



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년05월04일
(11) 등록번호 10-1855358
(24) 등록일자 2018년04월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4152 (2006.01) A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01) A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7017344
(22) 출원일자(국제) 2011년12월02일
심사청구일자 2016년12월02일
(85) 번역문제출일자 2013년07월02일
(65) 공개번호 10-2013-0135881
(43) 공개일자 2013년12월11일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2011/071584
(87) 국제공개번호 WO 2012/072782
국제공개일자 2012년06월07일
(30) 우선권주장
10382330.8 2010년12월03일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
W02006021462 A1
W02009130331 A1
W02009130310 A1
W02007098953 A1

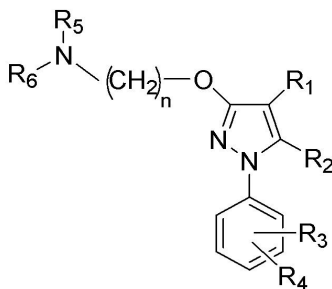
(73) 특허권자
라보라토리오스 델 드라. 에스테브.에스.에이.
스페인, 바르셀로나 이-08041, 221, 아베니다 마
레 드 듀 데 몬테세라트
(72) 발명자
싸마닐로-까스파네도, 다니엘
스페인, 이-08041 바르셀로나, 5오 - 2에이, 아브
다. 마레 데 듀 데 몬테세라트 엔오 252
베라-헤르난데즈, 호세 미구엘
스페인, 이- 08028 바르셀로나, 3에이, 8오, 람블
라 바달 엔오 153
펠라다살라만, 까를로스
스페인, 이-08950 에스플루구에스 데 요브레가트
- 바르셀로나, 10, 에이-11, 룬다 델 까니고
(74) 대리인
특허법인주원

전체 청구항 수 : 총 5 항

심사관 : 광희찬

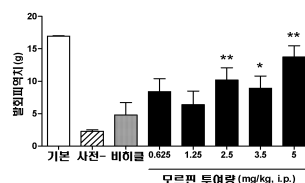
(54) 발명의 명칭 골암통증에서의 시그마 리간드의 용도

(57) 요약



(뒷면에 계속)

대표도



(I)

본 발명은 시그마 리간드의 용도, 특히 화학식(I)의 시그마 리간드의 골암에 관련된 통증의 예방 및/또는 치료를 위한 용도에 관한 것이다.

명세서

청구범위

청구항 1

시그마 리간드를 포함하는 골암 통증의 예방 및/또는 치료용 약학 조성물로서, 상기 시그마 리간드는 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸} 모르폴린, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물인 약학 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 시그마 리간드는 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸} 모르폴린 하이드로클로라이드인 약학 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 통증은 골암의 결과로서 발진된 급성 또는 만성 통증인 약학 조성물.

청구항 4

제 3 항에 있어서, 상기 통증은 신경성 동통, 신경통, 이질통증, 작열통, 통각과민(hyperalgesia), 지각과민, 통증과민(hyperpathia), 신경염 또는 외과적 처치에 부차적인 신경병증인 약학 조성물.

청구항 5

동시의, 분리된, 또는 순차적 투여를 위한 제 1 항 또는 제 2 항에서 정의된 적어도 하나의 시그마 리간드 및 모르핀을 포함하는, 골암과 관련된 통증의 예방 및/또는 치료용 약학 조성물.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 골암과 관련된 통증의 치료 및/또는 예방에서의 이용을 위한 시그마 리셉터 리간드들, 더욱 구체적으로는 일부 인다졸 유도체들, 및 그들을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 골암 통증은 전이성 암의 대단히 파괴적인 징후이다. 유감스럽게도, 현재의 치료법들은 효과적이지 못할 수 있고, 그들이 효과적인 때, 환자들의 생존 기간은 일반적으로 상기 통증 경감 기간을 초과한다. 새로운, 기계론적으로 기반을 둔 치료법들이 극도로 필요하다.

[0003] 골에 전이된 악성 종양을 가지는 환자들은 흔히 낮은 삶의 질에 직면한다. 전이성 질환의 후유증으로서 골 합병증은 고도 유방암 또는 전립선암을 가지는 환자들의 ~70%에서 그들을 드러낸다. 골 전이들이 유방암 또는 전립선암으로 사망한 환자들의 >90% 에서 발견된다. 골암 통증은 암 환자들에 의해 나타나는 가장 공통적인 증상들 중 하나이다. 전이성 유방암 및 전립선 암은 암-유도된 골 통증의 성행(prevalence)에 주요 기여자이다. 따라서, 골암으로부터의 통증 또한 악성 암을 가진 인간 환자들에서 가장 공통적인 통증을 나타내며, 유방암, 전립선암 및 폐암을 포함하는 가장 공통적인 종양들은 골에 전이하는 주목할만한 성향을 가진다.

[0004] 상기 질병들의 진행된 단계들에 있는, 특히 골전이를 가지는 인간 암 환자들은, 그들이 심각한 통증을 경험하고 통증 강도는 골 파괴 정도와 관련되어 나타나는 것으로 보고한다.

[0005] 골 침범(skeletal involvement)을 가지는 암환자들은 골절, 고칼슘혈증, 척수압박 및 극심한 통증을 자주 겪으며, 그들 모두는 앞서 언급한 바와 같이, 증가된 사망률 및 감소된 삶의 질에 기여한다.

[0006] 골격근 전이로부터 기원하는 통증은 보통 상기 질병의 진전을 넘어 엄청난 규모로 증가하며 공통적으로 두개의 카테고리로 나뉜다: 진행 통증 및 돌발성(breakthrough) 또는 부수적인(incident) 통증.

[0007] 보통 골암의 첫번째 증상인 진행통증은 시간이 갈수록 더욱 격렬히 증가되는 무지근하게 아프고, 끊임없는, 육신거리는 통증으로서 시작되고, 포함된 골격의 부분들의 사용에 의해 악화된다.

[0008] 골 파괴 및 시간의 증가와 함께, 통증은 강해지고 그리고나서 극심한 통증의 간헐적인 에피소드(intermittent episodes)는 자연스럽게 또는, 더 흔하게는, 체중 영향(weigh-bearing) 또는 감염된 팔다리(affected limb)의 움직임 이후 발생할 수 있다. 이러한 통증은 돌발성(breakthrough) 또는 부수적인(incident) 통증으로 지칭된다.

[0009] 이러한 두 종류의 통증에서, 돌발성 통증은 조절하기 더욱 어렵다, 예를들어, 이러한 통증을 조절하기 위해 필요한 오피오이드의 투여량은 진행통증을 조절하는데 필요한 것보다 흔히 더 높고, 따라서 이후 언급된 바와 같이 중요한 불필요한 부작용을 동반한다.

[0010] 기계적 이질통증(Mechanical allodynia)은 보통 유해한 것으로 감지되지 않는 기계적 자극의 고통스러운 자각이다. 이러한 골암 통증과 함께, 이러한 급성의 움직임-유발된 통증은 보통의 수족 사용, 기침 또는 잠결에 돌아누움에 의해 생성될 수 있다.

[0011] 통증 강도는 암환자들 가운데에서 다양하며, 환자의 통증 민감도, 암의 종류 및 종양 위치에 의존한다. 세계보건기구(WHO)에 의해 제공된 암치료 가이드라인들이 종양학 및 통증치료 클리닉들에서 사용되어오고 있다. 인간 암환자들의 치료는 오피오이드들, 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs), 코르티코스테로이드, 국소적 안헤스테틱스(local anesthetics), 항우울제, 및 항경련제 단독으로 또는 병용 사용을 포함한다.

[0012] 항염증제, 화학요법, 방사선 치료, 수술 및/또는 비스포스포네이트에 반응이 없는 만성통증은 일반적으로 강력

한 진통제와 싸운다. 진행된 골암 통증의 오피오이드 치료는 통증 경감에 대하여 공통적이며 효과적이다. 유감스럽게도, 골 통증을 약화시키기 위해 필요한 오피오이드 투여량(120 mg/kg 매일)은, 혼란, 호흡 기능 저하, 졸림 및 변비와 같은 바람직하지 않은 부작용들을 생산할 수 있다. 이러한 부작용들은 전반적인 삶의 질을 심하게 약화시킬 수 있다. 의사를 본후 4주 이내에, 오피오이드 치료를 받고 있는 말기질환자들의 73% 가 보통에서 극심한 통증을 보고하였고 극심한 통증을 가지는 환자들의 40% 가 오피오이드 치료에서 증가를 요청하였다.

[0013] 상기 통증을 조절하기 위해 요구되는 오피오이드의 상승투여량은 진화하는 오피오이드 내성 또는 통증의 심각도의 증가를 반영할 것이다. 양 메커니즘들이 아마도 이러한 통증에 대해 요구되는 모르핀의 상승투여량에 관련된 다 할지라도, 일시적인 치료법의 사용에 의한 오피오이드 요구를 현저하게 감소시킬 수 있는 능력은 높은 오피오이드 투여량이 적어도 부분적으로 상기 골암 통증 상태와 관련된 강도의 반영라는 것을 시사한다.

[0014] 오피오이드는 통증의 근원을 직접 목표로 삼지 않으나 중추신경계를 통하여 조직적으로 작용하기 때문에, 기관계에 대한 상기 나쁜 영향들은 열악한 삶의 질에 상당히 기여할 수 있다.(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).

[0015] 암 통증의 동물모델들은 다음의 5가지 카테고리들로 나누어질 수 있다: 골암 통증 모델들, 비-골암 모델들, 암 침입 모델들, 암 화학요법의-유도된 말초 신경계 모델들 및 자연스럽게 발생하는 암 통증 모델들. 특별히, 골암 통증이, 그중에서도, 쥐 유방암 모델(MRMT-1), 뮤린 섬유육종(2472), 뮤린 유방암(4T1), 간세포암(HCa-1) 및 뮤린 흑색종(B16)을 이용하여 연구되었다.

[0016] 이러한 모델들의 이용은 통증-관련된 행동들과 관련된 많은 특징들을 밝혔으며, 암 통증의 기저를 이루는 신경 화학적 및 신경생리학적 메커니즘들 내로의 통찰력을 제공하였다. 이러한 동물 모델들에서 관찰된 많은 특징들은 골 파괴, 1차 구심성 신경 감각 (primary afferent neuron sensitization), 및 척수에서의 중앙 감각의 재편 및 발달을 포함하는 중앙 통증을 경험하는 인간 암환자들에 의해 공유된다.

[0017] 앞서 언급한 바와 같이, 진행된 골암 통증을 다루는 주요한 문제는, 오피오이드들이 진행 통증을 조절할 수 있는 반면, 이러한 동일한 투여량들은 움직임-유발된 돌발성 통증을 차단하는데 빈번히 불충분하다는 것이다.

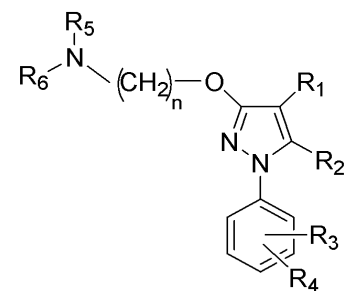
[0018] 상기 기술분야에서 제시된 데이터는 골암 통증은 염증의 및 신경병의 구성요소 모두를 가질 수 있고, 비록 잠재적인 새로운 치료법을 검토하는 실험적 모델들에서 큰 진전이 최근에 만들어졌다 하더라도, 통증 치료의 목표는 상기 통증을 완화하는 것이 아니라, 환자의 생리학적 및 심리학적 웰빙을 유지하기 위한 것이기 때문에 골암 통증에 대한 염증 및 신경병의 구성요소에 비해 명확하게 더 큰 효능을 가지는 더욱 효과적인 치료들이 필요되어 진다는 점을 시사한다.

발명의 내용

[0019] 본 발명은 골암 통증의 치료법에 있어서 보조제로서의 시그마 리간드의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 이러한 장점은 상기 시그마 리간드가 특별히 시그마-1 리셉터 길항제, 바람직하게는 (중립적) 길항제, 역작용제 또는 부분적 길항제 형태의 시그마-1 리셉터 길항제인 때 더욱 분명하다.

[0020] 따라서 본 발명의 한 측면은 골암과 관련된 통증의 예방 및/또는 치료용 시그마 리간드에 관한 것이다.

[0021] 바람직한 구체예에서, 상기 시그마 리간드는 화학식(I) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화합물을 가진다:



[0022]

[0023] (I)

- [0024] 식중,
- [0025] R_1 은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 비-방향족 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 방향족 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, $-COR_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-CH=NR_8$, $-CN$, $-OR_8$, $-OC(O)R_8$, $-S(O)_t-R_8$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NO_2$, $-N=CR_8R_9$, 및 할로겐으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;
- [0026] R_2 는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된, 방향족 또는 비방향족 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, $-COR_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-CH=NR_8$, $-CN$, $-OR_8$, $-OC(O)R_8$, $-S(O)_t-R_8$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NO_2$, $-N=CR_8R_9$, 및 할로겐으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;
- [0027] R_3 및 R_4 는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된, 방향족 또는 비방향족 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, $-COR_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-CH=NR_8$, $-CN$, $-OR_8$, $-OC(O)R_8$, $-S(O)_t-R_8$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NO_2$, $-N=CR_8R_9$, 및 할로겐으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 또는 함께 임의의 치환된 융합된 고리 시스템을 형성하고;
- [0028] R_5 및 R_6 은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된, 방향족 또는 비방향족 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, $-COR_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-CH=NR_8$, $-CN$, $-OR_8$, $-OC(O)R_8$, $-S(O)_t-R_8$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NO_2$, $-N=CR_8R_9$, 및 할로겐으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 또는 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 치환 또는 비치환된, 방향족 또는 비방향족 헤테로시클릴 기를 형성하고;
- [0029] n 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8 로부터 선택되고;
- [0030] t 는 1, 2 또는 3 이고;
- [0031] R_8 및 R_9 는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된, 방향족 또는 비방향족 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 아릴옥시, 및 할로겐으로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택된다.
- [0032] 본 발명의 또다른 측면은 상기 정의된 시그마 리간드의 골암 관련된 통증의 예방 및/또는 치료를 위한 의약의 제조를 위한 용도에 관한 것이다.
- [0033] 본 발명의 또다른 측면은 골암 관련된 통증을 겪고 있거나 골암의 결과로서의 통증을 겪을 가능성이 있는 환자의 치료 방법으로서, 그러한 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 치료적 유효량의 상기 정의된 시그마 리간드를 투여하는 것을 포함한다.
- [0034] 본 발명의 또다른 측면은 골암과 관련된 통증의 예방 및/또는 치료에 이용을 위한, 상기에서 정의된 바와 같은 적어도 하나의 시그마 리간드 및 적어도 하나의 오피오이드 또는 오피에이트(opiate) 화합물의 동시의, 분리된, 또는 순차적 투여를 위한 결합물에 관한 것이다.
- [0035] 이러한 측면들 및 그들의 바람직한 구체예들은 추가적으로 또한 청구항들에서 정의된다.

도면의 간단한 설명

- [0036] 도 1: 본 프레이 테스트(Von Frey test). 제 2 단계를 위한 모르핀의 최적 투여량 수준 결정(단계 2).
- 도 2: 본 프레이 테스트. 단계 2 에서의 모르핀(1.25 mg/kg) 및 실시예 1 (40 mg/kg) 의 상승효과.
- 도 3: 본 프레이 테스트. 단계 2 에서의 모르핀(1.25 mg/kg) 및 실시예 1 (80 mg/kg) 의 상승효과.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0037] 본 발명의 내용에서, 다음의 용어들은 하기의 구체적인 의미를 가진다.
- [0038] "알킬"은 불포화를 함유하지 않는, 분자의 나머지에 부분에 단일 결합에 의해 부착되는, 1 내지 12 탄소 원자로 이루어지는 직쇄형 또는 가지형 탄화수소 사슬 라디칼을 의미하며, 예를들면, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, t-부틸, n-펜틸, 등 알킬 라디칼들은 아릴, 할로, 하이드록시, 알콕시, 카복시, 시아노, 카보닐, 아실, 알콕시카보닐, 아미노, 니트로, 메르캅토(mercapto), 알킬티오, 등과 같은 하나 이상의 치환기들에 의해 임의로 치환될 수 있다. 바람직한 알킬 라디칼들은 1 내지 6 탄소 원자를 가진다. 만일 아릴에 의해 치환되었다면, 벤질 또는 페닐과 같은 "아릴알킬" 라디칼에 해당한다. 만일 헤테로시클릴에 의해 치환되었다면, "헤테로시클릴알킬"라디칼에 해당한다.
- [0039] "알케닐"은 적어도 하나의 불포화를 함유하는, 2 내지 12 탄소 원자들로 이루어지는 직쇄형 또는 가지형 탄화수소 사슬을 의미하며, 단일결합에 의해 분자의 나머지에 부착한다. 알케닐 라디칼들은 아릴, 할로, 하이드록시, 알콕시, 카복시, 시아노, 카보닐, 아실, 알콕시카보닐, 아미노, 니트로, 메르캅토, 알킬티오, 등과 같은 하나 이상의 치환기들에 의해 임의로 치환될 수 있다. 바람직한 알케닐 라디칼들은 2 내지 6 탄소 원자들을 가진다.
- [0040] "시클로알킬"은 포화된 또는 부분적으로 포화된 안정한 3- 내지 10- 원소의 모노시클릭 또는 바이시클릭 라디칼을 의미하며, 그리고 시클로헥실 또는 아다만틸과 같이 단독으로 탄소 및 수소 원자들로 이루어진다. 발명의 상세한 설명에서 특별한 언급이 없으면, 용어 "시클로알킬"은 알킬, 할로, 하이드록시, 아미노, 시아노, 니트로, 알콕시, 카복시, 알콕시카보닐, 등과 같은 하나 이상의 치환기들에 의해 임의로 치환된 시클로알킬 라디칼들을 포함하는 것을 의미한다.
- [0041] "아릴"은 별개의 및/또는 융합된 아릴 기들을 함유하는 다중 고리 라디칼들을 포함하는, 단일의 및 다중 방향족 고리 라디칼들을 의미한다. 대표적인 아릴 기들은 페닐, 나프틸, 인데닐, 페난트릴 또는 안트라실 라디칼과 같은, 1 내지 3 별개의 또는 융합된 고리들 및 6 내지 18 탄소 고리 원자들을 함유한다. 상기 아릴 라디칼은 하이드록시, 메르캅토, 할로, 알킬, 페닐, 알콕시, 할로알킬, 니트로, 시아노, 디알킬아미노, 아미노알킬, 아실, 알콕시카보닐, 등과 같은 하나 이상의 치환기들에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- [0042] "헤테로시클릴"은 탄소 원자들 및 질소, 산소, 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 5 헤테로원자들로 이루어지는 안정한 3-내지 15 원소의 고리 라디칼을 의미하며, 바람직하게는 하나 이상의 헤테로원자들을 가지는 4- 내지 8-원소의 고리, 더욱 바람직하게는 하나 이상의 헤테로원자들을 가지는 5- 또는 6-원소의 고리이다. 이는 방향족 또는 비방향족일 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 상기 헤테로사이클은 모노시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭 고리 시스템일 수 있고, 융합된 고리 시스템들을 포함할 수 있고; 그리고 헤테로시클릴 라디칼 내의 상기 질소, 탄소 또는 황 원자들은 임의로 산화될 수 있고; 상기 질소 원자는 임의로 quaternized 될 수 있고; 그리고 상기 헤테로시클릴 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 포화되거나 또는 방향족일 수 있다. 그러한 헤테로사이클들의 실시예들은, 아제핀, 벤즈이미다졸, 벤조티아졸, 퓨란, 이소티아졸, 이미다졸, 인돌, 피페리딘, 피페라진, 퓨린, 퀴놀린, 티아디아졸, 테트라하드로퓨란, 쿠마린, 모르폴린; 피롤, 피라졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 트리아졸, 이미다졸, 등을 포함하나 그에 한정된 것은 아니다.
- [0043] "알콕시"는 화학식 $-OR_a$ 의 라디칼을 의미하고, R_a 은, 예를 들면, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 등의 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다.
- [0044] "아미노"는 화학식 $-NH_2$, $-NHR_a$ 또는 $-NR_aR_b$ 의 라디칼을 의미하고, 바람직하게는 쿼터나이즈되며(quaternized) 예를 들면, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 프로필아미노, 등.
- [0045] "할로겐", "할로" 또는 "할"은 브로모, 클로로, 아이오도, 또는 플루오로를 의미한다.
- [0046] 본 발명의 화합물들에서 치환된 기들에 관한 여기서의 참조들은 하나 이상의 이용가능한 위치들에서 하나 이상의 적절한 기들에 의해 치환될 수 있는 구체적인 부분들을 나타내며 적절한 기들은, 예를들면, 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도와 같은 할로겐; 시아노; 하이드록실; 니트로; 아지도; 아실 등과 같은 C_{1-6} 알카노일기와 같은 알카노일; 카르복사미도; 1 내지 약 12 탄소 원자들 또는 1 내지 약 6 탄소 원자들 및 더욱 바람직하게는 1-3 탄소 원자들을 가지는 기들을 포함하는 알킬기들; 알케닐 및 하나 이상의 불포화된 결합들 및 2 내지 약 12 탄소 또는 2 내지 약 6 탄소 원자들을 가지는 기들을 포함하는 알킬닐 기들; 하나 이상의 산소 결합들 및 1 내지 약 12 탄소 원자들 또는 1 내지 약 6 탄소 원자들을 가지는 알콕시 기들; 페녹시와 같은 아릴옥시; 하나 이상의 티오에테르 결합들 및 1 내지 약 12 탄소 원자들 또는 1 내지 약 6 탄소 원자들을 가지는 그들의 부분들(moieties)을 포함하는 알킬티오 기들; 하나 이상의 설퍼닐 결합들 및 1 내지 약 12 탄소 원자들 또는 1 내지

약 6 탄소 원자들을 가지는 그들의 부분들(moieties)을 포함하는 알킬설퍼 기들; 하나 이상의 설폰일 결합들 및 1 내지 약 12 탄소 원자들 또는 1 내지 약 6 탄소 원자들을 가지는 그들의 부분들(moieties)을 포함하는 알킬설폰일 기들 ; 하나 이상의 N 원자들 및 1 내지 약 12 탄소 원자들 또는 1 내지 약 6 탄소 원자들을 가지는 기들과 같은 아미노알킬 기들; 6 이상의 탄소들을 가지는 카르복실릭 아릴, 특히 페닐 또는 나프틸 및 벤질과 같은 아르알킬. 다른 지시가 없는 한, 임의의 치환된 기는 상기 기의 각의 치환가능한 위치에서 치환기를 가질 수 있고, 각 치환은 서로에 대해 독립적이다.

[0047] 용어 "염"은 상기 화합물이 이온성 형태 또는 전하를 띄거나 반대이온(양이온 또는 음이온)에 결합되어 있거나 또는 용해되는 본 발명에 따라 사용된 활성 화합물의 임의의 형태로서 이해되어야만 한다. 이러한 정의는 또한 4차 암모늄염 및 다른 분자 및 이온을 가진 활성 분자의 집합체, 특히 이온 상호작용을 통해 형성된 집합체를 포함한다. 상기 정의는 특히 생리학적으로 허용가능한 염을 포함한다; 본 용어는 "약물학적으로 허용가능한 염" 또는 "약학적으로 허용가능한 염"과 동일하게 이해되어야만 한다.

[0048] 본 발명의 문맥에서 상기 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 특히 인간 및/또는 포유동물에게 적절한 방법으로 치료, 응용 또는 사용될 때 생리학적으로 허용되는(특히 반대이온의 결과로써 유독성이 아니라는 것을 일반적으로 의미함) 임의의 염을 의미한다. 본 발명의 문맥에서, 이러한 생리학적으로 허용가능한 염은 양이온 또는 염기로 형성될 수 있으며, 본 발명에 따라 사용된 적어도 하나의 화합물에 의해 형성된 염-일반적으로 산(비양자화된)-에컨데, 특히 인간 및/또는 포유동물에게 사용될 때 음이온 및 적어도 하나의 생리학적으로 용인되는 양이온, 바람직하게는 무기물이 되는 것으로 이해된다. 알칼리를 가진 염 및 알칼리 토금속은 특히 바람직하게 암모늄 양이온(NH_4^+)과 함께 형성된 것들처럼 된다. 바람직한 염은 (모노) 또는 (디)나트륨, (모노) 또는 (디)칼륨, 마그네슘 또는 칼슘과 함께 형성된 것들이다. 본 발명의 문맥에서, 이러한 생리학적으로 허용가능한 염은 또한 음이온 또는 산과 함께 형성될 수 있으며, 본 발명에 따라 사용된 적어도 하나의 화합물에 의해 형성된 염-예를 들어 질소와 같이 일반적으로 양성화된-에컨데, 특히 인간 및/또는 포유동물에게 사용될 때 양이온 및 적어도 하나의 생리학적으로 허용가능한 음이온으로써 정의된다. 이러한 정의는 본 발명의 문맥에서 생리학적으로 허용가능한 산에 의해 형성된 염, 즉 인간 및/또는 포유동물에 특히 사용될 때 생리학적으로 허용가능한 유기 또는 무기산을 가진 특별 활성 화합물의 염을 특별히 포함한다. 이러한 유형의 염의 예는 다음과 함께 형성된 것들이다 : 염산, 브롬화수소산, 황산, 메탄설폰산, 포름산, 아세트산, 옥살산, 숙신산, 말산, 타르타르산, 만델산, 푸마르산, 젖산, 시트르산.

[0049] 본 발명에 따른 상기 용어 "용매 화합물"은 상기 화합물이 예를 들어 메타놀레이트와 같이 특별하게 수화물 및 알콜레이트를 포함하면서 또다른 분자(일반적으로 극성 용액)에 비공유결합에 의해 결합되는 본 발명에 따른 활성 화합물의 임의의 형태를 의미하는 것으로서 이해되어야만 한다. 바람직한 용매화합물은 수화물이다.

[0050] 시그마 리간드의 전구약물인 모든 화합물, 특히 화학식(I) 화합물의 전구약물은 또한 본 발명의 범위안에 있다. 상기 용어 "전구약물"은 넓은 의미로 사용되며, 생체 안에서 본 발명의 화합물로 전환되는 유도체를 포함한다. 전구약물의 예들을 포함하지만 생체 가수분해 가능(biohydrolyzable) 아마이드, 생체 가수분해 가능 에스테르, 생체 가수분해 가능 카르바미드, 생체 가수분해 가능 탄산염, 생체 가수분해 가능 우레이드, 및 생체 가수분해 가능 인산염 유사체와 같은 생체 가수분해 가능 일부분들을 포함하는 화학식 I 화합물의 유도체 및 대사산물에 제한되지는 않는다. 바람직하게, 카르복실 작용기를 가진 화합물의 전구체는 카르복시산의 더 낮은 알킬 에스테르이다. 카본산 에스테르는 분자 존재 하에 임의의 카복시산 일부분을 에스테르화함으로써 편리하게 형성된다. 전구약물은 일반적으로 Burger의 "Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6판.(Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley), "Design and Applications of Prodrugs"(H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers) 및 Krogsgaard-Larsen 등. "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor & Francis (2002. 04)에서 기술된 것처럼 잘 알려진 방법을 사용하여 준비될 수 있다.

[0051] 상기 설명된 화학식(I)로 대표되는 본 발명의 화합물들은 키랄 중심의 존재에 의존하는 거울상 이성질체 또는 다중결합들의 존재에 의존하는 이성질체들을 포함할 수 있다.(예를들면, Z, E) 단일 이성질체들, 거울상 이성질체들 또는 부분입체이성질체들 및 그들의 혼합물들은 본 발명의 범위 내에 속한다.

[0052] 뿐만 아니라, 여기에서 언급된 어떠한 화합물은 호변체들로서 존재할 수 있다. 특별히, 상기 용어 호변체는 평형 상태로 존재하는 화합물의 둘 또는 그 이상의 구조적 이성질체 중 하나를 나타내며, 하나의 이성질 형태에서 또다른 것으로 순조롭게 전환된다. 일반적인 호변이성 짝은 아민-이민, 아마이드-이미드산, 케토-에놀, 락탐-락티드 등이다.

- [0053] 상기 명시된 것 이외의 경우, 본 발명의 화합물은 동위원소 표지된 형태, 즉 하나 또는 그 이상의 동위원소-농축 원소의 존재 하에서만 오직 다른 화합물을 포함하는 것으로 여겨진다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중 수소에 의한 적어도 하나의 수소원자 교체 또는 ^{13}C - 또는 ^{14}C -풍부 탄소에 의한 적어도 하나의 탄소 교체 또는 ^{15}N -풍부 질소에 의한 적어도 하나의 질소 교체를 제외하고 존재하는 구조를 가진 화합물이 본 발명의 범위안에 있다.
- [0054] 특별히 화학식(I)의 화합물 또는 그들의 염 또는 용매화합물인 시그마 리간드는 바람직하게는 약학적으로 허용 가능하거나 또는 실질적으로 순수한 형태이다. 그 중에서도, 약학적으로 허용가능한 형태는 희석액 및 담체처럼 일반적으로 약학적인 첨가물을 제외하고 약학적으로 허용가능한 레벨의 순도를 가지며, 일반 복용량 레벨에서 중요하게 간주된 독성을 포함하지 않는다는 것을 의미한다. 약물에 대한 순도 레벨은 바람직하게는 50% 이상이며, 더욱 바람직하게는 70% 이상, 가장 바람직하게는 90% 이상이다. 바람직한 구체 예에서, 화학식(I), 또는 그 염, 용매 화합물 또는 전구약물의 화합물은 95% 이상이다.
- [0055] 상기 언급한 것처럼, 용어 "약학적으로 허용가능한 염, 용매 화합물, 전구약물"은 임의의 염, 용매 화합물 또는 임의의 다른 화합물을 나타내며, 여기서 수용자에 대한 투여는 기술된 명세서처럼 화합물을(직접 또는 간접적으로) 제공할 수 있다. 그러나, 약학적으로 허용가능하지 않은 염, 용매 화합물 및 전구체는 약학적으로 허용가능한 염, 용매 화합물 및 전구체의 준비에 유용하게 될 수 있기 때문에 본 발명의 범위에 또한 포함된다. 염, 용매 화합물 및 전구약물의 준비는 본 기술분야에서 알려진 방법에 의해 수행될 수 있다.
- [0056] 본 명세서에 사용된 것처럼, 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 박멸, 제거, 복귀, 완화, 변경, 또는 고통 관련된 통증의 조절을 포함한다.
- [0057] 본 명세서에서 사용된 것처럼, 용어 "시그마 리간드" 또는 "시그마 리셉터 리간드"는 시그마 리셉터에 결합하는 모든 화합물을 나타낸다. 상기 언급한 것처럼, 시그마 리간드는 바람직하게는 (중립) 대항물질, 역 대항물질 또는 부분 대항물질의 모양을 가진 시그마 리셉터 대항물질이다.
- [0058] "작용물질"은 리셉터에 결합하고 본질적인 효과를 가지는 화합물로서 정의되며, 따라서 작용 물질이 리셉터에 접촉할 때 리셉터의 기초활성이 증가한다.
- [0059] "대항물질"은 리셉터와 결합하는 동안 작용물질 또는 역 작용물질과 경쟁하는 화합물로서 정의되며, 그러므로 리셉터에서 작용물질 또는 역 작용물질의 활동을 저지한다. 그러나, 대항물질(또는 "중립" 대항물질로서 알려진)은 리셉터 활성 구성요소에 영향을 미치지 않는다. 대항물질은 활성 위치 또는 리셉터의 알로스테릭(allosteric)한 위치에 결합함으로써 그들의 효과를 조정하며, 또한 그들은 리셉터 활성의 생물학적 규제에 일반적으로 포함되지 않은 특별한 결합 위치에 상호작용할 수 있다. 대항물질 활성은 교대로 대항물질 리셉터-결합의 성격(nature)에 의존하는 대항물질-리셉터 복합체의 지속에 따라 가역 또는 비가역적일 수 있다.
- [0060] "부분 대항물질"은 리셉터에 결합하고 대항물질 반응을 발생시키는 화합물로서 정의된다; 그러나, 부분 대항물질이 모든 대항물질 반응을 발생시키는 것은 아니다. 부분 대항물질은 약한 대항물질이며, 따라서 리셉터 상에서 작용물질 또는 역 작용물질의 활동을 부분적으로 차단한다.
- [0061] "역 작용물질"은 동일한 리셉터를 차지함으로써 작용물질에 대해 반대의 영향을 만드는 화합물로서 정의되며, 따라서 리셉터(즉, 리셉터에 의해 조절되는 신호)의 기초활성을 감소시킨다. 그러한 화합물은 또한 음의 작용물질로써 알려져 있다. 역작용물질은 리셉터에 대한 리간드이며, 이것은 리셉터가 임의의 리간드의 부재로 인해 발생하는 기초 상태와 관련된 비활성 상태를 채택하도록 유도한다. 따라서, 대항물질은 작용물질의 활성을 억제할 수 있으며, 역 작용물질은 작용물질의 부재 상태에서 리셉터의 형태를 바꿀 수 있는 리간드이다.
- [0062] 본 응용에서 사용되는 "시그마 리셉터(들)"는 다음의 인용을 사용하여 정의된다 : "결합 위치는 오피오이드, NMDA, 도파민으로 활성화되는 것과는 다른 일반적인 단백질 및 다른 알려진 신경전달물질 또는 호르몬 리셉터 군들을 나타낸다"(G.Ronsisvalle 등. Pure Appl.Chem. 73, 1499-1509 (2001)). 리간드 결합 연구에 기초한 약학적 데이터, 해부 분포 및 생물학적 특징들은 적어도 σ 리셉터의 두가지 특수형(subtype)으로 구별한다(R.Quiron 등., 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 등. Pure Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001)). 시그마 리셉터들(시그마 1($\sigma 1$) 및 시그마 2($\sigma 2$))의 단백질 서열들은 해당 기술에서 알려져 있다(예를 들어, Prasad, P.D. 등., J. Neurochem. 70(2), 443-451 (1998)). 그들은 여러가지 진통제에 대해 매우 높은 친화성을 보인다(예를 들어. 펜타조신).
- [0063] 본 출원에서 사용된 "시그마 리셉터에 결합한 화합물(들)" 또는 "시그마 리간드"는 시그마 리셉터에서 IC_{50} 이 \leq

5000nM, 더욱 바람직하게는 $\leq 1000\text{nM}$, 더욱 바람직하게는 $\leq 500\text{nM}$ 의 값을 가지는 화합물로서 정의된다. 더욱 바람직하게는, IC_{50} 값은 $\leq 250\text{nM}$ 이다. 더욱 바람직하게, IC_{50} 값은 $\leq 100\text{nM}$ 이다. 가장 바람직하게 IC_{50} 값은 $\leq 50\text{nM}$ 이다. 반 최고치 억제농도(IC_{50})는 생물학적 또는 생화학적 기능을 억제하는 화합물의 유효성 측정이다. IC_{50} 은 방사성리간드의 특별한 결합의 50%를 대체하는 경쟁 리간드의 농도이다. 추가로, 본 출원에서 사용된 "시그마 리셉터에 결합하는 화합물(들)"이란 표현은 시그마 리셉터(예를 들어, 바람직하게는 [^3H]-(+)-펜타조신)에 대해 특이적 방사성리간드 10nM를 사용하여 적어도 $\geq 50\%$ 의 변위를 가지는 것으로서 정의되는데, 이에 의해 시그마 리셉터는 어떠한 시그마 리셉터 특수형(subtype)이 될 수 있다. 바람직하게, 상기 화합물들은 시그마-1 리셉터 특수형(subtype)에 결합한다.

[0064] 일반적으로 시그마 리간드로도 언급되는 시그마 리셉터에 결합하는 화합물은 해당 기술분야에서 잘 알려져 있다. 그 중 많은 것들이 "시그마 리셉터에 결합한 화합물(들)"에 대한 상기 정의에 포함되어 있다. 비록 항정신병제, 항불안제, 항우울제, 발작 치료제, 항간질제 및 항-편두통 및 일반적인 통증을 포함한 많은 다른 징후들과 같이 시그마 리간드에 대해 알려진 많은 용도들이 있지만, 골암에 관련된 통증의 치료에 치료에 유용함으로써의 이러한 화합물에 대한 해당 기술분야에 언급은 없다.

[0065] 표 1은 해당 기술에서 알려진 일부 시그마 리간드를 나열한다(즉 $\text{IC}_{50} \leq 5000\text{nM}$). 이 화합물들 중 몇 가지는 시그마-1 및/또는 시그마-2 리셉터에 결합할 수 있다. 이러한 시그마 리간드들은 또한 그들 각각의 염들, 염기들 및 산들을 포함한다.

표 1

(-)-시아노핀돌롤 헤미푸마레이트	쿠타메신 하이드로클로라이드
(-)-(1R,2S)-시스-N-[2-(3,4-디클로로페닐)에틸]-2-피롤리디노시클로헥실아민	시클로벤자프린 HCl
(-)-1-[1-(3-클로로페닐)피롤리딘-2-일메틸]-4-(2-페닐에틸)피페라진	시클로헥시미드
(-)-스파르테인 설페이트 펜타하이드레이트	시프로헵타딘 HCl
(+)-힘바신	다로우 레드 HCl
(±)-1-시클로헥실-4-[3-(5-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)프로필]피페라진	테메카리움 브로마이드
(1S,5R)-3-[2-(2-아다만틸)에틸]-1,8,8-트리메틸-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄 하이드로클로라이드	테나토니움 벤조에이드
(2-디부틸아미노-에틸)-카르바산 2-(4-벤조푸란-2-일메틸-피페라진-1-일)-에틸 에스테르	템트로핀 시트레이트
(4-[1,2,3]티아디아졸-4-일-벤질)-카르바산 1-(3-메톡시-2-니트로-벤질)-피페리딘-3-일메틸 에스테르	테슬로라타딘
(4a알파,8a알파)-6-(4-플루오르페닐)-2-(4-피리딜메틸)-6-하이드록시테카하이드로이소퀴놀린; (4a,8a-시스)-6-(4-플루오르페닐)-2-(피리딘-4-일메틸)피하이드로이소퀴놀린-6-올	텍스브롬페니라민 말리에이트
(4a알파,8a베타)-2-벤질-6-(4-플루오로페닐)-6-하이드록시테카하이드로이소퀴놀린	텍스클로르페니라민 말리에이트
(6aR,9R)-5-브로모-7-메틸-N-(2-프로피닐)-4,6,6a,7,8,9-헥사하이드로인돌로[4,3-fg]퀴놀린-9-카복사마이드	텍스펜플루라민 HCl
(S)-(-)-N-(2-아미노-3-페닐프로필)-2-(3,4-디클로로페닐)-N-메틸아세트아미드 하이드로클로라이드	디시클로민 HCl
(S)-메탐페타민 HCl	디에틸프로피온 HCl
[1-(9-에틸-9H-카르바졸-3-일메틸)-피롤리딘-3-일]-카르바산 1-(3-벤질옥시-4-메톡시-벤질)-피페리딘-3-일메틸 에스테르	디메티소퀸 HCl
[1-(9-에틸-9H-카르바졸-3-일메틸)-피롤리딘-3-일]-카르바산 2-(터트-부톡시카르보닐-나프탈렌-1-일메틸-아미노)-에틸 에스테르	디메티테인 말리에이트
[4-(4-에틸-3,5-디메틸-피라졸-1-일)-페닐]-[4-(3-페닐-알릴)-피페라진-1-일]-메탄올	디페마닐 메틸설페이트
1-(1,2-디페닐에틸)피페리딘 말리에이트, (+/-)	디페니돌 HCl
1-(1,4-에타노-1,2,3,4-테트라하이드로-2-나프틸메틸)-4-메틸피페라진 하이드레이트; 1-(벤조비시클로[2.2.2]옥텐-2-일메틸)-4-메틸피페라진 하이드레이트	디페녹실레이트 HCl

[0066]

1-(1-아다만틸)-2-[4-(2H-나프토[1,8-cd]이소티아졸-2-일메틸)피페리딘-1-일]에타논 S,S-디옥시드 하이드로클로라이드	디페닐피랄린 HCl
1-(1-나프틸)피페라진 HCl	디프로필오파민 HBr
1-(2-벤질옥시에틸)-4-(3-페닐프로필)피페라진 디하이드로클로라이드	독세핀 HCl
1-(2-페닐에틸)피페리딘 옥살레이트	다이클로닌 HCl
1-(3-클로로페닐)피페라진 HCl	에바스틴
1-(3-클로로티엔-2-일)-2-[4-(4-플루오로벤질)피페리딘-1-일]에탄올	에코나졸 니트레이트
1-(4-브로모-벤제술포닐)-4-(2-터트-부틸술포닐-벤질)-피페라진	에피나스틴 HCl
1-(4-클로로-3-하이드록시페닐)-2-[4-(4-플루오로벤질)피페리딘-1-일]에탄올	에타메린 HCl
1-(4-클로로페닐)-3-(헥사하이드로아제핀-1-일메틸)피롤리딘-2-원	에토프로파진 HCl
1-(4-클로로페닐)-3(R)-[4-(2-메톡시에틸)-1-피페라지닐메틸]피롤리딘-2-원 (-)-D-타르 트레이트	에티클로프라이드 HCl, S(-)-
1-(4-클로로페닐)-3(R)-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일메틸]피롤리딘-2-원 디하이드로클로라이드	에토포나메이트
1'-(4-플루오로벤질)-1,3-디하이드로스포로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘]	에토니타제닐 이소티오시아네이트
1-(4-플루오르페닐)-4-[4-(5-플루오로-2-피리미디닐)-1-피페라지닐]부탄-1-올 하이드로클로라이드	페복세틴 HCl
1-(4-플루오르페닐)-4-[4-(5-플루오로피리미딘-2-일)피페라진-1-일]부탄-1-올; 1-[4-(4-플루오르페닐)-4-하이드록시부틸]-4-(5-플루오로피리미딘-2-일)피페라진	펜플루라민 HCl
1'-(4-페닐부틸)스포로[1,3-디하이드로이소벤조푸란-1,4'-피페리딘]	펜티코나졸 니트레이트
1-(클로로부틸메틸)-2-[3-페닐-2(E)-프로페닐]피롤리딘 하이드로클로라이드	피팩사이드 HCl
1-(시클로헥실메틸)-3'-메톡시-5'-페닐-4',5'-디하이드로-3'H-스포로[피페리딘-4,1'-피라노[4,3-c]피라졸]	플라복세이트 HCl
1-(시클로프로필메틸)-4-[2-(4-플루오르페닐)-2-옥소에틸]피페리딘 하이드로브로마이드	플루나리진 diHCl
1,4-비스[스포로[이소벤조푸란-1(3H),4'-피페리딘]-1'-일]부탄	화합물 B 관련 플루옥세틴
1-[(1R,3R)-2,2-디메틸-3-(2-페녹시에틸)시클로부틸메틸]피페리딘	플루펠라핀
1-[2-(3,4-디클로로페닐)에틸]-3-(피롤리딘-1-일)피페리딘	플루페나진 테카노에이트 DiHCl
1-[2-(3,4-디클로로페닐)에틸]-4-(3-페닐프로필)피페라진	플루페나진 에난테이트 DiHCl

[0067]

1-[2-(3,4-디클로로페닐)에틸]-4-메틸피페라진	플루페나진 HCl
1-[2-(4-플루오로페닐)에틸]-4,4-디메틸헥사하이드로아제핀 하이드로클로라이드	플루페나진 N-머스터드 DiHCl
1-[2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일술폰닐]에틸]피페리딘 옥살레이트	화합물 C 관련 플루라제핀
1-[2-벤질옥시-1(R)-페닐에틸]-4-시클로헥실피페라진 디하이드로클로라이드	플루스피릴렌
1-[3-(2-옥소-3-페닐이미다졸린-1-일)프로필]스피로[피페리딘-4,1'(3H)-이소벤조푸란] 하이드로클로라이드; 1-페닐-3-[3-[스피로[피페리딘-4,1'(3H)-이소벤조푸란]-1-일]프로필]이미다졸린-2-원 하이드로클로라이드	GBR 12783 DiHCl
1-[3-(3,4-디메톡시페닐)프로필]-4-(4-페닐부틸)피하이드로-1,4-디아제핀 디하이드로클로라이드	GBR 12909 DiHCl
1-[3-(4-클로로페녹시)프로필]-4-메틸피페리딘 하이드로클로라이드	GBR 13069 DiHCl
1-[3-(4-페닐-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)프로필]피페리딘	GBR-12935 DiHCl
1-[4-(6-메톡시나프탈렌-1-일)부틸]-3,3-디메틸피페리딘 하이드로클로라이드	GR 89696 푸마레이트
1-[4-[2-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸]피페라진-1-일]에탄온 옥살레이트	구아나벤즈 아세테이트
11-[5-(4-플루오르페닐)-5-옥소펜틸]-5,6,7,8,9,10-헥사하이드로-7,10-이미노시클로헵트[b]인돌	구아나드렌 설페이트
1-벤질-3-메타-[3-시클로프로필메톡시]프로필]-2알과,3알과,4-메타-트리메틸피페리딘	할로펜트린 HCl
1-벤질-3-메톡시-3',4'-디하이드로스피로(피페리딘-4,1'-싸이에노[3,2-c]피란)	HEAT HCl
1'-벤질-3-메톡시-4-페닐-3,4-디하이드로스피로[푸로[3,4-c]피라졸-1,4'-피페리딘]	헥실카인 HCl
1-벤질-4-(4-플루오로페녹시메틸)피페리딘	히칸톤
1-벤질-4-[2-(4-플루오르페닐)-2-옥소에틸]피페리딘 말리에이트	하이드록시클로로퀸 설페이트
1-벤질-4-[3-페닐-2(E)-프로페닐옥시메틸]피페리딘 하이드로클로라이드	IBZM, S(-)-
1-벤질-4-[4-(4-플루오르페닐)-3-시클로헥센-1-일]피페라진 디하이드로클로라이드 헤미하이드레이트	ICI-199,441 HCl
1'-벤질스피로[1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1,4'-피페리딘]	이펜프로딜 타르트레이트
1'-벤질스피로[인단-1,4'-피페리딘]	인다트랄린 HCl
1'-부틸-3-메톡시-4-페닐-3,4-디하이드로스피로[푸로[3,4-c]피라졸-1,4'-피페리딘]	로페타민 HCl
1-시클로헥실-4-(3-페녹시프로필)피페라진 디하이드로클로라이드	아이사몰테인 헤미푸마레이트

[0068]

1-하이드록시-1'-(2-페닐에틸)스피로[1.2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2,4'-피페리딘] 하이드로클로라이드	이속수프린 HCl
1-메틸-4-[2-(4-페닐피페리딘-1-일)에틸]-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸 옥살레이트	케토티펜 푸마레이트 염
1-페닐-3-(1-프로펜-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)-1-프로판논 옥심 옥살레이트	L-693,403 말리에이트
1-페닐-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,4,6,7-테트라하이드로피라노[4,3-c]피라졸	L-741,626
2-(2-([1-(3-클로로-벤질)-피롤리딘-3-일]-메틸-카르바모일)-2-메틸-프로펜)-4,6-디메틸-벤조산	L-741,742 HCl
2-(3,4-디클로로페닐)-N-메틸-N-[2-(1,2알파,3알파,4베타-테트라메틸피페리딘-3 베타-일)에틸]아세타미드	L-745,870 TriHCl
2-(시클로헥실메틸아미노메틸)-8-메톡시-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란 하이드로클로라이드	레베티미드 HCl, R(-)
2(S)-[(3aS,6aR)-5-부틸-4-옥소-1,2,3,3a,4,6a-헥사하이드로시클로펜타[c]피롤-2-일]프로피온산 에틸 에스테르	레보부놀롤 HCl
2-[2-[5-메틸-1-(2-나프틸)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸아미노]에탄올 하이드로클로라이드	리도플라진
2-[2-[N-(시클로부틸메틸)-N-메틸아미노]에틸]-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-일	로벨린 HCl
2-[3-[4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일]프로폭시]-9H-카르바졸	로메라진 diHCl
2-[4-(4-메톡시벤질)피페라진-1-일메틸]-4H-1-벤조피란-4-일	룩사핀 속시네이트
2-[N-[2-(3,4-디클로로페닐)에틸]-N-메틸아미노메틸]-1-에틸피롤리딘	LY-53,857 말리에이트
2-벤질-3,4,8-트리메틸-2-아자비시클로[2.2.2]옥탄-6-카르복시산 에틸에스테르	마프로틸린 HCl
2-부틸-2,3,4,4a,9,9a-헥사하이드로-1H-인데노[2,1-c]피리딘	마진돌
2-클로로-11-(4-메틸피페라지노)디벤즈[B,F]옥세핀 말리에이트	MDL 12,330A HCl
3-(1-벤질-2r,3c,4t-트리메틸피페리딘-3t-일)프로피온산 에틸 에스테르 하이드로클로라이드	렘하이드롤린 1,5-나프탈렌디술포네이트 염
3-(3-클로로-4-시클로헥실페닐)-1-(헥사하이드로아제핀-1-일)-1(Z)-프로펜 하이드로클로라이드; 1-[3-(3-클로로-4-시클로헥실페닐)-2(Z)-프로페닐]헥사하이드로아제핀 하이드로클로라이드	메클리진 HCl

[0069]

3-(4-메틸페닐)-5-(1-프로필-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)이속사졸 옥살레이트	메플로퀸 HCl
3-(N-벤질-N-메틸아미노)-1-(4-니트로페닐)피페리딘	메프릴카인 HCl
3,3'-디에틸티아카르복시아닌 아이오다이드	메소리다진 메실레이트
3-[1-(벤조시클로부탄-1-일메틸)피페리딘-4-일]-6-플루오로-1,2-벤지속사졸	메타팻 메탄술포네이트
3-[2-(2-아다만틸)에틸]-3-아자비시클로[3.2.2]노난	메타팻
3-[3-(4-메틸페닐)이속사졸-5-일]-1-프로필-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘	메탄렐린 브로마이드
3a,6-에폭시-2-[2-(4-플루오르페닐)에틸]-2,3,3a,6,7,7a-헥사하이드로-1H-이소인돌	메트딜라진
3a,6-에폭시-2-[2-(4-플루오르페닐)에틸]피하이드로이소인돌	메티오테핀 메실레이트
3-메프캅토-2-메틸프로판산 1,2- 디페닐에틸아민 염	메티엑센 HCl
3-페닐-1-(1-프로필-1,2,5,6-테트라하이드로-3-피리딘)-1-프로판논 옥심 모노하이드로클로라이드	메틸렌 바이올렛 3Rax HCl
3-퀴누클리딘 벤질레이트	메티프라놀롤
3-트로판-3,5-디클로로벤조에이트	미안세린 HCl
3-트로판-인돌-3-카르복실레이트 HCl	미코나졸
4-(1H-인돌-4-일)-피페라진-1-카르복시산 2-(5-브로모-2-에톡시-페닐아미노)-시클로헥실메틸 에스테르	ML-9 HCl
4-(2-티르-부틸술폰-벤질)-피페라진-1-카르복시산 2-티오펜-2-일-에틸 에스테르	모란텔 하이드로겐 L-타르레이트
4-(3,5-디메톡시-페닐)-피페라진-1-카르복시산 1-(2-플루오로-벤질)-피페리딘-2-일 메틸 에스테르	MR 16728 HCl
4-(3-니트로-5-술폰모닐-티오펜-2-일)-피페라진-1-카르복시산 1-(2-플루오로-5-메톡시-벤질)-피페리딘-3-일메틸 에스테르	MT-210
4-(4-벤질피페라진-1-일메틸)-7-메톡시-2H-1-벤조피란-2-일	N-(2-아다만틸)-N-[2-(2-아다만틸)에틸]-N-메틸아민 하이드로클로라이드
4-(4-브로모페닐)-5-[2-(디헥실아미노)에틸]티아졸-2-아민 디하이드로클로라이드	N-[1-(2-인다닐)피페리딘-4-일]-N-메틸카르바미산 이소부틸 에스테르 푸마레이트
4-(4-플루오로벤조일)-1-(4-페닐부틸)피페라진 옥살레이트	N-[1-[4-메톡시-3-(2-페닐에톡시)벤질]-4-메틸페닐]-N-프로필라민
4-(4-메틸페닐)-1-(3-모르폴리노프로필)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘	N-[2-(3,4-디클로로페닐)에틸]-N-에틸-N-[2-(1-피롤리딘)에틸]아민
4-(5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-피페라진-1-카르복시산 퀸트-2-이닐 에스테르	N-[2-(3,4-디클로로페닐)에틸]-N-메틸-N-(2-피롤리디노에틸)아민 디하이드로브로마이드
4-(디메틸아미노)-1-페닐시클로헥사놀	N-[4-[4-(디에틸아민)피페리딘-1-일]페닐]메타네술폰나미드
4,7-에폭시-2-[2-(4-플루오르페닐)에틸]-2,3,3a,4,7,7a-헥사하이드로-1H-이소인돌	N1-(1-아다만틸)-N2-(2-메틸페닐)아세트아미드

[0070]

4-[1-(3-[18F]플루오로프로필)피페리딘-4-일메톡시]벤조니트릴	N1-[2-(3,4-디클로로페닐)에틸]-N1,N2,N2-트리메틸-1,2-에탄디아민
4-[1-(4-클로로벤질)-4-(벤질피페리딘-4-일)-2-하이드록시-4-옥소부-2-에노익산]	나프로닐 옥살레이트 염
4-[1-(4-플루오르페닐)-1-하이드록시메틸]-1-[3-(4-플루오로페녹시)프로필]피페리딘	나프티핀
4-[2-(디프로필아미노)에틸]-2-(2-페닐에톡시)아니솔 하이드로클로라이드	나프토퍼딜 diHCl
4-[2-(디프로필아미노)에틸]-5,8-디메틸카르바졸 하이드로클로라이드	날트리벤 메실레이트
4-[2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸]모르폴린	NE-100
4-[2-[1-(시클로프로필메틸)피페리딘-4-일]아세틸]벤조니트릴 푸마레이트	네파조돈
4-[4-(N-벤질-N-메틸아미노)피페리딘-1-일]벤조니트릴	N-에틸-N-[2-(1-피페리디닐)에틸]-N-[2-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]아민
4-[N-[2-[N'-(4-플루오로벤질)-N'-메틸아미노]에틸]-N-메틸아미노]-1-(4-플루오르페닐)-1-부타논 디하이드로클로라이드	니세르골린
4-벤질-1-[4-(4-플루오르페닐)-4-하이드록시부틸]피페리딘 하이드로클로라이드	니쿨디핀 HCl, (+/-)-
4-브로모-N-[1-(9-에틸-9H-카르바졸-3-일메틸)-피롤리딘-3-일]-2-트리플루오로메톡시-벤젠설폰아미드	니속세틴 HCl
4'-클로로-3-알파-(디페닐메톡시)트로판 HCl	NP-07
4-푸란-2-일메틸-피페라진-1-카르복시산 2-{4-[3-(2-트리플루오로메틸-페노티아진-10-일)-프로필]-피페라진-1-일}-에틸 에스테르	닐리드린 HCl
4-메톡시-1-[2-(4-페닐피페라진-1-일)에틸]-6H-디벤조[b,d]피란 하이드로클로라이드	옥토클로테핀 말리에이트, (±)-
4-메톡시-N-[1-(7-메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸)-피롤리딘-3-일]-벤젠설폰아미드	옥삼니퀸
4-페닐-1-(3-페닐프로필)-4-(피롤리딘-1-일카르보닐)피페리딘	화학식 A관련 옥삼니퀸
5-(2-피롤리디노에틸)-4-(2,4,6-트리메톡시페닐)티아졸-2-아민 디하이드로클로라이드	화학식 B관련 옥삼니퀸
5-(N-에틸-N-이소프로필)-아밀로라이드	옥사토미드
6-[1-하이드록시-2-[4-(2-페닐에틸)피페리딘-1-일]에틸]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-일	옥시코나졸 니트레이트
6-[2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸]-3-메틸벤조티아졸-2(3H)-일	파나메신 하이드로클로라이드
6-[2-[4-(2-페닐에틸)피페리딘-1-일]에틸]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-일	파낙사트리올
6-[3-(모르폴린-4-일)프로필]벤조티아졸-2(3H)-일	PAPP

[0071]

6-[6-(4-하이드록시피페리딘-1-일)헥실옥시]-3-메틸-2-페닐-4H-1-벤조피란-4-일	파콕세틴
7-(4-메톡시페닐)-4-[4-(4-피리딜)부틸]헥사하이드로-1,4-티아제핀	팍실린
7-[3-[4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일]프로폭시]-4H-1-벤조피란-4-일 하이드로클로라이드	p-클로로벤즈하이드릴피페라진
9-[4-({[4'-(트리플루오로메틸)-1,1'-비페닐-2-일]카르보닐}아미노)피페리딘-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카복사마이드	펜부톨롤 설페이트
9-하이드록시-2,3,6,7,7a,8,12b,12c-옥타하이드로-1H,5H-나프토[1,2,3-ij]퀴놀리진	펜타미딘 아이세티오네이트
아세토크레나진 말리에이트	페르콜리드 메탄술포네이트
아크리놀	페로스피론
아즈마린	페나밀 메탄술포네이트
알라프로클레이트 HCl	페노사프라닌 HCl
알로에 이모딘	피보세로드
알프레놀롤 D-타르테이트 염 하이드레이트	피모자이드
알프레놀롤 HCl	피나시아놀 클로라이드
AMI-193	핀도민드, (+/-)-
아미노벤즈트로핀	피페라세타진
아미노다론 HCl	피페리돌레이트 HCl
아모디아퀸 HCl	피렌페론
아모를핀 HCl	PPHT HCl, (±)-
아복사핀	프레닐라민 락테이트 염
AN2/AVex-73; AE-37; ANAVEX 2-73; N-(2,2-디페닐테트라하이드로푸란-3-일메틸)-N,N-디메틸아민	프리디놀 메탄술포네이트 염
Anavex 1-41; AE-14; N-(5,5-디페닐테트라하이드로푸란-3-일메틸)-N,N-디메틸아민 하이드로클로라이드	프로시클리딘 HCl
Anavex 19-144; AE-37mct; AN19/AVex-144	프로플라빈 헤미술포네이트 염
Anavex 7-1037	프로파페논 HCl
아니소트로파인 메틸프로마이드	프로파라카인 HCl
안피르톨린	프로피오마진
ARC 239 DiHCl	프로토킬롤
아우라민 O HCl	프로트립틸린 HCl
아자페론	피릴라민 말리에이트
아자타딘 말리에이트	피리메타민
아셀라스틴 HCl	피롤리딘-1,2-디카르복시산 1-[1-(4-알릴옥시-벤질)-피페리딘-2-일메틸] 에스테르 2-벤질 에스테르
바메탄 술포네이트	피르비늄 과모에이트
BD 1008 DiHBr	퀴티아퀸 푸마레이트
BD-1063	퀴나크린 HCl
베넥스트라민 테트라HCl	퀴날딘 레드
벤플루오렉스 HCl	퀴와진 디말리에이트
베니디퀸 HCl	퀴와진, 6-니트로-, 말리에이트
베녹사티안 HCl	람복시펜
벤프로펜린 포스페이트	리만타딘 HCl
벤조도메시늄 브로마이드	람카졸 하이드로클로라이드
벤즈페타민 HCl	리스페리돈
벤즈트로핀 메실레이트	리탄세핀

[0072]

베페늄 하이드록시나프토에이트	리토드린 HCl
베프리딜 HCl	RS 23597-190 HCl
베르베린 클로라이드	RS 67333 HCl
베타솔롤 HCl	RS 67506 HCl
비페멜레인	사프라닌 O HCl
BMW 7378 DiHCl	살메테롤
보피톨롤 말로네이트	SB203186
BP 554 말리에이트	SCH-23390 HCl, R(+)-
브롬헥신 HCl	세르타코나졸 니트레이트
브로모디펜하이드라민 HCl	세르틴돌
브롬페리돌	세르트랄린
브롬페니라민 말리에이트	시부트라민 HCl
BTCP HCl	시라메신 하이드로클로라이드
부클리진 HCl	SKF-525A HCl
부플로메딜 HCl	SKF-96365 HCl
부프로피온 HCl	SNC 121
부스피론 HCl	스피페론 HCl
부타카인 설레이트	T-226296
부타클라몰 HCl, (±)-	테가세로드 말리에이트
부테나핀 HCl	테르비나핀 HCl
부토코나졸 니트레이트	테르코나졸
BW 723C86 HCl	테르페나딘
카르베타펜단 시트레이트	화합물 A 관련 테르페나딘
카르비녹사민 말리에이트	테르틴돌 메실레이트
카르피프라민 DiHCl DiH ₂ O	티에틸페라진 말리에이트
카르베딜롤	티오피아미드 말리에이트
세파피린 벤자틴	티오프로페라진
CGS-12066A 말리에이트	티오리다진
클로로프로카인 HCl	티오틱센
클로르페니라민 말리에이트	티오틱센, (E)-
클로르페녹사민 HCl	톤조나움 브로마이드
클로로프로크센	화합물 A 관련 티오코나졸
시난세린 HCl	TMB-8 HCl
시나리진	톨테로딘 L-타트레이트
시라졸린 HCl	톨레미펜 시트레이트
시스-(+/-)-N-메틸-N-[2-(3,4-디클로로페닐)에틸]-2-(1-피롤리디닐)시클로헥사민DiHBr	트라마졸린 HCl
시스(Z)-플루벤티솔 DiHCl	트렌스-U-50488 메탄술폰에이트, (+)-
시스-2-(시클로프로필메틸)-7-(4-플루오로벤조일)피라이드로피리도[1,2-a]피라진	트리디헥세틸 클로라이드
시스-2-[4-(트리플루오로메틸)벤질]-3a,4,7,7a-테트라하이드로이소인돌린	트리플루오페라진 HCl
시사프라이드 하이드레이트	트리플루페리돌 HCl
시탈로프랄 HBr	트리헥시페니딜 HCl
클레마스틴 푸마레이트	트리메프라진 헤미-L-타트레이트
클레미졸 HCl	트리미프라민 말리에이트
클렌부테롤 HCl	트리펜레나민 HCl
클리니움 브로마이드	트리프롤리딘 HCl
클로벤프로렛 2HBr	트리프롤리딘 HCl Z 이성체
클로파지민	트로파닐 3,5-디메틸벤조에이트
클로필리움 토실레이트	트로판 2-(4-클로로페녹시)부타노에이트, 말리에이트
클로미펜 시트레이트	U-50488 HCl, (-)-

[0073]

화합물 A 관련 클로미펜	U-62066
클로미프라민	UH 232 말리에이트, (+)-
클로페라스틴 HCl	메사마콜 HCl
크로르질린 HCl	빈포세틴
클로자핀	W-7 HCl
코네신	WB-4101 HCl

[0074]

[0075] 바람직하게는, 상기 표는 환원한 할로페리돌을 포함한다. 환원된(reduced) 할로페리돌은 인간에서 생산되는 할로페리돌의 활성 대사산물이고, 시그마-1 리셉터들에 대하여 높은 친화도(낮은 나노몰 범위에서)를 나타내며, 실험동물들 및 인간세포들 모두에서 시그마-1 리셉터의 불가역적 차단을 생산한다.

[0076] 주어진 작용 화합물의 전구약물을 생산하는 잘 알려진 생산방법들의 실시예들은 상기 기술분야의 당업자들에게 알려져 있다.(예컨대, Krogsgaard-Larsen et al., Textbook of Drug design and Discovery, Taylor & Francis (April 2002)).

[0077] 바람직한 구체예에서, 본 발명의 문맥에서 상기 시그마 리간드는 상기 묘사된 바와 같이 화학식(I)을 가진다.

[0078] 바람직한 구체예에서, 화학식(I)의 화합물들에서 R₁ 은 H, -COR₈, 및 치환 또는 비치환된 알킬로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, R₁ 은 H, 메틸 및 아세틸로부터 선택된다. 더욱 바람직한 구체예는 R₁ 이 H 인 때이다.

[0079] 또다른 바람직한 구체예에서, 화학식 (I) 의 화합물들에서 R₂ 는 H 또는 알킬, 더욱 바람직하게는 메틸을 나타

낸다.

- [0080] 또한 본 발명의 또다른 바람직한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물들에서 R_3 및 R_4 는 페닐기의 메타 및 파라 위치에 위치해 있고, 그리고 바람직하게는, 그들은 할로젠 및 치환 또는 비치환된 알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0081] 본 발명의 특히 바람직한 구체예에서 화학식 (I)의 화합물에서 R_3 및 R_4 은 모두 페닐기와 함께 임의의 치환된 융합된 고리 시스템(예를들면, 치환 또는 비치환된 아릴기 또는 치환 또는 비치환된, 방향족 또는 비방향족 헤테로시클릭 기는 융합될 수 있다), 더욱 바람직하게는, 나프틸 고리 시스템을 형성한다.
- [0082] 또한 화학식 (I)의 화합물들에서, 본 발명의 문맥에서 n 이 2, 3, 4 로부터 선택되는 구체예들이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 n 은 2 이다.
- [0083] 마지막으로, 또다른 구체예에서 화학식 (I)의 화합물들에서 R_5 및 R_6 는, 각각 독립적으로, C_{1-6} 알킬이거나, 또는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭기, 특히 모르폴리딘, 피페리딘, 및 피롤리딘 기 가운데서 선택된 기를 형성하는 것이 바람직하다. 더욱 바람직하게는, R_5 및 R_6 은 함께 모르폴린-4-일 기를 형성한다.
- [0084] 본 발명의 바람직한 변형들에서, 상기 화학식(I)의 시그마 리간드는 하기 또는 그들의 약학적으로 허용가능한 염들, 이성질체들, 전구약물들 또는 용매화합물들로부터 선택된다:
- [0085] [1] 4-{2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시)에틸}모르폴린
- [0086] [2] 2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]-N,N-디에틸에탄아민
- [0087] [3] 1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸
- [0088] [4] 1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-3-[3-(피롤리딘-1-일)프로폭시]-1H-피라졸
- [0089] [5] 1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}피페리딘
- [0090] [6] 1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}-1H-이미다졸
- [0091] [7] 3-{1-[2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시)에틸]피페리딘-4-일}-3H-imidazo[4,5-b]피리딘
- [0092] [8] 1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}-4-메틸피페라진
- [0093] [9] 에틸 4-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}피페라진 카복실레이트.
- [0094] [10] 1-(4-(2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시)에틸)piperazin-1-일)에탄논
- [0095] [11] 4-{2-[1-(4-메톡시페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린
- [0096] [12] 1-(4-메톡시페닐)-5-메틸-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸
- [0097] [13] 1-(4-메톡시페닐)-5-메틸-3-[3-(피롤리딘-1-일)프로폭시]-1H-피라졸
- [0098] [14] 1-[2-(1-(4-메톡시페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시)에틸]피페리딘
- [0099] [15] 1-{2-[1-(4-메톡시페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}-1H-이미다졸
- [0100] [16] 4-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-페닐-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린
- [0101] [17] 1-(3,4-디클로로페닐)-5-페닐-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸
- [0102] [18] 1-(3,4-디클로로페닐)-5-페닐-3-[3-(피롤리딘-1-일)프로폭시]-1H-피라졸
- [0103] [19] 1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-페닐-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}피페리딘
- [0104] [20] 1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-페닐-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}-1H-이미다졸
- [0105] [21] 2-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-페닐-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린
- [0106] [22] 4-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}모르폴린
- [0107] [23] 1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-3-[4-(피롤리딘-1-일)butoxy]-1H-피라졸

[0108]	[24] 1-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}피페리딘
[0109]	[25] 1-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}-4-메틸피페라진
[0110]	[26] 1-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}-1H-이미다졸
[0111]	[27] 4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]-N,N-디에틸부탄-1-아민
[0112]	[28] 1-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}-4-페닐피페리딘
[0113]	[29] 1-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}-6,7-디하이드로-1H-인돌-4(5H)-원
[0114]	[30] 2-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린
[0115]	[31] 4-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-이소프로필-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린
[0116]	[32] 2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-이소프로필-1H-피라졸-3-일옥시]-N,N-디에틸에탄아민
[0117]	[33] 1-(3,4-디클로로페닐)-5-이소프로필-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸
[0118]	[34] 1-(3,4-디클로로페닐)-5-이소프로필-3-[3-(피롤리딘-1-일)프로폭시]-1H-피라졸
[0119]	[35] 1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-이소프로필-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}피페리딘
[0120]	[36] 2-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-이소프로필-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린
[0121]	[37] 4-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린
[0122]	[38] 2-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시] N,N-디에틸에탄아민
[0123]	[39] 1-(3,4-디클로로페닐)-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸
[0124]	[40] 1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}피페리딘
[0125]	[41] 1-(3,4-디클로로페닐)-3-[3-(피롤리딘-1-일)프로폭시]-1H-피라졸
[0126]	[42] 1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}피페라진
[0127]	[43] 1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}피롤리딘-3-아민
[0128]	[44] 4-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린
[0129]	[46] 2-[1-(3,4-디클로로페닐)-4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일옥시]-N,N-디에틸에탄아민
[0130]	[47] 1-(3,4-디클로로페닐)-4,5-디메틸-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸
[0131]	[48] 1-(3,4-디클로로페닐)-4,5-디메틸-3-[3-(피롤리딘-1-일)프로폭시]-1H-피라졸
[0132]	[49] 1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}피페리딘
[0133]	[50] 4-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}모르폴린
[0134]	[51] (2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}-2,6-디메틸모르폴린
[0135]	[52] 1-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}피페리딘
[0136]	[53] 1-(3,4-디클로로페닐)-3-[4-(피롤리딘-1-일)부톡시]-1H-피라졸
[0137]	[55] 4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]-N,N-디에틸부탄-1-아민
[0138]	[56] N-벤질-4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]-N-메틸부탄-1-아민
[0139]	[57] 4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]-N-(2-메톡시에틸)-N-메틸부탄-1-아민
[0140]	[58] 4-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}티오모르폴린
[0141]	[59] 1-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-3-(2-모르폴리노에톡시)-1H-피라졸-4-일]에타논
[0142]	[60] 1-{1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸-4-일}에타논
[0143]	[61] 1-{1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-3-[2-(피페리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸-4-일}에타논

- [0144] [62] 1-{1-(3,4-디클로로페닐)-3-[2-(디에틸아미노)에톡시]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}에타논
- [0145] [63] 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린
- [0146] [64] N,N-디에틸-2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에탄아민
- [0147] [65] 1-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}피페리딘
- [0148] [66] 5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸
- [0149]
- [0150] 본 발명의 바람직한 구체예에서, 화학식 (I)의 시그마 리간드는 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸} 모르폴린이다. 이러한 특별한 화합물은 본 발명의 실시예에서 화합물 n⁰ 63으로 표기되었다.
- [0151] 더욱 바람직한 구체예에서, 상기 화학식 (I)의 시그마 리간드는 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸} 모르폴린 하이드로클로라이드이다. 이러한 특별한 화합물은 본 발명의 실시예들에서 화합물 n⁰ 1으로 표기되었다.
- [0152] 화학식 (I)의 화합물들 및 그들의 염들 또는 용매화합물들은 이전의 출원 W02006/021462 에서 기재된 바와 같이 준비될 수 있다.
- [0153] 이전에 언급한 바와 같이, 본 발명의 한 측면은 상기에서 정의된 리간드의 골암과 관련된 통증(예를들면, 골암 통증)의 예방 및/또는 치료를 위한 의약의 제조를 위한 용도에 관한 것이다. 바람직하게는, 상기 통증은 골암의 결과로서 발전된 극심한 및/또는 만성 통증, 바람직하게는 신경성 동통, 신경통, 이질통증, 작열통, 통각과민(hyperalgesia), 지각과민, 통증과민(hyperpathia), 신경염 또는 외과적 처치에 부차적인(secondary to) 신경 병증으로부터 선택된다.
- [0154] 시그마 리간드 및 오피오이드 또는 오피에이트 화합물이 조합되었을때 중요한 상승작용이 있다는 것이 또한 발견되었다: 역치 아래의(Sub-threshold) 투여량의 모르핀이 실시예 1 치료에 주어졌고 투여 후 30분 통각상실증에서 증가를 가져왔으며 상기 효과는 적어도 24시간 지속되었다(양의 조절, 5mg/kg 의 모르핀, 투여 후 24시간 이후에는 효과가 없었다). 따라서, 상기 발명은 또한 동시의, 분리된, 또는 순차적 투여를 위해, 골암과 관련된 통증의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 상기 정의된 적어도 하나의 시그마 리간드 및 적어도 하나의 오피오이드 또는 오피에이트 화합물의 조합을 목적으로 한다. 본 발명의 범위내에서 상기 오피오이드 리셉터에 결합하는 화합물들은 천연 오피에이트, 예를들면 모르핀, 코데인 및 테바인; 천연의 오피오이드들로부터 유래한 반합성의 오피에이트들, 예를들면 하이드로모르핀, 하이드로코돈, 옥시코돈, 옥시몰론, 데소모르핀, 디아세틸모르핀, 니코모르핀, 디프로파노일모르핀, 벤질모르핀 및 에틸폴핀; 완전한 합성의 오피오이드들, 예를들면 펜타닐, 페티딘, 메타돈, 트라마돌 및 프로폭시펜; 및 신체 내에서 자연적으로 생산된, 내생의 오피오이드 펩타이드들, 예를들면 엔돌핀류, 엔케팔린, 다이닐핀, 및 엔도모르핀 및 그들의 아날로그들을 포함한다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 조합은 모르핀 또는 그들의 아날로그들을 포함한다.
- [0155] 본 발명의 결합물은 그의 동시의, 분리된, 또는 순차적 투여를 위하여 적어도 약학적으로 허용가능한 담체, 첨가제, 보조제 또는 매개체와 함께 만들어질 수 있다. 이는 두개의 활성 화합물들의 조합이 투여될 수 있다는 의미를 가진다:
- [0156] a) 동일한 의약 제제의 일부가 되는 조합으로서, 두개의 활성 화합물들은 항상 동시에 투여됨.
- [0157] b) 두개의 구성단위들(units)의 결합물로서, 각각 동시에, 분리된, 또는 순차적 투여 가능성을 유발하는 활성 물질들 중 하나와 함께임. 특별한 구체예에서, 상기 시그마 리간드는 오피오이드 또는 오피에이트(예를들면, 두개의 구성단위들)로부터 독립적이나 동시에 투여된다. 또다른 특별한 구체예에서, 상기 시그마 리간드는 첫번째로 투여되고, 그리고나서 상기 오피오이드 또는 오피에이트는 별개로 또는 순차적으로 투여되었다. 다시 또다른 특별한 구체예에서, 상기 오피오이드 또는 오피에이트가 첫번째로 투여되었고, 그리고나서 상기 시그마 리간드가 정의된 바와 같이 별개로 또는 순차적으로 투여되었다.
- [0158] 본 발명에 따른 약학 조성물의 보조 물질 또는 첨가제(즉, 적어도 하나의 시그마 리간드를 포함하는 조성물 또는 적어도 하나의 시그마 리간드 및 적어도 하나의 오피오이드 또는 오피에이트 화합물을 포함하는 조성물)는 담체, 첨가제, 지지재(support materials), 유허제, 필러, 용액(solvents), 희석제, 색료(colorants), 맛 관리제(flavour conditioners) 예를들면 당류, 향산화제, 결합제, 접착제, 붕괴제(disintegrants), 항지지체(anti-

adherents), 활택제(glidants) 및/또는 점착제(agglutinants), 가운데서 선택될 수 있다. 좌약의 경우에, 이는 비경구 적용을 위한 왁스들 또는 지방산 에스테르 또는 방부제, 유화제 및/또는 담체들을 암시할 수 있다. 이들 보조 물질들 및/또는 첨가제의 선택 및 사용될 용량은 약학 조성물의 적용 형태에 의존할 것이다.

[0159] 본 발명에 따른 약학 조성물은 모든 형태의 투여로 조정될 수 있으며, 경구적 또는 비경구적으로, 예를 들어 폐, 코, 직장 및/또는 정맥으로 투여될 수 있다. 그러므로 본 발명에 따른 제제는 국소적 또는 전신적 적용, 특히 피부, 경피적, 피하, 근육 내, 관절 내, 복강 내, 정맥 내, 동맥 내, 방광 내, 골내, 해면체 내, 폐, 구강, 혀 밑, 안구, 유리체 내, 비강 내, 경피, 직장, 질, 입, 경막외, 척추 강내, 심실 내, 대뇌 내, 뇌실 내, 대조 내, 척수 내, 척추 주위, 두개 내로 펌프 장치 또는 다른 적용 루트와 함께 혹은 없이, 바늘 또는 카테테르를 통해 전달하는 것이 조정된다. 경구 적용의 적절한 조제용 물질은 정제, 알약, 당의정, 젤라틴 캡슐, 껌, 캡슐, 알갱이, 점적약 또는 시럽이다.

[0160] 비경구 적용의 적합한 조제용 물질은 용액, 부유액, 재구성 가능한 건조 조제물질, 에어로졸 또는 스프레이이다.

[0161] 본 발명의 조성물은 경피적 적용을 위해 용해된 형태 또는 패치의 침전물로서 만들어질 수 있다.

[0162] 피부 적용은 연고, 젤, 크림, 로션, 부유물 또는 에멀전을 포함한다.

[0163] 직장(rectal) 적용의 적절한 형태는 좌약에 의하여 수행된다.

[0164] 그밖에, 상기 조성물은 하루에 한번, 일주일에 한번 또는 한달에 한번 투여에 적절한 형태로 나타날 수 있다.

[0165] 따라서, 본 발명의 또 다른 측면은 골암과 관련된 통증으로 고통받거나, 또는 골암의 결과로서의 통증을 겪을 것으로 예상되는 환자, 특히 인간의 치료를 제공하며, 이는 그러한 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 앞서 정의된 치료적으로 효과적인 양의 시그마 리간드를 투여하는 것을 포함한다.

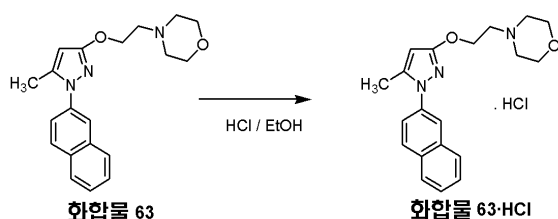
[0166] 본 발명의 하나의 구체예에서 시그마 리간드가 치료적으로 효과적인 양으로 사용되는 것이 바람직하다. 의사는 현재 가장 적합하게 될 치료제의 투여량을 결정할 것이며, 그것은 투여 형태 및 선택된 특별한 화합물에 따라 변할 것이며, 더 나아가 치료받는 환자, 환자의 나이, 치료되는 질병의 타입에 따라 변할 것이다. 의사들은 일반적으로 화합물의 최적 용량보다 훨씬 더 적은 투여량으로 치료를 시작하길 원하고, 그러한 상황 하에서 최적의 효과에 도달할 때까지 소폭 증가에 의해 투여량을 늘리기를 희망할 것이다. 조성물이 경구투여될 때, 비경구적으로 소량 주어진 것과 동일한 효과를 내기 위하여 다량의 활성제가 요구될 것이다. 화합물은 비슷한 치료제와 동일한 방식으로 도움이 되며 투여 레벨은 이러한 다른 치료제들과 함께 일반적으로 사용되는 것과 동일한 규모이다.

[0167] 예를 들어, 환자에게 투여되어야만 하는 투여 체제는 환자의 몸무게, 적용 타입, 질병의 상태 및 심각성에 달려 있다. 바람직한 투여 체제는 본 발명에 따른 화합물을 0.01에서 300mg/kg, 더욱 바람직하게는 0.01에서 100mg/kg, 그리고 가장 바람직하게는 0.01에서 50mg/kg의 범위 내를 포함한다.

[0168] 다음 실시예들은 단지 본 발명의 어떤 구체예에 대한 실예이며, 어떠한 방법으로도 제한하는 것으로 고려될 수는 없다.

[0169] 실시예

[0170] 실시예 1. 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸} 모르핀 (화합물 63) 및 그의 하이드로클로라이드 염의 합성

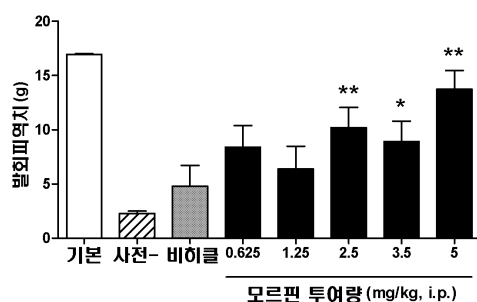


[0171]

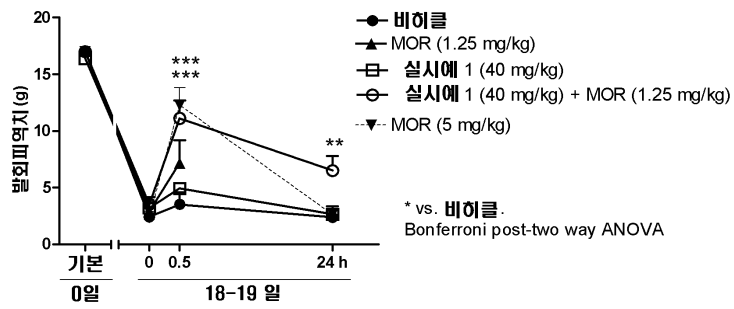
- [0172] 화합물 63 은 이전 출원 W02006/021462 에서 기재된 바와 같이 준비될 수 있다. 그의 하이드로클로라이드는 다음의 공정에 따라 수득될 수 있다:
- [0173] 화합물 63 (6,39g)은 HCl에 포화된 에탄올에 용해되며, 혼합물은 수분동안 교반되고 증발되어 건조된다. 잔류물은 이소프로판올로부터 결정화되었다. 첫번째 결정화로부터의 모액은 농축함으로써 두번째 결정화를 할 수 있도록 한다. 결정화 물다 합쳐서 5.24g(63%)의 상응하는 하이드로클로라이드 염(m.p.=197-199℃) 수득하였다.
- [0174] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 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).
- [0175] HPLC 순도: 99.8%.
- [0176] **약학 데이터**
- [0177] 본 시험에서, 중앙-유도된 골 통증의 치료를 위한 실시예 1의 사용이 암-유도된 뼈 통증의 유전적 동계 쥐 모델 (syngeneic rat model)을 사용하여 평가되었다. 쥐 유선암 세포계(mammary gland carcinoma cell line) MRMT-1 가 근위 경골의 골수 공간 내로 주입되었으며, 상기 동물들은 18일에 비히클, 참조(reference) 화합물(모르핀), 또는 실시예 1과 함께 치료되었다.
- [0178] 실시예 1 효능은 단계 1 에 대한 기본, 18일 사전 및 이후에서의 투여, 그리고 단계 2에 대한 기본, 18일 사전 및 이후 및 19일 이후(24시간) 에서의 투여의 촉각 이질통(tactile allodynia)의 측정을 위해 본 프레이 테스트 (von Frey test)를 이용하여 결정되었다.
- [0179] 본 연구는 두개의 부분으로 수행되었다; 제 1단계는 제 2단계에 대한 최적의 투여량 수준을 결정하였다. 제 2단계는 모르핀 및 실시예 1과의 치료의 잠재적 상승 효과를 조사하기 위한 것이다.
- [0180] 상기 연구의 제 1단계에서, 다양한 투여량의 모르핀(도 1)이 18 일에 주어졌고 2.5 및 5 mg/kg의 투여량만이 통계적 유의도를 가지고 이질통을 완화시킬수 있었다. 이러한 결과들을 기초로 하여, 역치 아래의 투여량 1.25 mg/kg 이 실시예 1 치료와 함께 잠재적 상승작용을 보기 위하여 상기 연구의 단계 2 에 대하여 선택되었다. 5 mg/kg 에서의 모르핀이 단계 2 연구에서 양성 조절로서 선택되었다.
- [0181] 연구의 제 2 단계에서, 실시예 1 만이 80 mg/kg (5mg/kg 의 모르핀과 유사함)에서, 그러나 40mg/kg 에서가 아니라, 80 mg/kg (5mg/kg 의 모르핀과 유사함)에서 투여 30분 이후 통계적으로 중요한 이질통증의 경감을 입증할 수 있었다. 역치 아래의 투여량의 모르핀(1.25 mg/kg)이 실시예 1 처리 (80 및 40 mg/kg)와 함께 주어졌고 투여 후 30분 통각상실의 증가를 가져왔고 상기 효과는 적어도 24 시간 지속되었다. 그에 반해, 5 mg/kg 의 모르핀은 투여 후 24시간 이후 중요한 영향을 나타내지 않았다.
- [0182] 요약하면, 실시예 1은 모르핀과 결합하여 골암 통증 모델에서 적어도 24시간 지속되는 상승적 진통 효과를 생성한다.

도면

도면1



도면2



도면3

