

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

(21)(22) Заявка: 2011116111/04, 22.09.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
25.09.2008 US 61/100,077

(43) Дата публикации заявки: 27.10.2012 Бюл. № 30

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 25.04.2011(86) Заявка РСТ:
US 2009/057777 (22.09.2009)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2010/036631 (01.04.2010)Адрес для переписки:
101000, Москва, М. Златоустинский пер., 10,
кв. 15, "ЕВРОМАРКПАТ"

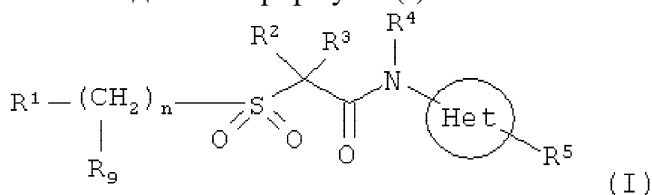
(71) Заявитель(и):

**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(72) Автор(ы):

**БАРТОЛОЦЦИ Алессандра (US),
ХИКИ Юджин Ричард (US),
РАЙТЕР Дорис (US),
ВУ Лифэнь (US),
ЗИНДЕЛЛ Рене (US),
ИСТ Стивен Питер (GB),
ЭРМАНН Моника (GB)**(54) **СУЛЬФОНИЛСОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ, КОТОРЫЕ СЕЛЕКТИВНО
МОДУЛИРУЮТ РЕЦЕПТОР СВ2**(57) **Формула изобретения**

1. Соединение формулы (I)



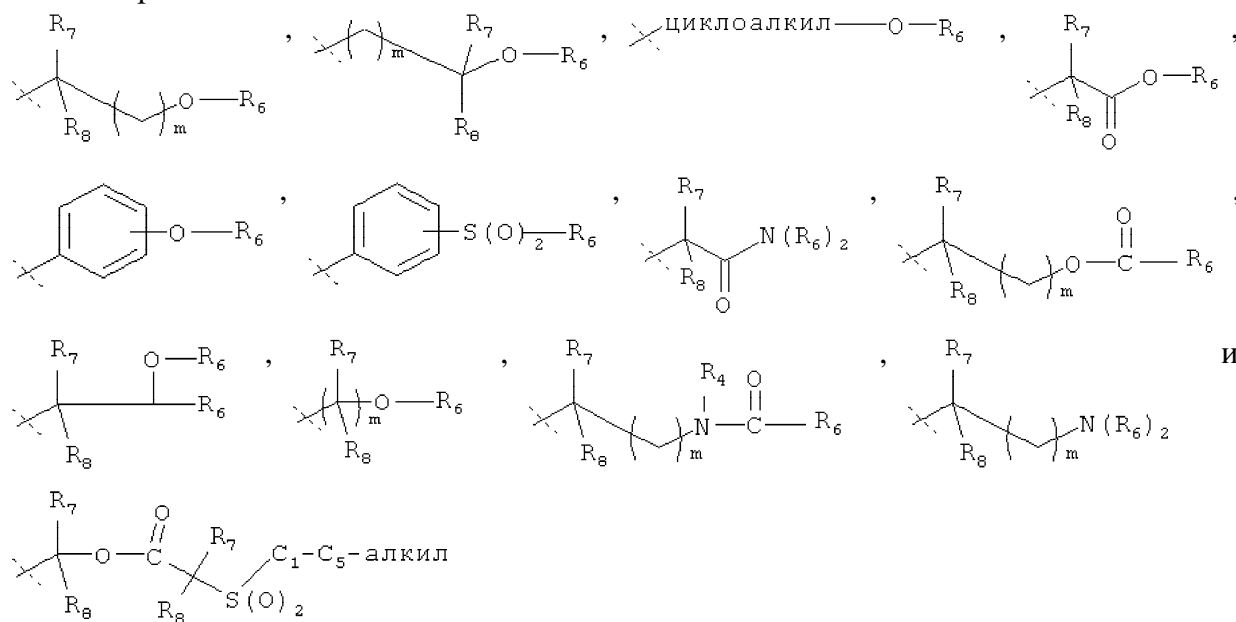
в которой:

Het обозначает 5-членное гетероарильное кольцо, необязательно замещенное C₁-C₅-алкилом;R¹ обозначает C₁-C₁₀-алкил, C₁-C₁₀-алкоксигруппу, C₃-C₁₀-циклоалкил, 3-10-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, 5-10-членное моно- или бициклическое гетероарильное кольцо или фенил, каждый независимо необязательно содержащий 1-3 заместителя, выбранных из группы, включающей C₁-C₈-алкил, C₁-C₄-алкоксигруппу, C₃-C₁₀-циклоалкил, C₃-C₁₀-циклоалкил-C₁-C₅-алкил, C₁-C₄-алкилсульфонил, C₁-C₄-ацил, оксогруппу, цианогруппу, фенил, гидроксигруппу и галоген;R² и R³ обозначают C₁-C₄-алкил или водород при условии, что оба R² и R³ не могут

обозначать водород; или R^2 и R^3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо;

R^4 обозначает водород или метил;

R^5 выбран из



или R^5 обозначает 3-10-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-3 C_1 - C_4 -алкилами;

m равно 0, 1, 2 или 3;

каждый R^6 независимо обозначает водород, C_1 - C_6 -алкил, 3-10-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, арил, бензил или $-(CH_2)_{1-3}-O-(CH_2)_{0-1}-X$, где X обозначает арил или CH_3 , каждое гетероциклическое, бензильное или арильное кольцо необязательно замещено одним или более C_1 - C_4 -алкилом, C_1 - C_4 -алкоксигруппой или галогеном;

где R^7 и R^8 каждый независимо обозначает водород или C_1 - C_4 -алкил при условии, что оба R^7 и R^8 не могут обозначать водород, и где R^7 и R^8 необязательно могут циклизоваться с образованием C_3 - C_7 -циклоалкильного кольца;

R_9 обозначает C_1 - C_4 -алкил, который заменяет метиленовый атом водорода в $-(CH_2)_n-$ или отсутствует;

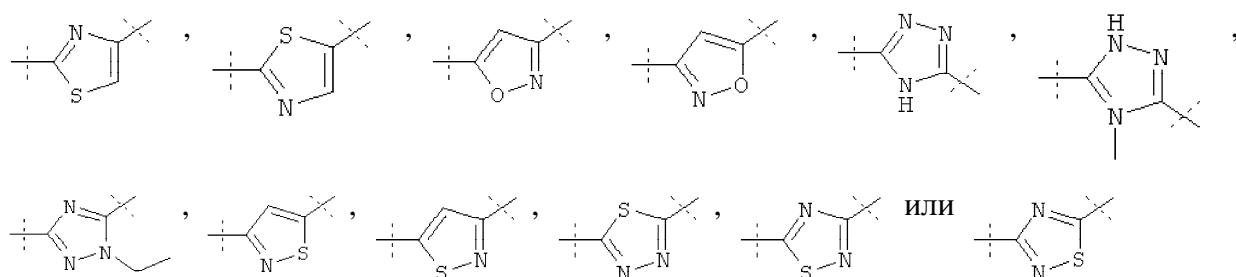
n равно 0, 1 или 2;

где любой атом углерода в формуле (I) или любой указанный выше заместитель R , если это возможно, необязательно частично или полностью галогенирован;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1 и в котором

Het обозначает

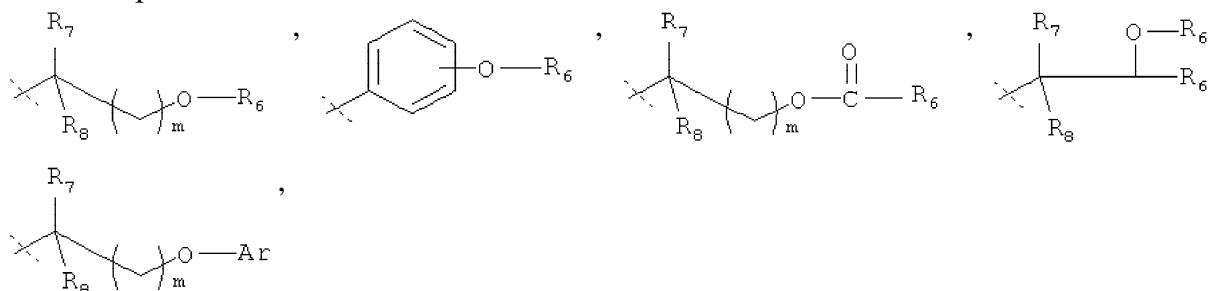


R^1 обозначает C_1 - C_6 -алкил, фенил, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил,

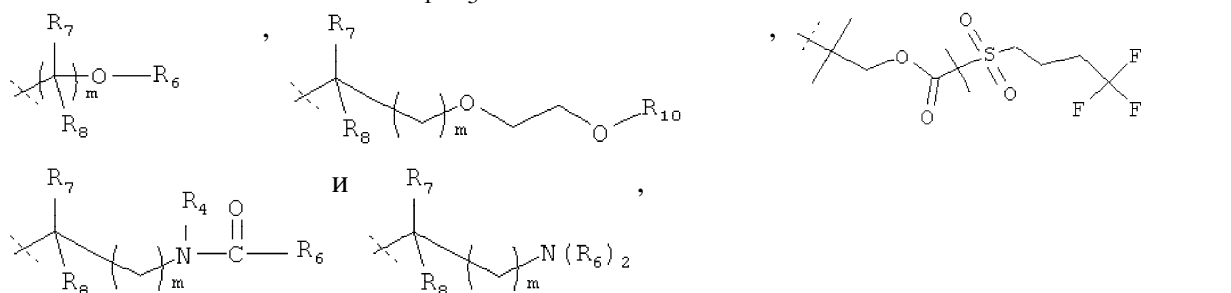
азетидинил, пиперидинил; бензоксазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, диоксаланил, диоксанил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, пиразолил, пирролил, имидазолил, тиенил, тиоморфолинил, 1,1-диоксо-1λ⁶-тиоморфолинил, морфолинил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, триазинил, пирролидинил, пиперазинил, пуринил, хинолинил, дигидро-2Н-хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, индазолил, индолил, бензофуранил, бензопиранил или бензодиоксолил, каждый необязательно содержащий 1-2 заместителя, выбранных из группы, включающей галоген, C₁-C₆-алкил, гидроксигруппу, C₁-C₄-алкоксигруппу, C₁-C₄-алкилсульфонил, C₃-C₁₀-циклоалкил-C₁-C₅-алкил или экзогруппу;

R² и R³ независимо обозначают метил, этил, н-пропил, изопропил или водород при условии, что оба R² и R³ не могут обозначать водород; или R² и R³ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное, циклобутильное или цикlopентильное кольцо;

R⁵ выбран из



где Ar обозначает тетрагидропиранил или тетрагидрофуранил, каждый необязательно замещенный C₁-C₃-алкилом,



где R₁₀ обозначает водород или метил, или R⁵ обозначает тетрагидропиранил или тетрагидрофуранил, каждый необязательно замещенный C₁-C₃-алкилом;

R⁶ обозначает водород, бензил, фенил или C₁-C₄-алкил, каждое бензильное или фенильное кольцо необязательно замещено одним или более C₁-C₄-алкилом, C₁-C₄-алкоксигруппой или галогеном;

R⁷ и R⁸ каждый обозначает C₁-C₃-алкил или C₃-C₆-циклоалкил, где R⁷ и R⁸ необязательно могут циклизироваться с образованием C₃-C₆-циклоалкильного кольца.

3. Соединение по п.2 и в котором

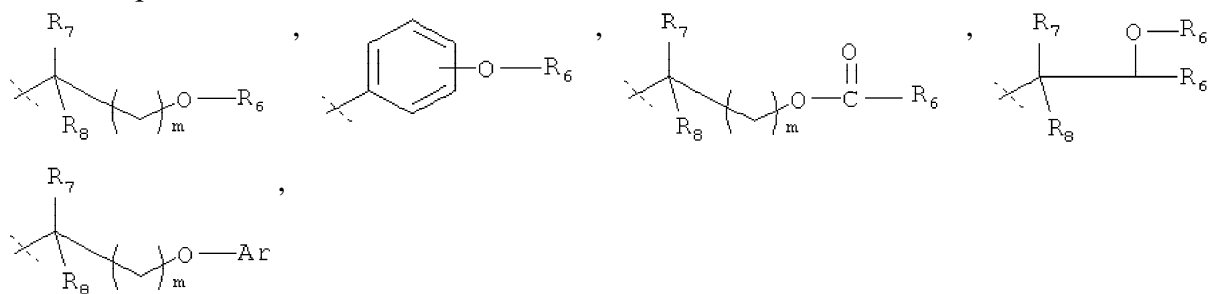
R¹ обозначает C₁-C₅-алкил, фенил, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, диоксаланил, диоксанил, азетидинил, пиперидинил, бензимидазолил, пирролил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, пирролидинил или пиперазинил, каждый необязательно содержащий 1-2 заместителя, выбранных из группы, включающей галоген, C₁-C₆-алкил, C₁-C₄-алкилсульфонил, C₃-C₁₀-циклоалкил-C₁-C₅-алкил, гидроксигруппу, C₁-C₄-алкоксигруппу и оксогруппу;

R² и R³ независимо обозначают метил, этил, н-пропил, изопропил или водород при условии, что оба R² и R³ не могут обозначать водород; или R² и R³ вместе с атомом

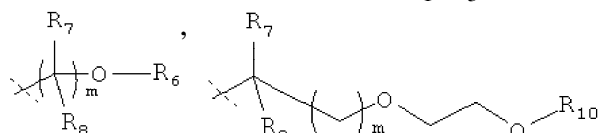
углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное, циклобутильное или цикlopентильное кольцо;

n равно 0 или 1;

R^5 выбран из



где Ar обозначает тетрагидропиранил или тетрагидрофуранил, каждый необязательно замещенный C_1 - C_3 -алкилом,



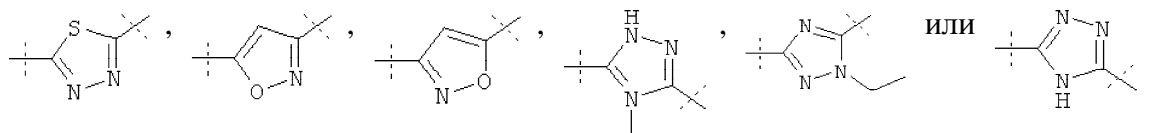
где R_{10} обозначает водород или метил, или R^5 обозначает тетрагидропиранил или тетрагидрофуранил, каждый необязательно замещенный C_1 - C_3 -алкилом;

R^6 обозначает водород, бензил, фенил или C_1 - C_4 -алкил, каждое бензильное или фенильное кольцо необязательно замещено одним или более C_1 - C_4 -алкилом, C_1 - C_4 -алкоксигруппой или галогеном;

R^7 и R^8 все обозначают C_1 - C_3 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил, где R^7 и R^8 необязательно могут циклизоваться с образованием C_3 - C_6 -циклоалкильного кольца.

4. Соединение по п.3 и в котором

Het обозначает



R^1 обозначает фенил или бензимидазолил, каждый необязательно содержащий 1-2 заместителя, выбранных из группы, включающей галоген, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_4 -алкилсульфонил, C_3 - C_6 -циклоалкил- C_1 - C_3 -алкил, или оксогруппу;

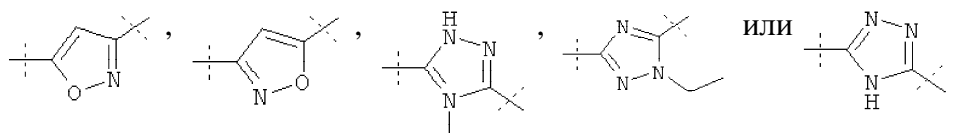
или R^1 обозначает C_1 - C_5 -алкил, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, азетидинил, пирролидинил или пиперидинил, каждый необязательно содержащий заместитель, выбранный из группы, включающей галоген, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкоксигруппу, C_1 - C_4 -алкилсульфонил или оксогруппу;

R^2 и R^3 независимо обозначают метил или R^2 и R^3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное или циклобутильное кольцо;

R^7 и R^8 каждый обозначает C_1 - C_2 -алкил, где R^7 и R^8 необязательно могут циклизоваться с образованием C_3 - C_6 -циклоалкильного кольца.

5. Соединение по п.4 и в котором

Het обозначает

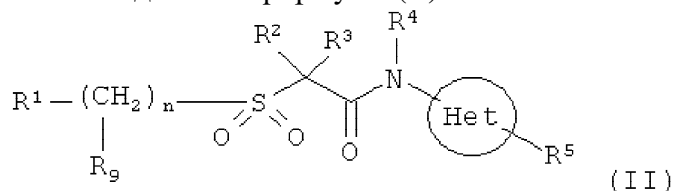


6. Соединение по п.5 и в котором

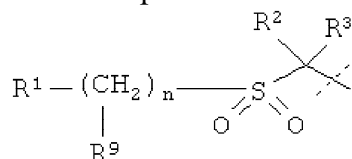
R^1 обозначает фенил или бензимидазолил, каждый необязательно содержащий 1-2 заместителя, выбранных из группы, включающей галоген, C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_5 -циклоалкил- C_1 - C_3 -алкил;

или R^1 обозначает C_1 - C_5 -алкил, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил или пиперидинил, каждый необязательно содержащий заместитель, выбранный из группы, включающей галоген, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкоксигруппу или C_1 - C_4 -алкилсульфонил.

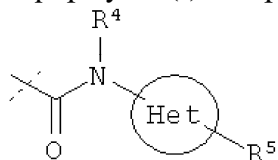
7. Соединение формулы (II)



в котором

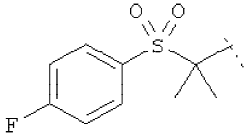
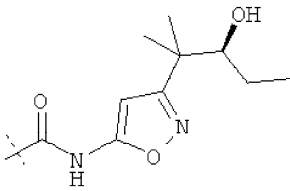
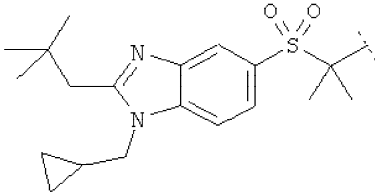
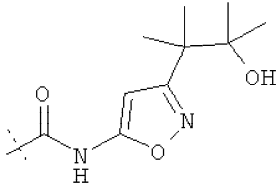
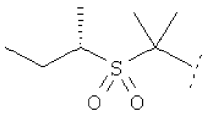
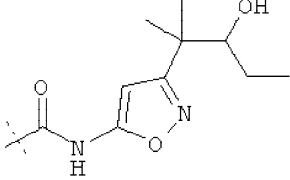


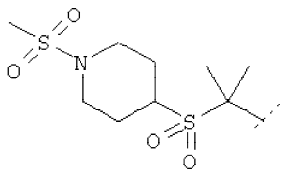
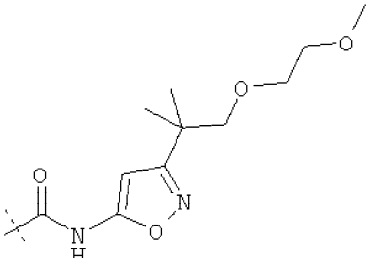
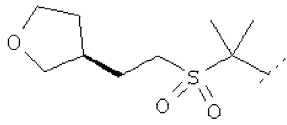
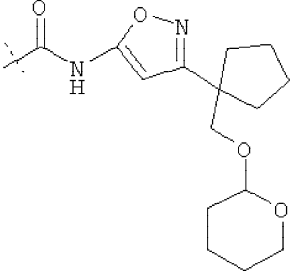
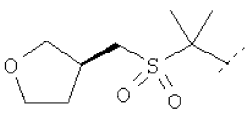
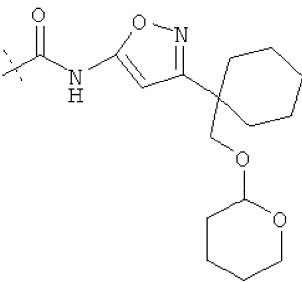
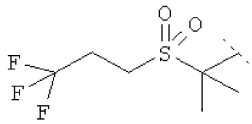
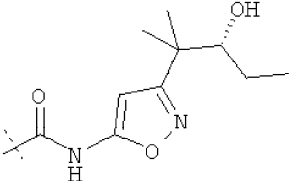
формулы (I) выбран из столбца A1-A11 таблицы I и



формулы (I) выбран из столбца B1-B36 таблицы I,

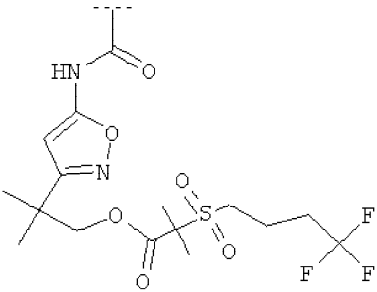
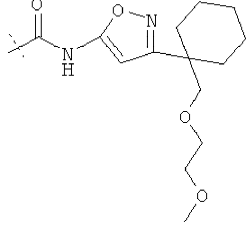
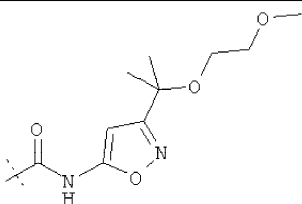
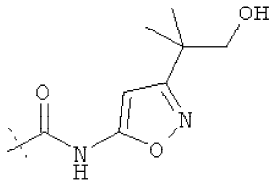
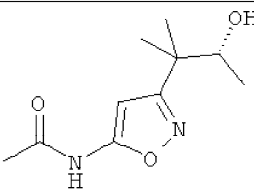
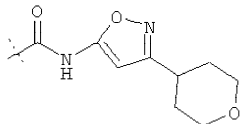
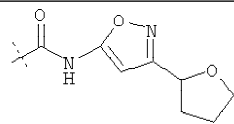
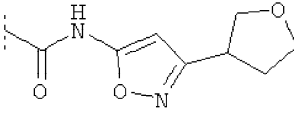
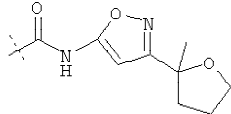
Таблица I			
A1		B1	
A2		B2	
A3		B3	
A4		B4	

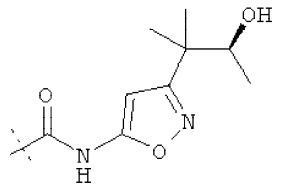
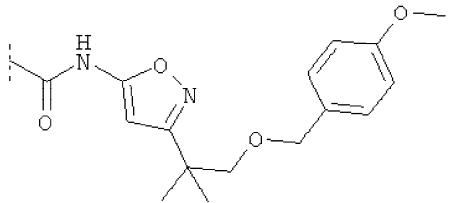
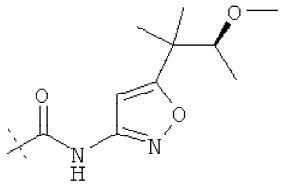
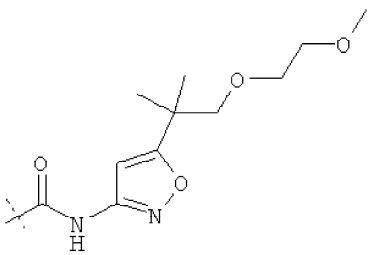
A5		B5	
A6		B6	
A7		B7	

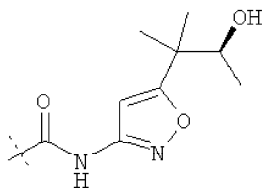
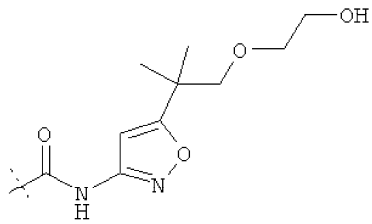
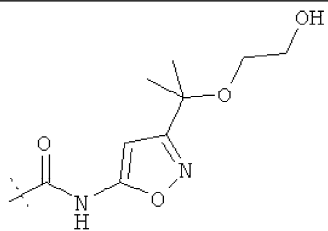
A8		B8	
A9		B9	
A10		B10	
A11		B11	

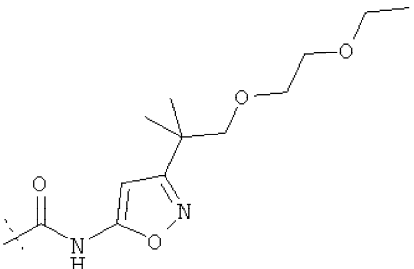
		B12	
		B13	
		B14	
		B15	

		B16	
		B17	
		B18	
		B19	
		B20	

		B21	
		B22	
		B23	
		B24	
		B25	
		B26	
		B27	
		B28	
		B29	

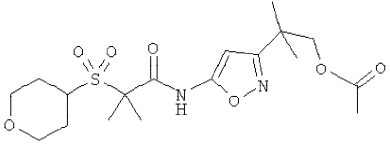
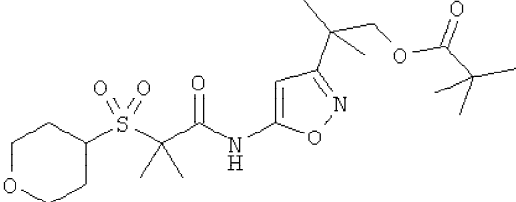
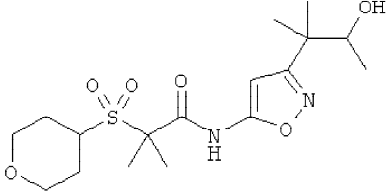
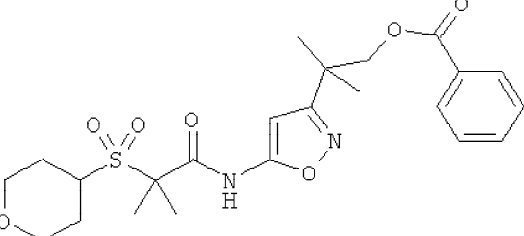
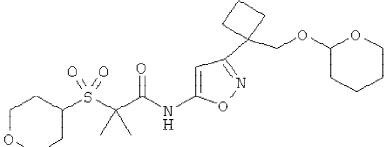
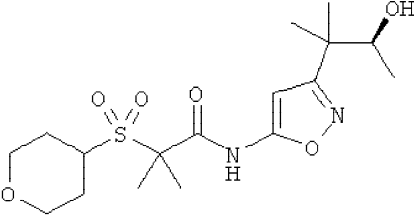
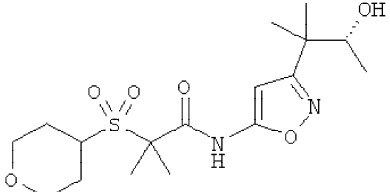
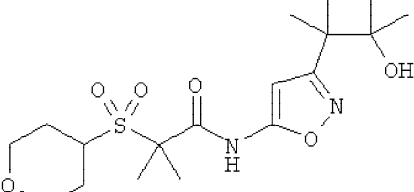
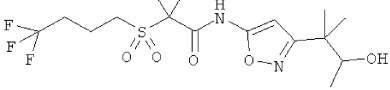
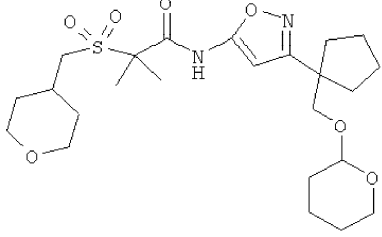
		B30	
		B30	
		B31	
		B32	

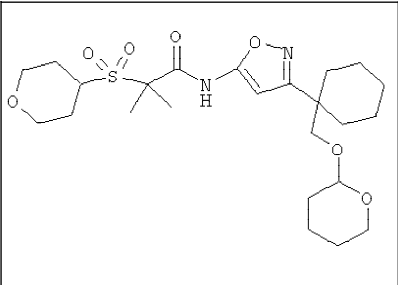
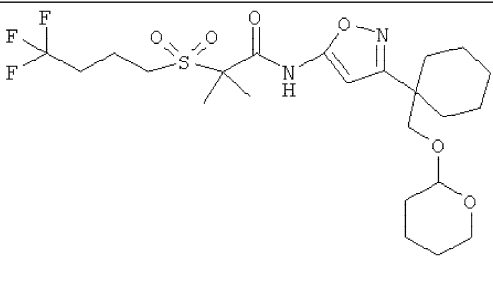
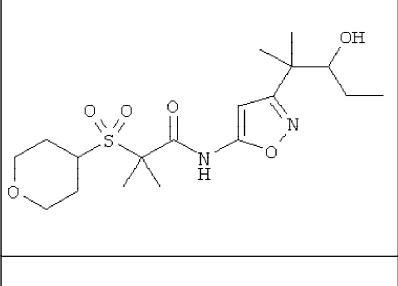
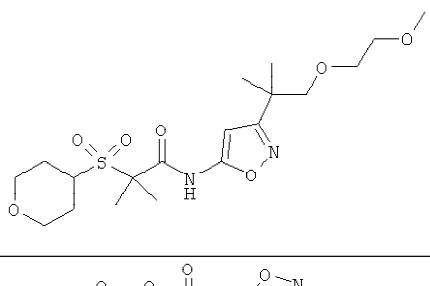
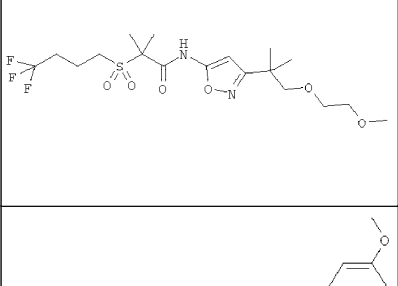
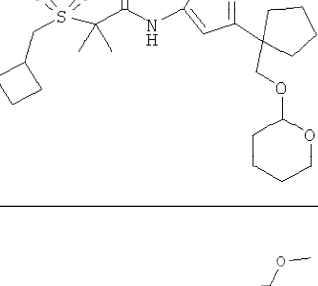
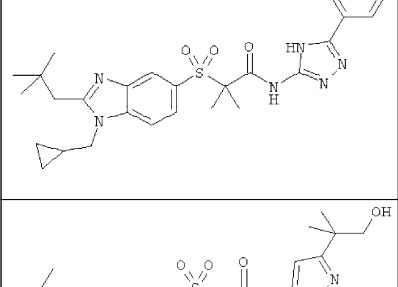
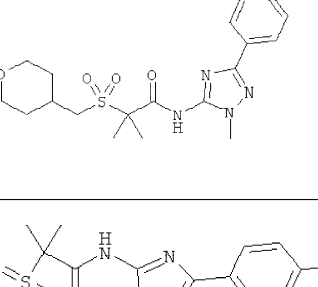
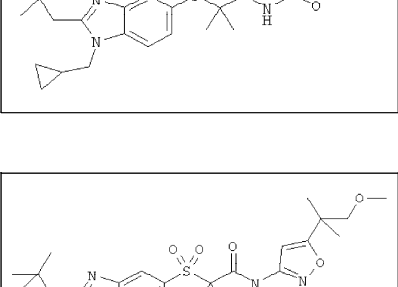
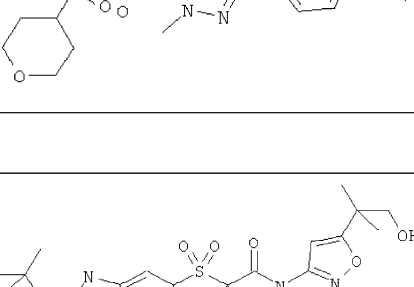
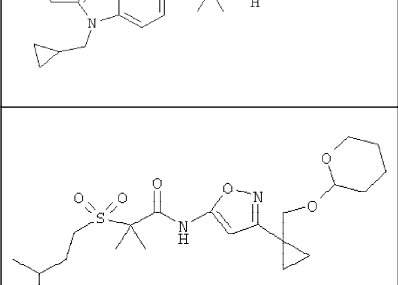
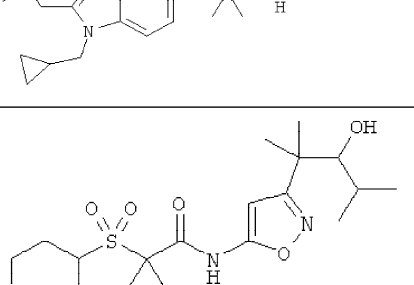
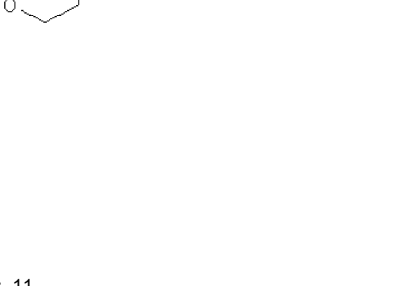
		B33	
		B34	
		B35	

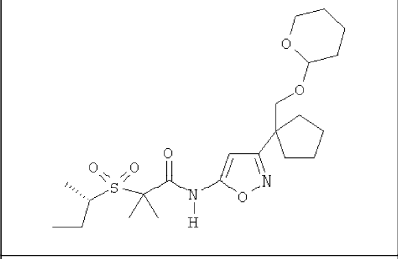
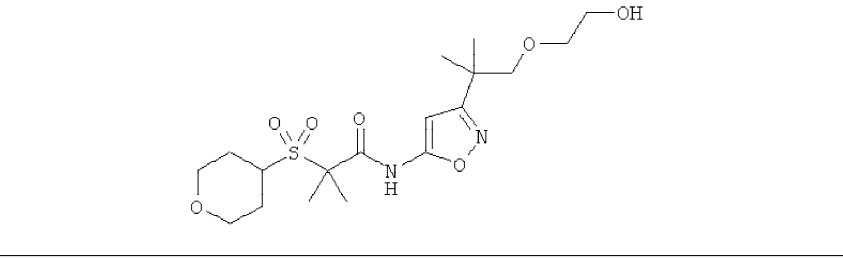
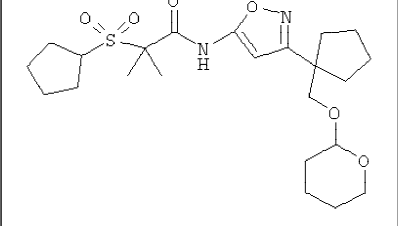
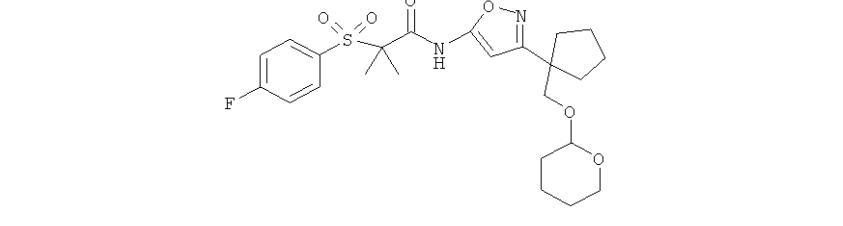
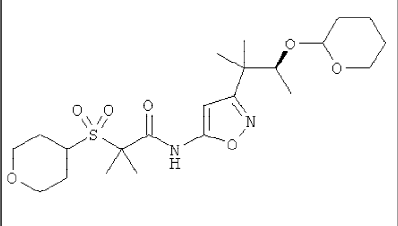
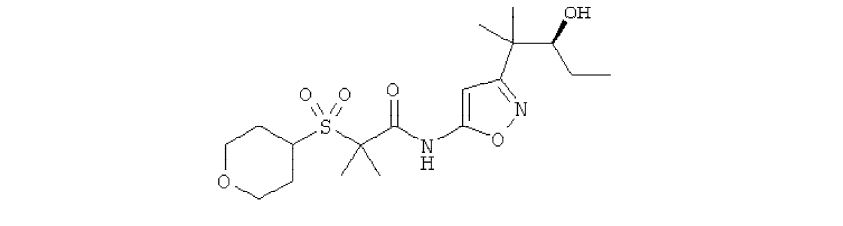
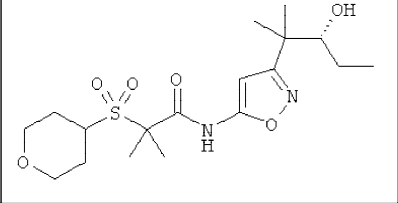
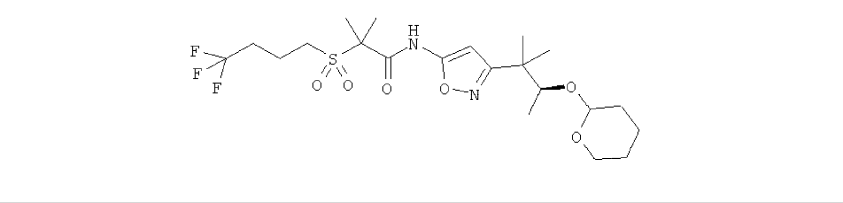
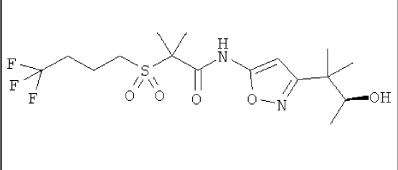
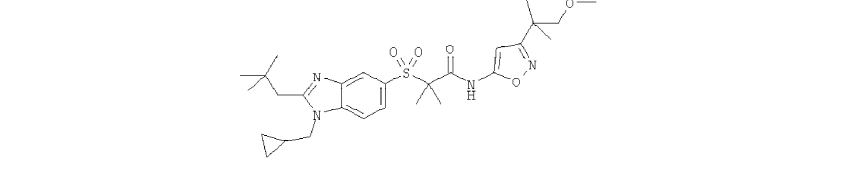
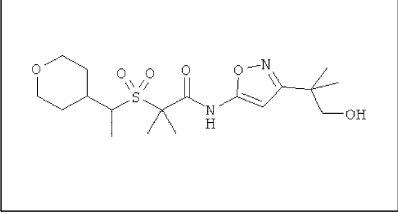
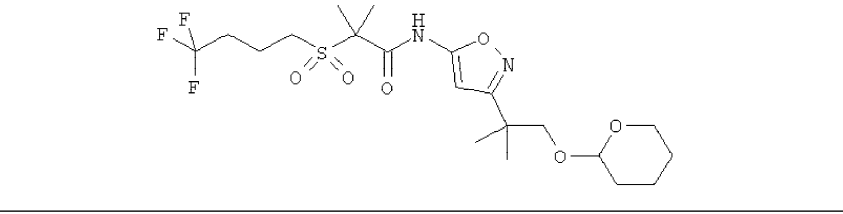
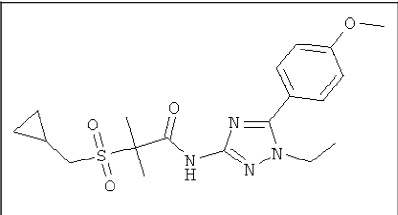
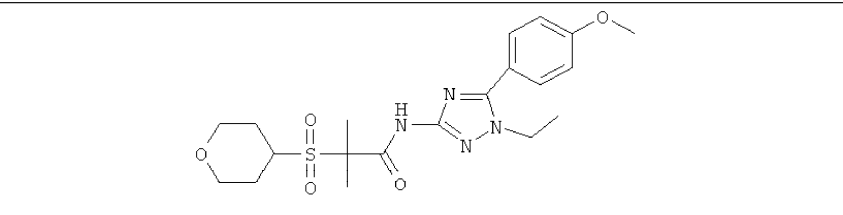
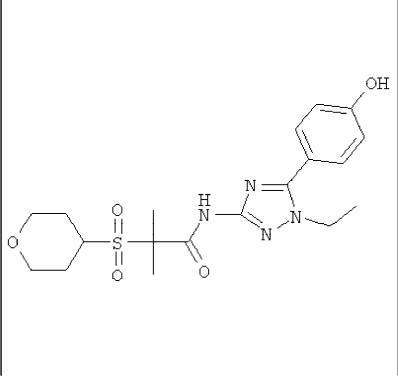
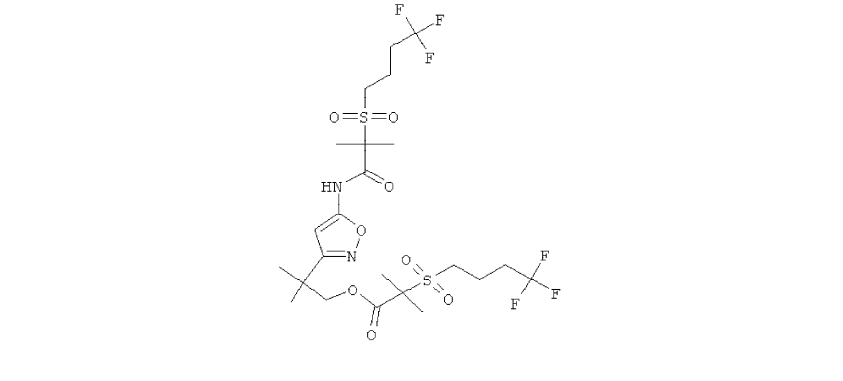
		B36	
--	--	-----	---

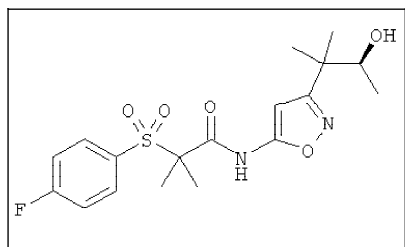
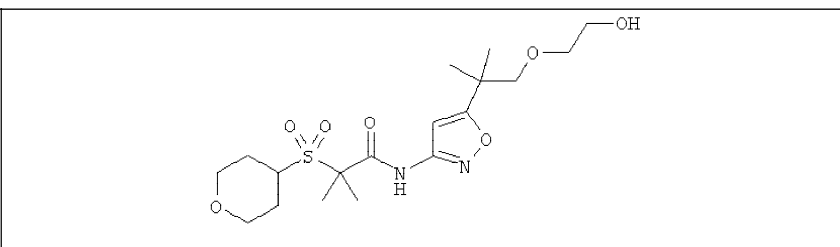
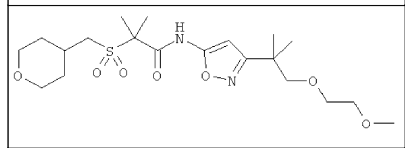
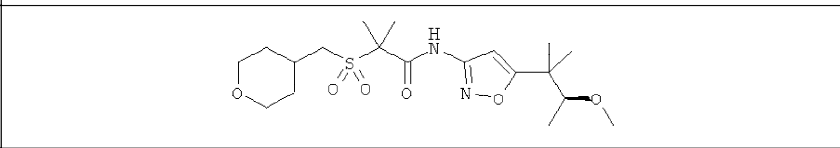
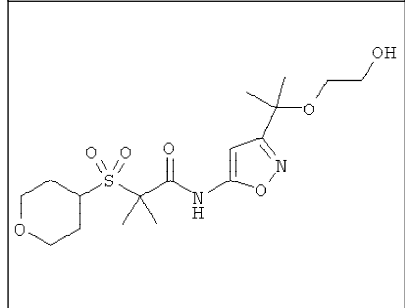
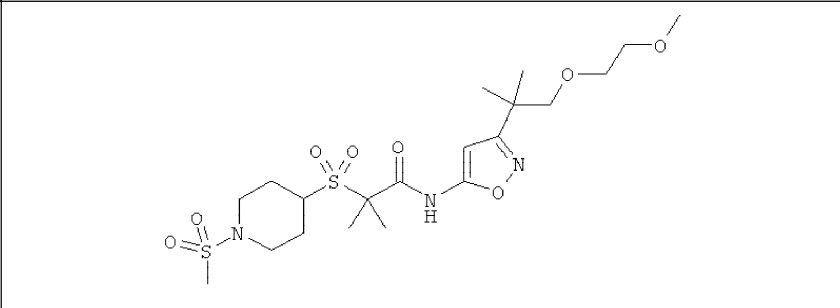
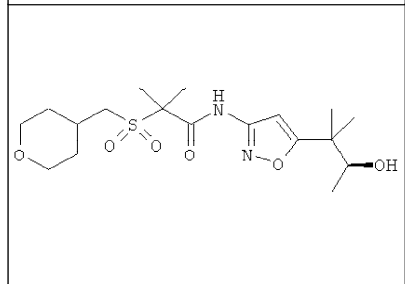
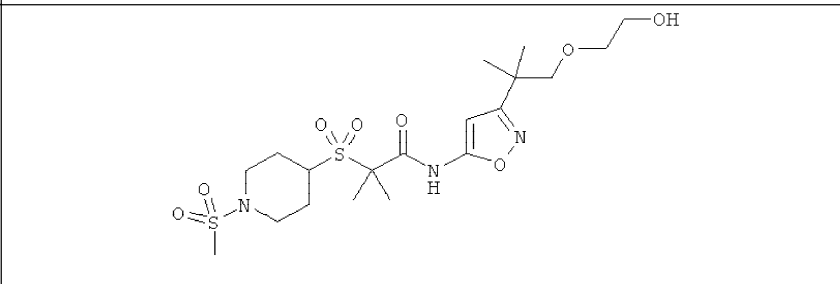
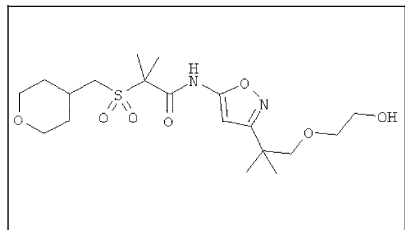
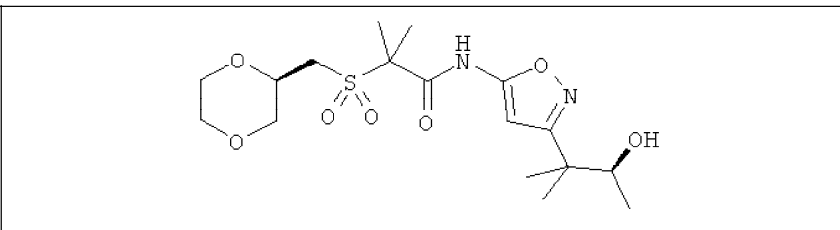
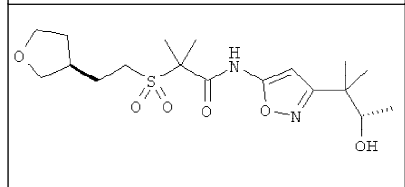
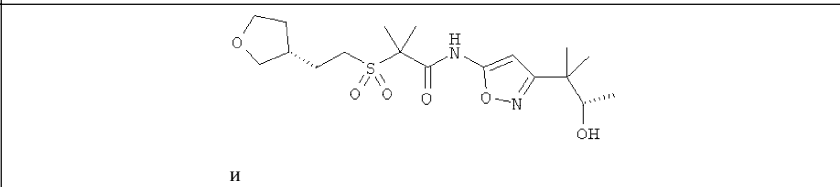
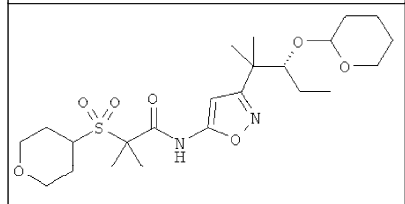
или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение, выбранное из группы, включающей

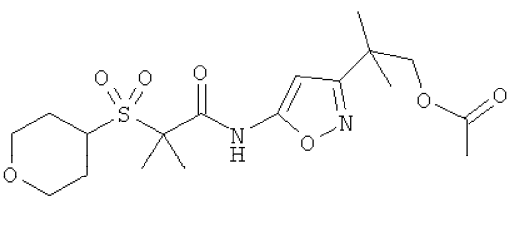
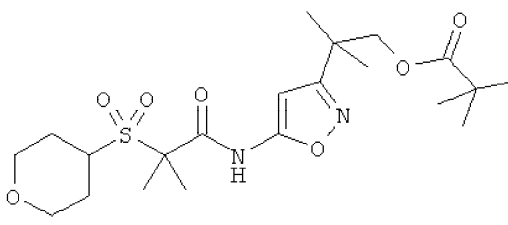
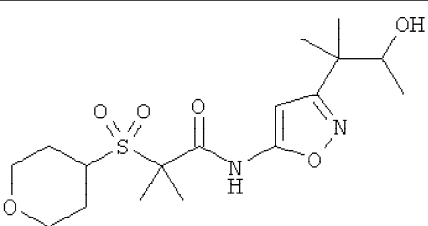
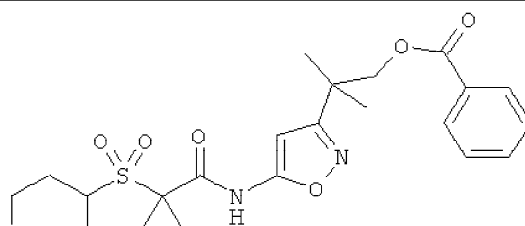
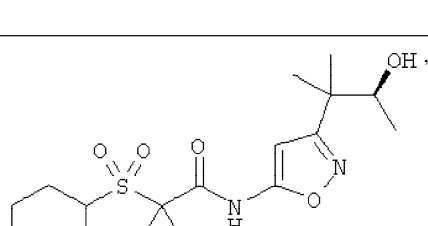
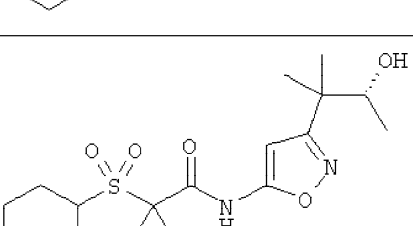
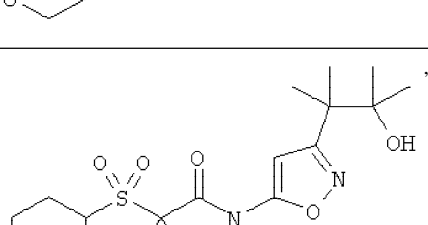
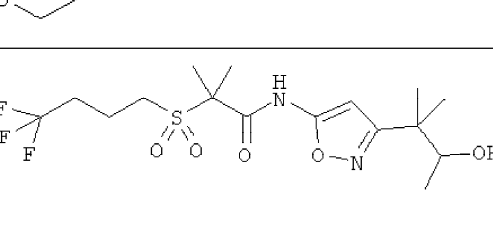
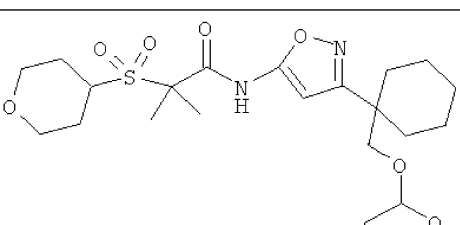
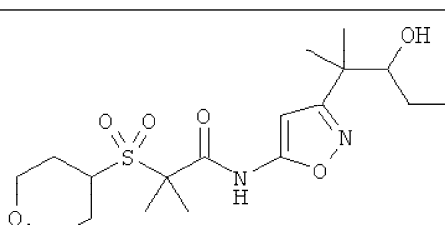
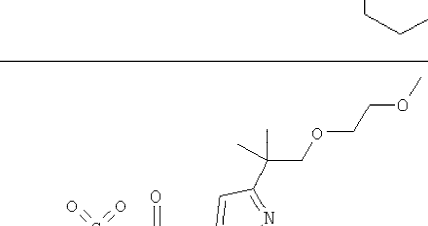
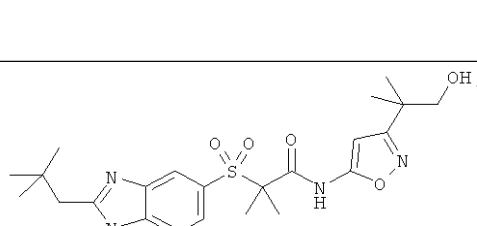
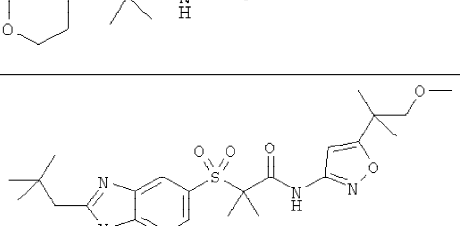
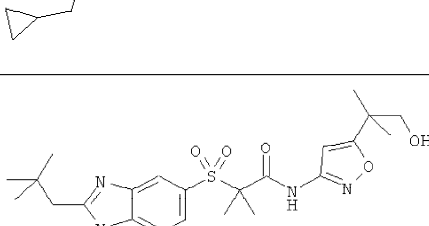
	
	
	
	
	
	
	

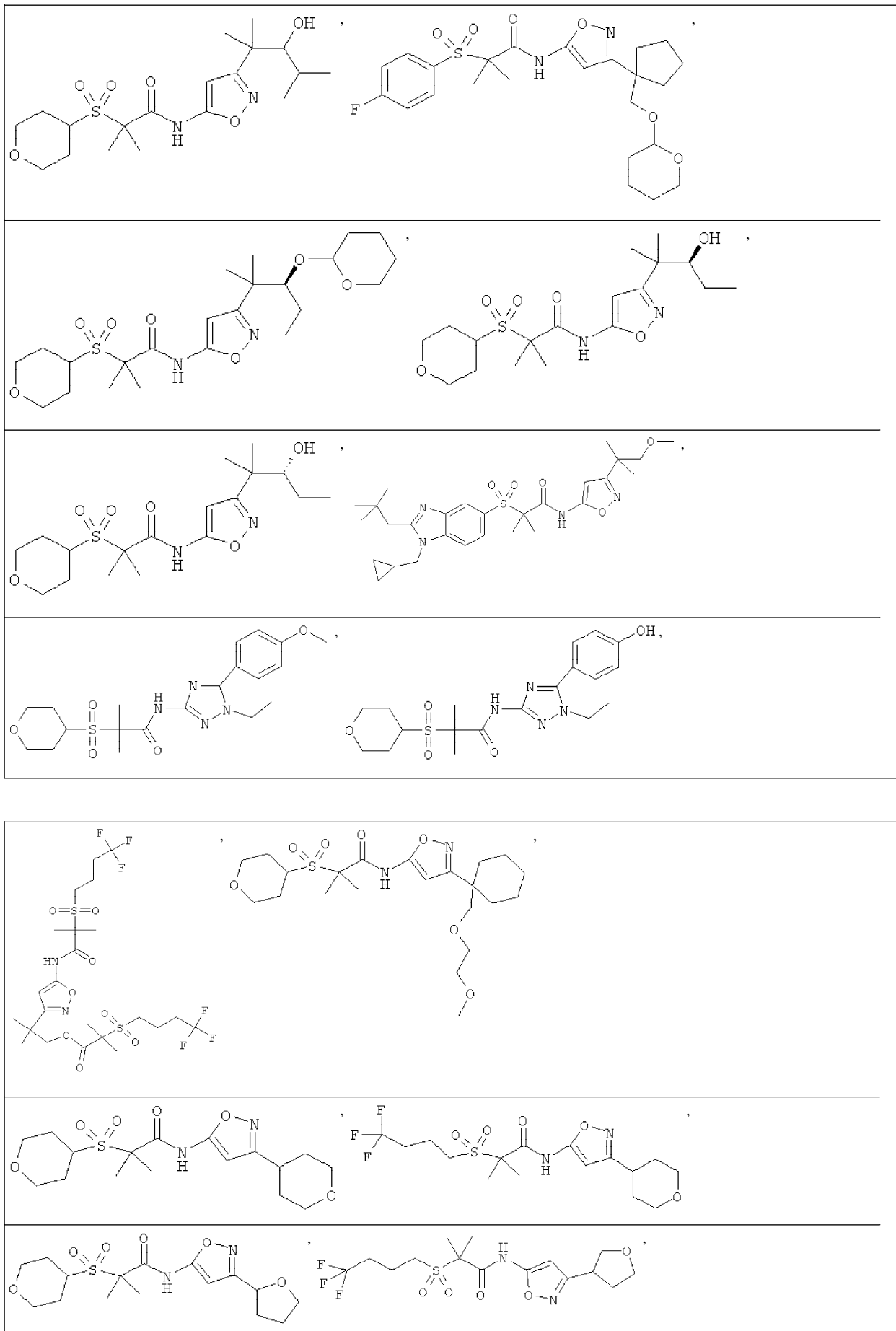
	
	
	
	
	
	
	
	

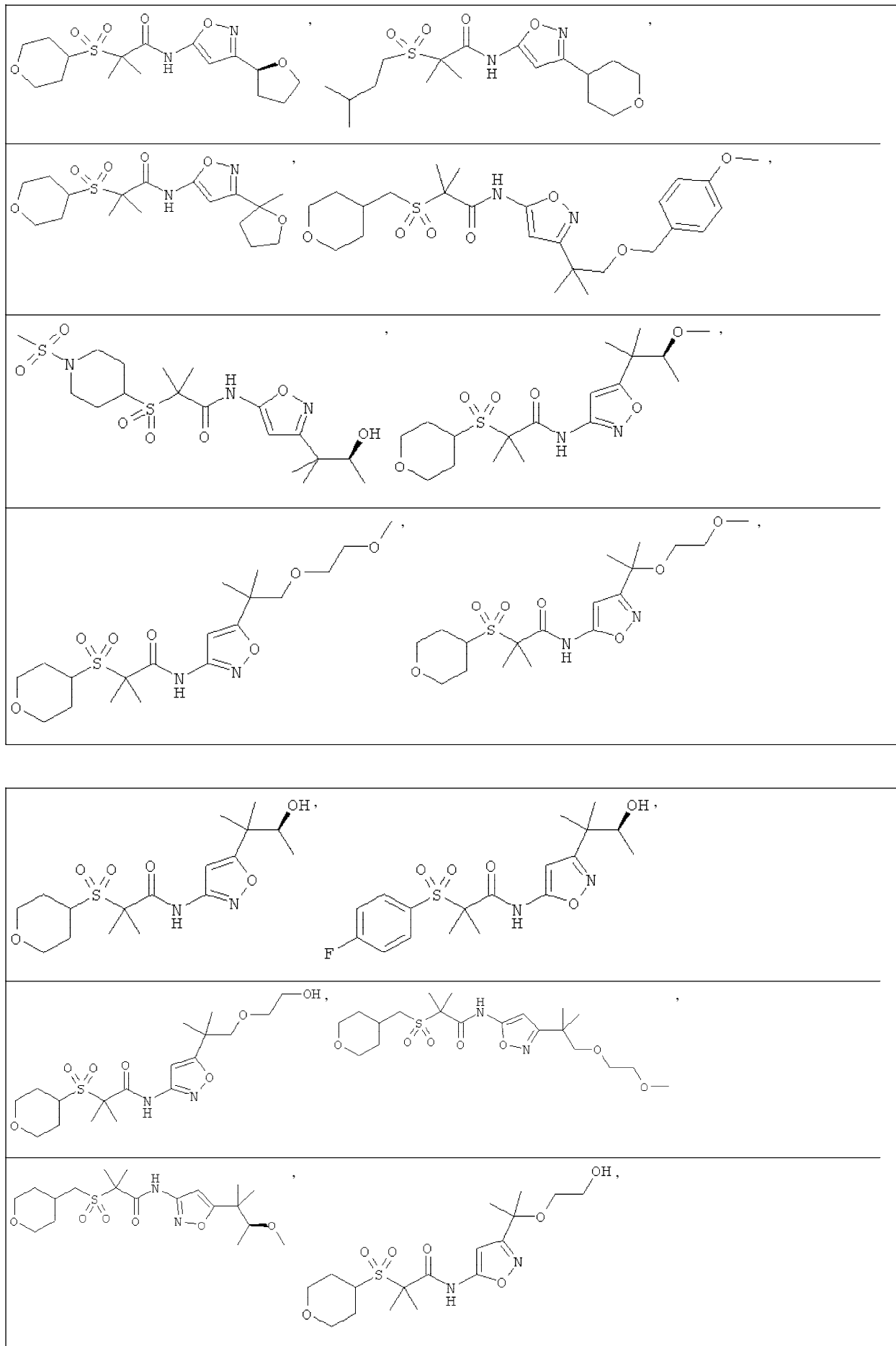
	
	
	
	
	
	
	

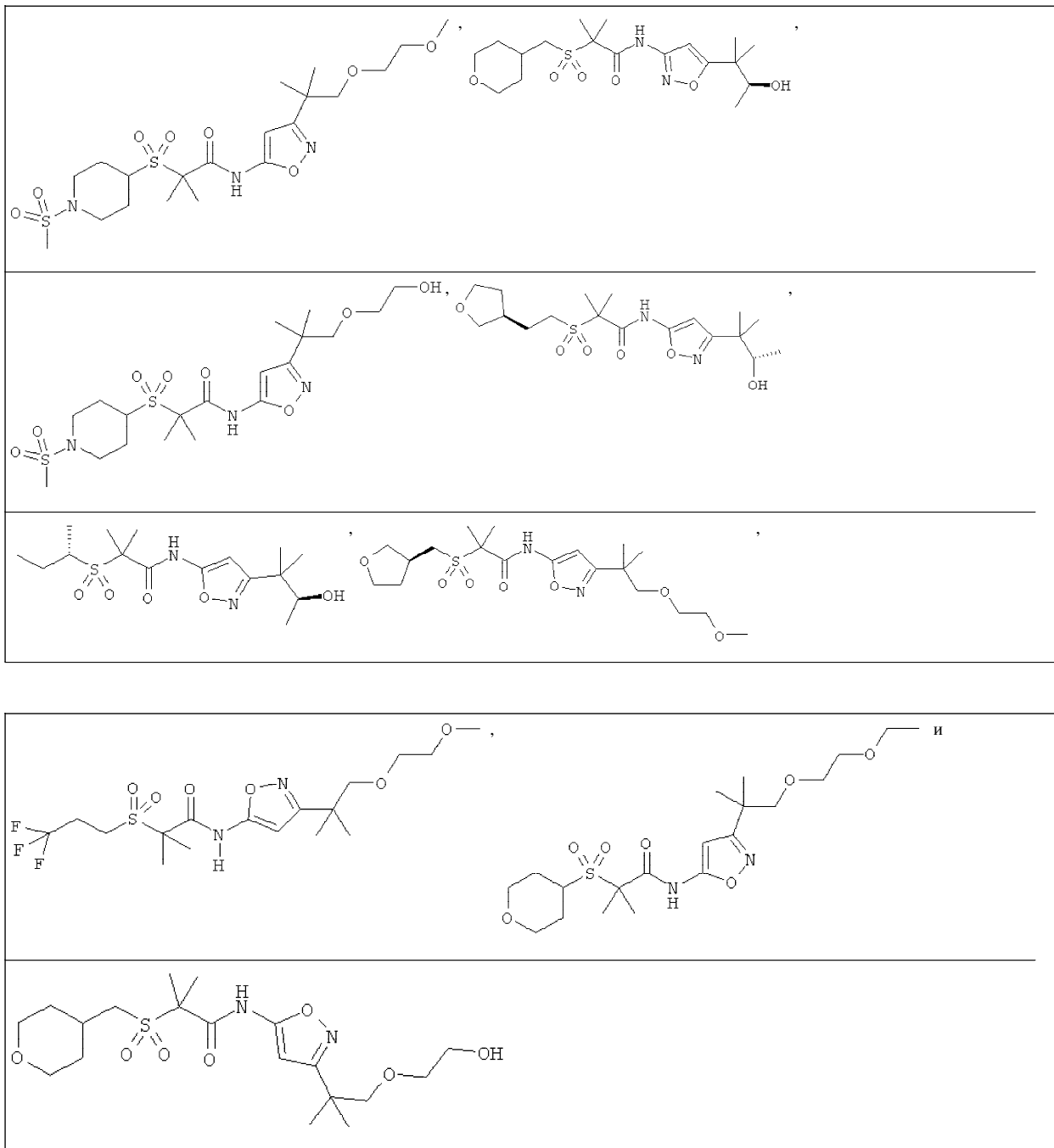
или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение, выбранное из группы, включающей







или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-9 в терапевтически эффективном количестве и один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ.

11. Способ лечения боли, включающий введение соединения по любому из пп.1-10 в терапевтически эффективном количестве.

12. Способ лечения заболевания или патологического состояния, выбранного из группы, включающей заболевание легких, ревматическое заболевание, аутоиммунное заболевание, скелетно-мышечное заболевание, аллергическое заболевание, аллергическую реакцию, сосудистое заболевание, кожное заболевание, заболевание почек, заболевание печени, желудочно-кишечное заболевание, нейродегенеративное заболевание глаз, заболевания уха, носа и горла, неврологическое заболевание, заболевание крови, опухоли, эндокринные заболевания, заболевания, связанные с трансплантацией органов и тканей и заболевания "трансплантат против хозяина", состояния тяжелого шока, острую боль, висцеральную боль, спазм желудочно-

кишечного тракта или матки, колики, невропатическую боль, воспалительную и ноцицептивную боль, боль при раке, головную боль, рестеноз, атеросклероз, реперфузионное поражение, застойную сердечную недостаточность, инфаркт миокарда, термическое повреждение, множественное поражение органов после травмы, некротизирующий энтероколит и синдромы, связанные с гемодиализом, лейкофорезом и трансфузией гранулоцитов, саркоидоз, гингивит и гипертермию, включающий введение соединения по любому из пп.1-10 в терапевтически эффективном количестве.

RU 201116111A

RU 201116111A