



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0097366  
(43) 공개일자 2016년08월17일

- |  |   |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>A61K 31/137 (2006.01) A61K 31/381 (2006.01)<br/>A61K 31/5377 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>A61K 31/137 (2013.01)<br/>A61K 31/381 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-7018969</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2014년12월16일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2015년07월14일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2014/077996</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2015/091508<br/>국제공개일자 2015년06월25일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>13382518.2 2013년12월17일<br/>유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인<br/>라보라토리오스 델 드라. 에스테브.에스.에이.<br/>스페인, 바르셀로나 이-08041, 221, 아베니다 마<br/>레 드 듀 데 몬테세라트</p> <p>(72) 발명자<br/>다니엘 싸마닐로-까스타네도<br/>스페인, 이-08041 바르셀로나, 5오 - 1에이, 252,<br/>아베니다 마레 드 듀 데 몬테세라트</p> <p>엔리케 포르틸로-살리도<br/>스페인, 이-08002 바르셀로나, 4오 1에이, 27, 산<br/>타 아나</p> <p>(74) 대리인<br/>특허법인주원</p> |
|--|---|

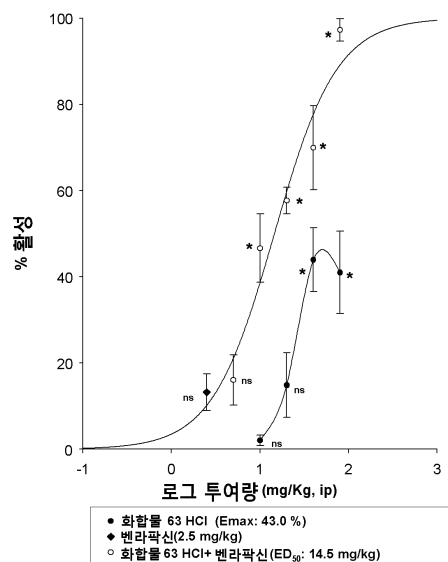
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제들(SNRIs) 및 시그마 리셉터 리간드들 조합

(57) 요약

본 발명은 일반 화학식 (I)의 시그마 리간드, 및 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 저해제(SNRI)를 포함하는 상승적 조합, 상기 활성 물질 조합을 포함하는 의약, 상기 활성 물질 조합의 특히 통증의 예방 및/또는 치료를 위한 의약의 제조를 위한 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61K 31/5377* (2013.01)

*A61K 45/06* (2013.01)

*A61K 2300/00* (2013.01)

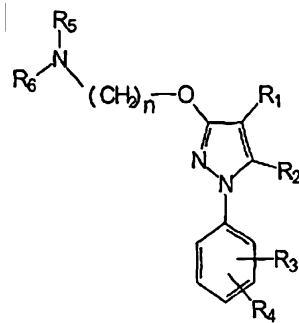
---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

적어도 하나의 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제들(SNRI) 및 적어도 하나의 일반 화학식 (I)의 시그마 리간드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화물을 포함하는 상승적 조합:



(I)

식중,

$R_1$  은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된, 방향족 또는 비방향족 헤테로시클릴, 치환된 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 구성되는 군으로부터 선택되며;

$R_2$  은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된, 방향족 또는 비방향족 헤테로시클릴, 치환된 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 구성되는 군으로부터 선택되며;

$R_3$  및  $R_4$  는 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된, 방향족 또는 비방향족 헤테로시클릴, 치환된 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 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되거나 또는 페닐과 함께 선택적으로 치환된 불은 고리계를 형성하며;

$R_5$  및  $R_6$  은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된, 방향족 또는 비방향족 헤테로시클릴, 치환된 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 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

또는 그들이 부착된 질소원자와 함께, 치환된 또는 비치환된, 방향족 또는 비방향족 헤테로시클릴 기를 형성하며;

$n$  은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8 로부터 선택되며;

$t$  는 0, 1 또는 2 이고;

$R_8$  및  $R_9$  는 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된

알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된, 방향족 또는 비방향족 헤테로시클릴, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 아릴옥시, 및 할로겐으로 부터 각각 독립적으로 선택됨.

## 청구항 2

제1항에 있어서, 식중  $R_1$  은 H,  $-COR_8$ , 및 치환된 또는 비치환된 알킬로부터 선택되는 상승적 조합.

## 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 식중  $R_2$  는 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬인 상승적 조합.

## 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 식중  $R_3$  및  $R_4$  는 페닐기와 함께 나프틸 고리계를 형성하는 것을 특징으로 하는 상승적 조합.

## 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 식중  $n$  은 2, 3, 및 4로부터 선택되는 상승적 조합.

## 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 식중  $R_5$  및  $R_6$  는 함께 모르폴린-4-일 기를 형성하는 것을 특징으로 하는 상승적 조합.

## 청구항 7

제1항에 있어서, 식중 상기 일반 화학식(I)의 시그마 리간드는 하기 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 용매화물 또는 전구약물로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 상승적 조합:

- [1] 4-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸} 모르폴린,
- [2] 2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]-N,N-디에틸에탄아민,
- [3] 1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸,
- [4] 1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-3-[3-(피롤리딘-1-일)프로폭시]-1H-피라졸,
- [5] 1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}피페리딘,
- [6] 1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}-1H-이미다졸,
- [7] 3-{1-[2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시)에틸]피페리딘-4-일}-3H-이미다조[4,5-b]피리딘,
- [8] 1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}-4-메틸피페라진,
- [9] 에틸 4-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸} 피페라진 카복실레이트,
- [10] 1-(4-(2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시)에틸)피페라진-1-일)에탄온,
- [11] 4-{2-[1-(4-메톡시페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린,
- [12] 1-(4-메톡시페닐)-5-메틸-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸,
- [13] 1-(4-메톡시페닐)-5-메틸-3-[3-(피롤리딘-1-일)프로폭시]-1H-피라졸,
- [14] 1-[2-(1-(4-메톡시페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시)에틸]피페리딘,
- [15] 1-{2-[1-(4-메톡시페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}-1H-이미다졸,
- [16] 4-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-페닐-1H-피라졸-3-일옥시]에틸} 모르폴린,
- [17] 1-(3,4-디클로로페닐)-5-페닐-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸,

- [18] 1-(3,4-디클로로페닐)-5-페닐-3-[3-(피롤리딘-1-일)프로폭시]-1H-피라졸,
- [19] 1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-페닐-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}피페리딘,
- [20] 1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-페닐-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}-1H-이미다졸,
- [21] 2-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-페닐-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린,
- [22] 4-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]부틸} 모르폴린,
- [23] 1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-3-[4-(피롤리딘-1-일)부톡시]-1H-피라졸,
- [24] 1-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}피페리딘,
- [25] 1-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}-4-메틸피페라진,
- [26] 1-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}-1H-이미다졸,
- [27] 4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]-N,N-디에틸부탄-1-아민,
- [28] 1-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}-4-페닐피페리딘,
- [29] 1-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}-6,7-디하이드로-1H-인돌-4(5H)-온,
- [30] 2-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린,
- [31] 4-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-이소프로필-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린,
- [32] 2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-이소프로필-1H-피라졸-3-일옥시]-N,N-디에틸에탄아민,
- [33] 1-(3,4-디클로로페닐)-5-이소프로필-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸,
- [34] 1-(3,4-디클로로페닐)-5-이소프로필-3-[3-(피롤리딘-1-일)프로폭시]-1H-피라졸,
- [35] 1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-이소프로필-1H-피라졸-3-일옥시]에틸} 피페리딘,
- [36] 2-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-이소프로필-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}-1,2,3,4-테트라하이드로이소 퀴놀린,
- [37] 4-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린,
- [38] 2-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시] N,N-디에틸에탄아민,
- [39] 1-(3,4-디클로로페닐)-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸,
- [40] 1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}피페리딘,
- [41] 1-(3,4-디클로로페닐)-3-[3-(피롤리딘-1-일)프로폭시]-1H-피라졸,
- [42] 1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}피페라진,
- [43] 1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}피롤리딘-3-아민,
- [44] 4-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸} 모르폴린,
- [46] 2-[1-(3,4-디클로로페닐)-4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일옥시]-N,N-디에틸에탄아민,
- [47] 1-(3,4-디클로로페닐)-4,5-디메틸-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸,
- [48] 1-(3,4-디클로로페닐)-4,5-디메틸-3-[3-(피롤리딘-1-일)프로폭시]-1H-피라졸,
- [49] 1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸} 피페리딘,
- [50] 4-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}모르폴린,
- [51] (2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}-2,6-디메틸모르폴린,
- [52] 1-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}피페리딘,
- [53] 1-(3,4-디클로로페닐)-3-[4-(피롤리딘-1-일)부톡시]-1H-피라졸,
- [55] 4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]-N,N-디에틸부탄-1-아민,

- [56] N-벤질-4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]-N-메틸부탄-1-아민,  
 [57] 4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]-N-(2-메톡시에틸)-N-메틸부탄-1-아민,  
 [58] 4-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}티오모르폴린,  
 [59] 1-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-3-(2-모르폴리노에톡시)-1H-피라졸-4-일]에탄온,  
 [60] 1-{1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸-4-일}에탄온,  
 [61] 1-{1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-3-[2-(피페리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸-4-일}에탄온,  
 [62] 1-{1-(3,4-디클로로페닐)-3-[2-(디에틸아미노)에톡시]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}에탄온,  
 [63] 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린,  
 [64] N,N-디에틸-2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시] 에탄아민,  
 [65] 1-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}피페리딘,  
 [66] 5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 상기 조합은 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸} 모르폴린 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 용매화물 또는 전구약물을 포함하는 상승적 조합.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조합은 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린 하이드로클로라이드를 포함하는 상승적 조합.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 식중 상기 SNRI 은 벤라팍신, 데스벤라팍신, 돌록세틴, 밀나시프람, 레보밀나시프람(levomilnacipran), 시부트라민, 네파조돈 및 바이시파딘, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 상승적 조합.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 상기 SNRI 은 벤라팍신 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 용매화물 또는 전구약물을 포함하는 상승적 조합.

#### 청구항 12

제10항에 있어서, 식중 상기 SNRI 은 돌록세틴, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 용매화물 또는 전구약물을 포함하는 상승적 조합.

#### 청구항 13

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조합은 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 벤라팍신 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 상승적 조합.

#### 청구항 14

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조합은 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 돌록세틴 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 상승적 조합.

#### 청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 의약 용도의 상승적 조합.

## 청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 통증의 예방 및/또는 치료 용도의 상승적 조합.

## 청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SNRI의 통각상실 효과를 강화시킴에 의한 통증의 예방 및/또는 치료 용도의 상승적 조합.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 활성 물질 조합, 그를 포함하는 약학적 조성물들 및 특히 통증의 예방 및/또는 치료를 위한 의약에서의 그들의 용도에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 통증 상태들의 치료는 의약에 있어서 매우 중요하다. 현재 추가의 통증 치료법에 대한 전세계적 필요성이 존재한다. 통증 상태들의 특별한 치료의 긴급한 요구는 응용된 진통제들의 분야에서 최근 나타난 많은 수의 학술 저작물들에서 입증된다.

[0003] 통증은 국제 통증 연구 연합(IASP)에 의해 "실제의 또는 잠재적 조직 손상과 관련된, 또는 그러한 손상의 면에서 설명된 고통스러운 감각의 및 감정의 경험"으로 정의된다(IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 210). 비록 생리적 및 정신적 인자들 모두에 의해 영향받는 복잡한 과정이라 할지라도 항상 주관적이며, 그의 원인 또는 증상들은 분류될 수 있다. 통증은 일시적, 병인학적 또는 생리적 범위에 기초하여 분류될 수 있다. 통증이 시간으로 분류되는 때, 만성적 또는 급성일 수 있다. 통증의 병인학적 분류는 약성의 또는 비-약성이다. 세번째 분류는 생리적이며, 이는 아픈자극에 반응하는 통증(A-델타 및 C-파이버(fibres)에 부착된 조직들에서 전문적인 변환기들에 의해 감지된 결과인)을 포함하며, 신체의 및 내장의 통증 유형들 및 신경병증 통증(신경계에 대한 자극 또는 손상으로부터 결과인)으로 나뉘며, 이는 말초의 및 중심의 신경병증 통증으로 나뉠 수 있다. 통증은 개체에 실체의 또는 잠재적 조직 손상을 경보하는 감각 신경계의 유해한 자극에 대한 일반적 생리적 반응이다. 이는 우리에게 상처 또는 질병을 알리는 방어적 작용을 하며, 치유가 완료된 때 또는 환경이 치료된 때 보통 면제한다. 그러나, 통증은 하기의 하나 이상에 의해 특징되는 병리학적 상태로부터 생길 수 있다: 유해한 자극이 없는 통증(자연발생적 통증), 간단한 자극에 대한 증가된 기간의 반응(진행중인 통증 또는 통각과민), 감소된 동통역치(이질통증), 임계값이상(suprathreshold) 자극에 대한 증가된 민감성(통각 과민증), 부상입지 않은 조직에 대한 통증의 확산 및 통각과민증(관련통 및 이차적 통각과민증), 및 비정상의 감각들 (예로서, 감각장애, 감각이상증).

[0004] 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제들(SNRIs)은 우울증 및 다른 기분장애들의 치료에 사용된 클래스 항우울제(antidepressant drugs)로서 CNS (중추신경계)에서 세포 내로의 그들의 재흡수(reuptake)를 방해함으로써 세로토닌 및 노르에피네프린 모두의 수준들을 증가시킨다. 항우울제들이 소위 '만성 통증'의 치료에 유익하다는 증거를 제공하면서 항우울제의 진통효과를 증명하는 많은 연구들이 있다. 만성적인 통증 상태들의 발병에 포함된 정확한 메커니즘은 충분히 이해되지 않았으나, 탈억제 및 내생의 통증 저해 경로(pathways)에서 세로토닌과 노르에피네프린의 불균형이 만성적 통증에 기여할 수 있다는 커지는 인식이 존재한다.(Sussman, 2003; Marks et al., 2009).

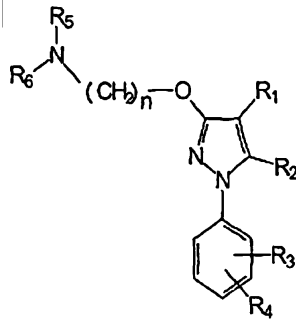
[0005] 벤라팍신(Venlafaxine)은 첫번째 및 가장 흔하게 사용된 SNRI 이다. 이는 1994년 Wyeth 에 의해 소개되었다. 벤라팍신(Venlafaxine)의 재흡수 효과들은 투여-의존적이다. 낮은 투여량에서, 그것은 세로토닌성 전송(serotonergic transmission)에 작용하며, 보통의 투여량에서 그것은 세로토닌성 및 노르아드레날린성 시스템들에 작용하는 반면, 높은 투여량에서는 그것은 또한 도파민성 전송에 영향을 미칠 수 있다.(Marks et al., 2009) 데스벤라팍신(Desvenlafaxine), 듀록세틴(Duloxetine), 밀나시프람(Milnacipram), 레보밀나시프람(Levomilnacipram), 시부트라민(Sibutramine) 또는 비시파딘(Bicifadine)은 벤라팍신(Venlafaxine) 이외의 다른 알려진 SNRIs 이다.

[0006] SNRIs 의 임상 징후는 주요 우울장애(MDD), 범불안장애(generalized anxiety disorder) (GAD), 사회공포증(social anxiety disorder)(SAD), 공포 장애(panic disorder), 신경성 통증(neuropathic pain), 섭음근육통

(bromyalgia) 및 만성 근골격계 통증(chronical musculoskeletal pain)을 포함한다.

- [0007] SNRIs 과 연관된 많은 부작용들이 보고되어왔다. 가장 흔한 것은 식욕, 체중, 및 수면의 감소를 포함한다. 또한 졸림, 현기증, 피로, 두통, 자살충동의 증가(increase in suicidal thoughts), 구토, nausea, 성기능 장애[including 성욕 감소(libido) 및 오르가즘 도달의 어려움(무오르가즘)], 및 요폐(urinary retention)가 존재할 수 있다. 노르에피네프린 수준들의 상승은 때로는 불안, 약간 상승된 맥박, 및 상승된 혈압을 유발할 수 있다. 고혈압 및 심장병의 위험이 있는 사람들은 그들의 혈압을 모니터링하여야 한다. 따라서 SNRIs 의 치료적 유용성은 원하지 않는 부작용들에 의해 제한된다.
- [0008] 2가지 아형의 시그마 리셉터들(시그마-1 및 시그마-2 리셉터들)이 확인되었다(Cobos et al., 2008). 오피오이드 리셉터들은 몇몇 리간드들의 교차반응성으로 인한 것으로 오랫동안 혼동되었고, 상기 시그마-1 리셉터는 소포체 및 원형질 막들에 고정된 23 아미노산의 24-kDa 분자량의 단백질이다(Cobos et al., 2008; Maurice and Su, 2009). 시그마-1 리셉터는 유니크한 리간드-조절된 분자 샤프론(chaperone)이며 이는 스트레스 또는 병리학적 상태 하에서 활성화되고 그들의 기능을 조절하기 위하여 몇몇 신경전달물질 리셉터들과 이온 채널들과 상호작용한다. 시그마-1 리셉터 리간드들과 함께 임상전으로 보고된 효과들은 중추감작(central sensitization) 및 통증 과민증에서의 시그마-1 에 대한 역할과 일치하며 단일요법으로서 신경병증 통증의 관리를 위하여 시그마-1 리셉터 안타고니스트의 잠재적 치료적 이용을 제안한다(Romero et al., 2012).
- [0009] 본 발명에 따른 화학식(I)의 피라졸 유도체들이 WO 2006/021462 에서 시그마 ( $\sigma$ ) 리리셉터를 향하여, 그중에서도, 통증의 예방 및/또는 치료에서, 유용한 약리학적 활성을 가지는 화합물들로서 설명된다.
- [0010] 화학식 (I)의 상기 시그마 리간드들의 약학 조성물들 (WO 2011/064296 A1), 염들 (WO 2011/064315 A1), 다형체들 및 용매화합물들 (WO 2011/095579 A1), 및 다른 고체 형태들(WO 2012/019984 A1) 뿐만 아니라 오피오이드들 또는 오피에이트들 (WO 2009/130310 A1, WO 2012/016980 A2, WO 2012/072782 A1) 또는 화학요법 약제들 (WO 2011/018487 A1, WO 2011/144721 A1)과 같은 다른 활성 물질들과 결합하여 기재되어 있다.
- [0011] 상기 언급한 바와 같이, SNRIs 의 치료적 유용성은 심혈관의 및 위장의 독성효과를 포함하는 원치않는 부작용들에 의해 제한된다. 따라서, 그들의 치료의 창(therapeutic window)을 향상시키고 의료에서 그들의 용도를 확장시키기 위하여 SNRIs 징후들(indications), 특히 무통증에 필요한 용량을 줄이기 위한 전략들이 바람직하다.
- 발명의 내용**
- [0012] 본 발명의 목적은 통증의 예방 및/또는 치료를 위한 적합한 의약을 제공하는 것으로, 이는 바람직하게는 통증의 예방 및/또는 치료를 위하여 사용된 때에 SNRIs 의 원하지 않는 또는 적어도 덜 빈번한 및/또는 덜 표명된 부작용을 나타내지 않는다.
- [0013] 본 발명의 발명자들은 SNRIs 과 결합된 몇몇 특이적 시그마 리셉터 리간드들이 놀랍게도 상승적으로 상기 통각 상실증을 강화시키는 것을 발견하고 증명하였다.
- [0014] 특별히, 상기 본 발명의 발명자들은 SNRIs 과 결합된 몇몇 특이적 시그마 리셉터 리간드들이 후자의 통각 상실 효과를 상승적으로 강화시키며, 몇몇 특이적인 시그마 리셉터 리간드들과 SNRI 의 결합이 효과적인 통각 상실증을 얻는데 필요로 하는 후자의 투여량을 감소시킨다는 것을 발견하여 증명하였다.
- [0015] 또한, 본 발명의 발명자들은 SNRIs 과 결합한 몇몇 특이적인 시그마 리셉터 리간드들은 시그마 리간드들의 통각 상실 효과를 상승적으로 강화시킨다는 것을 발견하고 증명하였다.
- [0016] 따라서, 본 발명의 한 측면은 적어도 하나의 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제들(SNRI) 및 적어도 하나의 일반 화학식 (I)의 시그마 리간드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화물을 포함하는 상승적 조합에 관한 것이다.
- [0017] 바람직한 실시형태에서, 적어도 하나의 시그마 리간드는 일반 화학식(I), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화물을 가진다.





(I)

[0018]

[0019]

[0020]

식중,

R<sub>1</sub> 은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된, 방향족 또는 비방향족 헤테로시클릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, -COR<sub>8</sub>, -C(O)OR<sub>8</sub>, -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CH=NR<sub>8</sub>, -CN, -OR<sub>8</sub>, -OC(O)R<sub>8</sub>, -S(O)<sub>t</sub>-R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N=CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, 및 할로젠으로 구성되는 군으로부터 선택되며;

[0021]

R<sub>2</sub> 은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된, 방향족 또는 비방향족 헤테로시클릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, -COR<sub>8</sub>, -C(O)OR<sub>8</sub>, -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CH=NR<sub>8</sub>, -CN, -OR<sub>8</sub>, -OC(O)R<sub>8</sub>, -S(O)<sub>t</sub>-R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N=CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, 및 할로젠으로 구성되는 군으로부터 선택되며;

[0022]

R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub> 는 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된, 방향족 또는 비방향족 헤테로시클릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, -COR<sub>8</sub>, -C(O)OR<sub>8</sub>, -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CH=NR<sub>8</sub>, -CN, -OR<sub>8</sub>, -OC(O)R<sub>8</sub>, -S(O)<sub>t</sub>-R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N=CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, 및 할로젠으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되거나 또는 페닐과 함께 선택적으로 치환된 불은 고리계를 형성하며;

[0023]

R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub> 은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된, 방향족 또는 비방향족 헤테로시클릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, -COR<sub>8</sub>, -C(O)OR<sub>8</sub>, -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CH=NR<sub>8</sub>, -CN, -OR<sub>8</sub>, -OC(O)R<sub>8</sub>, -S(O)<sub>t</sub>-R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N=CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, 및 할로젠으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0024]

또는 그들이 부착된 질소원자와 함께, 치환된 또는 비치환된, 방향족 또는 비방향족 헤테로시클릴 기를 형성하며;

[0025]

n 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8 로부터 선택되며;

[0026]

t 는 0, 1 또는 2 이고;

[0027]

R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub> 는 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된, 방향족 또는 비방향족 헤테로시클릴, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 아릴옥시, 및 할로젠으로 부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0028]

더욱 바람직하게는, 본 발명에 따른 상기 시그마 리간드들은 상기 정의된 일반 화학식(I) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화물의 선택적 시그마-1 안타고니스트 리셉터 리간드들이다.

[0029]

본 발명의 또하나의 측면은 상기 정의된 적어도 하나의 화학식 (I)의 시그마 리간드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화물, 및 적어도 하나의 SNRI 을 포함하는 의약으로서 이용을 위한 상승적 조합에 관한 것이다.

[0030]

본 발명의 또하나의 측면은 상기 정의된 적어도 하나의 화학식 (I)의 시그마 리간드, 또는 그의 약학적으로 허

용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화물, 및 적어도 하나의 SNRI 을 포함하는 상승적 조합의 통증의 예방 및/또는 치료를 위한 의약 제조를 위한 용도에 관한 것이다.

- [0031] 상기 발명의 또하나의 측면은 통증을 겪고 있거나 통증을 겪을 수 있는 환자의 치료 및/또는 예방 방법이며, 상기 방법은 포함한다.
- [0032] 상기 그러한 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 상기 정의된 적어도 하나의 화학식 (I)의 시그마 리간드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화물, 및 적어도 하나의 SNRI를 포함하는 약학적으로 유효한 양의 상승적 조합을 투여하는 것이다.
- [0033] 이러한 발명의 또하나의 측면은 SNRI 의 통각상실 효과를 강화시킴으로써 통증의 예방 및/또는 치료에 있어서의 용도의 상기 정의된 적어도 하나의 화학식 (I)의 시그마 리간드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화물, 및 적어도 하나의 SNRI 의 포함하는 상승적 조합에 관한 것이다.
- [0034] 이러한 발명의 또하나의 측면은 상기 정의된 적어도 하나의 화학식 (I)의 시그마 리간드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화물, 및 적어도 하나의 SNRI 를 포함하는 상승적 조합의 SNRI의 통각상실 효과를 강화시킴으로써 통증의 예방 및/또는 치료를 위한 의약을 제조를 위한 용도에 관한 것이다.
- [0035] 이러한 발명의 또하나의 측면은 화학식 (I)의 시그마 리간드들의 SNRIs 의 통각상실 효과를 강화시키는 용도에 관한 것이다.
- [0036] 상기 발명의 약학적 상승적 조합은 그의 동시, 분리된 또는 순차적 투여를 위하여 제형화될(formulated) 수 있다.
- [0037] 이들 측면들 및 그의 바람직한 실시예들은 이후의 청구항에서 뿐만 아니라 상세한 설명에서 추가적으로 이후 내용에서 또한 정의된다.

### 도면의 간단한 설명

- [0038] **도 1:** 쥐에서의 수술후 통증 모델의 기계적 이질통에서 화합물 63·HCl (5, 10, 20, 40 및 80 mg/kg)에 의한 벤라팍신(2.5 mg/kg) 통각상실증의 강화. n=10, \*: p < 0.05; ns: p > 0.05 Dunnett, 화합물 63·HCl + 벤라팍신 vs. 벤라팍신.
- 도 2:** 쥐에서의 수술후 통증 모델의 기계적 이질통에서 화합물 63·HCl(10, 20, 40 및 80 mg/kg)에 의한 준환생적 투여량의 듀록세틴(0.625 mg/kg)의 강화. n=10, \*: p < 0.05; ns: p > 0.05 Dunnett, 화합물 63·HCl + 듀록세틴 vs. 듀록세틴.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0039] 상기 활성 구성성분들의 효능은 때로는 다른 (활성의) 구성요소들을 첨가함으로써 향상될 수 있다. 더욱 드물게는, 상기 관찰된 구성요소들의 조합의 효능은 개별의 구성성분들의 양들로부터 예상될 수 있는 것보다 상당히 더 높으며, 따라서 상기 조합의 구성성분들의 활성의 상승작용을 나타낸다.
- [0040] 본 발명의 발명자들은 일반 화학식(I)의 시그마 리셉터 리간드들이 SNRIs 의 진통 효과를 상승시킬 수 있다는 것을 발견하였다.
- [0041] 본 발명의 내용 중에서, 다음의 용어들은 하기에서 설명된 의미를 가진다.
- [0042] "알킬"은 직쇄형 또는 가지형 탄화수소 사슬 라디칼 불포화를 포함하지 않고, 단일 결합에 의해 나머지 분자에 부착된 직쇄형 또는 가지형 탄화수소 사슬 라디칼을 의미한다. 대표적인 알킬기들은 1 내지 약 12, 1 내지 약 8, 또는 1 내지 약 6개의 탄소 원자들을 가지며, 예로서, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, t-부틸, n-펜틸, 등이다.
- [0043] 알킬 라디칼들은 아릴, 할로, 하이드록시, 알콕시, 카르복시, 시아노, 카르보닐, 아실, 알콕시카르보닐, 헤테로시클릴, 아미노, 니트로, 메르캅토, 알킬티오, 등과 같은 하나 이상의 치환기들에 의해 선택적으로 치환될 수 있다. 아릴에 의해 치환된다면, 벤질, 벤즈히드릴 또는 페네틸과 같은 "아릴알킬" 라디칼에 해당한다. 만일, 헤테로시클릴에 의해 치환된다면, "헤테로시클릴알킬" 라디칼에 해당한다.
- [0044] "알케닐"은 적어도 두개의 탄소 원자들 및 적어도 하나의 불포화를 포함하는 직쇄형 또는 가지형 탄화수소 사슬 라디칼을 나타내며, 단일 결합에 의해 나머지 분자에 부착된다. 일반적인 알케닐 라디칼들은 2 내지 약 12, 2

내지 약 8, 또는 2 내지 약 6 개의 탄소 원자들을 가진다. 특별한 실시형태에서, 상기 알케닐 기는 비닐, 1-메틸-에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 또는 부테닐이다.

[0045] "알킬닐"은 적어도 2개의 탄소 원자들 및 적어도 하나의 탄소-탄소삼중 결합을 포함하는 직쇄형 또는 가지형 탄화수소 사슬 라디칼을 나타내며, 그리고 이는 단일 결합에 의해 나머지 분자들에 부착된다. 일반적 알킬닐 라디칼들은 2 내지 약 12, 2 내지 약 8 또는 2 내지 약 6 개의 탄소 원자들을 가진다. 특별한 실시예에서, 상기 알킬닐 기는 에틸닐, 프로피닐 (예를들면, 1-프로피닐, 2-프로피닐), 또는 부티닐 (예를들면, 1-부티닐, 2- 부티닐, 3- 부티닐) 이다.

[0046] "시클로알킬"은 알리시클릭 탄화수소를 나타낸다. 일반적 시클로알킬 라디칼들은 1 내지 4개의 분리된 및/또는 융합된 고리들 및 3 내지 약 18 개의 탄소 원자들, 바람직하게는 시클로프로필, 시클로헥실 또는 아다만틸과 같은 3 내지 10 탄소 원자들을 포함한다. 특별한 실시형태에서, 상기 시클로알킬 라디칼은 3 내지 약 6 개의 탄소 원자들을 포함한다.

[0047] "아릴"은 분리된 및/또는 융합된 아릴기들을 포함하는 복수의 라디칼들을 포함하는 단일의 및 복수의 고리 라디칼들을 나타낸다. 일반적 아릴기들은 페닐, 나프틸(예를들면 2-나프틸), 인데닐, 페난트릴 또는 안트라실 라디칼과 같은 1 내지 3의 분리된 및/또는 융합된 고리들 및 6 내지 약 18의 탄소 고리 원자들을 포함한다.

[0048] "헤테로시클릭"은 방향성 및 비방향성 헤테로시클릭 기를 모두 포함한다.

[0049] "방향족 헤테로시클릭" 또는 "헤테로아릴"은 1 내지 3의 분리된 및/또는 융합된 고리들 및 3 내지 약 18 고리 원자들을 포함하는 헤테로방향족 기들에 관한 것이다. 바람직하게는 헤테로방향족 기들은 5 내지 10개의 고리 원자들을 포함한다.

[0050] 본 발명의 화합물들에서의 적합한 헤테로방향족 기들은 N, O 또는 S 원자들로부터 선택되는 하나, 둘 또는 세개의 헤테로원자들을 포함하며, 예로서, 8-쿠마리닐을 포함하는 쿠마리닐, 8-퀴놀릴을 포함하는 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 피리디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리미디닐, 푸릴, 피롤릴, 티에닐, 트티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이소사졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 인돌리지니리, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 옥시디아졸릴, 티아디아졸릴, 퓨라자닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 시놀리닐, 벤지미다졸릴, 벤조퓨라닐, 벤조퓨라자닐, 벤조티에닐, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐(quinoxalinylyl), 나프티리디닐, 및 푸로피리디닐을 포함한다.

[0051] "비-방향성 헤테로시클릭" 은 1 내지 3 분리된 및/또는 융합된 고리들 및 3 내지 약 18 고리 원자들을 포함하는 헤테로시클릭기를 나타낸다. 바람직하게는 헤테로시클릭기는 5 내지 약 10 고리 원자들을 포함한다. 본 발명의 화합물들에서 적합한 헤테로시클릭기는 N, O 또는 S 원자들로부터 선택된 1, 2 또는 3 헤테로원자들을 포함하며 예로서, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸릴, 디하이드로푸릴, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로티오피라닐, 피페리딜, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티옥사닐(thioxanylyl), 피페라지닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 아제피닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 1,2,3,6-테트라하이드로 피리디닐, 2-피롤리닐, 3- 피롤리닐, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디티올라닐, 디하이드로피라닐, 디하이드로티에닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자비시클로[3.1.0]헥실, 3-아자비시클로[4.1.0]헵틸, 3H-인돌릴, 및 퀴놀리지닐을 포함한다.

[0052] "알콕시"는, 하나 이상 (예로서, 1, 2, 3 또는 4)의 산소 연결 및 전형적으로 1 내지 약 12, 1 내지 약 8 또는 1 내지 약 6 개의 탄소 원자, 예로서 메톡시, 에톡시, 프로폭시 등을 갖는 화학식  $-OR_a$  [식 중,  $R_a$ 는 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼]의 라디칼을 지칭한다.

[0053] "아릴옥시"는 화학식  $-O$ -아릴의 라디칼을 지칭하며, 여기에서 아릴은 앞서 정의된 바와 같다. 아릴옥시 화합물의 일부 예로는  $-O$ -페닐,  $-O$ -p-톨릴,  $-O$ -m-톨릴,  $-O$ -o-톨릴 또는  $-O$ -나프틸이 있다.

[0054] "아미노"는 임의로 4차화된, 화학식  $-NH_2$ ,  $-NHR_a$  또는  $-NR_aR_b$ 의 라디칼을 지칭한다. 본 발명의 실시형태에서, 각  $R_a$  및  $R_b$ 는 수소 및 상기 정의된 것과 같은 알킬 라디칼로부터 독립적으로 선택되며, 따라서, 아미노 기들의 예는, 메틸아미노, 에틸아미노, 다이메틸아미노, 다이에틸아미노, 프로필아미노, 등이다.

[0055] "할로젠", "할로" 또는 "할(hal)"은 브로모, 클로로, 요오도 또는 플루오로를 지칭한다.

[0056] "축합 고리계"는 축합 고리를 함유하는 폴리시클릭 고리 시스템을 지칭한다. 전형적으로, 축합 고리 시스템은 2 또는 3 개의 고리 및/또는 18 개 이하의 고리 원자를 함유한다. 상기 정의된 바와 같이, 시클로알킬 라디칼, 아

릴 라디칼 및 헤테로시클릴 라디칼은 축합 고리계를 형성할 수 있다. 따라서, 축합 고리 시스템은 방향족, 부분적으로 방향족 또는 방향족이 아닐 수 있고, 헤테로원자를 함유할 수 있다. 스피로(spiro) 고리계는 이 정의에 의한 축합-폴리시클릭은 아니지만, 본 발명의 축합된 폴리시클릭 고리 시스템 자체는 시스템의 단일 고리 원자를 통하여 그에 부착된 스피로 고리를 가질 수 있다. 축합 고리 시스템의 예로는, 이에 제한되지 않지만, 아다만틸, 나프틸 (예로서, 2-나프틸), 인데닐, 페난트릴, 안트라실, 파이레닐, 벤지미다졸, 벤조티아졸 등이 있다.

[0057] 본 명세서에서 특정적으로 달리 언급되지 않는 한, 적용가능한 경우, 모든 기는 임의 치환될 수 있다. 본 발명의 화합물 중 치환된 기에 대한 본 명세서에서의 참조는 하나 이상 (예로서, 1, 2, 3 또는 4)의 가능한 위치에 다음의 하나 이상의 적합한 기에 의해 치환될 수 있는 특정 부분(moiety)이다: 예로서 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도와 같은 할로젠; 시아노; 하이드록실; 니트로; 아지도; 알카노일 예로서  $C_{1-6}$  알카노일 기 등과 같은 아실; 카르복스아미도; 1 내지 약 12 개의 탄소 원자 또는 1 내지 약 6 개의 탄소 원자 및 바람직하게는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 갖는 기들을 포함하는 알킬 기; 하나 이상의 (예로서, 1, 2, 3, 또는 4) 불포화된 결합 및 2 내지 약 12 개의 탄소 또는 2 내지 약 6 개의 탄소 원자를 갖는 기를 포함하는 알케닐 및 알킬닐 기; 하나 이상 (예로서, 1, 2, 3 또는 4)의 산소 연결 및 1 내지 약 12 개의 탄소 원자 또는 1 내지 약 6 개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 기; 페녹시와 같은 아릴옥시; 하나 이상 (예로서, 1, 2, 3 또는 4)의 티오에테르 연결 및 1 내지 약 12 개의 탄소 원자 또는 1 내지 약 6 개의 탄소 원자를 갖는 부분들을 포함하는 알킬티오 기; 하나 이상 (예로서, 1, 2, 3 또는 4)의 술피닐 연결 및 1 내지 약 12 개의 탄소 원자 또는 1 내지 약 6 개의 탄소 원자를 갖는 부분들을 포함하는 알킬술피닐 기; 하나 이상 (예로서, 1, 2, 3 또는 4)의 술폰닐 연결 및 1 내지 약 12 개의 탄소 원자 또는 1 내지 약 6 개의 탄소 원자를 갖는 부분들을 포함하는 알킬술폰닐 기; 하나 이상 (예로서, 1, 2, 3 또는 4)의 N 원자 및 1 내지 약 12 개의 탄소 원자 또는 1 내지 약 6 개의 탄소 원자를 갖는 기와 같은 아미노알킬 기; 6 개 이상의 탄소를 갖는 카보시클릭 아릴, 구체적으로 페닐 또는 나프틸 및 벤질과 같은 아르알킬.

[0058] 용어 "염"은 본 발명에 따라서 사용된 화합물의 어떠한 형태로 이해되어야 하며, 상기 화합물은 이온 형태 내에 있거나 또는 대전되거나 반대이온(양이온 또는 음이온)과 결합되거나 또는 용액에 있다. 이 정의는 또한 제4(급) 암모늄 염들 및 분자의 다른 분자들 및 이온들과의 복합체들을 포함한다. 특별히, 복합체들은 이온 상호작용들을 통하여 형성되었다. 상기 정의는 특히 생리학적으로 허용가능한 염들을 포함하며; 이 용어는 "약물학적으로 허용가능한 염들" 또는 "약학적으로 허용가능한 염들"과 동등하게 이해되어야 한다.

[0059] 본 발명의 내용에서 상기 용어 "약학적으로 허용가능한 염들"은 치료에 적합한 방식으로 사용된 때 특별히, 인간 및/또는 포유동물들에서 적용되거나 또는 사용된 때 생리학적으로 내성인 임의의 염을 의미한다(보통 의미로 특별히, 상대이온의 결과로서 유독성이지 않음을 의미함). 이러한 생리학적으로 허용가능한 염들은 양이온들 또는 염기들과 함께 형성될 수 있고, 본 발명의 맥락에서, 본 발명에 따라서 사용된 적어도 하나의 화합물에 의해 형성된 염-보통 (탈양자화된)산-인것으로 이해되며, 특히 인간들 및/또는 포유동물들에 사용된 경우, 음이온 및 적어도 하나의 생리학적으로 내성인 양이온으로 바람직하게는 무기물이다. 알칼리 및 알칼리 토금속과의 염들 및 특히 암모늄 양이온들( $NH_4^+$ )과 함께 형성된 것들이 특히 바람직하다. 바람직한 염들은 (모노) 또는 (디)나트륨, (모노) 또는 (디)칼륨, 마그네슘 또는 칼슘과 함께 형성된 것들이다. 이러한 생리학적으로 허용가능한 염들은 또한 음이온들 또는 산들과 함께 형성될 수 있고, 본 발명의 맥락에서, 본 발명에 따라 사용된 적어도 하나의 화합물에 의해 형성된 -예로서 질소내에서 보통 탈양성자화된- 염들로서 이해되며, 특히 인간들 및/또는 포유동물들에서 사용된 경우, 예컨대 양이온 및 적어도 하나의 생리학적으로 내성인 음이온이다. 이 정의는 특별히 본 발명의 내용에서 생리학적으로 용인된 산에 의해 형성된 염, 즉, 특히 인간들 및/또는 포유동물들에 사용될 때 생리학적으로 용인된 유기 또는 무기산들과의 특정 활성의 화합물의 염을 포함한다. 이 형태의 염들의 예는 하기의 염산, 브롬화수소산, 황산, 메탄술폰산, 포름산, 아세트산, 옥살산, 숙신산, 말산, 타르타르산, 만델산, 푸마르산, 젖산 또는 시트르산과 함께 형성된 염들이다.

[0060] 본 발명에 따른 용어 "용매화물"은 본 발명에 따른 화합물들의 어떠한 형태로서 이해되어야 할 것이며 여기서, 상기 화합물은 다른 분자(보통 극성 용매)와 비공유결합에 의해 결합되며, 특히 수화물들 및 예를들면 메탄올레이트(methanolate)같은 알코올레이트들을 포함한다. 바람직한 용매화물은 수화물이다.

[0061] 여기서 언급된 화합물의 전구약물인 어떠한 화합물 또한 본 발명의 범위내에 있다. 용어 "전구약물" 이 넓은 의미로서 사용되며 생체내에서 (in vivo) 본 발명의 화합물들로 전환되는 유도체들을 포함한다. 전구약물들의 예들은, 생가수분해가능한 아미드들, 생가수분해가능한 에스테르들, 생가수분해가능한 카바메이트들, 생가수분해가능한 카보네이트들, 생가수분해가능한 우레이드들, 및 생가수분해가능한 인산염 유사물질들과 같은 생가수분



해가능한 일부분들(moieties)을 포함하는 화학식(I)의 화합물들의 유도체들 및 대사산물들을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

- [0062] 바람직하게는, 카복실 작용기들을 가지는 화합물들의 전구약물들은 카복실산의 저급 알킬 에스테르들이다. 카복실레이트 에스테르들은 분자에 존재하는 어떠한 카복실산 일부분들(moieties)를 에스테르화함으로써 편리하게 형성된다.
- [0063] 전구약물은 일반적으로 "Burger's Medicinal Chemistry, Drug Discovery and Development" 7th ed. (Donald J. Abraham ed., 2010, Wiley), "Design of Prodrugs" (H. Bundgaard ed., 1985, Elsevier), "A Textbook of Drug Design and Development" (P. Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard eds., 1991, Harwood Academic Publishers; Chapter 5: "Design and Applications of Prodrugs", p.113-191) and "Textbook of Drug Design and Discovery" 4th ed. (P. Krogsgaard-Larsen et al. ed., 2010, Taylor & Francis)에서 설명된 것과 같이 잘 알려진 방법들을 이용하여 제조될 수 있다.
- [0064] 여기서 언급된 화합물은 그러한 특성의 화합물 뿐만이 아니라 특성의 변형들 또는 형태들을 나타내기 위함이다. 특히, 여기서 언급된 화합물들은 비대칭의 중심들을 가질수 있으며 따라서 다른 거울상이성질체의 또는 부분입체이성질체의 형태들로서 존재한다. 따라서 여기서 언급된 어떤 화합물은 어떤 하나의 라세미화합물, 하나 이상의 거울상이성질체의 형태들, 하나 이상의 부분입체이성질체 형태, 및 그의 혼합물들을 나타내고자 한다. 또한, 이중 결합에 대한 입체 이성(stereoisomerism) 또는 기하 이성(geometric isomerism) 역시 가능하며, 따라서 일부 경우들에서 상기 분자는 E-이성질체 또는 (Z)-이성질체(트랜스 및 시스 이성질체들)로서 존재할 수 있다. 만일 상기 분자가 몇 개의 이중결합들을 포함한다면, 각 이중결합은 그 자신의 입체이성을 가질 것이며, 상기 분자의 다른 이중 결합들의 입체이성과 동일하거나 또는 다를 수 있다. 또한 여기서 언급된 화합물들은 아트로프 이성질체(atropisomers)로서 존재할 수 있다. 여기서 언급된 화합물들의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 기하 이성질체 및 아트로프 이성질체를 포함하는 모든 입체 이성질체 및 그의 혼합물들은 본 발명의 범위 내인 것으로 생각된다.
- [0065] 또한, 여기서 언급된 어떠한 화합물은 호변체(tautomers)로서 존재할 수 있다. 특별히, 상기 용어 호변체(tautomers)는 균형이 이뤄져 존재하는 화합물의 하나 또는 둘 또는 그 이상의 구조적 이성질체들을 나타내며, 하나의 이성질체 형태에서 다른 하나로 손쉽게 전환된다. 공통의 호변체 쌍들은 에나민-이민, 아미드-이미드산, 케토-에놀, 락탐-락탐, 등이다.
- [0066] 다른 명시가 없다면, 본 발명의 화합물들은 또한 동위원소-표지된 형태들 즉 오직 하나 이상의 동위원소-풍부한 원자들의 존재에 있어서 다른 화합물들을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들면, 듀테륨 또는 트리튬에 의한 적어도 하나의 수소 원자의 대체 또는  $^{13}\text{C}$ - 또는  $^{14}\text{C}$ -풍부한 탄소에 의한 적어도 하나의 탄소의 대체 또는  $^{15}\text{N}$ -풍부한 질소에 의한 적어도 하나의 질소의 대체를 제외한 본 구조들을 갖는 화합물들은 본 발명의 범위내에 있다.
- [0067] 본 발명에서 사용된 화합물들 또는 그들의 염들 또는 용매화물들은 바람직하게는 약학적으로 허용가능한 또는 실질적으로 순수한 형태이다. 약학적으로 허용가능한 형태에 의하여는 그 중에서도, 희석제 및 캐리어들과 같은 보통의 약학적 첨가물들을 제외한 약학적으로 허용가능한 수준의 순도를 가지며, 보통의 투여량 수준에서 독성으로 생각되는 물질을 포함하지 않는 것을 의미한다. 약물 물질에 대한 순도 수준은 바람직하게는 50% 이상, 더욱 바람직하게는 70% 이상, 가장 바람직하게는 90% 이상이다. 바람직한 실시형태에서 화학식(I)의 화합물, 또는 그의 염들, 용매 화합물들 또는 전구약물들의 95% 이상이다.
- [0068] 여기 사용된, 용어 "치료하다" 또는 "치료하는" 및 "치료"는, 그 발병 이후 통증의 소멸, 제거, 회귀, 경감, 변경, 또는 조절을 포함한다.
- [0069] 여기 사용된 용어 "예방(prevention)", "예방하는", "예방의", "예방하다", 및 "예방(prophylaxis)"은 이 경우 통증의, 발병 또는 발병 전 질병 또는 증상의 발달을 회피, 최소화 또는 어렵게 하기 위한 치료능에 관한 것이다.
- [0070] 따라서, "치료하는" 또는 "치료" 및/또는 "예방하는" 또는 "예방"에 의한, 전체로서, 적어도 환자를 괴롭히는 질환과 관련된 증상들의 억제 또는 경감을 의미하며, 억제 및 경감은 넓은 의미로 적어도 파라미터의 규모, 예로서, 치료될 질환들과 관련된 증상, 즉 통증에 있어서의 감소로서 사용된다. 그로서, 본 발명의 방법은 또한 상기 질환이 완전히 저해된, 예를들면, 발병으로부터 예방된, 또는 정지된, 예를 들면 종결된, 따라서 환자는 더 이상 질환을 경험하지 않는 상태들을 포함한다. 그와 같이, 본 방법은 통증, 특히, 말초 신경병성 통증, 이질통증, 작열통, 통각과민증(hyperalgesia), 지각과민, 과통증(Hyperpathia), 신경통, 신경염 또는 신경병증들

예방 및 관리하는 것을 둘다 포함한다.

- [0071] 여기서 사용된 바와 같이, 용어 "SNRI의 진통 효과를 강화시키는"은 시그마 리간드에 의해 생산된 상기 SNRI의 진통 효과의 유효성에서의 증가를 나타낸다. 상기 발명의 실시형태에서, 상기 상승작용은 별개로 부여된 때의 SNRI와 비교하였을 때 1.2, 1.5, 2, 3, 4 또는 그 이상의 인자에 의하여 SNRI의 진통 효과에 있어서 증가를 유도한다. 상기 측정은 해당 기술 분야에서 알려진 어떠한 방법에 따라 행해질 수 있다.
- [0072] 상기 언급된 바와 같이, 일반 화학식(I)의 시그마 리간드들은 놀랍게도 SNRI의 진통 효과를 강화시키며, 따라서 후자의 효과적인 진통제를 얻는데 필요한 용량들을 감소시킨다. 바람직한 변형예들에서, 본 발명의 상승적 조합은 적어도 하나의 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 저해제 (SNRI) 및 적어도 하나의 일반 화학식(I)의 시그마 리간드를 포함하며, 상기 SNRI은 상기 조합에서 준활동적 투여량(subactive dose) 또는 효과없는 용량(non-effective amount)으로(즉, 단독으로 사용되었을 때 원하는 효과를 제공하기에 활성적이거나 효과적이지 않은 투여량 또는 용량) 존재한다.
- [0073] "시너지"는 다르거나 또는 그들 각각의 효과들의 총합보다 더 큰 효과를 생성하기 위한 시스템에서의 복수의 구성요소들 간의 상호작용으로서 정의될 수 있다. 따라서, 본 발명의 조합들은 상승적이다.
- [0074] 바람직한 실시형태에서, 일반 화학식(I)의 화합물들에서  $R_1$ 은 수소,  $-COR_8$ , 및 치환된 또는 비치환된 알킬로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는  $R_1$ 은 H, 메틸, 및 아세틸로부터 선택된다. 더욱 바람직한 실시형태에서  $R_1$ 은 H이다.
- [0075] 또하나의 바람직한 실시형태에서, 일반 화학식(I)의 화합물들에서  $R_2$ 는 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬, 더욱 바람직하게는 메틸을 나타낸다.
- [0076] 본 발명의 특별한 실시형태에서, 일반 화학식(I)의 화합물들에서  $R_3$  및  $R_4$ 은 상기 페닐기의 메타 및 파라 위치들에서 있고, 바람직하게는 그들은 할로젠 및 치환된 또는 비치환된 알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0077] 본 발명의 특별히 바람직한 실시형태에서, 상기 화학식(I)의 화합물들에서  $R_3$  및  $R_4$ 는 둘다 페닐기와 함께 선택적으로 치환된 융합고리계를 형성한다. 더욱 바람직하게는, 상기 융합고리계는 치환된 또는 비치환된 융합 아릴기 및 치환된 또는 비치환된 방향성 또는 부분적 방향성 융합 헤테로시클릴기로부터 선택된다,
- [0078] 상기 융합 고리계는 바람직하게는 2개의 고리들 및/또는 9 내지 약 18개의 고리 원자들, 더욱 바람직하게는 9 또는 10 고리 원자들을 포함한다. 더욱 더 바람직하게는, 상기 융합 고리계는 나프틸, 특히 2-나프틸 고리계, 치환된 또는 비치환된 것이다.
- [0079] 또한 화학식(I)의 화합물들에서, n이 2, 3 또는 4로부터 선택되는 실시예들이 본 발명의 내용 중 바람직하고, 더욱 바람직하게는 n이 2이다.
- [0080] 또하나의 실시형태에서 화학식(I)의 화합물들에서,  $R_5$  및  $R_6$ 은 각각 독립적으로,  $C_{1-6}$  알킬이고, 또는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴기, 특히, 모르폴리닐, 피페리디닐, 및 피롤리디닐기로부터 선택되는 기를 형성하는 것이 바람직하다.
- [0081] 추가적인 바람직한 실시예들에서, 다른 치환기들에 대한 상기 기재된 바람직한 것들(preferences)은 결합되었다. 본 발명은 또한 상기 화학식 (I)에서 바람직한 치환들의 그러한 결합들을 향하고 있다.
- [0082] 본 발명의 바람직한 변형예들에서, 상기 화학식 (I)의 시그마 리간드는 하기 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 용매화물 또는 전구약물로부터 선택된다:
- [0083] [1] 4-{2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시)에틸} 모르폴린,
- [0084] [2] 2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]-N,N-디에틸에탄아민,
- [0085] [3] 1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸,
- [0086] [4] 1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-3-[3-(피롤리딘-1-일)프로폭시]-1H-피라졸,
- [0087] [5] 1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}피페리딘,
- [0088] [6] 1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}-1H-이미다졸,

- [0089] [7] 3-{1-[2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시)에틸]피페리딘-4-일}-3H-이미다조[4,5-b]피리딘,
- [0090] [8] 1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}-4-메틸피페라진,
- [0091] [9] 에틸 4-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸} 피페라진 카복실레이트,
- [0092] [10] 1-(4-(2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시)에틸)피페라진-1-일)에탄온,
- [0093] [11] 4-{2-[1-(4-메톡시페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린,
- [0094] [12] 1-(4-메톡시페닐)-5-메틸-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸,
- [0095] [13] 1-(4-메톡시페닐)-5-메틸-3-[3-(피롤리딘-1-일)프로폭시]-1H-피라졸,
- [0096] [14] 1-[2-(1-(4-메톡시페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시)에틸]피페리딘,
- [0097] [15] 1-{2-[1-(4-메톡시페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}-1H-이미다졸,
- [0098] [16] 4-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-페닐-1H-피라졸-3-일옥시]에틸} 모르폴린,
- [0099] [17] 1-(3,4-디클로로페닐)-5-페닐-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸,
- [0100] [18] 1-(3,4-디클로로페닐)-5-페닐-3-[3-(피롤리딘-1-일)프로폭시]-1H-피라졸,
- [0101] [19] 1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-페닐-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}피페리딘,
- [0102] [20] 1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-페닐-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}-1H-이미다졸,
- [0103] [21] 2-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-페닐-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린,
- [0104] [22] 4-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]부틸} 모르폴린,
- [0105] [23] 1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-3-[4-(피롤리딘-1-일)부톡시]-1H-피라졸,
- [0106] [24] 1-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}피페리딘,
- [0107] [25] 1-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}-4-메틸피페라진,
- [0108] [26] 1-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}-1H-이미다졸,
- [0109] [27] 4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]-N,N-디에틸부탄-1-아민,
- [0110] [28] 1-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}-4-페닐피페리딘,
- [0111] [29] 1-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}-6,7-디하이드로-1H-인돌-4(5H)-온,
- [0112] [30] 2-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린,
- [0113] [31] 4-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-이소프로필-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린,
- [0114] [32] 2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-이소프로필-1H-피라졸-3-일옥시]-N,N-디에틸에탄아민,
- [0115] [33] 1-(3,4-디클로로페닐)-5-이소프로필-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸,
- [0116] [34] 1-(3,4-디클로로페닐)-5-이소프로필-3-[3-(피롤리딘-1-일)프로폭시]-1H-피라졸,
- [0117] [35] 1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-이소프로필-1H-피라졸-3-일옥시]에틸} 피페리딘,
- [0118] [36] 2-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-이소프로필-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}-1,2,3,4-테트라하이드로이소 퀴놀린,
- [0119] [37] 4-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린,
- [0120] [38] 2-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시] N,N-디에틸에탄아민,
- [0121] [39] 1-(3,4-디클로로페닐)-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸,
- [0122] [40] 1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}피페리딘,
- [0123] [41] 1-(3,4-디클로로페닐)-3-[3-(피롤리딘-1-일)프로폭시]-1H-피라졸,

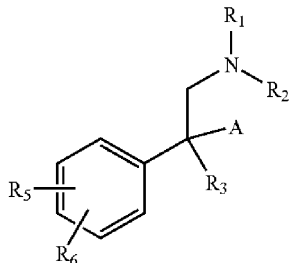
- [0124] [42] 1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}피페라진,
- [0125] [43] 1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}피롤리딘-3-아민,
- [0126] [44] 4-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸} 모르폴린,
- [0127] [46] 2-[1-(3,4-디클로로페닐)-4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일옥시]-N,N-디에틸에탄아민,
- [0128] [47] 1-(3,4-디클로로페닐)-4,5-디메틸-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸,
- [0129] [48] 1-(3,4-디클로로페닐)-4,5-디메틸-3-[3-(피롤리딘-1-일)프로폭시]-1H-피라졸,
- [0130] [49] 1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸} 피페리딘,
- [0131] [50] 4-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}모르폴린,
- [0132] [51] (2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}-2,6-디메틸모르폴린,
- [0133] [52] 1-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}피페리딘,
- [0134] [53] 1-(3,4-디클로로페닐)-3-[4-(피롤리딘-1-일)부톡시]-1H-피라졸,
- [0135] [55] 4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]-N,N-디에틸부탄-1-아민,
- [0136] [56] N-벤질-4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]-N-메틸부탄-1-아민,
- [0137] [57] 4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]-N-(2-메톡시에틸)-N-메틸부탄-1-아민,
- [0138] [58] 4-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}티오모르폴린,
- [0139] [59] 1-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-3-(2-모르폴리노에톡시)-1H-피라졸-4-일]에탄온,
- [0140] [60] 1-{1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸-4-일}에탄온,
- [0141] [61] 1-{1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-3-[2-(피페리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸-4-일}에탄온,
- [0142] [62] 1-{1-(3,4-디클로로페닐)-3-[2-(디에틸아미노)에톡시]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}에탄온,
- [0143] [63] 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린,
- [0144] [64] N,N-디에틸-2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시] 에탄아민,
- [0145] [65] 1-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}피페리딘,
- [0146] [66] 5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸.
- [0147] 본 발명의 바람직한 변형에서, 일반 화학식 (I)의 시그마 리간드는 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸} 모르폴린 또는 그의 염이다.
- [0148] 바람직하게는, 사용된 일반 화학식 (I)의 화합물은 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸} 모르폴린 하이드로클로라이드이다.
- [0149] 이들 특별한 화합물들은 본 발명의 실시예들에서 화합물 63 및 화합물 63 · HCl 로서 지정되었다.
- [0150] 일반 화학식(I)의 화합물들 및 그들의 염들 또는 용매화물들은 이전의 출원 W02006/021462에서 기재된 대로 제조될 수 있다.
- [0151] "SNRI"에 의함은 작용하여, 뇌에서 그러한 방식으로 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 두개의 신경전달물질의 수준들을 증가시키는 화합물들의 클래스의 어떠한 멤버를 의미한다: 세로토닌, 및 노르에피네프린
- [0152] 본 발명에서 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제들(SNRIs)의 예들은 벤라팍신(Venlafaxine), 데스벤라팍신(Desvenlafaxine), 듀록세틴(Duloxetine), 밀나시프람(Milnacipram), 레보밀나시프람(Levomilnacipram), 시부트라민(Sibutramine), 네파조돈(nefazodone) 및 비시파딘(Bicifadine) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화물을 포함하나, 그에 한정되지는 않는다. 특별한 염들은 다음과 같다: 벤라팍신 하이드로클로라이드, 데스벤라팍신 숙시네이트 모노하이드레이트(desvenlafaxine succinate monohydrate), 듀록세틴 하이드로클로라이드(duloxetine hydrochloride), 시부트라민 하이드로클로라이드 모노하이드레이트(sibutramine hydrochloride monohydrate), 시부트라민 메실레이트 헤미하이드레이트(sibutramine mesylate)



hemihydrate) 및 네파조돈 하이드로클로라이드(nefazodone hydrochloride).

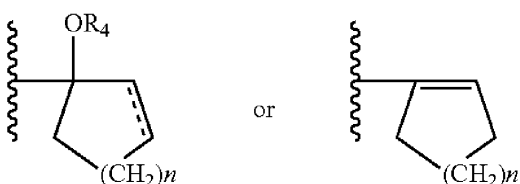
[0153] 상기 언급된 SNRIs 의 구조적 유사물질은 또한 본 발명에 의해 고려된다. US 2007/0208134 은 이러한 유사물질들의 가지 예를 게시하고 있으며, 그들은 거기에서 인용된 참고들에서 설명된 방법과 같은 종래의 절차들에 의해 합성될 수 있다.

[0154] 벤라팍신의 구조적 유사물질은 다음의 화학식을 가지는 화합물들:



[0155]

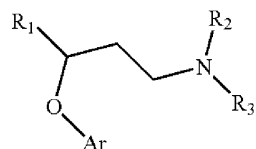
[0156] 뿐만 아니라 그의 약학적으로 허용가능한 염들이며, 식중 A 는 상기 화학식의 일부이다:



[0157]

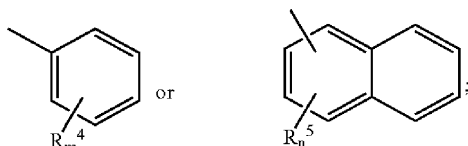
[0158] 식중 점선은 선택적 불포화를 나타낸다; R<sub>1</sub> 은 수소 또는 알킬이며; R<sub>2</sub> 는 C<sub>1-4</sub> 알킬이며; R<sub>4</sub> 는 수소, C<sub>1-4</sub> 알킬, 포르밀 또는 알카노일이며; R<sub>3</sub> 는 수소 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬이며; R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub> 는, 독립적으로, 수소, 하이드록실, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 알카노일옥시, 시아노, 니트로, 알킬메르캅토, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, 디알킬아미노, C<sub>1-4</sub> 알칸아미노, 할로, 트리플루오로메틸 또는, 종합하면(taken together), 메틸렌디옥시이며; 및 n 은 0, 1, 2, 3 또는 4 이다.

[0159] 듀록세틴의 구조적 유사물질은 하기 화학식을 가지는 것:



[0160]

[0161] 뿐만 아니라 그의 약학적으로 허용가능한 염들이며, 식중 R<sub>1</sub> 은 C<sub>5-7</sub> 시클로알킬, 티에닐, 할로티에닐, (C<sub>1-4</sub>알킬)티에닐, 퓨라닐, 피리딜, 또는 티아졸릴이며; R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub> Ar 각각은 독립적으로, 수소 또는 메틸이며; Ar 은 하기이며



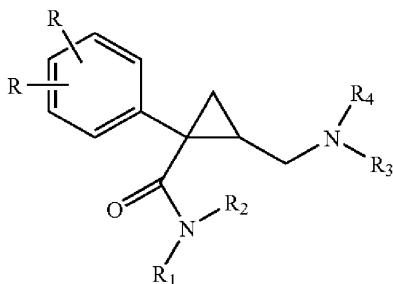
[0162]

[0163] 각각 R<sub>4</sub> 은 독립적으로, 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, 또는 트리플루오로메틸이며; 각각 R<sub>5</sub> 은, 독립적으로, 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, 또는 트리플루오로메틸이며; m 은 0, 1, 또는 2 이며; 그리고 n 은 0 또는 1 이다.

[0164] 예시적인 듀록세틴 구조적 유사물질들은 N-메틸-3-(1-나프탈레닐옥시)-3-(3-티에닐)프로파나민 포스페이트; N-메틸-3-(2-나프탈레닐옥시)-3-(시클로헥실)프로파나민 시트레이트; N,N-디메틸-3-(4-클로로-1-나프탈레닐옥시)-3-(3-퓨라닐)프로파나민 하이드로클로라이드; N-메틸-3-(5-메틸-2-나프탈레닐옥시)-3-(2-티아졸일)프로파나민 하이드로브로마이드; N-메틸-3-[3-(트리플루오로메틸)-1-나프탈레닐옥시]-3-(3-메틸-2-티에닐)프로파나민 옥살레이트; N-메틸-3-(6-아이오도-1-나프탈레닐옥시)-3-(4피리딜)프로파나민 말리에이트; N,N-디메틸-3-(1-나프탈

레닐옥시)-3-(시클로헥틸)프로파나민 포르메이트; N,N-디메틸-3-(2-나프탈레닐옥시)-3-(2-피리딜)프로파나민; N-메틸-3-(1-나프탈레닐옥시)-3-(2-푸라닐)프로파나민 설페이트; N-메틸-3-(4-메틸-1-나프탈레닐옥시)-3-(4-티아졸일)프로파나민 옥살레이트; N-메틸-3-(2-나프탈레닐옥시)-3-(2-티에닐)프로파나민 하이드로클로라이드; N,N-디메틸-3-(6-아이오도-2-나프탈레닐옥시)-3-(4-브로모-3-티에닐)프로파나민 말로네이트; N,N-디메틸-3-(1-나프탈레닐옥시)-3-(3-피리딜)프로파나민 하이드로아이오다이드; N,N-디메틸-3-(4-메틸-2-나프탈레닐옥시)-3-(3-푸라닐)프로파나민 말리에이트; N-메틸-3-(2-나프탈레닐옥시)-3-(시클로헥실)프로파나민 카프레이트; N-메틸-3-(6-n-프로필-1-나프탈레닐옥시)-3-(3-이소프로필-2-티에닐)프로파나민 시트레이트; N,N-디메틸-3-(2-메틸-1-나프탈레닐옥시)-3-(4-티아졸일)프로파나민 모노하이드로젠 포스페이트; 3-(1-나프탈레닐옥시)-3-(5-에틸-3-티에닐)프로파나민 숙시네이트; 3-[3-(트리플루오로메틸)-1-나프탈레닐옥시]-3-(피리딜)프로파나민 아세테이트; N-메틸-3-(6-메틸-1-나프탈레닐-3-(4-클로로-2-티에닐)프로파나민 타르트레이트; 3-(2-나프탈레닐옥시)-3-(시클로헥틸)프로파나민; N-메틸-3-(4-n-부틸-1-나프탈레닐옥시)-3-(3-푸라닐)프로파나민 메탄술포네이트; 3-(2-클로로-1-나프탈레닐옥시)-3-(5-티아졸일)프로파나민 옥살레이트; N-메틸-3-(1-나프탈레닐옥시)-3-(3-푸라닐)프로파나민 타르트레이트; N,N-디메틸-3-(페녹시)-3-(2-푸라닐)프로파나민 옥살레이트; N,N-디메틸-3-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]-3-(시클로헥실)프로파나민 하이드로클로라이드; N-메틸-3-(4-메틸페녹시)-3-(4-클로로-2-티에닐)프로파나민 프로피오네이트; N-메틸-3-(페녹시)-3-(3-피리딜)프로파나민 옥살레이트; 3-2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페녹시]-3-(2-티에닐)프로파나민; N,N-디메틸-3-(3-메톡시페녹시)-3-(3-브로모-2-티에닐)프로파나민 시트레이트; N-메틸-3-(4-브로모페녹시)-3-(4-티아졸일)프로파나민 말리에이트; N,N-디메틸-3-(2-에틸페녹시)-3-(5-메틸-3-티에닐)프로파나민; N-메틸-3-(2-브로모페녹시)-3-(3-티에닐)프로파나민 숙시네이트; N-메틸-3-(2,6-디메틸페녹시)-3-(3-메틸-2-티에닐)프로파나민 아세테이트; 3-[3-(트리플루오로메틸)페녹시]-3-(3-푸라닐)프로파나민 옥살레이트; N-메틸-3-(2,5-디클로로페녹시)-3-(시클로헥틸)프로파나민; 3-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]-3-(2-티아졸일)프로파나민; N-메틸-3-(페녹시)-3-(5-메틸-2-티에닐)프로파나민 시트레이트; 3-(4-메틸페녹시)-3-(4-피리딜)프로파나민 하이드로클로라이드; N,N-디메틸-3-(3-메틸-5-브로모페녹시)-3-(3-티에닐)프로파나민; N-메틸-3-(3-n-프로필페녹시)-3-(2-티에닐)프로파나민 하이드로클로라이드; N-메틸-3-(페녹시)-3-(3-티에닐)프로파나민 포스페이트; N-메틸-3-(4-메톡시페녹시)-3-(시클로헥틸)프로파나민 시트레이트; 3-(2-클로로페녹시)-3-(5-티아졸일)프로파나민 프로피오네이트; 3-2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페녹시]-3-(3-티에닐)프로파나민 옥살레이트; 3-(페녹시)-3-(4-메틸-2-티에닐)프로파나민; N,N-디메틸-3-(4-에틸페녹시)-3-(3-피리딜)프로파나민 말리에이트; 및 N,N-디메틸-3-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]-3-(2-피리딜)프로파나민 이다.

[0165] 밀나시프램(milnacipram)의 구조적 유사물질은 하기 화학식을 가지는 것:



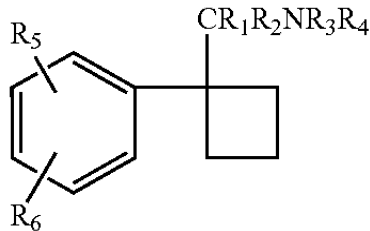
[0166]

[0167] 뿐만 아니라 그의 약학적으로 허용가능한 염들이며, 식중 각 R 은, 독립적으로, 수소, 브로모, 클로로, 플루오로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 하이드록시, 니트로 또는 아미노를 나타내며; R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>, 각각은 독립적으로, 수소, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>6-12</sub> 아릴 또는 C<sub>7-14</sub> 알킬아릴, 또는 바람직하게는 파라 위치에서 브로모, 클로로, 또는 플루오로에 의해 선택적으로 치환된 것을 나타내며, 또는 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 는 함께 인접한 질소 원자들과 5 또는 6 멤버들을 가지는 헤테로사이클을 형성한다; R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub> 는 수소 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬기를 나타내며 또는 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub> 는 인접한 질소 원자와 함께 선택적으로 질소, 황, 및 산소로부터 선택되는 추가의 헤테로원자를 포함하는, 5 또는 6 멤버를 가지는 헤테로사이클을 형성한다.

[0168] 예시적인 밀나시프램 구조적 유사물질들은 1-페닐 1-아미노카르보닐 2-디메틸아미노메틸 시클로프로판; 1-페닐 1-디메틸아미노카르보닐 2-디메틸아미노메틸 시클로프로판; 1-페닐 1-에틸아미노카르보닐 2-디메틸아미노메틸 시클로프로판; 1-페닐 1-디에틸아미노카르보닐 2-아미노메틸 시클로프로판; 1-페닐 2-디메틸아미노메틸 N-(4'-클로로페닐)시클로프로판 카복사미드; 1-페닐 2-디메틸아미노메틸 N-(4' '-클로로benzyl)시클로프로판 카복사미드

드; 1-페닐 2-디메틸아미노메틸 N-(2-페닐에틸)시클로프로판 카르복사미드; (3,4-디클로로-1-페닐)2-디메틸아미노메틸 N,N-디메틸시클로프로판 카르복사미드; 1-페닐 1-피롤리디노카르보닐 2-모르폴리노메틸 시클로프로판; 1-p-클로로페닐 1-아미노카르보닐2-아미노메틸 시클로프로판; 1-오르쏘클로로페닐 1-아미노카르보닐 2-디메틸아미노메틸 시클로프로판; 1-p-하이드록시페닐 1-아미노카르보닐 2-디메틸아미노메틸 시클로프로판; 1-p-니트로페닐 1-디메틸아미노카르보닐 2-디메틸아미노메틸 시클로프로판; 1-p-아미노페닐 1-디메틸아미노카르보닐 2-디메틸아미노메틸 시클로프로판; 1-p-톨일 1-메틸아미노카르보닐 2-디메틸아미노메틸 시클로프로판; 1-p-메톡시페닐 1-아미노메틸카르보닐 2-아미노메틸 시클로프로판; 및 그의 어떠한 약학적으로 허용가능한 염들.

[0169] 시부트라민의 구조적 유사물질들은 하기 화학식을 가지는 화합물들:



[0170]

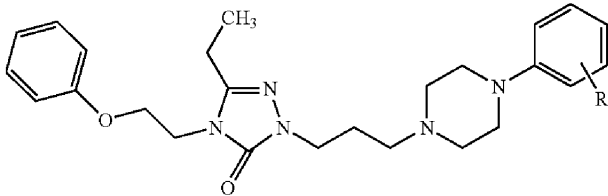
[0171] 뿐만 아니라 그의 약학적으로 허용가능한 염들이며, 식중  $R_1$  은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐,  $C_{3-7}$  시클로알킬, 시클로알킬알킬, 또는 선택적으로 치환된 페닐 (치환기들은 할로겐 및  $C_{1-3}$  알킬을 포함한다);  $R_2$  은 H 또는  $C_{1-3}$  알킬이며;  $R_3$  및  $R_4$  각각은, 독립적으로, H, 포르밀이며, 또는  $R_3$  및  $R_4$  상기 질소원자와 함께 헤테로시클릭 고리계를 형성하며;  $R_5$  및  $R_6$  각각은, 독립적으로, H, 할로겐,  $CF_3$ ,  $C_{1-3}$  알킬,  $C_{1-3}$  알콕시,  $C_{1-3}$  알킬티오이며, 또는  $R_6$  은 그들이 부착된 탄소 원자들과 함께 제 2의 벤젠 고리를 형성한다.

[0172]

예시적인 시부트라민 구조적 유사물질들은 i-[1-(3,4-디클로로페닐)시클로부틸]에틸아민 하이드로클로라이드; N-메틸-1-[1-(3,4-디클로로페닐)시클로부틸]에틸아민 하이드로클로라이드; N,N-di 메틸-1-[1-(3,4-디클로로페닐)시클로부틸]에틸아민 하이드로클로라이드; 1-[1-(4-아이오도페닐)시클로부틸]에틸아민 하이드로클로라이드; N-메틸-1-[1-(4-아이오도페닐)시클로부틸]에틸아민 하이드로클로라이드; N,N-디메틸-1-[1-(4-아이오도페닐)시클로부틸]에틸아민 하이드로클로라이드; N-메틸-1-[1-(2-나프틸)시클로부틸]에틸아민 하이드로클로라이드; N,N-디메틸-1-[1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐)시클로부틸]에틸아민 하이드로클로라이드; i-[1-(4-클로로페닐)시클로부틸]부틸아민 하이드로클로라이드; N-메틸-1-[1-(4-클로로페닐)시클로부틸]부틸아민 하이드로클로라이드; N,N-디메틸-1-[1-(4-클로로페닐)시클로부틸]부틸아민 하이드로클로라이드; 1-[1-(3,4-디클로로페닐)시클로부틸]부틸아민 하이드로클로라이드; N-메틸-1-[1-(3,4-디클로로페닐)시클로부틸]부틸아민 하이드로클로라이드; N,N-디메틸-1-[1-(3,4-디클로로페닐)시클로부틸]부틸아민 하이드로클로라이드; 1-[1-(4-비페닐릴)시클로부틸]부틸아민 하이드로클로라이드; N,N-디메틸-1-[1-(4-비페닐릴)시클로부틸]부틸아민 하이드로클로라이드; 1-[1-(4-클로로-3-플루오로페닐)시클로부틸]부틸아민 하이드로클로라이드; N-포르밀-1-[1-(4-클로로-3-플루오로페닐)시클로부틸]부틸아민; 1-[1-(3-클로로-4-메틸페닐)시클로부틸]부틸아민 하이드로클로라이드; N-포르밀-1-[1-페닐시클로부틸]부틸아민; 1-[1-(3-트리플루오로메틸페닐)시클로부틸]부틸아민 하이드로클로라이드; 1-[1-(나프트-2-일)시클로부틸]부틸아민 하이드로클로라이드; 1-[1-(6-클로로나프트-2-일)시클로부틸]부틸아민; N-메틸-1-[1-(4-클로로페닐)시클로부틸]-2-메틸프로필아민 하이드로클로라이드; 1-[1-(4-클로로페닐)시클로부틸]펜틸아민 하이드로클로라이드; N-메틸-1-[1-(4-클로로페닐)시클로부틸]펜틸아민 하이드로클로라이드; N,N-디메틸-1-[1-페닐시클로부틸]-3-메틸부틸아민 하이드로클로라이드; 1-[1-(4-클로로페닐)시클로부틸]-3-메틸부틸아민 하이드로클로라이드; N-메틸-1-[1-(4-클로로페닐)시클로부틸]-3-메틸부틸아민 하이드로클로라이드; N,N-디메틸-1-[1-(4-클로로페닐)시클로부틸]-3-메틸부틸아민 하이드로클로라이드; N-포르밀-1-[1-(4-클로로페닐)시클로부틸]-3-메틸부틸아민; N,N-디메틸-1-[1-(3,4-디클로로페닐)시클로부틸]-3-메틸부틸아민 하이드로클로라이드; N-메틸-1-[1-(나프트-2-일)시클로부틸]-3-메틸부틸아민 하이드로클로라이드; N-메틸-1-[1-(3,4-디메틸페닐)시클로부틸]-3-메틸부틸아민 하이드로클로라이드; [1-(4-클로로페닐)시클로부틸](시클로프로필)메틸아민 하이드로클로라이드; N-메틸-[1-(4-클로로페닐)시클로부틸](시클로펜틸)메틸아민 하이드로클로라이드; [1-(4-클로로페닐)시클로부틸](시클로헥실)메틸아민 하이드로클로라이드; N-메틸-[1-(4-클로로페닐)시클로부틸](시클로헥실)메틸아민 하이드로클로라이드; [1-(3,4-디클로로페닐)시클로부틸](시클로헥실)메틸아민 하이드로클로라이드; N-메틸-[1-(3,4-디클로로페닐)시클로부틸](시클로헥실)메틸아민 하이드로클로라이드; [1-(4-클로로페닐)시클로부틸](시클로헥틸)메틸아민 하이드로클로라이드;

1-[1-(4-클로로페닐)시클로부틸]-2-시클로프로필에틸아민 하이드로클로라이드; N,N-디메틸-1-[1-(4-클로로페닐)시클로부틸]-2-시클로헥실에틸아민 하이드로클로라이드; ?-[1-(4-클로로페닐)시클로부틸]벤질아민 하이드로클로라이드; N-메틸-?-[1-(4-클로로페닐)시클로부틸]벤질아민 하이드로클로라이드; 1-[1-(4-클로로-2-플루오로페닐)시클로부틸]부틸아민; N,N-디메틸-1-[1-(4-클로로-2-플루오로페닐)시클로부틸]부틸아민 하이드로클로라이드; N-에틸-1-[1-(3,4-디클로로페닐)시클로부틸]에틸아민 하이드로클로라이드; 및 N,N-디에틸-1-[1-(3,4-디클로로페닐)시클로부틸]에틸아민 하이드로클로라이드 이다.

[0173] 네파조돈의 구조적 유사물질들은 하기 화학식을 가지는 화합물들:



[0174]

[0175] 뿐만 아니라 그의 약학적으로 허용가능한 염들이며, 식중 R 은 할로젠이다.

[0176] 특별한 실시형태는 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화물 및 벤라팍신, 데스벤라팍신, 듀록세틴, 밀나시프람, 레보밀나시프람, 시부트라민, 네파조돈 및 비시파딘으로 구성되는 군으로부터 선택되는 SNRI, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화물을 포함하는 본 발명의 조합에 관한 것이다.

[0177] 더욱 특별한 실시형태는 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린 하이드로클로라이드 및 벤라팍신, 데스벤라팍신, 듀록세틴, 밀나시프람, 레보밀나시프람, 시부트라민, 네파조돈 및 비시파딘으로 구성되는 군으로부터 선택되는 SNRI, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화물을 포함하는 본 발명의 조합에 관한 것이다.

[0178] 바람직한 실시형태는 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화물 및 벤라팍신 또는 벤라팍신 하이드로클로라이드와 같은 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 본 발명의 상승적 조합에 관한 것이다.

[0179] 더욱 바람직한 실시형태는 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린 하이드로클로라이드 및 벤라팍신 또는 벤라팍신 하이드로클로라이드와 같은 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 본 발명의 상승적 조합에 관한 것이다.

[0180] 또 하나의 바람직한 실시형태는 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화물 및 듀록세틴 또는 듀록세틴 하이드로클로라이드와 같은 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 본 발명의 상승적 조합에 관한 것이다.

[0181] 또 하나의 바람직한 실시형태는 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린 하이드로클로라이드 및 듀록세틴 또는 듀록세틴 하이드로클로라이드와 같은 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 본 발명의 상승적 조합에 관한 것이다.

[0182] 본 발명은 또한 상기 정의된 바와 같은 적어도 하나의 일반 화학식(I)의 시그마 리간드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화물, 그리고 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제와 함께 공동으로 또는 별도로 조합된 적어도 하나의 SNRI 를 포함하는 의약, 또는 약학 조성물들에 관한 것이다.

[0183] 용어 "부형제"는 활성 성분 외의 약물 화합물의 성분을 지칭한다 (미국 의약국(European Medicines Agency-EMA)으로부터 수득된 정의). 이들은 바람직하게는 "담체, 보조제 및/또는 비히클"을 포함한다. 담체는 약물의 전달 및 효능을 개선시키기 위하여 성분이 그에 통합되는 형태이다. 약물 담체는 생체 내 약물 작용 연장, 약물 대사 감소, 및 약물 독성 감소를 위하여 제어된 방출 기술과 같은 약물-전달계에서 사용된다. 담체는 또한 약리학적 작용의 타겟(target) 자리로 약물 전달의 효능을 증가시키기 위한 설계에서 사용된다 (미국 국립 의학 도서관, 미국 국립 보건원). 보조제는 활성 성분의 작용에 예측가능한 방식으로 영향을 미치는 약품 제형에 첨가되는 성분이다. 비히클은 바람직하게는 치료 작용이 없고, 약물의 투여를 위한 부피(bulk)를 제공하기 위해 매질로서 사용되는, 부형제 또는 성분이다(Stedman's Medical Spellchecker, ©2006 Lippincott Williams & Wilkins). 그러한 약학 담체, 보조제 또는 비히클은 땅콩유, 대두유, 팥유, 참깨유 등과 같은, 석유, 동물, 채

소 또는 합성 기원의 것들을 포함하는 물 및 오일과 같은 멸균 액체, 부형제, 분산제(disregant), 습윤제 또는 희석제일 수 있다. 적합한 약학적 담체는 E.W. Martin에 의해 "Remington's Pharmaceutical Sciences" 에 기재되어 있다. 이들 부형제 및 사용되는 양의 선택은 약학 조성물의 적용 형태에 따라 달라질 것이다.

- [0184] 본 발명에 따라 사용되는 약학 조성물은, 이를 경구적으로 또는 비경구적으로, 예로서 폐, 코, 직장 및/또는 혈관내 투여를 위한 임의의 형태로 조절될 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 제형은 국소 또는 전신 적용, 특히 피부, 피하, 근육내, 관절내, 복강내, 폐, 구강, 설하, 코, 경피, 질, 경구 또는 비경구 적용을 위해 조절될 수 있다. 직장 적용의 바람직한 형태는 좌약을 이용한다.
- [0185] 경구 적용에 적합한 제제는 정제, 알약, 검, 캡슐, 과립, 드롭(drop) 또는 시럽이다. 비경구 적용에 적합한 제제는 용액, 현탁액, 재구성 가능한 (reconstitutable) 건조 제제 또는 스프레이(spray)이다.
- [0186] 본 발명의 약학 조성물은 경피 적용을 위하여, 용해된 형태 또는 패치 내의 저장물(deposits)로서 제형화될 수 있다. 피부 적용은 연고, 젤, 크림, 로션, 서스펜션, 또는 에멀전을 포함한다.
- [0187] 본 발명의 조합은 동시에, 분리되어 또는 순차적으로 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제와 함께 투여될 수 있다. 이는 일반 화학식(I)의 시그마 리간드, 및 SNRI 와 같은 상기 시그마 리간드의 조합이 투여될 수 있다는 의미를 가진다:
- [0188] a) 조합으로서 동일한 의약 제제의 일부가 되어, 둘다 항상 동시에 투여되었다.
- [0189] b) 2 유닛들의 조합으로서, 각각은 그들 중 하나와 동시에, 순차적, 또는 분리된 투여 가능성을 야기한다. 특별한 실시형태에서, 일반 화학식 (I)의 시그마 리간드는 SNRI 로부터 독립적으로 투여되지만(예를들면 2개의 유닛들에서) 동시에 투여된다. 다른 구체적인 실시형태에서, 상기 일반 화학식 (I)의 시그마 리간드는 첫번째 투여되고, 그리고나서 SNRI 가 분리되어 또는 순차적으로 투여되었다. 또 다른 특별한 실시형태에서, 상기 SNRI 가 첫번째 투여되고, 그리고나서 상기 일반 화학식 (I)의 시그마 리간드가 정의된 바와 같이 분리되어 또는 순차적으로 투여되었다.
- [0190] 본 발명의 실시형태에서, 통증은 중추 및 말초 신경병증 통증, 이질통, 작열통, 통각과민, 감각과민, 과통증, 신경통, 신경염 또는 신경병증으로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, 상기 통증은 말초 신경병증 통증, 통각과민 또는 이질통이다.
- [0191] "신경병증 통증" IASP에 의해 "신경계에서의 1차 병소 또는 기능이상에 의해 개시 또는 유발된 통증" (IASP, Classification of chronic pain, 2<sup>nd</sup> Edition, IASP Press (2002), 210)으로서 정의된다. 본 발명의 목적에 있어서, 이 용어는, IASP에 의해 "말초 또는 중추 신경계에서의 1차 병소, 기능이상 또는 일시적 동요에 의해 개시 또는 유발된 통증"으로서 정의되는 "신경성 통증"과 동의어로서 취급된다.
- [0192] IASP에 의하면, "말초 신경병증 통증"은 "말초 신경계에서의 1차 병소 또는 기능이상에 의해 개시 또는 유발된 통증"으로서 정의되고, "말초 신경성 통증"은 "말초 신경계에서 1차 병소, 기능이상 또는 일시적 동요에 의해 개시 또는 유발된 통증"으로서 정의된다 (IASP, Classification of chronic pain, 2<sup>nd</sup> Edition, IASP Press (2002), 213).
- [0193] IASP에 의하면, "이질통"은 "정상적으로는 통증으로 야기하지 않는 자극으로 인한 통증"으로서 정의된다(IASP, Classification of chronic pain, 2<sup>nd</sup> Edition, IASP Press (1994), 210).
- [0194] IASP에 의하면, "작열통"은 "외상성 신경 병소, 종종 혈관운동신경 및 한선(sudomotor dysfunction) 기능이상 및 이후의 영양 (trophic) 변화와 결합된, 지속된 타는듯한 통증, 이질통 및 과통증의 증후군"으로서 정의된다 (IASP, Classification of chronic pain, 2<sup>nd</sup> Edition, IASP Press (1994), 210).
- [0195] IASP에 의하면, "통각과민"은 "정상적으로 고통스러운 자극에 대해 증가된 반응"으로서 정의된다(IASP, Classification of chronic pain, 2<sup>nd</sup> Edition, IASP Press (1994), 211).
- [0196] IASP에 의하면, "감각과민"은 "감각을 제외하고, 자극에 대한 증가된 민감도"로서 정의된다(IASP, Classification of chronic pain, 2<sup>nd</sup> Edition, IASP Press (1994), 211).
- [0197] ASP에 의하면, "과통증"은 "자극, 특히 반복적 자극에 대해 비정상적으로 고통스러운 반응, 및 증가된 최저한계



에 의해 특징되는 통증성 증후군"으로서 정의된다(IASP, Classification of chronic pain, 2<sup>nd</sup> Edition, IASP Press (1994), 211).

[0198] IASP는 "이질통", "통각과민", "과통증" 간의 하기 차이점을 도출하였다 (IASP, Classification of chronic pain, 2<sup>nd</sup> Edition, IASP Press (1994), 211):

표 1

이질통	낮아진 한계점	자극 및 반응 모드가 상이
통각과민	증가된 반응	자극 및 반응 모드가 동일
과통증	증가된 한계점 증가된 반응	자극 및 반응 속도가 동일 또는 상이할 수 있음

[0199]

[0200] IASP에 의하면, "신경통"은 "신경 또는 신경들의 분포에서의 통증"으로서 정의된다 (IASP, Classification of chronic pain, 2<sup>nd</sup> Edition, IASP Press (1994), 212).

[0201] IASP에 의하면, "신경염"은 "신경 또는 신경(들)의 염증"으로서 정의된다(IASP, Classification of chronic pain, 2<sup>nd</sup> Edition, IASP Press (1994), 212).

[0202] IASP에 의하면, "신경병증/신경염"은 "신경에서 기능의 장애 또는 병리학적 변화로: 하나의 신경에서 단발신경 병증, 수 개의 신경에서 단발신경병증 다중성, 분산 또는 양쪽성인 경우, 다발신경병증"으로서 정의된다(IASP, Classification of chronic pain, 2<sup>nd</sup> Edition, IASP Press (1994), 212).

[0203] 본 발명의 또다른 측면은, 통증으로 고통받는 환자, 또는 통증으로 고통받을 가능성이 있는 환자의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 상기 방법은 그러한 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기에서 정의된 적어도 하나의 시그마 리간드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화물, 및 적어도 하나의 SNRI의 조합을 투여하는 것을 포함한다.

[0204] 약물 또는 약리학적으로 활성인 물질의 "유효한" 량 또는 "치료적으로 유효량"은 비독성이나 원하는 효과를 제공할 수 있게 하는 상기 약물 또는 물질의 충분한 양을 의미한다. 본 발명의 조합 치료에서, 상기 조합의 하나의 구성성분(예를들면, 일반 화학식(I)의 시그마 리간드 또는 SNRI)의 "유효량"은 상기 조합의 다른 구성성분(예를들면 SNRI 또는 일반 화학식(I)의 시그마 리간드)과 조합하여 사용되었을 때에 원하는 효과를 제공하기에 효과적인 그 화합물의 양이다. "유효한" 양은 개인의 나이 및 일반 환경, 특히 활성물질 또는 활성제들 및 기타 등등에 따라서 대상마다 다양하다. 따라서, 정확한 "유효량"을 명확히 하는 것이 항상 가능한 것은 아니다. 어떠한 개인에서의 적절한 "유효"량은 일반적인 실험들을 이용하여 해당 기술분야의 당업자에 의해 결정될 수 있을 것이다.

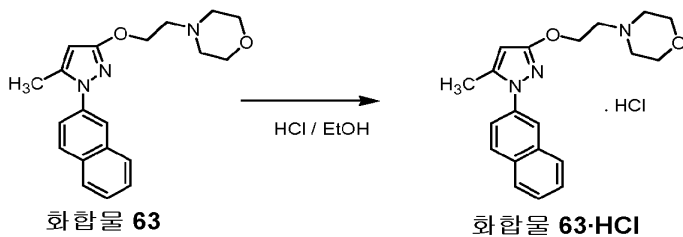
[0205] 본 발명에 따르면 SNRI의 투여량은 일반 화학식(I)의 시그마 리간드와 조합된때 감소될 수 있고, 따라서 감소된 투여량으로 동일한 진통 효과를 이루고, 따라서 부작용들을 희석시킨다.

[0206] 예를들면, 상기 환자들에게 투여되어야 할 투여량 체제(regime)는 환자들의 체중, 적용 종류, 질병의 상태 및 심각도에 따를 것이다. 바람직한 투여량 체제는 0.5 내지 100 mg/kg 범위의 일반화학식(I)의 시그마 화합물 0.15 내지 15 mg/kg의 SNRI의 투여를 포함한다. 상기 투여는 경우에 일회 또는 몇회로 수행될 수 있을 것이다.

[0207] 이상 본 발명을 일반적인 용어들로 기재하였으며, 이는 하기 실시예를 참조하여 더욱 용이하게 이해될 것이며, 실시예들은 예시로서 제시된 것이지 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0208] 실시예들

[0209] 실시예 1. 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린 (화합물 63) 및 그의 하이드로클로라이드 염의 합성



[0210]

[0211]

화합물 63 은 이전의 출원 W02006/021462 에서 기재된 대로 제조될 수 있다. 그의 하이드로클로라이드는 다음의 절차에 따라 얻을 수 있다: 화합물 63 (6.39 g)은 HCl로 포화된 에탄올에 용해되었다. 상기 혼합물은 몇분 동안 교반되고 증발되어 건조되었다. 잔여물은 이소프로판올로부터 결정화되었다. 첫번째 결정화로부터의 모액은 농축에 의해 두번째 결정화를 할 수 있다. 두가지 결정화는 함께 5.24 g (63 %)의 해당 염산염(m.p. = 197-199 °C)을 얻었다.

[0212]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

[0213]

HPLC 순도: 99,8%

[0214]

**실시예 2: 수술 후 통증의 치료에서 통각상실증의 평가**

[0215]

**2.1 일반 프로토콜.**

[0216]

가축용 3% 이소푸란으로 쥐에서 마취의 유도가 기화 증발기(Ohmeda vaporizer) 및 마취 챔버를 적용하여 행해졌다. 마취는 동물의 코에 대해 이소푸란 증발을 보내는 튜브에 의하여 외과 수술 동안 유지되었다. 일단 상기 쥐들이 마취되고, 그들은 엎드린 자세로 놓여지고 그들의 오른쪽 발뒤쪽은 알코올로 소독되었다.

[0217]

그리고나서, 오른쪽 발뒤쪽에 약 10 mm 의 피부 절개가 메스에 의해 만들어지고, 발꿈치로부터 약 5 mm 에서 시작하여 발가락까지 연장되었다. 근막이 위치되고 곡선 가위에 의해 근육이 제거되었으며 약 5 mm 세로 절개가 만들어지고, 따라서 상기 근육 기원 및 삽입이 손상되지 않게 유지되었다. 발의 피부는 브레디드(breaded) 실크 (3.0)로 봉합 스티치로 봉합되었고 상기 상처는 포비돈으로 소독되었다.

[0218]

평가는 생산물의 투여 이후 30분 동안 및 항상 발바닥 절개 이후 4 시간 후에 실행되었다. 분석은 기계적 이질통을 평가하여 실행되었다. 폰 프레이 필라멘트를 사용하여 테스트되었다: 동물들은 상기 필라멘트들을 적용하기 위하여 구멍이 뚫린 금속망 플로어(metallic mesh floor)를 가지는 상승된 표면 상에서 메타크릴산염 실린더들에 위치되었다. 상기 실린더들 내에서 약 30 분의 순응기간 이후, 양 발뒤쪽 모두가 자극되었고(상처입은 및 상처입지 않은 발, 후자는 대조군으로 작용함), 가장 낮은 힘 필라멘트(0.4 g)로 시작하여 15 g 필라멘트에 도달하였다. 상기 동물의 통증에 대한 반응은 필라멘트에 의해 유발된 통증성 자극의 결과로서 발의 움츠림으로 나타났다.

[0219]

**2.2 화합물 63·HCl 및 벤라팍신의 조합**

[0220]

벤라팍신 및 화합물 63·HCl 의 조합된 용도의 효능은 63·HCl 의 다른 투여량(10, 20, 40 및 80 mg/kg)에서 테스트되었고, 반면 벤라팍신 투여량은 일정하게 되었다(2.5 mg/kg). 상기 투여들은 수술 후 3.5 시간에 실행되었다. 상기 치료된 대상들은 상기기계적 이질통 프로토콜에 따라 테스트되었다.(도 1)

[0221]

**2.3 화합물 63·HCl 및 듀로섹틴의 조합**

[0222]

듀로섹틴 및 화합물 63·HCl 의 조합된 용도의 효능은 63·HCl 의 다른 투여량(10, 20, 40 및 80 mg/kg)에서 테스트되었고, 반면 듀로섹틴 투여량은 일정하게 되었다(0.625 mg/kg). 상기 투여들은 수술 후 3.5 시간에 실행되었다. 상기 치료된 대상들은 상기기계적 이질통 프로토콜에 따라 테스트되었다.(도 2)

[0223]

결론:

[0224]

도1 에서 나타낸 바와 같이, 화합물 63·HCl 는 43% 의 최대 효과를 가지는 투여량 의존적 효과를 생산하였다. 상기 도면은 또한 준활동적 투여량(2.5 mg/kg)에서 벤라팍신을 나타내며, 이는 무의미한 효과를 생산하였다. 마지막으로, 벤라팍신 (준활동적 투여량으로)과 화합물 63·HCl의 조합은 ED50=14.5 mg/kg 의 투여량 의존적 효과를 생산한 것을 알 수 있다. 따라서, 화합물 63·HCl 및 벤라팍신은 수술 후 통증의 치료에서 통각상실

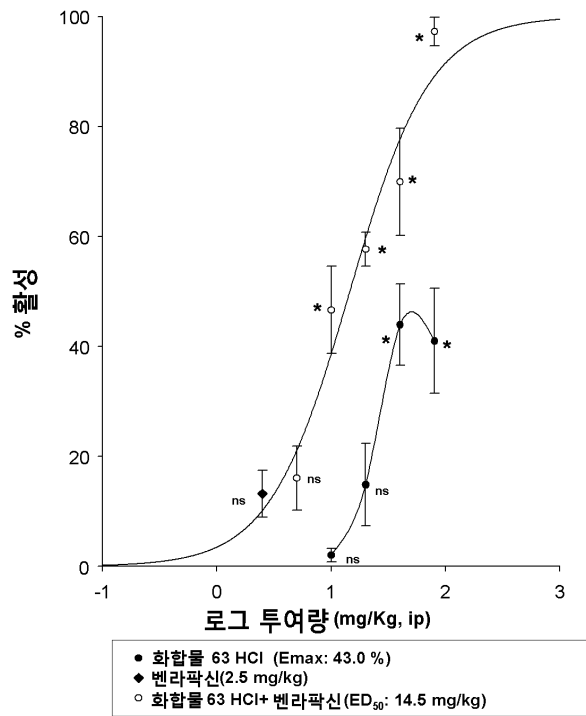
(analgesia)을 생산하기 위하여 상승적으로 작용한다.

- [0225] 도 2에서 나타낸 바와 같이, 화합물 63·HCl 은 ED50 40 mg/kg 인 투여량 의존적 효과를 생산하였다. 상기 도면은 또한 준 활동적 투여량(0.625 mg/kg)에서의 듀록세틴을 나타내며, 이는 무의미한 효과를 생산하였다. 마지막으로, it can be seen that the combination 듀록세틴 (준활동적 투여량의) 및 화합물 63·HCl 은 ED50=28 mg/kg 의 투여량 의존적 효과를 생산하였다. 따라서, 화합물 63·HCl 및 듀록세틴은 수술후 통증 치료에서 통각 상실을 생산하기 위하여 상승적으로 작용한다.
- [0226]
- [0227] **참조들:**
- [0228] Cobos, E.J., Entrena, J.M., Nieto, F.R., Cendan, C.M., Del Pozo, E. Pharmacology and therapeutic potential of Sigma(1) receptor ligands. *Curr.Neuropharmacol.* 2008; 6, 344-366.
- [0229] Maurice, T., Su, T.P., The pharmacology of Sigma-1 receptors. *Pharmacol.Ther.* 2009; 124, 195-206.
- [0230] Merskey et al.; "Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage" (pp 209-214) Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy, edited by H. Merskey and N. Bogduk, IASP Press, Seattle, ©1994.
- [0231] Romero, L., Zamanillo, D., Nadal, X., Sanchez-Arroyos, R., Rivera-Arconada, I., Dordal, A., Montero, A., Muro, A., Bura, A., Segales, C., Laloya, M., Hernandez, E., Portillo-Salido, E., Escriche, M., Codony, X., Encina, G., Burgueno, J., Merlos, M., Baeyens, J., Giraldo, J., Lopez-Garcia, J., Maldonado, R., Plata-Salaman, C., Vela, J. Pharmacological properties of S1RA, a new Sigma-1 receptor antagonist that inhibits neuropathic pain and activity-induced spinal sensitization. *Br.J.Pharmacol.* 2012; doi: 10.1111/j.1476-5381.
- [0232] Sussman. SNRIs Versus SSRIs: Mechanisms of Action in Treating Depression and Painful Physical Symptoms. *J.Clin. Psychiatry*; 2003
- [0233] Marks, D.M., Shah, M.J., Patkar, A.A., Masand, P.S., Park, G-Y and Pae, Ch-U 세로토닌-노르에피네프린 재 흡수 Inhibitors for Pain Control: Premise and Promise *Current Neuropharmacology*, 2009, 7, 331-336



## 도면

### 도면1



### 도면2

