



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: 2005108668/04, 27.08.2003

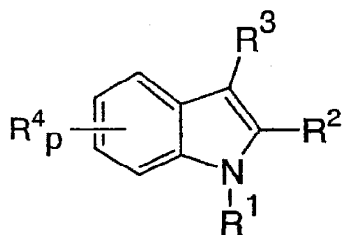
(30) Приоритет: 29.08.2002 US 60/406,741
17.01.2003 US 60/440,672

(43) Дата публикации заявки: 27.08.2005 Бюл. № 24

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 29.03.2005(86) Заявка РСТ:
US 03/26677 (27.08.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/020408 (11.03.2004)Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Г.Б. Егоровой(71) Заявитель(и):
МЕРК ЭНД КО., ИНК. (US)(72) Автор(ы):
ЭКТОН Джон Дж III (US),
ДЕБЕНХЭМ Шерил Д. (US),
ЛИУ Кан (US),
МЕЙНКЕ Питер Т. (US),
ВУД Гарольд Б. (US),
БЛЭК Регина М. (US)(74) Патентный поверенный:
Егорова Галина Борисовна(54) **ИНДОЛЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

Формула изобретения

1. Соединение формулы I:

**I**

или его фармацевтически приемлемая соль,

где R¹ выбирают из

(a) -X-арил-Y-Z и

(b) -X-гетероарил-Y-Z,

где арил и гетероарил являются незамещенными или замещены 1-3 группами,
независимо выбираемыми из А;

арил означает фенил или нафтил;

гетероарил означает моноциклическую или конденсированную бициклическую
ароматическую кольцевую структуру, содержащую 1-4 гетероатома, независимо
выбираемых из N, O и S(O)_n, где моноциклическое кольцо или каждое кольцо

бициклической кольцевой структуры означает 5-6-членное кольцо;

X выбирают из группы, включающей связь, CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ и C_3 - C_6 циклоалкилиден;

Y выбирают из группы, включающей $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{OCR}^7\text{R}^8-$, $-\text{SCR}^7\text{R}^8-$ и $-\text{CH}_2\text{CR}^5\text{R}^6-$;

Z выбирают из $-\text{CO}_2\text{H}$ и тетразола;

A выбирают из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкенила, $-\text{OC}_{1-4}$ алкила и галогена, где алкил, алкенил и -Оалкил, каждый необязательно замещен 1-5 галогенами;

R^5 , R^6 , R^7 и R^8 , каждый независимо выбирают из группы, включающей H, галоген, C_1 - C_5 алкил, $-\text{OC}_1$ - C_5 алкил, C_2 - C_5 алкенил, $-\text{OC}_2$ - C_5 алкенил, C_{3-6} циклоалкил, фенил и $-\text{CO}_2\text{H}$, где C_1 - C_5 алкил, $-\text{OC}_1$ - C_5 алкил, C_2 - C_5 алкенил, $-\text{OC}_2$ - C_5 алкенил, C_{3-6} циклоалкил и фенил необязательно замещены 1-5 галогенами, и C_{3-6} циклоалкил и фенил дополнительно необязательно замещены 1-3 группами, независимо выбираемыми из C_1 - C_3 алкила и $-\text{OC}_1$ - C_3 алкила, при этом указанные C_1 - C_3 алкил и $-\text{OC}_1$ - C_3 алкил необязательно замещены 1-3 галогенами;

либо альтернативно, R^7 and R^8 вместе могут образовывать C_3 - C_6 циклоалкильную группу, при этом указанная C_3 - C_6 циклоалкильная группа необязательно замещена 1-3 галогенами;

либо альтернативно, когда R^1 означает -X-фенил-Y-Z, Y означает $-\text{OCR}^7\text{R}^8$ и R^7 выбирают из группы, включающей H, галоген, C_1 - C_5 алкил, $-\text{OC}_1$ - C_5 алкил, C_2 - C_5 алкенил, $-\text{OC}_2$ - C_5 алкенил, C_{3-6} циклоалкил и фенил, то R^8 может, необязательно, означать 1-2-углеродный мостик, соединенный с фенильным кольцом по ортоположению относительно Y, тем самым, образуя 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, конденсированное с фенильным кольцом;

R^2 означает C_1 - C_4 алкил, который необязательно замещен 1-5 галогенами;

R^3 выбирают из группы, включающей

- (a) бензизоксазолил,
- (b) бензизотиазолил,
- (c) бензпиразолил,
- (d) арил,
- (e) -C(=O)арил,
- (f) -C(=O)гетероарил,
- (g) -Оарил,
- (h) -Огетероарил,
- (i) -S(O)_nарил и
- (j) -S(O)_nгетероарил,

где R^3 необязательно замещен 1-3 замещающими группами, независимо выбираемыми из галогена, C_1 - C_3 алкила, $-\text{OC}_1$ - C_3 алкила и $-\text{SC}_1$ - C_3 алкила, где C_1 - C_3 алкил, $-\text{OC}_1$ - C_3 алкил и $-\text{SC}_1$ - C_3 алкил необязательно замещены 1-5 галогенами;

каждый R^4 необязательно выбирают из H, галогена, C_1 - C_5 алкила и $-\text{OC}_1$ - C_5 алкила, где C_1 - C_5 алкил и $-\text{OC}_1$ - C_5 алкил необязательно замещены 1-5 галогенами;

n равно целому числу 0-2 и

r равно целому числу 1-3.

2. Соединение по п.1, где R^3 выбирают из группы, включающей 3-бензизоксазолил, -О-фенил и -C(=O)фенил, где R^3 необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбираемыми галогена, $-\text{OC}_1$ - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкила, где указанные $-\text{OC}_1$ - C_3 алкил и C_1 - C_3 алкил необязательно замещены 1-5 галогенами.

3. Соединение по п.1, где R^1 означает -X-фенил-Y-Z, где фенил является незамещенным или замещен 1-3 группами, независимо выбираемыми из A.

4. Соединение по п.1, где X означает связь.

5. Соединение по п.1, где X означает CH_2 .

6. Соединение по п.1, где Y означает $-\text{OCR}^7\text{R}^8-$, R^7 выбирают из группы, включающей H

и C₁-C₃алкил, и R⁸ означает C₁-C₃алкил, где R⁷ и R⁸ необязательно замещены 1-3 галогенами.

7. Соединение по п.1, где Y означает -OCR⁷R⁸-, R⁷ выбирают из группы, включающей H и C₁-C₃алкил, и R⁸ означает C₁-C₃алкил.

8. Соединение по п.1, где Y означает -CH₂CHR⁶-, где R⁶ выбирают из группы, включающей C₁₋₃алкил и -OC₁₋₃алкил, которые необязательно замещены 1-3 галогенами.

9. Соединение по п.1, где A выбирают из группы, включающей C₁-C₃алкил, CF₃, -OCH₃, -OCF₃ и галоген.

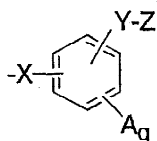
10. Соединение по п.1, где R² выбирают из C₁₋₃алкила и CF₃.

11. Соединение по п.1, где R³ означает -C(=O)фенил, где R³ необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбираемыми из группы, включающей -OCH₃, -OCF₃ и галоген.

12. Соединение по п.1, где p равно 1.

13. Соединение по п.1, где Z означает -CO₂H.

14. Соединение по п.1, где R¹ означает



где X выбирают из группы, включающей связь, CH₂, CH(CH₃), C(CH₃)₂ и C₃-C₆циклоалкилиден;

Y выбирают из группы, включающей -OCR⁷R⁸- и CH₂CR⁵R⁶;

Z выбирают из -CO₂H и тетразола;

A выбирают из группы, включающей C₁-C₃алкил, CF₃, -OCH₃, -OCF₃ и галоген;

R⁵, R⁶ и R⁷, каждый независимо выбирают из группы, включающей H, галоген, C₁-C₃алкил и -OC₁-C₃алкил, и R⁸ выбирают из группы, включающей галоген, C₁-C₃алкил и -OC₁-C₃алкил, где C₁-C₃алкил и -OC₁-C₃алкил в R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸, каждый необязательно замещен 1-3 галогенами;

q равно целому числу 0-3;

p равно 1;

R² выбирают из CF₃ и C₁-C₃алкила;

R³ выбирают из группы, включающей

(a) 3-бензизоксазолил,

(b) 3-бензизотиазолил,

(c) 3-бензпиразолил,

(d) арил,

(e) -C(=O)фенил,

(f) -C(=O)гетероарил,

(g) -Офенил,

(h) -Огетероарил,

(i) -S(O)_nфенил и

(j) -S(O)_nгетероарил,

где гетероарил выбирают из группы, включающей пиридил и хинолил,

n равно целому числу 0-2 и

R³ необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбираемыми из галогена, -OC₁-C₃алкила и C₁₋₃алкила, где указанные -OC₁-C₃алкил и C₁₋₃алкил необязательно замещены 1-5 галогенами.

15. Соединение по п.14,

где X выбирают из группы, включающей связь и CH₂;

Y выбирают из группы, включающей -OCR⁷R⁸- и -CH₂CR⁵R⁶-;

Z означает -CO₂H;

A выбирают из группы, включающей CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃ и галоген;

R⁵ означает H;

R⁶ выбирают из группы, включающей H, C₁-C₃алкил и -OC₁-C₃алкил, где C₁-C₃алкил и -OC₁-C₃алкил необязательно замещены 1-3 галогенами;

R⁷ выбирают из группы, включающей H и C₁-C₃алкил;

R⁸ означает C₁-C₃алкил;

R² означает CH₃;

R³ выбирают из группы, включающей

(a) 3-бензизоксазолил,

(b) арил,

(c) -C(=O)фенил,

(d) -C(=O)пиридил и

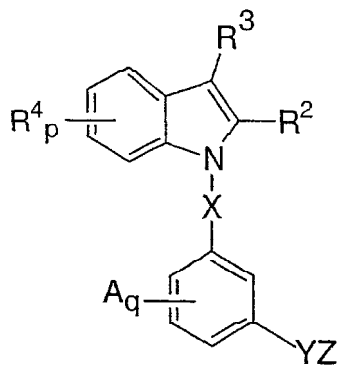
(e) -C(=O)хинолил,

где R³ необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбираемыми из галогена, -OC₁-C₃алкила и C₁₋₃алкила, где указанные -OC₁-C₃алкил и C₁₋₃алкил необязательно замещены 1-5 галогенами; и

q равно целому числу 0-3.

16. Соединение по п.15, где q равно 0 или 1 и X и YZ находятся относительно друг друга в мета- или параположениях.

17. Соединение по п.1, где указанное соединение имеет формулу 1A, или его фармацевтически приемлемая соль:



1A

где X выбирают из группы, включающей связь или CH₂;

Y выбирают из группы, включающей -OCR⁷R⁸- или -CH₂CR⁵R⁶-;

Z означает -CO₂H;

A выбирают из группы, включающей CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃ и галоген;

q равно 0 или 1;

R⁴ выбирают из группы, включающей C₁₋₃алкил, CF₃, -OCH₃ и -OCF₃;

p равно 0 или 1;

R⁵ выбирают из группы, включающей H и C₁-C₃алкил, где C₁-C₃алкил необязательно замещен 1-3 галогенами;

R⁶ выбирают из группы, включающей C₁-C₃алкил и -OC₁-C₃алкил, где C₁-C₃алкил и -OC₁-C₃алкил необязательно замещены 1-3 галогенами;

R⁷ выбирают из группы, включающей H и C₁-C₃алкил, который необязательно замещен 1-3 галогенами;

R⁸ означает C₁-C₃алкил, который необязательно замещен 1-3 галогенами;

R² означает CH₃ и

R³ выбирают из группы, включающей

(a) 3-бензизоксазолил,

(b) -O-фенил и

(c) -C(=O)фенил,

где R³ необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбираемыми из галогена, -OC₁-C₃алкила и C₁₋₃алкила, где указанные -OC₁-C₃алкил и C₁₋₃алкил необязательно замещены 1-5 галогенами.

18. Соединение по п.17, где X означает связь;

Y означает -OC*R⁷R⁸-;

R⁴ выбирают из группы, включающей CH₃, CF₃, -OCH₃ и -OCF₃;

R⁷ означает H и

R⁸ означает C₁-C₃алкил, который необязательно замещен 1-3 галогенами.

19. Соединение по п.18, где атом углерода C* указанной группы Y имеет R стереохимическую конфигурацию.

20. Соединение по п.18, где атом углерода C* указанной группы Y имеет S стереохимическую конфигурацию.

21. Соединение по п.18, где R³ означает -C(=O)фенил, который необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбираемыми из группы, включающей Cl, CH₃, CF₃, -OCH₃ и -OCF₃.

22. Соединение по п.17, где X означает CH₂;

Y означает -OC*R⁷R⁸-;

R⁴ выбирают из группы, включающей CH₃, CF₃, -OCH₃ и -OCF₃;

R⁷ означает H и

R⁸ означает C₁-C₃алкил, который необязательно замещен 1-3 галогенами.

23. Соединение по п.22, где атом углерода C* указанной группы Y имеет R стереохимическую конфигурацию.

24. Соединение по п.22, где атом углерода C* указанной группы Y имеет S стереохимическую конфигурацию.

25. Соединение по п.22, где R³ означает -C(=O)фенил, который необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбираемыми из группы, включающей Cl, CH₃, CF₃, -OCH₃ и -OCF₃.

26. Соединение по п.1, поименованное ниже, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения:

1	(2R)-2-(3-([3-(4-хлорфенокси)-2-метил-6-(трифторметокси)-1H-индол-1-ил]метил)бутановая кислота
2	(2R)-2-(3-([2-метил-3-(фенилтио)-1H-индол-1-ил]метил)фенокси)бутановая кислота
3	(2S)-2-(2-хлор-5-([2-метил-3-(фенилтио)-1H-индол-1-ил]метил)фенокси)пропановая кислота
4	(2R)-2-(4-хлор-3-([2-метил-3-(фенилтио)-1H-индол-1-ил]метил)фенокси)пропановая кислота
5	2-(3-([3-(4-хлорфенокси)-2-метил-6-(трифторметокси)-1H-индол-1-ил]метил)фенокси)-3-метилбутановая кислота
6	2-(3-([3-(4-хлорфенокси)-2-метил-6-(трифторметокси)-1H-индол-1-ил]метил)фенокси)бутановая кислота
7	(2S)-2-(3-([3-(4-хлорфенил)тио]-2-метил-6-(трифторметокси)-1H-индол-1-ил]метил)фенокси)пропановая кислота
8	2-(3-([3-(4-метоксифенокси)-2-метил-6-(трифторметокси)-1H-индол-1-ил]метил)фенокси)бутановая кислота
9	2-(3-([3-(4-метоксифенокси)-2-метил-6-(трифторметокси)-1H-индол-1-ил]метил)фенокси)бутановая кислота
10	(2S)-2-(3-([3-(4-хлорфенокси)-2-метил-6-(трифторметокси)-1H-индол-1-ил]метил)фенокси)пропановая кислота
11	2-(3-([3-(4-хлорфенокси)-6-метокси-2-метил-1H-индол-1-ил]метил)фенокси)бутановая кислота
12	2-(3-([3-(4-хлорфенокси)-6-метокси-2-метил-1H-индол-1-ил]метил)фенокси)бутановая кислота
13	2-(3-([3-(4-хлорфенокси)-2-метил-6-(трифторметокси)-1H-индол-1-ил]метил)фенокси)-3-метилбутановая кислота
14	2-(3-([3-(4-хлорфенокси)-6-изопропил-2-метил-1H-индол-1-ил]метил)фенокси)бутановая кислота
15	2-(3-([3-(4-хлорфенокси)-6-изопропил-2-метил-1H-индол-1-ил]метил)фенокси)бутановая кислота
16	(2R)-2-(3-([3-(4-метоксифенокси)-2-метил-4-(трифторметил)-1H-индол-1-ил]метил)фенокси)пропановая кислота
17	(2S)-2-(3-([3-(4-метоксифенокси)-2-метил-4-(трифторметил)-1H-индол-1-ил]метил)фенокси)пропановая кислота
18	(2R)-2-(3-([3-(4-метоксифенокси)-2-метил-6-(трифторметил)-1H-индол-1-ил]метил)фенокси)пропановая кислота
19	(2S)-2-(3-([3-(4-метоксифенокси)-2-метил-6-(трифторметил)-1H-индол-1-ил]метил)фенокси)пропановая кислота
20	(2R)-2-(3-([3-(4-хлорфенокси)-2-метил-6-(трифторметокси)-1H-индол-1-ил]метил)фенокси)пропановая кислота
21	2-(3-([3-(4-хлорфенокси)-2-метил-4-(трифторметокси)-1H-индол-1-ил]метил)фенокси)бутановая кислота
22	2-(3-([3-(4-хлорфенокси)-2-метил-4-(трифторметокси)-1H-индол-1-ил]метил)фенокси)бутановая кислота
23	2-(3-([3-(4-хлорфенокси)-6-фтор-2-метил-1H-индол-1-ил]метил)фенокси)бутановая кислота
24	2-(3-([3-(4-хлорфенокси)-6-фтор-2-метил-1H-индол-1-ил]метил)фенокси)бутановая кислота
25	2-(3-([3-(4-хлорфенокси)-4-фтор-2-метил-1H-индол-1-ил]метил)фенокси)бутановая кислота
26	2-(3-([3-(4-хлорфенокси)-4-фтор-2-метил-1H-индол-1-ил]метил)фенокси)бутановая кислота
27	2-(3-([3-(4-метоксифенокси)-2-метил-6-(трифторметил)-1H-индол-1-ил]метил)фенокси)бутановая кислота

28. Способ лечения сахарного диабета типа 2 у нуждающегося в этом млекопитающего, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по п.1.

29. Способ по п.28, включающий совместное введение млекопитающему одного или более дополнительных противодиабетических соединений, выбираемых из группы, включающей метформин, сульфонилкарбамид, инсулин и ингибитор DP-IV.

30. Способ по п.28, включающий совместное введение млекопитающему терапевтически эффективного количества статина, выбираемого из группы, включающей симвастатин, ловастатин, розувастатин, аторвастатин, флувастатин, итавастатин, ривастатин и ZD-4522.

31. Применение соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения сахарного диабета типа 2.

RU 2005108668 A

RU 2005108668 A