

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

(21)(22) Заявка: 2012137501/15, 04.02.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
04.02.2010 EP 10382024.7

(43) Дата публикации заявки: 10.03.2014 Бюл. № 7

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 04.09.2012(86) Заявка РСТ:
EP 2011/051643 (04.02.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/095584 (11.08.2011)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО
"Юридическая фирма Городиский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

ЛАБОРАТОРЬОС ДЕЛЬ ДР. ЭСТЕВЕ, С.А.
(ES)

(72) Автор(ы):

ВЕЛА ЭРНАНДЕС Хосе Мигель (ES),
САМАНИЛЬО-КАСТАНЕДО Даниэль
(ES),
ПУИГ-РЬЕРА де КОНИАС Маргарита (ES)(54) **СИГМА-ЛИГАНДЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИИ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ БОЛИ**

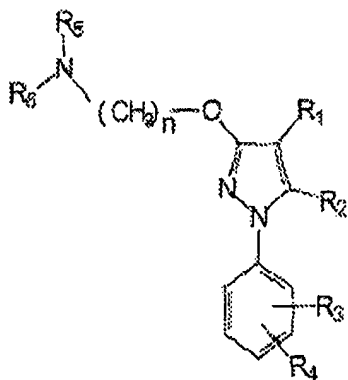
(57) Формула изобретения

1. Применение сигма-лиганда при профилактике и/или лечении боли, развитой вследствие хирургического вмешательства.

2. Применение по п.1, где боль выбрана из острой и/или хронической боли, развитой вследствие хирургического вмешательства, в частности, поверхностной и/или глубокой боли на фоне хирургического повреждения ткани и/или невропатической боли, невралгии, аллодинии, каузалгии, гипералгезии, гиперестезии, гиперпатии, неврита или невропатии на фоне хирургического вмешательства.

3. Применение по п.1 или 2, где сигма-лиганд выбран из антагониста сигма-рецептора, предпочтительно выбран из нейтрального антагониста, обратного агониста или частичного антагониста.

4. Применение по п.1 или 2, где сигма-лиганд имеет общую формулу (I):



(I)

где R_1 выбран из группы, образованной водородом, замещенным или незамещенным алкилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом, замещенным или незамещенным алкенилом, замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным арилалкилом, замещенным или незамещенным неароматическим гетероциклилом, замещенным или незамещенным ароматическим гетероциклилом, замещенным или незамещенным гетероциклилалкилом, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ и галогеном;

R_2 выбран из группы, образованной водородом, замещенным или незамещенным алкилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом, замещенным или незамещенным алкенилом, замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным арилалкилом, замещенным или незамещенным ароматическим или неароматическим гетероциклилом, замещенным или незамещенным гетероциклилалкилом, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ и галогеном;

R_3 и R_4 независимо выбраны из группы, образованной водородом, замещенным или незамещенным алкилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом, замещенным или незамещенным алкенилом, замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным арилалкилом, замещенным или незамещенным ароматическим или неароматическим гетероциклилом, замещенным или незамещенным гетероциклилалкилом, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ и галогеном, или вместе они образуют необязательно замещенную конденсированную кольцевую систему;

R_5 и R_6 независимо выбраны из группы, образованной водородом, замещенным или незамещенным алкилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом, замещенным или незамещенным алкенилом, замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным арилалкилом, замещенным или незамещенным ароматическим или неароматическим гетероциклилом, замещенным или незамещенным гетероциклилалкилом, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ и галогеном, или образуют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, замещенную или незамещенную ароматическую или неароматическую гетероциклическую группу;

n выбран из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

t представляет собой 1, 2 или 3;

R_8 и R_9 каждый независимо выбран из водорода, замещенного или незамещенного

алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного ароматического или неароматического гетероцикла, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного арилокси и галогена;

или его фармацевтически приемлемая соль, изомер, пролекарство или сольват.

5. Применение по п.4, где R_1 выбран из H, $-\text{COR}_8$ и замещенного или незамещенного алкила.

6. Применение по п.4, где R_2 представляет собой H или алкил.

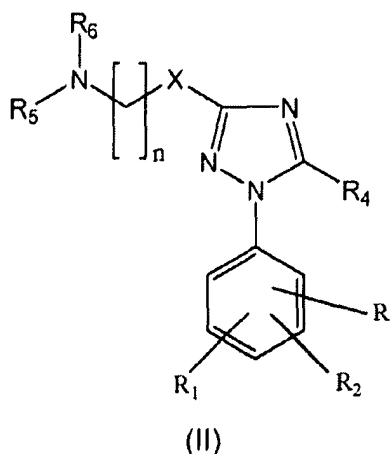
7. Применение по п.4, где R_3 и R_4 вместе образуют конденсированную нафтильную кольцевую систему.

8. Применение по п.4, где R_5 и R_6 вместе образуют морфолин-4-ильную группу.

9. Применение по п.4, где сигма-лиганд представляет собой 4-{2-[5-метил-1-(нафталин-2-ил)-1H-пиразол-3-илокси]этил}морфолин или его фармацевтически приемлемую соль, изомер, пролекарство или сольват.

10. Применение по п.4, где сигма-лиганд представляет собой 4-{2-[5-метил-1-(нафталин-2-ил)-1H-пиразол-3-илокси]этил}морфолина гидрохлорид.

11. Применение по пп.1 или 2, где сигма-лиганд имеет общую формулу (II):



в которой R_1 , R_2 и R_3 независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксила, алкоксила, замещенного или незамещенного алкила, циано, NR^aR^b , NHCONR^c , NHSO_2R^d , COOH , COOR^e , где R^a представляет собой водород или алкил и R^b , R^c , R^d и R^e представляют собой независимо алкил;

R_4 выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного ароматического или неароматического гетероцикла;

R_5 и R_6 представляют собой независимо замещенный или незамещенный алкил или образуют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, замещенную или незамещенную ароматическую или неароматическую гетероциклическую группу;

X выбран из $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$ и O ; и

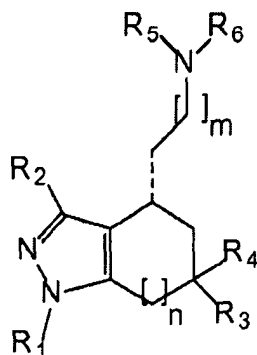
n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8,

или его фармацевтически приемлемая соль, изомер, пролекарство или сольват.

12. Применение по п.11, где по меньшей мере один из R_1 - R_3 представляет собой водород или галоген.

13. Применение по п.11, где R_4 представляет собой алкил.

14. Применение по пп.1 или 2, где сигма-лиганд имеет общую формулу (III):



(III)

где R_1 выбран из группы, образованной водородом, замещенным или незамещенным алкилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом, замещенным или незамещенным ароматическим или неароматическим гетероциклилом, замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным арилалкилом и замещенным или незамещенным гетероциклилалкилом;

R_2 выбран из группы, образованной водородом, замещенным или незамещенным алкилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом, замещенным или незамещенным алкокси, замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным ароматическим или неароматическим гетероциклилом, замещенным или незамещенным арилалкилом и замещенным или незамещенным гетероциклилалкилом;

R_3 и R_4 независимо выбраны из группы, образованной водородом, замещенным или незамещенным алкилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом, замещенным или незамещенным ароматическим или неароматическим гетероциклилом, замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным арилалкилом и замещенным или незамещенным гетероциклилалкилом или вместе R_3 и R_4 образуют 3-6-членное замещенное или незамещенное кольцо;

R_5 и R_6 независимо выбраны из группы, образованной водородом, замещенным или незамещенным алкилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом, замещенным или незамещенным ароматическим или неароматическим гетероциклилом, замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным арилалкилом и замещенным или незамещенным гетероциклилалкилом или R_5 и R_6 вместе образуют замещенный или незамещенный гетероцикл, имеющий от 3 до 7 атомов в кольце;

n выбран из 0, 1 и 2;

m выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

пунктирная линия ---- представляет собой или одинарную, или двойную связь; при условии, что когда R_1 представляет собой фенил, R_2 представляет собой Н,

пунктирная линия ---- представляет собой двойную связь, m представляет собой 1 и R_5 и R_6 образуют 2,5-диоксопирролидин или 5-этокси-2-оксо-пирролидин; тогда R_3 и R_4 не представляют собой оба в одно и то же время Н или метил;

или его фармацевтически приемлемая соль, изомер, пролекарство или сольват.

15. Применение по п.14, где R_4 представляет собой водород или алкил.

16. Применение сигма-лиганда, как определено по любому из пп.1-15, для получения лекарственного средства для профилактики и/или лечения боли, развитой вследствие хирургического вмешательства.

17. Способ лечения пациента, страдающего от боли, развитой вследствие

хирургического вмешательства, или вероятно, страдающего от боли в результате хирургического вмешательства, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или профилактике, терапевтически эффективного количества сигма-лиганда, как определено по любому из пп.1-15.

RU 2012137101 A

RU 2012137501 A