



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2009122198/04, 07.11.2007

(30) Конвенционный приоритет:  
10.11.2006 ЕР 06380289.6

(43) Дата публикации заявки: 20.12.2010 Бюл. № 35

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную  
фазу: 10.06.2009(86) Заявка РСТ:  
ЕР 2007/062010 (07.11.2007)(87) Публикация РСТ:  
WO 2008/055933 (15.05.2008)

Адрес для переписки:  
 129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,  
 ООО "Юридическая фирма Городисский и  
 Партнеры", пат.поп. А.В.Мишу, рег.№ 364

(71) Заявитель(и):

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

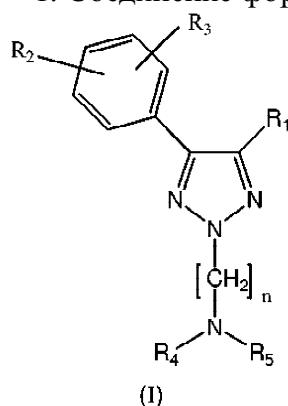
(72) Автор(ы):

ЖАЖЕРОВИК Надин (ES),  
ГОМЕС-ДЕ ЛА ОЛИВА Кристина Ана  
(ES),  
ГОЙЯ-ЛАСА Мария Пилар (ES),  
ДОРДАЛ СУЭРАС Алберто (ES),  
КУБЕРЕС-АЛТИСЕНТ Мария Рока (ES)

## (54) ПРОИЗВОДНЫЕ 1,2,3-ТРИАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ СИГМА-РЕЦЕПТОРОВ

## (57) Формула изобретения

## 1. Соединение формулы I



где R<sub>1</sub> выбирают из водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила и замещенного или незамещенного арила;

R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> независимо выбирают из водорода и галогена;

R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо выбирают из водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила и циклоалкила или образуют вместе с азотом, к которому они присоединены, замещенную или незамещенную гетероциклическую группу; при условии что R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> не являются оба

RU 2009122198 A

RU 2009122198 A

водородом,

п представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8,

или их фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, пролекарство или сольват.

2. Соединение по п.1, в котором R<sub>1</sub> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, незамещенный фенил или фенил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом, более предпочтительно водород, метил, фенил или 4-метилфенил.

3. Соединение по п.2, в котором R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> независимо выбирают из водорода и галогена, более предпочтительно водорода и хлора.

4. Соединение по п.1, в котором один из R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> находится в пара-положении фенильной группы.

5. Соединение по п.1, в котором R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> образуют вместе с азотом, к которому они присоединены, замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, предпочтительно выбранную из пиперицина, пиперазина, имидазола, пирролидина, морфолина и азепана.

6. Соединение по п.1, в котором п представляет собой целое число, выбранное из 2, 3, 4, 5 и 6.

7. Соединение по п.1, которое представляет собой:

1-[3-[4-(4-хлорфенил)-5-фенил-[1, 2, 3]триазол-2-ил]-пропил]-пиперицин;  
 1-[3-[4-(п-хлорфенил)-5-фенил-([1,2,3]триазол-2-ил)пропил]-имидазол;  
 1-[3-[4-(3,4-дихлорфенил)-5-фенил-([1,2,3]триазол-2-ил)пропил]-пирролидин;  
 1-[3-[4-(2,4-дихлорфенил)-5-п-толил-[1,2,3]триазол-2-ил]-пропил]-пиперицин;  
 4-[3-[4-(2,4-дихлорфенил)-5-п-толил-[1,2,3]триазол-2-ил]-пропил]-морфолин;  
 1-[3-[4-(п-хлорфенил)-5-фенил-([1,2,3]триазол-2-ил)пропил]-гомопиперицин;  
 1-[3-[4-(3,4-дихлорфенил)-5-фенил-([1,2,3]триазол-2-ил)пропил]-имидазол;  
 1-[3-[4-(3,4-дихлорфенил)-5-фенил-([1,2,3]триазол-2-ил)пропил]-гомопиперицин;  
 циклогексил-[3-[4-(3,4-дихлорфенил)-5-фенил-([1,2,3]триазол-2-ил)пропил]-амин;  
 1-[4-[4-(4-хлорфенил)-5-фенил-[1,2,3]триазол-2-ил]-бутил]-пиперицин;  
 1-[2-[4-(4-хлорфенил)-5-фенил-[1,2,3]триазол-2-ил]-этил]-пиперицин;  
 4-[2-[4-(4-хлорфенил)-5-фенил-[1,2,3]триазол-2-ил]-этил]-морфолин;  
 1-[2-[4-(п-хлорфенил)-5-фенил-([1,2,3]триазол-2-ил)этил]-пирролидин;  
 1-[5-[4-(4-хлорфенил)-5-фенил-[1,2,3]триазол-2-ил]-пентил]-пиперицин;  
 4-(4-хлорфенил)-5-фенил-2-(3-пирролидин-1-ил-пропил)-2Н-[1,2,3]триазол;  
 1-[3-[4-(4-хлорфенил)-5-фенил-[1,2,3]триазол-2-ил]-пропил]-4-фенилпиперицин;  
 4-[3-[4-(4-хлорфенил)-5-фенил-[1, 2, 3]триазол-2-ил]-пропил]-морфолин;  
 1-[3-[4-(4-хлорфенил)-5-фенил-[1,2,3]триазол-2-ил]-пропил]-4-фенилпиперазин;  
 1-[3-(4-метил-5-фенил-[1,2,3]триазол-2-ил)-пропил]-пиперицин;  
 1-[3-(4-фенил-[1,2,3]триазол-2-ил)-пропил]-пиперицин;  
 1-[3-[4-(4-бром-2-фторфенил)-[1,2,3]триазол-2-ил]-пропил]-пиперицин;  
 1-[2-(4-фенил-2Н-[1,2,3]триазол-2-ил)-этил]-азепан;  
 циклогексил-[3-(4-фенил-2Н-[1,2,3]триазол-2-ил)пропил]-амин;  
 1-[4-(4-фенил-2Н-[1,2,3]триазол-2-ил)-бутил]-азепан;  
 1-[3-(4-фенил-2Н-[1,2,3]триазол-2-ил)-пропил]-азепан;  
 4-[3-(4-фенил-2Н-[1,2,3]триазол-2-ил)-пропил]-морфолин;  
 1-[2-(4-фенил-2Н-[1,2,3]триазол-2-ил)-этил]-пиперицин; или их фармацевтически приемлемую соль, изомер, пролекарство или сольват.

8. Соединение по п.1, которое представляет собой их соль щавелевой кислоты.

9. Соединение по п.8, которое представляет собой:

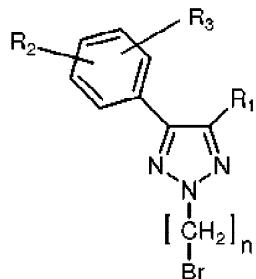
оксалат 1-[2-(4-фенил-2Н-[1,2,3]-триазол-2-ил)-этил]-азепана;

оксалат циклогексил-[3-(4-фенил-2Н-[1,2,3]-триазол-2-ил)пропил]-аммония;

оксалат 1-[4-(4-фенил-2Н-[1,2,3]-триазол-2-ил)-бутил]-азепана;

оксалат 1-[3-(4-фенил-2Н-[1,2,3]-триазол-2-ил)-пропил]-азепана;  
 оксалат 4-[3-(4-фенил-2Н-[1,2,3]-триазол-2-ил)-пропил]-морфолина-4;  
 оксалат 1-[2-(4-фенил-2Н-[1,2,3]-триазол-2-ил)-этил]-пиперидина.

10. Способ получения соединения формулы (I), определенного по пп.1-9 или его соли, стереоизомера, пролекарства или сольваты, который включает реакцию алкилирования соединения  $\text{NHR}_4\text{R}_5$  соединением формулы (IV)



(IV)

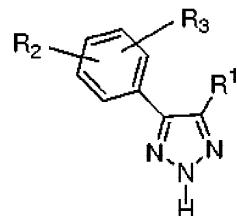
где  $\text{R}_1$  выбирают из водорода,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкила и замещенного или незамещенного арила;

$\text{R}_2$  и  $\text{R}_3$  независимо выбирают из водорода и галогена;

$\text{R}_4$  и  $\text{R}_5$  независимо выбирают из водорода,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкила и циклоалкила, или образуют вместе с азотом, к которому они прикреплены, замещенную или незамещенную гетероциклическую группу; а

$n$  представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, при условии, что  $\text{R}_4$  и  $\text{R}_5$  не являются оба водородом.

11. Способ по п.10, в котором соединение формулы (IV) получают посредством алкилирования соединения формулы (III)

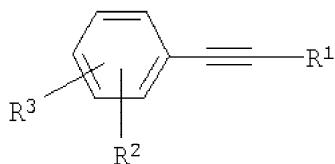


(III)

$n$ -алкилдибромидом формулы  $[\text{Br}-(\text{CH}_2)_n-\text{Br}]$ ;

где  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  и  $n$  определены по п.10.

12. Способ по п.11, в котором соединение формулы (III) получают посредством циклоприсоединения азода три- $n$ -бутилолова к соединению формулы (II)



(II)

где  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  и  $\text{R}_3$  определены по п.10.

13. Фармацевтическая композиция, которая содержит соединение, определенное по любому из пп.1-9, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, пролекарство или сольват, и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или среду.

14. Соединение формулы (I), определенное по любому из пп.1-9, для применения в качестве лекарственного средства.

15. Соединение формулы (I), определенное по любому из пп.1-9, для применения в лечении диареи, липопротeinовых нарушений, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, ожирения, гемикрании, артрита, гипертензии, аритмии, язвы, глаукомы, нарушений обучаемости, памяти и внимания, нарушений познавательной способности, нейродегенеративных заболеваний, демиелинизирующих заболеваний, привыкания к лекарственным средствам и химическим веществам, включающим кокаин, амфетамин, этанол и никотин; поздней дискинезии, ишемического инсульта, эпилепсии, инсульта, стресса, рака, психопатических состояний, в частности депрессии, тревожности или шизофrenии; воспалительных или аутоиммунных заболеваний.

16. Соединение формулы (I), определенное по любому из пп.1-9, для применения в лечении боли, особенно невропатической боли, воспалительной боли или других болезненных состояний, в том числе аллодинии и/или гипералгезии.

17. Применение соединения формулы I, определенного по любому из пп.1-9, при получении лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или патологического состояния, опосредованного сигма-1 рецептором.

18. Применение по п.17, в котором заболевание представляет собой диарею, липопротeinовые нарушения, гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию, ожирение, гемикранию, артрит, гипертензию, аритмию, язву, глаукому, нарушения обучаемости, памяти и внимания, нарушения познавательной способности, нейродегенеративные заболевания, демиелинизирующие заболевания, привыкание к лекарственным средствам и химическим веществам, включающим кокаин, амфетамин, этанол и никотин; позднюю дискинезию, ишемический инсульт, эпилепсию, инсульт, стресс, рак, психопатические состояния, в частности депрессию, тревожность или шизофrenию; воспалительные или аутоиммунные заболевания.

19. Применение по п.17, в котором заболевание представляет собой боль, особенно невропатическую боль, воспалительную боль или другие болезненные состояния, в том числе аллодинию и/или гипералгезию.

20. Способ лечения или профилактики заболевания, выбранного из диареи, липопротeinовых нарушений, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, ожирения, гемикрании, артрита, гипертензии, аритмии, язвы, глаукомы, нарушений обучаемости, памяти и внимания, нарушений познавательной способности, нейродегенеративных заболеваний, демиелинизирующих заболеваний, привыкания к лекарственным средствам и химическим веществам, включающим кокаин, амфетамин, этанол и никотин; поздней дискинезии, ишемического инсульта, эпилепсии, инсульта, стресса, рака, психопатических состояний, в частности депрессии, тревожности или шизофrenии; воспалительных или аутоиммунных заболеваний, боли, невропатической боли, воспалительной боли или других болезненных состояний, в том числе аллодинии и/или гипералгезии, который включает введение пациенту, который нуждается в подобном лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), определенного по любому из пп.1-9, или его фармацевтической композиции.

21. Применение соответствующего соединения формулы I, определенного по любому из пп.1-9, в качестве фармакологического средства или в качестве анксиолитика или иммунодепрессанта.