

ÖZET**SİGMA LİGANDLARIN KEMİK KANSERİ AĞRISINDA KULLANIMI**

Buluş, kemik kanseri ile bağlantılı ağrıyı önlemek ve/veya tedavi etmek için bir sigma ligandın, özellikle formül (I)'e sahip bir sigma ligandın kullanımı ile ilgilidir.

İSTEMLER

1. Kemik kanseri ağrısının önlenmesi ve/veya tedavisinde kullanıma yönelik bir sigma ligand olup, burada sigma ligand 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloksi]etil} morfolin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatıdır.
5
2. İstem 1'e göre kullanıma yönelik sigma ligand olup, burada ağrı kemik kanseri sonucunda gelişen akut ve/veya kronik ağrı, tercihen nöropatik ağrı, nöralji, allodini, kozalji, hiperaljezi, hiperestezi, hiperpati, nevrit veya cerrahi işleme bağlı nöropati arasından seçilir.
- 10 3. İstem 1 veya 2'ye göre kullanıma yönelik sigma ligand olup, burada sigma ligand 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloksi]etil} morfolin hidroklorürdür.
4. Kemik kanseri ile bağlantılı ağrının önlenmesi ve/veya tedavisinde kullanıma yönelik olarak, eş zamanlı, ayrı veya art arda uygulama için İstem 1 ile 3'ten herhangi birinde tanımlandığı gibi en az bir sigma ligand ile en az bir opioid veya opiat bileşiğinin bir kombinasyonu.
15
5. İstem 4'e göre kullanıma yönelik bir kombinasyon olup, burada opioid morfindir.

TARİFNAME

SİGMA LİGANDLARIN KEMİK KANSERİ AĞRISINDA KULLANIMI

BULUŞUN ALANI

Mevcut buluş, kemik kanseri ile bağlantılı ağrı terapisi ve/veya profilaksisinde kullanıma
5 yönelik sigma reseptör ligandları, daha özel olarak bazı indazol türevleri ve bunları
içeren farmasötik bileşimler ile ilgilidir.

ARKA PLAN

Opioidler, kanser ağrısı tedavisine yönelik yaygın olarak kullanılmaktadır (N.I. Cherny
Eur J Cancer Supplement 2005, 3, 61-75; J. Menten Eur J Cancer Supplement 2005, 3,
10 77-86).

Kemik kanseri ağrısı, metastatik kanserin yıkıcı bir göstergesidir. Ne yazık ki, mevcut
terapipler etkisiz olabilmekte ve etkili olduklarında da hastanın hayatta kalma süresi,
tipik olarak ağrının rahatlatma süresini aşmaktadır. Yeni, mekanik bazlı terapipler son
derece gereklidir.

15 Kemiğe metastaz yapan habis tümörü olan hastalar, sıklıkla zayıf yaşam kalitesi ile
karşılaşır. Metastatik hastalığın sekelleri olarak iskelet komplikasyonları, ileri göğüs ve
prostat karsinomu olan hastaların ~%70'inde kendini gösterir. İskelet metastazları,
göğüs veya prostat karsinomundan hayatını kaybeden hastaların >%90'ında keşfedilir.
Kemik kanseri ağrısı, kanserli hastaların sunduğu en yaygın semptomlardan biridir.
20 Metastatik göğüs ve prostat karsinomları, kanser kaynaklı kemik ağrısının prevalansına
temel katkı sağlayanlardır. Bu nedenle kemik kanseri kaynaklı ağrı ayrıca, göğüs,
prostat ve akciğer kanserleri dahil olmak üzere en yaygın tümörlerin kemiğe metastaz
yapmaya dikkate değer eğilim olması nedeniyle ileri kanseri olan insan hastalardaki en
yaygın ağrıyı temsil eder.

25 Özellikle kemik metastazı olanlar olmak üzere hastalığın ileri evrelerinde olan insan
kanseri hastaları, ciddi ağrı yaşadıklarını rapor etmektedir ve ağrı şiddetinin, kemik
yıkımı derecesi ile bağlantılı olduğu görülmektedir.

İskelet tutulumu olan kanser hastaları sıklıkla kırıklar, hiperkalsemi, omurilik sıkışması ve ciddi ağrıdan şikayet etmekte olup, bunların tamamı bahsedildiği üzere artan morbidite ve azalan yaşam kalitesine katkı sağlamaktadır.

İskelet metastazlarından kaynaklanan ağrı genel olarak hastalığın gelişimi ile boyut olarak büyür ve yaygın olarak iki kategoriye ayrılır: süregelen ağrı ve ani veya aktivite ağrısı.

Genel olarak kemik kanserinin ilk semptomu olan süregelen ağrı, zamanla şiddeti artan bir sönük, sabit, zonklama ağrısı olarak başlar ve iskeletin dahil olan kısımlarının kullanımı ile şiddetlenir.

Artan kemik yıkımı ve zaman ile birlikte, ağrı şiddetlenir ve akabinde aralıklı aşırı ağrı epizodları, kendiliğinden veya daha yaygın olarak etkilenen uzvun ağırlık kaldırması veya hareketinin ardından meydana gelebilir. Bu ağrı, "ani ağrı veya aktivite ağrısı" olarak ifade edilir.

Bu iki ağrı türü içinden ani ağrıyı kontrol etmek daha zordur, çünkü örneğin bu ağrıyı kontrol etmek için gereken opioid dozu, sıklıkla süregelen ağrıyı kontrol etmek için gerekenden daha yüksektir ve bu nedenle, daha sonra yorumlanacağı üzere buna, önemli istenmeyen yan etkiler eşlik etmektedir

Mekanik allodini, normalde tehlikeli olarak algılanmayan mekanik uyarıcıların ağrılı olarak algılanmasıdır. Bu kemik kanseri ağrısı ile birlikte hareket ile uyarılmış ağrının bu akut formu, orta derecede uzuv kullanımı, öksürme veya yatakta dönme ile oluşabilir ve bunun, klasik terapötiklere yanıt verebilirliği azalmıştır.

Ağrı şiddeti, kanser hastaları arasında değişiklik gösterir ve hastanın ağrı duyarlılığı, kanser türü ve tümör konumuna bağlıdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından sağlanan kanser tedavi kılavuzları, onkoloji ve ağrı tedavi kliniklerinde kullanılmaktadır. İnsan kanser hastalarının tedavisi, opioidler, steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler), kortikosteroidler, lokal anestetikler, antidepresanlar ve antikonvülsanlar, tek başına veya kombinasyon halinde kullanılabilir.

Anti-inflamatuvar ajanlara, kemoterapiye, radyoterapiye, ameliyata ve/veya bisfosfonatlara yanıt vermeyen kronik ağrı ile, tipik olarak güçlü ağrı ilaçları ile

mücadele edilir. İleri kemik kanseri ağrısının opioid yönetimi yaygındır ve ağrının rahatlatılması için etkilidir. Ne yazık ki, kemik ağrısını hafifletmek için gereken opioid dozları (120 mg/kg gün), konfüzyon, solunum depresyonu, somnolans ve konstipasyon gibi istenmeyen yan etkiler oluşturabilir. Bu yan etkiler, genel yaşam kalitesini ciddi bir şekilde düşürebilir. Hekimlerini görmelerinden itibaren 4 hafta içerisinde, opioid tedavisi alan son dönem hastaların %73'ü, ağrının orta ila şiddetli olduğunu rapor etmektedir ve şiddetli ağrısı olan hastaların %40'ı, opioid tedavisinde bir artış talep etmiştir.

Ağrıyı kontrol etmek için gereken yüksek opioid dozları, gelişen bir opioid toleransını veya ağrı şiddetinde bir artışı beraberinde getirebilir. Her iki mekanizma da, muhtemelen bu ağrı için gereken morfin artan dozunu kapsamamasına rağmen, palyatif terapilerin kullanımı ile opioid gereksinimlerini önemli biçimde düşürebilme yeteneği, yüksek opioid dozlarının en azından kısmen kemik kanseri ağrısı durumu ile bağlantılı şiddetin bir yansıması olduğunu ileri sürmektedir.

Opioidlerin direkt olarak ağrı kaynağını hedeflememesi, bunun yerine merkezi sinir sistemi yoluyla sistematik olarak etki etmesinden dolayı, organ sistemlerine yönelik negatif reperküsyonlar, zayıf yaşam kalitesine önemli bir şekilde katkı sağlar (Clin. Cancer Res., 2006, 12(20 Suppl., 6231s-6235s; Compar. Med., 2008, 58(3), 220-233; J. Pain and Symp. Manag., 2005, 29(55), S32-S46).

Kanser ağrısının hayvan modelleri, aşağıdaki beş kategoriye ayrılabilir: kemik kanseri ağrı modelleri, kemik kanseri olmayan ağrı modelleri, kanser invazyonu ağrı modelleri, kanser kemoterapötik kaynaklı periferik nöropati modelleri ve eş zamanlı meydana gelen kanser ağrısı modelleri. Spesifik olarak kemik kanseri ağrısı, diğerlerinin yanı sıra bir sıçan göğüs kanseri modeli (MRMT-1), murin fibrosarkomu (2472), murin göğüs karsinomları (4T1), hepatoselüler karsinomlar (HCa-1) ve murin melanomu (B16) kullanılarak çalışılmıştır.

Bu modellerin kullanılması, ağrı ile ilişkili davranışlar ile bağlantılı birçok özellik ortaya koymuştur ve kanser ağrısının altında yatan nörokimyasal ve nörofizyolojik mekanizmalara yönelik anlayış sağlamıştır. Bu hayvan modellerinde gözlenen özelliklerden birçoğu, kemik yıkımı, primer aferent nöron sensitizasyonu ve omurilikte merkezi sensitizasyonun yeniden düzenlenmesi ve gelişimi dahil olmak üzere tümör ağrısı yaşayan insan kanser hastaları tarafından paylaşılır.

Daha önce bahsedildiği üzere ileri kemik kanseri ağrısı ile mücadelede temel sorun, opioidlerin süregelen ağrıyı kontrol edebilmesine rağmen, aynı dozların hareket ile uyarılan ani ağrıyı bloke etmede sıklıkla yetersiz olmasıdır.

5 Sigma-1 reseptör antagonistlerinin, ağrı tedavisinde (J.L. Díaz et al. Cent Nerv Syst Agents Med Chem 2009, 9, 172-183; T. Maurice et al. Pharmacol Ther 2009, 124, 195-206), post-operatif ağrı tedavisinde (S.A. Bura et al. Eur J Pain Supplements 2010, 4, 49) ve kemoterapötik ajan paklitaksel tarafından indüklenen nöropatik ağrı tedavisinde (F.R. Nieto et al. Eur J Pain Supplements 2010, 4, 56) faydalı olduğu rapor edilmiştir.

10 WO 2006/021462 A1, US 2010/190781 A1, WO 2009/130331 A1 ve WO 2007/098953 A1, sigma reseptör inhibitörleri olarak pirazol türevlerini ve bunların ağrı tedavisinde kullanımını açıklamaktadır.

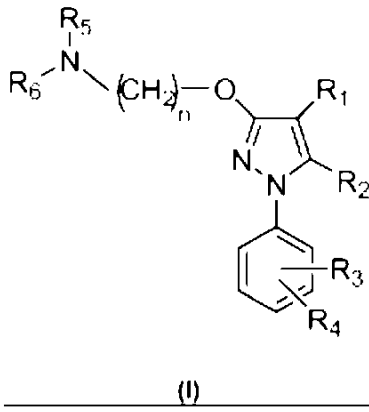
15 WO 2009/130310 A1, opioidlerin ve opiatların analjezik etkisini arttıran ve bunlar tarafından indüklenen bağımlılığı hafifleten sigma ligandları olarak 1-aril-3-aminoalkoksi pirazollerin kullanımını açıklamaktadır. Söz konusu sigma ligandları ve opioidler veya opiatların kombinasyonları da EP 2 353 591 A1'de (Madde 54(3) EPC belgesi) post-operatif ağrının tedavi edilmesine yönelik olarak açıklanmıştır.

20 Teknikte yer alan verinin, kemik kanseri ağrısının bir inflamatuvar ve bir nöropatik bileşene sahip olabileceğini ileri sürdüğünden dolayı ve yakın zamanda potansiyel yeni terapileri inceleyen deneysel modellerde önemli ilerleme kaydedilmiş olmasına rağmen, açık bir şekilde kemik kanseri ağrısına yönelik inflamatuvar ve nöropatik bileşene karşı daha büyük etkinliğe sahip daha etkili tedaviler, ağrı yönetiminin amacının yalnızca ağrıyı azaltmak değil, aynı zamanda hastanın fizyolojik ve psikolojik iyi halini sürdürmek olmasından ötürü gereklidir.

BULUŞUN KISA AÇIKLAMASI

Mevcut buluş, kemik kanseri ağrısının terapisinde adjuvan olarak bir sigma ligandın kullanımı ile ilgili olup, burada sigma ligand, 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloksi]etil} morfolin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatıdır. Bu buluşun faydası, sigma ligandın spesifik olarak, tercihen bir (nötr) antagonist, bir ters agonist veya bir kısmi antagonist formunda bir sigma-1 reseptör antagonisti olması durumunda daha açıktır.

Burada, kemik kanseri ile bağlantılı ağrının önlenmesi ve/veya tedavisinde kullanıma yönelik bir sigma ligand veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, izomeri, ön ilacı veya solvatı açıklanmakta olup, burada söz konusu sigma ligand aşağıdaki genel formüle (I) sahiptir:



burada

R₁, hidrojen, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş alkil, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş sikloalkil, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş alkenil, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş aril, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş arilalkil, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş aromatik olmayan heterosiklil, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş aromatik heterosiklil, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş heterosiklilalkil, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ ve halojenden oluşan gruptan seçilir;

R₂, hidrojen, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş alkil, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş sikloalkil, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş

alkenil, sübstütüe edilmiş veya sübstütüe edilmemiş aril, sübstütüe edilmiş veya sübstütüe edilmemiş arilalkil, sübstütüe edilmiş veya sübstütüe edilmemiş aromatik veya aromatik olmayan heterosiklil, sübstütüe edilmiş veya sübstütüe edilmemiş heterosiklilalkil, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{-R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ ve halojenden oluşan gruptan seçilir;

R₃ ve **R₄**, hidrojen, sübstütüe edilmiş veya sübstütüe edilmemiş alkil, sübstütüe edilmiş veya sübstütüe edilmemiş sikloalkil, sübstütüe edilmiş veya sübstütüe edilmemiş alkenil, sübstütüe edilmiş veya sübstütüe edilmemiş aril, sübstütüe edilmiş veya sübstütüe edilmemiş arilalkil, sübstütüe edilmiş veya sübstütüe edilmemiş aromatik veya aromatik olmayan heterosiklil, sübstütüe edilmiş veya sübstütüe edilmemiş heterosiklilalkil, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{-R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ ve halojenden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilir veya birlikte isteğe bağlı olarak sübstütüe edilmiş bir kaynaşık halka sistemi oluşturur;

R₅ ve **R₆**, hidrojen, sübstütüe edilmiş veya sübstütüe edilmemiş alkil, sübstütüe edilmiş veya sübstütüe edilmemiş sikloalkil, sübstütüe edilmiş veya sübstütüe edilmemiş alkenil, sübstütüe edilmiş veya sübstütüe edilmemiş aril, sübstütüe edilmiş veya sübstütüe edilmemiş arilalkil, sübstütüe edilmiş veya sübstütüe edilmemiş aromatik veya aromatik olmayan heterosiklil, sübstütüe edilmiş veya sübstütüe edilmemiş heterosiklilalkil, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{-R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ ve halojenden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilir veya birlikte, bağlı oldukları azot atomu ile beraber sübstütüe edilmiş veya sübstütüe edilmemiş bir aromatik veya aromatik olmayan heterosiklil grubunu oluşturur;

n, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ve 8 arasından seçilir;

t, 1,2 veya 3'tür;

R₈ ve **R₉**'un her biri hidrojen, sübstütüe edilmiş veya sübstütüe edilmemiş alkil, sübstütüe edilmiş veya sübstütüe edilmemiş sikloalkil, sübstütüe edilmiş veya sübstütüe edilmemiş alkenil, sübstütüe edilmiş veya sübstütüe edilmemiş aril,

sübstitüe edilmiş veya sübstitüe edilmemiş aromatik veya aromatik olmayan heterosiklil, sübstitüe edilmiş veya sübstitüe edilmemiş alkoksi, sübstitüe edilmiş veya sübstitüe edilmemiş ariloksi ve halojenden bağımsız olarak seçilir.

5 Ayrıca, kemik kanseri ile bağlantılı ağrının önlenmesi ve/veya tedavisine yönelik bir ilacın üretilmesi için yukarıda tanımlandığı gibi sigma ligandın kullanımı açıklanmaktadır.

Ayrıca, bir kemik kanseri ile bağlantılı ağrıdan şikayet eden veya kemik kanserinin sonucu olarak ağrıdan şikayet etmesi muhtemel olan bir hastanın tedavisine ilişkin bir yöntemde kullanıma yönelik bir sigma ligand açıklanmakta olup, yöntem bu tür bir tedaviye ve/veya profilaksiye ihtiyacı olan hastaya yukarıda tanımlandığı gibi bir sigma
10 ligandın terapötik olarak etkili bir miktarının uygulanmasını içermektedir.

Mevcut buluşun bir yönü, kemik kanseri ile bağlantılı ağrının önlenmesi ve/veya tedavisinde kullanıma yönelik bir sigma ligand ile ilgili olup, burada sigma ligand, 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloksi]etil} morfolin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatıdır.

15 Buluşun bir diğer açısı, bir kemik kanseri ile bağlantılı ağrının önlenmesi ve/veya tedavisinde kullanıma yönelik olarak, eş zamanlı, ayrı veya art arda uygulama için yukarıda tanımlandığı gibi en az bir sigma ligand ve en az bir opioid veya opiat bileşiğinin bir kombinasyonu ile ilgili olup, burada sigma ligand, 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1 H-pirazol-3-iloksi]etil} morfolin veya bunun farmasötik olarak kabul
20 edilebilir bir tuzu veya solvatıdır.

Bu yönler ve bunların tercih edilen uygulamaları da ek olarak istemlerde tanımlanmaktadır.

ŞEKİLLERİN KISA AÇIKLAMASI

Şekil 1: Von Frey testi. İkinci evreye yönelik morfinin optimal doz seviyesinin belirlenmesi (Evre 2).

5 **Şekil 2:** Von Frey testi. Evre 2'deki morfinin (1.25 mg/kg) ve örnek 1'in (40 mg/kg) sinerjik etkisi.

Şekil 3: Von Frey testi. Evre 2'deki morfinin (1.25 mg/kg) ve örnek 1'in (80 mg/kg) sinerjik etkisi.

BULUŞUN AYRINTILI AÇIKLAMASI

10 Mevcut tarifname bağlamında aşağıdaki terimler, aşağıda detaylandırılan anlamlara sahiptir.

"Alkil", 1 ila 12 karbon atomundan oluşan, doymamışlık içermeyen ve tek bir bağla molekülün geri kalan kısmına bağlı olan düz veya dallanmış hidrokarbon zincir radikalini ifade eder, örn. metil, etil, n-propil, i-propil, n-bütil, t-bütil, n-pentil vb. Alkil radikalleri isteğe bağlı olarak aril, halo, hidroksi, alkoksi, karboksi, siyano, karbonil, asil, 15 alkoksikarbonil, amino, nitro, merkapt, alkiltiyo vb. gibi bir veya daha fazla sübstitüent ile sübstitüe edilebilir. Tercih edilen alkil radikallerinin 1 ila 6 karbon atomu vardır. Arille sübstitüe edildiği takdirde, benzil veya fenetil gibi bir "Arilalkil" radikaline karşılık gelmektedir. Heterosiklille sübstitüe edildiği takdirde, bir "Heterosiklilalkil" radikaline karşılık gelmektedir. "Alkenil" molekülün geri kalanına tek bir bağla bağlanan, en az bir 20 doymamışlık içeren, 2-12 karbon atomundan oluşan bir düz veya dallanmış hidrokarbon zinciri radikaline atıfta bulunmaktadır. Alkenil radikalleri isteğe bağlı olarak aril, halo, hidroksi, alkoksi, karboksi, siyano, karbonil, asil, alkoksikarbonil, amino, nitro, merkapt, alkiltiyo vb. gibi bir veya daha fazla sübstitüent ile sübstitüe edilebilir. Tercih edilen alkenil radikallerinin 2-6 arası karbon atomu vardır.

25 "Sikloalkil", doymuş veya kısmen doymuş olan ve sikloheksil veya adamantil gibi sadece karbon ve hidrojen atomlarından oluşan kararlı, 3 ila 10 üyeli monosiklik veya bisiklik radikali ifade eder. Açıklamada aksi açıkça belirtilmediği sürece "sikloalkil" terimi, alkil, halo, hidroksi, amino, siyano, nitro, alkoksi, karboksi, alkoksikarbonil gibi bir veya

birden fazla sübstitüentle opsiyonel olarak sübstitüe edilen sikloalkil radikallerini kapsamaktadır.

- “Aril” ayrı ve/veya kaynaşık aril gruplarını içeren birden fazla halka radikalini içeren tek veya birden fazla aromatik halka radikaline atıfta bulunmaktadır. Tipik aril grupları, 1-3
- 5 ayrı veya kaynaşık halka ve fenil, naftil, indenil, fenantiril veya antirasil radikal gibi 6 ila yaklaşık 18 arası karbon halkası atomu içermektedirler. Aril radikali, hidroksi, merkpto, halo, alkil, fenil, alkoksi, haloalkil, nitro, siyano, dialkilamino, aminoalkil, asil ve alkoksikarbonil gibi bir veya birden fazla sübstitüentle opsiyonel olarak sübstitüe edilebilmektedir.
- 10 “Heterosiklil” karbon atomlarından ve azotu, oksijeni ve kükürdü içeren gruptan seçilen bir ila beş arası heteroatomdan oluşan bir kararlı 3-15 elemanlı halka radikaline, tercihen bir veya birden fazla heteroatomu olan 4-8 elemanlı bir halkaya, daha çok tercihen bir veya birden fazla heteroatomu olan 5 veya 6 elemanlı bir halkaya atıfta bulunmaktadır. Aromatik olabilir veya aromatik olmayabilir. Bu buluşun amaçları
- 15 doğrultusunda heterosikl, kaynaşık halka sistemlerini kapsayabilecek bir monosiklik, bisiklik veya trisiklik halka sistemi olabilmektedir ve heterosiklil radikalindeki azot, karbon veya kükürt atomları opsiyonel olarak oksitlenmiş olabilmektedir; azot atomu opsiyonel olarak kuaternize olabilmektedir ve heterosiklil radikali kısmen veya tamamen doymuş veya aromatik olabilmektedir. Bu tür heterosikllerin örnekleri arasında
- 20 azepinler, benzimidazol, benzotiyazol, furan, izotiyazol, imidazol, indol, piperidin, piperazin, purin, kinolin, tiyadiazol, tetrahidrofuran, kumarin, morfolin; pirol, pirazol, oksazol, izoksazol, triazol, imidazol vb. yer almaktadır ancak bunlarla sınırlı kalmamaktadır.

- “Alkoksi”, $-OR_a$ formülüne sahip bir radikali ifade etmekte olup, bu formülde R_a
- 25 yukarıda tanımlandığı gibi bir alkil radikalidir, örn. metoksi, etoksi, propoksi vb.

“Amino”, isteğe bağlı olarak kuaternize edilmiş $-NH_2$, $-NHR_a$ veya $-NR_aR_b$ formülüne sahip bir radikali ifade eder, örn. metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, propilamino vb.

“Halojen”, “halo” veya “hal” bromo, kloro, iyodo veya floroya atıfta bulunmaktadır.

Mevcut buluşta açıklanan bileşiklerdeki sübstitüe edilmiş gruplara yapılan atıflar bir veya daha fazla uygun gruba, örn. floro, kloro, bromo ve iyodo gibi halojen; siyano; hidroksil; nitro; azido; alkanoil, mesela asil ve benzeri gibi bir C₁₋₆ alkanoil grubu; karboksamido; 1 ila yaklaşık 12 karbon atomuna veya 1 ila yaklaşık 6 karbon atomuna ve daha tercihen 1-3 karbon atomuna sahip olan gruplar dahil olmak üzere alkil grupları; bir veya daha fazla doymamış bağa ve 2 ila yaklaşık 12 karbona veya 2 ila yaklaşık 6 karbon atomuna sahip olan gruplar dahil olmak üzere alkenil ve alkinil grupları; bir veya daha fazla oksijen bağına ve 1 ila yaklaşık 12 karbon atomuna veya 1 ila yaklaşık 6 karbon atomuna sahip olan alkoksi grupları; ariloksi, mesela fenoksi; bir veya daha fazla tiyoeter bağına ve 1 ila yaklaşık 12 karbon atomuna veya 1 ila yaklaşık 6 karbon atomuna sahip parçalar dahil olmak üzere alkiltiyo grupları; bir veya daha fazla sülfonil bağına ve 1 ila yaklaşık 12 karbon atomuna veya 1 ila yaklaşık 6 karbon atomuna sahip parçalar dahil olmak üzere alkilsülfonil grupları; bir veya daha fazla sülfonil bağına ve 1 ila yaklaşık 12 karbon atomuna veya 1 ila yaklaşık 6 karbon atomuna sahip parçalar dahil alkilsülfonil grupları; bir veya daha fazla N atomuna ve 1 ila yaklaşık 12 karbon atomuna veya 1 ila yaklaşık 6 karbon atomuna sahip gruplar gibi aminoalkil grupları; 6 veya daha fazla karbona karboksilik aril, özellikle fenil veya naftil ve aralkil, mesela benzil ile bir veya daha fazla elverişli pozisyonda sübstitüe edilebilecek olan belirtilen parçayı ifade eder. Aksi belirtilmedikçe, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir grup, grubun her bir sübstitüe edilebilir pozisyonunda bir sübtitüente sahip olabilir ve her bir sübstitüsyon diğerinden bağımsızdır.

"Tuz" terimi, bu buluşa uygun olarak kullanılan bir aktif bileşiğin herhangi bir formu olarak anlaşılmalıdır, burada söz konusu bileşik iyonik formdadır veya yüklüdür ve bir karşı iyon (bir katyon ve anyon) bağlıdır veya çözelti içindedir. Bu tanım ayrıca özellikle iyonik etkileşimlerle oluşturulan kompleksler olmak üzere diğer moleküllerle ve iyonlarla oluşan aktif molekülün kuaterner amonyum tuzlarını ve komplekslerini kapsamaktadır. Tanım özellikle fizyolojik olarak kabul edilebilir tuzları kapsamaktadır; bu terim "farmakolojik olarak kabul edilebilir tuzlara" veya "farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlara" eşdeğer olarak anlaşılmalıdır.

Bu buluşun bağlamındaki "farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar" terimi, özellikle insanlarda ve/veya memelilerde uygulanan veya kullanılan tedavi için uygun bir şekilde kullanıldığında fizyolojik olarak tolere edilen (normalde özellikle karşı iyon sonucunda

zehirli olmadığı anlamındadır) herhangi bir tuz anlamına gelmektedir. Bu fizyolojik olarak kabul edilebilir tuzlar, katyonlar veya bazlarla oluşturulabilir ve bu buluşun bağlamında, buluşa göre kullanılan örneğin anyon ve özellikle insanlarda ve/veya memelilerde kullanıldığında en az bir bileşik tarafından [normalde bir asit (protondan arındırılmış)] oluşturulan tuzlar olarak anlaşılmaktadır. Bu fizyolojik olarak kabul edilebilir tuzlar, anyonlar veya asitlerle de oluşturulabilir ve bu buluşun bağlamında, buluşa göre kullanılan örneğin katyon ve özellikle insanlarda ve/veya memelilerde kullanıldığında en az bir fizyolojik olarak tolere edilen anyon gibi en az bir bileşik tarafından [normalde protondan arındırılmış, örneğin azot içinde] oluşturulan tuzlar olarak anlaşılmaktadır. Bu tanım özellikle bu buluşun bağlamında bir fizyolojik olarak tolere edilen asitle oluşturulan tuzu kapsamaktadır, yani özellikle insanlarda ve/veya memelilerde kullanıldığında fizyolojik olarak tolere edilen organik veya inorganik asitlerle özel bir etken bileşiğin tuzlarını kapsamaktadır. Bu tuz türünün örnekleri şunlarla oluşturulan tuzlardır: hidroklorik asit, hidrobromik asit, sülfürik asit, metansülfonik asit, formik asit, asetik asit, oksalik asit, süksinik asit, malik asit, tartarik asit, mandelik asit, fumarik asit, laktik asit veya sitrik asit.

Bu buluşa göre "solvat" terimi, söz konusu bileşiğin örneğin metanolat gibi özellikle hidratlar ve alkolatlar dahil olmak üzere farklı bir moleküle (normalde polar çözücü) bir kovalent olmayan bağla bağlandığı etken bileşiğin herhangi bir formu olarak anlaşılmalıdır. Tercih edilen bir solvat, hidrattır.

"Ön ilaç" terimi en geniş anlamında kullanılmaktadır ve in vivo olarak buluştaki bileşiklere dönüştürülen söz konusu türevleri kapsamaktadır. Ön ilaç örnekleri arasında biyo hidrolizlenebilir amidler, biyo hidrolizlenebilir esterler, biyo hidrolizlenebilir karbamatlar, biyo hidrolizlenebilir karbonatlar, biyo hidrolizlenebilir üreidler ve biyo hidrolizlenebilir fosfat analogları gibi biyo hidrolizlenebilir parçaları içeren Formül I'e sahip bileşiklerin türev ve metabolitleri yer almaktadır ancak bunlarla sınırlı kalmamaktadır. Tercihen bileşiklerin karboksil fonksiyonlu gruplarla hazırlanan ön ilaçları, karboksilik asidin düşük alkil esterleridir. Karboksilat esterleri molekülde bulunan herhangi bir karboksilik asit parçasının esterleştirilmesiyle rahatlıkla oluşturulmaktadır. Ön ilaçlar tipik olarak Burger "Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley), "Design and Applications of Prodrugs" (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers) ve Krogsgaard-

Larsen et al. "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor & Francis (April 2002) kaynaklarında açıklananlar gibi iyi bilinen yöntemler kullanılarak hazırlanabilmektedir.

Yukarıda açıklanan formül (I) ile gösterilen bileşikler, kiral merkezlerin varlığına göre enantiomerleri veya birden fazla bağın varlığına göre izomerleri (örn. Z, E) kapsayabilmektedir. Tek başına izomerler, enantiomerler veya diastereoizomerler ve bunların karışımları mevcut buluşun kapsamına girmektedir.

Ayrıca burada atıfta bulunulan herhangi bir bileşik, tautomerler olarak bulunabilmektedir. Özellikle tautomer terimi, dengede bulunan bir bileşiğin iki veya daha fazla yapısal izomerinden birine atıfta bulunmaktadır ve kolaylıkla bir izomerik formdan başka bir izomerik forma dönüştürülmektedirler. Yaygın tautomerik çiftler amin-imin, amid-imidik asit, keto-enol, laktam-laktim vb. şeklindedir.

Aksi belirtilmedikçe buluşa ait bileşiklerin izotopik olarak etiketli formları, yani sadece bir veya daha fazla izotopik açıdan zenginleştirilmiş formun varlığı ile değişiklik gösteren bileşikler kapsamı da amaçlanmıştır. Örneğin, en az bir hidrojen atomunun döteryum veya tritiumla yer değiştirmesi veya en az bir karbonun ^{13}C veya ^{14}C açısından zengin karbonla yer değiştirmesi veya en az bir azotun ^{15}N açısından zengin azotla yer değiştirmesi hariç, mevcut yapıları olan bileşikler mevcut buluşun kapsamındadırlar.

Sigma ligandlar, özellikle formül (I)'e sahip bileşikler veya bunların tuzları veya solvatları tercihen farmasötik olarak kabul edilebilirdir veya büyük ölçüde saf formdadır. Farmasötik olarak kabul edilebilir formdan kasıt diğerlerinin yanı sıra seyrelticiler ve taşıyıcılar gibi normal farmasötik katkı maddelerini aşan farmasötik olarak kabul edilebilir saflık seviyesine sahip olma ve normal dozaj seviyelerinde zehirli sayılan malzeme içermemedir. İlaç maddesi için saflık seviyeleri tercihen %50'nin üstünde, daha çok tercihen %70'in üstünde ve en çok tercihen %90'ın üstündedir. Tercih edilen bir uygulamada formül (I)'e sahip bileşiğin veya tuzlarının, solvatlarının veya ön ilaçlarının %95'inin üstündedir.

Daha önceden belirtildiği gibi, "farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar, solvatlar, ön ilaçlar" terimi, alıcıya verildikten sonra (doğrudan veya dolaylı olarak) burada tanımlanan şekilde bir bileşik sağlayabilen herhangi bir tuza, solvata veya herhangi bir başka bileşiğe atıfta bulunmaktadır. Bununla birlikte farmasötik olarak kabul edilebilir

tuzların, solvatların ve ön ilaçların hazırlanmasında yararlı olabileceklerinden farmasötik olarak kabul edilebilir olmayan tuzların, solvatların ve ön ilaçların da buluşun kapsamına girmesi takdir edilecektir. Tuzların, solvatların ve ön ilaçların hazırlanması alanda bilinen yöntemlerle gerçekleştirilebilmektedir.

- 5 Burada kullanıldığı haliyle "tedavi etmek", "tedavi eden" ve "tedavi" terimleri, kemik kanseri ile bağlantılı ağrının silinmesini, giderilmesini, eski haline çevrilmesini, hafifletilmesini, modifikasyonunu veya kontrolünü kapsamaktadır.

- Burada kullanıldığı haliyle, "sigma ligand" veya "sigma reseptör ligand" terimleri sigma reseptörüne bağlanan herhangi bir bileşiği ifade eder. Daha önce belirtildiği gibi, sigma
10 ligand tercihen bir (nötr) antagonist, bir ters agonist veya bir kısmi antagonist formunda olan bir sigma reseptör antagonistidir.

- Bir "agonist", bir reseptöre bağlanan ve içsel etkisi olan ve dolayısıyla reseptöre temas ettiğinde bir reseptörün bazal aktivitesini artıran bir bileşik olarak tanımlanır. Bir "antagonist" bir reseptöre bağlanma açısından bir agonist veya ters agonistle rekabet
15 ederek bir agonistin veya ters agonistin reseptördeki etkisini bloke eden bir bileşik olarak tanımlanır. Ancak bir antagonistin ("nötr" antagonist olarak da bilinir) konstitüf reseptör aktivitesinde etkisi yoktur. Antagonistler reseptörlerdeki aktif bölgeye veya allosterik bölgelere bağlanarak etkilerini gösterir ya da normalde reseptörün aktivitesinin biyolojik regülasyonuna katılmayan benzersiz bağlanma bölgelerinde
20 etkileşim kurabilir. Antagonist aktivitesi antagonist-reseptör kompleksinin yaşam süresine bağlı olarak ters çevrilebilir veya ters çevrilemez olabilir, bu yaşam süresi de antagonist reseptör bağlanmasının yapısına bağlıdır.

- Bir "kısmi antagonist" ise reseptöre bağlanan ve bir antagonist yanıtı üreten bir bileşik olarak tanımlanır; ancak bir kısmi antagonist tam antagonist yanıtı üretmez. Kısmi
25 antagonistler zayıf antagonistlerdir, dolayısıyla bir agonistin veya ters agonistin reseptör üzerindeki etkisini kısmen bloke ederler.

- Bir "ters agonist" aynı reseptörü işgal ederek agoniste göre zıt bir etki üreten ve dolayısıyla bir reseptörün bazal aktivitesini (yani reseptörün aracılık ettiği sinyalleme) azaltan bir bileşik olarak tanımlanır. Bu bileşikler negatif antagonistler olarak da bilinir.
30 Bir ters agonist, bir ligand için, reseptörün herhangi bir ligand olmadan meydana gelen

bir bazal durumuna ilişkin olarak bir inaktif durumu almasına neden olan bir ligandır. Dolayısıyla, bir antagonist bir agonistin aktivitesini inhibe edebilir, bir ters agonist ise bir agonist olmadan reseptörün konformasyonunu değiştirebilen bir ligandır.

Bu başvuruda kullanıldığı şekliyle "sigma reseptör/ler" iyi bilinmektedir ve aşağıdaki alıntı kullanılarak tanımlanmıştır: "bu bağlanma bölgesi opioid, NMDA, dopaminerjik ve diğer bilinen nörotransmitter veya hormon reseptör ailelerinden farklı olan tipik bir proteini temsil eder" (G. Ronsisvalle et al. Pure Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001)). Ligand bağlanma çalışmalarına, anatomik dağılıma ve biyokimyasal özelliklere dayalı farmakolojik veriler en az iki σ reseptör alt tipini ayırt eder (R. Quiron et al., Trends Pharmacol. Sci. 13, 85-86 (1992); M.L.Leitner, Eur. J. Pharmacol. 259, 65-69 (1994); S.B. Hellewell and W.D. Bowen; Brain Res. 527, 244-253 (1990)) (G. Ronsisvalle et al. Pure Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001)). Sigma reseptörlerin (Sigma 1 (σ_1) ve Sigma 2 (σ_2)) protein sekansları alanda bilinmektedir (örn. Prasad, P.D. et al., J. Neurochem. 70 (2), 443-451 (1998)). Bunlar çeşitli analjeziklere (örn. pentazokin) oldukça yüksek bir afinite gösterir.

Bu başvuruda kullanıldığı haliyle "sigma reseptöre bağlanan bileşik/ler" veya "sigma ligand" sigma reseptörde IC_{50} değeri ≤ 5000 nM, daha tercihen ≤ 1000 nM, daha tercihen ≤ 500 nM olan bir bileşik olarak tanımlanır. Daha tercihen IC_{50} değeri, ≤ 250 nM'dir. Daha tercihen IC_{50} değeri, ≤ 100 nM'dir. En çok tercih edilen haliyle IC_{50} değeri, ≤ 50 nM'dir. Yarı maksimal inhibisyon konsantrasyonu (IC_{50}), biyolojik veya biyokimyasal fonksiyonu inhibe etmede bir bileşiğin etkinliğinin bir ölçümüdür. IC_{50} , radyoligandın spesifik bağlanmasının %50'sinin yerini alan yarışan ligand konsantrasyonudur. İlaveten, mevcut başvuruda kullanıldığı haliyle "sigma reseptöre bağlanan bileşik/ler" sigma reseptörüne özgü olan 10 nM radyoligant (örn. tercihen $[^3H]$ -(+) pentazokin) kullanılarak en az $\geq 50\%$ displasmana sahip şekilde tanımlanırken sigma reseptörü herhangi bir sigma reseptör alt tipinde olabilir. Tercihen, söz konusu bileşikler sigma-1 reseptör alt tipine bağlanır.

Genel olarak sigma ligandlar olarak da anılan sigma reseptörüne bağlanan bileşikler, teknikte iyi bilinmektedir. Bunların birçoğu, yukarıdaki "Sigma reseptörüne bağlanan bileşik/ler" tanımında kapsamaktadır. Antipsikotik ilaçlar, anksiyolitikler, antidepresanlar, felç tedavisi, antiepileptik ilaçlar ve migren ve genel ağrı önleyici ilaçlar dahil olmak üzere diğer birçok endikasyon gibi sigma ligandlarına yönelik bilinen birçok

kullanım olmasına rağmen, teknikte bu bileşiklerin bir kemik kanseri ile bağlantılı ağrının tedavisine yönelik faydalı olduğundan bahsedilmemiştir.

Tablo 1’de alanda bilinen bazı sigma ligandlar listelenmektedir (örn. $IC_{50} \leq 5000$ nM olan). Bu bileşiklerin bir kısmı sigma-1 ve/veya sigma-2 reseptörüne bağlanabilir. Bu
5 sigma ligandlar ayrıca, ilgili tuzlarını, bazlarını ve asitlerini içermektedir.

Tablo 1

(-)-Siyanopindolol hemifumarat	Kutamesin hidroklorür
(-)-(1R,2S)-cis-N-[2-(3,4-Diklorofenil)etil]-2-pirrolidinosikloheksilamin	Siklobenzaprin HCl
(-)-1-[1-(3-Klorofenil)pirrolidin-2-ilmetil]-4-(2-feniletil)piperazin	Sikloheksimid
(-)-Sparteın sülfat pentahidrat	Siproheptadin HCl
(+)-Himbasiin	Darrow Red HCl
(±)-1-Sikloheksil-4-[3-(5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)propil]piperazin	Demekaryum Bromür
(1S,5R)-3-[2-(2-Adamantil)etil]-1,8,8-trimetil-3-azabisiklo[3.2.1]oktan hidroklorür	Denatonyum Benzoat
(2-Dibütilamino-Etil)-Karbamik Asit 2-(4-Benzofuran-2-İlmetil-Piperazin-1-İl)-Etil Ester	Deptropin Sitrat

(4-[1,2,3]Tiyadiazol-4-İl-Benzil)- Karbamik Asit 1-(3-Metoksi-2-Nitro- Benzil)-Piperidin-3-İlmetil Ester	Desloratadin
(4aalfa,8aalfa)-6-(4-Florofenil)-2-(4- piridilmetil)-6- hidroksidekahidroizokuinolin; (4a,8a- cis)-6-(4-Florofenil)-2-(piridin-4- ilmetil)perhidroizokuinolin-6-ol	Deksibromfeniramin Maleat
(4aalfa,8abeta)-2-Benzil-6-(4-florofenil)- 6-hidroksidekahidroizokuinolin	Deksklorfeniramin Maleat
(6aR,9R)-5-Bromo-7-metil-N-(2- propinil)-4,6,6a,7,8,9- heksahidroindolo[4,3-fg]kuinolin-9- karboksamid	Deksfenfluramin HCl
(S)-(-)-N-(2-Amino-3-fenilpropil)-2-(3,4- dikorofenil)-N-metilasetamid hidroklorür	Disiklomin HCl
(S)-Metamfetamin HCl	Dietilpropion HCl
[1-(9-Etil-9H-Karbazol-3-İlmetil)- Pirrolidin-3-İl]-Karbamik Asit 1-(3- Benziloksi-4-Metoksi-Benzil)-Piperidin-3- İlmetil Ester	Dimetizokuin HCl
[1-(9-Etil-9H-Karbazol-3-İlmetil)- Pirrolidin-3-İl]-Karbamik Asit 2-(Tert- Bütoksikarbonil-Naftalen-1-İlmetil- Amino)-Etil Ester	Dimetinden Maleat

[4-(4-Etil-3,5-Dimetil-Pirazol-1-İl)-Fenil]- Difemanil Metilsülfat
 [4-(3-Fenil-Alil)-Piperazin-1-İl]-Metanon

1-(1,2-Difenilethil)Piperidin Maleat, (+/-) Difenidol HCl

1-(1,4-Etano-1,2,3,4-tetrahidro-2- Difenoksilat HCl
 naftilmetil)-4-metilpiperazin hidrat; 1-
 (Benzobisiklo[2.2.2]okten-2-ilmetil)-4-
 metilpiperazin hidrat

1-(1-Adamantil)-2-[4-(2H-nafto[1,8- Difenilpiralin HCl
 cd]izotiyazol-2-ilmetil)piperidin-1-
 il]etanon S,S-dioksid hidroklorür

1-(1-Naftil)Piperazin HCl Dipropildopamin HBr

1-(2-Benziloksietil)-4-(3- Doksepin HCl
 fenilpropil)piperazin dihidroklorür

1-(2-Feniletil)piperidin oksalat Diklonin HCl

1-(3-Klorofenil)Piperazin HCl Ebastin

1-(3-Klorotien-2-il)-2-[4-(4- Ekonazol Nitrat
 florobenzil)piperidin-1-il]etanol

1-(4-Bromo-Benzensülfonil)-4-(2-Tert- Epinastin HCl
 Bütilsülfanil-Benzil)-Piperazin

1-(4-Kloro-3-hidroksifenil)-2-[4-(4- Etaverin HCl
 florobenzil)piperidin-1-il]etanol

1-(4-Klorofenil)-3-(heksahidroazepin-1- Etopropazin HCl

ilmetil)pirrolidin-2-on

1-(4-Klorofenil)-3(R)-[4-(2-metoksietil)-
1-piperazinilmetil]pirrolidin-2-on (-)-D-
tartrat Etiklopid HCl, S(-)-

1-(4-Klorofenil)-3(R)-[4-(2-
metoksietil)piperazin-1-ilmetil]pirrolidin-
2-on dihidroklorür Etofenamat

1'-(4-Florobenzil)-1,3-dihidrospiro[2-
benzofuran-1,4'-piperidin] Etonitazenil İzotiyosiyanat

1-(4-Florofenil)-4-[4-(5-floro-2-
pirimidinil)-1-piperazinil]bütan-1-ol
hidroklorür Femoksetin HCl

1-(4-Florofenil)-4-[4-(5-floropirimidin-2-
il)piperazin-1-il]bütan-1-ol; 1-[4-(4-
Florofenil)-4-hidroksibütil]-4-(5-
floropirimidin-2-il)piperazin Fenfluramin HCl

1'-(4-Fenilbütil)spiro[1,3-
dihidroizobenzofuran-1,4'-piperidin] Fentikonazol Nitrat

1-(Siklobütilmetil)-2-[3-fenil-2(E)-
propenil]pirrolidin hidroklorür Fipeksid HCl

1-(Sikloheksilmetil)-3'-metoksi-5'-fenil-
4',5'-dihidro-3'H-spiro[piperidin-4,1'-
pirano[4,3-c]pirazol] Flavoksat HCl

1-(Siklopropilmetil)-4-[2-(4-florofenil)-2-
Flunarizin diHCl

oksoetil]piperidin hidrobromür

1,4-Bis[spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-il]bütan Floksetin ile İlişkili Bileşik B

1-[(1R,3R)-2,2-Dimetil-3-(2-fenoksietil)siklobütilmetil]piperidin Fluperlapin

1-[2-(3,4-Diklorofenil)etil]-3-(pirrolidin-1-il)piperidin Flufenazin Dekanoat DiHCl

1-[2-(3,4-Diklorofenil)etil]-4-(3-fenilpropil)piperazin Flufenazin Enantat DiHCl

1-[2-(3,4-Diklorofenil)etil]-4-metilpiperazin Flufenazin HCl

1-[2-(4-Florofenil)etil]-4,4-dimetilheksahidroazepin hidroklorür Flufenazin N-Mustard DiHCl

1-[2-[1-(3,4-Diklorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-ilsülfanil]etil]piperidin oksalat Flurazepam ile İlişkili Bileşik C

1-[2-Benziloksi-1 (R)-feniletil]-4-sikloheksilpiperazin dihidroklorür Fluspirilen

1-[3-(2-Okso-3-fenilimidazolin-1-il)propil]spiro[piperidin-4,1'(3H)-izobenzofuran] hidroklorür; 1-Fenil-3-[3-[spiro[piperidin-4,1'(3H)-izobenzofuran]-1-il]propil]imidazolin-2-on hidroklorür GBR 12783 DiHCl

1-[3-(3,4-Dimetoksifenil)propil]-4-(4-fenilbütıl)perhidro-1,4-diazepin dihidroklorür	GBR 12909 DiHCl
1-[3-(4-Klorofenoksi)propil]-4-metilpiperidin hidroklorür	GBR 13069 DiHCl
1-[3-(4-Fenil-2H-1,2,3-triazol-2-il)propil]piperidin	GBR -12935 DiHCl
1-[4-(6-Metoksinaftalen-1-il)bütıl]-3,3-dimetilpiperidin hidroklorür	GR 89696 Fumarat
1-[4-[2-[1-(3,4-Diklorofenil)-1H-pirazol-3-iloksi]etil]piperazin-1-il]etanon oksalat	Guanabenz Asetat
11-[5-(4-Florofenil)-5-oksopentil]-5,6,7,8,9,10-heksahidro-7,10-iminosiklohept[b]indol	Guanadrel Sülfat
1-Benzil-3beta-[3-(siklopropilmetoksi)propil]-2alfa,3alfa,4beta-trimetilpiperidin	Halofantrin HCl
1-Benzil-3-metoksi-3',4'-dihidrospiro(piperidin-4,1'-tieno[3,2-c]piran)	HEAT HCl
1'-Benzil-3-metoksi-4-fenil-3,4-dihidrospiro[furo[3,4-c]pirazol-1,4'-piperidin]	Heksilkain HCl
1-Benzil-4-(4-florofenoksimetil)piperidin	Hycanthone

1-Benzil-4-[2-(4-florofenil)-2-oksoetil]piperidin maleat	Hidroksiklorokuin Sülfat
1-Benzil-4-[3-fenil-2(E)-propeniloksimetil]piperidin hidroklorür	IBZM, S(-)-
1-Benzil-4-[4-(4-florofenil)-3-sikloheksen-1-il]piperazin dihidroklorür hemihidrat	ICI-199,441 HCl
1'-Benzilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1,4'-piperidin]	İfenprodil Tartrat
1'-Benzilspiro[indan-1,4'-piperidin]	İndatralin HCl
1'-Bütil-3-Metoksi-4-fenil-3,4-dihidrospiro[furo[3,4-c]pirazol-1,4'-piperidin]	lofetamin HCl
1-Sikloheksil-4-(3-fenoksipropil)piperazin dihidroklorür	İsamoltan Hemifumarat
1-Hidroksi-1'-(2-feniletil)spiro[1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,4'-piperidin]	İzokssuprin HCl
hidroklorür	
1-Metil-4-[2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol oksalat	Ketotifen Fumarat Tuzu
1-Fenil-3-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1-propanon oksim oksalat	L-693,403 Maleat

1-Fenil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol	L-741,626
2-(2-{[1-(3-Kloro-Benzil)-Pirrolidin-3-İl]-Metil-Karbamoil}-2-Metil-Propil)-4,6-Dimetil-Benzoik Asit	L-741,742 HCl
2-(3,4-Diklorofenil)-N-metil-N-[2-(1,2alfa,3alfa,4beta-tetrametilpiperidin-3beta-il)etil]asetamid	L-745,870 TriHCl
2-(Sikloheksilmetilaminometil)-8-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran hidroklorür	Levetimid HCl, R(-)
2(S)-[(3aS,6aR)-5-Bütil-4-okso-1,2,3,3a,4,6a-heksahidrosiklopenta[c]pirrol-2-il]propiyonik asit etil ester	Levobunolol HCl
2-[2-[5-Metil-1-(2-naftil)-1H-pirazol-3-iloksi]etilamino]etanol hidroklorür	Lidoflazin
2-[2-[N-(Siklobütilmetil)-N-metilamino]etil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-on	Lobelin HCl
2-[3-[4-(2-Metoksifenil)piperazin-1-il]propoksi]-9H-karbazol	Iomerizin diHCl
2-[4-(4-Metoksibenzil)piperazin-1-ilmetil]-4H-1-benzopiran-4-on	Loksapin Süksinat

2-[N-[2-(3,4-Diklorofenil)etil]-N-metilaminometil]-1-etilpirrolidin	LY-53,857 Maleat	
2-Benzil-3,4,8-trimetil-2-azabisiklo[2.2.2]oktan-6-karboksilik asit etil ester	Maprotilin HCl	
2-Bütil-2,3,4,4a,9,9a-heksahidro-1H-indeno[2,1-c]piridin	Mazindol	
2-Kloro-11-(4-Metilpiperazino)Dibenz[B,F]Oksepin Maleat	MDL 12,330A HCl	
3-(1-Benzil-2r,3c,4t-trimetilpiperidin-3t-il)propiyonik asit etil ester hidroklorür	Mebhidrolin naftalendisülfonat Tuzu	1,5-
3-(3-Kloro-4-sikloheksilfenil)-1-(heksahidroazepin-1-il)-1(Z)-propen hidroklorür; 1-[3-(3-Kloro-4-sikloheksilfenil)-2(Z)-propenil]heksahidroazepin hidroklorür	Meklizin HCl	
3-(4-Metilfenil)-5-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)izoksazol oksalat	Meflokuin HCl	
3-(N-Benzil-N-metilamino)-1-(4-nitrofenil)piperidin	Meprilkain HCl	
3,3'-Dietiltiyakarbosiyanin İyodür	Mesoridazin Besilat	
3-[1-(Benzosiklobütan-1-ilmetil)piperidin-4-il]-6-floro-1,2-	Metafit Metansülfonat	

benzizoksazol

3-[2-(2-Adamantil)etil]-3-azabisiklo[3.2.2]nonan Metafit

3-[3-(4-Metilfenil)izoksazol-5-il]-1-propil-1,2,5,6-tetrahidropiridin Metantelin Bromür

3a,6-Epoksi-2-[2-(4-florofenil)etil]-2,3,3a,6,7,7a-heksahidro-1H-izoindol Metdilazin

3a,6-Epoksi-2-[2-(4-florofenil)etil]perhidroizoindol Metiyotepin Mesilat

3-Merkapto-2-Metilpropanoik Asit 1,2-Difeniletilamin Tuzu Metiksen HCl

3-Fenil-1-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridil)-1-propanon monohidroklorür Metilen Moru 3Rax HCl oksim

3-Kuinuklidinil Benzilat Metipranolol

3-Tropanil-3,5-Diklorobenzoat Mianserin HCl

3-Tropanil-İndol-3-Karboksilat HCl Mikonazol

4-(1H-İndol-4-İl)-Piperazin-1-Karboksilik Asit 2-(5-Bromo-2-Etoksi-Fenilamino)-Sikloheksilmetil Ester ML-9 HCl

4-(2-Tert-Bütilsülfanil-Benzil)-Piperazin-1-Karboksilik Asit 2-Tiyofen-2-İl-Etil Morantel Hidrojen L-Tartrat

Ester

4-(3,5-Dimetoksi-Fenil)-Piperazin-1-Karboksilik Asit 1-(2-Floro-Benzil)-Piperidin-2-İlmetil Ester	MR 16728 HCl
4-(3-Nitro-5-Sülfamoil-Tiyofen-2-İl)-Piperazin-1-Karboksilik Asit 1-(2-Floro-5-Metoksi-Benzil)-Piperidin-3-İlmetil Ester	MT-210
4-(4-Benzilpiperazin-1-ilmetil)-7-metoksi-2H-1-benzopiran-2-on	N-(2-Adamantil)-N-[2-(2-adamantil)etil]-N-metilamin hidroklorür
4-(4-Bromofenil)-5-[2-(diheksilamino)etil]tiyazol-2-amin dihidroklorür	N-[1-(2-İndanil)piperidin-4-il]-N-metilkarbamik asit izobütil ester fumarat
4-(4-Florobenzoil)-1-(4-Fenilbütil)Piperidin Oksalat	N-[1-[4-Metoksi-3-(2-feniletoksi)benzil]-4-metilpentil]-N-propilamin
4-(4-Metilfenil)-1-(3-morfolinopropil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin	N-[2-(3,4-Diklorofenil)etil]-N-etil-N-[2-(1-pirrolidinil)etil]amin
4-(5-Triflorometil-Piridin-2-İl)-Piperazin-1-Karboksilik Asit Pent-2-İnil Ester	N-[2-(3,4-Diklorofenil)etil]-N-metil-N-(2-pirrolidinoetil)amin dihidrobromür
4-(Dimetilamino)-1-fenilsikloheksanol	N-[4-[4-(Dietilamino)piperidin-1-il]fenil]metansülfonamid
4,7-Epoksi-2-[2-(4-florofenil)etil]-	N1-(1-Adamantil)-N2-(2-

2,3,3a,4,7,7a-heksahidro-1H-izoindol	metilfenil)asetamidin
4-[1-(3-[18F]floropropil)piperidin-4-ilmetoksi]benzonitril	N1-[2-(3,4-Diklorofenil)etil]-N1, N2, N2-trimetil-1,2-etandiamin
4-[1-(4-Klorobenzil)-4-(benzilpiperidin-4-il)-2-hidroksi-4-oksobüt-2-enoik asit	Nafronil Oksalat Tuzu
4-[1-(4-Florofenil)-1-hidroksimetil]-1-[3-(4-florofenoksi)propil]piperidin	Naftifin
4-[2-(Dipropilamino)etil]-2-(2-feniletoksi)anizol hidroklorür	Naftopidil diHCl
4-[2-(Dipropilamino)etil]-5,8-dimetilkarbazol hidroklorür	Naltriben Mesilat
4-[2-[1-(3,4-Diklorofenil)-5-metil-1-pirazol-3-iloksi]etil]morfolin	H- NE-100
4-[2-[1-(Siklopropilmetil)piperidin-4-il]asetil]benzonitril fumarat	Nefazodon
4-[4-(N-Benzil-N-metilamino)piperidin-1-il]benzonitril	N-Etil-N-[2-(1-piperidinil)etil]-N-[2-[4-(triflorometoksi)fenil]etil]amin
4-[N-[2-[N'-(4-Florobenzil)-N'-metilamino]etil]-N-metilamino]-1-(4-florofenil)-1-bütanon dihidroklorür	Nisergolin
4-Benzil-1-[4-(4-florofenil)-4-	Niguldipin HCl, (+/-)-

hidroksibütil]piperidin hidroklorür

4-Bromo-N-[1-(9-Etil-9H-Karbazol-3-İlmetil)-Pirrolidin-3-İl]-2-Triflorometoksi-Benzensülfonamid Nizoksetin HCl

4'-Kloro-3-Alfa-(Difenilmetoksi)Tropan HCl NP-07

4-Furan-2-İlmetil-Piperazin-1-Karboksilik Asit 2-{4-[3-(2-Triflorometil-Fenotiyazin-10-İl)-Propil]-Piperazin-1-İl}-Etil Ester Nilidrin HCl

4-Metoksi-1-[2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil]-6H-dibenzo[b,d]piran hidroklorür Oktoklotepin Maleat, (±)-

4-Metoksi-N-[1-(7-Metoksi-Benzo[1,3]Dioksol-5-İlmetil)-Pirrolidin-3-İl]-Benzensülfonamid Oksamnikuin

4-Fenil-1-(3-fenilpropil)-4-(pirrolidin-1-ilkarbonil)piperidin Oksamnikuin ile İlişkili Bileşik A

5-(2-Pirrolidinoetil)-4-(2,4,6-trimetoksifenil)tiyazol-2-amin dihidroklorür Oksamnikuin ile İlişkili Bileşik B

5-(N-Etil-N-İzopropil)-Amilorid Oksatomid

6-[1-Hidroksi-2-[4-(2-feniletıl)piperidin-1-il]etil]-1,2,3,4-tetrahidrokuinolin-2-on Oksikonazol Nitrat

6-[2-(4-Benzilpiperidin-1-il)etil]-3-Panamesin hidroklorür

metilbenzotiyazol-2(3H)-on

6-[2-[4-(2-Feniletıl)piperidin-1-il]etil]-
1,2,3,4-tetrahidrokuinolin-2-on Panaksatriol

6-[3-(Morfolin-4-il)propil]benzotiyazol-
2(3H)-on PAPP

6-[6-(4-Hidroksipiperidin-1-il)heksiloksi]-
3-metil-2-fenil-4H-1-benzopiran-4-on Paroksetin

7-(4-Metoksifenil)-4-[4-(4-
piridil)bütıl]heksahidro-1,4-tiyazepin Paksillin

7-[3-[4-(4-Florobenzoil)piperidin-1-
il]propoksi]-4H-1-benzopiran-4-on
hidroklorür p-Klorobenzhidrilpiperazin

9-[4-({[4'-(triflorometil)-1,1'-bifenil-2-
il]karbonil}amino)piperidin-1-il]-N-
(2,2,2-trifloroetil)-9H-floren-9-
karboksamid Penbutolol Sülfat

9-Hidroksi-2,3,6,7,7a,8,12b,12c-
oktahidro-1H,5H-nafto[1,2,3-ij]kuinolizin Pentamidin İzetiyonat

Asetofenazin Maleat Pergolid Metansülfonat

Akrinol Perospiron

Ajmalin Fenamil Metansülfonat

Alaproklat HCl Fenosafranin HCl

Aloe-Emodin	Piboserod
Alprenolol D-Tartrat Tuzu Hidrat	Pimozid
Alprenolol HCl	Pinasiyanol Klorür
AMI-193	Pindobind, (+/-)-
Aminobenzotropin	Piperasetazin
Amiodaron HCl	Piperidolat HCl
Amodiakuin HCl	Pirenperon
Amorolfin HCl	PPHT HCl, ($\pm$)-
Amoksapin	Prenilamin Laktat Tuzu
AN2/AVex-73; AE-37; ANAVEX 2-73; N-(2,2-Difeniltetrahidrofuran-3-ilmetil)-N,N-dimetilamin	Pridinol Metansülfonat Tuzu
Anaveks 1-41; AE-14; N-(5,5-Difeniltetrahidrofuran-3-ilmetil)-N,N-dimetilamin hidroklorür	Prosiklidin HCl
Anaveks 19-144; AN19/AVex-144	AE-37met; Proflavin Hemisülfat Tuzu
Anavex 7-1037	Propafenon HCl
Anizotropin Metilbromür	Proparakain HCl
Anpirtolin	Propiomazin

ARC 239 DiHCl	Protokilol
Auramin O HCl	Protriptilin HCl
Azaperon	Pirilamin Maleat
Azatadin Maleat	Pirimetamin
Azelastin HCl	Pirrolidin-1,2-Dikarboksilik Asit 1-[1-(4-Alliloksi-Benzil)- Piperidin-2-İlmetil] Ester 2- Benzil Ester
Bametan sülfat	Pirvinium Pamoat
BD 1008 DiHBr	Kuetiapin Fumarat
BD-1063	Kuinakrin HCl
Benekstramin TetraHCl	Kuinaldin Kırmızısı
Benfloreks HCl	Kuipazin Dimaleat
Benidipin HCl	Kuipazin, 6-Nitro-, Maleat
Benoksatian HCl	Raloksifen
Benproperin Fosfat	Rimantadin HCl
Benzododesinyum bromür	Rimkazol hidroklorür
Benzfetamin HCl	Risperidon
Benztropin Mesilat	Ritanserin

Befenyum Hidroksinaftoat	Ritodrin HCl
Bepriidil HCl	RS 23597-190 HCl
Berberin klorür	RS 67333 HCl
Betaksolol HCl	RS 67506 HCl
Bifemelan	Safranin O HCl
BMY 7378 DiHCl	Salmeterol
Bopindolol Malonat	SB203186
BP 554 Maleat	SCH-23390 HCl, R(+)-
Bromheksin HCl	Sertakonazol Nitrat
Bromodifenhidramin HCl	Sertindol
Bromperidol	Sertralin
Bromfeniramin Maleat	Sibutramin HCl
BTCP HCl	Siramesin hidroklorür
Buklizin HCl	SKF-525A HCl
Buflomedil HCl	SKF-96365 HCl
Bupropion HCl	SNC 121
Buspiron HCl	Spiperon HCl

Butakain Sülfat	T-226296
Butaklamol HCl, (±)-	Tegaserod Maleat
Butenafin HCl	Terbinafin HCl
Butokonazol Nitrat	Terkonazol
BW 723C86 HCl	Terfenadin
Karbetapentan Sitrat	Terfenadin ile İlişkili Bileşik A
Karbinoksamin Maleat	Tetrindol Mesilat
Karpipramin DiHCl DiH ₂ O	Tiyetilperazin Malat
Karvedilol	Tiyoperamid Maleat
Sepapirin Benzatin	Tiyoproperazin
CGS-12066A Maleat	Tiyoridazin
Kloroprokain HCl	Tiyotiksen
Klorfeniramin Maleat	Tiyotiksen, (E)-
Klorfenoksamin HCl	Tonzonyum Bromür
Klorprotiksen	Tiokonazol ile İlişkili Bileşik A
Sinanserine HCl	TMB-8 HCl
Sinnarizin	Tolterodin L-Tartrat

Sirazolin HCl	Toremifen Sitrat
Cis-(+/-)-N-Metil-N-[2-(3,4-Diklorofenil)Etil]-2-(1-Pirrolidinil)Sikloheksamin DiHBr	Tramazolin HCl
Cis(Z)-Flupentiksol DiHCl	Trans-U-50488 Metansülfonat, (±)-
cis-2-(Siklopropilmetil)-7-(4-florobenzoil)perhidropirido[1,2-a]pirazin	Tridiheksetil Klorür
cis-2-[4-(Triflorometil)benzil]-3a,4,7,7a-tetrahidroizoindolin	Trifloperazin HCl
Cisaprid Hidrat	Trifluperidol HCl
Sitalopram HBr	Triheksifenidil HCl
Klemastin Fumarat	Trimeprazin Hemi-L-Tartrat
Klemizol HCl	Trimipramin Maleat
Klenbuterol HCl	Tripelennamin HCl
Klidinyum Bromür	Tripolidin HCl
Klobenpropit 2HBr	Tripolidin HCl Z İzomer
Klofazimin	Tropanil 3,5-Dimetilbenzoat
Klofilium Tosilat	Tropin 2-(4-Klorofenoksi)Bütanoat, Maleat

Klomifen Sitrat	U-50488 HCl, (-)-
Klomifen ile İlişkili Bileşik A	U-62066
Klomipramin	UH 232 Maleat, (+)-
Kloperastin HCl	Vesamikol HCl
Klorjilin HCl	Vinposetin
Klozapin	W-7 HCl
Konessin	WB-4101 HCl

Tercihen, yukarıdaki tablo indirgenmiş haloperidolü de içerir. İndirgenmiş haloperidol, haloperidolün insanlarda oluşan bir aktif metaboliti olup, sigma-1 reseptörleri için yüksek afinite (düşük nanomolar aralıkta) sergiler ve hem deney hayvanlarında hem de

5 insan hücrelerinde sigma-1 reseptörlerin ters çevrilemez blokajını üretir.

Belirli etkili bir bileşiğin bir ön ilacının üretilmesine ilişkin iyi bilinen yöntemlerin örnekleri teknikte uzman kişilerce bilinmektedir (örn. Krosgaard-Larsen et al., Textbook of Drug design and Discovery, Taylor & Francis (Nisan 2002)).

İstemde bulunulmayan bir uygulamada mevcut açıklama bağlamındaki sigma ligand

10 yukarıda gösterildiği gibi genel formül (II)'ye sahiptir.

İstemde bulunulmayan bir yönde formül (I)'deki bileşiklerdeki R_1 , H, $-COR_8$ ve süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş alkilden seçilir. Daha tercihen R_1 , H, metil ve asetilden seçilir. Daha da tercih edilen bir uygulama ise R_1 H olduğundadır.

İstemde bulunulmayan bir başka yönde formül (I)'deki bileşiklerdeki R_2 , H veya alkili,

15 daha tercihen metili temsil eder.

Açıklamanın istemde bulunulmayan bir başka uygulamasında formül (I)'deki bileşiklerdeki R₃ ve R₄, fenil grubunun meta ve para pozisyonlarında bulunur ve tercihen bunlar bağımsız olarak halojen ve süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş alkilden seçilir.

- 5 Açıklamanın istemde bulunulmayan bir uygulamasında formül (I)'e sahip bileşiklerde R₃ ve R₄'ün ikisi fenil grubu ile birlikte isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş bir kaynaşık halka sistemini (örneğin süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş bir aril grubu veya süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş aromatik veya aromatik olmayan bir heterosiklil grubu kaynaşık olabilir), daha tercihen bir naftil halka sistemini oluşturur.
- 10 Aynı zamanda formül (I)'e sahip bileşiklerde, n'nin 2, 3, 4 arasından seçildiği, daha tercihen n'nin 2 olduğu istemde bulunulmayan uygulamalar vardır.

- Son olarak, istemde bulunulmayan bir başka uygulamada formül (I)'e sahip bileşiklerde R₅ ve R₆'nın her birinin bağımsız olarak C₁₋₆alkil olması veya bağlı oldukları azot atomu ile birlikte süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş bir heterosiklil grubunu, özellikle
- 15 morfolinil, piperidinil ve pirrolidinil grubu arasından seçilen bir grubu oluşturması tercih edilir. Daha tercihen, R₅ ve R₆ birlikte bir morfolin-4-il grubunu oluşturur.

Açıklamanın tercih edilen ve istemde bulunulmayan varyantlarında, formül (I)'e sahip sigma ligand şunlardan seçilir:

- [1] 4-{2-[1-(3,4-diklorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloksi]etil}morfolin
- 20 [2] 2-[1-(3,4-Diklorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloksi]-N,N-dietiletanamin
- [3] 1-(3,4-Diklorofenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoksi]-1H-pirazol
- [4] 1-(3,4-Diklorofenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoksi]-1H-pirazol
- [5] 1-{2-[1-(3,4-Diklorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloksi]etil}piperidin
- [6] 1-{2-[1-(3,4-diklorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloksi]etil}-1H-imidazol
- 25 [7] 3-{1-[2-(1-(3,4-Diklorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloksi)etil]piperidin-4-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridin

- [8] 1-{2-[1-(3,4-Diklorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloksi]etil}-4-metilpiperazin
- [9] Etil 4-{2-[1-(3,4-diklorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloksi]etil}piperazin karboksilat
- 5 [10] 1-(4-(2-(1-(3,4-diklorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloksi)etil)piperazin-1-il)etanon
- [11] 4-{2-[1-(4-Metoksifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloksi]etil}morfolin
- [12] 1-(4-Metoksifenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoksi]-1H-pirazol
- [13] 1-(4-Metoksifenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoksi]-1H-pirazol
- [14] 1-[2-(1-(4-Metoksifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloksi)etil]piperidin
- 10 [15] 1-{2-[1-(4-Metoksifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloksi]etil}-1H-imidazol
- [16] 4-{2-[1-(3,4-Diklorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloksi]etil}morfolin
- [17] 1-(3,4-Diklorofenil)-5-fenil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoksi]-1H-pirazol
- [18] 1-(3,4-Diklorofenil)-5-fenil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoksi]-1H-pirazol
- [19] 1-{2-[1-(3,4-Diklorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloksi]etil}piperidin
- 15 [20] 1-{2-[1-(3,4-Diklorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloksi]etil}-1H-imidazol
- [21] 2-{2-[1-(3,4-diklorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloksi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroizokuinolin
- [22] 4-{4-[1-(3,4-Diklorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloksi]bütil}morfolin
- [23] 1-(3,4-Diklorofenil)-5-metil-3-[4-(pirrolidin-1-il)bütoksi]-1H-pirazol
- 20 [24] 1-{4-[1-(3,4-Diklorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloksi]bütil}piperidin
- [25] 1-{4-[1-(3,4-Diklorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloksi]bütil}-4-metilpiperazin
- [26] 1-{4-[1-(3,4-Diklorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloksi]bütil}-1H-imidazol

- [27] 4-[1-(3,4-Diklorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloksi]-N,N-dietilbütan-1-amin
- [28] 1-{4-[1-(3,4-diklorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloksi]bütil}-4-fenilpiperidin
- [29] 1-{4-[1-(3,4-diklorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloksi]bütil}-6,7-dihidro-1H-indol-4(5H)-on
- 5 [30] 2-{4-[1-(3,4-diklorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloksi]bütil}-1,2,3,4-tetrahidroizokuinolin
- [31] 4-{2-[1-(3,4-diklorofenil)-5-izopropil-1H-pirazol-3-iloksi]etil}morfolin
- [32] 2-[1-(3,4-Diklorofenil)-5-izopropil-1 H-pirazol-3-iloksi]-N,N-dietiletanamin
- [33] 1-(3,4-Diklorofenil)-5-izopropil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoksi]-1H-pirazol
- 10 [34] 1-(3,4-Diklorofenil)-5-izopropil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoksi]-1H-pirazol
- [35] 1-{2-[1-(3,4-Diklorofenil)-5-izopropil-1H-pirazol-3-iloksi]etil}piperidin
- [36] 2-{2-[1-(3,4-diklorofenil)-5-izopropil-1H-pirazol-3-iloksi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroizokuinolin
- [37] 4-{2-[1-(3,4-diklorofenil)-1H-pirazol-3-iloksi]etil}morfolin
- 15 [38] 2-[1-(3,4-diklorofenil)-1 H-pirazol-3-iloksi] N,N-dietiletanamin
- [39] 1-(3,4-diklorofenil)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoksi]-1H-pirazol
- [40] 1-{2-[1-(3,4-diklorofenil)-1H-pirazol-3-iloksi]etil}piperidin
- [41] 1-(3,4-diklorofenil)-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoksi]-1H-pirazol
- [42] 1-{2-[1-(3,4-Diklorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloksi]etil}piperazin
- 20 [43] 1-{2-[1-(3,4-Diklorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloksi]etil}pirrolidin-3-amin
- [44] 4-{2-[1-(3,4-Diklorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloksi]etil}morfolin
- [46] 2-[1-(3,4-Diklorofenil)-4,5-dimetil-1 H-pirazol-3-iloksi]-N,N-dietiletanamin

- [47] 1-(3,4-Diklorofenil)-4,5-dimetil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoksi]-1H-pirazol
- [48] 1-(3,4-Diklorofenil)-4,5-dimetil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoksi]-1H-pirazol
- [49] 1-{2-[1-(3,4-Diklorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloksi]etil}piperidin
- [50] 4-{4-[1-(3,4-diklorofenil)-1H-pirazol-3-iloksi]bütil}morfolin
- 5 [51](2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-diklorofenil)-1H-pirazol-3-iloksi]bütil}-2,6-dimetilmorfolin
- [52] 1-{4-[1-(3,4-Diklorofenil)-1H-pirazol-3-iloksi]bütil}piperidin
- [53] 1-(3,4-Diklorofenil)-3-[4-(pirrolidin-1-il)bütoksi]-1H-pirazol
- [55] 4-[1-(3,4-diklorofenil)-1 H-pirazol-3-iloksi]-N,N-dietilbütan-1-amin
- 10 [56] N-benzil-4-[1-(3,4-diklorofenil)-1H-pirazol-3-iloksi]-N-metilbütan-1-amin
- [57] 4-[1-(3,4-diklorofenil)-1H-pirazol-3-iloksi]-N-(2-metoksietil)-N-metilbütan-1-amin
- [58] 4-{4-[1-(3,4-diklorofenil)-1H-pirazol-3-iloksi]bütil}tiyomorfolin
- [59] 1-[1-(3,4-Diklorofenil)-5-metil-3-(2-morfolinoetoksi)-1 H-pirazol-4-il]etanon
- 15 [60] 1-{1-(3,4-diklorofenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoksi]-1H-pirazol-4-il}etanon
- [61] 1-{1-(3,4-diklorofenil)-5-metil-3-[2-(piperidin-1-il)etoksi]-1H-pirazol-4-il}etanon
- [62] 1-{1-(3,4-diklorofenil)-3-[2-(dietilamino)etoksi]-5-metil-1H-pirazol-4-il}ethanon
- 20 [63] 4-{2-[5-Metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloksi]etil}morfolin
- [64] N,N-Dietil-2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloksi]etanamin
- [65] 1-{2-[5-Metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloksi]etil}piperidin

[66] 5-Metil-1-(naftalen-2-il)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoksi]-1H-pirazol

veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, izomerleri, ön ilaçları veya solvatları.

Buluştta, formül (I)'e sahip sigma ligand 4-{2-[5-Metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloksi]etil} morfolin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatıdır. Bu özel bileşik mevcut buluşa ait örneklerde bileşik no. 63 olarak tanımlanmıştır.

Daha fazla tercih edilen bir uygulamada, formül (I)'e sahip sigma ligand 4-{2-[5-Metil-1-(naftalen-2-il)-1 H-pirazol-3-iloksi]etil} morfolin hidroklorürdür. Bu özel bileşik mevcut buluşa ait örneklerde örnek no. 1 olarak tanımlanmıştır.

Formül (I)'e sahip bileşikler ve bunların tuzları veya solvatları WO2006/021462 sayılı önceki başvuruda açıklandığı gibi hazırlanabilir.

Daha önceden bahsedildiği gibi, bu buluş ayrıca kemik kanseri ile bağlantılı ağrının (yani kemik kanseri ağrısının) önlenmesi ve/veya tedavisi için bir ilacın üretimi için yukarıda tanımlandığı gibi sigma ligandın kullanımı ile ilgilidir. Tercihen ağrı kemik kanseri sonucunda gelişen akut ve/veya kronik ağrı, tercihen nöropatik ağrı, nöralji, allodini, kozalji, hiperaljezi, hiperestezi, hiperpati, nevrit veya cerrahi işleme bağlı nöropati arasından seçilir.

İstemlerde tanımlanan sigma ligand ve bir opioid veya opiat bileşiği kombine edildiğinde önemli bir sinerjik etki olduğu da bulunmuştur: Morfinin eşik altı dozu örnek 1'deki tedavi ile verilmiş olup, uygulamadan 30 dakika sonra analjezide artışla sonuçlanmıştır ve etkisi en az 24 saat sürmüştür (pozitif kontrol olan 5mg/kg morfin uygulamadan 24 saat sonra hiçbir etki göstermemiştir). Dolayısıyla buluş ayrıca, kemik kanseri ile bağlantılı ağrının önlenmesinde ve/veya tedavisinde kullanıma yönelik olarak eş zamanlı, ayrı veya art arda uygulama için istemlerde tanımlandığı gibi en az bir sigma ligand ile en az bir opioid veya opiat bileşiğinin bir kombinasyonuna yöneliktir. Mevcut buluş kapsamında opioid reseptörüne bağlanan bileşikler arasında morfin, kodein ve tebain gibi doğal opiatlar; hidromorfon, hidrokodon, oksikodon, oksimorfon, dezomorfin, diasetilmorfin, nikomorfin, dipropanoilmorfin, benzilmorfin ve etilmorfin gibi doğal opioidlerden elde edilen yarı sentetik opiatlar; fentanil, petidin, metadon,

tramadol ve propoksifen gibi tamamen sentetik opioidler; ve endorfinler, enkefalinler, dinorfinler ve endomorfine ve bunların analogları gibi vücutta doğal olarak üretilen endojen opioid peptitler yer almaktadır. Tercihen bu buluşa göre kombinasyon morfin veya bunun analoglarını içerir.

- 5 Buluşa ait kombinasyon en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı, katkı maddesi, adjuvan veya taşıyıcı ile eş zamanlı, ayrı veya art arda uygulanması için formüle edilebilir. Bu da iki aktif bileşiğin kombinasyonunun aşağıdaki şekilde uygulanabileceği anlamına gelmektedir:

10 a) Aynı ilaç formülasyonunun parçası olan bir kombinasyon olarak, bu iki aktif bileşik bu durumda daima eş zamanlı olarak uygulanır.

15 b) Her biri eş zamanlı, art arda veya ayrı uygulama imkanı verecek şekilde aktif maddelerden birini içeren iki birimin bir kombinasyonu olarak. Özel bir uygulamada, sigma ligand opioid veya opiattan bağımsız olarak (yani iki birim halinde) ancak aynı anda uygulanır. Bir başka özel uygulamada, sigma ligand ilk önce uygulanır ve ardından opioid veya opiat ayrı olarak veya art arda uygulanır. Yine bir başka özel uygulamada, opioid veya opiat ilk önce uygulanır ve ardından sigma ligand tanımlandığı gibi ayrı olarak veya art arda uygulanır.

20 Mevcut buluşa göre bir farmasötik bileşimin (yani en azın sigma ligand içeren bir bileşim veya en azından sigma ligand veya en az bir opioid veya opiat bileşiği içeren bir bileşim, burada sigma ligand 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloksi]etil}morfolin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvattır) yardımcı maddeleri veya katkı maddeleri taşıyıcılar, ekspananlar, destek maddeleri, yağlayıcılar, dolgu maddeleri, çözücüler, seyrelticiler, renklendiriciler, aroma verici maddeler, örn. şekerler, antioksidanlar, bağlayıcılar, yapıştırıcılar, dağıtıcılar, 25 yapışkanlığı önleyici maddeler, akışkanlığı güçlendirici maddeler ve/veya tutkallar arasından seçilebilir. Fitol söz konusu ise bu, parenteral uygulamaya yönelik vakslar veya yağ asidi esterleri ya da koruyucular, emülgatörler ve/veya taşıyıcılar anlamına gelebilir. Bu yardımcı maddelerin ve/veya katkı maddelerinin ve kullanılacak miktarların seçimi, farmasötik bileşimin uygulanma biçimine bağlı olacaktır.

Buluşa göre farmasötik bileşim, örneğin pulmoner, nazal, rektal ve/veya intravenöz gibi, ister oral ister parenteral olmak üzere her türlü uygulama biçimine adapte edilebilir. Dolayısıyla buluşa göre formülasyon, topikal veya sistemik uygulama için, özelde dermal, transdermal, subkutanöz, intramüsküler, intra-artiküler, intraperitoneal, intravenöz, intra-arteriyel, intravezikal, kemik içi, intrakavernozal, pulmoner, bukkal, sublingual, oküler, intravitreal, intranazal, perkutanöz, rektal, vajinal, oral, epidural, intratekal, intraventriküler, intraserebral, intraserebroventriküler, intrasisternal, intraspinal, perispinal, intrakraniyal, pompa cihazları kullanarak ya da kullanmadan iğne veya kateterler yoluyla iletim veya diğer uygulama yolları için uyarlanabilir.

- 10 Oral uygulamalar için uygun preparatlar tabletler, haplar, kapletler, jel kapsüller, sakızlar, kapsüller, granüller, damlalar veya şuruplardır.

Parenteral uygulama için uygun preparatlar solüsyonlar, süspansiyonlar, sulandırılabilir kuru preparatlar, aerosoller veya spreylerdir.

- 15 Buluşun bileşimi, perkütan uygulama için çözünmüş formda çökeltiler veya yamalar olarak formüle edilebilir.

Cilt uygulamaları arasında merhem, jel, krem, losyon, süspansiyon veya emülsiyonlar bulunmaktadır.

Rektal uygulama için uygun form fitiller yoluyla olur.

- 20 Dahası, bileşim günde bir kez, haftada bir kez veya aylık uygulama için uygun bir formda sunulabilir.

- 25 Buluş ayrıca, 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloksi]etil} morfolin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun veya solvatının, bir kemik kanseri ile bağlantılı ağrıdan şikayet eden veya kemik kanserinin sonucu olarak ağrıdan şikayet etmesi muhtemel olan bir hastanın tedavisine ilişkin bir yöntemde kullanımını açıklanmakta olup, yöntem bu tür bir tedaviye ve/veya profilaksiye ihtiyacı olan hastaya yukarıda tanımlandığı gibi bir sigma ligandın terapötik olarak etkili bir miktarının uygulanmasını içermektedir.

Buluşun bir uygulamasında, sigma ligandın terapötik olarak etkili miktarlarda kullanılması tercih edilir. Hekim mevcut terapötik maddelerin en uygun olacak dozunu

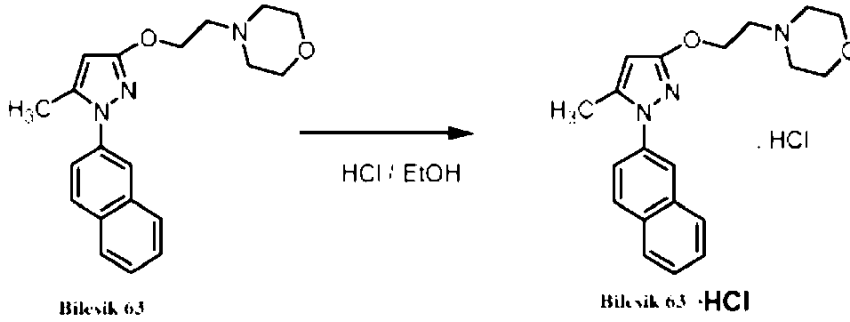
belirleyecektir ve bu, uygulama formuna ve seçilen belirli bileşiğe göre değişecektir ve ayrıca tedavi edilen hastaya, hastanın yaşına, tedavi edilmekte olan ağrının türüne göre değişecektir. Hekim genellikle bileşiğin optimum dozundan büyük ölçüde daha az olan küçük dozlarla tedaviye başlamayı ve o halde optimum etkiye ulaşıncaya kadar dozajı küçük artışlarla artırmayı isteyecektir. Bileşim oral yoldan verildiğinde daha fazla etken madde miktarının, parenteral olarak verilen daha az bir miktarla aynı etkiyi yaratması gerekecektir. Bileşikler, karşılaştırılabilir terapötik ajanlarla aynı şekilde yararlı olmaktadır ve dozaj seviyesi, genelde bu diğer terapötik ajanlarla kullanılan aynı büyüklük kertesindedir.

- 10 Örneğin, hastaya uygulanması gereken dozaj rejimi hastanın kilosuna, uygulama türüne, hastalığın durumuna ve şiddetine bağlı olacaktır. Tercih edilen bir dozaj rejimi mevcut buluşa göre bir bileşiğin 0.01 ila 300 mg/kg, daha tercihen 0.01 ila 100 mg/kg ve en çok tercih edilen haliyle 0.01 ila 50 mg/kg aralığında uygulanmasını içerir.

- 15 Aşağıdaki örnekler sadece buluşun belirli uygulamalarını gösterme amaçlı olup, hiçbir şekilde buluşu sınırlandırdığı şeklinde düşünülmemeyecektir.

Örnekler

Örnek 1. 4-{2-[5-Metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloksi]etil} morfolin (bileşik 63) ve bunun hidroklorür tuzunun sentezi



- 20 Bileşik 63, WO2006/021462 sayılı önceki başvuruda açıklandığı gibi hazırlanabilir. Hidroklorürü aşağıdaki prosedüre göre elde edilebilir:

Bileşik 63 (6,39 g), HCl ile satüre edilen etanolde çözündürülmüş, karışım daha sonra birkaç dakika karıştırılıp kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. Kalıntı, izopropanolden kristalize edilmiştir. Birinci kristalizasyonun ana çözeltileri,

konsantrasyon yoluyla bir ikinci kristalizasyon vermiştir. Her iki kristalizasyon birlikte, 5,24 g (%63) miktarında ilgili hidroklorür tuzunu vermiştir (erime noktası = 197-199 °C).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 10,85 (bs, 1H), 7,95 (m, 4H), 7,7 (dd, J=2,2, 8,8 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 5,9 (s, 1H), 4,55 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,55-3,4 (m, 4H), 3,2 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).
HPLC saflığı: %99.8.

Farmakolojik veri

Bu testte tümör kaynaklı kemik ağrısının tedavisi için örnek 1'in kullanımı, kanser kaynaklı kemik ağrısı olan sinjenik sıçan modeli kullanılarak değerlendirilmiştir. Sıçan meme bezi karsinom hücre dizisi MRMT-1 proksimal tibianın ilik bölgesine enjekte edilmiş ve hayvanlar 18. günde taşıyıcı, bir referans bileşik (morfin) veya örnek 1 ile tedavi edilmiştir.

Dokusal allodininin ölçülmesi için Evre 1 için taban hattında, dozlamadan önce ve dozlamadan 18 gün sonra ve Evre 2 için taban hattında, dozlamadan önce ve dozlamadan 18 gün ve 19 gün sonra (24 saat) von Frey testi kullanılarak Örnek 1 etkinliği değerlendirilmiştir.

Bu çalışma iki bölüm halinde gerçekleştirilmiştir; birinci evre ikinci evre için optimal doz seviyesini belirlemiştir. İkinci evre morfin ve örnek 1 ile tedavinin sinerjik etkisini keşfetmek içindir.

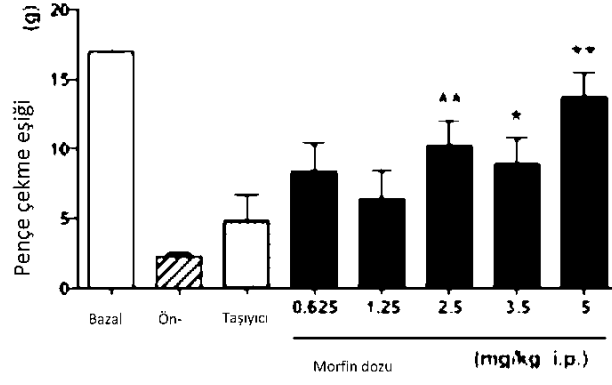
Çalışmanın birinci evresinde, morfinin çeşitli dozları (Şekil 1) 18. günde verilmiştir ve sadece 2.5 ve 5 mg/kg'lik doz allodiniyi istatistiksel anlamla hafifletmiştir. Bu sonuçlara göre, çalışmanın 2. evresi için 1.25 mg/kg olan eşik altı dozu seçilerek örnek 1 tedavisi ile potansiyel sinerji incelenmiştir. 5 mg/kg'de morfin 2. evre çalışmada pozitif kontrol olarak seçilmiştir.

Çalışmanın ikinci evresinde, örnek 1 tek başına 80 mg/kg'de (5mg/kg morfine benzerdir) uygulamadan 30 dakika sonra istatistiki olarak anlamlı bir allodini hafiflemesi gösterebilmiş, ancak 40mg/kg'de gösterememiştir. Morfinin eşik altı dozu (1.25 mg/kg) örnek 1 tedavisi (80 ve 40 mg/kg) ile verilmiş ve uygulamadan 30 dakika sonra

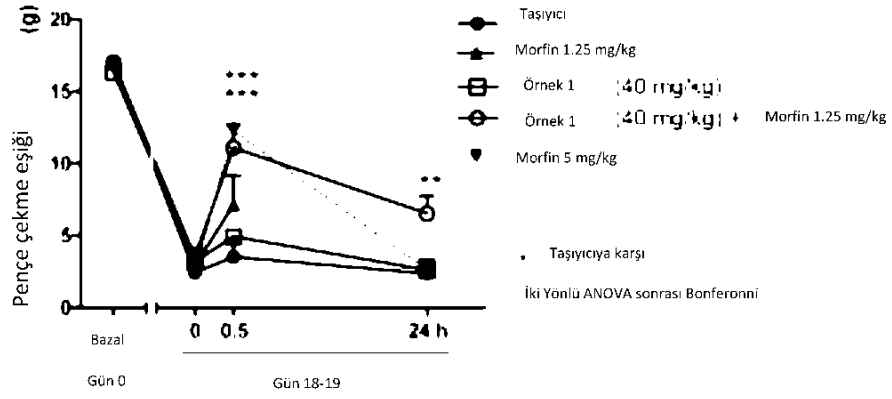
analjezide artışla sonuçlanmıştır ve etkisi en az 24 saat sürmüştür. Bunun aksine, 5 mg/kg morfin uygulamadan 24 saat sonra önemli bir etki göstermemiştir.

Özetle, morfin ile kombinasyon halinde örnek 1 bir kemik kanseri ağrı modelinde en az 24 saat süren bir sinerjik analjezik etki oluşturmaktadır.

ŞEKİL 1



ŞEKİL 2



ŞEKİL 3

