



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК  
*A61K 31/4245* (2006.01)

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: 2008112198/04, 26.09.2006

(30) Конвенционный приоритет:  
29.09.2005 EP 05021277.8

(43) Дата публикации заявки: 10.10.2009 Бюл. № 28

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную  
фазу: 28.03.2008

(86) Заявка РСТ:  
EP 2006/009303 (26.09.2006)

(87) Публикация РСТ:  
WO 2007/039177 (12.04.2007)

Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры", пат.пов. А.В.Мицу, рег.№ 364

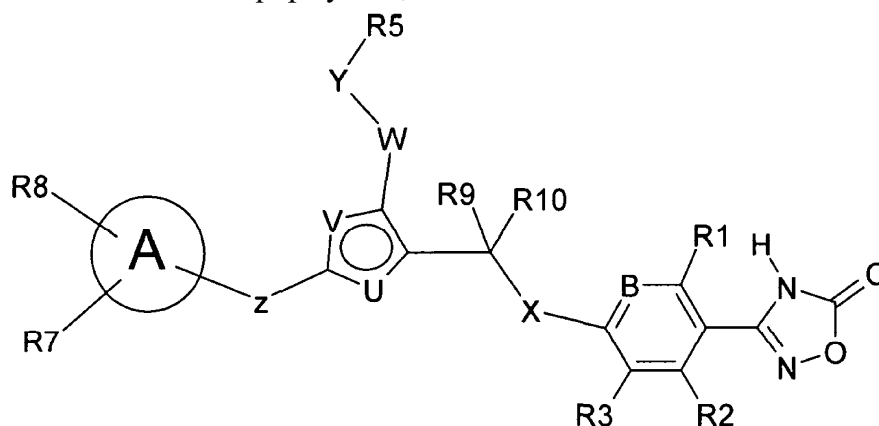
(71) Заявитель(и):  
**САНОФИ-АВЕНТИС (FR)**

(72) Автор(ы):  
**КАЙЛЬ Штефани (DE),  
УРМАНН Маттиас (DE),  
БЕРНАРДЕЛЛИ Патрик (FR),  
ГЛИН Майке (DE),  
ВЕНДЛЕР Вольфганг (DE),  
ЧАНДРОСС Карен (US),  
ЛИ Лан (US)**

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛ-1,2,4-ОКСАДИАЗОЛОНА, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ**

(57) Формула изобретения

1. Соединения формулы I,



**Формула I**

где В обозначает C(R4) или N;

R1 обозначает H, галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)алкилен-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)алкилен-H,

(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, SCH<sub>3</sub>, CN, где алкил и алкилен являются незамещенными или 1-5-кратно замещенными F;

R2, R3, R4 независимо обозначают H, галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)алкилен-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)алкилен-H, SCH<sub>3</sub>, CN, где алкил и алкилен являются незамещенными или 1-5-кратно замещенными F;

R2 и R3 вместе с C-атомами, к которым они присоединены, образуют (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арильный или (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)гетероарильный цикл;

X обозначает O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, O-CH<sub>2</sub>, S-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-O, CH<sub>2</sub>-S;

один из U и V обозначает N, другой обозначает S или O;

W обозначает связь, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкилен, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкенилен, которые являются незамещенными или моно-, ди- или тризамещенными группами OH и F;

Y обозначает связь, O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, N(R6);

R5 обозначает H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)алкилен-(C<sub>3</sub>-C<sub>13</sub>)циклоалкил,

(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)алкилен-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкенил,

(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)алкилен-(C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>)гетероциклоалкил,

(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)алкилен-(C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>)гетероциклоалкенил, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)алкилен-(C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>)гетероарил, где алкил и алкилен могут быть моно-, ди- или тризамещенными (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом и

O-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)алкиленом-H, где алкил и алкилен могут быть 1-5-кратно замещенными F, и где циклоалкил, арил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил являются моно-, ди- или тризамещенными группами F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил и O-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)алкилен-H;

R6 обозначает H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил или (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкенил, которые являются незамещенными или моно-, ди- или тризамещенными группами F и O-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)алкилен-H;

R5 и R6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены (Y=N(R6)), образуют (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)гетероциклоалкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)гетероциклоалкенил или (C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)гетероарил, который может содержать дополнительно от 1 до 3 гетероатомов N, O, S, и который является незамещенным или моно- или дизамещенным группами F, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, OH, CH<sub>2</sub>-OH, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, CO-NH<sub>2</sub>,

NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил и (C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>)гетероарил;

Z обозначает связь, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкилен, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкенилен, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкилиден, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилен-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

A обозначает (C<sub>3</sub>-C<sub>13</sub>)циклоалкил или (C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub>)гетероциклоалкил,

(C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub>)гетероциклоалкенил или (C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>)гетероарильный цикл;

R7, R8 независимо обозначают H, галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)алкилен-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)алкилен-H, SCF<sub>3</sub>, SF<sub>5</sub>, S(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, O-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)арил, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)арил, NO<sub>2</sub>, где алкил и алкилен являются незамещенными или моно-, ди- или тризамещенными F, и арил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным галогеном, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом или O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом;

R9 и R10 независимо обозначают H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенил, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)алкилен-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)алкилен-(C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>)гетероарил, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)алкилен-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкил, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)алкилен-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкенил, где алкил и алкилен являются незамещенными или моно-, ди- или тризамещенными F, и арил и гетероарил являются незамещенными или моно-, ди- или тризамещенными галогеном, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом или O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом;

во всех своих стереоизомерных формах и в виде смесей при любых соотношениях и физиологически приемлемых солей и таутомерных форм.

2. Соединения формулы I по п.1, где

В обозначает С(R4) или N;

R1 обозначает H, галоген, (C1-C8)алкил, (C0-C4)алкилен-O-(C0-C4)алкилен-N, (C3-C7)циклоалкил, где алкил и алкилен являются незамещенными или моно-, ди- или тризамещенными F;

R2 обозначает H;

R3 обозначает H или галоген;

R4 обозначает H;

R2 и R3 вместе с C-атомами, к которым они присоединены, образуют (C6)арильный или (C5-C6)гетероарильный цикл;

X обозначает O, O-CH<sub>2</sub>;

один из U и V обозначает N, другой обозначает S или O;

W обозначает связь, (C1-C5)алкилен;

Y обозначает связь, O, N(R6);

R5 обозначает H, (C1-C8)алкил, (C0-C4)алкилен-(C6-C14)арил;

R6 обозначает H, (C1-C8)алкил;

R5 и R6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены (Y=N(R6)), образуют (C3-C9)гетероциклоалкил, который является незамещенным или монозамещенным группой CF<sub>3</sub>;

Z обозначает связь, (C1-C4)алкилен, (C2-C4)алкенилен;

A обозначает (C3-C8)циклоалкил, (C5-C6)гетероциклоалкил или (C5-C12)гетероарильный цикл;

R7 обозначает H, (C1-C8)алкил, (C0-C4)алкилен-O-(C0-C4)алкилен-N, S(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, (C6-C12)арил, где алкил и алкилен являются незамещенными или моно-, ди- или тризамещенными F, и арил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным галогеном;

R8 обозначает H;

R9 обозначает H, (C1-C6)алкил, (C0-C6)алкилен-(C6-C14)арил, (C0-C6)алкилен-(C5-C15)гетероарил, где алкил и алкилен являются незамещенными или моно-, ди- или тризамещенными F, и арил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным галогеном;

R10 обозначает H.

3. Соединения формулы I по п.1 или 2, где

В обозначает СН или N;

R1 обозначает H, галоген, (C1-C8)алкил, (C0-C4)алкилен-O-(C0-C4)алкилен-N, (C3-C7)циклоалкил, где алкил и алкилен являются незамещенными или моно-, ди- или тризамещенными F;

R2, R4 обозначают H;

R3 обозначает H или F;

R2 и R3 вместе с C-атомами, к которым они присоединены, образуют (C6)арил или (C5-C6)гетероарил;

X обозначает O, OCH<sub>2</sub>;

V обозначает N, и

U обозначает O, S;

W обозначает связь, (C1-C4)алкилен;

Y обозначает связь, O, N(R6);

R5 обозначает H, (C1-C8)алкил, (C0-C4)алкилен-(C6-C10)арил, где алкил и алкилен могут быть моно-, ди- или тризамещенными группами F, (C1-C4)алкил и

О-(С0-С4)алкилен-Н;

Р6 обозначает Н, (С1-С4)алкил;

Р5 и Р6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены ( $Y=N(R6)$ ), образуют (С3-С6)гетероциклоалкил, который может содержать дополнительно 1 гетероатом N или O, и который является незамещенным или моно- или дизамещенным группами F, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> и фенил;

Z обозначает связь, (С1-С4)алкилен, (С2-С4)алкенилен;

A обозначает (С5-С8)циклоалкил или (С5-С10)гетероциклоалкил, (С5-С10)гетероциклоалкенил или (С5-С10)гетероарильный цикл;

Р7, Р8 независимо обозначают Н, галоген, (С1-С8)алкил, (С0-С4)алкилен-О-(С0-С4)алкилен-Н, (С6-С12)арил, S(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, где алкил и алкилен являются незамещенными или моно-, ди- или тризамещенными F, и арил замещен галогеном;

Р9 обозначает Н, (С1-С4)алкил, (С0-С4)алкилен-(С6-С10)арил, (С0-С4)алкилен-(С5-С6)гетероарил, где алкил, алкилен, арил и гетероарил являются незамещенными или моно-, ди- или тризамещенными F;

Р10 обозначает Н.

4. Соединения формулы I по п.1 или 2, где

В обозначает С(Р4);

Р1 обозначает Н, галоген, (С1-С8)алкил, (С0-С4)алкилен-О-(С0-С4)алкилен-Н, (С3-С7)циклоалкил, где алкил и алкилен являются незамещенными или моно-, ди- или тризамещенными F;

Р2, Р4 обозначают Н;

Р3 обозначает Н, F;

Х обозначает O, S;

V обозначает N и

U обозначает O, S;

W обозначает связь, (С1-С4)алкилен;

Y обозначает связь, O, N(Р6);

Р5 обозначает Н, (С1-С8)алкил, (С0-С4)алкилен-(С3-С6)циклоалкил, (С0-С4)алкилен-(С6-С10)арил, (С0-С4)алкилен-(С4-С6)гетероциклоалкил, (С0-С4)алкилен-(С4-С6)гетероциклоалкенил, (С0-С4)алкилен-(С5-С6)гетероарил, где алкил и алкилен могут быть моно-, ди- или тризамещенными группами F, (С1-С4)алкил и О-(С0-С4)алкилен-Н, и где циклоалкил, арил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил являются моно-, ди- или тризамещенными группами F, CF<sub>3</sub>, (С1-С4)алкил и О-(С0-С4)алкилен-Н;

Р6 обозначает Н, (С1-С4)алкил;

Р5 и Р6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены ( $Y=N(R6)$ ), образуют (С3-С6)гетероциклоалкил, (С3-С6)гетероциклоалкенил или (С5-С6)гетероарил, который может содержать дополнительно 1 гетероатом N или O, и который является незамещенным или моно- или дизамещенным группами F, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, фенил и (С5-С6)гетероарил;

Z обозначает связь, (С1-С4)алкилен, (С2-С4)алкилиден, (С1-С4)алкилен-О-(С1-С4)алкил;

A обозначает (С5-С8)циклоалкил или (С5-С10)гетероциклоалкил, (С5-С10)гетероциклоалкенил или (С5-С10)гетероарильный цикл;

Р7, Р8 независимо обозначают Н, галоген, (С1-С8)алкил, (С0-С4)алкилен-О-(С0-С4)алкилен-Н, (С6-С12)арил, где алкил и алкилен являются незамещенными или моно-, ди- или тризамещенными F, и арил замещен галогеном;

Р9 и Р10 независимо обозначают Н, (С1-С4)алкил, (С0-С4)алкиленфенил,

(C0-C4)алкилен-(C5-C6)гетероарил.

5. Соединения формулы I по п.1 или 2, где R1 обозначает H, F, Cl, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> или циклопропил.

6. Соединения формулы I по п.1 или 2, где R1 обозначает OCH<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub> или OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

7. Соединения формулы I по п.1 или 2, где R1 обозначает H, F, Cl, CH<sub>3</sub> или циклопропил.

8. Соединения формулы I по п.1 или 2, где R2 и R3 обозначают H.

9. Соединения формулы I по п.1 или 2, где X обозначает O или O-CH<sub>2</sub>-.

10. Соединения формулы I по п.1 или 2, где

V обозначает N, и U обозначает O; или

V обозначает N, и U обозначает S.

11. Соединения формулы I по п.1 или 2, где R5 и R6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют (C3-C7)гетероциклоалкил, который может содержать дополнительно от 1 до 2 гетероатомов N, O, S, которые являются незамещенными или моно- или дизамещенными группами F, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, или OCH<sub>3</sub>.

12. Соединения формулы I по п.1 или 2, где Z обозначает связь.

13. Соединения формулы I по п.1 или 2, где R7 обозначает H, F, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, фенил; и R8 обозначает H.

14. Соединения формулы I по п.1 или 2, где

R9 обозначает этил, CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-фенил, CH<sub>2</sub>-(4-F-фенил), CH<sub>2</sub>-пиридил, и R10 обозначает H.

15. Соединения формулы I по п.1 или 2, где

A обозначает циклогексил,

R7 обозначает 4-CF<sub>3</sub>,

R8 обозначает H, и

R1 обозначает O-CH<sub>3</sub>, O-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> или -O-CHF<sub>2</sub>.

16. Соединения формулы I по пп.1-15, где

W обозначает -CH<sub>2</sub>-,

Y обозначает связь, и

R5 обозначает H.

17. Соединения формулы I по п.1 или 2, где

B обозначает C(R<sub>4</sub>);

R1 обозначает H, F, Cl;

R2, R3, R4 обозначают H;

X обозначает O или O-CH<sub>2</sub>;

V обозначает N;

U обозначает S;

W обозначает -CH<sub>2</sub>-;

Y обозначает связь;

R5 обозначает H;

Z обозначает связь;

A обозначает пиридинил или циклогексил;

R7 обозначает CF<sub>3</sub>;

R8 обозначает H;

R9 обозначает CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-4F-фенил, CH<sub>2</sub>-пиридил, и

R10 обозначает H.

18. Соединения формулы I по п.1 или 2, где

B обозначает C(R<sub>4</sub>);

R1 обозначает O-CH<sub>3</sub>, O-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> или -O-CHF<sub>2</sub>;

- R2, R4 обозначают H;  
R3 обозначает H или F;  
X обозначает O;  
V обозначает N;  
U обозначает O или S;  
W обозначает связь или -CH<sub>2</sub>-;  
Y обозначает связь или N(R6);  
R5 обозначает CH<sub>3</sub>;  
R6 обозначает CH<sub>3</sub>;  
R5 и R6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидиновый цикл, который замещен CF<sub>3</sub>;  
Z обозначает связь;  
A обозначает циклогексил;  
R7 обозначает 4-CF<sub>3</sub>;  
R8 обозначает H;  
R9 обозначает H или этил;  
R10 обозначает H.

19. Фармацевтическое средство, содержащее одно или более соединений формулы I по одному или нескольким из пп.1-18.

20. Фармацевтическое средство, содержащее одно или более соединений формулы I по одному или нескольким из пп.1-18 и одно или более активных веществ, которые оказывают благоприятное действие на метаболические нарушения или нарушения, часто с ними связанные.

21. Фармацевтическое средство, содержащее одно или более соединений формулы I по одному или нескольким из пп.1-18 и одно или более антидиабетических средств.

22. Фармацевтическое средство, содержащее одно или более соединений формулы I по одному или нескольким из пп.1-18 и один или более модуляторов липидов.

23. Применение соединений формулы I по одному или нескольким из пп.1-18 для лечения и/или предотвращения нарушений метаболизма жирных кислот и нарушений утилизации глюкозы.

24. Применение соединений формулы I по одному или нескольким из пп.1-18 для лечения и/или предотвращения нарушений, связанных с резистентностью к инсулину.

25. Применение соединений формулы I по одному или нескольким из пп.1-18 для лечения и/или предотвращения сахарного диабета, включая предотвращение связанных с ним осложнений.

26. Применение соединений формулы I по одному или нескольким из пп.1-18 для лечения и/или предотвращения дислипидемий и их осложнений.

27. Применение соединений формулы I по одному или нескольким из пп.1-18 для лечения и/или предотвращения состояния, которое может быть связано с метаболическим синдромом.

28. Применение соединений формулы I по одному или нескольким из пп.1-18 для лечения и/или предотвращения демиелинизирующих и других нейродегенеративных нарушений центральной и периферической нервной систем.

29. Применение соединений по одному или нескольким из пп.1-18 в комбинации, по меньшей мере, с одним дополнительным активным соединением для лечения нарушений метаболизма жирных кислот и нарушений утилизации глюкозы.

30. Применение соединений по одному или нескольким из пп.1-18 в комбинации, по меньшей мере, с одним дополнительным активным соединением для лечения нарушений, которые включают резистентность к инсулину.

31. Способ получения фармацевтического средства, содержащего одно или более

соединений по одному или нескольким из пп.1-18, который включает смешивание активного соединения с фармацевтическим препаратом и подходящим носителем и получение из данной смеси формы, подходящей для введения.

RU 2008112198 A

RU 2008112198 A