

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

(21)(22) Заявка: 2016102149, 25.06.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
26.06.2013 EP 13382246.0

(43) Дата публикации заявки: 02.08.2017 Бюл. № 22

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 26.01.2016(86) Заявка РСТ:
EP 2014/063360 (25.06.2014)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/207024 (31.12.2014)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

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

(72) Автор(ы):

ВЕЛА-ЭРНАНДЕС Хосе-Мигель (ES),
МЕРЛОС-РОКА Мануэль (ES),
БАЭЙЕНЬС-КАБРЕРА Хосе-Мануэль (ES),
СЕНДАН-МАРТИНЕС Крус-Мигель (ES)(54) **ПРИМЕНЕНИЕ СИГМА-ЛИГАНДОВ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ,
СВЯЗАННОЙ С ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫМ ЦИСТИТОМ/СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО
МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (ИЦ/СРМП)**

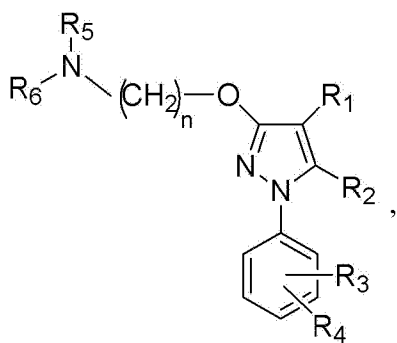
(57) Формула изобретения

1. Лиганд сигма-рецептора для применения в лечении и/или предотвращении боли, связанной с интерстициальным циститом/синдромом раздраженного мочевого пузыря (ИЦ/СРМП).

2. Сигма-лиганд по п. 1, где боль выбирают из острой и/или хронической боли, развившейся как следствие ИЦ/СРМП, особенно невропатической боли, невралгии, аллодинии, каузалгии, гиперальгезии, гиперестезии, гиперпатии, неврита или невропатии на фоне хирургического вмешательства.

3. Сигма-лиганд по любому из пп. 1-2, который выбирают из антагониста сигма-рецептора, предпочтительно выбирают из нейтрального антагониста, обратного агониста и частичного антагониста.

4. Сигма-лиганд по любому из пп. 1-3, имеющий общую формулу (I):



(I)

где

R_1 выбирают из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного неароматического или ароматического гетероцикла, замещенного или незамещенного гетероциклилалкила, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ и галогена;

R_2 выбирают из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного, ароматического или неароматического гетероцикла, замещенного или незамещенного гетероциклилалкила, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ и галогена;

R_3 и R_4 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного, ароматического или неароматического гетероцикла, замещенного или незамещенного гетероциклилалкила, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ и галогена, или вместе с фенилом они образуют необязательно замещенную конденсированную кольцевую систему;

R_5 и R_6 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного, ароматического или неароматического гетероцикла, замещенного или незамещенного гетероциклилалкила, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ и галогена, или вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют замещенную или незамещенную, ароматическую или неароматическую гетероциклильную группу;

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

t равен 0, 1 или 2;

каждый R_8 и R_9 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 гетероцикла, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного арилокси и галогена;

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

5. Сигма-лиганд по п. 4, где R_1 выбирают из H, $-COR_8$ и замещенного или незамещенного алкила.

6. Сигма-лиганд по п. 4 или 5, где R_2 представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил.

7. Сигма-лиганд по любому из пп. 4-6, где R_3 и R_4 вместе образуют замещенную или незамещенную конденсированную нафтильную кольцевую систему.

8. Сигма-лиганд по любому из пп. 4-7, где R_5 и R_6 вместе образуют замещенную или незамещенную морфолин-4-ильную группу.

9. Сигма-лиганд по п. 4, который выбирают из группы, состоящей из:

- [1] 4-{2-(1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси)этил}морфолина,
- [2] 2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси]-N,N-диэтилэтанамин,
- [3] 1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-3-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]-1H-пиразола,
- [4] 1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-3-[3-(пирролидин-1-ил)пропокси]-1H-пиразола,
- [5] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси]этил}пиперидина,
- [6] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси]этил}-1H-имидазола,
- [7] 3-{1-[2-(1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси)этил]пиперидин-4-ил}-3H-имидазо[4,5-b]пиридина,
- [8] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси]этил}-4-метилпиперазина,
- [9] Этил 4-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси]этил}пиперазинкарбоксилата,
- [10] 1-(4-(2-(1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси)этил)пиперазин-1-ил)этанона,
- [11] 4-{2-[1-(4-метоксифенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси]этил}морфолина,
- [12] 1-(4-метоксифенил)-5-метил-3-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]-1H-пиразола,
- [13] 1-(4-метоксифенил)-5-метил-3-[3-(пирролидин-1-ил)пропокси]-1H-пиразола,
- [14] 1-[2-(1-(4-метоксифенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси)этил]пиперидина,
- [15] 1-{2-[1-(4-метоксифенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси]этил}-1H-имидазола,
- [16] 4-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-фенил-1H-пиразол-3-илокси]этил}морфолина,
- [17] 1-(3,4-дихлорфенил)-5-фенил-3-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]-1H-пиразола,
- [18] 1-(3,4-дихлорфенил)-5-фенил-3-[3-(пирролидин-1-ил)пропокси]-1H-пиразола,
- [19] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-фенил-1H-пиразол-3-илокси]этил}пиперидина,
- [20] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-фенил-1H-пиразол-3-илокси]этил}-1H-имидазола,
- [21] 2-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-фенил-1H-пиразол-3-илокси]этил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина,
- [22] 4-{4-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси]бутил}морфолина,
- [23] 1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-3-[4-(пирролидин-1-ил)бутокси]-1H-пиразола,
- [24] 1-{4-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси]бутил}пиперидина,
- [25] 1-{4-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси]бутил}-4-метилпиперазина,
- [26] 1-{4-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси]бутил}-1H-имидазола,
- [27] 4-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси]-N,N-диэтилбутан-1-амин,
- [28] 1-{4-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси]бутил}-4-фенилпиперидина,
- [29] 1-{4-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси]бутил}-6,7-дигидро-1H-индол-4(5H)-он,

[30] 2-{4-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1Н-пиразол-3-илокси]бутил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина,

[31] 4-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-изопропил-1Н-пиразол-3-илокси]этил}морфолина,

[32] 2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-изопропил-1Н-пиразол-3-илокси]-N,N-диэтилэтанамина,

[33] 1-(3,4-дихлорфенил)-5-изопропил-3-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]-1Н-пиразола,

[34] 1-(3,4-дихлорфенил)-5-изопропил-3-[3-(пирролидин-1-ил)пропокси]-1Н-пиразола,

[35] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-изопропил-1Н-пиразол-3-илокси]этил}пиперидина,

[36] 2-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-изопропил-1Н-пиразол-3-илокси]этил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина,

[37] 4-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-3-илокси]этил}морфолина,

[38] 2-[1-(3,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-3-илокси]-N,N-диэтилэтанамина,

[39] 1-(3,4-дихлорфенил)-3-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]-1Н-пиразола,

[40] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-3-илокси]этил}пиперидина,

[41] 1-(3,4-дихлорфенил)-3-[3-(пирролидин-1-ил)пропокси]-1Н-пиразола,

[42] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1Н-пиразол-3-илокси]этил}пиперазина,

[43] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1Н-пиразол-3-илокси]этил}пирролидин-3-амина,

[44] 4-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-4,5-диметил-1Н-пиразол-3-илокси]этил}морфолина,

[46] 2-[1-(3,4-дихлорфенил)-4,5-диметил-1Н-пиразол-3-илокси]-N,N-диэтилэтанамина,

[47] 1-(3,4-дихлорфенил)-4,5-диметил-3-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]-1Н-пиразола,

[48] 1-(3,4-дихлорфенил)-4,5-диметил-3-[3-(пирролидин-1-ил)пропокси]-1Н-пиразола,

[49] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-4,5-диметил-1Н-пиразол-3-илокси]этил}пиперидина,

[50] 4-{4-[1-(3,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-3-илокси]бутил}морфолина,

[51] (2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-3-илокси]бутил}-2,6-диметилморфолина,

[52] 1-{4-[1-(3,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-3-илокси]бутил}пиперидина,

[53] 1-(3,4-дихлорфенил)-3-[4-(пирролидин-1-ил)бутокси]-1Н-пиразола,

[55] 4-[1-(3,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-3-илокси]-N,N-диэтилбутан-1-амина,

[56] N-бензил-4-[1-(3,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-3-илокси]-N-метилбутан-1-амина,

[57] 4-[1-(3,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-3-илокси]-N-(2-метоксиэтил)-N-метилбутан-1-амина,

[58] 4-{4-[1-(3,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-3-илокси]бутил}тиоморфолина,

[59] 1-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-3-(2-морфолиноэтокси)-1Н-пиразол-4-ил]этанона,

[60] 1-{1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-3-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]-1Н-пиразол-4-ил}этанона,

[61] 1-{1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-3-[2-(пиперидин-1-ил)этокси]-1Н-пиразол-4-ил}этанона,

[62] 1-{1-(3,4-дихлорфенил)-3-[2-(диэтиламино)этокси]-5-метил-1Н-пиразол-4-ил}этанона,

[63] 4-{2-[5-метил-1-(нафталин-2-ил)-1Н-пиразол-3-илокси]этил}морфолина,

[64] N,N-диэтил-2-[5-метил-1-(нафталин-2-ил)-1Н-пиразол-3-илокси]этанамина,

[65] 1-{2-[5-метил-1-(нафталин-2-ил)-1Н-пиразол-3-илокси]этил}пиперидина,

[66] 5-метил-1-(нафталин-2-ил)-3-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]-1Н-пиразола,

или их фармацевтически приемлемой соли, пролекарства или сольвата.

10. Сигма-лиганд по любому из пп. 4-9, который представляет собой 4-{2-[5-метил-1-(нафталин-2-ил)-1Н-пиразол-3-илокси]этил}морфолин или его фармацевтически приемлемую соль, изомер, пролекарство или сольват.

11. Сигма-лиганд по п. 10, который представляет собой гидрохлорид 4-{2-[5-метил-1-(нафталин-2-ил)-1Н-пиразол-3-илокси]этил}морфолина.

12. Применение Сигма-лиганда по любому из пп. 1-11 для производства

лекарственного средства для лечения и/или предотвращения боли, связанной с ИЦ/СРМП.

13. Способ лечения и/или профилактики боли, связанной с ИЦ/СРМП, который включает введение нуждающемуся в данном лечении или профилактике пациенту терапевтически эффективного количества Сигма-лиганда по любому из пп. 1-11.

14. Комбинация, по меньшей мере, одного Сигма-лиганда по любому из пп. 1-11 и лиганда опиоидного рецептора для одновременного, отдельного или последовательного введения для применения в лечении и/или предотвращении боли, связанной с интерстициальным циститом/синдромом раздраженного мочевого пузыря (ИЦ/СРМП).

15. Комбинация по п. 14, где Сигма-лиганд представляет собой гидрохлорид 4-{2-[5-метил-1-(нафталин-2-ил)-1Н-пиразол-3-илокси]этил}морфолина, и опиоид представляет собой морфин.

По доверенности

RU 2016102149 A

RU 2016102149 A