

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

(21)(22) Заявка: 2010147918/04, 27.04.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
25.04.2008 EP 08384005.8

(43) Дата публикации заявки: 27.05.2012 Бюл. № 15

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 25.11.2010(86) Заявка РСТ:
EP 2009/055065 (27.04.2009)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/130331 (29.10.2009)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мишу, рег.№ 364

(71) Заявитель(и):

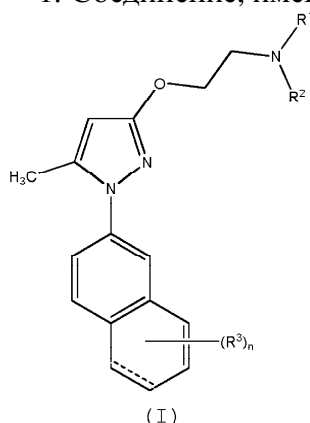
ЛАБОРАТОРЬОС ДЕЛЬ ДР. ЭСТЕВЕ,
С.А. (ES)

(72) Автор(ы):

ТОРРЕНС ХОВЕР Антони (ES),
КУБЕРЕС-АЛТИСЕНТ Мария Роса (ES),
ПРЕТЕЛ САНЧЕС Мария Хосе (ES),
БОРДАС ГЕЛАБЕРТ Мария Магдалена (ES)(54) **5-МЕТИЛ-1-(НАФТАЛИН-2-ИЛ)-1Н-ПИРАЗОЛЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ СИГМА-РЕЦЕПТОРОВ**

(57) Формула изобретения

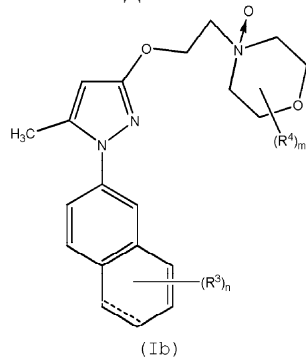
1. Соединение, имеющее формулу (I):

где пунктирная линия (представленная как - - - -) представляет собой
необязательную двойную связь; R^1 представляет собой водород, и R^2 представляет собой гидроксиэтил; или R^1 и R^2
вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют морфолинильное кольцо,
необязательно замещенное одной или двумя гидроксильными группами;

каждый R^3 независимо представляет собой гидроксильную или C_{1-6} алкокси-
 n выбирают из 0, 1 и 2;
 или его N-оксид, соль, пролекарство, сольват или стереоизомер;
 при условии, что соединение, в котором пунктирная линия представляет собой
 двойную связь, R^1 и R^2 вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют
 морфолинильное кольцо, и n равен 0, исключено.

2. Соединение по п.1, где пунктирная линия представляет собой двойную связь.

3. Соединение по п.1, где указанное соединение имеет формулу (Ib)



где пунктирная линия (представленная как - - - -) представляет собой
 необязательную двойную связь;

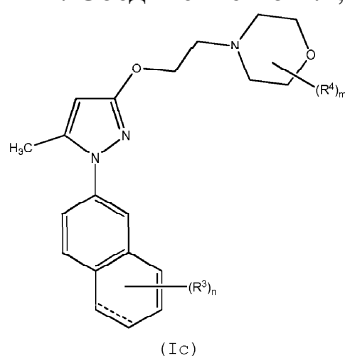
каждый R^3 независимо представляет собой гидроксильную или C_{1-6} алкокси-
 n выбирают из 0, 1 и 2;

R^4 представляет собой гидроксильную;

m выбирают из 0, 1 и 2; или

его соль, пролекарство, сольват или стереоизомер.

4. Соединение по п.1, где указанное соединение имеет формулу (Ic)



где пунктирная линия (представленная как - - - -) представляет собой
 необязательную двойную связь;

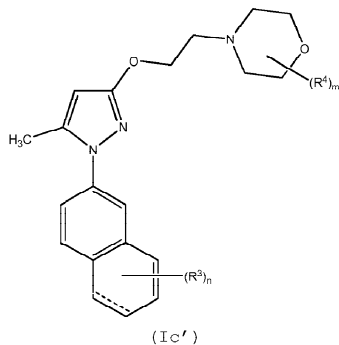
каждый R^3 независимо представляет собой гидроксильную или C_{1-6} алкокси-
 n выбирают из 1 и 2;

R^4 представляет собой гидроксильную;

m выбирают из 0, 1 и 2; или

его N-оксид, соль, пролекарство, сольват или стереоизомер.

5. Соединение по п.1, где указанное соединение имеет формулу (Ic')



где пунктирная линия (представленная как - - - -) представляет собой необязательную двойную связь;

каждый R^3 независимо представляет собой гидрокси или C_{1-6} алкокси;

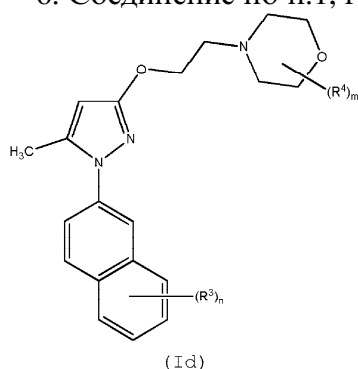
n выбирают из 0, 1 и 2;

R^4 представляет собой гидрокси;

m выбирают из 1 и 2; или

его N-оксид, соль, пролекарство, сольват или стереоизомер.

6. Соединение по п.1, где указанное соединение имеет формулу (Id)



где каждый R^3 независимо представляет собой гидрокси или C_{1-6} алкокси;

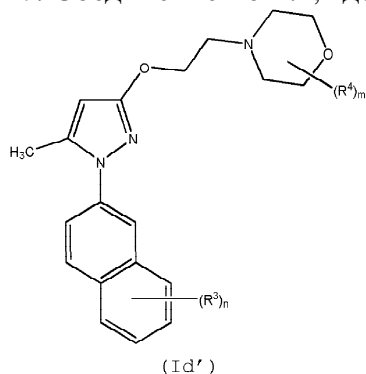
n выбирают из 1 и 2;

R^4 представляет собой гидрокси;

m выбирают из 0, 1 и 2; или

его N-оксид, соль, пролекарство, сольват или стереоизомер.

7. Соединение по п.1, где указанное соединение имеет формулу (Id')



где каждый R^3 независимо представляет собой гидрокси или C_{1-6} алкокси;

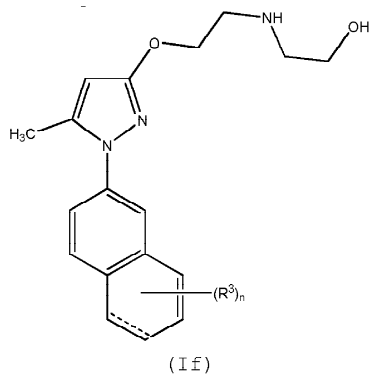
n выбирают из 0, 1 и 2;

R^4 представляет собой гидрокси;

m выбирают из 1 и 2; или

его N-оксид, соль, пролекарство, сольват или стереоизомер.

8. Соединение по п.1, где указанное соединение имеет формулу (If)



где пунктирная линия (представленная как - - - -) представляет собой необязательную двойную связь;

каждый R^3 независимо представляет собой гидроксильную или C_{1-6} -алкоксильную;

n выбирают из 0, 1 и 2; или

его N-оксид, соль, пролекарство, сольват или стереоизомер.

9. Соединение по п.1, выбранное из

2-[2-(5-метил-1-нафталин-2-ил-1H-пиразол-3-илокси)этиламино]этанола;

4-[2-(5-метил-1-нафталин-2-ил-1H-пиразол-3-илокси)этил]морфолин 4-оксида;

6-(5-метил-3-(2-морфолиноэтоксиль)-1H-пиразол-1-ил)нафталин-1-ола;

4-(2-(1-(5-метокси-нафталин-2-ил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси)этил)морфолина;

6-(5-метил-3-(2-морфолиноэтоксиль)-1H-пиразол-1-ил)нафталин-2-ола;

4-(2-(1-(6-метокси-нафталин-2-ил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси)этил)морфолина;

7-(5-метил-3-(2-морфолиноэтоксиль)-1H-пиразол-1-ил)нафталин-2-ола;

4-(2-(1-(7-метокси-нафталин-2-ил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси)этил)морфолина;

4-(2-(5-метил-1-(нафталин-2-ил)-1H-пиразол-3-илокси)этил)морфолин-2-ола;

6-(5-метил-3-(2-морфолиноэтоксиль)-1H-пиразол-1-ил)-1,2-дигидронафталин-1,2-диола;

4-(2-(1-(5,6-диметокси-5,6-дигидронафталин-2-ил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси)этил)морфолина;

2-(2-(1-(6-метокси-нафталин-2-ил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси)этиламино)этанола;

6-(3-(2-(2-гидроксиэтиламино)этоксиль)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)нафталин-2-ола; и их фармацевтически приемлемых солей, пролекарств, стереоизомеров и сольватов.

10. Соединение, представляющее собой 4-оксид 4-[2-(5-метил-1-нафталин-2-ил-1H-пиразол-3-илокси)этил]морфолина.

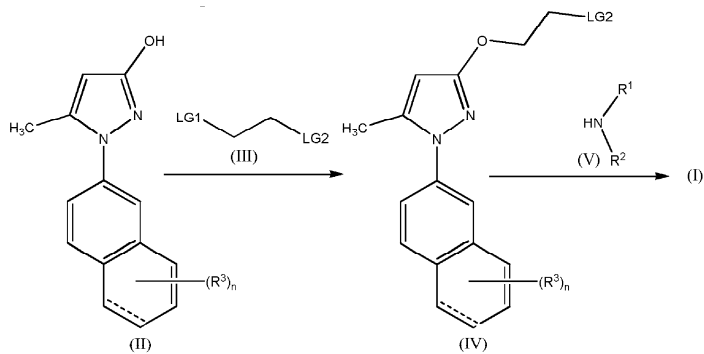
11. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей активностью в отношении сигма-рецепторов, содержащая фармацевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-10 и фармацевтически приемлемый носитель.

12. Применение соединения по любому из пп.1-10 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики опосредованного сигма-рецептором заболевания или состояния.

13. Применение по п.12, где опосредованное сигма-рецептором заболевание или состояние представляет собой боль, невропатическую боль, воспалительную боль или другие болезненные состояния, включая аллодинию и/или гипералгезию.

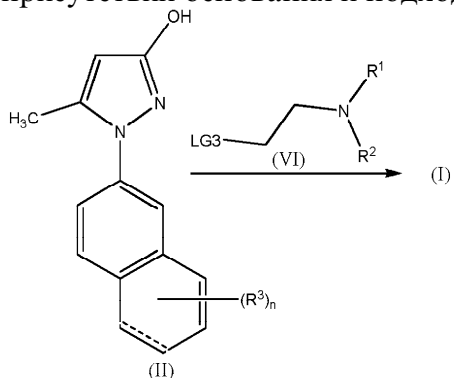
14. Способ получения соединения по любому из пп.1-10, где указанный способ включает:

а1) взаимодействие соединения формулы (II) с соединением формулы (III) в подходящем растворителе и необязательно в присутствии катализатора и водного раствора щелочи для получения соединения формулы (IV), которое в дальнейшем подвергают взаимодействию с соединением формулы (V) в подходящем растворителе;



или

а2) взаимодействие соединения формулы (II) с соединением формулы (VI) в присутствии основания и подходящего растворителя;



с получением, таким образом, соединения формулы (I);

где в каждом соединении формулы (I), (II), (III), (IV), (V) и (VI), где это применимо, R^1 , R^2 , R^3 и n являются такими, как определено по любому из пп. 1-10; каждый из LG1, LG2 и LG3 представляет собой уходящую группу.