



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК
C07J 63/00 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2018136782, 03.10.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
13.10.2016 EP 16193684.4

(43) Дата публикации заявки: 20.04.2020 Бюл. № 11

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 18.10.2018(86) Заявка РСТ:
EP 2017/075042 (03.10.2017)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/069086 (19.04.2018)Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, ВОХ-сервис 1125,
ООО "ПАТЕНТИКА"

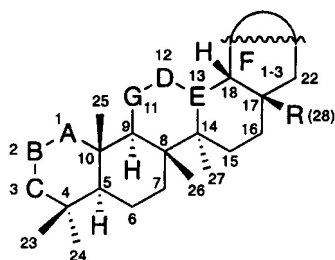
(71) Заявитель(и):

**ВИВАЧЕЛЛ БИОТЕКНОЛОДЖИ
ИСПАНИЯ Эс.Эл. (ES)**

(72) Автор(ы):

**МУНЬОЗ БЛАНКО, Эдуардо (ES),
МИНАССИ, Альберто (IT),
БЕЛЛИДО КАБЕЛЛО ДЕ АЛБА, Мария
Лус (ES),
АППЕНДИНО, Джованни (IT)**(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ТРИТЕРПИНОИДОВ**(57) **Формула изобретения**

1. Производное тритерпена Формулы (Ia) или его стереоизомеры, фармацевтически приемлемые соли или фармацевтически приемлемые сольваты,

**Формула (Ia),**

где независимо

A-B выбрана из одинарной углерод-углеродной связи или двойной углерод-углеродной связи;

V выбран из метилена (-CH₂-), олефинового метина (=CH-), гидроксиметина [-CH(OH)-] или гидроксированного олефинового углерода [-C(OH)=];

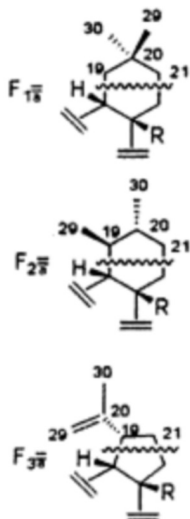
W выбрана из одинарной углерод-углеродной связи или двойной углерод-углеродной связи; или является частью гетероциклического кольца, содержащего один или более гетероатомов, причем по меньшей мере один из указанных гетероатомов

представляет собой атом азота, и при этом указанное гетероциклическое кольцо представляет собой пятичленное кольцо, содержащее один атом азота и один атом кислорода;

С выбран из гидроксиметина [-CH(OH)-], ацилоксиметина [-CH(OCOR')-], олефинового метина (=CH-), карбонила [-C(=O)-], оксима [-C(=N-OH)-] или гидразона [-C(=N-NH₂)-], где R' представляет собой метил;

D-E представляет собой одинарную или двойную углерод-углеродную связь;

F выбран из F_{1a}, F_{2a} или F_{3a};

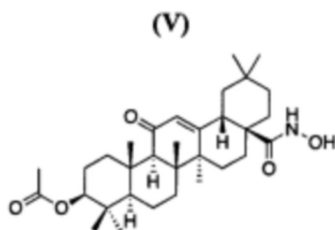


G выбран из метилена (-CH₂-) или карбонила [-C(=O)-]; и

R представляет собой гидроксаматную группу (-CONHOH);

и где,

в случае, если С представляет собой ацилоксиметин [-CH(OCOR')-], производное тритерпена Формулы (Ia) представляет собой



(3β) 3-Ацетилокси-11-оксо-олеан-12-ен-N-гидрокси-28-амид;

в случае, если В представляет собой метилен (-CH₂-), С представляет собой гидроксиметин [-CH(OH)-], D-E представляет собой двойную углерод-углеродную связь, G представляет собой метилен (-CH₂-) и R представляет собой гидроксамат (-CONHOH), F представляет собой F_{3a};

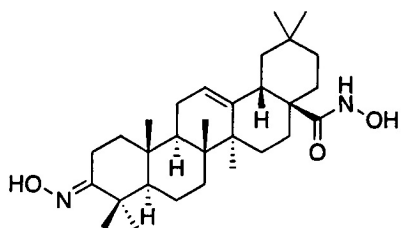
в случае, если В представляет собой метилен (-CH₂-), С представляет собой гидроксиметин [-CH(OH)-], D-E представляет собой одинарную углерод-углеродную связь, G представляет собой метилен (-CH₂-) и R представляет собой гидроксамат (-CONHOH), F выбран из F_{1a} или F_{2a};

в случае, если В представляет собой метилен (-CH₂-), С представляет собой оксим [-C(=N-OH)-], D-E представляет собой двойную углерод-углеродную связь, G представляет собой метилен (-CH₂-) и R представляет собой гидроксамат (-CONHOH), F выбран из F_{1a} или F_{3a}.

2. Производные тритерпена по п. 1, отличающиеся тем, что указанное производное

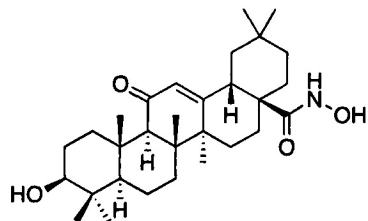
тритерпена выбрано из:

(III)



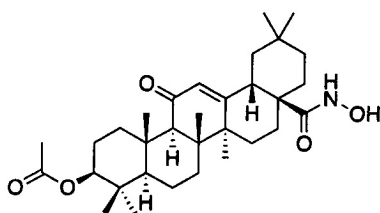
3-Гидроксиимин-N-гидрокси-олеан-12-ен-28-амида

(IV)



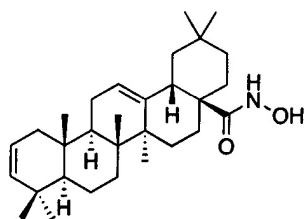
(3β) 3-Гидрокси-11-оксо-олеан-12-ен-N-гидрокси-28-амида

(V)



(3β) 3-Ацетилокси-11-оксо-олеан-12-ен-N-гидрокси-28-амида

(VI)

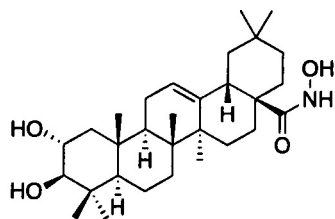


Олеан-2,12-диен-N-гидрокси-28-амида

RU 2018136782 A

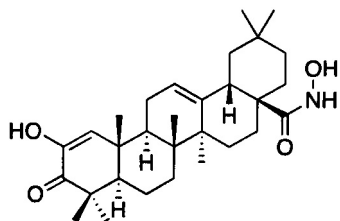
RU 2018136782 A

(XIV)



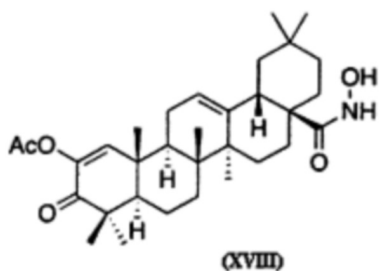
(2 α ,3 β) 2,3-Дигидрокси-N-гидрокси-олеан-12-ен-28-амида

(XV)

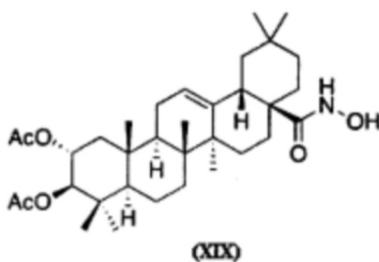


2-Гидрокси-3-оксо-олеан-1,12-диен-N-гидрокси-28-амида

3. Промежуточные соединения в синтезе соединений по любому из пп. 1 или 2, выбранные из XVIII или XIX:



(XVIII)



(XIX)

4. Производное тритерпена Формулы (Ia) по любому из пп. 1 или 2 для применения в качестве лекарственного средства.

5. Производное тритерпена Формулы (Ia) по любому из пп. 1 или 2 для применения в лечении патологического состояния или заболевания, реагирующего на активацию Н1F-пути.

6. Производное тритерпена Формулы (Ia) для применения по п. 5, отличающееся тем, что патологическое состояние или заболевание, реагирующее на активацию Н1F-пути, выбрано из инсульта, церебрального паралича, травматических повреждений и нейродегенеративных заболеваний.

7. Производное тритерпена Формулы (Ia) для применения по п. 5, отличающееся тем, что патологическое состояние или заболевание, реагирующее на активацию Н1F-пути, выбрано из ВЗК, миокардиального ишемически-реперфузионного повреждения, острого повреждения легких, диабетических и хронических ран, трансплантации органов,

острой почечной недостаточности или артериальных заболеваний.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно производное тритерпена Формулы (Ia) по любому из пп. 1 или 2 в качестве первого активного ингредиента и по меньшей мере одного вспомогательного вещества или носителя, и необязательно дополнительно содержащая по меньшей мере второй активный ингредиент.

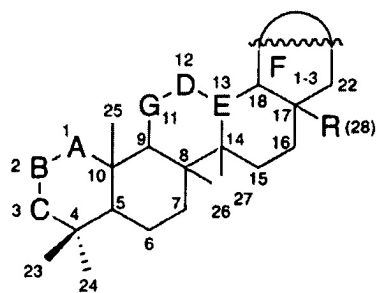
9. Фармацевтическая композиция по п. 8 для применения в качестве лекарственного средства.

10. Фармацевтическая композиция по п. 8 для применения в лечении патологического состояния или заболевания, реагирующего на активацию HIF-пути.

11. Фармацевтическая композиция для применения по п. 10, отличающаяся тем, что патологическое состояние или заболевание, реагирующее на активацию HIF-пути, выбрано из инсульта, церебрального паралича, травматических повреждений и нейродегенеративных заболеваний.

12. Фармацевтическая композиция для применения по п. 10, отличающаяся тем, что патологическое состояние или заболевание, реагирующее на активацию HIF-пути, выбрано из ВЗК, миокардиального ишемически-реперфузионного повреждения, острого повреждения легких, диабетических и хронических ран, трансплантации органов, острой почечной недостаточности или артериальных заболеваний.

13. Производное тритерпена Формулы (I) или его стереоизомеры, фармацевтически приемлемые соли или фармацевтически приемлемые сольваты,



Формула (I)

где независимо

A-B выбрана из одинарной углерод-углеродной связи или двойной углерод-углеродной связи;

B выбран из метилена (-CH₂-), олефинового метина (=CH-), гидроксиметина [-CH(OH)-] или гидроксированного олефинового углерода [-C(OH)=];

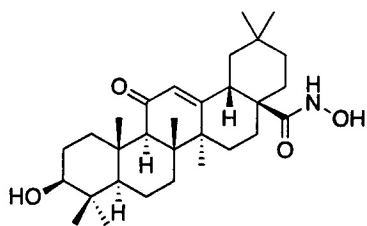
B-C выбрана из одинарной углерод-углеродной связи или двойной углерод-углеродной связи; или является частью гетероциклического кольца, содержащего один или более гетероатомов, причем по меньшей мере один из указанных гетероатомов представляет собой атом азота, и при этом указанное гетероциклическое кольцо представляет собой пятичленное кольцо, содержащее один атом азота и один атом кислорода;

C выбран из гидроксиметина [-CH(OH)-], ацилоксиметина [-CH(OCOR')-], олефинового метина (=CH-), карбонила [-C(=O)-], оксима [-C(=N-OH)-] или гидразона [-C(=N-NH₂)-], где R' представляет собой метил;

D-E представляет собой одинарную или двойную углерод-углеродную связь;

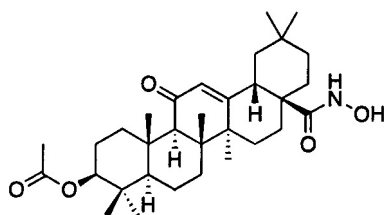
F выбран из F₁, F₂ или F₃;

(IV)



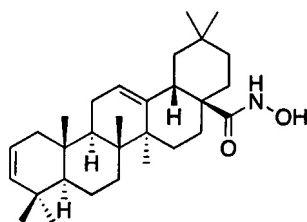
(3 β) 3-Гидрокси-11-оксо-олеан-12-ен-N-гидрокси-28-амид

(V)



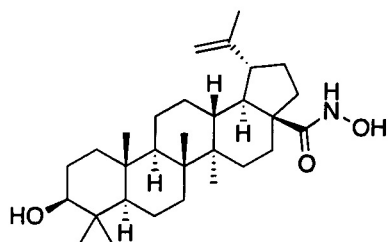
(3 β) 3-Ацетилокси-11-оксо-олеан-12-ен-N-гидрокси-28-амид

(VI)



Олеан-2,12-диен-N-гидрокси-28-амид

(VII)

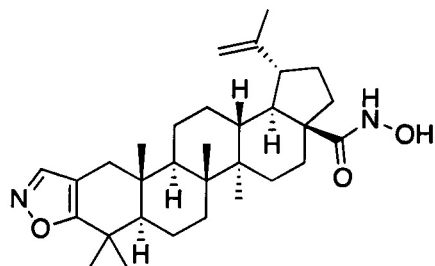


(3 β) 3-Гидрокси-N-гидрокси-луп-20(29)-ен-28-амид

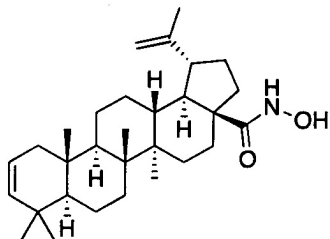
А
2
8
7
8
2
2
8
1
3
6
7
8
2
А
2
0
1
8
1
3
6
7
8
2
А

RU
2018136782
A

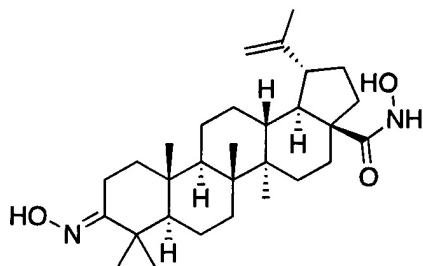
(VIII)



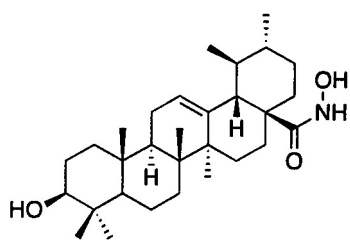
Луп-2-ено- [2,3-d]изоксазол-N-гидрокси-28-амид
(X)



Луп-2,20 (29) -диен-N-гидрокси-28-амид
(XI)



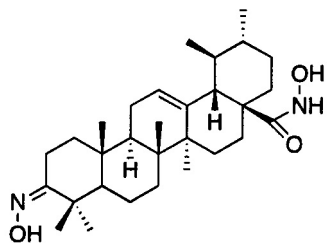
3-Гидроксиимин-N-гидрокси-луп-20 (29)-ен-28-амид
(XII)



(3β) 3-Гидрокси-N-гидрокси-урс-12-ен-28-амид
(XIII)

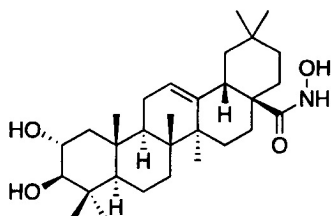
А
2
8
9
3
1
8
1
0
2
R
U

R
U
2
0
1
8
1
3
6
7
8
2
A



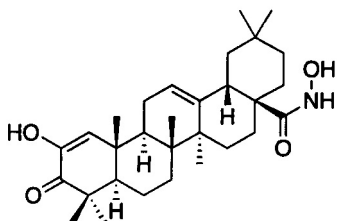
3 Гидроксимино-N-гидрокси-урс-12-ен-28-амид

(XIV)



(2 α ,3 β) 2,3-Дигидрокси-N-гидрокси-олеан-12-ен-28-амид

(XV)



2-Гидрокси-3-оксо-олеан-1,12-диен-N-гидрокси-28-амид

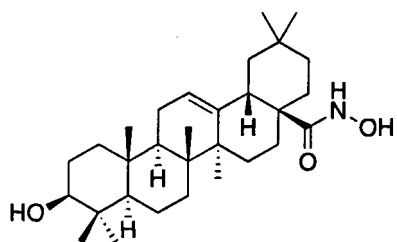
15. Производное тритерпена для применения по любому из пп. 13 или 14, отличающееся тем, что указанное патологическое состояние или заболевание, реагирующее на активацию HIF-пути, выбраны из инсульта, церебрального паралича, травматических повреждений и нейродегенеративных заболеваний.

16. Производные тритерпена для применения по любому из пп. 13 или 14, отличающееся тем, что указанное патологическое состояние или заболевание, реагирующее на активацию HIF-пути, выбрано из ВЗК, миокардиального ишемически-реперфузионного повреждения, острого повреждения легких, диабетических и хронических ран, трансплантации органов, острой почечной недостаточности или артериальных заболеваний.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно производное тритерпена Формулы (I) или его стереоизомеры, фармацевтически приемлемые соли или фармацевтически приемлемые сольваты по п. 13; и по меньшей мере одно вспомогательное соединение или носитель; для применения в лечении патологического состояния или заболевания, реагирующего на активацию HIF-пути.

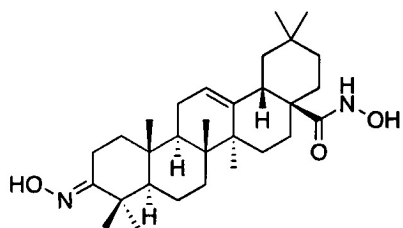
18. Фармацевтическая композиция для применения по п. 17, отличающаяся тем, что указанное по меньшей мере одно производное тритерпена выбрано из:

(II)



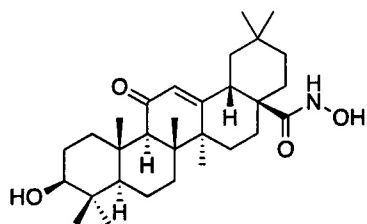
(3β) 3-Гидрокси-N-гидрокси-олеан-12-ен-28-амида

(III)



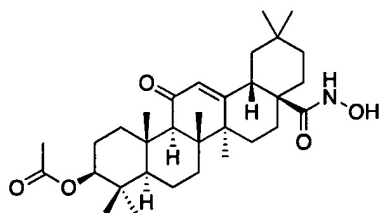
3-Гидроксиимин-N-гидрокси-олеан-12-ен-28-амида

(IV)



(3β) 3-Гидрокси-11-оксо-олеан-12-ен-N-гидрокси-28-амида

(V)

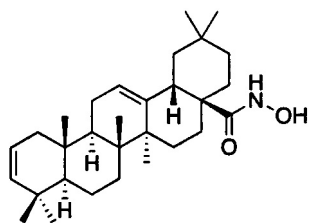


(3β) 3-Ацетилокси-11-оксо-олеан-12-ен-N-гидрокси-28-амида

A
2
8
7
9
3
6
1
8
1
0
2
R
U

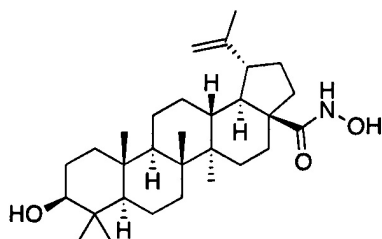
R
U
2
0
1
8
1
3
6
7
8
2
A

(VI)



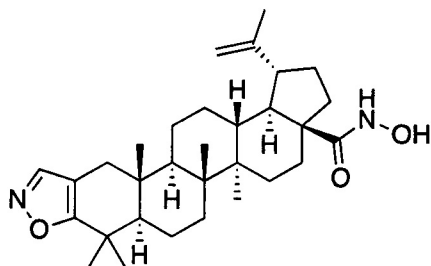
Олеан-2,12-диен-N-гидрокси-28-амида

(VII)



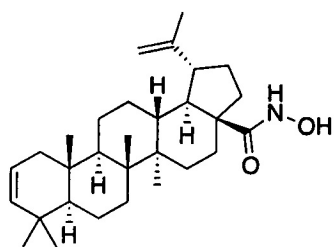
(3β) 3-Гидрокси-N-гидрокси-луп-20 (29)-ен-28-амида

(VIII)



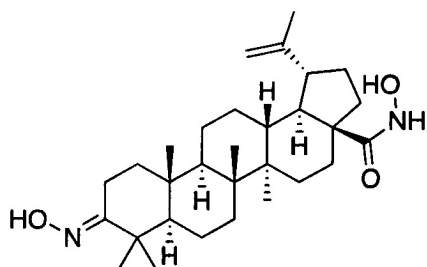
Луп-2-ено-[2,3-d] изоксазол-N-гидрокси-28-амида

(X)



Луп-2,20 (29) -диен-N-гидрокси-28-амида

(XI)

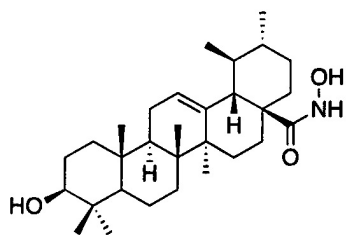


А
2
8
7
9
3
6
1
8
1
0
2
R
U

R
U
2
0
1
8
1
3
6
7
8
2
A

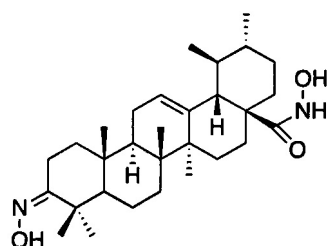
3-Гидроксиимино-N-гидрокси-луп-20(29)-ен-28-амида

(XII)



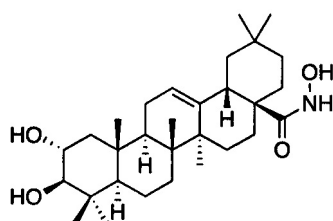
(3β) 3-Гидрокси-N-гидрокси-урс-12-ен-28-амида

(XIII)



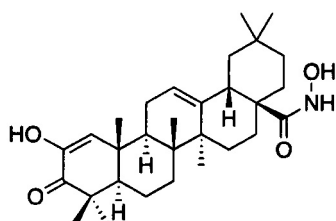
3-Гидроксиимино-N-гидрокси-урс-12-ен-28-амида

(XIV)



(2α,3β) 2,3-Дигидрокси-N-гидрокси-олеан-12-ен-28-амида

(XV)



2-Гидрокси-3-оксо-олеан-1,12-диен-N-гидрокси-28-амида

19. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 17 или 18, отличающаяся тем, что указанное патологическое состояние или заболевание, реагирующее на активацию NIF-пути, выбрано из инсульта, церебрального паралича, травматических повреждений и нейродегенеративных заболеваний.

20. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 17 или 18,

отличающаяся тем, что указанное патологическое состояние или заболевание, реагирующее на активацию HIF-пути, выбрано из ВЗК, миокардиального ишемически-реперфузионного повреждения, острого повреждения легких, диабетических и хронических ран, трансплантации органов, острой почечной недостаточностью или артериальных заболеваний.

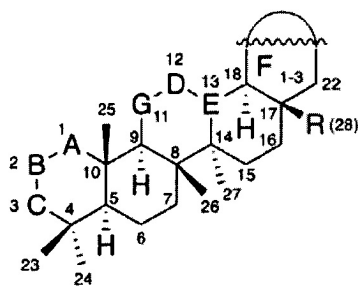
21. Производное тритерпена Формулы (Ia) для применения по п. 5, отличающееся тем, что патологическое состояние или заболевание, реагирующее на активацию HIF-пути, независимо выбрано из диабета, гиперлипидемии или гипертриглицеридемии.

22. Фармацевтическая композиция для применения по п. 10, отличающаяся тем, что патологическое состояние или заболевание, реагирующее на активацию HIF-пути, независимо выбрано из диабета, гиперлипидемии или гипертриглицеридемии.

23. Производное тритерпена Формулы (I) для применения по любому из пп. 13 или 14, отличающееся тем, что патологическое состояние или заболевание, реагирующее на активацию HIF-пути, независимо выбрано из диабета, гиперлипидемии или гипертриглицеридемии.

24. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 17 или 18, отличающаяся тем, что патологическое состояние или заболевание, реагирующее на активацию HIF-пути, независимо выбрано из диабета, гиперлипидемии или гипертриглицеридемии.

25. Производное тритерпена Формулы I для применения по п. 13, отличающееся тем, что указанное производное тритерпена представляет собой производное тритерпена Формулы (Ib):



Формула (Ib).