



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012137506/04, 04.02.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.02.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
04.02.2010 EP 10382023.9

(43) Дата публикации заявки: 10.03.2014 Бюл. № 7

(45) Опубликовано: 20.09.2015 Бюл. № 26

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: EP2116539 A1, 11.11.2009. WO2006021462 A1, 02.03.2006. RU2322977 C1, 27.04.2008. CHIN-CHENG CHIEN ET AL., Sigma antagonists potentiate opioid analgesia in rats, Neuroscience letters, vol.190(2), 1995, p.137-139

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 04.09.2012

(86) Заявка РСТ:
EP 2011/051644 (04.02.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/095585 (11.08.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ВЕЛА ЭРНАНДЕС Хосе Мигель (ES),
САМАНИЛЬО-КАСТАНЕДО Даниэль
(ES)

(73) Патентообладатель(и):

ЛАБОРАТОРЬОС ДЕЛЬ ДР. ЭСТЕВЕ, С.А.
(ES)

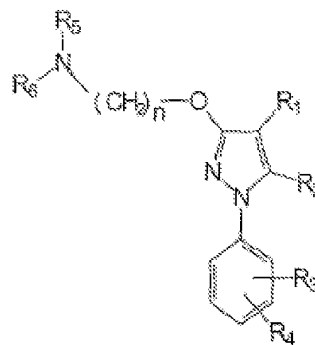
(54) СИГМА-ЛИГАНДЫ ДЛЯ ПОТЕНЦИРОВАНИЯ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА
ОПИОИДОВ И ОПИАТОВ ПРИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ БОЛИ И ДЛЯ ОСЛАБЛЕНИЯ
ЗАВИСИМОСТИ ОТ НИХ

(57) Реферат:

Изобретение относится к применению комбинации для одновременного, отдельного или последовательного введения, включающей, по меньшей мере, один сигма-лиганд формулы (I) и, по меньшей мере, один опиоид или опий, выбранный из морфина, трамадола, суфентанила, ремифентанила, фентанила, тапентадола, оксикодона и бупренорфина, для получения лекарственного средства, предназначенного для

предупреждения и/или лечения боли, развивающейся как следствие хирургического вмешательства. В формуле (I) R₁ выбирают из водорода, незамещенного C₁-C₈алкила и -COR₈; R₂ выбирают из водорода, незамещенного C₁-C₈алкила и незамещенного фенила; R₃ и R₄ независимо выбирают из водорода, незамещенного C₁-C₈алкила, незамещенного

фенила, незамещенного C₆-C₁₈арилC₁-C₈алкила, -OR₈ и галогена; или вместе они образуют конденсированную нафтильную кольцевую систему; n выбирают из 2, 3 или 4; R₈ означает незамещенный C₁-C₈алкил; значения радикалов R₅ и R₆ приведены в формуле изобретения. Изобретение также относится к применению сигма-лиганда формулы (I) для получения лекарственного средства, предназначенного для потенцирования анальгетического эффекта опиоида или опиата. 2 н. и 8 з.п. ф-лы, 12 ил., 2 пр.



(I)

RU 2 5 6 3 4 6 0 C 2

RU 2 5 6 3 4 6 0 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 563 460** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

A61K 31/4155 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2012137506/04, 04.02.2011**

(24) Effective date for property rights:
04.02.2011

Priority:

(30) Convention priority:
04.02.2010 EP 10382023.9

(43) Application published: **10.03.2014** Bull. № 7

(45) Date of publication: **20.09.2015** Bull. № 26

(85) Commencement of national phase: **04.09.2012**

(86) PCT application:
EP 2011/051644 (04.02.2011)

(87) PCT publication:
WO 2011/095585 (11.08.2011)

Mail address:
**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**VELA EHRNANDES Khose Migel' (ES),
SAMANIL'O-KASTANEDO Daniehl' (ES)**

(73) Proprietor(s):

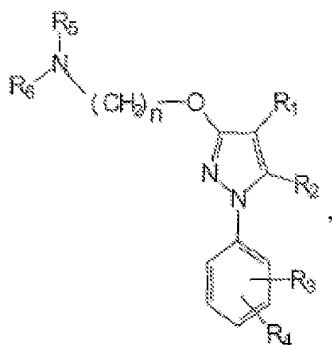
**LABORATOR'OS DEL' DR. EHSSTEVE, S.A.
(ES)**

(54) **SIGMA LIGANDS FOR POTENTIATING ANALGESIC EFFECT OF OPIOIDS AND OPIATES IN POSTOPERATIVE PAIN AND ATTENUATING DEPENDENCY THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to simultaneous, separate or sequential administration of a combination, comprising at least one sigma ligand of formula



(I)

at least one opioid or opiate compound selected from the group consisting of morphine, tramadol, sufentanil, remifentanil, fentanyl, tapentadol, oxycodone,

buprenorphine for use in the prevention and/or treatment of pain developed as a consequence of surgery. In formula (I) R_1 is selected from the group formed by hydrogen, unsubstituted C_1 - C_8 alkyl and $-COR_8$; R_2 is selected from the group formed by hydrogen, unsubstituted C_1 - C_8 alkyl and unsubstituted phenyl; R_3 and R_4 are independently selected from the group formed by hydrogen, unsubstituted C_1 - C_8 alkyl, unsubstituted phenyl, unsubstituted C_6 - C_{18} aryl C_1 - C_8 alkyl, $-OR_8$ and halogen; or together they form an optionally substituted fused ring system; n is selected from 2, 3 or 4; R_8 is an unsubstituted C_1 - C_8 alkyl; R_5 and R_6 are given in the claims.

EFFECT: invention also refers to the sigma ligand of formula (I) for use in potentiating the analgesic effects of an opioid or opiate.

10 cl, 12 dwg, 2 ex

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к применению лигандов сигма-рецепторов для потенцирования анальгетического эффекта опиоидов и опиатов и для снижения зависимости от них и к комбинации сигма-лиганда и опиоидов или опиатов для применения в лечении боли. В частности, настоящее изобретение относится к потенцированию опиоидной и опиатной анальгезии в отношении лечения и/или предотвращения послеоперационной боли.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Лечение болевых состояний имеет важное значение в медицине. В настоящий момент во всем мире существует потребность в дополнительной терапии боли. Настоятельное требование специфического лечения болевых состояний документально подтверждено в большом ряде научных работ, которые появились в последнее время в области применения анальгетических средств.

БОЛЬ определяют в Международной ассоциации по изучению боли (IASP) как «неприятное ощущение и эмоциональное переживание, ассоциированное с имеющимся или потенциальным повреждением тканей, или же описываемое больным в терминах такого повреждения» (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 210). Хотя она является сложным процессом, на который влияют как физиологические, так и психологические факторы, и всегда является субъективной, ее причины или синдромы могут быть классифицированы. Некоторые из большинства релевантных подтипов боли представляют собой невропатическую боль, аллодинию, гипералгезию и периферическую невропатию.

Свыше двадцати миллионов пациентов делают хирургические операции каждый год. Постхирургическая боль (взаимозаменяемо называемая, пост-инцизионная боль), или боль, которая возникает после хирургического вмешательства или травматического повреждения, является серьезной и часто неустранимой медицинской проблемой. Боль обычно локализована вблизи от места хирургического вмешательства.

Постхирургическая боль может иметь два клинически важных аспекта, а именно, боль в состоянии покоя, или боль, которая возникает в том случае, когда пациент не движется, и механическую боль, которая обостряется движением (при кашле/шмыгании носом, при вставании с постели, физиотерапии, и тому подобном). Главной проблемой в управлении постхирургической болью при обширном оперативном вмешательстве является то, что лекарственные средства, используемые в текущий момент, имеют ряд значительных побочных эффектов, которые отсрочивают восстановление, удлиняют госпитализацию и подвергают некоторые группы чувствительных пациентов риску серьезных осложнений.

Три основные класса фармацевтических лекарственных средств, используемых для лечения постхирургической боли, представляют собой опиоидные анальгетические средства, анестезирующие средства местного действия и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID). Два из этих классов лекарственных средств, опиоидные анальгетические средства и NSAID, обычно вводят системно, тогда как анестетические средства местного действия (например, блокаторы каналов) вводят несистемно во время хирургического вмешательства.

Системное введение лекарственных средств для обезболивания после хирургического вмешательства является часто неадекватным. Например, системное введение опиоидов после хирургического вмешательства может вызывать тошноту, подавление функции кишечника, задержку мочеиспускания, подавление функции легких, сердечно-сосудистые эффекты и седативный эффект.

Термин «постхирургическая боль» взаимозаменяем с терминами «пост-инцизионная боль» или «посттравматическая боль» и относится к боли, возникающей или появляющейся в результате внешней травмы, такой как порез, прокол/укус, рассечение, разрыв или рана в ткани индивидуума (включая травмы, которые возникают в результате любого хирургического вмешательства, вне зависимости от того, является ли оно инвазивным или неинвазивным), то есть, к боли, развивающейся как последствие хирургического вмешательства. Как используют в этом документе, «постхирургическая боль» не включает в себя боль, которая имеет место без внешней физической травмы. В некоторых вариантах осуществления постхирургическая боль является внутренней или внешней болью, и рана, порез, травма, разрыв или рассечение могут происходить случайно (как в случае травматической раны) или преднамеренно (как в случае хирургического рассечения). Как используют в этом документе, «боль» включает ноцицепцию и ощущение боли, и боль может быть оценена объективно и субъективно, с использованием системы измерения боли по баллам и других способов, например, по протоколам, общеизвестным в данной области. Постхирургическая боль, как используют в этом документе, включает в себя аллодинию (то есть, появление боли в ответ на стимул (раздражение), который в обычных условиях не вызывает боль) и гепералгию (то есть, повышенную реакцию на стимул, который в обычных условиях вызывает боль), которые, в свою очередь, могут быть термическими или механическими (тактильными) по природе. Следовательно, боль характеризуется термической чувствительностью, механической чувствительностью и/или болью в состоянии покоя (например, постоянной болью в отсутствии внешних стимулов). Кроме того, боль может быть первичной (например, возникающей непосредственно в результате явления, вызывающего боль) или вторичной болью (например, болью, связанной, но не появляющейся непосредственно, в результате явления, вызывающего боль).

Различные экспериментальные модели на животных и изучения послеоперационной инцизионной боли как таковой изложены в материалах существующего уровня техники (T.J. Brennan et al. Pain 1996, 64, 493-501; P.K. Zahn et al. Regional Anaesthesia and Pain Medicine 2002, Vol. 27, No. 5 (September-October), 514-516).

Опиоиды и опиаты являются сильнодействующими анальгетическими средствами, широко используемыми в клинической практике. Опиоидные и опиатные лекарственные средства классифицируют обычно по их связывающей селективности в отношении клеточных рецепторов и рецепторов дифференцированной ткани, с которыми специфические молекулы лекарственных средств связываются в качестве лиганда. Эти рецепторы включают мю- (μ), дельта- (δ), каппа- (κ) и ноцицептивные рецепторы.

Общеизвестные наркотические опиаты, такие как морфин и его аналоги, являются селективными в отношении опиоидных мю-рецепторов. Мю-рецепторы опосредуют анальгезию, дыхательную недостаточность и подавление желудочно-кишечного транзита. Каппа-рецепторы опосредуют анальгезию и седативный эффект. Однако, несмотря на их хорошую активность в качестве анальгетических средств, опиоиды и опиаты имеют недостаток, заключающийся в вызывании зависимости.

Сигма-рецепторы не относятся к рецепторам опиоидного типа и вызывают большой интерес в фармакологии благодаря их роли в процессах, связанных с анальгезией. Центры связывания сигма-рецепторов имеют предпочтительное сродство к правовращающим изомерам некоторых опиатных бензоморфанов, таких как (+)SKF 10047, (+)циклазоцин и (+)пентазоцин, и также к некоторым нарколептическим средствам, таким как галоперидол. Сигма-рецептор имеет, по меньшей мере, два подтипа, которые могут быть распознаны посредством стереоселективных изомеров этих фармакоактивных

лекарственных средств. SKF 10047 имеет наномолярное сродство к центру сигма-1 (σ -1), и имеет микромолярное сродство к центру сигма-2 (σ -2). Галоперидол имеет сходные величины сродства в отношении обоих подтипов.

Сделано сообщение о том, что некоторые сигма-лиганды в комбинации с опиоидами или опиатами могут модулировать их анальгетический эффект. Известно, например, что галоперидол потенцирует активность различных опиоидов и опиатов, таких как морфин, DADL или бремазоцин [Chichenkov, O.N. et al.: Effect of haloperidol on the analgesic activity of intracisternally and intrathecally injected opiate agonists, *Farmakologiya i Toksikologiya* (Moscow) (1985), 48(4), 58-61]. Chien C. et al. также упоминали синергетический эффект комбинации галоперидола и морфина [Selective antagonism of opioid analgesia by a sigma system, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1994), 271, 1583-1590; и Sigma antagonists potentiate opioid analgesia in rats, *Neurosci. Lett.* (1995), 190, 137-139], и Marazzo A. et al. подали идею о способности сигма-лиганда (+)-MR200 модулировать аналгезию, опосредованную к-опиоидным рецептором. Mei J. et al. подтвердили важность рецепторов сигма-1 в качестве модулирующей системы в отношении анальгетической активности опиоидных лекарственных средств [Sigma 1 receptor modulation of opioid analgesia in the mouse, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2002), 300(3), 1070-1074]. Тем не менее, во всех этих случаях наличие проблемы зависимости, вызываемой опиоидами и опиатами, сохраняется.

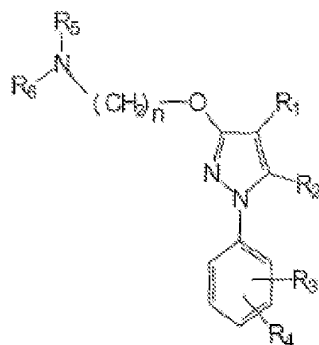
Одним из фармакологических подходов решения проблемы опиоидной и опиатной зависимости было совместное введение опиоидов или опиатов и сигма-лигандов. Например, было показано, что агонист рецептора сигма-1 SA4503 имеет модулирующий эффект в отношении привыкания к чрезмерному употреблению морфина [Nomura, M. et al.: Studies on drug dependence (Rept. 322): Attenuation of morphine- and psychostimulants-induced place preference by sigma1 receptor agonist SA4503, 72nd Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society (Sapporo, Japan-March 1999)]. Также, агонист сигма-1 DHEA показал некоторую способность снижать развитие морфиновой зависимости [Noda, Y. Et al.: A neuroactive steroid, dehydroepiandrosterone sulfate, attenuates the development of morphine dependence: an association with sigma1 receptors, 31st Annual Meeting of the Society of Neuroscience (San Diego-Nov 2001)]. Европейский патент EP1130018 дает идеи применения сигма-лигандов в лечении привыкания к чрезмерному употреблению морфина, кокаина и метамфетамина. Однако, ни один из этих подходов не показывает усиления анальгетического эффекта морфина.

Таким образом, существует потребность в обеспечении новых методов лечения постхирургической боли, которые снизят побочные эффекты, продемонстрированные известными лекарственными средствами.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Авторы настоящего изобретения обнаружили и продемонстрировали то, что введение некоторых специфических лигандов сигма-рецептора в комбинации с опиоидом или опиатом может неожиданно синергитически потенцировать анальгетические эффекты последних, наряду со снижением сопутствующей зависимости от них.

Таким образом, один аспект настоящего изобретения относится к комбинации для одновременного, раздельного или последовательного введения, содержащей, по меньшей мере, один сигма-лиганд формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, изомер, пролекарство или сольват, и, по меньшей мере, один опиоид или опиат, для применения в предупреждении и/или лечении боли, развивающейся как последствие хирургического вмешательства



(II)

где

R_1 выбирают из группы, образованной водородом, замещенным или незамещенным алкилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом, замещенным или незамещенным алкенилом, замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным арилалкилом, замещенным или незамещенным, ароматическим или неароматическим гетероциклилом, замещенным или незамещенным гетероциклилалкилом, $-COR_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-CH=NR_8$, $-CN$, $-OR_8$, $-OC(O)R_8$, $-S(O)_t-R_8$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NO_2$, $-N=CR_8R_9$ или галогеном;

R_2 выбирают из группы, образованной водородом, замещенным или незамещенным алкилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом, замещенным или незамещенным алкенилом, замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным арилалкилом, замещенным или незамещенным, ароматическим или неароматическим гетероциклилом, замещенным или незамещенным гетероциклилалкилом, $-COR_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-CH=NR_8$, $-CN$, $-OR_8$, $-OC(O)R_8$, $-S(O)_t-R_8$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NO_2$, $-N=CR_8R_9$ или галогеном;

R_3 и R_4 независимо выбирают из группы, образованной водородом, замещенным или незамещенным алкилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом, замещенным или незамещенным алкенилом, замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным арилалкилом, замещенным или незамещенным, ароматическим или неароматическим гетероциклилом, замещенным или незамещенным гетероциклилалкилом, $-COR_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-CH=NR_8$, $-CN$, $-OR_8$, $-OC(O)R_8$, $-S(O)_t-R_8$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NO_2$, $-N=CR_8R_9$ или галогеном; или вместе они образуют необязательно замещенную конденсированную кольцевую систему;

R_5 и R_6 независимо выбирают из группы, образованной водородом, замещенным или незамещенным алкилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом, замещенным или незамещенным алкенилом, замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным арилалкилом, замещенным или незамещенным, ароматическим или неароматическим гетероциклилом, замещенным или незамещенным гетероциклилалкилом, $-COR_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-CH=NR_8$, $-CN$, $-OR_8$, $-OC(O)R_8$, $-S(O)_t-R_8$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NO_2$, $-N=CR_8R_9$ или галогеном;

или вместе образуют, с атомом азота, к которому они присоединены, замещенную или незамещенную, ароматическую или неароматическую гетероциклильную группу;

n выбирают из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8;

t имеет значение 1, 2 или 3;

каждый R_8 и R_9 независимо выбирают из водорода, замещенного или незамещенного

алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного, ароматического или неароматического гетероцикла, замещенной или незамещенной алкоксигруппы, замещенной или незамещенной арилоксигруппы или галогена.

5 Дополнительный аспект изобретения относится к сигма-лиганду формулы (I), который определен ранее, или к его фармацевтически приемлемой соли, изомеру, пролекарству или сольвату, для применения в потенцировании анальгетических эффектов опиоида или опиата и/или в ослаблении зависимости от них в том случае, когда упомянутый опиоид или опиат используют для предупреждения и/или лечения боли, развивающейся

10 как последствие хирургического вмешательства.

Дополнительный аспект изобретения относится к сигма-лиганду формулы (I), который определен выше, или к его фармацевтически приемлемой соли, изомеру, пролекарству или сольвату, для применения в потенцировании анальгетических эффектов опиоида или опиата в том случае, когда упомянутый опиоид или опиат используют для

15 предупреждения и/или лечения боли, развивающейся как последствие хирургического вмешательства.

Дополнительный аспект изобретения относится к сигма-лиганду формулы (I), который определен ранее, или к его фармацевтически приемлемой соли, изомеру, пролекарству или сольвату, для применения в ослаблении зависимости от опиоида или опиата в том

20 случае, когда упомянутый опиоид или опиат используют для предупреждения и/или лечения боли, развивающейся как последствие хирургического вмешательства.

Другой аспект этого изобретения относится к применению комбинации, для одновременного, раздельного или последовательного введения, содержащей, по меньшей мере, один сигма-лиганд формулы (I), который определен выше, или его

25 фармацевтически приемлемую соль, изомер, пролекарство или сольват, и, по меньшей мере, один опиоид или опиат, для изготовления лекарственного средства для предупреждения и/или лечения боли, развивающейся как последствие хирургического вмешательства.

Другой аспект этого изобретения относится к применению сигма-лиганда формулы (I), который определен выше, или его фармацевтически приемлемой соли, изомера, пролекарства или сольвата, для изготовления лекарственного средства для

30 потенцирования анальгетических эффектов опиоида или опиата и/или для ослабления зависимости от них в связи с предупреждением и/или лечением боли, развивающейся как последствие хирургического вмешательства.

Другой аспект изобретения представляет собой способ лечения пациента, испытывающего боль, развившуюся как последствие хирургического вмешательства, или который вероятно будет испытывать боль в результате хирургического лечения, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении и в такой

40 профилактике, терапевтически эффективного количества комбинации, содержащей, по меньшей мере, сигма-лиганд формулы (I), который определен выше, или его фармацевтически приемлемую соль, изомер, пролекарство или сольват и опиоид или опиат.

Эти аспекты и предпочтительные варианты их осуществления также дополнительно определены в пунктах формулы изобретения.

45 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

На фиг.1 показано потенцирование морфиновой анальгезии (0,625 мг/кг) посредством соединения 63 (10, 20, 40 и 80 мг/кг) в экспериментальной модели механической аллодинии на крысах. n=10, #: p<0,05; ns (незначимый): p>0,05 по критерию Дуннета,

соединение 63 + М относительно Морфина; **: $p < 0,01$; ***: $p > 0,001$ по t-критерию Стьюдента, соединение 63 + М относительно соединения 63.

На фиг.2 показано потенцирование морфиновой анальгезии (0,625 мг/кг) посредством соединения 63 (10, 20, 40 и 80 мг/кг) в экспериментальной модели термической гипералгезии на крысах. $n=10$, #: $p < 0,05$; ns (незначимый): $p > 0,05$ по критерию Дуннета, соединение 63 + М относительно Морфина; **: $p < 0,01$; ***: $p > 0,001$ по t-критерию Стьюдента, соединение 63 + М относительно соединения 63.

На фиг.3 показано потенцирование трамадоловой анальгезии (1,25 мг/кг) посредством соединения 63 (5, 10, 20 и 40 мг/кг) в экспериментальной модели механической аллодинии на крысах. $n=10$, #: $p < 0,05$; ns (незначимый): $p > 0,05$ по критерию Дуннета, соединение 63 + Т относительно Трамадола; **: $p < 0,01$; ***: $p > 0,001$ по t-критерию Стьюдента, соединение 63 + Т относительно соединения 63.

На фиг.4 показано потенцирование трамадоловой анальгезии (1,25 мг/кг) посредством соединения 63 (5, 10, 20 и 40 мг/кг) в экспериментальной модели термической гипералгезии на крысах. $n=10$, #: $p < 0,05$; ns (незначимый): $p > 0,05$ по критерию Дуннета, соединение 63 + Т относительно Трамадола; **: $p < 0,01$; ***: $p > 0,001$ по t-критерию Стьюдента, соединение 63 + Т относительно соединения 63.

На фиг.5 показано потенцирование морфиновой анальгезии (0,625 мг/кг) посредством соединения 63 (10, 20, 40 и 80 мг/кг) в экспериментальной модели механической аллодинии на крысах. *: $p < 0,05$ (критерий Дуннета); ns (незначимый): $p > 0,05$ (критерий Дуннета).

На фиг.6 показано потенцирование трамадоловой анальгезии (1,25 мг/кг) посредством соединения 63 (5, 10, 20 и 40 мг/кг) в экспериментальной модели механической аллодинии на крысах. *: $p < 0,05$ (критерий Дуннета); ns (незначимый): $p > 0,05$ (критерий Дуннета).

На фиг.7 показано потенцирование суфентаниловой анальгезии (0,003 мг/кг) посредством соединения 63 (5, 10, 20 и 40 мг/кг) в экспериментальной модели механической аллодинии на крысах. *: $p < 0,05$ (критерий Дуннета); ns (незначимый): $p > 0,05$ (критерий Дуннета).

На фиг.8 показано потенцирование ремифентаниловой анальгезии (0,01 мг/кг) посредством соединения 63 (2,5, 5, 10, 20, 40 и 80 мг/кг) в экспериментальной модели механической аллодинии на крысах. *: $p < 0,05$ (критерий Дуннета); ns (незначимый): $p > 0,05$ (критерий Дуннета).

На фиг.9 показано потенцирование фентаниловой анальгезии (0,01 мг/кг) посредством соединения 63 (10, 20, 40 и 80 мг/кг) в экспериментальной модели механической аллодинии на крысах. *: $p < 0,05$ (критерий Дуннета); ns (незначимый): $p > 0,05$ (критерий Дуннета).

На фиг.10 показано потенцирование тапентадоловой анальгезии (1,25 мг/кг) посредством соединения 63 (5, 10, 20 и 40 мг/кг) в экспериментальной модели механической аллодинии на крысах. *: $p < 0,05$ (критерий Дуннета); ns (незначимый): $p > 0,05$ (критерий Дуннета).

На фиг.11 показано потенцирование оксикодоновой анальгезии (0,039 мг/кг) посредством соединения 63 (2,5, 5, 10, 20 и 40 мг/кг) в экспериментальной модели механической аллодинии на крысах. *: $p < 0,05$ (критерий Дуннета); ns (незначимый): $p > 0,05$ (критерий Дуннета).

На фиг.12 показано потенцирование бупренорфиновой анальгезии (0,0015 мг/кг) посредством соединения 63 (5, 10, 20 и 40 мг/кг) в экспериментальной модели механической аллодинии на крысах. *: $p < 0,05$ (критерий Дуннета); ns (незначимый): $p > 0,05$ (критерий Дуннета).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В контексте настоящего изобретения следующие термины имеют значения, подробно изложенные ниже.

«Алкил» относится к радикальной группе с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящей из атомов углерода и водорода, не содержащей ненасыщенные связи, имеющей от одного до восьми атомов углерода, и которая присоединена к остальной части молекулы одинарной связью, например, к метилу, этилу, н-пропилу, изопропилу, н-бутилу, трет-бутилу, н-пентилу и тому подобному. Алкильные радикальные группы могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, такими как арил, галоген, гидроксигруппа, алкоксигруппа, карбоксигруппа, цианогруппа, карбонил, ацил, алкоксикарбонил, аминогруппа, нитрогруппа, меркаптогруппа, алкилтиогруппа, и тому подобное. При замещении арилом имеет место «алкиларильная» радикальная группа, такая как бензил и фенетил. При замещении гетероциклом имеет место «гетероциклилалкильная» радикальная группа.

«Алкенил» относится к алкильной радикальной группе, имеющей, по меньшей мере, 2 атома С и имеющей одну или более ненасыщенных связей. В конкретном варианте осуществления алкенильная группа имеет два-восемь атомов углерода. В конкретном варианте осуществления алкенильная группа представляет собой винил, 1-метил-этенيل, 1-пропенил, 2-пропенил, или бутенил.

«Циклоалкил» относится к стабильной 3-10-членной моноциклической или бициклической радикальной группе, которая является насыщенной или частично насыщенной и которая состоит единственно из атомов углерода и водорода, такой как циклогексил или адамантил. Если в описании изобретения не установлено конкретно иное, термин «циклоалкил», как полагают, включает циклоалкильные радикальные группы, которые необязательно замещены одним или более заместителями, такими как алкил, галоген, гидроксигруппа, аминогруппа, цианогруппа, нитрогруппа, алкоксигруппа, карбоксигруппа, алкоксикарбонил и так далее.

«Арил» относится к однокольцевым и многокольцевым радикальным группам, включая многокольцевые радикальные группы, которые содержат отдельные и/или конденсированные арильные группы. Типичные арильные группы содержат от 1 до 3 отдельных или конденсированных колец и от 6 до приблизительно 18 кольцевых атомов углерода, например, как фенильная, нафтильная, инденильная, фенантрильная или антрацильная радикальная группа. Арильная радикальная группа может быть необязательно замещена одним или более заместителями, такими как гидроксигруппа, меркаптогруппа, галоген, алкил, фенил, алкоксигруппа, галогеналкил, нитрогруппа, цианогруппа, диалкиламиногруппа, аминоалкил, ацил, алкоксикарбонил и так далее.

«Гетероциклил» относится к стабильной 3-15-членной кольцевой радикальной группе, которая состоит из атомов углерода и из одного-пяти гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, предпочтительно к 4-8-членной кольцевой группе с одним или более гетероатомами, более предпочтительно к 5-6-членной кольцевой группе с одним или более гетероатомами. Он может быть ароматическим или неароматическим. Для целей этого изобретения гетероцикл может быть моноциклической, бициклической или трициклической кольцевой системой, которая может включать конденсированные кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероциклильной радикальной группе могут быть необязательно оксидированы; атом азота может быть необязательно кватернизирован; и гетероциклильная радикальная группа может быть частично или полностью насыщенной или

ароматической. Примеры таких гетероциклов включают азепины, бензимидазол, бензотиазол, фуран, изотиазол, имидазол, индол, пиперидин, пиперазин, пурин, хинолин, тиадиазол, тетрагидрофуран, кумарин, морфолин; пиррол, пиразол, оксазол, изоксазол, триазол, имидазол и так далее, но не ограничиваются этим.

5 «Алкоксигруппа» относится к радикальной группе формулы $-OR_a$, где R_a представляет собой алкильную радикальную группу, которая определена выше, например, метоксигруппу, этоксигруппу, пропоксигруппу, и так далее. Аналогично, «арилоксигруппа» относится к радикальной группе формулы $-OR_c$, где R_c представляет собой арильную радикальную группу, которая определена ранее, например, феноксигруппу.

10 «Аминогруппа» относится к радикальной группе формулы $-NH_2$, $-NHR_a$ или $-NR_aR_b$, необязательно кватернизированной. В варианте осуществления изобретения каждый из R_a и R_b независимо выбирают из алкильной радикальной группы, которая определена выше.

15 «Гало» или «галоген» относится к брому, хлору, йоду или фтору.

Упоминания в этом документе замещенных групп в соединениях настоящего изобретения относятся к конкретному фрагменту, который может быть замещен в одном или более доступных положениях одной или более подходящими группами, например, галогеном, таким как фтор, хлор, бром и йод; цианогруппой; гидроксильной; 20 нитрогруппой; азидогруппой; алканоилом, таким как C1-6 алканоильная группа, например, ацил и тому подобное; карбоксамидом; алкильными группами, включающими те группы, которые имеют от 1 до приблизительно 12 атомов углерода или от 1 до приблизительно 6 атомов углерода и более предпочтительно 1-3 атомов углерода; алкенильными и алкинильными группами, включающими группы, имеющие одно или более ненасыщенных звеньев и от 2 до приблизительно 12 атомов углерода или от 2 до приблизительно 6 атомов углерода; алкоксигруппами, имеющими одно или более кислородных звеньев и от 1 до приблизительно 12 атомов углерода или от 1 до приблизительно 6 атомов углерода; арилоксигруппой, такой как феноксигруппа; алкилтиогруппами, включающими те фрагменты, которые имеют одно или более тиоэфирных звеньев и от 1 до приблизительно 12 атомов углерода или от 1 до 30 приблизительно 6 атомов углерода; алкилсульфинильными группами, включающими те фрагменты, которые имеют одно или более сульфинильных звеньев и от 1 до приблизительно 12 атомов углерода или от 1 до приблизительно 6 атомов углерода; алкилсульфонильными группами, включающими те фрагменты, которые имеют одно или более сульфонильных звеньев и от 1 до приблизительно 12 атомов углерода или от 1 до приблизительно 6 атомов углерода; аминоалкильными группами, такими как группы, имеющие один или более атомов N и от 1 до приблизительно 12 атомов углерода или от 1 до приблизительно 6 атомов углерода; карбоциклическим арилом, имеющим 6 или более атомов углерода, в частности, фенилом или нафтилом, и арилалкилом, таким как бензил. Если не отмечено иное, необязательно замещенная группа может иметь заместитель в каждом замещаемом положении группы, и каждое замещение происходит независимо от другого.

45 «Опиоиды» и «опиаты» относятся к соединениям, которые связываются с опиоидными рецепторами. Соединения, которые связываются с опиоидным рецептором, в рамках объема настоящего изобретения, включают природные опиаты, такие как морфин, кодеин и тебаин; полусинтетические опиаты, полученные из природных опиоидов, такие как гидроморфон, гидрокодон, оксикодон, оксиморфон, дезоморфин,

диацетилморфин, никоморфин, дипропаноилморфин, бензилморфин и этилморфин; полностью синтетические опиоиды, такие как суфентанил, ремифентанил, фентанил, петидин, метадон, тапентадол, трамадол и пропоксифен; и эндогенные опиоидные пептиды, вырабатываемые естественным образом в организме, такие как эндорфины, энкефалины, динарфины, и эндоморфины и их аналоги.

Термин «соль» следует понимать как любую форму активного соединения, используемую в соответствии с этим изобретением, где упомянутое соединение находится в ионной форме или имеет заряд и находится в паре с противоионом (катионом или анионом) или находится в растворе. Это определение также включает четвертичные аммониевые соли и комплексы активной молекулы с другими молекулами и ионами, в особенности, комплексы, образованные в результате ионных взаимодействий. Определение включает, в частности, физиологически приемлемые соли; этот термин следует понимать как эквивалентный «фармакологически приемлемым солям».

Термин «фармацевтически приемлемые соли» в контексте этого изобретения означает любую соль, которая физиологически переносима (обычно это означает то, что она является не токсичной, в особенности, в части противоиона) при применении подходящим образом в лечении, применяемом или используемом, в частности, на людях и/или млекопитающих. Эти физиологически приемлемые соли могут быть образованы катионами или основаниями и, в контексте этого изобретения, как полагают, являются солями, образованными, по меньшей мере, одним соединением, используемым в соответствии с изобретением - обычно кислотой (депротонированной) - например, анионом, и, по меньшей мере, одним физиологически переносимым катионом, предпочтительно неорганическим, в особенности при применении на людях и/или млекопитающих. Особенно предпочтительными являются соли с щелочными и щелочноземельными металлами, а также соли, образованные аммониевыми катионами (NH_4^+). Предпочтительными солями являются соли, образованные с (моно)- или (ди)натрием, (моно)- или (ди)калием, с магнием или кальцием. Эти физиологически приемлемые соли также могут быть образованы анионами или кислотами и, в контексте этого изобретения, как полагают, являются солями, образованными, по меньшей мере, одним соединением, используемым в соответствии с изобретением - обычно протонированным, например, по азоту - например, катионом, и, по меньшей мере, одним физиологически переносимым анионом, в особенности при применении на людях и/или млекопитающих. Это определение особым образом включает, в контексте этого изобретения, соль, образованную физиологически переносимой кислотой, то есть, соли, образованные специфическим активным соединением с физиологически переносимыми органическими или неорганическими кислотами - в особенности при применении на людях и/или млекопитающих. Примеры этого типа солей включают соли, образованные с: хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, метансульфокилотой, муравьиной кислотой, уксусной кислотой, щавелевой кислотой, янтарной кислотой, яблочной кислотой, винной кислотой, миндальной кислотой, фумаровой кислотой, молочной кислотой и лимонной кислотой.

Термин «сольват» в соответствии с этим изобретением следует понимать как означающий любую форму активного соединения в соответствии с изобретением, где упомянутое соединение является связанным нековалентной связью с другой молекулой (обычно с полярным растворителем), включая в особенности гидраты и алкоголяты, такие как, например, метанолят. Предпочтительным сольватом является гидрат.

Любое соединение, которое представляет собой пролекарство сигма-лиганда формулы (I), также попадает в объем изобретения. Термин «пролекарство» используют в его

самом широком смысле, и он охватывает те производные, которые превращаются *in vivo* в соединения изобретения. Примеры пролекарств включают производные и метаболиты соединений формулы I, которые включают биогидролизуемые фрагменты, такие как биогидролизуемые амиды, биогидролизуемые сложные эфиры,

5 биогидролизуемые карбаматы, биогидролизуемые карбонаты, биогидролизуемые уреиды и биогидролизуемые фосфатные аналоги, но не ограничиваются этим. Предпочтительно, пролекарства соединений с карбоксильными функциональными группами представляют собой низшие алкиловые сложные эфиры карбоновой кислоты. Сложные эфиры карбоновых кислот удобно получают этерификацией любых
10 фрагментов карбоновых кислот, присутствующих в молекуле. Обычно пролекарства могут быть получены с использованием общеизвестных способов, таких как способы, описанные Burger «Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) и «Design and Applications of Prodrugs» (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers).

15 Любое соединение, упоминаемое в этом документе, как полагают, представляет собой такое специфическое соединение, а также некоторые вариации или формы. В частности, соединения, упоминаемые в этом документе, могут иметь асимметрические центры и, следовательно, могут существовать в различных энантиомерных или диастереомерных формах. Таким образом, любое данное соединение, упоминаемое в
20 этом документе, как полагают, представляет собой любое одно оптически активное вещество из рацемата, одну или более энантиомерных форм, одну или более диастереомерных форм, и их смеси. Аналогичным образом, стереоизомерия или геометрическая изомерия относительно двойной связи является также возможной, в связи с чем в некоторых случаях молекула может существовать как (E)-изомер или (Z)-
25 -изомер (транс- и цис-изомеры). Если молекула содержит несколько двойных связей, то каждая двойная связь будет иметь свою собственную стереоизомерию, которая может быть сходной со стереоизомерией других двойных связей молекулы, или отличной от стереоизомерии других двойных связей молекулы. Кроме того, соединения, упоминаемые в этом документе, могут существовать в виде атропоизомеров. Все
30 стереоизомеры, включающие энантиомеры, диастереоизомеры, геометрические изомеры и атропоизомеры соединений, упоминаемых в этом документе, и их смеси, рассматриваются входящими в объем настоящего изобретения.

Кроме того, любое соединение, упоминаемое в этом документе, может существовать в форме таутомеров. Конкретно, термин таутомер относится к одному из двух или
35 более структурных изомеров соединения, которые существуют в равновесии и легко превращаются из одной изомерной формы в другую. Обычные таутомерные пары представляют собой амин-имин, амид-имидокислота, кето-енол, лактам-лактим, и так далее.

Если не установлено иное, также подразумевается, что соединения изобретения
40 включают изотопно меченные формы, то есть, соединения, которые отличаются только наличием одного или более изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие структуры, о которых идет речь, помимо замены, по меньшей мере, одного атома водорода дейтерием или тритием, или замены, по меньшей мере, одного углерода ^{13}C - или ^{14}C -обогащенным углеродом, или замены, по меньшей мере, одного азота ^{15}N -
45 обогащенным азотом попадают в объем этого изобретения.

Сигма-лиганды формулы (I) или их соли или сольваты предпочтительно находятся в фармацевтически приемлемой или в значительной мере чистой форме. Под фармацевтически приемлемой формой подразумевают, в том числе, наличие

фармацевтически приемлемого уровня чистоты, исключая обычные фармацевтические добавки, такие как разбавители и носители, и не включающего вещество, считающееся токсичным при обычных уровнях дозировки. Уровни чистоты для лекарственного вещества составляют предпочтительно около 50%, более
 5 предпочтительно около 70%, наиболее предпочтительно около 90%. В предпочтительном варианте осуществления он составляет около 95% соединения формулы (I), или его солей, сольватов или пролекарств.

Как используют в этом документе, термины «лечить», «вылечивание» и «лечение» включают устранение, удаление, реверсию (возвращение в прежнее состояние),
 10 облегчение, изменение боли или снятие боли, вызванной хирургическим вмешательством, после начала проявления боли.

Как используют в этом документе, термины «предупреждение», «предотвращение», «превентивный», «предупреждать» и «профилактика» относятся к способности терапевтического средства не допустить, минимизировать или затруднить начало
 15 развития заболевания или состояния до начала его проявления, в случае боли, вызванной хирургическим вмешательством.

Таким образом, под «вылечиванием» или «лечением» и/или «предотвращением» или «предупреждением», в целом, понимают, по меньшей мере, подавление или частичное снятие симптомов, сопутствующих состоянию, беспокоящему субъекта, где подавление
 20 и частичное снятие симптомов используется в широком смысле для упоминания, по меньшей мере, снижения величины показателя, например, симптома, сопутствующего состоянию, которое подлежит вылечиванию, такого как боль. В связи с этим, способ настоящего изобретения также включает ситуации, где состояние полностью подавляют, например, предотвращают его возникновение, или прерывают, например, устраняют,
 25 так что субъект более не испытывает такое состояние. В сущности, способ настоящего изобретения включает как профилактику возникновения боли, так и снятие боли, вызванной хирургическим вмешательством, в частности, периферической невропатической боли, аллодинии, каузалгии, гипералгезии, гиперестезии, гиперпатии, невралгии, неврита или невропатии.

Как используют в этом документе, термин «потенцирование анальгетического эффекта опиоида или опиата» относится к повышению эффективности анальгетического эффекта упомянутых опиоидов или опиатов, производимому сигма-лигандами формулы (I). В одном варианте осуществления изобретения упомянутый потенцирующий эффект индуцирует повышение анальгетического эффекта опиоидами в 1,2, 1,5, 2, 3, 4 или более
 35 раз, даже в некоторых случаях в 14 или 15 раз, при сравнении, с опиоидами или опиатами, или с сигма-лигандом формулы (I), при введении по отдельности. Измерение может быть выполнено, следуя любому известному способу в данной области. В одном варианте осуществления изобретения сигма-лиганд формулы (I) потенцирует анальгетический эффект опиоида или опиата, по меньшей мере, в 1,2 раза, при измерении
 40 в экспериментальной модели механической аллодинии на крысах или в экспериментальной модели термической гипералгезии на крысах. В дополнительном варианте осуществления упомянутый фактор увеличения составляет, по меньшей мере, 1,5, 2, 3, 4 или более раз, даже в некотором случае фактор увеличения составляет 14 или 15 раз.

Как используют в этом документе, термин «снижение зависимости, вызываемой опиоидом или опиатом» относится к уменьшению интенсивности симптомов, к снижению или понижению зависимости пациента от упомянутых опиоидов или опиатов, производимому сигма-лигандами формулы (I). В одном варианте осуществления

изобретения упомянутый снижающий эффект индуцирует уменьшение зависимости от опиоидов в 1,2, 1,5, 2, 3, 4 или более раз, даже в некотором случае в 14 или 15 раз, при сравнении, с опиоидами или опиатами, при введении по отдельности. Измерение может быть выполнено, следуя любому известному способу в данной области. В одном варианте осуществления изобретения сигма-лиганд формулы (I) снижает зависимость пациента от упомянутого опиоида или опиата, по меньшей мере, в 1,2 раза, при измерении в экспериментальной модели парадигмы вырабатывания условного рефлекса в отношении места. В дополнительном варианте осуществления упомянутый фактор увеличения составляет, по меньшей мере, 1,5, 2, 3, 4 или более раз, даже в некотором случае фактор увеличения составляет 14 или 15 раз.

В предпочтительном варианте осуществления R_1 в соединениях формулы (I) выбирают из H, $-COR_8$, и замещенного или незамещенного алкила. Более предпочтительно, R_1 выбирают из H, метила и ацетила. Более предпочтительный вариант осуществления представляет собой вариант осуществления, где R_1 представляет собой H.

В другом предпочтительном варианте осуществления R_2 в соединениях формулы (I) представляет собой H или алкил, более предпочтительно метил.

В дополнительном другом предпочтительном варианте осуществления изобретения R_3 и R_4 в соединениях формулы (I) находятся в мета- и пара-положениях фенильной группы, и предпочтительно их независимо выбирают из галогена и замещенного или незамещенного алкила.

В особенно предпочтительном варианте осуществления изобретения в соединениях формулы (I) оба R_3 и R_4 вместе с фенильной группой образуют необязательно замещенную конденсированную кольцевую систему (например, замещенная или незамещенная арильная группа или замещенная или незамещенная, ароматическая или неароматическая гетероциклическая группа может быть конденсированной), более предпочтительно, нафтильную кольцевую систему.

Также в соединениях формулы (I), варианты осуществления, где n выбирают из 2, 3, 4, являются предпочтительными в контексте настоящего изобретения, более предпочтительно n имеет значение 2.

Наконец, в еще одном варианте осуществления предпочтительно, когда в соединениях формулы (I) R_5 и R_6 , каждый независимо, представляют собой C_{1-6} алкил, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, в частности, группу, выбранную из числа морфолинильной группы, пиперидинильной группы и пирролидинильной группы. Более предпочтительно, R_5 и R_6 вместе образуют морфолин-4-ильную группу.

В предпочтительных вариантах изобретения сигма-лиганд формулы (I) выбирают из:

- [1] 4-{2-(1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси)этил} морфолина,
- [2] 2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси]-N,N-диэтилэтанамина,
- [3] 1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-3-[2-(пирролидин-1-ил)этокс]-1H-пиразола,
- [4] 1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-3-[3-(пирролидин-1-ил)пропокс]-1H-пиразола,
- [5] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси]этил} пиперидина,
- [6] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси]этил}-1H-имидазола,
- [7] 3-{1-[2-(1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси)этил]пиперидин-4-ил}-3H-имидазо[4,5-b]пиридина,
- [8] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси]этил}-4-метилпиперазина,

[9] этил 4-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1Н-пиразол-3-илокси]этил} пиперазин карбоксилата,

[10] 1-(4-(2-(1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1Н-пиразол-3-илокси)этил)пиперазин-1-ил) этанола,

5 [11] 4-{2-[1-(4-метоксифенил)-5-метил-1Н-пиразол-3-илокси]этил}морфолина,

[12] 1-(4-метоксифенил)-5-метил-3-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]-1Н-пиразола,

[13] 1-(4-метоксифенил)-5-метил-3-[3-(пирролидин-1-ил)пропокси]-1Н-пиразола,

[14] 1-[2-(1-(4-метоксифенил)-5-метил-1Н-пиразол-3-илокси)этил]пиперидина,

[15] 1-{2-[1-(4-метоксифенил)-5-метил-1Н-пиразол-3-илокси]этил}-1Н-имидазола,

10 [16] 4-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-фенил-1Н-пиразол-3-илокси]этил}морфолина,

[17] 1-(3,4-дихлорфенил)-5-фенил-3-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]-1Н-пиразола,

[18] 1-(3,4-дихлорфенил)-5-фенил-3-[3-(пирролидин-1-ил)пропокси]-1Н-пиразола,

[19] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-фенил-1Н-пиразол-3-илокси]этил}пиперидина,

[20] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-фенил-1Н-пиразол-3-илокси]этил}-1Н-имидазола,

15 [21] 2-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-фенил-1Н-пиразол-3-илокси]этил}-1,2,3,4-

тетрагидроизохинолина,

[22] 4-{4-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1Н-пиразол-3-илокси]бутил}морфолина,

[23] 1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-3-[4-(пирролидин-1-ил)бутокс]-1Н-пиразола,

[24] 1-{4-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1Н-пиразол-3-илокси]бутил}пиперидина,

20 [25] 1-{4-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1Н-пиразол-3-илокси]бутил}-4-

метилпиперазина,

[26] 1-{4-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1Н-пиразол-3-илокси]бутил}-1Н-имидазола,

[27] 4-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1Н-пиразол-3-илокси]-N,N-диэтилбутан-1-амин,

[28] 1-{4-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1Н-пиразол-3-илокси]бутил}-4-

25 фенилпиперидина,

[29] 1-{4-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1Н-пиразол-3-илокси]бутил}-6,7-дигидро-1Н-индол-4(5Н)-она,

[30] 2-{4-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1Н-пиразол-3-илокси]бутил}-1,2,3,4-

тетрагидроизохинолина,

30 [31] 4-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-изопропил-1Н-пиразол-3-илокси]этил}морфолина,

[32] 2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-изопропил-1Н-пиразол-3-илокси]-N,N-диэтилэтанамин,

[33] 1-(3,4-дихлорфенил)-5-изопропил-3-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]-1Н-пиразола,

[34] 1-(3,4-дихлорфенил)-5-изопропил-3-[3-(пирролидин-1-ил)пропокси]-1Н-пиразола,

[35] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-изопропил-1Н-пиразол-3-илокси]этил}пиперидина,

35 [36] 2-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-изопропил-1Н-пиразол-3-илокси]этил}-1,2,3,4-

тетрагидроизохинолина,

[37] 4-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-3-илокси]этил}морфолина,

[38] 2-[1-(3,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-3-илокси]-N,N-диэтилэтанамин,

[39] 1-(3,4-дихлорфенил)-3-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]-1Н-пиразола,

40 [40] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-3-илокси]этил}пиперидина,

[41] 1-(3,4-дихлорфенил)-3-[3-(пирролидин-1-ил)пропокси]-1Н-пиразола,

[42] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1Н-пиразол-3-илокси]этил}пиперазина,

[43] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1Н-пиразол-3-илокси]этил}пирролидин-3-

амин,

45 [44] 4-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-4,5-диметил-1Н-пиразол-3-илокси]этил}морфолина,

[46] 2-[1-(3,4-дихлорфенил)-4,5-диметил-1Н-пиразол-3-илокси]-N,N-диэтилэтанамин,

[47] 1-(3,4-дихлорфенил)-4,5-диметил-3-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]-1Н-пиразола,

[48] 1-(3,4-дихлорфенил)-4,5-диметил-3-[3-(пирролидин-1-ил)пропокси]-1Н-пиразола,

[49] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-4,5-диметил-1Н-пиразол-3-илокси]этил}пиперидина,
 [50] 4-{4-[1-(3,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-3-илокси]бутил}морфолина,
 [51] (2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-3-илокси]бутил}-2,6-
 диметилморфолина,

[52] 1-{4-[1-(3,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-3-илокси]бутил}пиперидина,
 [53] 1-(3,4-дихлорфенил)-3-[4-(пирролидин-1-ил)бутокс]-1Н-пиразола,
 [55] 4-[1-(3,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-3-илокси]-N,N-диэтилбутан-1-амин,
 [56] N-бензил-4-[1-(3,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-3-илокси]-N-метилбутан-1-амин,
 [57] 4-[1-(3,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-3-илокси]-N-(2-метоксиэтил)-N-метилбутан-

1-амин,
 [58] 4-{4-[1-(3,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-3-илокси]бутил}тиоморфолина,
 [59] 1-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-3-(2-морфолиноэтокс)-1Н-пиразол-4-ил]этанона,
 [60] 1-{1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-3-[2-(пирролидин-1-ил)этокс]-1Н-пиразол-4-
 ил}этанона,

[61] 1-{1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-3-[2-(пиперидин-1-ил)этокс]-1Н-пиразол-4-ил}
 этанона,

[62] 1-{1-(3,4-дихлорфенил)-3-[2-(диэтиламино)этокс]-5-метил-1Н-пиразол-4-ил}
 этанона,

[63] 4-{2-[5-метил-1-(нафталин-2-ил)-1Н-пиразол-3-илокси]этил}морфолина,

N,N-диэтил-2-[5-метил-1-(нафталин-2-ил)-1Н-пиразол-3-илокси]-этанамин,

[65] 1-{2-[5-метил-1-(нафталин-2-ил)-1Н-пиразол-3-илокси]этил}пиперидина,

[66] 5-метил-1-(нафталин-2-ил)-3-[2-(пирролидин-1-ил)этокс]-1Н-пиразола,

и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов, или получают их пролекарства.

В предпочтительном варианте изобретения сигма-лиганд формулы (I) представляет
 собой 4-{2-[5-метил-1-(нафталин-2-ил)-1Н-пиразол-3-илокси]этил}морфолин или его
 соль.

Предпочтительно, применяемое соединение формулы I представляет собой
 гидрохлорид 4-{2-[5-метил-1-(нафталин-2-ил)-1Н-пиразол-3-илокси]этил}морфолина.

Эти конкретные соединения обозначены в примерах настоящего изобретения как
 соединения 63 (и их соль).

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения включает
 применение комбинации гидрохлорида 4-{2-[5-метил-1-(нафталин-2-ил)-1Н-пиразол-3-
 илокси]этил}морфолина и опиоида или опиата, выбранного из группы, состоящей из
 морфина, трамадола, суфентанила, ремифентанила, фентанила, тапентадола, оксикодона
 и бупренорфина. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения
 используемый опиат представляет собой морфин или его аналоги. В еще одном
 предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения используемый
 опиоид представляет собой трамадол или его аналоги. В другом предпочтительном
 варианте осуществления настоящего изобретения используемый опиоид представляет
 собой суфентанил или его аналоги. В еще одном предпочтительном варианте
 осуществления настоящего изобретения используемый опиоид представляет собой
 ремифентанил или его аналоги. В другом предпочтительном варианте осуществления
 настоящего изобретения используемый опиоид представляет собой фентанил или его
 аналоги. В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящего
 изобретения используемый опиоид представляет собой тапентадол или его аналоги. В
 другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения
 используемый опиоид представляет собой оксикодон или его аналоги. В еще одном
 предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения используемый

опиоид представляет собой бупренорфин или его аналоги.

Аналоги этих опиоидов или опиатов известны специалистам и относятся в общем случае к любому соединению, структурно получающемуся из них, включая их фармацевтически приемлемые соли, изомеры, пролекарства или сольваты. Таким образом, «аналог морфина» может представлять собой любое соединение, структурно получающееся из морфина как, например, соединения, раскрытые в европейском патенте EP0975648. Конкретные аналоги морфина включают гидроморфин, дигидроморфин, оксиморфин, дезоморфин, диацетилморфин, никоморфин, дипропаноилморфин, бензилморфин и этилморфин.

Соединения формулы (I) и их соли или сольваты могут быть получены так, как раскрыто в предшествующей заявке WO2006/021462.

Настоящее изобретение также относится к применению фармацевтических композиций, содержащих сигма-лиганды формулы (I), которые определены выше, или их фармацевтически приемлемую соль, изомер, пролекарство или сольват, и опиоиды или опиаты, соединенные вместе или по отдельности, по меньшей мере, с фармацевтически приемлемым носителем, добавкой, адъювантом или средой для лекарства.

Вспомогательные вещества или добавки могут быть выбраны из числа носителей, эксципиентов, материалов-подложек, смазывающих веществ, наполнителей, растворителей, разбавителей, окрашивающих веществ, веществ, улучшающих вкус/аромат, таких как сахара, антиокислителей и/или агглютинирующих веществ. В случае суппозиториев, они могут заключать в себе воски или сложные эфиры жирных кислот, или консерванты, эмульгаторы и/или носители для парентерального применения.

Подбор этих вспомогательных веществ и/или добавок и количества, которые должны быть применены, будут зависеть от формы применения фармацевтической композиции.

Фармацевтическая композиция, применяемая в соответствии с настоящим изобретением, может быть адаптирована к любой форме введения, будь то пероральное или парентеральное введение, например, пульмонарное, назальное, ректальное и/или внутривенное введение. Таким образом, состав в соответствии с настоящим изобретением может быть адаптирован для местного или системного применения, в частности, для дермального, подкожного, внутримышечного, внутриакулярного, интраперитонеального, пульмонарного, буккального, сублингвального, назального, чрескожного, вагинального, перорального или парентерального применения.

Предпочтительная форма ректального применения осуществляется посредством суппозиториев.

Подходящие препараты для пероральных применений представляют собой таблетки, пилюли, жевательные резинки, капсулы, гранулы, капли или сиропы. Подходящие препараты для парентеральных применений представляют собой растворы, суспензии, ресуспендируемые (восстанавливаемые) сухие препараты или спреи.

Комбинация изобретения может быть составлена в виде депо-форм в растворенном виде или в виде пластырей, для чрескожного применения. Препараты для кожных применений включают мази, гели, кремы, лосьоны, суспензии или эмульсии.

Настоящее изобретение, описанное в общих терминах, будет более легко понять при обращении к следующим примерам, которые представлены в качестве иллюстрации и не предназначены для ограничения настоящего изобретения.

Комбинация изобретения может быть составлена для ее одновременного, раздельного или последовательного введения, по меньшей мере, с фармацевтически приемлемым носителем, добавкой, адъювантом или средой для лекарства. Это означает то, что

комбинация сигма-лиганда формулы (I) и опиоида или опиата может быть введена:

а) как комбинация, которая является частью состава аналогичного лекарственного препарата, где и то и другое затем вводят всегда одновременно;

б) как комбинация двух единиц, где для каждой из них имеется возможность одновременного, последовательного или раздельного введения. В конкретном варианте осуществления сигма-лиганд формулы (I) вводят независимо от опиоида или опиата (то есть, двумя единицами), но в одно и то же время. В другом конкретном варианте осуществления сначала вводят сигма-лиганд формулы (I), и затем вводят, отдельно или последовательно, опиоид или опиат. В дополнительном другом конкретном варианте осуществления сначала вводят опиоид или опиат, и затем вводят, отдельно или последовательно, сигма-лиганд формулы (I), который определен.

В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения боль, развивающаяся как следствие хирургического вмешательства, представляет собой периферическую нейропатическую боль, аллодинию, каузалгию, гипералгезию, гиперестезию, гиперпатию, невралгию, неврит или невропатию. Более предпочтительно, боль представляет собой гипералгезию или механическую аллодинию.

«Нейропатическая боль» определена в Международной Ассоциации по изучению боли (IASP) как «боль, индуцированная или вызванная первичным поражением или дисфункцией нервной системы» (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 210). Для целей этого изобретения этот термин следует рассматривать синонимичным «Нейрогенной боли», которая определена в IASP как «боль, индуцированная или вызванная первичным поражением, дисфункцией или транзиторной формой расстройства периферической или центральной нервной системы». Нейропатическая боль в соответствии с этим изобретением ограничена нейропатической болью, появляющейся в результате хирургического вмешательства.

В соответствии с данными IASP «периферическая нейропатическая боль» определена как «боль, индуцированная или вызванная первичным поражением или дисфункцией периферической нервной системы», и «периферическая нейрогенная боль» определена как «боль, индуцированная или вызванная первичным поражением, дисфункцией или транзиторной формой расстройства периферической нервной системы» (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 213).

В соответствии с данными IASP «аллодиния» определена как «боль, возникающая в ответ на стимул, который в обычных условиях не вызывает боль» (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 210).

В соответствии с данными IASP «каузалгия» определена как «синдром, включающий стойкую жгучую боль, аллодинию и гиперпатию после травматического поражения нервов, часто совмещенный с вазомоторной и судомоторной дисфункцией и поздними трофическими изменениями» (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 210).

В соответствии с данными IASP «гипералгезия» определена как «повышенная реакция на стимул, который в обычных условиях вызывает боль» (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 211).

В соответствии с данными IASP «гиперестезия» определена как «повышенная чувствительность к стимуляции (раздражителям), за исключением специфических форм чувствительности» (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 211).

В соответствии с данными IASP «гиперпатия» определена как «болевого синдром,

характеризующийся нестандартно болезненной реакцией на стимул, в особенности, на повторяющийся стимул, а также повышенным порогом» (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 212).

IASP показывает следующую разницу между «аллодинией», «гипералгией» и «гиперпатией» (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 212):

Аллодиния	Сниженный порог	Стимул и форма реакции отличаются
Гипералгезия	Повышенная реакция	Стимул и степень реакции являются сходными
Гиперпатия	Увеличенный порог Повышенная реакция	Стимул и степень реакции могут быть сходными или отличными

В соответствии с данными IASP «невралгия» определена как «боль в области распределения нерва или нервов» (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 212).

В соответствии с данными IASP «неврит» определен как «воспаление нерва или нервов» (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 212).

В соответствии с данными IASP «невропатия/неврит» определена как «нарушение функции или патологическое изменение нерва: в случае одного нерва - мононевропатия, в случае нескольких нервов - мультиплексная мононевропатия, если диффузная и билатеральная, то полиневропатия» (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 212).

В некоторых вариантах осуществления постхирургическая боль включает одну или несколько видов боли из: термически индуцированной боли, механически индуцированной боли, или боли в состоянии покоя. Например, постхирургическая боль может включать механически индуцированную боль и/или боль в состоянии покоя. В некоторых случаях, постхирургическая боль включает боль в состоянии покоя.

В некоторых вариантах осуществления подавляют развитие, уменьшают интенсивность симптомов и/или предупреждают возникновение аллодинии, и в некоторых вариантах осуществления подавляют развитие, уменьшают интенсивность симптомов и/или предупреждают возникновение гипералгезии. В некоторых случаях, боль является хронической болью. В других случаях, боль находится непосредственно в одном или нескольких участках, поблизости от центра одного или нескольких участков и/или рядом с одним или несколькими участками внешней травмы, раны или разреза/рассечения. В некоторых вариантах осуществления комбинация сигма-лиганда формулы (I) и опиоида или опиата может быть введена до действия, которое способно привести к внешней травме, ране или разрезу, такого как хирургическое вмешательство. Например, комбинация сигма-лиганда формулы (I) и опиоида или опиата может быть введена за 30 минут, 1 час, 2 часа, 5 часов, 10 часов, 15 часов, 24 часа или даже более, например, за один день, несколько дней, или даже за неделю, за две недели, три недели, или более того, до действия, которое способно привести к внешней травме, ране или разрезу, такого как хирургическое вмешательство. В других вариантах осуществления комбинация сигма-лиганда формулы (I) и опиоида или опиата может быть введена во время и/или после хирургического вмешательства или действия, которое привело к внешней травме, ране или разрезу. В некоторых случаях, комбинацию сигма-лиганда формулы (I) и опиоида или опиата вводят через 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 6 часов, 8 часов, 12 часов, 24 часа, 30 часов, 36 часов или более того, после хирургического вмешательства, или действия, которое привело к внешней травме, ране или разрезу.

В одном варианте осуществления изобретения предпочтительно, чтобы сигма-лиганд

формулы (I) используют в терапевтически эффективных количествах. Лечащий врач будет определять дозировку терапевтических средств настоящего изобретения, которая будет наилучшим образом подходить, и она будет варьироваться в зависимости от формы введения и от выбираемого конкретного соединения, и, кроме того, она будет варьироваться в зависимости от пациента, находящегося на лечении, от возраста и массы пациента, типа боли, подлежащей лечению, силы боли. Как правило, он будет высказывать пожелание начинать лечение с небольших дозировок, значительно меньших, чем оптимальная доза соединения, и увеличивать дозировку небольшими надбавками до тех пор, пока не достигнут оптимального эффекта в этих условиях. При пероральном введении композиции, будут требоваться большие количества активного средства для получения аналогичного эффекта, достигаемого при меньшем количестве, вводимом парентерально. Соединения являются полезными так же, как и сравниваемые терапевтические средства, и уровень дозировки имеет тот же самый порядок величины, который, как правило, применяют с этими другими терапевтическими средствами.

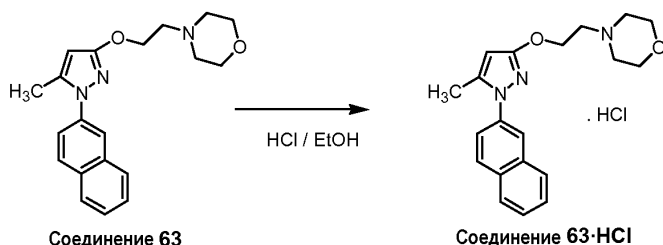
В соответствии с настоящим изобретением дозировка опиоида или опиата может быть снижена при комбинировании с сигма-лигандом формулы (I), и, следовательно, может быть достигнут аналогичный анальгетический эффект с пониженной дозировкой, и, таким образом, снижена зависимость. Сигма-лиганды формулы (I) могут индуцировать повышение анальгетического эффекта опиоидов в 1,2, 1,5, 2, 3, 4 или более раз, даже в некотором случае, в 14 или 15 раз. Например, в случае тестирования механической аллодинии с морфином, увеличение, наблюдаемое с 10 мг соединения 63, составляло от 2,7% до 29,1% (см. фиг.1). Другие дозировки в аналогичном тестировании показали увеличения от 14,7% до 56,3%, 44,0% до 83,0% или от 41,0% до 93,8%.

Например, режим дозировки, по которому должно происходить введение лекарственного препарата пациенту, будет зависеть от массы пациента, типа применения, состояния пациента и тяжести заболевания. Предпочтительный режим дозировки включает введение соединения формулы (I) в пределах диапазона 0,5-100 мг/кг и опиоида или опиата от 0,15 до 15 мг/кг. Введение может быть выполнено однократно или в несколько приемов.

Следующие примеры являются лишь иллюстрацией некоторых вариантов осуществления изобретения и никоим образом не могут рассматриваться как ограничивающие его.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Синтез 4-{2-[5-Метил-1-(нафталин-2-ил)-1H-пиразол-3-илокси]этил}морфолина (соединение 63) и его гидрохлоридной соли



Соединение 63 может быть получено таким образом, как раскрыто в предшествующей заявке WO2006/021462. Его гидрохлорид может быть получен в соответствии со следующей методикой:

Соединение 63 (6,39 г) растворяют в этаноле, насыщенном HCl, затем смесь перемешивают в течение нескольких минут и упаривают досуха. Остаток кристаллизуют из изопропанола. Маточные растворы от первой кристаллизации дают вторую кристаллизацию в результате концентрирования. Обе кристаллизации, взятые вместе,

предоставляют 5,24 г (63%) соответствующей гидрохлоридной соли (температура плавления = 197-199 °C).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 10,85 (ушир.с, 1H), 7,95 (м, 4H), 7,7 (дд, J=2,2, 8,8 Гц, 1H), 7,55 (м, 2H), 5,9 (с, 1H), 4,55 (м, 2H), 3,95 (м, 2H), 3,75 (м, 2H), 3,55-3,4 (м, 4H), 3,2 (м, 2H), 2,35 (с, 3H).

Степень чистоты, полученная методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC): 99,8%.

Пример 2. Оценка анальгетической активности в отношении послеоперационной боли у крыс: Усиленный синергический эффект соединения 63, опиоидов и опиата в лечении послеоперационной боли

а) Общий протокол оценки анальгезии в лечении послеоперационной боли

Индукцию анестезии у крыс осуществляют с помощью 3%-ного изофлурана для применения в ветеринарии, с использованием испарителя Ohmeda и анестезиологической камеры. Анестезию поддерживают во время хирургического вмешательства с помощью трубки, которая направляет пары изофлурана в рыльце животного. Как только крысы получают анестезию, их укладывают в положении лежа на животе, и их правые задние лапы очищают спиртом.

Затем, делают разрез кожи приблизительно 10 мм с помощью скальпеля, начиная приблизительно в 5 мм от пятки и продолжая в направлении к пальцам. Локализуют фасцию (оболочку мышц), и с помощью кривых ножниц приподнимают мышцу, и делают продольный разрез приблизительно 5 мм, таким образом, что место прикрепления мышцы и прикрепление мышцы остаются неповрежденными. Таким образом, поврежденными являются как поверхностные (кожа), так и глубоко расположенные (мышцы) ткани и нервы. На кожу лапы накладывают ушивающий шов с помощью плетеной шовной шелковой нити (3,0), и рану очищают повидоном.

Оценку проводят всегда через 4 часа после хирургического вмешательства (подошвенный разрез), через 30 или 60 минут после введения упомянутого препарата. Выполняют два типа анализа:

- Механическую аллодинию испытывают с использованием нитей фон Фрея: Животных помещают в метакрилатные цилиндры на приподнятой поверхности, с металлическим решетчатым полом, перфорированным для того, чтобы накладывать нити. По истечении периода акклиматизации в течение приблизительно 30 минут в пределах цилиндров, обе задние лапы подвергают раздражению (поврежденную лапу и неповрежденную лапу, которая служит в качестве контроля), начиная с нити с самой низкой силой сдавливания (0,4 г) и в конце используя нить с силой сдавливания 15 г. Реакция животного на боль проявляется отдергиванием лапы как следствие болезненного стимула (раздражения), вызываемого нитью. Регистрируют порог давления (силу в граммах), выявляемый отдергиванием лапы.

- Термическую гипералгезию испытывают с использованием подошвенного теста Ugo Basile: Животных помещают в метакрилатные клетки упомянутого аппарата, имеющие кварцевый прозрачный пол. Период акклиматизации в пределах клеток составляет приблизительно 10 минут. Термическое раздражение приходит от лампы, движущейся под кварцевым прозрачным полом и которую фокусируют на обеих лапах, с минимальным интервалом в 1 минуту между обоими раздражениями для того, чтобы избежать выработки форм поведения, связанных с обучением. Крыса может свободно отдергивать лапу, когда она чувствует боль, производимую при нагреве, идущем от лампы; тогда ее выключают, и время ожидания реакции отдергивания лапы записывают в секундах. Для того чтобы избежать травмирования лапы животного, лампа

автоматически отключается через 32 секунды.

б) Опиат: Морфин

Эффективность морфина и соединения 63 на крысах оценивают по отдельности следующим образом: 1) морфин вводят в постоянной дозе 0,625 мг/кг и 2) соединение 63 вводят в различных дозах (10, 20, 40 и 80 мг/кг). Оба введения выполняют через 3,5 часа после хирургического вмешательства.

После этого, эффективность комбинированного применения морфина и соединения 63 оценивают при различных дозах соединения 63 (10, 20, 40 и 80 мг/кг), при этом доза морфина остается постоянной (0,625 мг/кг). Введения выполняют одновременно через 3,5 часа после хирургического вмешательства.

Подвергнутых лечению субъектов испытывают в соответствии с вышеупомянутыми протоколами механической аллодинии и термической гипералгезии. Соединение 63 усиливает аналгезию морфином в лечении послеоперационной боли, проводимом в соответствии с обоими протоколами. См. фиг.1, 2 и 5.

с) Опиоид: Трамадол

Эффективность трамадола и соединения 63 на крысах оценивают по отдельности следующим образом: 1) трамадол вводят в постоянной дозе 1,25 мг/кг и 2) соединение 63 вводят в различных дозах (10, 20, 40 и 80 мг/кг). Оба введения выполняют через 3,5 часа после хирургического вмешательства.

После этого, эффективность комбинированного применения трамадола и соединения 63 оценивают при различных дозах соединения 63 (5, 10, 20 и 40 мг/кг), при этом доза трамадола остается постоянной (1,25 мг/кг). Введения выполняют одновременно через 3,5 часа после хирургического вмешательства.

Подвергнутых лечению субъектов испытывают в соответствии с вышеприведенными протоколами механической аллодинии и термической гипералгезии. Соединение 63 усиливает аналгезию трамадолом в лечении послеоперационной боли, проводимом в соответствии с обоими протоколами. См. фиг.3, 4 и 6.

д) Опиоид: Суфентанил

Эффективность суфентанила и соединения 63 на крысах оценивают по отдельности следующим образом: 1) суфентанил вводят в постоянной дозе 0,003 мг/кг и 2) соединение 63 вводят в различных дозах (10, 20, 40 и 80 мг/кг). Оба введения выполняют через 3,5 часа после хирургического вмешательства.

После этого, эффективность комбинированного применения суфентанила и соединения 63 оценивают при различных дозах соединения 63 (5, 10, 20, и 40 мг/кг), при этом доза суфентанила остается постоянной (0,003 мг/кг). Введения выполняют одновременно через 3,5 часа после хирургического вмешательства.

Подвергнутых лечению субъектов испытывают в соответствии с вышеприведенным протоколом механической аллодинии. Соединение 63 усиливает аналгезию суфентанилом в лечении послеоперационной боли, проводимом в соответствии с упомянутым протоколом. См. фиг.7.

е) Опиоид: Ремифентанил

Эффективность ремифентанила и соединения 63 на крысах оценивают по отдельности следующим образом: 1) ремифентанил вводят в постоянной дозе 0,01 мг/кг и 2) соединение 63 вводят в различных дозах (10, 20, 40 и 80 мг/кг). Оба введения выполняют через 3,5 часа после хирургического вмешательства.

После этого, эффективность комбинированного применения ремифентанила и соединения 63 оценивают при различных дозах соединения 63 (2,5, 5, 10, 20, 40 и 80 мг/кг), при этом доза ремифентанила остается постоянной (0,01 мг/кг). Введения выполняют

одновременно через 3,5 часа после хирургического вмешательства.

Подвергнутых лечению субъектов испытывают в соответствии с вышеприведенным протоколом механической аллодинии. Соединение 63 усиливает аналгезию ремифентанилом в лечении послеоперационной боли, проводимом в соответствии с

5 упомянутым протоколом. См. фиг.8.

f) Опиоид: Фентанил

Эффективность фентанила и соединения 63 на крысах оценивают по отдельности следующим образом: 1) фентанил вводят в постоянной дозе 0,01 мг/кг и 2) соединение 63 вводят в различных дозах (10, 20, 40 и 80 мг/кг). Оба введения выполняют через 3,5

10 часа после хирургического вмешательства.

После этого, эффективность комбинированного применения фентанила и соединения 63 оценивают при различных дозах соединения 63 (10, 20, 40 и 80 мг/кг), при этом доза фентанила остается постоянной (0,01 мг/кг). Введения выполняют одновременно через 3,5 часа после хирургического вмешательства.

15 Подвергнутых лечению субъектов испытывают в соответствии с вышеупомянутым протоколом механической аллодинии. Соединение 63 усиливает аналгезию фентанилом в лечении послеоперационной боли, проводимом в соответствии с упомянутым протоколом. См. фиг.9.

g) Опиоид: Тапентадол

20 Эффективность тапентадола и соединения 63 на крысах оценивают по отдельности следующим образом: 1) тапентадол вводят в постоянной дозе 1,25 мг/кг и 2) соединение 63 вводят в различных дозах (10, 20, 40 и 80 мг/кг). Оба введения выполняют через 3,5 часа после хирургического вмешательства.

После этого, эффективность комбинированного применения тапентадола и

25 соединения 63 оценивают при различных дозах соединения 63 (5, 10, 20 и 40 мг/кг), при этом доза тапентадола остается постоянной (1,25 мг/кг). Введения выполняют одновременно через 3,5 часа после хирургического вмешательства.

Подвергнутых лечению субъектов испытывают в соответствии с вышеупомянутым протоколом механической аллодинии. Соединение 63 усиливает аналгезию тапентадолом

30 в лечении послеоперационной боли, проводимом в соответствии с упомянутым протоколом. См. фиг.10.

h) Опиоид: Оксикодон

Эффективность оксикодона и соединения 63 на крысах оценивают по отдельности следующим образом: 1) оксикодон вводят в постоянной дозе 0,039 мг/кг и 2) соединение 63 вводят в различных дозах (10, 20, 40 и 80 мг/кг). Оба введения выполняют через 3,5

35 часа после хирургического вмешательства.

После этого, эффективность комбинированного применения оксикодона и соединения 63 оценивают при различных дозах соединения 63 (2,5, 5, 10, 20 и 40 мг/кг), при этом доза оксикодона остается постоянной (0,039 мг/кг). Введения выполняют одновременно

40 через 3,5 часа после хирургического вмешательства.

Подвергнутых лечению субъектов испытывают в соответствии с вышеприведенным протоколом механической аллодинии. Соединение 63 усиливает аналгезию оксикодоном в лечении послеоперационной боли, проводимом в соответствии с упомянутым протоколом. См. фиг.11.

45 i) Опиоид: Бупренорфин

Эффективность бупренорфина и соединения 63 на крысах оценивают по отдельности следующим образом: 1) бупренорфин вводят в постоянной дозе 0,0015 мг/кг и 2) соединение 63 вводят в различных дозах (10, 20, 40 и 80 мг/кг). Оба введения выполняют

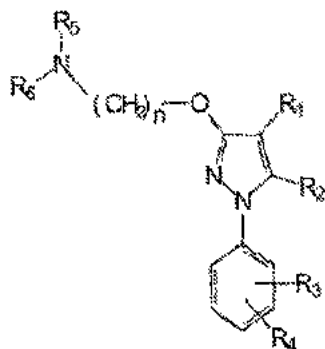
через 3,5 часа после хирургического вмешательства.

После этого, эффективность комбинированного применения бупренорфина и соединения 63 оценивают при различных дозах соединения 63 (5, 10, 20 и 40 мг/кг), при этом доза бупренорфина остается постоянной (0,0015 мг/кг). Введения выполняют

одновременно через 3,5 часа после хирургического вмешательства. Подвергнутых лечению субъектов испытывают в соответствии с вышеприведенным протоколом механической аллодинии. Соединение 63 усиливает анальгезию бупренорфином в лечении послеоперационной боли, проводимом в соответствии с упомянутым протоколом. См. фиг.12.

Формула изобретения

1. Применение комбинации для одновременного, отдельного или последовательного введения, включающей, по меньшей мере, один сигма-лиганд формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или изомер и, по меньшей мере, один опиоид или опиат, выбранный из группы, состоящей из морфина, трамадола, суфентанила, ремифентанила, фентанила, тапентадола, оксикодона и бупренорфина или их аналогов, для получения лекарственного средства, предназначенного для предупреждения и/или лечения боли, развивающейся как последствие хирургического вмешательства



(I)

где

R_1 выбирают из водорода, незамещенного C_1 - C_8 алкила и $-COR_8$;

R_2 выбирают из группы, образованной водородом, незамещенным C_1 - C_8 алкилом и незамещенным фенилом;

R_3 и R_4 независимо выбирают из группы, образованной водородом, незамещенным C_1 - C_8 алкилом, незамещенным фенилом, незамещенным C_6 - C_{18} арил C_1 - C_8 алкилом, $-OR_8$ и галогеном; или вместе они образуют конденсированную нафтильную кольцевую систему;

R_5 и R_6 независимо выбирают из группы, образованной водородом, незамещенным C_1 - C_8 алкилом, C_1 - C_8 алкилом, замещенным C_1 - C_8 алкокси, фенилом, бензилом;

или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенную или незамещенную 5-6-членную моноциклическую гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и необязательно конденсированную с 6-членным карбоциклическим кольцом, где заместитель выбран из C_1 - C_8 алкила, $-COR_8$, $-C(O)OR_8$, фенила, оксо, amino и 3H-имидазо[4,5-b]пиридина;

n выбирают из 2, 3 или 4;

R₈ означает незамещенный C₁-C₈алкил.

2. Применение по п. 1, где R₂ представляет собой H или незамещенный C₁-C₈алкил.

3. Применение по п. 1, где R₃ и R₄ находятся в мета- и пара-положениях фенильной группы.

4. Применение по п. 1, где R₃ и R₄ независимо выбирают из галогена или незамещенного C₁-C₈алкила.

5. Применение по п. 1, где R₃ и R₄ вместе образуют конденсированную нафтильную кольцевую систему.

6. Применение по п. 1, где R₅ и R₆ вместе образуют морфолин-4-ильную группу.

7. Применение по п. 1, где соединение формулы I выбирают из:

- [1] 4-{2-(1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси)этил}морфолина,
- [2] 2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси]-N,N-диэтилэтанамина,
- [3] 1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-3-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]-1H-пиразола,
- [4] 1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-3-[3-(пирролидин-1-ил)пропокси]-1H-пиразола,
- [5] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси]этил}пиперидина,
- [6] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси]этил}-1H-имидазола,
- [7] 3-{1-[2-(1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси)этил]пиперидин-4-ил}-3H-имидазо[4,5-b]пиридина,
- [8] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси]этил}-4-метилпиперазина,
- [9] этил 4-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси]этил}пиперазинкарбоксилата,
- [10] 1-(4-(2-(1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси)этил)пиперазин-1-ил)этанона,
- [11] 4-{2-[1-(4-метоксифенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси]этил}морфолина,
- [12] 1-(4-метоксифенил)-5-метил-3-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]-1H-пиразола,
- [13] 1-(4-метоксифенил)-5-метил-3-[3-(пирролидин-1-ил)пропокси]-1H-пиразола,
- [14] 1-[2-(1-(4-метоксифенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси)этил]пиперидина,
- [15] 1-{2-[1-(4-метоксифенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси]этил}-1H-имидазола,
- [16] 4-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-фенил-1H-пиразол-3-илокси]этил}морфолина,
- [17] 1-(3,4-дихлорфенил)-5-фенил-3-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]-1H-пиразола,
- [18] 1-(3,4-дихлорфенил)-5-фенил-3-[3-(пирролидин-1-ил)пропокси]-1H-пиразола,
- [19] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-фенил-1H-пиразол-3-илокси]этил}пиперидина,
- [20] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-фенил-1H-пиразол-3-илокси]этил}-1H-имидазола,
- [21] 2-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-фенил-1H-пиразол-3-илокси]этил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина,
- [22] 4-{4-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси]бутил}морфолина,
- [23] 1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-3-[4-(пирролидин-1-ил)бутокси]-1H-пиразола,
- [24] 1-{4-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси]бутил}пиперидина,
- [25] 1-{4-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси]бутил}-4-метилпиперазина,
- [26] 1-{4-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси]бутил}-1H-имидазола,
- [27] 4-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси]-N,N-диэтилбутан-1-амина,
- [28] 1-{4-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси]бутил}-4-фенилпиперидина,
- [29] 1-{4-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-илокси]бутил}-6,7-дигидро-1H-индол-4(5H)-она,

[30] 2-{4-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1Н-пиразол-3-илокси]бутил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина,

[31] 4-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-изопропил-1Н-пиразол-3-илокси]этил}морфолина,

[32] 2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-изопропил-1Н-пиразол-3-илокси]-N,N-диэтилэтанамин,

[33] 1-(3,4-дихлорфенил)-5-изопропил-3-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]-1Н-пиразола,

[34] 1-(3,4-дихлорфенил)-5-изопропил-3-[3-(пирролидин-1-ил)пропокси]-1Н-пиразола,

[35] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-изопропил-1Н-пиразол-3-илокси]этил}пиперидина,

[36] 2-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-изопропил-1Н-пиразол-3-илокси]этил}-1,2,3,4-

тетрагидроизохинолина,

[37] 4-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-3-илокси]этил}морфолина,

[38] 2-[1-(3,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-3-илокси]-N,N-диэтилэтанамин,

[39] 1-(3,4-дихлорфенил)-3-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]-1Н-пиразола,

[40] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-3-илокси]этил}пиперидина,

[41] 1-(3,4-дихлорфенил)-3-[3-(пирролидин-1-ил)пропокси]-1Н-пиразола,

[42] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1Н-пиразол-3-илокси]этил}пиперазина,

[43] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1Н-пиразол-3-илокси]этил}пирролидин-3-

амина,

[44] 4-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-4,5-диметил-1Н-пиразол-3-илокси]этил}морфолина,

[46] 2-[1-(3,4-дихлорфенил)-4,5-диметил-1Н-пиразол-3-илокси]-N,N-диэтилэтанамин,

[47] 1-(3,4-дихлорфенил)-4,5-диметил-3-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]-1Н-пиразола,

[48] 1-(3,4-дихлорфенил)-4,5-диметил-3-[3-(пирролидин-1-ил)пропокси]-1Н-пиразола,

[49] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфенил)-4,5-диметил-1Н-пиразол-3-илокси]этил}пиперидина,

[50] 4-{4-[1-(3,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-3-илокси]бутил}морфолина,

[51] (2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-3-илокси]бутил}-2,6-

диметилморфолина,

[52] 1-{4-[1-(3,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-3-илокси]бутил}пиперидина,

[53] 1-(3,4-дихлорфенил)-3-[4-(пирролидин-1-ил)бутокси]-1Н-пиразола,

[55] 4-[1-(3,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-3-илокси]-N,N-диэтилбутан-1-амина,

[56] N-бензил-4-[1-(3,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-3-илокси]-N-метилбутан-1-амина,

[57] 4-[1-(3,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-3-илокси]-N-(2-метоксиэтил)-N-метилбутан-1-амина,

[58] 4-{4-[1-(3,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-3-илокси]бутил}тиоморфолина,

[59] 1-[1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-3-(2-морфолиноэтокси)-1Н-пиразол-4-ил]этанона,

[60] 1-{1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-3-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]-1Н-пиразол-4-

ил}этанона,

[61] 1-{1-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-3-[2-(пиперидин-1-ил)этокси]-1Н-пиразол-4-ил}этанона,

[62] 1-{1-(3,4-дихлорфенил)-3-[2-(диэтиламино)этокси]-5-метил-1Н-пиразол-4-ил}этанона,

[63] 4-{2-[5-метил-1-(нафталин-2-ил)-1Н-пиразол-3-илокси]этил}морфолина,

[64] N,N-диэтил-2-[5-метил-1-(нафталин-2-ил)-1Н-пиразол-3-илокси]-этанамин,

[65] 1-{2-[5-метил-1-(нафталин-2-ил)-1Н-пиразол-3-илокси]этил}пиперидина,

[66] 5-метил-1-(нафталин-2-ил)-3-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]-1Н-пиразола, или их фармацевтически приемлемых солей.

8. Применение по п. 1, где комбинация содержит гидрохлорид 4-{2-[5-метил-1-(нафталин-2-ил)-1Н-пиразол-3-илокси]этил}морфолина.

9. Применение по п. 1, где комбинация содержит гидрохлорид 4-{2-[5-метил-1-(нафталин-2-ил)-1Н-пиразол-3-илокси]этил}морфолина и опиоид или опиад, выбранный

из группы, состоящей из морфина, трамадола, суфентанила, ремифентанила, фентанила, тапентадола, оксикодона и бупренорфина.

10. Применение сигма-лиганда формулы (I), который определен в любом из пунктов 1-8, или его фармацевтически приемлемой соли или изомера для получения лекарственного средства, предназначенного для потенцирования анальгетического эффекта опиоида или опиата, где упомянутый опиоид или опиат применяют для предупреждения и/или лечения боли, развивающейся как последствие хирургического вмешательства.

10

15

20

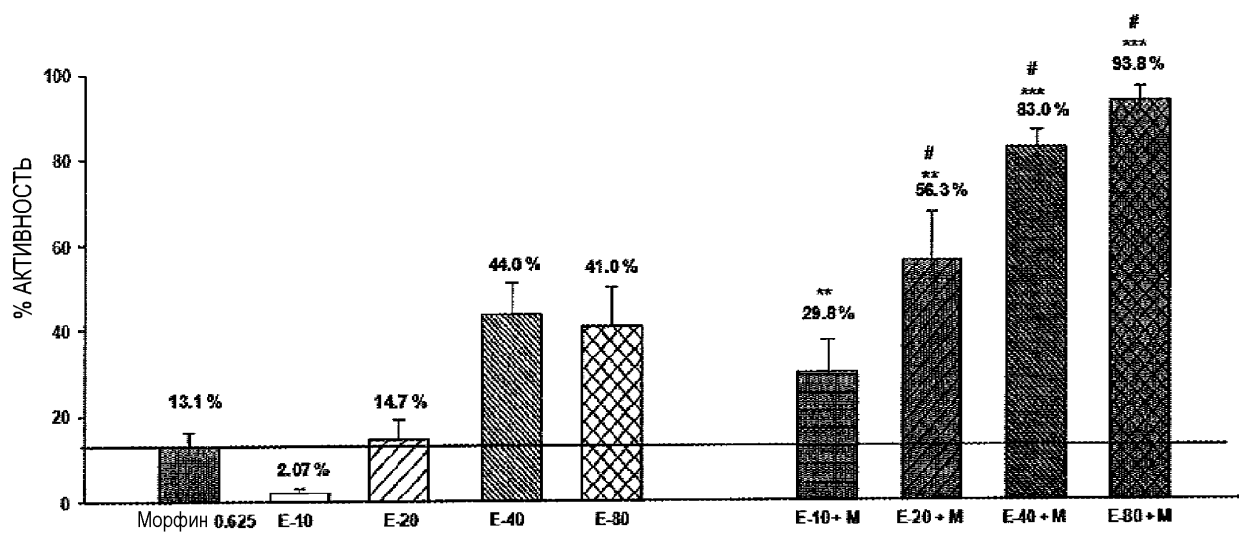
25

30

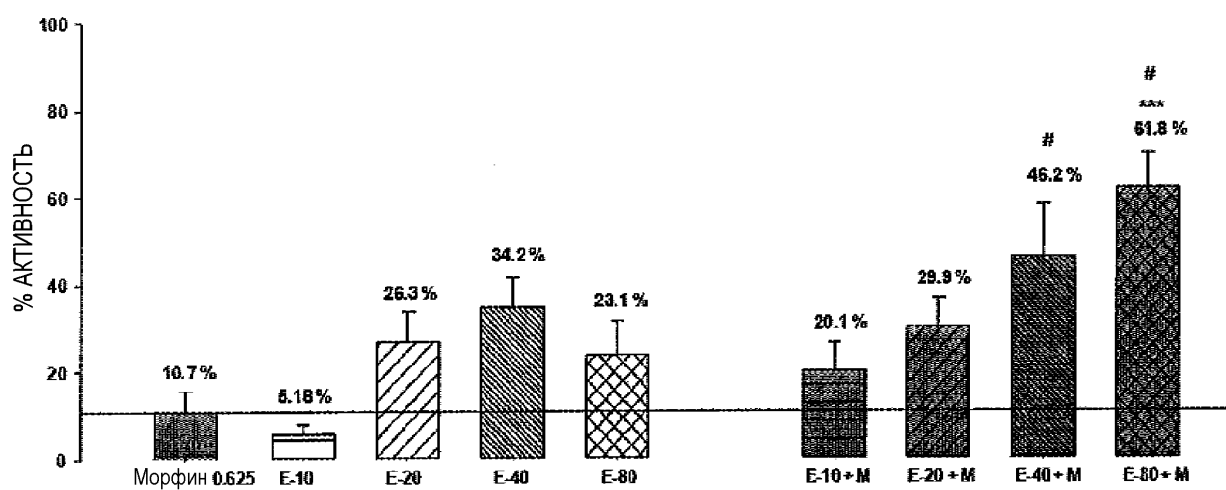
35

40

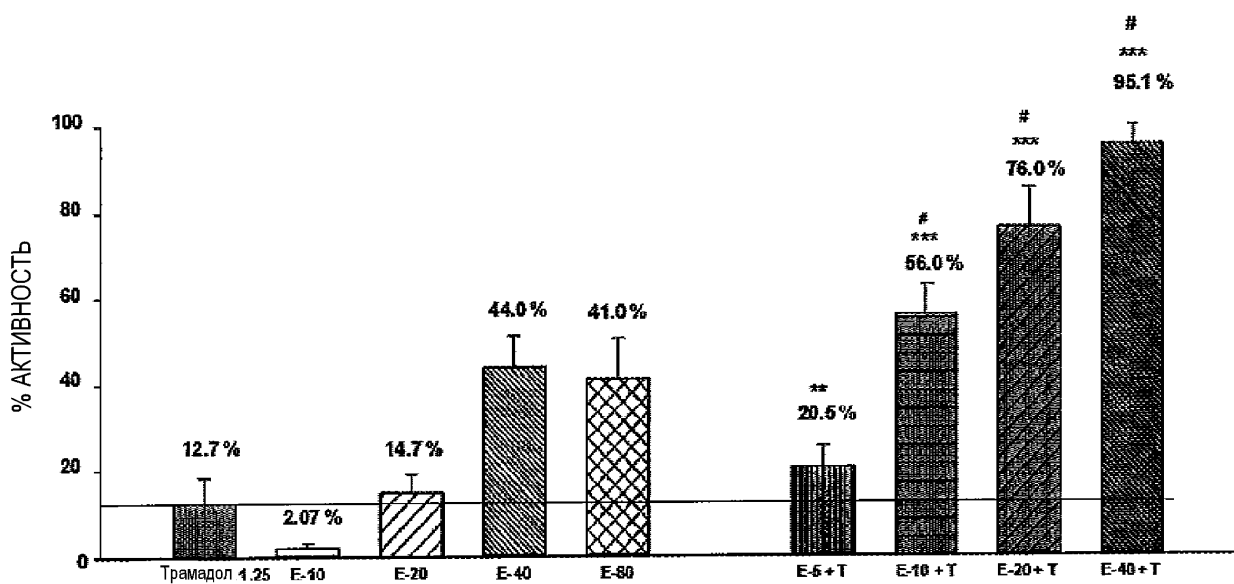
45



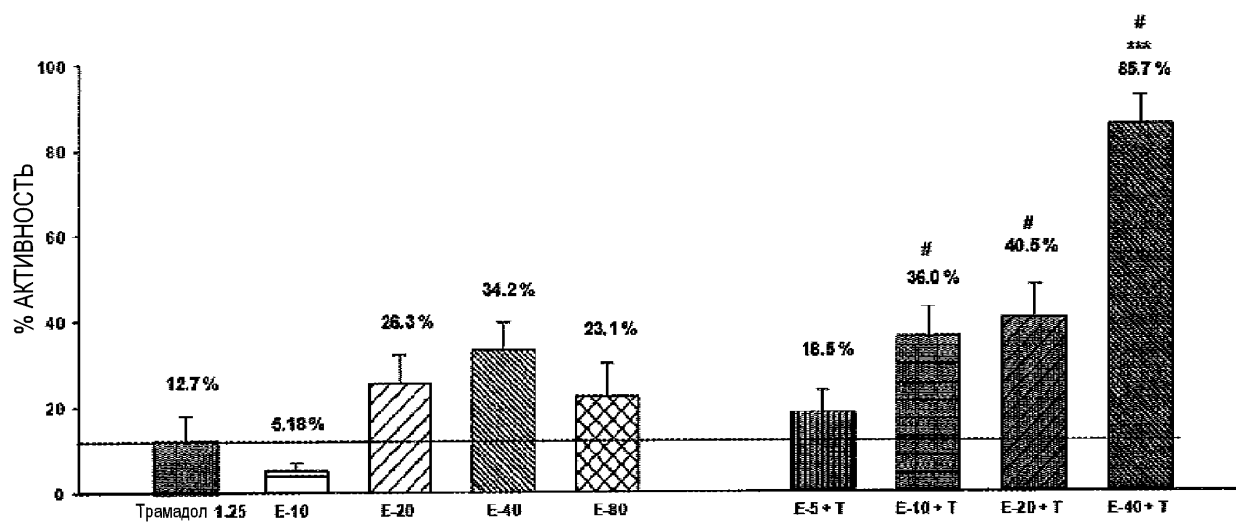
ФИГ.1



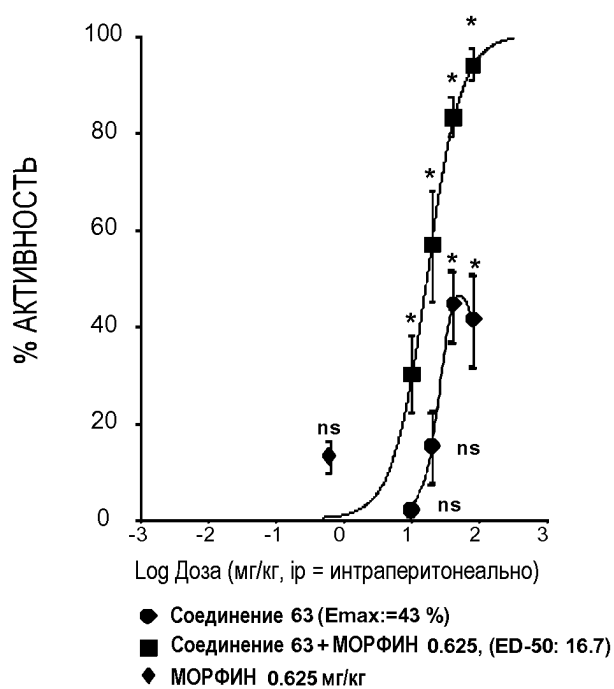
ФИГ.2



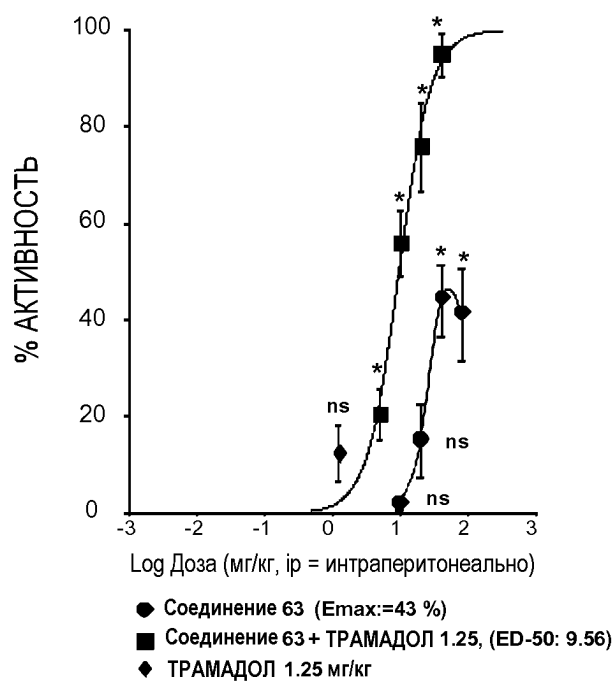
ФИГ.3



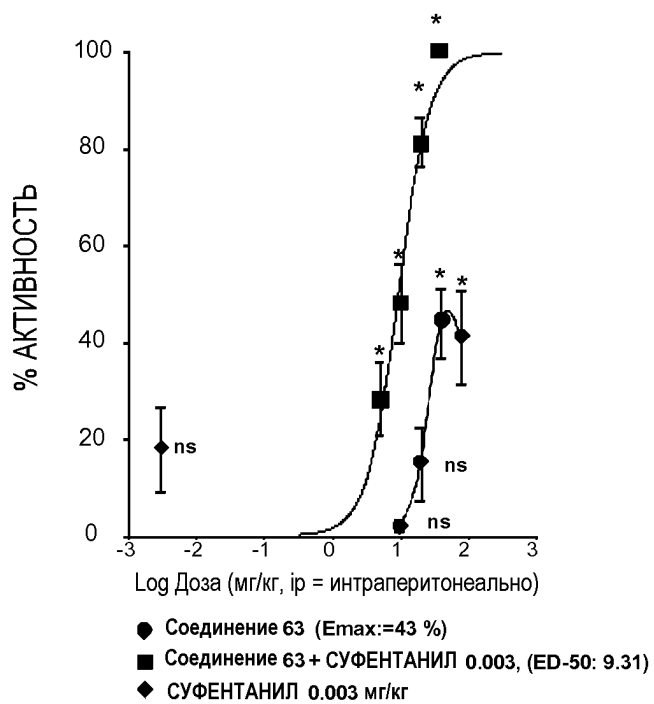
Фиг. 4



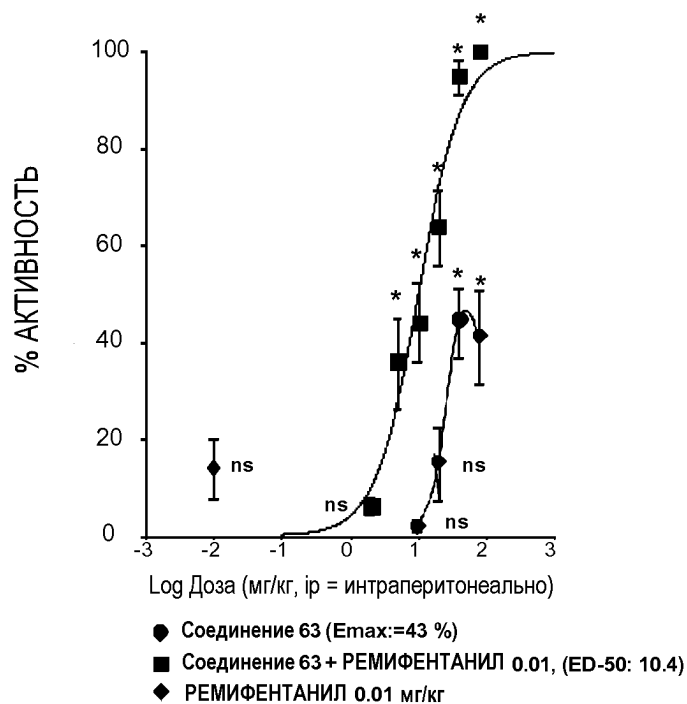
ФИГ.5



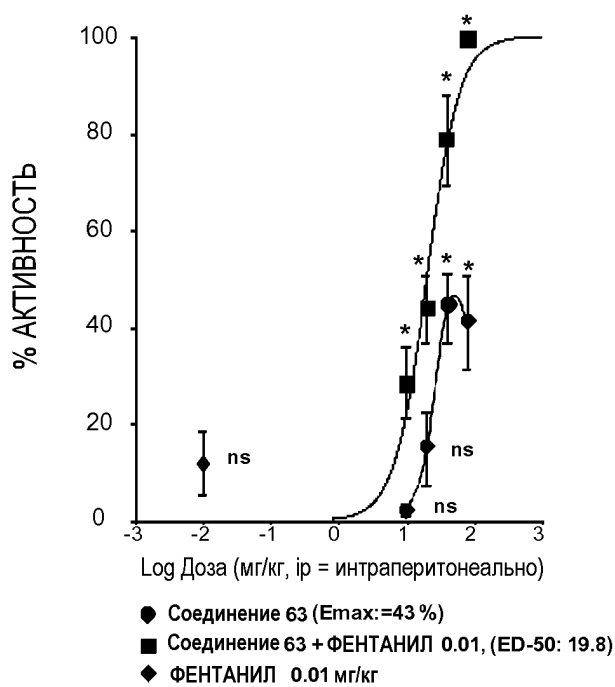
ФИГ.6



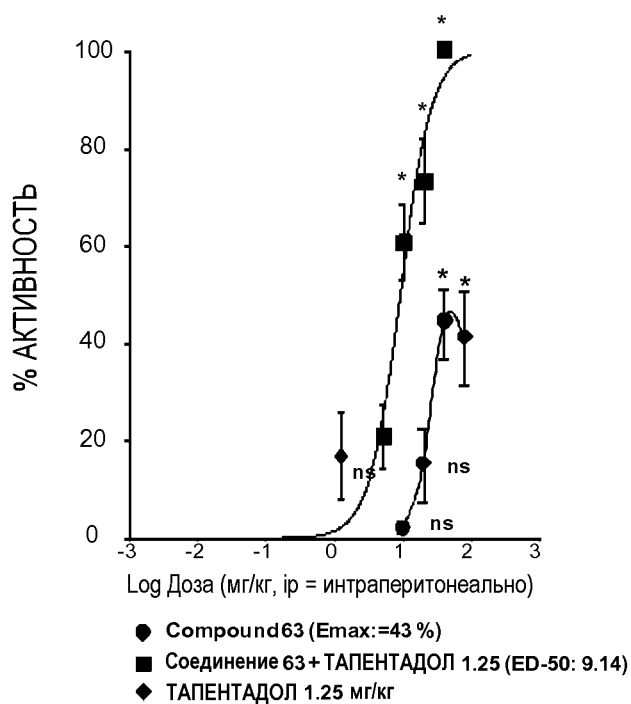
ФИГ.7



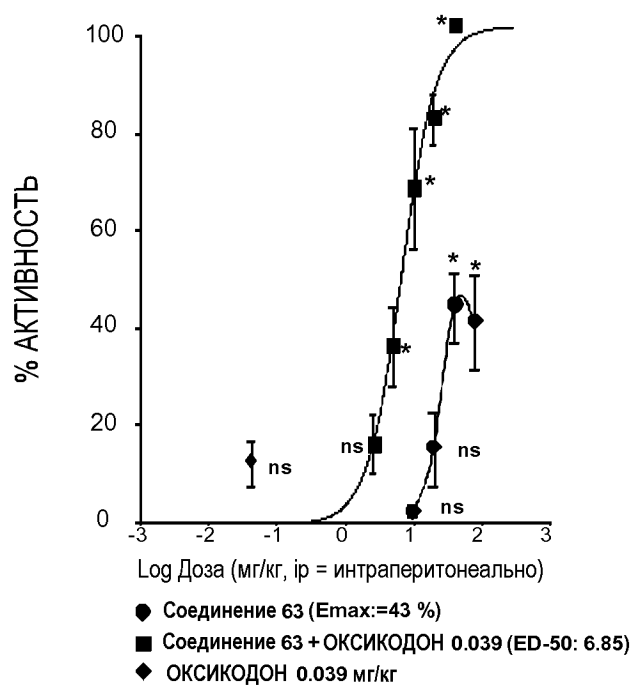
ФИГ.8



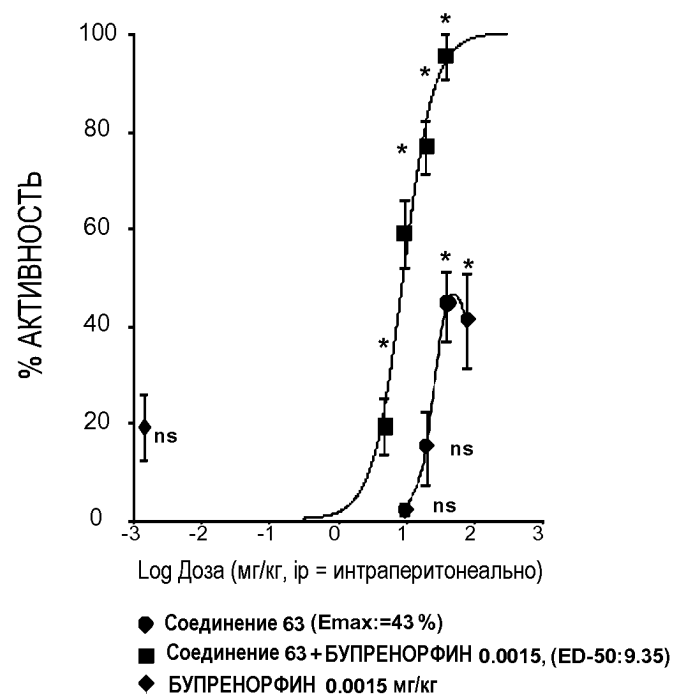
ФИГ.9



ФИГ.10



ФИГ.11



ФИГ.12