



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2009143103/04, 23.05.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
25.05.2007 US 60/940,350

(43) Дата публикации заявки: 27.06.2011 Бюл. № 18

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 25.12.2009(86) Заявка РСТ:
SE 2008/050606 (23.05.2008)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2008/147314 (04.12.2008)Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24,
"НЕВИНПАТ", пат. пов. А.В.Поликарпову

(71) Заявитель(и):

АстраЗенека АБ (SE)

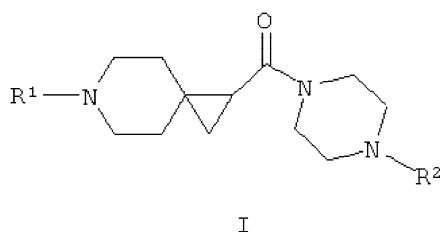
(72) Автор(ы):

БЕРНСТЕЙН Питер (US),
БРАУН Дин (US),
КАЧЧЬОЛА Джозеф (US),
ЭДВАРДС Фил (US),
ФОЛМЕР Джеймс (US),
ГРОБЛЕВСКИ Тьерри (CA),
СИЛЬВЕСТЕР Марк (US),
ВЕСОЛОВСКИ Стивен (US)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ СПИРОЦИКЛОПРОПИЛ-ПИПЕРИДИНА

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I, его энантиомеры, его фармацевтически приемлемые соли или их смеси:



где R¹ представляет собой арил, гетероарил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил, гетероциклоалкилалкил, алкил, алкоксиалкил, гидроксилалкил, аминоалкил, аминокарбонилалкил, гетероцикл, арилалкенил или гетероциклоалкил; где R¹ возможно замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из алкила, циано, сульфонила, галогеноалкила, амида, алкокси, галогена, арилалкокси, алкилкарбонила, карбокси (-C(=O)OH), гидроксид (-OH), амино, алкоксикарбонила и алкилсульфонила; и

R² представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил, алкил, гетероциклоалкил или циклоалкилалкил; где R² возможно замещен по меньшей мере одним заместителем,

независимо выбранным из C₁-C₆алкила, алкокси и циклоалкила;

при условии, что

1) когда R² представляет собой циклогексил, тогда R¹ не является замещенным или незамещенным фенилом;

2) когда R² представляет собой арил, тогда R² не является незамещенным фенилом;
и

3) когда R¹ представляет собой тетрагидропиран-4-ил, и R² представляет собой замещенный фенил, тогда этот замещенный фенил не замещен в орто- или мета-положении группой метил или в мета-положении группой метокси.

2. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой арил, гетероарил, арилалкил, циклоалкил, гетероциклоалкилалкил, алкил, арилалкенил, гетероцикл или гетероциклоалкил.

3. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой C₆-C₁₄арил, C₆-C₁₄гетероарил, (C₆-C₁₄арил)-(C₁-C₆алкил), C₃-C₈циклоалкил, (C₃-C₈гетероциклоалкил)-(C₁-C₆алкил), C₁-C₆алкил, (C₆-C₁₄арил)-(C₁-C₆алкенил) или C₃-C₈гетероциклоалкил.

4. Соединение по п.1, где R¹ замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из алкила, галогеноалкила, амида, алкокси, галогена, арилалкокси, алкоксикарбонила и алкилсульфонила.

5. Соединение по п.1, где R¹ замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из C₁-C₆алкила, галогеноC₁-C₆алкила, амида, C₁-C₆алкокси, галогена, (C₆-C₁₄арил)-(C₁-C₆алкокси), C₁-C₆алкоксикарбонила и C₁-C₆алкилсульфонила.

6. Соединение по п.1, где R² представляет собой C₆-C₁₄арил, C₆-C₁₄гетероарил, C₃-C₈циклоалкил, C₁-C₆алкил, C₃-C₈гетероциклоалкил или (C₃-C₈циклоалкил)-(C₁-C₆алкил).

7. Соединение по п.1, где R² замещен по меньшей мере одним алкокси.

8. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой пиперидинил, тетрагидропиранил, фенилэтил, бутил, фенилаллил, циклогексил, тетрагидро-2Н-тиопиранил, морфолинилэтил, фенилметил, тетрагидрофуранил, пиридинил, метил, циклобутил, фенил, этил или бензо[d][1,3]диоксолил.

9. Соединение по п.1, где R² представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклогексилметил, метил, изопропил, тетрагидропиранил, пиридинил или фенил.

10. Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из:

(4-циклогексил-пиперазин-1-ил)-[6-(тетрагидро-пиран-4-ил)-6-аза-спиро[2.5]окт-1-ил]-метанола;

(4-циклогексилметил-пиперазин-1-ил)-[6-(тетрагидро-пиран-4-ил)-6-аза-спиро[2.5]окт-1-ил]-метанола;

[6-(2-этил-бутил)-6-аза-спиро[2.5]окт-1-ил]-(4-метил-пиперазин-1-ил)-метанола;

(4-метил-пиперазин-1-ил)-[6-((Е)-3-фенил-аллил)-6-аза-спиро[2.5]окт-1-ил]-метанола;

(4-метил-пиперазин-1-ил)-[6-фенетил-6-аза-спиро[2.5]окт-1-ил]-метанола;

(4-метил-пиперазин-1-ил)-[6-(1-метил-пиперидин-4-ил)-6-аза-спиро[2.5]окт-1-ил]-метанола;

(4-метил-пиперазин-1-ил)-[6-(тетрагидро-пиран-4-ил)-6-аза-спиро[2.5]окт-1-ил]-метанола;

(4-циклобутилпиперазин-1-ил)-[6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-6-аза-спиро[2.5]октан-1-ил]метанола;

(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-[6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-6-аза-спиро[2.5]

октан-1-ил)метанола;

(4-изопропилпиперазин-1-ил)-(6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-6-аза-спиро[2.5]

октан-1-ил)метанола;

(4-циклогептилпиперазин-1-ил)-(6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-6-аза-спиро[2.5]

октан-1-ил)метанола;

(4-циклопентилпиперазин-1-ил)-(6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-6-аза-спиро[2.5]

октан-1-ил)метанола;

(4-пиридин-2-ил-пиперазин-1-ил)-[6-(тетрагидро-пиран-4-ил)-6-аза-спиро[2.5]окт-1-ил]-метанола;

(4-пиридин-4-ил-пиперазин-1-ил)-[6-(тетрагидро-пиран-4-ил)-6-аза-спиро[2.5]окт-1-ил]-метанола;

[4-(4-метокси-фенил)-пиперазин-1-ил]-[6-(тетрагидро-пиран-4-ил)-6-аза-спиро[2.5]окт-1-ил]-метанола;

(4-циклогексил-пиперазин-1-ил)-(6-фенетил-6-аза-спиро[2.5]окт-1-ил)-метанола;

(6-циклогексил-6-аза-спиро[2.5]окт-1-ил)-(4-циклогексил-пиперазин-1-ил)-метанола;

(4-циклогексил-пиперазин-1-ил)-[6-(1-метил-пиперидин-4-ил)-6-аза-спиро[2.5]окт-1-ил]-метанола;

(4-циклогексил-пиперазин-1-ил)-(6-изопропил-6-аза-спиро[2.5]окт-1-ил)-метанола;

(6-циклобутил-6-аза-спиро[2.5]окт-1-ил)-[4-(тетрагидро-пиран-4-ил)-пиперазин-1-ил]-метанола;

(6-бензил-6-аза-спиро[2.5]окт-1-ил)-(4-циклогексил-пиперазин-1-ил)-метанола;

[6-(тетрагидро-пиран-4-ил)-6-аза-спиро[2.5]окт-1-ил]-[4-(тетрагидро-пиран-4-ил)-пиперазин-1-ил]-метанола;

[6-(2-бензилокси-этил)-6-аза-спиро[2.5]окт-1-ил]-[4-циклогексил-пиперазин-1-ил]-метанола;

(4-циклобутил-пиперазин-1-ил)-[6-(тетрагидро-тиопиран-3-ил)-6-аза-спиро[2.5]окт-1-ил]-метанола;

(4-циклобутил-пиперазин-1-ил)-(6-циклогексил-6-аза-спиро[2.5]окт-1-ил)-метанола;

(4-циклобутил-пиперазин-1-ил)-[6-(тетрагидро-пиран-3-ил)-6-аза-спиро[2.5]окт-1-ил]-метанола;

(4-циклобутил-пиперазин-1-ил)-[6-(тетрагидро-фуран-3-ил)-6-аза-спиро[2.5]окт-1-ил]-метанола;

(4-циклобутил-пиперазин-1-ил)-[6-(2-морфолин-4-ил-этил)-6-аза-спиро[2.5]окт-1-ил]-метанола;

(4-циклогексил-пиперазин-1-ил)-(6-пиридин-4-ил-6-аза-спиро[2.5]окт-1-ил)-метанола;

трет-бутилового эфира [1-(4-циклобутил-пиперазин-1-карбонил)-6-аза-спиро[2.5]окт-6-ил]-уксусной кислоты;

2-[1-(4-циклобутил-пиперазин-1-карбонил)-6-аза-спиро[2.5]окт-6-ил]-N-метил-ацетамида;

(4-циклобутил-пиперазин-1-ил)-[6-(4-метансульфонил-фенил)-6-аза-спиро[2.5]окт-1-ил]-метанола;

(4-циклобутил-пиперазин-1-ил)-[6-(4-метокси-фенил)-6-аза-спиро[2.5]окт-1-ил]-метанола;

метилового эфира 4-[1-(4-циклобутил-пиперазин-1-карбонил)-6-аза-спиро[2.5]окт-6-ил]-бензойной кислоты;

(4-циклобутил-пиперазин-1-ил)-[6-(6-метокси-пиридин-2-ил)-6-аза-спиро[2.5]окт-1-ил]-метанола;

[6-(6-хлор-пиридин-2-ил)-6-аза-спиро[2.5]окт-1-ил]-[4-циклобутил-пиперазин-1-ил]-метанола;

(4-циклогексил-пиперазин-1-ил)-[6-(2-метокси-этил)-6-аза-спиро[2.5]окт-1-ил]-

метанола;

(4-циклобутил-пиперазин-1-ил)-(6-пиридин-2-ил-6-аза-спиро[2.5]окт-1-ил)-метанола;

(4-циклобутил-пиперазин-1-ил)-(6-п-толил-6-аза-спиро[2.5]окт-1-ил)-метанола;

4-циклогексил-пиперазин-1-ил)-[6-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-6-аза-спиро[2.5]окт-1-ил]-метанола;

(6-бензо[1,3]диоксол-5-ил-6-аза-спиро[2.5]окт-1-ил)-(4-циклогексил-пиперазин-1-ил)-метанола;

(4-(пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)-(6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-6-аза-спиро[2.5]октан-1-ил)метанола;

(4-(2-метилпиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)-(6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-6-аза-спиро[2.5]октан-1-ил)метанола; и

(4-(3-метилпиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)-(6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-6-аза-спиро[2.5]октан-1-ил)метанола; и

его энантиомеры, его фармацевтически приемлемые соли, или их смеси.

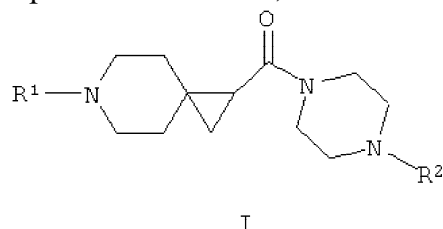
11. По меньшей мере одно соединение по любому из пп.1-10 для применения в качестве лекарственного средства.

12. Применение соединения по любому из пп.1-10 в изготовлении лекарственного средства для терапии по меньшей мере одного расстройства, выбранного из когнитивной недостаточности при шизофрении, нарколепсии, ожирения, боли и болезни Альцгеймера.

13. Соединение по любому из пп.1-10 для лечения по меньшей мере одного расстройства, выбранного из когнитивной недостаточности при шизофрении, нарколепсии, ожирения, боли и болезни Альцгеймера.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из пп.1-10 и фармацевтически приемлемый носитель и/или разбавитель.

15. Способ лечения расстройства, при котором полезным является модулирование гистаминового рецептора H₃, включающий введение теплокровному животному, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы I, его энантиомеров, его фармацевтически приемлемых солей, или их смесей:



где R¹ представляет собой арил, гетероарил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил, гетероциклоалкилалкил, алкил, алкоксиалкил, гидроксилалкил, аминоалкил, аминокарбонилалкил, гетероцикл, арилалкенил или гетероциклоалкил;

где R¹ возможно замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из алкила, циано, сульфонила, галогеноалкила, амида, алкокси, галогена, арилалкокси, алкилкарбонила, карбокси (-C(=O)OH), гидроксид (-OH), амино, алкоксикарбонила и алкилсульфонила; и

R² представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил, алкил, гетероциклоалкил или циклоалкилалкил; где R² возможно замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из C₁-C₆алкила, алкокси и циклоалкила;

при условии, что

1) когда R² представляет собой циклогексил, тогда R¹ не является замещенным или незамещенным фенилом;

2) когда R^2 представляет собой арил, тогда R^2 не является незамещенным фенилом;
и

3) когда R^1 представляет собой тетрагидропиран-4-ил, и R^2 представляет собой замещенный фенил, тогда этот замещенный фенил не замещен в орто- или мета-положении группой метил или в мета-положении группой метокси.

RU 200914316002 A 30143103 A

RU 2009143103 A