

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2013142647/04, 13.03.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
16.03.2011 EP 11158386.0

(43) Дата публикации заявки: 27.04.2015 Бюл. № 12

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 16.10.2013(86) Заявка РСТ:  
EP 2012/054307 (13.03.2012)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2012/123432 (20.09.2012)Адрес для переписки:  
197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АРС-  
ПАТЕНТ"

(71) Заявитель(и):

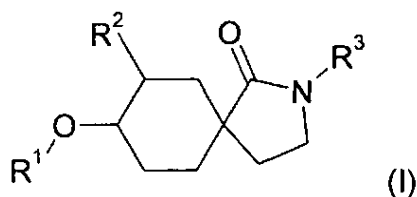
**Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)**

(72) Автор(ы):

**ХУНЦИКЕР Даниэль (CH),  
НАЙДХАРТ Вернер (FR)**(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ВТОР-ГИДРОКСИЦИКЛОГЕКСИЛА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ HSL  
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТА**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)

где R<sup>1</sup> представляет собой водород, алкил или циклоалкил;R<sup>2</sup> представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил,  
алкилциклоалкил, алкилциклоалкилалкил, алкокси, алкоксиалкил, циклоалкокси,  
циклоалкоксиалкил, галогеналкил, галогеналкокси, галогеналкоксиалкил,  
галогенциклоалкил, галогенциклоалкилалкил, галогенциклоалкокси или  
галогенциклоалкоксиалкил;R<sup>3</sup> представляет собой фенил, пиридинил, пиразинил, пиримидил или пиридазинил  
или,где фенил, пиридинил, пиразинил, пиримидил и пиридазинил замещены одним-трем  
заместителями, независимо выбранными из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила,  
галогена, галогеналкила, гидроксид, гидроксидалкила, алкокси, алкоксиалкила,

галогеналкокси, гидроксигалогеналкила, алкоксигалогеналкила и бензилоксигалогеналкила;

или его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, где  $R^2$  представляет собой алкил, циклоалкил, алкокси, алкоксиалкил, циклоалкокси, галогеналкил или галогеналкокси.

3. Соединение по п.1, где  $R^2$  представляет собой алкил, алкокси, галогеналкил или галогеналкокси.

4. Соединение по п.1, где  $R^2$  представляет собой алкил, алкокси или галогеналкокси.

5. Соединение по п.1, где  $R^2$  представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, трифторметокси, трифторэтокси.

6. Соединение по п.1, где  $R^2$  представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси или трифторэтокси.

7. Соединение по п.1, где  $R^2$  представляет собой алкил или галогеналкокси.

8. Соединение по п.1, где  $R^2$  представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил или трифторэтокси.

9. Соединение по п.1, где  $R^2$  представляет собой алкил.

10. Соединение по п.1, где  $R^2$  представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил.

11. Соединение по п.1, где  $R^2$  представляет собой изопропил.

12. Соединение по п.1, где  $R^2$  представляет собой галогеналкокси.

13. Соединение по п.1, где  $R^2$  представляет собой трифторэтокси.

14. Соединение по п.1, где  $R^3$  представляет собой фенил или фенил, замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, галогена, галогеналкила, гидроксид, гидроксидалкила, алкокси, алкоксиалкила, галогеналкила, гидроксигалогеналкила, алкоксигалогеналкила и бензилоксигалогеналкила.

15. Соединение по п.1, где  $R^3$  представляет собой фенил, замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, галогена, галогеналкила, гидроксид, гидроксидалкила, алкокси, алкоксиалкила, галогеналкокси, гидроксигалогеналкила, алкоксигалогеналкила и бензилоксигалогеналкила.

16. Соединение по п.1, где  $R^3$  представляет собой фенил, замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из галогеналкокси, гидроксигалогеналкила, алкоксигалогеналкила и бензилоксигалогеналкила.

17. Соединение по п.1, где  $R^3$  представляет собой фенил, замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из трифторметокси, трифторэтокси, 2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтила, 2,2,2-трифтор-1-метоксиэтила и 1-бензилокси-2,2,2-трифторэтила.

18. Соединение по п.1, где  $R^3$  представляет собой фенил, замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из галогеналкокси и алкоксигалогеналкила.

19. Соединение по п.1, где  $R^3$  представляет собой фенил, замещенный одним заместителем, независимо выбранным из трифторметокси, трифторэтокси и 2,2,2-трифтор-1-метоксиэтила.

20. Соединение по п.1, где  $R^3$  представляет собой фенил, замещенный одним галогеналкокси.

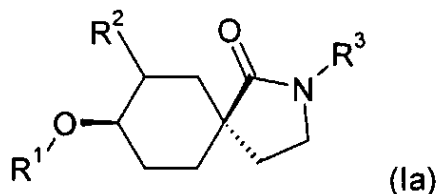
21. Соединение по п.1, где  $R^3$  представляет собой 4-трифторметоксифенил или 4-трифторэтоксифенил.

22. Соединение по п.1, где  $R^3$  представляет собой фенил, замещенный одним алкоксигалогеналкилом.

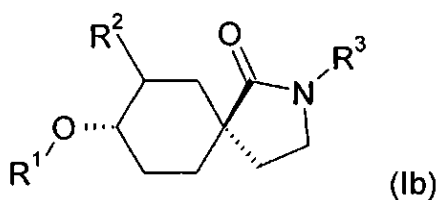
23. Соединение по п.1, где  $R^3$  представляет собой фенил, замещенный одним 2,2,2-трифтор-1-метоксиэтилом.

24. Соединение по п.1, где  $R^1$  представляет собой водород.

25. Соединение по п.1 формулы (Ia).



26. Соединение по п.1 формулы (Ib).



27. Соединение по п.1, выбранное из следующих:

рац-(5S,7R,8R)-8-гидрокси-7-пропил-2-(4-трифторметокси-фенил)-2-аза-спиро[4.5]декан-1-он;

рац-(5S,7S,8R)-8-гидрокси-7-изопропил-2-(4-(трифторметокси)фенил)-2-азаспиро[4.5]декан-1-он;

рац-(5R,7R,8R)-8-гидрокси-7-изопропокси-2-(4-(трифторметокси)фенил)-2-азаспиро[4.5]декан-1-он;

рац-(5R,7R,8R)-7-этокси-8-гидрокси-2-(4-(трифторметокси)фенил)-2-азаспиро[4.5]декан-1-он;

рац-(5R,7R,8R)-8-гидрокси-7-(2,2,2-трифторэтокси)-2-(4-(трифторметокси)фенил)-2-азаспиро[4.5]декан-1-он;

(5R,7R,8R)-8-гидрокси-7-(2,2,2-трифторэтокси)-2-(4-трифторметокси-фенил)-2-азаспиро[4.5]декан-1-он;

(5S,7S,8S)-8-гидрокси-7-(2,2,2-трифторэтокси)-2-(4-трифторметокси-фенил)-2-азаспиро[4.5]декан-1-он;

рац-(5R,7R,8R)-8-гидрокси-7-метокси-2-(4-(трифторметокси)фенил)-2-азаспиро[4.5]декан-1-он;

рац-(5R,7R,8R)-8-гидрокси-7-пропокси-2-(4-(трифторметокси)фенил)-2-азаспиро[4.5]декан-1-он;

рац-(5S,7R,8R)-8-гидрокси-7-пропил-2-[4-(2,2,2-трифтор-этокси)-фенил]-2-азаспиро[4.5]декан-1-он;

рац-(5S,7S,8R)-8-гидрокси-7-изопропил-2-[4-(2,2,2-трифтор-этокси)-фенил]-2-азаспиро[4.5]декан-1-он;

рац-(5R,7R,8R)-8-гидрокси-7-(2,2,2-трифтор-этокси)-2-[4-(2,2,2-трифтор-этокси)-фенил]-2-азаспиро[4.5]декан-1-он;

рац-(5R,7R,8R)-7-этокси-8-гидрокси-2-(4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)-2-азаспиро[4.5]декан-1-он;

рац-(5R,7R,8R)-8-гидрокси-7-изопропокси-2-(4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)-2-азаспиро[4.5]декан-1-он;

(5R,7R,8R) и (5S,7S,8S)-8-гидрокси-7-изопропокси-2-(4-((R)-2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)фенил)-2-азаспиро[4.5]декан-1-он;

(5R,7R,8R) и (5S,7S,8S)-8-гидрокси-7-(2,2,2-трифторэтоксид)-2-(4-((R)-2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)фенил)-2-азаспиро[4.5]декан-1-он;

(5R,7R,8R) и (5S,7S,8S)-2-(4-((R)-1-(бензилокси)-2,2,2-трифторэтил)фенил)-8-гидрокси-7-(2,2,2-трифторэтоксид)-2-азаспиро[4.5]декан-1-он;

(5R,7R,8R) и (5S,7S,8S)-8-гидрокси-7-(2,2,2-трифторэтоксид)-2-(4-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил)-2-азаспиро[4.5]декан-1-он;

и их фармацевтически приемлемые соли.

28. Соединение по п.1, выбранное из следующих:

рац-(5S,7S,8R)-8-гидрокси-7-изопропил-2-(4-(трифторметокси)фенил)-2-азаспиро[4.5]декан-1-он;

(5S,7S,8S)-8-гидрокси-7-(2,2,2-трифторэтоксид)-2-(4-трифторметокси-фенил)-2-азаспиро[4.5]декан-1-он;

рац-(5S,7S,8R)-8-гидрокси-7-изопропил-2-[4-(2,2,2-трифтор-этоксид)-фенил]-2-азаспиро[4.5]декан-1-он;

(5R,7R,8R) и (5S,7S,8S)-8-гидрокси-7-(2,2,2-трифторэтоксид)-2-(4-((R)-2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)фенил)-2-азаспиро[4.5]декан-1-он;

и их фармацевтически приемлемые соли.

29. Соединение по любому из пп.1-28 для применения в качестве терапевтически активного вещества.

30. Соединение по любому из пп.1-28 для лечения или профилактики диабета, метаболического синдрома, дислипидемии, атеросклероза, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний, дисфункции миокарда, воспаления, неалкогольной жировой дистрофии печени или неалкогольного стеатогепатита.

31. Соединение по п.30 для лечения или профилактики диабета, метаболического синдрома, дислипидемии, атеросклероза или ожирения.

32. Соединение по п.30 для лечения или профилактики диабета.

33. Соединение по п.30 для лечения или профилактики диабета типа II.

34. Соединение по п.30 для лечения или профилактики сердечнососудистых заболеваний, дисфункции миокарда, воспаления, неалкогольной жировой дистрофии печени или неалкогольного стеатогепатита.

35. Соединение по п.30 для лечения или профилактики неалкогольной жировой дистрофии печени или неалкогольного стеатогепатита.

36. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-28 и терапевтически инертный носитель.

37. Применение соединения по любому из пп.1-28 для лечения или профилактики заболевания, которое вызвано расстройствами, ассоциированными с ферментом - гормон-чувствительной липазой.

38. Применение соединения по любому из пп.1-28 для лечения или профилактики диабета, метаболического синдрома, дислипидемии, атеросклероза, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний, дисфункции миокарда, воспаления, неалкогольной жировой дистрофии печени или неалкогольного стеатогепатита.

39. Применение по п.38 для лечения или профилактики диабета, метаболического синдрома, дислипидемии, атеросклероза или ожирения.

40. Применение по п.38 для лечения или профилактики диабета.

41. Применение по п.38 для лечения или профилактики диабета типа II.

42. Применение по п.38 для лечения или профилактики сердечнососудистых заболеваний, дисфункции миокарда, воспаления, неалкогольной жировой дистрофии печени или неалкогольного стеатогепатита.

43. Применение по п.38 или 42 для лечения или профилактики неалкогольной жировой дистрофии печени или неалкогольного стеатогепатита.

44. Применение соединения по любому из пп.1-28 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики диабета, метаболического синдрома, дислипидемии, атеросклероза, ожирения, сердечнососудистых заболеваний, дисфункции миокарда, воспаления, неалкогольной жировой дистрофии печени или неалкогольного стеатогепатита.

45. Применение по п.44 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики диабета, метаболического синдрома, дислипидемии, атеросклероза или ожирения.

46. Применение по п.44 для получения лекарственных средств для лечения или профилактики диабета.

47. Применение по п.44 для получения лекарственных средств для лечения или профилактики диабета типа II.

48. Применение по п.44 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, дисфункции миокарда, воспаления, неалкогольной жировой дистрофии печени или неалкогольного стеатогепатита.

49. Применение по п.44 или 48 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики неалкогольной жировой дистрофии печени или неалкогольного стеатогепатита.

50. Способ лечения или профилактики диабета, метаболического синдрома, дислипидемии, атеросклероза, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний, дисфункции миокарда, воспаления, неалкогольной жировой дистрофии печени или неалкогольного стеатогепатита, который включает введение эффективного количества соединения, как определено по любому из пп.1-28.

51. Способ по п.50 для лечения или профилактики диабета, метаболического синдрома, дислипидемии, атеросклероза или ожирения.

52. Способ по п.50 для лечения или профилактики диабета.

53. Способ по п.50 для лечения или профилактики диабета типа II.

54. Способ по п.50 для лечения или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, дисфункции миокарда, воспаления, неалкогольной жировой дистрофии печени или неалкогольного стеатогепатита.

55. Способ по п.50 или 54 для лечения или профилактики неалкогольной жировой дистрофии печени или неалкогольного стеатогепатита, который включает введение эффективного количества соединения, как определено по любому из пп.1-28.

RU 2013142647 A

RU 2013142647 A