



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2013114413/04, 31.08.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
02.09.2010 DE 102010040187.0

(43) Дата публикации заявки: 10.10.2014 Бюл. № 28

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 02.04.2013(86) Заявка РСТ:
EP 2011/065000 (31.08.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/028644 (08.03.2012)Адрес для переписки:
105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1,
секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ"

(71) Заявитель(и):

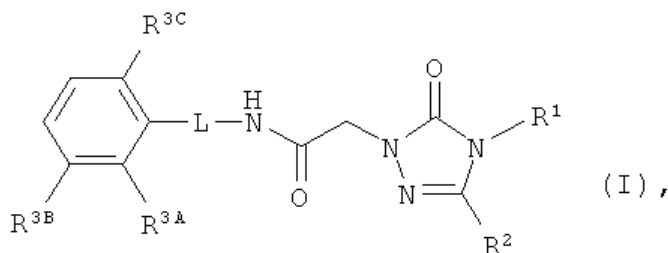
**БАЙЕР ИНТЕЛЛЕКТЧУАЛ ПРОПЕРТИ
ГМБХ (DE)**

(72) Автор(ы):

**ФЮРСТНЕР Шанталь (DE),
КЕЛЬДЕНИХ Йёрг (DE),
ДЕЛЬБЕК Мартина (DE),
КОЛЬХОФ Петер (DE),
КРЕЧМЕР Аксель (DE),
ПОК Элизабет (DE),
ШМЕК Карстен (DE),
ТРЮБЕЛЬ Хуберт (DE)**(54) **ЗАМЕЩЕННЫЕ N-ФЕНЭТИЛТРИАЗОЛОНАЦЕТАМИДЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



в которой R^1 представляет собой (C_1-C_6) -алкил, (C_2-C_6) -алкенил или (C_2-C_6) -алкинил, каждый из которых может быть моно- или дизамещен посредством одинаковых или разных радикалов, выбранных из группы, которая состоит из фтора, хлора, циано, дифторметила, трифторметила, оксо, гидрокси, дифторметокси, трифторметокси, (C_1-C_4) -алкокси, (C_3-C_6) -циклоалкила и фенила,

где (C_3-C_6) -циклоалкил может быть замещен до двух раз посредством одинаковых или разных радикалов, выбранных из группы, которая состоит из фтора, трифторметила, (C_1-C_4) -алкила, оксо, гидрокси, трифторметокси и (C_1-C_4) -алкокси и

где фенил может быть замещен до трех раз посредством одинаковых или разных радикалов, выбранных из группы, которая состоит из галогена, циано, дифторметила,

трифторметила, (C₁-C₄)-алкила, гидроксид, гидроксиметила, дифторметокси, трифторметокси, (C₁-C₄)-алкокси, (C₁-C₄)-алкоксиметила, гидроксикарбонила, (C₁-C₄)-алкоксикарбонила, аминокарбонила, моно-(C₁-C₄)-алкиламинокарбонила и ди-(C₁-C₄)-алкиламинокарбонила, или

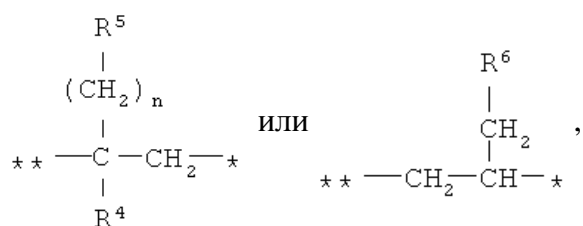
представляет собой (C₃-C₆)-циклоалкил, который может быть моно- или дизамещен посредством одинаковых или разных радикалов, выбранных из группы, которая состоит из фтора, трифторметила, (C₁-C₄)-алкила, оксо, гидроксид, трифторметокси и (C₁-C₄)-алкокси,

R² представляет собой фенил или тиенил, который может быть моно- или дизамещен посредством одинаковых или разных радикалов, выбранных из группы, которая состоит из галогена, циано, дифторметила, трифторметила, (C₁-C₄)-алкила, гидроксид, трифторметокси и (C₁-C₄)-алкокси,

R^{3A}, R^{3B} и R^{3C} независимо друг от друга представляют собой водород, фтор, хлор, дифторметил, трифторметил, (C₁-C₄)-алкил, дифторметокси, трифторметокси или (C₁-C₄)-алкокси,

но где, по меньшей мере, один из радикалов R^{3A}, R^{3B}, R^{3C} является отличным от водорода, и

L представляет собой группу формулы



в которой

* представляет собой место присоединения к смежному атому азота и

** представляет собой место присоединения к фенильному кольцу,

n представляет собой номер 0, 1 или 2,

R⁴ представляет собой водород или метил,

R⁵ представляет собой группу формулы -O-C(=O)-NR^{7A}R^{7B}, -NR⁸-C(=O)-NR^{7A}R^{7B}, -NR⁸-SO₂-NR^{7A}R^{7B}, -NR⁸-C(=O)-R⁹, -NR⁸-SO₂-R¹⁰ или -NR⁸-C(=O)-OR¹⁰ в которой

R^{7A} и R^{7B} независимо друг от друга представляют собой водород, (C₁-C₆)-алкил или (C₃-C₆)-циклоалкил, или вместе с атомом азота, к которому оба присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл, который может содержать дополнительный кольцевой гетероатом из группы, которая состоит из N, O и S и который может быть моно- или дизамещен посредством одинаковых или разных радикалов, выбранных из группы, которая состоит из фтора, трифторметила, (C₁-C₄)-алкила, гидроксид и оксо,

R⁸ представляет собой водород или (C₁-C₄)-алкил,

R⁹ представляет собой водород, (C₁-C₆)-алкил или (C₃-C₆)-циклоалкил, и

R¹⁰ представляет собой (C₁-C₆)-алкил или (C₃-C₆)-циклоалкил, и

R⁶ имеет значение R₅, указанное выше или представляет собой гидроксид, и его соли, сольваты и сольваты солей.

2. Соединение формулы (I) по п.1, в которой R_1 представляет собой (C_1-C_4) -алкил или (C_2-C_4) -алкенил, каждый из которых может быть моно- или дизаменен посредством одинаковых или разных радикалов, выбранных из группы, которая состоит из фтора, трифторметила, гидроксид, метокси и этокси, или представляет собой бензил, который может быть замещен в фенильном кольце посредством радикала, выбранного из группы, которая состоит из фтора, хлора, метила, трифторметила и метокси, или

представляет собой циклопропил,

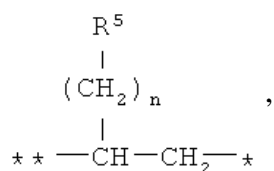
R^2 представляет собой фенил или тиенил, который является замещенным посредством радикала, выбранного из группы, которая состоит из фтора и хлора,

R^{3A} и R^{3B} независимо друг от друга представляют собой водород, фтор, хлор, метил, трифторметил, метокси или трифторметокси,

но где, по меньшей мере, один из радикалов R^{3A} и R^{3B} является отличным от водорода,

R^{3C} представляет собой водород, и

L представляет собой группу формулы



в которой

* представляет собой место присоединения к смежному атому азота, и

** представляет собой место присоединения к фенильному кольцу,

n представляет собой номер 0 или 1, и

R^5 представляет собой группу формулы $-O-C(=O)-NHR^{7B}$, $-NH-C(=O)-NHR^{7B}$, $-NH-C(=O)-R^9$, $-NH-SO_2-R^{10}$ или $-NH-C(=O)-OR^{10}$, в которой

R^{7B} представляет собой водород или (C_1-C_4) -алкил,

R^9 представляет собой водород или (C_1-C_4) -алкил, и

R^{10} представляет собой (C_1-C_4) -алкил,

и его соли, сольваты и сольваты солей.

3. Соединение формулы (I) по п.1 или 2, в которой

R^1 представляет собой 3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил, 3,3,3-трифторпропил или 3,3,3-трифторпроп-1-ен-1-ил,

R^2 представляет собой n-хлорфенил,

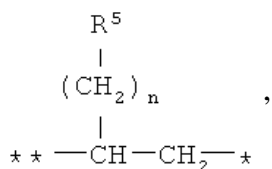
R^{3A} и R^{3B} независимо друг от друга представляют собой водород, хлор или трифторметил,

но где, по меньшей мере, один из радикалов R^{3A} и R^{3B} является отличным от водорода,

R^{3C} представляет собой водород,

и

L представляет собой группу формулы



в которой

* представляет собой место присоединения к смежному атому азота,

и

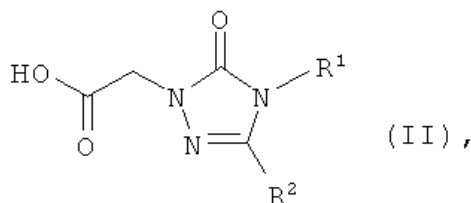
** представляет собой место присоединения к фенильному кольцу,

n представляет собой номер 0 или 1, и

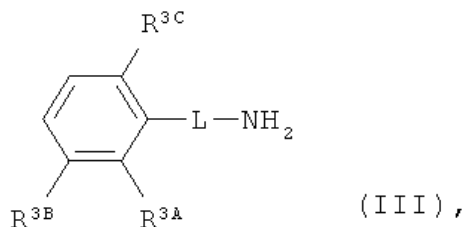
R^5 представляет собой группу формулы $-O-C(=O)-NH_2$, $-NH-C(=O)-NH_2$ или $-NH-SO_2-R^{10}$, в которой

R^{10} представляет собой метил или этил, и его соли, сольваты и сольваты солей.

4. Способ получения соединений формулы (I), как указано в пп.1-3, который отличается тем, что соединение формулы (II)



в которой R^1 и R^2 имеют значения, указанные в пп.1-3, сочетается в инертном растворителе с активацией функции карбоновой кислоты с соединением формулы (III)



в которой L, R^{3A} , R^{3B} и R^{3C} имеют значения, указанные в пп.1-3, и полученные соединения формулы (I) необязательно разделяют на их энантиомеры и/или диастереоизомеры, и/или превращают с помощью пригодных (i) растворителей и/или (ii) кислот, или оснований в их сольваты, соли и/или сольваты солей.

5. Соединение формулы (I), как указано в любом из пп.1 и 2, для лечения и/или профилактики заболеваний.

6. Соединение формулы (I), как указано в любом из пп.1 и 2, для применения в способе лечения и/или профилактики острой и хронической сердечной недостаточности, гиперводемической и нормоводемической гипонатриемии, цирроза печени, асцита, отеков и синдрома недостаточной секреции АДГ (СНАДГ).

7. Способ применения соединений формулы (I), как указано в любом из пп.1-3, для изготовления лекарственного препарата для лечения и/или профилактики острой и хронической сердечной недостаточности, гиперводемической и нормоводемической гипонатриемии, цирроза печени, асцита, отеков и синдрома недостаточной секреции АДГ (СНАДГ).

8. Лекарственный препарат, который содержит соединение формулы (I), как указано в любом из пп.1-3, в комбинации с одним или более инертным нетоксическим

фармацевтически пригодным вспомогательным средством.

9. Лекарственный препарат, который содержит соединение формулы (I), как указано в любом из пп.1-3, в комбинации с одним или более дополнительным активным веществом, выбранным из группы, которая состоит из диуретиков, антагонистов АП-рецепторов ангиотензина, ингибиторов АПФ, блокаторов бета-рецепторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, органических нитратов, доноров NO и положительно инотропных активных веществ.

10. Лекарственный препарат по п.8 или 9 для лечения и/или профилактики острой и хронической сердечной недостаточности, гипертонической и нормоволемической гипонатриемии, цирроза печени, асцита, отеков и синдрома недостаточной секреции АДГ (СНАДГ).

R U 2 0 1 3 1 1 4 4 1 3 A

R U 2 0 1 3 1 1 4 4 1 3 A