



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: 2004122480/04, 11.12.2002

(30) Приоритет: 20.12.2001 EP 01130284.1

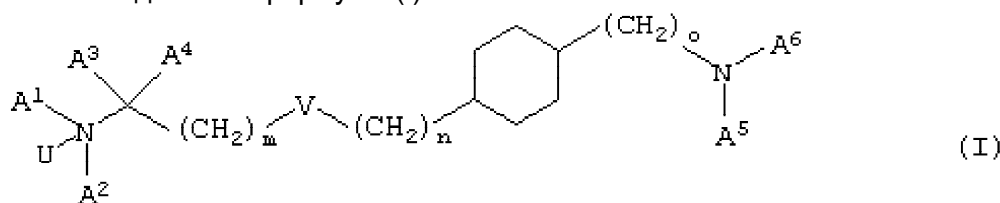
(43) Дата публикации заявки: 10.08.2005 Бюл. № 22

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 20.07.2004

(86) Заявка РСТ:
EP 02/14037 (11.12.2002)(87) Публикация РСТ:
WO 03/053933 (03.07.2003)Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., д.10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", И.А.Веселицкой(71) Заявитель(и):
Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)(72) Автор(ы):
Жан АККЕРМАНН (CH),
Иоганнес ЭБИ (CH),
Генриетта ДЕМОЛВ (DE),
Ханс-Петер МЕРКИ (CH),
Оливье МОРАН (FR)(74) Патентный поверенный:
Веселицкая Ирина Александровна(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ГЕТЕРОАРИЛ-ЗАМЕЩЕННОГО АМИНОЦИКЛОДЕКАНА**

Формула изобретения

1. Соединения формулы (I)



где U означает O или свободную электронную пару,
V означает простую связь, O, S, -CH=CH-CH₂-O-, -CH=CH- или -C≡C-,
m и n независимо друг от друга равны 0-7 и m+n равно 0-7, при условии, что m не равно 0, если V означает O или S,
o равно 0-2,

A¹ означает водород, (низш.)алкил, гидрокси(низш.)алкил или (низш.)алкенил,

A² означает (низш.)алкил, циклоалкил, циклоалкил(низш.)алкил или (низш.)алкенил, необязательно замещенный R¹, или

A¹ и A² связаны друг с другом с образованием цикла и -A¹-A² - означает

(низш.)алкилен или (низш.)алкенилен, необязательно замещенный R¹, в котором одна из -CH₂- групп в составе -A¹-A² - необязательно замещена группой NR², S или O,

A³ и A⁴ независимо друг от друга означают водород или (низш.)алкил,

или A³ и A⁴ связаны друг с другом и вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют цикл, а -A³-A⁴ - означает -(CH₂)₂₋₅-

A⁵ означает водород, (низш.)алкил или (низш.)алкенил,

A⁶ означает пиридинил, пиридазинил, пиримидинил или пиразинил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, включающей (низш.)алкил, (низш.)алкилциклоалкил, тио(низш.)алкокси, циклоалкил, карбамоил, карбокси, карбокси(низш.)алкил, циано, amino, моно- и диалкиламино, (низш.)алкокси, (низш.)алкокси(низш.)алкил, (низш.)алкоксикарбонил, (низш.)алкоксикарбонил(низш.)алкил, (низш.)алкенил, (низш.)алкинил, арил, арил(низш.)алкил, арилокси, галоген, гетероарил, гетероцикл, гетероцикл(низш.)алкил и трифторметил,

R¹ означает гидроксид, гидроксид(низш.)алкил, (низш.)алкокси, (низш.)алкоксикарбонил, галоген, CN, N(R³, R⁴) или тио(низш.)алкокси, R², R³ и R⁴ независимо друг от друга означают водород или (низш.)алкил, и их фармацевтически приемлемые соли, при условии, что соединение формулы (I) не означает транс-[4-(2-дипропиламиноэтил)циклогексил]пиримидин-2-иламин.

2. Соединения по п.1, где U означает свободную электронную пару.

3. Соединения по п.1, где V означает простую связь, O, -CH=CH-CH₂-O-или -C≡C-.

4. Соединения по п.1, где V означает -C≡C-.

5. Соединения по п.1, где m равно 0-3.

6. Соединения по п.1, где m равно 0.

7. Соединения по п.1, где n равно 0-1.

8. Соединения по п.1, где p равно 0.

9. Соединения по п.1, где o равно 0 или 1.

10. Соединения по п.1, где A¹ означает (низш.)алкил.

11. Соединения по п.1, где A¹ означает метил или этил.

12. Соединения по п.1, где A² означает (низш.)алкенил или (низш.)алкил, необязательно замещенный группой R², причем R² означает гидроксид или (низш.)алкокси.

13. Соединения по п.1, где A² означает метил, пропил или 2-гидроксиэтил.

14. Соединения по п.1, где A¹ и A² связаны друг с другом с образованием цикла, а -A¹-A² - означает (низш.)алкилен.

15. Соединения по п.14, где -A¹-A² - означают -(CH₂)₅-.

16. Соединения по п.1, где A³ и A⁴ означают водород.

17. Соединения по п.1, где A⁵ означает водород или (низш.)алкил.

18. Соединения по п.1, где A⁵ означает метил.

19. Соединения по п.1, где A⁶ означает пиридинил, пиридазинил, пиримидинил или пиразинил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей (низш.)алкил, (низш.)алкокси, галоген, пиридил и тиенил.

20. Соединения по п.1, где A⁶ означает пиридазинил или пиримидинил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей бром, хлор, этил и пиридил.

21. Соединения по п.1, где A⁶ означает 5-бромпиримидин-2-ил, 6-хлорпиридазин-3-ил, 5-хлорпиримидин-2-ил, 5-пиридин-4-илпиримидин-2-ил, 5-этилпиримидин-2-ил.

22. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей транс-(5-бромпиримидин-2-ил)метил-{4-[3-(метилпропиламино)проп-1-инил]циклогексил} амин,

транс-(5-бромпиримидин-2-ил)[4-(3-диметиламинопроп-1-инил)циклогексил]метиламин,

транс-(6-хлорпиридазин-3-ил)[4-(3-диметиламинопроп-1-инил)циклогексил]метиламин,

транс-(5-хлорпиримидин-2-ил)[4-(3-диметиламинопроп-1-инил)циклогексил]метиламин,

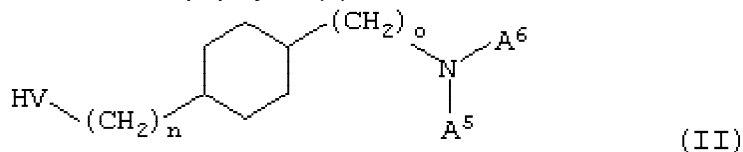
транс-[(5-бромпиримидин-2-ил)метил[4-(3-пиперидин-1-илпроп-1-инил)циклогексил]амин]

,
транс-[4-(3-диметиламинопроп-1-инил)циклогексил]метил(5-пиридин-4-илпиримидин-2-ил)амин,

транс-[4-(3-диметиламинопроп-1-инил)циклогексил](5-этилпиримидин-2-ил)метиламин,

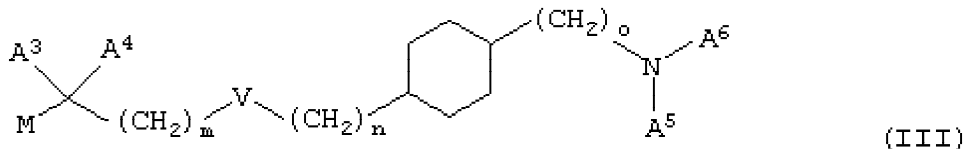
транс-(5-бромпиримидин-2-ил)[4-(3-диметиламинопроп-1-инил)циклогексилметил]
 метиламин,
 транс-2-{{3-(4-{{(5-бромпиримидин-2-ил)метиламино}метил}циклогексил)проп-2-инил}
 этиламино}этанол,
 транс-2-{{тил[3-(4-{{(5-этилпиримидин-2-ил)метиламино}метил}циклогексил)проп-2-инил}
 амино}этанол,
 транс-(5-этилпиримидин-2-ил)метил[4-(3-пиперидин-1-илпроп-1-инил)циклогексилметил]
 амин и
 транс-2-{{3-(4-{{(6-хлорпиридазин-3-ил)метиламино}метил}циклогексил)проп-2-инил}
 этиламино}этанол,
 и их фармацевтически приемлемые соли.

23. Способ получения соединений по любому из пп.1-22, включающий а) взаимодействие соединения формулы (II)



с соединением $(A^1, A^2, U)N-C(A^3, A^4)-(CH_2)_m-M$, где V означает O или S, M означает мезилат, тозилат, трифлат, Cl, Br или I, а U, A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , m, n и o имеют значения, указанные в п.1, или где HV означает мезилат, тозилат, трифлат, Cl, Br или I, а M означает OH или SH, или

б) взаимодействие соединения формулы (III)



с соединением NHA^1A^2 , где M означает мезилат, тозилат, трифлат, Cl, Br или I, а A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , V, m, n и o имеют значения, указанные в п.1, и необязательно превращение соединения по любому из пп.1-22 в его фармацевтически приемлемую соль, и необязательно превращение соединения по любому из пп.1-22, где U означает свободную электронную пару, в соответствующее соединение, где U означает O.

24. Соединения по п.1, полученные способом по п.23.

25. Фармацевтические композиции, включающие соединение по любому из пп.1-22 и фармацевтически приемлемый носитель и/или адъювант.

26. Соединения по п.1 для применения в качестве терапевтически активных субстанций.

27. Соединения по п.1 для применения в качестве терапевтически активных соединений при лечении и/или профилактике заболеваний, ассоциированных с OSC.

28. Способ лечения и/или профилактики заболеваний, ассоциированных с OSC, таких, как гиперхолестеринемия, гиперлипемия, атеросклероз, сосудистые заболевания, микозы, паразитарные инфекции, желчнокаменная болезнь, опухоли и/или гиперпролиферативные нарушения, и/или лечения и/или профилактики нарушенной толерантности к глюкозе и диабета, включающий введение соединения по любому из пп.1-22 человеку или животному.

29. Применение соединений по любому из пп.1-22 для лечения и/или профилактики заболеваний, ассоциированных с OSC.

30. Применение соединений по любому из пп.1-22 для лечения и/или профилактики гиперхолестеринемии, гиперлипемии, атеросклероза, сосудистых заболеваний, микозов, паразитарных инфекций, желчнокаменной болезни, опухолей и/или гиперпролиферативных нарушений, и/или лечения и/или профилактики нарушенной толерантности к глюкозе и диабета.

31. Применение соединений по любому из пп.1-22 для получения лекарственных средств, предназначенных для лечения и/или профилактики заболеваний, ассоциированных с OSC.

32. Применение соединений по любому из пп.1-22 для получения лекарственных средств, предназначенных для лечения и/или профилактики гиперхолестеринемии, гиперлипемии, атеросклероза, сосудистых заболеваний, микозов, паразитарных инфекций, желчнокаменной болезни, опухолей и/или гиперпролиферативных нарушений, и/или лечения и/или профилактики нарушенной толерантности к глюкозе и диабета.

R U 2 0 0 4 1 2 2 4 8 0 A

R U 2 0 0 4 1 2 2 4 8 0 A