



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2012 122 065**⁽¹³⁾ **A**

(51) МПК

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 5/50 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/5365 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012122065/04, 29.10.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
29.10.2009 US 61/256,269

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

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 29.05.2012

(86) Заявка РСТ:
US 2010/054880 (29.10.2010)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/059839 (19.05.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спаская, 25, стр.3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(71) Заявитель(и):

СЕРТРИС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

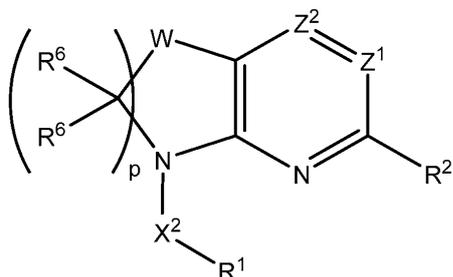
(72) Автор(ы):

НГ Пуи Йи (US),
БЛУМ Чарльз (US),
МАКФЕРСОН Лорен (US),
ПЕРНИ Роберт Б. (US),
ВУ Чи Б. (US),
АХМЕД Мохаммед Махмуд (SG),
ДИШ Джереми С. (US)

(54) **БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ПИРИДИНЫ И АНАЛОГИ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ СИРТУИНА**

(57) Формула изобретения

1. Соединение, представленное структурной формулой (I):



(I),

его таутомер или соль, где:

каждый из Z^1 и Z^2 независимо выбирают из N и CR, где

по меньшей мере, один из Z^1 и Z^2 представляет собой CR, а

каждый R независимо выбирают из водорода, галогена, -OH, -C≡N, фторзамещенного C_1-C_2 алкила, -O-(C_1-C_2)фторзамещенного алкила, -S-(C_1-C_2)фторзамещенного алкила, C_1-C_4 алкила, -O-(C_1-C_4)алкила, -S-(C_1-C_4)алкила, (C_3-C_7)циклоалкила, (C_1-C_2)алкил-

$N(R^3)(R^3)$, $-O-CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-O-(C_1-C_3)$ алкил- $N(R^3)(R^3)$ и $-N(R^3)(R^3)$;

W выбирают из $-O-$, $-NH-$, $-N(C_1-C_4)$ алкила, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2$ и $-C(R^6)(R^6)-$, а каждый R^6 независимо выбирают из водорода, C_1-C_4 алкила и фторзамещенного C_1-C_4 алкила, или два R^6 , связанных с одним и тем же атомом углерода, взяты вместе с образованием $=O$,

R^1 выбирают из карбоцикла и гетероцикла, где R^1 необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C\equiv N$, C_1-C_4 алкила, $=O$, C_3-C_7 циклоалкила, фторзамещенного C_1-C_2 алкила, $-O-R^3$, $-S-R^3$, $-(C_1-C_4)$ алкил- $N(R^3)(R^3)$, $-N(R^3)(R^3)$, $-O-(C_1-C_4)$ алкил- $N(R^3)(R^3)$, $-(C_1-C_4)$ алкил- $O-(C_1-C_4)$ алкил- $N(R^3)(R^3)$, $-C(O)-N(R^3)(R^3)$, и $-(C_1-C_4)$ алкил- $C(O)-N(R^3)(R^3)$, и когда R^1 представляет собой фенил, R^1 также необязательно замещен $-O-$ (насыщенным гетероциклом), $-O-$ (фторзамещенным насыщенным гетероциклом), C_1-C_4 алкилзамещенным насыщенным гетероциклом, 3,4-метилендиокси, фторзамещенным 3,4-метилендиокси, 3,4-этилендиокси или фторзамещенным 3,4-этилендиокси,

R^2 выбирают из карбоцикла и гетероцикла, где R^2 необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C\equiv N$, C_1-C_4 алкила, C_3-C_7 циклоалкила, C_1-C_2 фторзамещенного алкила, $-O-R^3$, $-S-R^3$, $-SO_2-R^3$, $=O$, $-(C_1-C_4)$ алкил- $N(R^3)(R^3)$, $-N(R^3)(R^3)$, $-O-(C_1-C_4)$ алкил- $N(R^3)(R^3)$, $-(C_1-C_4)$ алкил- $O-(C_1-C_4)$ алкил- $N(R^3)(R^3)$, $-C(O)-N(R^3)(R^3)$, $-(C_1-C_4)$ алкил- $C(O)-N(R^3)(R^3)$, $-O$ -фенила, фенила, и второго гетероцикла, и когда R^2 представляет собой фенил, R^2 также необязательно замещен $-O-$ (насыщенным гетероциклом), 3,4-метилендиокси, фторзамещенным 3,4-метилендиокси, 3,4-этилендиокси или фторзамещенным 3,4-этилендиокси, где любой фенил, насыщенный гетероцикл, или второй гетероциклический заместитель R^2 необязательно замещен галогеном, $-C\equiv N$, C_1-C_4 алкилом, фторзамещенным C_1-C_2 алкилом, $-O-(C_1-C_2)$ фторзамещенным алкилом, $-O-(C_1-C_4)$ алкилом, $-S-(C_1-C_4)$ алкилом, $-S-(C_1-C_2)$ фторзамещенным алкилом, $-NH-(C_1-C_4)$ алкилом, и $-N-(C_1-C_4)_2$ алкилом;

каждый R^3 независимо выбирают из водорода и $-C_1-C_4$ алкила; или

два R^3 взяты вместе с атомом азота, с которым они связаны, с образованием 4-8-членного насыщенного гетероцикла, необязательно содержащего один дополнительный гетероатом, выбранный из N, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ и O, где:

в случае, когда R^3 представляет собой алкил, данный алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-OH$, фтора, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4)$ алкила), $-N(C_1-C_4)$ алкил) $_2$, $-NH(CH_2CH_2OCH_3)$ или $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$, а

когда два R^3 взяты вместе с атомом азота, с которым они связаны с образованием 4-8-членного насыщенного гетероцикла, данный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по любому атому углерода $-OH$, C_1-C_4 алкилом, фтором, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4)$ алкилом), $-N(C_1-C_4)$ алкилом) $_2$, $-NH(CH_2CH_2OCH_3)$ или $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$; и необязательно замещен по любому способному к замещению атому азота водородом, C_1-C_4 алкилом, фторзамещенным C_1-C_4 алкилом, или $-(CH_2)_2-O-CH_3$;

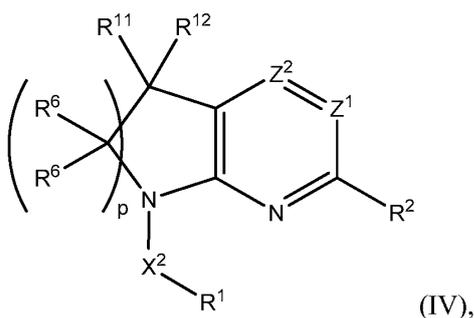
p равен 1, 2 или 3;

X^2 выбирают из $-C(=O)-\clubsuit$, $-C(=O)-O-\clubsuit$, $-C(=O)-CR^4R^5-\clubsuit$, $-S(=O)-\clubsuit$, $-S(=O)_2-\clubsuit$, $-S(=O)-CR^4R^5-\clubsuit$, $-S(=O)_2-CR^4R^5-\clubsuit$, $-C(=S)-\clubsuit$, $-C(=S)-CR^4R^5-\clubsuit$, $-C(=O)-NH-\clubsuit$, $-C(=S)-NH-\clubsuit$, $-S(=O)-NH-\clubsuit$, $-S(=O)_2-NH-\clubsuit$, $-CR^4R^5-NH-\clubsuit$, $-C(=NR^4)-NH-\clubsuit$, $-C(=O)-NH-CR^4R^5-\clubsuit$, $-CR^4R^5-NH-C(=O)-\clubsuit$, $-CR^4R^5-C(=S)-NH-\clubsuit$, $-CR^4R^5-S(O)-NH-\clubsuit$, $-CR^4R^5-S(O)_2-NH-\clubsuit$, $-CR^4R^5-O-C(=O)-NH-\clubsuit$, и $-CR^4R^5-NH-C(=O)-O-\clubsuit$, где:

\clubsuit представляет собой место, по которому X^2 связан с R^1 ; а

каждый R^4 и R^5 независимо выбирают из водорода, C_1-C_4 алкила, $-CF_3$ и $(C_1-C_3$ алкил)- CF_3 .

2. Соединение, представленное структурной формулой (IV):



его таутомер или соль, где

каждый из Z^1 и Z^2 независимо выбирают из N и CR, где

по меньшей мере, один из Z^1 и Z^2 представляет собой CR; а

каждый R независимо выбирают из водорода, галогена, $-OH$, $-C\equiv N$, фторзамещенного C_1-C_2 алкила, $-O-(C_1-C_2)$ фторзамещенного алкила, $-S-(C_1-C_2)$ фторзамещенного алкила, C_1-C_4 алкила, $-O-(C_1-C_4)$ алкила, $-S-(C_1-C_4)$ алкила, C_3-C_7 циклоалкила, $-(C_1-C_2)$ алкил- $N(R^3)(R^3)$, $-O-CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-O-(C_1-C_3)$ алкил- $N(R^3)(R^3)$, и $-N(R^3)(R^3)$;

R^{11} выбирают из галогена, а R^{12} выбирают из водорода, галогена, C_1-C_4 алкила и фторзамещенного C_1-C_4 алкила,

каждый R^6 независимо выбирают из водорода, C_1-C_4 алкила и фторзамещенного C_1-C_4 алкила, или два R^6 , связанные с одним и тем же атомом углерода, взяты вместе с образованием $=O$,

R^1 выбирают из карбоцикла и гетероцикла, где R^1 независимо замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C\equiv N$, $-C_1-C_4$ алкила, $=O$, C_3-C_7 циклоалкила, фторзамещенного C_1-C_2 алкила, $-O-R^3$, $-S-R^3$, $-(C_1-C_4$ алкил)- $N(R^3)(R^3)$, $-N(R^3)(R^3)$, $-O-(C_1-C_4)$ алкил- $N(R^3)(R^3)$, $-(C_1-C_4$ алкил)- $O-(C_1-C_4$ алкил)- $N(R^3)(R^3)$, $-C(O)-N(R^3)(R^3)$ и $-(C_1-C_4$ алкил)- $C(O)-N(R^3)(R^3)$, и когда R^1 представляет собой фенил, R^1 также необязательно замещен $-O-$ (насыщенным гетероциклом), $-O-$ (фторзамещенным насыщенным гетероциклом), C_1-C_4 алкилзамещенным насыщенным гетероциклом, 3,4-метилендиокси, фторзамещенным 3,4-метилендиокси, 3,4-этилендиокси или фторзамещенным 3,4-этилендиокси,

R^2 выбирают из карбоцикла и гетероцикла, где R^2 независимо замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C\equiv N$, $-C_1-C_4$ алкила, C_3-C_7 циклоалкила, C_1-C_2 фторзамещенного алкила, $-O-R^3$, $-S-R^3$, $-S(O)_2-R^3$, $=O$, $-(C_1-C_4)$ алкил) $-N(R^3)(R^3)$, $-N(R^3)(R^3)$, $-O-(C_1-C_4)$ алкил- $N(R^3)(R^3)$, $-(C_1-C_4)$ алкил)- $O-(C_1-C_4)$ алкил)- $N(R^3)(R^3)$, $-C(O)-N(R^3)(R^3)$, $-(C_1-C_4)$ алкил)- $C(O)-N(R^3)(R^3)$, $-O$ -фенила, фенила, и второго гетероцикла, а когда R^2 представляет собой фенил, R^2 также необязательно замещен $-O$ - (насыщенным гетероциклом), 3,4-метилендиокси, фторзамещенным 3,4-метилендиокси, 3,4-этилендиокси или фторзамещенным 3,4-этилендиокси, где любой фенил, насыщенный гетероцикл, или второй гетероциклический заместитель R^2 необязательно замещен галогеном, $-C\equiv N$, $-C_1-C_4$ алкилом, фторзамещенным C_1-C_2 алкилом, $-O-(C_1-C_2)$ фторзамещенным алкилом, $-O-(C_1-C_4)$ алкилом, $-S-(C_1-C_4)$ алкилом, $-S-(C_1-C_2)$ фторзамещенным алкилом, $-NH-(C_1-C_4)$ алкилом и $-N-(C_1-C_4)_2$ алкилом;

каждый R^3 независимо выбирают из водорода и $-C_1-C_4$ алкила; или

два R^3 взяты вместе с атомом азота, с которым они связаны, с образованием 4-8-членного насыщенного гетероцикла, необязательно содержащего один дополнительный гетероатом, выбранный из N, S, S(=O), S(O)₂ и O, где:

в случае, когда R^3 представляет собой алкил, данный алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-OH$, фтора, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4)$ алкила), $-N(C_1-C_4)$ алкил)₂, $-NH(CH_2CH_2OCH_3)$ и $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$, а

в случае, когда два R^3 взяты вместе с атомом азота, с которым они связаны, с образованием 4-8-членного насыщенного гетероцикла, данный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по любому атому углерода $-OH$, $-C_1-C_4$ алкилом, фтором, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4)$ алкилом), $-N(C_1-C_4)$ алкилом)₂, $-NH(CH_2CH_2OCH_3)$ или $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$; и необязательно замещен по любому подходящему для замещения атому азота водородом, $-C_1-C_4$ алкилом, фторзамещенным C_1-C_4 алкилом, или $-(CH_2)_2-O-CH_3$;

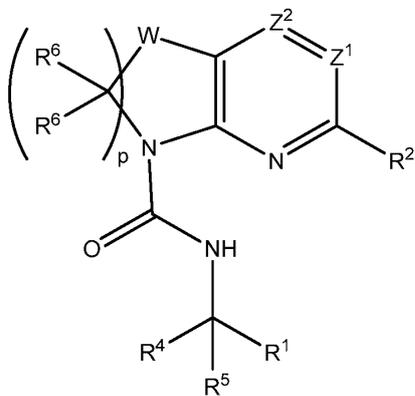
p равно 1, 2, или 3, а

X^2 выбирают из $-C(=O)-\clubsuit$, $-C(=O)-O-\clubsuit$, $-C(=O)-CR^4R^5-\clubsuit$, $-S(=O)-\clubsuit$, $-S(=O)_2-\clubsuit$, $-S(=O)-CR^4R^5-\clubsuit$, $-S(=O)_2-CR^4R^5-\clubsuit$, $-C(=S)-\clubsuit$, $-C(=S)-CR^4R^5-\clubsuit$, $-C(=O)-NH-\clubsuit$, $-C(=S)-NH-\clubsuit$, $-S(=O)-NH-\clubsuit$, $-S(=O)_2-NH-\clubsuit$, $-CR^4R^5-NH-\clubsuit$, $-C(=NR^4)-NH-\clubsuit$, $-C(=O)-NH-CR^4R^5-\clubsuit$, $-CR^4R^5-NH-C(=O)-\clubsuit$, $-CR^4R^5-C(=S)-NH-\clubsuit$, $-CR^4R^5-S(O)-NH-\clubsuit$, $-CR^4R^5-S(O)_2-NH-\clubsuit$, $-CR^4R^5-O-C(=O)-NH-\clubsuit$ и $-CR^4R^5-NH-C(=O)-O-\clubsuit$, в которых:

\clubsuit представляет собой место, по которому X^2 связан с R^1 ; а

каждый R^4 и R^5 независимо выбирают из водорода, C_1-C_4 алкила, $-CF_3$ и (C_1-C_3) алкил)- CF_3 .

3. Соединение, представленное структурной формулой (V):



(V),

его таутомер или соль, где

каждый Z^1 и Z^2 независимо выбирают из N и CR, где

по меньшей мере, один из Z^1 и Z^2 представляет собой CR; а

каждый R независимо выбирают из водорода, галогена, -OH, -C≡N, фторзамещенного C_1 - C_2 алкила, -O-(C_1 - C_2) фторзамещенного алкила, -S-(C_1 - C_2) фторзамещенного алкила, - C_1 - C_4 алкила, -O-(C_1 - C_4) алкила, -S-(C_1 - C_4) алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, -(C_1 - C_2) алкил- $N(R^3)(R^3)$, -O- $CH_2CH(OH)CH_2OH$, -O-(C_1 - C_3)алкил- $N(R^3)(R^3)$, и - $N(R^3)(R^3)$;

W выбирают из -O-, -NH-, -N(C_1 - C_4 алкила), -S-, -S(O)-, -S(O)₂- и -C-(R^6)(R^6)-, а

каждый R^6 независимо выбирают из водорода, галогена, C_1 - C_4 алкила и фторзамещенного C_1 - C_4 алкила, или два R^6 , связанных с одним и тем же атомом углерода, взяты вместе с образованием =O,

R^1 выбирают из карбоцикла и гетероцикла, где R^1 необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -C≡N, - C_1 - C_4 алкила, =O, C_3 - C_7 циклоалкила, фторзамещенного C_1 - C_2 алкила, -O- R^3 , -S- R^3 , -(C_1 - C_4 алкил)- $N(R^3)(R^3)$, - $N(R^3)(R^3)$, -O-(C_1 - C_4)алкил- $N(R^3)(R^3)$, -(C_1 - C_4 алкил)-O-(C_1 - C_4 алкил)- $N(R^3)(R^3)$, -C(O)- $N(R^3)(R^3)$ и -(C_1 - C_4 алкил)-C(O)- $N(R^3)(R^3)$, и когда R^1 представляет собой фенил, R^1 также необязательно замещен -O-(насыщенным гетероциклом), -O-(фторзамещенным насыщенным гетероциклом), C_1 - C_4 алкилзамещенным насыщенным гетероциклом, 3,4-метилендиокси, фторзамещенным 3,4-метилендиокси, 3,4-этилендиокси или фторзамещенным 3,4-этилендиокси,

R^2 выбирают из карбоцикла и гетероцикла, где R^2 необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -C≡N, - C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, C_1 - C_2 фторзамещенного алкила, -O- R^3 , -S- R^3 , -SO₂- R^3 , =O, -(C_1 - C_4 алкил)- $N(R^3)(R^3)$, - $N(R^3)(R^3)$, -O-(C_1 - C_4 алкил)- $N(R^3)(R^3)$, -(C_1 - C_4 алкил)-O-(C_1 - C_4 алкил)- $N(R^3)(R^3)$, -C(O)- $N(R^3)(R^3)$, -(C_1 - C_4 алкил)-C(O)- $N(R^3)(R^3)$, -O-фенила, фенила и второго гетероцикла, и когда R^2 представляет собой фенил, R^2 также необязательно замещен -O-(насыщенным гетероциклом), 3,4-метилендиокси, фторзамещенным 3,4-метилендиокси, 3,4-этилендиокси или фторзамещенным 3,4-этилендиокси, где любой фенил, насыщенный гетероцикл, или второй гетероциклический заместитель R^2 необязательно замещен галогеном, -C≡N, - C_1 - C_4 алкилом, фторзамещенным C_1 - C_2 алкилом, -O-(C_1 - C_2)

фторзамещенным алкилом, -O-(C₁-C₄) алкилом, -S-(C₁-C₄) алкилом, -S-(C₁-C₂) фторзамещенным алкилом, -NH-(C₁-C₄) алкилом и -N-(C₁-C₄)₂ алкилом;

каждый R³ независимо выбирают из водорода и -C₁-C₄ алкила; или

два R³ взяты вместе с атомом азота, с которым они связаны, с образованием 4-8-членного насыщенного гетероцикла, необязательно содержащего один дополнительный гетероатом, выбранный из N, S, S(=O), S(=O)₂ и O, где:

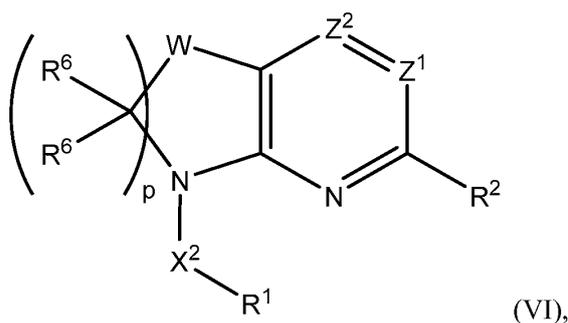
в случае, когда R³ представляет собой алкил, данный алкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из -OH, фтора, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкил)₂, -NH(CH₂CH₂OCH₃) и -N(CH₂CH₂OCH₃)₂, а

в случае, когда два R³ взяты вместе с атомом азота, с которыми они связаны, с образованием 4-8-членного насыщенного гетероцикла, данный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по любому атому углерода -OH, -C₁-C₄ алкилом, фтором, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкилом), -N(C₁-C₄ алкилом)₂, -NH(CH₂CH₂OCH₃) или -N(CH₂CH₂OCH₃)₂; и необязательно замещен по любому подходящему для замещения атому азота водородом, -C₁-C₄ алкилом, фторзамещенным C₁-C₄ алкилом, или -(CH₂)₂-O-CH₃;

p равно 1, 2, или 3, а

R⁴ и R⁵ взяты вместе с образованием 3-6-членного насыщенного карбоцикла или гетероцикла.

4. Соединение, представленное структурной формулой (VI):



его таутомер или соль, где

каждый Z¹ и Z² независимо выбирают из N и CR, где

по меньшей мере, один из Z¹ и Z² представляет собой CR; а

каждый R независимо выбирают из водорода, галогена, -OH, -C≡N, фторзамещенного C₁-C₂ алкила, -O-(C₁-C₂) фторзамещенного алкила, -S-(C₁-C₂) фторзамещенного алкила, -C₁-C₄ алкила, -O-(C₁-C₄) алкила, -S-(C₁-C₄) алкила, C₃-C₇ циклоалкила, -(C₁-C₂) алкил-N(R³)(R³), -O-CH₂CH(OH)CH₂OH, -O-(C₁-C₃)алкил-N(R³)(R³), и -N(R³)(R³);

W выбирают из -O-, -NH-, -N(C₁-C₄ алкила), -S-, -S(O)-, -S(O)₂- и -C-(R⁶)(R⁶)-, а каждый R⁶ независимо выбирают из водорода, галогена, C₁-C₄ алкила и фторзамещенного C₁-C₄ алкила, или два R⁶, связанных с одним и тем же атомом углерода, взяты вместе с образованием =O,

R¹ выбирают из карбоцикла и гетероцикла, где R¹ замещен спиробициклом и R¹ необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -C≡N, -C₁-C₄ алкила, =O, C₃-C₇ циклоалкила,

фторзамещенного C₁-C₂ алкила, -O-R³, -S-R³, -(C₁-C₄ алкил)-N(R³)(R³), -N(R³)(R³), -O-(C₁-C₄)алкил-N(R³)(R³), -(C₁-C₄ алкил)-O-(C₁-C₄ алкил)-N(R³)(R³), -C(O)-N(R³)(R³) и -(C₁-C₄ алкил)-C(O)-N(R³)(R³), и когда R¹ представляет собой фенил, R¹ также необязательно замещен -O-(насыщенным гетероциклом), -O-(фторзамещенным насыщенным гетероциклом), C₁-C₄ алкилзамещенным насыщенным гетероциклом, 3,4-метилендиокси, фторзамещенным 3,4-метилендиокси, 3,4-этилендиокси или фторзамещенным 3,4-этилендиокси,

R² выбирают из карбоцикла и гетероцикла, где R² необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -C≡N, -C₁-C₄ алкила, C₃-C₇ циклоалкила, C₁-C₂ фторзамещенного алкила, -O-R³, -S-R³, -SO₂-R³, =O, -(C₁-C₄ алкил)-N(R³)(R³), -N(R³)(R³), -O-(C₁-C₄ алкил)-N(R³)(R³), -(C₁-C₄ алкил)-O-(C₁-C₄ алкил)-N(R³)(R³), -C(O)-N(R³)(R³), -(C₁-C₄ алкил)-C(O)-N(R³)(R³), -O-фенила, фенила и второго гетероцикла, и когда R² представляет собой фенил, R² также необязательно замещен -O-(насыщенным гетероциклом), 3,4-метилендиокси, фторзамещенным 3,4-метилендиокси, 3,4-этилендиокси или фторзамещенным 3,4-этилендиокси, где любой фенил, насыщенный гетероцикл, или второй гетероциклический заместитель R² необязательно замещен галогеном, -C≡N, -C₁-C₄ алкилом, фторзамещенным C₁-C₂ алкилом, -O-(C₁-C₂) фторзамещенным алкилом, -O-(C₁-C₄) алкилом, -S-(C₁-C₄) алкилом, -S-(C₁-C₂) фторзамещенным алкилом, -NH-(C₁-C₄) алкилом и -N-(C₁-C₄)₂ алкилом;

каждый R³ независимо выбирают из водорода и -C₁-C₄ алкила; или

два R³ взяты вместе с атомом азота, с которым они связаны, с образованием 4-8-членного насыщенного гетероцикла, необязательно содержащего один дополнительный гетероатом, выбранный из N, S, S(=O), S(=O)₂ и O, где:

в случае, когда R³ представляет собой алкил, данный алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из -OH, фтора, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкил)₂, -NH(CH₂CH₂OCH₃) и -N(CH₂CH₂OCH₃)₂, а

в случае, когда два R³ взяты вместе с атомом азота, с которыми они связаны, с образованием 4-8-членного насыщенного гетероцикла, данный насыщенный гетероцикл необязательно замещен по любому атому углерода -OH, -C₁-C₄ алкилом, фтором, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкилом), -N(C₁-C₄ алкил)₂, -NH(CH₂CH₂OCH₃) или -N(CH₂CH₂OCH₃)₂; и необязательно замещен по любому подходящему для замещения атому азота водородом, -C₁-C₄ алкилом, фторзамещенным C₁-C₄ алкилом, или -(CH₂)₂-O-CH₃;

р равно 1, 2, или 3, а

X² выбирают из -C(=O)-♣, -C(=O)-O-♣, -C(=O)-CR⁴R⁵-♣, -S(=O)-♣, -S(=O)₂-♣, -S(=O)-CR⁴R⁵-♣, -S(=O)₂-CR⁴R⁵-♣, -C(=S)-♣, -C(=S)-CR⁴R⁵-♣, -C(=O)-NH-♣, -C(=S)-NH-♣, -S(=O)-NH-♣, -S(=O)₂-NH-♣, -CR⁴R⁵-NH-♣, -C(=NR⁴)-NH-♣, -C(=O)-NH-CR⁴R⁵-♣, -CR⁴R⁵-NH-C(=O)-♣, -CR⁴R⁵-C(=S)-NH-♣, -CR⁴R⁵-S(O)-NH-♣, -CR⁴R⁵-S(O)₂-NH-♣, -CR⁴R⁵-O-C(=O)-NH-♣ и -CR⁴R⁵-NH-C(=O)-O-♣, в которых:

♣ представляет собой место, по которому X² связан с R¹; а

каждый R^4 и R^5 независимо выбирают из водорода, C_1 - C_4 алкила, $-CF_3$ и $(C_1-C_3$ алкил)- CF_3 , и когда X^2 представляет собой $-C(=O)-NH-CR^4R^5$, R^4 и R^5 можно также взять вместе с образованием 3-6-членного насыщенного карбоцикла или гетероцикла.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где R^1 выбирают из гетероцикла и алифатического карбоцикла.

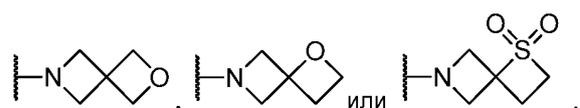
6. Соединение по п.2, где каждый из R^{11} и R^{12} выбирают из галогена.

7. Соединение по п.6, где каждый из R^{11} и R^{12} представляет собой фтор.

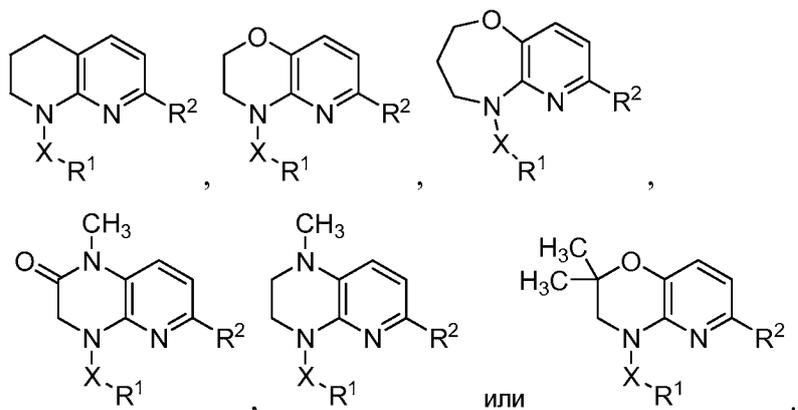
8. Соединение по п.3 или 4, где R^4 и R^5 взяты вместе с образованием циклопропильного кольца.

9. Соединение по п.4, где спиробикал представляет собой 4-4 гетеробикал.

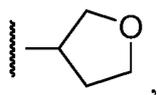
10. Соединение по п.9, где 4-4 гетеробикал представлен структурой:

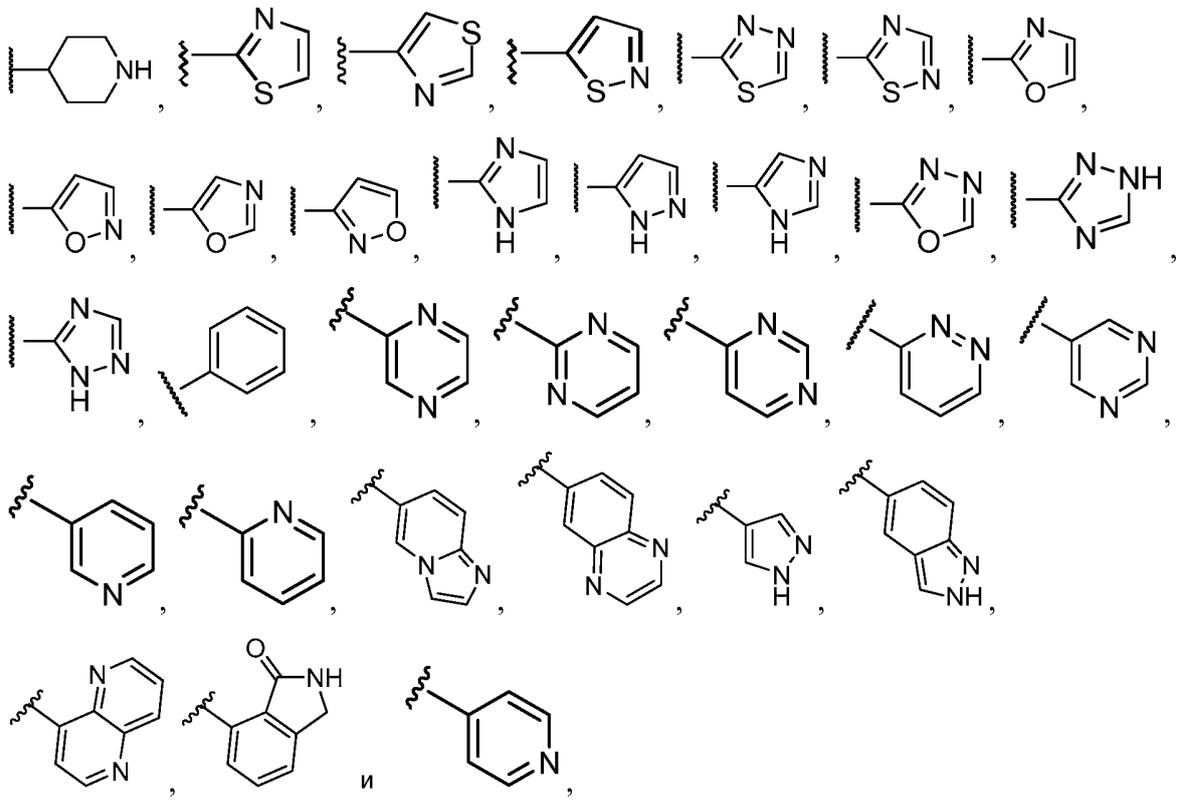


11. Соединение по п.1, где соединение представлено любой из следующих структурных формул:



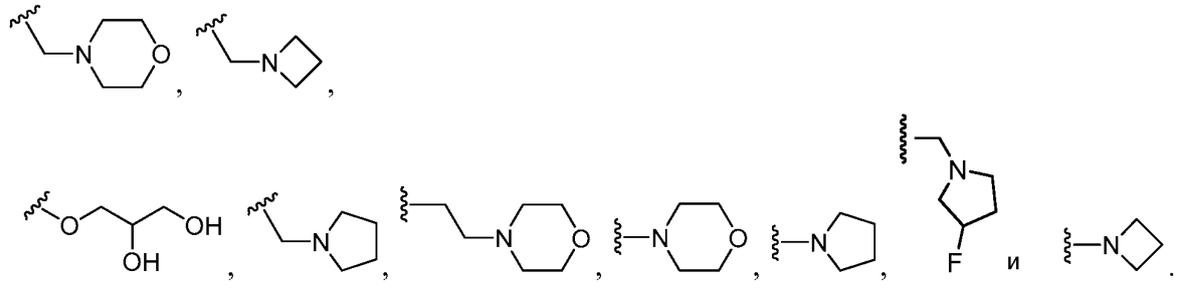
12. Соединение по любому из пп.1-3, где R^1 выбирают из:



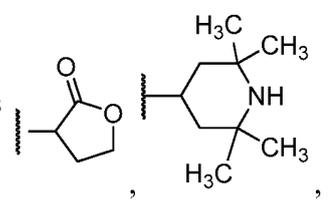


где R¹ обязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -C₁-C₄ алкила, фторзамещенного C₁-C₂ алкила, -(C₁-C₄ алкил) -N(R³)(R³), -N(R³)(R³), -C(O)-N(R³)(R³), =O и -O-R³.

13. Соединение по п.12, где R¹ замещен одной или более группами, независимо выбранными из -F, -Cl, -CH₃, -OCH₃,



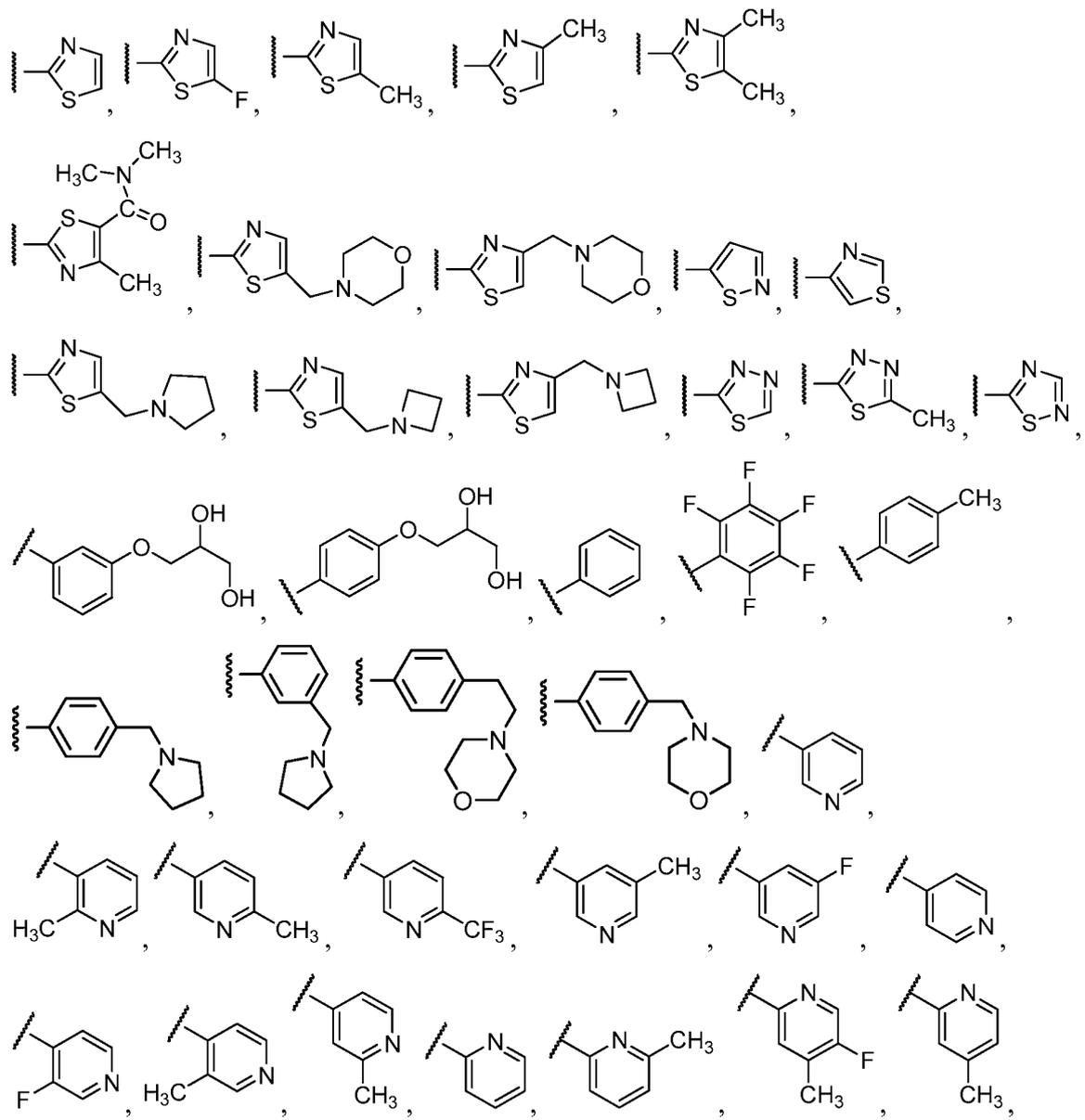
14. Соединение по п.13, где R¹ выбирают из



RU 2012122065 A

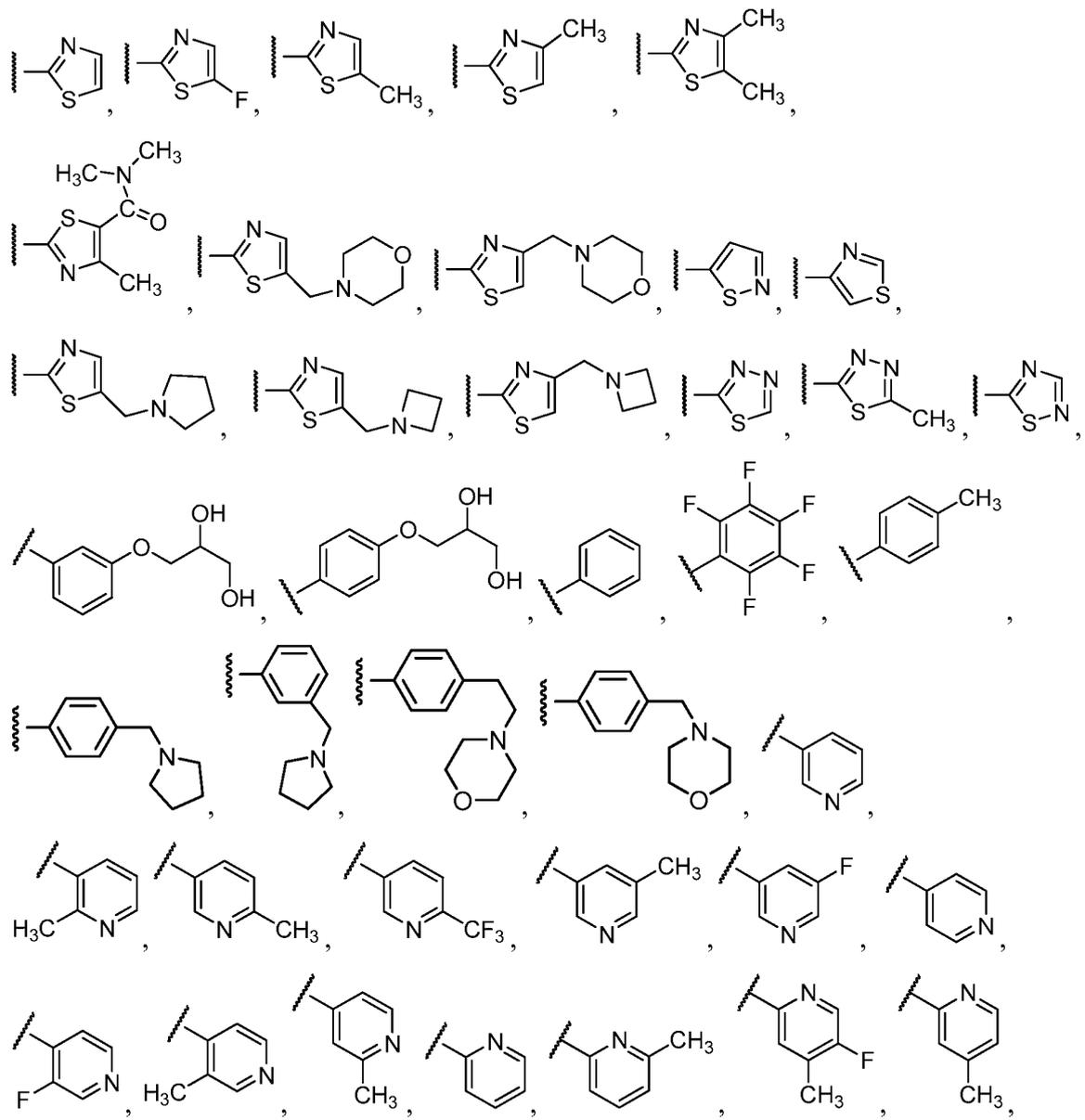
RU 2012122065 A

A 5902212102 RU



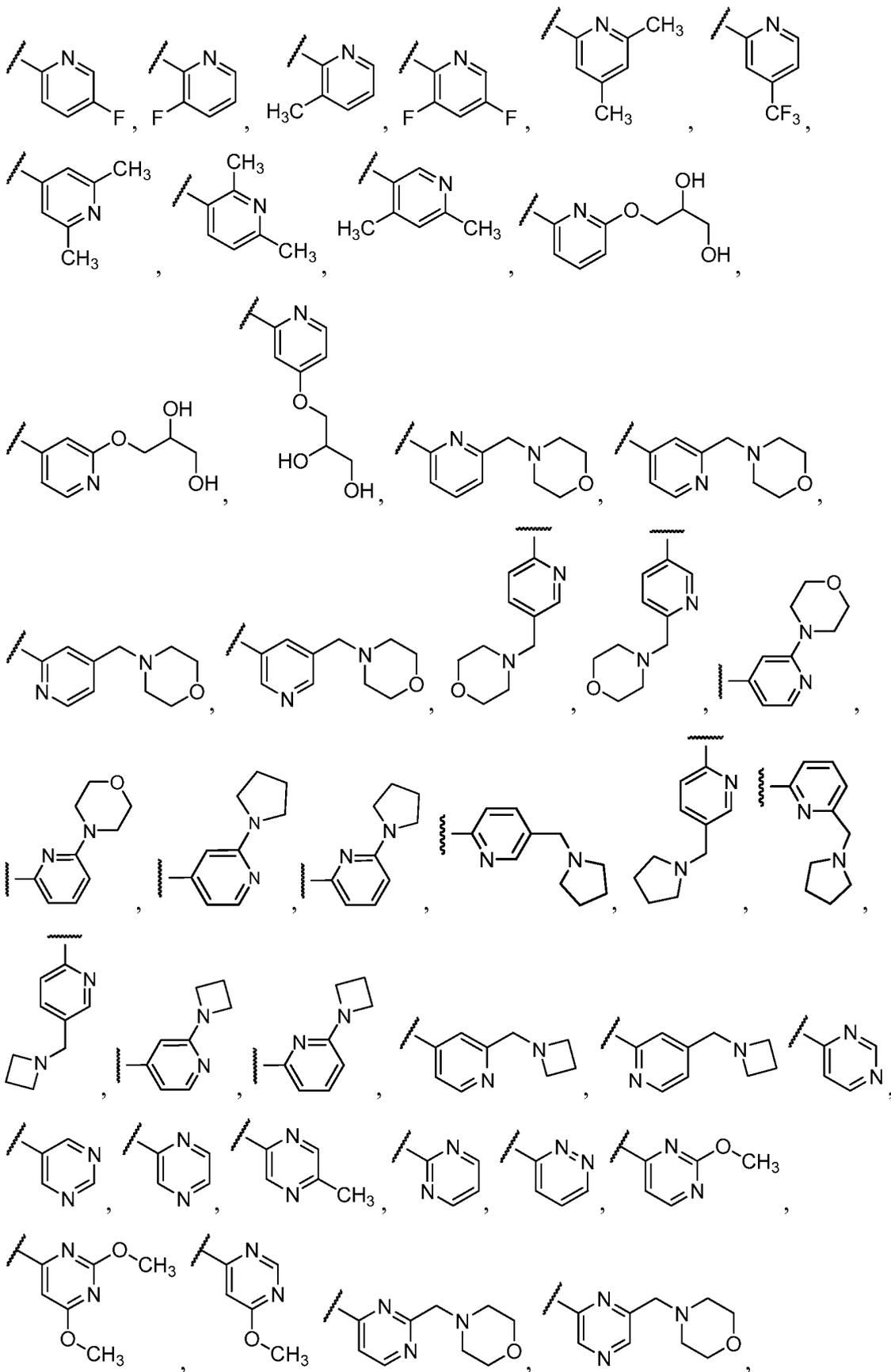
RU 2012122065 A

A 5902212102 RU

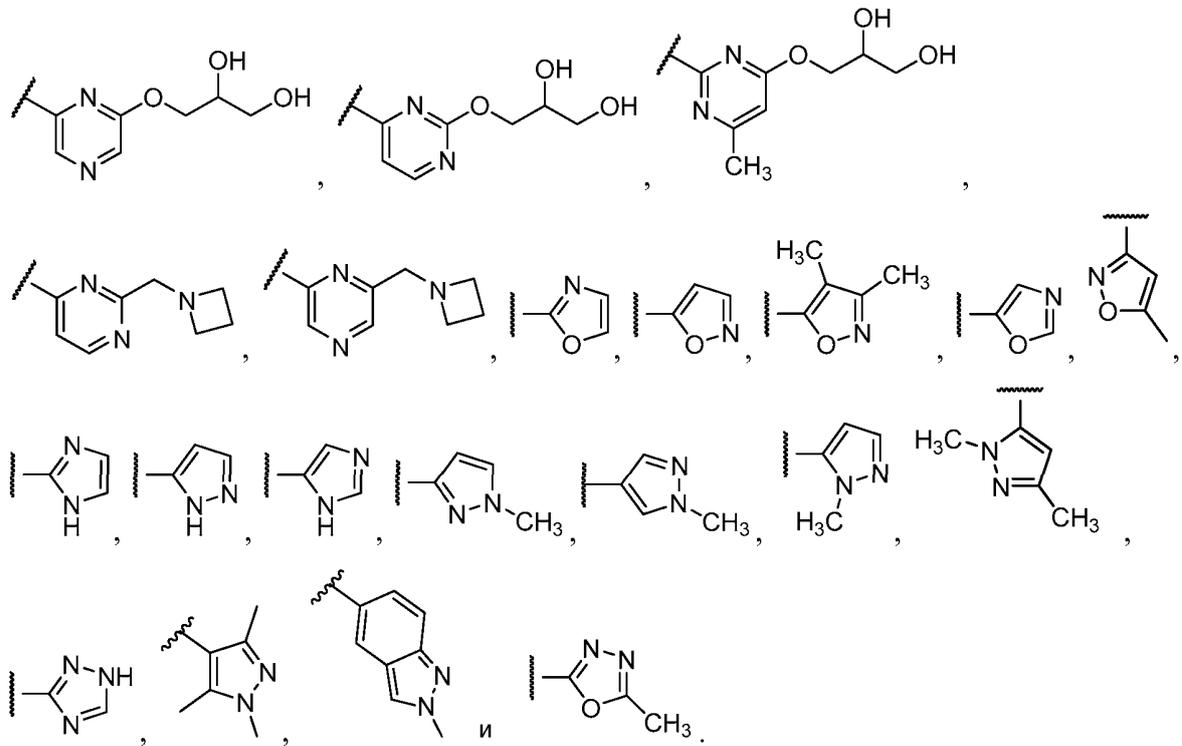


RU 2012122065 A

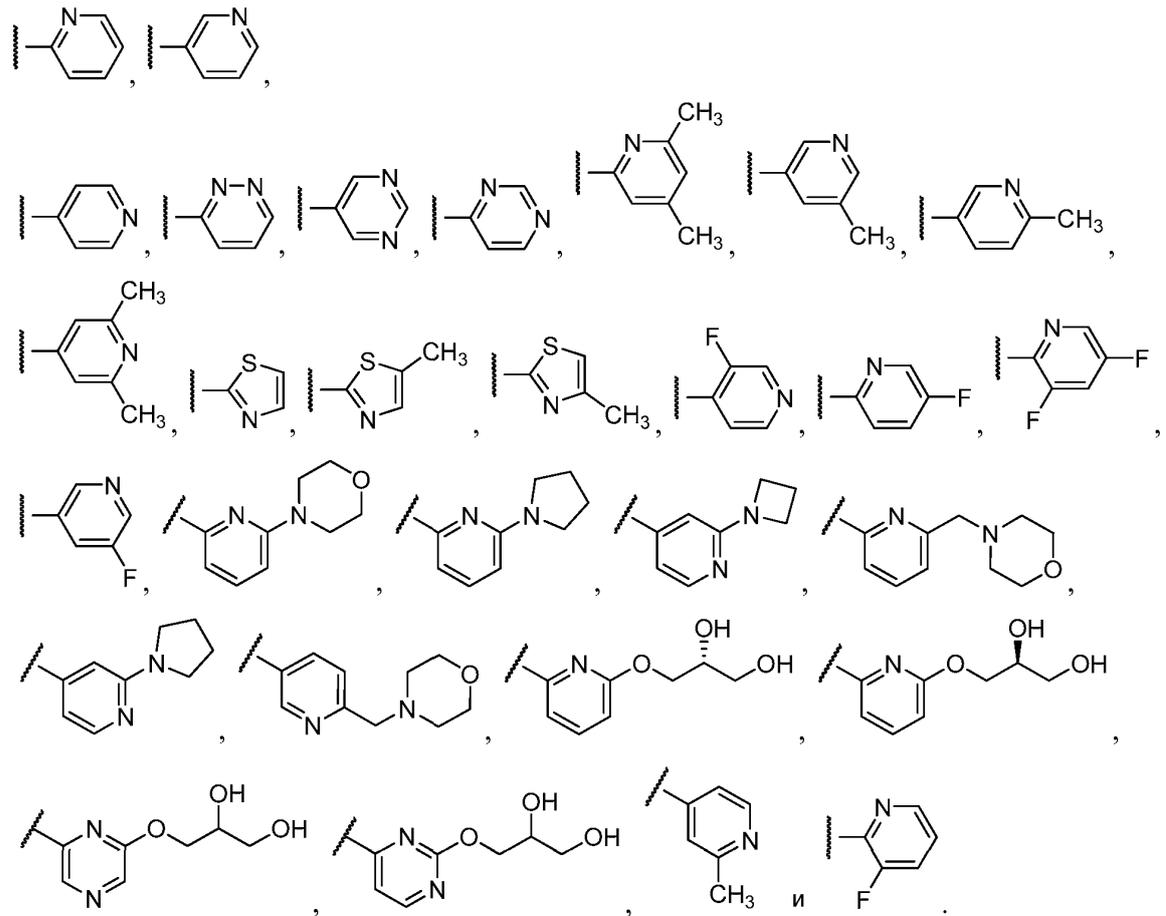
A 5902212102 RU



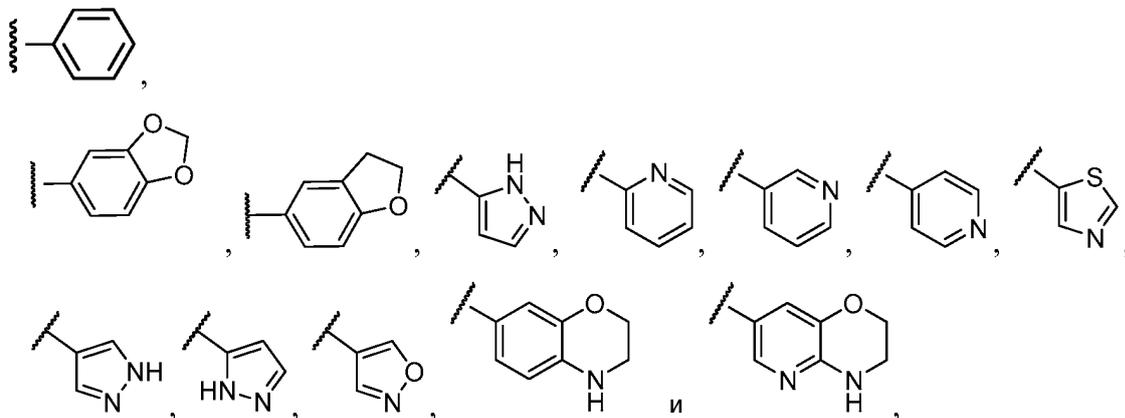
RU 2012122065 A



15. Соединение по п.14, где R¹ выбирают из

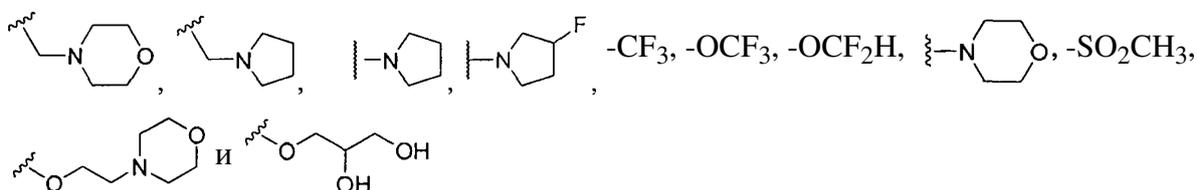


16. Соединение по любому из пп.1-4, 6, 7, 9-11, 13-15, где R² выбирают из

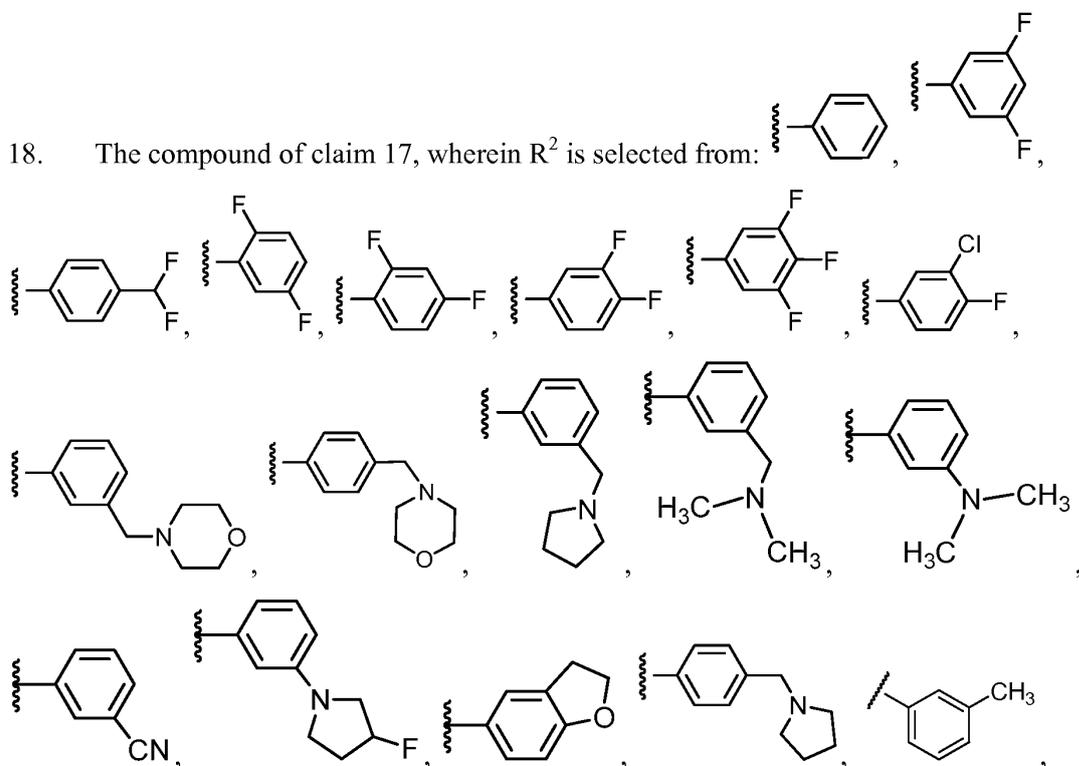


где R^2 необязательно замещен одним или более группами, независимо выбранными из галогена, $-C_1-C_4$ алкила, $-(C_1-C_4 \text{ алкил})-N(R^3)(R^3)$, C_1-C_2 фторзамещенного алкила, $-O-R^3$, $-SO_2-R^3$, $-N(R^3)(R^3)$ и $-O-(C_1-C_4 \text{ алкил})-N(R^3)(R^3)$.

17. Соединение по п.16, где R^2 необязательно замещен одним или более группами, независимо выбранными из $=O$, $-F$, $-Cl$, $-CN$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_2H$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$,



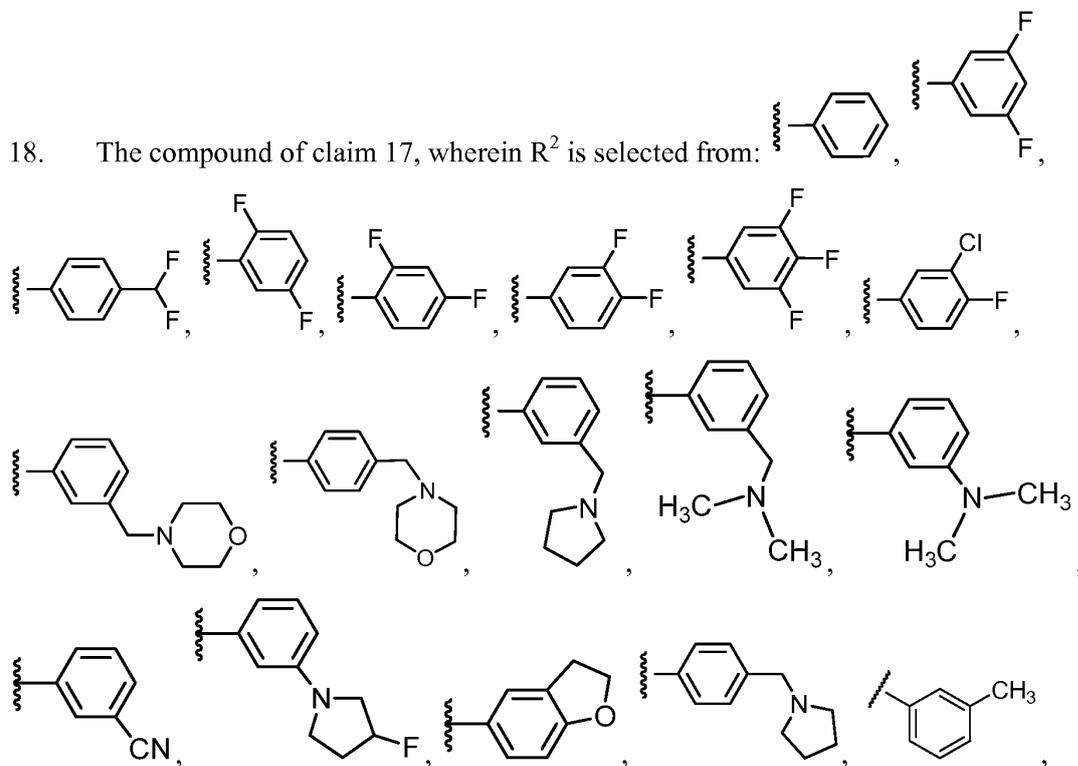
18. Соединение по п.17, где R^2 выбирают из



A 59022102 RU

RU 2012122065 A

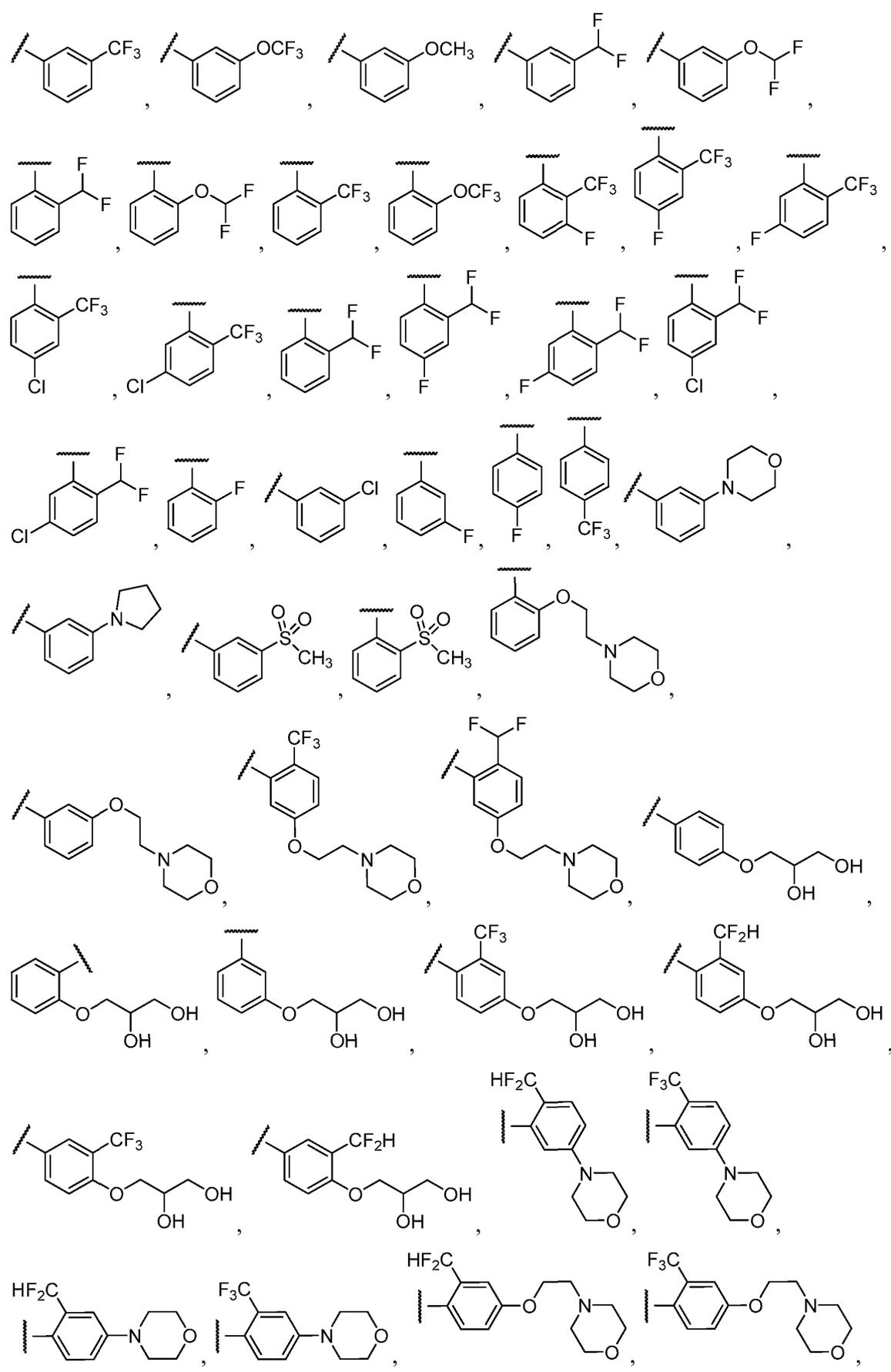
18. The compound of claim 17, wherein R² is selected from:



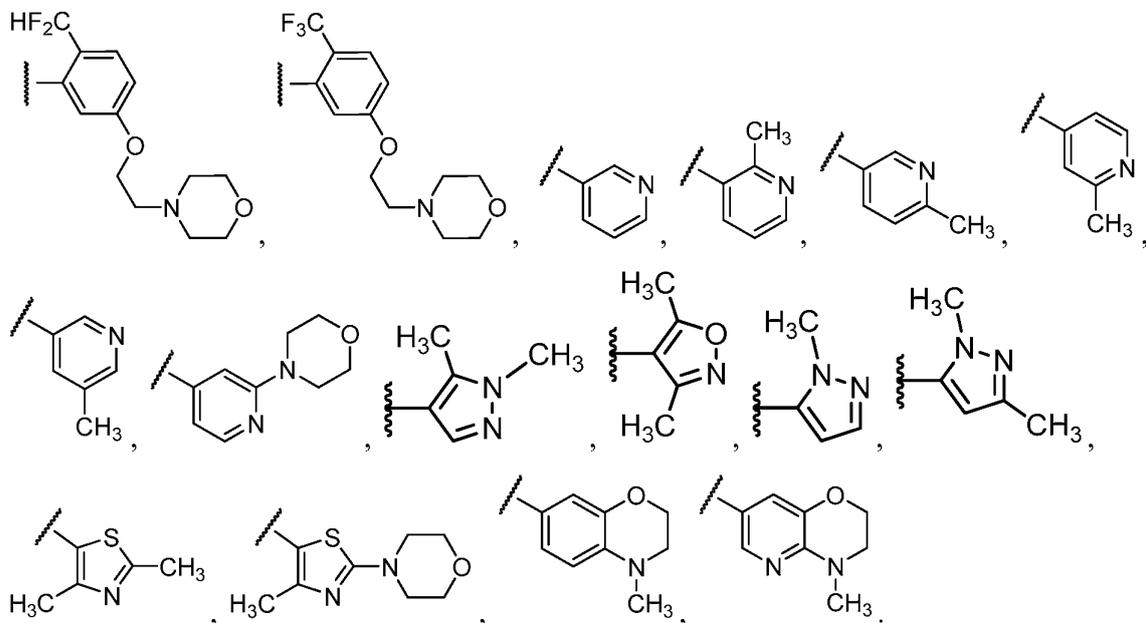
A 5902212102 RU

RU 2012122065 A

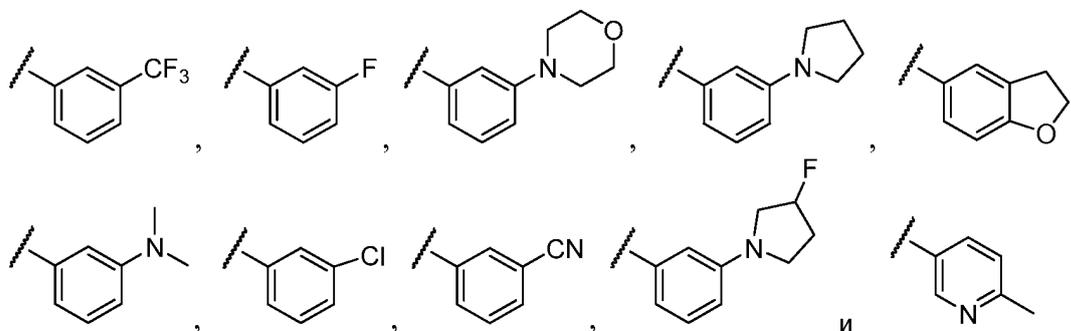
A 5902212102 RU



RU 2012122065 A



19. Соединение по п.18, где R^2 выбирают из



20. Соединение по любому из пп.1, 3 или 4, где X^2 представляет собой $-C(=O)-NH-$ .

21. Соединение по п.1, где данное соединение представляет собой любое из соединений под номерами 500, 501, 502, 503, 506, 507, 508, 510, 511, 513, 514, 517, 519, 529, 531, 533, 535, 536, 537, 538, 539, 541, 547, 548, 549, 551, 554, 556, 557, 559, 560, 563, 566, 570, 571, 574, 578, 579, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 607, 608, 609, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 622, 623, 624, 625, 626, 631, 638, 639, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 651, 652, 653, 654, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 666, 668, 669, 670, 671, 673, 675, 678, 679, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 695, 696, 697, 699, 700, 701, 702, 703, 707, 710, 711, 713, 726, 742, 745, 748, 750, 768, 785, 786, 787, 793, 794, 795, 801, 802, 804, 805, 813, 819, 820, 823, 825, 826, 827, 830, 838, 839, 840, 841, 845, 846, 848, 849, 850, 851, 858, 860, 861, 868, 869, 870, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 880, 881, 883 и 887.

22. Соединение по п.2, где данное соединение представляет собой любое из соединений под номерами 745, 813, 825 и 841.

23. Соединение по п.3, где данное соединение представляет собой соединение номер 633.

24. Соединение по п.4, где данное соединение представляет собой любое из соединений под номерами 823, 869 и 877.

25. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-24, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

26. Фармацевтическая композиция по п.25, содержащая также дополнительный активный ингредиент.

27. Способ лечения субъекта, страдающего или склонного к инсулинорезистентности, метаболическому синдрому, диабету, или его осложнениям, или повышения чувствительности к инсулину у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту композиции по п.25.

28. Способ по п.27, включающий также введение нуждающемуся в этом субъекту дополнительного терапевтического агента.

R U 2 0 1 2 1 2 1 2 1 2 0 6 5 A

R U 2 0 1 2 1 2 1 2 0 6 5 A