

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012122805/04, 02.11.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
02.11.2009 EP 09290831.8;
31.03.2010 US 61/319,619

(43) Дата публикации заявки: 10.12.2013 Бюл. № 34

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 04.06.2012(86) Заявка РСТ:
US 2010/055035 (02.11.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/053948 (05.05.2011)

Адрес для переписки:

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

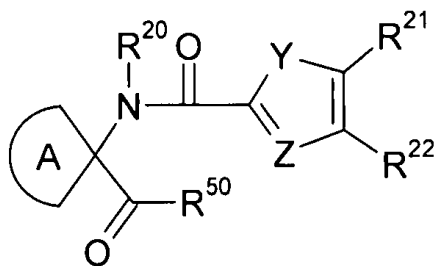
(71) Заявитель(и):

САНОФИ (FR)

(72) Автор(ы):

**ПЕРНЕРШТОРФЕР Йозеф (DE),
КЛЕЕМАНН Хайнц-Вернер (DE),
ШЕФЕР Маттиас (DE),
САФАРОВА Алена (US),
ПАТЕК Марсель (US)**(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ АЦИЛАМИНО-ЗАМЕЩЕННОЙ ЦИКЛИЧЕСКОЙ КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ
И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I или любые его стереоизомерные формы или смесь
стереоизомерных форм в любом соотношении или его физиологически приемлемая
соль:

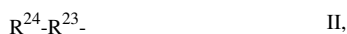
где

кольцо А представляет собой 3-членное-12-членное моноциклическое, бициклическое
или спироциклическое кольцо, которое содержит 0, 1 или 2 одинаковых или разных
гетероатома, выбранных из ряда, состоящего из N, N(R⁰), O, S, S(O) и S(O)₂, и которое
насыщено или содержит 1 двойную связь, при условии, что А не представляет собой

и (C₁-C₄)-алкила;

R²⁰ выбран из ряда, состоящего из водорода и (C₁-C₄)-алкила;

одна из групп R²¹ и R²² представляет собой группу формулы II:



и другая из групп R²¹ и R²² выбрана из ряда, состоящего из водорода, галогена, R³⁰, HO-, R³⁰-O-, R³⁰-C(O)-O-, R³⁰-S(O)₂-O-, R³⁰-S(O)_m-, H₂N-, R³⁰-NH-, R³⁰-N(R³⁰)-, R³⁰-C(O)-NH-, R³⁰-C(O)-N(R⁷¹)-, R³⁰-S(O)₂-NH-, R³⁰-S(O)₂-N(R⁷¹)-, R³⁰-C(O)-, HO-C(O)-, R³⁰-O-C(O)-, H₂N-C(O)-, R³⁰-NH-C(O)-, R³⁰-N(R³⁰)-C(O)-, H₂N-S(O)₂-, R³⁰-NH-S(O)₂-, R³⁰-N(R³⁰)-S(O)₂-, NC-, O₂N- и Het¹, или вместе с R¹³ или R¹⁴ образуют смесь согласно определению R¹³ и R¹⁴;

R²³ представляет собой прямую связь или связь, состоящую из 1-5 членов цепи, из которой 0, 1 или 2 члена цепи являются одинаковыми или разными гетероцепочечными членами, выбранными из ряда, состоящего из N(R²⁵), O, S, S(O) и S(O)₂, но два гетероцепочечных члена могут находиться в смежных положениях, если только один из них выбран из ряда, состоящего из S(O) и S(O)₂, и другой выбран из ряда, состоящего из N(R²⁵), O и S, и другие члены цепи являются одинаковыми или разными группами C(R²⁶)(R²⁶);

R²⁴ представляет собой 3-членное-10-членное, моноциклическое или бициклическое кольцо, которое насыщено и содержит 0 или 1 гетероатом или не насыщено и содержит 0, 1 или 2 одинаковых или разных гетероатома, где гетероатомы выбраны из ряда, состоящего из N, N(R³²), O, S, S(O) и S(O)₂, и где кольцо необязательно замещено на кольцевых атомах углерода одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из галогена, R³³, оксетанила, HO-, R³³-O-, R³³-C(O)-O-, R³³-S(O)₂-O-, R³³-S(O)_m-, H₂N-, R³³-NH-, R³³-N(R³³)-, R³³-C(O)-NH-, R³³-C(O)-N(R⁷¹)-, R³³-S(O)₂-NH-, R³³-S(O)₂-N(R⁷¹)-, H₂N-S(O)₂-NH-, R³³-NH-S(O)₂-NH-, R³³-N(R³³)-S(O)₂-NH-, H₂N-S(O)₂-N(R⁷¹)-, R³³-NH-S(O)₂-N(R⁷¹)-, R³³-N(R³³)-S(O)₂-N(R⁷¹)-, R³³-C(O)-, HO-C(O)-, R³³-O-C(O)-, H₂N-C(O)-, R³³-NH-C(O)-, R³³-N(R³³)-C(O)-, H₂N-S(O)₂-, R³³-NH-S(O)₂-, R³³-N(R³³)-S(O)₂-, NC-, O₂N- и оксо;

R²⁶, независимо от каждой другой группы R²⁶, выбран из ряда, состоящего из водорода, фтора, (C₁-C₄)-алкила и HO-, или две группы R²⁶, связанные с тем же атомом углерода, вместе представляют собой оксо, или две группы R²⁶ или одна группа R²⁵ и одна группа R²⁶, вместе с включенными членами цепи, образуют 3-членное-7-членное моноциклическое кольцо, которое насыщено и содержит 0, 1 или 2 одинаковых или разных гетероатома, выбранных из ряда, состоящего из N, N(R³⁴), O, S, S(O) и S(O)₂, это кольцо необязательно замещено на кольцевых атомах углерода одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из фтора и (C₁-C₄)-алкила;

R^{32} и R^{34} независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода, R^{35} , R^{35} -S(O)₂-, R^{35} -C(O)-, R^{35} -O-C(O)- и фенила;

R^{50} выбран из ряда, состоящего из R^{51} -O- и R^{52} -N(R^{53})-;

R^{51} выбран из ряда, состоящего из водорода и R^{54} ;

R^{52} выбран из ряда, состоящего из водорода, R^{55} , NC- и R^{56} -S(O)₂-;

R^{53} выбран из ряда, состоящего из водорода и R^{57} ;

R^{56} выбран из ряда, состоящего из R^{58} и фенила;

R^{60} , независимо от каждой другой группы R^{60} , выбран из ряда, состоящего из водорода и (C₁-C₄)-алкила;

R^{70} выбран из ряда, состоящего из HO-, R^{71} -O-, R^{71} -C(O)-O-, R^{71} -S(O)_m-, H₂N-, R^{71} -NH-, R^{71} -N(R^{71})-, R^{71} -C(O)-NH-, R^{71} -C(O)-N(R^{71})-, R^{71} -S(O)₂-NH-, R^{71} -S(O)₂-N(R^{71})-, HO-C(O)-, R^{71} -O-C(O)-, H₂N-C(O)-, R^{71} -NH-C(O)-, R^{71} -N(R^{71})-C(O)-, H₂N-S(O)₂-, R^{71} -NH-S(O)₂-, R^{71} -N(R^{71})-S(O)₂- и оксо;

R^{71} , независимо от каждой другой группы R^{71} , выбран из (C₁-C₄)-алкила, (C₃-C₄)-циклоалкила и (C₃-C₄)-циклоалкил-(C₁-C₂)-алкил-;

Het¹ представляет собой моноциклическое 4-членное-7-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит 1 или 2 одинаковых или разных гетероатома, выбранных из ряда, состоящего из N, N(R^{60}), O, S, S(O) и S(O)₂, причем кольцо является насыщенным и необязательно замещено одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из фтора и (C₁-C₄)-алкила;

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

фенил, независимо от каждой другой группы фенила, необязательно замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из галогена, (C₁-C₄)-алкила, (C₁-C₄)-алкил-O- и NC-, если не указано иное;

циклоалкил, независимо от каждой другой группы циклоалкила, и независимо от любых других заместителей в циклоалкиле, необязательно замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из фтора и (C₁-C₄)-алкила;

алкил, алкенил и алкинил, независимо от каждой другой группы алкила, алкенила и алкинила, и независимо от любых других заместителей в алкиле, алкениле и алкиниле, необязательно замещен одним или несколькими фтористыми заместителями;

при условии, что соединение формулы I не представляет собой 1-[(бифенил-4-карбонил)-амино]-циклогексанкарбоновую кислоту, 1-[4-(2-пирролидин-1-ил-этокси)-бензоиламино]-циклогексанкарбоновую кислоту, 1-[4-(2-пиперидин-1-ил-этокси)-бензоиламино]-циклогексанкарбоновую кислоту, 1-[4-(2-оксо-пирролидин-1-ил)-бензоиламино]-циклогексанкарбоновую кислоту, 1-{[4-(2-оксо-пирролидин-1-ил)-фуран-2-карбонил]-амино}-циклогексанкарбоновую кислоту, 1-[(2',3-дихлорбифенил-4-карбонил)-амино]-циклогептанкарбоновую кислоту, этиловый сложный эфир 1-[4-(4,6-диметил-пиримидин-2-илсульфанил)-бензоиламино]-циклопентанкарбоновой кислоты, метиловый сложный эфир 1-[4-(4-оксо-пиперидин-1-ил)-бензоиламино]-циклопропанкарбоновой кислоты или 1-[2-хлор-4-(3-оксибензгидроксибензилкарбамоил)]

-бензоиламино]-циклопропанкарбоновую кислоту.

2. Соединение формулы I или любые его стереоизомерные формы или смесь стереоизомерных форм в любом соотношении или его физиологически приемлемая соль по п.1, где кольцо А представляет собой 3-членное-8-членное моноциклическое кольцо, которое содержит 0 или 1 гетероатом, выбранный из ряда, состоящего из O, S, S(O) и S(O)₂, и которое насыщено, где кольцо А необязательно замещено на кольцевых атомах углерода одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из галогена, R¹, R², (C₂-C₆)-алкенила, HO-, R¹-O-, фенил-(C₁-C₄)-алкил-O-, R¹-C(O)-O-, R¹-S(O)₂-O-, HO-C(O)-, R¹-O-C(O)-, H₂N-C(O)-, R¹-NH-C(O)-, R¹-N(R¹)-C(O)- и оксо.

3. Соединение формулы I или любые его стереоизомерные формы или смесь стереоизомерных форм в любом соотношении или его физиологически приемлемая соль по любому или нескольким пп. 1 и 2, где кольцо А представляет собой циклогексановое кольцо или цикlopentanовое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из галогена, R¹, R², (C₂-C₆)-алкенила, HO-, R¹-O-, фенил-(C₁-C₄)-алкил-O-, R¹-C(O)-O-, R¹-S(O)₂-O-, HO-C(O)-, R¹-O-C(O)-, H₂N-C(O)-, R¹-NH-C(O)-, R¹-N(R¹)-C(O)- и оксо.

4. Соединение формулы I или любые его стереоизомерные формы или смесь стереоизомерных форм в любом соотношении или его физиологически приемлемая соль по п.1, где

Y выбран из ряда, состоящего из C(R¹²)=C(R¹³) и C(R¹⁵)=N;

Z представляет собой C(R¹⁶).

5. Соединение формулы I или любые его стереоизомерные формы или смесь стереоизомерных форм в любом соотношении или его физиологически приемлемая соль по п.1, где

R²¹ выбран из ряда, состоящего из водорода, галогена, (C₁-C₄)-алкила, HO-(C₁-C₄)-алкил-, (C₁-C₄)-алкил-O-(C₁-C₄)-алкил-, (C₁-C₄)-алкил-O-, HO-(C₁-C₄)-алкил-O-, (C₁-C₄)-алкил-O-(C₁-C₄)-алкил-O-, (C₁-C₄)-алкил-S(O)_m-, (C₁-C₄)-алкил-C(O)-, NC- и Het¹, или вместе с R¹³ или R¹⁴ образуют смесь согласно определению R¹³ и R¹⁴;

R²² представляет собой группу формулы II:



R²³ представляет собой прямую связь или связь, состоящую из 2, 3 или 4 членов цепи, в которой 0 или 1 член представляет собой гетероцепочечные члены, выбранные из ряда, состоящего из N(R²⁵), O, S, S(O) и S(O)₂, и другие члены цепи являются одинаковыми или разными группами C(R²⁶)(R²⁶).

6. Соединение формулы I или любые его стереоизомерные формы или смесь стереоизомерных форм в любом соотношении или его физиологически приемлемая соль по п.1, где

R²⁴ представляет собой 3-членное-7-членное моноциклическое кольцо или 7-членное-10-членное бициклическое кольцо, причем кольца насыщены и содержат 0 или 1 гетероатом или не насыщены и содержат 0, 1 или 2 одинаковых или разных гетероатома,

выбранных из ряда, состоящего из N, N(R³²), O, S, S(O) и S(O)₂, и эти кольца необязательно замещены на кольцевых атомах углерода одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из галогена, R³³, оксетанила, HO-, R³³-O-, R³³-S(O)_m-, H₂N-, R³³-NH-, R³³-N(R³³)-, R³³-C(O)-NH-, R³³-C(O)-N(R⁷¹)-, R³³-S(O)₂-NH-, R³³-S(O)₂-N(R⁷¹)-, H₂N-S(O)₂-NH-, R³³-NH-S(O)₂-NH-, R³³-N(R³³)-S(O)₂-NH-, H₂N-S(O)₂-N(R⁷¹)-, R³³-NH-S(O)₂-N(R⁷¹)-, R³³-N(R³³)-S(O)₂-N(R⁷¹)-, HO-C(O)-, R³³-O-C(O)-, H₂N-C(O)-, R³³-NH-C(O)-, R³³-N(R³³)-C(O)-, NC- и оксо;

R³² выбран из ряда, состоящего из водорода, R³⁵, R³⁵-C(O)-, R³⁵-O-C(O)- и фенила.

7. Соединение формулы I или любые его стереоизомерные формы или смесь стереоизомерных форм в любом соотношении или его физиологически приемлемая соль по п.1, где

кольцо А представляет собой циклогексановое кольцо или циклогептановое кольцо, которое необязательно замещено одним или двумя одинаковыми или разными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из галогена, (C₁-C₄)-алкила и (C₁-C₄)-алкил-О-;

Y выбран из ряда, состоящего из C(R¹²)=C(R¹³) и C(R¹⁵)=N;

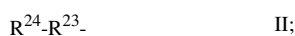
Z представляет собой C(R¹⁶);

R¹², R¹³, R¹⁵ и R¹⁶ независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода, галогена, (C₁-C₄)-алкила; или R¹³ образует вместе с R²¹ цепь, которая выбрана из ряда, состоящего из -O-C(R¹⁸)(R¹⁸)-O-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- и -O-C(R¹⁸)(R¹⁸)-C(R¹⁸)(R¹⁸)-O-;

R¹⁸ выбран из ряда, состоящего из водорода или фтора;

R²¹ выбран из ряда, состоящего из водорода, галогена, (C₁-C₄)-алкила, HO-(C₁-C₄)-алкил-, (C₁-C₄)-алкил-О-, (C₁-C₄)-алкил-С(O)-, (C₁-C₄)-алкил-О-(C₁-C₄)-алкил-, HO-(C₁-C₄)-алкил-О-, (C₁-C₄)-алкил-О-(C₁-C₄)-алкил-О-, NC- и оксетанила, или вместе с R¹³ образует смесь согласно определению R¹³;

R²² представляет собой группу формулы II:



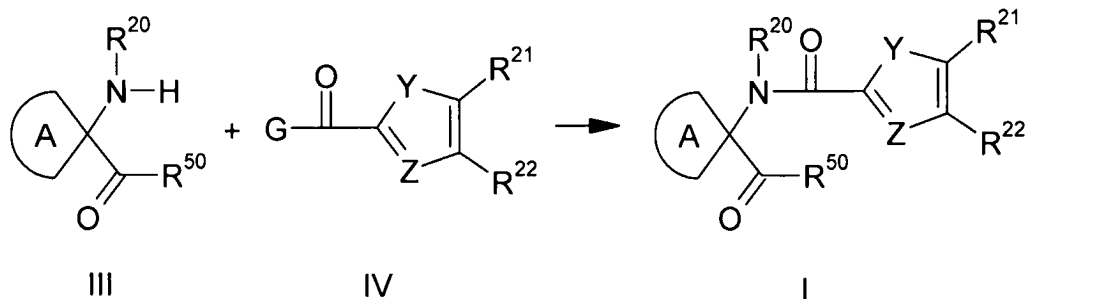
R²³ представляет собой прямую связь или связь, состоящую из 2, 3 или 4 членов цепи, в которой 0 или 1 член цепи представляет собой гетероцепочечные члены, выбранные из ряда, состоящего из O и S, и другие члены цепи являются одинаковыми или разными группами C(R²⁶)(R²⁶);

R²⁴ представляет собой бензольное кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из галогена, R³³, оксетанила, HO-, R³³-O-, R³³-S(O)_m-, H₂N-, R³³-NH-, R³³-N(R³³)-, R³³-C(O)-NH-, R³³-S(O)₂-NH-, HO-C(O)-, R³³-O-C(O)-, H₂N-C(O)-, R³³-NH-C(O)-, R³³-N(R³³)-C(O)- и NC-;

R²⁶, независимо от каждой другой группы R²⁶, выбран из ряда, состоящего из

цис-1-({5-[2-(3-хлорфенил)-этокси]-6-метоксипиридин-3-карбонил}-амино)-4-метилциклогексанкарбоновую кислоту,
 цис-1-({5-[2-(3-хлорфенил)-этокси]-6-метоксипиридин-3-карбонил}-амино)-4-этилциклогексанкарбоновую кислоту,
 цис-4-этил-1-[(6-метокси-5-фенетилоксипиридин-3-карбонил)-амино]-циклогексанкарбоновую кислоту,
 транс-4-этил-1-{{6-(2-гидроксиэтокси)-3'-трифторметилбифенил-3-карбонил}-амино}-циклогексанкарбоновую кислоту,
 транс-1-({5-[2-(3-хлорфенил)-этокси]-6-метоксипиридин-3-карбонил}-амино)-4-этилциклогексанкарбоновую кислоту,
 транс-1-[3-[2-(3-хлорфенил)-этокси]-4-(2-гидроксиэтокси)-бензоиламино]-4-этилциклогексанкарбоновую кислоту,
 цис-1-[3-[2-(3-хлорфенил)-этокси]-4-(2-гидроксиэтокси)-бензоиламино]-4-этилциклогексанкарбоновую кислоту,
 транс-1-[(3'-хлор-5-фтор-6,4'-диметоксибифенил-3-карбонил)-амино]-4-метилциклогексанкарбоновую кислоту,
 цис-1-[(3'-хлор-5-фтор-6,4'-диметоксибифенил-3-карбонил)-амино]-4-этилциклогексанкарбоновую кислоту,
 цис-1-[(3'-хлор-5-фтор-6,4'-диметоксибифенил-3-карбонил)-амино]-4-трифторметилциклогексанкарбоновую кислоту или
 цис-4-этил-1-{{6-(2-гидроксиэтокси)-5-(3-трифторметоксифенил)-пиридин-3-карбонил}-амино}-циклогексанкарбоновую кислоту,
 в любой из их стереоизомерных форм или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении и их физиологически приемлемых солях.

9. Способ получения соединения формулы I или его физиологически приемлемой соли по любому или нескольким из пп.1-8, включающий взаимодействие соединения формулы III с соединением формулы IV:



где кольцо А и группы Y, Z, R²⁰-R²² и R⁵⁰ в соединениях формулы III и IV определены как в соединениях формулы I, и дополнительно функциональные группы могут находиться в защищенной форме или в форме исходной группы, и группа G в соединении формулы IV представляет собой НО-, (С₁-С₄)-алкил-О- или галоген.

10. Соединение формулы I по п.1 или его физиологически приемлемая соль для применения в качестве фармацевтического препарата.

11. Фармацевтическая композиция, которая содержит по меньшей мере одно соединение формулы I по любому или нескольким из пп.1-8 или его физиологически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

12. Применение соединения формулы I по любому или нескольким из пп.1-8 или его физиологически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, сердечной недостаточности, кардиомиопатии, инфаркта миокарда, ремоделирования миокарда, сосудистого ремоделирования,

гипертензии, атеросклероза, периферийного артериального окклюзионного заболевания, рестеноза, тромбоза, нарушений проницаемости сосудов, воспалительных заболеваний, ревматоидного артрита, остеоартрита, почечных заболеваний, некротического папиллита, почечной недостаточности, легочных заболеваний, хронического обструкционного легочного заболевания, астмы, острого синдрома дыхательной недостаточности, иммунологических заболеваний, аллергических заболеваний, опухолевого роста, метастазов, метаболических заболеваний, фиброзных заболеваний, легочного фиброза, сердечного фиброза, сосудистого фиброза, околососудистого фиброза, почечного фиброза, печеночного фиброза, фиброзирующих кожных патологий, псориаза, боли, зуда, ретинальной ишемии/реперфузионного повреждения, макулярной дегенерации, психиатрических нарушений, нейродегенеративных заболеваний, нарушений черепно-мозгового нерва, нарушений периферического нерва, эндокринных нарушений, гипертиреоза, нарушений с рубцеваниями или нарушений с заживлением ран, или для терапии кардиопротекторами или ренопротекторами.

RU 2012122805 A

RU 2012122805 A