



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2012136624/15, 25.01.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
28.01.2010 US 61/299,087

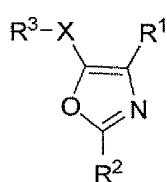
(43) Дата публикации заявки: 10.03.2014 Бюл. № 7

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 28.08.2012(86) Заявка РСТ:
US 2011/022412 (25.01.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/094209 (04.08.2011)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и Партнеры"(71) Заявитель(и):
МЕРК ШАРП ЭНД ДОМЭ КОРП. (US)(72) Автор(ы):
ЧОБАНИАН Гарри (US),
ЛИН Линус С. (US),
ЛЮ Пин (US),
ЧИОДА Марк Д. (US),
ДЕВИТА Роберт Дж. (US),
НАРГУНД Рави П. (US),
ГО Янь (US),
ХАМИЛЛ Теренс (US),
ЛИ Вэньпин (US),
ХЕНДЗЕ Даррел А. (US)

A

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ И ДРУГИХ ПОКАЗАНИЙ

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция, содержащая:
ингибирующее FAAH соединение формулы I:

I

или его фармацевтически приемлемую соль, где
Х представляет собой S или SO;
n равно 0, 1 или 2;R¹ выбирают из группы, состоящей из:

(1) арила и

(2) НЕТ¹,где R¹ необязательно является моно- или дизамещенным заместителями R⁴ и R⁵; игде R⁴ и R⁵ независимо выбирают из группы, состоящей из:

(а) галогена,

R U 2 0 1 2 1 3 6 6 2 4

R U 2 0 1 2 1 3 6 6 2 4

- (b) -CN,
- (c) моно-, ди- или тригалогенC₁₋₄алкила,
- (d) моно-, ди- или тригалогенOC₁₋₄алкила,
- (d) -OC₁₋₄алкила, необязательно замещенного гидроксилом, галогеном или амино,
- (e) -C₁₋₄алкила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из гидроксила, CN, -CHF₂ и -CF₃,
- (f) -C₁₋₂алкил-C₃₋₆циклоалкила, необязательно замещенного гидрокси, галогеном или CN,
- (g) -S(O)_nC₁₋₄алкила,
- (h) -S(O)_nNR⁶R⁷,
- (i) -C(O)-NH-NR⁸R⁹,
- (j) -C(O)-OH,
- (k) -C(O)OC₁₋₄алкила, необязательно замещенного галогеном или гидрокси,
- (l) -C(O)-NR¹⁰R¹¹,
- (m) -C(O)-C₁₋₄алкила, необязательно моно-, ди- или тризамещенного галогеном,
- (o) -C(NR¹²)-NR¹³R¹⁴,
- (p) HET⁴,
- (q) арила,
- (r) -C(O)-NH-NH-C(O)H,
- (s) -CH₂-C(O)-O-C₁₋₄алкила, где CH₂ может быть необязательно замещен C₁₋₄алкилом или OH,
- (t) -CH₂-C(O)NR¹⁵R¹⁶, где CH₂ может быть необязательно замещен C₁₋₄алкилом или OH, и

(u) -NR¹⁷R¹⁸,

где каждый результат выбора (p) и (q) является моно- или дизамещенным заместителями, выбранными из:

- (1) галогена,
- (2) CN,
- (3) OH,
- (4) -C₁₋₄алкила, необязательно замещенного гидрокси, галогеном или циано,
- (5) -CF₃,
- (6) -OC₁₋₄алкила, необязательно замещенного гидроксилом или галогеном,
- (7) -C(O)OH и
- (8) -C(O)O-C₁₋₃алкила;
- (9) -C(O)-NR¹⁹R²⁰,
- (10) -NH₂,
- (11) оксо,
- (12) =S,

при условии, что заместитель при результате выбора (q) отличен от оксо или =S,

где каждый из R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ и R²⁰ независимо выбирают из H и C₁₋₄алкила, или

R⁶ и R⁷ или R⁸ и R⁹ или R¹⁰ и R¹¹ или R¹³ и R¹⁴ или R¹⁵ и R¹⁶ или R¹⁷ и R¹⁸ или R¹⁹ и

R^{20} соединены вместе с атомом азота, с которым они соединены, с образованием кольца, и образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, состоящее из 4-7 атомов, причем указанное кольцо содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, и указанное кольцо необязательно является моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, оксо, C_{1-4} алкила, гидрокси C_{1-4} алкила, галоген C_{1-4} алкила, $-C(O)-C_{1-4}$ алкила и $-S(O)_nC_{1-4}$ алкила;

R^2 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) арила,
- (2) НЕТ³,
- (3) $-CH_2$ -арила,
- (4) $-CH_2$ -НЕТ³,
- (5) $-C_{1-6}$ алкила и
- (6) $-C_{3-6}$ циклоалкила,

где R^2 необязательно является моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

- (a) галогена,
- (b) $-CN$,
- (c) $-OH$,
- (d) $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидрокси, галогеном или циано,
- (e) $-CF_3$,
- (f) $-OC_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидроксилом или галогеном,
- (g) $-C(O)O-C_{1-3}$ алкила и
- (h) $-S$ -арила, необязательно замещенного галогеном, C_{1-4} алкилом или $-OC_{1-4}$ алкилом;

R^3 выбирают из группы, состоящей из:

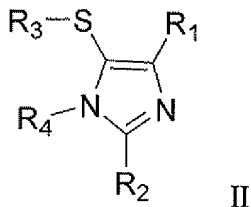
- (1) арила,
- (2) НЕТ⁵ и
- (3) C_{3-6} циклоалкила,

где R^3 необязательно является моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

- (a) гидрокси,
- (b) галогена,
- (c) $-C_{3-6}$ циклоалкила,
- (d) $-OC_{3-5}$ циклоалкила,
- (e) $-C_{1-4}$ алкила,
- (f) $-OC_{1-4}$ алкила,
- (g) $-C(O)CH_3$,
- (h) моно-, ди- или тригалоген C_{1-4} алкила,
- (i) моно-, ди- или тригалоген- OC_{1-4} алкила и
- (j) $-S(O)_nC_{1-4}$ алкила;

где гетероарил представляет собой моно- или бициклическую ароматическую кольцевую систему; и каждый из НЕТ¹, НЕТ³, НЕТ⁴ и НЕТ⁵ представляет собой 5-10-членное ароматическое, частично ароматическое или неароматическое моно- или бициклическое кольцо, или его N-оксид, причем указанное кольцо содержит 1-4

гетероатома, выбранных из O, S и N, и, необязательно, замещено 1-2 оксогруппами; или ингибирующее FAAH соединение формулы II



или его фармацевтически приемлемую соль, где $n=0, 1$ или 2 ;

R^1 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) фенила и
- (2) HET₁,

где результат выбора из (1) и (2) замещен



где R_5 выбирают из группы, состоящей из:

- (a) галогена,
- (b) -CN,
- (c) галогенC₁₋₄алкила,
- (d) -OC₁₋₄алкила, необязательно замещенного гидрокси, галогеном или амино,
- (e) -C₁₋₄алкила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из гидроксила, CN, -CHF₂ и -CF₃,
- (f) -C₁₋₂алкил-C₃₋₆циклоалкила, необязательно замещенного гидрокси, галогеном или CN,
- (g) -S(O)_nC₁₋₄алкила,
- (h) -S(O)_nNR₆R₇,
- (i) -C(O)-OH,
- (j) -C(O)OC₁₋₄алкила, необязательно замещенного галогеном или гидрокси,
- (k) -C(O)-NR₁₀R₁₁,
- (l) -C(O)-C₁₋₄алкила, необязательно моно-, ди- или тризамещенного галогеном,
- (m) HET²,
- (n) арила,
- (o) -CH₂-C(O)-O-C₁₋₄алкила, где CH₂ может быть необязательно замещен C₁₋₄алкилом или OH,
- (t) -CH₂-C(O)NR¹⁵R¹⁶, где CH₂ может быть необязательно замещен C₁₋₄алкилом или OH, и
- (u) -NR¹⁷R¹⁸,

где каждый результат выбора из (m) и (t) является моно- или дизамещенным заместителями, выбранными из:

- (1) галогена,
- (2) -CN,
- (3) -OH,
- (4) -C₁₋₄алкила, необязательно замещенного гидрокси, галогеном или циано,
- (5) -CF₃,

- (6) $-\text{OC}_{1-4}\text{алкила}$, необязательно замещенного гидроксилом или галогеном,
- (7) $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ и
- (8) $-\text{C}(\text{O})\text{-NR}_{19}\text{R}_{20}$,
- (9) $-\text{NH}_2$,
- (10) оксо,
- (11) $=\text{S}$,

где каждый из R_6 , R_7 , R_{10} , R_{11} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} и R_{20} независимо выбирают из H и $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, где $\text{C}_{1-4}\text{алкил}$ необязательно является моно-, ди- или тризамещенным галогеном, или

R_6 и R_7 или R_{10} и R_{11} или R_{15} и R_{16} или R_{17} и R_{18} или R_{19} и R_{20} соединены вместе с атомами, к которым они присоединены, так что образуют 5-членное гетероциклическое кольцо 4-7 атомов, причем указанное кольцо содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N , O и S , причем указанное кольцо является моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, оксо, $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, гидрокси $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, галоген $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-C}_{1-4}\text{алкила}$ и $-\text{S}(\text{O})_n\text{C}_{1-4}\text{алкила}$;

R_2 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) водорода,
- (2) арила,
- (3) HET_3 ,
- (4) $-\text{CH}_2$ -арила,
- (5) $-\text{CH}_2\text{-HET}_3$,
- (6) $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$ и
- (7) $-\text{C}_{3-6}\text{циклоалкила}$,

где каждый результат выбора из (2), (3), (4), (5), (6) и (7) необязательно является моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

- (a) галогена,
- (b) $-\text{CN}$,
- (c) $-\text{OH}$,
- (d) $-\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, необязательно замещенного гидрокси, галогеном или циано,
- (e) $-\text{CF}_3$,
- (f) $-\text{OC}_{1-4}\text{алкила}$, необязательно замещенного гидроксилом или галогеном,
- (g) $\text{C}(\text{O})\text{O-C}_{1-3}\text{алкила}$;

R_3 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) арила,
- (2) HET_4 и
- (3) $\text{C}_{3-6}\text{циклоалкила}$,

где каждый результат выбора из (1), (2) и (3) является необязательно моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

- (a) гидрокси,
- (b) галогена,
- (c) $-\text{C}_{3-6}\text{циклоалкила}$,
- (d) $-\text{OC}_{3-5}\text{циклоалкила}$,
- (e) $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$,
- (f) $-\text{OC}_{1-4}\text{алкила}$,

- (g) $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$,
- (h) моно-, ди- или тригалоген C_{1-4} алкила,
- (i) моно-, ди- или тригалоген- OC_{1-4} алкила и
- (j) $-\text{S}(\text{O})_n\text{C}_{1-4}$ алкила; и

R_4 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) $-\text{C}_{1-4}$ алкила,
- (2) -галоген C_{1-4} алкила,
- (3) H ; и

каждый из HET_1 , HET_2 , HET_3 и HET_4 независимо представляет собой 5-10-членное ароматическое, частично ароматическое или неароматическое моно- или бициклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, выбранных из O , S и N , и необязательно замещенное 1-2 оксогруппами.

В пределах этого аспекта существует вид, в котором R_1 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) фенила,
- (2) пиридинила,
- (3) пиридазинила,
- (4) пиrimидинила,
- (5) пиразинила,
- (6) тиазолила,
- (7) тиенила,
- (8) пирролила и
- (9) оксазолила,

где результат выбора из (1)-(9) замещен



и где R_5 выбирают из группы, состоящей из:

- (b) $-\text{CN}$,
- (c) галоген C_{1-4} алкила,
- (d) $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидроксилом, галогеном или амино,
- (e) $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидроксилом или CN ,
- (f) $-\text{C}_{1-2}\text{алкил}-\text{C}_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного гидрокси,
- (h) $-\text{S}(\text{O})_n\text{C}_{1-4}$ алкила, где n равно 1 или 2,
- (i) $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_6\text{R}_7$,
- (j) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$,
- (k) HET_2 ,
- (l) арила и

где каждый результат выбора из (k) и (l) необязательно является моно- или дизамещенным заместителями, выбранными из:

- (1) галогена,
- (2) $-\text{CN}$,
- (3) $-\text{OH}$,
- (4) $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидрокси, галогеном или циано,
- (5) $-\text{CF}_3$,
- (6) $-\text{OC}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидроксилом или галогеном,

- (7) -C(O)OH,
- (8) -C(O)O-C₁₋₃алкила и
- (9) -C(O)-NR₁₉R₂₀,

где каждый из R₆, R₇, R₁₀, R₁₁, R₁₉ и R₂₀ независимо выбирают из H и C₁₋₄алкила, где C₁₋₄алкил необязательно является моно-, ди- или тризамещенным галогеном;

и второе активное средство, применимое для лечения:

острой боли, хронической боли, нейрогенной боли, мигрени; боли, вызванной воспалением, и невропатической боли, тревоги, расстройства приема пищи, ожирения, повышенного внутриглазного давления, глаукомы, сердечно-сосудистого нарушения, депрессии, воспалительного нарушения, астмы, болезни Крона и воспалительного заболевания кишечника, пищевой аллергии, астмы, воспаления кожи, рвоты, аллодинии, гиперальгезии, головной боли, висцеральной боли, зубной боли, боли, ассоциированной с ожогами, менструальной боли, дисменореи, первичной дисменореи, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, остеоартрита, послеоперационной боли, боли вследствие гинекологического хирургического вмешательства, абдоминального хирургического вмешательства, рассечений, челюстно-лицевого хирургического вмешательства и боли в спине, эпилепсии и эпилептиформно индуцированного повреждения, воздействие эксайтотоксических нейротоксинов, эксайтотоксичности, ишемического повреждения мозга, церебральной ишемии, травматического повреждения, депрессии, тревоги, расстройств сна, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, бокового амиотрофического склероза, рассеянного склероза, синдрома Туффета, шизофрении, глаукомы, боли, зависимости, воспаления, аллергических реакций, расстройств приема пищи, низкого кровяного давления, гипертензии, респираторных заболеваний, роста злокачественной опухоли, осложнений химиотерапии, удушья, расстройства с дефицитом внимания, и желудочно-кишечных заболеваний, включая тошноту и рвоту, язвы желудка, секреторной диареи, паралитической непроходимости кишечника, воспалительного заболевания кишечника, рака толстой кишки, состояния с гастроэзофагальным рефлюксом, зуда, жировой инфильтрацию печени, и неалкогольного стеатогепатита и синдрома раздраженного кишечника.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой второе активное средство применимо для лечения острой боли, хронической боли, нейрогенной боли, боли, ассоциированной с мигреню, профилактики мигрени, боли, вызванной воспалением, невропатической боли, постгерпетической невралгии, боли вследствие индуцированной химиотерапией периферической нейропатии, боли вследствие индуцированной ВИЧ периферической нейропатии, боли вследствие индуцированной нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы периферической нейропатии, болезненной диабетической нейропатии, боли вследствие фибромиалгии, аллодинии, гиперальгезии, висцеральной боли, зубной боли, боли, ассоциированной с ожогами, менструальной боли, дисменореи, первичной дисменореи, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, остеоартрита, послеоперационной боли, боли вследствие гинекологического хирургического вмешательства, абдоминального хирургического вмешательства, рассечений, челюстно-лицевого хирургического вмешательства и боли в спине, головной боли, мигрени, депрессии, тревоги, расстройств сна, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, расстройств приема пищи и ожирения.

3. Фармацевтическая композиция по п.2, в которой второе активное средство применимо для лечения остеоартрита, ревматоидного артрита, воспалительной боли, невропатической и ноцицептивной боли, диабетической нейропатии, постгерпетической невралгии, скелетно-мышечной боли и фибромиалгии, а также острой боли, мигрени, расстройств сна, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, в которой второе активное средство применимо для лечения воспалительной боли, невропатической и ноцицептивной боли.

5. Фармацевтическая композиция по п.4, в которой второе активное средство представляет собой эторикоксиб.

6. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой ингибитор FAAH представляет собой соединение формулы I, где

R^1 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) фенила,
- (2) пиридила,
- (3) пиридазинила,
- (4) пиrimидила,
- (5) пиразинила,
- (6) тиазолила,
- (7) тиенила,
- (8) пирролила,
- (9) оксазолила и
- (10) оксадиазолила;

где R^1 необязательно является моно- или дизамещенным заместителями R^4 и R^5 , где R^4 и R^5 независимо выбирают из группы, состоящей из:

- (a) галогена,
- (b) -CN,
- (c) моно-, ди- или тригалоген C_{1-4} алкила,
- (d) -O- C_{1-4} алкила, необязательно замещенного гидроксилом, галогеном или амино,
- (e) - C_{1-4} алкила, необязательно замещенного гидроксилом или CN,
- (f) - C_{1-2} алкил- C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного гидрокси,
- (h) -S(O)_n C_{1-4} алкила, где n равно 0, 1 или 2,
- (i) -S(O)_nNR⁶R⁷,
- (j) -C(O)-NR¹⁰R¹¹,
- (k) HET⁴,
- (l) арила и

где каждый результат выбора из (k) и (l) необязательно является моно- или дизамещенным заместителями, выбранными из:

- (1) галогена,
- (2) -CN,
- (3) -OH,
- (4) - C_{1-4} алкила, необязательно замещенного гидрокси, галогеном или циано,
- (5) -CF₃,
- (6) -OC₁₋₄алкила, необязательно замещенного гидроксилом или галогеном,
- (7) -C(O)OH,
- (8) -C(O)O- C_{1-3} алкила и
- (9) -C(O)-NR¹⁹R²⁰,

где каждый из R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{19} и R^{20} независимо выбирают из H и C_{1-4} алкила.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, в которой ингибитор FAAH представляет собой соединение формулы I, где

R^1 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) фенила,
- (2) пиридила,
- (3) пириимида,
- (4) пиразинила,
- (5) пиридазинила,
- (6) 1,2,4-оксадиазолила и
- (7) 1,3,4-оксадиазолила,

необязательно моно- или дизамещенных заместителями R^4 и R^5 , которые независимо выбирают из группы, состоящей из:

- (a) $-C_{1-4}alkila$, необязательно замещенного гидрокси,
- (b) $-S(O)_nC_{1-4}alkila$,
- (c) $-C(O)-NR^{10}R^{11}$,
- (d) НЕТ⁴ и
- (e) галогена,

где НЕТ⁴ необязательно является моно- или дизамещенным заместителями, выбранными из:

- (1) галогена,
- (2) $-CN$,
- (3) $-OH$,
- (4) $-C_{1-4}alkila$, необязательно замещенного гидрокси, галогеном или циано,
- (5) $-CF_3$,
- (6) $-OC_{1-4}alkila$, необязательно замещенного гидроксилом или галогеном,
- (7) $-C(O)OH$ и
- (8) $-C(O)O-C_{1-3}alkila$ и
- (9) $-C(O)-NR^{19}R^{20}$,

где каждый из R^{10} , R^{11} , R^{19} и R^{20} независимо выбирают из Н и $C_{1-4}alkila$.

8. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой ингибитор FAAH представляет собой соединение формулы I, где:

- R^2 выбирают из группы, состоящей из:
- (1) арила,
 - (2) НЕТ³,
 - (3) $-CH_2$ арила и
 - (4) $-CH_2$ НЕТ³,

где R^2 необязательно является моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

- (a) галогена,
- (b) $-CN$,
- (c) $-OH$,
- (d) $-$ гидрокси $C_{1-4}alkila$,
- (e) $-C_{1-4}alkila$,
- (f) $-C_{1-4}halogenalkila$ и
- (g) $-OC_{1-4}alkila$, необязательно замещенного галогеном или гидроксилом.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, в которой ингибитор FAAH представляет собой соединение формулы I, где

R^2 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) арила и
- (2) НЕТ³,

где R^2 необязательно является моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

- (a) галогена,
- (b) -CN,
- (c) -OH,
- (d) -гидроксиC₁₋₄алкила,
- (e) -CH₃,
- (f) -CF₃ и
- (g) -OCH₃.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, в которой ингибитор FAAH представляет собой соединение формулы I, где

R^2 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) фенила,
- (2) пиридила,
- (3) пиридазинила,
- (4) пиrimидила,
- (5) пиразинила,
- (6) тиазолила,
- (7) оксазолила,
- (8) пиразолила,
- (9) 1,2,4-оксадиазолила и
- (10) 1,3,4-оксадиазолила,

где R^2 необязательно является моно- или дизамещенным галогеном, OC₁₋₄алкилом, необязательно замещенным галогеном, -C₁₋₄галогеналкилом, гидроксилом и CN.

11. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой ингибитор FAAH представляет собой соединение формулы I, где

R^3 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) арила и
- (2) НЕТ⁵,

где каждый результат выбора из (1) и (2) необязательно является моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

- (a) галогена,
- (b) -C₃₋₆циклоалкила,
- (c) -OC₁₋₄алкила,
- (d) моно-, ди- или тригалогенC₁₋₄алкила и
- (e) моно-, ди- или тригалоген-OC₁₋₄алкила.

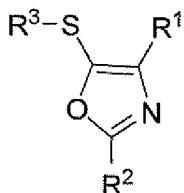
12. Фармацевтическая композиция по п.11, в которой ингибитор FAAH представляет собой соединение формулы I, где

R^3 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) фенила,
- (2) пиrimидила,
- (3) пиридила,

где R^3 необязательно является моно- или дизамещенным галогеном, галоген C_{1-4} алкилом или $-OC_{1-4}$ алкилом, необязательно замещенным галогеном.

13. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой ингибитор FAAH представляет собой соединение формулы Ia



Ia

где

R^1 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) фенила,
- (2) пиридила,
- (3) пиридазинила,
- (4) пиrimидила,
- (5) пиразинила,
- (6) тиазолила,
- (7) тиенила,
- (8) пирролила,
- (9) оксазолила и
- (10) оксадиазолила;

где R^1 необязательно является моно- или дизамещенным заместителями R^4 и R^5 , которые независимо выбирают из группы, состоящей из:

- (a) галогена,
- (b) $-CN$,
- (c) моно-, ди- или тригалоген C_{1-4} алкила,
- (d) $-O-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидроксилом, галогеном или амино,
- (e) $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидроксилом или CN ,
- (f) $-C_{1-2}$ алкил- C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного гидрокси,
- (h) $-S(O)_nC_{1-4}$ алкила, где n равно 0, 1 или 2,
- (i) $-S(O)_nNR^6R^7$,
- (j) $-C(O)-NR^{10}R^{11}$,
- (k) HET^4 ,
- (l) арила и

где каждый результат выбора из (k) и (l) необязательно является моно- или дизамещенным заместителями, выбранными из:

- (1) галогена,
- (2) $-CN$,
- (3) $-OH$,
- (4) $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидрокси, галогеном или циано,
- (5) $-CF_3$,
- (6) $-OC_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидроксилом или галогеном,
- (7) $-C(O)OH$,

(8) $C(O)O-C_{1-3}$ алкила и

(9) $-C(O)-NR^{19}R^{20}$,

где каждый из R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{19} и R^{20} независимо выбирают из H и C_{1-4} алкила;

R^2 выбирают из группы, состоящей из:

(1) арила,

(2) НЕТ³,

(3) $-C_{1-6}$ алкила и

(4) $-C_{3-6}$ циклоалкила,

где результат выбора R^2 необязательно является моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

(a) галогена,

(b) $-CN$,

(c) $-OH$,

(d) $-$ гидрокси C_{1-4} алкила,

(e) $-C_{1-4}$ алкила,

(f) C_{1-4} галогеналкила и

(g) $-OC_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного галогеном или гидроксилом;

и R^3 выбирают из группы, состоящей из:

(1) арила и

(2) НЕТ⁵,

где каждый результат выбора из (1) и (2) необязательно является моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

(a) галогена,

(b) $-C_{3-6}$ циклоалкила,

(c) $-C_{1-4}$ алкила,

(d) $-OC_{1-4}$ алкила,

(e) моно, ди или тригалоген C_{1-4} алкила и

(f) моно-, ди- или тригалоген- OC_{1-4} алкила.

14. Фармацевтическая композиция по п.13, в которой ингибитор FAAH представляет собой соединение формулы Ia, где

R^1 выбирают из группы, состоящей из:

(1) фенила,

(2) пиридинила,

(3) пиримидинила,

(4) пиразинила,

(5) пиридазинила,

(6) 1,2,4-оксадиазолила и

(7) 1,3,4-оксадиазолила,

необязательно моно- или дизамещенных заместителями R^4 и R^5 , которые независимо выбирают из группы, состоящей из:

(a) $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидрокси,

(b) $-S(O)_nC_{1-4}$ алкила,

(c) $-C(O)-NR^{10}R^{11}$,

- (d) HET^4 и
(e) галогена,

где HET^4 необязательно является моно- или дизамещенным заместителями, выбранными из:

- (1) галогена,
- (2) CN ,
- (3) $-\text{OH}$,
- (4) $-\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, необязательно замещенного гидрокси, галогеном или циано,
- (5) $-\text{CF}_3$,
- (6) $-\text{OC}_{1-4}\text{алкила}$, необязательно замещенного гидроксилом или галогеном,
- (7) $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ и
- (8) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-3}\text{алкила}$ и
- (9) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$,

где каждый из R^{10} , R^{11} , R^{19} и R^{20} независимо выбирают из H и $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$;

R^2 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) фенила,
- (2) пиридила,
- (3) пиридазинила,
- (4) пирамидила,
- (5) пиразинила,
- (6) тиазолила,
- (7) оксазолила,
- (8) пиразолила,
- (9) 1,2,4-оксадиазолила и
- (10) 1,3,4-оксадиазолила,

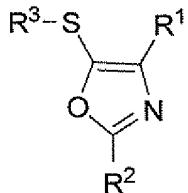
где R^2 необязательно является моно- или дизамещенным галогеном, $\text{OC}_{1-4}\text{алкилом}$, необязательно замещенным галогеном, $-\text{C}_{1-4}\text{галогеналкилом}$, гидроксилом и CN ; и

R^3 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) фенила,
- (2) пирамидила,
- (3) пиридила,

где R^3 необязательно является моно- или дизамещенным галогеном, галоген $\text{C}_{1-4}\text{алкилом}$ или $-\text{OC}_{1-4}\text{алкилом}$, необязательно замещенным галогеном.

15. Фармацевтическая композиция по п.14, в которой ингибитор FAAH представляет собой соединение формулы Ia



Ia

где

- R^1 выбирают из группы, состоящей из:
(1) фенила,

- (2) пиридила,
- (3) пиридазинила,
- (4) пиrimидила,
- (5) пиразинила,

где R^1 необязательно является моно- или дизамещенным заместителями R^4 и R^5 , которые независимо выбирают из группы, состоящей из:

- (a) галогена,
- (b) $-CN$,
- (c) моно-, ди- или тригалоген C_{1-4} алкила,
- (d) $-OC_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидроксилом, галогеном или амино,
- (e) $-C(CH_3)_2-OH$;

R^2 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) фенила,
- (2) пиридила,
- (3) пиридазинила,
- (4) пиrimидила,
- (5) пиразинила,
- (6) пиразолила,

где R^2 необязательно является моно- или дизамещенным галогеном, $-OC_{1-4}$ алкилом, необязательно замещенным галогеном, $-C_{1-4}$ галогеналкилом, гидроксилом и CN ; и

R^3 выбирают из группы, состоящей из

- (1) фенила,
- (2) пиrimидила,
- (3) пиридила,

где R^3 необязательно является моно- или дизамещенным галогеном, галоген C_{1-4} алкилом или $-OC_{1-4}$ алкилом, необязательно замещенным галогеном.

16. Фармацевтическая композиция по п.15, в которой ингибитор FAAH представляет собой соединение формулы Ia, где

R^1 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) фенила,
- (2) пиридила,
- (3) пиразинила,

где R^1 необязательно является моно- или дизамещенным заместителями R^4 и R^5 , которые независимо выбирают из группы, состоящей из:

- (a) галогена,
- (b) $-CN$,
- (c) моно-, ди- или тригалоген C_{1-4} алкила,
- (d) $-O-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидроксилом, галогеном или амино,
- (e) $-C(CH_3)_2-OH$;

R^2 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) фенила,
- (2) пиридила,

где R^2 необязательно является моно или дизамещенным галогеном, OC_{1-4} алкилом, необязательно замещенным галогеном, $-C_{1-4}$ галогеналкилом, гидроксилом и CN ; и

R^3 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) фенила,
- (2) пиридила,
- (3) пиридила,

где R^3 необязательно является моно- или дизамещенным галогеном, галоген C_{1-4} алкилом или $-OC_{1-4}$ алкилом, необязательно замещенным галогеном.

17. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой ингибитор FAAH представляет собой соединение формулы II,

где

R^1 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) фенила,
- (2) пиридинила,
- (3) пиридинилы,
- (4) пиразинила и
- (5) пиридазинила,

где результат выбора из (1)-(5) замещен



и R^5 выбирают из группы, состоящей из:

- (a) $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидрокси,
- (b) $-S(O)_2C_{1-4}$ алкила,
- (c) $-C(O)-NR_{10}R_{11}$,
- (d) HET_2 и
- (e) галогена,

где результат выбора (d) необязательно является моно- или дизамещенным заместителями, выбранными из:

- (1) галогена,
- (2) $-CN$,
- (3) $-OH$,
- (4) $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидрокси, галогеном или циано,
- (5) $-CF_3$,
- (6) $-OC_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидроксилом или галогеном,
- (7) $-C(O)OH$ и
- (8) $-C(O)O-C_{1-3}$ алкила и
- (9) $-C(O)-NR_{19}R_{20}$,

где каждый из R_{10} , R_{11} , R_{19} и R_{20} независимо выбирают из H и C_{1-4} алкила, где C_{1-4} алкил необязательно является моно-, ди- или тризамещенным галогеном.

18. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой ингибитор FAAH представляет собой соединение формулы II, где

R_2 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) водорода,
- (2) арила,
- (3) HET_3 ,
- (4) $-C_{1-6}$ алкила и
- (5) $-C_{3-6}$ циклоалкила,

где результат выбора из (2), (3), (4) и (5) необязательно является моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

- (a) галогена,
- (b) -CN,
- (c) -OH,
- (d) -гидроксиC₁₋₄алкила,
- (e) -C₁₋₄алкила,
- (f) -C₁₋₄галогеналкила и
- (g) -OC₁₋₄алкила, необязательно замещенного галогеном или гидроксилом.

19. Фармацевтическая композиция по п.18, в которой ингибитор FAAH представляет собой соединение формулы II, где

R₂ выбирают из группы, состоящей из:

- (1) водорода,
- (2) -C₁₋₆алкила и
- (3) -C₃₋₆циклоалкила,

где каждый результат выбора из (2) и (3) необязательно является моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

- (a) галогена,
- (b) -CN,
- (c) -OH,
- (d) -гидроксиC₁₋₄алкила,
- (e) -CH₃,
- (f) -CF₃ и
- (g) -OCH₃.

20. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой ингибитор FAAH представляет собой соединение формулы II, где

R₃ выбирают из группы, состоящей из:

- (1) фенила и
- (2) HET4,

где каждый результат выбора из (1) и (2) необязательно является моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

- (a) галогена,
- (b) -C₃₋₆циклоалкила,
- (c) -C₁₋₄алкила,
- (d) -OC₁₋₄алкила,
- (e) моно-, ди- или тригалогенC₁₋₄алкила и
- (f) моно-, ди- или тригалоген-OC₁₋₄алкила.

21. Фармацевтическая композиция по п.20, в которой ингибитор FAAH представляет собой соединение формулы II, где

R₃ выбирают из группы, состоящей из:

- (1) фенила,
- (2) пиrimидинила,
- (3) пиридинила,
- (4) пиридазинила,
- (5) пиразинила,

где каждый результат выбора из (1), (2), (3), (4) и (5) необязательно является моно-

или дизамещенным галогеном, галогенC₁₋₄алкилом или -ОС₁₋₄алкилом, необязательно замещенным галогеном.

22. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой ингибитор FAAH представляет собой соединение формулы Па или Пв



или их фармацевтически приемлемую соль, где R₁ выбирают из группы, состоящей из:

- (1) фенила,
 - (2) пиридинила,
 - (3) пиридазинила,
 - (4) пиrimидинила,
 - (5) пиразинила,
 - (6) тиазолила,
 - (7) тиенила,
 - (8) пирролила и
 - (9) оксазолила,
- где результат выбора из (1)-(9) замещен



и R₅ выбирают из группы, состоящей из

- (a) -CN,
 - (b) галогенC₁₋₄алкила,
 - (c) -O-C₁₋₄алкила, необязательно замещенного гидроксилом, галогеном или амино,
 - (d) -C₁₋₄алкила, необязательно замещенного гидроксилом или CN,
 - (e) -C₁₋₂алкил-C₃₋₆циклоалкила, необязательно замещенного гидрокси,
 - (g) -S(O)_nC₁₋₄алкила, где n равно 1 или 2,
 - (h) -S(O)₂NR₆R₇,
 - (i) -C(O)-NR₁₀R₁₁,
 - (j) HET₂,
 - (k) арила и
- где каждый результат выбора из (j) и (k) необязательно является моно- или дизамещенным заместителями, выбранными из:

- (1) галогена,
- (2) -CN,
- (3) -OH,
- (4) -C₁₋₄алкила, необязательно замещенного гидрокси, галогеном или циано,
- (5) -CF₃,
- (6) -OC₁₋₄алкила, необязательно замещенного гидроксилом или галогеном,
- (7) -C(O)OH,
- (8) -C(O)O-C₁₋₃алкила и
- (9) -C(O)-NR₁₉R₂₀,

где каждый из R₆, R₇, R₁₀, R₁₁, R₁₉ и R₂₀ независимо выбирают из H и C₁₋₄алкила, где

C_{1-4} алкил необязательно является меченым тритием или моно-, ди- или тризамещенным галогеном, или

R_2 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) водорода,
- (2) арила,
- (3) NET_3 ,
- (4) $-\text{C}_{1-6}$ алкила и
- (5) $-\text{C}_{3-6}$ циклоалкила,

где результат выбора из (2), (3), (4) и (5) необязательно является моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

- (a) галогена,
- (b) $-\text{CN}$,
- (c) $-\text{OH}$,
- (d) $-\text{гидроксиC}_{1-4}$ алкила,
- (e) $-\text{C}_{1-4}$ алкила,
- (f) $-\text{C}_{1-4}$ галогеналкила и
- (g) $-\text{OC}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного галогеном или гидроксилом; и

R_3 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) фенила и
- (2) NET_4 ,

где каждый результат выбора из (1) и (2) необязательно является моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

- (a) галогена,
- (b) $-\text{C}_{3-6}$ циклоалкила,
- (c) $-\text{C}_{1-4}$ алкила,
- (d) $-\text{OC}_{1-4}$ алкила,
- (e) моно-, ди- или тригалоген C_{1-4} алкила и
- (f) моно-, ди- или тригалоген- OC_{1-4} алкила;

R_4 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно меченого тритием, и
- (3) H ;

23. Фармацевтическая композиция по п.22, в которой ингибитор FAAH представляет собой соединение формулы Ia или Ib, где

R_1 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) фенила,
- (2) пиридинила,
- (3) пиrimидинила,
- (4) пиразинила и
- (5) пиридазинила,

где результат выбора из (1)-(5) замещен



и R_5 выбирают из группы, состоящей из:

- (a) $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидрокси,
- (b) $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-4}$ алкила,

(c) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ и

(d) HET_2 ,

где результат выбора (d) необязательно является моно- или дизамещенным заместителями, выбранными из:

(1) галогена,

(2) $-\text{CN}$,

(3) $-\text{OH}$,

(4) $-\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, необязательно замещенного гидрокси, галогеном или циано,

(5) $-\text{CF}_3$,

(6) $-\text{OC}_{1-4}\text{алкила}$, необязательно замещенного гидроксилом или галогеном,

(7) $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ и

(8) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-3}\text{алкила}$ и

(9) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$,

где каждый из R_{10} , R_{11} , R_{19} и R_{20} независимо выбирают из H и $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, где $\text{C}_{1-4}\text{алкил}$ необязательно является меченным тритием, моно-, ди- или тризамещенным галогеном, или

R_2 выбирают из группы, состоящей из:

(1) водорода,

(2) $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$ и

(3) $-\text{C}_{3-6}\text{циклоалкила}$,

где каждый из выбранного (2) и (3) необязательно является моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

(a) галогена,

(b) CN ,

(c) $-\text{OH}$,

(d) $-\text{гидроксиC}_{1-4}\text{алкила}$,

(e) $-\text{CH}_3$,

(f) $-\text{CF}_3$ и

(g) $-\text{OCH}_3$;

R_3 выбирают из группы, состоящей из:

(1) фенила,

(2) пиридинила,

(3) пиридина,

(4) пиразинила и

(5) пиридазинила,

где каждый результат выбора из (1), (2), (3), (4) и (5) необязательно является моно- или дизамещенным галогеном, галоген $\text{C}_{1-4}\text{алкилом}$ или $-\text{OC}_{1-4}\text{алкилом}$, необязательно замещенным галогеном.

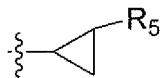
24. Фармацевтическая композиция по п.23, в которой ингибитор FAAH представляет собой соединение формулы IIa или IIb, где

R_1 выбирают из группы, состоящей из:

(1) фенила и

(2) пиридинила,

где результат выбора из (1) и (2) замещен



и R_5 выбирают из группы, состоящей из:

- (a) $-C_{1-4}alkila$, необязательно замещенного гидрокси,
- (b) $-S(O)_2C_{1-4}alkila$,
- (c) $-C(O)-NR_{10}R_{11}$,
- (d) HET_2 и

где результат выбора (d) необязательно является моно- или дизамещенным заместителями, выбранными из:

- (1) галогена,
- (2) $-CN$,
- (3) $-OH$,
- (4) $-C_{1-4}alkila$, необязательно замещенного гидрокси, галогеном или циано,
- (5) $-CF_3$,
- (6) $-OC_{1-4}alkila$, необязательно замещенного гидроксилом или галогеном,
- (7) $C(O)OH$ и
- (8) $-C(O)O-C_{1-3}alkila$ и
- (9) $-C(O)-NR_{19}R_{20}$,

где каждый из R_{10} , R_{11} , R_{19} и R_{20} независимо выбирают из H и $C_{1-4}alkila$, где $C_{1-4}alkil$ необязательно является меченным тритием или моно-, ди- или тризамещенным галогеном, или

R_2 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) водорода,
- (2) $-C_{1-6}alkila$ и
- (3) $-C_{3-6}циклоалкила$,

где каждый результат выбора из (2) и (3) необязательно является моно- или дизамещенным заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

- (a) галогена,
- (b) $-CN$,
- (c) $-OH$,
- (d) гидрокси $C_{1-4}alkila$,
- (e) $-CH_3$,
- (f) $-CF_3$ и
- (g) $-OCH_3$;

R_3 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) фенила,
- (2) пиримидинила,
- (3) пиридинила,

где каждый результат выбора из (1), (2) и (3) необязательно является моно- или дизамещен галогеном, галоген $C_{1-4}alkilом$ или $-OC_{1-4}alkilом$, необязательно замещенным галогеном.

25. Способ лечения заболевания, выбранного из острой боли, хронической боли, нейрогенной боли, мигрени; боли, вызванной воспалением, и невропатической боли, тревоги, расстройства приема пищи, ожирения, повышенного внутриглазного давления, глаукомы, сердечно-сосудистого нарушения, депрессии, воспалительного нарушения,

астмы, болезни Крона и воспалительного заболевания кишечника, пищевой аллергии, астмы, воспаления кожи, рвоты, аллодинии, гиперальгезии, головной боли, висцеральной боли, зубной боли, боли, ассоциированной с ожогами, менструальной боли, дисменореи, первичной дисменореи, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, остеоартрита, послеоперационной боли, боли вследствие гинекологического хирургического вмешательства, абдоминального хирургического вмешательства, рассечений, челюстно-лицевого хирургического вмешательства и боли в спине, эпилепсии и эпилептиформно индуцированного повреждения, воздействие эксайтотоксических нейротоксинов, эксайтотоксичности, ишемического повреждения мозга, церебральной ишемии, травматического повреждения, депрессии, тревоги, расстройств сна, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, бокового амиотрофического склероза, рассеянного склероза, синдрома Туретта, шизофрении, глаукомы, боли, зависимости, воспаления, аллергических реакций, расстройств приема пищи, низкого кровяного давления, гипертензии, респираторных заболеваний, роста злокачественной опухоли, осложнений химиотерапии, удушья, расстройства с дефицитом внимания, и желудочно-кишечных заболеваний, включая тошноту и рвоту, язвы желудка, секреторную диарею, паралитическую непроходимость кишечника, воспалительное заболевание кишечника, рак толстой кишки, состояния с гастроэзофагальным рефлюксом, зуд, жировую инфильтрацию печени, и неалкогольный стеатогепатит и синдром раздраженного кишечника, включающий введение композиции по п.1.