

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

(21)(22) Заявка: 2012105284/04, 15.07.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
15.07.2009 EP 09425285.5

(43) Дата публикации заявки: 20.08.2013 Бюл. № 23

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 15.02.2012(86) Заявка РСТ:
EP 2010/060206 (15.07.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/006960 (20.01.2011)Адрес для переписки:
109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент"

(71) Заявитель(и):

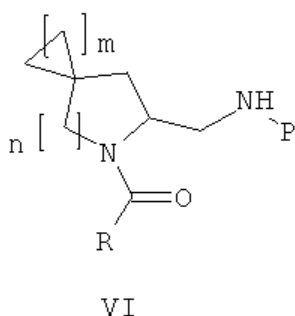
РОТТАФАРМ С.П.А. (ИТ)

(72) Автор(ы):

**СТАЗИ Луиджи Пьеро (ИТ),
РОВАТИ Лучо (ИТ)**(54) **СПИРО-АМИНОСОЕДИНЕНИЯ, ПРИГОДНЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ СНА И
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРИВЫКАНИЯ**

(57) Формула изобретения

1. Spiro-аминосоединение формулы (VI):



где m представляет собой 1, или 2, или 3;

n представляет собой 1 или 2;

R выбирают из 5- или 6-членного ароматического кольца и 5- или 6-членного гетероароматического кольца, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из S, O и N, причем такое кольцо является замещенным одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из (C₁-C₃)алкила, атома галогена, (C₃-C₅)циклоалкилоксигруппы, (C₁-C₃)алкилкарбонила, фенила, необязательно замещенного одним или более атомами галогена, 5- или 6-членного гетероцикла,

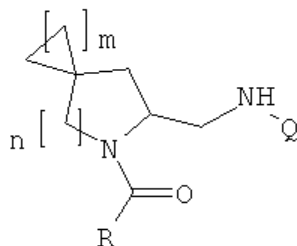
содержащего, по меньшей мере, один атом азота;

Р представляет собой заместитель Q или COQ, где Q выбирают из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиримидила, хинолила, изохинолила, хиноксалила, бензофуранила, имидазотриазолила, при этом Q необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из (C₁-C₃)алкила, галогена, трифторметила, карбамидной группы, метилкарбамидной группы, карбоксигруппы;

метилкарбоксигруппы,

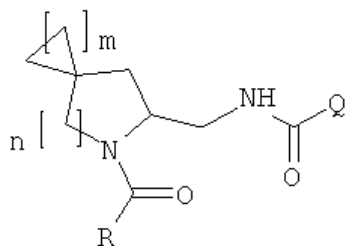
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, имеющее структуру формулы (VIa), в котором Р представляет собой Q:



VI a

3. Соединение по п.1, имеющее структуру формулы (VIb), в котором Р представляет собой COQ:



VI b

4. Соединение по п.2, в котором n представляет собой 2, а m представляет собой 1.

5. Соединение по п.1, в котором R представляет собой фенил или гетероциклическое кольцо.

6. Соединение по п.5, в котором когда R представляет собой гетероциклическое кольцо, оно является тиазольным кольцом.

7. Соединение по п.5, в котором тиазольное кольцо является замещенным, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из метила, фенила, фенила, замещенного одним или более галогенами.

8. Соединение по п.5, в котором R представляет собой фенил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из циклопропил(C₁-C₃)алкоксигруппы, триазолила, пиримидила.

9. Соединение по любому из пп.1-8, в котором Q представляет собой пиридинльное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из трифторметила, карбоксигруппы, метила и галогена.

10. Соединение по п.2, в котором m=2, а n=2.

11. Соединение по п.2, в котором m=3, а n=2.

12. Соединение по п.11, в котором Q представляет собой пиридил, замещенный трифторметилом, или пиридил, замещенный (C₁-C₃)алкилом, а R представляет собой 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее два гетероатома, выбранных из S, O и N, причем такой R является замещенным одним или двумя заместителями,

выбранными из (C₁-C₃)алкила и галогена.

13. Соединение по п.2, в котором m=1, а n=1.

14. Соединение по п.13, в котором Q представляет собой пиридил, замещенный одним или более галогенами, или пиридил, замещенный (C₁-C₃)алкилом, а R представляет собой фенил, замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из (C₁-C₃)алкила и 5- или 6-членного гетероцикла, содержащего, по меньшей мере, один атом азота.

15. Соединение по п.1, которое выбирают из группы, состоящей из:

(±)(2-метил-5-фенилтиазол-4-ил)(5-(((6-метилпиридин-2-иламино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метанона

(R)-(2-метил-5-фенилтиазол-4-ил)(5-(((6-метилпиридин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метанона

(S)-(2-метил-5-фенилтиазол-4-ил)(5-(((6-метилпиридин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метанона

(±)(5-((5-хлорпиридин-2-иламино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)(2-метил-5-фенилтиазол-4-ил)метанона

(R)-(5-(((5-хлорпиридин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)(2-метил-5-фенилтиазол-4-ил)метанона

(S)-(5-(((5-хлорпиридин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)(2-метил-5-фенилтиазол-4-ил)метанона

(±)(2-метил-5-фенилтиазол-4-ил)(5-((5-(трифторметил)пиридин-2-иламино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метанона

(S)-(2-метил-5-фенилтиазол-4-ил)(5-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метанона

(±)(5-((5-хлорпиридин-2-иламино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)(2-(циклопропилметокси)фенил)метанона

(±)(5-((5-хлорпиридин-2-иламино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)(5-(4-фторфенил)-2-метилтиазол-4-ил)метанона

(±)(5-((5-хлорпиридин-2-иламино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)(5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона

(±)(5-((5-хлорпиридин-2-иламино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)(5-метил-2-(пиримидин-2-ил)фенил)метанона

(S)-(5-(((5-хлорпиридин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)(5-метил-2-(пиримидин-2-ил)фенил)метанона

(±)метил 5-хлор-2-((6-(5-(4-фторфенил)-2-метилтиазол-4-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-5-ил)метиламино)бензоата

(S)-(5-(((5-фторпиридин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)(2-метил-5-фенилтиазол-4-ил)метанона

(S)-(5-(((6-хлорпиридин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)(2-метил-5-фенилтиазол-4-ил)метанона

(S)-(2-метил-5-фенилтиазол-4-ил)(5-(((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метанона

(S)-(5-(((6-хлорпиридин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)(5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона

(S)-(5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)(5-(((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метанона

(S)-(2-метил-5-фенилтиазол-4-ил)(5-(((4-метилпиримидин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метанона

(S)-(5-(((4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)(2-

метил-5-фенилтиазол-4-ил)метанона

(S)-(2-метил-5-фенилтиазол-4-ил)(5-(((5-метилпиримидин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метанона

(S)-(5-(((4,6-дифторпиримидин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)(2-метил-5-фенилтиазол-4-ил)метанона

(S)-(5-(((6-фторпиридин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)(2-метил-5-фенилтиазол-4-ил)метанона

(S)-(5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)(5-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метанона

(S)-(5-метил-2-(пиримидин-2-ил)фенил)(5-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метанона

(S)-(2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)(5-(((5-хлорпиридин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метанона

(S)-(5-(((5-хлорпиридин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)(5-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона

(S)-(5-(((5-хлорпиридин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)(2-(пиразин-2-ил)фенил)метанона

(S)-(5-(((5-хлорпиридин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона

(S)-(5-(((5-хлорпиридин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)(5-фтор-2-(пиридин-2-ил)фенил)метанона

(S)-(5-(((5-хлорпиридин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)(5-метил-2-(пиридин-2-ил)фенил)метанона

(S)-(5-(((5-хлорпиридин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)(2-фтор-6-(пиридин-2-ил)фенил)метанона

(S)-[1,1'-бифенил]-2-ил(5-(((4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метанона

(S)-(2,5-дихлорфенил)(5-(((4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метанона

(S)-[1,1'-бифенил]-2-ил(5-(((5-хлорпиридин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метанона

(S)-[1,1'-бифенил]-2-ил(5-(((4-метилпиримидин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метанона

(S)-(5-(((5-хлорпиридин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)(2-(пиримидин-2-ил)фенил)метанона

(S)-(5-(((6-хлорпиридин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)(5-метил-2-(пиримидин-2-ил)фенил)метанона

(S)-(5-(((6-хлорпиридин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)(5-метил-2-(пиразин-2-ил)фенил)метанона

(S)-(5-метил-2-(пиразин-2-ил)фенил)(5-(((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метанона

(S)-(5-(((5-хлорпиридин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)(5-фтор-2-(пиримидин-2-ил)фенил)метанона

(S)-(5-(((5-хлорпиридин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)(2-фтор-6-(пиримидин-2-ил)фенил)метанона

(S)-(5-(((5-хлорпиридин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)(5-фтор-2-(пиразин-2-ил)фенил)метанона

(S)-(6-(((5-хлорпиридин-2-ил)амино)метил)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)(5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона

(S)-(5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)(6-(((6-метилпиридин-2-ил)амино)метил)

-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метанона

(S)-(6-(((5-хлорпиридин-2-ил)амино)метил)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)(5-метил-2-(пиримидин-2-ил)фенил)метанона

(±)(2-метил-5-фенилтиазол-4-ил)(7-(((6-метилпиридин-2-ил)амино)метил)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метанона

(±)(7-(((5-хлорпиридин-2-ил)амино)метил)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)(2-метил-5-фенилтиазол-4-ил)метанона

16. Соединение по п.15, которое представляет собой

(S)-(5-(((5-хлорпиридин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)(5-метил-2-(пиримидин-2-ил)фенил)метанонили

(S)-(5-(((5-хлорпиридин-2-ил)амино)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)(5-фтор-2-(пиримидин-2-ил)фенил)метанон.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая, по меньшей мере, одно соединение по любому из пп.1-16 и фармацевтически приемлемый носитель.

18. Применение соединения по любому из пп.1-16 для производства медикамента для лечения патологий, при которых необходимо применение антагониста орексинового рецептора 1.

19. Применение по п.18, где патологию выбирают из ожирения, нарушений сна, компульсивных нарушений, лекарственной и алкогольной зависимости, шизофрении.