

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 Городиский и Партнеры"

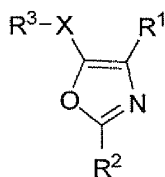
(71) Заявитель(и):

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)**(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ И ДРУГИХ ПОКАЗАНИЙ**

(57) Формула изобретения

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

I

или его фармацевтически приемлемую соль, где

X 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; и

где R⁴ и R⁵ независимо выбирают из группы, состоящей из:

(а) галогена,

- (b) -CN,
 (c) моно-, ди- или тригалогенC₁₋₄алкила,
 (d) моно-, ди- или тригалогенOC₁₋₄алкила,
 (d) -OC₁₋₄алкила, необязательно замещенного гидроксильной группой, галогеном или амином,
 (e) -C₁₋₄алкила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из гидроксильной группы, CN, -CHF₂ и -CF₃,
 (f) -C₁₋₂алкил-C₃₋₆циклоалкила, необязательно замещенного гидроксильной группой, 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 гидроксильной группой,
 (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 гидроксильной группой, галогеном или циано,
 (5) -CF₃,
 (6) -OC₁₋₄алкила, необязательно замещенного гидроксильной группой 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, гидроксигруппы, галогенгруппы, $-C(O)-C_{1-4}$ алкила и $-S(O)_n-C_{1-4}$ алкила;

R^2 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) арила,
- (2) HET^3 ,
- (3) $-CH_2$ -арила,
- (4) $-CH_2-HET^3$,
- (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 гидроксигруппой, галогеном или циано,
- (e) $-CF_3$,
- (f) $-OC_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидроксигруппой 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:

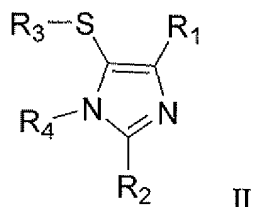
- (1) арила,
- (2) HET^5 и
- (3) C_{3-6} циклоалкила,

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

- (a) гидроксигруппы,
- (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 тригалогенгруппы $-C_{1-4}$ алкила,
- (i) моно-, ди- или тригалогенгруппы $-OC_{1-4}$ алкила и
- (j) $-S(O)_n-C_{1-4}$ алкила;

где гетероарил представляет собой моно- или бициклическую ароматическую кольцевую систему; и каждый из HET^1 , HET^3 , HET^4 и HET^5 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;

R¹ выбирают из группы, состоящей из:

- (1) фенила и
- (2) HET₁,

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



где R₅ выбирают из группы, состоящей из:

- (a) галогена,
 - (b) -CN,
 - (c) галогенC₁₋₄алкила,
 - (d) -OC₁₋₄алкила, необязательно замещенного гидроксигруппой, галогеном или амином,
 - (e) -C₁₋₄алкила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из гидроксигруппы, CN, -CHF₂ и -CF₃,
 - (f) -C₁₋₂алкил-C₃₋₆циклоалкила, необязательно замещенного гидроксигруппой, 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 гидроксигруппой,
 - (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 (n) является моно- или дизамещенным заместителями, выбранными из:
- (1) галогена,
 - (2) -CN,
 - (3) -OH,
 - (4) -C₁₋₄алкила, необязательно замещенного гидроксигруппой, галогеном или цианогруппой,
 - (5) -CF₃,

- (6) $-\text{OC}_{1-4}$ 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 C_{1-4} алкила, где C_{1-4} 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, C_{1-4} алкила, гидрокси C_{1-4} алкила, галоген C_{1-4} алкила, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкила и $-\text{S}(\text{O})_n\text{C}_{1-4}$ 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) $-\text{C}_{1-6}$ алкила и
- (7) $-\text{C}_{3-6}$ 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) $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидрокси, галогеном или циано,
- (e) $-\text{CF}_3$,
- (f) $-\text{OC}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидроксилом или галогеном,
- (g) $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-3}$ алкила;

R_3 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) арила,
- (2) HET_4 и
- (3) C_{3-6} 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) $-\text{C}_{3-6}$ циклоалкила,
- (d) $-\text{OC}_{3-5}$ циклоалкила,
- (e) C_{1-4} алкила,
- (f) $-\text{OC}_{1-4}$ 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:

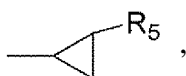
- (1) $-\text{C}_{1-4}$ алкила,
- (2) -галоген C_{1-4} алкила,
- (3) H; и

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) пиримидинила,
- (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 амином,
- (e) $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидроксилом или CN,
- (f) $-\text{C}_{1-2}$ алкил- C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного гидроксидом,
- (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 гидроксидом, галогеном или циано,
- (5) $-\text{CF}_3$,
- (6) $-\text{OC}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидроксидом 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, гипералгезии, 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, 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 мигренью, 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, гипералгезии, 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) пиримидила,
- (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 амином,
- (e) - C_{1-4} алкила, необязательно замещенного гидроксилом или CN,
- (f) - C_{1-2} алкил- C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного гидроксидом,
- (h) -S(O) $_n$ C_{1-4} алкила, где n равно 0, 1 или 2,
- (i) -S(O) $_n$ NR⁶R⁷,
- (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 гидроксидом, галогеном или циано,
- (5) -CF₃,
- (6) -OC₁₋₄алкила, необязательно замещенного гидроксидом или галогеном,
- (7) -C(O)OH,
- (8) -C(O)O- C_{1-3} алкила и
- (9) -C(O)-NR¹⁹R²⁰,

где каждый из R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹¹, R¹⁹ и R²⁰ 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) пиримидила,
- (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 гидроксигруппой,
- (b) $-S(O)_n C_{1-4}$ алкила,
- (c) $-C(O)-NR^{10}R^{11}$,
- (d) HET^4 и
- (e) галогена,

где HET^4 необязательно является моно- или дизамещенным заместителем, выбранным из:

- (1) галогена,
- (2) $-CN$,
- (3) $-OH$,
- (4) $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидроксигруппой, галогеном или цианогруппой,
- (5) $-CF_3$,
- (6) $-OC_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидроксигруппой 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.

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

R^2 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) арила,
- (2) HET^3 ,
- (3) $-CH_2$ арила и
- (4) $-CH_2HET^3$,

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

- (a) галогена,
- (b) $-CN$,
- (c) $-OH$,
- (d) $-гидроксиC_{1-4}$ алкила,
- (e) $-C_{1-4}$ алкила,
- (f) $-C_{1-4}$ галогеналкила и
- (g) $-OC_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного галогеном или гидроксигруппой.

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

R^2 выбирают из группы, состоящей из:

(1) арила и

(2) $НЕТ^3$,

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

(a) галогена,

(b) $-CN$,

(c) $-OH$,

(d) $-гидроксиC_{1-4}алкила$,

(e) $-CH_3$,

(f) $-CF_3$ и

(g) $-OCH_3$.

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

R^2 выбирают из группы, состоящей из:

(1) фенила,

(2) пиридила,

(3) пиридазинила,

(4) пиримидила,

(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, $OC_{1-4}алкилом$, необязательно замещенным галогеном, $-C_{1-4}галогеналкилом$, гидроксилем и CN .

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

R^3 выбирают из группы, состоящей из:

(1) арила и

(2) $НЕТ^5$,

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) $-OC_{1-4}алкила$,

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

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

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

R^3 выбирают из группы, состоящей из:

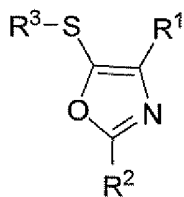
(1) фенила,

(2) пиримидила,

(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) пиримидила,
- (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) $-OC_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидроксилом, галогеном или амином,
- (e) $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидроксилом или CN ,
- (f) $-C_{1-2}$ алкил- C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного гидроксидом,
- (h) $-S(O)_n C_{1-4}$ алкила, где n равно 0, 1 или 2,
- (i) $-S(O)_n NR^6 R^7$,
- (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 гидроксидом, галогеном или цианом,
- (5) $-CF_3$,
- (6) $-OC_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидроксидом 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) $НЕТ^3$,

(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) $-гидроксиC_{1-4}$ алкила,

(e) $-C_{1-4}$ алкила,

(f) C_{1-4} галогеналкила и

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

и R^3 выбирают из группы, состоящей из:

(1) арила и

(2) $НЕТ^5$,

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 гидроксильной группой,

(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) $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидроксигруппой, галогеном или циано,
- (5) $-\text{CF}_3$,
- (6) $-\text{OC}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидроксигруппой или галогеном,
- (7) $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ и
- (8) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 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 C_{1-4} алкила;

R^2 выбирают из группы, состоящей из:

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

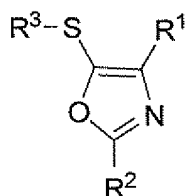
где R^2 необязательно является моно- или дизамещенным галогеном, OC_{1-4} алкилом, необязательно замещенным галогеном, $-\text{C}_{1-4}$ галогеналкилом, гидроксигруппой и CN ; и

R^3 выбирают из группы, состоящей из:

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

где R^3 необязательно является моно- или дизамещенным галогеном, галоген C_{1-4} алкилом или $-\text{OC}_{1-4}$ 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) пиримидила,
- (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 амином,
- (e) -C(CH $_3$) $_2$ -OH;

R^2 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) фенила,
- (2) пиридила,
- (3) пиридазинила,
- (4) пиримидила,
- (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) пиримидила,
- (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 амином,
- (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) пиримидила,
- (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) пиримидинила,
- (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 гидроксигруппой,
- (b) $-S(O)_2C_{1-4}$ алкила,
- (c) $-C(O)-NR_{10}R_{11}$,
- (d) NET_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 гидроксигруппой, галогеном или цианогруппой,
- (5) $-CF_3$,
- (6) $-OC_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидроксигруппой 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) NET_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) -ОН,
- (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) -ОН,
- (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

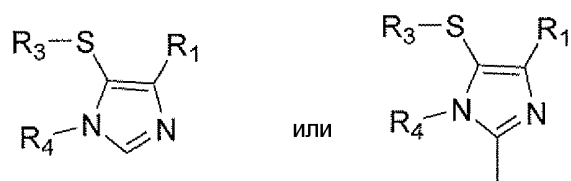
R₃ выбирают из группы, состоящей из:

- (1) фенила,
- (2) пиримидинила,
- (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 -OC₁₋₄алкилом, необязательно замещенным галогеном.

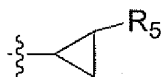
22. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой ингибитор FAAH представляет собой соединение формулы IIa или IIb



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

- (1) фенила,
- (2) пиридинила,
- (3) пиридазинила,
- (4) пиримидинила,
- (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 амином,
- (d) -C₁₋₄алкила, необязательно замещенного гидроксилом или CN,
- (e) -C₁₋₂алкил-C₃₋₆циклоалкила, необязательно замещенного гидроксидом,
- (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 гидроксидом, галогеном или циано,
- (5) -CF₃,
- (6) -OC₁₋₄алкила, необязательно замещенного гидроксидом 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 меченым тритием или моно-, ди- или тризамещенным галогеном, или

R₂ выбирают из группы, состоящей из:

- (1) водорода,
- (2) арила,
- (3) HET₃,
- (4) -C₁₋₆алкила и
- (5) -C₃₋₆циклоалкила,

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 гидроксильной группой; и

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;

R₄ выбирают из группы, состоящей из:

- (1) -C₁₋₄алкила, необязательно меченного тритием, и
- (3) H;

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

R₁ выбирают из группы, состоящей из:

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

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



и R₅ выбирают из группы, состоящей из:

- (a) -C₁₋₄алкила, необязательно замещенного гидроксильной группой,
- (b) -S(O)₂C₁₋₄алкила,

(с) $-C(O)-NR_{10}R_{11}$ и

(d) NET_2 ,

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 гидроксигруппой, галогеном или цианогруппой,

(5) $-CF_3$,

(6) $-OC_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидроксигруппой 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 метильной группой, моно-, ди- или тризамещенным галогеном, или

R_2 выбирают из группы, состоящей из:

(1) водорода,

(2) $-C_{1-6}$ алкила и

(3) $-C_{3-6}$ 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) $-OH$,

(d) гидроксиметил- C_{1-4} алкила,

(e) $-CH_3$,

(f) $-CF_3$ и

(g) $-OCH_3$;

R_3 выбирают из группы, состоящей из:

(1) фенила,

(2) пиримидинила,

(3) пиридинила,

(4) пирозинила и

(5) пиридазинила,

где каждый результат выбора из (1), (2), (3), (4) и (5) необязательно является моно- или дизамещенным галогеном, галогенметил- C_{1-4} алкилом или метоксиметил- C_{1-4} алкилом, необязательно замещенным галогеном.

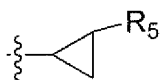
24. Фармацевтическая композиция по п.23, в которой ингибитор FAAN представляет собой соединение формулы Ia или Ib, где

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) $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидроксигруппой,
- (b) $-S(O)_2C_{1-4}$ алкила,
- (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) $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидроксигруппой, галогеном или циано,
- (5) $-CF_3$,
- (6) $-OC_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного гидроксигруппой 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 меченым третицеком или моно-, ди- или тризамещенным галогеном, или

R_2 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) водорода,
- (2) $-C_{1-6}$ алкила 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) гидроксигруппы $-C_{1-4}$ алкила,
- (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} алкилом или $-OC_{1-4}$ алкилом, 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, расщелий, 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.

RU 2012136624 A

RU 2012136624 A