



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**(21), (22) Заявка: **2006117639/15**, **22.10.2004**(30) Конвенционный приоритет:
24.10.2003 EP 03103961.3(43) Дата публикации заявки: **10.12.2007 Бюл. № 34**(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
24.05.2006(86) Заявка РСТ:
EP 2004/052618 (22.10.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/039566 (06.05.2005)

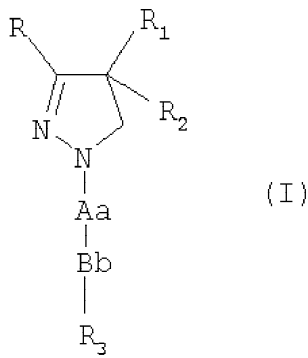
Адрес для переписки:
**101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
И.А.Веселицкой, рег. № 11**

(71) Заявитель(и):
ЗОЛЬВАЙ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ГМБХ (DE)(72) Автор(ы):
**АНТЕЛЬ Йохен (DE),
КРАЗЕ Хайнц Гюнтер (DE),
ГРЕГОРИ Петер-Колин (DE),
ВУРЛЬ Михаэль (DE),
ВАЛЬДЕКК Харальд (DE),
ЛАНГЕ Йосефус-Хубертус-Мария (NL),
КРУСЕ Корнелис Геррит (NL)**(54) **КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ С ПРИВЛЕЧЕНИЕМ ПРОИЗВОДНЫХ 4, 5-ДИГИДРО-1Н-ПИРАЗОЛА, ОБЛАДАЮЩИХ АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ ПО ОТНОШЕНИЮ К СВ1, И ИНГИБИТОРОВ ЛИПАЗЫ**

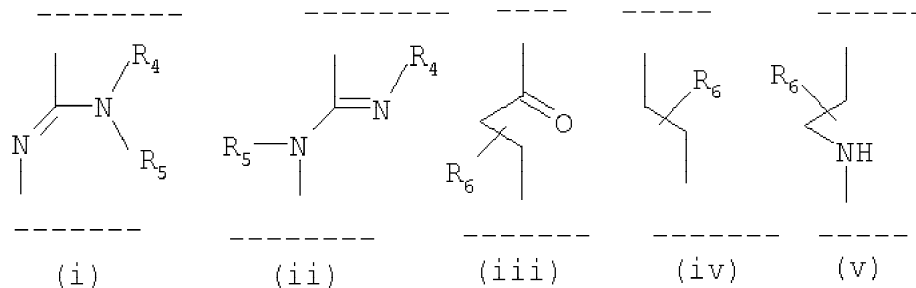
(57) Формула изобретения

1. Применение соединения, являющегося антагонистом рецептора СВ₁, предпочтительно производного 4,5-дигидро-1Н-пиразола, которое является активным и селективным антагонистом каннабиноидного рецептора СВ₁, или его пролекарства, таутомера или соли, в комбинации по меньшей мере с одним ингибирующим липазу соединением для приготовления лекарственных средств, предназначенных для лечения и/или профилактики ожирения, в частности, включая лечение и/или профилактику ожирения у пациентов юношеского возраста и/или вызванного лекарственными препаратами ожирения у пациентов юношеского возраста, а также у пациентов подросткового возраста.

2. Применение по п.1 соединения, являющегося антагонистом рецептора СВ₁, формулы (I), его пролекарства, его таутомера или его соли в комбинации по меньшей мере с одним ингибирующим липазу соединением при изготовлении лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или профилактики ожирения у пациентов подросткового или юношеского возраста и/или для лечения и/или профилактики вызванного лекарственными препаратами ожирения у пациентов юношеского возраста, а также у пациентов подросткового возраста



где R и R₁ являются одинаковыми или разными и обозначают фенил, тиенил или пиридил, каковые группы могут содержать 1, 2 или 3 заместителя Y, которые могут быть одинаковыми или разными и выбраны из группы, включающей C₁-C₃-алкил или алкоксигруппу, гидроксигруппу, галоген, трифторметил, трифторметилтиогруппу, трифторметоксигруппу, нитрогруппу, аминогруппу, моно- или диалкил(C₁-C₂)-аминогруппу, моно- или диалкил(C₁-C₂)-амидогруппу, (C₁-C₃)-алкилсульфонил, диметилсульфамидогруппу, C₁-C₃-алкоксикарбонил, карбоксил, трифторметилсульфонил, цианогруппу, карбамоил, сульфоамид и ацетил, или R и/или R₁ обозначают нафтил;
 R₂ обозначает водород, гидроксигруппу, C₁-C₃-алкоксигруппу, ацетилоксигруппу или пропионилоксигруппу, Aa обозначает одну из групп (i), (ii), (iii), (iv) или (v)



где R₄ и R₅ независимо друг от друга обозначают водород или разветвленный или неразветвленный C₁-C₈ алкил или C₃-C₈пиклоалкил или R₄ обозначает ацетиламиногруппу или диметиламиногруппу или 2,2,2-трифторэтил или фенил или пиридил при условии, что R₅ обозначает водород;

R₆ обозначает водород, или неразветвленный C₁-C₃ алкил;

Bb обозначает сульфонил или карбонил;

R₃ обозначает бензил, фенил, тиенил или пиридил, каждый из которых может содержать 1, 2 или 3 заместителя Y, которые могут быть одинаковыми или разными, или R₃ обозначает C₁-C₈ разветвленный или неразветвленный алкил или C₃-C₈циклоалкил, или R₃ обозначает нафтил.

3. Применение соединения, обладающего формулой (I), по п.2, где R обозначает 4-хлорфенильную группу, R₁ обозначает фенил, R₂ обозначает водород, Aa обозначает группу (i), где R₄ обозначает водород, и R₅ обозначает метил, Bb обозначает сульфонил, и R₃ обозначает 4-хлорфенил, и его солей.

4. Применение соединения, обладающего формулой (I) по п.2, в котором соединение представляет собой левовращающий энантиомер.

5. Применение соединения, обладающего формулой (I) по любому из пп.1-4, в котором соединение, являющееся антагонистом рецептора СВ₁, используется в комбинации по меньшей мере с одним ингибирующим липазу соединением, выбранным из группы, включающей ингибирующие липазу полимеры, орлистат, панклицины, ATL-962 и липстатин.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, являющееся антагонистом СВ₁, предпочтительно производное 4,5-дигидро-1H-пиразола, которое является активным и селективным антагонистом каннабиноидного рецептора СВ₁, или его пролекарство, таутомер или соль, в комбинации по меньшей мере с одним ингибирующим липазу соединением.

7. Фармацевтическая композиция по п. 6, содержащая по меньшей мере одно

соединение, являющееся антагонистом СВ₁ формулы (I) по п.2, или его пролекарство, таутомер или соль, в комбинации по меньшей мере с одним ингибирующим липазу соединением.

8. Фармацевтическая композиция по п.6, содержащая в качестве активных компонентов по меньшей мере одно соединение, являющееся антагонистом СВ₁, предпочтительно являющееся антагонистом СВ₁, обладающее формулой (I) по п.2, или его пролекарство, таутомер или соль, и по меньшей мере одно ингибирующее липазу соединение, и предназначенная для лечения и/или профилактики ожирения у пациентов подросткового или юношеского возраста и/или для лечения и/или профилактики вызванного лекарственными препаратами ожирения у пациентов юношеского возраста, а также у пациентов подросткового возраста.

9. Фармацевтическая композиция по п.6, в которой по меньшей мере одно соединение, являющееся антагонистом СВ₁, предпочтительно являющееся антагонистом СВ₁, обладающее формулой (I) по п.2, или его пролекарство, таутомер или соль, и по меньшей мере одно ингибирующее липазу соединение, все содержатся в количестве, эффективно подобранном для лечения и/или профилактики ожирения у пациента юношеского возраста, нуждающегося в таком лечении.

10. Фармацевтическая композиция по п.6, в которой по меньшей мере одно соединение, являющееся антагонистом СВ₁, предпочтительно являющееся антагонистом СВ₁, обладающее формулой (I) по п.2, или его пролекарство, таутомер или соль, и по меньшей мере одно ингибирующее липазу соединение, все содержатся в количестве, эффективно подобранном для лечения и/или профилактики вызванного лекарственными препаратами ожирения у пациентов юношеского возраста, а также у пациентов подросткового возраста, нуждающихся в таком лечении.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп.6-10, в которой соединение, являющееся антагонистом СВ₁, предпочтительно являющееся антагонистом СВ₁, обладающее формулой (I) по п.2, или его пролекарство, таутомер или соль, использована в комбинации по меньшей мере с одним ингибирующим липазу соединением, выбранным из группы, включающей ингибирующие липазу полимеры, орлистат, панклицины, ATL-962 и липстатин.

12. Способ лечения и/или профилактики ожирения, отличающийся тем, что соединение, являющееся антагонистом СВ₁, предпочтительно производное 4,5-дигидро-1H-пиразола, которое является активным и селективным антагонистом каннабиноидного рецептора СВ₁, или его пролекарство, таутомер или соль вводят в комбинации по меньшей мере с одним ингибирующим липазу соединением пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

13. Способ лечения и/или профилактики ожирения по п.12, отличающийся тем, что соединение, являющееся антагонистом СВ₁ по п.2, или его пролекарство, таутомер или соль, вводят в комбинации по меньшей мере с одним ингибирующим липазу соединением.

14. Способ лечения и/или профилактики ожирения по п.12, отличающийся тем, что лечение и/или профилактика направлены на ожирение у пациентов подросткового или юношеского возраста и/или вызванное лекарственными препаратами ожирение у пациентов юношеского возраста, а также у пациентов подросткового возраста.

15. Способ лечения и/или профилактики по п.12, отличающийся тем, что лечение направлено на ожирение у пациентов юношеского возраста.

16. Способ лечения и/или профилактики по п.12, отличающийся тем, что лечение направлено на вызванное лекарственными препаратами ожирение у пациентов юношеского возраста или у пациентов подросткового возраста.

17. Способ лечения и/или профилактики по п.12, отличающийся тем, что соединение, являющееся антагонистом рецептора СВ₁, предпочтительно являющееся антагонистом СВ₁ соединение, обладающее формулой (I) по п.2, или его пролекарство, таутомер или соль, вводят в комбинации по меньшей мере с одним ингибирующим липазу соединением, выбранным из группы, включающей ингибирующие липазу полимеры, орлистат, панклицины, ATL-962 и липстатин.

18. Способ лечения и/или профилактики по любому из пп.12-17, отличающийся тем, что соединение, являющееся антагонистом рецептора СВ₁, предпочтительно являющееся

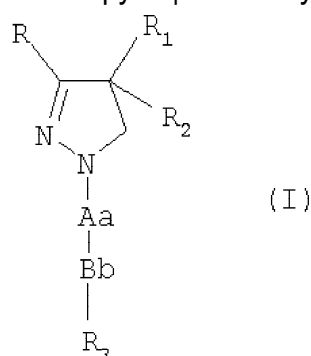
антагонистом СВ₁ соединение, обладающее формулой (I) по п.2, или его пролекарство, таутомер или соль, вводят в комбинации по меньшей мере с одним ингибирующим липазу соединением посредством одновременного, отдельного или последовательного пути введения.

19. Фармацевтический продукт, содержащий в качестве лекарственного средства соединение, являющееся антагонистом рецептора СВ₁, предпочтительно являющееся антагонистом СВ₁ соединение, обладающее формулой (I) по п.2, или его пролекарство, таутомер или соль в виде комбинированного препарата с ингибирующим липазу соединением, предназначенный для одновременного, отдельного или последовательного введения при лечении и/или профилактике ожирения.

20. Фармацевтический продукт, содержащий в качестве лекарственного средства соединение, являющееся антагонистом рецептора СВ₁, предпочтительно являющееся антагонистом СВ₁ соединение, обладающее формулой (I) по п.2, или его пролекарство, таутомер или соль и листок-вкладыш, указывающий, что указанное соединение, являющееся антагонистом рецептора СВ₁, можно вводить в комбинации с ингибирующим липазу соединением, предназначенный для одновременного, отдельного или последовательного введения при лечении и/или профилактике ожирения.

21. Соединение, являющееся антагонистом рецептора СВ₁, предпочтительно производное 4,5-дигидро-1Н-пиразола, которое является активным и селективным антагонистом каннабиноидного рецептора СВ₁, или его пролекарство, таутомер или соль в комбинации по меньшей мере с одним ингибирующим липазу соединением.

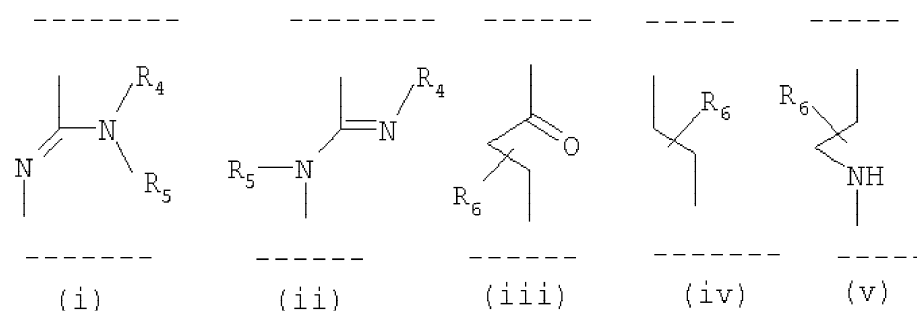
22. Комбинация по п.21 соединения, являющегося антагонистом рецептора СВ₁ формулы (I), его пролекарства, его таутомера или его соли по меньшей мере с одним ингибирующим липазу соединением



где R и R₁ являются одинаковыми или разными и обозначают фенил, тиенил или пиридил, каковые группы могут содержать 1, 2 или 3 заместителя Y, которые могут быть одинаковыми или разными и выбраны из группы, включающей С₁-С₃-алкил или алкоксигруппу, гидроксигруппу, галоген, трифторметил, трифторметилтиогруппу, трифторметоксигруппу, нитрогруппу, аминогруппу, моно- или диалкил(С₁-С₂)-аминогруппу, моно- или диалкил(С₁-С₂)-амидогруппу, (С₁-С₃)-алкилсульфонил, диметилсульфамидогруппу, С₁-С₃-алкоксикарбонил, карбоксил, трифторметилсульфонил, цианогруппу, карбамоил, сульфоамил и ацетил, или R и/или R₁ обозначают нафтил;

R₂ обозначает водород, гидроксигруппу, С₁-С₃-алкоксигруппу, ацетилгруппу или пропионилгруппу;

Aa обозначает одну из групп (i), (ii), (iii), (iv) или (v)



где R₄ и R₅ независимо друг от друга обозначают водород или разветвленный или

неразветвленный C₁-C₈ алкил или C₃-C₈циклоалкил или R₄ обозначает ацетамидогруппу или диметиламиногруппу или 2,2,2-трифторэтил или фенил или пиридил при условии, что R₅ обозначает водород;

R₆ обозначает водород, или неразветвленный C₁-C₃алкил;

Bb обозначает сульфонил или карбонил;

R₃ обозначает бензил, фенил, тиенил или пиридил, каждый из которых может содержать 1, 2 или 3 заместителя Y, которые могут быть одинаковыми или разными, или R₃ обозначает разветвленный или неразветвленный C₁-C₈ алкил или C₃-C₈Циклоалкил, или R₃ обозначает нафтил.

23. Комбинация по п.21, в которой в соединении, обладающем формулой (I), R обозначает 4-хлорфенильную группу, R₁ обозначает фенил, R₂ обозначает водород, Aa обозначает группу (i), где R₄ обозначает водород, и R₅ обозначает метил, Bb обозначает сульфонил и R₃ обозначает 4-хлорфенил, и его соли.

24. Комбинация по п.21, в которой соединение, обладающее формулой (I), является левовращающим энантиомером.

25. Комбинация по любому из пп.21-24, в которой соединение, являющееся антагонистом рецептора CB₁, использовано в комбинации по меньшей мере с одним ингибирующим липазу соединением, выбранным из группы, включающей ингибирующие липазу полимеры, орлистат, панклицины, ATL-962 и липстатин.