РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2005 128 497** (13) **A**

(51) МПК
C07D 487/04 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: **2005128497/04, 29.01.2004**

(30) Приоритет: **13.02.2003 DE 10305885.0**
24.10.2003 DE 10349672.6

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

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу: **13.09.2005**

(86) Заявка PCT:
EP 2004/000769 (29.01.2004)

(87) Публикация PCT:
WO 2004/072076 (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 ДОЙЧЛЕНД ГМБХ (DE)

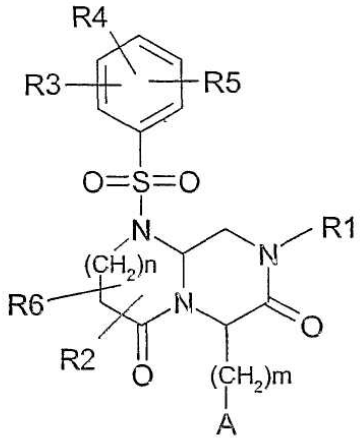
(72) Автор(ы):
ФЛОР Штефани (CH),
ШТЕНГЕЛИН Зигфрид (DE),
ГОССЕЛЬ Маттиас (DE),
КЛАБУНДЕ Томас (DE),
СПУНЭЙМОР Джеймс (US),
САФАР Павел (US),
СМРЧИНА Мартин (US)

(74) Патентный поверенный:
Егорова Галина Борисовна

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ГЕКСАГИДРОПИРАЗИНО (1,2-А) ПИРИМИДИН-4,7-ДИОНА, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Формула изобретения

1. Соединения формулы (I):



I

где A означает 3-12-членный моно-, би- или спиробицикл, который может содержать один или несколько гетероатомов из группы N, O и S, и 3-12-членный цикл может иметь другие заместители, такие как F, Cl, Br, NO_2, CF_3, OCF_3, CN, (C_1-C_6)-алкил, арил, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-(C_1-C_6)-алкил, S-(C_1-C_6)-алкил, N(R15)CO(C_1-C_6)-алкил или COO-(C_1-C_6)-алкил;

RU 2005128497 A

RU 2005128497 A

R11, R12, R13, R14, R15, независимо друг от друга, означают H, (C_1-C_6)-алкил, гетероцикл;

n означает 0, 1;

m означает 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R1 означает R8, (C_1-C_6)-алкилен-R8, (C_2-C_6)-алкенилен-R9, (SO_2)-R8, (SO_2)-(C_1-C_6)-алкилен-R8, (SO_2)-(C_2-C_6)-алкенилен-R9, (C=O)-R8, (C=O)-(C_1-C_6)-алкилен-R8, (C=O)NH-R8, (C=O)-(C_2-C_6)-алкенилен-R9, (C=O)-NH-(C_1-C_6)-алкилен-R8, (C=O)-NH-(C_2-C_6)-алкенилен-R9, COO-R8, COO-(C_1-C_6)-алкилен-R8, COO-(C_2-C_6)-алкенилен-R9, алкинилен-R9, ((C_1-C_4)-алкил)-гетероцикл, причем алкиленовые группы могут быть замещены фтором;

R8, R9, независимо друг от друга, означают H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, арил, гетероцикл, (C_3-C_8)-циклоалкил, причем циклы или циклические системы могут быть вплоть до трехкратно замещены с помощью F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-алкила, (C_1-C_6)-алкила, NH_2, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-алкила, $CONH_2$;

R2 означает H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-алкил, O-(C_1-C_4)-алкокси-(C_1-C_4)-алкил, S-(C_1-C_6)-алкил, (C_1-C_6)-алкил, (C_2-C_6)-алкенил, (C_3-C_8)-циклоалкил, O-(C_3-C_8)-циклоалкил, (C_3-C_8)-циклоалкенил, O-(C_3-C_8)-циклоалкенил, (C_2-C_6)-алкинил, арил, O-арил, (C_1-C_8)-алкиленарил, O-(C_1-C8)-алкиленарил, S-арил, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), (C_1-C_6)-алкил-N(R13)(R14), COOH, COO-(C_1-C_6)-алкил, COO-(C_1-C_6)-алкенил, CO-N((C_1-C_6)-алкил)$_2$, гетероцикл, причем гетероцикл может быть связан не через атом азота;

R3, R4, R5, независимо друг от друга, означают H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-алкил, O-(C_1-C_4)-алкокси-(C_1-C_4)-алкил, S-(C_1-C_6)-алкил, (C_1-C_6)-алкил, (C_2-C_6)-алкенил, (C_3-C_8)-циклоалкил, O-(C_3-C_8)-циклоалкил, (C_3-C_8)-циклоалкенил, O-(C_3-C_8)-циклоалкенил, (C_2-C_6)-алкинил, арил, O-арил, (C_1-C_8)-алкиленарил, O-(C_1-C_8)-алкиленарил, S-арил, N-((C_1-C_6)-алкил)$_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-алкил, CO-N((C_1-C_6)-алкил)$_2$;

R6 означает H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-алкил, O-(C_1-C_4)-алкокси-(C_1-C_4)-алкил, S-(C_1-C_6)-алкил, (C_1-C_6)-алкил, (C_2-C_6)-алкенил, (C_3-C_8)-циклоалкил, O-(C_3-C_8)-циклоалкил, (C_3-C_8)-циклоалкенил, O-(C_3-C_8)-циклоалкенил, (C_2-C_6)-алкинил, (C_0-C_8)-алкиленарил, O-(C_0-C_8)-алкиленарил, S-арил, N-((C_1-C_6)-алкил)$_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-алкил, CO-N((C_1-C_6)-алкил)$_2$;

а также их физиологически приемлемые соли.

2. Соединения формулы (I) по п.1, отличающиеся тем, что

A означает 3-12-членный моно-, би- или спиробицикл, который может содержать один или несколько гетероатомов из группы, N, O и S, и 3-12-членный цикл может иметь другие заместители, такие как F, Cl, Br, NO_2, CF_3, OCF_3, CN, (C_1-C_6)-алкил, арил, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-(C_1-C_6)-алкил, S-(C_1-C_6)-алкил, N(R15)CO(C_1-C_6)-алкил или COO-(C_1-C_6)-алкил;

R11, R12, R13, R14, R15, независимо друг от друга, означают H, (C_1-C_6)-алкил, гетероцикл;

m означает 1;

n означает 0, 1;

R1 означает R8, (C_1-C_6)-алкилен-R8, (C_2-C_6)-алкенилен-R9, (SO_2)-R8, (SO_2)-(C_1-C_6)-алкилен-R8, (SO_2)-(C_2-C_6)-алкенилен-R9, (C=O)-R8, (C=O)-(C_1-C_6)-алкилен-R8, (C=O)NH-R8, (C=O)-(C_2-C_6)-алкенилен-R9, (C=O)-NH-(C_1-C_6)-алкилен-R8, (C=O)-NH-(C_2-C_6)-алкенилен-R9, COO-R8, COO-(C_1-C_6)-алкилен-R8, COO-(C_2-C_6)-алкенилен-R9, алкинилен-R9, ((C_1-C_4)-алкил)-гетероцикл;

R8, R9, независимо друг от друга, означают H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, арил, гетероцикл, (C_3-C_8)-циклоалкил, причем циклы или циклические системы могут быть вплоть до трехкратно замещены с помощью F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-алкила, (C_1-C_6)-алкила, NH_2, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-алкила, $CONH_2$;

R2 означает H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-алкил, O-(C_1-C_4)-алкокси-

RU 2005128497 A

RU 2005128497 A

$(C_1$-$C_4)$-алкил, S-$(C_1$-$C_6)$-алкил, $(C_1$-$C_6)$-алкил, $(C_2$-$C_6)$-алкенил, $(C_3$-$C_8)$-циклоалкил, O-$(C_3$-$C_8)$-циклоалкил, $(C_3$-$C_8)$-циклоалкенил, O-$(C_3$-$C_8)$-циклоалкенил, $(C_2$-$C_6)$-алкинил, арил, O-арил, $(C_1$-$C_8)$-алкиленарил, O-$(C_1$-$C_8)$-алкиленарил, S-арил, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), $(C_1$-$C_6)$-алкил-N(R13)(R14), COOH, COO-$(C_1$-$C_6)$-алкил, COO-$(C_2$-$C_6)$-алкенил, CO-N$((C_1$-$C_6)$-алкил$)_2$, гетероцикл, причем гетероцикл может быть связан не через атом азота;

R3, R4, R5, независимо друг от друга, означают H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-$(C_1$-$C_6)$-алкил, O-$(C_1$-$C_4)$-алкокси-$(C_1$-$C_4)$-алкил, S-$(C_1$-$C_6)$-алкил, $(C_1$-$C_6)$-алкил, $(C_2$-$C_6)$-алкенил, $(C_3$-$C_8)$-циклоалкил, O-$(C_3$-$C_8)$-циклоалкил, $(C_3$-$C_8)$-циклоалкенил, O-$(C_3$-$C_8)$-циклоалкенил, $(C_2$-$C_6)$-алкинил, арил, O-арил, $(C_0$-$C_8)$-алкиленарил, O-$(C_0$-$C_8)$-алкиленарил, S-арил, N-$((C_1$-$C_6)$-алкил$)_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-$(C_1$-$C_6)$-алкил, CO-N$((C_1$-$C_6)$-алкил$)_2$;

R6 означает H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-$(C_1$-$C_6)$-алкил, O-$(C_1$-$C_4)$-алкокси-$(C_1$-$C_4)$-алкил, S-$(C_1$-$C_6)$-алкил, $(C_1$-$C_6)$-алкил, $(C_2$-$C_6)$-алкенил, $(C_3$-$C_8)$-циклоалкил, O-$(C_3$-$C_8)$-циклоалкил, $(C_3$-$C_8)$-циклоалкенил, O-$(C_3$-$C_8)$-циклоалкенил, $(C_2$-$C_6)$-алкинил, арил, O-арил, $(C_1$-$C_8)$-алкиленарил, O-$(C_1$-$C_8)$-алкиленарил, S-арил, N-$((C_1$-$C_6)$-алкил$)_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-$(C_1$-$C_6)$-алкил, CO-N$((C_1$-$C_6)$-алкил$)_2$;

а также их физиологически приемлемые соли.

3. Соединения формулы (I) по п. 1 или 2, отличающиеся тем, что

A означает арил, причем арильный цикл может быть замещен с помощью F, Cl, Br, NO_2, CF_3, OCF_3, CN, $(C_1$-$C_6)$-алкила, арила, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-$(C_1$-$C_6)$-алкила, S-$(C_1$-$C_6)$-алкила, N(R15)CO$(C_1$-$C_6)$-алкила или COO-$(C_1$-$C_6)$-алкила;

R11, R12, R13, R14, R15, независимо друг от друга, означают H, $(C_1$-$C_6)$-алкил;

m означает 1;

R1 означает $(C_1$-$C_6)$-алкилен-R8, $(C_2$-$C_6)$-алкенилен-R9;

R8, R9, независимо друг от друга, означают H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, арил, гетероцикл, $(C_3$-$C_8)$-циклоалкил, причем циклы или циклические системы могут быть вплоть до трехкратно замещены с помощью F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-$(C_1$-$C_6)$-алкила, $(C_1$-$C_6)$-алкила, NH_2, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), SO_2-CH_3, COOH, COO-$(C_1$-$C_6)$-алкила, $CONH_2$;

R2 означает H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, CN, OCF_3, O-$(C_1$-$C_6)$-алкил, $(C_1$-$C_6)$-алкил, COO-$(C_2$-$C_6)$алкенил, N(R13)(R14), $(C_1$-$C_6)$-алкил-N(R13)(R14);

R3 означает H;

R4, R5, независимо друг от друга, означают H, F, Cl, Br, OH, CF_3, OCF_3, O-$(C_1$-$C_6)$-алкил, $(C_1$-$C_6)$-алкил;

R6 означает H;

а также их физиологически приемлемые соли.

4. Соединения по п.1, отличающиеся тем, что

A означает арил, причем арильный цикл может быть замещен с помощью F, Cl, Br, NO_2, CF_3, OCF_3, CN, $(C_1$-$C_6)$-алкила, арила, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-$(C_1$-$C_6)$-алкила, S-$(C_1$-$C_6)$-алкила, N(R15)CO$(C_1$-$C_6)$-алкила или COO-$(C_1$-$C_6)$-алкила;

R11, R12, R13, R14, R15, независимо друг от друга, означают H, $(C_1$-$C_6)$-алкил;

m означает 1;

n означает 0, 1;

R1 означает $(C_1$-$C_6)$-алкил, $(C_2$-$C_6)$-алкенил;

R2 означает H, OH, $(C_1$-$C_6)$-алкил, COO-$(C_2$-$C_6)$алкенил, $(C_1$-$C_6)$-алкил-N(R13)(R14);

R3 означает H;

R4 означает F, Cl, Br, OH, CF_3, OCF_3, O-$(C_1$-$C_6)$-алкил, $(C_1$-$C_6)$-алкил;

R5 означает H, F, Cl, Br, OH, CF_3, OCF_3, O-$(C_1$-$C_6)$-алкил, $(C_1$-$C_6)$-алкил;

R6 означает H;

а также их физиологически приемлемые соли.

5. Соединения по п.1, для применения в качестве лекарственных средств.

6. Лекарственное средство, содержащее одно или несколько соединений по одному или нескольким пп. 1-4.

RU 2005128497 A

RU 2005128497 A

7. Лекарственное средство по п.6, отличающееся тем, что дополнительно содержит одно или несколько активных веществ, подавляющих аппетит.

8. Лекарственное средство по п.6, отличающееся тем, что дополнительно содержит один или несколько статинов.

9. Лекарственное средство по п. 6, отличающееся тем, что в качестве дополнительного активного вещества оно содержит одно или несколько антидиабетических средств, гипогликемических активных веществ, ингибиторов HMGCoA-редуктазы, ингибиторов резорбции холестерина, агонистов PPAR-гамма, агонистов PPAR-альфа, агонистов PPAR-альфа/гамма, фибратов, ингибиторов MTP, ингибиторов резорбции желчной кислоты, ингибиторов CETP, полимерных адсорберов желчной кислоты, активаторов рецептора LDL, ингибиторов ACAT, антиоксидантов, ингибиторов липопротеинлипазы, ингибиторов АТФ-цитрат-лиазы, ингибиторов скваленсинтетазы, антагонистов липопротеина(а), ингибиторов липазы, инсулинов, сульфонилмочевин, бигуанидов, меглитинидов, тиазолидиндионов, ингибиторов α-глюкозидазы, воздействующих на АТФ-зависимый калиевый канал бета-клеток биологически активных веществ, агонистов CARt, агонистов NPY, агонистов MC4, агонистов орексина, агонистов H3, агонистов фактора некроза опухоли, агонистов CRF, антагонистов CRF BP, агонистов урокортина, агонистов β3, агонистов MSH (меланоцитстимулирующий гормон), агонистов ССК, ингибиторов повторной резорбции серотонина, смешанных серотонин- и норадренергических соединений, агонистов 5HT, агонистов бомбезина, антагонистов галанина, гормонов роста, высвобождающих гормон роста соединений, агонистов TRH, 2- или 3-модуляторов разрывающих связь протеинов, агонистов лептина, агонистов DA (бромкриптин, допрексин), ингибиторов липазы/амилазы, модуляторов PPAR, модуляторов RXR или агонистов TR-β или амфетаминов.

10. Комбинация соединения по одному или нескольким пп. 1-4 по меньшей мере с одним дополнительным, подавляющим аппетит активным веществом для применения в качестве лекарственного средства для профилактики или лечения ожирения.

11. Комбинация по п.10 в качестве лекарственного средства для профилактики или лечения диабета типа II.

12. Способ получения лекарственного средства, содержащего одно или несколько соединений по одному или нескольким пп. 1-4, отличающийся тем, что активное вещество смешивают с фармацевтически пригодным носителем и эту смесь переводят в пригодную для введения форму.

13. Применение соединений по одному или нескольким пп. 1-4 для получения лекарственного средства для снижения массы у млекопитающих.

14. Применение по п.13 для получения лекарственного средства для профилактики или лечения ожирения.

15. Применение по п.13 для получения лекарственного средства для профилактики или лечения диабета типа II.

16. Применение по п.13 для получения лекарственного средства для профилактики или лечения метаболического синдрома.

17. Применение соединений по одному или нескольким пп. 1-4 для получения лекарственного средства для лечения женских и мужских сексуальных расстройств.

RU 2005128497 A

RU 2005128497 A