



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: 2004116916/04, 18.12.2002

(30) Приоритет: 19.12.2001 SE 0104330-6

(43) Дата публикации заявки: 10.11.2005 Бюл. № 31

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 19.07.2004

(86) Заявка РСТ:
GB 02/05742 (18.12.2002)

(87) Публикация РСТ:
WO 03/051851 (26.06.2003)

Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ",
пат.пов. А.В.Поликарпову

(71) Заявитель(и):
АстраЗенека АБ (SE)

(72) Автор(ы):
БЕРГТРЕН Анна Ингрид Кристина (SE),
БОСТРОМ Стиг Йонас (SE),
ЭЛЕБРИНГ Стиг Томас (SE),
ГРИЗЛИ Питер (SE),
ТЕРРИКАБРА Эмма (SE),
ВИЛЬСТЕРМАНН Йохан Михаэль (SE)

(74) Патентный поверенный:
Поликарпов Александр Викторович

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ 5,6-БИАРИЛ-ПИРАЗИН-2-АМИДА В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ СВ1**

Формула изобретения



и его фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, сольваты и кристаллические формы, в которых

R^1 и R^2 независимо представляют собой группу C_{1-6} алкил; группу (амино) C_{1-4} алкил-, в которой аминогруппа возможно замещена одной или более чем одной группой C_{1-3} алкил; возможно замещенную неароматическую C_{3-15} карбоциклическую группу; группу (C_{3-12} циклоалкил) C_{1-3} алкил-; группу $-(CH_2)_r(фенил)_s$, в которой r равно 0, 1, 2, 3 или 4, s равно 1, когда r равно 0, в иных случаях s равно 1 или 2, и фенильные группы возможно независимо замещены одной, двумя или тремя группами, представленными Z; нафтил; антраценил; насыщенную 5-8-членную гетероциклическую группу, содержащую один атом азота и возможно один атом из приведенных ниже: атом кислорода, атом серы или дополнительный атом азота, где эта гетероциклическая группа возможно замещена одной или более чем одной группой C_{1-3} алкил, гидокси или бензил; 1-адамантилметил; группу $-(CH_2)_tHet$, в которой t равно 0, 1, 2, 3 или 4, и алкиленовая цепь возможно замещена одной или более чем одной группой C_{1-3} алкил, а Het представляет собой

ароматический гетероцикл, возможно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из группы C₁₋₅алкил, группы C₁₋₅алкокси или галогено; либо R¹ представляет собой H, а R² является таким, как определено выше; либо R¹ и R² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой насыщенную 5-8-членную гетероциклическую группу, содержащую один атом азота и возможно один атом из приведенных ниже: атом кислорода, атом серы или дополнительный атом азота; где эта гетероциклическая группа возможно замещена одной или более чем одной группой C₁₋₃алкил, гидрокси или бензил;

X представляет собой CO или SO₂;

Y отсутствует или представляет собой NH, возможно замещенный группой C₁₋₃алкил;

R³ и R⁴ независимо представляют собой фенил, тиенил или пиридил, каждый из которых возможно замещен одной, двумя или тремя группами, представленными Z;

Z представляет собой группу C₁₋₃алкил, группу C₁₋₃алкокси, гидрокси, галогено, трифторметил, трифторметилтио, трифторметокси, трифторметилсульфонил, нитро, amino, моно- или ди-C₁₋₃алкиламино, моно- или ди-C₁₋₃алкиламида, C₁₋₃алкилсульфонил, C₁₋₃алкоксикарбонил, карбокси, циано, карбамоил, моно- или ди-C₁₋₃алкилкарбамоил, сульфамойл и ацетил; и

R⁵ представляет собой H, группу C₁₋₃алкил, группу C₁₋₃алкоксиметил, трифторметил, группу гидроксиC₁₋₃алкил, C₁₋₃алкоксикарбонил, карбокси, циано, карбамоил, моно- или ди-C₁₋₃алкилкарбамоил, ацетил или гидразинокрбонил формулы -CONHN^aR^b, где R^a и R^b являются такими, как определено выше для R¹ и R² соответственно, и

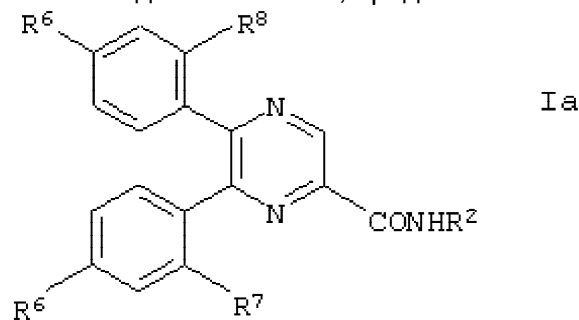
при условии, что, когда R¹ и R² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой 4-метилпиперазин-1-ил, либо R¹ представляет собой H, а R² представляет собой метил или 1-бензилпиперидин-4-ил, X представляет собой CO, Y отсутствует, и R⁵ представляет собой H, тогда R³ и R⁴ оба не представляют собой 4-метоксифенил.

2. Соединение по п.1, в котором R¹ представляет собой H, R² представляет собой циклогексил, X представляет собой CO, и Y отсутствует.

3. Соединение по п.1, в котором R¹ и R² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой 1-пиперидинил.

4. Соединение по п.1, в котором R¹ представляет собой H, а R² представляет собой фенил.

5. Соединение по п.1, представленное формулой Ia



и его фармацевтически приемлемые соли, сольваты и кристаллические формы, в которых

R² представляет собой циклогексил, 1-пиперидинил или фенил;

R⁶ представляет собой H, хлоро, бромо, метил или метокси и;

когда R⁷ представляет собой H, R⁸ представляет собой H или хлоро, и,

когда R⁷ представляет собой хлоро, R⁸ представляет собой H или хлоро.

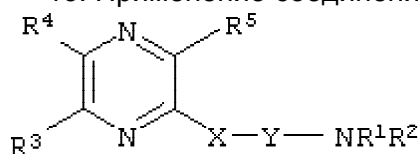
6. Соединение по п.1, в котором R⁵ представляет собой H.

7. Соединение по п.1, в котором X представляет собой CO.

8. Соединение по п.1, в котором X представляет собой SO₂.

9. Соединение по п.1, в котором Y отсутствует.

10. Соединение, выбранное из
 N-(1-пиперидинил)-5,6-дифенил-2-пиразинкарбоксамида;
 N-(1-пиперидинил)-5,6-бис(4-бромфенил)-2-пиразинкарбоксамида;
 N-(1-пиперидинил)-5,6-бис(4-метилфенил)-2-пиразинкарбоксамида;
 N-(1-пиперидинил)-5,6-бис(4-метоксифенил)-2-пиразинкарбоксамида;
 N-(1-пиперидинил)-5,6-бис(4-хлорфенил)-2-пиразинкарбоксамида;
 N-(1-пиперидинил)-5,6-бис(2-хлорфенил)-2-пиразинкарбоксамида;
 N-циклогексил-5,6-дифенил-2-пиразинкарбоксамида;
 N-циклогексил-5,6-бис(4-бромфенил)-2-пиразинкарбоксамида;
 N-циклогексил-5,6-бис(4-метилфенил)-2-пиразинкарбоксамида;
 N-циклогексил-5,6-бис(4-метоксифенил)-2-пиразинкарбоксамида;
 N-циклогексил-5,6-бис(4-хлорфенил)-2-пиразинкарбоксамида;
 N-циклогексил-5,6-бис(2-хлорфенил)-2-пиразинкарбоксамида;
 N,5,6-трифенил-2-пиразинкарбоксамида;
 N-фенил-5,6-бис(4-метилфенил)-2-пиразинкарбоксамида;
 N-фенил-5,6-бис(4-метоксифенил)-2-пиразинкарбоксамида;
 N-фенил-5,6-бис(4-хлорфенил)-2-пиразинкарбоксамида;
 N-фенил-5,6-бис(2-хлорфенил)-2-пиразинкарбоксамида;
 N-(1-пиперидинил)-5-(4-хлорфенил)-6-(2,4-дихлорфенил)-2-пиразинкарбоксамида и
 N-(1-пиперидинил)-6-(4-хлорфенил)-5-(2,4-дихлорфенил)-2-пиразинкарбоксамида,
 и, где это применимо, его оптические изомеры, таутомеры, стереоизомеры и рацематы,
 а также его фармацевтически приемлемые соли, сольваты и кристаллические формы.
11. Соединение формулы I по п.1 для применения в качестве лекарства.
12. Фармацевтический препарат, содержащий соединение формулы I по любому из пп.1-10 и фармацевтически приемлемый адъювант, разбавитель или носитель.
13. Применение соединения формулы I



и его фармацевтически приемлемых солей, пролекарств, сольватов и кристаллических форм, в которых

R^1 и R^2 независимо представляют собой группу C_{1-6} алкил; группу (амино) C_{1-4} алкил-, в которой аминогруппа возможно замещена одной или более чем одной группой C_{1-3} алкил; возможно замещенную неароматическую C_{3-15} карбоциклическую группу; группу (C_{3-12} циклоалкил) C_{1-3} алкил-; группу $-(CH_2)_r(фенил)_s$, в которой r равно 0, 1, 2, 3 или 4, s равно 1, когда r равно 0, в иных случаях s равно 1 или 2, и фенильные группы возможно независимо замещены одной, двумя или тремя группами, представленными Z ; нафтил; антраценил; насыщенную 5-8-членную гетероциклическую группу, содержащую один атом азота и возможно один атом из приведенных ниже: атом кислорода, атом серы или дополнительный атом азота, где эта гетероциклическая группа возможно замещена одной или более чем одной группой C_{1-3} алкил, гидрокси или бензил; 1-адамантилметил; группу $-(CH_2)_tHet$, в которой t равно 0, 1, 2, 3 или 4, и алкиленовая цепь возможно замещена одной или более чем одной группой C_{1-3} алкил, а Het представляет собой ароматический гетероцикл, возможно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из группы C_{1-5} алкил, группы C_{1-5} алкокси или галогено; либо R^1 представляет собой H, а R^2 является таким, как определено выше; либо R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой насыщенную 5-8-членную гетероциклическую группу, содержащую один атом азота и, возможно, один атом из приведенных ниже: атом кислорода, атом серы или дополнительный атом азота; где эта гетероциклическая группа возможно замещена одной или более чем одной

группой C₁₋₃алкил, гидроксид или бензил;

X представляет собой CO или SO₂;

Y отсутствует или представляет собой NH, возможно замещенный группой C₁₋₃алкил;

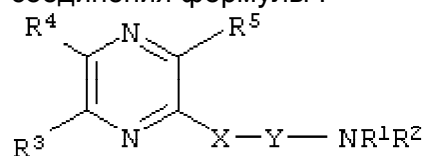
R³ и R⁴ независимо представляют собой фенил, тиенил или пиридил, каждый из которых возможно замещен одной, двумя или тремя группами, представленными Z;

Z представляет собой группу C₁₋₃алкил, группу C₁₋₃алкокси, гидроксид, галоген, трифторметил, трифторметилтио, трифторметокси, трифторметилсульфонил, нитро, амино, моно- или ди-C₁₋₃алкиламино, моно- или ди-C₁₋₃алкиламида, C₁₋₃алкилсульфонил, C₁₋₃алкоксикарбонил, карбокси, циано, карбамоил, моно- или ди-C₁₋₃алкилкарбамоил, сульфоамид и ацетил; и

R⁵ представляет собой H, группу C₁₋₃алкил, группу C₁₋₃алкоксиметил, трифторметил, группу гидроксидC₁₋₃алкил, C₁₋₃алкоксикарбонил, карбокси, циано, карбамоил, моно- или ди-C₁₋₃алкилкарбамоил, ацетил или гидразинокрбонил формулы -CONHN^aR^b, где R^a и R^b являются такими, как определено выше для R¹ и R² соответственно,

в изготовлении лекарства для лечения или профилактики ожирения, психиатрических расстройств, таких как психотические расстройства, шизофрения и биполярные расстройства, тревога, тревожно-депрессивные расстройства, депрессия, расстройства познавательной способности, расстройства памяти, обсессивно-компульсивные расстройства, анорексия, булимия, расстройства внимания, эпилепсия и родственные состояния, и неврологических расстройств, таких как деменция, неврологические расстройства, болезнь Паркинсона, хорея Гентингтона и болезнь Альцгеймера, иммунных, сердечно-сосудистых, репродуктивных и эндокринных расстройств, септического шока, заболеваний, связанных с дыхательной и желудочно-кишечной системами и обширных симптомов злоупотребления, привыкания и/или рецидива.

14. Способ лечения ожирения, психиатрических расстройств, психотических расстройств, шизофрении и биполярных расстройств, тревоги, тревожно-депрессивных расстройств, депрессии, расстройств познавательной способности, расстройств памяти, обсессивно-компульсивных расстройств, анорексии, булимии, расстройств внимания, эпилепсии и родственных состояний, неврологических расстройств, неврологических расстройств, болезни Паркинсона, хореи Гентингтона и болезни Альцгеймера, иммунных, сердечно-сосудистых, репродуктивных и эндокринных расстройств, септического шока, заболеваний, связанных с дыхательной и желудочно-кишечной системами и обширных симптомов злоупотребления, привыкания и/или рецидива, при котором пациенту, нуждающемуся в таком лечении, вводят фармакологически эффективное количество соединения формулы I



I

и его фармацевтически приемлемых солей, пролекарств, сольватов и кристаллических форм, в которых

R¹ и R² независимо представляют собой группу C₁₋₆алкил; группу (амино)C₁₋₄алкил-, в которой аминогруппа возможно замещена одной или более чем одной группой C₁₋₃алкил; возможно замещенную неароматическую C₃₋₁₅карбоциклическую группу; группу (C₃₋₁₂циклоалкил)C₁₋₃алкил-; группу -(CH₂)_r(фенил)_s, в которой r равно 0, 1, 2, 3 или 4, s равно 1, когда r равно 0, в иных случаях s равно 1 или 2, и фенильные группы возможно независимо замещены одной, двумя или тремя группами, представленными Z; нафтил; антраценил; насыщенную 5-8-членную гетероциклическую группу, содержащую один атом азота и возможно один атом из приведенных ниже: атом кислорода, атом серы или дополнительный атом азота, где эта гетероциклическая группа возможно замещена одной или более чем одной группой C₁₋₃алкил, гидроксид или бензил; 1-адамантилметил;

группу $-(CH_2)_tHet$, в которой t равно 0, 1, 2, 3 или 4, и алкиленовая цепь возможно замещена одной или более чем одной группой C_{1-3} алкил, а Het представляет собой ароматический гетероцикл, возможно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из группы C_{1-5} алкил, группы C_{1-5} алкокси или галогено; либо R^1 представляет собой H , а R^2 является таким, как определено выше; либо R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой насыщенную 5-8-членную гетероциклическую группу, содержащую один атом азота и возможно один атом из приведенных ниже: атом кислорода, атом серы или дополнительный атом азота; где эта гетероциклическая группа возможно замещена одной или более чем одной группой C_{1-3} алкил, гидрокси или бензил;

X представляет собой CO или SO_2 ;

Y отсутствует или представляет собой NH , возможно замещенный группой C_{1-3} алкил;

R^3 и R^4 независимо представляют собой фенил, тиенил или пиридил, каждый из которых возможно замещен одной, двумя или тремя группами, представленными Z ;

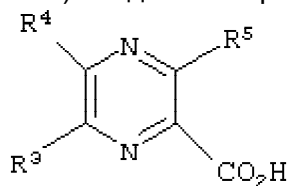
Z представляет собой группу C_{1-3} алкил, группу C_{1-3} алкокси, гидрокси, галогено, трифторметил, трифторметилтио, трифторметокси, трифторметилсульфонил, нитро, amino, моно- или ди- C_{1-3} алкиламино, моно- или ди- C_{1-3} алкиламидо, C_{1-3} алкилсульфонил, C_{1-3} алкоксикарбонил, карбокси, циано, карбамоил, моно- или ди- C_{1-3} алкилкарбамоил, сульфамойл и ацетил; и

R^5 представляет собой H , группу C_{1-3} алкил, группу C_{1-3} алкоксиметил, трифторметил, группу гидрокси C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкоксикарбонил, карбокси, циано, карбамоил, моно- или ди- C_{1-3} алкилкарбамоил, ацетил или гидразинокрбонил формулы $-CONHNR^aR^b$, где R^a и R^b являются такими, как определено выше для R^1 и R^2 соответственно.

15. Соединение по п.1 для применения при лечении ожирения.

16. Способ получения соединения формулы I, при котором

а) соединение формулы II



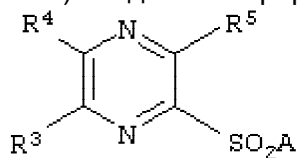
II

в котором R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определено выше, подвергают взаимодействию с амином формулы III



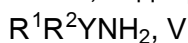
в инертном растворителе в присутствии агента сочетания и возможно в присутствии катализатора при температуре в интервале от $-25^\circ C$ до $150^\circ C$ с получением соединения формулы I, в котором X представляет собой CO ; или

б) соединение формулы IV



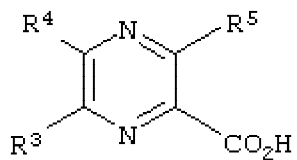
IV

в котором R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определено выше, и A представляет собой галогено, подвергают взаимодействию с амином формулы V



в инертном растворителе и возможно в присутствии катализатора при температуре в интервале от -25 до $150^\circ C$ с получением соединения формулы I, в котором X представляет собой SO_2 .

17. Соединение формулы II



II

в котором R³, R⁴ и R⁵ являются такими, как определено выше, за исключением 5,6-дифенил-2-пирозинкарбоновой кислоты и 5,6-бис(4-метоксифенил)-2-пирозинкарбоновой кислоты.

RU 2004116916 A

RU 2004116916 A