



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2007109600/04, 16.08.2005

(30) Конвенционный приоритет:
16.08.2004 DE 102004039789.9

(43) Дата публикации заявки: 27.09.2008 Бюл. № 27

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
16.03.2007(86) Заявка РСТ:
EP 2005/008889 (16.08.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/018280 (23.02.2006)

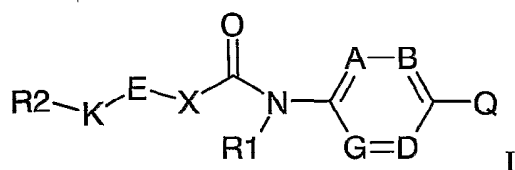
Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Миц

(71) Заявитель(и):
САНОФИ-АВЕНТИС ДОЙЧЛАНД ГМБХ (DE)(72) Автор(ы):
ШВИНК Лотар (DE),
ШТЕНГЕЛИН Зигфрид (DE),
ГОССЕЛЬ Маттиас (DE),
ХЕССЛЕР Герхард (DE),
ЛЕННИГ Петра (DE)

(54) АРИЛЗАМЕЩЕННЫЕ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ АМИНЫ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I,



где A, B, D, G

независимо друг от друга обозначают N, C(R3), или группы A и B или D и G, соответственно, обозначают C(R3) и вместе образуют ортофениленовое звено, так что в целом образуется 1,4-бизамещенная нафталиновая система; предпочтительно независимо друг от друга обозначают N или C(R3), причем общее число атомов азота в кольце составляет 0-2, предпочтительно 0 или 1, особенно предпочтительно C(R3);

R3 обозначает H, F, Cl, Br, CF₃, CN, O-(C₁-C₆)-алкил, O-(C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил, S-(C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-алкил, (C₀-C₈)-алкилен-арил, O-(C₀-C₈)-алкилен-арил, N(R4)(R5), SO₂-CH₃, CON(R6)(R7), N(R8)CO(R9), CO(R12), (CR13R14)_x-O(R15); предпочтительно H, F, Cl, Br, CF₃, CN, O-(C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-алкил, SO₂-CH₃, CON(R6)(R7), N(R8)CO(R9), CO(R12), (CR13R14)_x-O(R15), особенно предпочтительно H, F, Cl, CF₃, CN, (C₁-C₆)-алкил, (C(R13)(R14))_x-O(R15), наиболее предпочтительно H, F, Cl, (C₁-C₆)-алкил;

R4, R5, R6, R7, R8

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил;

или

R4 и R5, R6 и R7

независимо друг от друга, возможно, образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 5-6-членный цикл, который кроме атома азота может включать еще 0-1 другой гетероатом из группы: NH, N-(C₁-C₆)-алкил, кислород и сера;

R9, R12

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил;

R13, R14

обозначают H;

R15 обозначает H, (C₁-C₆)-алкил;

x обозначает 0, 1, 2, предпочтительно 0, 1, особенно предпочтительно 1;

R1 обозначает H, (C₁-C₈)-алкил;

X обозначает N(R16), связь, (R17)C=C(R18), C≡C, CH₂-CH₂, YCH₂, CH₂Y,

предпочтительно N(R16), связь;

Y обозначает O, S, N(R21);

R16, R17, R18

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил; предпочтительно H;

R21 обозначает H, (C₁-C₈)-алкил;

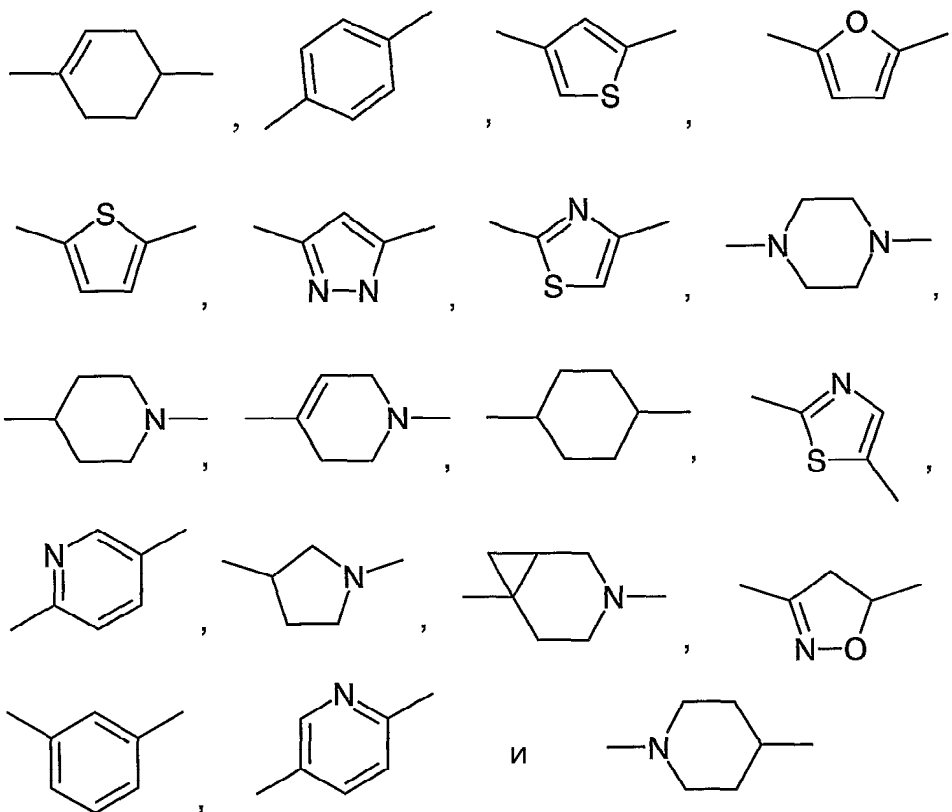
E обозначает 3-8-членную бивалентную карбо- или гетероциклическую кольцевую структуру с 0-4 гетероатомами из группы N, O и S, которая возможно может иметь заместители из группы H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-алкил, O-(C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил, S-(C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-алкил, (C₂-C₆)-алкенил, O-(C₃-C₈)-циклоалкил, (C₃-C₈)-циклоалкенил, (C₂-C₆)-алкинил, (C₀-C₈)-алкилен-арил, O-(C₀-C₈)-алкилен-арил, S-арил, N(R22)(R23), SO₂-CH₃, N(R26)CO(R27), N(R28)SO₂(R29), CO(R30) и быть моно- или бициклической;

предпочтительно 5-7-членную бивалентную карбо- или гетероциклическую кольцевую структуру с 0-3 гетероатомами из группы N, O и S, которая возможно может иметь заместители из группы H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-алкил, S-(C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-алкил, (C₂-C₆)-алкенил, O-(C₀-C₈)-алкилен-арил, S-арил, N(R22)(R23), SO₂-CH₃, N(R26)CO(R27), CO(R30) и быть моно- или бициклической;

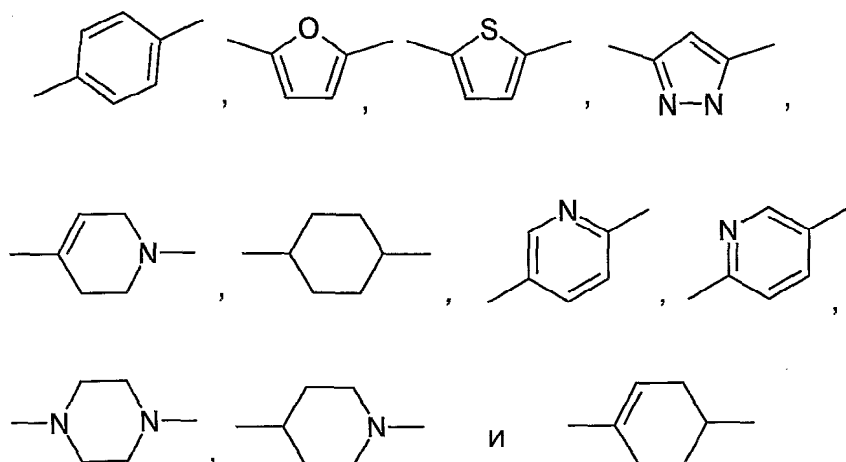
особенно предпочтительно 5-7-членную бивалентную карбо- или гетероциклическую кольцевую структуру с 0-2 гетероатомами из группы N, O и S, которая возможно может иметь заместители из группы H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, OCF₃, O-(C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-алкил, (C₂-C₆)-алкенил, N(R22)(R23), SO₂-CH₃, CO(R30), предпочтительно H, F, Cl, Br, OH, CF₃, (C₁-C₆)-алкил, O-(C₁-C₆)-алкил, например, E выбран из группы, состоящей из

RU 2007109600 A

RU 2007109600 A



которая возможно может иметь заместители из группы: H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, OCF₃, O-(C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-алкил, (C₂-C₆)-алкенил, N(R22)(R23), SO₂-CH₃, CO(R30), предпочтительно H, F, Cl, Br, OH, CF₃, (C₁-C₆)-алкил, O-(C₁-C₆)-алкил; предпочтительно



которые возможно могут иметь вышеназванные заместители;

R22, R23, R24, R25, R26, R28

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил;

или

R22 и R23, R24 и R25

независимо друг от друга, возможно, обозначают вместе с атомом азота, с которым они связаны, 5-6-членный цикл, который кроме атома азота может включать еще 0-1 другой гетероатом из группы: NH, N-(C₁-C₆)-алкил, кислород и сера;

R27, R29, R30

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил;

K обозначает связь, O, OCH₂, CH₂O, S, SO, SO₂, N(R35), N(R36)CO, CON(R37), (C(R38)(R39))_v, CO, (R31)C=C(R32), C≡C, SCH₂, SO₂CH₂, особенно предпочтительно OCH₂, CH₂O, N(R36)CO, CON(R37), (C(R38)(R39))₂, (R31)C=C(R32), C≡C, SCH₂, SO₂CH₂, наиболее предпочтительно OCH₂, CH₂O, CON(R37), C≡C, SCH₂;

v обозначает 2;

R31, R32, R35, R36, R37, R38, R39

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил;

R2 обозначает (C₁-C₈)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил, 3-10-членную моно-, би-, три- или спироциклическую структуру, которая может содержать 0-3 гетероатома, выбранных из группы: кислород, азот и сера, причем циклическая система дополнительно может быть замещена одним или несколькими следующими заместителями: F, Cl, Br, CF₃, CN, (C₁-C₆)-алкил, O-(C₁-C₈)-алкил, (C₀-C₂)-алкилен-арил, оксо, CO(R41), CON(R42)(R43), гидрокси, N(R45)CO(C₁-C₆)-алкил, N(R46)(R47) или SO₂CH₃; предпочтительно (C₁-C₈)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил, 3-10-членную моно- или бициклическую структуру, которая может содержать 0-2 гетероатома, выбранных из группы: кислород, азот и сера, причем циклическая система дополнительно может быть замещена одним или несколькими следующими заместителями: F, Cl, Br, CF₃, CN, (C₁-C₆)-алкил, O-(C₁-C₈)-алкил, оксо, CO(R41), CON(R42)(R43), N(R45)CO(C₁-C₆)-алкил или SO₂CH₃;

R41, R42, R43, R45, R46, R47

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил;

или

R42 и R43, R46 и R47

независимо друг от друга, возможно, образуют вместе с атомом азота, с которым они соединены, 5-6-членный цикл, который кроме атома азота, может содержать еще 0-1 другой гетероатом из группы: NH, N-(C₁-C₆)-алкил, кислород и сера;

Q обозначает би-, три- или спироциклическую насыщенную или частично ненасыщенную циклическую структуру с атомом азота и 0-3 другими гетероатомами, выбранными из группы N, O и S, причем кольца структуры могут быть соединены по типу спиранов, конденсированы или соединены через мостик, и причем циклическая система может быть замещена одним или несколькими следующими заместителями: F, OH, CF₃, CN, OCF₃, оксо, O-(C₁-C₈)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₆)-алкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-алкинил, CO(R51), (CR52R53)_o-R54, CO(CR52R53)_p-R55;

R51 обозначает H, (C₁-C₈)-алкил;

R52, R53

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил, OH, (C₃-C₈)-циклоалкил, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил;

o, p независимо друг от друга обозначают 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R54, R55

независимо друг от друга обозначают OH, O-(C₁-C₈)-алкил, CON(R56)(R57), N(R58)CO(R59), N(R60)(R61), CO₂(R62), SO₂Me, CN, 3-10-членную циклическую систему с 0-3 гетероатомами, выбранными из группы N, O и S, которая может быть замещена одним или несколькими следующими заместителями: F, Cl, Br, CF₃, (C₁-C₈)-алкил, O-(C₁-C₈)-алкил, CO(R63), оксо, OH;

R56, R57, R58, R59, R62, R63

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил;

или

R56 и R57

возможно, образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 5-6-членный цикл, который кроме атома азота может включать еще 0-1 другой гетероатом из группы: NH, N-(C₁-C₆)-алкил, кислород и сера;

R60, R61

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-алкинил, CO(R64), (CR65R66)_q-R67, CO(CR68R69)_r-R70; или R60 и R61 образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 4-10-членную моно-, би- или спироциклическую структуру, которая кроме атома азота содержит 0-3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы N, O и S, и может быть дополнительно замещена одним или несколькими следующими заместителями: F, Cl, Br, CF₃, O-(C₁-C₈)-алкил, (C₁-C₆)-алкил, CO(R71), оксо, OH, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил, гидрокси-(C₁-C₄)-алкил, CON(R72)(R73), N(R74)CO(R75), N(R76)(R77), CO₂(R78), SO₂Me;

R64, R65, R66, R68, R69, R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77, R78

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил;

или

R76 и R77

возможно, образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 5-6-членный цикл, который кроме атома азота может включать еще 0-1 другой гетероатом из группы: NH, N-(C₁-C₆)-алкил, кислород и сера;

q, r независимо друг от друга обозначают 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R67, R70

независимо друг от друга обозначают OH, O-(C₁-C₈)-алкил, CON(R79)(R80), N(R81)CO(R82), N(R83)(R84), CO₂(R85), SO₂Me, CN, 3-10-членную циклическую систему с 0-3 гетероатомами, выбранными из группы N, O и S, которая может быть замещена одним или несколькими следующими заместителями: F, Cl, Br, CF₃, (C₁-C₈)-алкил, O-(C₁-C₈)-алкил, CO(R86), оксо, OH;

R79, R80, R81, R82, R83, R84, R85, R86

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил;

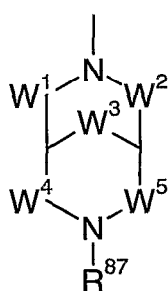
или

R79 и R80, R83 и R84

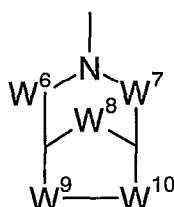
независимо друг от друга, возможно, образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 5-6-членный цикл, который кроме атома азота может включать еще 0-1 другой гетероатом из группы: NH, N-(C₁-C₆)-алкил, кислород и сера;

его N-оксиды, а также его физиологически приемлемые соли.

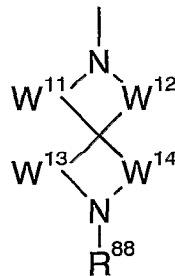
2. Соединение по п.1, где Q имеет следующие значения:



(II)



(III)



(IV)

где W1, W2, W3, W4, W5, W6, W7, W8, W9, W10, W11, W12, W13, W14

независимо друг от друга обозначают связь, C=C, 1-4-членную алкиленовую или алкилиденовую цепь, в которой 0-1 атом углерода вне двойной связи, существующей в алкилиденовой цепи, может быть замещен посредством элемента из группы N(R90), O и S; причем атомы углерода в группах формул (II), (III) и (IV) могут быть замещены H, F, OH, оксо, (C₁-C₆)-алкилом, O-(C₁-C₆)-алкилом, (CR₅₂R₅₃)_oR₅₄, предпочтительно H, (CR₅₂R₅₃)_oR₅₄;

R87, R88, R90

обозначают H, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₆)-алкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-алкинил, CO(R51), (CR₅₂R₅₃)_o-R₅₄, CO(CR₅₂R₅₃)_p-R₅₅;

R51 обозначает H, (C₁-C₈)-алкил;

R52, R53

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил, OH, (C₃-C₈)-циклоалкил, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил;

o, p независимо друг от друга обозначают 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R54, R55

независимо друг от друга обозначают OH, O-(C₁-C₈)-алкил, CON(R56)(R57), N(R58)CO(R59), N(R60)(R61), CO₂(R62), SO₂Me, CN, 3-10-членную циклическую систему с 0-3 гетероатомами, выбранными из группы N, O и S, которая может быть замещена одним или несколькими следующими заместителями: F, Cl, Br, CF₃, (C₁-C₈)-алкил, O-(C₁-C₈)-алкил, CO(R63), оксо, OH;

R56, R57, R58, R59, R62, R63

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил;

или

R56 и R57

возможно, образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 5-6-членный цикл, который кроме атома азота может включать еще 0-1 другой гетероатом из группы: NH, N-(C₁-C₆)-алкил, кислород и сера;

R60, R61

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-алкинил, CO(R64), (CR65R66)_q-R67, CO(CR68R69)_r-R70; или R60 и R61 образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 4-10-членную моно-, би- или спироциклическую структуру, которая кроме атома азота содержит 0-3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы N, O и S, и может быть дополнительно замещена одним или несколькими следующими заместителями: F, Cl, Br, CF₃, O-(C₁-C₈)-алкил, (C₁-C₆)-алкил, CO(R71), оксо, OH, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил, гидрокси-(C₁-C₄)-алкил, CON(R72)(R73), N(R74)CO(R75), N(R76)(R77), CO₂(R78), SO₂Me;

R64, R65, R66, R68, R69, R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77, R78

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил;

или

R76 и R77

возможно, образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 5-6-членный цикл, который кроме атома азота может включать еще 0-1 другой гетероатом из группы: NH, N-(C₁-C₆)-алкил, кислород и сера;

q, r независимо друг от друга обозначают 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R67, R70

независимо друг от друга обозначают OH, O-(C₁-C₈)-алкил, CON(R79)(R80), N(R81)CO(R82), N(R83)(R84), CO₂(R85), SO₂Me, CN, 3-10-членную циклическую систему с 0-3 гетероатомами, выбранными из группы N, O и S, которая может быть замещена одним или несколькими следующими заместителями: F, Cl, Br, CF₃, (C₁-C₈)-алкил, O-(C₁-C₈)-алкил, CO(R86), оксо, OH;

R79, R80, R81, R82, R83, R84, R85, R86

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил;

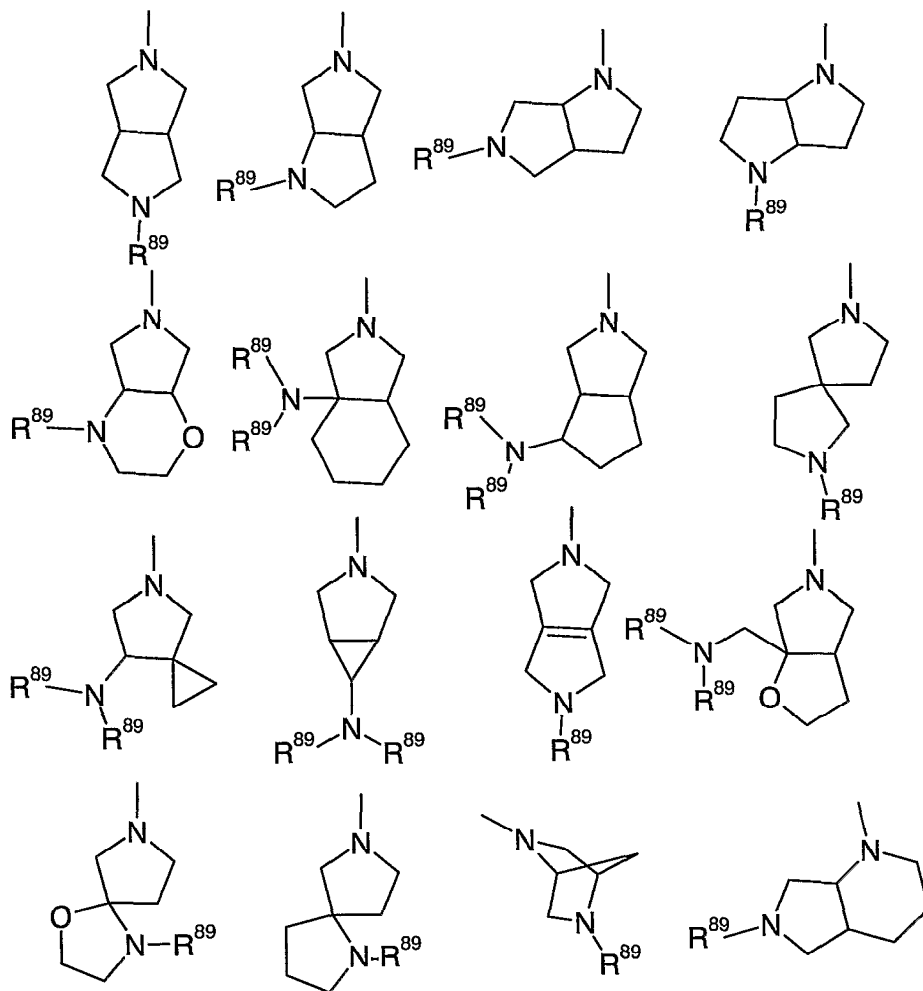
или

R79 и R80, R83 и R84

независимо друг от друга, возможно, образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 5-6-членный цикл, который кроме атома азота может включать еще 0-1 другой гетероатом из группы: NH, N-(C₁-C₆)-алкил, кислород и сера;

его N-оксиды, а также его физиологически приемлемые соли.

3. Соединение по п.2, где Q имеет следующие значения:



где R89 в группе N-R89

обозначает H, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₆)-алкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-алкинил, CO(R51), (CR₅₂R₅₃)_o-R54, CO(CR₅₂R₅₃)_p-R55; предпочтительно H, (C₁-C₆)-алкил; R51 обозначает H, (C₁-C₈)-алкил;

R52, R53

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил, OH, (C₃-C₈)-циклоалкил, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил;

о, р независимо друг от друга обозначают 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R54, R55

независимо друг от друга обозначают OH, O-(C₁-C₈)-алкил, CON(R56)(R57), N(R58)CO(R59), N(R60)(R61), CO₂(R62), SO₂Me, CN, 3-10-членную циклическую систему с 0-3 гетероатомами, выбранными из группы N, O и S, которая может быть замещена одним или несколькими следующими заместителями: F, Cl, Br, CF₃, (C₁-C₈)-алкил, O-(C₁-C₈)-алкил, CO(R63), оксо, OH;

R56, R57, R58, R59, R62, R63

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил;

или

R56 и R57

возможно, образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 5-6-членный цикл, который кроме атома азота может включать еще 0-1 другой гетероатом из группы: NH, N-(C₁-C₆)-алкил, кислород и сера;

R60, R61

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-алкинил, CO(R64), (CR₆₅R₆₆)_q-R67, CO(CR₆₈R₆₉)_r-R70; или R60 и R61 образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 4-10-членную моно-, би- или спироциклическую структуру, которая кроме атома азота содержит 0-3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы N, O и S, и дополнительно может быть замещена одним

или несколькими следующими заместителями: F, Cl, Br, CF₃, O-(C₁-C₈)-алкил, (C₁-C₆)-алкил, CO(R71), оксо, OH, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил, гидрокси-(C₁-C₄)-алкил, CON(R72)(R73), N(R74)CO(R75), N(R76)(R77), CO₂(R78), SO₂Me;

R64, R65, R66, R68, R69, R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77, R78

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил;

или

R76 и R77

возможно, образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 5-6-членный цикл, который кроме атома азота может включать еще 0-1 другой гетероатом из группы: NH, N-(C₁-C₆)-алкил, кислород и сера;

q, r независимо друг от друга обозначают 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R67, R70

независимо друг от друга обозначают OH, O-(C₁-C₈)-алкил, CON(R79)(R80), N(R81)CO(R82), N(R83)(R84), CO₂(R85), SO₂Me, CN, 3-10-членную циклическую систему с 0-3 гетероатомами, выбранными из группы N, O и S, которая может быть замещена F, Cl, Br, CF₃, (C₁-C₈)-алкилом, O-(C₁-C₈)-алкилом, CO(R86), оксо, OH;

R79, R80, R81, R82, R83, R84, R85, R86

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил;

или

R79 и R80, R83 и R84

возможно, образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 5-6-членный цикл, который кроме атома азота может включать еще 0-1 другой гетероатом из группы: NH, N-(C₁-C₆)-алкил, кислород и сера;

R89 в группе N(R89)₂:

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-алкинил, CO(R64), (CR65R66)_q-R67, CO(CR68R69)_r-R70; или оба остатка R89 образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 4-10-членную моно-, би- или спироциклическую структуру, которая кроме атома азота содержит 0-3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы N, O и S, и дополнительно может быть замещена одним или несколькими следующими заместителями: F, Cl, Br, CF₃, O-(C₁-C₈)-алкил, (C₁-C₆)-алкил, CO(R71), оксо, OH, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил, гидрокси-(C₁-C₄)-алкил, CON(R72)(R73), N(R74)CO(R75), N(R76)(R77), CO₂(R78), SO₂Me; предпочтительно H, (C₁-C₆)-алкил, или оба остатка R89 образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 5-6-членную моноциклическую структуру, которая кроме атома азота содержит еще 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из группы N, O и S, и дополнительно может быть замещена одним или несколькими следующими заместителями: F, Cl, Br, CF₃, O-(C₁-C₈)-алкил, (C₁-C₆)-алкил, CO(R71), оксо, OH, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил, гидрокси-(C₁-C₄)-алкил, CON(R72)(R73), N(R74)CO(R75), N(R76)(R77), CO₂(R78), SO₂Me.

4. Соединение формулы I по одному из пп.1-3, отличающееся тем, что

A, B, D, G

независимо друг от друга обозначают N или C(R3), и общее число атомов азота в этом цикле составляет 0-2, предпочтительно 0 или 1, наиболее предпочтительно 0.

5. Соединение формулы I по одному из пп.1-3, где

K обозначает связь, O, CO, OCH₂, CH₂O, N(R36)CO, CON(R37), (C(R38)(R39))₂, (R31)C=C(R32), C≡C, SCH₂, SO₂CH₂, особенно предпочтительно OCH₂, CH₂O, N(R36)CO, CON(R37), (C(R38)(R39))₂, (R31)C=C(R32), C≡C, SCH₂, SO₂CH₂, наиболее предпочтительно OCH₂, CH₂O, CON(R37), (C(R38)(R39))₂, C≡C, SCH₂; причем

R31, R32, R36, R37, R38, R39

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил.

6. Соединение по одному из пп.1-3, где

R2 обозначает (C₁-C₈)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил, 3-10-членную моно-, би-, три- или спироциклическую структуру, которая может содержать 0-3 гетероатома, выбранных из группы: кислород, азот и сера, причем циклическая система может быть дополнительно замещена одним или несколькими следующими заместителями: F, Cl, Br, CF₃, CN, (C₁-C₆)-алкил, O-(C₁-C₈)-алкил, (C₀-C₂)-алкилен-арил, оксо, CO(R41),

CON(R42)(R43), гидрокси, N(R45)CO(C₁-C₆)-алкил, N(R46)(R47) или SO₂CH₃; предпочтительно (C₁-C₈)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил, 3-10-членную моно- или бициклическую структуру, которая может содержать 0-2 гетероатома, выбранных из группы: кислород, азот и сера, причем циклическая система может быть дополнительно замещена одним или несколькими следующими заместителями: F, Cl, Br, CF₃, CN, (C₁-C₆)-алкил, O-(C₁-C₈)-алкил, оксо, CO(R41), CON(R42)(R43), N(R45)CO(C₁-C₆)-алкил или SO₂CH₃;

R41, R42, R43, R45, R46, R47

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил;

или

R42 и R43, R46 и R47

независимо друг от друга, возможно, образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 5-6-членный цикл, который кроме атома азота может включать еще 0-1 другой гетероатом из группы: NH, N-(C₁-C₆)-алкил, кислород и сера.

7. Соединение формулы I по одному из пп.1-3, где

A, B, D, G обозначают C(R3),

R3 обозначает H, F, Cl, Br, CF₃, CN, O-(C₁-C₆)-алкил, O-(C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил, S-(C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-алкил, (C₀-C₈)-алкилен-арил, O-(C₀-C₈)-алкилен-арил, N(R4)(R5), SO₂-CH₃, CON(R6)(R7), N(R8)CO(R9), CO(R12), (CR13R14)_x-O(R15); предпочтительно H, F, Cl, Br, CF₃, CN, O-(C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-алкил, SO₂-CH₃, CON(R6)(R7), N(R8)CO(R9), CO(R12), (CR13R14)_x-O(R15), особенно предпочтительно H, F, Cl, CF₃, CN, (C₁-C₆)-алкил, (C(R13)(R14))_x-O(R15); еще более предпочтительно H, F, Cl, (C₁-C₆)-алкил; наиболее предпочтительно H, CH₃, F;

R4, R5, R6, R7, R8

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил;

или

R4 и R5, R6 и R7

независимо друг от друга, возможно, образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 5-6-членный цикл, который кроме атома азота может включать еще 0-1 другой гетероатом из группы: NH, N-(C₁-C₆)-алкил, кислород и сера;

R9, R12

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил;

R13, R14

обозначают H;

R15 обозначает H, (C₁-C₆)-алкил;

x обозначает 0, 1, 2, предпочтительно 0, 1, особенно предпочтительно 1.

8. Соединение по п.1, где

Q обозначает би-, три- или спироциклическую насыщенную или частично ненасыщенную циклическую структуру с атомом азота и 0-3 другими гетероатомами, выбранными из группы N, O и S, причем кольца структуры могут быть соединены по типу спиранов, конденсированы или соединены через мостик, и причем циклическая система может быть замещена одним или несколькими следующими заместителями: F, OH, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₈)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₆)-алкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-алкинил, CO(R51), (CR52R53)_o-R54, CO(CR52R53)_p-R55;

R51 обозначает H, (C₁-C₈)-алкил;

R52, R53

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил, OH, (C₃-C₈)-циклоалкил, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил;

o, p независимо друг от друга обозначают 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R54, R55

независимо друг от друга обозначают OH, O-(C₁-C₈)-алкил, CON(R56)(R57), N(R58)CO(R59), N(R60)(R61), CO₂(R62), SO₂Me, CN, 3-10-членную циклическую систему с 0-3 гетероатомами, выбранными из группы N, O и S, которая может быть замещена одним или несколькими следующими заместителями: F, Cl, Br, CF₃, (C₁-C₈)-алкил, O-(C₁-C₈)-алкил, CO(R63), OH;

R56, R57, R58, R59, R62, R63

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил;

или

R56 и R57

возможно, образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 5-6-членный цикл, который кроме атома азота может включать еще 0-1 другой гетероатом из группы: NH, N-(C₁-C₆)-алкил, кислород и сера;

R60, R61

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-алкинил, CO(R64), (CR65R66)_q-R67, CO(CR68R69)_r-R70; или R60 и R61 образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 4-10-членную моно-, би- или спироциклическую структуру, которая кроме атома азота содержит 0-3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы N, O и S, и может быть дополнительно замещена одним или несколькими следующими заместителями: F, Cl, Br, CF₃, O-(C₁-C₈)-алкил, (C₁-C₆)-алкил, CO(R71), оксо, OH, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил, гидрокси-(C₁-C₄)-алкил, CON(R72)(R73), N(R74)CO(R75), N(R76)(R77), CO₂(R78), SO₂Me;

R64, R65, R66, R68, R69, R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77, R78

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил;

или

R76 и R77

возможно, образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 5-6-членный цикл, который кроме атома азота может включать еще 0-1 другой гетероатом из группы: NH, N-(C₁-C₆)-алкил, кислород и сера;

q, r независимо друг от друга обозначают 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R67, R70

независимо друг от друга обозначают OH, O-(C₁-C₈)-алкил, CON(R79)(R80), N(R81)CO(R82), N(R83)(R84), CO₂(R85), SO₂Me, CN, 3-10-членную циклическую систему с 0-3 гетероатомами, выбранными из группы N, O и S, которая может быть замещена F, Cl, Br, CF₃, (C₁-C₈)-алкилом, O-(C₁-C₈)-алкилом, CO(R86), оксо, OH;

R79, R80, R81, R82, R83, R84, R85, R86

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил;

или

R79 и R80, R83 и R84

независимо друг от друга, возможно, образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 5-6-членный цикл, который кроме атома азота может включать еще 0-1 другой гетероатом из группы: NH, N-(C₁-C₆)-алкил, кислород и сера.

9. Соединение по п.1, где

Q обозначает би-, три- или спироциклическую насыщенную циклическую структуру с атомом азота и 0-3 другими гетероатомами, выбранными из группы N, O и S, причем кольца структуры могут быть соединены по типу спиранов, конденсированы или соединены через мостик, и причем кольцевая система может быть замещена одним или несколькими следующими заместителями: F, OH, CF₃, CN, OCF₃, оксо, O-(C₁-C₈)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₆)-алкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-алкинил, CO(R51), (CR52R53)_o-R54, CO(CR52R53)_p-R55;

R51 обозначает H, (C₁-C₈)-алкил;

R52, R53

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил, OH, (C₃-C₈)-циклоалкил, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил;

o, p независимо друг от друга обозначают 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R54, R55

независимо друг от друга обозначают OH, O-(C₁-C₈)-алкил, CON(R56)(R57), N(R58)CO(R59), N(R60)(R61), CO₂(R62), SO₂Me, CN, 3-10-членную циклическую систему с 0-3 гетероатомами, выбранными из группы N, O и S, которая может быть замещена F, Cl, Br, CF₃, (C₁-C₈)-алкилом, O-(C₁-C₈)-алкилом, CO(R63), оксо, OH;

R56, R57, R58, R59, R62, R63

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил;

или

R56 и R57

возможно, образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 5-6-членный цикл, который кроме атома азота может включать еще 0-1 другой гетероатом из группы: NH, N-(C₁-C₆)-алкил, кислород и сера;

R60, R61

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-алкинил, CO(R64), (CR65R66)_q-R67, CO(CR68R69)_r-R70; или R60 и R61 образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 4-10-членную моно-, би- или спироциклическую структуру, которая кроме атома азота содержит 0-3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы N, O и S, и может быть дополнительно замещена одним или несколькими следующими заместителями: F, Cl, Br, CF₃, O-(C₁-C₈)-алкил, (C₁-C₆)-алкил, CO(R71), оксо, OH, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил, гидроксид-(C₁-C₄)-алкил, CON(R72)(R73), N(R74)CO(R75), N(R76)(R77), CO₂(R78), SO₂Me;

R64, R65, R66, R68, R69, R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77, R78

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил;

или

R76 и R77

возможно, образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 5-6-членный цикл, который кроме атома азота может включать еще 0-1 другой гетероатом из группы: NH, N-(C₁-C₆)-алкил, кислород и сера;

q, r независимо друг от друга обозначают 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R67, R70

независимо друг от друга обозначают OH, O-(C₁-C₈)-алкил, CON(R79)(R80), N(R81)CO(R82), N(R83)(R84), CO₂(R85), SO₂Me, CN, 3-10-членную циклическую систему с 0-3 гетероатомами, выбранными из группы N, O и S, которая может быть замещена одним или несколькими следующими заместителями: F, Cl, Br, CF₃, (C₁-C₈)-алкил, O-(C₁-C₈)-алкил, CO(R86), оксо, OH;

R79, R80, R81, R82, R83, R84, R85, R86

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил;

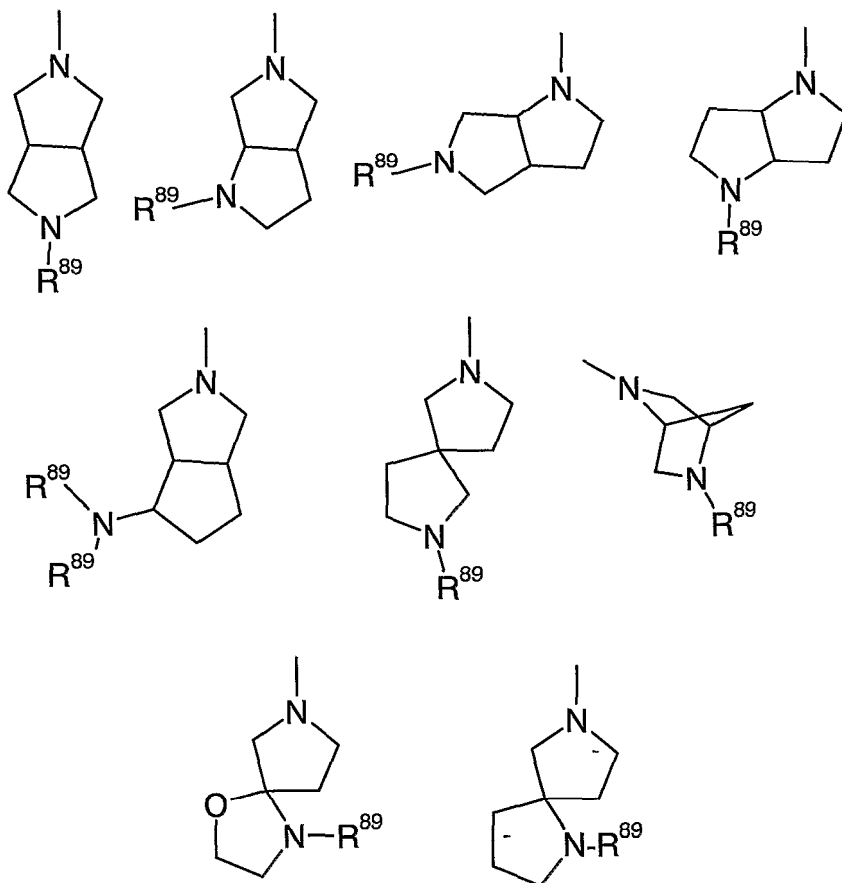
или

R79 и R80, R83 и R84

независимо друг от друга, возможно, образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 5-6-членный цикл, который кроме атома азота может включать еще 0-1 другой гетероатом из группы: NH, N-(C₁-C₆)-алкил, кислород и сера.

10. Соединение по одному из пп.2, 3, 8 и 9, отличающееся тем, что W3 в формуле II и W8 в формуле III, соответственно, обозначают связь.

11. Соединение по п.9, где Q характеризуется следующими значениями:



где R⁸⁹ в группе N-R⁸⁹:

обозначает H, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₆)-алкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-алкинил, CO(R⁵¹), (CR⁵²R⁵³)_o-R⁵⁴, CO(CR⁵²R⁵³)_p-R⁵⁵; предпочтительно H, (C₁-C₆)-алкил; R⁵¹ обозначает H, (C₁-C₈)-алкил;

R⁵², R⁵³

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил, OH, (C₃-C₈)-циклоалкил, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил;

о, р независимо друг от друга обозначают 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R⁵⁴, R⁵⁵

независимо друг от друга обозначают OH, O-(C₁-C₈)-алкил, CON(R⁵⁶)(R⁵⁷), N(R⁵⁸)CO(R⁵⁹), N(R⁶⁰)(R⁶¹), CO₂(R⁶²), SO₂Me, CN, 3-10-членную циклическую систему с 0-3 гетероатомами, выбранными из группы N, O и S, которая может быть замещена одним или несколькими следующими заместителями: F, Cl, Br, CF₃, (C₁-C₈)-алкил, O-(C₁-C₈)-алкил, CO(R⁶³), оксо, OH;

R⁵⁶, R⁵⁷, R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶², R⁶³

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил;

или

R⁵⁶ и R⁵⁷

возможно, образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 5-6-членный цикл, который кроме атома азота может включать еще 0-1 другой гетероатом из группы: NH, N-(C₁-C₆)-алкил, кислород и сера;

R⁶⁰, R⁶¹

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-алкинил, CO(R⁶⁴), (CR⁶⁵R⁶⁶)_q-R⁶⁷, CO(CR⁶⁸R⁶⁹)_r-R⁷⁰; или R⁶⁰ и R⁶¹ образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 4-10-членную моно-, би- или спироциклическую структуру, которая кроме атома азота содержит 0-3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы N, O и S, и дополнительно может быть замещена одним или несколькими следующими заместителями: F, Cl, Br, CF₃, O-(C₁-C₈)-алкил, (C₁-C₆)-алкил, CO(R⁷¹), оксо, OH, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил, гидрокси-(C₁-C₄)-алкил, CON(R⁷²)(R⁷³), N(R⁷⁴)CO(R⁷⁵), N(R⁷⁶)(R⁷⁷), CO₂(R⁷⁸), SO₂Me;

R64, R65, R66, R68, R69, R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77, R78

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил;

или

R76 и R77

возможно, образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 5-6-членный цикл, который кроме атома азота может включать еще 0-1 другой гетероатом из группы: NH, N-(C₁-C₆)-алкил, кислород и сера;

q, r независимо друг от друга обозначают 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R67, R70

независимо друг от друга обозначают OH, O-(C₁-C₈)-алкил, CON(R79)(R80), N(R81)CO(R82), N(R83)(R84), CO₂(R85), SO₂Me, CN, 3-10-членную циклическую систему с 0-3 гетероатомами, выбранными из группы N, O и S, которая может быть замещена одним или несколькими следующими заместителями: F, Cl, Br, CF₃, (C₁-C₈)-алкил, O-(C₁-C₈)-алкил, CO(R86), оксо, OH;

R79, R80, R81, R82, R83, R84, R85, R86

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₈)-алкил;

или

R79 и R80, R83 и R84

независимо друг от друга, возможно, образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 5-6-членный цикл, который кроме атома азота может включать еще 0-1 другой гетероатом из группы: NH, N-(C₁-C₆)-алкил, кислород и сера;

R89 в группе N(R89)₂:

независимо друг от друга обозначают H, (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-алкинил, CO(R64), (CR65R66)_q-R67, CO(CR68R69)_r-R70; или оба остатка R89 образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 4-10-членную моно-, би- или спироциклическую структуру, которая кроме атома азота содержит 0-3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы N, O и S, и дополнительно может быть замещена одним или несколькими следующими заместителями: F, Cl, Br, CF₃, O-(C₁-C₈)-алкил, (C₁-C₆)-алкил, CO(R71), оксо, OH, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил, гидроксид-(C₁-C₄)-алкил, CON(R72)(R73), N(R74)CO(R75), N(R76)(R77), CO₂(R78), SO₂Me; предпочтительно H, (C₁-C₆)-алкил, или оба остатка R89 образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 5-6-членную моноциклическую структуру, которая кроме атома азота содержит еще 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из группы N, O и S, и дополнительно может быть замещена одним или несколькими следующими заместителями: F, Cl, Br, CF₃, O-(C₁-C₈)-алкил, (C₁-C₆)-алкил, CO(R71), оксо, OH, (C₁-C₄)-алкокси-(C₁-C₄)-алкил, гидроксид-(C₁-C₄)-алкил, CON(R72)(R73), N(R74)CO(R75), N(R76)(R77), CO₂(R78), SO₂Me.

12. Соединение по одному из пп.1, 2, 3, 8, 9, 11, отличающееся тем, что X обозначает связь или N(R16), где R16 обозначает H или (C₁-C₈)-алкил.

13. Лекарственное средство, содержащее одно или несколько соединений формулы I по одному или нескольким пп.1-12.

14. Лекарственное средство, содержащее одно или несколько соединений формулы I по одному или нескольким пп.1-12 и одно или несколько биологически активных веществ, оказывающих положительное действие на нарушения обмена веществ или связанные с этим заболевания.

15. Лекарственное средство по п.14, содержащее одно или несколько соединений формулы I по одному или нескольким пп.1-12 и в качестве биологически активного вещества содержащее один или несколько антидиабетиков.

16. Лекарственное средство по п.14, содержащее одно или несколько соединений формулы I по одному или нескольким пп.1-12 и в качестве биологически активного вещества содержащее один или несколько модуляторов липидов.

17. Применение соединения формулы I по одному или нескольким пп.1-12 для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики нарушений обмена веществ и нарушений усвоения глюкозы.

18. Применение по п.17 для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики нарушений, при которых играет роль резистентность к инсулину.

19. Применение по п.17 для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики сахарного диабета и связанных с ним расстройств.

20. Применение по п.17 для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики дислипидемий и их последствий.

21. Применение соединения формулы I по одному или нескольким пп.1-12 для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики состояний, которые связаны с метаболическим синдромом.

22. Применение по п.17 для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики общего ожирения и связанных с ним последствий.

23. Применение соединения формулы I по одному или нескольким пп.1-12 в комбинации с, по меньшей мере, одним другим биологически активным веществом для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики нарушений жирового обмена и нарушений усвоения глюкозы.

24. Применение по п.23 для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики нарушений, при которых играет роль резистентность к инсулину.

25. Способ получения лекарственного средства, содержащего одно или несколько соединений формулы I по одному или нескольким пп.1-12, отличающийся тем, что биологически активное вещество смешивают с фармацевтически приемлемым носителем, и эту смесь переводят в пригодную для использования форму.