

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-530322

(P2016-530322A)

(43) 公表日 平成28年9月29日 (2016.9.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/167 (2006.01)	A 6 1 K 31/167	
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 44 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-542304 (P2016-542304)	(71) 出願人	500031124
(86) (22) 出願日	平成26年9月11日 (2014.9.11)		ラボラトリオス・デル・ドクトル・エステ
(85) 翻訳文提出日	平成28年4月28日 (2016.4.28)		ベ・ソシエダッド・アノニマ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/069370		スペイン、エー08041バルセロナ、ア
(87) 国際公開番号	W02015/036470		ベニーダ・マレ・デ・ドゥ・デ・モンセラ
(87) 国際公開日	平成27年3月19日 (2015.3.19)		ット221番
(31) 優先権主張番号	13382353.4	(74) 代理人	100094640
(32) 優先日	平成25年9月12日 (2013.9.12)		弁理士 紺野 昭男
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100103447
			弁理士 井波 実
		(74) 代理人	100111730
			弁理士 伊藤 武泰
		(74) 代理人	100180873
			弁理士 田村 慶政
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 NSAIDおよびシグマレセプターリガンドの組み合わせ

(57) 【要約】

本発明は、シグマリガンド、特に一般式 (I) のシグマリガンド、と NSAID 化合物とを含む相乗的組み合わせ、当該活性物質の組み合わせを含む医薬、ならびに特に疼痛の予防および/または治療のための、医薬の製造のための当該活性物質の組み合わせの使用に関する。

【特許請求の範囲】

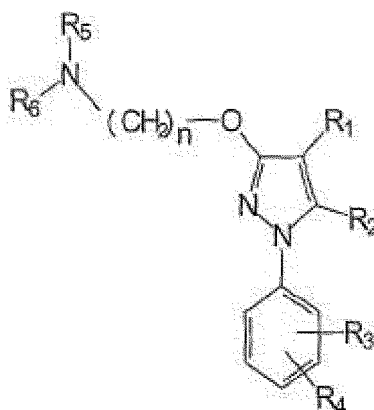
【請求項 1】

少なくとも 1 種のシグマリガンドと、少なくとも 1 種の新ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) とを含んでなる、相乗的組み合わせ。

【請求項 2】

前記少なくとも 1 種のシグマリガンドが、下記一般式 (I) :

【化 1】



(I)

10

20

[式中、

R_1 は、水素、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアルケニル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のアリールアルキル、置換または非置換の芳香族もしくは非芳香族ヘテロシクリル、置換または非置換のヘテロシクリルアルキル、 $-COR_8$ 、 $-C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-CH=NR_8$ 、 $-CN$ 、 $-OR_8$ 、 $-OC(O)R_8$ 、 $-S(O)t-R_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NO_2$ 、 $-N=CR_8R_9$ 、およびハロゲンからなる群から選択されるものであり；

R_2 は、水素、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアルケニル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のアリールアルキル、置換または非置換の芳香族もしくは非芳香族ヘテロシクリル、置換または非置換のヘテロシクリルアルキル、 $-COR_8$ 、 $-C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-CH=NR_8$ 、 $-CN$ 、 $-OR_8$ 、 $-OC(O)R_8$ 、 $-S(O)t-R_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NO_2$ 、 $-N=CR_8R_9$ 、およびハロゲンからなる群から選択されるものであり；

R_3 および R_4 は、各々独立して、水素、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアルケニル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のアリールアルキル、置換または非置換の芳香族もしくは非芳香族ヘテロシクリル、置換または非置換のヘテロシクリルアルキル、 $-COR_8$ 、 $-C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-CH=NR_8$ 、 $-CN$ 、 $-OR_8$ 、 $-OC(O)R_8$ 、 $-S(O)t-R_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NO_2$ 、 $-N=CR_8R_9$ 、およびハロゲンからなる群から選択されるものであるか、あるいは、フェニルと一緒に、場合により置換されていてもよい縮合環系を形成するものであり；

R_5 および R_6 は、各々独立して、水素、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアルケニル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のアリールアルキル、置換または非置換の芳香族もしくは非芳香族ヘテロシクリル、置換または非置換のヘテロシクリルアルキル、 $-COR_8$ 、 $-C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-CH=NR_8$ 、 $-CN$ 、 $-OR_8$ 、 $-OC(O)R_8$ 、 $-S(O)t-R_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NO_2$ 、 $-N=CR_8R_9$ 、およびハロゲンからなる群から選択されるものであるか、あるいは、それらが結合する

30

40

50

窒素原子と一緒に、置換または非置換の芳香族もしくは非芳香族ヘテロシクリル基を形成するものであり；

n は、1、2、3、4、5、6、7 および 8 から選択され；

t は、0、1 または 2 であり；

R₈ および R₉ は、各々独立して、水素、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアルケニル、置換または非置換のアリール、置換または非置換の芳香族もしくは非芳香族ヘテロシクリル、置換または非置換のアルコキシ、置換または非置換のアリールオキシ、およびハロゲンから選択されるものである] の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、異性体、プロドラッグ、もしくは溶媒和物である、請求項 1 に記載の相乗的組み合わせ。

10

【請求項 3】

R₁ が、H、-COR₈ および置換または非置換のアルキルから選択されるものである、請求項 2 に記載の相乗的組み合わせ。

【請求項 4】

R₂ が、H、あるいは置換または非置換のアルキルである、請求項 2 または 3 のいずれか一項に記載の相乗的組み合わせ。

【請求項 5】

R₃ および R₄ が、フェニル基と一緒に、ナフチル環系を形成するものである、請求項 2 ~ 4 のいずれか一項に記載の相乗的組み合わせ。

20

【請求項 6】

n が、2、3 および 4 から選択される、請求項 2 ~ 5 のいずれか一項に記載の相乗的組み合わせ。

【請求項 7】

R₅ および R₆ が、一緒に、モルホリン - 4 - イル基を形成する、請求項 2 ~ 6 のいずれか一項に記載の相乗的組み合わせ。

【請求項 8】

前記一般式 (I) のシグマリガンドが、下記群：

[1] 4 - { 2 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ) エチル } モルホリン、

[2] 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] - N , N - ジエチルエタンアミン、

[3] 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 3 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ] - 1 H - ピラゾール、

[4] 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] - 1 H - ピラゾール、

[5] 1 - { 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } ピペリジン、

[6] 1 - { 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } - 1 H - イミダゾール、

[7] 3 - { 1 - [2 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ) エチル] ピペリジン - 4 - イル } - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン、

[8] 1 - { 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } - 4 - メチルピペラジン、

[9] エチル - 4 - { 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } ピペラジカルボキシレート、

[10] 1 - (4 - (2 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エタノン、

[11] 4 - { 2 - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } モルホリン、

50

- [1 2] 1 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 3 - [2 - (ピロリジン - 1 - イ
 ル) エトキシ] - 1 H - ピラゾール、
- [1 3] 1 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イ
 ル) プロポキシ] - 1 H - ピラゾール、
- [1 4] 1 - [2 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール -
 3 - イルオキシ) エチル] ピペリジン、
- [1 5] 1 - { 2 - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール -
 3 - イルオキシ] エチル } - 1 H - イミダゾール、
- [1 6] 4 - { 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - フェニル - 1 H - ピラゾ
 ール - 3 - イルオキシ] エチル } モルホリン、
- [1 7] 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - フェニル - 3 - [2 - (ピロリジン -
 1 - イル) エトキシ] - 1 H - ピラゾール、
- [1 8] 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - フェニル - 3 - [3 - (ピロリジン -
 1 - イル) プロポキシ] - 1 H - ピラゾール、
- [1 9] 1 - { 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - フェニル - 1 H - ピラゾ
 ール - 3 - イルオキシ] エチル } ピペリジン、
- [2 0] 1 - { 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - フェニル - 1 H - ピラゾ
 ール - 3 - イルオキシ] エチル } - 1 H - イミダゾール、
- [2 1] 2 - { 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - フェニル - 1 H - ピラゾ
 ール - 3 - イルオキシ] エチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン、
- [2 2] 4 - { 4 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾ
 ール - 3 - イルオキシ] ブチル } モルホリン、
- [2 3] 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 3 - [4 - (ピロリジン - 1
 - イル) ブトキシ] - 1 H - ピラゾール、
- [2 4] 1 - { 4 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾ
 ール - 3 - イルオキシ] ブチル } ピペリジン、
- [2 5] 1 - { 4 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾ
 ール - 3 - イルオキシ] ブチル } - 4 - メチルピペラジン、
- [2 6] 1 - { 4 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾ
 ール - 3 - イルオキシ] ブチル } - 1 H - イミダゾール、
- [2 7] 4 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3
 - イルオキシ] - N , N - ジエチルブタン - 1 - アミン、
- [2 8] 1 - { 4 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾ
 ール - 3 - イルオキシ] ブチル } - 4 - フェニルピペリジン、
- [2 9] 1 - { 4 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾ
 ール - 3 - イルオキシ] ブチル } - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 4 (5 H) - オ
 ン、
- [3 0] 2 - { 4 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾ
 ール - 3 - イルオキシ] ブチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン、
- [3 1] 4 - { 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピ
 ラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } モルホリン、
- [3 2] 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾ
 ール - 3 - イルオキシ] - N , N - ジエチルエタンアミン、
- [3 3] 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - [2 - (ピロリジ
 ン - 1 - イル) エトキシ] - 1 H - ピラゾール、
- [3 4] 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - [3 - (ピロリジ
 ン - 1 - イル) プロポキシ] - 1 H - ピラゾール、
- [3 5] 1 - { 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピ
 ラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } ピペリジン、
- [3 6] 2 - { 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピ

10

20

30

40

50

- ラゾール - 3 - イルオキシ]エチル} - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン、
 [37] 4 - { 2 - [1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル
 オキシ]エチル}モルホリン、
 [38] 2 - [1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ
] - N, N - ジエチルエタンアミン、
 [39] 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エト
 キシ] - 1 H - ピラゾール、
 [40] 1 - { 2 - [1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル
 オキシ]エチル}ピペリジン、
 [41] 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロ
 ボキシ] - 1 H - ピラゾール、
 [42] 1 - { 2 - [1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾー
 ル - 3 - イルオキシ]エチル}ピペラジン、
 [43] 1 - { 2 - [1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾー
 ル - 3 - イルオキシ]エチル}ピロリジン - 3 - アミン、
 [44] 4 - { 2 - [1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 1 H - ピ
 ラゾール - 3 - イルオキシ]エチル}モルホリン、
 [46] 2 - [1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾー
 ル - 3 - イルオキシ] - N, N - ジエチルエタンアミン、
 [47] 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 3 - [2 - (ピロリジ
 ン - 1 - イル) エトキシ] - 1 H - ピラゾール、
 [48] 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 3 - [3 - (ピロリジ
 ン - 1 - イル) プロボキシ] - 1 H - ピラゾール、
 [49] 1 - { 2 - [1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 1 H - ピ
 ラゾール - 3 - イルオキシ]エチル}ピペリジン、
 [50] 4 - { 4 - [1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル
 オキシ]ブチル}モルホリン、
 [51] (2 S, 6 R) - 4 - { 4 - [1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - ピラ
 ザール - 3 - イルオキシ]ブチル} - 2, 6 - ジメチルモルホリン、
 [52] 1 - { 4 - [1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル
 オキシ]ブチル}ピペリジン、
 [53] 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - [4 - (ピロリジン - 1 - イル) ブト
 キシ] - 1 H - ピラゾール、
 [55] 4 - [1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ
] - N, N - ジエチルブタン - 1 - アミン、
 [56] N - ベンジル - 4 - [1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - ピラゾール -
 3 - イルオキシ] - N - メチルブタン - 1 - アミン、
 [57] 4 - [1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ
] - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルブタン - 1 - アミン、
 [58] 4 - { 4 - [1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル
 オキシ]ブチル}チオモルホリン、
 [59] 1 - [1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 3 - (2 - モルホリノ
 エトキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]エタノン、
 [60] 1 - { 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 3 - [2 - (ピロリジ
 ン - 1 - イル) エトキシ] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル}エタノン、
 [61] 1 - { 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 3 - [2 - (ピペリジ
 ン - 1 - イル) エトキシ] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル}エタノン、
 [62] 1 - { 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - [2 - (ジエチルアミノ) エト
 キシ] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル}エタノン、
 [63] 4 - { 2 - [5 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール -

3 - イルオキシ]エチル}モルホリン、

[64] N, N - ジエチル - 2 - [5 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ]エタンアミン、

[65] 1 - {2 - [5 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ]エチル}ピペリジン、および

[66] 5 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 3 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル)エトキシ] - 1 H - ピラゾール

から選択されるもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグである、請求項2に記載の相乗的組み合わせ。

【請求項9】

前記NSAIDが、パラセタモール、イブプロフェン、ナブロキセン、ケトプロフェン、デクスケトプロフェン、メフェナム酸、ピロキシカム、メロキシカム、フルルビプロフェン、アセクロフェナック、アセメタシン、アルクロフェナク、アンフェナク、ベンダザック、プロムフェナク、ブマジゾン、ブフェキサマク、ジクロフェナク、ジフェンピラミド、エトドラク、フェルピナック、フェンチアザク、インドメタシン、ケトロラク、ロナゾラク、オキサメタシン、プログルメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラク、セレコキシブ、シミコキシブ、デラコキシブ、エトリコキシブ、フィロコキシブ、ルミラコキシブ、マバコキシブ、パレコキシブ、ロベナコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、アンピロン、アザプロバゾン、クロフェゾン、ケブゾン、メタミゾール、モフェブタゾン、ニフェナゾン、オキシフェンブタゾン、フェナゾン、フェニルブタゾン、スルフィンピラゾン、スキシブゾンおよびフェブラゾンからなる群より選択されるものである、請求項1～8のいずれか一項に記載の相乗的組み合わせ物。

【請求項10】

前記NSAIDが、パラセタモール、イブプロフェン、ナブロキセン、ジクロフェナク、セレコキシブおよびメタミゾールからなる群より選択されるものである、請求項1～8のいずれか一項に記載の相乗的組み合わせ。

【請求項11】

前記組み合わせが、

4 - {2 - [5 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ]エチル}モルホリンまたはその塩、およびジクロフェナクまたはセレコキシブ；

4 - {2 - [5 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ]エチル}モルホリンまたはその塩、およびメタミゾール；

4 - {2 - [5 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ]エチル}モルホリンまたはその塩、およびイブプロフェンまたはナブロキセン；あるいは

4 - {2 - [5 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ]エチル}モルホリンまたはその塩、およびパラセタモールを含む、請求項1～10のいずれか一項に記載の相乗的組み合わせ。

【請求項12】

前記組み合わせが、

4 - {2 - [5 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ]エチル}モルホリンヒドロクロリド、およびジクロフェナクまたはセレコキシブ；

4 - {2 - [5 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ]エチル}モルホリンヒドロクロリド、およびメタミゾール；

4 - {2 - [5 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ]エチル}モルホリンヒドロクロリド、およびイブプロフェンまたはナブロキセン；あるいは

4 - {2 - [5 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イ

10

20

30

40

50

ルオキシ〕エチル〕モルホリンヒドロクロリド、およびパラセタモールを含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の相乗的組み合わせ。

【請求項 13】

疼痛の予防および／または治療に用いられる、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の相乗的組み合わせ。

【請求項 14】

前記疼痛が、末梢神経因性疼痛、異痛、灼熱痛、痛覚過敏、知覚過敏、過大痛覚、神経痛、神経炎および神経障害から選択されるものである、請求項 13 に記載の相乗的組み合わせ。

【請求項 15】

前記疼痛が術後疼痛である、請求項 13 に記載の相乗的組み合わせ。

【請求項 16】

NSAID が疼痛の予防および／または治療において用いられる場合に当該 NSAID の鎮痛効果を相乗的に増強するために用いられる、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のシグマリガンド、またはその薬学的に許容可能な塩、異性体、プロドラッグもしくは溶媒和。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、特に疼痛の予防および／または治療のための、活性物質の組み合わせに関する。

【背景技術】

【0002】

疼痛症状の治療は、医療において非常に重要である。現在、さらなる疼痛の治療法が世界的に必要とされている。疼痛症状の特定の治療に対する差し迫った要求は、適用される鎮痛薬の分野において最近発表された数多くの学術的著作物において述べられている。

【0003】

疼痛は、国際疼痛学会（IASP）によって、「実際のまたは潜在的な組織損傷に関連付けられるか、またはそのような損傷に関連して説明される、不快な感覚的および精神的な体験」として定義されている（IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 210）。それは、生理学および心理学的要因の両方によって影響を受ける複雑なプロセスであり、常に主観的ではあるが、その原因または症候群は分類することができる。疼痛は、経時的、病原学的、または生理学的評価基準に基づいて分類することができる。疼痛が時間によって分類される場合、それは、急性または慢性であり得る。疼痛の病理学的分類は、悪性または非悪性である。第三の分類は、生理学的分類であり、これは、身体的タイプおよび内臓的タイプの疼痛に分けることができる侵害受容性疼痛（A - 線維および C - 線維に付随する組織における特殊化したトランスデューサによる検出の結果として生じる）と、末梢神経性疼痛および中枢神経性疼痛に分けることができる神経因性疼痛（神経系への刺激または損傷によって生じる）とを含む。疼痛は、侵害性刺激に対する体性感覚系の通常の生理的反応であり、個体に対して実際のまたは潜在的な組織損傷を警告するものである。それは、傷害または疾患を知らせる防御機能としての役割を果たし、通常、治癒が完了するか状態が回復した場合には緩解する。しかしながら、疼痛は、以下：有害刺激不在下での疼痛（自発痛）、短い刺激に対する応答期間の増加（進行中の疼痛もしくは痛覚過敏）、疼痛閾値の減少（異痛）、閾値上刺激に対する応答性の増加（痛覚過敏）、無傷の組織への疼痛および痛覚過敏の広がり（関連痛および二次痛覚過敏）、および異常感覚（例えば、知覚異常、感覚異常）、の 1 つまたは複数によって特徴付けられる病理学的状態の結果として生じ得る。

【0004】

非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）は、様々な慢性疼痛症候群の管理を支援するた

10

20

30

40

50

めに使用される (Herndon et al., 2008)。群として、これらの医薬は、世界において最も広く使用された医薬である (Dugowson et al., 2006) NSAID によって生じた疼痛寛解および炎症の減少は、プロスタグランジン H シンターゼの COX 機能の抑制と結果としてのプロスタグランジン E₂ (PGE₂) およびプロスタグランジン I₂ (プロスタサイクリン) の形成に起因する。シクロオキシゲナーゼ - 1 および - 2 は両方とも、脊髄において発現し、ならびに脊髄 COX 産生物の PGE₂ は、末梢炎症における中枢性感作の発生に寄与する。さらに、脊髄 COX 抑制は、抗痛覚過敏痛治療の重要なメカニズムであるとも考えられる (Telleria-Diaz et al., 2010)。

【0005】

NSAID の臨床適応症としては、様々なリウマチ疾患、例えば、強直性脊椎炎や慢性関節リウマチなどが上げられる。骨関節炎は、少なくとも間欠性の炎症に関与し、ならびに NSAID に応答し得る。最も重要なことに、局所的炎症は、決まって、身体における実質的にあらゆる構造の急性損傷に応答して生じる。したがって、NSAID は、損傷後の急性疼痛管理のための正しい選択である。NSAID は、急性の筋骨格障害の治療において広く使用されており、急性腰痛症など状態の症状寛解を提供するそれらの能力について証明されている。NSAID はさらに、慢性の筋骨格痛においても一般的に使用されるが、炎症が慢性筋骨格痛にどの程度貢献するかも分かっていないため、その設定におけるそれらの使用の基本原理は、あまり明らかではない。慢性筋骨格痛における NSAID の有効性 (efficacy) についての文献はまちまちである (Dugowson et al., 2006; Herndon et al., 2008)。しかしながら、NSAID の治療有効性は、心血管毒性および胃腸毒性を含む望ましくない副作用、例えば、腫瘍の生成などによって制限される (Dugowson et al., 2006; Herndon et al., 2008)。

【0006】

アセトアミノフェン (パラセタモールとしても知られる) も、強力な解熱鎮痛作用を有するが非常に弱い消炎作用を有する非ステロイド系抗炎症薬と見なすことができる。作用のその原発部位について議論があり、それは、プロスタグランジン (PG) 合成 (COX - 1、COX - 2、または推定上の COX - 3) の阻害、またはカンナビノイドレセプターに影響を及ぼす活性代謝物による阻害であり得る (Bottling - RM, 2000)。

【0007】

メタミゾール (ジピロン) の作用のメカニズムも、完全には明らかでない。酸性の非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) と異なり、メタミゾールは、様々な動物モデルにおけるそれほど強力でない抗炎症作用に関連する鎮痛作用を生じる。したがって、ジピロンの抗侵害効果が少なくとも部分的に中枢メカニズムによって媒介されることが提案されている (Hinz et al., 2007)。

【0008】

シグマレセプターの 2 つのサブタイプ (シグマ - 1 およびシグマ - 2 レセプター) が特定されている (Cobos et al., 2008)。いくつかのリガンドの交差反応性から、オピオイドレセプターと長年にわたって混同されており、シグマ - 1 レセプターは、小胞体および原形質膜にアンカー固定された 24 - kDa の分子量を有する 223 個のアミノ酸によるタンパク質である (Cobos et al., 2008; Maurice and Su, 2009)。シグマ - 1 レセプターは、独特なリガンド調節された分子シャペロンであり、ストレスもしくは病的状態下において活性化され、いくつかの神経伝達物質レセプターおよびそれらの機能を調整するためのイオンチャネルと相互作用する。シグマ - 1 レセプターリガンドにより臨床前に報告されている効果は、中枢性感作および痛覚過敏においてシグマ - 1 レセプターが果たす役割と一致し、このことは、単独療法としての、神経因性疼痛の管理のためのシグマ - 1 レセプターアンタゴニストの治療的使用の可能性を示唆している (Romero et al., 2012)。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 9 】

本発明による一般式 (I) のピラゾール誘導体は、とりわけ疼痛の予防および / または治療において有用なシグマ () レセプターに対する薬理活性を有する化合物として、国際公開第 2 0 0 6 / 0 2 1 4 6 2 号に記載されている。

【 0 0 1 0 】

式 (I) の上記シグマリガンドの医薬組成物 (国際公開第 2 0 1 1 / 0 6 4 2 9 6 (A 1) 号)、塩 (国際公開第 2 0 1 1 / 0 6 4 3 1 5 (A 1) 号)、多形体および溶媒和物 (国際公開第 2 0 1 1 / 0 9 5 5 7 9 (A 1) 号)、ならびに他の固体形態 (国際公開第 2 0 1 2 / 0 1 9 9 8 4 (A 1) 号) も、オピオイドもしくはオピエート (国際公開第 2 0 0 9 / 1 3 0 3 1 0 (A 1) 号、国際公開第 2 0 1 2 / 0 1 6 9 8 0 (A 2) 号、国際公開第 2 0 1 2 / 0 7 2 7 8 2 (A 1) 号) または化学療法薬 (国際公開第 2 0 1 1 / 0 1 8 4 8 7 (A 1) 号、国際公開第 2 0 1 1 / 1 4 4 7 2 1 (A 1) 号) などの他の活性物質との組み合わせと同様に開示されている。

10

【 0 0 1 1 】

上記において言及したように、NSAID の治療有用性は、心血管毒性および胃腸毒性を含む、望ましくない副作用によって制限される (Dugowson et al . , 2 0 0 6 ; Herndon et al . , 2 0 0 8) 。したがって、NSAID の治療域を向上させ、クリニックでのそれらの使用を拡張するために、NSAID の鎮痛作用に必要な用量を減らすことを目的とする戦略が望まれている。

20

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 2 】

本発明の目的は、疼痛の予防および / または治療に好適で、好ましくは疼痛の予防および / または治療のために使用される場合に NSAID の望ましくない副作用を示さないか、あるいはそのような副作用が、少なくとも少ない頻度でおよび / またはあまり顕著ではない、医薬を提供することである。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 3 】

本発明の発明者らは、NSAID との併用におけるいくつかの特定のシグマレセプターリガンドの投与が、意外なことに、鎮痛作用を相乗的に増強することを見出した。

30

【 0 0 1 4 】

特に、本発明の発明者らは、NSAID との併用におけるいくつかの特定のシグマレセプターリガンドの投与が、NSAID の鎮痛効果を相乗的に増強することを見出し実証し、それは、シグマリガンドと NSAID とを組み合わせることで、有効な鎮痛作用を得るために必要な NSAID の用量を減らすことができること示している。

【 0 0 1 5 】

さらに、本発明の発明者らは、NSAID との併用におけるいくつかの特定のシグマレセプターリガンドの投与が、シグマリガンドの鎮痛効果を相乗的に増強することを見出し実証した。

40

【 0 0 1 6 】

特に、本発明によるシグマリガンドは、シグマ - 1 レセプターリガンドである。

【 0 0 1 7 】

とりわけ、本発明によるシグマリガンドは、選択的シグマ - 1 アンタゴニストレセプターリガンドである。好ましくは、本発明によるシグマリガンドは、下記において定義される式 (I) の選択的シグマ - 1 アンタゴニストレセプターリガンド、またはそれらの薬学的に許容される塩、異性体、プロドラッグもしくは溶媒和物である。

【 0 0 1 8 】

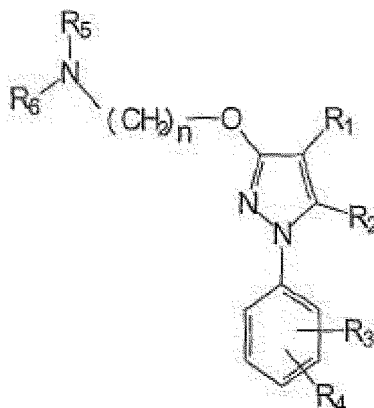
したがって、本発明の一態様は、少なくとも 1 種の NSAID と少なくとも 1 種のシグマリガンドとを含む相乗的組み合わせに関する。

【 0 0 1 9 】

50

好ましい実施形態において、当該少なくとも 1 種のシグマリガンドは、一般式 (I) を有するものであるか、またはその薬学的に許容される塩、異性体、プロドラッグもしくは溶媒和物である；

【化 1】



(I)

10

[式中、

R_1 は、水素、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアルケニル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のアリールアルキル、置換または非置換の芳香族もしくは非芳香族ヘテロシクリル、置換または非置換のヘテロシクリルアルキル、 $-COR_8$ 、 $-C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-CH=NR_8$ 、 $-CN$ 、 $-OR_8$ 、 $-OC(O)R_8$ 、 $-S(O)t-R_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NO_2$ 、 $-N=CR_8R_9$ 、およびハロゲンからなる群から選択されるものであり；

20

R_2 は、水素、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアルケニル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のアリールアルキル、置換または非置換の芳香族もしくは非芳香族ヘテロシクリル、置換または非置換のヘテロシクリルアルキル、 $-COR_8$ 、 $-C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-CH=NR_8$ 、 $-CN$ 、 $-OR_8$ 、 $-OC(O)R_8$ 、 $-S(O)t-R_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NO_2$ 、 $-N=CR_8R_9$ 、およびハロゲンからなる群から選択されるものであり；

30

R_3 および R_4 は、各々独立して、水素、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアルケニル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のアリールアルキル、置換または非置換の芳香族もしくは非芳香族ヘテロシクリル、置換または非置換のヘテロシクリルアルキル、 $-COR_8$ 、 $-C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-CH=NR_8$ 、 $-CN$ 、 $-OR_8$ 、 $-OC(O)R_8$ 、 $-S(O)t-R_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NO_2$ 、 $-N=CR_8R_9$ 、およびハロゲンからなる群から選択されるものであるか、あるいは、フェニルと一緒に、場合により置換されていてもよい縮合環系を形成するものであり；

40

R_5 および R_6 は、各々独立して、水素、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアルケニル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のアリールアルキル、置換または非置換の芳香族もしくは非芳香族ヘテロシクリル、置換または非置換のヘテロシクリルアルキル、 $-COR_8$ 、 $-C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-CH=NR_8$ 、 $-CN$ 、 $-OR_8$ 、 $-OC(O)R_8$ 、 $-S(O)t-R_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NO_2$ 、 $-N=CR_8R_9$ 、およびハロゲンからなる群から選択されるものであるか、あるいは、それらが結合している窒素原子と一緒に、置換または非置換の芳香族もしくは非芳香族ヘテロシクリル基を形成するものであり；

n は、1、2、3、4、5、6、7 および 8 から選択され；

50

t は、0、1または2であり；

R₈およびR₉は、各々独立して、水素、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアルケニル、置換または非置換のアリール、置換または非置換の芳香族もしくは非芳香族ヘテロシクリル、置換または非置換のアルコキシ、置換または非置換のアリールオキシ、およびハロゲンから選択されるものである]

【0020】

本発明のさらなる態様は、NSAIDが疼痛の予防および/または治療において使用される場合に当該NSAIDの鎮痛効果を相乗的に増強するために使用される、上記において定義されるシグマリガンドを意味する。

【0021】

本発明の別の態様は、NSAIDが疼痛の予防および/または治療において使用される場合に当該NSAIDの鎮痛効果を相乗的に増強するための医薬の製造のための、上記において定義されるシグマリガンドの使用を意味する。

【0022】

本発明の別の態様は、疼痛の予防および/または治療において使用される、上記において定義される少なくとも1種のシグマリガンドと少なくとも1種のNSAIDとを含む組み合わせを意味する。

【0023】

本発明の別の態様は、疼痛の予防および/または治療のための医薬を製造するための、上記において定義される少なくとも1種のシグマリガンドと少なくとも1種のNSAIDとを含む組み合わせの使用を意味する。

【0024】

本発明の別の態様は、疼痛を患う患者もしくは疼痛を患う可能性のある患者の治療および/または予防の方法であって、そのような治療もしくは予防を必要としている患者に、上記において定義される少なくとも1種のシグマリガンドと少なくとも1種のNSAIDとを含む組み合わせの治療有効量を投与する工程を含む方法である。

【0025】

本発明の薬学的組み合わせは、同時の、別々の、または連続した投与のために製剤化され得る。

【0026】

本発明の好ましい実施形態において、疼痛は、特に「術後疼痛」を意味する。

【0027】

これらの態様およびそれらの好ましい実施形態も、追加的に、以下において詳細な説明ならびに特許請求の範囲において定義される。

【図面の簡単な説明】

【0028】

【図1】ラットでの術後疼痛モデルの機械的異痛における、BD1063(10、20、40および80mg/kg)によるジクロフェナク鎮痛(0.625mg/kg)の相乗作用。n=10、*：p<0.05；ns：p>0.05 ダネット検定、BD1063 + ジクロフェナク対ジクロフェナク。

【図2】ラットでの術後疼痛モデルの機械的異痛における、BD1063(10、20、40および80mg/kg)によるセレコキシブ鎮痛(0.625mg/kg)の相乗作用。n=10、*：p<0.05；ns：p>0.05 ダネット検定、BD1063 + セレコキシブ対セレコキシブ。

【図3】ラットでの術後疼痛モデルの機械的異痛における、BD1063(10、20、40および80mg/kg)によるパラセタモール鎮痛(20mg/kg)の相乗作用。n=10、*：p<0.05；ns：p>0.05 ダネット検定、BD1063 + パラセタモール対パラセタモール。

【図4】ラットでの術後疼痛モデルの機械的異痛における、BD1063(10、20、

10

20

30

40

50

40および80mg/kg)によるメタミゾール鎮痛(0.156mg/kg)の相乗作用。 $n=10$ 、*： $p<0.05$ ；ns： $p>0.05$ ダネット検定、BD1063+メタミゾール対メタミゾール。

【図5】ラットでの術後疼痛モデルの機械的異痛における、化合物63(10、20、40および80mg/kg)によるジクロフェナク鎮痛(0.625mg/kg)の相乗作用。 $n=10$ 、*： $p<0.05$ ；ns： $p>0.05$ ダネット検定、化合物63+ジクロフェナク対ジクロフェナク。

【図6】ラットでの術後疼痛モデルの機械的異痛における、化合物63(5、10、20、40および80mg/kg)によるパラセタモール鎮痛(20mg/kg)の相乗作用。 $n=10$ 、*： $p<0.05$ ；ns： $p>0.05$ ダネット検定、化合物63+パラセタモール対パラセタモール。

【図7】ラットでの術後疼痛モデルの機械的異痛における、化合物63(5、10、20、40および80mg/kg)によるメタミゾール鎮痛(0.156mg/kg)の相乗作用。 $n=10$ 、*： $p<0.05$ ；ns： $p>0.05$ ダネット検定、化合物63+メタミゾール対メタミゾール。

【図8】ラットでの術後疼痛モデルの機械的異痛における、化合物63(10、20、40および80mg/kg)によるセレコキシブ鎮痛(0.625mg/kg)の相乗作用。 $n=10$ 、*： $p<0.05$ ；ns： $p>0.05$ ダネット検定、化合物63+セレコキシブ対セレコキシブ。

【図9】ラットでの術後疼痛モデルの機械的異痛における、化合物63(10、20、40および80mg/kg)によるイブプロフェン鎮痛(0.625mg/kg)の相乗作用。 $n=10$ 、*： $p<0.05$ ；ns： $p>0.05$ ダネット検定、化合物63+イブプロフェン対イブプロフェン。

【図10】ラットでの術後疼痛モデルの機械的異痛における、化合物63(5、10、20および40mg/kg)によるナプロキセン無痛覚症(0.312mg/kg)の相乗作用。 $n=10$ 、*： $p<0.05$ ；ns： $p>0.05$ ダネット検定、化合物63+ナプロキセン対ナプロキセン。

【発明を実施するための形態】

【0029】

有効成分(active component)の有効性は、時々、他の(有効)原料成分(ingredient)を追加することによって向上させることができる。ごく稀に、原料成分の組み合わせ物において観察される有効性が、使用した個々の原料成分の量から予想されるものより著しく高くなる場合があり、したがって、当該組み合わせ物の成分の活性の相乗作用を示す場合がある。

【0030】

本発明者らは、シグマレセプターリガンドがNSAIDの鎮痛効果を相乗的に増強することができるということを見出した。

【0031】

本発明との関連において、以下の用語は、下記に詳述される意味を有する。

【0032】

「アルキル」は、不飽和を含まず、単結合によって分子の残りの部分に結合している、直鎖状または分岐鎖状の炭化水素鎖基を意味する。典型的なアルキル基は、1～約12個、1～約8個または1～約6個の炭素原子を有し、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチルなどである。アルキル基は、場合により、1つまたは複数の置換基、例えば、アリール、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボニル、アシル、アルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、アミノ、ニトロ、メルカプト、アルキルチオなどによって置換されていてもよい。アリールによって置換されている場合、当該基は、「アリールアルキル」基、例えば、ベンジルもしくはフェネチルなどに相当する。ヘテロシクリルによって置換されている場合、当該基は、「ヘテロシクリルアルキル」基に相当する。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 3 】

「アルケニル」は、少なくとも2つの炭素原子と少なくとも1つの不飽和とを含み、単結合によって分子の残りの部分に結合している、直鎖状または分岐鎖状の炭化水素鎖基を意味する。典型的なアルケニル基は、2～約12個、2～約8個または2～約6個の炭素原子を有する。特定の実施形態において、アルケニル基は、ビニル、1-メチル-エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、またはブテニルである。

【 0 0 3 4 】

「アルキニル」は、少なくとも2つの炭素原子と少なくとも1つの炭素-炭素三重結合とを含み、単結合によって分子の残りの部分に結合している、直鎖状または分岐鎖状の炭化水素鎖基を意味する。典型的なアルキニル基は、2～約12個、2～約8個または2～約6個の炭素原子を有する。特定の実施形態において、アルキニル基は、エチニル、プロピニル（例えば、1-プロピニル、2-プロピニル）またはブチニル（例えば、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル）である。

【 0 0 3 5 】

「シクロアルキル」は、脂環式炭化水素を意味する。典型的なシクロアルキル基は、1～3個の別々の環および/または縮合環と、3～約18個の炭素原子、好ましくは3～10個の炭素原子とを含み、例えば、シクロプロピル、シクロヘキシルまたはアダマンチルなどである。特定の実施形態において、シクロアルキル基は、3～約6個の炭素原子を含む。

【 0 0 3 6 】

「アリール」は、別々のアリール基および/または縮合したアリール基を有する複数の環基を含む、単一および複数の環基を意味する。典型的なアリール基は、1～3つの別々の環もしくは縮合環と6～約18個の炭素環原子とを有し、例えば、フェニル、ナフチル（例えば、2-ナフチル）、インデニル、フェナントリルまたはアントラシル基などである。アリール基は、場合により、1つまたは複数の置換基、例えば、ヒドロキシ、メルカプト、ハロ、アルキル、フェニル、アルコキシ、ハロアルキル、ニトロ、シアノ、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、アシル、アルコキシカルボニルなどで置換されていてもよい。

【 0 0 3 7 】

「ヘテロシクリル」は、炭素原子と、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1～5個のヘテロ原子とからなる、安定した、典型的には3～8員の環基を意味し、好ましくは1つまたは複数のヘテロ原子を有する4～15員環、好ましくは1つまたは複数のヘテロ原子を有する4～8員環、より好ましくは1つまたは複数のヘテロ原子を有する5または6員環である。それは、芳香族であっても、または芳香族でなくてもよい。本発明の目的のために、当該複素環は、単環式、二環式または三環式の環系であり得、縮合環系を含んでいてもよく；ならびにヘテロシクリル基中の窒素、炭素または硫黄原子は、場合により酸化されていてもよく；当該窒素原子は場合により四級化されていてもよく；ならびに当該ヘテロシクリル基は、部分的もしくは完全に飽和されていてもよく、または芳香族であってもよい。そのような複素環の例としては、これらに限定されるわけではないが、アゼピン、ベンゾイミダゾール、ベンゾチアゾール、フラン、イソチアゾール、イミダゾール、インドール、ペペリジン、ペペラジン、プリン、キノリン、チアジアゾール、テトラヒドロフラン、クマリン、モルホリン、ピロール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、トリアゾール、イミダゾールなどが挙げられる。

【 0 0 3 8 】

「アルコキシ」は、式 -OR_a の基を意味し、式中、R_a は、1つまたは複数の（例えば、1個、2個、3個または4個の）酸素結合と、典型的には1～約12個、1～約8個または1～約6個の炭素原子とを有する、上記において定義されるアルキル基であり、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシなどである。

【 0 0 3 9 】

「アリールオキシ」は、式 -O-アリールの基を意味し、この場合、アリールは、先に

定義された通りである。アリールオキシ化合物のいくつかの例は、- O - フェニル（すなわち、フェノキシ）、- O - p - トリル、- O - m - トリル、- O - o - トリル、または - O - ナフチルである。

【0040】

「アミノ」は、式 - NH₂、- NHR_a または - NR_aR_b の基を意味し、場合により四級化されていてもよい。本発明の実施形態において、R_a および R_b のそれぞれは、独立して、水素および上記において定義されるアルキル基から選択される。したがって、アミノ基の例は、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミド、ジエチルアミノ、プロピルアミノなどである。

【0041】

「ハロゲン」、「ハロ」または「ハル」は、フロモ、クロロ、ヨード、またはフルオロを意味する。

【0042】

「縮合環系」は、縮合環を含む多環式の環系を意味する。典型的には、縮合環系は、2 つもしくは3つの環および/または18個までの環原子を含む。上記において定義されたように、シクロアルキル基、アリール基およびヘテロシクリル基は、縮合環系を形成し得る。したがって、縮合環系は、芳香族、部分的芳香族であってもよく、または芳香族でなくともよく、ならびにヘテロ原子を含んでいてもよい。スピロ環系は、この定義では縮合多環式ではないが、本発明の縮合多環式環系は、系の単一の環原子を介して系に結合したスピロ環を有していてもよい。縮合環系の例は、これらに限定されるわけではないが、アダマンチル、ナフチル（例えば、- 2 - ナフチル）、インデニル、フェナントリル、アントラシル、ピレニル、ベンゾイミダゾール、ベンゾチアゾールなどである。

【0043】

本明細書において具体的に明記されない限り、該当する場合、全ての基は、場合により置換されていてもよい。本発明の化合物における置換された基についての本明細書の言及は、1つまたは複数（例えば、1つ、2つ、3つまたは4つ）の可能な位置において1つまたは複数の好適な基、例えば、フルオロ、クロロ、フロモ、およびヨードなどのハロゲン；シアノ；ヒドロキシル；ニトロ；アジド；アルカノイルなどのアシル、例えば、C₁ - C₆ アルカノイル基など；カルボキサミド；1 ~ 約12個の炭素原子、または1 ~ 約6個の炭素原子、より好ましくは1 ~ 3個の炭素原子を有する基を含むアルキル基；1つまたは複数（例えば、1つ、2つ、3つまたは4つ）の不飽和結合と2 ~ 約12個の炭素原子または2 ~ 約6個の炭素原子とを有する基を含むアルケニルおよびアルキニル基；1つまたは複数（例えば、1つ、2つ、3つまたは4つ）の酸素結合と1 ~ 約12個の炭素原子または1 ~ 約6個の炭素原子とを有するアルコキシ基；アリールオキシ、例えば、フェノキシなど；1つまたは複数（例えば、1つ、2つ、3つまたは4つ）のチオエーテル結合と1 ~ 約12個の炭素原子または1 ~ 約6個の炭素原子とを有する部分を含むアルキルチオ基；1つまたは複数（例えば、1つ、2つ、3つまたは4つ）のスルフィニル結合と1 ~ 約12個の炭素原子または1 ~ 約6個の炭素原子とを有する部分を含むアルキルスルフィニル基；1つまたは複数（例えば、1つ、2つ、3つまたは4つ）のスルホニル結合と1 ~ 約12個の炭素原子または1 ~ 約6個の炭素原子とを有する部分を含むアルキルスルホニル基；アミノアルキル基、例えば、1つまたは複数（例えば、1つ、2つ、3つまたは4つ）のN原子と1 ~ 約12個の炭素原子または1 ~ 約6個の炭素原子とを有する基など；6個以上の炭素を有する炭素環式アリール、特に、フェニルまたはナフチル、ならびにアラルキル、例えば、ベンジルなどによって置換されていてもよい、指定された部分を意味する。特に明記されない限り、場合により置換されていてもよい基は、当該基の各置換可能な位置に置換基を有していてもよく、ならびに各置換基は、互いに独立である。

【0044】

用語「塩」は、本発明に従って使用される化合物が、イオン形態であるか、または荷電されて対イオン（カチオンまたはアニオン）と結合しているか、または溶液中に存在する、当該化合物の任意の形態として理解されなければならない。この定義は、第四級アンモ

10

20

30

40

50

ニウム塩ならびに他の分子とイオンとによる分子の錯体、特にイオン相互作用を介して形成された錯体、も包含する。当該定義は、特に生理学的に許容可能な塩を包含し；この用語は、「薬理学的に許容可能な塩」または「薬学的に許容可能な塩」と同等として理解されなければならない。

【0045】

本発明との関連において用語「薬学的に許容可能な塩」は、治療のために適切な方法において使用される場合、特にヒトおよび／または哺乳動物において、生理学的に許容され（通常、特に対イオンの結果として、それが有毒ではないことを意味する）、適用され、または使用される任意の塩を意味する。これらの生理学的に許容可能な塩は、カチオンまたは塩基によって形成され得、本発明との関連において、特にヒトおよび／または哺乳動物に対して使用される場合、当該塩は、本発明に従って使用される少なくとも1種の化合物（通常は、（脱プロトン化された）酸）、例えば、アニオンなどと少なくとも1種の生理学的に許容されるカチオン、好ましくは無機カチオンとによって形成された塩であることは理解される。アルカリ金属およびアルカリ土類金属による塩、特に、アンモニウムカチオン（ NH_4^+ ）によって形成された塩は好ましい。好ましい塩は、（モノ）もしくは（ジ）ナトリウム、（モノ）もしくは（ジ）カリウム、マグネシウム、またはカルシウムによって形成されたものである。それらの生理的に許容可能な塩は、アニオンまたは酸によっても形成され得、本発明との関連において、当該塩は、特にヒトおよび／または哺乳動物に対して使用される場合、本発明に従って使用される少なくとも1種の化合物（通常、例えば窒素において、プロトン化された）、例えばカチオンなどと少なくとも1種の生理学的に許容されるアニオンとによって形成される塩であるとして理解される。この定義は、本発明との関連において、生理学的に許容される酸によって形成された塩、すなわち、特定の活性化合物と生理学的に許容される有機または無機酸とによって形成される塩（特にヒトおよび／または哺乳動物に対して使用される場合）、を明確に包含する。このタイプの塩の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、マンデル酸、フマル酸、乳酸、またはクエン酸によって形成されるものである。

【0046】

本発明との関連において、用語「溶媒和物」は、非共有結合によって別の分子（通常、極性溶媒）に結合している、本発明による化合物の任意の形態を意味するとして理解されるべきであり、そのようなものとしては、とりわけ、水和物およびアルコール、例えばメタノレートなどが挙げられる。好ましい溶媒和物は水和物である。

【0047】

本明細書において言及された化合物のプロドラッグであるあらゆる化合物も、本発明の範囲内である。「プロドラッグ」なる用語は、その最も広い意味において使用され、インビボにおいて本発明の化合物へと転化されるそれらの誘導体を包含する。プロドラッグの例としては、これらに限定されるわけではないが、本明細書において言及された化合物、例えば、生物加水分解性部分（例えば、生物加水分解性アミド、生物加水分解性エステル、生物加水分解性カルバメート、生物加水分解性カーボネート、生物加水分解性ウレイド、および生物加水分解性ホスフェート類似体など）を含む式（I）の化合物などの誘導体が挙げられる。好ましくは、カルボキシル官能基を有する化合物のプロドラッグは、カルボン酸の低級アルキルエステルである。カルボン酸エステルは、簡便には、分子に存在するカルボン酸部分のいずれかをエステル化することによって形成される。プロドラッグは、典型的には、周知の方法、例えば、Burger「Medicinal Chemistry and Drug Discovery」6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) および「Design and Applications of Prodrugs」(H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers) に記載される方法を用いて調製することができる。

【0048】

本明細書において言及される任意の化合物は、そのような特定の化合物ならびにある特定の変形例または形態を表すことが意図される。特に、本明細書において言及される化合物は不斉中心を有し得、したがって、異なるエナンチオマー形態またはジアステレオマー形態において存在する。したがって、本明細書において言及される任意の所望の化合物は、ラセミ体、1種または複数種のエナンチオマー形態、1種または複数種のジアステレオマー形態、およびそれらの混合物のうちの任意の1つを表すことが意図される。同様に、二重結合に関する立体異性または幾何異性も可能であり、したがって、いくつかの場合においては、当該分子は、(E)-異性体または(Z)-異性体(トランスおよびシス異性体)として存在し得る。当該分子がいくつかの二重結合を有する場合、各二重結合は、それぞれの立体異性を有するであろうし、それは、当該分子の他の二重結合の立体異性と同じかまたは異なり得る。さらに、本明細書において言及される化合物は、アトロブ異性体として存在し得る。本明細書において言及される化合物の、エナンチオマー、ジアステレオマー、幾何異性体、およびアトロブ異性体、ならびにそれらの混合物を含む全ての立体異性体は、本発明の範囲内と見なされる。

10

【0049】

さらに、本明細書において言及される任意の化合物は、互変異性体として存在し得る。詳細には、互変異性体なる用語は、平衡状態において存在しており一方の異性体型から別の異性体型へと容易に転化される化合物の2つ以上の構造異性体のうちの1つを意味する。一般的な互変異性体の対は、エナミン-イミン、アミド-イミド酸、ケト-エノール、ラクタム-ラクチムなどである。

20

【0050】

特に明記されない限り、本発明の化合物は、同位体標識された形態、すなわち、1つまたは複数の同位体濃縮された原子の存在においてのみ異なる化合物、を包含することも意図される。例えば、少なくとも1つの水素原子が重水素または三重水素によって置き換えられているか、または少なくとも1つの炭素が ^{13}C -または ^{14}C -濃縮炭素によって置き換えられているか、または少なくとも1つの窒素が ^{15}N -濃縮窒素によって置き換えられていることを除いて本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

【0051】

本発明の化合物またはそれらの塩もしくは溶媒和物は、好ましくは、薬学的に許容可能な形態または実質的に純粋な形態である。薬学的に許容される形態とは、とりわけ、希釈剤および担体などの通常の医薬品添加物を除いて、薬学的に許容可能なレベルの純度を有し、かつ通常の投与量レベルにおいて有毒であると見なされる物質を含まないことが意味される。薬物物質についての純度レベルは、好ましくは50%を超え、より好ましくは70%を超え、最も好ましくは90%を超える。好ましい実施形態において、式(I)の化合物またはその塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの純度レベルは95%を超える。

30

【0052】

本明細書において使用される場合、用語「治療する」、「治療すること」および「治療」は、その発症後の疼痛の根治、除去、復帰、軽減、修正または制御を包含する。

【0053】

本明細書において使用される場合、用語「予防」、「予防すること」、「予防的」、「予防する」および「予防法」は、発症またはその発症前の疾患もしくは状態(この場合は疼痛)の進行を避けるか、最小化するか、または困難にする治療の能力を意味する。

40

【0054】

したがって、「治療すること」もしくは「治療」および/または「予防すること」もしくは「予防」は、全体として、対象者を苦しめている状態に関連する症状の少なくとも鎮静もしくは寛解が意図され、この場合、鎮静および寛解は、少なくとも、パラメータ(例えば、治療される状態に関連する症状、例えば、疼痛など)の大きさの減少を意味するように広義において使用される。そのため、本発明の方法は、対象者が当該状態をもはや経験しないように、当該状態を、完全に阻止する(例えば、生じるのを防ぐ)、または止める(例えば、終わらせる)などの状況も含む。そのため、本方法は、疼痛、特に、末梢神

50

経因性疼痛、異痛、灼熱痛、痛覚過敏、知覚過敏、過大痛覚、神経痛、神経炎または神経障害、の予防および管理の両方を含む。本発明の好ましい実施形態において、疼痛は、詳細には、「術後疼痛」を意味する。

【0055】

本明細書において使用される場合、用語「NSAIDの鎮痛効果を増強すること」は、シグマリガンによって生じる、当該NSAIDの鎮痛効果の有効性の増加を意味する。本発明の実施形態において、当該効果の増強は、別々に投与されたときのNSAIDと比較した場合に、1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍またはそれ以上の倍率においてNSAIDの鎮痛効果の増加を引き起こす。測定は、当技術分野において公知の任意の方法に従って行うことができる。

10

【0056】

本明細書において使用される場合、用語「シグマリガンドの鎮痛効果を増強すること」は、NSAIDによって生じる、当該シグマリガンドの鎮痛効果の有効性の増加を意味する。本発明の実施形態において、当該効果の増強は、別々に投与された場合のシグマリガンと比較した場合に、1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍またはそれ以上の倍率においてシグマリガンドの鎮痛効果の増加を引き起こす。測定は、当技術分野において公知の任意の方法に従って行うことができる。

【0057】

上記において言及されるように、シグマリガン、例えば、一般式(I)のものなどは、驚くべきことに、NSAIDの鎮痛効果を増強し、結果として、鎮痛作用を得るために必要な、NSAIDの用量を減らす。

20

【0058】

「相乗効果」は、ある系における複数の要素の個々の効果の合計と異なるかまたは合計を超える効果を生じるような、当該複数の要素の相互作用として定義され得る。したがって、本発明の組み合わせ物は相乗的である。

【0059】

本出願において使用されるような「シグマレセプター」は周知であり、以下の引用：「この結合部位は、オピオイド、NMDA、ドーパミン作用性、および他の既知の神経伝達物質もしくはホルモンレセプターファミリーとは異なる典型的タンパク質を表している」(Ronsisvalle, G. et al., 2001)を用いて定義される。リガン 30
ド結合研究、解剖学的分布および生化学的特徴に基づいた薬理学的データにより、レセプターの少なくとも2つのサブタイプが区別される(Quiron R. et al., 1992; Leitner M. L., 1994; Hellewell, S. B. and Bowen, W. D., 1990; Ronsisvalle, G. et al., 2001)。シグマ-レセプター(シグマ1(1)およびシグマ2(2))のタンパク質配列は、当技術分野において公知である(例えば、Prasad, P. D. et al., 1998)。それらは、様々な鎮痛剤(例えば、ペンタゾシン)に対して非常に高い親和性を示す。

30

【0060】

本明細書において使用される場合、「シグマリガン」または「シグマレセプターリガン 40
ド」は、任意の「シグマレセプターに結合する化合物」を意味する。シグマリガンに結合する化合物は、当技術分野において周知である。「シグマレセプターに結合する化合物」または「シグマリガン」は、本明細書において使用される場合、好ましくは、シグマレセプターに対して 5000 nM、より好ましくは 1000 nM、より好ましくは 500 nMのIC₅₀値を有する化合物として定義される。より好ましくは、当該IC₅₀値は 250 nMである。より好ましくは、当該IC₅₀値は 100 nMである。最も好ましくは、当該IC₅₀値は 50 nMである。最大半減阻害濃度(IC₅₀)は、生物学的または生化学的機能を阻害することにおける化合物の有効性の指標である。IC₅₀は、放射性リガンドの特異的結合の50%を置き換える、競合するリガンドの濃度である。さらに、好ましくは、「シグマレセプターに結合する化合物」なる語句は、本明 50

細書において使用される場合、当該シグマレセプターが任意のシグマレセプターサブタイプであり得るような、当該シグマレセプターに特異的な 10 nM の放射性リガンド（例えば、好ましくは $[^3\text{H}] - (+)$ ペンタゾシン）を使用した場合に少なくとも 50% の置き換えを有するとして定義される。好ましくは、当該化合物は、シグマ - 1 レセプターサブタイプに結合する。

【0061】

さらに、本明細書において定義されるシグマリガンドに結合する当該化合物は、アンタゴニスト、インバースアゴニスト、アゴニスト、部分アンタゴニスト、および/または部分アゴニストであり得る。本発明によるシグマリガンドは、好ましくは、（中性）アンタゴニスト、インバースアゴニスト、または部分アンタゴニストの形態のシグマレセプターアンタゴニストである。

10

【0062】

本発明の好ましい実施形態において、シグマレセプターリガンドは、好ましくは（中性）アンタゴニスト、インバースアゴニスト、または部分アンタゴニストの形態の、選択的シグマ - 1 アンタゴニストであり、より好ましくは、選択的シグマ - 1（中性）アンタゴニストである。

【0063】

「アゴニスト」は、レセプターに結合し、本質的効果を有し、したがってレセプターと接触した場合にレセプターの基礎活性を増加させる化合物として定義される。

【0064】

「アンタゴニスト」は、レセプターに結合するためにアゴニストまたはインバースアゴニストと競合し、それによってレセプターに対するアゴニストまたはインバースアゴニストの作用を阻害する化合物として定義される。しかしながら、アンタゴニスト（「中性」アンタゴニストとしても知られる）は、構成的レセプター活性に対しては効果を持たない。アンタゴニストは、レセプターの活性部位またはアロステリック部位に結合することによってそれらの効果を媒介するか、または、レセプターの活性の生体調節には通常関わらない独特な結合部位において相互作用し得る。アンタゴニスト活性は、アンタゴニストレセプター結合性の性質に依存するアンタゴニスト - レセプター錯体の寿命に応じて、可逆的または不可逆的であり得る。

20

【0065】

「部分アンタゴニスト」は、レセプターに結合してアンタゴニスト反応を生じる化合物として定義されるが、ただし、部分アンタゴニストは、完全なアンタゴニスト反応を生じない。部分アンタゴニストは弱いアンタゴニストであり、そのため、レセプターに対するアゴニストまたはインバースアゴニストの作用を部分的に阻害する。

30

【0066】

「インバースアゴニスト」は、同じレセプターを占領することによってアゴニストとは反対の効果を生じ化合物として定義され、したがって、レセプターの基礎活性（すなわち、レセプターによって媒介されるシグナリング）を低下させる。そのような化合物は、ネガティブアンタゴニストとしても知られる。インバースアゴニストは、レセプターを、リガンドの不在下において生じる基礎的状态と比べて不活性な状態にする、レセプターに対するリガンドである。したがって、アンタゴニストは、アゴニストの活性を阻害することができるが、その一方で、インバースアゴニストは、アゴニストの不在下でのレセプターの立体配座を変えることができるリガンドである。

40

【0067】

表1は、当技術分野において既知のいくつかのシグマリガンド（すなわち、 IC_{50} 5000 nM を有するもの）を一覧する。これらの化合物のうちのいくつかは、シグマ - 1 レセプターおよび/またはシグマ - 2 レセプターに結合し得る。これらのシグマリガンドは、それらのそれぞれの塩、塩基、および酸も含む。

【0068】

【表 1】

マレイン酸アセトフェナジン	デカン酸フルフェナジンD i H C l
アルベリン	エナント酸フルフェナジンD i H C l
アミノベンズトロピン	フルフェナジンH C l
アモロルフィン塩酸塩	フルフェナジンN-マスタードD i H C l
AN2 / A V e x - 7 3 ; A E - 3 7 ; A NA V E X 2 - 7 3 ; N - (2 , 2 - ジフ ェニルテトラヒドロフラナー 3 - イルメチ ル) - N , N - ジメチルアミン	フルスピジン (F l u s p i d i n e)
アニレリジン	フェンタニル
BD - 1 0 6 3	GBR - 1 2 9 3 5 D i H C l
BD - 1 0 0 8	HEAT H C l
BD - 1 0 4 7	I - 6 9 3 , 4 0 3
リン酸ベンプロペリン	酒石酸イフェンプロジル
メシル酸ベンズトロピン	イグメシン
塩酸ブロムヘキシシン	LR 1 3 2
ブロムペリドール	塩酸ロベリン
クエン酸カルベタペンタン	ロメリジン二塩酸塩
シンナリジン	ロペラミド
シス (Z) - フルペンチキソールD i H C l	メベベリン
クロベンズトロピン	ナフチフィン
クロルギリン塩酸塩	NE - 1 0 0
クタメシンヒドロクロリド	オピブラモール
シクロベンザプリン塩酸塩	オキシブチニン
塩酸ジサイクロミン	ピルリンドール
ペルフェナジン	ペルフェナジン
デキストロメトルファン	セルトラリン
ジトリルグアニジン	スフェンタニル
ジュロキセチン	塩酸テルビナフィン
ジベンズヘプトプリン (D i b e n z h e p t o p r i n e)	塩酸トリフロペラジン
ドネペジル	トリフルペリドール塩酸塩
エリプロディル	トリメプラジンヘミーL-タルトラート
フルボキサミン	バノキセリン (v a n o x e r i n e)
フルナリジンd i H C l	キシラジン

10

20

30

【 0 0 6 9 】

好ましくは、上記の表に、ハロペリドール、ハロペリドール代謝物 I (4 - (4 - クロ
ロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン) および還元型ハロペリドールとも呼ばれるハ
ロペリドール代謝物 I I (4 - (4 - クロロフェニル) - - (4 - フルオロフェニル)
- 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジンブタノール) も含まれる。げっ歯動物の脳膜およびヒ
ト神経芽細胞において実施された研究は、ハロペリドールの代謝物 I および I I は、ハロ
ペリドールより低い親和性において 1 レセプターに結合することを示したが、D 2 レセ
プターに対しては著しく低い親和性を示すか (代謝物 I I) 、または全く親和性を示さな
かった (代謝物 I) 。トにおいて産生されたハロペリドールの活性代謝物である還元型ハ
ロペリドールまたは代謝物 I I は、シグマ - 1 レセプターに対して (低ナノモル範囲にお
いて) 高い親和性を示し、実験動物およびヒトの細胞の両方においてシグマ - 1 レセプタ
ーの不可逆的阻害を生じる。

40

【 0 0 7 0 】

50

好ましい実施形態において、本発明との関連におけるシグマレセプターリガンドは、上記に表したような一般式 (I) を有する。

【0071】

好ましい実施形態において、一般式 (I) の化合物の R_1 は、H、 $-COR_8$ 、ならびに置換または非置換のアルキルから選択される。より好ましくは、 R_1 は、H、メチルおよびアセチルから選択される。より好ましい実施形態は、 R_1 が H の場合である。

【0072】

別の好ましい実施形態において、式 (I) の化合物の R_2 は、H または置換もしくは非置換のアルキル、より好ましくはメチルを表す。

【0073】

本発明の特定の実施形態において、式 (I) の化合物の R_3 および R_4 は、フェニル基のメタ位およびパラ位に位置し、好ましくは、それらは、独立して、ハロゲンおよび置換もしくは非置換のアルキルから選択される。

【0074】

本発明のとりわけ好ましい実施形態において、式 (I) の化合物の R_3 および R_4 の両方は、フェニル基と一緒に、場合により置換されていてもよい縮合環系を形成する。より好ましくは、当該縮合環系は、置換または非置換の縮合アリール基ならびに置換または非置換の芳香族もしくは部分的芳香族縮合ヘテロシクリル基から選択される。当該縮合環系は、好ましくは、2つの環および/または9~約18個の環原子、より好ましくは9~10個の環原子を含む。さらにより好ましくは、当該縮合環系は、置換もしくは非置換のナフチル、とりわけ2-ナフチル環系である。

【0075】

さらに式 (I) の化合物において、 n が2、3または4から選択される実施形態は、本発明との関連において好ましく、より好ましくは、 n は2である。

【0076】

別の実施形態において、式 (I) の化合物において、 R_5 および R_6 が、各々独立して C_{1-6} アルキルであるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒に、置換もしくは非置換のヘテロシクリル基、特にモルホリニル、ピペリジニル、およびピロリジニル基の中から選択される基を形成することが好ましい。より好ましくは、 R_5 および R_6 は、一緒に、モルホリン-4-イル基を形成する。

【0077】

さらなる好ましい実施形態において、様々な置換基について上記において説明した優位性は組み合わせられる。本発明はさらに、上記の式 (I) における好ましい置換基のそのような組み合わせも対象とする。

【0078】

本発明の好ましい変形例において、一般式 (I) のシグマリガンドは、下記群：

[1] 4 - { 2 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ) エチル } モルホリン、

[2] 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] - N , N - ジエチルエタンアミン、

[3] 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 3 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ] - 1 H - ピラゾール、

[4] 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] - 1 H - ピラゾール、

[5] 1 - { 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } ピペリジン、

[6] 1 - { 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } - 1 H - イミダゾール、

[7] 3 - { 1 - [2 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ) エチル] ピペリジン - 4 - イル } - 3 H - イミダゾ [4 , 5 -

10

20

30

40

50

b] ピリジン、

[8] 1 - { 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } - 4 - メチルピペラジン、

[9] エチル 4 - { 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } ピペラジンカルボキシレート、

[10] 1 - (4 - (2 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エタノン、

[11] 4 - { 2 - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } モルホリン、

[12] 1 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 3 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ] - 1 H - ピラゾール、 10

[13] 1 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] - 1 H - ピラゾール、

[14] 1 - [2 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ) エチル] ピペリジン、

[15] 1 - { 2 - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } - 1 H - イミダゾール、

[16] 4 - { 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } モルホリン、

[17] 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - フェニル - 3 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ] - 1 H - ピラゾール、 20

[18] 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - フェニル - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] - 1 H - ピラゾール、

[19] 1 - { 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } ピペリジン、

[20] 1 - { 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } - 1 H - イミダゾール、

[21] 2 - { 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン、

[22] 4 - { 4 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] ブチル } モルホリン、 30

[23] 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 3 - [4 - (ピロリジン - 1 - イル) ブトキシ] - 1 H - ピラゾール、

[24] 1 - { 4 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] ブチル } ピペリジン、

[25] 1 - { 4 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] ブチル } - 4 - メチルピペラジン、

[26] 1 - { 4 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] ブチル } - 1 H - イミダゾール、

[27] 4 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] - N , N - ジエチルブタン - 1 - アミン、 40

[28] 1 - { 4 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] ブチル } - 4 - フェニルピペリジン、

[29] 1 - { 4 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] ブチル } - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 4 (5 H) - オン、

[30] 2 - { 4 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] ブチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン、

[31] 4 - { 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } モルホリン、 50

- [3 2] 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] - N , N - ジエチルエタンアミン、
- [3 3] 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ] - 1 H - ピラゾール、
- [3 4] 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] - 1 H - ピラゾール、
- [3 5] 1 - { 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } ピペリジン、
- [3 6] 2 - { 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン、
- [3 7] 4 - { 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } モルホリン、
- [3 8] 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] - N , N - ジエチルエタンアミン、
- [3 9] 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ] - 1 H - ピラゾール、
- [4 0] 1 - { 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } ピペリジン、
- [4 1] 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] - 1 H - ピラゾール、
- [4 2] 1 - { 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } ピペラジン、
- [4 3] 1 - { 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } ピロリジン - 3 - アミン、
- [4 4] 4 - { 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } モルホリン、
- [4 6] 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] - N , N - ジエチルエタンアミン、
- [4 7] 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 , 5 - ジメチル - 3 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ] - 1 H - ピラゾール、
- [4 8] 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 , 5 - ジメチル - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] - 1 H - ピラゾール、
- [4 9] 1 - { 2 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } ピペリジン、
- [5 0] 4 - { 4 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] ブチル } モルホリン、
- [5 1] (2 S , 6 R) - 4 - { 4 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] ブチル } - 2 , 6 - ジメチルモルホリン、
- [5 2] 1 - { 4 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] ブチル } ピペリジン、
- [5 3] 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - [4 - (ピロリジン - 1 - イル) ブトキシ] - 1 H - ピラゾール、
- [5 5] 4 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] - N , N - ジエチルブタン - 1 - アミン、
- [5 6] N - ベンジル - 4 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] - N - メチルブタン - 1 - アミン、
- [5 7] 4 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルブタン - 1 - アミン、
- [5 8] 4 - { 4 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] ブチル } チオモルホリン、

10

20

30

40

50

[5 9] 1 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 3 - (2 - モルホリノ
エトキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] エタノン、

[6 0] 1 - { 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 3 - [2 - (ピロリジ
ン - 1 - イル) エトキシ] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } エタノン、

[6 1] 1 - { 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 3 - [2 - (ピペリジ
ン - 1 - イル) エトキシ] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } エタノン、

[6 2] 1 - { 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - [2 - (ジエチルアミノ) エト
キシ] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } エタノン、

[6 3] 4 - { 2 - [5 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール -
3 - イルオキシ] エチル } モルホリン、

[6 4] N , N - ジエチル - 2 - [5 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 H -
ピラゾール - 3 - イルオキシ] エタンアミン、

[6 5] 1 - { 2 - [5 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール -
3 - イルオキシ] エチル } ピペリジン、および

[6 6] 5 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 3 - [2 - (ピロリジン - 1 - イ
ル) エトキシ] - 1 H - ピラゾール

から選択されるもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ
である。

【 0 0 7 9 】

本発明の好ましい変形例において、一般式 (I) のシグマリガンドは、4 - { 2 - [5
- メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル
} モルホリンまたはその塩である。

【 0 0 8 0 】

好ましくは、使用される一般式 I の化合物は、4 - { 2 - [5 - メチル - 1 - (ナフタ
レン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } モルホリンヒドロクロ
リドである。

【 0 0 8 1 】

これらの特定の化合物は、本発明の実施例において化合物 6 3 および化合物 6 3 ・ H C
l として表される。

【 0 0 8 2 】

式 (I) の化合物およびそれらの塩もしくは溶媒和物は、以前の出願である国際公開第
2 0 0 6 / 0 2 1 4 6 2 号において開示されているように調製することができる。

【 0 0 8 3 】

他の実施形態において、本発明の組み合わせ物は、シグマリガンドとして B D 1 0 6 3
を含む。

【 0 0 8 4 】

N S A I D は、アラキドン酸カスケードを攪乱することによって作用すると考えられて
いる抗炎症剤である。それらのいくつかは、鎮痛作用および抗炎症作用を有することに加
え、解熱剤（発熱を下げる薬物）でもある。上記において言及されているように、N S A
I D は、プロスタグランジン P G G ₂ および P G H ₂ へのアラキドン酸の転化に触媒作用
を及ぼすシクロオキシゲナーゼ酵素を阻害する。これら 2 つの環状エンドペルオキシドは
、他のすべてのプロスタグランジンの前駆体であるため、シクロオキシゲナーゼ阻害の意
義は重要である。プロスタグランジン E 1 は、強力な発熱物質（発熱原因物質）であるこ
とが知られており、P G E 2 は、疼痛、水腫、紅斑（皮膚の発赤）、および発熱の原因で
ある。プロスタグランジンエンドペルオキシド（P G G ₂ および P G H ₂ ）は疼痛も生じ
得るため、それらの合成の抑制は、非ステロイド系抗炎症剤の作用の主要因であり得る（
M e d i c i n a l C h e m i s t r y - A M o l e c u l a r a n d B i o c h e m i c a l A p p r o a c h ; t h i r d e d i t i o n ; T h o m a s N o
g r a d y ; D o n a l d F . W e a v e r ; O x f o r d U n i v e r s i t y P r e s s 2 0 0 5 ）。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 5 】

当該 N S A I D は、以下のように分類することができる（この一覧は、各カテゴリに対する非限定的な例を提供する）：

- 1 . N S A I D : 非選択的シクロオキシゲナーゼ阻害剤
 - a . アリールアントラニル酸（メフェナム酸、メクロフェナメート）
 - b . アリール酪酸（ナブメトン）
 - c . アリールプロピオン酸（イブプロフェン、デクスイブプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、ナブロキセン、ケトロラク、デクスケトプロフェン、フルルビプロフェン、オキサプロジン、ロキソプロフェン）
 - d . インデン誘導体（スリンダク）
 - e . インドール誘導体（インドメタシン）
 - f . ナフチル酢酸誘導体（ナブメトン）
 - g . オキシカム系（ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム）
 - h . フェニル酢酸誘導体（ジクロフェナク）
 - i . フェニルアルカン酸誘導体（フルルビプロフェン）
 - j . ピラゾロン誘導体（フェニルブタゾン、アザプロパゾン、メタミゾール）
 - k . ピロールアルカン酸誘導体（トルメチン）
 - l . サリチレート誘導体（アスピリン、ジフルニサル、サルサレート）
- 2 . N S A I D : 選択的 C O X - 2 阻害剤
 - a . コキシブ系（セレコキシブ、ロフェコキシブ）
- 3 . N S A I D : パラセタモールまたはアセトアミノフェン

10

20

【 0 0 8 6 】

別の可能な分類は、以下の通りである（この一覧は、各カテゴリに対して非限定的な例を提供する）：

・ピラゾリジン：アンピロン、アザプロパゾン、クロフェゾン、ケブゾン、メタミゾール、モフェブタゾン、ニフェナゾン、オキシフェンブタゾン、フェナゾン、フェニルブタゾン、スルフィンピラゾン、スキシブゾン、フェブラゾン。

・サリチル酸：アスピリン（アセチルサリチル酸）、アロキシブリン、ベノリレート、カルバサレートカルシウム、ジフルニサル、ジピロセチル、エテンザミド、グアセチサル、サリチル酸マグネシウム、サリチル酸メチル、サルサレート、サリシン、サリチルアミド、サリチル酸ナトリウム。

30

・酢酸誘導体および関連物質：アセクロフェナック、アセメタシン、アルクロフェナク、アンフェナク、ベンダザック、プロムフェナク、ブマジゾン、ブフェキサマク、ジクロフェナク、ジフェンピラミド、エトドラク、フェルビナック、フェンチアザク、インドメタシン、ファルネシル、ケトロラク、ロナゾラック、オキサメタシン、プログルメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラク。

・オキシカム系：アンピロキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、メロキシカム、ピロキシカム、テノキシカム。

・プロピオン酸誘導体（プロフェン系）：アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、カルプロフェン、デクスイブプロフェン、デクスケトプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、イブプロキサム、インドプロフェン、ケトプロフェン、ロキソプロフェン、ミロプロフェン、ナブロキセン、オキサプロジン、ピルプロフェン、スプロフェン、タレンフルルビル、テボキサリン、チアプロフェン酸、ベダプロフェン、c o x 阻害一酸化窒素供与体：ナブロキシノド

40

・N - アリールアントラニル酸（フェナメート）：アザプロパゾン、エトフェナメート、フルフェナミン酸、フルニキシン、メクロフェナム酸、メクロフェナメート、メフェナム酸、モルニフルマート、ニフルミン酸、トルフェナム酸。

・コキシブ系：セレコキシブ、シミコキシブ、デラコキシブ、エトリコキシブ、フィロコキシブ、ルミラコキシブ、マバコキシブ、パレコキシブ、ロベナコキシブ、ロフェコキ

50

シブ、バルデコキシブ。

・パラセタモールまたはアセトアミノフェン

・他：アミノプロピオニトリル、ベンジダミン、コンドロイチン硫酸、ジアセレイン、フルプロクアゾン、グルコサミン、グリコサミノグリカン、サリチル酸マグネシウム、ナブメトン、ニメスリド、オキサセプロール、プロカゾン、スーパーオキシド・ジスムターゼ/オルゴテイン、テニダップ。

【0087】

上記の分類において言及したNSAIDは全て、本発明において想定される。

【0088】

したがって、本明細書において使用される場合、用語「NSAID」は、鎮痛効果および抗炎症効果を有しさらに解熱（発熱低下）活性を示すことができる薬物、を意味する。

【0089】

用語「NSAID」は、これらに限定されるわけではないが、プロスタグランジンの合成を担う酵素であるシクロオキシゲナーゼを阻害する薬剤、ならびにある特定のオータコイド阻害剤、例えば、シクロオキシゲナーゼの様々なイソ酵素（これらに限定されるわけではないが、シクロオキシゲナーゼ1、シクロオキシゲナーゼ-2および/または推定上のCOX-3など）の阻害剤などを包含する。

【0090】

特に、用語「NSAID」は、これらに限定されるわけではないが、アセクロフェナック、アセメタシン、アセトアミノフェン、アセトアミノサロール、アセチル-サリチル酸、アセチル-サリチリック-2-アミノ-4-ピコリン-酸、5-アミノアセチルサリチル酸、アルクロフェナク、アロキシプリン、アルミノプロフェン、アミノプロフェン、アンフェナク、アンピロン、アンピロキシカム、アニレリジン、アザプロパゾン、ベンダザック、ベノリレート、ベノキサプロフェン、ベルモプロフェン、ビスボロール、ブロムフェナク、5-ブromoサリチル酸アセテート、ブromoサリゲニン、ブクロキシ酸、ブフェキサマク、ブチブフェン、ブマジゾン、カルバサレート、カルプロフェン、セレコキシブ、クロモグリケート、シミコキシブ、シンメタシン、クリンダナク(c lindanac)、クロフェゾン、クロピラク、デラコキシブ(deracoxib)、デクスイブプロフェン、デクスケットプロフェン、特にsodium dexketoprofen、ジクロフェナク、ジフェンピラミド、ジフルニサル、ジタゾール、ジピロセチル、ドロキシカム、エンフェナム酸、エテンザミド、エトドラク、エトフェナメート、エトリコキシブ、ファルネシル、フェルピナック、フェンブフェン、フェンクロズ酸、フェンドサル、フェノプロフェン、フェンチアザク、フェブラジノール、フェブラゾン、フィロコキシブ、フルフェナック(flufenac)、フルフェナミン酸、フルニキシン、フルノキサプロフェン、フルルピプロフェン、グルタメタシン(glutametacin)、グリコールサリチレート、グアセチサル、イブフェナック、イブプロフェン、イブプロキサム、インドメタシン、インドプロフェン、イソフェゾラク(isofezolac)、イソキセバック、イソキシカム、ケトプロフェン、ケトロラク、ケブゾン、ロナゾラック、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、ルミラコキシブ、マバコキシブ、サリチル酸マグネシウム、メクロフェナメート、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、メサラミン、メタミゾール、サリチル酸メチル、メチアジン酸、ミロプロフェン、モフェゾラク、モフェブタゾン、モンテルカスト、モルニフルマート、ミコフェノール酸、ナブメトン、ナブロキシノド、ナブロキセン、ニフェナゾン、ニフルミン酸、ニメスリド、オルサラジン、オキサセプロール、オキサメタシン、オキサプロジン、オキシフェンブタゾン、パラセタモール、パレコキシブ、バルサルミド、ペリソキサール、フェナゾン、フェニル-アセチル-サリチレート、フェニルブタゾン、フェニルサリチレート、ピラゾラク、ピロキシカム、ピルプロフェン、プラノプロフェン、プログルメタシン、プロカゾン、プロチジン酸、レセルベラトール、ロベナコキシブ、ロフェコキシブ、サラセタミド、サリチルアミド、サリチルアミド-O-アセチル酸、サリチル硫酸、サリシン、サリチルアミド、サルサレート、サリチル酸ナトリウム、スルフィンピラゾン、スリンダク、スプロフェン、

10

20

30

40

50

スキシブタゾン (suxibutazone)、タモキシフェン、テニダップ、テノキシカム、テオフィリン、チアプロフェン酸、チアラミド、チクロプリジン、チノリジン、トルフェナム酸、トルメチン、トロペシン、バルデコキシブ、ベダプロフェン、キセンブシン、キシモプロフェン、ザルトプロフェン、ゾメピラク、トモキシプロール、ザフィルルカスト、シクロスポリン、それらの誘導体、塩および混合物を包含する。

【0091】

一実施形態において、NSAIDは、ピラゾリジン、サリチレート、酢酸誘導体、オキシカム系、プロピオン酸誘導体、N-アリアルアントラニル酸、パラセタモールおよびコキシブ系からなるNSAIDの群から選択される。好ましい実施形態において、NSAIDは、ピラゾリジン、酢酸誘導体、パラセタモールおよびコキシブ系からなるNSAIDの群から選択される。

10

【0092】

好ましいNSAIDは、パラセタモール、イブプロフェン、ナブロキセン、ケトプロフェン、デクスケトプロフェン、メフェナム酸、ピロキシカム、メロキシカム、フルルビプロフェン、アセクロフェナック、アセメタシン、アルクロフェナク、アンフェナク、ベンダザック、プロムフェナク、ブマジゾン、ブフェキサマク、ジクロフェナク、ジフェンピラミド、エトドラク、フェルピナック、フェンチアザク、インドメタシン、ケトロラク、ロナゾラク、オキサメタシン、プログルメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラク、セレコキシブ、シミコキシブ、デラコキシブ、エトリコキシブ、フィロコキシブ、ルミラコキシブ、マバコキシブ、パレコキシブ、ロベナコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、アンピロン、アザプロバゾン、クロフェゾン、ケブゾン、メタミゾール、モフェブタゾン、ニフェナゾン、オキシフェンブタゾン、フェナゾン、フェニルブタゾン、スルフィンピラゾン、スキシブゾンおよびフェブラゾンからなる群から選択される。

20

【0093】

より好ましいNSAIDは、パラセタモール、イブプロフェン、ナブロキセン、ジクロフェナク、セレコキシブおよびメタミゾールからなる群から選択される。特定の実施形態において、NSAIDはパラセタモールである。別の特定の実施形態において、NSAIDは、イブプロフェン、ナブロキセン、ジクロフェナク、セレコキシブおよびメタミゾールからなる群から選択される。

【0094】

特定の実施形態は、4 - { 2 - [5 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } モルホリン、またはその薬学的に許容される塩、異性体、プロドラッグもしくは溶媒和物と、パラセタモール、イブプロフェン、ナブロキセン、ジクロフェナク、セレコキシブおよびメタミゾールからなる群から選択されるNSAIDとを含む本発明の組み合わせ物について言及する。

30

【0095】

特定の実施形態は、4 - { 2 - [5 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } モルホリンまたはそれらの塩とジクロフェナクとを含む本発明の組み合わせ物について言及する。

【0096】

特定の実施形態は、4 - { 2 - [5 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } モルホリンヒドロクロリドとジクロフェナクとを含む本発明の組み合わせ物について言及する。

40

【0097】

特定の実施形態は、4 - { 2 - [5 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } モルホリンまたはそれらの塩とセレコキシブとを含む本発明の組み合わせ物について言及する。

【0098】

特定の実施形態は、4 - { 2 - [5 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } モルホリンヒドロクロリドとセレコキシブとを含む

50

む本発明の組み合わせ物について言及する。

【0099】

特定の実施形態は、4 - { 2 - [5 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } モルホリンまたはそれらの塩とメタミゾールとを含む本発明の組み合わせ物について言及する。

【0100】

特定の実施形態は、4 - { 2 - [5 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } モルホリンヒドロクロリドとメタミゾールとを含む本発明の組み合わせ物について言及する。

【0101】

特定の実施形態は、4 - { 2 - [5 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } モルホリンまたはそれらの塩とイブプロフェンとを含む本発明の組み合わせ物について言及する。

【0102】

特定の実施形態は、4 - { 2 - [5 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } モルホリンヒドロクロリドとイブプロフェンとを含む本発明の組み合わせ物について言及する。

【0103】

特定の実施形態は、4 - { 2 - [5 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } モルホリンまたはそれらの塩とナプロキセンとを含む本発明の組み合わせ物について言及する。

【0104】

特定の実施形態は、4 - { 2 - [5 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } モルホリンヒドロクロリドとナプロキセンとを含む本発明の組み合わせ物について言及する。

【0105】

特定の実施形態は、4 - { 2 - [5 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } モルホリンまたはそれらの塩とパラセタモールとを含む本発明の組み合わせ物について言及する。

【0106】

特定の実施形態は、4 - { 2 - [5 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } モルホリンヒドロクロリドとパラセタモールとを含む本発明の組み合わせ物について言及する。

【0107】

他の実施形態において、本発明の組み合わせ物は、BD1063と、パラセタモール、ジクロフェナク、セレコキシブおよびメタミゾールからなる群から選択されるNSAIDとを含む。

【0108】

本発明は、少なくとも薬学的に許容可能な賦形剤と一緒に一体的にまたは別々に組み合わせられた、上記において定義される少なくとも1種の一般式(I)のシグマリガンドまたはそれらの薬学的に許容可能な塩、同位体、プロドラッグもしくは溶媒和物と少なくとも1種のNSAIDとを含む医薬または医薬組成物の使用についても言及する。

【0109】

用語「賦形剤」は、有効成分以外の薬物化合物の成分を意味する(欧州医薬品庁(EMA)から得られた定義)。それらは、好ましくは、「担体、補助剤および/またはビヒクル」を包含する。担体は、薬物の送達および有効性を向上させるように物質が組み込まれる形態である。薬物担体は、インビボでの薬物作用を延長するため、薬物の代謝を低下させるため、および薬物の毒性を減少させるために、徐放技術などの薬物送達システムにおいて使用される。担体は、薬理作用の標的部位への薬物送達の有効性を増加させる設計においても使用される(米国国立医学図書館、米国衛生研究所)。補助剤は、予測可能な方

10

20

30

40

50

法において有効成分の作用に影響を及ぼす、医薬品製剤に加えられる物質である。ビヒクルは、医薬の投与のためにバルクを与えるために媒体として使用される、好ましくは治療作用を有さない、賦形剤または物質である (Stedman's Medical Spellchecker, (C) 2006 Lippincott Williams & Wilkins)。このような薬学的担体、補助剤またはビヒクルは、水および油などの無菌液体、例えば、石油、動物、植物または合成由来のもの、例えば、落花生油、大豆油、鉱油、ゴマ油など、賦形剤、崩壊剤、湿潤剤または希釈剤であり得る。適切な薬学的担体は、E. W. Martinによる「Remington's Pharmaceutical Sciences」に記載されている。これらの賦形剤の選択および使用量は、当該医薬組成物の適用の形態に応じて変わるであろう。

10

【0110】

本発明により使用される医薬組成物は、投与の任意の形態に適合させることができ、経口または非経口、例えば、経肺、経鼻、経直腸、および/または静脈内などにおいて投与されるように適合させることができる。したがって、本発明による製剤は、局所適用または全身適用、特に、皮膚、皮下、筋肉内、関節内、腹腔内、肺内、頬側、舌下、鼻腔、経皮、腔内、経口、または非経口での適用に適合させることができる。直腸適用の好ましい形態は、坐剤によってである。

【0111】

経口適用のための好適な調製物は、錠剤、丸薬、チューインガム、カプセル剤、粒剤、滴剤またはシロップ剤である。非経口適用のための好適な調製物は、溶液、懸濁液、再構成可能な乾燥調製物または噴霧剤である。

20

【0112】

本発明の組み合わせ物は、経皮適用のために、溶存形態またはパッチ剤での沈着物として製剤化することができる。皮膚外用剤としては、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、ローション、懸濁液、またはエマルジョンが挙げられる。

【0113】

本発明の組み合わせ物は、少なくとも薬学的に許容可能な賦形剤と共に、同時の、別々の、または連続した投与のために製剤化され得る。これは、以下のように、シグマリガンド、例えば、一般式(I)のシグマリガンドなどとNSAIDとの組み合わせ物を投与することができるという意味を有する：

30

a) 同じ医薬製剤の一部であり、通常、両方が同時に投与される組み合わせとして。

b) それぞれが、他方との同時の、連続した、または別々の投与を可能にするような、2つのユニットの組み合わせとして。特定の実施形態において、一般式(I)のシグマリガンドは、NSAIDから独立して(すなわち、2つのユニットにおいて)、しかし同時に投与される。別の特定の実施形態では、一般式(I)のシグマリガンドが最初に投与され、次いで他の薬物が、別々にまたは連続して投与される。さらなる別の特定の実施形態では、当該NSAIDが最初に投与され、定義されるように、次いで一般式(I)のシグマリガンドが別々にまたは連続して投与される。

【0114】

本発明の特定の実施形態において、疼痛は、末梢神経因性疼痛、異痛、灼熱痛、痛覚過敏、知覚過敏、過大痛覚、神経痛、神経炎または神経障害から選択される。より好ましくは、疼痛は、痛感鋭敏または機械的異痛である。

40

【0115】

「神経因性疼痛」は、IASPによって「神経系の初期病変もしくは機能障害によって開始されるかまたは引き起こされる疼痛」として定義されている (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 210)。本発明の目的のために、この用語は、IASPによって「末梢神経系または中枢神経系における初期病変、機能障害または一過性の攪乱によって開始されるかまたは引き起こされる疼痛」として定義される「神経原性疼痛」と同義として扱われるべきである。

50

【0116】

IASPによれば、「末梢神経因性疼痛」は、「末梢神経系における初期病変または機能障害によって開始されるかまたは引き起こされる疼痛」として定義され、「末梢神経原性疼痛」は、「末梢神経系における初期病変、機能障害または一過性の攪乱によって開始されるかまたは引き起こされる疼痛」として定義される(IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 213)。

【0117】

IASPによれば、「異痛(allodynia)」は、「通常は疼痛を引き起こさない刺激による疼痛」として定義される(IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 210)。

10

【0118】

IASPによれば、「灼熱痛(causalgia)」は、「多くの場合、血管運動機能障害および発汗運動機能障害ならびに後の栄養変化を併発する、外傷性神経病変後の持続する焼けるような痛み、異痛および過大痛覚の症候群」として定義される(IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 210)。

【0119】

IASPによれば、「痛覚過敏(hyperalgesia)」は、「通常、苦痛な刺激に対する応答の増加」として定義される(IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 211)。

20

【0120】

IASPによれば、「知覚過敏(hyperesthesia)」は、「感覚を除く、刺激に対する感受性の増加」として定義される(IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 211)。

【0121】

IASPによれば、「過大痛覚(hyperpathia)」は、「刺激(特に反復刺激)に対する異常な苦痛反応ならびに閾値の増加によって特徴付けられる苦痛症候群」として定義される(IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 212)。

30

【0122】

IASPは、「異痛」、「痛覚過敏」および「過大痛覚」の違いについて以下のように線引きした(IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 212)：

【0123】

【表2】

異痛	閾値の低下	刺激と応答のモードが異なる
痛覚過敏	反応の増加	刺激と応答の割合は同じである
過大痛覚	閾値の上昇、反応の増加	刺激と応答の割合は同じまたは異なり得る

40

【0124】

IASPによれば、「神経痛」は、「神経の分布における疼痛」として定義される(IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 212)。

50

【0125】

IASPによれば、「神経炎」は、「神経の炎症」として定義される（IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 212）。

【0126】

IASPによれば、「神経障害／神経炎」は、「神経における機能障害または病理学的変化：1つの神経においては単神経障害、いくつかの神経においては多発性単神経障害、びまん性および両側性の場合、多発神経病変」として定義される（IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 212）。

10

【0127】

本発明の好ましい実施形態において、疼痛は、具体的に「術後疼痛」を意味する。「術後疼痛」は、外部損傷または傷害、例えば、切り傷、刺し傷、切開、裂傷、または個体の組織中への創傷（侵襲性または非侵襲性にかかわらず、外科的処置から生じるものを含む）などから生じるかまたはその結果として生じる疼痛を意味する。

【0128】

本発明の別の態様は、疼痛を患う患者もしくは疼痛を患う可能性のある患者の治療および／または予防の方法であって、そのような治療もしくは予防を必要としている患者に、上記において定義される少なくとも1種のシグマリガンド、またはその薬学的に許容可能な塩、異性体、プロドラッグもしくは溶媒和物と、少なくとも1種のNSAIDとを含む組み合わせ物の治療有効量を投与する工程を含む方法である。

20

【0129】

薬物または薬理学的活性薬剤の「有効」量または「治療有効量」は、無毒性であるが当該薬物または薬剤が所望の効果を提供するのに十分な量が意図される。本発明の併用療法において、当該組み合わせの1つの成分（すなわち、シグマリガンドまたはNSAID）の「有効量」は、当該組み合わせの他の成分（すなわち、NSAIDまたはシグマリガンド）と組み合わせて使用される場合に所望の効果を提供するのに有効なそのような化合物の量である。「有効」である量は、個体の年齢および全身状態、特定の活性薬剤などに応じて、対象者ごとに変わるであろう。したがって、正確な「有効量」を指定することは、常に可能であるわけではない。しかしながら、当業者は、いずれの個体の場合においても、通常の実験を用いて、適切な「有効」量を決定することができる。

30

【0130】

本発明により、シグマリガンドと組み合わせた場合にNSAIDの投薬量を減らすことができ、結果として、減じられた投薬量で同じ鎮痛効果を達成することができ、したがって、有害な副作用を減じることができる。

【0131】

例えば、患者に投与されなければならない投薬計画は、患者の体重、適用のタイプ、疾患の状態および重症度に応じて変わるであろう。好ましい投薬計画は、0.5～100 mg/kgの範囲内のシグマ化合物の投与および0.15～15 mg/kgの範囲内のNSAIDの投与を含む。当該投与は、一回投与または複数回投与において実施することができる。

40

【0132】

一般的な言葉で本発明について説明してきたが、本発明を限定することを意図するのではなく例示として提示される下記の実施例を参照することによって、より容易に理解されるであろう。

「実施例」

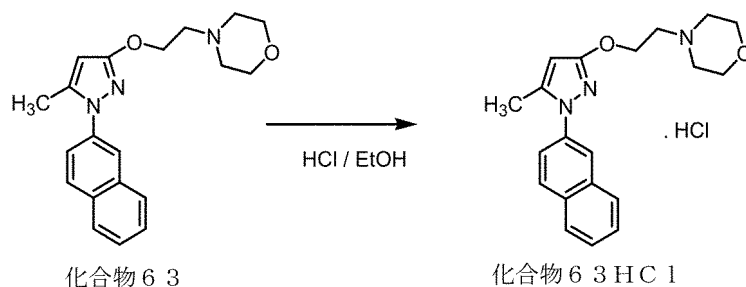
【0133】

実施例 1. 4 - { 2 - [5 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル } モルホリン (化合物 63) およびその塩酸塩の合成

【0134】

50

【化 2】



【0135】

10

化合物 6 3 は、先の出願である国際公開第 2 0 0 6 / 0 2 1 4 6 2 号において開示されるように調製することができる。その塩酸塩は、以下の手順により得ることができる。

【0136】

化合物 6 3 (6 . 3 9 g) を、HCl で飽和させたエタノールに溶解させ、当該混合物を数分間攪拌し、乾固するまで溶媒を蒸発させた。残留物をイソプロパノールから結晶化させた。最初の結晶化の母液を濃縮して 2 回目の結晶化を行った。両方の結晶化を一緒にして、対応する塩酸塩 (融点 = 1 9 7 ~ 1 9 9) 5 . 2 4 g (6 3 %) を得た。

【0137】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) ppm : 10 . 8 5 (bs , 1 H) 、 7 . 9 5 (m 、 4 H) 、 7 . 7 (dd 、 $J = 2 . 2$ 、 8 . 8 Hz 、 1 H) 、 7 . 5 5 (m 、 2 H) 、 5 . 9 (s 、 1 H) 、 4 . 5 5 (m 、 2 H) 、 3 . 9 5 (m 、 2 H) 、 3 . 7 5 (m 、 2 H) 、 3 . 5 5 - 3 . 4 (m 、 4 H) 、 3 . 2 (m 、 2 H) 、 2 . 3 5 (s 、 3 H) 。

20

HPLC 純度 : 99 . 8 %

【0138】

実施例 2 : 術後疼痛治療における鎮痛の評価

2 . 1 一般的プロトコル

ラットの麻酔導入は、Ohmeda 気化器および麻酔チャンバーを用いて、家畜使用のための 3 % イソフルランによって実施した。麻酔は、外科手術の間、イソフルラン蒸気を動物の鼻に導くチューブによって維持したラットが麻酔にかかると、腹臥位に寝かせ、右後肢をアルコールで洗浄した。

30

【0139】

次いで、メスにより、踵から約 5 mm の位置からつま先に向かって後肢の皮膚を約 10 cm 切開した。筋膜を確認し、曲線ハサミにより筋肉を持ち上げ、約 5 mm を長手方向に切開し、それにより、筋起始および筋附着部を無傷のままに保った。肢の皮膚をブレッデッドシルク (breaded silk) (3 . 0) を含む縫合用糸で縫合し、創傷部をポビドンで洗浄した。

【0140】

生成物を投与して 30 分後、および通常、足底を切開して 4 時間後に評価を実施した。機械的異痛を評価しながら、分析を実施した。それは、フォン・フレイ・フィラメント (von Frey filament) を用いて試験した : フィラメントを適用するために穴を開けた金属メッシュの床を伴う、高く位置された面上のメタクリレートシリンダー内に動物を入れた。シリンダー内での約 30 分の順応期間後、最低の力のフィラメント (0 . 4 g) から開始し、15 g のフィラメントに到達するまで両後肢を刺激した (傷害された足と傷害されていない足、後者は対照として機能を果たす) 。疼痛に対する動物の応答は、フィラメントによって引き起こされる有痛性の刺激の結果としての足の引っ込めによって示された。

40

【0141】

2 . 1 シグマアンタゴニスト : BD 1 0 6 3 および化合物 6 3 · HCl

Tocris Cookson Ltd . (ブリストル、UK) によって供給された選択的シグマ - 1 レセプターアンタゴニスト BD 1 0 6 3 (1 - [2 - (3 , 4 - ジクロロ

50

フェニル)エチル]-4-メチルピペラジン)および化合物63・HClの有効性をラットにおいて以下のように別々に評価した:

- 1) BD1063を様々な用量(20、40および80 mg/kg)において投与した。
- 2) 化合物63・HClを様々な用量(10、20、40および80 mg/kg)において投与した。

【0142】

両投与は、手術の3.5時間後に実施した。

【0143】

処置した対象を、上記の機械的異痛プロトコルに従って試験した。BD1063は、ED₅₀ = 56.2 mg/kgにおいて用量依存性効果を生じ(図1、2、3および4)、化合物63・HClは、43%の最大効果の用量依存性効果を生じた(図5、6、7、8、9および10)。

【0144】

2.2. NSAID: ジクロフェナク(図1および5)

ジクロフェナク、BD1063および化合物63・HClの有効性を別々に、以下のように評価した:

- ・ジクロフェナクを0.625 mg/kgの一定用量において投与した。
- ・BD1063を単独で、様々な用量(20、40および80 mg/kg)において投与した; ならびに
- ・化合物63・HClを単独で、様々な用量(10、20、40および80 mg/kg)において投与した。

【0145】

続いて、ジクロフェナクとBD1063とを組み合わせで使用した場合の有効性を、ジクロフェナクの用量を一定に保ったまま(0.625 mg/kg)、BD1063の様々な用量(10、20、40および80 mg/kg)においてアッセイした(図1)。ジクロフェナクと化合物63・HClとを組み合わせで使用した場合の有効性を、ジクロフェナクの用量を一定に保ったまま(0.625 mg/kg)、化合物63・HClの様々な用量(10、20、40および80 mg/kg)においてアッセイした(図5)。

【0146】

投与は、手術の3.5時間後に同時に実施した。処置された対象を、上記の機械的異痛プロトコルに従って試験した。

【0147】

ジクロフェナク(0.312 mg/kg)単独では、有意な効果は生じなかった(ns)。BD1063は、40および80 mg/kgにおいてのみ有意な効果を生じた。化合物63・HClは、40および80 mg/kgにおいてのみ有意な効果を生じた。

【0148】

組み合わせに関して、ジクロフェナク+BD1063の組み合わせは、ED₅₀ = 22.2 mg/kgの用量依存性効果を生じ; ジクロフェナク+化合物63・HClの組み合わせは、ED₅₀ = 29.2 mg/kgの用量依存性効果を生じた。したがって、BD1063および化合物63・HClは、術後疼痛の治療においてジクロフェナクの鎮痛効果を高める。意義深いことに、手術の3.5時間後に投与されたジクロフェナク(0.625 mg/kg)および化合物63・HCl(10、20、40および80 mg/kg)のサブ活性用量の組み合わせは、結果として、力価(potency)(化合物63・HClの用量-反応曲線の左へのシフト)および有効性(efficacy)(77%に達するのに対し、ジクロフェナクのサブ活性用量なしの最大有効性は43%である)の両方に関して、各成分の活性の合計を上回る鎮痛活性の増加を生じる。

【0149】

2.3 NSAID: セレコキシブ(図2および8)

セレコキシブ、BD1063および化合物63・HClの有効性を以下のように別々に

評価した：

- ・セレコキシブは、 0.625 mg/kg の一定用量において投与した；
- ・BD1063を単独で、様々な用量（20、40および80 mg/kg ）において投与した；ならびに
- ・化合物63・HClを単独で、様々な用量（20、40および80 mg/kg ）において投与した。

【0150】

続いて、セレコキシブとBD1063とを組み合わせ使用した場合の有効性を、セレコキシブの用量を一定に保ったまま（ 0.625 mg/kg ）、BD1063の様々な用量（10、20、40、および80 mg/kg ）においてアッセイした（図2）。セレコキシブと化合物63・HClとを組み合わせ使用した場合の有効性を、セレコキシブの用量を一定に保ったまま（ 0.625 mg/kg ）、化合物63・HClの様々な用量（10、20、40、および80 mg/kg ）においてアッセイした（図8）。

10

【0151】

投与は、手術の3.5時間後に同時に実施した。処置した対象を、上記の機械的異痛プロトコルに従って試験した。

【0152】

セレコキシブ（ 0.625 mg/kg ）単独では、有意な効果は生じなかった（ns）。BD1063は、40および80 mg/kg においてのみ有意な効果を生じた。化合物63・HClは、40および80 mg/kg においてのみ有意な効果を生じた。

20

【0153】

当該組み合わせに関して、セレコキシブ + BD1063の組み合わせは、 $ED_{50} = 2.4 \text{ mg/kg}$ の用量依存性効果を生じ；当該セレコキシブ + 化合物63・HClの組み合わせは、 $ED_{50} = 34.9 \text{ mg/kg}$ の用量依存性効果を生じた。したがって、BD1063および化合物63・HClは、術後疼痛の治療においてセレコキシブの鎮痛効果を高める。意義深いことに、手術の3.5時間後に投与されたセレコキシブ（ 0.625 mg/kg ）および化合物63・HCl（10、20、40および80 mg/kg ）のサブ活性用量の組み合わせは、結果として、力価（化合物63・HClの用量 - 反応曲線の左へのシフト）および有効性（79%に達するのに対し、セレコキシブのサブ活性用量なしの最大有効性は43%である）の両方に関して、各成分の活性の合計を上回る鎮痛活性の増加を生じる。

30

【0154】

2.4 NSAID：パラセタモール（図3および6）

パラセタモール、BD1063および化合物63・HClの有効性を以下のように別々に評価した：

- ・パラセタモールは、 20 mg/kg の一定用量において投与した；
- ・BD1063を単独で、様々な用量（20、40、および80 mg/kg ）において投与した；ならびに
- ・化合物63・HClを単独で、様々な用量（10、20、40および80 mg/kg ）において投与した。

40

【0155】

続いて、パラセタモールとBD1063とを組み合わせ使用した場合の有効性を、パラセタモールの用量を一定に保ったまま（ 20 mg/kg ）、BD1063の様々な用量（10、20、40および80 mg/kg ）においてアッセイした（図3）。パラセタモールと化合物63・HClとを組み合わせ使用した場合の有効性を、パラセタモールの用量を一定に保ったまま（ 20 mg/kg ）、化合物63・HClの様々な用量（5、10、20、40および80 mg/kg ）においてアッセイした（図6）。

【0156】

投与は、手術の3.5時間後に同時に実施した。処置した対象を、上記の機械的異痛プロトコルに従って試験した。パラセタモール（ 20 mg/kg ）単独では、有意な効果は

50

生じなかった (n s) 。 B D 1 0 6 3 は、 4 0 および 8 0 m g / k g においてのみ有意な効果を生じた。

化合物 6 3 ・ H C 1 は、 4 0 および 8 0 m g / k g においてのみ有意な効果を生じた。

【 0 1 5 7 】

当該組み合わせに関して、パラセタモール + B D 1 0 6 3 の組み合わせは、 E D 5 0 = 2 8 . 8 m g / k g の用量依存性効果を生じ；当該パラセタモール + 化合物 6 3 ・ H C 1 の組み合わせは、 E D 5 0 = 8 . 2 m g / k g の用量依存性効果を生じた。したがって、 B D 1 0 6 3 および化合物 6 3 ・ H C 1 は、術後疼痛の治療においてパラセタモールの鎮痛効果を高める。意義深いことに、手術の 3 . 5 時間後に投与されたパラセタモール (2 0 m g / k g) および化合物 6 3 ・ H C 1 (5 、 1 0 、 2 0 、 4 0 および 8 0 m g / k g) のサブ活性用量の組み合わせは、結果として、力価 (化合物 6 3 ・ H C 1 の用量 - 反応曲線の左へのシフト) および有効性 (9 4 % に達するのに対し、パラセタモールのサブ活性用量なしの最大有効性は 4 3 % である) の両方に関して、各成分の活性の合計を上回る鎮痛活性の増加を生じる。

10

【 0 1 5 8 】

2 . 5 N S A I D : メタミゾール (図 4 および 7)

メタミゾール、 B D 1 0 6 3 および化合物 6 3 ・ H C 1 の有効性を以下のように別々に評価した：

- ・メタミゾールは、 0 . 1 5 6 m g / k g の一定用量において投与した；
- ・ B D 1 0 6 3 を単独で、様々な用量 (2 0 、 4 0 および 8 0 m g / k g) において投与した；ならびに
- ・化合物 6 3 ・ H C 1 を単独で、様々な用量 (1 0 、 2 0 、 4 0 および 8 0 m g / k g) において投与した。

20

【 0 1 5 9 】

続いて、メタミゾールと B D 1 0 6 3 とを組み合わせ使用した場合の有効性を、メタミゾールの用量を一定に保ったまま (0 . 1 5 6 m g / k g) 、 B D 1 0 6 3 の様々な用量 (1 0 、 2 0 、 4 0 および 8 0 m g / k g) においてアッセイした (図 4) 。メタミゾールと化合物 6 3 ・ H C 1 とを組み合わせ使用した場合の有効性を、メタミゾールの用量を一定に保ったまま (0 . 1 5 6 m g / k g) 、化合物 6 3 ・ H C 1 の様々な用量 (5 、 1 0 、 2 0 、 4 0 および 8 0 m g / k g) においてアッセイした (図 7) 。

30

【 0 1 6 0 】

投与は、手術の 3 . 5 時間後に同時に実施した。処置した対象を、上記の機械的異痛プロトコルに従って試験した。

【 0 1 6 1 】

メタミゾール (0 . 1 5 6 m g / k g) 単独では、有意な効果は生じなかった (n s) 。 B D 1 0 6 3 は、 4 0 および 8 0 m g / k g においてのみ有意な効果を生じた。化合物 6 3 ・ H C 1 は、 4 0 および 8 0 m g / k g においてのみ有意な効果を生じた。

【 0 1 6 2 】

当該組み合わせに関して、メタミゾール + B D 1 0 6 3 の組み合わせは、 E D 5 0 = 3 8 . 8 m g / k g の用量依存性効果を生じ；メタミゾール + 化合物 6 3 ・ H C 1 の組み合わせは、 E D 5 0 = 7 . 9 m g / k g の用量依存性効果を生じた。したがって、 B D 1 0 6 3 および化合物 6 3 ・ H C 1 は、術後疼痛の治療においてメタミゾールの鎮痛効果を高める。意義深いことに、手術の 3 . 5 時間後に投与されたメタミゾール (0 . 1 5 6 m g / k g) および化合物 6 3 ・ H C 1 (5 、 1 0 、 2 0 、 4 0 および 8 0 m g / k g) のサブ活性用量の組み合わせは、結果として、力価 (化合物 6 3 ・ H C 1 の用量 - 反応曲線の左へのシフト) および有効性 (1 0 0 % に達するのに対し、メタミゾールのサブ活性用量なしの最大有効性は 4 3 % である) の両方に関して、各成分の活性の合計を上回る鎮痛活性の増加を生じる。

40

【 0 1 6 3 】

2 . 6 N S A I D : イブプロフェン (図 9)

50

イブプロフェンおよび化合物 63・HCl の有効性を以下のように別々に評価した：

・イブプロフェンは、0.625 mg / kg の一定用量において投与した；ならびに

・化合物 63・HCl を単独で、様々な用量（10、20、40 および 80 mg / kg）において投与した。

【0164】

続いて、イブプロフェンと化合物 63・HCl とを組み合わせ使用した場合の有効性を、ジクロフェナクの用量を一定に保ったまま（0.625 mg / kg）、化合物 63・HCl の様々な用量（10、20、40 および 80 mg / kg）においてアッセイした（図 9）。

【0165】

10

投与は、手術の 3.5 時間後に同時に実施した。処置した対象を、上記の機械的異痛プロトコルに従って試験した。イブプロフェン（0.625 mg / kg）単独では、有意な効果は生じなかった（ns）。化合物 63・HCl は、40 および 80 mg / kg においてのみ有意な効果を生じた。

【0166】

当該組み合わせに関して、イブプロフェン + 化合物 63・HCl の組み合わせは、ED₅₀ = 21.7 mg / kg の用量依存性効果を生じた。したがって、化合物 63・HCl は、術後疼痛の治療においてイブプロフェンの鎮痛効果を高める。意義深いことに、手術の 3.5 時間後に投与されたイブプロフェン（0.625 mg / kg）および化合物 63・HCl（10、20、40、および 80 mg / kg）のサブ活性用量の組み合わせは、結果として、力価（化合物 63・HCl の用量 - 反応曲線の左へのシフト）および有効性（100% に達するのに対し、イブプロフェンのサブ活性用量なしの最大有効性は 43% である）の両方に関して、各成分の活性の合計を上回る鎮痛活性の増加を生じる。

20

【0167】

2.7 NSAID：ナプロキセン（図 10）

ナプロキセンおよび化合物 63・HCl の有効性を以下のように別々に評価した：

・ナプロキセンは、0.312 mg / kg の一定用量において投与した；ならびに

・化合物 63・HCl を単独で、様々な用量（10、20、40 および 80 mg / kg）において投与した。

【0168】

30

続いて、ナプロキセンと化合物 63・HCl とを組み合わせ使用した場合の有効性を、ナプロキセンの用量を一定に保ったまま（0.312 mg / kg）、化合物 63・HCl の様々な用量（5、10、20 および 40 mg / kg）においてアッセイした（図 10）。

【0169】

投与は、手術の 3.5 時間後に同時に実施した。処置した対象を、上記の機械的異痛プロトコルに従って試験した。

【0170】

ナプロキセン（0.312 mg / kg）単独では、有意な効果は生じなかった（ns）。化合物 63・HCl は、40 および 80 mg / kg においてのみ有意な効果を生じた。

40

【0171】

当該組み合わせに関して、ナプロキセン + 化合物 63・HCl の組み合わせは、ED₅₀ = 10.8 mg / kg の用量依存性効果を生じた。したがって、化合物 63・HCl は、術後疼痛の治療においてナプロキセンの鎮痛効果を高める。意義深いことに、手術の 3.5 時間後に投与されたナプロキセン（0.312 mg / kg）および化合物 63・HCl（5、10、20 および 40 mg / kg）のサブ活性用量の組み合わせは、結果として、力価（化合物 63・HCl の用量 - 反応曲線の左へのシフト）および有効性（97% に達するのに対し、ナプロキセンのサブ活性用量なしの最大有効性は 43% である）の両方に関して、各成分の活性の合計を上回る鎮痛活性の増加を生じる。

【0172】

50

【 図 1 】

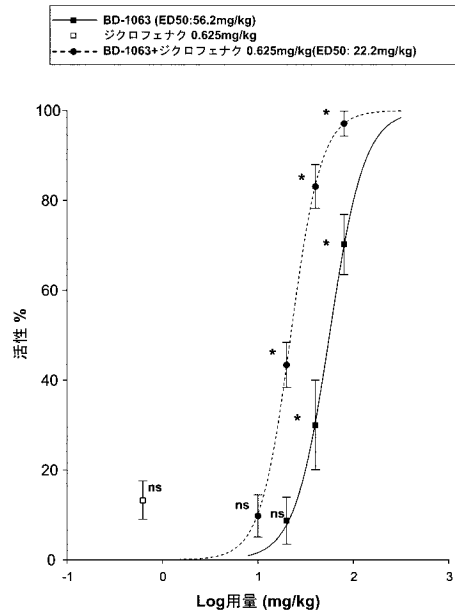


FIG. 1

【 図 2 】

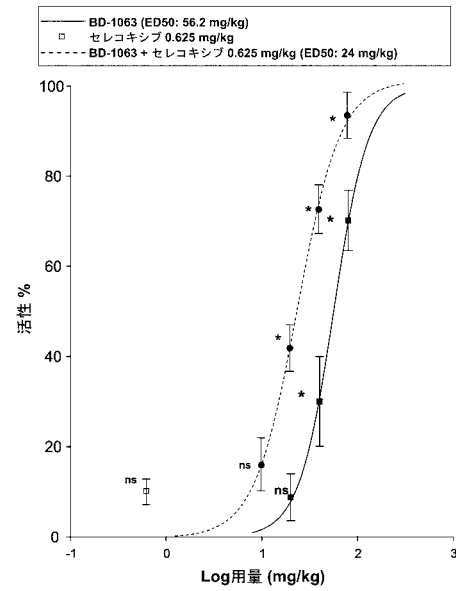


FIG. 2

【 図 3 】

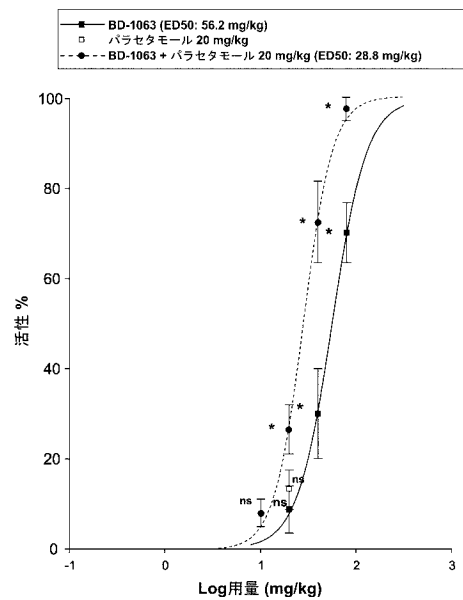


FIG. 3

【 図 4 】

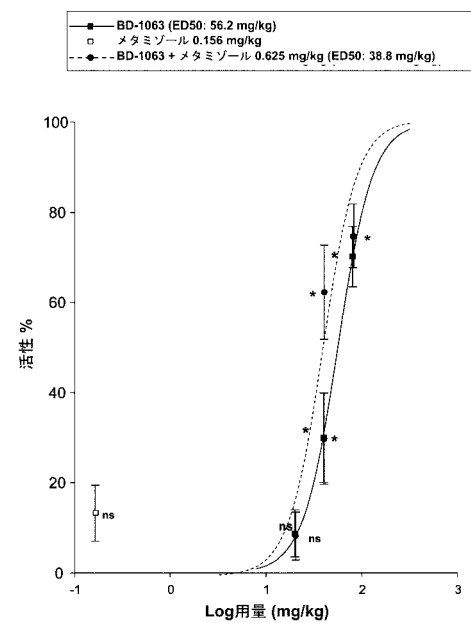


FIG. 4

【 図 5 】

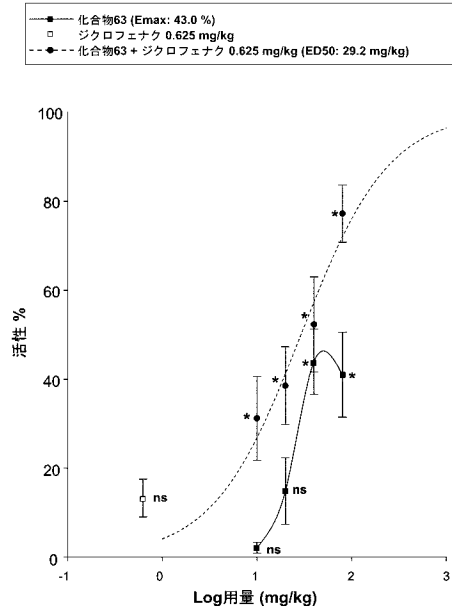


FIG. 5

【 図 6 】

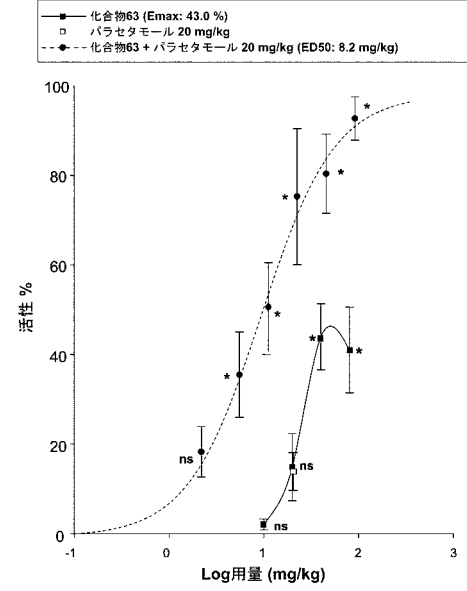


FIG. 6

【 図 7 】

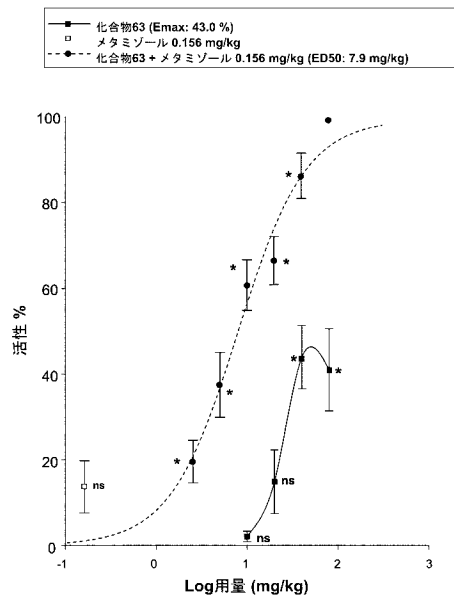


FIG. 7

【 図 8 】

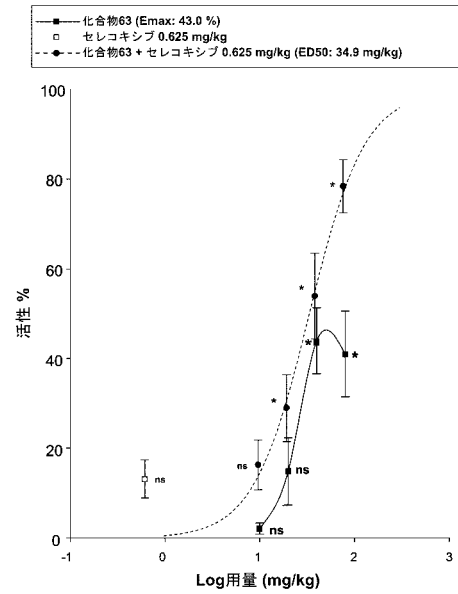


FIG. 8

【 図 9 】

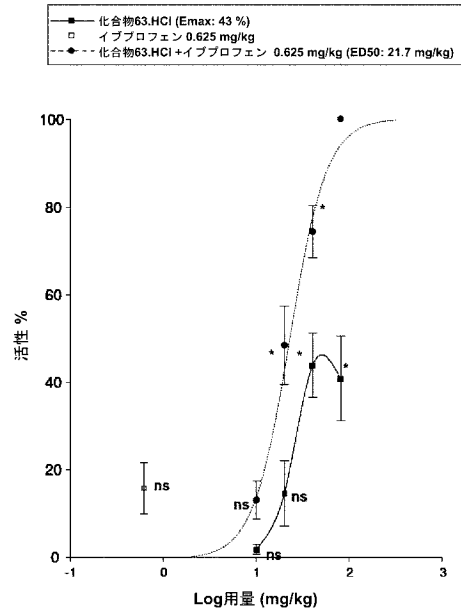


FIG. 9

【 図 10 】

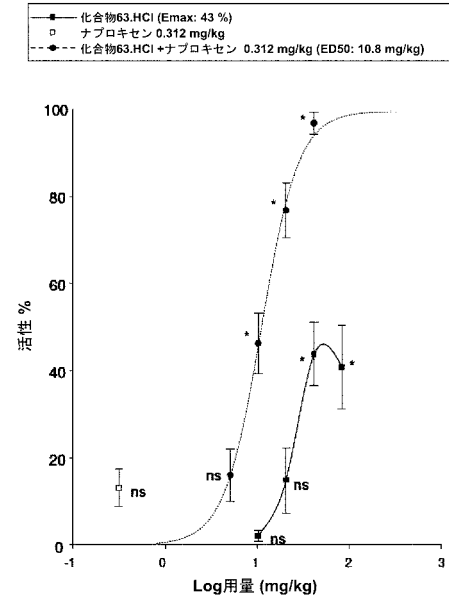


FIG. 10

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/069370

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/415 A61K31/167 A61K31/196 A61K31/4152 A61K45/06
 A61K31/4523 A61K31/4725 A61K31/496 A61K31/5377 A61P29/00

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/156497 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]; VELA HERNANDEZ JOSE MIGUEL [ES]; MARTIN FONTELLE) 22 November 2012 (2012-11-22) page 22, line 31 - page 23, line 13 -----	1-13,16
Y	WO 2006/021462 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]; LAGGNER CHRISTIAN [AT]; CUBERES-ALTISENT MARIA R) 2 March 2006 (2006-03-02) cited in the application claims 1, 16 -----	1-16
Y	EP 2 116 539 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]) 11 November 2009 (2009-11-11) cited in the application claims 1, 9 ----- -/--	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 October 2014

Date of mailing of the international search report

31/10/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lemarchand, Aude

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/069370

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 2 292 236 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]) 9 March 2011 (2011-03-09) claims 1, 10-13 -----	1-13,16
Y	EP 2 460 519 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]) 6 June 2012 (2012-06-06) claims 1, 4, 9, 12 -----	1-13,16
Y	EP 2 353 598 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]) 10 August 2011 (2011-08-10) claims page 30; example 1; compounds 63, 63HC1 -----	1-16
Y	JOSÉ LUIS DÍAZ ET AL: "Synthesis and Biological Evaluation of the 1-Arylpyrazole Class of [sigma] 1 Receptor Antagonists: Identification of 4-{2-[5-Methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1 H -pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine (S1RA, E-52862)", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 55, no. 19, 11 October 2012 (2012-10-11), pages 8211-8224, XP055094581, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm3007323 abstract page 8219, left-hand column, paragraph 3-4 -----	1-14,16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/069370

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012156497	A1	22-11-2012	AR 086636 A1 15-01-2014
			AU 2012258219 A1 28-11-2013
			CA 2836353 A1 22-11-2012
			CN 103547264 A 29-01-2014
			CO 6831985 A2 10-01-2014
			EP 2524694 A1 21-11-2012
			EP 2709620 A1 26-03-2014
			JP 2014518869 A 07-08-2014
			KR 20140033442 A 18-03-2014
			SG 194924 A1 30-12-2013
			US 2014107111 A1 17-04-2014
			WO 2012156497 A1 22-11-2012

WO 2006021462	A1	02-03-2006	AU 2005276590 A1 02-03-2006
			BR PI0514692 A 17-06-2008
			CA 2576144 A1 02-03-2006
			EP 1781618 A1 09-05-2007
			EP 2325174 A1 25-05-2011
			JP 5139061 B2 06-02-2013
			JP 2008510767 A 10-04-2008
			KR 20070054220 A 28-05-2007
			US 2008125416 A1 29-05-2008
			US 2010190780 A1 29-07-2010
			WO 2006021462 A1 02-03-2006

EP 2116539	A1	11-11-2009	AU 2009239968 A1 29-10-2009
			CA 2722345 A1 29-10-2009
			CN 102066334 A 18-05-2011
			CO 6410301 A2 30-03-2012
			EC SP10010634 A 30-12-2010
			EP 2116539 A1 11-11-2009
			EP 2276744 A1 26-01-2011
			EP 2671875 A1 11-12-2013
			JP 2011518807 A 30-06-2011
			KR 20110011640 A 08-02-2011
			NZ 588829 A 25-10-2013
			RU 2010147925 A 27-05-2012
			SG 190578 A1 28-06-2013
			US 2011112095 A1 12-05-2011
			WO 2009130310 A1 29-10-2009

EP 2292236	A1	09-03-2011	AR 077876 A1 28-09-2011
			AU 2010283761 A1 08-03-2012
			CA 2770441 A1 17-02-2011
			CN 102497864 A 13-06-2012
			CO 6511240 A2 31-08-2012
			EP 2292236 A1 09-03-2011
			EP 2464356 A1 20-06-2012
			JP 2013501754 A 17-01-2013
			KR 20120055692 A 31-05-2012
			MA 33569 B1 01-09-2012
			NZ 598213 A 30-05-2014
			RU 2012109554 A 20-09-2013
			SG 178338 A1 29-03-2012
			TW 201121959 A 01-07-2011
			US 2012141606 A1 07-06-2012
			WO 2011018487 A1 17-02-2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/069370

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2460519	A1	06-06-2012	AR 084730 A1	05-06-2013
			AU 2011334880 A1	11-07-2013
			CA 2819442 A1	07-06-2012
			CN 103313709 A	18-09-2013
			CO 6781549 A2	31-10-2013
			EP 2460519 A1	06-06-2012
			EP 2646025 A1	09-10-2013
			JP 2014501732 A	23-01-2014
			KR 20130135881 A	11-12-2013
			MA 34878 B1	01-02-2014
			SG 190745 A1	31-07-2013
			US 2013324535 A1	05-12-2013
			WO 2012072782 A1	07-06-2012

EP 2353598	A1	10-08-2011	AR 080134 A1	14-03-2012
			AU 2011212389 A1	26-07-2012
			CA 2788029 A1	11-08-2011
			CN 102781445 A	14-11-2012
			CO 6602137 A2	18-01-2013
			EP 2353598 A1	10-08-2011
			EP 2531191 A1	12-12-2012
			JP 2013518858 A	23-05-2013
			KR 20130033351 A	03-04-2013
			MA 34045 B1	05-03-2013
			NZ 601131 A	27-06-2014
			RU 2012137501 A	10-03-2014
			SG 182627 A1	30-08-2012
			TW 201202227 A	16-01-2012
			US 2012302568 A1	29-11-2012
			WO 2011095584 A1	11-08-2011

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/196 (2006.01)	A 6 1 K 31/196	
A 6 1 K 31/63 (2006.01)	A 6 1 K 31/63	
A 6 1 K 31/4152 (2006.01)	A 6 1 K 31/4152	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
	A 6 1 P 25/02 1 0 1	

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

(72)発明者 ザマニロ - カスタネド、ダニエル
 スペイン国 エ - 0 8 0 4 1 バルセロナ、アベニーダ マレ デ デウ デ モンセラット、2
 5 2、5 - 1

(72)発明者 ボルティリョ - サリド、エンリク
 スペイン国 エ - 0 8 0 0 2 バルセロナ、サンタ アナ、2 7、4 1

(72)発明者 コボス - デル - モラル、エンリク - ホセ
 スペイン国 エ - 1 8 0 0 5 グラナダ、コンデ シフエンテス、2 4、5 ベー

F ターム(参考) 4C084 AA20 MA02 NA05 ZA081 ZA211
 4C086 AA01 AA02 BC36 MA02 MA04 MA17 MA22 MA52 MA66 NA05
 ZB26 ZC02
 4C206 AA01 AA02 DA22 DA24 FA31 GA02 GA31 KA01 MA02 MA04
 NA05 ZB26 ZC02