

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

(21)(22) Заявка: 2013144676/04, 21.03.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
25.03.2011 EP 11159865.2

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

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 25.10.2013(86) Заявка РСТ:
EP 2012/054959 (21.03.2012)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/130679 (04.10.2012)Адрес для переписки:
197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АРС-
ПАТЕНТ"

(71) Заявитель(и):

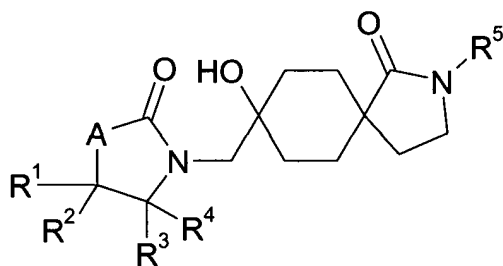
Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(72) Автор(ы):

ХУНЦИКЕР Даниэль (CH),**НАЙДХАРТ Вернер (FR)**(54) **НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ АЗАСПИРОДЕКАНОНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ NSL**

(57) Формула изобретения

1. Соединения формулы (I)



(I)

где R¹ представляет собой атом водорода, алкил или циклоалкил;R² представляет собой атом водорода, алкил или циклоалкил;R³ представляет собой атом водорода, алкил или циклоалкил;R⁴ представляет собой атом водорода, алкил или циклоалкилили R³ и R⁴ вместе с атомом углерода, с которым они связаны, формируют циклоалкил;R⁵ представляет собой замещенный фенил или замещенный пиридирил, при этом замещенный фенил и замещенный пиридирил содержат от одного до трех заместителей,

независимо друг от друга выбранных из галоалкила, гидроксигалоалкила, алкокси и галоалкокси;

А представляет собой $-C(R^6R^7)-$, $-NR^8$, $-O-$ или $-S-$;

R^6 представляет собой атом водорода, алкил, циклоалкил, гидроксигалоалкила, алкокси или циклоалкокси;

R^7 представляет собой атом водорода, алкил или циклоалкил;

R^8 представляет собой атом водорода, алкил или циклоалкил; или фармацевтически приемлемые соли этих соединений.

2. Соединение по п.1, где R^5 представляет собой фенил, содержащий от одного до трех заместителей, независимо друг от друга выбранных из галоалкила, гидроксигалоалкила, алкокси и галоалкокси.

3. Соединение по п.1, где R^5 представляет собой фенил, содержащий от одного до трех заместителей, независимо друг от друга выбранных из трифторметила, 2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтила, изопропокси, 2,2,2-трифтор-1-метилэтокси и 2,2,2-трифторэтокси.

4. Соединение по п.1, где R^5 представляет собой фенил, содержащий от одного до трех заместителей, независимо друг от друга выбранных из алкокси и галоалкокси.

5. Соединение по п.1, где R^5 представляет собой фенил, содержащий от одного до трех заместителей, независимо друг от друга выбранных из изопропокси, 2,2,2-трифтор-1-метилэтокси и 2,2,2-трифторэтокси.

6. Соединение по п.1, где R^5 представляет собой 4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил) фенил, 4-изопропоксифенил, 4-(2,2,2-трифтор-1-метилэтокси)фенил или 4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил.

7. Соединение по п.1, где R^5 представляет собой пиридинил, содержащий от одного до трех заместителей, независимо друг от друга выбранных из галоалкила, гидроксигалоалкила, алкокси и галоалкокси.

8. Соединение по п.1, где R^5 представляет собой пиридинил, содержащий от одного до трех заместителей, независимо друг от друга выбранных из алкокси и галоалкокси.

9. Соединение по п.1, где R^5 представляет собой пиридинил, содержащий от одного до трех заместителей, независимо друг от друга выбранных из изопропокси, 2,2,2-трифтор-1-метилэтокси и 2,2,2-трифторэтокси.

10. Соединение по п.1, где R^5 представляет собой 6-изопропоксипиридин-3-ил или 6-(2,2,2-трифтор-1-метилэтокси)пиридин-3-ил.

11. Соединение по п.1, где R^3 представляет собой атом водорода, алкил или циклоалкил.

12. Соединение по п.1, где R^3 представляет собой атом водорода или алкил.

13. Соединение по п.1, где R^3 представляет собой атом водорода.

14. Соединение по п.1, где R^3 представляет собой алкил.

15. Соединение по п.1, где R^3 представляет собой метил.

16. Соединение по п.1, где R^4 представляет собой атом водорода или алкил.

17. Соединение по п.1, где R^4 представляет собой атом водорода.

18. Соединение по п.1, где R^4 представляет собой алкил.

19. Соединение по п.1, где R^4 представляет собой метил.

20. Соединение по п.1, где R^3 и R^4 вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют циклоалкил.

21. Соединение по п.1, где R^3 и R^4 вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют циклопропил.

22. Соединение по п.1, где А представляет собой $-C(R^6, R^7)-$, $-NR^8$ или $-O-$.

23. Соединение по п.1, где А представляет собой $-C(R^6, R^7)-$.

24. Соединение по п.1, где А представляет собой $-NR^8$.

25. Соединение по п.1, где А представляет собой $-O-$.

26. Соединение по п.1, где R^6 представляет собой атом водорода или гидроксил.

27. Соединение по п.1, где R^6 представляет собой атом водорода.

28. Соединение по п.1, где R^6 представляет собой гидроксил.

29. Соединение по п.1, где R^7 представляет собой атом водорода.

30. Соединение по п.1, где R^8 представляет собой атом водорода или алкил.

31. Соединение по п.1, где R^8 представляет собой атом водорода.

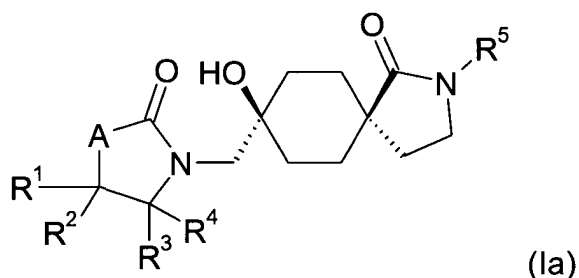
32. Соединение по п.1, где R^8 представляет собой алкил.

33. Соединение по п.1, где R^8 представляет собой метил.

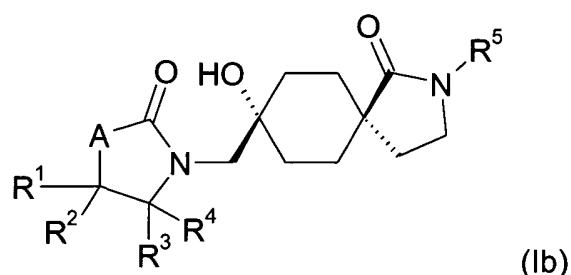
34. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой атом водорода.

35. Соединение по п.1, где R^2 представляет собой атом водорода.

36. Соединение по п.1 формулы (Ia)



37. Соединение по п.1 формулы (Ib)



38. Соединение по п.1, выбранное из:

(5 α ,8 α)-8-((2,2-диметил-5-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)-2-аза-спиро[4.5]декан-1-он;

(5 α ,8 α)-8-((2,2-диметил-5-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-гидрокси-2-(4-изопропоксифенил)-2-аза-спиро[4.5]декан-1-он;

(5 α ,8 α)-8-гидрокси-2-(4-изопропоксифенил)-8-((3-метил-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-2-аза-спиро[4.5]декан-1-он;

(5 α ,8 α)-8-Гидрокси-2-(4-изопропоксифенил)-8-(5-оксо-4-аза-спиро[2.4]гепт-4-илметил)-2-аза-спиро[4.5]декан-1-он;

3-(((5 α ,8 α)-8-гидрокси-2-(4-изопропоксифенил)-1-оксо-2-аза-спиро[4.5]декан-8-ил)

метил)оксазолидин-2-он;

(5 α ,8 α)-8-гидрокси-8-(((R)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-2-(4-изопропоксифенил)-2-аза-спиро[4.5]декан-1-он;

(5 α ,8 α)-8-гидрокси-2-(6-изопропоксипиридин-3-ил)-8-(3-метил-2-оксо-имидазолидин-1-илметил)-2-аза-спиро[4.5]декан-1-он;

(5 α ,8 α)-8-гидрокси-2-(6-изопропоксипиридин-3-ил)-8-((2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-2-аза-спиро[4.5]декан-1-он;

(5 α ,8 α)-8-(2,2-диметил-5-оксо-пирролидин-1-илметил)-8-гидрокси-2-[4-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил]-2-аза-спиро[4.5]декан-1-он;

(5 α ,8 α)-8-гидрокси-8-(3-метил-2-оксо-имидазолидин-1-илметил)-2-[4-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил]-2-аза-спиро[4.5]декан-1-он;

(5 α ,8 α)-8-гидрокси-8-((5-оксо-4-аза-спиро[2.4]гептан-4-ил)метил)-2-(4-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-илокси)фенил)-2-аза-спиро[4.5]декан-1-он;

(5 α ,8 α)-8-гидрокси-8-((5-оксо-4-аза-спиро[2.4]гептан-4-ил)метил)-2-(6-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-илокси)пиридин-3-ил)-2-аза-спиро[4.5]декан-1-он;

(5 α ,8 α)-8-гидрокси-8-(5-оксо-4-аза-спиро[2.4]гепт-4-илметил)-2-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-2-аза-спиро[4.5]декан-1-он;

(5 α ,8 α)-8-гидрокси-2-(6-изопропоксипиридин-3-ил)-8-(5-оксо-4-аза-спиро[2.4]гепт-4-илметил)-2-аза-спиро[4.5]декан-1-он;

(5 α ,8 α)-8-гидрокси-8-(5-оксо-6-окса-4-аза-спиро[2.4]гепт-4-илметил)-2-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-2-аза-спиро[4.5]декан-1-он;

(5 α ,8 α)-8-гидрокси-8-(2-оксо-оксазолидин-3-илметил)-2-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-2-аза-спиро[4.5]декан-1-он;

(5 α ,8 α)-8-гидрокси-8-(5-оксо-4-аза-спиро[2.4]гепт-4-илметил)-2-[4-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил]-2-аза-спиро[4.5]декан-1-он;

или фармацевтически приемлемых солей этих соединений.

39. Соединение по п.1, выбранное из:

(5 α ,8 α)-8-гидрокси-2-(4-изопропоксифенил)-8-((3-метил-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-2-аза-спиро[4.5]декан-1-он;

3-(((5 α ,8 α)-8-гидрокси-2-(4-изопропоксифенил)-1-оксо-2-аза-спиро[4.5]декан-8-ил)метил)оксазолидин-2-он;

(5 α ,8 α)-8-(2,2-Диметил-5-оксо-пирролидин-1-илметил)-8-гидрокси-2-[4-((R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил]-2-аза-спиро[4.5]декан-1-он;

или фармацевтически приемлемых солей этих соединений.

40. Соединение по любому из пп.1-39 для применения в качестве терапевтически активного вещества.

41. Соединение по любому из пп.1-39 для лечения или профилактики диабета, метаболического синдрома, дислипидемии, атеросклероза, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний миокарда, воспаления, неалкогольной жировой болезни печени или неалкогольного стеатогепатита.

42. Соединение по п.41 для лечения или профилактики диабета, метаболического синдрома, дислипидемии, атеросклероза или ожирения.

43. Соединение по п.41 для лечения или профилактики диабета.

44. Соединение по п.41 для лечения или профилактики диабета II типа.

45. Соединение по п.41 для лечения или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний миокарда, воспаления, неалкогольной жировой болезни печени или неалкогольного стеатогепатита.

46. Соединение по п.41 для лечения или профилактики неалкогольной жировой болезни печени или неалкогольного стеатогепатита.

47. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из пп.1-39

и терапевтически инертный носитель.

48. Применение соединения по любому из пп.1-39 для лечения или профилактики заболеваний, вызванных нарушением в работе фермента гормончувствительной липазы.

49. Применение соединения по любому из пп.1-39 для лечения или профилактики диабета, метаболического синдрома, дислипидемии, атеросклероза, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний миокарда, воспаления, неалкогольной жировой болезни печени или неалкогольного стеатогепатита.

50. Применение по п.49 для лечения или профилактики диабета, метаболического синдрома, дислипидемии, атеросклероза или ожирения.

51. Применение по п.49 для лечения или профилактики диабета.

52. Применение по п.49 для лечения или профилактики диабета II типа.

53. Применение по п.49 для лечения или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний миокарда, воспаления, неалкогольной жировой болезни печени или неалкогольного стеатогепатита.

54. Применение по п.49 или 53 для лечения или профилактики неалкогольной жировой болезни печени или неалкогольного стеатогепатита.

55. Применение соединения по любому из пп.1-39 для получения лекарственного препарата для лечения или профилактики диабета, метаболического синдрома, дислипидемии, атеросклероза, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний миокарда, воспаления, неалкогольной жировой болезни печени или неалкогольного стеатогепатита.

56. Применение по п.55 для получения лекарственного препарата для лечения или профилактики диабета, метаболического синдрома, дислипидемии, атеросклероза или ожирения.

57. Применение по п.55 для получения лекарственного препарата для лечения или профилактики диабета.

58. Применение по п.55 для получения лекарственных препаратов для лечения или профилактики диабета II типа.

59. Применение по п.55 для получения лекарственного препарата для лечения или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний миокарда, воспаления, неалкогольной жировой болезни печени или неалкогольного стеатогепатита.

60. Применение по п.55 или 59 для получения лекарственного препарата для лечения или профилактики неалкогольной жировой болезни печени или неалкогольного стеатогепатита.

61. Способ лечения или профилактики диабета, метаболического синдрома, дислипидемии, атеросклероза, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний миокарда, воспаления, неалкогольной жировой болезни печени или неалкогольного стеатогепатита, при этом указанный способ включает введение эффективного количества соединения, определенного в любом из пп.1-39.

62. Способ по п.61 для лечения или профилактики диабета, метаболического синдрома, дислипидемии, атеросклероза или ожирения.

63. Способ по п.61 для лечения или профилактики диабета.

64. Способ по п.61 для лечения или профилактики диабета II типа.

65. Способ по п.61 для лечения или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний миокарда, воспаления, неалкогольной жировой болезни печени или неалкогольного стеатогепатита.

66. Способ по п.61 или 65 лечения или профилактики неалкогольной жировой болезни печени или неалкогольного стеатогепатита, при этом указанный способ включает введение эффективного количества соединения, определенного в любом из пп.1-39.