



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2010133976/04, 15.01.2009**

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
15.01.2008 US 61/021,197

(43) Дата публикации заявки: **27.02.2012** Бюл. № 6

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **16.08.2010**

(86) Заявка РСТ:
US 2009/000242 (15.01.2009)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/091561 (23.07.2009)

Адрес для переписки:

**129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры", пат.пов. А.В. Мицу, рег.№ 364**

(71) Заявитель(и):

ТАРГАСЕПТ, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

**БИВЕР Джессика (US),
БРЕЙНИНГ Скотт (US),
ДАЛЛ Гари Морис (US),
ГАТТО Грегори Дж. (US),
ДЖЕНУС Джон (US),
МЭТЬЮ Джейкоб (US),
МУНЬОС Хулио А. (US),
ПФАЙФФЕР Инниго (US),
ТОУЛЕР Стив М. (US),
УОМЗЛИ Джеймс (US),
СЕ Цзихун (US)**

(54) ПОЛУЧЕНИЕ И ЭНАНТИОМЕРНОЕ РАЗДЕЛЕНИЕ 7-(3-ПИРИДИНИЛ)-1,7-ДИАЗАСПИРО[4,4]НОНАНА И НОВЫЕ СОЛЕВЫЕ ФОРМЫ РАЦЕМАТА И ЭНАНТИОМЕРОВ

(57) Формула изобретения

1. Кислая соль 7-(3-пиридинил)-1,7-дiazаспиро[4,4]нонана, где кислота представляет собой янтарную кислоту или щавелевую кислоту.

2. Соль по п.1, где стехиометрия (молярное соотношение) 7-(3-пиридинил)-1,7-дiazаспиро[4,4]нонана к кислоте находится между 1:2 и 2:1.

3. Соль по п.1, где стехиометрия (молярное соотношение) 7-(3-пиридинил)-1,7-дiazаспиро[4,4]нонана к кислоте составляет 1:1.

4. Кислая соль R-7-(3-пиридинил)-1,7-дiazаспиро[4,4]нонана, где кислота представляет собой хлористоводородную кислоту, щавелевую кислоту, (R)-миндальную кислоту, бензойную кислоту, п-бромбензойную кислоту, п-гидроксibenзойную кислоту, галактаровую (слизевую) кислоту или (+)-ди-О,О'-п-толуоил-D-винную кислоту.

5. Кислая соль (S)-7-(3-пиридинил)-1,7-дiazаспиро[4,4]нонана, где кислота представляет собой хлористоводородную кислоту, щавелевую кислоту, (S)-миндальную кислоту, бензойную кислоту, п-бромбензойную кислоту, п-гидроксibenзойную кислоту, галактаровую (слизевую) кислоту или (-)-ди-О,О'-п-толуоил-L-винную кислоту.

6. Соль по п.4 или 5, где стехиометрия (молярное соотношение) 7-(3-пиридинил)-1,7-

диазаспиро[4,4]нонана к кислоте находится между 1:2 и 2:1.

7. Соль по п.4 или 5, где стехиометрия (молярное соотношение) 7-(3-пиридинил)-1,7-диазаспиро[4,4]нонана к кислоте составляет 1:1.

8. Соль по п.7, где кислота представляет собой п-гидроксibenзойную кислоту.

9. Моно-п-гидроксibenзоат (R)-7-(3-пиридинил)-1,7-диазаспиро[4,4]нонана.

10. Моно-п-гидроксibenзоат (S)-7-(3-пиридинил)-1,7-диазаспиро[4,4]нонана.

11. (R)-7-(3-Пиридинил)-1,7-диазаспиро[4,4]нонан или его соль, не содержащий по существу (S)-7-(3-пиридинил)-1,7-диазаспиро[4,4]нонана или его соли.

12. Кислая соль (R)-7-(3-пиридинил)-1,7-диазаспиро[4,4]нонана в по существу кристаллической форме.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-12 наряду с одним или более фармацевтически приемлемым носителем.

14. Способ лечения или профилактики нарушения ЦНС, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп.1-12.

15. Способ по п.14, где нарушение выбирают из группы, состоящей из депрессии, тревожности, биполярных расстройств, мании, предменструального дисфорического расстройства, панических расстройств, булимии, анорексии, генерализованного тревожного нарушения, сезонного аффективного расстройства, клинической депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства, вспышек ярости, оппозиционно-вызывающего расстройства, синдрома Туретта, аутизма, лекарственной и алкогольной зависимости, постоянного жевания и ожирения.

16. Способ по п.14, где нарушение выбирают из группы, состоящей из пре-сенильной деменции (раннее наступление болезни Альцгеймера), сенильной деменции (деменция типа Альцгеймера), болезни Альцгеймера, болезни диффузных телец Леви, сосудистой деменции, комплекса деменции при СПИДе, ВИЧ-деменции, паркинсонизма, включая болезнь Паркинсона, болезнь Пика, прогрессирующего надъядерного паралича, хорей Хантингтона, поздней дискинезии, гиперкинезии, болезни Крейтцфельда-Якоба, эпилепсии, дефицитарного расстройства внимания, дефицитарного расстройства внимания при гиперактивности, дислексии, шизофрении, шизофреноморфного расстройства, шизоаффективного расстройства, умеренных когнитивных нарушений (МСИ) и возрастных нарушений памяти (ААМІ).

17. Способ по п.14, где нарушение представляет собой зависимость от вещества.

18. Применение соединения по любому из пп.1-12 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики нарушения ЦНС.

19. Применение по п.18, где нарушение выбирают из группы, состоящей из депрессии, тревожности, биполярных расстройств, мании, предменструального дисфорического расстройства, панических расстройств, булимии, анорексии, генерализованного тревожного нарушения, сезонного аффективного расстройства, клинической депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства, вспышек ярости, оппозиционно-вызывающего расстройства, синдрома Туретта, аутизма, лекарственной и алкогольной зависимости, постоянного жевания и ожирения.

20. Применение по п.18, где нарушение выбирают из группы, состоящей из пре-сенильной деменции (раннее наступление болезни Альцгеймера), сенильной деменции (деменция типа Альцгеймера), болезни Альцгеймера, болезни диффузных телец Леви, сосудистой деменции, комплекса деменции при СПИДе, ВИЧ-деменции, паркинсонизма, включая болезнь Паркинсона, болезнь Пика, прогрессирующего надъядерного паралича, хорей Хантингтона, поздней дискинезии, гиперкинезии, болезни Крейтцфельда-Якоба, эпилепсии, дефицитарного расстройства внимания, дефицитарного расстройства внимания при гиперактивности, дислексии, шизофрении,

шизофреноморфного расстройства, шизоаффективного расстройства, умеренных когнитивных нарушений (МСІ) и возрастных нарушений памяти (ААМІ).

21. Применение по п.18, где нарушение представляет собой зависимость от вещества.

22. Соединение по любому из пп.1-12 для лечения или профилактики нарушения ЦНС.

23. Соединение по п.22, где нарушение выбирают из группы, состоящей из депрессии, тревожности, биполярных расстройств, мании, предменструального дисфорического расстройства, панических расстройств, булимии, анорексии, генерализованного тревожного нарушения, сезонного аффективного расстройства, клинической депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства, вспышек ярости, оппозиционно-вызывающего расстройства, синдрома Туретта, аутизма, лекарственной и алкогольной зависимости, постоянного жевания и ожирения.

24. Соединение по п.22, где нарушение выбирают из группы, состоящей из пре-сенильной деменции (раннее наступление болезни Альцгеймера), сенильной деменции (деменция типа Альцгеймера), болезни Альцгеймера, болезни диффузных телец Леви, сосудистой деменции, комплекса деменции при СПИДе, ВИЧ-деменции, паркинсонизма, включая болезнь Паркинсона, болезнь Пика, прогрессирующего надъядерного паралича, хореи Хантингтона, поздней дискинезии, гиперкинезии, болезни Крейцфельда-Якоба, эпилепсии, дефицитарного расстройства внимания, дефицитарного расстройства внимания при гиперактивности, дислексии, шизофрении, шизофреноморфного расстройства, шизоаффективного расстройства, умеренных когнитивных нарушений (МСІ) и возрастных нарушений памяти (ААМІ).

25. Соединение по п.22, где нарушение представляет собой зависимость от вещества.

26. Способ лечения или профилактики боли или воспаления, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп.1-12.

27. Применение соединения по любому из пп.1-12 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики боли или воспаления.

28. Соединение по любому из пп.1-12 для лечения или профилактики боли или воспаления.

29. Способ разделения изомеров 7-(3-пиридинил)-1,7-диазаспиро[4,4]нонана, включающий:

(i) превращение в диастереомерные соли посредством реакции с одним или двумя стереоизомерами хиральной кислоты,

(ii) выделение индивидуальных диастереомерных солей посредством фракционной кристаллизации, и

(iii) высвобождение свободных оснований из выделенных солей посредством обработки основанием.

30. Способ по п.29, где хиральная кислота представляет собой одну или обе из (+)-ди-О,О'-п-толуоил-О-винной кислоты и (-)-ди-О,О'-п-толуоил-L-винной кислоты.

31. Способ получения (R)- и (S)-7-(3-пиридинил)-1,7-диазаспиро[4,4]нонана в по существу чистой энантиомерной форме, включающий:

(i) превращение подходяще N-защищенного рацемического 2-аллилпролина в пару диастереомерных амидов посредством конденсации с чистым энантиомером амина, содержащим хиральный вспомогательный агент,

(ii) разделение диастереомеров посредством либо хроматографии, либо кристаллизации, и

(iii) завершение синтеза таким образом, что хиральный вспомогательный агент расщепляется.

32. Способ по п.31, где пара диастеромерных интермедиатов представляет собой (R)- α -метилбензиламида N-бензоил-2-аллилпролина.

RU 2010133976 A

RU 2010133976 A