

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

(21)(22) Заявка: 2012109554/04, 12.08.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
14.08.2009 EP 09382144.5

(43) Дата публикации заявки: 20.09.2013 Бюл. № 26

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 14.03.2012(86) Заявка РСТ:
EP 2010/061720 (12.08.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/018487 (17.02.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО
"Юридическая фирма Городиский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

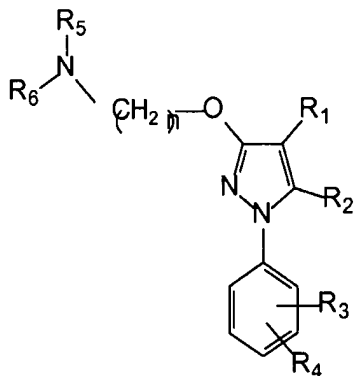
ЛАБОРАТОРЬОС ДЕЛЬ ДР. ЭСТЕВЕ, С.А.
(ES)

(72) Автор(ы):

БАЭЙЕНС-КАБРЕРА Хосе Мануэль (ES),
БУШМАНН Хельмут Хайнрих (DE),
ВЕЛА ЭРНАНДЕС Хосе Мигель (ES),
САМАНИЛЬО-КАСТАНЕДО Даниэль
(ES),
НЬЕТО-ЛОПЕС Франсиско-Рафаэль (ES)(54) **ЛИГАНДЫ СИГМА-РЕЦЕПТОРОВ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ,
ВЫЗВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ**

(57) Формула изобретения

1. Комбинация по меньшей мере одного лиганда сигма-рецептора и по меньшей мере одного химиотерапевтического средства для одновременного, раздельного или последовательного введения, где лиганд сигма-рецептора имеет следующую общую формулу (I):



(I)

где R₁ выбирают из группы, содержащей водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный

алкенил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный неароматический гетероциклил, замещенный или незамещенный ароматический гетероциклил, замещенный или незамещенный гетероциклилалкил, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ и галоген;

R_2 выбирают из группы, содержащей водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный, ароматический или неароматический гетероциклил, замещенный или незамещенный гетероциклилалкил, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ и галоген;

R_3 и R_4 независимо выбирают из группы, содержащей водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный, ароматический или неароматический гетероциклил, замещенный или незамещенный гетероциклилалкил, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ и галоген, или вместе они образуют необязательно замещенную конденсированную кольцевую систему;

R_5 и R_6 независимо выбирают из группы, содержащей водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный, ароматический или неароматический гетероциклил, замещенный или незамещенный гетероциклилалкил, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ и галоген, или образуют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, замещенную или незамещенную, ароматическую или неароматическую гетероциклильную группу;

n выбирают из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

t равно 1, 2 или 3;

R_8 и R_9 каждый независимо выбирают из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного, ароматического или неароматического гетероциклила, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного арилокси и галогена;

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

2. Комбинация по п.1, где R_1 выбирают из H, $-\text{COR}_8$ и замещенного или незамещенного алкила.

3. Комбинация по п.1 или 2, где R_2 представляет собой H или алкил.

4. Комбинация по п.1 или 2, где R_3 и R_4 вместе образуют конденсированную нафтальную кольцевую систему.

5. Комбинация по п.1 или 2, где R_5 и R_6 вместе образуют морфолин-4-ильную группу.

6. Комбинация по п.1 или 2, где лигандом сигма-рецептора формулы (I) является 4-{2-[5-метил-1-(нафталин-2-ил)-1H-пиразол-3-илокси]этил} морфолин или его фармацевтически приемлемая соль, изомер, пролекарство или сольват.

7. Комбинация по п.1 или 2, где лигандом сигма-рецептора формулы (I) является 4-{2-[5-метил-1-(нафталин-2-ил)-1H-пиразол-3-илокси]этил} морфолина гидрохлорид.

8. Комбинация по п.1 или 2, где химиотерапевтическое средство выбирают из группы, содержащей таксаны, винкаалкалоиды, лекарственные средства на основе платины, бортезомиб или талидомид и их производные.

9. Комбинация по п.1 или 2, где химиотерапевтическое средство выбирают из группы, содержащей паклитаксел, оксалиплатин, цисплатин, винкрестин, бортезомиб, талидомид или леналидамид.

10. Комбинация по п.1 или 2, где комбинация содержит 4-{2-[5-метил-1-(нафталин-2-ил)-1Н-пиразол-3-илокси]этил}морфолин и химиотерапевтическое средство, выбранное из паклитаксела, оксалиплатина или цисплатина.

11. Применение комбинации по любому из пп.1-10, для производства лекарственного средства для предупреждения или лечения боли, вызванной химиотерапией.

12. Применение по п.11, где боль выбирают из периферической невропатической боли, аллодинии, каузалгии, гипералгезии, гиперестезии, гиперпатии, невралгии, неврита и невропатии.

13. Применение соединения формулы (I), описанного в любом из пп.1-7, или его фармацевтически приемлемой соли, изомера, пролекарства или сольвата для производства лекарственного средства для лечения или предупреждения боли, вызванной химиотерапией.

14. Применение соединения по п.13, в котором боль индуцирована химиотерапевтическим средством, выбранным из таксана, винкаалкалоида, лекарственных средств на основе платины, бортезомиба или талидомида и их производных.

15. Применение соединения по п.13 или его фармацевтически приемлемой соли, изомера, пролекарства или сольвата для производства лекарственного средства для предупреждения боли, вызванной химиотерапией.

16. Применение соединения по п.13 или 14, где боль выбирают из периферической невропатической боли, аллодинии, каузалгии, гипералгезии, гиперестезии, гиперпатии, невралгии, неврита и невропатии.

17. Способ лечения пациента, страдающего от боли, вызванной химиотерапией, или который может испытывать боль в результате химиотерапевтического лечения, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или профилактике, терапевтически эффективного количества лиганда сигма-рецептора формулы (I), описанного в любом из пп.1-7.