

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-507489

(P2008-507489A)

(43) 公表日 平成20年3月13日(2008.3.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/137 (2006.01)	A 6 1 K 31/137	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	A 6 1 K 31/495	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/7088 (2006.01)	A 6 1 K 31/7088	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02 1 0 1	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-521917 (P2007-521917)
 (86) (22) 出願日 平成17年7月25日 (2005. 7. 25)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年1月23日 (2007. 1. 23)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/008080
 (87) 国際公開番号 W02006/010587
 (87) 国際公開日 平成18年2月2日 (2006. 2. 2)
 (31) 優先権主張番号 04017561. 4
 (32) 優先日 平成16年7月24日 (2004. 7. 24)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)
 (31) 優先権主張番号 04017562. 2
 (32) 優先日 平成16年7月24日 (2004. 7. 24)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)
 (31) 優先権主張番号 10/902, 273
 (32) 優先日 平成16年7月30日 (2004. 7. 30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

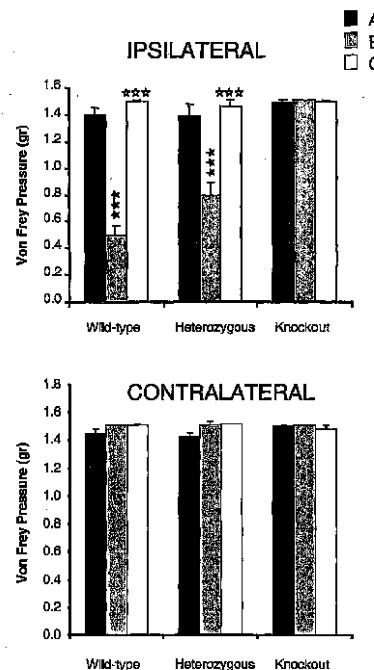
(71) 出願人 500031124
 ラボラトリオス・デル・ドクトル・エステベ・ソシエダッド・アノニマ
 スペイン、エー08041バルセロナ、アベニーダ・マレ・デ・ドゥ・デ・モンセラット221番
 (74) 代理人 110000338
 特許業務法人原謙三国際特許事務所
 (72) 発明者 バエジェンス カブレラ, ホセ マヌエル
 スペイン、エー18012 グラナダ, アベニダ デ マドリッド, 12, ユニバルシダッド デ グラナダ, ファクultaッド デ メディシナ, デパルタメント デ ファルマコロジア

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 機械誘発性異痛に対する治療用のシグマ受容体に活性化化合物の使用

(57) 【要約】

本発明は、機械誘発性治療のためのシグマ受容体に結合し得る化合物の使用に関する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

機械誘発性異痛の治療用薬剤の製造用であって、シグマ受容体と結合しえる少なくとも 1 種の化合物の使用。

【請求項 2】

前記化合物は、中性型、塩基型、酸、塩型の少なくともいずれか 1 種であり、生理的に許容な塩形、たとえば、溶媒和物、多形であることが好ましく、また、該化合物は、ラセミ体、純粋な立体異性体、特に、光学異性体、ジアステレオマーもしくは立体異性体の混合体、特に、エナンチオマーまたはジアステレオマーの適切な混合比からなる混合体である、請求項 1 に記載の使用。

10

【請求項 3】

シグマ受容体と結合し得る前記化合物は、IC₅₀値 5000 nM である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 4】

シグマ受容体と結合し得る前記化合物は、IC₅₀値 1000 nM である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 5】

シグマ受容体と結合し得る前記化合物は、IC₅₀値 500 nM である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 6】

シグマ受容体と結合し得る前記化合物は、IC₅₀値 250 nM である、請求項 1 に記載の使用。

20

【請求項 7】

シグマ受容体と結合し得る前記化合物は、IC₅₀値 100 nM である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 8】

シグマ受容体と結合し得る前記化合物は、IC₅₀値 50 nM である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 9】

シグマ受容体と結合し得る前記化合物は、シグマ受容体に対してアンタゴニストとして作用する、請求項 1 から 8 の何れか 1 項に記載の使用。

30

【請求項 10】

シグマ受容体と結合し得る前記化合物は、シグマ受容体に対して、部分アンタゴニストとして作用する、請求項 1 から 8 の何れか 1 項に記載の使用。

【請求項 11】

シグマ受容体と結合し得る前記化合物は、シグマ受容体に対して、逆アゴニストとして作用する、請求項 1 から 8 の何れか 1 項に記載の使用。

【請求項 12】

シグマ受容体と結合しえる前記化合物は、シグマ 1 受容体亜類型と結合している、請求項 1 から 11 の何れか 1 項に記載の使用。

40

【請求項 13】

シグマ受容体と結合しえる前記化合物は、下記のリストからなる群より選択される、請求項 1 に記載の使用。

【表 1】

(-) - シアノピンドールヘミフマレート	(-) - スパルテインサルフェート五水和物	
(+) - ヒンバシン	(2 - ジブチルアミノ - エチル) - カルバミン酸 2 - (4 - ベンゾフラン - 2 - イルメチル - ピペラジン - 1 - イル) - エチルエステル	
(4 - [1, 2, 3] チアジアゾル - 4 - イル - ベンジル) - カルバミン酸 1 - (3 - メトキシ - 2 - ニトロ - ベンジル) - ピペリジン - 3 - イルメチルエステル	(S) - メタンフェタミン塩酸塩	10
[1 - (9 - エチル - 9H - カルバゾール - 3 - イルメチル) - ピロリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 1 - (3 - ベンジルオキシ - 4 - メトキシ - ベンジル) ピペリジン - 3 - イルメチルエステル	[1 - (9 - エチル - 9H - カルバゾール - 3 - イルメチル) - ピロリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 2 - (t - ブトキシカルボニル - ナフタレン - 1 - イルメチル - アミノ) - エチルエステル	
[4 - (4 - エチル - 3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] - [4 - (3 - フェニル - アリール) - ピペラジン - 1 - イル] メタノン	1 - (1, 2 - ジフェニルエチル) ピペリジンマレイン酸塩	20
1 - (1 - ナフチル) ピペラジン塩酸塩	1 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン塩酸塩	
1 - (4 - ブロモ - ベンゾスロフォニル) - 4 - (2 - t - ブチルスルファニル - ベンジル) - ピラジン	2 - (2 - { [1 - (3 - クロロ - ベンジル) - ピロリジン - 3 - イル] - メチル - カルバモイル} - 2 - メチル - プロピル) - 4, 6 - ジメチル - 安息香酸	
2 - クロロ - 11 - (4 - メチラピラジノ) ジベンズ [B, F] オキセピンマレイン酸塩	3, 3' - ジエチルチアカルボシアノヨウ化物	30
3 - メルカプト - 2 - メチルプロパニク酸 1, 2 - ジフェニルエチルアミン塩	3 - キヌクリジニルベンジレート	
3 - トロパニル - 3, 5 - ジクロロベンゾエート	3 - トロパニル - インドール - 3 - カルボン酸エステル塩酸塩	
4 - (1H - インドール - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 2 - (5 - ブロモ - 2 - エトキシ - フェニルアミノ) - シクロヘキシルメチルエステル	4 - (2 - t - ブチルスルファニル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 2 - チオフェン - 2 - イル - エチルエステル	40
4 - (3, 5 - ジメトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 1 - (2 - フロロベンジル) - ピペリジン - 2 - イルメチルエステル	4 - (3 - ニトロ - 5 - スルファモイル - チオフェン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 1 - (2 - フロロ - 5 - メトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 3 - イルメチルエステル	
ピペリジン - 2 - イルメチルエステル	フロロ - 5 - メトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 3 - イルメチルエステル	

4 - (4 - フロロベンゾイル) - 1 - (4 - フェニルブチル) ピペリジンオキサレート	4 - (5 - トリフロロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸ペント - 2 - イルエステル
4, 4' - ビス [4 - (p - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] ブチロフェノン	4 - [1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - (ベンジルピペリジン - 4 - イル)] - 2 - ヒドロキシ - 4 - オキシブト - 2 - エン酸
4 - ブロモ - N - [1 - (9 - エチル - 9H - カルバゾール - 3 - イルメチル) - ピロリジン - 3 - イル] - 2 - トリフロロメトキシ - ベンゼンスルホンアミド	4' - クロロ - 3 - α - (ジフェニルメトキシ) トロパン塩酸塩
4 - フラン - 2 - イルメチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 2 - [4 - {3 - (2 - トリフロロメチル - フェノチアジン - 10 - イル) - プロピル} - ピペラジン - 1 - イル] - エチルエステル	4 - メトキシ - N - [1 - (7 - メトキシ - ベンゾ [1, 3] ジオキソル - 5 - イルメチル) - ピロリジン - 3 - イル] - ベンゼンスルホンアミド
5 - (N - エチル - N - イソプロピル) - アミロリド	(±) - 7 - ヒドロキシ - DPAT 臭化水素酸塩
(R) - (+) - 8 - ヒドロキシ - DPAT 臭化水素酸塩	(S) (-) - 8 - ヒドロキシ - DPAT 臭化水素酸塩
9 - [4 - ({ [4' - (トリフロロメチル) - 1, 1' - ビフェニル - 2 - イル] カルボニル} アミノ) ピペリジン - 1 - イル] - N - (2, 2, 2 - トリフロロエチル) - 9H - フルオレン - 9 - カルボキシアミド	アセプロマジンマレイン酸塩
アセトフェナジンマレイン酸エステル	アクリノール
アジマリン	塩酸アラプロクラート
アロエエモジン	アルプレノールD-酒石酸塩水和物
塩酸アルプレノール	AMI - 193
アミノベンゾトロピン	アミオダロン塩酸塩
塩酸アモジアキン	塩酸アモロルフィン
アモキサピン	塩酸アニレリジン
臭化メチルアニソトロピン	塩酸アンピルトリン
ARC 239 二塩酸塩	アステミゾール
オーラミンO 塩酸塩	アザペロン
マレイン酸アザタジン	塩酸アゼラスチン
硫酸バメタン	BD - 1008 二臭化水素酸塩
BD - 1047	BD - 1063
ベネクラミン四塩酸塩	塩酸ベンフルオレクス
塩酸ベニジピン	ベノキサチアン
塩酸ベノキシネート	ベンペリドール
リン酸ベンプロペリン	臭化ベンゾドデシニウム
塩酸ベンゾフェタミン	マレイン酸ベンズトロピン
塩酸ベンジダミン	ヒドロキシナフトエ酸ベフェニウム

10

20

30

40

塩酸ベプリジル	塩化ベルベリン
塩酸ベタキソロール	ビフェメラン
BMY7378二塩酸塩	マレイン酸ボピンドロール
BP554マレイン酸塩	塩酸ブロムヘキシソ
塩酸ブロモジフェニルヒドラミン	ブロムペリドール
マレイン酸ブロモフェニルアミン	BTCP塩酸塩
塩酸ブクリジン	塩酸ブフロメジル
塩酸ビュープロピオン	塩酸ブスピロン
硫酸ブタカイン	(±) - ブタカノール塩酸塩
塩酸フテナフィン	硝酸プトコナゾール
BW723C86塩酸塩	クエン酸カルベタペンタン
マレイン酸カルビノキサミン	カルピプラミン二塩酸塩・二水和物
カルベジロール	セファピリンベンザチン
CGS-12066Aマレイン酸塩	塩酸クロロプロカイン
リン酸クロロキン	マレイン酸クロルフェニラミン
塩酸クロロフェノキサミン	塩酸クロルプロマジン
クロルプロチキセン	塩酸シナンセリン
シンナリジン	塩酸シラゾリン
シス - (+/-) - N - メチル - N - [2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) エチル] - 2 - (1 - ピロリジニル) シクロヘキサミン二臭化水素酸塩	シス (Z) - フルペンチキソール 2 塩 酸塩
シサプリド水和物	臭化水素酸シタロプラム
リンゴ酸クレボプリド	フマル酸クレマスチン
塩酸クレミゾール	塩酸クレンブテロール
臭化クリジニウム	クロベンプロピット二臭化水素酸塩
クロファジミン	トシル酸クロフィリウム
クエン酸クロミフェン	クロミフェン誘導体A
クロミプラミン	塩酸クロペラスチン
塩酸クロルジリン	クロザピン
コネッシン	シクリジン
塩酸シクロベンザプリン	シクロヘキシミド
塩酸シクロヘプタジン	Darrow Red塩酸塩
臭化デメカリウム	安息香酸デナトニウム
デプトロピンシトレート	デスロラタジン
デキスブロムフェニラミンマレート	マレイン酸デキスクロルフェニラミン
デキスフェンフルラミン塩酸塩	塩酸ジブカイン
塩酸ジシクロミン	塩酸ジエチルプロピオン
塩酸ジメチソキン	マレイン酸ジメチンデン
メチル硫酸ジフェマニル	塩酸ジフェニドール
塩酸ジフェノキシラート	塩酸ジフェニルピラリン
ジプロピルドーパミン臭化水素酸塩	塩酸ドブタミン
塩酸ドネペジル	塩酸ドキセピン
ドロペリドール	デュロキセチン
塩酸ジクロニン	エバスチン
硝酸エコナゾール	塩酸エピナスチン
塩酸エタベリン	塩酸エトプロパジン
(S) - エチクロプリド塩酸塩	エトフェナマート

10

20

30

40

エトニタジニルイソシアネート	塩酸フェモセチン
塩酸フェンフルラミン	クエン酸フェンタニル
フェンチコナゾールニトレート	塩酸フィペキシド
塩酸フラボキセイト	塩酸フルナリジン
フルオキセチン誘導体B	フルペラピン
デカン酸フルフェナジン二塩酸塩	フルフェナジンエナント酸二塩酸塩
塩酸フルフェナジン	N - マスタードフルフェナジン二塩酸塩
フルラゼパム誘導体C	フルスピリレン
マレイン酸フルボキサミン	GBR 1 2 7 8 3 二塩酸塩
GBR 1 2 9 0 9 二塩酸塩	GBR 1 3 0 6 9 二塩酸塩
GBR - 1 2 9 3 5 二塩酸塩	GR 8 9 6 9 6 フマル酸エステル
酢酸グアナベンズ	硫酸グアナドレル
硫酸グアナチジン	塩酸ハロファントリン
ハロペリドール	HEAT HCl
塩酸ヘキシルカイン	ヒカントン
硫酸ヒドロキシクロロキン	塩酸ヒドロキシジン
硫酸ヒヨスチアミン	S (-) - IBZM
ICI - 1 9 9, 4 4 1 塩酸塩	酒石酸イフェンプロジル
塩酸イミプラミン	塩酸インドリリン
塩酸イオフェタミン	イリノテカン塩酸塩
イサモルタンヘミフマル酸塩	塩酸イソプロメタジン
塩酸イソクスプリン	L - 酒石酸ケタンセリン
ケトコナゾール	フマル酸ケトチフェン
L - 6 9 3, 4 0 3 マレイン酸エステル	L - 7 4 1, 6 2 6
L - 7 4 1, 7 4 2 塩酸塩	L - 7 4 5, 8 7 0 三塩酸塩
塩酸ラベタロール	R (-) レベタミド塩酸塩
塩酸レボブノロール	リドフラジン
R (+) - マレイン酸リスリド	ロベリン塩酸塩
ロメリジン二塩酸塩	ロペラミド塩酸塩
ロキサピニコハク酸エステル	LY - 5 3, 8 5 7 マレイン酸エステル
塩酸マプロチリン	マジンドール
MDL - 1 2 3 3 0 A 塩酸塩	1, 5 - ナフタレンジスルホン酸メブヒドロリン
塩酸メクリジン	塩酸メフロキン
塩酸メプリルカイン	メソリダジンベスレート
メタンスルホン酸塩メタフィット	メタゴリン
臭化メタンテリン	メトジラジン
メチオセピンマレイン酸エステル	塩酸メチキセン
メトクトラミン	マレイン酸メトトリメプラジン
メチレンバイオレット 3 R a x 塩酸塩	メチプラノロール
塩酸メキシレチン	塩酸ミアンセリン
ミコナゾール	ML - 9 塩酸塩

10

20

30

40

L - 酒石酸モランテル	MR 1 6 7 2 8 塩酸塩
N - (2 - クロロエチル) - N - エチル - 2 - ブロモベンジルアミン塩酸塩	N' - [2 - (ベンゾ [1, 2, 5]) チアジアゾール - 4 - スルフォアミノ - アセチル] - ヒロラジンカルボン酸 2 - (2 - {4 - [(4 - クロロフェニル) - フェニル - メチル] - ピペラジン - 1 - イル} - エトキシ) - エチルエステル
シュウ酸ナフロニル塩	ナフチフィン
ナフトピジル二塩酸塩	ナルトリベンメシラート
NAN - 190 臭化水素酸塩	NE - 100
ネファゾドン	塩酸ネオパム
塩酸ニカルジピン	ニセルゴリン
(+/-) - 塩酸ニグルジピン	塩酸ニソキセチン
塩酸ノルトリプチリン	塩酸ナイリドリン
(±) - マレイン酸オクトクロゼピン	クエン酸オルフェナドリン
オキサムニキン	オキサムニキン誘導体 A
オキサムニキン誘導体 B	オキサトミド
硝酸オキシコナゾール	塩酸オキシブチニン
パナクサトリオール	P A P P
パロキセチン	パキシリン
p - クロロベンジルドイルピペラジン	硫酸ペンブトロール
イセチオン酸ペンタミジン	(±) - ペンタゾシン
メタンスルホン酸ペルゴリド	ペルヘキシリンマレイン酸塩
ペロスピロン	パーフェナジン
パーフェナジンスルホキシド	メタンスルホン酸フェナミル
塩酸フェンシクリジン	塩酸フェノサフラニン
塩酸フェノキシベンザミン	クエン酸フェノキシクロキサミン
ピボセロド	ピモジド
塩化ピナシアノール	(+-) - P i n d o b i n d
ピペラセタジン	ピペラジン - 1, 4 - ジカルボン酸ベンジルエステル 2 - [4 - (4 - ジメチルアミノベンジル) - ピペラジン - 1 -] エチルエステル
塩酸ピペリドレート	ピレンペロン
(±) - P P H T 塩酸塩	塩酸プラモキシシ
乳酸プレニラミン塩	プリジノールメタンスルホン酸塩
マレイン酸プロクロルペラジン	塩酸プロシクリジン
プロフラビンヘミフマル酸塩	プロゲステロン
塩酸プロマジン	塩酸プロメタジン
塩酸プロパフェノン	塩酸プロパラカイン
プロペリシアジン	プロピオマジン
塩酸プロプラノロール	プロトキロール
塩酸プロトリプチリン	マレイン酸ピリラミン
ピリメタミン	ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - [1 - (4 - アルコキシ - ベンジル

10

20

30

40

) - ピペラジン - 2 - イルメチル] エステル 2 - ベンジルエステル
パモ酸ピルビニウム	フマル酸クエチアピン
塩酸キナクリン	キナルジンレッド
キパジンニマレイン酸塩	6 - ニトロ - キパジンマレイン酸塩
ラロキシフェン	塩酸リマンタジン
リスペリドン	リタンセリン
塩酸リトドリン	RS 23597 - 190 塩酸塩
RS67333 塩酸塩	RS 67506 塩酸塩
サフラニンO 塩酸塩	サルメテロール
SB203186	R (+) - SCH - 23390 塩酸塩
硝酸セルタコナゾール	セルチンドール
セルトラリン	塩酸シブトラミン
SKF - 525A 塩酸塩	SKF - 96365 塩酸塩
SNC121	塩酸スピペロン
スフェンタニル	T - 226296
クエン酸タモキシフェン	塩酸タムスロシン
マレイン酸テガセロド	塩酸テルビナフィン
テルコナゾール	テルフェナジン
テルフェナジン誘導体A	塩酸テトラカイン
マレイン酸テトリンドール	マレイン酸チエチルペラジン
マレイン酸チオペラミド	チオプロペラジン
チオリダジン	チオチキセン
(E) - チオチキセン	臭化トンゾニウム
チオコナゾール誘導体A	TMB - 8 塩酸塩
トルテロジンL - 酒石酸塩	クエン酸トレミフェネ
塩酸トラマゾリン	(±) - トランス - U - 50488メタンスルホン酸塩
塩酸トラゾドン	塩化トリジヘキセチル
塩酸トリフルオペラジン	塩酸トリフルオペリドール
塩酸トリフルプロマジン	塩酸トリヘキシフェニジル
トリメブチン	トリメプラジン ヘミ - L - タートレート
マレイン酸トリミプラミン	塩酸トリペレナミン
塩酸トリプロリジン	塩酸トリプロリジン Z 異性体
トロパニル3, 5 - ジメチルベンズエート	トロパン2 - (4 - クロロフェノキシ) ブタノアート, マレアート
(-) - U - 50488 塩酸塩	U - 62066
(+) - UH232 マレイン酸塩	臭化ベクロニウム
塩酸ベラパミル	ベラパミル誘導体B
塩酸ベサミコール	ビンポセチン
W - 7 塩酸塩	WB - 4101 塩酸塩
キシラジン	塩酸キシロメタゾリン

10

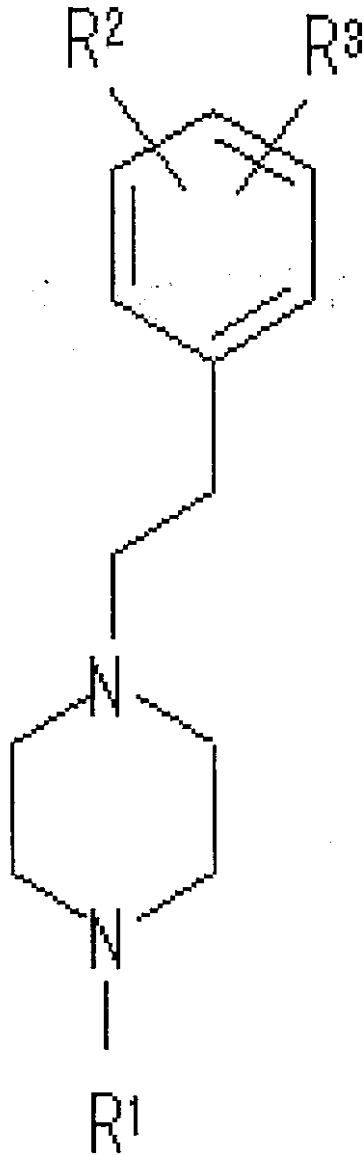
20

30

40

機械誘発性異痛に対する薬剤の製造用のシグマ受容体と結合しえる前記化合物は、一般式 I B

【化 1】



(ここで、 R^1 は、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、該アルキルは、飽和または不飽和で、置換または非置換で、分岐または非分岐であってよい。 R^2 、 R^3 は、互いに独立し、水素原子、飽和または不飽和であり、置換または非置換であり、分岐または非分岐であってよい $C_1 - C_6$ アルキル基、ハロゲン原子、 $O - C_1 - C_6$ アルキル、該アルキルは、飽和または不飽和で、置換または非置換で、分岐または非分岐であってよい、から選択される少なくとも 1 種である。) で示される、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 15】

R^1 は、 $C_1 - C_6$ アルキル基であり、該アルキル基は、飽和または不飽和であり、分岐または非分岐であり、非置換または F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NH_2 、 SH または OH で置換されている、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 16】

R² および R³ は、互いに独立し、水素原子；C₁ - C₆ アルキルであり、該アルキルは、飽和または不飽和であり、分岐または非分岐であり、非置換または F、Cl、Br、I、NH₂、SH または OH で置換されている；ハロゲン；O - C₁ - C₆ アルキルであり、該アルキルは、飽和または不飽和であり、分岐または非分岐であり、非置換または F、Cl、Br、I、NH₂、SH または OH で置換されている；から選択される、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 17】

前記一般式 I B で示される化合物において、R¹ は、C₁ - C₄ アルキルから選択され、より好ましくは、R¹ は、CH₃、C₂H₅、C₃H₇ および C₄H₉ から選択される、請求項 14 から 16 の何れか 1 項に記載の使用。

10

【請求項 18】

前記一般式 I B で示される化合物において、R² および R³ は、互いに独立し、H、OH、SH、NH₂、飽和または不飽和、置換または非置換、分岐または非分岐の C₁ - C₄ アルキルから選択され、好ましくは、H；OH、NH₂、飽和または不飽和、置換または非置換、分岐または非分岐の C₁ - C₄ アルキル；F、Cl、Br、I；O - C₁ - C₄ アルキルであり、該アルキルは、飽和または不飽和であり、分岐または非分岐であり、置換または非置換である；から選択される、請求項 14 から 17 の何れか 1 項に記載の使用。

【請求項 19】

前記一般式 I B に示される化合物において、R² および R³ は、互いに独立であり、H、OH、NH₂、CH₃、C₂H₅、C₃H₇、C₄H₉、CF₃、CHF₂、Cl、F、Br、I、O - CH₃、O - C₂H₅、O - C₃H₇、O - C₄H₉ から選択され、好ましくは、R² および R³ は互いに独立し、H、F、Cl および CF₃ から選択され、および / またはそれぞれが、フェニル環の 3' および 4' に結合している、請求項 14 から 18 の何れか 1 項に記載の使用。

20

【請求項 20】

前記化合物は、1 - (3,4 - ジクロロフェネチル) - 4 - メチルピペラジンである、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 21】

前記化合物は、N1 - (3,4 - ジクロロフェネチル) - N1, N2, N2 - トリメチルエタン - 1,2 - ジアミンである、請求項 1 に記載の使用。

30

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

[発明が属する技術]

本発明は、症状を誘引する病気の治療だけでなく機械誘発性異痛の症状の治療および、症状を誘引する病気の防止または予防だけでなく機械誘発性異痛症の防止もしくは予防のための、シグマ受容体に活性化化合物の使用に関する。

【0002】

[従来技術]

疼痛状態に対する処置は、医学において非常に重要である。現在、世界的にさらなる疼痛治療に対する必要性がある。疼痛状態に対する特別な治療、もしくは患者の権利である特別な痛みに対する治療、または、患者から支持され満足される治療であるとして理解される特別な治療についての科学的な業績が、最近およびここ数年にわたって応用鎮痛薬または痛覚の基礎研究において発表されている。

40

【0003】

国際疼痛学会 (International Association for the Study of Pain (IASP)) によって「痛み」は定義されている。それは、不快な感覚であり、および現実的、潜在的またはタンパク質細胞の損傷に関連しており、もしくは、以下のようなダメージであると述べられている (IASP, 慢性痛の分

50

類、第2版、IASP出版(2002)、210)。痛みは、常に主観的なものではあるが、その原因またはシンドロームは分類されることができる。

【0004】

特に、機械誘発性異痛は、人口が多い地域において、近年、非常に特別な治療を必要とする主要な健康問題へと発達した。ここで、特別な治療とは、特に、機械誘発性異痛に対するいずれの治療が、痛みの背後にある理由について非常に敏感であることを考慮した治療である。

【0005】

それゆえ、機械的誘発性異痛に対する新しい治療方法を提供することは、依然未解決な問題であり、それを解決することが本発明の課題である。

10

【0006】

そのため、本発明の主な目的は、機械誘発性異痛を治療するための薬剤の生産に用いられるシグマ受容体に結合し得る化合物の使用を提供することにある。

【0007】

前記化合物は、中性型、塩基型、酸形、塩型の少なくともいずれか1種であり、生理的に許容な塩形、たとえば、溶媒和物、多形であることが好ましい。また、化合物は、ラセミ体、純粋な立体異性体、特に、光学異性体、ジアステレオマーもしくは立体異性体の混合体、特に、エナンチオマーまたはジアステレオマーの適切な混合比からなる混合体であることが好ましい。

【0008】

シグマ受容体に結合する化合物とロックアウトマウスのようなモデルとの作用によると、驚くべきことに、機械誘発性異痛は、シグマ受容体と関連していることが見いだされた。そのため、シグマ受容体に結合する化合物は、機械誘発性異痛に対して高い有効性をもって作用している。

20

【0009】

本願において、「治療する」または「治療」とは、病気の治療または、症状を誘引する病気の治療と同様に、機械誘発性異痛の症状の治療と、病気または症状を誘引する病気の予防または防止と同様に機械誘発性異痛の防止または予防と定義される。好ましくは、本発明において使用される「治療する」または「治療」とは、症状を誘引する病気の治療と同様に、機械誘発性異痛の症状の治療、および、症状を誘引する病気の防止または予防と同様に、機械誘発性異痛の防止または予防を含むと定義される。最も好ましくは、本発明において使用される「治療する」または「治療」とは、機械誘発性異痛の症状の治療、および、機械誘発性異痛の防止または予防を含むと定義される。

30

【0010】

本願において使用される「シグマ受容体」は、よく知られており、下記の引用文献を用いて定義される。結合部位は、オピオイド、NMDA、ドーパミン作用性および他の知られている神経伝達物質またはホルモン受容体類とは異なった典型的なタンパク質である G. Ronsisvalle et al. Pure Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001)。リガンド結合の研究に基づく薬理学的なデータ、解剖学的分布および生化学的機能は、少なくとも2つの亜類型のシグマ受容体に区別される (R. Quiron et al., Trends Pharmacol. Sci. 13, 85-86 (1992); M. L. Leitner, Eur. J. Pharmacol. 259, 65-69 (1994); S. B. Hellewell および W. D. Bowen; Brain Res. 527, 244-253 (1990)) (G. Ronsisvalle et al. Pure Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001))。シグマ受容体(シグマ₁(₁)およびシグマ₂(₂)のタンパク質配列は知られており(例えば、Prasad, P. D. et al., J. Neurochem. 70(2), 443-451 (1998))、たとえばペンタゾノジンに対して高い親和性を示している。

40

【0011】

50

本願において使用される、「シグマ受容体と結合する化合物」または「シグマ試薬」は、 IC_{50} 値が、5000 nM以下であると定義される。より好ましくは、1000 nMであり、さらに好ましくは、 IC_{50} 値が250 nMである。さらに、好ましくは、 IC_{50} 値は、100 nMと比して小さく、もっとも好ましくは、 IC_{50} 値は、50 nMである。さらに、本願において使用されている「シグマ受容体と結合し得る化合物」とは、特定のシグマ受容体に対して10 mM放射性リガンド（例えば、好ましくは（ 1H -ペンタゾシン）を使用したときに、少なくとも50%の置換を有すると定義される。そのため、シグマ受容体は、いかなる亜類型のシグマ受容体であってもよい。特に好ましくは、シグマ 1受容体亜類型に結合する化合物である。

【0012】

シグマ受容体に結合する化合物は、通常、また、シグマ試薬として知られ、下記の定義に該当している。一般的に、シグマリガンドとしても知られているシグマ受容体に結合する化合物は、上記の「シグマ受容体に結合する化合物」の定義にたいしては分類される。まだ、多くの使用方法、たとえば、抗精神性薬、抗不安薬、抗うつ薬、脳梗塞の治療、抗痙攣性薬および多くの適応症、偏頭痛および一般的な痛み（たいていは無痛覚である）など、が知られている。

【0013】

本発明では、好ましくは、アミトリプチリン、デシプラミン、フルオキセチン、メタドンおよびチアガピンからなる群より選択される少なくとも1種が除外される。これらの化合物は、シグマ受容体と結合し、そして、 IC_{50} 値 100 nMである。

【0014】

本発明では、好ましくは、アグマチン、アルフェンタニル、オールトランスレチノイン酸（ATRA）、エリスロポエチン、エタネルセプト、GV196771、GV196771A、GW406381X、KRN5500、L N(6)（1 イミノエチル）リジン（L NIL）、LY379268、LY389795、ノイトロピン、N メチル D アスパラギン酸、チミュリン誘導体のペプチド（PAT）、プロペントフィリン、ReN 1869[(R) 1 (3 (10、11 ジヒドロ 5H ジベンゾ[a、d]シクロヘプタン 5 イリデン)-1-プロピル) 3 ピペリジincarボン酸]、R-フェニルイソプロピル-アデノシン（R PIA）、SD 282、セマフォリン3A、SHU9119、T62(2 アミノ 3 (4 クロロベンゾイル) 5、6、7、8 テトラヒドロベンゾチオフェン)およびジコノタイドからなる群より選択される化合物は除外される。これらの化合物の大多数は、シグマ受容体への結合に対して、 IC_{50} 値 100 nMである。

【0015】

上記したように、文献で知られているシグマ受容体に結合する化合物およびシグマ試薬の基準と一致する（たとえば、 IC_{50} 値 5000 nM）化合物を下記に列挙する。これらの化合物は、シグマ 1受容体およびシグマ 2受容体のいずれかと結合することができる。好ましくは、これらの化合物は、塩型、塩基型または酸型である。また、好ましくは、リストに示した塩型、塩基型または酸型は、典型的な例であり、そのため、いかなる塩型、塩基型、酸型化合物であってもよい。

【0016】

10

20

30

40

【表 1】

(-) - シアノピンドールヘミフマレート	(-) - スパルテインサルフェート五水和物	
(+) - ヒンバシン	(2 - ジブチルアミノ - エチル) - カルバミン酸 2 - (4 - ベンゾフラン - 2 - イルメチル - ピペラジン - 1 - イル) - エチルエステル	
(4 - [1, 2, 3] チアジアゾル - 4 - イル - ベンジル) - カルバミン酸 1 - (3 - メトキシ - 2 - ニトロ - ベンジル) - ピペリジン - 3 - イルメチルエステル	(S) - メタンフェタミン塩酸塩	10
[1 - (9 - エチル - 9H - カルバゾール - 3 - イルメチル) - ピロリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 1 - (3 - ベンジルオキシ - 4 - メトキシ - ベンジル) ピペリジン - 3 - イルメチルエステル	[1 - (9 - エチル - 9H - カルバゾール - 3 - イルメチル) - ピロリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 2 - (t - ブトキシカルボニル - ナフタレン - 1 - イルメチル - アミノ) - エチルエステル	
[4 - (4 - エチル - 3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] - [4 - (3 - フェニル - アリール) - ピペラジン - 1 - イル] メタノン	1 - (1, 2 - ジフェニルエチル) ピペリジンマレイン酸塩	20
1 - (1 - ナフチル) ピペラジン塩酸塩	1 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン塩酸塩	
1 - (4 - ブロモ - ベンゾスルフォニル) - 4 - (2 - t - ブチルスルファニル - ベンジル) - ピラジン	2 - (2 - { [1 - (3 - クロロ - ベンジル) - ピロリジン - 3 - イル] - メチル - カルバモイル} - 2 - メチル - プロピル) - 4, 6 - ジメチル - 安息香酸	
2 - クロロ - 11 - (4 - メチラピラジノ) ジベンズ [B, F] オキセピンマレイン酸塩	3, 3' - ジエチルチアカルボシァノヨウ化物	30
3 - メルカプト - 2 - メチルプロパニック酸 1, 2 - ジフェニルエチルアミン塩	3 - キヌクリジニルベンジレート	
3 - トロパニル - 3, 5 - ジクロロベンゾエート	3 - トロパニル - インドール - 3 - カルボン酸エステル塩酸塩	
4 - (1H - インドール - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 2 - (5 - ブロモ - 2 - エトキシ - フェニルアミノ) - シクロヘキシルメチルエステル	4 - (2 - t - ブチルスルファニル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 2 - チオフェン - 2 - イル - エチルエステル	40
4 - (3, 5 - ジメトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 1 - (2 - フロロベンジル) - ピペリジン - 2 - イルメチルエステル	4 - (3 - ニトロ - 5 - スルファモイル - チオフェン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 1 - (2 - フロロ - 5 - メトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 3 - イルメチルエステル	
ピペリジン - 2 - イルメチルエステル	フロロ - 5 - メトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 3 - イルメチルエステル	

4 - (4 - フロロベンゾイル) - 1 - (4 - フェニルブチル) ピペリジンオキサレート	4 - (5 - トリフロロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸ペント - 2 - イルエステル	
4, 4' - ビス [4 - (p - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] ブチロフェノン	4 - [1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - (ベンジルピペリジン - 4 - イル)] - 2 - ヒドロキシ - 4 - オキソブト - 2 - エン酸	
4 - ブロモ - N - [1 - (9 - エチル - 9H - カルバゾール - 3 - イルメチル) - ピロリジン - 3 - イル] - 2 - トリフロロメトキシ - ベンゼンスルホンアミド	4' - クロロ - 3 - α - (ジフェニルメトキシ) トロパン塩酸塩	10
4 - フラン - 2 - イルメチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 2 - [4 - {3 - (2 - トリフロロメチル - フェノチアジン - 10 - イル) - プロピル} - ピペラジン - 1 - イル] - エチルエステル	4 - メトキシ - N - [1 - (7 - メトキシ - ベンゾ [1, 3] ジオキソル - 5 - イルメチル) - ピロリジン - 3 - イル] - ベンゼンスルホンアミド	
5 - (N - エチル - N - イソプロピル) - アミロリド	(±) - 7 - ヒドロキシ - DPAT臭化水素酸塩	20
(R) - (+) - 8 - ヒドロキシ - DPAT臭化水素酸塩	(S) (-) - 8 - ヒドロキシ - DPAT臭化水素酸塩	
9 - [4 - ({ [4' - (トリフロロメチル) - 1, 1' - ビフェニル - 2 - イル] カルボニル } アミノ) ピペリジン - 1 - イル] - N - (2, 2, 2 - トリフロロエチル) - 9H - フルオレン - 9 - カルボキシアミド	アセプロマジンマレイン酸塩	
アセトフェナジンマレイン酸エステル	アクリノール	30
アジマリン	塩酸アラプロクラート	
アロエエモジン	アルプレノールD-酒石酸塩水和物	
塩酸アルプレノール	AMI - 193	
アミノベンゾトロピン	アミオダロン塩酸塩	
塩酸アモジアキン	塩酸アモロルフィン	
アモキサピン	塩酸アニレリジン	
臭化メチルアニソトロピン	塩酸アンピルトリン	
ARC239二塩酸塩	アステミゾール	
オーラミンO塩酸塩	アザペロン	
マレイン酸アザタジン	塩酸アゼラスチン	40
硫酸バメタン	BD - 1008二臭化水素酸塩	
BD - 1047	BD - 1063	
ベネクラミン四塩酸塩	塩酸ベンフルオレクス	
塩酸ベニジピン	ベノキサチアン	
塩酸ベノキシネート	ベンペリドール	
リン酸ベンプロペリン	臭化ベンゾドデシニウム	
塩酸ベンゾフェタミン	マレイン酸ベンゾトロピン	
塩酸ベンジダミン	ヒドロキシナフトエ酸ベフェニウム	

塩酸ベプリジル	塩化ベルベリン
塩酸ベタキソロール	ビフェメラン
BMV 7 3 7 8 二塩酸塩	マレイン酸ボピンドロール
BP 5 5 4 マレイン酸塩	塩酸ブロムヘキシシ
塩酸プロモジフェニルヒドラミン	ブロムペリドール
マレイン酸プロモフェニルアミン	B T C P 塩酸塩
塩酸ブクリジン	塩酸ブフロメジル
塩酸ビュープロピオン	塩酸ブスピロン
硫酸ブタカイン	(±) - ブタカノール塩酸塩
塩酸フテナフィン	硝酸ブトコナゾール
BW 7 2 3 C 8 6 塩酸塩	クエン酸カルベタペンタン
マレイン酸カルビノキサミン	カルピプラミン二塩酸塩・二水和物
カルベジロール	セファピリンベンザチン
CGS - 1 2 0 6 6 A マレイン酸塩	塩酸クロプロカイン
リン酸クロロキン	マレイン酸クロルフェニラミン
塩酸クロロフェノキサミン	塩酸クロルプロマジ
クロルプロチキセン	塩酸シナンセリン
シンナリジン	塩酸シラゾリン
シス - (+/-) - N - メチル - N - [2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) エチル] - 2 - (1 - ピロリジニル) シクロヘキサミン二臭化水素酸塩	シス (Z) - フルペンチキソール 2 塩 酸塩
シサプリド水和物	臭化水素酸シタロプラム
リンゴ酸クレボプリド	フマル酸クレマスチン
塩酸クレミゾール	塩酸クレンブテロール
臭化クリジニウム	クロベンプロピット二臭化水素酸塩
クロファジミン	トシル酸クロフィリウム
クエン酸クロミフェン	クロミフェン誘導体 A
クロミプラミン	塩酸クロペラスチン
塩酸クロルジリン	クロザピン
コネッシン	シクリジン
塩酸シクロベンザプリン	シクロヘキシミド
塩酸シクロヘプタジン	D a r r o w R e d 塩酸塩
臭化デメカリウム	安息香酸デナトニウム
デプトロピンシトレート	デスロラタジン
デキスブロムフェニラミンマレート	マレイン酸デキスクロルフェニラミン
デキスフェンフルラミン塩酸塩	塩酸ジブカイン
塩酸ジシクロミン	塩酸ジエチルプロピオン
塩酸ジメチソキン	マレイン酸ジメチンデン
メチル硫酸ジフェマニル	塩酸ジフェニドール
塩酸ジフェノキシラート	塩酸ジフェニルピラリン
ジプロピルドーパミン臭化水素酸塩	塩酸ドブタミン
塩酸ドネペジル	塩酸ドキセピン
ドロペリドール	デュロキセチン
塩酸ジクロニン	エバスチン
硝酸エコナゾール	塩酸エピナスチン
塩酸エタベリン	塩酸エトプロパジン
(S) - エチクロプリド塩酸塩	エトフェナマート

10

20

30

40

エトニタジニルイソシアネート	塩酸フェモセチン
塩酸フェンフルラミン	クエン酸フェンタニル
フェンチコナゾールニトレート	塩酸フィペキシド
塩酸フラボキセイト	塩酸フルナリジン
フルオキセチン誘導体B	フルペラピン
デカン酸フルフェナジン二塩酸塩	フルフェナジンエナント酸二塩酸塩
塩酸フルフェナジン	N-マスタードフルフェナジン二塩酸塩
フルラゼパム誘導体C	フルスピリレン
マレイン酸フルボキサミン	GBR 12783 二塩酸塩
GBR 12909 二塩酸塩	GBR 13069 二塩酸塩
GBR - 12935 二塩酸塩	GR 89696 フマル酸エステル
酢酸グアナベンズ	硫酸グアナドレル
硫酸グアナネチジン	塩酸ハロファントリン
ハロペリドール	HEAT HCl
塩酸ヘキシルカイン	ヒカントン
硫酸ヒドロキシクロロキン	塩酸ヒドロキシジン
硫酸ヒヨスチアミン	S (-) - IBZM
IC 1 - 199, 441 塩酸塩	酒石酸イフェンプロジル
塩酸イミプラミン	塩酸インドリリン
塩酸イオフェタミン	イリノテカン塩酸塩
イサモルタンヘミフマル酸塩	塩酸イソプロメタジン
塩酸イソクスプリン	L - 酒石酸ケタンセリン
ケトコナゾール	フマル酸ケトチフェン
L - 693, 403 マレイン酸エステル	L - 741, 626
L - 741, 742 塩酸塩	L - 745, 870 三塩酸塩
塩酸ラベタロール	R (-) レベタミド塩酸塩
塩酸レボブノロール	リドフラジン
R (+) - マレイン酸リスリド	ロベリン塩酸塩
ロメリジン二塩酸塩	ロペラミド塩酸塩
ロキサピンコハク酸エステル	LY - 53, 857 マレイン酸エステル
塩酸マプロチリン	マジンドール
MDL - 12330A 塩酸塩	1, 5 - ナフタレンジスルホン酸メブヒドロリン
塩酸メクリジン	塩酸メフロキン
塩酸メプリルカイン	メソリダジンベスレート
メタンスルホン酸塩メタフィット	メタゴリン
臭化メタンテリン	メトジラジン
メチオセピンマレイン酸エステル	塩酸メチキセン
メトクトラミン	マレイン酸メトトリメプラジン
メチレンバイオレット 3Rax 塩酸塩	メチプラノロール
塩酸メキシレチン	塩酸ミアンセリン
ミコナゾール	ML - 9 塩酸塩

10

20

30

40

L - 酒石酸モランテル	MR 1 6 7 2 8 塩酸塩
N - (2 - クロロエチル) - N - エチル - 2 - ブロモベンジルアミン塩酸塩	N' - [2 - (ベンゾ [1, 2, 5]) チアジアゾール - 4 - スルフォアミノ - アセチル] - ヒロラジンカルボン酸 2 - (2 - {4 - [(4 - クロロフェニル) - フェニル - メチル] - ピペラジン - 1 - イル} - エトキシ) - エチルエステル
シュウ酸ナフロニル塩	ナフチフィン
ナフトピジル二塩酸塩	ナルトリベンメシラート
NAN - 190 臭化水素酸塩	NE - 100
ネファゾドン	塩酸ネオパム
塩酸ニカルジピン	ニセルゴリン
(+/-) - 塩酸ニグルジピン	塩酸ニソキセチン
塩酸ノルトリプチリン	塩酸ナイリドリン
(±) - マレイン酸オクトクロゼピン	クエン酸オルフェナドリン
オキサムニキン	オキサムニキン誘導体 A
オキサムニキン誘導体 B	オキサトミド
硝酸オキシコナゾール	塩酸オキシブチニン
パナクサトリオール	PAPP
パロキセチン	パキシリン
p - クロロベンジルドイルピペラジン	硫酸ペンブトロール
イセチオン酸ペンタミジン	(±) - ペンタゾシン
メタンスルホン酸ペルゴリド	ペルヘキシリンマレイン酸塩
ペロスピロン	パーフェナジン
パーフェナジンスルホキシド	メタンスルホン酸フェナミル
塩酸フェンシクリジン	塩酸フェノサフラニン
塩酸フェノキシベンザミン	クエン酸フェノキシクロキサミン
ピボセロド	ピモジド
塩化ピナシアノール	(+/-) - Pindobind
ピペラセタジン	ピペラジン - 1, 4 - ジカルボン酸ベンジルエステル 2 - [4 - (4 - ジメチルアミノベンジル) - ピペラジン - 1 -] エチルエステル
塩酸ピペリドレート	ピレンペロン
(±) - PPHHT 塩酸塩	塩酸プラモキシシ
乳酸プレニラミン塩	プリジノールメタンスルホン酸塩
マレイン酸プロクロルペラジン	塩酸プロシクリジン
プロフラビンヘミフマル酸塩	プロゲステロン
塩酸プロマジン	塩酸プロメタジン
塩酸プロパフェノン	塩酸プロパラカイン
プロペリシアジン	プロピオマジン
塩酸プロプラノロール	プロトキロール
塩酸プロトリプチリン	マレイン酸ピリラミン
ピリメタミン	ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - [1 - (4 - アルコキシ - ベンジル

10

20

30

40

) - ピペラジン - 2 - イルメチル] エステル 2 - ベンジルエステル
パモ酸ピルビニウム	フマル酸クエチアピン
塩酸キナクリン	キナルジンレッド
キパジンニマレイン酸塩	6 - ニトロ - キパジンマレイン酸塩
ラロキシフェン	塩酸リマンタジン
リスペリドン	リタンセリン
塩酸リトドリン	RS 23597 - 190 塩酸塩
RS67333 塩酸塩	RS 67506 塩酸塩
サフラニンO 塩酸塩	サルメテロール
SB203186	R (+) - SCH - 23390 塩酸塩
硝酸セルタコナゾール	セルチンドール
セルトラリン	塩酸シブトラミン
SKF - 525A 塩酸塩	SKF - 96365 塩酸塩
SNC121	塩酸スピペロン
スフェンタニル	T - 226296
クエン酸タモキシフェン	塩酸タムスロシン
マレイン酸テガセロド	塩酸テルビナフィン
テルコナゾール	テルフェナジン
テルフェナジン誘導体A	塩酸テトラカイン
マレイン酸テトリンドール	マレイン酸チエチルペラジン
マレイン酸チオペラミド	チオプロペラジン
チオリダジン	チオチキセン
(E) - チオチキセン	臭化トンゾニウム
チオコナゾール誘導体A	TMB - 8 塩酸塩
トルテロジンL - 酒石酸塩	クエン酸トレミフェネ
塩酸トラマゾリン	(±) - トランス - U - 50488メタンスルホン酸塩
塩酸トラゾドン	塩化トリジヘキセチル
塩酸トリフルオペラジン	塩酸トリフルオペリドール
塩酸トリフルプロマジン	塩酸トリヘキシフェニジル
トリメブチン	トリメブラジン ヘミ - L - タートレート
マレイン酸トリミプラミン	塩酸トリペレナミン
塩酸トリプロリジン	塩酸トリプロリジン Z 異性体
トロパニル3, 5 - ジメチルベンゾエート	トロパン2 - (4 - クロロフェノキシ) ブタノアート, マレアート
(-) - U - 50488 塩酸塩	U - 62066
(+) - UH232マレイン酸塩	臭化ベクロニウム
塩酸ベラパミル	ベラパミル誘導体B
塩酸ベサミコール	ビンポセチン
W - 7 塩酸塩	WB - 4101 塩酸塩
キシラジン	塩酸キシロメタゾリン

10

20

30

40

50

本発明の他の態様は、シグマ受容体と結合しえるBD 1063およびその誘導体に関し、その用途は、機械誘発性異痛の治療に対する薬品を製造することにある。

【0018】

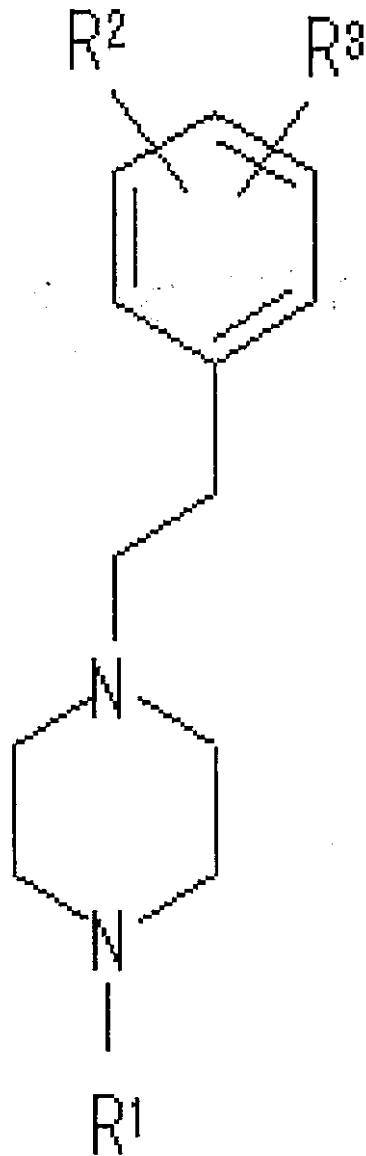
BD 1063および構造が関連する化合物（これらのたいていは、一般式IBで表される）の合成は、詳細には、ここに、参考文献として提示したCosta et al. (1993)、J. Med. Chem. 36(16):2311-2320（スキーム1の化合物4；p.2312）に記載されている。従って、この発明において、その用途が請求項に含まれている化合物の合成は、公知であり、必要に応じて、類似の既知の情報を参照することで、この化合物は当業者に利用可能である。

【0019】

一般式IBに従った化合物は、上述の定義に従って、シグマ試薬として用いられる。それゆえ、本発明の他の態様は、一般式IBの化合物の使用である。

【0020】

【化 1】



10

20

30

40

【0021】

ここで、機械誘発性異痛を治療する薬品の生産において、 R^1 は、 C_{1-6} アルキルであり、該アルキルは、飽和または不飽和であり、置換または非置換であり、分岐または非分岐であってよい。 R^2 、 R^3 は、互いに独立し、水素原子； C_{1-6} アルキルであり、該アルキルは、飽和または不飽和であり、置換または非置換であり、分岐または非分岐であってよい；ハロゲン原子、 O C_{1-6} アルキル、該アルキルは、飽和または不飽和で、置換または非置換で、分岐または非分岐であってよい；から選択される少なくとも1種である。

【0022】

本発明の好ましい態様では、使用される化合物は、一般式 I B で表され、ここで、 R^1

50

は、飽和または不飽和であってもよく、分岐または非分岐であってもよく、非置換または F、Cl、Br、I、NH₂、SH または OH で置換されていてもよい。

【0023】

本発明の好ましい態様では、使用される化合物は、一般式 I B に従った化合物である。ここで、R² および R³ は、互いに独立し、水素原子；C₁ - C₆ アルキルであり、該アルキルは飽和または不飽和で、分岐または非分岐、非置換または F、Cl、Br、I、NH₂、SH または OH で置換されている；ハロゲン；O - C₁ - C₆ アルキル基、飽和または不飽和で、分岐または非分岐、非置換または F、Cl、Br、I、NH₂、SH または OH で置換されているアルキル基から選択される。

【0024】

本発明の好ましい実施形態では、使用される化合物は、一般式 I B に従った化合物である。ここで、R¹ は、C₁ - C₄ アルキル基、飽和または不飽和であってもよく、置換または非置換であってもよく、分岐または非分岐であってもよい。好ましくは、R¹ は、C₁ - C₄ アルキル、飽和または不飽和であってもよく、置換または非置換であってもよく、分岐または非分岐であってもよい。より好ましくは、R¹ は、飽和または不飽和であってもよく、分岐または非分岐であってもよく、たとえば、CH₃、C₂H₅、C₃H₇、C₄H₉ である。

【0025】

本発明の好ましい実施形態では、使用される化合物は一般式 I B に従った化合物である。ここで、R² および R³ は、互いに独立して、H、OH、SH、NH₂、C₁ - C₄ アルキル、該アルキルは、飽和または不飽和であってもよく、置換または非置換であってもよく、分岐または非分岐であってもよい；F、Cl、Br、I；O - C₁ - C₄ アルキル、該アルキルは、飽和または不飽和であってもよく、置換または非置換であってもよく、分岐または非分岐であってもよい；から選択される。好ましくは、R² および R³ は、互いに独立して、H；OH、NH₂、C₁ - C₄ アルキル、該アルキルは飽和、置換または非置換、分岐または非分岐；F、Cl、Br、I；O - C₁ - C₄ アルキル、該アルキルは飽和で、置換または非置換、分岐または非分岐であってもよい；から選択される。

【0026】

本発明の好ましい実施形態では、使用される化合物は、一般式 I B に従う。ここで、R² および R³ は、互いに独立して、H、OH、NH₂、CH₃、C₂H₅、C₃H₇、C₄H₉、CF₃、CHF₂、Cl、F、Br、I、O - CH₃、O - C₂H₅、O - C₃H₇、O - C₄H₉；から選択される。好ましくは、R² および R³ は互いに独立して、H、F、Cl および CF₃ から選択される。

【0027】

ここで、また、R² および R³ は、フェニル環の 3' および 4' の位置に結合していることが好ましい。

【0028】

本発明のさらに好ましい実施形態では、一般式 I B に従った使用される化合物は、1-(3,4-ジクロロフェナチル)-4-メチルピペラジン、適宜、ラセミ体、特に、エナンチオマーまたはジアステレオマー、または、立体異性体の混合物、を最適な比で混合している。特に、生理的に許容な塩または、溶媒和物、特に、水和物であることが好ましい。

【0029】

特に言及しない限り、本発明の化合物は、単に 1 つ以上の放射性同位体原子である点が異なる放射性同位体化合物を含む意味である。たとえば、水素原子が重水素または三重水素に置換され、または、炭素原子が、¹³C または ¹⁴C に置換され、窒素原子が ¹⁵N に置換されていることを除いて、示した構造を有する化合物は、本発明の範囲である。

【0030】

本発明の他の態様は、機械誘発性異痛の治療薬の製造に用いられ、シグマ受容体に結合し得る化合物である BD-1047 に関する。

【0031】

10

20

30

40

50

BD 1047 (N1 (3, 4-ジクロロフェニル) N1, N2, N2 トリメチルエタン 1I2 ジアミン/N [2 (3, 4 ジクロロフェニル)エチル] N メチル2 (ジメチルアミノ) エチルアミン)は、BD 1063のように、商業上有用であり、そして、また、一般的な、化合物シグマ受容体試薬として、(シグマ 1に対して $K_i = 0.9 \text{ nM}$) US 2003/0171347 A1に従うように、BD 1047は、結合を示さないか、わずかな結合を他の関連のある受容体の選択について(7ページ、表2および/または8ページ、表3)を示す。

【0032】

本発明の他の態様は、神経性の痛みに関する治療薬の製造に用いられる、BD 1047および/または上記の定義のように一般式IBで示される化合物の使用である。

10

【0033】

本発明において、アルキルおよびシクロアルキルラジカルは、飽和および不飽和(芳香族ではない)を意味すると理解され、分岐または非分岐および環式炭化水素(非置換またはモノまたは多置換であると理解される。これらのラジカルにおいて、 C_{1-2} アルキルとは、 C_1 または C_2 アルキルを示し、 C_{1-3} アルキルは、 C_1 、 C_2 または C_3 アルキルを示し、 C_{1-4} アルキルは、 C_1 、 C_2 、 C_3 または C_4 アルキルを示し、 C_{1-5} アルキルは、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 または C_5 アルキルを示し、 C_{1-6} アルキルは、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 または C_6 アルキルを示し、 C_{1-7} アルキルは、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 または C_7 アルキルを示し、 C_{1-8} アルキルは、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 または C_8 アルキルを示し、 C_{1-10} アルキルは、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 または C_{10} アルキルを示し、および、 C_{1-18} アルキルは、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_{11} 、 C_{12} 、 C_{13} 、 C_{14} 、 C_{15} 、 C_{16} 、 C_{17} または C_{18} アルキルを示す。さらに、 C_{3-4} シクロアルキルは、 C_3 または C_4 シクロアルキルを表し、 C_{3-5} シクロアルキル C_3 、 C_4 または C_5 シクロアルキルを表し、 C_{3-6} シクロアルキル C_3 、 C_4 、 C_5 または C_6 シクロアルキルを表し、 C_{3-7} シクロアルキル C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 または C_7 シクロアルキルを表し、 C_{3-8} シクロアルキル C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 または C_8 シクロアルキルを表し、 C_{4-5} シクロアルキルは、 C_4 または C_5 シクロアルキルを表し、 C_{4-6} シクロアルキルは、 C_4 、 C_5 または C_6 シクロアルキルを表し、 C_{4-7} シクロアルキルは、 C_4 、 C_5 、 C_6 または C_7 シクロアルキルを表し、 C_{5-6} シクロアルキルは、 C_5 または C_6 シクロアルキルを表し、 C_{5-7} シクロアルキルは、 C_5 、 C_6 または C_7 シクロアルキルを表す。シクロアルキルに関しては、この文言は、または、飽和シクロアルキル、1つまたは2つの炭素原子がS、NまたはOなどのヘテロ原子に置換されている飽和シクロアルキルを含む。しかしながら、モノ、または多価不飽和、好ましくは、単不飽和の環中にヘテロ原子がないシクロアルキルは、また、シクロアルキルが芳香族性を有さない限り、特別にシクロアルキルに分類される。アルキルまたはシクロアルキルは、ラジカルは、好ましくは、メチル、エチル、ビニル(エチル)、プロピル、アリール(2 プロペニル)、1 プロピニル、メチルエチル、ブチル、1 メチルプロピル、2 メチルプロピル、1, 1 ジメチルエチル、ペンチル、1, 1 ジメチルプロピル、1, 2 ジメチルプロピル、2, 2 ジメチルプロピル、ヘキシル、1 メチルペンチル、シクロプロピル、2 メチルシクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘブチル、シクロオクチル、および/またはアダマンチル、(CHF_2 、 CF_3 または CH_2OH で置換されていてもよい)、ピラゾリノン、オキソピラゾリノン、[1, 4] ジオキサンまたはジオキサランである。

20

30

40

【0034】

本発明に係る明細書において、アルキル基またはシクロアルキル基に関して、特に他に

50

定義しない以外、置換しているとは、少なくとも1つの水素ラジカルがF、Cl、Br、I、NH₂、SHまたはOHにより置換されていることを意味する。「多置換」ラジカルとは、置換が同原子または異原子上で、同一または異なる置換基により置換されていることをいう。たとえば、CF₃のように、同じ炭素原子が3つ置換されている場合や、また、CH(OH)CH=CHCHCI₂のように、異なる場所で置換されている場合を例示できる。ここで、特に好ましい置換は、F、ClおよびOHである。シクロアルキルに関しては、OC₁₋₃アルキル、またはC₁₋₃アルキル(それぞれ、モノまたは多置換または非置換)特に、メチル基、エチル基、nプロピル基、iプロピル基、CF₃、メトキシ、エトキシにより水素ラジカルが置換されていることが好ましい。

【0035】

本発明のより好ましい実施形態では、一般式IBの化合物に従えば、R¹、R²、R³は、少なくとも、F、Cl、Br、I、NH₂、SHまたはOHで置換されている。

【0036】

本発明において、(CH₂)₃₋₆は、CH₂CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂およびCH₂CH₂CH₂-CH₂CH₂CH₂と、(CH₂)₁₋₄は、CH₂、CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂およびCH₂CH₂CH₂CH₂と、(CH₂)₄₋₅は、CH₂CH₂CH₂CH₂およびCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂を意味すると理解されている。

【0037】

本発明において、アリールラジカルは、ヘテロ原子を環中には有さない少なくとも芳香環を有する環式化合物を意味すると理解されている。例としては、フェニル、ナフチル、フルオランチル、フルオレニル、テトラリニルまたはインダニル、特に、9Hフルオレニルまたはアントラセニルラジカルが好ましい。これらは非置換、モノ置換または多置換であってもよい。

【0038】

さらに、本発明に全体において、ヘテロアリールラジカルは、ヘテロ複素環システム(少なくとも一つの非飽和環を有し、窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を1つ以上を含み、モノまたは多置換であってもよい)を意味すると理解される。ヘテロアリールグループに含まれる具体例としては、フラン、ベンゾフラン、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピロール、ピリジン、ピリミド、ピラジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ベンゾ1,2,5チアジアゾール、ベンゾチアジアゾール、インドール、ベンゾトリアゾール、ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキサソール、カルバゾール、およびキナゾリンを挙げることができる。

【0039】

さらに、本発明の全体において、アリールおよびヘテロアリールに関連して、アリールまたはヘテロアリールが置換されているとは、R、OR、ハロゲン、好ましくは、F、Cl、CF₃、CN、NO₂、NRR、C₁₋₆アルキル(飽和)、C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₈シクロアルコキシ、C₃₋₈シクロアルキルまたはC₂₋₆アルキレンによって置換されていることをいう。

【0040】

本発明において「塩」とは、種々の形の活性のある化合物をいう。イオン状態と想定されるか、または帯電し、カウンターイオン(カチオンまたはアニオン)と結合している、または溶解していること、と理解される。また、ここでは、活性な化合物と他の分子およびイオンとの複合物とは、特に、イオン結合を介した複合物と理解されている。

【0041】

「生理的に許容な塩」は、特に、本発明においては、生理的に許容な酸のいずれかで形成された塩(上述で定義したように)と理解される。つまり、特別に活性な化合物と、特に、人間または哺乳動物に対して使用されたときに、生理的に許容な無機酸または有機酸または少なくとも一つのカチオン、好ましくは、無機カチオンとの塩である。生理的に許

10

20

30

40

50

容される特別な酸の塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸の塩、臭化水素酸塩、一臭化水素酸塩、一塩酸または塩酸塩、メチオキシド、メタンサルホン酸、蟻酸、酢酸、酢酸、琥珀酸、リンゴ酸、酒石酸、マンデル酸、フマル酸、乳酸、クエン酸、グルタミン酸、馬尿酸、ピクリン酸および/またはアスパラギン酸の塩が挙げられる。特定の塩基の生理的に許容された塩としては、アルカリ金属とアルカリ土類金属と NH_4 の塩を例示できる。

【0042】

本発明における「溶媒和する」とは、本発明による活性な化合物のいかなる形も含む意味であると理解される。このとき、化合物は、非共有結合を介して、他の分子（たいていは極性溶媒である）と結合している、特に、水和物およびメタノラートなどのアルコラートを例示できる。

【0043】

IASPによると、「異痛症」とは、「通常、痛みを引き起こさない刺激による痛み」と定義されている（IASP、慢性痛の分類、第2版（IASP出版（2002）、210））。異痛症の兆候は、おそらく、神経因性疼痛の兆候として関連しているが、機械的誘発性異痛が、神経性痛より広い領域で生じたからといって、神経性痛が異痛症の兆候と無関係であるとは必ずしもいうことはできない。

【0044】

機械誘発性異痛は、痛みが温度的刺激（例えば、熱）から来る熱的異痛に対して、機械的な刺激がもたらす痛み系のことをいう。

【0045】

IASPによると、「神経因性疼痛」は、「神経系の一次病巣か機能不全によって起こされるか、または引き起こされた痛み」（IASP、慢性痛の分類、第2版（IASP出版（2002）、210））と定義される。この定義の下で、この発明を含む目的が同義であるとして扱われるのが、IASPによって「周囲の、または、中央の神経系の一次病巣、機能不全または一時的な摂動によって起こされるか、または引き起こされた痛み」と定義される「神経性の痛み」である。

【0046】

IASPは「異痛症」と、「痛覚過敏症」および「痛覚過敏」との差異を、以下に記している（IASP、慢性痛の分類、第2版（IASP出版（2002）、212））。

【0047】

【表2】

異痛症	低い閾値	刺激と反応モードが異なる
痛覚過敏症	反応の増加	刺激と反応速度が同じ
痛覚過敏	閾値の上昇 反応の増加	刺激と反応速度が同じまたは異なる

【0048】

本発明の他の好ましい態様では、機械誘発性異痛は、中心性疼痛に由来している。

【0049】

本発明の他の好ましい態様では、機械誘発性異痛は、末梢性疼痛に由来している。

【0050】

本発明の他の好ましい態様では、機械誘発性異痛は、神経性痛に由来している。

【0051】

本発明の非常に好ましい態様では、シグマ受容体との結合に使用される化合物は、アン

10

20

30

40

50

タゴニストとしてシグマ受容体に作用している。

【0052】

本発明の非常に好ましい態様では、シグマ受容体との結合に使用される化合物は、逆アゴニストとしてシグマ受容体に作用している。

【0053】

本発明の非常に好ましい態様では、シグマ受容体との結合に使用される化合物は、部分アンタゴニストとしてシグマ受容体に作用している。

【0054】

本発明の別の可能な態様では、シグマ受容体との結合に使用された化合物は、アゴニストとしてシグマ受容体に作用している。

【0055】

本発明の他の態様では、シグマ受容体との結合に使用された化合物は、混合アゴニスト/アンタゴニスト、部分アゴニストまたは部分アンタゴニストとしてシグマ受容体に作用している。

【0056】

本発明の他の態様において、シグマ受容体、「シグマ受容体と結合し得る化合物」は、シグマ₁受容体である。本態様において、使用されている「シグマ受容体に結合し得る化合物」は、IC₅₀値 5000 nMであり、より好ましくは、1000 nMであり、さらに好ましくは、500 nMであると定義される。さらに好ましくは、IC₅₀値 250 nM、さらに好ましくは、IC₅₀値 100 nM、もっとも好ましいのは、IC₅₀値 50 nMである。さらに、本願で使用されている「シグマ受容体に結合し得る化合物」という文言は、特定のシグマ受容体に対して10 nM放射性リガンド（例えば、好ましくは（¹H-ペンタゾシン）を使用したときに、少なくとも50%の置換を有すると定義される。ここで、シグマ受容体は、亜類型であってもよい。

【0057】

本発明の他の好ましい態様では、上述で定義したように、シグマ受容体に結合する化合物は、IC₅₀値 1000 nMである。

【0058】

本発明の他の好ましい態様では、上述で定義したように、シグマ受容体に結合する化合物は、IC₅₀値 500 nMである。

【0059】

本発明の他の好ましい態様では、上述で定義したように、シグマ受容体に結合する化合物は、IC₅₀値 250 nMである。

【0060】

本発明の他の好ましい態様では、上述で定義したように、シグマ受容体に結合する化合物は、IC₅₀値 100 nMである。

【0061】

本発明の他の好ましい態様では、上述で定義したように、シグマ受容体に結合する化合物は、IC₅₀値 50 nMである。

【0062】

より好ましくは、「特異なシグマ受容体に対する化合物」は、IC₅₀値 100 nMであって、上述で定義したように、「シグマ受容体に付く化合物」である。

【0063】

本発明の非常に好ましい態様では、上述の定義によるシグマ受容体と結合し得る化合物は、シグマ₁受容体亜類型と結合しえる。

【0064】

本発明の可能な他の態様では、上述の定義によるシグマ受容体と結合し得る化合物は、シグマ₂受容体亜類型と結合しえる。

【0065】

人間の治療学では、投与量の管理は、投与経路にあまり依存することなく、シグマ化合

10

20

30

40

50

物が知られている治療学であるため、投与量の管理もまた公知である。

【0066】

人間や動物への日々の投与量は、それぞれの種が有する年齢、性別、体重などの基本的な性質および病気の度合いなど、他の要素によって異なりえる。人間への日々の投与量は、好ましくは、1~2000mg/日、より好ましくは、1~1500mg/日、さらに好ましくは、1~1000mg/日であり、これらの、数回に分けて投与されることが好ましい。

【0067】

本発明に従ういずれの薬剤は、少なくとも1つの補助物質的および/または、添加物のような有効成分を必要に応じて含むことができる。

10

【0068】

補助および/または添加物質は、保存剤、乳化剤および/または非経口用途のためのキャリアから具体的に選択することができる。これらの補助および/または添加物の選択およびそれらの量は、いかなる調剤が適用されているかによる。ここでは、特に、静脈注射、皮下、または筋肉への処方例に含まれるが、いずれの投与経路に対しても使用することができる。

【0069】

好ましい、薬剤の投与経路は、筋肉注射、静脈注射、皮下注射、舌下であり、傷当て、皮膚、経口摂取、注入可能浸透性のポンプ、コラーゲン移植、エアゾールまたは座薬を通したパッチを含む。

20

【0070】

また、この発明には、特に、機械誘発性異痛を受けている患者または人間を含む哺乳動物を対象とし、シグマ受容体に結合し得る化合物を使用することにより、処置する方法が含まれる。

【0071】

[実施例]

実施例1：フォンフレイ モデル

(モデルについて)

- ・カプサイシンを実験動物に注射することで、異痛症による激しい痛みを引き起こす。
- ・カプサイシンが引き起こす痛みおよび異痛症に含まれるメカニズムは、比較的知られている。(主に、末梢の痛覚の活性化および脊髄神経細胞の増感)

30

(仮説)

- ・カプサイシンが引き起こす異痛は、脊髄における刺激性のアミノ酸(EA)を含むいくつかの物質の解放によるものと仮説されている。シグマ試薬がEAの効果調節することで、カプサイシンが引き起こす異痛を和らげる。

【0072】

図1)は、フォンフレイフィラメントによる全ての試験のテストプロトコルを示す。図1)に従うと、慣化マウスは、まず、試験的化合物で処理される(もしくは、調節されない)その後、カプサイシン(1%DMSO)を、その手足において痛みを誘発させるように、手足に注射する。その後、注射された手足は、機械的刺激を受け、手足が引っ込めるまでに潜伏時間を測定した。

40

【0073】

実施例2：フォンフレイモデルにおけるNE 100の効果

NE 100は、シグマ受容体、特にシグマ 1(J Med Chem 1999、42(19):3965)と高い親和性を有するとして知られている化合物である。この薬理的なテストは、異痛のモデルである、実施例1で述べたフォンフレイモデルにおけるシグマ受容体抑制剤であるNE 100の効果を示す。

【0074】

図2a)に示すようにカプサイシンが引き起こす鎮痛作用は、NE 100の治療における投与量への依存性を有する

50

図 2 b) に示すように、NE 100での治療は、一般的な痛みではなく、特にイ通商または機械誘発性異痛に効果的である。このことは、フォンレイフィラメントの力、典型的な異痛症の範囲である 0.5 g と、明確に一般的な痛みの領域である 4 g とに依存して異なる効果を示したことからわかった。

【0075】

さらに、図 2 c) に示すように、NE 100での治療の効果は、NE 100の効果と対抗するシグマ受容体アゴニストとして知られている PRE 084のように、シグマ阻止因子活性と関連していることが示されている。

【0076】

実施例 3：フォンレイモデルにおけるシグマ受容体に対するアンチセンスODNの効果

公知であるシグマ 1 受容体に対するアンチセンスODN (King et al. (1997) Eur J Pharmacol 331: R5 R6 および Ueda et al. (2001) J. Pharmacol. Exp. Ther. 298, 703-710) を合成した。そして、図 3 a) に示すプロトコルに従って、連続した 4 日間の i. c. v. の後、ウォッシュアウト期間でフォンレイテストを実施例 1 に従って行った。

【0077】

図 3 b) からわかるように、両方のアンチセンスODNは、共に処置後いずれの影響もたないミスマッチに対して、強い影響をしめした。有効性および投与量の依存は、図 3 c) に示される。ミスマッチは、如何なる顕著な効果も示さなかった。さらに、図 3 d) に示されるように、2つの公知のアンチセンスODNでの処理は、特に、異痛症または機械誘発性異痛に対して効果的であり、一般的な痛みには効果はなかった。このことは、フォンレイフィラメントの力、典型的な異痛症の範囲である 0.5 g と、明確に一般的な痛みの領域である 4 g とに依存して異なる効果を示したことからわかった。

【0078】

実施例 4：ノックアウトマウスのフォンレイモデルの効果

シグマ受容体が欠如したノックアウトマウスを国際公開公報 WO 2004/52092 号に従って準備し、野生型マウスと対比して実験を行った。フォンレイモデルにおいて、図 4 に示すように、シグマ 1 受容体を有していないノックアウトマウスはもはや異痛に対して敏感ではなかった。このことは、異痛症におけるシグマ受容体の役割の真実をはっきりと示し、異痛症において、シグマ受容体と結合しえる全ての化合物の役割を明確にしている。

【0079】

実施例 5：フォンレイモデル（機械誘発性異痛）における、坐骨神経を損傷したマウスの BD 1063 の効果

（外科処置）

部分的な坐骨神経ライゲーションモデルを、神経性疼痛 (Malmberg および Basbaum, Pain 76: 215-222, 1998) を誘引するために使用した。このモデルは、中間から高いレベルの坐骨神経損傷から成る。簡潔には、マウスは、ハロセン（誘導：3%；外科：1%）によって麻酔をかけられ、そして、右足の大腿中央部のレベルの一般的な坐骨神経を露出した。対照動物（偽手術されたマウス）では、坐骨神経がライゲートされなかったこと（コントロール）以外は、同じ解剖が右の足に施された。そのときに、測定された痛みの感度を上述のように、フォンレイフィラメント刺激へのマウスの足退出応答を測定することによって定量化した。0日目に動物は手術を受け、手術の 11 日後に、BD 1063 を一方のグループの皮下に注入した。機械的な刺激への応答は、フォンレイモデルにより測定された。他方の被処理にグループ（手術前）は、基準を決定するために測定された。

[図面]

図 1 は、実施例 1 に関し、フォンレイフィラメントによる全試験のプロトコルを示す。

10

20

30

40

50

【0080】

図2(a)~図2(c)は、実施例2に関し、異痛症、特に機械誘発性異痛における、特異なシグマ受容体抑制因子であるNE 100 ($IC_{50} = 1.3 \text{ nM}$; *J Med Chem* 1999, 42(19):3965)の効果を示す。

【0081】

図2(a)は、カプサイシンが誘発する異痛症を鎮痛時のNE 100による処置の投薬(服用)に対する依存性を示す。

【0082】

図2(b)は、NE-100による処置が、一般的な痛みではなく、特に、機械誘発性異痛に対して特有の効果があることを示す。このことは、フォン フレイフィラメントの力、具体的には、異痛の範囲として典型的である0.5gおよび明確に一般的な痛みの範囲である4g、に依存して異なる効果を示していることからわかる。A:溶媒、B:NE 100 [64 mg / Kg]。

10

【0083】

図2(c)は、PRE 084がシグマ受容体アゴニストとして知られているように、NE 100の処理の効果が確かにそのシグマ抑制因子活性と相関があることを証明する。

【0084】

図3(a)からd)は、実施例3に関し、シグマ(1)受容体に対するアンチセンスODNの効果を示す。

【0085】

図3(a)は、フォンフレイフィラメントによるODN実験のテストプロトコルを示す。

20

【0086】

図3(b)は、アンチセンスODNによる治療効果における、ウォッシュアウト時間の影響を示す。アンチセンスODNとして、KING et al. (1997) *Eur J Pharmacol* 331:R5 R6およびUeda et al. (2001) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 298, 703-710による2つの公知のアンチセンスODNを使用し、フォンフレイにおいて、高く顕著な効果があったことを証明している。7日後は、アンチセンスODNから想到されるように効果は消滅していた。ミスマッチはいかなる顕著な効果も有していなかった。A:生理食塩水2 μ l/マウス、B:ODNKING 10 μ g/マウス、C:ODNUEDA 10 μ g/マウス、D:ミスマッチUEDA 10 μ g/マウス。

30

【0087】

図3(c)は、2つの公知のアンチセンスODN (King et al. (1997) *Eur J Pharmacol* 331:R5 R6 および Ueda et al (2001) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 298, 703-710による)に対するフォンフレイフィラメントによる試験での有効性および投与依存性を示す。ミスマッチは、いかなる重大な効果も有していなかった。A:ODN UEDA、B:ミスマッチUEDA、C:ODNKING、D:ミスマッチKING。

【0088】

図3(d)は、2つの知られているアンチセンスODNによる治療が、一般的な痛みではなく、特に機械誘発性異痛に対して効果的であることを明確に示している。このことは、フォンフレイフィラメントの力、具体的には、異痛の範囲として典型的である0.5gおよび明確に一般的な痛みの範囲である4g、に依存して異なる効果を示していることからわかる。A:生理食塩水2 μ l/マウス、B:ODNKING 10 μ g/マウス、C:ミスマッチKING 10 μ g/マウス、D:ODNUEDA 10 μ g/マウス、E:ミスマッチUEDA 10 μ g/マウス。

40

【0089】

図4)は、実施例4に関し、ノックアウトマウスがシグマ(1)受容体を有していないノックアウトマウス(「突然変異体」と称する。)が、カプサイシンが影響を与える如何なる異痛症にも敏感ではなく、野生型と比較して投薬とは関係ないことを示している。こ

50

のことは、異痛症におけるシグマ受容体の役割の実体を示し、異痛症におけるシグマ受容体に結合する化合物の全ての役割を明確に示している。A：野生型マウス、B：ノックアウトマウス。

【0090】

図5)は、実施例5に関し、坐骨神経を損傷させられたマウスにおけるフォンフレイモデル(機械誘発性異痛)での、公知のアンタゴニスト、BD 1063(IC₅₀ = 30 nMシグマ₁ / 800 nMシグマ₂)の効果を示す。A：基準：0日目外科手術前；B：11日目における坐骨神経損傷による異痛効果；C：11日 = BD 1063(60 mg/kg)の皮下投与。固有のシグマ受容体アンタゴニストであるBD 1063が、坐骨神経損傷を負わされたマウスにおいて機械誘発性異痛を中和していることがわかる。また、機械誘発性異痛は、シグマ₁受容体に関連していることが明確に示された。異型接合型のマウスは、単に機械誘発性異痛に対する応答が半分であった。ノックアウトマウスは、機械誘発性異痛を示さなかった。

10

【0091】

図6)は、実施例5に関し、偽手術のマウスにおけるフォンフレイモデル(機械誘発性異痛)での、知られているアンタゴニストBD 1063の効果を示す。A：0日目 = 基準；(坐骨神経外科処置前)；B：坐骨神経損傷手術の影響；C：11日目であり、BD 1063(60 mg/kg)を投与した段階である。この対照実験は、図5でのシグマ特異性を明確にした。

20

【図面の簡単な説明】

【0092】

【図1】図1は、実施例1に関し、フォンフレイフィラメントによる全試験のプロトコルを示す。

【図2a】実施例2に関し、異痛症、特に機械誘発性異痛における特有なシグマ受容体抑制因子であるNE-100(IC₅₀ = 1.3 nM；J Med Chem 1999, 42(19)：3965)の効果を示す。

【図2b】実施例2に関し、異痛症、特に機械誘発性異痛における特有なシグマ受容体抑制因子であるNE-100(IC₅₀ = 1.3 nM；J Med Chem 1999, 42(19)：3965)の効果を示す。

【図2c】実施例2に関し、異痛症、特に機械誘発性異痛における特有なシグマ受容体抑制因子であるNE-100(IC₅₀ = 1.3 nM；J Med Chem 1999, 42(19)：3965)の効果を示す。

30

【図3a】実施例3に関し、シグマ(1)受容体に対するアンチセンスODNの効果を示す。

【図3b】実施例3に関し、シグマ(1)受容体に対するアンチセンスODNの効果を示す。

【図3c】実施例3に関し、シグマ(1)受容体に対するアンチセンスODNの効果を示す。

【図3d】実施例3に関し、シグマ(1)受容体に対するアンチセンスODNの効果を示す。

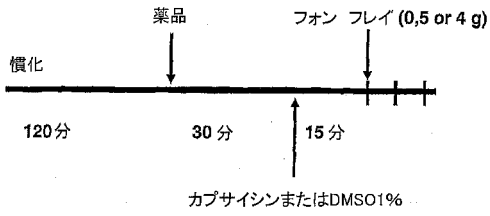
40

【図4】図4は、実施例4に関する。

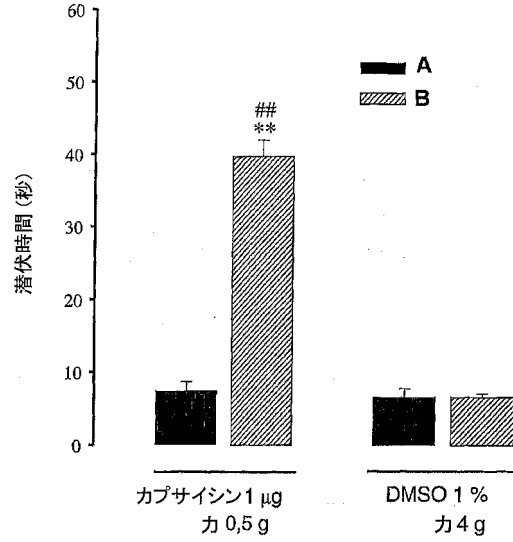
【図5】図5は、実施例5に関し、坐骨神経を損傷させられたマウスにおけるフォンフレイモデル(機械誘発性異痛)での、公知のアンタゴニスト、BD 1063(IC₅₀ = 30 nMシグマ₁ / 800 nMシグマ₂)の効果を示す。

【図6】図6は、実施例5に関し、偽手術のマウスにおけるフォンフレイモデル(機械誘発性異痛)での、公知のアンタゴニストBD 1063の効果を示す。

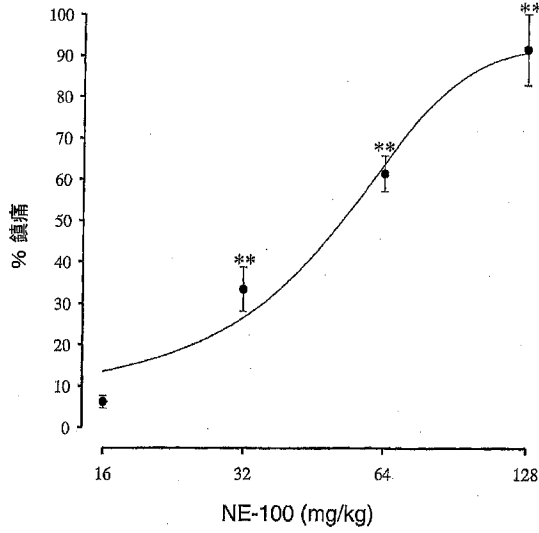
【 図 1 】



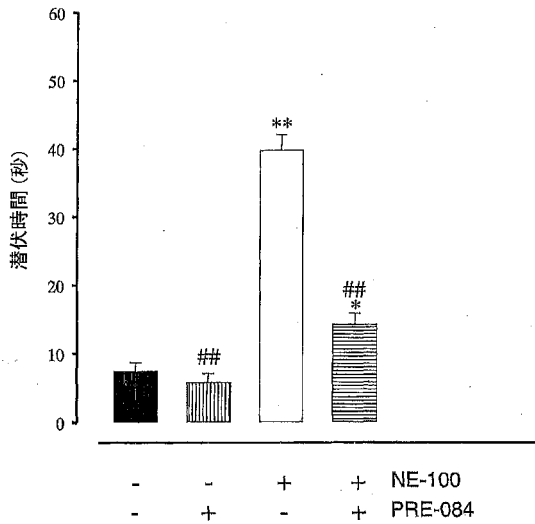
【 図 2 b 】



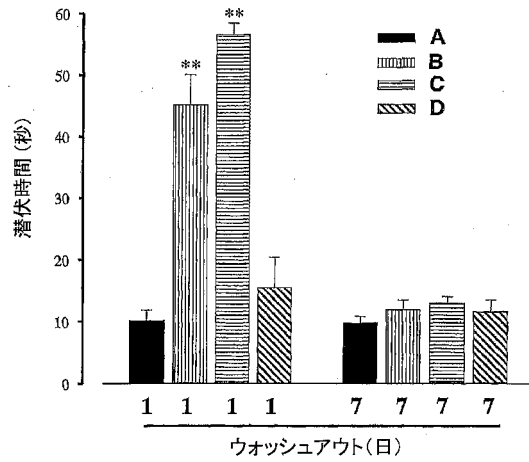
【 図 2 a 】



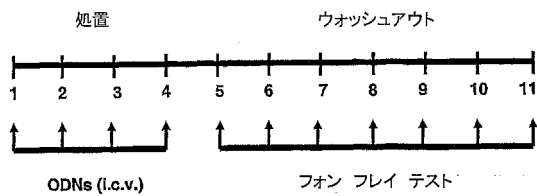
【 図 2 c 】



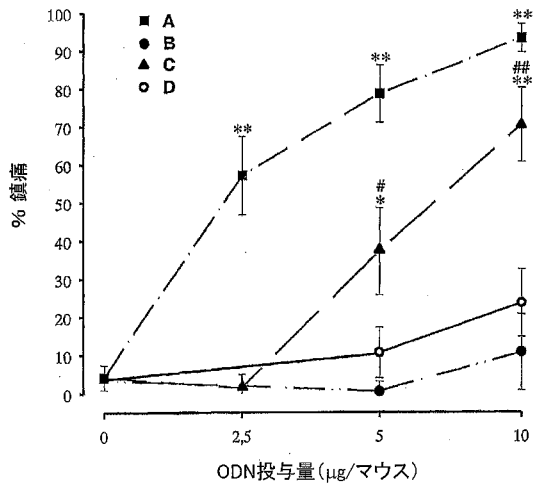
【 図 3 b 】



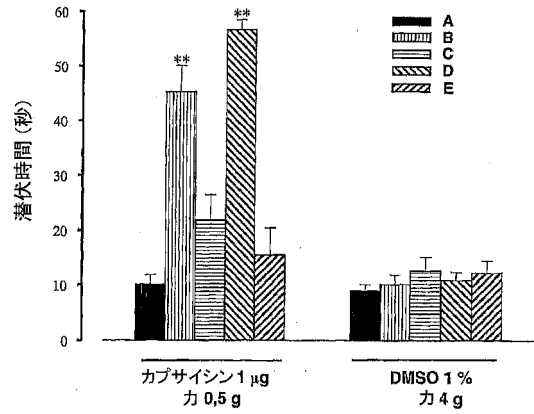
【 図 3 a 】



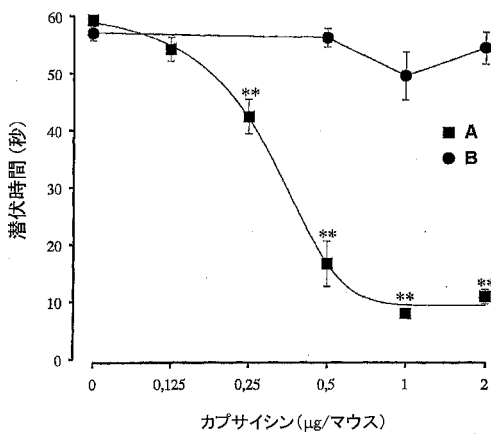
【 図 3 c 】



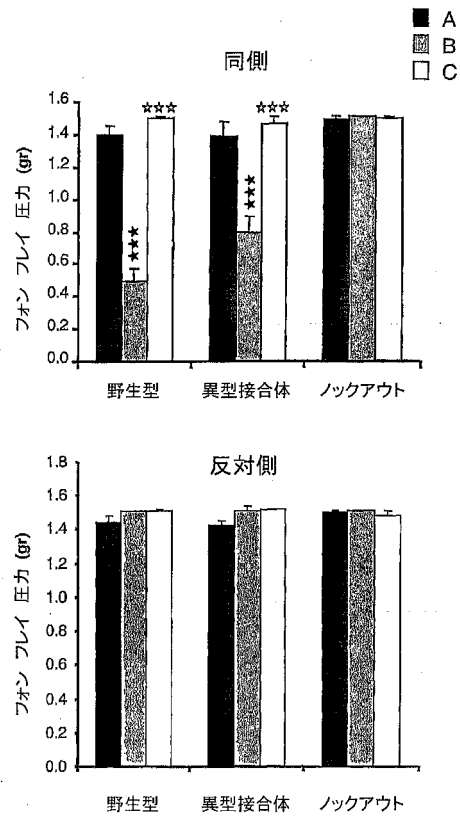
【 図 3 d 】



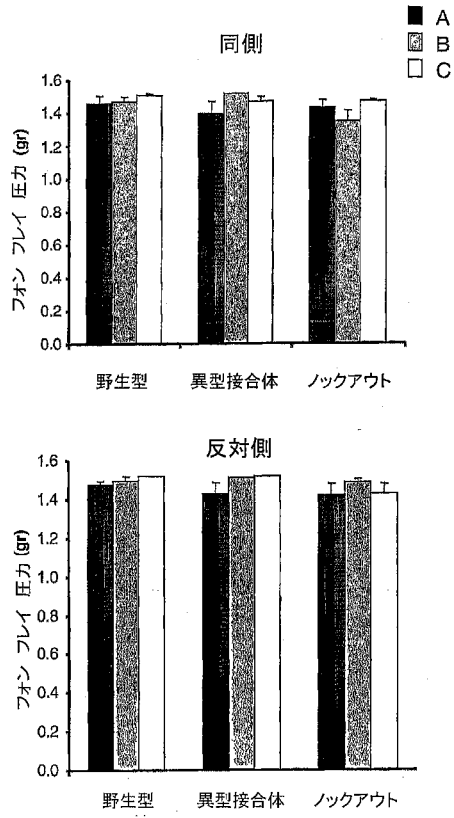
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inte Application No PCT/EP2005/008080
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/13 A61P29/00 A61P25/00 A61K31/7125		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 596 756 B1 (GOLDSTEIN DAVID JOEL ET AL) 22 July 2003 (2003-07-22) column 10, lines 19-57	1-13
X	EP 1 244 498 B (WARNER-LAMBERT COMPANY) 6 August 2003 (2003-08-06) page 2, lines 13-15	1-13
X	SJOGREN, P. ET AL.: "Disappearance of morphine-induced hyperalgesia after discontinuing or substituting morphine with other opioid agonists" PAIN, vol. 59, 1994, pages 313-316, XP002356374 paragraph 'CASEREPORT3!; table 1	1-13
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date		"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
29 November 2005	16/12/2005	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Venturini, F	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte	Application No
	PCT/EP2005/008080

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STEWART, L.S.A. & MARTIN, W.J.: "Influence of positive analgesics on development of neuropathic pain in rats" COMPARATIVE MEDICINE, vol. 53, no. 1, February 2003 (2003-02), pages 29-36, XP009057765 paragraph 'RESULTS!'; figures 1-4	1-13
A	US 2003/171347 A1 (MATSUMOTO RAE R) 11 September 2003 (2003-09-11) the whole document	14-19
A	WO 03/078437 A (THE UNIVERSITY OF QUEENSLAND; SMITH, MAREE, THERESE; BROWN, LINDSAY; H) 25 September 2003 (2003-09-25) claims	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte	Application No
	PCT/EP2005/008080

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6596756	B1	22-07-2003	NONE	
EP 1244498	B	06-08-2003	EP 1244498 A2 SI 1244498 T1	02-10-2002 29-02-2004
US 2003171347	A1	11-09-2003	NONE	
WO 03078437	A	25-09-2003	AU 2003209850 A1 CA 2479098 A1 EP 1495026 A1 JP 2005524676 T	29-09-2003 25-09-2003 12-01-2005 18-08-2005

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1	
C 0 7 D 295/06	(2006.01)	C 0 7 D 295/06	A	

(31)優先権主張番号 10/902,272
 (32)優先日 平成16年7月30日(2004.7.30)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 04020376.2
 (32)優先日 平成16年8月27日(2004.8.27)
 (33)優先権主張国 欧州特許庁(EP)

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC42 BC43 BC50 CB07 DA38 EA17 EA18 GA13
 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA08 ZA21 ZC42
 4C206 AA01 AA02 FA08 FA11 KA01 MA01 MA04 MA14 NA14 ZA08
 ZA21 ZC42