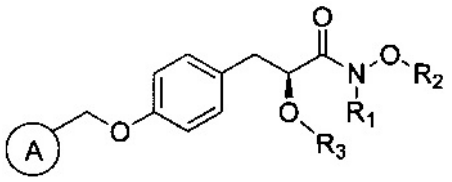
[0211] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает соединение Формулы IIIa:



IIIa

или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1, R_2, R_3 и цикл A имеют значение по определению выше при описании соединения Формулы I.

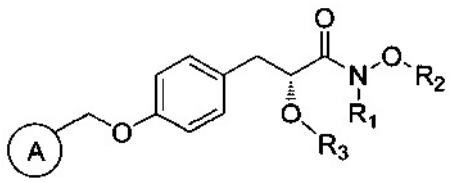
[0212] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает соединение Формулы IIIb-1:



IIIb-1

или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1, R_2, R_3 и цикл A имеют значение по определению выше при описании соединения Формулы I.

[0213] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает соединение Формулы IIIb-2:

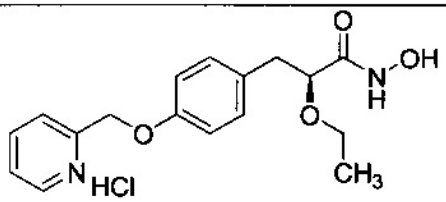


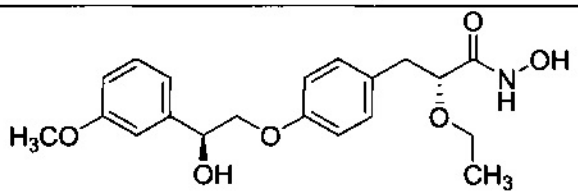
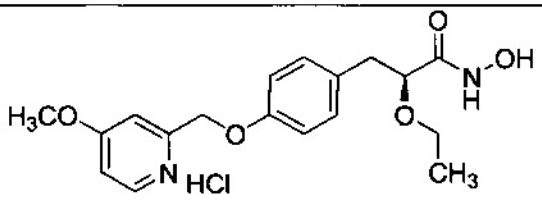
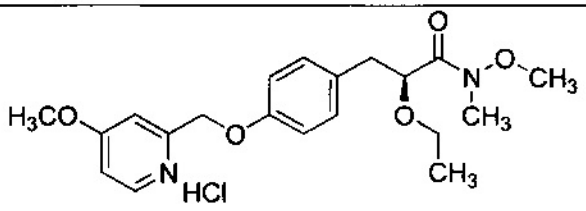
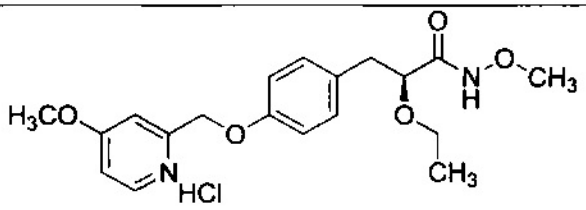
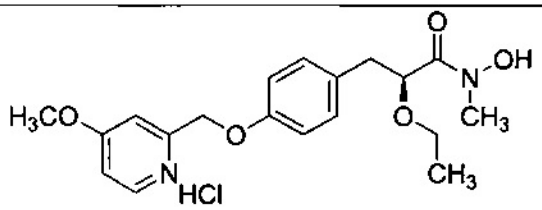
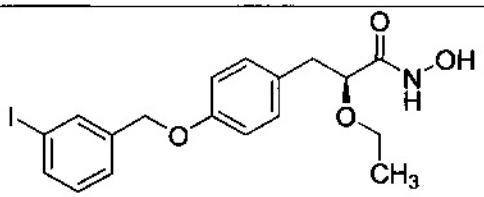
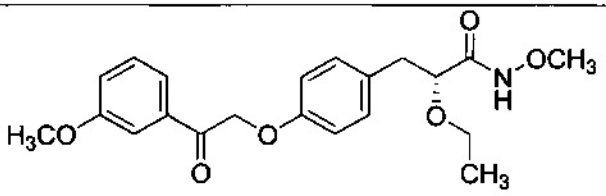
IIIb-2

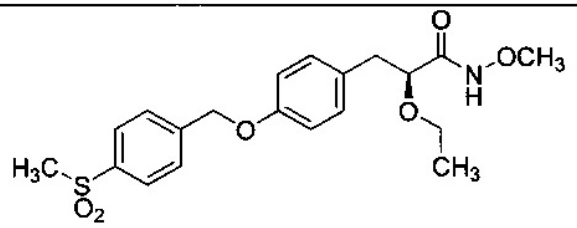
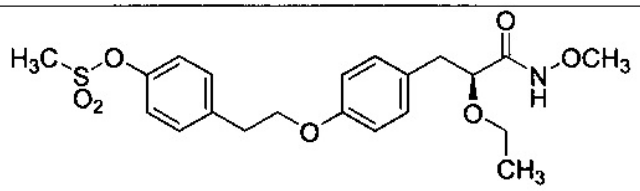
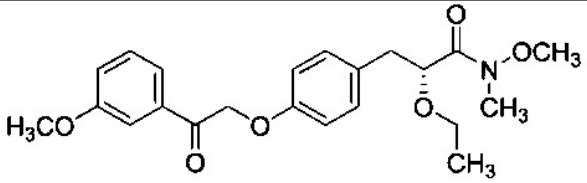
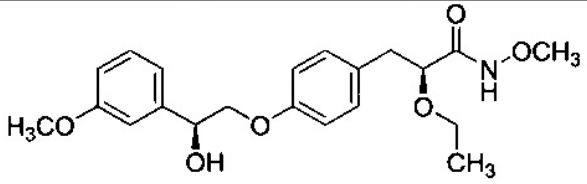
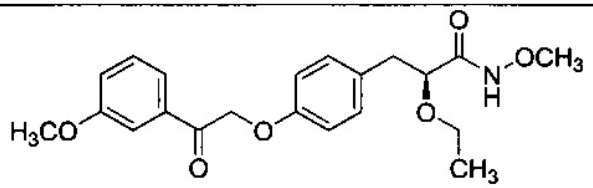
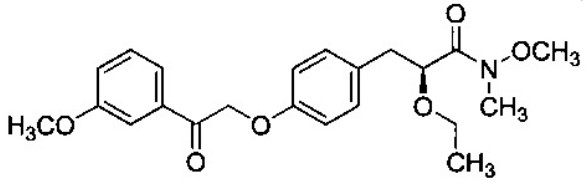
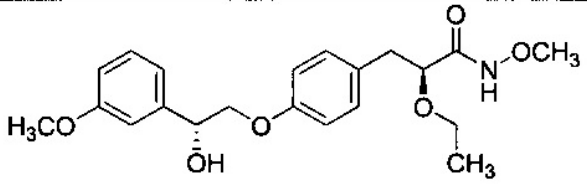
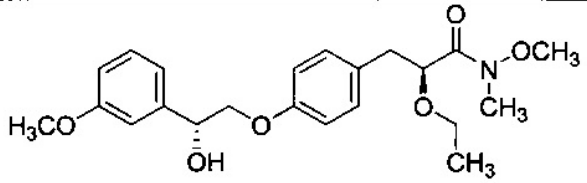
или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1, R_2, R_3 и цикл А имеют значение по определению выше при описании соединения Формулы I.

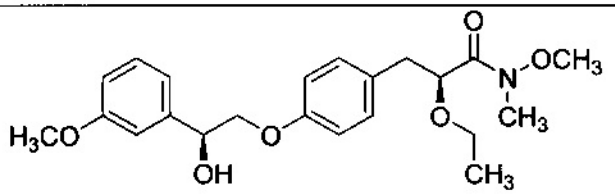
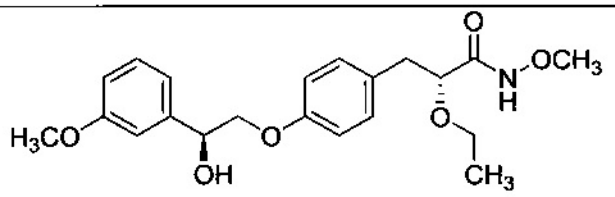
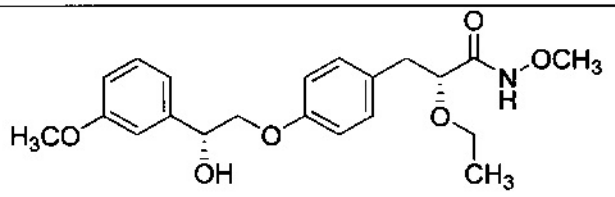
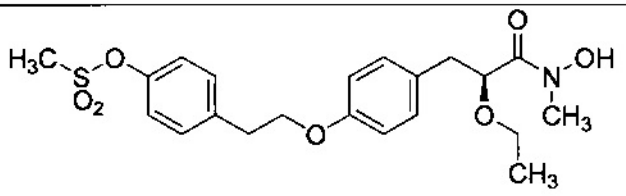
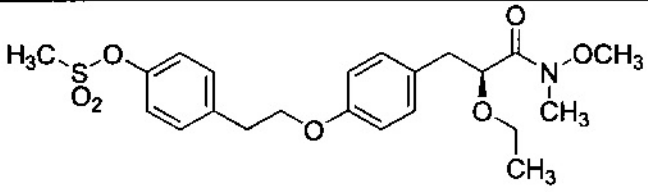
[0214] Согласно некоторым вариантам соединение Формулы I выбрано из соединений, представленных в Таблице 1:

Таблица 1: Примеры соединений Формулы I.

Соединение	Структура
1	

Соединение	Структура
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

Соединение	Структура
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	

Соединение	Структура
17	
18	
19	
20	
21	

[0215] Согласно некоторым вариантам соединение Формулы I, II, IIa, IIa-1, IIa-2, IIb, IIb-1, IIb-2, IIb-3, IIb-4, III, IIIa, IIIb-1 или IIIb-2 предусматривается в виде соли (например, в виде соли кислоты или соли металла (например, в виде соли щелочного металла). Например, соединение Формулы IIb предусматривается в виде натриевой соли, калиевой соли или соли хлористоводородной (соляной) кислоты.

[0216] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение Формулы I, II, IIa, IIa-1, IIa-2, IIb, IIb-1, IIb-2, IIb-3, IIb-4, III, IIIa, IIIb-1 или IIIb-2, его соль (например, натриевую соль, калиевую соль или HCl соль) и фармацевтически приемлемый носитель.

[0217] Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция содержит также ингибитор дипептидилпептидазы-IV (DPP-4) (например, ситаглиптин, вилдаглиптин и т.п.); ингибитор HMG-CoA редуктазы (например, статин (например, аторвастатин, церивастатин, флувастатин, ловастатин, мевастатин, симвастатин, розувастатин, правастатин или их любую фармацевтически приемлемую комбинацию)); агонист GLP-1 или GLP-2 (ГПП-1 или ГПП-2); или любую их комбинацию.

[0218] Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция содержит также β-адренергический агонист (например, β1-адренергический агонист, β2-

адренергический агонист, β3-адренергический агонист или любую их комбинацию). Неограничивающие примеры β-адренергических агонистов включают норадреналин, изопреналин, добутамин, сальбутамол, левосальбутамол, тербуталин, пирбутерол, прокатерол, метапротеренол, фенотерол, битолтерола мезилат, сальметерол, формотерол, бамбутерол, кленбутерол, индакатерол, L-796568, амибегрон, солабегрон, изопротеренол, альбутерол, метапротеренол, арбутамин, бефунолол, бромоацетилальпренололментан, броксатерол, циматерол, циразолин, денопамин, допексамин, эпинефрин, этилэфрин, гексопреналин, хигенамин, изоэтарин, изоксуприн, мабутерол, метоксифенамин, нилидрин, оксифедрин, преналтерол, рактопамин, репротерол, римитерол, ритодрин, третохинол, тулобутерол, ксамотерол, зилпатерол, зинтерол или любую их комбинацию.

[0219] Согласно другим вариантам фармацевтическая композиция содержит также ингибитор фосфодиэстеразы. Примеры ингибиторов фосфодиэстеразы, применимых в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, включают неселективные ингибиторы или селективные ингибиторы. Например, ингибитор фосфодиэстеразы представляет собой неселективный ингибитор, выбранный из кофеина (1,3,7-триметилксантина), теобромина (3,7-диметил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-2,6-диона), теофиллина (1,3-диметил-7H-пурин-2,6-диона), IBMX (3-изобутил-1-метилксантина) или любой их комбинации. В других примерах ингибитор фосфодиэстеразы представляет собой селективный ингибитор, выбранный из милринона (2-метил-6-оксо-1,6-дигидро-3,4'-бипиридин- 5-карбонитрила), цилостазола (6-[4-(1-циклогексил-1H-тетразол-5-ил) бутокси]-3,4- дигидро-2(1H)-хинолинона), циломиласта (4-циано-4-(3-циклопентилокси-4- метоксифенил)циклогексан-1-карбоновой кислоты), ролипрама (4-(3-циклопентилокси-4- метоксифенил)пирролидин-2-она), рофлумиласта (3-(циклопропилметокси)-N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-4-(дифторметокси)бензамида) или любой их комбинации.

[0220] Согласно другим вариантам фармацевтическая композиция содержит также средство для снижения веса. Неограничивающие примеры средств для снижения веса включают препараты для подавления аппетита (например, меридиа и т.п.), ингибиторы всасывания жиров (например, ксеникал и т.п.) или соединения, которые повышают симпатомиметическую активность, например, эфедрин или его различные соли.

[0221] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут также содержать один или более дополнительных фармацевтических агентов или других лекарственных средств. Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция содержит также диуретик, например, такой как гидрохлортиазид, хлорталидон, хлортиазид или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция содержит также один или более агентов, которые ограничивают активность ренин-ангиотензиновой системы, таких как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, т.е. ингибиторы ACE (АПФ), например, рамиприл, каптоприл, эналаприл и т.п., и/или блокаторы рецепторов ангиотензина II, т.е. ARBs, например, кандесартан, лозартан, олмесартан и т.п.; и/или ингибиторы ренина. Согласно другим вариантам фармацевтическая композиция содержит также соединение, которое ограничивают гипертонию (понижает давление) альтернативным способом, включая блокаторы β-адренергических рецепторов и блокаторы кальциевых каналов, например, амлодипин. Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция содержит также один или более статинов, а именно ингибитор HMG-CoA редуктазы, например, аторвастатин, церивастатин, флувастатин, ловастатин, мевастатин, симвастатин, розувастатин, правастатин, или их любую фармацевтически приемлемую комбинацию.

[0222] Согласно другому варианту фармацевтическая композиция содержит также

аналог GLP, например, такой как эксенатид (например, эксендин-4), лираглутид, таспоглутид, или любую их комбинацию.

[0223] Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция содержит также ингибитор DPP4, например, такой как ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, дутоглиптин (dutogliptin), гемиглиптин, алоглиптин, берберин, или любую их комбинацию.

[0224] Согласно альтернативным вариантам фармацевтическая композиция содержит также ингибитор фосфодиэстеразы в комбинации с агонистом бета-адренорецепторов и по меньшей мере одним дополнительным средством для снижения веса.. Неограничивающие примеры других средств для снижения веса включают препараты для подавления аппетита (например, меридиа и т.п.), ингибиторы всасывания жиров (например, ксеникал и т.п.) или соединения, которые повышают симпатомиметическую активность, например, эфедрин или его различные соли.

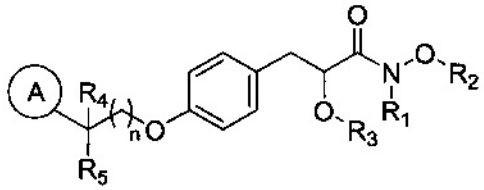
[0225] Типичные фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению включают единичную стандартную лекарственную форму, содержащую от примерно 1 мг до примерно 250 мг (например, от примерно 10 мг до примерно 200 мг, от примерно 20 мг до примерно 150 мг, или от примерно 25 мг до примерно 125 мг) соединения Формулы I, II, IIa, IIa-1, IIa-2, IIb, IIb-1, IIb-2, IIb-3, IIb-4, III, IIIa, IIIb-1 или IIIb-2 или его соли.

[0226] IV. СПОСОБ

[0227] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает способ терапии, уменьшения тяжести или задержки начала одного или более заболеваний, опосредованных метаболическим воспалением, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения Формулы I, II, IIa, IIa-1, IIa-2, IIb, IIb-1, IIb-2, IIb-3, IIb-4, III, IIIa, IIIb-1 или IIIb-2 или его фармацевтически приемлемой соли.

[0228] В данном контексте задержка начала, уменьшение симптомов или лечение заболевания, опосредованного метаболическим воспалением (например, диабета (например, диабета типа 1 или диабета типа 2), гипертонии, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона или деменции, слабоумия (dimensia?) (например, раннего слабоумия)), включает терапию, лечение симптомов заболевания, опосредованного метаболическим воспалением, или терапию, лечение самого заболевания.

[0229] Один аспект настоящего изобретения предусматривает способ лечения диабета (например, диабета типа 1 или типа 2) у пациента, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения Формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемой соли, где

каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из -H, -C_{1-6} алкила, арила, 5-10-членного гетероарила, -C_{3-6} циклоалифатического радикала, 3-8-членного гетероциклоалифатического радикала, -CH_2-арила, -CH_2-5-10-членного гетероарила, -CH_2-C_{3-6} циклоалифатического радикала, -CH_2-3-8-членного

гетероциклоалифатического радикала, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, -OH или фенила,

или R_1 и R_2 вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют необязательно замещенный 5-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо (гетероцикл), которое(ый) включает атом N, атом O и до 1 дополнительного гетероатома, выбранного из N, O или S;

R_3 обозначает $-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из галогена, -OH или фенила;

каждый из R_4 и R_5 независимо выбран из -H, -OH, $-NH_2$, $-NHC(O)R_7$, $-NHC(O)OR_7$, $-NHS(O)_2R_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-CH_2OR_7$, $-CH_2N(R_7)_2$, $-C_{1-6}$ алкила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена или -OH,

или R_4 и R_5 совместно образуют оксогруппу или группу $=N-O-R_7$;

цикл A обозначает 5-8-членный насыщенный, частично ненасыщенный или полностью ненасыщенный цикл, содержащий 0-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, при этом цикл A необязательно замещен 1-3 заместителями R_6;

каждый R_6 независимо обозначает галоген, -H, -CN, $-OR_7$, $-NO_2$, $-C_{1-6}$ алкил, арил, 5-10-членный гетероарил, $-S(O)_2R_7$ или $-C(O)R_7$, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена или -OH;

каждый R_7 независимо обозначает -H, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{3-8}$ циклоалкил или фенил; и

n обозначает 0 или 1.

[0230] В некоторых способах соединение Формулы I выбрано из соединений, описанных в Таблице 1.

[0231] В некоторых способах соединение Формулы I предусматривается в виде соли (например, HCl соли или соли металла). Например, соединение Формулы I предусматривается в виде натриевой соли, калиевой соли или соли соляной (хлористоводородной, HCl) кислоты.

[0232] В некоторых способах пациенту вводят фармацевтическую композицию, содержащую соединение Формулы I, II, IIa, IIa-1, IIa-2, IIb, IIb-1, IIb-2, IIb-3, IIb-4, III, IIIa, IIIb-1 или IIIb-2, при этом (энантиомерная) чистота указанного соединения составляет примерно 70 e.e.% или более (например, 80 e.e.% или более, 90 e.e.% или более, 95 e.e.% или более или 99 e.e.% или более).

[0233] Некоторые способы включают также введение пациенту бета-адренергического агониста. Например, бета-адренергический агонист представляет собой бета-1-адренергический агонист, бета-2-адренергический агонист, бета-3-адренергический агонист или любую их комбинацию. В других примерах бета-адренергический агонист представляет собой норадреналин, изопреналин, добутамин, сальбутамол, левосальбутамол, тербуталин, пирбутерол, прокатерол, метапротеренол, фенотерол, битолтерола мезилат, сальметерол, формотерол, бамбутерол, кленбутерол, индакатерол, L-796568, амибегрон, солабегрон, изопротеренол, альбутерол, метапротеренол, арбутамин, бефунолол, бромоацетилальпренололментан, броксатерол, циматерол, циразолин, денопамин, допексамин, эпинефрин, этилэфрин, гексопреналин, хигенамин, изоэтарин, изоксуприн, мабутерол, метоксифенамин, нилидрин, оксифедрин, преналтерол, рактопамин, репротерол, римитерол, ритодрин, третохинол, тулобутерол, ксамотерол, зилпатерол, зинтерол или любую их комбинацию.

[0234] Некоторые способы включают также введение пациенту ингибитора фосфодиэстеразы. Примеры ингибиторов фосфодиэстеразы, применимых в

фармацевтических композициях по настоящему изобретению, включают неселективные ингибиторы или селективные ингибиторы. Например, ингибитор фосфодиэстеразы представляет собой неселективный ингибитор, выбранный из кофеина (1,3,7-триметилксантина), теобромина (3,7-диметил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-2,6-диона), теофиллина (1,3-диметил-7H-пурин-2,6-диона), IBMX (3-изобутил-1-метилксантина) или любой их комбинации. В других примерах ингибитор фосфодиэстеразы представляет собой селективный ингибитор, выбранный из милринона (2-метил-6-оксо-1,6-дигидро-3,4'-бипиридин- 5-карбонитрила), цилостазола (6-[4-(1-циклогексил-1H-тетразол-5-ил) бутокси]-3,4- дигидро-2(1H)-хинолинона), циломиласта (4-циано-4-(3-циклопентилокси-4- метоксифенил)циклогексан-1-карбоновой кислоты), ролипрама (4-(3-циклопентилокси-4- метоксифенил)пирролидин-2-она), рофлумиласта (3-(циклопропилметокси)-N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-4-(дифторметокси)бензамида) или любой их комбинации.

[0235] Некоторые способы включают также введение одного или более дополнительных фармацевтических агентов, включая, но без ограничения, диуретик (например, гидрохлортиазид, хлорталидон, хлортиазид или их комбинации), ингибитор ACE (АПФ) (например, рамиприл, каптоприл, эналаприл и т.п.), блокатор рецепторов ангиотензина II (ARB) (например, кандесартан, лозартан, олмесартан), ингибитор ренина, или их комбинацию. Другие способы включают также введение соединения, которое ограничивают гипертонию (понижают давление) альтернативным способом, включая блокаторы β- адренергических рецепторов и блокаторы кальциевых каналов (например, амлодипин). В некоторых способах пациенту также вводят один или более статинов (например, аторвастатин, церивастатин, флувастатин, ловастатин, мевастатин, симвастатин, розувастатин, правастатин, или их любую комбинацию).

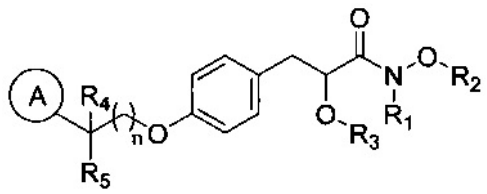
[0236] Другие способы включают также введение пациенту аналога GLP, например, такого как эксенатид (например, эксендин-4), лираглутид, таспоглутид, или любой их комбинации.

[0237] Некоторые способы включают также введение пациенту ингибитора DPP4 (например, ситаглиптина, вилдаглиптина, саксаглиптина, линаглиптина, дутоглиптина, гемиглиптина, алоглиптина, берберина или любой их комбинации).

[0238] Некоторые способы включают также введение пациенту ингибитора фосфодиэстеразы в комбинации с агонистом бета-адренорецепторов и по меньшей мере одним дополнительным средством для снижения веса. Неограничивающие примеры других средств для снижения веса включают препараты для подавления аппетита (например, меридиа и т.п.), ингибиторы всасывания жиров (например, ксеникал и т.п.) или соединения, которые повышают симпатомиметическую активность, например, эфедрин или его различные соли.

[0239] В тех способах, которые включают введение одного или более дополнительных лекарственных средств (например, ингибиторов фосфодиэстеразы и/или агонистов бета-адренорецепторов), эти одно или более дополнительных лекарственных средств можно вводить одновременно или последовательно с введением соединения или композиции по настоящему изобретению.

[0240] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает способ терапии или уменьшения тяжести гипертонии или дислипидемии у пациента, включающий введении нуждающемуся в этом пациенту соединения Формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемой соли, где

каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из -H, -C_{1-6} алкила, арила, 5-10-членного гетероарила, -C_{3-6} циклоалифатического радикала, 3-8-членного гетероциклоалифатического радикала, -CH_2-арила, -CH_2-5-10-членного гетероарила, -CH_2-C_{3-6} циклоалифатического радикала, -CH_2-3-8-членного гетероциклоалифатического радикала, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, -OH или фенила,

или R_1 и R_2 вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют необязательно замещенный 5-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо (гетероцикл), которое(-ый) включает атом N, атом O и до 1 дополнительного гетероатома, выбранного из N, O или S;

R_3 обозначает -C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из галогена, -OH или фенила;

каждый из R_4 и R_5 независимо выбран из -H, -OH, -NH_2, -NHC(O)R_7, -NHC(O)OR_7, -NHS(O)$_2$$R_7$, -C(O)$R_7$, -C(O)O$R_7$, -$CH_2OR_7$, -$CH_2$N($R_7$)$_2$, -$C_{1-6}$ алкила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена или -OH,

или R_4 и R_5 совместно образуют оксогруппу или группу =N-O-R_7;

цикл A обозначает 5-8-членный насыщенный, частично ненасыщенный или полностью ненасыщенный цикл, содержащий 0-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, при этом цикл A необязательно замещен 1-3 заместителями R_6;

каждый R_6 независимо обозначает галоген, -H, -CN, -OR_7, -NO_2, -C_{1-6} алкил, арил, 5-10-членный гетероарил, -S(O)$_2$$R_7$ или -C(O)R_7, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена или -OH;

каждый R_7 независимо обозначает -H, -C_{1-6} алкил, -C_{3-8} циклоалкил или фенил; и

n обозначает 0 или 1.

[0241] В некоторых способах соединение Формулы I выбрано из соединений, описанных в Таблице 1.

[0242] В некоторых способах соединение Формулы I предусматривается в виде соли (например, HCl соли или соли металла). Например, соединение Формулы I предусматривается в виде натриевой соли, калиевой или соли соляной (хлористоводородной, HCl) кислоты.

[0243] В некоторых способах пациенту вводят фармацевтическую композицию, содержащую соединение Формулы I, II, IIa, IIa-1, IIa-2, IIb, IIb-1, IIb-2, IIb-3, IIb-4, III, IIIa, IIIb-1 или IIIb-2, при этом (энантиомерная) чистота указанного соединения составляет примерно 70 e.e.% или более (например, 80 e.e.% или более, 90 e.e.% или более, 95 e.e.% или более или 99 e.e.% или более).

[0244] Некоторые способы включают также введение пациенту бета-адренергического агониста. Например, бета-адренергический агонист представляет собой бета-1-

адренергический агонист, бета-2-адренергический агонист, бета-3-адренергический агонист или любую их комбинацию. В других примерах бета-адренергический агонист представляет собой норадреналин, изопреналин, добутамин, сальбутамол, левосальбутамол, тербуталин, пирбутерол, прокатерол, метапротеренол, фенотерол, битолтерола мезилат, сальметерол, формотерол, бамбутерол, кленбутерол, индакатерол, L-796568, амибегрон, солабегрон, изопротеренол, альбутерол, метапротеренол, арбутамин, бефунолол, бромоацетилальпренололментан, броксатерол, циматерол, циразолин, денопамин, допексамин, эпинефрин, этилэфрин, гексопреналин, хигенамин, изоэтарин, изоксуприн, мабутерол, метоксифенамин, нилидрин, оксифедрин, преналтерол, рактопамин, репротерол, римитерол, ритодрин, третохинол, тулобутерол, ксамотерол, зилпатерол, зинтерол или любую их комбинацию.

[0245] Некоторые способы включают также введение пациенту ингибитора фосфодиэстеразы. Примеры ингибиторов фосфодиэстеразы, применимых в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, включают неселективные ингибиторы или селективные ингибиторы. Например, ингибитор фосфодиэстеразы представляет собой неселективный ингибитор, выбранный из кофеина (1,3,7-триметилксантина), теобромина (3,7-диметил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-2,6-диона), теофиллина (1,3-диметил-7H-пурин-2,6-диона), IBMX (3-изобутил-1-метилксантина) или любой их комбинации. В других примерах ингибитор фосфодиэстеразы представляет собой селективный ингибитор, выбранный из милринона (2-метил-6-оксо-1,6-дигидро-3,4'-бипиридин- 5-карбонитрила), цилостазола (6-[4-(1-циклогексил-1H-тетразол-5-ил) бутокси]-3,4-дигидро-2(1H)-хинолинона), циломиласта (4-циано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклогексан-1-карбоновой кислоты), ролипрама (4-(3-циклопентилокси-4- метоксифенил)пирролидин-2-она), рофлумиласта (3-(циклопропилметокси)-N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-4-(дифторметокси)бензамида) или любой их комбинации.

[0246] Некоторые способы включают также введение одного или более дополнительных фармацевтических агентов, включая, но без ограничения, диуретик (например, гидрохлортиазид, хлорталидон, хлортиазид или их комбинации), ингибитор ACE (АПФ) (например, рамиприл, каптоприл, эналаприл и т.п.), блокатор рецепторов ангиотензина II (ARB) (например, кандесартан, лозартан, олмесартан), ингибитор ренина, или их комбинацию. Другие способы включают также введение соединения, которое ограничивают гипертонию (понижают давление) альтернативным способом, включая блокаторы β- адренергических рецепторов и блокаторы кальциевых каналов (например, амлодипин). В некоторых способах пациенту также вводят один или более статинов (например, аторвастатин, церивастатин, флувастатин, ловастатин, мевастатин, симвастатин, розувастатин, правастатин, или их любую комбинацию).

[0247] Некоторые способы включают также введение пациенту аналога GLP, например, такого как эксенатид (например, эксендин-4), лираглутид, таспоглутид, или любой их комбинации.

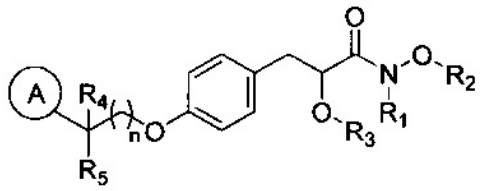
[0248] Некоторые способы включают также введение пациенту ингибитора DPP4, (например, ситаглиптина, вилдаглиптина, саксаглиптина, линаглиптина, дутоглиптина, гемиглиптина, алоглиптина, берберина или любой их комбинации).

[0249] Некоторые способы включают также введение пациенту ингибитора фосфодиэстеразы в комбинации с бета-адренергическим агонистом и по меньшей мере одним дополнительным средством для снижения веса. Неограничивающие примеры других средств для снижения веса включают препараты для подавления аппетита (например, меридиа и т.п.), ингибиторы всасывания жиров (например, ксеникал и т.п.) или соединения, которые повышают симпатомиметическую активность, например,

эфедрин или его различные соли.

[0250] В тех способах, которые включают введение одного или более дополнительных лекарственных средств (например, ингибиторов фосфодиэстеразы и/или агонистов бета-адренорецепторов (бета-адренергических агонистов), эти одно или более дополнительных лекарственных средств можно вводить одновременно или последовательно с введением соединения по настоящему изобретению.

[0251] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает способ терапии, уменьшения тяжести или задержки начала проявления ожирения (например, центрального (абдоминального, висцерального или верхнего) ожирения) у пациента, включающий введении нуждающемуся в этом пациенту соединения Формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемой соли, где

каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из -H, -C_{1-6} алкила, арила, 5-10-членного гетероарила, -C_{3-6} циклоалифатического радикала, 3-8-членного гетероциклоалифатического радикала, -CH_2-арила, -CH_2-5-10-членного гетероарила, -CH_2-C_{3-6} циклоалифатического радикала, -CH_2-3-8-членного гетероциклоалифатического радикала, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, -OH или фенила,

или R_1 и R_2 вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют необязательно замещенный 5-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо (гетероцикл), которое(ый) включает атом N, атом O и до 1 дополнительного гетероатома, выбранного из N, O или S;

R_3 обозначает -C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из галогена, -OH или фенила;

каждый из R_4 и R_5 независимо выбран из -H, -OH, -NH_2, -NHC(O)R_7, -NHC(O)OR_7, -NHS(O)$_2$$R_7$, -C(O)$R_7$, -C(O)O$R_7$, -$CH_2OR_7$, -$CH_2$N($R_7$)$_2$, -$C_{1-6}$ алкила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена или -OH,

или R_4 и R_5 совместно образуют оксогруппу или группу =N-O-R_7;

цикл A обозначает 5-8-членный насыщенный, частично ненасыщенный или полностью ненасыщенный цикл, содержащий 0-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, при этом цикл A необязательно замещен 1-3 заместителями R_6;

каждый R_6 независимо обозначает галоген, -H, -CN, -OR_7, -NO_2, -C_{1-6} алкил, арил, 5-10-членный гетероарил, -S(O)$_2$$R_7$ или -C(O)R_7, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена или -OH;

каждый R_7 независимо обозначает -H, -C_{1-6} алкил, -C_{3-8} циклоалкил или фенил; и

n обозначает 0 или 1.

[0252] В некоторых способах соединение Формулы I выбрано из соединений, описанных в Таблице 1.

[0253] В некоторых способах соединение Формулы I предусматривается в виде соли

(например, HCl соли или соли металла). Например, соединение Формулы I предусматривается в виде натриевой соли, калиевой или соли соляной (хлористоводородной, HCl) кислоты.

[0254] В некоторых способах пациенту вводят фармацевтическую композицию, содержащую соединение Формулы I, II, IIa, IIa-1, IIa-2, IIb, IIb-1, IIb-2, IIb-3, IIb-4, III, IIIa, IIIb-1 или IIIb-2, при этом (энантиомерная) чистота указанного соединения составляет примерно 70 e.e.% или более (например, 80 e.e.% или более, 90 e.e.% или более, 95 e.e.% или более или 99 e.e.% или более).

[0255] Некоторые способы включают также введение пациенту бета-адренергического агониста. Например, бета-адренергический агонист представляет собой бета-1-адренергический агонист, бета-2-адренергический агонист, бета-3-адренергический агонист или любую их комбинацию. В других примерах бета-адренергический агонист представляет собой норадреналин, изопреналин, добутамин, сальбутамол, левосальбутамол, тербуталин, пирбутерол, прокатерол, метапротеренол, фенотерол, битолтерола мезилат, сальметерол, формотерол, бамбутерол, кленбутерол, индакатерол, L-796568, амибегрон, солабегрон, изопротеренол, альбутерол, метапротеренол, арбутамин, бефунолол, бромоацетилальпренололментан, броксатерол, циматерол, циразолин, денопамин, допексамин, эпинефрин, этилэфрин, гексопреналин, хигенамин, изоэтарин, изоксуприн, мабутерол, метоксифенамин, нилидрин, оксифедрин, преналтерол, рактопамин, репротерол, римитерол, ритодрин, третохинол, тулобутерол, ксамотерол, зилпатерол, зинтерол или любую их комбинацию.

[0256] Некоторые способы включают также введение пациенту ингибитора фосфодиэстеразы. Примеры ингибиторов фосфодиэстеразы, применимых в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, включают неселективные ингибиторы или селективные ингибиторы. Например, ингибитор фосфодиэстеразы представляет собой неселективный ингибитор, выбранный из кофеина (1,3,7-триметилксантина), теобромина (3,7-диметил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-2,6-диона), теофиллина (1,3-диметил-7H-пурин-2,6-диона), IBMX (3-изобутил-1-метилксантина) или любой их комбинации. В других примерах ингибитор фосфодиэстеразы представляет собой селективный ингибитор, выбранный из милринона (2-метил-6-оксо-1,6-дигидро-3,4'-бипиридин- 5-карбонитрила), цилостазола (6-[4-(1-циклогексил-1H-тетразол-5-ил) бутокси]-3,4-дигидро-2(1H)-хинолинона), циломиласта (4-циано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклогексан-1-карбоновой кислоты), ролипрама (4-(3-циклопентилокси-4- метоксифенил)пирролидин-2-она), рофлумиласта (3-(циклопропилметокси)-N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-4-(дифторметокси)бензамида) или любой их комбинации.

[0257] Некоторые способы включают также введение одного или более дополнительных фармацевтических агентов, включая, но без ограничения, диуретик (например, гидрохлортиазид, хлорталидон, хлортиазид или их комбинации), ингибитор ACE (АПФ) (например, рамиприл, каптоприл, эналаприл и т.п.), блокатор рецепторов ангиотензина II (ARB) (например, кандесартан, лозартан, олмесартан), ингибитор ренина, или их комбинацию. Другие способы включают также введение соединения, которое ограничивают гипертонию (понижают давление) альтернативным способом, включая блокаторы β- адренергических рецепторов и блокаторы кальциевых каналов (например, амлодипин). В некоторых способах пациенту также вводят один или более статинов (например, аторвастатин, церивастатин, флувастатин, ловастатин, мевастатин, симвастатин, розувастатин, правастатин, или их любую комбинацию).

[0258] Некоторые способы включают также введение пациенту аналога GLP, например, такого как эксенатид (например, эксендин-4), лираглутид, таспоглутид, или

любой их комбинации.

[0259] Некоторые способы включают также введение пациенту ингибитора DPP4, (например, ситаглиптина, вилдаглиптина, саксаглиптина, линаглиптина, дутоглиптина (dutogliptin), гемиглиптина, алоглиптина, берберина или любой их комбинации).

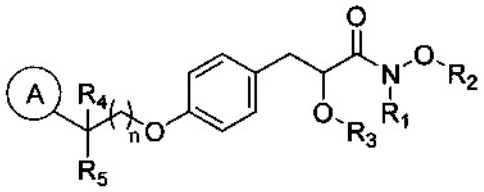
[0260] Некоторые способы включают также введение пациенту ингибитора фосфодиэстеразы в комбинации с бета-адренергическим агонистом и по меньшей мере одним дополнительным средством для снижения веса. Неограничивающие примеры других средств для снижения веса включают препараты для подавления аппетита (например, меридиа и т.п.), ингибиторы всасывания жиров (например, ксеникал и т.п.) или соединения, которые повышают симпатомиметическую активность, например, эфедрин или его различные соли.

[0261] В тех способах, которые включают введение одного или более дополнительных лекарственных средств (например, ингибиторов фосфодиэстеразы и/или агонистов бета-адренорецепторов (бета-адренергических агонистов), эти одно или более дополнительных лекарственных средств можно вводить одновременно или последовательно с введением соединения по настоящему изобретению.

[0262] Некоторые варианты включают также ограничение питания пациента.

[0263] Некоторые варианты включают также увеличение продолжительности или интенсивности физической активности пациента.

[0264] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает способ терапии, уменьшения тяжести или задержки (запаздывания) начала проявления нейродегенеративного заболевания (например, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона или болезни Хантингтона) у пациента, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения Формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемой соли, где

каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из -H, -C_{1-6} алкила, арила, 5-10-членного гетероарила, -C_{3-6} циклоалифатического радикала, 3-8-членного гетероциклоалифатического радикала, -CH_2-арила, -CH_2-5-10-членного гетероарила, -CH_2-C_{3-6} циклоалифатического радикала, -CH_2-3-8-членного гетероциклоалифатического радикала, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, -OH или фенила,

или R_1 и R_2 вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют необязательно замещенный 5-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо (гетероцикл), которое(ый) включает атом N, атом O и до 1 дополнительного гетероатома, выбранного из N, O или S;

R_3 обозначает -C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из галогена, -OH или фенила;

каждый из R_4 и R_5 независимо выбран из -H, -OH, -NH_2, -NHC(O)R_7, -NHC(O)OR_7, -NHS(O)$_2$$R_7$, -C(O)$R_7$, -C(O)O$R_7$, -$CH_2OR_7$, -$CH_2$N($R_7$)$_2$, -$C_{1-6}$ алкила, каждый из которых

необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена или -OH,

или R_4 и R_5 совместно образуют оксогруппу или группу =N-O-R_7;

цикл A обозначает 5-8-членный насыщенный, частично ненасыщенный или полностью ненасыщенный цикл, содержащий 0-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, при этом цикл A необязательно замещен 1-3 заместителями R_6;

каждый R_6 независимо обозначает галоген, -H, -CN, -OR_7, -NO_2, -C_{1-6} алкил, арил, 5-10-членный гетероарил, -$S(O)_2R_7$ или -$C(O)R_7$, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена или -OH;

каждый R_7 независимо обозначает -H, -C_{1-6} алкил, -C_{3-8} циклоалкил или фенил; и

n обозначает 0 или 1.

[0265] Ослабление симптомов или лечение (терапию) болезни Альцгеймера можно обнаружить, если у пациента наблюдается улучшение по сравнению с исходным состоянием в одном или более тестов на определение когнитивных функций (например, по шкале когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера ADAS-Cog, по шкале оценки клиницистом изменений на основании опроса или по шкале оценки когнитивных функций при тяжелой деменции). Кроме того, ослабление симптомов или лечение болезни Альцгеймера можно обнаружить, если у пациента наблюдается уменьшение по сравнению с исходными значениями одного или более биомаркеров, ассоциированных с болезнью Альцгеймера (например, CSF Aβ или CSF AT).

[0266] Ослабление симптомов или лечение (терапию) болезни Паркинсона можно обнаружить, если у пациента наблюдается улучшение по сравнению с исходным состоянием в одном или более тестов, включая Единую шкалу оценки симптомов болезни Паркинсона (Unified PD Rating Scale). Задержку начала проявления болезни Паркинсона можно продемонстрировать, если у пациента "время до проявления" (заболевания) или время до терапии допаминергическими препаратами больше (продолжительнее) по сравнению с популяцией непролеченных пациентов или популяцией пациентов, пролеченных альтернативным лекарственным средством.

[0267] V. ПРИМЕНЕНИЕ, КОМПОЗИЦИИ И ВВЕДЕНИЕ

[0268] Как обсуждается выше, в настоящем изобретении предусматриваются соединения, применимые в качестве лекарственных средств для терапии заболеваний, опосредованных метаболическим воспалением, таких как диабет, ожирение, гипертония, дислипидемия, или любой их комбинации.

[0269] Соответственно, в другом аспекте настоящего изобретения предусматриваются композиции, которые содержат любое из соединений по данному описанию и необязательно содержат фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель. Согласно некоторым вариантам эти композиции необязательно содержат также один или более дополнительных терапевтических агентов.

[0270] Следует также понимать, что некоторые соединения по настоящему изобретению, применяемые для терапии, могут находиться в свободной форме или, при необходимости, в виде фармацевтически приемлемого производного или пролекарства. В соответствии с настоящим изобретением фармацевтически приемлемое производное или пролекарство включает, но без ограничения, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, соли таких сложных эфиров или любой другой аддукт или производное, который(-ое), при введении его нуждающемуся в этом пациенту, способен(-но) давать, непосредственно или опосредованно, соединение, если в данном контексте не представлено иное, или его метаболит или остаток.

[0271] В данном контексте термин "фармацевтически приемлемая соль" относится

к таким солям, которые, по результатам тщательной медицинской (клинической) оценки, могут применяться в контакте с тканями человека и низших животных, не вызывая чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., и с приемлемым соотношением польза/риск. "Фармацевтически приемлемая соль" означает любую(-ой) нетоксичную(-ый) соль или сложный эфир соединения по настоящему изобретению, которая(-ый), после введения реципиенту, способна (способен) давать, либо непосредственно, либо опосредованно, соединение по настоящему изобретению или его метаболит или остаток, обладающий ингибирующей активностью.

[0272] Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в уровне техники. Например, S.M. Berge, et al. подробно описывает фармацевтически приемлемые соли в публикации в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, вводимой в настоящее изобретение посредством отсылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают соли, образуемые соответствующими неорганическими кислотами или основаниями. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных кислотно-аддитивных солей являются соли, образуемые аминогруппой с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная (соляная) кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота, и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или получаемые другими методами, известными в уровне техники, например, такими как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипинат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гексаноат, гидроиодид, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат, соли валериановой кислоты (валераты) и т.п. Соли, образуемые соответствующими основаниями, включают соли щелочных металлов, соли щелочноземельных металлов, соли аммония и соли группы $N^+(C_{1-4}алкил)_4$. В данном изобретении также предусматривается кватернизация любых основных азотсодержащих групп соединений по настоящему изобретению. С помощью такой кватернизации можно получать водо- или маслорастворимые или диспергируемые продукты. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т.п. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, при необходимости, нетоксические катионы аммония, катионы четвертичного аммония и катионы аминов, образующиеся с использованием противоионов, таких как галоген, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

[0273] Как описано выше, фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению содержат также фармацевтически приемлемый носитель (вещество-носитель), адъювант или наполнитель, который в данном контексте включает любые растворители, разбавители или другой жидкий носитель, вещества, способствующие диспергированию или суспендированию, поверхностно-активные вещества (ПАВ), изотонические агенты, загустители (вещества, способствующие повышению вязкости) или эмульгаторы, консерванты, твердые связующие, смазывающие вещества и т.п., в

зависимости от конкретной требуемой лекарственной формы. В учебнике Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) раскрываются различные носители, применяемые в фармацевтически приемлемых композициях, и известные методы их получения. Кроме тех случаев, когда любой обычный носитель несовместим с соединениями по изобретению, например, вызывает какой-либо нежелательный биологический эффект или иным образом оказывает вредное воздействие на любой(-ые) другой (другие) компонент(ы) фармацевтически приемлемой композиции, его применение рассматривается в объеме настоящего изобретения. Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают, но без ограничения, ионообменные материалы (смолы), оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, например, человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, например, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту или сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протамина сульфат, натрий фосфорнокислый двузамещенный (динатрийфосфат), калий фосфорнокислый однозамещенный, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилен-полиоксипропилен, ланолин, сахара, например, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, например, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, например, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, этилцеллюлозу и ацетат целлюлозы; порошок трагаканта; солод; желатин; тальк; эксципиенты, например, такие как масло какао и воски в составе суппозиторной массы; масла, например, такие как арахисовое масло, хлопковое масло; подсолнечное масло; кунжутное масло; оливковое масло; кукурузное масло и соевое масло; гликоли, например, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль; сложные эфиры, например, этилолеат и этиллаурат; агар-агар; буферные агенты, например, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический раствор хлорида натрия; раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы, а также другие нетоксические совместимые смазывающие (скользящие) вещества, например, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, вещества, способствующие высвобождению (активного агента), вещества для покрытия (покровные агенты), подсластители, вкусовые агенты и ароматизаторы (вещества, придающие вкус и запах), консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в композиции в соответствии с решением разработчика рецептуры.

[0274] Согласно изобретению "эффективное количество" соединения или фармацевтически приемлемой композиции означает количество, эффективное для лечения (терапии), предупреждения или уменьшения тяжести (проявления) метаболических заболеваний (например, ожирения, диабета, гипертонии, дислипидемии, нейродегенеративных заболеваний (например, болезни Альцгеймера, деменции и т.п.), или любой их комбинации).

[0275] В соответствии со способом по настоящему изобретению фармацевтические композиции можно вводить в любом количестве и любым методом введения, эффективным для лечения или уменьшения тяжести ожирения и/или заболеваний, связанных с ожирением.

[0276] Точное необходимое количество меняется от субъекта к субъекту в зависимости от вида, возраста и общего состояния здоровья субъекта, конкретного агента, способа его введения и т.п. Соединения по изобретению, предпочтительно, готовят в стандартной лекарственной форме для простоты введения и равномерности, единообразия

дозирования. Выражение "стандартная лекарственная форма" в данном контексте относится к физически дискретной единице вещества для приема пациентом, проходящим лечение. Однако следует понимать, что решение об общем суточном количестве (приеме) соединений и композиций по настоящему изобретению принимает лечащий врач по результатам тщательной медицинской (клинической) оценки. Конкретный уровень эффективной дозы для любого конкретного пациента или организма зависит от различных факторов, включая нарушение (расстройство); подлежащее лечению, активность конкретного применяемого соединения; конкретную применяемую композицию; возраст, массу (вес) тела, общее состояние здоровья, пол и режим питания пациента; время введения, способ введения и скорость экскреции конкретного применяемого соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства, применяемые в комбинации или случайно с конкретным используемым соединением и другие подобные факторы, известные в медицине. Термин "пациент" в данном контексте означает животное, например, млекопитающее, и, более конкретно, человека.

[0277] Фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению можно вводить человеку и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацистернально, интравагинально, интраперитонеально, местно (в виде порошков, мазей или в виде капель), трансбуккально, в виде перорального или назального спрея и т.п., в зависимости от тяжести инфекции, подлежащей лечению. Согласно некоторым вариантам, чтобы добиться нужного терапевтического эффекта, соединения по изобретению можно вводить перорально или парентерально при уровнях доз от примерно 0.01 мг/кг до примерно 50 мг/кг, предпочтительно, от примерно 1 мг/кг до примерно 25 мг/кг массы тела субъекта в день, один или более раз в день. Или же соединения по изобретению можно вводить перорально или парентерально при уровнях доз от примерно 10 мг/кг до примерно 120 мг/кг.

[0278] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но без ограничения, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активных компонентов, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, применяемые в уровне техники, например, такие как вода или другие растворители, солюбилизирующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое масло, масло земляного ореха (арахисовое), кукурузное масло, масло зародышей пшеницы, оливковое масло, касторовое масло и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбитана и жирных кислот и их смеси. Помимо инертных разбавителей, композиции для перорального введения могут также включать адъюванты, например, такие как смачивающие вещества, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые и ароматизирующие агенты.

[0279] Препараты для инъекций, например, стерильные водные или масляные суспензии для инъекций, можно приготовить в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой инъецируемый(-ую) стерильный(-ую) раствор, суспензию или эмульсию в нетоксическом парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в 1,3-бутандиоле в качестве растворителя. Среди приемлемых наполнителей и растворителей, которые можно применять, вода, раствор Рингера U.S.P., и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей

среды обычно применяют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно применять любое успокаивающее нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Помимо этого, для приготовления препаратов для инъекции применяют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[0280] Препараты для инъекции можно стерилизовать, например, фильтрованием через фильтр, задерживающий бактерии, или введением стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые перед употреблением можно растворять или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекций.

[0281] Чтобы сделать действие соединения по настоящему изобретению более продолжительным (пролонгировать эффект), часто желательно замедлить всасывание соединения, введенного в виде подкожной или внутримышечной инъекции. Это можно осуществить за счет применения суспензии слабо растворимого в воде кристаллического или аморфного вещества в жидкости. Скорость всасывания соединения в этом случае зависит от скорости растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера и формы кристалла. Или же замедленное всасывание соединения, введенного с помощью парентеральной инъекции, осуществляют, растворяя или суспендируя соединение в масляном носителе. Депо-формы для инъекций получают в виде микроматриц (микросфер) из биоразрушаемых полимеров, таких как сополимер полилактид-полигликолид. Скорость высвобождения соединения можно регулировать, так как она зависит от соотношения соединения и полимера и природы конкретного применяемого полимера. Примеры других биоразрушаемых полимеров включают полиортоэфиры и полиангидриды. Депо-препараты для инъекций готовят также, заключая соединение в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

[0282] Композиции для ректального или вагинального применения, предпочтительно, представляют собой суппозитории, которые можно приготовить смешением соединений по настоящему изобретению с нераздражающими эксципиентами или носителями, например, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиториев, твердый при комнатной температуре, но жидкий при температуре тела, поэтому он плавится в прямой кишке или в вагинальной полости и высвобождает активное соединение.

[0283] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение находится в смеси по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым эксципиентом или носителем, например, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат (кислый фосфат кальция), и/или а) с наполнителями или разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) со связующими веществами, например, такими как карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и аравийская камедь, в) с увлажняющими агентами, такими как глицерин, г) с разрыхлителями, веществами, способствующими расщеплению таблеток, например, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, д) с веществами, замедляющими растворение, например, с такими как парафин, е) с веществами, ускоряющими всасывание, например, такими как четвертичные аммониевые соединения, ж) со смачивающими агентами, например, такими как цетиловый спирт и моностеарат глицерина, з) с абсорбентами (поглотителями), например, такими как каолин и бентонитовая глина, и и) со смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. Что касается капсул, таблеток

и пилюль, то в этом случае лекарственная форма может также содержать буферные агенты.

[0284] Твердые композиции аналогичного типа могут применяться также в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, в которых используются такие эксципиенты, как лактозный или молочный сахар, а также высокомолекулярный полиэтиленгликоль, и т.п. Твердые лекарственные формы в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул можно приготовить с покрытием и оболочкой, например, такой как энтеросолюбильная оболочка или другие оболочки, хорошо известные в технологии приготовления фармацевтических композиций. Они могут необязательно содержать замутняющие вещества, придающие непрозрачность, и могут также иметь такой состав, чтобы высвобождался(-лись) только, или преимущественно, активный(-е) ингредиент(-ы) в определенном участке кишечного тракта, т.е., необязательно, обеспечивалось отсроченное действие. Примеры капсулирующих композиций, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции подобного типа можно применять также в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, используя такие эксципиенты, как лактозный или молочный сахар, а также высокомолекулярный полиэтиленгликоль, и т.п.

[0285] Активное соединение может быть также в инкапсулированной форме с одним или более указанных выше эксципиентов. Твердые лекарственные формы в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул можно приготовить с покрытием или с оболочкой, например, с таким как энтеросолюбильное покрытие, с покрытием с контролируемым высвобождением или с другими покрытиями, хорошо известными в технологии приготовления фармацевтических композиций. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может находиться в виде смеси по меньшей мере с одним инертным разбавителем, например, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы обычно могут также содержать другие вещества, отличные от инертных разбавителей, например, смазывающие вещества и другие вещества, способствующие приготовлению таблеток, например, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. Что касается капсул, таблеток и пилюль, то в этом случае лекарственные формы могут также содержать буферные агенты. Они могут необязательно содержать замутняющие вещества, придающие непрозрачность, и могут также иметь такой состав, чтобы высвобождался(-лись) только, или преимущественно, активный(-е) ингредиент(-ы) в определенном участке кишечного тракта, т.е., необязательно, обеспечивалось отсроченное действие. Примеры капсулирующих композиций, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски.

[0286] Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения по настоящему изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, летучие препараты или пластыри. Активный компонент смешивается в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и, при необходимости, с любыми требуемыми консервантами или буферами. Также в объеме настоящего изобретения рассматриваются офтальмологические препараты, ушные капли и глазные капли. Кроме того, в настоящем изобретении рассматривается применение трансдермальных пластырей, дополнительное преимущество которых заключается в том, что они обеспечивают контролируемую доставку соединения в организм. Такие лекарственные формы готовят, растворяя или распределяя соединение в соответствующей среде. Могут также применяться энхансеры (усилители) всасывания для того, чтобы повысить скорость проникновения соединения через кожу. Скорость

можно регулировать либо с помощью мембраны, контролирующей скорость, либо диспергируя соединение в полимерной матрице или в полимерном геле.

[0287] Как в общем виде описано выше, соединения по изобретению применимы для лечения метаболических заболеваний.

[0288] Активность или, что более важно, пониженная PPARγ активность соединения, применяемого в настоящем изобретении в качестве лекарственного средства для лечения ожирения и/или снижения массы тела, можно оценивать методами, описанными в целом в уровне техники и в примерах, которые приводятся в данном описании.

[0289] Следует также отметить, что соединения и фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению можно применять в комбинированной терапии, то есть соединения и фармацевтически приемлемые композиции можно вводить одновременно с введением, до или после введения одного или более других необходимых лекарственных средств или одновременно с проведением, до или после проведения других медицинских процедур. Конкретное сочетание методов лечения (лекарственных средств или процедур) для применения в комбинированной схеме лечения должно учитывать совместимость необходимых лекарственных средств и/или процедур и ожидаемого в результате терапевтического эффекта. Следует также отметить, что применяемые лекарственные средства могут обеспечить нужный эффект в отношении одного и того же нарушения (например, соединение по изобретению может применяться одновременно с другим агентом, применяемым для лечения того же самого нарушения), или они могут вызывать различные эффекты (например, контроль любых побочных эффектов). В данном контексте дополнительные терапевтические агенты, которые обычно применяются для лечения или предупреждения конкретного заболевания или состояния, известны как "подходящие (соответствующие) для подлежащего лечению заболевания или состояния".

[0290] Количество дополнительного (другого) терапевтического агента в композициях по настоящему изобретению должно быть не более того количества, которое обычно вводится в композицию, содержащую этот терапевтический агент в качестве единственного активного агента. Предпочтительно, количество дополнительного терапевтического агента в композициях, раскрываемых в настоящем изобретении, находится в интервале от примерно 50% до 100% от количества, обычно присутствующего в композиции, содержащей этот агент в качестве единственного терапевтически активного агента.

[0291] Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые композиции могут также входить в состав композиций для нанесения на имплантируемое медицинское устройство, такое как протезы, искусственные клапаны, сосудистые трансплантаты, стенты и катетеры. Поэтому в другом аспекте настоящее изобретение включает композицию для покрытия имплантируемого устройства, содержащую соединение по настоящему изобретению, описанное выше в данной заявке в общем виде и в виде классов и подклассов, и носитель, пригодный для покрытия указанного имплантируемого устройства. Еще в одном аспекте настоящее изобретение включает имплантируемое устройство, покрытое композицией, содержащей соединение по настоящему изобретению, и описанное выше в данной заявке в общем виде и в виде классов и подклассов, и носитель, пригодный для покрытия указанного имплантируемого устройства. Подходящие покрытия и общий способ подготовки (обработки) имплантируемых устройств с нанесенным покрытием описаны в патентах США №6,099,562; 5,886,026 и 5,304,121, каждый из которых включен в данное изобретение посредством отсылки. Покрытия обычно представляют собой

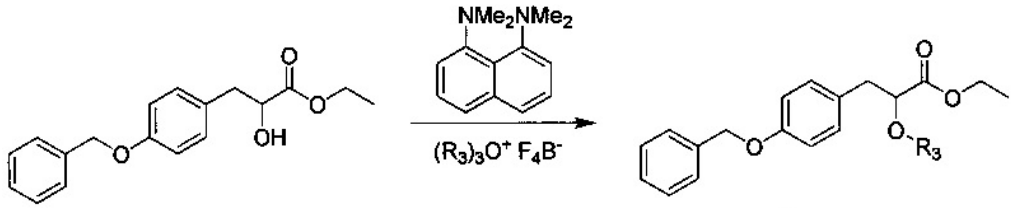
биосовместимые полимерные материалы, такие как полимерный гидрогель, полиметилдисилоксан, поликапролактон, полиэтиленгликоль, полимолочная кислота, сополимер этилена с винилацетатом и их смеси. Для того чтобы высвобождение композиции стало контролируемым, на эти покрытия, необязательно, можно наносить подходящее дополнительное верхнее покрытие, представляющее собой фторсиликон, полисахариды, полиэтиленгликоль, фосфолипиды или их комбинации.

[0292] Другой аспект изобретения относится к способу лечения метаболических заболеваний на примере биологического образца или у пациента (например, in vitro или in vivo), который включает введение пациенту фармацевтической композиции или контактирование указанного биологического образца с фармацевтической композицией, содержащей соединение Формулы I, II, IIa, IIa-1, IIa-2, IIb, IIb-1, IIb-2, IIb-3, IIb-4, III, IIIa, IIIb-1 или IIIb-2. Термин "биологический образец" в данном контексте включает, но без ограничения, клеточные культуры или их экстракты; материал, взятый у млекопитающего для биопсии (биоптат) или его экстракты; и кровь, слюну, мочу, кал, сперму, слезы или другие биологические жидкости или их экстракты.

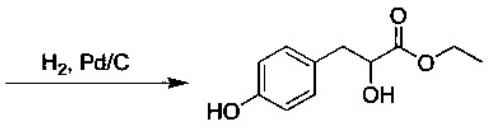
[0293] VI. ОБЩИЕ СХЕМЫ СИНТЕЗА

[0294] Соединения Формулы I по изобретению можно легко получить из коммерчески доступных или известных исходных материалов. Примеры способов получения соединений Формулы I представлены на Схемах, следующих ниже.

[0295] Схема 1:



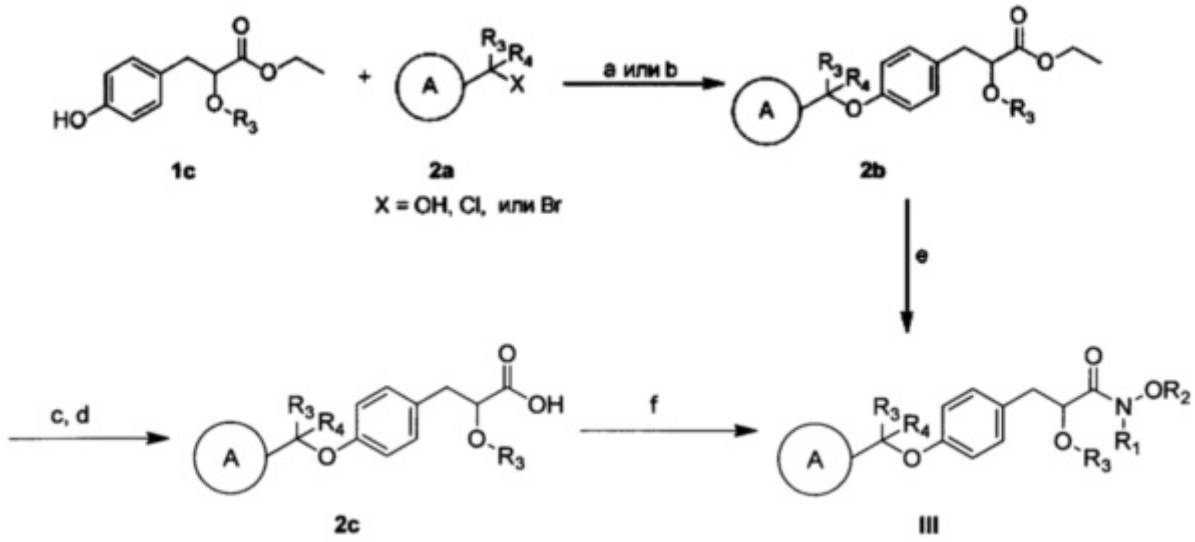
1a 1b



1c

[0296] На Схеме 1 исходное происходит алкилирование соединения 1a с образованием интермедиата 1b, который подвергается гидрированию с образованием интермедиата 1c.

[0297] Схема 2:



a) (X=OH) R_1P, $RO_2CN=NCO_2R$

b) (X=Cl или Br) K_2CO_3, ацетон или Cs_2CO_3, DMF

c) водн. раствор NaOH или KOH или LiOH

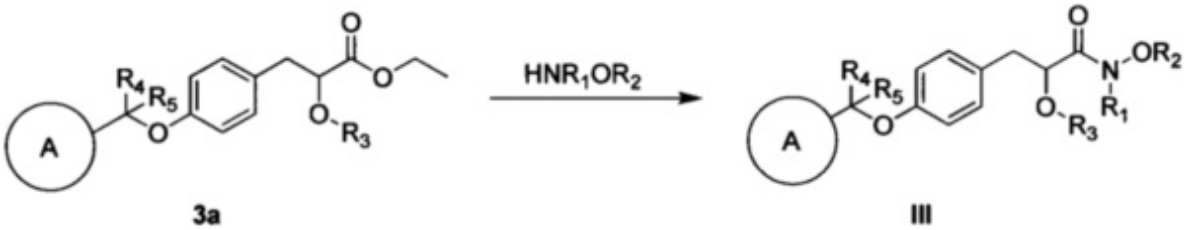
d) водн. раствор HCl

e) R_1NHOR_2, i-PrMgCl

f) R_1HNOR_2 или H_2NOR_2, или R_1NHOH, HATU, Et_3N

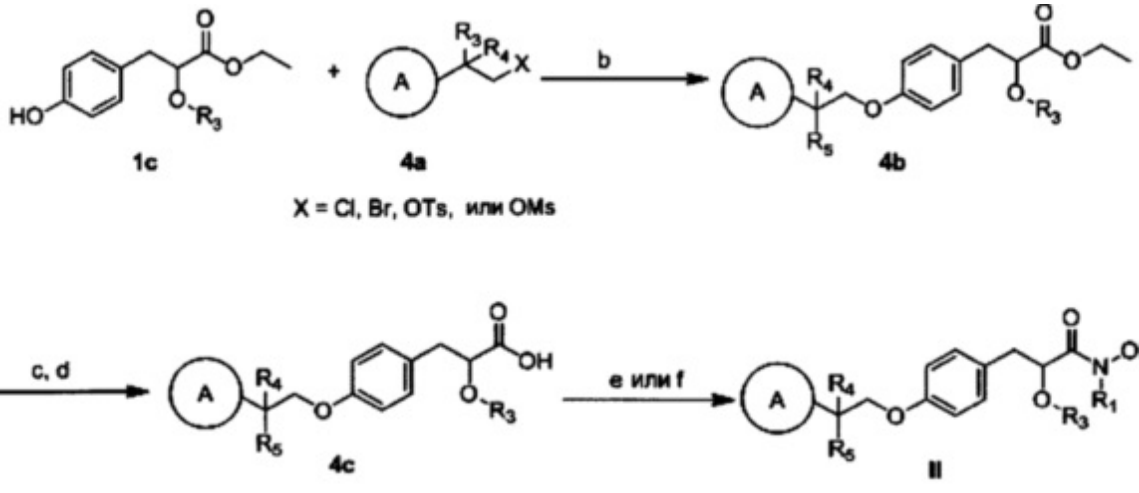
[0298] На Схеме 2 интермедиаты 1c и 2a взаимодействуют в основных условиях с образованием интермедиата 2b. Интермедиат 2b гидролизуется с образованием карбоновой кислоты 2c, эта карбоновая кислота 2c подвергается амидированию, давая соединение Формулы III. Интермедиат 2b может также подвергаться амидированию с образованием соединения Формулы III.

[0299] Схема 3:



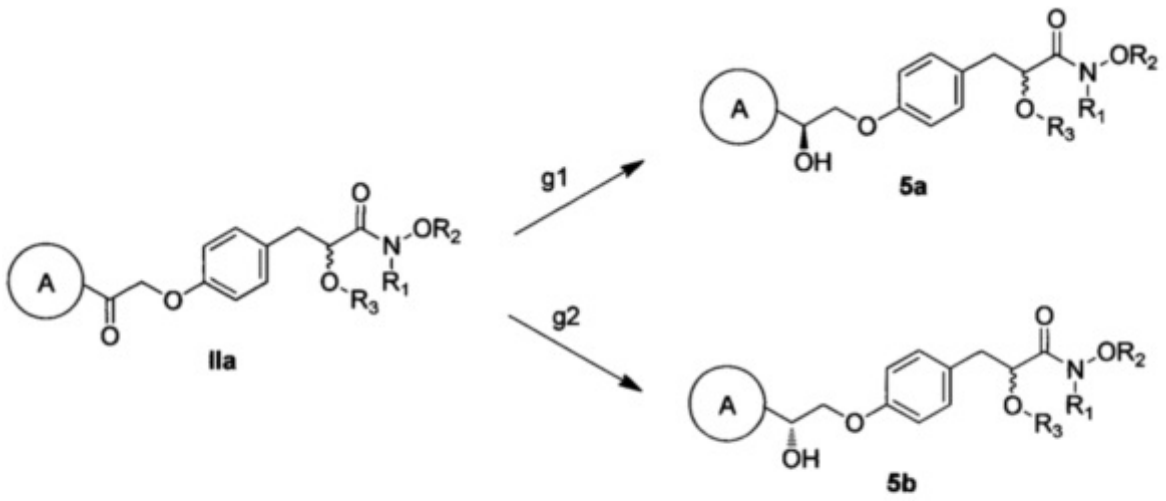
[0300] На Схеме 3 сложный эфир 3a непосредственно превращается в соединение Формулы III.

[0301] Схема 4:



[0302] На Схеме 4 интермедиат 1c реагирует с интермедиатом 4a по реакции алкилирования (например, как при получении простых эфиров по Вильямсону), давая интермедиат 4b. Интермедиат 4b подвергают гидролизу с образованием карбоновой кислоты 4c, которая подвергается амидированию, давая соединение Формулы II.

[0303] Схема 5:

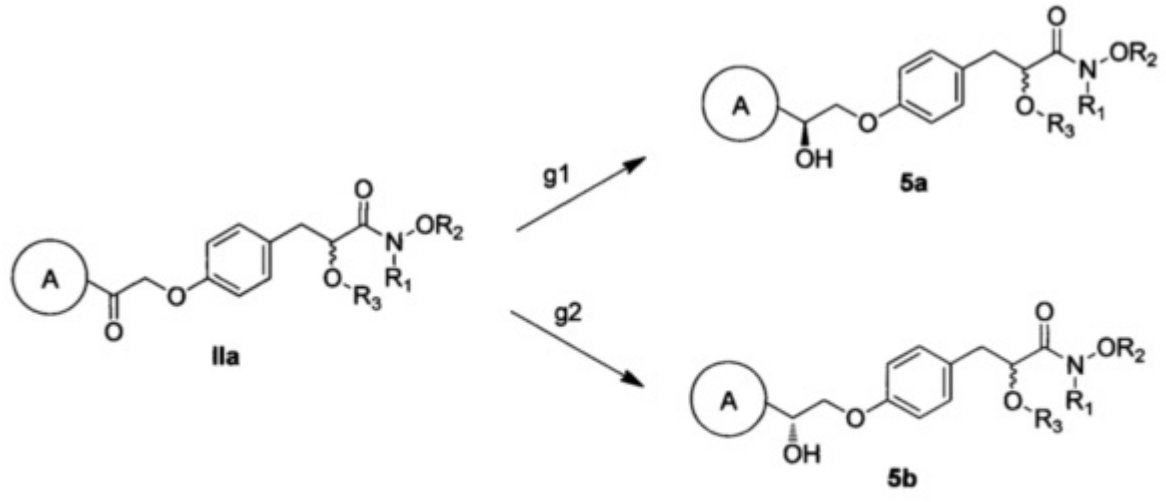


g1) восстановление по Нойори лигандом (1R,2R)-(-)-N-п-тозил-1,2-дифенилэтилендиамином

g2) восстановление по Нойори лигандом (1R,2R)-(+)-N-п-тозил-1,2-дифенилэтилендиамином

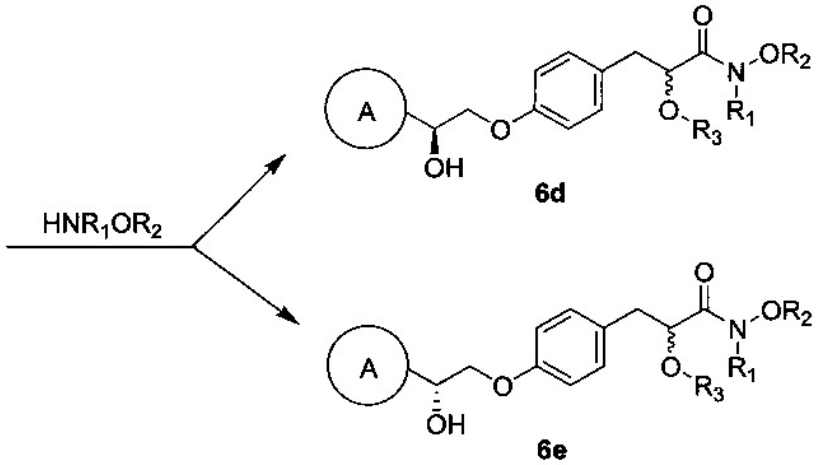
[0304] На Схеме 5 соединение формулы IIa подвергается восстановлению по Нойори с образованием или соединения Формулы 5a, или соединения Формулы 5b.

[0305] Схема 6:



g1) восстановление по Нойори лигандом (1R,2R)-(-)-N-п-тозил-1,2-дифенилэтилендиамином

g2) восстановление по Нойори лигандом (1R,2R)-(+)-N-п-тозил-1,2-дифенилэтилендиамином

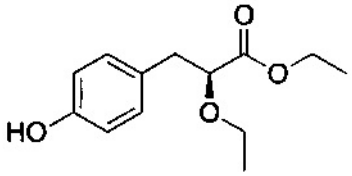


[0306] На Схеме 6 сложный эфир 6a подвергается восстановлению по Нойори с получением интермедиатов 6b или 6c. Интермедиаты 6b или 6c подвергаются амидированию с получением соединений Формул 6d или 6e, соответственно.

[0307] VII. ПРИМЕРЫ

[0308] Общая характеристика метода HPLC (ВЭЖХ): Хроматограф Agilent 1100 HPLC. Колонка Agilent XDB C18 50 ×4.6 мм ×1.8 мк. Растворитель A: вода (0.1% TFA); растворитель B: ацетонитрил (0.1% TFA), градиент: за 5 мин от 95% A до 95% B; время удерживания 1 мин; рецикл 1 мин; затем выдержка 0.5 мин; УФ-детектирование.

[0309] Пример 1: Этил-(2S)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропаноат.

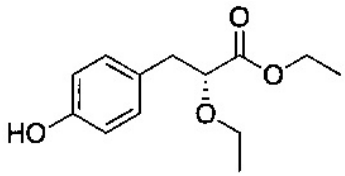


[0310] Этил-(2S)-3-[4-(бензилокси)фенил]-2-гидроксипропаноат (8.00 г, 26.6 ммоля) (получен по способу, описанному в публикации Aikins, J.A.; Haurez, M.; Rizzo, J.R.; Van Hoeck, J-P.; Brione, W.; Kestemont, J-P.; Stevens, C; Lemair, X.; Stephenson, G.A.; Marlot, E.; Forst, M.; Houpis, I.N. J. Org. Chem. 2005, 70, 4695-4705) растворяли в метиленхлориде (120 мл) и добавляли N,N,N',N'-тетраметил-1,8-нафталиндиамин (7.14 г, 33.3 ммоля) с последующим добавлением тетрафторбората триэтилоксония (6.32 г, 33.3 ммоля). Полученную реакционную смесь перемешивали при RT и контролировали протекание реакции методом HPLC до исчерпания исходного вещества. Затем эту реакционную смесь отфильтровывали через силикагелевый фильтр, и остаток на фильтре промывали EtOAc (250 мл). Объединенные фильтраты концентрировали под вакуумом с получением масла (2S)-3-[4-(бензилокси)фенил]-2-этоксипропаноата (6.45 г), которое использовали без последующей дополнительной очистки.

[0311] Этил-(2S)-3-[4-(бензилокси)фенил]-2-этоксипропаноат (6.45 г, 19.6 ммоля) растворяли в этаноле (300 мл). Добавляли 10%-ный палладий на угле (10% палладий: сажа, 4.50 г, 4.23 ммоля) и помещали реакционный сосуд в атмосферу водорода из баллона. Смесь перемешивали при RT и контролировали протекание реакции методом HPLC по израсходованию исходного вещества. После завершения реакции заменяли атмосферу реакции на азот и перемешивали в течение 15 мин. Нерастворимые вещества удаляли путем фильтрования через слой целита. Остаток на фильтре промывали EtOAc (300 мл). Соединенные фильтраты концентрировали под вакуумом с получением этил-(2S)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропаноата (4.32 г в виде масла, которое использовали без дальнейшей очистки).

[0312] ^{1}H ЯМР (400 MHz, хлороформ-d) δ p.p.m. 1.18 (t, J=7.05 Hz, 3H), 1.24 (t, J=7.15 Hz, 3H), 2.96 (d, J=6.63 Hz, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.62 (m 1H), 4.02 (t, J=6.63 Hz, 1H), 4.18 (q, J= 7.05 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.75 (d, J=8.50 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.50 Hz, 2H).

[0313] Пример 2: Этил-(2R)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропаноат.

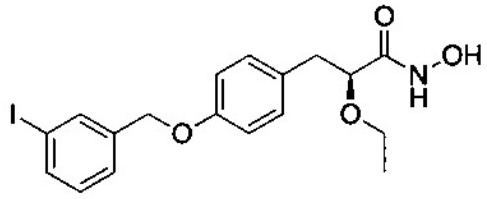


[0314] Этил-(2R)-3-[4-(бензилокси)фенил]-2-гидроксипропионат (8.00 г, 49.8 ммоля) (получен, как описано в публикации Parmenon, C; Guillard, J.; Caignard, D-H.; Hennuyer, N.; Staels, B.; Audinot-Bouchez, V.; Boutin, J-A.; Dacquet, C.; Ktorza, A.; Viaud-Massuard, M-C. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008,18, 1617-1622) растворяли в метиленхлориде (250 мл) и добавляли N,N,N',N'-тетраметил-1,8-нафталиндиамин (13.34 г, 62.25 ммоля) с последующим добавлением тетрафторбората триэтилоксония (11.81 г, 62.25 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при RT и контролировали протекание реакции методом HPLC по израсходованию исходного вещества. Реакционную смесь отфильтровывали через силикагелевый фильтр и остаток на фильтре промывали EtOAc (500 мл). Соединенные фильтраты концентрировали под вакуумом с получением масла (2R)-3-[4-(бензилокси)фенил]-2-этоксипропионата (12.27 г), который использовали без дополнительной очистки.

[0315] Смесь этил-(2R)-3-[4-(бензилокси)фенил]-2-этоксипропаноата (9.82 г, 29.9 ммоля) и 10% палладия на угле (4.00 г, 37.6 ммоля) в EtOH (150 мл) оставляли при перемешивании в атмосфере водорода (из баллона) на ночь. HPLC/MS показала, что по истечении этого времени реакция завершилась. Смесь отфильтровывали через слой целита, остаток на фильтре промывали EtOAc (350 мл) и соединенные фильтраты выпаривали под вакуумом с получением масла светло-оранжевого цвета (6.55 г), которое использовали без дальнейшей очистки.

[0316] ^{1}H ЯМР (400 MHz, [хлороформ-d) δ ppm 1.20 (t, J=7.00 Hz, 3H), 1.22 (t, J=7.13 Hz, 3H), 2.96 (d, J=6.63 Hz, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.62 (m 1H), 4.02 (t, J=6.63 Hz, 1H), 4.18 (q, J= 7.00 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.76 (d, J=8.50 Hz, 2H), 7.06 (d, J=8.50 Hz, 2H).

[0317] Пример 3: (2S)-2-этокси-N-гидрокси-3-{4-[(3-йодбензил)окси]фенил}пропанамид (Соединение №7).



[0318] К этил-(2R)-3-[4-(бензилокси)фенил]-2-этоксипропаноату (395 мг, 1.66 ммоля), растворенному в тетрагидрофуране (8.0 мл), добавляли (3-йодфенил)метанол (504 мг, 2.16 ммоля). Затем последовательно добавляли трибутилфосфин (0.620 мл, 2.49 ммоля) и диизопропилазодикарбоксилат (0.490 мл, 2.49 ммоля). Оставляли смесь при перемешивании при RT в течение 6 ч. Реакционную смесь адсорбировали силикагелем и осуществляли хроматографию, используя систему CombiFlash Rf (колонка Gold 12 г с силикагелем, элюирование 0-50% смесью EtOAc/гексан, собирали продукт при длине волны 254 нм). Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и выпаривали под вакуумом с получением этил-(2S)-2-этокси-3-{4-[(3-йодбензил)окси]фенил}пропаноата (422 мг)в виде бесцветного масла, которое затем использовали без дальнейшей очистки.

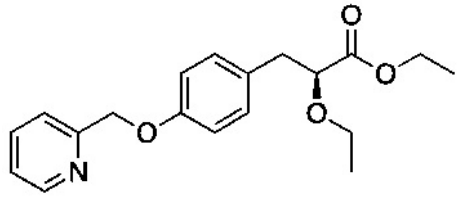
[0319] К этил-(2S)-2-этокси-3-{4-[(3-йодбензил)окси]фенил}пропаноату (422 мг, 0.928 ммоля) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (0.822 г, 11.8 ммол) и суспендировали в среде метанола (5 мл) и охлаждали реакционную смесь на ледяной бане. К этой охлажденной реакционной смеси в течение 5 мин добавляли гидроксид калия (0.995 г, 17.7 ммоля) в метаноле (2.35 мл, 58.1 ммоля). При этом сразу же образовывался густой осадок. Полученную реакционную смесь затем перемешивали на ледяной бане в течение 30 мин. Полученный осадок удаляли путем фильтрования, и фильтрат использовали в виде раствора гидроксиламина в MeOH. 2S)-2-этокси-3-{4-[(3-йодбензил)окси]фенил} пропановую кислоту (90 мг, 0.2 ммол) растворяли в метаноле (1 мл, 30 ммолей) и охлаждали на бане со смесью воды со льдом. Добавляли 4 мл гидроксиламина в MeOH, и реакционную смесь оставляли при перемешивании при RT в течение 6 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме, и сырой остаток растворяли в MeOH. Затем добавляли 6M водный раствор соляной кислоты до достижения значения pH смеси, равного 1. Выпаривали смесь под вакуумом, и сырой остаток очищали в системе CombiFlash Rf с применением колонки C18Aq Gold 15.5 г (градиент: 0.1% TFA в MeCN: 0.1% TFA в воде). Собирали фракции при длине волны 214 нм с получением (2S)-2-этокси-N-гидрокси-3-{4-[(3-йодбензил)окси]фенил}пропанамида (Соединение №7) в виде твердого вещества белого цвета.

[0320] ^{1}H ЯМР (300 MHz, MeOD) δ ppm 1.11 (t, J=7.03 Hz, 3H), 1.69 (brs, 1H), 2.87 (d, J=7.54 Hz, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.84 (dd, J=7.50, 5.08 Hz, 1H), 5.02 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 7.08-7.21 (3H), 7.43 (dd, J=7.64, 0.56 Hz, 1H), 7.66 (d, J= 8.29 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H).

[0321] Время удерживания при HPLC: 3.921 мин

[0322] LCMS: 442.0 (M+H)+; 464.0 (M+Na)+

[0323] Пример 4: Этил-(2S)-2-этокси-3-[4-(пиридин-2-илметокси)фенил] пропаноат.



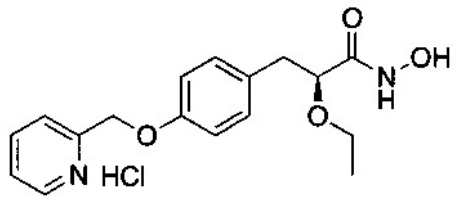
[0324] Этил-(2S)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропаноат (0.200 г, 0.839 ммоля) растворяли в N,N-диметилформамиде (4 мл, 50 ммолей). К этому раствору добавляли карбонат цезия (0.615 г, 1.89 ммолей) и затем гидробромид 2-бромметилпиридина (0.234 г, 0.923 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при RT и контролировали протекание реакции методом HPLC. Сразу же после завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали Et_2O (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (рассолом) (50 мл), высушивали (над Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали методом флэш-хроматографии с силикагелем в системе CombiFlash RF (колонка Gold 12 г с силикагелем, элюирование смесью ацетон/гексан, собирали фракции продукта при длине волны 220 нм). Эти фракции идентифицировали методом HPLC, собирали и концентрировали под вакуумом с получением этил-(2S)-2-этокси-3-[4-(пиридин-2-илметокси)фенил]пропаноата (0.085 г) в виде прозрачного бесцветного масла.

[0325] ^{1}H ЯМР (300 MHz, хлороформ-d) δ ppm 1.10-1.28 (6H), 2.96 (d, J=6.6 Hz, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.98 (t, J=6.7 Hz, 1H), 4.17 (q, J=7A Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.91 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.53 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.72 (td, J=7.7, 1.77 Hz, 1H), 8.61 (dd, J=4.8, 0.8 Hz, 1H).

[0326] Время удерживания при HPLC: 3.050 мин.

[0327] LCMS: 352.2 $(M+Na)^+$, 330.2 $(M-H)^-$

[0328] Пример 5: (2S)-2-этокси-N-гидрокси-3-[4-(пиридин-2-илметокси)фенил] пропанамида гидрохлорид (Соединение №1).



[0329] Гидрохлорид гидроксиламина (4.70 г, 67.6 ммолей) растворяли/суспендировали в среде метанола (24 мл) и охлаждали реакционную смесь на ледяной бане. Затем в течение 5 мин добавляли гидроксид калия (5.71 г, 102 ммоля) в метаноле (14 мл, 340 ммолей). Образовывался густой осадок. Реакционную смесь перемешивали на ледяной бане в течение 30 мин. Затем полученный осадок удаляли фильтрацией, и использовали фильтрат в виде раствора гидроксиламина в MeOH. Этил-(2S)-2-этокси-3-[4-(пиридин-2-илметокси)фенил]пропаноат (0.0994 г, 0.302 ммоля) растворяли в метаноле (2 мл) и охлаждали на ледяной бане, затем добавляли 4 мл вышеуказанного раствора гидроксиламина в MeOH. Реакционную смесь перемешивали и контролировали протекание реакции методом HPLC. Через 4 ч реакция завершалась и полученную смесь концентрировали под вакуумом. Сырой продукт разбавляли водой (50 мл) и устанавливали нейтральное значение pH (pH=7.0) при помощи 1N водного раствора HCl. Раствор экстрагировали EtOAc (50 мл). Этилацетатный слой обрабатывали 1N водным раствором HCl (1×50 мол). Соединенные подкисленные водные слои концентрировали под вакуумом и очищали в системе CombiFlash Rf с использованием колонки C18Aq Gold 15.5 г (градиент: 0.1% TFA в MeCN: 0.1% TFA в воде). Фракции продукта собирали при длине волны 214 нм, идентифицировали методом HPLC, объединяли и концентрировали в присутствии HCl (2×) с получением (2S)-2-этокси-N-гидрокси-3-[4-(пиридин-2-илметокси)фенил] пропанамида гидрохлорида (Соединение №1).

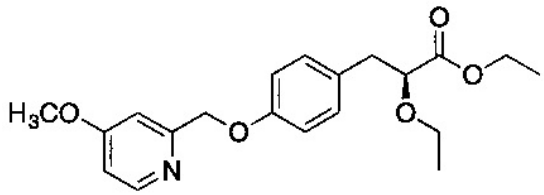
[0329] (2S)-2-этокси-N-гидрокси-3-[4-(пиридин-2-илметокси)фенил]пропанамида гидрохлорид (Соединение №1) (0.082 г) после лиофилизации.

[0330] ^{1}H ЯМР (300 MHz, метанол-d4) δ ppm 1.12 (t, J=7.03 Hz, 3H), 2.89 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.54 (dq, J=9.28, 7.03 Hz, 1H), 3.87 (dd, J=7.64, 5.03 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 7.03 (d, J=8.66 Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.66 Hz, 2H), 7.92 (m, 1H), 8.06 (d, J=8.01 Hz, 1H), 8.49 (td, J=7.87, 1.40 Hz, 1H), 8.80 (d, J=5.49 Hz, 1H).

[0331] Время удерживания при HPLC: 1.980 мин

[0332] LCMS: 317.2 (M+H)+; 315.2 (M-H)-

[0333] Пример 6: Этил-(2S)-2-этокси-3-{4-[(4-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил} пропаноат.



[0334] В кругло донной колбе растворяли этил-(2S)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил) пропаноат (0.1084 г, 0.4549 ммоля) в тетрагидрофуране (5.00 мл) и добавляли (4-метоксипиридин-2-ил)метанол (0.278 г, 2.00 ммоля). Затем к этому раствору

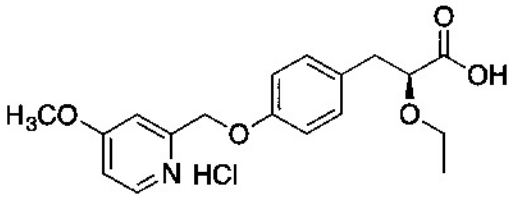
последовательно добавляли трибутилфосфин (390 мкл, 1.6 ммоля) и диизопропил-азодикарбоксилат (310 мкл, 1.6 ммоля). По данным HPLC-MS через 10 мин реакция была завершена. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали в системе CombiFlash Rf с использованием колонки C18Aq Gold 30 г (градиент: 0.1% TFA в MeCN: 0.1% TFA в воде, фракции собирали при длине волны 214 нм). Нужные фракции (HPLC-MS) соединяли и разбавляли 10 мл воды. Водный раствор подщелачивали насыщенным раствором бикарбоната натрия и обрабатывали простым эфиром (3x 10 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом с получением этил-(2S)-2-этокси-3-{4-[(4-метоксипиридин-2-ил)метокси] фенил}пропаноата (11.2 мг; 6.9%) в виде масла.

[0335] ^{1}H ЯМР (300 MHz, хлороформ-d) δ ppm 1.18 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.23 (t, J=7.1 Hz, 3H), 2.93-3.00 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.98 (t, J=6.7 Hz, 1H), 4.17 (q, J=7.1 Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.83 (dd, J=5.8, 2.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.43 (d, J=5.9 Hz, 1H).

[0336] Время удерживания при HPLC: 3.128 мин

[0337] LCMS: 360.0 $(M+H)^+$

[0338] Пример 7: (2S)-2-этокси-3-{4-[(4-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил} пропановой кислоты гидрохлорид.



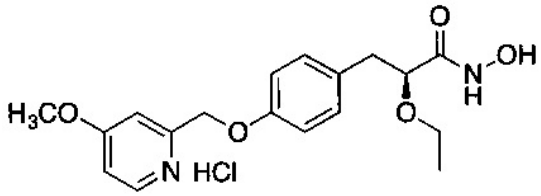
[0339] В круглодонной колбе растворяли этил-(2S)-2-этокси-3-{4-[(4-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил}пропаноат (0.075 г, 0.21 ммоля) в ацетонитриле (10 мл) и добавляли воду (10 мл). К этой смеси добавляли 2M гидроксида натрия в воде (2 мл, 4 ммоля) и перемешивали реакционную смесь при RT в течение 4 ч. Эту смесь концентрировали под вакуумом для удаления летучих органических веществ, и неочищенный водный слой подкисляли (до pH=1 при помощи 1N водного раствора HCl) и сразу же впрыскивали в систему CombiFlash Rf для очистки (колонка C18Aq Gold 30 г, градиент: 0.1% TFA в MeCN: 0.1% TFA в воде, собирали фракции при длине волны 214 нм). Нужные фракции идентифицировали методом HPLC-MS, соединяли и концентрировали под вакуумом, и соль превращали в HCl с получением (2S)-2-этокси-3-{4-[(4-метоксипиридин-2-илуl)метокси]фенил}пропановой кислоты гидрохлорида (0.062 г; 81%) в виде вязкого масла.

[0340] ^{1}H ЯМР (300 MHz, метанол-d_4) δ ppm 1.12 (t, J=7.0 Hz, 3H), 2.91 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 4.03 (dd, J=8.0, 4.6 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 7.04 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.26 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.51 (dd, J=7.0, 2.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.62 (d, J=7.0 Hz, 1H).

[0341] Время удерживания при HPLC: 2.402 мин

[0342] LCMS: 332.3 $(M+H)^+$

[0343] Пример 8: (2S)-2-этокси-N-гидрокси-3-{4-[(4-метоксипиридин-2-ил)метокси] фенил}пропанамида гидрохлорид (Соединение №3).



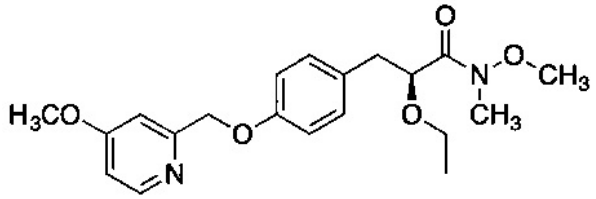
[0344] Гидрохлорид гидроксиламина (1.17 г, 16.9 ммоля) растворяли/суспендировали в метаноле (6.0 мл). Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане. В течение 5 мин добавляли гидроксид калия (1.42 г, 25.3 ммоля) в метаноле (3.5 мл). Сразу же образовывался густой осадок. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане в течение 30 мин. Затем путем фильтрации осадок удаляли и фильтрат использовали в виде раствора гидроксиламина в метаноле. В метаноле (2 мл) растворяли этил-(2S)-2-этокси-3-{4-[(4-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил}пропаноат (0.108 г, 0.302 ммоля) и раствор охлаждали на ледяной бане. Затем добавляли 4 мл вышеуказанного раствора гидроксиламина в метаноле. При этой температуре реакционную смесь перемешивали и контролировали протекание реакции методом HPLC. После завершения реакции (HPLC-MS) реакционную смесь концентрировали под вакуумом, разбавляли водой (4 мл) и устанавливали нейтральное значение pH при помощи 1N водного раствора HCl. Смесь обрабатывали EtOAc (2×5 мл), и этилацетатный слой экстрагировали IN HCl (1x10 мл). Подкисленный водный слой очищали в системе CombiFlash Rf с использованием колонки C18Aq Gold 15.5 г (градиент: 0.1% TFA в MeCN: 0.1% TFA в воде). При длине волны 214 нм собирали нужные фракции, идентифицировали их методом HPLC-MS, объединяли и отгоняли в присутствии HCl (2x) с получением (2S)-2-этокси-N-гидрокси-3-{4-[(4-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил} пропанамида гидрохлорида (Соединение №3) (0.0514 г) в виде масла.

[0345] ^{1}H ЯМР (300 MHz, метанол-d4) δ ppm 1.12 (t, J=6.98 Hz, 3H), 2.88 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.89 (dd, J=7.59, 4.98 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 5.41 (s, 2H), 7.04 (d, J=8.66 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.66 Hz, 2H), 7.51 (dd, J=6.98, 2.70 Hz, 1H), 7.65 (d, J=2.70 Hz, 1H), 8.62 (d, J=6.99 Hz, 1H).

[0346] Время удерживания при HPLC: 2.158 мин

[0347] LCMS: 369.0 (M+Na)+; 347.0 (M+H)+; 345.0 (M-H)-

[0348] Пример 9: (2S)-2-этокси-N-метокси-3-{4-[(4-метоксипиридин-2-ил)метокси (фенил}-N-метилпропанамид (Соединение №4).



[0349] Этил-(2S)-2-этокси-3-{4-[(4-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил} пропаноат (100 мг, 0.3 ммоля) растворяли в тетрагидрофуране и добавляли гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (81 мг, 0.83 ммоля), полученную реакционную смесь охлаждали на ледяной бане. К полученной смеси добавляли комплекс изопропилмагнийхлорид-хлорид лития в тетрагидрофуране (2.6 мл, 1.3 М, 3.3 ммоля) и контролировали протекание реакции методом HPLC. Через 2 ч реакцию останавливали водой (25 мл) и экстрагировали реакционную смесь EtOAc (25 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали методом хроматографии в системе CombiFlash Rf (золотая 4 г колонка, градиент ацетон: гексан, сбор фракций при длине волны 225 нм). Фракции идентифицировали при помощи

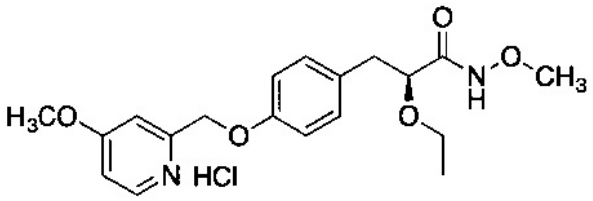
HPLC-MS, соединяли и концентрировали под вакуумом с получением желаемого продукта (2S)-2-этокси-N-метокси-3-{4-[(4-метоксипиридин-2-ил)метокси(фенил}-N-метилпропанамида (Соединение №4) (0.012 г) в виде прозрачного бесцветного масла.

[0350] ^{1}H ЯМР (300 MHz, хлороформ-d) δ ppm 1.19 (t, J=6.98 Hz, 3H), 2.91-3.00 (2H), 3.18 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.49-3.65 (4H), 3.87 (s, 3H), 4.38 (t, J=6.33 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.76 (dd, J=5.82, 2.56 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.66 Hz, 2H), 7.07 (d, J=2.42 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.57 Hz, 2H), 8.42 (d, J=5.77 Hz, 1H).

[0351] Время удерживания при HPLC: 2.622 мин

[0352] LCMS: 397.0 (M+Na)+; 375.1 (M+H)+

[0353] Пример 10: (2S)-2-этокси-N-метокси-3-{4-[(4-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил}пропанамида гидрохлорил (Соединение №5).



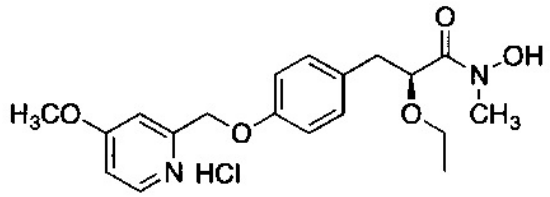
[0354] Натриевую соль (2S)-2-этокси-3-{4-[(4-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил}пропановой кислоты (60 мг, 0.2 ммол) суспендировали в ацетонитриле (0.500 мл) и добавляли триэтиламин (50 мкл, 0.4 ммоля) и затем гидрохлорид метоксиламина (18.1 мг, 0.217 ммоля) и N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (82.3 мг, 0.216 ммоля). Протекание реакции контролировали методом HPLC. После окончания реакции (2 ч) реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и добавляли 6N HCl (1.0 мл). Водный раствор очищали методом хроматографии в системе CombiFlash Rf (колонка C18aq Gold, 4 г, градиент: 0.1% TFA в MeCN: 0.1% TFA в воде, сбор фракций при длине волны 214 нм). Фракции идентифицировали методом HPLC-MS, соединяли и концентрировали с использованием лиофилизатора в присутствии концентрированной HCl с получением (2S)-2-этокси-N-метокси-3-{4-[(4-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил}пропанамида гидрохлорида (Соединение №5) (0.0242 г) в виде рассыпчатого твердого вещества.

[0355] ^{1}H ЯМР (300 MHz, метанол-d4) δ ppm 1.15 (t, J=6.98 Hz, 3H), 2.91 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.49-3.62 (4H), 3.90 (dd, J=7.08, 5.22 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 5.43 (s, 2H), 7.05 (d, J=8.75 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.75 Hz, 2H), 7.51 (dd, J=6.98, 2.79 Hz, 1H), 7.66 (d, J=2.70 Hz, 1H), 8.63 (d, J=6.98 Hz, 1H).

[0356] Время удерживания при HPLC: 2.343 мин

[0357] LCMS: 383.1 (M+Na)+; 361.1 (M+H)+

[0358] Пример 11: (2S)-2-этокси-N-гидрокси-3-{4-[(4-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил}-N-метилпропанамида гидрохлорид (Соединение №6).



[0359] Натриевую соль (2S)-2-этокси-3-{4-[(4-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил}пропановой кислоты (52 мг, 0.15 ммоля) суспендировали в ацетонитриле (0.50 мл) и добавляли триэтиламин (50 мкл, 0.4 ммоля) и затем гидрохлорид N-метилгидроксиламина (21 мг, 0.25 ммоля) и N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (72 мг, 0.19 ммоля). Реакционную смесь перемешивали

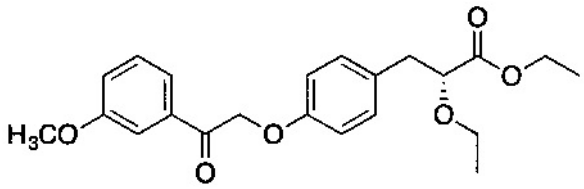
при RT в течение 2 ч, затем добавляли воду (2.0 мл) и 6 N водный раствор HCl (0.5 мл). Водный раствор очищали методом хроматографии в системе CombiFlash Rf (колонка C18aq Gold, 15.5 г, градиент: 0.1% TFA в MeCN: 0.1% TFA в воде, сбор фракций при длине волны 214 нм). Фракции идентифицировали методом HPLC-MS, соединяли и обрабатывали 6 N водным раствором HCl (0.5 мл) и лиофилизировали с получением (2S)-2-этокси-N-гидрокси-3-{4-[(4-метоксипиридин-2-ил)метокси]фенил}-N-метилпропанамида гидрохлорида (Соединение №6) (0.012 г) в виде твердого вещества белого цвета.

[0360] ^{1}H ЯМР (300 MHz, метанол-d4) δ ppm 1.15 (t, J=6.98 Hz, 3H), 2.85-3.09 (2H), 3.41 (dq, J=9.38, 6.99 Hz, 1H), 3.49-3.62 (4H), 3.90 (dd, J=7.08, 5.22 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 7.05 (d, J=8.75 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.75 Hz, 2H), 7.51 (dd, J=6.98, 2.79 Hz, 1H), 7.66 (d, J=2.70 Hz, 1H), 8.63 (d, J=6.98 Hz, 1H).

[0361] Время удерживания при HPLC: 2.347 мин.

[0362] LCMS: 383.1 (M+Na)+; 361.1 (M+H)+

[0363] Пример 12: Этил-(2R)-2-этокси-3-{4-[2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтокси] фенилпропаноат.



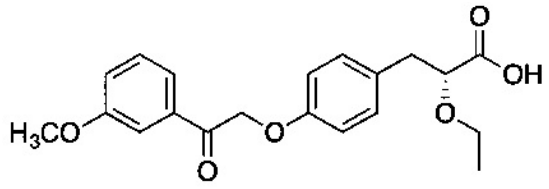
[0364] К перемешиваемому раствору этил-(2R)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил) пропаноата (205 мг, 0.860 ммоля) в ацетоне (5 мл) добавляли раствор 2-бром-3'-метоксиацетофенона (220 мг, 0.95 ммоля) в ацетоне (2.0 мл) с последующим введением твердого карбоната калия (140 мг, 1.0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при RT в течение ночи, затем выливали в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Соединенные органические слои высушивали (над Na_2SO_4), отфильтровывали и выпаривали под вакуумом с получением этил-(2R)-2-этокси-3-{4-[2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтокси] фенил }пропаноата (0.234 г) в виде прозрачного бесцветного масла.

[0365] ^{1}H ЯМР (400 MHz, хлороформ-d) δ ppm 1.14-1.28 (6H), 2.96 (d, J=6.63 Hz, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.98 (t, J=6.63 Hz, 1H), 4.18 (q, J=7.05 Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 7.14-7.22 (2H), 7.36-7.45 (2H), 7.51-7.56 (2H), 7.59 (m, 1H) 7.59 (d, J=7.67 Hz, 1H).

[0366] Время удерживания при HPLC: 4.533 мин.

[0367] LCMS: 409.2 (M+Na)+.

[0368] Пример 13: (2R)-2-этокси-3-{4-[2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтокси]фенил} пропановая кислота.



[0369] К перемешиваемому раствору этил-(2R)-2-этокси-3-{4-[2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтокси]фенил}пропаноата (70 мг, 0.2 ммоля) в MeOH (2 мл) добавляли 2M водный раствор LiOH до достижения величины pH около 10. Через 3 часа HPLC показала, что реакция была завершена, в реакционную смесь добавляли воду (5 мл) и по каплям добавляли 6M водный раствор HCl до достижения величины pH около 3-4. Раствор экстрагировали EtOAc (2×10 мл), соединенные экстракты высушивали (Na_2SO_4),

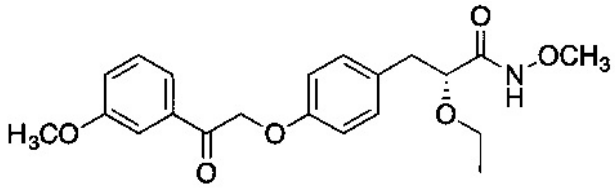
отфильтровывали и выпаривали под вакуумом с получением сырого продукта в виде масла желтого цвета. Этот сырой продукт подвергали очистке путем хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 0-5% ацетон/DCM. Фракции, которые содержали нужный продукт, идентифицировали методом HPLC-MS, соединяли и выпаривали под вакуумом с получением (2R)-2-этокси-3-{4-[2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтокси]фенил}пропановой кислоты (38 мг) в виде прозрачного бесцветного масла.

[0370] ^{1}H ЯМР (400 MHz, хлороформ-d) δ ppm 1.19 (t, J=7.05 Hz, 3H), 2.96 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.06 (dd, J=7.57, 4.25 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 6.89 (d, J=8.71 Hz, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.43 (t, J=7.98 Hz, 1H), 7.52-7.66 (3H).

[0371] Время удерживания при HPLC: 3.768 мин.

[0372] LCMS: 359.2 (M+H)+; 357.2 (M-H)-.

[0373] Пример 14: (2R)-2-этокси-N-метокси-3-{4-[2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтокси] фенил} пропанамид (Соединение №8).



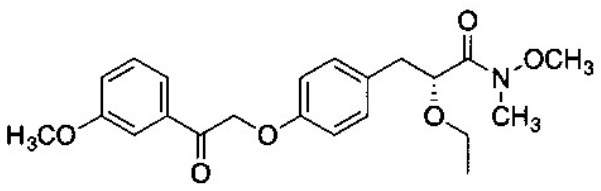
[0374] К перемешиваемому раствору (2R)-2-этокси-3-{4-[2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтокси] фенил }пропановой кислоты (400 мг, 1 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (53 мг, 1.40 ммоля), N,N-диизопропилэтиламин (0.583 мл, 3.35 ммоля) и метоксиаммонийхлорид (118 мг, 1.40 ммоля). Полученную смесь перемешивали при RT в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл), экстрагировали EtOAc (2×25 мл), соединенные органические слои высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и выпаривали под вакуумом с получением сырого продукта в виде масла желтого цвета. Сырой продукт подвергали очистке методом обращенной колоночной флэш-хроматографии (колонка C18aq Gold 15.5 г) с градиентом 0-70% 0.1% TFA в MeCN: 0.1% TFA в воде, сбор фракций при длине волны 214 нм. Полученные фракции идентифицировали методом HPLC-MS, соединяли и распределяли между насыщенным раствором $NaHCO_3$ и EtOAc. Органическую фазу высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и выпаривали под вакуумом с получением (2R)-2-этокси-N-метокси-3-{4-[2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтокси]фенил}пропанамида (Соединение №8) (54 мг) в виде масла янтарного цвета.

[0375] ^{1}H ЯМР (300 MHz, хлороформ-d) δ ppm 1.15 (t, J=6.98 Hz, 3H), 2.89 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.99 (dd, J=6.66, 3.86 Hz, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.10-7.23 (3H), 7.42 (t, J=7.96 Hz, 1H), 7.50-7.62 (2H), 8.80 (s, 1H).

[0376] Время удерживания при HPLC: 2.270 мин.

[0377] LCMS: 388.1 (M+H)+; 386.1 (M-H)-

[0378] Пример 15: (2R)-2-этокси-N-метокси-3-{4-[2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтокси] фенил}-N-метилпропанамид (Соединение №11).



[0379] К перемешиваемому раствору (2R)-2-этокси-3-{4-[2-(3-метоксифенил)-2-

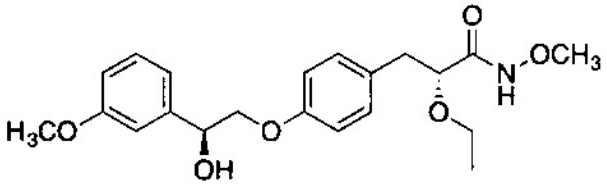
оксоэтокси]фенил}пропановой кислоты (140 мг, 0.39 ммоля) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (186 мг, 0.488 ммоля), N,N-диизопропилэтиламин (0.204 мл, 1.17 ммоля) и гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (47.6 мг, 0.488 ммоля). Смесь оставляли при перемешивании при RT в течение ночи, затем очищали методом обращенной колоночной флэш-хроматографии на колонке C18Aq GOLD 30 г, элюируя с градиентом 0-70% 0.1% TFA в MeCN: 0.1% TFA в воде, фракции собирали при длине волны 214 нм. Полученные фракции идентифицировали методом HPLC-MS, соединяли и концентрировали под вакуумом с получением (2R)-2-этокси-N-метокси-3-{4-[2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтокси]фенил}-N-метилпропанамида (Соединение №11) (65 мг, 41%) в виде масла желтого цвета.

[0380] ^{1}H ЯМР (300 MHz, хлороформ-d) δ ppm 1.18 (t, J=6.98 Hz, 3H), 2.95 (d, J=6.61 Hz, 2H), 3.13-3.23 (3H), 3.34 (dd, J=8.89, 7.03 Hz, 1H), 3.46-3.60 (4H), 3.88 (s, 3H), 4.37 (br. s., 1H), 5.26 (s, 2H), 6.87 (m, 2H), 7.12-7.31 (3H), 7.42 (t, J=7.96 Hz, 1H), 7.48-7.63 (2H).

[0381] Время удерживания при HPLC: 3.734 мин.

[0382] LCMS: 402.2 (M+H)+

[0383] Пример 16: (2R)-2-этокси-3-{4-[(2S)-2-гидроки-2-(3-метоксифенил)этокси]фенил}-N-метоксипропанамид (Соединение №18).



[0384] Смесь димера дихлор-(п-кумол)рутения (II) (1.2 мг, 0.0000020 моля), (1R,2R)-(-)-N-п-тозил-1,2-дифенилэтилендиамина (1.4 мг, 0.0000039 моля) и триэтиламина (0.05 мл) в изопропаноле (5 мл) нагревали при перемешивании с обратным холодильником в течение 1 ч. Этой смеси давали охладиться до RT и выпаривали под вакуумом. К полученному твердому веществу темно-коричневого цвета добавляли 5 мл DMF, (2R)-2-этокси-N-метокси-3-{4-[2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтокси]фенил}пропанамид (84 мг, 0.00022 моля) и комплекс муравьиная кислота-триэтиламин, 5:3 (0.5 г). После перемешивания при RT в течение 4 ч реакцию останавливали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и распределяли между насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и EtOAc (25 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (15 мл) и соединенные органические фазы промывали рассолом (2×25 мл), сушили (Na_2SO_4), отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Полученный сырой продукт подвергали очистке методом обращенной колоночной флэш-хроматографии (колонка C18aq Gold 15.5 г), элюируя с градиентом 0-60% 0.1% TFA в MeCN: 0.1% TFA в воде, фракции собирали при длине волны 214 нм. Полученные фракции идентифицировали методом HPLC-MS, соединяли и концентрировали под вакуумом с получением (2R)-2-этокси-3-{4-[(2S)-2-гидроки-2-(3-метоксифенил)этокси]фенил}-N-метоксипропанамида (Соединение №18) (27 мг) в виде масла бледно-розового цвета.

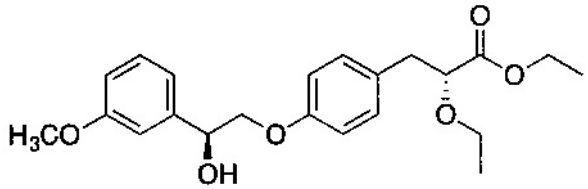
[0385] ^{1}H ЯМР (300 MHz, хлороформ-d) δ ppm 1.16 (t, J=6.98 Hz, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.33-3.60 (2H), 3.67 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.93-4.22 (5H), 5.11 (dd, J=8.66, 3.07 Hz, 1H), 6.72-6.96 (3H), 7.02 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.57 Hz, 2H), 7.31 (m, 1H), 8.91 (br. s., 1H).

[0386] Время удерживания при HPLC: 3.156 мин.

[0387] LCMS: 390.2 (M+H)+

[0388] Пример 17: Этил-(2R)-2-этокси-3-{4-[(2S)-2-гидрокси-2-(3-метоксифенил)этокси]

фенил} пропаноат.



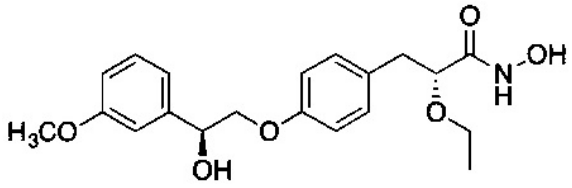
[0389] Смесь димера дихлор-(п-кумол)рутения (II) (1.6 мг, 0.026 ммоля), (1R,2R)-(-)-N-п-тозил-1,2-дифенилэтилендиамина (1.9 мг, 0.0052 ммоля) и триэтиламина (0.05 мл) в изопропиловом спирте (5 мл) при перемешивании нагревали с обратным холодильником в течение одного часа. Этой смеси давали охладиться до RT и выпаривали под вакуумом. К полученному твердому веществу темно-коричневого цвета добавляли DMF (5 мл), этил-(2R)-2-этокси-3-{4-[2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтокси] фенил}пропаноат (112 мг, 0.290 ммоля) и комплекс муравьиная кислота-триэтиламин, 5:3 (1.5 мл). Через 2 ч по данным HPLC реакция была завершена, добавляли MeOH (1 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Полученную реакционную смесь выпаривали под вакуумом в роторном испарителе высокого вакуума. Остаток темно-коричневого цвета распределяли между DCM (25 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (25 мл) и экстрагировали водную фазу дихлорметаном (DCM) (25 мл). Соединенные органические фазы промывали рассолом (50 мл), сушили (Na_2SO_4), отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Полученное масло темно-коричневого цвета подвергали хроматографии на небольшой колонке MM, элюируя с градиентом 0-10% эфир/DCM. Фракции, содержащие желаемый продукт, идентифицировали методом HPLC-MS, соединяли и выпаривали под вакуумом с получением 110 мг этил-(2R)-2-этокси-3-{4-[(2S)-2-гидрокси-2-(3-метоксифенил)этокси]фенил}пропаноата в виде масла бледно-розового цвета.

[0390] ^{1}H ЯМР (400 MHz, хлороформ-d) δ ppm 1.17 (t, J=7.05 Hz, 3H), 1.24 (t, J=7.05 Hz, 3H), 2.80 (s, 1H), 2.96 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.93-4.03 (2H), 4.10 (dd, J=9.54, 3.11 Hz, 1H), 4.18 (q, J=7.05 Hz, 2H), 5.10 (dd, J=8.71, 2.28 Hz, 1H), 6.80-6.92 (3H), 6.98-7.06 (2H), 7.17 (d, J=8.71 Hz, 2H), 7.31 (t, J=7.98 Hz, 1H).

[0391] Время удерживания при HPLC: 4.297 мин.

[0392] LCMS: 383.2 $(M+Na)^+$; 359,3 $(M-H)^-$

[0393] Пример 18: (2R)-2-этокси-N-гидрокси-3-{4-[(2S)-2-гидрокси-2-(3-метоксифенил) этокси]фенил}пропанамид (Соединение №2).



[0394] Гидроксид гидроксиламина (1.17 г, 16.9 ммоля) растворяли/суспендировали в метаноле (6.11 мл, 151 ммоля). Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане. Гидроксид калия (1.42 г, 25.3 ммоля) в метаноле (3.36 мл, 83.0 ммоля) добавляли вначале медленно и затем одной порцией остальную часть. Сразу же образовывался густой осадок. Реакционную смесь перемешивали на ледяной бане в течение 30 мин. Затем образовавшийся осадок удаляли путем фильтрации и использовали фильтрат в виде раствора гидроксиламина в MeOH. К перемешиваемому раствору этил-(2R)-2-этокси-3-{4-[(2S)-2-гидрокси-2-(3-метоксифенил)этокси]фенил}пропаноата (100 мг, 0.2 ммоля) в MeOH (2 мл) добавляли упомянутый выше раствор гидроксиламина в MeOH (1 мл).

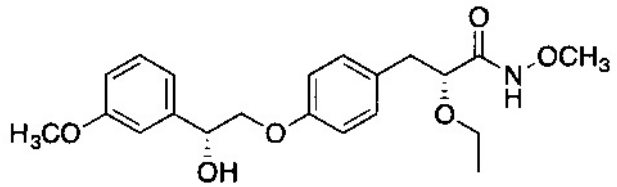
После перемешивания в течение ночи реакционную смесь выпаривали под вакуумом. Полученный твердый продукт обрабатывали небольшим объемом 1 М HCl и затем растворяли в DMF. Проводили хроматографию на колонке C18aq Gold 15 г, элюируя с градиентом 0-70% 0.1% TFA в MeCN: 0.1% TFA в воде, фракции собирали при длине волны 254 нм. Фракции, содержащие нужный продукт, соединяли и нейтрализовали насыщенным раствором $NaHCO_3$, затем экстрагировали EtOAc. Соединенные экстракты сушили (Na_2SO_4), отфильтровывали и выпаривали под вакуумом с получением 45 мг титульного соединения (Соединение №2) в виде масла бледно-желтого цвета.

[0395] ^{1}H ЯМР (300 MHz, MeOD) δ ppm 1.12 (t, J=6.98 Hz, 3H) 2.78-2.90 (m, 1H) 2.91-3.02 (m, 1H) 3.36 (s, 3H) 3.52 (dd, J=9.31, 6.98 Hz, 1H) 3.77-3.89 (m, 4H) 3.95-4.11 (m, 1H) 4.99 (dd, J=6.89, 4.75 Hz, 1H) 6.79-6.92 (m, 3H) 6.99-7.07 (m, 2H) 7.15 (d, J=8.66 Hz, 2H) 7.28 (t, J=7.82 Hz, 1H)

[0396] Время удерживания при HPLC: 2.937 мин.

[0397] LCMS: 76.2 (M+H)+

[0398] Пример 19: (2R)-2-этокси-3-{4-[(2R)-2-гидрокси-2-(3-метоксифенил)этокси] фенил}-N-метоксипропанамид (Соединение №19).



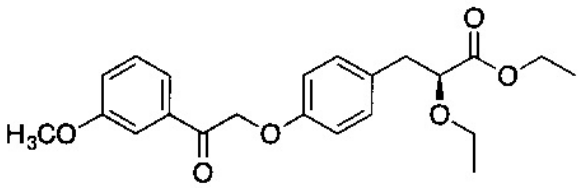
[0399] Смесь димера дихлор-(п-кумол)рутения (II) (0.91 мг, 0.0015 ммоля), (1R,2R)-(+)-N-п-тозил-1,2-дифенилэтилендиамина (0.002 мл, 0.01 ммоля) в изопропиловом спирте (0.6 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. Этой смеси давали охладиться до RT и выпаривали под вакуумом. К полученному остатку темно-коричневого цвета добавляли раствор (2R)-2-этокси-N-метокси-3-{4-[2-(3-метоксифенил) -2-оксоэтокси]фенил}пропанамида (64 мг, 0.16 моля) в DMF (2 мл) и комплекс муравьиная кислота-триэтиламин (0.062 г, 0.42 ммоля). Смесь перемешивали при RT в течение ночи, затем реакцию останавливали при помощи насыщенного раствора $NaHCO_3$ (2 мл) и распределяли смесь между насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и EtOAc (10 мл); водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл) и соединенные органические фазы промывали рассолом (25 мл), сушили (Na_2SO_4), отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Проводили хроматографию сырого продукта на колонке C18aq Gold 15.5 г, элюируя с градиентом 0-50% 0.1% TFA в MeCN: 0.1% TFA в воде, собирали фракции при длине волны 214 нм. Фракции, содержащие желаемый продукт, идентифицировали методом HPLC-MS, соединяли и выпаривали под вакуумом с получением (2R)-2-этокси-3-{4-[(2R)-2-гидрокси-2-(3-метоксифенил)этокси]фенил}-N-метоксипропанамида (Соединение №19) в виде масла бледно-желтого цвета.

[0400] ^{1}H ЯМР (300 MHz, хлороформ-d) δ ppm 1.16 (t, J=7.03 Hz, 3H), 2.93 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.94-4.04 (2H) 4.11 (m, 1H), 5.11 (dd, J=8.75, 2.98 Hz, 3H), 6.77-6.95 (3H), 7.03 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.57 Hz, 2H), 7.32 (t, J=8.06 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H).

[0401] Время удерживания при HPLC: 3.150 мин

[0402] LCMS: 390.2 (M+H)+; 388.1 (M-H)-

[0403] Пример 20: Этил-(2S)-2-этокси-3-{4-[2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтокси]-фенил} пропаноат.



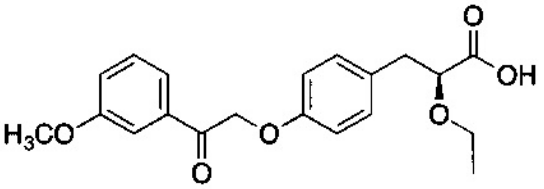
[0404] К раствору этил-(2S)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропаноата (560 мг, 2.4 ммоля) в ацетоне (5.0 мл) при перемешивании добавляли раствор 2-бром-3'-метоксиацетофенона (590 мг, 2.6 ммоля) в ацетоне (2 мл). Затем одной порцией добавляли твердый карбонат калия (390 мг, 2.8 ммоля). Смесь оставляли при перемешивании при RT на ночь. Потом реакционную смесь выливали в воду (25 мл), экстрагировали EtOAc (2×25 мл) и соединенные органические фазы высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Полученное масло желтого цвета очищали методом колоночной флэш-хроматографии, элюируя смесью 0-20% ацетон/DCM. Фракции, содержащие желаемый продукт, идентифицировали методом HPLC-MS, соединяли и выпаривали под вакуумом с получением этил-(2S)-2-этокси-3-{4-[2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтокси]фенил}пропаноата (347 мг, 38%) в виде прозрачного бесцветного масла.

[0405] ^{1}H ЯМР (400 MHz, хлороформ-d) δ ppm 1.09-1.28 (6H), 2.94 (d, J=6.43 Hz, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.96 (t, J=6.63 Hz, 1H), 4.15 (q, J=7.26 Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.85 (m, 2H), 7.10-7.21 (3H), 7.39 (t, J=7.88 Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.88 Hz, 2H).

[0406] Время удерживания при HPLC: 4.582 мин.

[0407] LCMS: 409.1(M+Na)+

[0408] Пример 21: (2S)-2-этокси-3-{4-[2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтокси]фенил}пропановая кислота



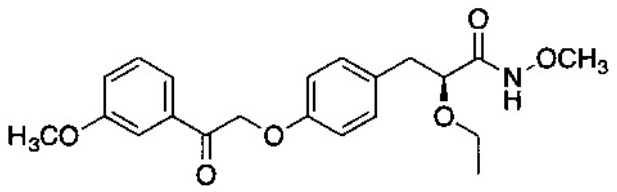
[0409] К раствору этил-(2S)-2-этокси-3-{4-[2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтокси]фенил}пропаноата (70 мг, 0.2 ммоля) в MeOH (2 мл) при перемешивании добавляли 2M водный раствор LiOH до достижения величины pH около 10. Через 3 ч добавляли воду (15 мл), затем по каплям добавляли 6M водный раствор HCl до достижения величины pH около 3-4. Смесь экстрагировали EtOAc (2×15 мл), и соединенные экстракты высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Полученное масло желтого цвета очищали методом колоночной флэш-хроматографии, элюируя смесью 0-5% ацетон/DCM. Фракции, содержащие желаемый продукт, идентифицировали методом HPLC-MS, соединяли и выпаривали под вакуумом с получением (2S)-2-этокси-3-{4-[2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтокси]фенил}пропановой кислоты (38 мг, 60%) в виде прозрачного бесцветного масла.

[0410] ^{1}H ЯМР (400 MHz, хлороформ-d) δ ppm 1.19 (t, J=7.05 Hz, 3H), 2.96 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.06 (dd, J=7.57, 4.25 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 6.89 (d, J=8.71 Hz, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.43 (t, J=7.98 Hz, 1H), 7.52-7.66 (3H).

[0411] Время удерживания при HPLC: 3.761 мин.

[0412] LCMS: 359.3 $(M+H)^+$; 357.3 $(M-H)^-$.

[0413] Пример 22: (2S)-2-этокси-N-метокси-3-{4-[2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтокси]фенил}пропанамид (Соединение №13).



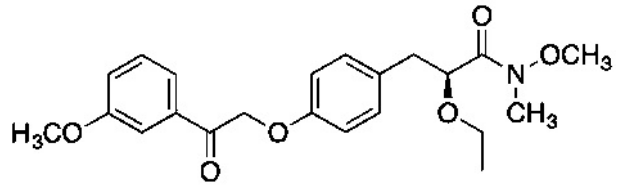
[0414] (2S)-2-этокси-3-{4-[2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтокси]фенил}пропановую кислоту (0.438 г, 1.22 ммоля) растворяли в N,N-диметилформамиде (5.00 мл), добавляли N,N-диизопропилэтиламин (639 мкл, 3.67 ммоля) и затем добавляли N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (0.558 г, 1.47 ммоля) и гидрохлорид метоксиламина (0.204 г, 2.44 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 30 мин, затем разбавляли 1N водным раствором HCl (25 мл). Смесь экстрагировали простым эфиром (2×25 мл). Соединенные органические фазы промывали рассолом (50 мл), высушивали над Na_2SO_4, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Полученный сырой продукт очищали в системе CombiFlash Rf (колонка Gold Silica, 12 г, градиент 0-100% EtOAc: гексан, фракции собирали при длине волны 254 нм). Фракции, содержащие желаемый продукт, идентифицировали методом HPLC-MS, соединяли и выпаривали под вакуумом с получением (2S)-2-этокси-N-метокси-3-{4-[2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтокси]фенил}пропанамида (0.410 г; 86.6%) в виде прозрачного бесцветного масла.

[0415] ^{1}H ЯМР (300 MHz, хлороформ-d) δ ppm 1.16 (t, J=6.98 Hz, 3H), 2.92 (m, 1H), 3.11 (m, 1H) 3.40-3.57 (2H), 3.65 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.00 (dd, J=6.71, 3.82 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 6.87 (d, J=8.66 Hz, 2H), 7.11-7.21 (3H), 7.42 (t, J=7.92 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.58 (td, J=7.59, 1.28 Hz, 1H), 8.79 (br. s., 1H).

[0416] Время удерживания при HPLC: 3.574 мин.

[0417] LCMS: 410.0 (M+Na)+; 388.0 (M+H)+; 386.0 (M-H)-

[0418] Пример 23: (2S)-2-этокси-N-метокси-3-{4-[2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтокси]фенил}-N-метилпропанамид (Соединение №14).



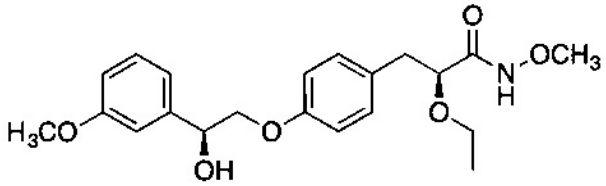
[0419] (2S)-2-3-этокси-3-{4-[2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтокси]фенил}пропановую кислоту (0.472 г, 1.32 ммоля) растворяли в N,N-диметилформамиде (5.00 мл), затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (688 мкл, 3.95 ммоля) с последующим введением N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфата (0.601 г, 1.58 ммоля) и гидрохлорида N,O-диметилгидроксиламина (0.257 г, 2.63 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 30 мин, затем разбавляли 1 N водным раствором HCl (25 мл) и экстрагировали простым эфиром (2×30 мл). Соединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), высушивали над Na_2SO_4, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии в системе CombiFlash Rf (колонка Gold 12 г с силикагелем, градиент: 100% EtOAc: гексан, сбор фракций при длине волны 254 нм). Фракции, содержащие желаемый продукт, идентифицировали методом HPLC-MS, соединяли и концентрировали под вакуумом с получением (2S)-2-этокси-N-метокси-3-{4-[2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтокси]фенил}-N-метилпропанамида (Соединение №14) (0.481 г) в виде твердого вещества янтарного цвета.

[0420] ^{1}H ЯМР (300 MHz, хлороформ-d) δ ppm 1.18 (t, J=6.98 Hz, 3H), 2.90-2.99 (2H), 3.18 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.48-3.60 (4H), 3.88 (s, 3H), 4.37 (t, J=6.47 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 6.88 (d, J=8.75 Hz, 2H), 7.14-7.23 (3H), 7.42 (t, J=7.92 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=2.47, 1.54 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H).

[0421] Время удерживания при HPLC: 3.927 мин

[0422] LCMS: 423.9 (M+Na)+; 402.0 (M+H)+

[0423] Пример 24: (2S)-2-этокси-3-{4-[(2S)-2-гидрокси-2-(3-метоксифенил)этокси] фенил}-N-метоксипропанамид (Соединение №12).



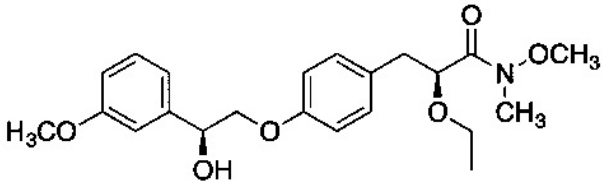
[0424] Смесь димера дихлор-(п-кумол)рутения (II) (1.5 мг, 0.0024 ммоля), (1R,2R)-(-)-N-п-тозил-1,2-дифенилэтилендиамина (1.7 мг, 0.0024 ммоля) и триэтиламина (0.05 мл) в изопропиловом спирте (5 мл) при перемешивании нагревали с обратным холодильником в течение одного часа. Этой смеси давали охладиться до RT и выпаривали под вакуумом. К полученному остатку темно-коричневого цвета добавляли DMF (5 мл), (2S)-2-этокси-N-метокси-3-{4-[2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтокси]фенил} пропанамид (102 мг, 0.000263 моля) и комплекс муравьиная кислота : триэтиламин (5:3, 0.5 г). Смесь перемешивали при RT в течение 4 ч, затем реакцию останавливали при помощи насыщенного раствора $NaHCO_3$ (5 мл) и распределяли эту смесь между насыщенным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и EtOAc (2×25 мл). Соединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили (над Na_2SO_4), отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии в системе CombiFlash Rf (колонка C18Aq Gold 15 г, элюировали с градиентом 0.1% TFA в MeCN: 0.1% TFA в воде, фракции собирали при длине волны 214 нм. Полученные фракции идентифицировали методом HPLC-MS, соединяли и концентрировали под вакуумом с получением 59 мг (58%) (2S)-2-этокси-3-{4-[(2S)-2-гидрокси-2-(3-метоксифенил)этокси] фенил}-N-метоксипропанамида (Соединение №12) в виде прозрачного бесцветного масла.

[0425] ^{1}H ЯМР (300 MHz, хлороформ-d) δ ppm 1.17 (t, J=6.98 Hz, 3H), 2.89 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.31-3.57 (5H), 3.85 (s, 3H), 3.95-4.22 (3H), 5.11 (dd, J=8.75, 3.17 Hz, 1H), 6.77-6.93 (3H), 7.03 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.66 Hz, 2H), 7.34 (m, 1H), 8.89 (br s., 1H).

[0426] Время удерживания при HPLC: 3.153 мин

[0427] LCMS: 388.1 (M-H)-

[0428] Пример 25: (2S)-2-этокси-3-{4-[(2S)-2-гидрокси-2-(3-метоксифенил)этокси] фенил}-N-метоксипропанамид (Соединение №17).



[0429] Смесь димера дихлор-(п-кумол)рутения (II) (1.8 мг, 0.0030 ммоля), (1R,2R)-(-)-N-п-тозил-1,2-дифенилэтилендиамина (2.1 мг, 0.0058 ммоля) и триэтиламина (0.05 мл) в изопропиловом спирте (5 мл) при перемешивании нагревали с обратным холодильником в течение одного часа. Этой смеси давали охладиться до RT и

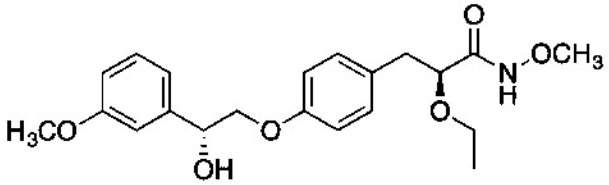
выпаривали под вакуумом. К полученному твердому веществу темно-коричневого цвета добавляли DMF (5 мл), (2S)-2-этокси-N-метокси-3-{4-[2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтокси]фенил}-N-метилпропанамид (130 мг, 0.32 ммоля) и комплекс муравьиная кислота : триэтиламин (5:3, 0.5 г). Полученную смесь перемешивали при RT в течение 4 ч, когда по данным HPLC реакции завершилась, затем реакцию останавливали при помощи насыщенного раствора $NaHCO_3$ (5 мл) и распределяли реакционную смесь между насыщенным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и EtOAc (2×25 мл). Соединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Полученный сырой продукт очищали методом флэш-хроматографии на колонке C18Aq Gold 15.5 г, элюируя с градиентом 0-60% 0.1% TFA в MeCN: 0.1% TFA в воде, фракции собирали при длине волны 214 нм. Полученные фракции идентифицировали методом HPLC-MS, соединяли и концентрировали под вакуумом с получением 44 мг (2S)-2-этокси-3-{4-[(2S)-2-гидрокси-2-(3-метоксифенил)этокси]фенил}-N-метоксипропанамида (Соединение №17) в виде масла бледно-розового цвета.

[0430] ^{1}H ЯМР (300 MHz, хлороформ-d) δ 1.17 (t, J=6.98 Hz, 3H), 2.95 (d, J=6.71 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.47-3.60 (4H), 3.84 (s, 3H), 3.99 (t, J=9.17 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.38 (brs., 1H), 5.11 (dd, J=8.75, 2.98 Hz, 1H), 6.80-6.93 (3H), 7.03 (m, 2H), 7.17 (d, J=8.57 Hz, 2H), 7.31 (t, J=8.10 Hz, 1H).

[0431] Время удерживания при HPLC: 3.471 мин.

[0432] LCMS: 404.2 (M+H)+

[0433] Пример 26: (2S)-2-этокси-3-{4-[(2R)-2-гидрокси-2-(3-метоксифенил)этокси]фенил}-N-метоксипропанамид (Соединение №15).



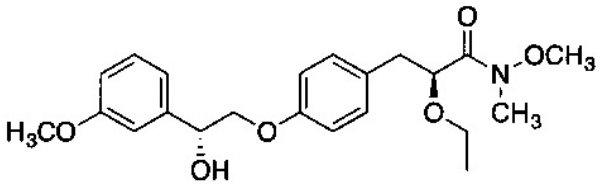
[0434] К раствору (2S)-2-этокси-N-метокси-3-{4-[2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтокси]фенил}пропанамида (172 мг, 0.444 ммоля) в N,N-диметилформамиде (1.00 мл) добавляли комплекс муравьиная кислота : триэтиламин (189 мкл, 5:3, 1.33 ммоля) с последующим добавлением (S,S)-Ts-DENEB (28.9 мг, 0.0444 ммоля). Перемешивали реакционную смесь в течение 4 ч и контролировали протекание реакции методом HPLC, затем реакцию останавливали добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (1 мл) и очищали эту смесь, осуществляя непосредственный впрыск в систему CombiFlash (колонка C18Aq Gold 15.5 г, градиент: 0.1% TFA в MeCN: 0.1% TFA в воде, фракции собирали при длине волны 214 нм). Полученные фракции идентифицировали методом HPLC-MS, соединяли и концентрировали под вакуумом. Полученный продукт в виде масла подвергали азеотропной перегонке из ацетонитрила, до тех пор пока не перестала наблюдаться вода, затем этот продукт сушили под вакуумом с получением (2S)-2-этокси-3-{4-[(2R)-2-гидрокси-2-(3-метоксифенил)этокси]фенил}-N-метоксипропанамида (Соединение №15) (0.064) г в виде масла бледно-желтого цвета.

[0435] ^{1}H ЯМР (300 MHz, хлороформ-d) δ ppm 1.17 (t, J=6.98 Hz, 3H), 2.92 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.95-4.15 (3H), 5.11 (dd, J=8.66, 3.17 Hz, 1H), 6.80-6.94 (3H), 7.03 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.66 Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.20 Hz, 1H), 8.88 (br. s., 1H).

[0436] Время удерживания при HPLC: 3.279 мин.

[0437] LCMS: 412.1 (M+Na)+; 388.1 (M-H)-

[0438] Пример 27: (2S)-2-этокси-3-{4-[(2R)-2-гидрокси-2-(3-метоксифенил)этокси] фенил}-N-метокси-N-метилпропанамид (Соединение №16).



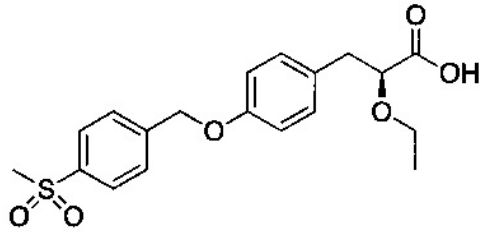
[0439] (2S)-2-этокси-N-метокси-3-{4-[2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтокси]фенил}-N-метилпропанамид (65 мг, 0.16 ммоля) растворяли в N,N-диметилформамиде (0.500 мл), добавляли (S,S)-Ts-DENEB (11 мг, 0.017 ммоля) с последующим добавлением комплекса муравьиная кислота: триэтиламин (70 мкл, 0.5 ммоля). Перемешивали реакционную смесь и контролировали протекание реакции методом HPLC, через 4 ч реакция завершилась. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (0.5 л) и очищали полученный продукт при непосредственном впрыске в систему CombiFlash Rf (колонка C18Aq Gold 15.5 г, градиент: 0.1% TFA в MeCN:0.1%TFA в воде, фракции собирали при длине волны 214 нм). Полученные фракции идентифицировали методом HPLC-MS, соединяли и концентрировали под вакуумом с получением (2S)-2-этокси-3-{4-[(2R)-2-гидрокси-2-(3-метоксифенил)этокси]фенил}-N-метокси-N-метилпропанамида (Соединение №16) (0.042 г) в виде масла бледно-желтого цвета.

[0440] ^{1}H ЯМР (300 MHz, хлороформ-d) δ ppm 1.17 (t, J=6.98 Hz, 3H), 2.96 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.34 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.01 (t, J=9.22 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.40 (t, J=5.96 Hz, 1H), 5.13 (dd, J=8.80, 3.03 Hz, 1H), 6.80-6.93 (3H), 7.03 (m, 2H), 7.17 (d, J=8.66 Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.10 Hz, 1H).

[0441] Время удерживания при HPLC: 3.618 мин.

[0442] LCMS: 426.1 (M+Na)+; 404.0 (M+H)+

[0443] Пример 28: (2S)-2-этокси-3-(4-{[4-(метилсульфонил)бензил]окси}фенил) пропановая кислота.



[0444] Этил-(2S)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропаноат (0.100 г, 0.420 ммоля) растворяли в тетрагидрофуране (3 мл) и добавляли [4-(метилсульфонил)фенил] метанол (109 мг, 0.585 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при RT, затем добавляли трифенилфосфин (165 мг, 0.630 ммоля) с последующим введением диизопропилазодикарбоксилата (130 мкл, 0.66 ммоля). Через 4 ч смесь разбавляли гексаном (15 мл) для осаждения оксида фенилфосфина. Фильтрат разбавляли EtOAc (20 мл), промывали 1N водным раствором HCl (25 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (25 мл) и рассолом (25 мл). Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Полученный сырой продукт очищали при помощи системы CombiFlash Rf (колонка Gold с силикагелем 12 г, градиент: ацетон: гексан, 220 нм). Полученные фракции идентифицировали методом HPLC-MS, соединяли и концентрировали под вакуумом с получением этил-(2S)-2-этокси-3-(4-{[4-(метилсульфонил)бензил]окси}фенил)пропаноата (0.170 г), который использовали далее без дополнительного анализа.

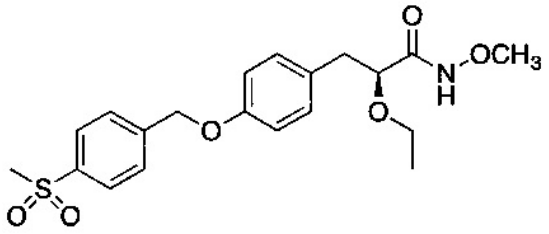
[0445] Этил-(2S)-2-этокси-3-(4-{[4(метилсульфонил)бензил]окси}фенил)пропаноат (0.170 г, 0.418 ммоля), полученный как описано выше, растворяли в этаноле (2 мл), добавляли гидроксид натрия в воде (2 М, 1 мл, 2 ммоля) и перемешивали реакционную смесь при RT и контролировали протекание реакции методом HPLC. Когда реакция считалась завершенной (3 ч), реакционную смесь концентрировали с получением пасты, которую растворяли в воде (20 мл). Водную фазу промывали EtOAc (2×20 мл), подкисляли до pH=1 при помощи 1 N водного раствора HCl и экстрагировали простым эфиром (2×25 мл). Соединенные эфирные экстракты высушивали над Na_2SO_4, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Полученный сырое масло очищали при помощи системы CombiFlash Rf (колонка с силикагелем 4 г, градиент: ацетон: гексан, фракции собирали при длине волны 225 нм). Полученные фракции идентифицировали методом HPLC-MS, соединяли и концентрировали под вакуумом с получением (2S)-2-этокси-3-(4-{[4 (метилсульфонил)бензил]окси}фенил)пропановой кислоты (0.021 г) в виде твердого вещества янтарного цвета.

[0446] ^{1}H ЯМР (400 MHz, хлороформ-d) δ ppm 1.19 (t, J=7.0 Hz, 3H), 2.97 (m, 1H), 3.03-3.14 (4H), 3.47 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 4.07 (dd, J=7.5, 4.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.90 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.97 (d, J=8.3 Hz, 2H).

[0447] Время удерживания при HPLC: 3.449 мин.

[0448] LCMS: 401.3 $(M+Na)^+$, 379.2 $(M+H)^+$, 377.2 $(M-H)^-$

[0449] Пример 29: (2S)-2-этокси-N-метокси-3-(4-{[4-(метилсульфонил)бензил]окси}фенил)пропанамид (Соединение №9).



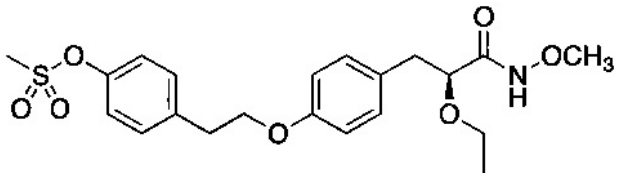
[0450] К перемешиваемому раствору (2S)-2-этокси-3-(4-{[4-(метилсульфонил)бензил]окси}фенил)пропановой кислоты (80 мг, 0.2 ммоля) в N,N-диметилформамиде (0.6 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (100 мг, 0.264 ммоля), N,N-диизопропилэтиламин (0.110 мл, 0.634 ммоля) и метоксиаммонийхлорид (22.3 мг, 0.264 ммоля). Смесь оставляли при перемешивании при RT в течение ночи. Затем эту смесь выливали в воду (15 мл), экстрагировали EtOAc (2×15 мл) и сушили соединенные органические фазы (над Na_2SO_4), затем фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный сырой продукт очищали методом обращенной флэш-хроматографии на колонке, элюируя смесью 0-70% CH_3CN/вода, фракции собирали при длине волны 214 нм. Полученные фракции идентифицировали методом HPLC-MS, соединяли и концентрировали под вакуумом с получением 2-этокси-N-метокси-3-(4-{[4-(метилсульфонил)бензил]окси}фенил)пропанамида (Соединение №9) (50 мг) в виде прозрачного бесцветного масла.

[0451] ^{1}H ЯМР (300 MHz, хлороформ-d) δ ppm 1.16 (t, J=6.98 Hz, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.01-3.19 (4H), 3.33-3.59 (2H), 3.67 (s, 3H), 4.01 (dd, J=6.52, 3.91 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.89 (d, J=8.57 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.57 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.29 Hz, 2H), 7.97 (d, J=8.38 Hz, 2H), 8.88 (br. s., 1H).

[0452] Время удерживания при HPLC: 3.090 мин.

[0453] LCMS: 408.0 (M+H)+

[0454] Пример 30: (2S)-2-этокси-N-метокси-3-(4-{2-[4-(метилсульфонил)фенил]этокси}фенил)пропанамид (Соединение №10).



[0455] К перемешиваемому раствору тезаглитизара (Aurora Building blocks, A08.473.376) (200 мг, 0.5 ммоля) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (242 мг, 0.637 ммол), N,N-диизопропилэтиламин (0.266 мл, 1.53 ммоля) и метоксиаммонийхлорид (53.8 мг, 0.637 ммоля). Смесь оставляли на ночь при перемешивании и при комнатной температуре. Затем реакционную смесь выливали в воду (25 мл), экстрагировали EtOAc (2×50 мл) и соединенные органические фазы высушивали (над Na_2SO_4), отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Полученный сырой продукт подвергали очистке методом обращенной колоночной флэш-хроматографии, элюируя смесью 0-70% CH3CN/вода, фракции собирали при длине волны 214 нм. Полученные фракции идентифицировали методом HPLC-MS, соединяли и распределяли между насыщенным раствором $NaHCO_3$ (150 мл) и EtOAc (2×100 мл). Соединенные органические фазы высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и концентрировали под вакуумом с получением (2S)-2-этокси-N-метокси-3-(4-{2-[4-(метилсульфонил)фенил] этокси}фенил)пропанамида (Соединение №10) (54 мг) в виде масла бледно-желтого цвета.

[0456] ^{1}H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.16 (t, J=6.98 Hz, 3H), 2.92 (m, 1H), 3.05-3.13 (3H), 3.15 (s, 3H), 3.50 (q, J=7.05 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.05 (dd, J=6.43, 3.91 Hz, 1H), 4.15 (t, J=6.75 Hz, 2H), 6.82 (m, 2H), 7.14 (d, J=8.57 Hz, 2H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 2H), 8.91 (br. s., 1H).

[0457] Время удерживания при HPLC: 3.559 мин.

[0458] LCMS: 438.0 (M+H)+

[0459] Пример 31: АНАЛИЗЫ

[0460] Для оценки биологических свойств соединений Формулы I можно использовать следующие методы анализа.

[0461] Анализы, применяемые для количественного определения пониженной активации рецепторов PPARγ.

[0462] В то время как принято считать, что активация рецептора PPARγ является критерием отбора соединений (молекул), которые могут обладать антидиабетическими и инсулин-сенсибилизирующими фармакологическими свойствами, в настоящем изобретении было обнаружено, что активация этого рецептора должна была бы быть критерием отрицательного отбора. Соединения (молекулы) следует выбирать из этой "химической области", потому что они вызывают пониженную, не просто селективную, активацию PPARγ. Оптимальные соединения проявляют эффективность, пониженную по меньшей мере в 10 раз по сравнению с пиоглитазоном и составляющую меньше 50% от полной активации, вызываемой розиглитазоном, в анализах in vitro трансактивации рецептора PPARγ. Анализы проводили, сначала изучая непосредственное взаимодействие молекул с лиганд-связывающим доменом PPARγ. Этот анализ можно проводить с использованием коммерческого набора для взаимодействия, который позволяет с помощью флуоресценции количественно определять непосредственное взаимодействие с использованием розиглитазона в качестве положительного контроля.

[0463] Связывание PPARγ количественно определяли методом TR-FRET

(времяразрешенный флуоресцентно-резонансный перенос энергии) конкурентного связывания с применением Invitrogen LanthaScreen™ TR-FRET PPARγ Competitive Binding Assay (Invitrogen #4894). Для того чтобы ввести метку в меченный GST лиганд-связывающий домен (LBD) человеческого рецептора PPARγ, в этом анализе используют меченное тербием антитело к GST. Флуоресцентно-меченый низкомолекулярный пан-PPAR лиганд связывается с LBD, что вызывает перенос энергии от антитела на лиганд, это приводит к высокому отношению TR-FRET. При конкурентном связывании с помощью PPARγ лиганды замещают (вытесняют) меченое вещество из LBD, что приводит к ослаблению (уменьшению) сигнала FRET между антителом и меченым веществом. Отношение TR- FRET определяют, считывая эмиссию флуоресценции при 490 и 520 нм на планшетном ридере Synergy2 (BioTek).

[0464] Способность соединений по настоящему изобретению связываться с PPARγ можно также количественно определять, используя серийный анализ связывания (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA), в котором количественно определяют способность испытуемых соединений связываться с комплексом PPAR-LBD/Fluormone PPAR Green. Эти анализы проводили при трех отборах проб, в каждом анализе используя две лунки (в двух повторностях) для каждой концентрации тестируемого соединения. Результаты даны в виде значений среднее ± SEM, полученных в трех экспериментах. В каждом эксперименте в качестве положительного контроля можно использовать розиглитазон или пиоглитазон. Концентрация добавляемых соединений составляла интервал от 0.1 до 100 микромолей.

[0465] Активацию PPARγ в интактных клетках можно количественно определять с помощью клеточного анализа по репортерному гену, используя Invitrogen GeneBLAzer PPARγ Assay (Invitrogen #1419). В этом анализе по гену-репортеру использовали лиганд-связывающий домен (LBD) человеческого рецептора PPARγ, слитый с GAL4 ДНК-связывающим доменом (DBD), устойчиво трансфецируемым в клетки HEK 293H, содержащие репортерный ген бета-лактамазы, стабильно экспрессирующийся под контролем вышележащей (5') активаторной последовательности. Когда PPARγ агонист связывался с LBD слитого (гибридного, химерного) белка GAL4/PPAR, белок связывался с вышележащей (5') активаторной последовательностью, активирующей экспрессию бета-лактамазы. После инкубации с агонистами в течение 16 часов клетки нагружали FRET субстратом в течение 2 часов и отношение эмиссии флуоресценции FRET считывали при 460 и при 530 нм на планшетном ридере Synergy2 (BioTek).

[0466] Помимо демонстрируемой пониженной активации рецептора PPARγ in vitro, соединения не вызывают заметной активации рецептора у животных. Соединения вводили в дозе, воздействие которой в полном объеме на инсулин-сенсибилизирующую активность in vivo (см. ниже) не повышало активацию PPARγ в печени, количественно определяемую экспрессией P2, биомаркера эктопического адипогенеза в печени [Matsusue K, Haluzik M, LambertG, Yim S-H, Oksana Gavrilova O, Ward JM, Brewer B, Reitman ML, Gonzalez FJ. (2003) Liver-specific disruption of PPAR in leptin-deficient mice improves fatty liver but aggravates diabetic phenotypes. J. Clin. Invest.; 111: 737] в отличие от пиоглитазона и розиглитазона, которые повышали экспрессию P2 в этих условиях.

[0467] Глюкоза, инсулин и триглицериды у диабетических ККАу мышей, получавших типичные соединения по настоящему изобретению.

[0468] Инсулин-сенсибилизирующие и антидиабетические фармакодинамические свойства определяли количественно у мышей $ККА^{Y}$ как описано ранее [Hofmann, C, Lomez, K., and Colca, J.R. (1991). Дефицит транспорта глюкозы корректировали путем перорального введения антигипергликемического агента пиоглитазона. Endocrinology,

129: 1915-1925.]. Соединения готовили в водной среде, содержащей 1% натрий-карбоксиметилцеллюлозы и 0.01% Твин 20, и дозу вводили ежедневно через пероральный зонд. После введения один раз в день в течение 4 дней брали пробы крови из ретроорбитального синуса и анализировали на глюкозу, триглицериды и инсулин как описано в публикации Hofmann et al. Дозы соединений, которые вызывали снижение уровней глюкозы, триглицеридов и инсулина по меньшей мере на 80% по сравнению с максимальным снижением уровней глюкозы, триглицеридов и инсулина, незначительно повышали экспрессию P2 в печени этих мышей.

[0469] Соединения готовили в виде суспензии и вводили мышам KKA^Y перорально в дозе 93 мг/кг в течение 4 дней. Соединения сначала растворяли в DMSO, а затем помещали в водную суспензию, содержащую 7-10% DMSO, 1% натрий-карбоксиметилцеллюлозы и 0.01% Твин 20. На пятый день мышей не кормили, и образцы крови отбирали примерно через 18 часов после последней дозы. Показатели определяли стандартными методами анализа. Результаты выражали как среднее ± SEM для N=6-12 мышей.

[0470] Дифференцировка BAT.

[0471] Предшественники клеток бурой жировой ткани, BAT, выделяли из межлопаточной жировой подушки либо здоровых, либо диабетических мышей и культивировали in vitro как представлено ниже в соответствии с модификацией, описанной в публикации Petrovič N, Shabalina IG, Timmons JA, Cannon B, Nedergaard J. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 295: E287-E296, 2008, которая вводится в настоящее изобретение посредством отсылки.

[0472] Подушки из бурой жировой ткани объединяли и измельчали, расщепляли в течение 45 минут в буфере для выделения, содержащем 0.15% (вес/об) коллагеназы. Клеточную суспензию фильтровали через нейлоновый фильтр с диаметром отверстий 100 мкм и центрифугировали при 200×g в течение 5 минут. Осадок, содержащий преадипоциты, ресуспендировали в среде DMEM (1.2 мл/животное), содержащей 10% FBS, 10 мМ HEPES, 25 мкг/мл аскорбата натрия, 100 Ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина. Преадипоциты после ресуспендирования распределяли, помещая в 6-луночные планшеты, и выращивали при 37°C в атмосфере 10% CO_2 в воздухе при влажности 80%. Среду меняли в первый день, а затем через день до достижения конфлюэнтности.

[0473] Затем клетки обрабатывали соединениями или солями соединений, влияние которых на дифференцировку BAT изучалось. Эту обработку можно проводить одновременно с увеличением, после или до увеличения внутриклеточных циклических нуклеотидов. Изменение (модификацию) BAT фенотипа определяли, непосредственно измеряя количество разобщающего белка 1 (UCP1), который является типичным для (символом) бурой жировой ткани.

[0474] После обработки клеток питательную среду отсасывали, клетки отмывали PBS и лизировали с использованием буфера KHM, содержащего 1% Igepal CA-630 и коктейль ингибиторов протеаз. Лизат центрифугировали при скорости 8,000×g в течение 5 минут (4°C), супернатант, содержащий клеточный лизат, собирали и анализировали на общий белок методом BCA. Клеточный лизат (20 мкг/дорожка) разделяли в геле с использованием 10-20% Трис-глицинового буфера в восстанавливающих условиях и белки переносили на мембраны из PVDF (поливинилидендифторида). Вестерн-блоттинг осуществляли с применением UCP1 поликлонального 1° антитела, конъюгированного с HRP 2° антитела, а визуализировали с применением реагентов для усиленного

хемилюминесцентного анализа и визуализирующей пленки. Денситометрию проводили на сканируемых пленках с применением программы ImageJ и анализировали с помощью программы GraphPad Prism.

[0475] Анализ конкурентного связывания при сшивании митохондриальной мембраны

[0476] Фотоаффинный сшивающий агент (кросслинкер) синтезировали конденсацией карбоксильного аналога пиоглитазона с п-азидобензильной группой, содержащей этиламин, как указано в Amer. J. Physiol 256: E252-E260. Кросслинкер освобождали от иодированного носителя по модифицированной методике Iodogen (Pierce) и очищали хроматографией на открытой колонке (PerkinElmer). Специфическое сшивание определяется как мечение, которое предотвращается в присутствии конкурентного лекарственного средства. Анализы конкурентного связывания проводили в 50 мМ Трис, pH 8.0. Все реакции сшивания проводили в трех повторностях, используя 8 концентраций конкурентного вещества в интервале от 0 до 25 мкМ. Каждая пробирка для реакции сшивания содержала 20 мкг неочищенных обогащенных митохондриями мембран печени крыс, 0.1 мкКи 125I-MSDC-1101 и ± конкурентное лекарственное средство с конечной концентрацией 1% DMSO. Реакцию связывания проводили при покачивании (колебании) при комнатной температуре в темноте в течение 20 минут и прекращали под воздействием излучения с энергией 180,000 мкДж. После сшивания мембраны центрифугировали при 20,000×g в течение 5 минут, осадок ресуспендировали в буфере по Лэммли для образцов, содержащем 1% BME, и разделяли в 10-20% трициновых гелях. После электрофореза гели сушили в вакууме и экспонировали с пленкой Kodak BioMax MS при -80°C. Плотность специфически меченных полученных методом авторадиографии белковых полос рассчитывали с помощью программы ImageJ (NIH), а значения IC_{50} определяли нелинейным анализом с применением программы GraphPad PrismTM.

[0477] Результаты каждого из анализов с применением соединения Формулы I, приводятся ниже, в Таблице 2:

Таблица 2: Данные анализов для соединений Формулы I.

Соединение	PPARγ IC_{50} (мкМ)	BAT[1] (3 мМ)	BAT[1] (10 мМ)	Глюкоза[2] (среднее T/C)	Триглицериды[2] (среднее T/C)	Инсулин[2] (T/C)
Митоглитазон	26.6	-	-	-	-	-
Розиглитазон	0.125	-	-	-	-	-
1	58.9	1.06	1.18	-	-	-
2	>100	0.91	1.01	-	-	-

Соединение	PPARγ IC_{50} (мкМ)	BAT[1] (3 мМ)	BAT[1] (10 мМ)	Глюкоза[2] (среднее T/C)	Триглицериды[2] (среднее T/C)	Инсулин[2] (T/C)
3	>250	0.85	0.95	-	-	-
4	27.7	0.92	1.0	-	-	-
5	>250	0.94	1.0	0.97	-	-
6	>195	0.2	0.83	0.55	-	-
7	11.8	0.87	0.94	-	-	-
8	98.5	0.7	1.0	-	-	-
9	>250	0.4	0.63	-	-	-
10	7.9	1.12	1.19	-	-	-
11	30.5	0.83	0.9	-	-	-
12	164.3	1.11	1.16	0.49	-	-
13	61.4	1.16	1.0	0.59	-	-
14	>250	0.99	1.04	0.76	-	-
15	>200	0.73	0.98	-	-	-
16	190.8	0.73	0.92	-	-	-
17	27.7	0.56	0.53	-	-	-
18	>250	0.71	0.76	-	-	-
19	>250	0.35	0.69	-	-	-
20	10.9	0.82	0.84	-	-	-
21	3.7	0.8	0.87	-	-	-

[1] Эти результаты приводятся как T/C, причём контрольное соединение для каждой из проверяемых концентраций представляет собой 5- (4-(2-(5-этилпиридин-2-ил)-2-оксоэтокси)бензил)тиазолидин-2,4-дион.

[2] Результаты T/C означают активность тестируемого соединения, нормализованную по активности носителя (наполнителя).

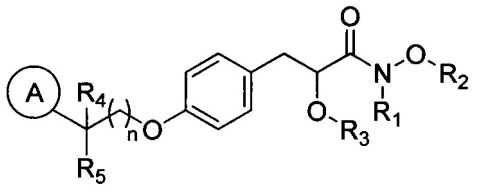
[0478] Следует отметить, что обозначение "-" в Таблице 2 показывает, что данные для просмотра отсутствуют.

ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0479] Следует понимать, что хотя изобретение приводится с подробным описанием, предполагается, что вышеприведенное описание дается для иллюстрации и не ограничивает объем изобретения, который определяется объемом прилагаемой Формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации входят в объем нижеприведенной Формулы изобретения.

(57) Формула изобретения

1. Соединение Формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из -H или -C_{1-6} алкила;

R_3 обозначает -C_{1-6} алкил;

каждый из R_4 и R_5 независимо выбран из -H, -OH

или R_4 и R_5 совместно образуют оксогруппу;

цикл A обозначает 5-8-членный полностью ненасыщенный цикл, содержащий 0-3 атома N, при этом цикл A необязательно замещен 1-3 заместителями R_6;

каждый R_6 независимо обозначает галоген, -H или -OR_7;

каждый R_7 независимо обозначает -C_{1-6} алкил и

n обозначает 0 или 1.

2. Соединение по п. 1, в котором R_1 обозначает -H или -C_{1-6} алкил.

3. Соединение по п. 1, в котором R_1 обозначает -H, метил, этил, пропил или изопропил.

4. Соединение по п. 1, в котором R_2 обозначает -C_{1-6} алкил.

5. Соединение по п. 1, в котором R_2 обозначает -H, метил, этил, пропил или изопропил.

6. Соединение по п. 1, в котором R_3 обозначает метил или этил.

7. Соединение по п. 1, в котором n обозначает 1.

8. Соединение по п. 1, в котором один радикал из R_4 и R_5 обозначает H и другой независимо выбран из -H или -OH, или R_4 и R_5 совместно образуют оксогруппу.

9. Соединение по п. 1, в котором n обозначает 0.

10. Соединение по п. 8, в котором оба из R_4 и R_5 обозначают -H.

11. Соединение по п. 1, в котором цикл A обозначает 6-членный полностью ненасыщенный цикл, содержащий 0-3 атома N, необязательно замещенный 1-3 заместителями R_6.

12. Соединение по п. 11, в котором цикл A обозначает фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R_6.

13. Соединение по п. 11, в котором цикл A обозначает фенил, необязательно замещенный галогеном или -OR_7.

14. Соединение по п. 11, в котором цикл A обозначает пиримидинил или пиридинил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями R_6.

15. Соединение по п. 14, в котором цикл A обозначает пиридин-2-ил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R_6.

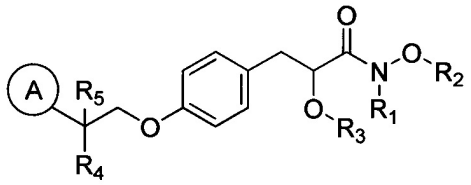
16. Соединение по п. 15 в котором цикл A обозначает пиридин-2-ил, необязательно замещенный галогеном, H или -OR_7.

17. Соединение по любому из пп. 13 или 16, в котором R_7 обозначает метил, этил

или пропил.

18. Соединение по любому из пп. 12 или 14, в котором каждый R_6 обозначает независимо галоген, H или $-OR_7$.

19. Соединение Формулы II:



II

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из -H или $-C_{1-6}$ алкила;

R_3 обозначает $-C_{1-6}$ алкил;

каждый из R_4 и R_5 независимо выбран из -H, -OH,

или R_4 и R_5 совместно образуют оксогруппу;

цикл (кольцо) A обозначает 5-8-членный полностью ненасыщенный цикл, содержащий 0-3 атома N, при этом цикл A необязательно замещен 1-3 заместителями R_6;

каждый R_6 независимо обозначает галоген, -H или $-OR_7$ и

каждый R_7 обозначает $-C_{1-6}$ алкил.

20. Соединение по п. 19, в котором R_1 обозначает $-C_{1-6}$ алкил.

21. Соединение по п. 19, в котором R_1 обозначает -H, метил, этил, пропил или изопропил.

22. Соединение по п. 19, в котором R_2 обозначает $-C_{1-6}$ алкил.

23. Соединение по п. 19, в котором R_2 обозначает -H, метил, этил, пропил или изопропил.

24. Соединение по п. 19, в котором R_3 обозначает метил или этил.

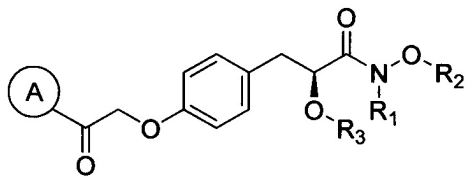
25. Соединение по п. 19, в котором оба из R_4 и R_5 обозначают -H.

26. Соединение по п. 19, в котором цикл A обозначает фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R_6.

27. Соединение по п. 19, в котором цикл A обозначает пиримидинил или пиридинил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями R_6.

28. Соединение по п. 19, в котором цикл A обозначает пиридин-2-ил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R_6.

29. Соединение по п. 19, где соединение Формулы II представляет собой соединение Формулы IIa-1:

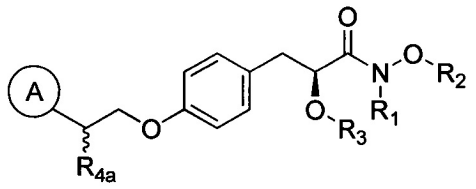


IIa-1

или его фармацевтически приемлемую соль.

30. Соединение по п. 19, где соединение Формулы II представляет собой соединение

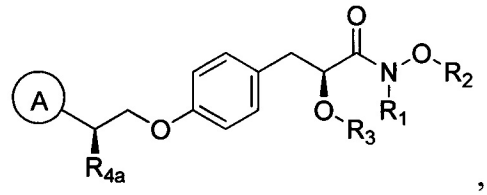
Формулы IIb-1:



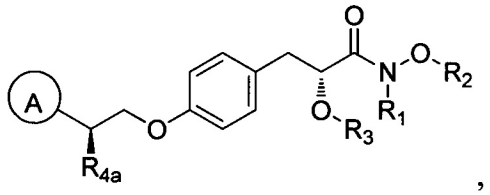
IIb-1

или его фармацевтически приемлемую соль, где R_{4a} обозначает -OH.

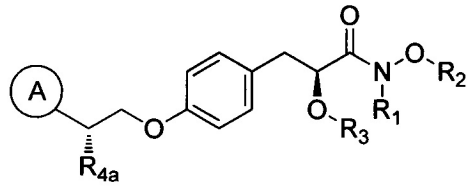
31. Соединение по п. 19, где соединение Формулы II представляет собой соединение Формулы IIb-1a, IIb-1b, IIb-1c или IIb-1d:



IIb-1a

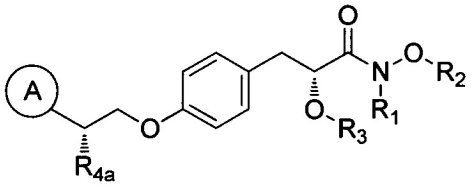


IIb-1b



IIb-1c

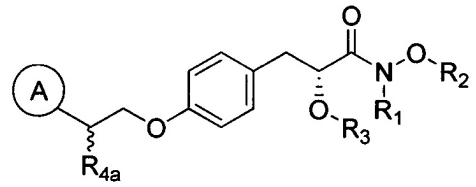
или



IIb-1d,

или их фармацевтически приемлемые соли, где R_{4a} представляет собой -OH.

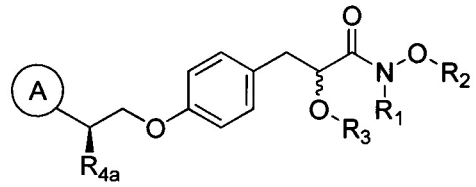
32. Соединение по п. 19, где соединение Формулы II представляет собой соединение Формулы IIb-2:



IIb-2

или его фармацевтически приемлемую соль, где R_{4a} обозначает -OH.

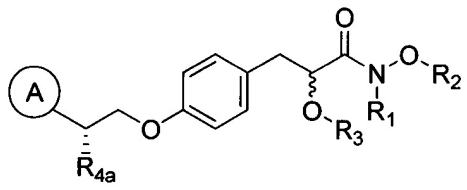
33. Соединение по п. 19, где соединение Формулы II представляет собой соединение Формулы IIb-3:



IIb-3

или его фармацевтически приемлемую соль, где R_{4a} обозначает -OH.

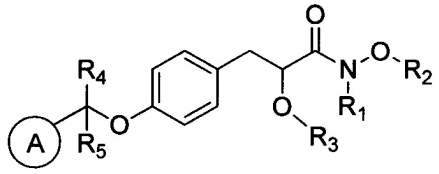
34. Соединение по п. 19, где соединение Формулы II представляет собой соединение Формулы IIb-4:



IIb-4

или его фармацевтически приемлемую соль, где R_{4a} обозначает -OH.

35. Соединение Формулы III:



III

или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из -H или -C_{1-6} алкила;

R_3 обозначает -C_{1-6} алкил;

каждый из R_4 и R_5 выбран из -H;

цикл A обозначает 5-8-членный полностью ненасыщенный цикл, содержащий 1-3 атома N;

каждый R_6 независимо обозначает галоген, -H или -OR_7 и

каждый R_7 обозначает -C_{1-6} алкил.

36. Соединение по п. 35, в котором R_1 обозначает -C_{1-6} алкил.

37. Соединение по п. 35, в котором R_1 обозначает -H, метил, этил, пропил или изопропил.

38. Соединение по п. 35, в котором R_2 обозначает -C_{1-6} алкил.

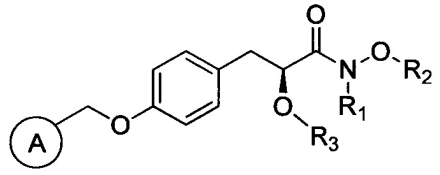
39. Соединение по п. 35, в котором R_2 обозначает -H, метил, этил, пропил или изопропил.

40. Соединение по п. 35, в котором R_3 обозначает метил или этил.

41. Соединение по п. 35, в котором цикл A обозначает пиримидинил или пиридинил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями R_6.

42. Соединение по п. 41, в котором цикл A обозначает пиридин-2-ил, необязательно замещенный 1-3 заместителями R_6.

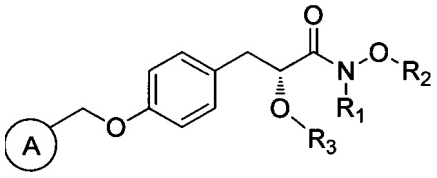
43. Соединение по п. 35, в котором соединение Формулы III представляет собой соединение Формулы IIIb-1:



IIIb-1

или его фармацевтически приемлемую соль.

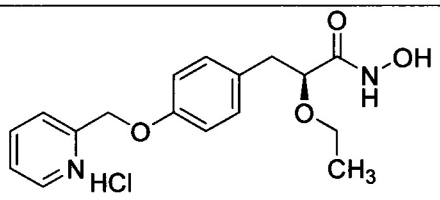
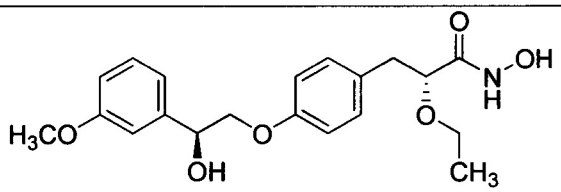
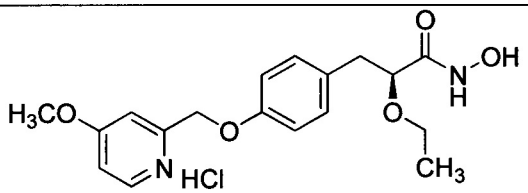
44. Соединение по п. 35, в котором соединение Формулы III представляет собой соединение Формулы IIIb-2:

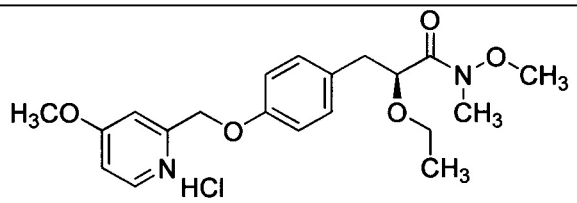
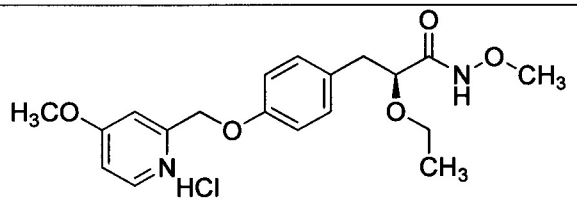
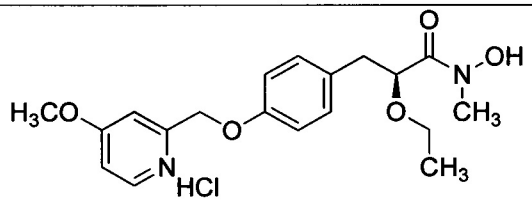
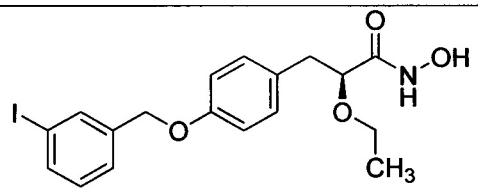
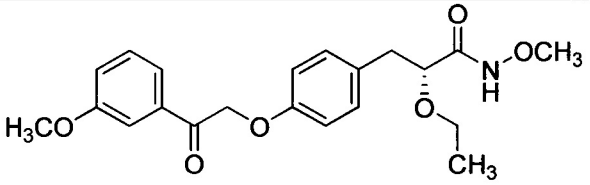
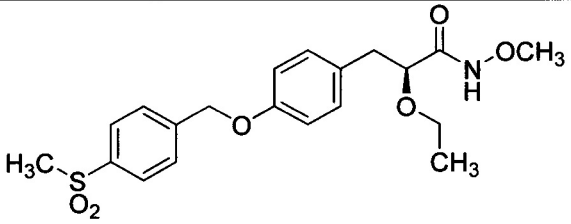
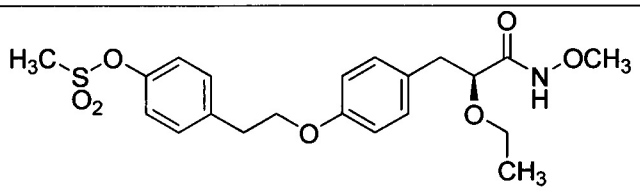


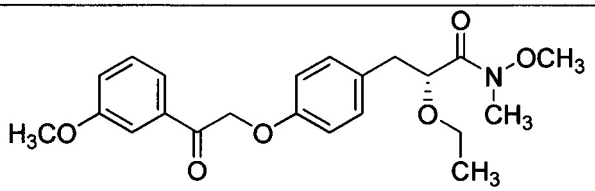
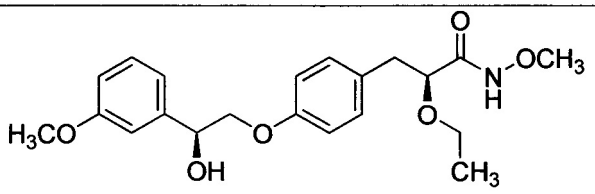
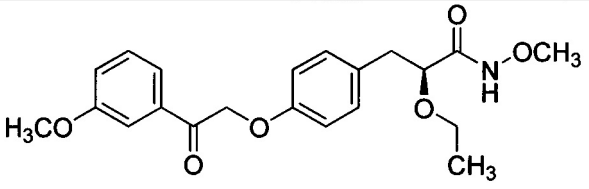
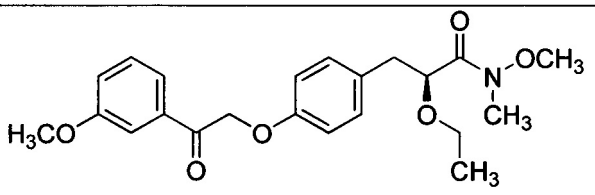
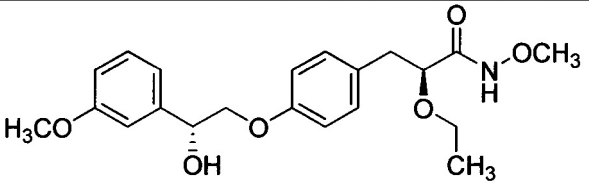
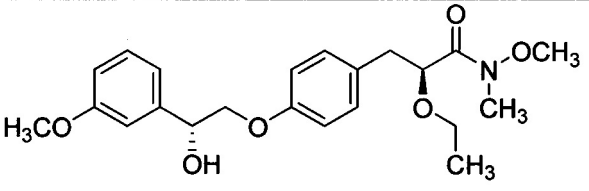
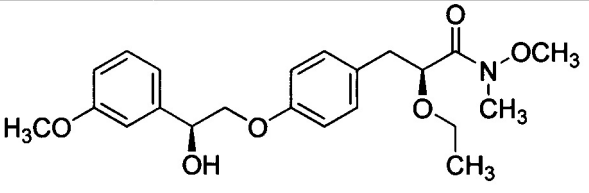
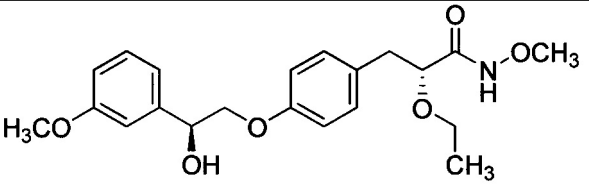
IIIb-2

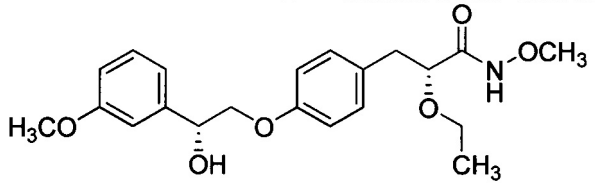
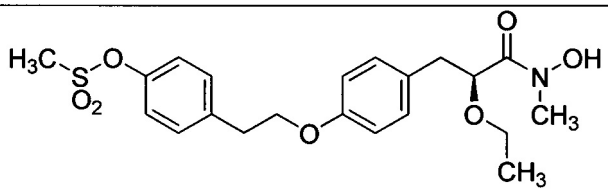
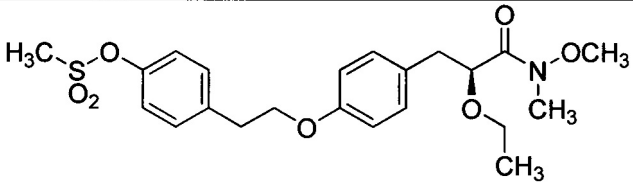
или его фармацевтически приемлемую соль.

45. Соединение, выбранное из следующих соединений:

Соединение	Структура
1	
2	
3	

Соединение	Структура
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

Соединение	Структура
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	

Соединение	Структура
19	
20	
21	

или его фармацевтически приемлемая соль.

46. Фармацевтическая композиция для лечения метаболически опосредованного нарушения, содержащая соединение по любому из пп. 1-45.

47. Способ задержки начала, уменьшения симптомов или лечения метаболически опосредованного нарушения, включающий введение пациенту, который нуждается в этом, соединения по любому из пп. 1-45 или фармацевтической композиции по п. 46.

48. Способ по п. 47, в котором метаболически опосредованное нарушение выбрано из сахарного диабета, ожирения, дислипидемии, гипертонии, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона или любой их комбинации.