

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 ЕР 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:
ЕР 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.пov. А.В.Мицу, рег.№ 364

(71) Заявитель(и):

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

(72) Автор(ы):

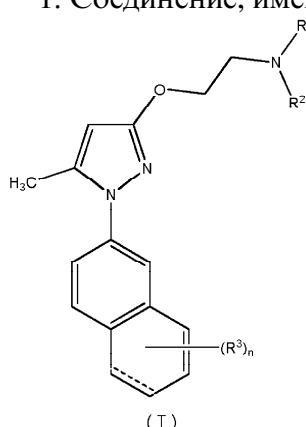
ТОРРЕНС ХОВЕР Антони (ES),
КУБЕРЕС-АЛТИСЕНТ Мария Роса (ES),
ПРЕТЕЛ САНЧЕС Мария Хоце (ES),
БОРДАС ГЕЛАБЕРТ Мария Магдалена (ES)

RU 2010147918 A

(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;

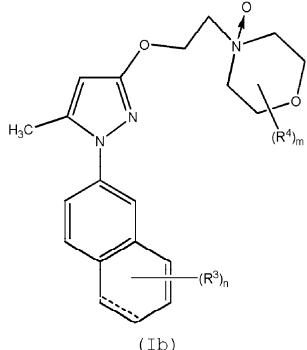
R¹ представляет собой водород, и R² представляет собой гидроксиэтил; или R¹ и R² вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют морфолинильное кольцо, необязательно замещенное одной или двумя гидроксильными группами;

RU 2010147918 A

каждый R³ независимо представляет собой гидрокси или C₁₋₆алкокси;
 п 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, R¹ и R² вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют
 морфолинильное кольцо, и п 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;

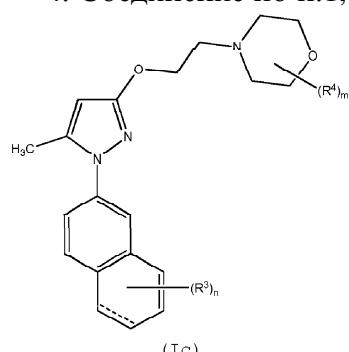
каждый R³ независимо представляет собой гидрокси или C₁₋₆алкокси;
 п выбирают из 0, 1 и 2;

R⁴ представляет собой гидрокси;

т 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;

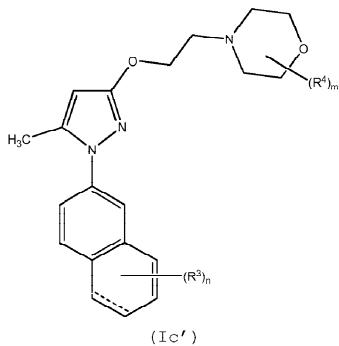
каждый R³ независимо представляет собой гидрокси или C₁₋₆алкокси;
 п выбирают из 1 и 2;

R⁴ представляет собой гидрокси;

т 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')



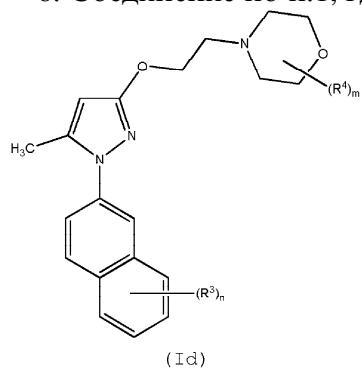
где пунктирная линия (представленная как - - - -) представляет собой необязательную двойную связь;

каждый R³ независимо представляет собой гидрокси или C₁₋₆алкокси;
n выбирают из 0, 1 и 2;

R⁴ 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)

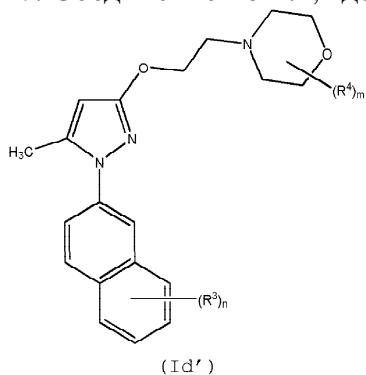


где каждый R³ независимо представляет собой гидрокси или C₁₋₆алкокси;
n выбирают из 1 и 2;

R⁴ 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')

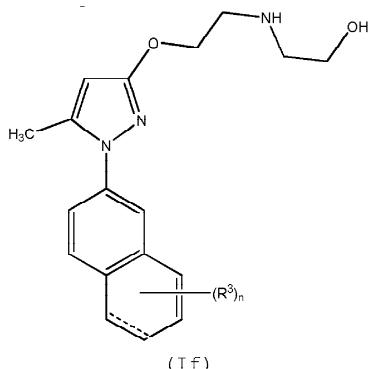


где каждый R³ независимо представляет собой гидрокси или C₁₋₆алкокси;
n выбирают из 0, 1 и 2;

R⁴ 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 R³ независимо представляет собой гидрокси или C₁₋₆алкокси; п 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-1Н-пиразол-3-илокси)этиламино]этанола;

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

6-(5-метил-3-(2-морфолиноэтокси)-1Н-пиразол-1-ил)нафталин-1-ола;

4-(2-(1-(5-метоксинафталин-2-ил)-5-метил-1Н-пиразол-3-илокси)этил)морфолина;

6-(5-метил-3-(2-морфолиноэтокси)-1Н-пиразол-1-ил)нафталин-2-ола;

4-(2-(1-(6-метоксинафталин-2-ил)-5-метил-1Н-пиразол-3-илокси)этил)морфолина;

7-(5-метил-3-(2-морфолиноэтокси)-1Н-пиразол-1-ил)нафталин-2-ола;

4-(2-(1-(7-метоксинафталин-2-ил)-5-метил-1Н-пиразол-3-илокси)этил)морфолина;

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

6-(5-метил-3-(2-морфолиноэтокси)-1Н-пиразол-1-ил)-1,2-дигидронафталин-1,2-диола;

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

2-(2-(1-(6-метоксинафталин-2-ил)-5-метил-1Н-пиразол-3-илокси)этиламино)этанола;

6-(3-(2-(2-гидроксиэтиламино)этокси)-5-метил-1Н-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-1Н-пиразол-3-илокси)этил]морфолина.

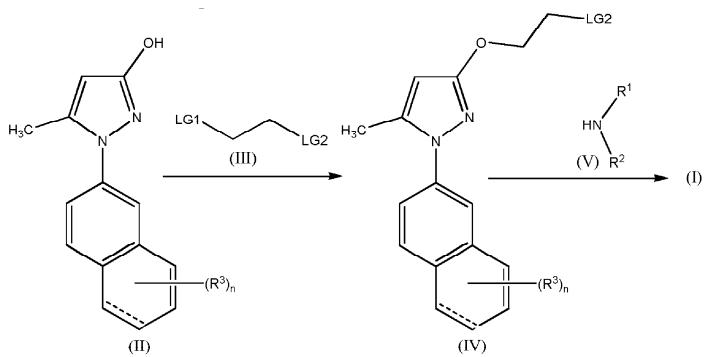
11. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей активностью в отношении сигма-рецепторов, содержащая фармацевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-10 и фармацевтически приемлемый носитель.

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 гиперальгезию.

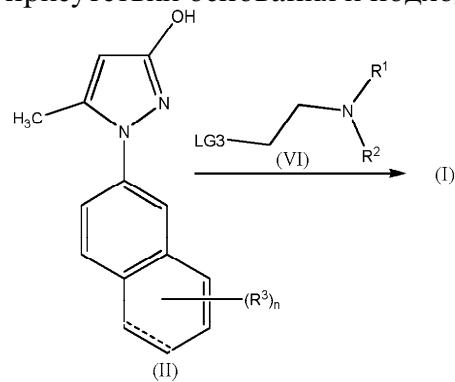
14. Способ получения соединения по любому из пп.1-10, где указанный способ включает:

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

a2) 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, R¹, R², R³ и п являются такими, как определено по любому из пп. 1-10; каждый из LG1, LG2 и LG3 представляет собой уходящую группу.