



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2006110738/04, 03.09.2004

(30) Конвенционный приоритет:
05.09.2003 СН 1526/03

(43) Дата публикации заявки: 10.12.2007 Бюл. № 34

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
05.04.2006(86) Заявка РСТ:
СН 2004/000556 (03.09.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/023781 (17.03.2005)

Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
И.А.Веселицкой, рег. № 11

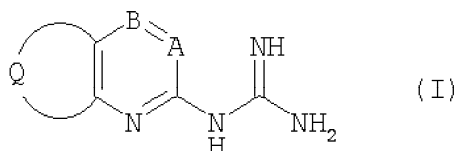
(71) Заявитель(и):
АКТЕЛИОН ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД. (СН)

(72) Автор(ы):
ФЕХЕР Аня (DE),
ФРЕТЦ Хайнц (СН),
ХИЛЬПЕРТ Курт (СН),
БРОЙ Фолькер (DE),
ГИЛЛЕР Томас (СН),
ВАЛЬДЕНЕР Оливье (СН)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ГУАНИДИНА

(57) Формула изобретения

1. Производные гуанидина общей формулы



в которой А обозначает СН или N,

В обозначает N или замещенный остатком R₁ C-атом,

Q обозначает цепь из 3-6 необязательно замещенных C-атомов, один или несколько из которых могут быть заменены на -N(R')-, -O- или -S(O)_m, при этом при наличии нескольких таких атомов или групп они могут быть идентичными или различными,

R₁, R' обозначают водород или заместитель и

m обозначает 0, 1 или 2,

фармацевтически применимые кислотно-аддитивные соли основных соединений формулы I, фармацевтически применимые соли содержащих кислотные группы соединений формулы I с основаниями, фармацевтически применимые сложные эфиры содержащих гидрокси- или карбоксигруппы соединений формулы I, а также их гидраты или сольваты.

2. Соединения по п.1, в которых цепь Q совместно с пиримидиновым кольцом образует хиназолиновый, циклопентапиримидиновый, циклогептапиримидиновый, пиридопиримидиновый, пиранопиримидиновый, тиопиранопиримидиновый, пиримидоазепиновый или циклооктапиримидиновый скелет, который содержит только три

двойных связи пиримидинового фрагмента.

3. Соединения по п.1, в которых цепь Q совместно с пиридиновым кольцом образует пириндиновый, хинолиновый, циклогептапиридиновый, циклооктапиридиновый, пирролопиридиновый, нафтиридиновый, пиридоазепиновый, фуropyридиновый, пиранопиридиновый, тиенопиридиновый или тиопиранопиридиновый скелет, который содержит только три двойных связи пиридинового фрагмента.

4. Соединения по п.1, в которых цепь Q совместно с пиразиновым кольцом образует цикlopентапиразиновый, пирролопиразиновый, фуropyразиновый, тиенопиразиновый, хиноксалиновый, пиридопиразиновый, пиранопиразиновый, тиадиазанафталиновый, циклогептапиразиновый, триазабензоциклогептеновый, оксадиазабензоциклогептеновый или тиадиазабензоциклогептеновый скелет, который содержит только три двойных связи пиразинового фрагмента.

5. Соединения по п.1, в которых цепь Q совместно с триазиновым кольцом образует дигидроциклопента triазиновый, тетрагидробензотриазиновый, тетрагидроциклогепта triазиновый, дигидропирролотриазиновый или тетрагидропиридотриазиновый скелет, который содержит только три двойных связи триазинового фрагмента.

6. Соединения по п.2, в которых цепь Q совместно с пиримидиновым кольцом образует 6,7-дигидро-5H-циклопентапиримидиновый, 5,6,7,8-тетрагидрохиназолиновый, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогептапиримидиновый, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклооктапиримидиновый, 6,7-дигидро-5H-пирролопиримидиновый или 5,6,7,8-тетрагидропиридопиримидиновый скелет.

7. Соединения по п.3, в которых цепь Q совместно с пиридиновым кольцом образует 6,7-дигидро-5H-[1]пириндиновый, 5,6,7,8-тетрагидрохинолиновый, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[b]пиридиновый, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[b]пиридиновый, дигидропирролопиридиновый, дигидрофуropyридиновый, дигидротиенопиридиновый или 1,2,3,4-тетрагидронафтиридиновый скелет.

8. Соединения по п.4, в которых цепь Q совместно с пиразиновым кольцом образует 6,7-дигидро-5H-циклопентапиразиновый, 5,6,7,8-тетрагидрохиноксалиновый, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогептапиразиновый, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклооктапиразиновый, 6,7-дигидро-5H-пирролопиразиновый или 5,6,7,8-тетрагидропиридопиразиновый скелет.

9. Соединения по п.5, в которых цепь Q совместно с триазиновым кольцом образует 6,7-дигидро-5H-циклопента[1,2,4] triазиновый, 5,6,7,8-тетрагидробензо[1,2,4] triазиновый, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[1,2,4] triазиновый, 5,6,7,8,9,10-гексагидро-1,2,4-триазабензоциклооктеновый, 6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-е][1,2,4] triазиновый, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-е][1,2,4] triазиновый или 5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-е] [1,2,4] triазиновый скелет.

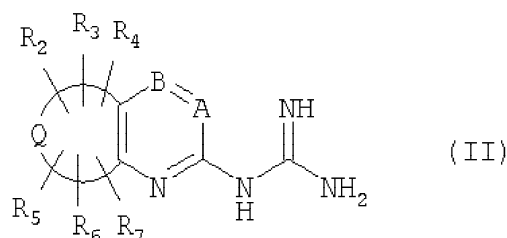
10. Соединения по одному из пп.1-3, 6, 7, в которых В обозначает замещенный остатком R₁ С-атом.

11. Соединения по п.10, в которых R₁ обозначает водород, низшую алкильную группу, низшую галоалкильную группу, (низш.)алкиламиногруппу, (низш.)пиклоалкиламиногруппу, низшую алкоксигруппу, низшую галоалкоксигруппу или (низш.)алкилтиогруппу.

12. Соединения по п.11, в которых R₁ обозначает метил, этил, трифторметил, метиламиногруппу, этиламиногруппу, изопропиламиногруппу, циклопропиламиногруппу, метоксигруппу, этоксигруппу, трифторметоксигруппу, метилсульфанил или этилсульфанил.

13. Соединения по одному из пп.1-9, в которых в цепи Q один из С-атомов несет один или два идентичных или различных заместителя либо несколько С-атомов из всего их количества несут по одному или по два идентичных или различных заместителя.

14. Соединения по одному из пп.1-9 общей формулы

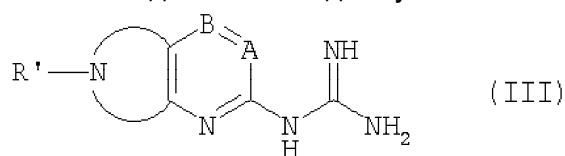


в которой R_2 - R_7 обозначают водород, алкил, алканоил, алкенил, алкоксигруппу, алкоксиалкил, алкоксиалканоил, алкоксиалкилкарбамоил, алкоксиалкилтиокарбамоил, алкоксикарбонил, алкоксикарбонилалкил, алкоксикарбонилалканоил, алкиламидогруппу, алкиламинокарбонил, алкилариламиногруппу, алкилкарбамоил, алкилтиокарбамоил, алкилкарбонил, алкилкарбонилкоксигруппу, алкилендиоксигруппу, алкилсульфинил, алкилсульфинилалкил, алкилсульфонил, алкилсульфонилалкил, алкилтиогруппу, алкилсульфонамидогруппу, алкилтиоалкил, алкинил, аминогруппу, аминалкил, аминалканонил, аминацил, алкиламиногруппу, алкиламиналалкил, алкиламиналканонил, аминакарбонил, аминакарбонилалкил, аминакарбонилалканоил, алкиламинокарбониламиногруппу, алкоксикарбониламиногруппу, арил, арилалкенил, арилалкилоксигруппу, арилалкил, арилалкиламидогруппу, арилалканонил, ариламидогруппу, ариламиногруппу, ариламиноксикарбонил, арилкарбамоил, арилтиокарбамоил, арилоксигруппу, арилоксиалкил, арилоксиалканоил, арилоксиалкиламиногруппу, арилоксиалкилкарбамоил, арилоксиалкилтиокарбамоил, арилоксикарбонил, арилоксикарбонилалкил, арилоксикарбонилалканоил, арилоксикарбонилалкиламиногруппу, арилоксикарбонилалкилкарбамоил, арилоксикарбонилалкилтиокарбамоил, арилсульфинил, арилсульфинилалкил, арилсульфонил, арилсульфонилалкил, арилсульфонилалканоил, арилсульфонамидогруппу, арилтиогруппу, арилтиоалкил, арилтиоалканоил, карбоксигруппу, карбоксил, карбоксиалкил, карбоксиалкиламидогруппу, цианогруппу, цианоалкил, цианоалкиламидогруппу, цианоалканоил, циклоалкил, циклоалкиламидогруппу, циклоалканоил, циклоалкиламиногруппу, циклоалкиламинокарбонил, циклоалкилоксикарбонил, циклоалкилоксикарбонилалкил, циклоалкилоксикарбонилалкиламидогруппу, циклоалкилоксикарбонилалканоил, диалкиламинокарбонил, диалкиламиноалкил, диалкиламиноалкиламидогруппу, диалкиламиноалканоил, диариламиногруппу, формил, формилалкил, галоген, галоалкоксигруппу, галоалкил, галоалкиламидогруппу, галоалканоил, галоалкиламиногруппу, гетероариламиногруппу, гетероариламидогруппу, гетероциклилалкиламидогруппу, гетероариламинокарбонил, гетероарилоксикарбонилалкил, гетероарилоксикарбонилалкиламидогруппу, гетероарилоксикарбонилалканоил, гетероциклил, гетероциклиламиногруппу, гетероциклиламидогруппу, гетероциклилалкил, гетероциклилалканоил, гетероциклилалкиламиногруппу, гетероциклилалкиламидогруппу, гетероариалалкил, гетероариалалканоил, гетероариалалкиламиногруппу, гетероариалалкиламидогруппу, гетероциклилалкиламинокарбонил, гетероциклилалкоксикарбонилалкил, гетероциклилалкоксикарбонилалканоил, гетероциклилалкоксикарбонилалкиламиногруппу, гетероциклилалкоксикарбонилалкиламидогруппу, гидроксигруппу, гидроксилалкил, гидроксилалканоил, меркаптогруппу или нитрогруппу.

15. Соединения по п.14, в которых R_2 обозначает метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, 1,1-диметилпропил или фенил.

16. Соединения по п.15, в которых R_3 - R_7 , когда они имеют отличное от водорода значение, представляют собой метил или иной низший алкильный остаток.

17. Соединения по одному из пп.1-9 общей формулы



в которой R' обозначает алкил, алканоил, алкенил, алкинил, алкоксикарбонилалкил,

алкоксикарбониламиноалканоил, алкилкарбамоил, алкоксикарбонилалкилкарбамоил, алкоксикарбонилалкилтиокарбамоил, алкилтиокарбамоил, одно- либо двузамещенный аминокананоил, арил, арилалкил, арилалкоксикарбонил, арилалканоил, арилкарбамоил, алкоксиалканоил, алкилсульфонил, арилтиокарбамоил, арилоксикарбонилалкил, арилоксикарбонилалканоил, арилоксикарбонилалкилкарбамоил, арилоксикарбонилалкилтиокарбамоил, арилсульфонил, циклоалкил, циклоалканоил, циклоалкилкарбамоил, циклоалкилтиокарбамоил, циклоалкилкарбонил, циклоалкилоксикарбонилалкил, циклоалкилоксикарбонилалканоил, циклоалкилоксикарбонилалкилкарбамоил, циклоалкилоксикарбонилалкилтиокарбамоил, гетероарилалкил, гетероциклилалкил, гетероциклилалкоксикарбонилалкил, гетероциклилалкоксикарбонилалканоил, гетероциклилалкоксикарбонилалкилкарбамоил, гетероциклилалкоксикарбонилалкилтиокарбамоил, гетероарилоксикарбонилалкил, гетероарилоксикарбонилалкилкарбамоил или гетероарилоксикарбонилалкилтиокарбамоил.

18. Соединения по п.17, в которых R' обозначает метил, этил, пропил, гексил, 2,2-диметилпропионил, циклопропилметил, 2-циклогексилэтил, пропинил, этилоксикарбонилэтил, бензил, н-бутилоксикарбонил, трет-бутилоксикарбонил, бензилоксикарбонил, 3-метилбутирил, пентаноил, фенилацетил, 2-пропилпентаноил, циклопропанкарбонил, изобутирил, бут-3-еноил, 2-метоксиацетил, пропан-2-сульфонил, бутан-1-сульфонил, метансульфонил, трет-бутилоксикарбониламинопропионил или 4-диметиламинобутирил.

19. Рац-N-(4-метил-6-пропил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)гуанидин, рац-N-(6-изопропил-4-метил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)гуанидин, рац-N-(4-метил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)гуанидин, рац-N-(4,5-диметил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)гуанидин и рац-N-(6-трет-бутил-4-метил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)гуанидин.

20. Рац-N-(4-метил-8-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)гуанидин, рац-N-(4-метил-6-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)гуанидин, рац-N-[6-(1,1-диметилпропил)-4-метил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил]гуанидин, рац-N-(8-трет-бутил-4-метил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)гуанидин, рац-N-(4,6-диметил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)гуанидин, рац-N-(4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогептапиримидин-2-ил)гуанидин, рац-N-(4-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидроциклооктапиримидин-2-ил)гуанидин и рац-N-(8-втор-бутил-4-метил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)гуанидин.

21. Рац-N-(4,8-диметил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)гуанидин, рац-N-(8-аллил-4-метил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)гуанидин, рац-N-{6-изопропил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)гуанидин, рац-N-(6-трет-бутил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)гуанидин, рац-N-(4-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопентапиримидин-2-ил)гуанидин, рац-N-(6-пропил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)гуанидин, рац-N-(8-циклогекс-1-енил-4-метил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)гуанидин и рац-N-трет-бутил-А-трифторметил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)гуанидин.

22. Рац-N-(6-фенил-4-трифторметил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)гуанидин, рац-N-[8-(2-цианоэтил)-4-метил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил]гуанидин, рац-N-(6-изопропил-4-трифторметил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)гуанидин, трет-бутиловый эфир рац-N-2-гуанидино-4-метил-7,8-дигидро-5Н-пиридо[4,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты, рац-N-(5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)гуанидин, рац-N-(6-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)гуанидин, рац-N-(5,6,7,8-тетрагидрохиноксалин-2-ил)гуанидин, рац-N-(6-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохиноксалин-2-ил)гуанидин, рац-N-(7-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохиноксалин-2-ил)гуанидин, рац-N-6,7,8-тетрагидробензо[1,2,4]триазин-3-ил)гуанидин, рац-N-(7-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[1,2,4]триазин-3-ил)гуанидин и Н-(6-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[1,2,4]триазин-3-ил)гуанидин.

23. Соединения по одному из пп.1-9 для применения в качестве терапевтических действующих веществ.

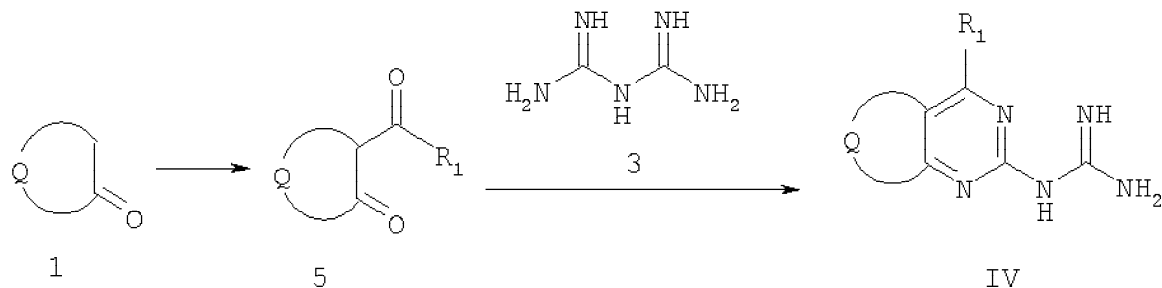
24. Лекарственное средство, содержащее соединение по одному из пп.1-22 и инертный носитель.

25. Применение соединений по одному из пп.1-22 в качестве антагонистов рецептора нейропептида FF для обезболивающего лечения и лечения гипералгезии, для лечения

абстинентных явлений при алкогольной зависимости, зависимости от психофармакологических средств и никотиновой зависимости и для предупреждения развития или устранения таких зависимостей, для регуляции высвобождения инсулина, усвоения пищи, функций памяти, кровяного давления, баланса электролитов и энергетического баланса и для лечения недержания мочи, соответственно для приготовления соответствующих лекарственных средств.

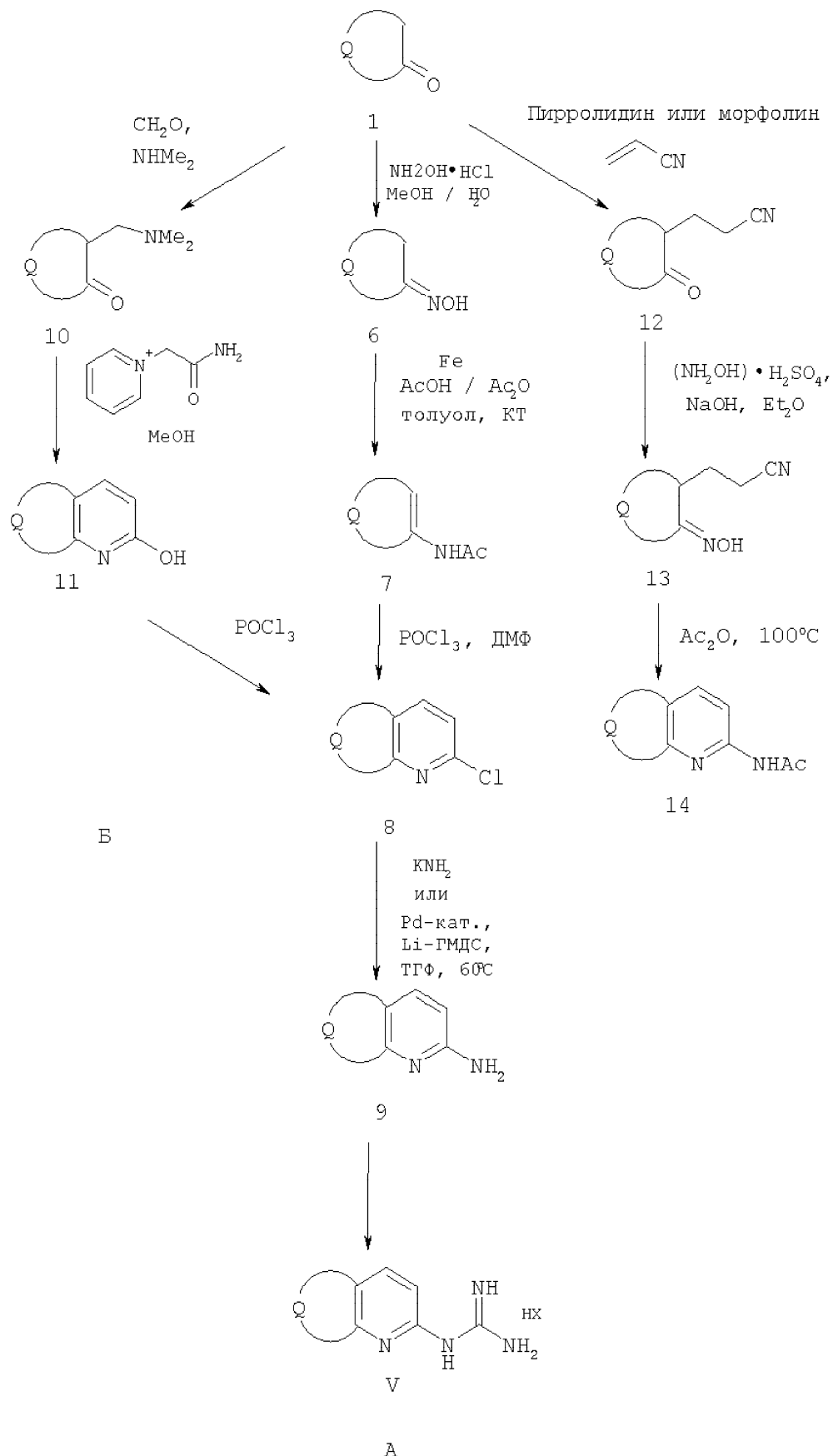
26. Способ получения соединений по одному из пп.1-22, отличающийся тем, что

а) соединение приведенной ниже формулы 1, в котором возможно присутствующий(-ие) в цепи Q атом(-ы) азота защищен(-ы) или замещен(-ы) остатком R',



ацилируют или формируют в α-положении по отношению к карбонильной группе и полученное соединение приведенной выше формулы 5 подвергают циклоконденсации с бисгуанидином приведенной выше формулы 3 с получением соединения приведенной выше формулы IV, либо

б) соединение формулы 1, в котором возможно присутствующий(-ие) в цепи Q атом(-ы) азота защищен(-ы) или замещен(-ы) остатком R',



переводят через

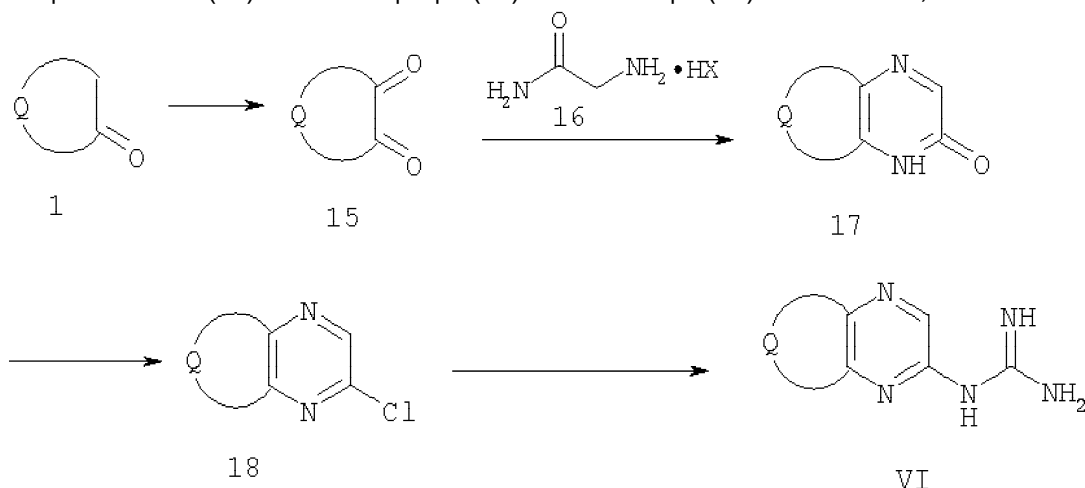
А) соединения приведенных выше формул 6-8, либо

Б) соединения приведенных выше формул 10 и 11, либо

В) соединения приведенных выше формул 12-14, в соединение приведенной выше формулы 9, которое переводят с помощью цианамид в присутствии кислоты в соединение приведенной выше формулы V, либо

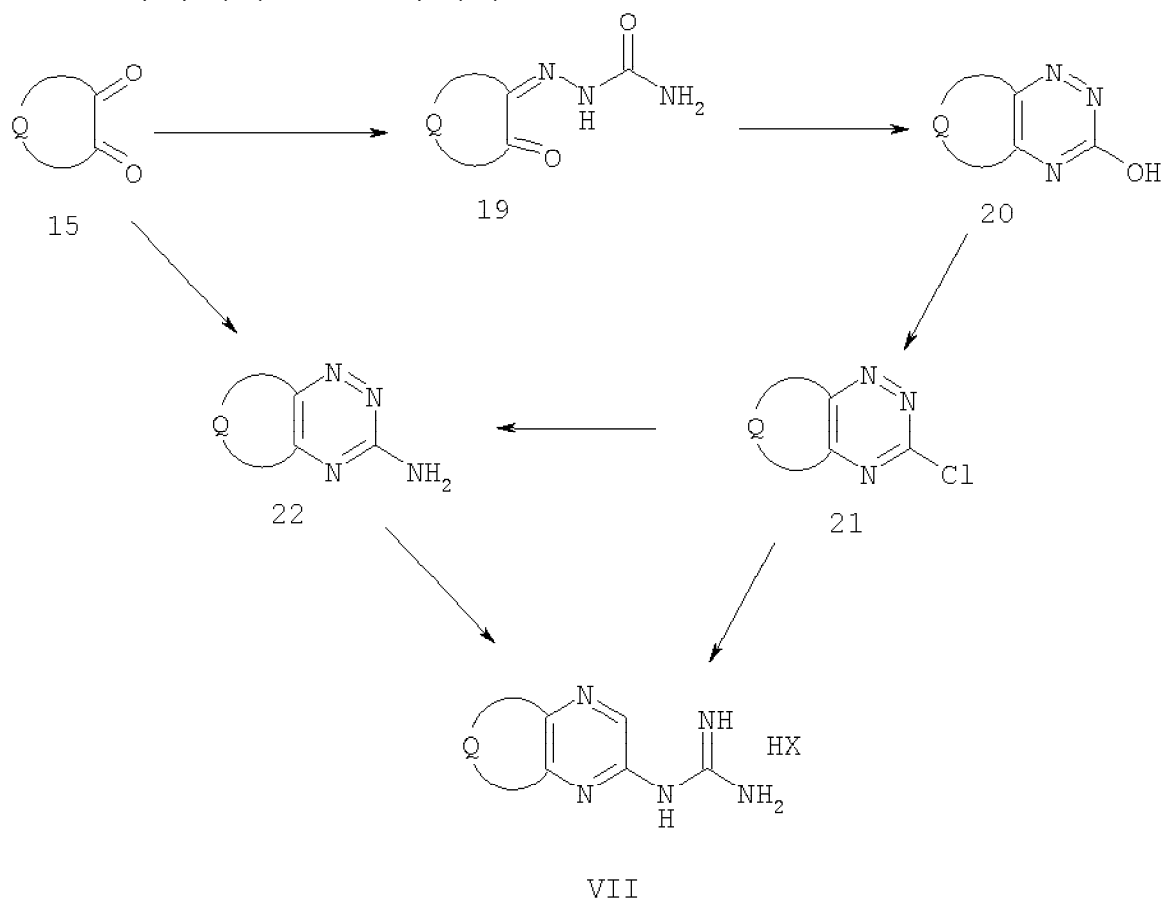
в) соединение формулы 1, в котором возможно присутствующий(-ие) в

цепи Q атом(-ы) азота защищен(-ы) или замещен(-ы) остатком R',



переводят в соответствующий дикетон приведенной выше формулы 15, который подвергают в присутствии основания взаимодействию с глицинамидом приведенной выше формулы 16, после чего полученное соединение приведенной выше формулы 17 галогенируют с получением соответствующего хлорзамещенного соединения приведенной выше формулы 18, которое затем переводят с помощью гуанидина в присутствии основания в соединение приведенной выше формулы VI, либо

г) соединение формулы 15, в которой возможно присутствующий(-ие) в цепи Q атом(-ы) азота защищен(-ы) или замещен(-ы) остатком R',



А) переводят с помощью семикарбазида в соединение приведенной выше формулы 19, которое затем циклизуют в присутствии основания до соединения приведенной выше формулы 20, которое галогенируют с получением соответствующего хлорзамещенного соединения приведенной выше формулы 21, которое после этого переводят

Аа) с помощью гуанидина в присутствии основания или

Аб) путем перевода в соединение приведенной выше формулы 22 с помощью амида калия или с помощью аммиака с последующим взаимодействием полученного соединения приведенной выше формулы 22 с цианамидом

в соединение приведенной выше формулы VII или

Б) переводят с помощью аминогуанидина в соединение приведенной выше формулы 22, которое затем переводят с помощью цианамида в соединение приведенной выше формулы VII,

и затем от полученного соединения при необходимости отщепляют защитную(-ые) группу(-ы) у возможно присутствующего(-их) атома(-ов) азота, этот(-и) атом(-ы) азота при необходимости соответственно замещают заместителем с отщепляемым остатком R' и полученное основное соединение при необходимости переводят в фармацевтически применимую кислотно-аддитивную соль, соответственно полученное, содержащее кислотную группу соединение при необходимости переводят в фармацевтически применимую соль с основанием, соответственно полученное, содержащее гидрокси- или карбоксигруппы соединение при необходимости переводят в фармацевтически применимый эфир, а также полученный продукт при необходимости переводят в гидрат или сольват.

RU 2006110738 A

RU 2006110738 A