



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년05월04일

(11) 등록번호 10-1855357

(24) 등록일자 2018년04월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/415 (2006.01) A61K 31/4155 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-7005269

(22) 출원일자(국제) 2011년08월02일

심사청구일자 2016년07월04일

(85) 번역문제출일자 2013년02월28일

(65) 공개번호 10-2013-0105613

(43) 공개일자 2013년09월25일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2011/063286

(87) 국제공개번호 WO 2012/016980

국제공개일자 2012년02월09일

(30) 우선권주장

10382215.1 2010년08월03일

유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문현

W02007098953 A1

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 3 항

(73) 특허권자

라보라토리オス 렐 드라. 에스테브.에스.에이.

스페인, 바르셀로나 이-08041, 221, 아베니다 마
레 드 데 몬테세라트

(72) 발명자

베라 헤르난데즈, 호세 미구엘

스페인, 이- 08028 바르셀로나, 3에이, 8오, 람블
라 바달 엔오 153

싸마닐로-까스파네도, 다니엘

스페인, 이-08041 바르셀로나, 5오 - 2에이, 252,
아베니다 마레 데 테우 데 몬트세라트

뿌이그 리에라 데 꼬니아스, 마르가리따

스페인, 이 - 08010 바르셀로나, 8 3오1, 씨/ 로
헤르 데 르루리아

(74) 대리인

특허법인주원

심사관 : 곽희찬

(54) 발명의 명칭 오피오이드 유도성 통각과민에서의 시그마 리간드의 용도

(57) 요 약

본 발명은 시그마 리간드의 용도, 특히 오피오이드 치료와 관련된 오피오이드 유도성 통각과민(OIH)을 예방 및/ 또는 치료하기 위한 화학식(I)의 시그마 리간드에 관한 것이다.

(56) 선행기술조사문현
WO2006021462 A1
EP2113501 A
WO2009130310 A1*
Pain Physician 2009; 12:679-684*
*는 심사관에 의하여 인용된 문현

명세서

청구범위

청구항 1

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

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

제 1항에 있어서,

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

청구항 11

제 1항 또는 제 10항에서 정의된 적어도 하나의 시그마 리간드와,

모르핀, 레미펜타닐, 수펜타닐, 및 웬타닐로부터 선택되는 적어도 하나의 오피오이드 또는 아편제(opiate) 화합물과의 조합(combination)을 포함하는, 동시적, 분리적, 연속적 투여를 위한, 오피오이드 치료와 관련된 오피오이드 유도성 통각과민의 예방 및/또는 치료용 약학 조성물.

청구항 12

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 OIH의 치료 및/또는 예방을 위해 시그마 리셉터 리간드와 오이오피드의 조합(combination)을 포함하는 오피오이드 치료에 관련된 오피오이드 유도성 통각과민(OIH)의 예방 및/또는 치료에서의 시그마 리셉터 리간드의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

오피오이드 및 아편제는 임상실습에서 널리 사용되는 강력한 진통제이다. 아편제는 양귀비 꼬투리(Opium Poppy; Papaver Somniferum)에서 추출된 알칼로이드 및 오피오이드 리셉터를 감싸는 그들의 반-합성 대응물(counterpart)을 나타낸다. 기본적으로 아편제라 불리기 위해서는 천연 오피오이드 리셉터 작용물질이 되거나 또는 천연 알칼로이드 분자 중 하나의 정체과정을 시작해야 한다. 모르핀을 혜로인으로 전환하는 과정처럼 일단 화학적으로 변형되면, 약물은 그 후 반-합성 아편제 또는 반-합성 오피오이드로 분류된다 - 상기 용어들은 교체되어 사용될 수 있다. 반-합성 아편제 (또는 반-합성 오피오이드)는 혜로인(diamorphine), 옥시코돈, 하이드로코돈, 디하이드로코데인, 하이드로모르폰, 옥시모르폰, 부프레노르핀 및 에토르핀을 포함한다. 이와 대조적으로, 오피오이드는 오피오이드 리셉터를 감싸는 모든 약물에 사용되는 총괄적인 용어이다. 오피오이드는 오피오이드 리셉터를 감싸는 모든 합성된 약물뿐만 아니라 아편제 모두를 포함한다. 합성 오피오이드는 메타돈, 페티딘, 웬타닐, 알웬타닐, 수웬타닐, 레미웬타닐, 카웬타닐, 트라마돌, 타웬타돌 및 로페라미드를 포함한다.

[0003]

오피오이드 및 아편제 약물은 셀룰러에 관한 결합(binding) 선택성에 의해 일반적으로 분류되며, 리간드처럼 약물이 특별하게 결합하는 조직 리셉터와 구별된다. 명확하거나 또는 "고전적인(classical)" 타입의 오피오이드 리셉터가 3개 있다 : 뮤(μ), 델타(δ) 및 카파(κ). 더욱 최근에, OPL1(오피오이드 리셉터와 유사한)으로 불리는 "오르판" 리셉터를 암호화하는 cDNA는 이것이 "고전적인" 오피오이드 리셉터에 높은 정도의 상동성을 가지는 것으로 확인되었다. 모든 오피오이드 리셉터는 리셉터에 결합된 G-단백질이며 동일한 일반구조를 지니고 있다 : 세포 밖 N-말단 구역, 7개의 막 관통 영역 및 세포 내 C-말단 꼬리 구조. 특수형인 각각의 리셉터 및 새로운 다른 타입, 잘 특징지어지지 않은 오피오이드 리셉터들을 뒷받침하는 약물학적 증거들 또한 상정되어왔다. 잘 알려진 오피오이드 진통제는 오피오이드 뮤 리셉터에 결합하며, 선택적으로 활성화시킨다. 즉, 그들은 뮤 오피오이드 리셉터에서 작용물질로써 역할을 한다. 하지만, 시그마 리셉터는 오피오이드 리셉터로 간주되지 않는다.

[0004]

오피오이드 진통제는 수술 후 및 트라우마 및 많은 암환자들에게서 발생하는 것들을 포함하는 심각한 통증에 대한 일반적인 관리를 위해 추천된다. 통증 완화를 제외하면, 오피오이드 진통제는 또한 일반적으로 잘 알려진 범위의 부작용을 낳는다(예를 들면, 진정 작용, 구토, 변비, 호흡 억제, 우울증, 의존성).

[0005]

앞서 언급된 부작용에 덧붙여, 오피오이드 진통제는 또한 오피오이드 유도성 통각과민(OIH) [또한 오피오이드 유도성 비정상 통증 민감도] 현상을 야기하는 전통각 매커니즘(pro-nociceptive)을 활성화시킬 수 있다. OIH는 강화된 통증 민감도로 특징지어진 오피오이드 치료의 알려진 핵심증이다. 약간 역설적으로, 통증완화를 돋는 오피오이드 치료는 환자를 고통에 더욱 민감하게 만들며, 잠재적으로 기존의 통증을 악화시킬 수 있다. 사실, OIH는 오피오이드 치료가 실패했을 때의 차이로 간주되어야만 한다. 이러한 이유로, 오피오이드 진통제 효과성에 대한 모든 분명한 감소는 질병상태의 악화 및/또는 약물 내성의 발달이 반영된 것 보다는 적어도 어느정도는 OIH 존재 때문일 수 있다.

[0006]

기사(Sandford,M. 등; Pain Physician 2009; 12:679-684)에서 발표된 것처럼, OIH의 존재는 기본적 과학적 증거(Mao,J.; Pain 2002; 100:213-217) 및 임상적 증거(Guignard,B. 등; Anesthesiology 2000; 93:409-417 및 Angst, M.S. 등; Anesthesiology 2006; 104:570-587)에 의해 증명되었다. 추가적으로 중심에서 글루타민에 의해 활성화되는 시스템, 척추 다이노르핀 또는 강하 촉진을 포함하는 OIH에 대해 논의된 신경생물학적 매커니즘이 있다.

- [0007] OIH는 유해한 자극(통각 과민증)에 대한 민감도 증가, 심지어 이전의 무해한 자극(이질통증)에 반응하는 고통을 발달시킬 수 있는 오피오이드를 취하는 각각에 의해 증명된다. OIH에서 증가된 통증은 다음 중 하나 혹은 그 이상으로부터 야기될 수 있다 : 유해한 자극(자발적 통증)의 부재로 인한 통증, 간단한 자극(계속되는 통증 또는 통각과민)에 대한 통증 지속의 증가, 통증 역치 감소(이질통증), 역치상 자극에 대한 민감성 증가(통각과민증), 통증의 확산 및 손상되지 않은 조직들에 대한 통각과민증(언급된 통증 및 부차적인 통각과민증), 및 비정상적인 감각(예를 들어, 감각 장애, 지각 이상).
- [0008] OIH는 오피오이드의 장기간 사용과 종종 관련되는 현상이지만 몇몇 연구들은 이러한 영향이 오직 오피오이드의 단독복용 후에도 또한 일어날 수 있다는 것을 입증했다(E. Celerier 등., J Neurosci. 21, 4074-4080 (2001)). 따라서, OIH는 급성 및 만성적 오피오이드 투여 모두에서 발생한다. 이처럼, OIH는 만성적 오피오이드 치료의 부작용이 덜 알려졌다. 하지만, 만성적인 통증 증가로 인해 오피오이드를 받는 환자들의 수가 더 일반적이게 되었다(Trescot,A.M. at al.; Pain Physician 2008; 11:S12-S16).
- [0009] 극심한 통증의 증가는 오피오이드 치료의 중단을 야기할 수 있지만, 통각과민증 또는 이질통증을 포함하는 각각의 비정상적으로 증가된 통증 민감도는 오피오이드 약물이 투여되어왔던 대상에게 오피오이드를 명시적으로 중단했을 때 또한 일어날 수 있다.
- [0010] OIH를 토대로 하는 세포 매커니즘은 증대된 글루타민산성 신호 및 N-메틸-D-아스파르테이트(NMDA)-산화 질소 신타아제(NOS)-산화 질소(NO) 신호 캐스케이드(cascade)를 포함하는 신경성 통증 및 진통제 내성과 공통으로 제시되어 왔다.
- [0011] 오피오이드 유도성 흥분 신호를 뒷받침하기 위한 또 다른 제시된 매커니즘은 통증완화의 수준을 약화시키기 위하여 $G_{i/o}$ -결합 오피오이드 리셉터를 통해 아데닐레이트 시클라제 형성의 억제를 반대하는 G_5 -결합 오피오이드 리셉터를 통해 아데닐레이트 시클라제 형성의 자극을 포함한다(Smith,M.T.; Acute Pain 2008; 10:199-200).
- [0012] 흥분성 오피오이드 신호경로를 방해하는 물질과 오피오이드 진통제의 조합은 통증완화를 향상시킬 수 있다는 것을 알려준다. 몇몇 전략들은 낮은 용량의 케타민처럼 NMDA-리셉터 진통제들과 오피오이드 진통제 결합을 포함하며, 최근에 임상실험에서 초저용량 날트렉손(비선택성 오피오이드 진통제) 및 모르핀과 오피오이드 유도성 통각과민의 예방 및/또는 치료에 유용한 G_5 -결합 오피오이드 리셉터(Smith,M.T.; Acute Pain; 2008;10; 199-200)를 통해 선택적으로 신호를 방해하는 옥시코돈과 같은 오피오이드 작용물질의 조합이 연구되었다.
- [0013] 시그마 리셉터는 약리학에서 큰 흥미를 가지고 있는 비-오피오이드 리셉터이다. 시그마 결합위치는 (+)SKF 10047, (+)시클라조신, 및 (+)펜타조신과 같은 어떤 아편제 벤조모르판의 우회전성 이성질체들 및 할로페리돌과 같은 몇몇 발작성 수면증 환자들에게 또한 우선적 친화성을 가진다. 시그마 리셉터는 약리공동활성(pharmacoactive)약물의 입체선택성 이성질체에 의해 구별되기도 하는 적어도 두개의 특수형을 가지고 있다. SKF 10047은 시그마 1(σ -1) 위치에 대해 나노몰 친화성을 가지고 있으며 시그마 2(σ -2) 위치에 대해 마이크로몰 친화성을 가지고 있다. 할로페리돌은 특수형들 모두에 대해 유사한 친화성을 가지고 있다.
- [0014] 오피오이드와 결합한 몇몇 시그마 리셉터 리간드(예를 들어, 할로페리돌)는 생쥐(Mei J 및 Pasternak GW, 생쥐 안에서 오피오이드 통각상실증에 대한 시그마 1 리셉터 조절, J Pharmacol Exp Ther. 2002, 300(3):1070-1074) 및 쥐(Chien CC 및 Pasternak GW, 시그마 대항물질이 쥐 안에서 오피오이드 통각상실증을 증가시킴, Neurosci Lett. 1995, 190(2):137-139)에게 실행한 급성 열통각 테스트 모델(예를 들어, 복사열 꼬리 회피 테스트)에서 오피오이드 진통제 효과를 조절할 수 있다는 것이 보고되어 왔다. 최근에 몇몇 시그마-1 리셉터 대항물질이 급성 열 통각 통증 사례에서 오피오이드 통각상실증을 증가시키며, 이러한 통각상실증의 강화작용은 오피오이드 부작용(예를 들어, 의존성)의 강화작용에 의해 동반되지 않는다는 것으로 알려져왔다(WO 2009/130310). 하지만,

시그마-1 리셉터 리간드에 의한 OIH의 억제에 관한 정보는 유효하지 않다.

[0015] OIH의 치료는 시간이 많이 걸릴 수 있으며, 때때로 실행이 불가능할 수 있다. 고용량의 오피오이드를 어떤 환자에게 사용하기 위해서는 일반적으로 시간과 인내력이 요구된다. 오피오이드 복용량을 감소시키는 동안 환자는 일시적인 통증의 증가 또는 통증악화를 겪을 수 있으며, 통각과민 효과는 오피오이드가 어떤 중요한 복용량에 도달할 때까지 완화되지 않을 수 있다.

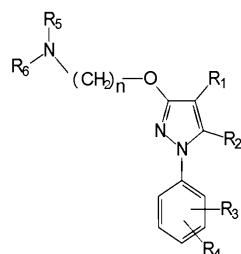
[0016] OIH의 사이클을 깨뜨리는 것은 중재적 통증 전문가에게 흥미로운 치료행위이다. 따라서, 관련된 OIH의 예방 및/또는 치료를 위한 오피오이드 치료에 보조제로서 사용될 수 있는 물질이 여전히 필요하다.

발명의 내용

[0017] 본 발명은 상기 오피오이드 치료와 관련된 OIH의 예방 및/또는 치료를 위해 오피오이드 통증 치료에 대한 보조제로써의 시그마 리간드의 사용에 관한 것이다. 본 발명의 이점은 시그마 리간드가 특히 시그마-1 리셉터 대항물질, 바람직하게는 (중립적) 대항물질, 역 대항물질 또는 부분 대항물질의 모양일 때 더욱더 분명해진다.

[0018] 그러므로, 본 발명의 한가지 측면은 오피오이드 치료와 관련된 OIH 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 시그마 리간드에 관한 것이다.

[0019] 바람직한 구체예에서, 상기 시그마 리간드는 하기의 일반적인 화학식(I) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화합물을 가진다:



(I)

[0020] [0021] 이 중 R₁은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 비-방향족 혼테로시클릴, 치환 또는 비치환된 방향족 혼테로시클릴, 치환 또는 비치환된 혼테로시클릴알킬, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉, 및 할로겐으로 이루어지는 군으로부터 선택된다;

[0022] R₂는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 방향족 또는 비-방향족 혼테로시클릴, 치환 또는 비치환된 혼테로시클릴알킬, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉, 및 할로겐으로 이루어지는 군으로부터 선택된다;

[0023] R₃ 및 R₄는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 방향족 또는 비-방향족 혼테로시클릴, 치환 또는 비치환된 혼테로시클릴알킬, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈,

$-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NO_2$, $-N=CR_8R_9$ 및 할로겐으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나 또는 선택적으로 치환된 융합된 고리계를 함께 형성한다;

[0024] R_5 및 R_6 는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴알킬, $-COR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-CH=NR_8$, $-CN$, $-OR_8$, $-OC(O)R_8$, $-S(O)_tR_8$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NO_2$, $-N=CR_8R_9$ 및 할로겐으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나 또는 그들이 부착된 질소원자와 함께, 치환 또는 비치환된 방향족 또는 비-방향족 헤�테로시클릴 기를 형성한다;

[0025] n 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8로부터 선택된다;

[0026] t 는 1, 2 또는 3이다;

[0027] R_8 및 R_9 는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 방향족 또는 비-방향족 헤�테로시클릴, 치환 또는 비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 아릴옥시 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택된다;

[0028] 본 발명의 또 다른 측면은 오피오이드 치료와 관련된 OIH의 예방 및/또는 치료용 의약의 제조를 위한, 상기 정의된 시그마 리간드의 용도에 관한 것이다.

[0029] 본 발명의 또 다른 측면은 오피오이드 치료와 관련된 OIH로 고통받는 환자의 치료 방법에 관한 것이며, 이는 상기 정의처럼 치료적으로 효과적인 양의 시그마 리간드를 사용하여 앞서 언급한 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0030] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 정의된 것처럼 적어도 하나의 시그마 리간드 및 오피오이드 치료와 관련된 오피오이드 유도성 통각과민의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위해, 그리고 동시, 분리 또는 순차적 투여를 위해 적어도 하나의 오피오이드 또는 아편제 화합물의 조합에 관한 것이다.

[0031] 이러한 측면들 및 그것의 바람직한 구체예들은 추가적으로 청구항에 또한 정의되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0032] 도 1: 발바닥 절개로 인해 유도된 기계적 감작(mechanical sensitization) 평가에 대한 시간경과를 보여주는 실험적 프로토콜 n° 1(수술 전후 기간에서의 공동투여 연구)의 도식적인 표현. 오피오이드 리간드는 세번의 연이은 복강내 주사(15분마다) 수술 후에 즉시 투여되었다. 패러다임 1은 수술 직전 및 오피오이드 주사 전 시그마 리셉터 리간드의 신호투여에 대응되는 것인 반면에 패러다임 2는 마지막 오피오이드 주사 직후 시그마 리셉터 리간드의 신호투여에 대응되는 것이다. 시그마 리간드가 수술전후 기간(패러다임 1 이전 또는 패러다임 2 직후 오피오이드 투여), 통각과민이 발달하기 훨씬 이전에 투여됨으로써 실험적 프로토콜 n° 1은 예방적 접근을 나타낸다.

도 2: 레미펜타닐(오피오이드 리셉터 작용물질) 효과 및 실험적 프로토콜 n° 1(수술 전후 기간에서의 공동투여 연구)에 따른 패러다임 1에 의해 접근된 화합물 n° 63(시그마 대항물질)을 보여준다.

도3: 레미펜타닐(오피오이드 리셉터 작용물질) 효과 및 실험적 프로토콜 n° 1(수술 전후 기간에서의 공동투여 연구)에 따른 패러다임 2에 의해 접근된 화합물 n° 63(시그마 대항물질)을 보여준다.

도2 및 도3은 (패러다임 1) 이전 및 (패러다임 2) 이후 오피오이드 투여를 실시할 때 수술 전후 기간에 시그마 리간드의 투여가 기계적인 이질통증의 발달을 억제한다는 것을 보여준다. 40 및 80 mg/kg에서 시그마 리간드(화합물 n° 63)는 수술 및 오피오이드(레미펜타닐) 사용(예를 들어, OIH) 모두에서 부차적인 이질통증을 억제한다. 화합물 n° 63 20 mg/kg 투여량이 투여될 때 OIH는 선택적으로 차단된다.

도 4: 실험적 프로토콜 n° 1(수술 전후 기간에서의 공동투여 연구)에 따른 패러다임 2에 의해 접근된 모르핀(오피오이드 리셉터 작용물질) 및 화합물 n° 63(시그마 대항물질)의 효과를 보여준다. 레미펜타닐 사용에 대한 효과를 보여주는 유사한 상기 그림들, 시그마 리간드(화합물 n° 63)는 모르핀이 사용될 때 수술 및 OIH에 대한 부

차적인 이질통증을 또한 억제한다.

도 5: 실험적 프로토콜 n° 1(수술 전후 기간에서의 공동투여 연구)에 따른 패러다임 2에 의해 접근된 모르핀(오피오이드 리셉터 작용물질) 및 BD-1063(시그마 대항물질)의 효과를 보여준다. 시그마 리간드 BD-1063 80mg/kg는 모르핀이 사용될 때 OIH의 발달을 또한 억제한다.

도 6: 오피오이드에 의해 유도된 기계적 감작(예를 들어, OIH) 평가에 대한 시간경과를 보여주는 실험적 프로토콜 n° 3(순수한 쥐에게 공동투여 연구)의 도식적인 표현.

도 7: 실험적인 프로토콜 n° 3(순수한 쥐에게 공동투여 연구)에 따른 레미펜타닐(오피오이드 리간드) 및 화합물 n° 63(시그마 대항물질)의 효과를 보여준다. 도 7은 레미펜타닐 유도 통각파민에서의 화합물 n° 63의 억제 효과를 보여준다. OIH의 억제효과는 20 및 40mg/kg에서 확실하다.

도 8: 실험적인 프로토콜 n° 3(순수한 쥐에게 공동투여 연구)에 따른 레미펜타닐(오피오이드 리간드) 및 화합물 BD-1063(시그마 대항물질)의 효과를 보여준다. 화합물 n° 63과 유사한 BD-1063은 40mg/kg에서 투여했을 때 OIH (예를 들어, 레미펜타닐 유도 통각파민)를 억제할 수 있다.

도 9: 실험적인 프로토콜 n° 3(순수한 쥐에게 공동투여 연구)에 따른 모르핀(오피오이드 리간드) 및 화합물 BD-1063(시그마 대항물질)의 효과를 보여준다. 레미펜타닐 뿐만 아니라 모르핀 유도 통각파민도 순수한 쥐에게 40 mg/kg을 오피오이드와 함께 공동투여 했을 때 시그마 리간드 BD-1063에 의해 억제된다.

도 10: 실험적인 프로토콜 n° 1(수술 전후 기간에 공동투여 연구)에 따른 패러다임 2에 의해 접근된 펜타닐(오피오이드 리셉터 작용물질) 및 화합물 n° 63(시그마 대항물질)의 효과를 보여준다.

도 11: 실험적인 프로토콜 n° 1(수술 전후 기간에 공동투여 연구)에 따른 패러다임 2에 의해 접근된 수펜타닐(오피오이드 리셉터 작용물질) 및 화합물 n° 63(시그마 대항물질)의 효과를 보여준다.

도 12: 실험적인 프로토콜 n° 2(넬렉손에 의해 촉진된 OIH)의 도식적인 표현.

도 13: 실험적인 프로토콜 n° 2(넬렉손에 의해 촉진된 OIH)에 따른 레미펜타닐(오피오이드 리셉터 작용물질) 및 화합물 n° 63(시그마 대항물질)의 효과를 보여준다.

도 14: 실험적인 프로토콜 n° 2(넬렉손에 의해 촉진된 OIH)에 따른 모르핀(오피오이드 리셉터 작용물질) 및 화합물 n° 63(시그마 대항물질)의 효과를 보여준다.

도 15: 실험적인 프로토콜 n° 2(넬렉손에 의해 촉진된 OIH)에 따른 펜타닐(오피오이드 리셉터 작용물질) 및 화합물 n° 63(시그마 대항물질)의 효과를 보여준다.

도 16: 실험적인 프로토콜 n° 2(넬렉손에 의해 촉진된 OIH)에 따른 수펜타닐(오피오이드 리셉터 작용물질) 및 화합물 n° 63(시그마 대항물질)의 효과를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0033] 본 발명의 문맥에서, 다음 용어들은 아래와 같은 상세한 의미를 가지고 있다.

[0034] "알킬"은 일직선 또는 가지가 있는 탄화수소 고리 라디칼을 나타내며, 이는 1에서 12개의 탄화수소로 구성되며 불포화를 포함하지 않고, 예를들어 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, t-부틸, n-펜틸 등과 같은 단일결합에 의해 나머지 분자들이 부착된다. 알킬 라디칼은 아릴, 할로, 히드록시, 알콕시, 카복시, 시아노, 카르보닐, 아실, 알콕시카르보닐, 아미노, 니트로, 메르캅토, 알킬티오 등과 같은 하나 또는 그 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있다. 바람직한 알킬 라디칼은 1에서 6개의 탄소원자를 가지고 있다. 만약 아릴에 의해 치환된다면, 그것은 벤질 또는 폐네틸과 같은 "아릴알킬" 라디칼에 대응될 것이다. 만약 헤테로시클릴에 의해 치환된다면, 그것은 "헤테로시클릴알킬" 라디칼에 대응될 것이다.

[0035] "알케닐"은 일직선 또는 가지가 있는 탄화수소 고리 라디칼을 나타내며, 이는 2에서 12개의 탄소 원자로 구성되고 적어도 하나의 불포화를 포함하며, 단일결합에 의해 나머지 분자들이 부착된다. 알케닐 라디칼은 아릴, 할로, 히드록시, 알콕시, 카복시, 시아노, 카보닐, 아실, 알콕시카보닐, 아미노, 니트로, 메르캅토, 알킬티오 등과 같은 하나 또는 그 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있다. 바람직한 알케닐 라디칼은 2에서 6개의 탄소원자를 가지고 있다.

- [0036] "시클로알킬"은 안정한 3원 내지 10원으로 이루어진 한고리 또는 두고리 라디칼을 나타내며, 이는 포화 또는 부분적 포화 되었고 시클로헥실 또는 아다만틸과 같은 단독 탄소 및 수소원자로 구성된다. 명세서에서 명확하게 명시된 것 이외의 경우, 상기 용어 "시클로알킬"은 알킬, 할로, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, 알콕시, 카복시, 알콕시카보닐 등과 같은 하나 또는 그 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되는 시클로알킬 라디칼을 포함하는 것으로 여겨진다.
- [0037] "아릴"은 분리 및/또는 융합된 아릴 기들을 함유하여 복합적인 고리 라디칼을 포함하는 단일 및 복합 방향족 고리 라디칼을 나타낸다. 전형적인 아릴 기들은 1에서 3개의 분리된 또는 융합된 고리 및 폐닐, 나프틸, 안데닐, 페난트릴 또는 안트라실 라디칼과 같이 6개에서 약 18개의 탄소 고리원자를 포함한다. 아릴 라디칼은 히드록시, 메르캅토, 할로, 알킬, 폐닐, 알콕시, 할로알킬, 니트로, 시아노, 디알킬아미노, 아미노알킬, 아실, 알콕시카보닐 등과 같이 하나 또는 그 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0038] "헤테로시클릴"은 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황을 포함하는 군으로부터 선택된 1에서 5개의 헤테로원자를 포함하는 안정한 3원 내지 10원으로 이루어진 고리 라디칼, 바람직하게는 하나 또는 그 이상의 헤테로원자로 구성된 4원 내지 8원으로 이루어진 고리, 더욱 바람직하게는 하나 또는 그 이상의 헤테로원자로 구성된 5원 또는 6원으로 이루어진 고리를 나타낸다. 이것은 방향족일 수 있으며 또는 방향족이 아닐 수도 있다. 본 발명의 목적을 위해, 헤테로사이클은 한고리, 융합된 고리시스템이 포함될 수 있는 두고리 또는 세고리 시스템일 수 있다; 그리고 헤테로시클릴 라디칼 내의 질소, 탄소 또는 황 원자들은 선택적으로 산화될 수 있다; 질소원자는 선택적으로 4기화(quaternize)될 수 있다; 그리고 헤테로시클릴 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 포화되거나 또는 방향족일 수 있다. 그러한 헤테로사이클의 예들은, 이에 제한되지는 않지만, 아세핀, 벤지미다졸, 벤조티아졸, 푸란, 이소티아졸, 이미다졸, 인돌, 피페리딘, 피페라진, 푸린, 퀴놀린, 티아디아졸, 테트라히드로푸란, 쿠마린, 모르폴린, 피롤, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 트리아졸, 이미다졸 등을 포함한다.
- [0039] "알콕시"는 화학식 $-OR_a$ 의 라디칼을 나타내며, 여기서 R_a 는 예를들어 메톡시, 테톡시, 프로폭시 등으로 상기에서 정의된 알킬 라디칼이다.
- [0040] "아미노"는 화학식 $-NH_2$, $-NHR_a$ 또는 $-NR_aR_b$ 의 라디칼을 나타내며, 선택적으로 4기화(quaternize)된다. 예를 들면 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 프로필아미노 등이 있다.
- [0041] "할로겐", "할로" 또는 "할"은 브로모, 클로로, 요오드 또는 플루오르를 나타낸다.
- [0042] 본 발명의 화합물에서 치환된 그룹에 대한 본 명세서의 참조는 하나 또는 그 이상에 적합한 그룹에 의해 하나 또는 그 이상 이용가능한 위치에 치환될 수 있는 명시된 일부분을 나타내며, 예를 들면, 플루오르, 클로로, 브로모 및 요오드; 시아노; 히드록시; 니트로; 아지도; 아실 및 그와 비슷한 C_{1-6} 알카노일 그룹과 같은 알카노릴; 카르복시아미도; 1에서 약 12개의 탄소 원자 또는 1에서 약 6개의 탄소 원자 및 더욱 바람직하게는 1에서 3개의 탄소 원자를 가지는 이러한 그룹을 포함하는 알킬 그룹; 하나 또는 그 이상의 불포화결합 및 2에서 약 12개의 탄소 또는 2에서 약 6개의 탄소 원자를 가지는 그룹을 포함하는 알케닐 및 알키닐기; 하나 또는 그 이상의 산소 결합 및 1에서 약 12개의 탄소 원자 또는 1에서 약 6개의 탄소원자를 가지는 알콕시기; 폐녹시와 같은 아릴옥시; 하나 또는 그 이상의 티오에테르결합 및 1에서 약 12개의 탄소원자 또는 1에서 약 6개의 탄소 원자를 가지는 일부분을 포함하는 알킬티오기; 하나 또는 그 이상의 술피닐결합 및 1에서 약 12개의 탄소원자 또는 1에서 약 6개의 탄소원자를 가지는 일부분을 포함하는 알킬술피닐기; 하나 또는 그 이상의 술포닐결합 및 1에서 12개의 탄소원자 또는 1에서 약 6개의 탄소원자를 가지는 일부분을 포함하는 알킬술포닐기; 하나 또는 그 이상의 질소원자 및 1에서 약 12개의 탄소원자 또는 1에서 약 6개의 탄소 원자를 가지는 기와 같은 아미노알킬기; 6 또는 그 이상의 탄소, 특히 폐닐 또는 나프틸 및 벤질과 같은 아랄킬을 가지는 카복실릭이 있다. 명시된 것 이외의 경우, 선택적으로 치환된 기는 각각의 치환가능한 기의 위치에서 치환기를 가질 수 있으며, 각각의 치환기는 다른것들과 독립적이다.

[0043] 용어 "염"은 상기 화합물이 이온성 형태 또는 전하를 띠거나 반대이온(양이온 또는 음이온)에 결합되어 있거나 또는 용해되는 본 발명에 따라 사용된 활성 화합물의 임의의 형태로써 이해되어야만 한다. 이러한 정의는 또한 4차 암모늄염 및 다른 분자 및 이온을 가진 활성 분자의 집합체, 특히 이온 상호작용을 통해 형성된 집합체를 포함한다. 상기 정의는 특히 생리학적으로 허용가능한 염을 포함한다; 본 용어는 "약물학적으로 허용가능한 염" 또는 "약학적으로 허용가능한 염"과 동일하게 이해되어야만 한다.

[0044] 본 발명의 문맥에서 상기 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 특히 인간 및/또는 포유동물에게 적절한 방법으로 치료, 응용 또는 사용될 때 생리학적으로 허용되는(특히 반대이온의 결과로써 유독성이 아니라는 것을 일반적으로 의미함) 임의의 염을 의미한다. 본 발명의 문맥에서, 이러한 생리학적으로 허용가능한 염은 양이온 또는 염기로 형성될 수 있으며, 본 발명에 따라 사용된 적어도 하나의 화합물에 의해 형성된 염-일반적으로 산(비양자화된)-예컨데, 특히 인간 및/또는 포유동물에게 사용될 때 음이온 및 적어도 하나의 생리학적으로 용인되는 양이온, 바람직하게는 무기물이 되는 것으로 이해된다. 알칼리를 가진 염 및 알칼리 토금속은 특히 바람직하게 암모늄 양이온(NH_4^+)과 함께 형성된 것들처럼 된다. 바람직한 염은 (모노) 또는 (디)나트륨, (모노) 또는 (디)칼륨, 마그네슘 또는 칼슘과 함께 형성된 것들이다. 본 발명의 문맥에서, 이러한 생리학적으로 허용가능한 염은 또한 음이온 또는 산과 함께 형성될 수 있으며, 본 발명에 따라 사용된 적어도 하나의 화합물에 의해 형성된 염-예를 들어 질소와 같이 일반적으로 양성화된-예컨데, 특히 인간 및/또는 포유동물에게 사용될 때 양이온 및 적어도 하나의 생리학적으로 허용가능한 음이온으로써 정의된다. 이러한 정의는 본 발명의 문맥에서 생리학적으로 허용가능한 산에 의해 형성된 염, 즉 인간 및/또는 포유동물에 특히 사용될 때 생리학적으로 허용가능한 유기 또는 무기산을 가진 특별 활성 화합물의 염을 특별히 포함한다. 이러한 유형의 염의 예는 다음과 함께 형성된 것들이다 : 염산, 브롬화수소산, 황산, 메탄설휠산, 포름산, 아세트산, 옥살산, 숙신산, 말산, 타르타르산, 만델산, 푸마르산, 젖산, 시트르산.

[0045] 본 발명에 따른 상기 용어 "용매 화합물"은 상기 화합물이 예를 들어 메타놀레이트와 같이 특별하게 수화물 및 알콜레이트를 포함하면서 또다른 분자(일반적으로 극성 용액)에 비공유결합에 의해 결합되는 본 발명에 따른 활성 화합물의 임의의 형태를 의미하는 것으로써 이해되어야만 한다. 바람직한 용매화합물은 수화물이다.

[0046] 시그마 리간드의 전구약물인 모든 화합물, 특히 화학식(I) 화합물의 전구약물은 또한 본 발명의 범위안에 있다. 상기 용어 "전구약물"은 넓은 의미로 사용되며, 생체 안에서 본 발명의 화합물로 전환되는 유도체를 포함한다. 전구약물의 예들은, 이에 제한되지는 않지만, 생체 가수분해 가능(biohydrolyzable) 아미드, 생체 가수분해 가능 에스테르, 생체 가수분해 가능 카르bam염, 생체 가수분해 가능 탄산염, 생체 가수분해 가능 우레이드, 및 생체 가수분해 가능 인산염 유사체와 같은 생체 가수분해 가능 일부분들을 포함하는 화학식 I 화합물의 유도체 및 대사산물을 포함한다. 바람직하게, 카르복실 작용기를 가진 화합물의 전구약물은 카르복시산의 더 낮은 알킬 에스테르이다. 카르복시산염 에스테르는 분자 존재 하에 임의의 카르복시산 일부분을 에스테르화함으로써 편리하게 형성된다. 전구약물은 일반적으로 Burger의 "Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6판.(Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley), "Design and Applications of Prodrugs"(H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers) 및 Krogsgaard-Larsen 등. "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor & Francis (2002. 04)에서 기술된 것처럼 잘 알려진 방법을 사용하여 준비될 수 있다.

[0047] 본 명세서에서 언급된 모든 화합물은 어떠한 변화 또는 형태 뿐만아니라 특별한 화합물을 나타내기 위해 만들어졌다. 특히, 본 명세서에서 언급된 화합물은 비대칭 중심을 가질 수 있으므로, 다른 거울상 이성질 또는 부분 이성질 형태로 존재할 수 있다. 따라서 본 명세서에서 언급된 모든 주어진 화합물은 라세미 화합물 중 어느하나, 하나 또는 그 이상의 거울상 이성질 형태, 하나 또는 그 이상의 부분 이성질 형태 및 그의 조합을 나타내기 위해 만들어졌다. 또한 이중결합에 대한 입체이성질체 또는 기하이성질체가 또한 가능하므로, 몇몇 경우에서 분자는 (E)-이성질체 또는 (Z)-이성질체(트랜스 및 시스 이성질체)로써 존재할 수 있다. 만약 분자가 여러 가지 이중결합을 포함한다면 각각의 이중결합은 분자의 다른 이중결합의 입체이성질체에 동일하게 또는 다르게

될 수 있는 그것 자신의 입체이성질체를 가질 수 있을 것이다. 뿐만 아니라, 본 명세서에서 언급된 화합물은 아트로프이성질체로써 존재할 수도 있다. 여기서 언급된 화합물들의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 기하 이성질체 및 아트로프 이성질체를 포함하는 모든 입체 이성질체는 본 발명의 범위 안에 있는 것으로 간주된다.

[0048] 또한, 본 명세서에서 언급된 모든 화합물은 호변체로써 존재할 수 있다. 명확하게, 상기 용어 호변체는 평형 상태로 존재하는 화합물의 둘 또는 그 이상의 구조적 이성질체 중 하나를 나타내며, 하나의 이성질 형태에서 또 다른 것으로 순조롭게 전환된다. 일반적인 호변이성 짹은 아민-이민, 아미드-아미드산, 케토-에놀, 락탐-락팀 등이다.

[0049] 상기 명시된 것 이외의 경우, 본 발명의 화합물은 동위원소 표지된 형태, 즉 하나 또는 그 이상의 동위원소-농축 원소의 존재 하에서만 오직 다른 화합물을 포함하는 것으로 여겨진다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중 수소에 의한 적어도 하나의 수소원자 교체 또는 ^{13}C - 또는 ^{14}C -풍부 탄소에 의한 적어도 하나의 탄소 교체 또는 ^{15}N -풍부 질소에 의한 적어도 하나의 질소 교체를 제외하고 존재하는 구조를 가진 화합물이 본 발명의 범위안에 있다.

[0050] 특별히 화학식(I)의 화합물 또는 그들의 염 또는 용매화합물인 시그마 리간드는 바람직하게는 약학적으로 허용 가능하거나 또는 실질적으로 순수한 형태이다. 그 중에서도, 약학적으로 허용가능한 형태는 회석액 및 담체처럼 일반적으로 약학적인 첨가물을 제외하고 약학적으로 허용가능한 레벨의 순도를 가지며, 일반 복용량 레벨에서 중요하게 간주된 독성을 포함하지 않는다는 것을 의미한다. 약물에 대한 순도 레벨은 바람직하게는 50% 이상이며, 더욱 바람직하게는 70% 이상, 가장 바람직하게는 90% 이상이다. 바람직한 구체 예에서, 화학식(I), 또는 그의 염, 용매 화합물 또는 전구약물의 화합물은 95% 이상이다.

[0051] 상기 언급한 것처럼, 용어 "약학적으로 허용가능한 염, 용매 화합물, 전구약물"은 임의의 염, 용매 화합물 또는 임의의 다른 화합물을 나타내며, 여기서 수용자에 대한 투여는 기술된 명세서처럼 화합물을(직접 또는 간접적으로) 제공할 수 있다. 그러나, 약학적으로 허용가능하지 않은 염, 용매 화합물 및 전구약물은 약학적으로 허용가능한 염, 용매 화합물 및 전구약물의 준비에 유용하게 될 수 있기 때문에 본 발명의 범위에 또한 포함된다. 염, 용매 화합물 및 전구약물의 준비는 본 기술분야에서 알려진 방법에 의해 수행될 수 있다.

[0052] 본 명세서에 사용된 것처럼, 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 박멸, 제거, 복귀, 완화, 변경, 또는 오피오이드 유도성 통각파민(OIH)의 컨트롤을 포함한다.

[0053] 본 명세서에서 사용된 것처럼, 용어 "예방(prevention)", "예방하는", "예방을 위한", "예방하다" 및 예방(prophylaxis)은 오피오이드 유도성 통각파민(OIH)의 경우에 있어 질병의 시작 또는 발달 혹은 시작 전 상태를 피하거나 최소화거나 또는 어렵게 만들기 위한 치료적인 능력을 나타낸다.

[0054] 그러므로, 전체적으로 "치료하는" 또는 "치료" 및 "예방하는" 또는 "예방"은 적어도 본 대상을 괴롭히는 질병에 관련된 증상의 억제 또는 개선을 의미하며, 여기서 억제 및 개선은 적어도 파라미터 규모의 감소, 예를 들어 OIH와 같은 질환을 치료하는 것과 관련된 증상을 나타내는 넓은 의미로 사용된다. 그러한 것처럼, 본 발명의 방법은 질환이 완전히 억제된 상황, 예를 들어, 발병으로부터의 예방 또는 중지, 예를 들어, 본 대상이 질병을 오랫동안 겪지 않은 경우의 중단된 상황을 또한 포함한다. 그러한 것처럼, 본 방법은 급성 및 만성 OIH를 예방 및 관리하는 것을 포함한다.

[0055] 본 명세서에서 사용된 것처럼, 용어 "시그마 리간드" 또는 "시그마 리셉터 리간드"는 시그마 리셉터에 결합하는 모든 화합물을 나타낸다. 상기 언급한 것처럼, 시그마 리간드는 바람직하게는 (중립) 대항물질, 역 대항물질 또는 부분 대항물질의 모양을 가진 시그마 리셉터 대항물질이다.

- [0056] "작용물질"은 리셉터에 결합하고 본질적인 효과를 가지는 화합물로써 정의되며, 따라서 작용 물질이 리셉터에 접촉할 때 리셉터의 기초활성이 증가한다.
- [0057] "대항물질"은 리셉터와 결합하는 동안 작용물질 또는 역 작용물질과 경쟁하는 화합물로써 정의되며, 그러므로 리셉터에서 작용물질 또는 역 작용물질의 활동을 저지한다. 그러나, 대항물질(또는 "중립" 대항물질로써 알려진)은 리셉터 활성 구성요소에 영향을 미치진 않는다. 대항물질은 활성 위치 또는 리셉터의 알로스테릭(allosteric)한 위치에 결합함으로써 그들의 효과를 조정하며, 또한 그들은 리셉터 활성의 생물학적 규제에 일반적으로 포함되지 않은 특별한 결합 위치에 상호작용할 수 있다. 대항물질 활성은 교대로 대항물질 리셉터 결합의 성격에 달려있는 대항물질-리셉터 복합체의 지속에 따라 가역 또는 비가역적이 될 수 있다.
- [0058] "부분 대항물질"은 리셉터에 결합하고 대항물질 반응을 발생시키는 화합물로써 정의된다; 그러나, 부분 대항물질이 모든 대항물질 반응을 발생시키는 것은 아니다. 부분 대항물질은 대항물질을 약화시키므로 리셉터에서 작용물질 또는 역 작용물질의 부분적인 활동을 저지한다.
- [0059] "역 작용물질"은 동일한 리셉터를 차지함으로써 작용물질에 대해 반대의 영향을 만드는 화합물로써 정의되며, 따라서 리셉터(즉, 리셉터에 의해 조절되는 신호)의 기초활성을 감소시킨다. 그러한 화합물은 또한 음의 작용물질로써 알려져 있다. 역작용물질은 리셉터에 대한 리간드이며, 이것은 리셉터가 임의의 리간드의 부재로 인해 발생하는 기초 상태와 관련된 비활성 상태를 채택하도록 유도한다. 따라서, 대항물질은 작용물질의 활성을 억제할 수 있으며, 역 작용물질은 작용물질의 부재 상태에서 리셉터의 형태를 바꿀 수 있는 리간드이다.
- [0060] 본 응용에서 사용되는 "시그마 리셉터(들)"는 다음의 인용을 사용하여 정의된다 : "결합 위치는 오피오이드, NMDA, 도파민으로 활성되는 것과는 다른 일반적인 단백질 및 다른 알려진 신경전달물질 또는 호르몬 리셉터 군들을 나타낸다"(G.Ronsisvalle 등. Pure Appl.Chem. 73, 1499-1509 (2001)). 약학적 데이터는 리간드 결합 연구, 해부 분포를 토대로 하며, 생물학적 특징은 적어도 두가지 σ 리셉터의 특수형으로 구별한다(R.Quiron 등., Trends Pharmacol. Sci. 13, 85-86 (1992); M.L.Leitner, Eur. J. Pharmacol. 259, 65-69 (1994); S. B. Hellewell and W.D. Bowen; Brain Res. 527, 244-253 (1990)) (G. Ronsisvalle 등. Pure Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001)). 시그마 리셉터의 단백질 시퀀스(시그마 1(σ 1) 및 시그마 2(σ 2))는 해당 기술에서 알려져 있다(예를 들어, Prasad, P.D. 등., J. Neurochem. 70(2), 443-451 (1998)). 그들은 여러가지 진통제에 대해 매우 높은 친화성을 보인다(예를 들어. 펜타조신).
- [0061] 본 응용에서 사용되는 "시그마 리셉터에 결합한 화합물(들)" 또는 "시그마 리간드"는 시그마 리셉터에서 IC₅₀이 5000nM 이하, 더욱 바람직하게는 1000nM 이하, 더욱 바람직하게는 500nM 이하의 값을 가지는 화합물로써 정의된다. 더욱 바람직하게, IC₅₀ 값은 250nM이하이다. 더욱 바람직하게, IC₅₀ 값은 100nM이하이다. 가장 바람직하게 IC₅₀ 값은 50nM이하이다. 반 최고치 억제농도(IC₅₀)는 생물학적 또는 생화학적 기능을 억제하는 화합물의 유효성 측정이다. IC₅₀은 방사성리간드의 특별한 결합의 50%를 대체하는 경쟁 리간드의 농도이다. 추가로, 본 응용에서 사용된 "시그마 리셉터에 결합하는 화합물(들)"이란 표현은 시그마 리셉터(예를 들어, 바람직하게는 [³H]-(+)-펜타조신)에 대해 특별한 방사성리간드 10nM를 사용하여 적어도 50% 이하의 변위를 가지는 것으로써 정의되는데, 이에 의해 시그마 리셉터는 모든 시그마 리셉터 특수형이 될 수 있다. 바람직하게, 상기 화합물은 시그마-1 리셉터 특수형에 결합한다.
- [0062] 일반적으로 시그마 리간드로도 언급되는 시그마 리셉터에 결합한 화합물은 해당 기술분야에서 잘 알려져 있다. 그 중 많은 것들이 "시그마 리셉터에 결합한 화합물(들)"에 대한 상기 정의에 포함되어 있다. 비록 항정신병제, 항불안제, 항우울제, 발작 치료제, 항간질제 및 항-편두통 및 일반적인 통증을 포함한 많은 다른 정후들과 같이

시그마 리간드에 대해 알려진 많은 사용법들이 있지만, 오피오이드 치료에 관한 오피오이드 유도성 통각과민(OIH)의 치료에 유용한 화합물은 해당 기술분야에 언급되어 있지 않다.

[0063] 표 1은 해당 기술에서 알려진 몇 가지 시그마 리간드의 리스트이다(즉 $IC_{50} \leq 5000\text{nM}$). 이 화합물들 중 몇 가지는 시그마-1 및/또는 시그마-2 리셉터에 결합할 수 있다. 이 시그마 리간드는 또한 그들 각각의 염, 염기 및 산을 포함한다.

표 1

(-)-시아노퀴놀롤 헤미포마레이트	쿠타메신 하이드로클로라이드
(-)-(1R, 2S)-시스- N -[2-(3,4-디클로로페닐)에틸]-2-파롤리디노시클로헥실아민	시클로벤자프린 HCl
(-)-1-[1-(3-클로로페닐)파롤리딘-2-일메틸]-4-(2-페닐에틸)파페라진	시클로헥사미드
(-)-스파르테인 설패레이트 펜타하이드레이트	시프로헵타딘 HCl
(+)-헵바신	다로우 레드 HCl
(\pm)-1-시클로헥실-4-[3-(5-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)프로필]파페라진	태메카리움 브로마이드
(1S,5R)-3-[2-(2-아다만틸)에틸]-1,8,8-트리메틸-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄 하이드로클로라이드	데나토니움 벤조에이드
(2-디부틸아미노-에틸)-카르bam산 2-(4-벤조푸란-2-일메틸-파페라진-1-일)-에틸 에스테르	헵트로핀 시트레이트
(4-[1,2,3]티아디아졸-4-일-벤질)-카르bam산 1-(3-메톡시-2-니트로-벤질)-파페리딘-3-일메틸 에스테르	테슬로라타딘
(4a암파, 8a암파)-6-(4-플루오르페닐)-2-(4-파리딜메틸)-6-하이드록시 테카하이드로이소퀴놀린: (4a,8a-시스)-6-(4-플루오르페닐)-2-(파리딘-4-일메틸)파하이드로이소퀴놀린-6-올	엑스브롬페니라민 말리에이트
(4a암파, 8a베타)-2-벤질-6-(4-플루오로페닐)-6-하이드록시 테카하이드로이소퀴놀린	엑스클로르페니라민 말리에이트
(6aR,9R)-5-브로모-7-메틸- N -(2-프로페닐)-4,6,6a,7,8,9-헥사하이드로인돌 [4,3-fg]퀴놀린-9-카복사마이드	엑스펜플루라민 HCl
(S)-(-)-N-(2-아미노-3-페닐프로필)-2-(3,4-디클로로페닐)-N-메틸아세트아미드 하이드로클로라이드	디시클로민 HCl
(S)-메탄페타민 HCl	디에틸프로페온 HCl
[1-(9-에틸-9H-카르바졸-3-일메틸)-파롤리딘-3-일]-카르bam산 1-(3-벤질옥시-4-메톡시-벤질)-파페리딘-3-일메틸 에스테르	디메티소퀸 HCl
[1-(9-에틸-9H-카르바졸-3-일메틸)-파롤리딘-3-일]-카르bam산 2-(티트-부톡시카르보닐-나프탈렌-1-일메틸-아미노)-에틸 에스테르	디메티테인 말리에이트
[4-(4-에틸-3,5-디메틸-파라졸-1-일)-페닐]-[4-(3-페닐-알릴)-파페라진-1-일]-메타논	디페마닐 메틸설패레이트
1-(1,2-디페닐에틸)파페리딘 말리에이트, (+/-)	디페니돌 HCl
1-(1,4-에타노-1,2,3,4-테트라하이드로-2-나프탈렌)-4-메틸파페라진 하이드레이트; 1-(펜조비시클로[2.2.2]옥тен-2-일메틸)-4-메틸파페라진 하이드레이트	디페녹실레이트 HCl

[0064]

1-(1-아다만틸)-2-[4-(2H-나프토[1,8-cd]이소티아졸-2-일메틸)페리딘-1-일]에타노 S-S-디옥시드 하이드로클로라이드	디페닐페랄린 HCl
1-(1-나프틸)페라진 HCl	디프로필오파민 HBr
1-(2-벤질옥시에틸)-4-(3-페닐프로필)페페라진 디하이드로클로라이드	독세핀 HCl
1-(2-페닐에틸)페페라진 옥살레이트	다이클로로 HCl
1-(3-클로로페닐)페페라진 HCl	에바스틴
1-(3-클로로티에닐)-2-[4-(4-플루오로벤질)페페리딘-1-일]에탄올	에코나졸 닉트레이트
1-(4-브로모-벤젠술포닐)-4-(2-터트-부틸술파닐-벤질)-페페라진	에페나스틴 HCl
1-(4-클로로-3-하이드로옥시페닐)-2-[4-(4-플루오로벤질)페페리딘-1-일]에탄올	에타페린 HCl
1-(4-클로로페닐)-3-(헥사하이드로아제핀-1-일메틸)페롤리딘-2-원	에토프로파진 HCl
1-(4-클로로페닐)-3(R)-[4-(2-메톡시에틸)-1-페페라지널메틸]페롤리딘-2-원 (-)-D-타르트레이트	에티클로프라이드 HCl, S(-)-
1-(4-클로로페닐)-3(R)-[4-(2-메톡시에틸)-1-페페라진-1-일메틸]페롤리딘-2-원 디하이드로클로라이드	에토페나메이트
1'-(4-플루오로벤질)-1,3-디하이드로스페로[2-벤조푸란-1,4'-페페리딘]	에토니타제닐 이소티오시아나이트
1-(4-플루오르페닐)-4-[4-(5-플루오로-2-페리미니닐)-1-페페라지널]부탄-1-올 하이드로클로라이드	페목세틴 HCl
1-(4-플루오르페닐)-4-[4-(5-플루오고페리미딘-2-일)페페라진-1-일]부탄-1-올; 1-[4-(4-플루오르페닐)-4-하이드록시부틸]-4-(5-플루오고페리미딘-2-일)페페라진	펜플루라민 HCl
1'-(4-페닐부틸)스페로[1,3-디하이드로이소벤조푸란-1,4'-페페리딘]	펜티코나졸 닉트레이트
1-(클로로부틸메틸)-2-[3-페닐-2(E)-프로페닐]페롤리딘 하이드로클로라이드	페액사이드 HCl
1-(시클로헥실메틸)-3'-메톡시-5'-페닐-4',5'-디하이드로-3'H-스페로[페페리딘-4,1'-페라노[4,3-c]페라졸]	플라복세이트 HCl
1-(시클로프로필메틸)-4-[2-(4-플루오르페닐)-2-옥소에틸]페페리딘 하이드로브로마이드	플루나리진 diHCl
1,4-비[스[스페로[이소벤조푸란-1(3H),4'-페페리딘]-1'-일]부탄]	화합물 B 관련 플루옥세틴
1-[C(1R,3R)-2,2-디메틸-3-(2-페녹시에틸)클로로부틸메틸]페페리딘	플루겔라핀
1-[2-(3,4-디클로로페닐)에틸]-3-(페롤리딘-1-일)페페리딘	플루페나진 테카노에이트 DiHCl
1-[2-(3,4-디클로로페닐)에틸]-4-(3-페닐프로필)페페라진	플루페나진 에난테이트 DiHCl

[0065]

1-[2-(3,4-디클로로페닐)에틸]-4-메틸피페라진	플루페나진 HCl
1-[2-(4-플루오르페닐)에틸]-4,4-디메틸액사하이드로아세핀 하이드로클로라이드	플루페나진 N-미스터드 DiHCl
1-[2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일솔파닐]에틸]피페라진 옥살레이트	화합물 C 관련 플루라제팜
1-[2-페닐옥시-1(R)-페닐에틸]-4-시클로헥실피페라진 디하이드로클로라이드	플루스파릴렌
1-[3-(2-옥소-3-페닐이미다졸린-1-일)프로필]스페로[피페리딘-4,1'(3H)-이소벤조푸란] 하이드로클로라이드; 1-페닐-3-[3-[스페로[피페리딘-4,1'(3H)-이소벤조푸란]-1-일]프로필]이미다졸린-2-원 하이드로클로라이드	GBR 12783 DiHCl
1-[3-(3,4-디메톡시페닐)프로필]-4-(4-페닐부틸)피하이드로-1,4-디아체핀 디하이드로클로라이드	GBR 12909 DiHCl
1-[3-(4-클로로페녹시)프로필]-4-메틸피페라진 하이드로클로라이드	GBR 13069 DiHCl
1-[3-(4-페닐-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)프로필]피페리딘	GBR-12935 DiHCl
1-[4-(6-메톡시나프탈렌-1-일)부틸]-3,3-디메틸피페리딘 하이드로클로라이드	GR 89696 푸마레이트
1-[4-[2-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-페라졸-3-일옥시]에틸]피페라진-1-일]에탄 옥살레이트	구아나벤즈 아세테이트
11-[5-(4-플루오르페닐)-5-옥소펜틸]-5,6,7,8,9,10-헥사하이드로-7,10-이미노시클로헵트[b]인돌	구아나드렐 셀페이트
1-페닐-3-베타-[3-(시클로프로필메톡시)프로필]-2알파,3알파,4베타-트리메틸피페라진	알로펜트린 HCl
1-페닐-3-메톡시-3',4'-디하이드로스페로(피페리딘-4,1'-티아노[3,2-c]푸란)	HEAT HCl
1'-페닐-3-메톡시-4-페닐-3,4-디하이드로스페로[푸로[3,4-c]페라졸-1,4'-피페리딘]	헥실카인 HCl
1-페닐-4-(4-플루오로페녹시메틸)피페리딘	히카론
1-페닐-4-[2-(4-플루오르페닐)-2-옥소에틸]피페리딘 말리에이트	하이드록시클로로퀴네 셀페이트
1-페닐-4-[3-페닐-2(E)-프로페닐옥시메틸]피페리딘 하이드로클로라이드	IBZM, S(-)-
1-페닐-4-[4-(4-플루오르페닐)-3-시클로헥센-1-일]피페라진 디하이드로클로라이드 헤미하이드레이트	ICI-199,441 HCl
1'-페닐스페로[1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1,4'-피페리딘]	이펜프로딜 타르트레이트
1'-페닐스페로[인딘-1,4'-피페리딘]	인다트왈린 HCl
1'-부틸-3-메톡시-4-페닐-3,4-디하이드로스페로[푸로[3,4-c]페라졸-1,4'-피페리딘]	로페타민 HCl
1-시클로헥실-4-(3-페녹시프로필)피페라진 디하이드로클로라이드	아이사몰테인 헤미푸마레이트

[0066]

1-하이드록시-1'-(2-페닐에틸)스페로[1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2,4'-페페리딘] 하이드로클로라이드	이속수프린 HCl
1-메틸-4-[2-(4-페닐페페리딘-1-일)에틸]-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸 옥살레이트	케토티웬 푸마레이트 염
1-페닐-3-(1-프로필-1,2,5,6-테트라하이드로페페리딘-3-일)-1-프로파논 옥심 옥살레이트	L-693,403 말리에이트
1-페닐-4-(페롤리딘-1-일메틸)-1,4,6,7-테트라하이드로페페리노[4,3-c]페라졸	L-741,626
2-(1-(3-클로로-벤질)-페롤리딘-3-일)-메틸-카르바모일)-2-메틸-프로필)-4,6-디메틸-벤조산	L-741,742 HCl
2-(3,4-디클로로페닐)-N-메틸-N-[2-(1,2알파,3알파,4베타-테트라메틸페페리딘-3-베타-일)에틸]아세타미드	L-745,870 TriHCl
2-(시클로헥실메틸아미노에틸)-8-메톡시-3,4-디하이드로-2H-1-벤조페란 하이드로클로라이드	레베티미드 HCl, R(-)
2(S)-[(3aS,6aR)-5-부틸-4-옥소-1,2,3,3a,4,6a-헥사하이드로시클로펜타[c]페롤-2-일]프로페온산 에틸 에스테르	레보부톨롤 HCl
2-[2-[5-페틸-1-(2-나프틸)-1H-페라졸-3-일옥시]에틸아미노]에탄올 하이드로클로라이드	리도플라진
2-[2-[N-(클로로부틸메틸)-N-메틸아미노]에틸]-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-원	로밸린 HCl
2-[3-[4-(2-메톡시페닐)페페라진-1-일]프로포시]-9H-카르바졸	로메리진 diHCl
2-[4-(4-메톡시벤질)페페라진-1-일메틸]-4H-1-벤조페란-4-원	록사핀 속시네이트
2-[N-[2-(3,4-디클로로페닐)에틸]-N-메틸아미노메틸]-1-에틸페롤리딘	LY-53,857 말리에이트
2-벤질-3,4,8-트리메틸-2-아자비시클로[2.2.2]옥坦-6-카르복시산 에틴에스테르	마프로텔린 HCl
2-부틸-2,3,4,4a,9,9a-헥사하이드로-1H-인데노[2,1-c]페리딘	마진돌
2-클로로-11-(4-메틸페페라진노)디벤즈[B,F]옥세핀 말레이트	MDL 12,330A HCl
3-(1-벤질-2r,3c,4t-트리메틸페페리딘-3t-일)프로페온산 에틸 에스테르 하이드로클로라이드	펩하이드롤린 1,5-나프탈렌디솔포네이트 염
3-(3-클로로-4-시클로헥실페닐)-1-(헥사하이드로아제핀-1-일)-1(Z)-프로펜 하이드로클로라이드; 1-[3-(3-클로로-4-시클로헥실페닐)-2(Z)-프로페닐]헥사하이드로아제핀 하이드로클로라이드	페클리진 HCl

[0067]

3-(4-메틸페닐)-5-(1-프로필-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-일)이속사졸 옥살레이트	메플로퀸 HCl
3-(N-펜질-N-메틸아미노)-1-(4-나트로페닐)페리딘	메프릴카인 HCl
3,3'-디에틸티아카르복시아닌 아이오다이드	메소리다진 베실레이트
3-[1-(벤조시클로부탄-1-일메틸)페리딘-4-일]-6-플루오로-1,2-펜지속사졸	메타펫 메타네술포네이트
3-[2-(2-아다만틸)에틸]-3-아자비시클로[3.2.2]노난	메타펫
3-[3-(4-메틸페닐)이속사졸-5-일]-1-프로필-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘	메탄델린 브로마이드
3a-6-에폭시-2-[2-(4-플루오르페닐)에틸]-2,3,3a,6,7,7a-헥사하이드로-1H-이소인돌	메트딜라진
3a-6-에폭시-2-[2-(4-플루오르페닐)에틸]-2,3,3a,6,7,7a-헥사하이드로-1H-이소인돌	메티오텐린 메실레이트
3-메프캡토-2-메틸프로판산 1,2-디페닐에틸아민 염	메티액센 HCl
3-페닐-1-(1-프로필-1,2,5,6-테트라하이드로-3-페리딜)-1-프로파노는 옥심 모노하이드로클로라이드	메틸렌 마이올렛 3Rax HCl
3-퀴누클리디닐 벤질레이트	메티프라놀롬
3-트로파닐-3,5-디클로로벤조에이트	미안세린 HCl
3-트로파닐-인돌-3-카르복신레이트 HCl	미코나졸
4-(1H-인돌-4-일)-페페라진-1-카르복시산 2-(5-브로모-2-에톡시-페닐아미노)-시클로헥실메틸 에스테르	ML-9 HCl
4-(2-터트-부틸су페닐-벤질)-페페라진-1-카르복시산 2-티오펜-2-일-에틸 에스테르	모란델 하이드로겐 L-타트레이트
4-(3,5-디메톡시-페닐)-페페라진-1-카르복시산 1-(2-플루오로-벤질)-페리딘-2-일 메틸 에스테르	MR 16728 HCl
4-(3-니트로-5-су페모닐-티오펜-2-일)-페페라진-1-카르복시산 1-(2-플루오로-5-메톡시-벤질)-페리딘-3-일메틸 에스테르	MT-210
4-(4-벤질페페라진-1-일메틸)-7-메톡시-2H-1-벤조페리딘-2-원	N-(2-아다만틸)-N-[2-(2-아다만틸)에틸]-N-메틸아민 하이드로클로라이드
4-(4-브로모페닐)-5-[2-(디헥실아미노)에틸]디아졸-2-아민 디하이드로클로라이드	N-[1-(2-인다닐)페리딘-4-일]-N-메틸카르bam산 이소부틸 에스테르 푸마레이트
4-(4-플루오로벤조일)-1-(4-페닐부틸)페페라진 옥살레이트	N-[1-[4-메톡시-3-(2-페닐에톡시)벤질]-4-메틸페틸]-N-프로필라민
4-(4-메틸페닐)-1-(3-모르폴리노프로필)-1,2,3,6-테트라하이드로페리딘	N-[2-(3,4-디클로로페닐)에틸]-N-에틸-N-[2-(1-페롤리디닐)에틸]아민
4-(5-트리플루오로메틸-페리딘-2-일)-페페라진-1-카르복시산 페트-2-이닐 에스테르	N-[2-(3,4-디클로로페닐)에틸]-N-메틸-N-(2-페롤리디노에틸)아민 디하이드로브로마이드
4-(디메틸아미노)-1-페닐클로로헥사놀	N-[4-[4-(디에틸아민)페페리딘-1-일]페닐]메타네술포나이드
4,7-에폭시-2-[2-(4-플루오르페닐)에틸]-2,3,3a,4,7,7a-헥사하이드로-1H-이소인돌	N1-(1-아다만틸)-N2-(2-메틸페닐)아세타미딘

4-[1-(3-[18F]플루오로프로필)페페리딘-4-일메톡시]벤조니트릴	N1-[2-(3,4-디클로로페닐)에틸]-N1,N2,N2-트리메틸-1,2-에타네디나민
4-[1-(4-클로로펜질)-4-(펜질페페리딘-4-일)-2-하이드록시-4-옥소부-2-에노익산	나프로닐 옥살레이트 염
4-[1-(4-플루오르페닐)-1-하이드록시메틸]-1-[3-(4-플루오로페녹시)프로필]페페리딘	나프티핀
4-[2-(디프로필아미노)에틸]-2-(2-페닐에톡시)아니솔 하이드로클로라이드	나프토페닐 diHCl
4-[2-(디프로필아미노)에틸]-5,8-디메틸카르바졸 하이드로클로라이드	날트리벤 메실레이트
4-[2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-페라졸-3-일옥시]에틸]모르폴린	NE-100
4-[2-[1-(시클로프로필메틸)페페리딘-4-일]아세틸]벤조니트릴 푸마레이트	네파조돈
4-[4-(N-펜질-N-메틸아미노)페페리딘-1-일]벤조니트릴	N-에틸-N-[2-(1-페페리디닐)에틸]-N-[2-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]아민
4-[N-[2-[N'-(4-플루오로펜질)-N'-메틸아미노]에틸]-N-메틸아미노]-1-(4-플루오르페닐)-1-부탄-2-하이드로클로라이드	니세르골린
4-펜질-1-[4-(4-플루오르페닐)-4-하이드록시부틸]페페리딘 하이드로클로라이드	니굴디핀 HCl, (+/-)-
4-브로모-N-[1-(9-에틸-9H-카르바졸-3-일메틸)-페롤리딘-3-일]-2-트리플루오로메톡시-벤제놀포나미드	나소네핀 HCl
4'-클로로-3-알파-(디페닐메톡시)트로판 HCl	NP-07
4-푸란-2-일메틸-페페라진-1-카르복시산 2-[4-[3-(2-트리플루오로메틸-페노티아진-10-일)-프로필]-페페라진-1-일]-에틸 에스테르	닐리드린 HCl
4-메톡시-1-[2-(4-페닐페페라진-1-일)에틸]-6H-디엔조[b,d]페란 하이드로클로라이드	옥토클로페친 말레이트, (±)-
4-메톡시-N-[1-(7-메톡시)-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸]-페롤리딘-3-일]-벤제놀포나미드	옥삼니핀
4-페닐-1-(3-페닐프로필)-4-(페롤리딘-1-일카르보닐)페페리딘	화학식 A관련 옥삼니퀸
5-(2-페롤리디노에틸)-4-(2,4,6-트리메톡시페닐)티아졸-2-아민 디하이드로클로라이드	화학식 B관련 옥삼니퀸
5-(N-에틸-N-이)소프로필)-아밀로라이드	옥사토피드
6-[1-하이드록시-2-[4-(2-페닐에틸)페페리딘-1-일]에틸]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-원	옥시코나졸 니트레이트
6-[2-(4-펜질페페리딘-1-일)에틸]-3-메틸벤조티아졸-2(3H)-원	파나메신 하이드로클로라이드
6-[2-[4-(2-페닐에틸)페페리딘-1-일]에틸]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-원	파낙사트리올
6-[3-(모르폴린-4-일)프로필]벤조티아졸-2(3H)-원	PAPP

[0069]

6-[6-(4-하이드록시페리딘-1-일)헥실옥시]-3-메틸-2-페닐-4H-1-벤조페란-4-원	파록세틴
7-(4-메톡시페닐)-4-[4-(4-페리딜)부틸]헥사하이드로-1,4-티아제핀	파실린
7-[3-[4-(4-플루오로벤조일)페페리딘-1-일]프로록시]-4H-1-벤조페란-4-원 하이드로클로라이드	p-클로로벤즈하이드릴페라진
9-[4-(([4'-(트리플루오로메틸)-1,1'-비페닐-2-일]카르복실)아미노)페페리딘-1-일]-N-(2,2'-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카복사마이드	웬부틀몰 철페이트
9-하이드록시-2,3,6,7,7a,8,12b,12c-옥타하이드로-1H,5H-나프토[1,2,3-i,j]퀴놀리진	펜타미딘 아이세티오네이트
아세토페나진 말레이트	페르골리드 메타네술포네이트
아크리놀	페로스페론
아즈마린	페나밀 메타네술포네이트
알라프로클레이트 HCl	페노사프라닌 HCl
알로에 이보디	페보세로드
알프레놀론 D-타르트레이트 염 하이드레이트	페모자이드
알프레놀론 HCl	페니키아놀 클로라이드
AMI-193	페도바인, (+/-)
아미노벤즈트로핀	페페라제티진
아미노다론 HCl	페페리돌레이트 HCl
아모디아퀸 HCl	페랜페론
아모롤핀 HCl	PPIHT HCl, (?-)
아모사핀	프레닐라민 랙테이트 염
AN2/AVex-73; AE-37; ANAVEX 2-73; N-(2,2-디페닐테트라하이드로푸란-3-일메틸)-N,N-디메틸아민	프리더블 메타네술포네이트 염
Anavex 1-41; AE-14; N-(5,5-디페닐테트라하이드로푸란-3-일메틸)-N,N-디메틸아민 하이드로클로라이드	프로시클리딘 HCl
Anavex 19-144; AE-37met; AN19/AVex-144	프로풀라빈 헤미술페이트 염
Anavex 7-1037	프로파페논 HCl
아니소트로파인 메틸브로마이드	프로파라카인 HCl
아피트롤린	프로파오마진
ARC 239 DiHCl	프로토킬룰
아우라민 O HCl	프로트립틸린 HCl
아자페론	페릴라민 말레이트
아자타딘 말레이트	페리메티아민
아젤클라린 HCl	페롤리딘-1,2-디카르복시산 1-[1-(4-암릴옥시-벤질)-페페리딘-2-일메틸] 에스테르 2-벤질 에스테르
바메탄 술페이트	페르비늄 파모레이트
BD 1008 DiHBr	페티아핀 푸마레이트
BD-1063	퀴나크린 HCl
베넥트라민 테트라HCl	퀴날린 래드
벤플루오렉스 HCl	퀴파진 디말리에이트
베나디핀 HCl	퀴파진, 6-니트로-, 말레이트
베놀사티안 HCl	랄로시펜
벤플로페린 포스페이트	리만타딘 HCl
벤조도테시늄 브로마이드	립카졸 하이드로클로라이드
벤즈페타민 HCl	리스페리돈
벤즈트로핀 메실레이트	리탄세린

[0070]

베페늄 하이드록시나프토에이트	리토드린 HCl
베프리딜 HCl	RS 23597-190 HCl
베르베린 클로라이드	RS 67333 HCl
베탕솔룰 HCl	RS 67506 HCl
비페멘레인	사프라닌 O HCl
BMY 7378 DiHCl	살메테롤
보핀돌롤 말로네이트	SB203186
BP 554 말레이트	SCH-23390 HCl, R(+)-
브롬-헥신 HCl	세르타코나졸 닉트레이트
브로모디펜하이드라민 HCl	세르틴롤
브롬페리돌	세르트랄린
브롬페니라민 말레이트	시부트라민 HCl
BTCP HCl	시라페신 하이드로클로라이드
부클리진 HCl	SKF-525A HCl
부플로메틸 HCl	SKF-96365 HCl
부프로피온 HCl	SNC 121
부스피론 HCl	스파페론 HCl
부티카인 철레이트	T-226296
부티클라불 HCl, (±)-	테가세로드 말레이트
부테나핀 HCl	테르비나핀 HCl
부토코나졸 닉트레이트	테르코나졸
BW 723C86 HCl	테르페딘
카르베타펜坦 시트레이트	화합물 A 관련 테르페나딘
카르비녹사민 말레이트	테트린롤 메실레이트
카르페프라민 DiHCl DiH2O	티에틸페라진 말레이트
카르베텔롤	티오피아미드 말레이트
세파페린 벤자린	티오프로페라진
CGS-12066A 말레이트	티오리다진
클로로프로카인 HCl	티오틱센
클로르페니라민 말레이트	티오틱센, (E)-
클로르페녹사민 HCl	톤조니움 브로마이드
클로르프로 칙센	화합물 A 관련 티오코나졸
시난세린 HCl	TMB-8 HCl
시나리진	톨테로딘 L-타트레이트
시리졸린 HCl	토레비펜 시트레이트
시스-(+/-)-N-메틸-N-[2-(3,4-디클로로페닐)에틸]-2-(1-페롤리니닐)시클로헥사민DiHBr	트라마졸린 HCl
시스(Z)-플루펜탁솔 DiHCl	트레스-U-50488 메타네술포네이트, (+)-
시스-2-(시클로프로필메틸)-7-(4-플루오로벤조일)페하이드로페리도[1,2-a]페라진	트리디액세틸 클로라이드
시스-2-[4-(트리플루오로메틸)벤질]-3a,4,7,7a-테트라하이드로이소인돌린	트리플루오페라진 HCl
시시프라이드 하이드레이트	트리플루페리돌 HCl
시탈로프립 HBr	트리헥시페니딜 HCl
클레마스틴 푸마레이트	트리메프라진 헤미-L-타트레이트
클레미졸 HCl	트리미프라민 말레이트
클렌뷰터롤 HCl	트리젤페나민 HCl
클리디늄 브로마이드	트리프톨리딘 HCl
클로베프로포 2HBr	트리프톨리딘 HCl Z 이소머
클로파지민	트로파닐 3,5-디메틸벤조에이트
클로필리움 토실레이트	트로핀 2-(4-클로로페녹시)부타노에이트, 말레이트
클로미펜 시트레이트	U-50488 HCl, (-)-

[0071]

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

[0072]

바람직하게 상기 표는 또한 감소된 할로페리돌을 포함한다. 감소된 할로페리돌은 인간에게서 생성되는 할로페리돌의 활성 대사물질이며, 이것은 시그마-1 리셉터에 대해 높은 친화성(낮은 나노몰 범위)을 보이고 실험동물 및 인간 세포 모두에서 시그마-1 리셉터의 비가역 차단을 생성한다.

[0073]

주어진 활성 화합물의 전구약물을 생성하는 잘 알려진 방법의 예는 당업자들에 의해 알려져 있다(예를 들어, in Krosgaard-Larsen et al., *Textbook of Drug design and Discovery*, Taylor & Francis(2002.04))

[0074]

바람직한 구체예에서, 본 발명의 문맥에서 시그마 리간드는 상기 묘사된 것처럼 일반적인 화학식(I)을 가지고 있다.

[0075]

바람직한 구체예에서, 화학식(I) 화합물의 R_1 은 H, -COR₈ 및 치환 또는 비치환된 알킬로부터 선택된다. 더욱 바람직하게 R_1 은 H, 메틸 및 아세틸로부터 선택된다. 더욱 바람직한 구체예에서, R_1 은 H이다.

- [0077] 또 다른 구체예에서, 화학식(I) 화합물의 R₂는 H 또는 알킬, 더욱 바람직하게는 메틸을 나타낸다.
- [0078] 또한 본 발명의 또 다른 구체예에서, 화학식 (I) 화합물의 R₃ 및 R₄는 페닐기의 메타 및 파라 자리에 위치되었으며, 바람직하게는 할로겐 및 치환 또는 비치환된 알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0079] 본 발명의 특정한 구체예에서, 페닐기와 함께 화학식(I) 화합물의 R₃ 및 R₄는 선택적으로 치환되어 융합된 고리 시스템(예를 들어, 치환 또는 비치환된 아릴기 또는 치환 또는 비치환된 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릴기가 융합될 수 있다), 더욱 바람직하게는 나프탈 고리 시스템이 형성된다.
- [0080] 또한 본 발명의 문맥 안에서, 구체예들 중 화학식(I)의 화합물에서, n은 2,3,4로부터 선택되는 것이 바람직하며, 더욱 바람직하게 n은 2로부터 선택된다.
- [0081] 마지막으로, 또 다른 구체예에서 화학식(I)의 화합물에서 R₅ 및 R₆은 각각 독립적으로 C₁₋₆ 알킬이거나 또는 그들이 부착된 질소원자와 함께 치환 또는 비치환된 헤�테로시클릴기, 특히 모노폴리닐, 피페리디닐 및 피롤리디닐기 중에서 선택된 기를 형성하는 것이 바람직하다. 더욱 바람직하게 R₅ 및 R₆은 모노폴린-4-일 기를 함께 형성한다.
- [0082] 본 발명의 바람직한 변형에서 화학식 (I)의 시그마리간드는 하기의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화합물로부터 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 카르복실레이트
 - [0092] [10] 1-(4-(2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시)에틸)피페라진-1-일)에탄올
 - [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}피페라딘
- [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)-원
- [0112] [30] 2-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}-1,2,3,4-테트라하이드로이노퀴놀린
- [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-테트라하이드로이노퀴놀린
- [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)에톨시]-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]데틸}모르폴린
- [0127] [45] 4-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린
- [0128] [46] 2-[1-(3,4-디클로로페닐)-4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일옥시]-N,N-디에틸에탄아민
- [0129] [47] 1-(3,4-디클로로페닐)-4,5-디메틸-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톨시]-1H-피라졸
- [0130] [48] 1-(3,4-디클로로페닐)-4,5-디메틸-3-[3-(피롤리딘-1-일)프로폭시]-1H-피라졸
- [0131] [49] 1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}피페리딘
- [0132] [50] 4-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}모르폴린
- [0133] [51] (2S, 6R)-4-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}-2,6-디메틸모르폴린
- [0134] [52] 1-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}피페리딘
- [0135] [53] 1-(3,4-디클로로페닐)-3-[4-(피롤리딘-1-일)부톡시]-1H-피라졸
- [0136] [55] 4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]-N,N-디에틸부탄-1-아민
- [0137] [56] N-벤질-4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]-N-메틸부탄-1-아민
- [0138] [57] 4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]-N-(2-메톡시에틸)-N-메틸부탄-1-아민
- [0139] [58] 4-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}티오모르폴린
- [0140] [59] 1-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-3-(2-모르폴리노에톡시)-1H-피라졸-4-일]에탄올
- [0141] [60] 1-{1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸-4-일}에탄올

- [0142] [61] 1-{1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-3-[2-(피페리딘-1-일)에톡시]-1H-파라졸-4-일}에탄올
- [0143] [62] 1-{1-(3,4-디클로로페닐)-3-[2-(디에틸아미노)에톡시]-5-메틸-1H-파라졸-4-일}에탄올
- [0144] [63] 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-파라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린
- [0145] [64] N,N-디에틸-2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-파라졸-3-일옥시]에타나민
- [0146] [65] 1-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-파라졸-3-일옥시]에틸}피페리딘
- [0147] [66] 5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-파라졸.

- [0148] 본 발명의 바람직한 변형에서 화학식(I)의 시그마 리간드는 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-파라졸-3-일옥시]에틸} 모르폴린이다. 이러한 특정한 화합물은 화합물 63으로써 본발명의 실시예 안에 지정되어 있다.
- [0149] 화학식(I)의 화합물 및 그들의 염 또는 용매 화합물은 이전 출원 WO 2006/021462에 명시된 것으로써 준비될 수 있다.
- [0150] 상기에 언급된 것처럼, 본 발명의 한가지 측면은 오피오이드 치료에 관련된 OIH의 예방 및/또는 치료를 위한 의약제조를 위하여 상기 정의된 것과 같은 시그마 리간드의 용도를 나타낸다.
- [0151] IASP에 따르면 "통각과민"은 "일반적인 통증인 자극에 대해 증가된 반응"으로 정의된다(IASP, Classification of chronic pain, 2nd, IASP Press(2002), 211).
- [0152] 상기에 언급된 것처럼, 오피오이드 유도성 통각과민 또는 오피오이드-유도성 비정상적 통증 민감도는 모르핀, 하이드로코돈, 레미펜타닐, 옥시코돈 또는 메티오닌과 같은 오피오이드의 사용과 관련된 현상이다. 오피오이드를 투여받은 개개인은 유독한 자극에 대한 민감도 증가, 심지어 이전의 비-유독성 자극(이질통증)에 대한 통증 반응이 증가하여 발달할 수 있다. 이러한 영향은 오피오이드의 오랜 사용 이후 뿐만 아니라 오피오이드를 단독으로 고용량 복용한 이후에도 일어날 수 있다는 것을 몇몇 연구들이 입증하였다. 비록 내성 및 오피오이드 유도성 통각과민은 복용량 증가에 대한 유사한 필요성을 야기하지만, 그럼에도 불구하고 그들은 두가지 구분되는 매커니즘에 의해 야기된다. 상기의 유사한 네트(net)는 임상 환경에서는 구별하기 어려운 두가지 현상을 만드는 결과를 가져온다. 만성적 오피오이드 치료에서, 용량 증가에 대한 특정 개개인의 필요는 내성(항통각 매커니즘의 탈감작), 오피오이드 유도성 통각과민(전통각 매커니즘의 감작) 또는 그 둘의 혼합 때문일 수 있다. 통각과민 발달의 확인은 통증을 완화시키기 위해 오피오이드를 받는 환자가 치료의 결과로써 역설적으로 더 많은 통증을 경험할 수 있기 때문에 매우 큰 임상적 중요성을 가진다. 오피오이드 복용량의 증가는 내성을 극복하기 위한 효과적 방법일 수 있는 반면에, 오피오이드 유도성 통각과민에 대한 보상은 신체적 의존을 증가시키는 동안 통증에 대한 민감도를 증가시킴으로써 환자의 질병을 악화시킬 수 있다. 만약 개개인이 만성적 통증 질병에 오피오이드를 투여받고 투여 증가에도 불구하고 효과적인 통증완화를 성취할 수 없었다면, 그들은 오피오이드 유도성 통각과민을 겪게 되는 것이다.
- [0153] 본 발명은 또한 오피오이드 치료와 관련된 오피오이드 유도성 통각과민의 예방 및/또는 치료를 위한 사용을 위해, 동시, 분리된 또는 순차적인 투여를 위한 상기 정의된 적어도 하나의 시그마 리간드, 및 적어도 하나의 오피오이드 또는 아편제 화합물의 혼합물에 대해 겨냥되었다. 본 발명의 범위 안에 있는 오피오이드 리셉터에 결합한 화합물은 모르핀, 코데인 및 테바인과 같은 천연 아편제; 하이드로모르פון, 하이드로코돈, 옥시모르פון, 데소모르핀, 디아세틸모르핀, 니코모르핀, 디프로파노일모르핀, 벤질모르핀 및 에틸모르핀과 같은 천연 오피오이드에서 유래된 반-합성 아편제; 펜타닐, 페티딘, 메타돈, 트라마돌 및 프로폭시펜과 같은 완전 합성 오피오이드; 및 엔도르핀, 엔케팔린, 다이놀핀 및 엔도모르핀 및 그들의 유사체와 같이 신체에서 자연적으로 생성되는 내생 오피오이드 펩티드를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 결합은 모르핀 또는 그것의 유사체를 포함한다.
- [0154] 본 발명의 조합은 동시적, 분리적 또는 순차적 투여를 위하여 적어도 약학적으로 허용가능한 담체, 첨가제, 보조제 또는 비히클과 함께 제형될 수 있다. 이것은 두 가지 활성 화합물의 조합이 다음과 같이 투여될 수 있다는

결과를 가진다 :

- [0155] a) 동일한 의약 제제의 일부분이 되는 조합으로써, 두 활성 화합물을 항상 동시에 투여됨.
- [0156] b) 두 구성단위의 조합으로써, 활성물질 중 하나의 각각은 동시적, 순차적 또는 분리 투여의 가능성을 야기시킨다. 특정한 구체예에서, 시그마 리간드는 오피오이드 또는 아편제(즉, 두 구성단위)으로부터 독립적으로 투여되지만 동시에 투여되는 것은 아니다. 또 다른 특정한 구체예에서, 시그마 리간드는 첫번째로 투여되며 그 후 오피오이드 또는 아편제가 분리적 또는 순차적으로 투여된다. 또한 또 다른 특정한 구체 예에서, 오피오이드 또는 아편제는 첫번째로 투여되며 그 후 시그마 리간드가 정의된 것처럼 분리적 또는 순차적으로 투여된다.
- [0157] 본 발명(즉, 적어도 하나의 시그마 리간드를 포함하는 조성물 또는 적어도 하나의 시그마 리간드 및 적어도 하나의 오피오이드 또는 아편제 화합물을 포함하는 조성물)에 따른 약학 조성물의 보조물질 또는 첨가제는 담체, 첨가물, 지지제, 윤활유, 충전제, 용액, 희석액, 착색제, 설탕, 산화방지제, 결합제, 접착제, 봉제제, 부착방지, 활주제 및/또는 접착제와 같은 맛 관리제 사이에서 선택될 수 있다. 좌약의 경우에, 이것은 비경구적 적용에 대한 밀접 또는 지방산 에스테르 또는 방부제, 유화제 및/또는 담체를 암시할 수 있다. 이를 보조 물질 및/또는 첨가제의 선택 및 사용된 량은 약학 조성물의 적용 형태에 달려있을 것이다.
- [0158] 본 발명에 따른 약학 조성물은 모든 형태의 투여로 조정될 수 있으며, 경구적 또는 비경구적으로, 예를 들어 폐, 코, 직장 및/또는 정맥으로 투여될 수 있다. 그러므로 본 발명에 따른 제제는 국소적 또는 전신적 적용, 특히 피부, 경피적, 피하, 근육 내, 관절 내, 복강 내, 정맥 내, 동맥 내, 방광 내, 골내(骨内), 해면체 내, 폐, 구강, 혀 밑, 안구, 유리체 내, 비강 내, 경피, 직장, 질, 입, 경막외, 척추 강내, 심실 내, 대뇌 내, 뇌실 내, 대조 내, 척수 내, 척추 주위, 두개 내로 펌프 장치 또는 다른 적용 루트와 함께 혹은 없이, 바늘 또는 카테터를 통해 전달하는 것이 조정된다.
- [0159] 경구 적용의 적절한 조제용 물질은 정제, 알약, 당의정, 젤라틴 캡슐, 껌, 캡슐, 알갱이, 점적약 또는 시럽이다.
- [0160] 비경구 적용의 적절한 조제용 물질은 용액, 부유액, 재구성 가능한 건조 조제물질, 에어로졸 또는 스프레이이다.
- [0161] 본 발명의 조성물은 경피적 적용을 위해 용해된 형태 또는 패치의 침전물로써 표현될 수 있다.
- [0162] 피부 적용은 연고, 젤, 크림, 로션, 부유물 또는 에멀젼을 포함한다.
- [0163] 직장(rectal) 적용의 적절한 형태는 좌약에 의하여 수행된다.
- [0164] 그밖에, 상기 조성물은 하루에 한번, 일주일에 한번 또는 한달에 한번 투여에 적절한 형태로 나타날 수 있다.
- [0165] 따라서, 본 발명의 또 다른 측면은 오피오이드 치료와 관련된 OIH로 고통받는 환자, 특히 인간의 치료를 제공하며, 이는 상기 정의처럼 치료적으로 효과적인 양의 시그마 리간드를 사용하여 앞서 언급한 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0166] 특정 구체예에서, 통각파민은 억제되고, 개선되고 및/또는 예방된다. 특정 구체 예에서, 시그마 리간드는 통각파민, 즉 오피오이드를 투여하는 것과 비슷한 활성 이전에 투여될 수 있다. 예를 들어, 제제는 30분, 1시간, 2시간, 5시간, 10시간, 15시간, 24시간 또는 더 많이, 예컨대 1일, 4~5일, 또는 심지어 1주, 2주, 3주 또는 통각파민, 즉 오피오이드 투여 이전과 비슷한 활성보다 훨씬 이전에 투여될 수 있다. 다른 구체 예에서, 시그마 리간드는 오피오이드 투여 동안 및/또는 이후에 투여될 수 있다. 몇 가지 예에서, 시그마 리간드는 오피오이드 투여 후에 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간, 24시간, 30시간, 36시간 또는 그 이상의 시간에 투여된다.
- [0167] 본 발명의 한가지 구체 예에서, 시그마 리간드는 치료상으로 효과적인 양으로 사용된다. 의사는 현재 가장 적합

하게 될 치료제의 투여량을 결정할 것이며, 투여 및 특별히 선택된 화합물의 형성에 따라 변화를 주고, 더 나아가 치료받는 환자, 환자의 나이, 치료되는 질병의 타입에 따라 변화를 줄 것이다.

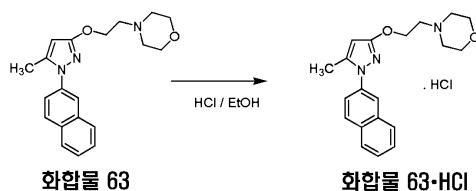
[0168] 의사들은 일반적으로 화합물의 최적 용량보다 훨씬 더 적은 투여량으로 초기에 치료하고, 앞서 언급한 상황 하에서 최적의 효과에 도달할 때까지 소폭 증가에 의해 투여량이 증가하기를 희망할 것이다. 조성물이 경구투여될 때, 비경구적으로 소량 주어진 것 만큼의 효과를 내기 위하여 다량의 활성제가 요구될 것이다. 화합물은 비슷한 치료제로써 동일한 방법들에 도움이 되며 투여 레벨은 다른 치료제를 일반적으로 이용하는 것과 같이 동일한 규모로 쓰인다.

[0169] 예를 들어, 환자에게 투여되어야만 하는 투여 체제는 환자의 몸무게, 적용 타입, 질병의 상태 및 심각성에 달려 있다. 본 발명에 따른 화합물 투여의 바람직한 투여 체제는 0.01에서 300mg/kg, 더욱 바람직하게는 0.01에서 100mg/kg, 그리고 가장 바람직하게는 0.01에서 50mg/kg의 범위 내에 이루어져 있다.

[0170] 다음 실시 예는 단지 본 발명의 어떤 구체예에 대한 실례이며, 어떠한 방법으로도 제한하는것이 고려될 수 없다.

실시예들

[0172] 실시 예 1. 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린(화합물 63) 및 그 하이드로 클로라이드 염의 합성



[0173]

[0174] 화합물 63은 상기 출원 WO2006/021462에 기재된 것으로 준비될 수 있다. 그것의 하이드로클로라이드는 다음 방법에 따라 얻어질 수 있다 :

[0175] 화합물 63(6.39g)은 HCl에 포화된 에탄올에 용해되며, 혼합물은 수 분동안 교반되고 건조를 위해 증발된다. 잔류물은 이소프로판올로부터 결정화된다. 첫번째 결정화로부터의 모액은 농축함으로써 두번째 결정화를 할 수 있도록 한다. 두 결정화에서 함께 얻어진 결정체는 하이드로클로라이드 염(m.p. = 197–199°C)에 해당하는 5.24g(63%)을 산출한다.

[0176] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ ppm: 10.85(bs, 1H), 7.95(m, 4H), 7.7(dd, J=2,2, 8,8 Hz, 1H), 7.55(m, 2H), 5.9(s, 1H), 4.55(m, 2H), 3.95(m, 2H), 3.75(m, 2H), 3.55–3.44(m, 4H), 3.2(m, 2H), 2.35(s, 3H).

[0177] HPLC 순도 : 99.8%

[0178] 실시 예 2: (발바닥 절개) 수술을 받은 순수한 쥐를 대상으로 오피오이드 투여에 의해 유도된 기계적 감작 조절 : 시그마 대항물질의 효과

발바닥 절개 수술

[0180] 절개 통증 모델은 Brennan 등(1996)에서 변형되어 만들어졌다. 쥐에게 마취 절개는 Ohmeda 기화기 및 마취 체임버(chamber)를 이용하여, 수의과용 3% 이소프로판으로 수행되었다. 마취는 이소프로판 증기가 동물의 코로 보내

지는 튜브에 의해 외과 수술동안 지속되었다. 일단 쥐가 마취되면, 그들은 엎드린 상태로 놓여지며 그들의 오른쪽 발은 알콜로 세척된다.

[0181] 그 다음, 뒤꿈치로부터 약 5mm를 출발점으로 하여 발가락을 향하여 약 10mm의 뒷발 피부절개가 메스에 의하여 시행된다. 근막이 위치해 있고, 곡선으로 근육을 절개한 것이 들어올려지고, 약 5mm의 세로방향 절개가 시행되며, 따라서 근육 발단(muscle origin) 및 근육삽입(muscle insertion)은 다치지 않고 남아있다. 그러므로, 표면(피부) 및 깊은(근육) 조직 및 신경 모두가 상처를 입는다. 발 피부는 브레이디드 실크(braided silk(3.0))를 이용하여 봉합 바늘로 봉합되며, 상처는 요오드화 포비돈으로 세척된다.

행동 테스트

[0183] 기계적인 이질통증은 von Frey 필라멘트를 이용하여 테스트되었다 : 동물은 필라멘트를 적용하기 위해 구멍이 난 금속망과 함께 높은 표면에서 메타크릴산염 실린더에 위치되었다. 실린더 안에서 약 30분간의 환경순응 기간 후에, 양쪽 발은 가장 낮은 강도의 필라멘트(0.4g)으로 시작하여 15g 필라멘트에 도달할 때까지 자극 받는다(상처입은 발 및 상처입지 않은 발, 후자가 대조군으로 쓰임). 통증에 대한 동물의 반응은 필라멘트에 의해 유발된 고통스런 자극에 대한 결과로써 발 회피(paw withdrawal)에 의해 드러난다. 발의 회피로 유도되는 압력(g당 힘) 역치가 기록된다.

실험적 프로토콜 1: 수술받은 쥐에 대한 병용투여 연구

[0185] 수술받은 쥐에 대한 오피오이드(모르핀, 레미펜타닐, 펜타닐 또는 수펜타닐) 및 시그마 대항물질(화합물 63 또는 BD-1063)의 효과는 다음과 같이 공동치료 패러다임에서 평가된다 : 오피오이드 약물은 세 번의 연속 투여로 복강 내 루트를 통해 투여된다 : 수술 당시, 수술 후 15분 및 30분 후. 시그마 대항물질은 수술 전 30분(패러다임 1) 또는 수술 후 30분(패러다임 2)에 단 한번씩 투여된다. 도 1은 실험적 프로토콜 n° 1에 따른 두 패러다임에 대한 시간경과를 나타내는 도식적인 표현이다.

[0186] 레미펜타닐 1회 투여량은 각 시간당 0.066 mg/kg(총 0.2 mg/kg)이다. 모르핀의 투여량은 각 시간당 3.3 mg/kg(총 10 mg/kg)이다. 펜타닐의 1회 투여량은 각 시간당 16 mg/kg(총 0.48 mg/kg)이다. 수펜타닐의 1회 투여량은 각 시간당 0.05 mg/kg(총 0.15 mg/kg)다. 시그마 대항물질(BD-1063 및 화합물 63)의 단독 투여를 위해 사용된 투여량은 20, 40 및 80 mg/kg이다.

[0187] 이질통증에 대한 평가는 수술 후 4, 24, 48, 72 및 96 시간 안에 끝난다. 추가적인 평가는 화합물 63 및 오피오이드의 병용 투여가 가능될 때, 수술 후 5, 6, 7 및 8 일에 수행된다. 그 결과는 도 2~5 및 10~11에 나타난다.

[0188] 예상대로, 발바닥 절개 수술은 3~4일만에 그들의 정상 역치를 회복한 대조군 쥐(비히클 그룹)에게 von Frey 필라멘트 적용(2일 동안의 촉각 이질통증; 도 2~5)으로 측정됨으로써, 기계적 감각 역치(mechanical sensitization threshold)의 상당한 감소를 만들었다. 오피오이드 투여(도 2 및 3의 레미펜타닐; 도 4 및 5의 모르핀; 도 10의 펜타닐; 도 11의 수펜타닐)는 수술 후 4시간의 진통제 효과를 초반에 유발한다. 하지만, 진통제 효과는 24시간 후에 사라지며, 발 회피의 연속된 매일 측정은 3일에서 6~7일간 증거가 될 수 있는 비히클 치료(vehicle treatment)에 관한 촉각 이질통증(OIH)의 강화를 보여준다.

[0189] 당일 수술 전후 기간 동안 20 mg/kg의 화합물 n° 63 투여는 수술 전후에 레미펜타닐(도 2 및 3), 모르핀(도 4), 펜타닐(도 10) 및 수펜타닐(도 11) 투여에 의한 이질통증의 강화를 크게 감소시킨다. 게다가, 화합물 n° 63 40

및 80 mg/kg은 또한 수술로 유발된 기계적 감작 역치의 감소를 투여 의존적으로 억제한다.

[0190] 당일 수술 전후 기간 동안 BD-1063 80mg/kg 투여는 수술 전후 모르핀(도 5) 투여에 의한 이질통증의 강화를 크게 감소시킨다.

[0191] 완전히, 다음과 같은 실험적 접근으로 얻어진 데이터(시그마 리간드 및 오피오이드의 수술 전후 병용투여)는 시그마 리간드가 OIH의 발전을 막을 수 있다는 것을 나타낸다.

실험적 프로토콜 2 : 넬럭손에 의해 촉발된 OIH

[0193] 상기 연구에서(실험적 프로토콜 1), 모르핀, 펜타닐, 수펜타닐 또는 레미펜타닐의 수술 전후 투여는 수술 후 통증(통각과민)의 정도 및 지속을 강화한다는 것을 보여왔다. 그에 반해서, 화합물 n° 63의 병용투여는 OIH의 발전을 투여 의존적으로 억제한다. OIH 효과에 대한 더 많은 연구를 위하여, 넬럭손-촉발 오피오이드 절제는 유해한 자극(통각과민)에 대한 반사작용 강화와 관련되어 있기 때문에, 오피오이드-치료된 쥐의 기계적 역치는 넬럭손을 투여함으로써 평가된다.

[0194] 따라서 쥐가 오피오이드 또는 병용투여 치료(21일 후) 후 약물 투여 전 통각역치값을 회복했을 때, 쥐 안에서 통각과민을 촉발하기 위한 넬럭손의 능력은 von Frey 필라멘트를 사용한 회피반응을 측정함으로써 테스트된다. 도 12는 프로토콜 n° 2에 대한 시간 경과를 보여주는 도식적인 표현이다.

[0195] 모르핀, 레미펜타닐, 펜타닐 및 수펜타닐의 오래 지속되는 효과 및 오피오이드의 약학적 효과를 기반으로 한 화합물 n° 63 병용투여의 효과는 이 프로토콜에서 연구되었다. 특히, 치료 계획은 다음과 같다 : 모르핀(3.3 mg/kg), 레미펜타닐(0.2 mg/kg), 펜타닐(0.16 mg/kg), 수펜타닐(0.05 mg/kg) 또는 비히클은 절개 수술 당시에 시작하여 매 15분마다 3번 주입된다. 화합물 n° 63의 단독 주입은 오피오이드를 지속 투여하면서 병용투여된다. 21일째 되는 날 실험이 끝나면, 넬럭손 주입(2 mg/kg)을 받았던 모든 쥐들 및 통각 역치는 1, 24 및 48시간 후에 측정된다(도 13~16).

[0196] 상기 실험적 프로토콜 1에서 나타난 것처럼, 통각 역치는 오피오이드 투여 후 기본 10일이 되면 되돌아온다. 21일째(동물이 그들의 약물투여 전 통각 역치값을 완전히 회복한 후 11일)에 넬럭손의 주입은 기본값 하의 통각 역치의 상당한 감소를 유발한다. 다른 한편으로, 비히클 염류 처리 쥐에게서 넬럭손의 큰 효과는 관찰되지 않았다. 그러므로, 화합물 n° 63 80 mg/kg(20 및 40 mg/kg은 넬럭손-촉발 통각과민을 약화시킨다)과 함께 병용투여된 오피오이드-치료 쥐가 21일째에 주입됐을 때, 넬럭손은 통각과민을 촉발시킬 수 없다(도 13~16).

실험적 프로토콜 3: 순수한 쥐에 대한 병용투여 연구

[0198] 순수한 쥐에 대한 오피오이드(모르핀 또는 레미펜타닐) 및 시그마 대항물질(화합물 63 또는 BD-1063)의 효과는 동시 복강내 투여에 의한 공동 치료 패러다임에 의해 평가된다(도 6).

[0199] 순수한 쥐에게 레미펜타닐 0.3 mg/kg 또는 모르핀 10 mg/kg이 투여된다. BD-1063 또는 화합물 n° 63에 대한 투여량은 20, 40 및 80 mg/kg이다.

[0200] 기계적 이질통증에 대한 평가는 수술 후 4, 24, 48 및 72시간 안에 끝난다. 그 결과는 도 7~9에 나타난다.

[0201] 24시간 후에, 순수한 쥐에 대한 오피오이드 투여는 von Frey 필라멘트 적용(2일 동안의 촉각 이질통증; 도 7-9)으로 측정됨으로써 기계적 역치(OIH)의 상당한 감소를 만든다. 3일 후 쥐는 일반 역치로 회복된다.

[0202] 화합물 n° 63 병용투여는 레미펜타닐 투여로 유발된 이질통증의 강화를 투여 의존적으로 감소시킨다(도 7).

[0203] BD-1063 병용투여는 또한 레미펜타닐(도 8) 및 모르핀(도 9) 투여로 유발된 이질통증의 강화를 감소시킨다.

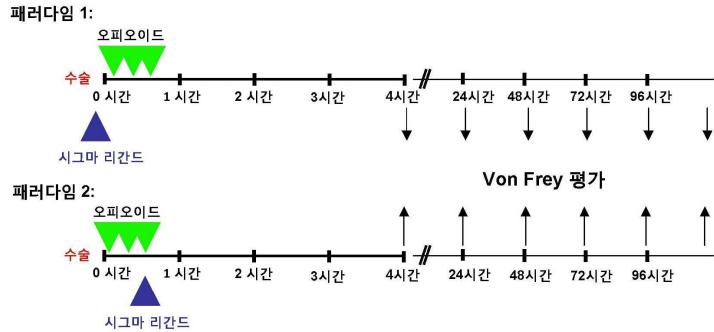
[0204]

완전히, 다음과 같은 실험적 접근으로 얻어진 데이터(순수한 쥐에 대한 시그마 리간드 및 오피오이드의 병용투여)는 오피오이드는 OIH를 유발하며, 이는 오피오이드 투여 후 1-2일 후에 증거가 될 수 있으며, 시그마 리간드의 병용투여는 OIH의 발전을 막는다.

도면

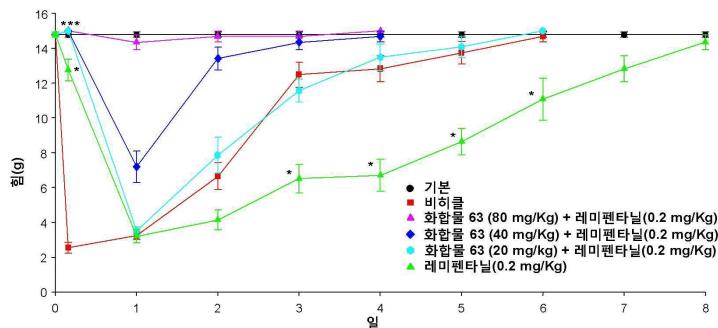
도면1

실험적 프로토콜 N°1 (수술 전후 투여)



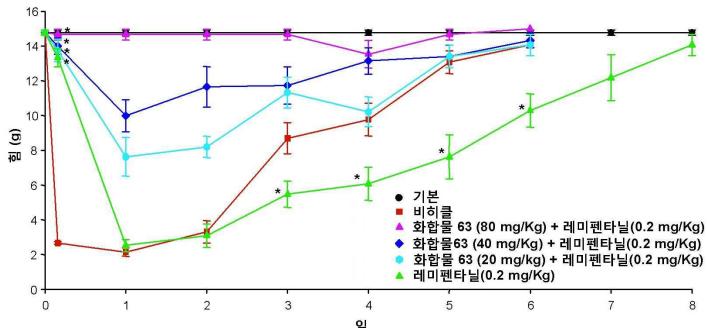
도면2

패러다임 1:

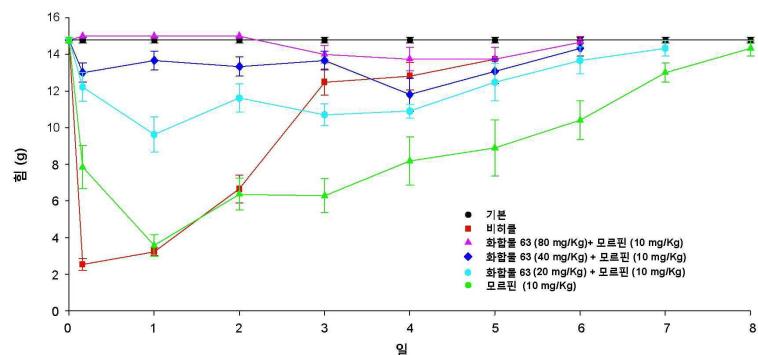


도면3

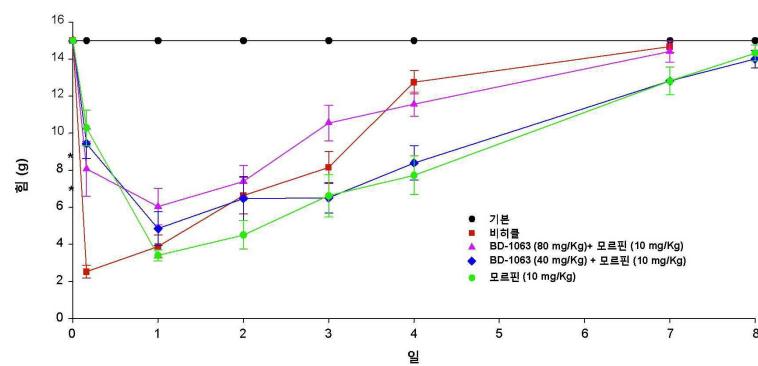
패러다임 2:



도면4

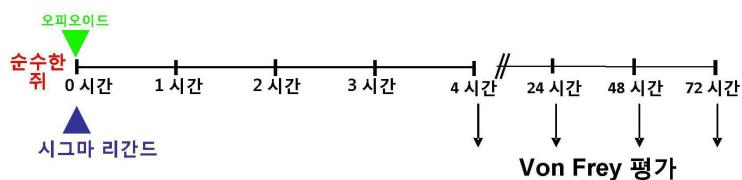


도면5

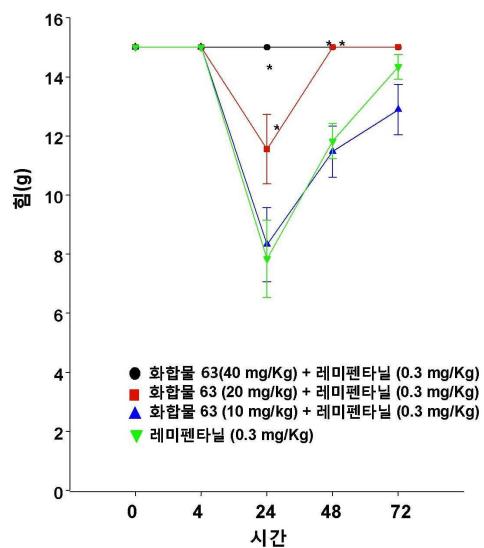


도면6

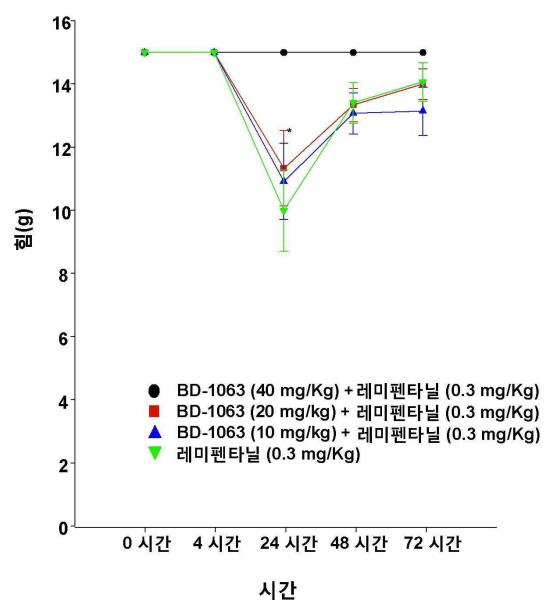
실험적 프로토콜 N°3 (순수한 쥐에게 병용투여)



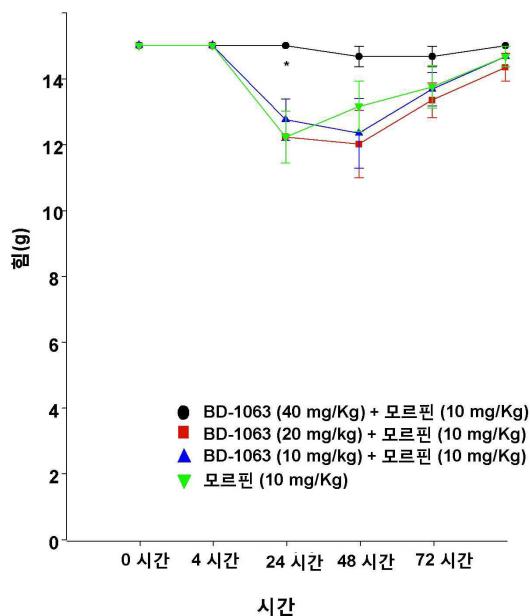
도면7



도면8

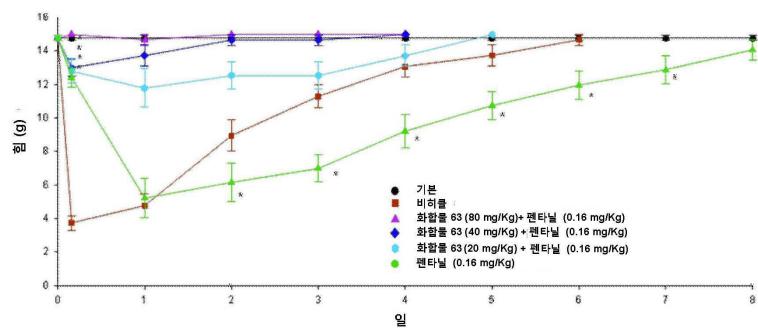


도면9



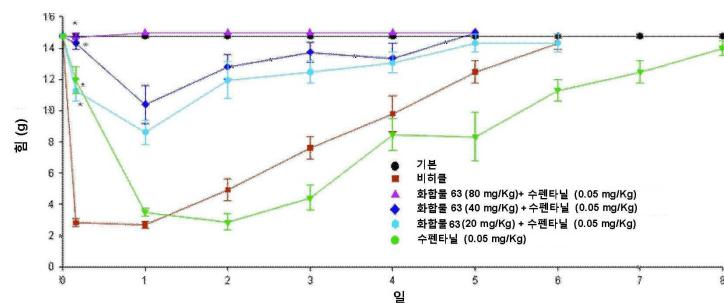
도면10

패러다임 2:



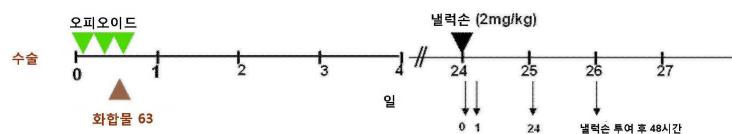
도면11

패러다임 2:

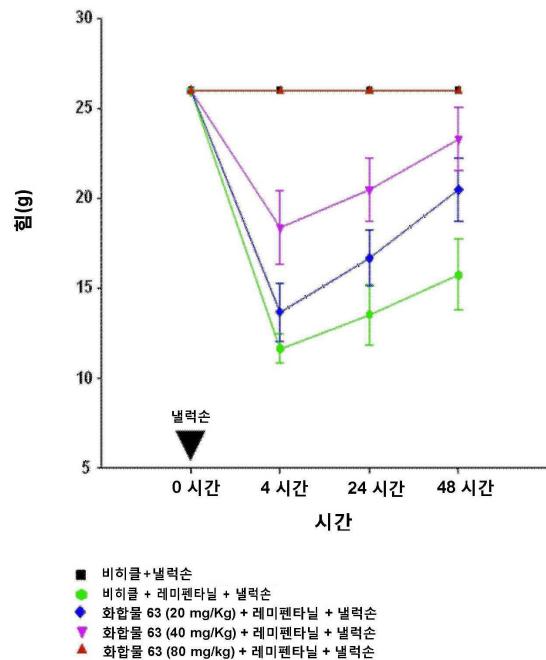


도면12

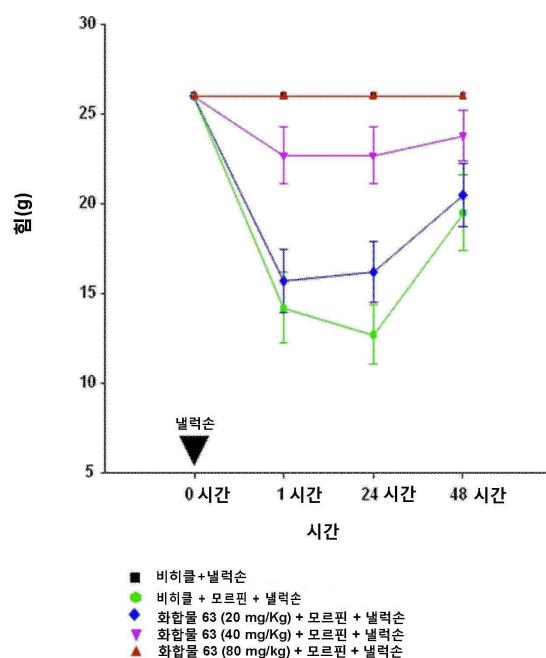
실험적 프로토콜 N°2 (넬릭손에 의해 촉진된 OH)



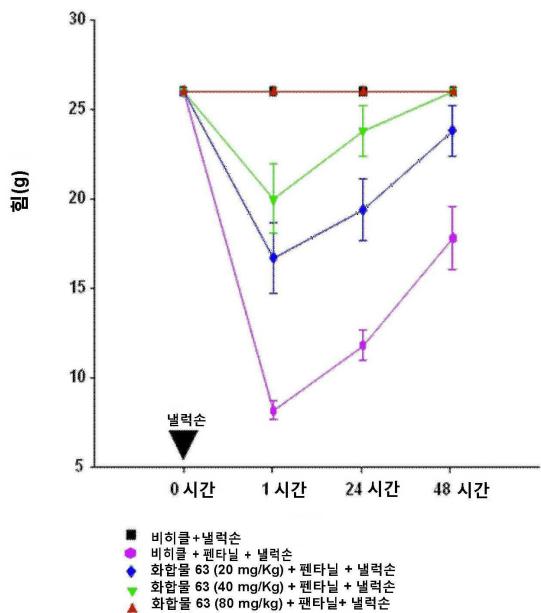
도면13



도면14



도면15



도면16

