



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 EP 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:
EP 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.пов. А.В.Мицу, рег.N 364**

(71) Заявитель(и):

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

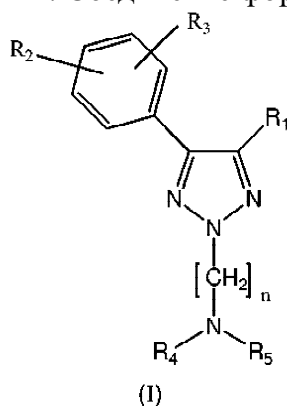
(72) Автор(ы):

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

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

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I



где R_1 выбирают из водорода, C_1 - C_6 -алкила и замещенного или незамещенного арила;

R_2 и R_3 независимо выбирают из водорода и галогена;

R_4 и R_5 независимо выбирают из водорода, C_1 - C_6 -алкила и циклоалкила или образуют вместе с азотом, к которому они присоединены, замещенную или незамещенную гетероциклическую группу; при условии что R_4 и R_5 не являются оба

водородом,

n 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 R₁ представляет собой водород, C₁-C₃ алкил, незамещенный фенил или фенил, замещенный C₁-C₃ алкилом, более предпочтительно водород, метил, фенил или 4-метилфенил.

3. Соединение по п.2, в котором R₂ и R₃ независимо выбирают из водорода и галогена, более предпочтительно водорода и хлора.

4. Соединение по п.1, в котором один из R₂ и R₃ находится в пара-положении фенильной группы.

5. Соединение по п.1, в котором R₄ и R₅ образуют вместе с азотом, к которому они присоединены, замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, предпочтительно выбранную из пиперидина, пиперазина, имидазола, пирролидина, морфолина и азепана.

6. Соединение по п.1, в котором n 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}-пиперидин;

1-[3-[4-(*л*-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-*л*-толил-[1,2,3]триазол-2-ил]-пропил}-пиперидин;

4-{3-[4-(2,4-дихлорфенил)-5-*л*-толил-[1,2,3]триазол-2-ил]-пропил}-морфолин;

1-[3-[4-(*л*-хлорфенил)-5-фенил-([1,2,3]триазол-2-ил)пропил]-гомопиперидин;

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]-гомопиперидин;

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}-пиперидин;

1-{2-[4-(4-хлорфенил)-5-фенил-[1,2,3]триазол-2-ил]-этил}-пиперидин;

4-{2-[4-(4-хлорфенил)-5-фенил-[1,2,3]триазол-2-ил]-этил}-морфолин;

1-[2-[4-(*л*-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}-пиперидин;

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-фенилпиперидин;

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]-пиперидин;

1-[3-(4-фенил-[1,2,3]триазол-2-ил)-пропил]-пиперидин;

1-{3-[4-(4-бром-2-фторфенил)-[1,2,3]триазол-2-ил]-пропил}-пиперидин;

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]-пиперидин; 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:

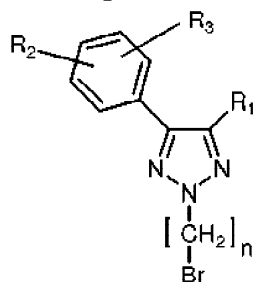
оксалат 1-[2-(4-фенил-2Н-[1,2,3]триазол-2-ил)-этил]-азепана;

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 сольвата, который включает реакцию алкилирования соединения NHR_4R_5 соединением формулы (IV)



(IV)

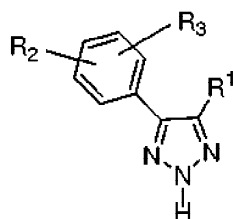
где R_1 выбирают из водорода, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и замещенного или незамещенного арила;

R_2 и R_3 независимо выбирают из водорода и галогена;

R_4 и 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 R_4 и R_5 не являются оба водородом.

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

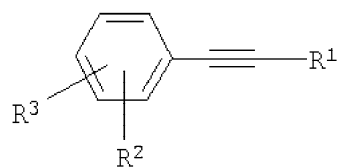


(III)

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

где R_1 , R_2 , R_3 и n определены по п.10.

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



(II)

где R_1 , R_2 и 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, липопротеиновых 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 шизофрении; 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, липопротеиновые 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 шизофрению; 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, липопротеиновых 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 шизофрении; 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.