РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2005 129 109** (13) **A**

(51) МПК
C07D 333/36 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: **2005129109/04, 04.02.2004**

(30) Приоритет: **17.02.2003 DE 10306502.4**

(43) Дата публикации заявки: **27.01.2006 Бюл. № 03**

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу: **19.09.2005**

(86) Заявка PCT:
EP 2004/000993 (04.02.2004)

(87) Публикация PCT:
WO 2004/072060 (26.08.2004)

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):
САНОФИ-АВЕНТИС ДОЙЧЛАНД ГМБХ (DE)

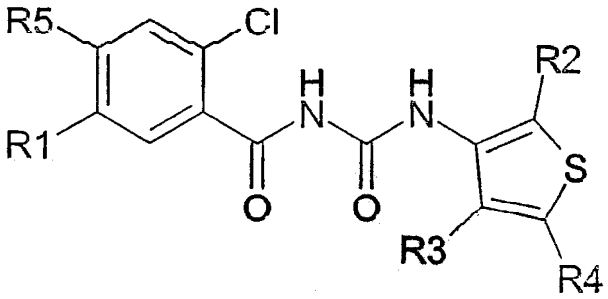
(72) Автор(ы):
ШЕНАФИНГЕР Карл (DE),
ДЕФОССА Элизабет (DE),
ФОН РЕДЕРН Эрих (DE),
КАДЕРАЙТ Дитер (DE),
ХЕРЛИНГ Андреас (DE),
БУРГЕР Ханс-Йорг (US),
КЛАБУНДЕ Томас (DE),
ВЕНДТ Карл-Ульрих (DE)

(74) Патентный поверенный:
Егорова Галина Борисовна

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 3-(БЕНЗОИЛУРЕИДО)ТИОФЕНА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

Формула изобретения

1. Соединения формулы I



I

где остатки представляют собой

R5 - F, Cl или Br;

R1 - H, F, Cl, Br;

R2 - H, F, Cl, Br, (C_1-C_6)-алкил, CF_3, OCF_3, NO_2, CN, O-(C_1-C_6)-алкил, CO(C_1-C_6)-алкил, COOH, COO(C_1-C_6)-алкил, $CONH_2$, CONH(C_1-C_6)-алкил, CON((C_1-C_6)-алкил)$_2$, SO_2-(C_1-C_6)-алкил или остаток A;

R3 - H, (C_1-C_6)-алкил, COO(C_1-C_6)-алкил, SO_2(C_1-C_6)-алкил, (C_1-C_6)-алкилфенил, фенил, SO_2-фенил, причем всякий раз фенильный цикл может быть до двух раз замещен F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-алкилом, O-(C_1-C_6)-алкилом, CF_3, OCF_3, COOH, COO(C_1-C_6)-алкилом или

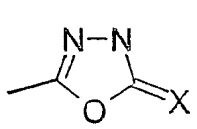
RU 2005129109 A

RU 2005129109 A

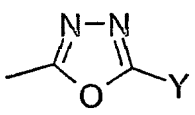
$CONH_2$;

R4 - H, $(C_1\text{-}C_6)$-алкил, $COO(C_1\text{-}C_6)$-алкил, $SO_2\text{-}(C_1\text{-}C_6)$-алкил, SO_2-пиперидинил, SO_2-пиперазинил, фенил, $(C_1\text{-}C_6)$-алкилфенил, причем фенильный цикл, пиперидинильный цикл и пиперазинильный цикл могут быть до двух раз замещены F, Cl, CN, OH, $(C_1\text{-}C_6)$-алкилом, $O\text{-}(C_1\text{-}C_6)$-алкилом, CF_3, OCF_3, COOH, $COO(C_1\text{-}C_6)$-алкилом или $CONH_2$;

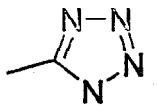
A - гетероциклический остаток формулы 2a, 2b, 2c или 3



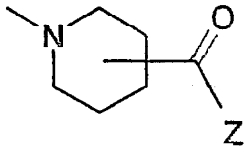
2a



2b



2c



3

X - O или NH;

Y - OH или NH_2;

Z - OH, $O(C_1\text{-}C_6)$-алкил, NH_2, $NH(C_1\text{-}C_6)$-алкил, $N((C_1\text{-}C_6)\text{-алкил})_2$,

а также их физиологически приемлемые соли.

2. Соединения формулы I по п.1, отличающиеся тем, что остатки означают

R5 - F, Cl или Br;

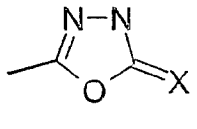
R1 - H, F;

R2 - H, F, Cl, Br, $(C_1\text{-}C_6)$-алкил, CF_3, OCF_3, NO_2, CN, $O\text{-}(C_1\text{-}C_6)$-алкил, $CO(C_1\text{-}C_6)$-алкил, COOH, $COO(C_1\text{-}C_6)$-алкил, $CONH_2$, $CONH(C_1\text{-}C_6)$-алкил, $CON((C_1\text{-}C_6)\text{-алкил})_2$, $SO_2\text{-}(C_1\text{-}C_6)$-алкил или остаток A;

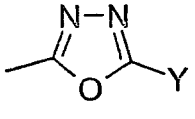
R3 - H, $(C_1\text{-}C_6)$-алкил, $COO(C_1\text{-}C_6)$-алкил, $SO_2(C_1\text{-}C_6)$-алкил, $(C_1\text{-}C_6)$-алкилфенил, фенил, SO_2-фенил, причем всякий раз фенильный цикл может быть до двух раз замещен F или Cl;

R4 - H, $(C_1\text{-}C_6)$-алкил, $COO(C_1\text{-}C_6)$-алкил, $SO_2\text{-}(C_1\text{-}C_6)$-алкил, SO_2-пиперидинил, SO_2-пиперазинил, фенил, $(C_1\text{-}C_6)$-алкилфенил, причем фенильный цикл, пиперидинильный цикл и пиперазинильный цикл могут быть до двух раз замещены F, Cl, CN, OH, $(C_1\text{-}C_6)$-алкилом, $O\text{-}(C_1\text{-}C_6)$-алкилом, CF_3, OCF_3, COOH, $COO(C_1\text{-}C_6)$-алкилом или $CONH_2$;

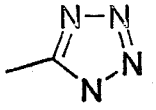
A - гетероциклический остаток формулы 2a, 2b, 2c или 3



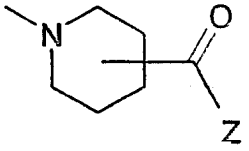
2a



2b



2c



3

X - O или NH;

Y - OH или NH_2;

Z - OH,

а также их физиологически приемлемые соли.

3. Соединения формулы I по п.1 или 2, отличающиеся тем, что остатки означают

R5 - F;

R1 - F;

R2 - COOH, $COO(C_1\text{-}C_6)$-алкил, $CONH_2$, $CONH(C_1\text{-}C_6)$-алкил, $CON((C_1\text{-}C_6)\text{-алкил})_2$ или остаток A;

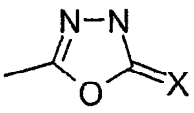
R3 - H, $(C_1\text{-}C_6)$-алкил, $COO(C_1\text{-}C_6)$-алкил, $SO_2(C_1\text{-}C_6)$-алкил, $(C_1\text{-}C_6)$-алкилфенил, фенил, SO_2-фенил, причем всякий раз фенильный цикл может быть до двух раз замещен F;

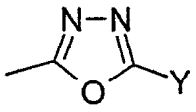
R4 - H, $(C_1\text{-}C_6)$-алкил, $COO(C_1\text{-}C_6)$-алкил, $SO_2\text{-}(C_1\text{-}C_6)$-алкил, SO_2-пиперидинил, SO_2-пиперазинил, фенил, $(C_1\text{-}C_6)$-алкилфенил, причем фенильный цикл, пиперидинильный цикл и пиперазинильный цикл могут быть до двух раз замещены F или $(C_1\text{-}C_6)$-алкилом;

A - гетероциклический остаток формулы 2a или 2b

RU 2005129109 A

RU 2005129109 A





2a 2b

X - O или NH;

Y - OH или NH_2,

а также их физиологически приемлемые соли.

4. Лекарственный препарат, содержащий одно или более соединений по одному или более пп.1-3.

5. Лекарственный препарат по п.4, отличающийся тем, что содержит по меньшей мере одно дополнительное активное вещество.

6. Лекарственный препарат по п.5, отличающийся тем, что в качестве дополнительного активного вещества содержит одно или более противодиабетических веществ, гипогликемических активных веществ, ингибиторов HMGCoA-редуктазы, ингибиторов резорбции холестерина, гамма-агонистов PPAR, альфа-агонистов PPAR, альфа/гамма-агонистов PPAR, фибратов, MTP-ингибиторов, ингибиторов резорбции желчных кислот, CETP-ингибиторов, полимерных адсорбентов желчных кислот, стимуляторов LDL-рецепторов, ACAT-ингибиторов, антиоксидантов, ингибиторов липопротеинлипазы, ингибиторов ATP-цитратлиазы, ингибиторов скваленсинтетазы, антагонистов липопротеина(a), ингибиторов липазы, инсулина, сульфонилмочевин, бигуанидов, меглитинида, тиазолидиндиона, ингибиторов α-глюкозидазы, веществ, действующих на ATP-связанные калиевые каналы бетаклеток, CART-агонистов CART, NPY-агонистов, MC4-агонистов, агонистов орексина, H3-агонистов, TNF-агонистов, CRF-агонистов, CRF BP-антагонистов, агонистов урокортина, β3-агонистов, агонистов MSH (меланоцитстимулирующего гормона), CCK-агонистов, ингибиторов обратного захвата серотонина, смешанных сертонин- и норадренергических соединений, 5HT-агонистов, агонистов бомбезина, антагонистов галанина, гормона роста, соединений, высвобождающих гормон роста, TRH-агонистов, разъединяющих 2- и 3-модуляторов белка, агонистов лептина, DA-агонистов (бромокриптин, допрексин), ингибиторов липазы/амилазы, PPAR-модуляторов, RXR-модуляторов или TR-β-агонистов или амфетамин.

7. Применение соединений по одному или более пп.1-3 для изготовления лекарственного средства для снижения уровня сахара в крови.

8. Применение соединений по п.7 для лечения диабета II типа.

9. Применение соединений по одному или более пп.1-3 для изготовления лекарственного средства для лечения нарушений липидного и углеводного обменов.

10. Применение соединений по одному или более пп.1-3 для изготовления лекарственного средства для лечения артериосклеротических симптомов.

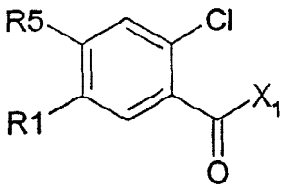
11. Применение соединений по одному или более пп.1-3 для изготовления лекарственного средства для лечения резистентности к инсулину.

12. Способ получения лекарственного средства, содержащего одно или более соединений по одному или более пп.1-3, отличающийся тем, что активное вещество смешивают с фармацевтически приемлемым носителем и полученную смесь доводят до пригодной для введения формы.

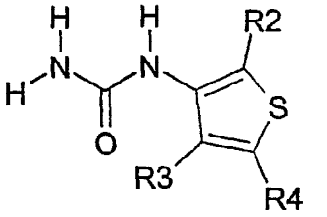
13. Способ получения соединений формулы I, отличающийся тем, что мочевину формулы 5 или производное 3-аминотиофена формулы 6 вводят во взаимодействие с производными бензойной кислоты формулы 4

RU 2005129109 A

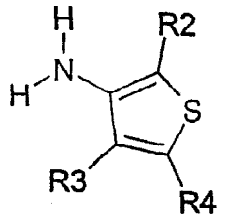
RU 2005129109 A



4



5



6

где остатки R1-R5 имеют значения, указанные в п.1, и X_1 может означать Cl или NCO, с хлорангидридами кислот или ангидридами кислот или бензоилизоцианатами, с получением соединений формулы I.

RU 2005129109 A

RU 2005129109 A