

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6027014号  
(P6027014)

(45) 発行日 平成28年11月16日 (2016.11.16)

(24) 登録日 平成28年10月21日 (2016.10.21)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 19/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/00

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 31/485 (2006.01)

A 6 1 K 31/485

請求項の数 13 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-541369 (P2013-541369)  
 (86) (22) 出願日 平成23年12月2日 (2011.12.2)  
 (65) 公表番号 特表2014-501732 (P2014-501732A)  
 (43) 公表日 平成26年1月23日 (2014.1.23)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/071584  
 (87) 国際公開番号 W02012/072782  
 (87) 国際公開日 平成24年6月7日 (2012.6.7)  
 審査請求日 平成26年11月19日 (2014.11.19)  
 (31) 優先権主張番号 10382330.8  
 (32) 優先日 平成22年12月3日 (2010.12.3)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 500031124  
 ラボラトリオス・デル・ドクトル・エステ  
 ベ・ソシエダッド・アノニマ  
 スペイン、エー・O・S・O・4・1・バルセロナ、ア  
 ベニーダ・マレ・デ・ドゥ・デ・モンセラ  
 ット221番  
 (74) 代理人 100094640  
 弁理士 紺野 昭男  
 (74) 代理人 100103447  
 弁理士 井波 実  
 (74) 代理人 100111730  
 弁理士 伊藤 武泰  
 (74) 代理人 100180873  
 弁理士 田村 慶政

最終頁に続く

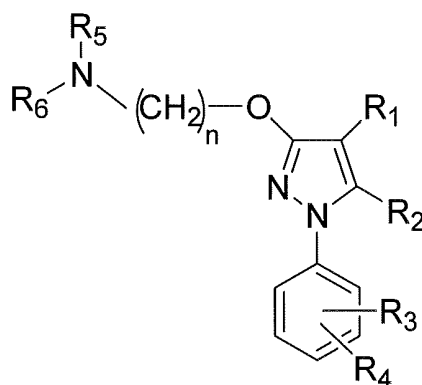
(54) 【発明の名称】 骨癌の疼痛におけるシグマリガンドの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式 (I) で表されるシグマリガンド、またはその医薬的に許容される塩、その異性体若しくは溶媒和物を含んでなる、骨癌の疼痛の予防および/または治療に用いられる組成物:

【化 1】



(I)

(式中、

R<sub>1</sub> は、水素、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のシクロアルキル、置

換または非置換のアルケニル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のアリールアルキル、置換または非置換の芳香族ヘテロシクリル、置換または非置換の芳香族ヘテロシクリル、置換または非置換のヘテロシクリルアルキル、 $-COR_8$ 、 $-C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-CH=NR_8$ 、 $-CN$ 、 $-OR_8$ 、 $-OC(O)R_8$ 、 $-S(O)_t-R_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NO_2$ 、 $-N=CR_8R_9$  およびハロゲンからなる群から選択され；

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

$R_3$  および  $R_4$  は、独立して、水素、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアルケニル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のアリールアルキル、置換または非置換の芳香族または非芳香族のヘテロシクリル、置換または非置換のヘテロシクリルアルキル、 $-COR_8$ 、 $-C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-CH=NR_8$ 、 $-CN$ 、 $-OR_8$ 、 $-OC(O)R_8$ 、 $-S(O)_t-R_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NO_2$ 、 $-N=CR_8R_9$  およびハロゲンからなる群から選択されるか、または、これらが一緒になって、場合により置換された縮合環を形成し；

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

$n$  は、1、2、3、4、5、6、7 および 8 から選択され；

$t$  は、1、2 または 3 であり；

$R_8$  および  $R_9$  は、それぞれ独立して、水素、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアルケニル、置換または非置換のアリール、置換または非置換の芳香族または非芳香族のヘテロシクリル、置換または非置換のアルコキシ、置換または非置換のアリールオキシおよびハロゲンからなる群から選択される）。

#### 【請求項 2】

前記疼痛が、骨癌の結果として発生する急性および/または慢性的疼痛、好ましくは神経因性疼痛、神経痛、異痛、灼熱痛、痛覚過敏、触覚過敏、痛感過敏、神経炎または外科手術に続発するニューロパシーから選択されるものである、請求項 1 に記載の組成物。

#### 【請求項 3】

前記シグマリガンドが、シグマ受容体アンタゴニストからなる群から選択され、好ましくはニュートラルアンタゴニスト、インバースアゴニストまたは部分アンタゴニストから選択される、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

を有する、

#### 【請求項 4】

$R_1$  が、H、 $-COR_8$  および置換または非置換のアルキルから選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

#### 【請求項 5】

$R_2$  が H またはアルキルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 6】

R<sub>3</sub> と R<sub>4</sub> とが一緒になって縮合ナフチル環を形成する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 7】

R<sub>5</sub> と R<sub>6</sub> とが一緒になってモルホリン - 4 - イル基を形成する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 8】

前記シグマリガンドが、以下の化合物、並びにその医薬的に許容される塩および溶媒和物からなる群から選択されるものである、請求項 1 に記載の組成物：

- 4 - { 2 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ) エチル } モルホリン、  
 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] - N , N - ジエチルエタンアミン、  
 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 3 - [ 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エトキシ ] - 1 H - ピラゾール、  
 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 3 - [ 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロボキシ ] - 1 H - ピラゾール、  
 1 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } ピペリジン、  
 1 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } - 1 H - イミダゾール、  
 3 - { 1 - [ 2 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ) エチル ] ピペリジン - 4 - イル } - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン、  
 1 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } - 4 - メチルピペラジン、  
 4 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } ピペラジンカルボン酸エチル、  
 1 - ( 4 - ( 2 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ) エチル ) ピペラジン - 1 - イル ) エタノン、  
 4 - { 2 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } モルホリン、  
 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 5 - メチル - 3 - [ 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エトキシ ] - 1 H - ピラゾール、  
 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 5 - メチル - 3 - [ 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロボキシ ] - 1 H - ピラゾール、  
 1 - [ 2 - ( 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ) エチル ] ピペリジン、  
 1 - { 2 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } - 1 H - イミダゾール、  
 4 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } モルホリン、  
 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - フェニル - 3 - [ 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エトキシ ] - 1 H - ピラゾール、  
 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - フェニル - 3 - [ 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロボキシ ] - 1 H - ピラゾール、  
 1 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } ピペリジン、  
 1 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } - 1 H - イミダゾール、

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

10

20

30

40

50

1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 , 5 - ジメチル - 3 - [ 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エトキシ ] - 1 H - ピラゾール、  
 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 , 5 - ジメチル - 3 - [ 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ] - 1 H - ピラゾール、  
 1 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } ピペリジン、  
 4 - { 4 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] ブチル } モルホリン、  
 ( 2 S , 6 R ) - 4 - { 4 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] ブチル } - 2 , 6 - ジメチルモルホリン、  
 1 - { 4 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] ブチル } ピペリジン、  
 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 3 - [ 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) ブトキシ ] - 1 H - ピラゾール、  
 4 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] - N , N - ジエチルブタン - 1 - アミン、  
 N - ベンジル - 4 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] - N - メチルブタン - 1 - アミン、  
 4 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] - N - ( 2 - メトキシエチル ) - N - メチルブタン - 1 - アミン、  
 4 - { 4 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] ブチル } チオモルホリン、  
 1 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 3 - ( 2 - モルホリノエトキシ ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] エタノン、  
 1 - { 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 3 - [ 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エトキシ ] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } エタノン、  
 1 - { 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 3 - [ 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) エトキシ ] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } エタノン、  
 1 - { 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 3 - [ 2 - ( ジエチルアミノ ) エトキシ ] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } エタノン、  
 4 - { 2 - [ 5 - メチル - 1 - ( ナフタレン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } モルホリン、  
 N , N - ジエチル - 2 - [ 5 - メチル - 1 - ( ナフタレン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エタンアミン、  
 1 - { 2 - [ 5 - メチル - 1 - ( ナフタレン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } ピペリジンおよび  
 5 - メチル - 1 - ( ナフタレン - 2 - イル ) - 3 - [ 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エトキシ ] - 1 H - ピラゾール。

【請求項 9】

前記シグマリガンドが、4 - { 2 - [ 5 - メチル - 1 - ( ナフタレン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } モルホリン、またはその医薬的に許容される塩、その異性体または溶媒和物である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記シグマリガンドが、4 - { 2 - [ 5 - メチル - 1 - ( ナフタレン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } モルホリン塩酸塩である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

骨癌の疼痛を予防および / または治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項において定義されるシグマリガンドの使用。

【請求項 12】

10

20

30

40

50

骨癌に関連する疼痛の予防および／または治療に用いられる、同時投与、別個の投与、または連続的な投与のための、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項の請求項において定義される少なくとも 1 つのシグマリガンと、少なくとも 1 つのオピオイドまたはアヘン化合物との組み合わせ物。

【請求項 13】

オピオイドがモルヒネである、請求項 12 に記載の組み合わせ物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、シグマ受容体リガンと関し、さらに具体的には、骨癌に関連する疼痛の治療および／または予防に用いられる、インダゾール誘導体およびこれらを含む医薬組成物に関する。

10

【背景技術】

【0002】

骨癌の疼痛は、転移性癌の深刻な兆候である。残念ながら、現時点の治療は有効なものとはなり得ず、効果があるときでも、患者の生存期間は疼痛を緩和できる期間を通常は超えてしまう。新しい機構に基づく治療法が切に望まれている。

【0003】

骨に転移した悪性腫瘍患者は生活の質の悪化に直面することが多い。転移性疾患の続発症としての骨格系合併症は、乳房または前立腺の進行した上皮癌を患う患者の約 70% に現れる。乳房または前立腺の上皮癌で亡くなる患者のうち、90% を超える患者に骨格転移が認められる。骨癌の疼痛は、癌患者が訴える最も一般的な症状のひとつである。乳房および前立腺の転移性上皮癌は、癌によって誘発される骨の疼痛が起こる主な要因である。したがって、乳癌、前立腺癌および肺癌のような最も一般的な腫瘍は骨に転移する傾向が著しく大きいため、骨癌から起こる疼痛は進行した癌を患うヒト患者にとって最も一般的な疼痛でもある。

20

【0004】

疾患が進行した段階にあるヒト癌患者、特に骨転移を伴う患者は、かなりの痛みを経験しており、疼痛の強さは骨の破壊度に関連すると思われることを報告している。

【0005】

30

骨格病変を有する癌患者は、骨折、高カルシウム血症、脊髄圧迫、激痛を生じることが多く、ここに述べたものはすべて死亡率を高め、生活の質を下げる要因となる。

【0006】

骨格転移から生じる疼痛は、通常は疾患の進行とともに強くなっていき、一般には、持続痛か、突出または随伴痛かの 2 つのカテゴリーに分けられる。

【0007】

通常、骨癌の最初の症状である持続痛は、鈍く、一定の拍動性の疼痛として始まり、時間経過に伴って強さが増していき、骨格の病変により悪化する。

【0008】

骨の破壊が大きくなり、時間が経過するにつれて疼痛がひどくなり、その後強い痛みが断続的に続く事象が自然発生的に起こるか、あるいはさらに一般的には、罹患した脚に体重をかけた後、または移動した後に起こる。この疼痛は「突出痛または随伴痛」と呼ばれる。

40

【0009】

二種類の疼痛のうち、突出痛の方が制御するのが難しく、例えば、この疼痛を制御するのに必要なオピオイドの投薬量は、持続痛を制御するのに必要な投薬量よりも大であることが多く、そのため、後に述べるようになりかなり望ましくない副作用を伴う。

【0010】

機械的アロディニアは、通常は有害だと感じないような機械刺激による疼痛感覚である。この骨癌の疼痛とともに、穏やかな脚の使用、寝ているときの咳き込みまたは寝返りに

50

よって、移動によって誘発される急性形態の疼痛が生じることがあり、従来の治療薬に対する応答が低下する。

【0011】

疼痛の強さは、癌患者によって異なり、患者の痛みに対する感受性、癌の種類および腫瘍の位置によって変わる。世界保健機関（WHO）によって提供された癌治療ガイドラインは、腫瘍科および疼痛治療科の医院で使用されてきた。ヒト癌患者の治療としては、オピオイド、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、コルチコステロイド、局所麻酔薬、抗うつ薬、鎮痙剤の単独または組み合わせでの使用が挙げられる。

【0012】

抗炎症剤、化学療法、放射線療法、手術および/またはビスホスホネートに応答しない慢性疼痛には、典型的には、強い鎮痛薬で対処する。進行した骨癌の疼痛はオピオイドによって管理するのが一般的であり、疼痛緩和に有効である。残念なことに、骨の疼痛を和らげるのに必要なオピオイドの投薬量（1日に120mg/kg）によって、錯乱、呼吸抑制、眠気、便秘のような望ましくない副作用が起こることがある。これらの副作用は、全体的な生活の質をひどく低下させることがある。医師の診断から4週間以内に、オピオイド治療を受けた末期患者の73%が中程度から重度の疼痛を訴え、これらの激痛を伴う患者の40%が、オピオイド治療の増薬を要求した。

10

【0013】

この疼痛を制御するのに必要なオピオイドの投薬量が徐々に増えていくことは、オピオイド耐性が生じていること、または疼痛の重篤度の増加を反映しているだろう。この両方の機構は、この疼痛に必要なモルヒネの投薬量が徐々に増えていくことにおそらく関係があるが、待期療法を使用することによってオピオイド必要量を著しく減らすことができることは、高用量のオピオイドが、骨癌の疼痛状態に関連する強さを少なくとも部分的に反映していることを示唆している。

20

【0014】

オピオイドは、疼痛源を直接標的としているのではなく、中枢神経系を経て全身に作用するため、臓器系に対する悪影響が生活の質の悪化に顕著に関与することがある（Clin. Cancer Res., 2006, 12 (20 Suppl), 6231s-6235s; Compar. Med., 2008, 58 (3), 220-233; J. Pain and Symp. Manag., 2005, 29 (55), S32-S46）。

30

【0015】

癌の疼痛に関する動物モデルを、骨癌疼痛モデル、非骨癌疼痛モデル、癌浸潤痛モデル、癌化学療法によって誘発される末梢性ニューロパシーモデル、および自発的に発生する癌疼痛モデルの5つのカテゴリーに分けることができる。具体的には、特にラット乳上皮癌モデル（MRMT-1）、マウス線維肉腫（2472）、マウス乳上皮癌（4T1）、肝細胞上皮癌（HCa-1）、およびマウス黒色腫（B16）を用い、骨癌の疼痛が研究された。

【0016】

これらのモデルの使用から、疼痛に関連する挙動に関連する多くの特徴が明らかとなり、癌の疼痛の原因となる神経化学的機構および神経物理学的機構への見解が得られた。これらの動物モデルで観察された特徴の多くは、腫瘍の疼痛を経験するヒト癌患者にも共通しており、骨破壊、一次求心性神経感作、脊髄における中枢性感作の再構築および発生が挙げられる。

40

【0017】

すでに述べたように、進行した骨癌の疼痛で取り扱われる主な問題は、オピオイドによって持続痛を制御することができるときに、持続痛の制御と同じ投薬量が、移動によって誘発される突出痛を抑えるのには不十分であることが多いということである。

【0018】

従来技術において存在するデータは、骨癌の疼痛が炎症性要素と神経因性要素の両方を有する場合があることを示唆しているため、有望な新規治療を試した実験モデルにおいて

50

、近年顕著な発展がみられているとはいえ、疼痛管理の最終目標が単に疼痛を緩和することではなく、患者の生理学的および心理学的な幸福を維持することでもあるため、明らかに骨癌の疼痛の炎症性要素と神経因性要素に対して効能が高いもっと有効な治療が必要である。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0019】

本発明は、骨癌の治療における補助剤としてのシグマリガンドの使用に関する。本発明のこの利点は、シグマリガンドが、特にシグマ - 1 受容体アンタゴニストであり、好ましくは、(ニュートラル)アンタゴニスト、インバースアゴニストまたは部分アンタゴニストの形態であるときにより明らかである。

10

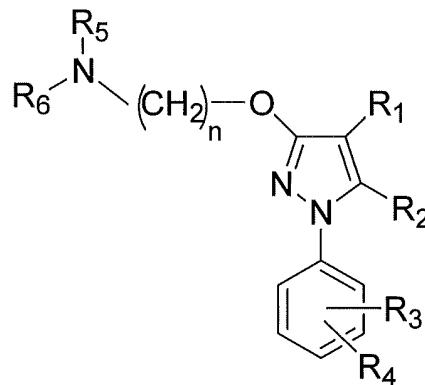
【0020】

したがって、本発明の一つの態様は、骨癌に関連する疼痛の予防および/または治療において使用するためのシグマリガンドに関する。

【0021】

好ましい実施態様では、シグマリガンドは一般式 (I) :

【化1】



20

(I)

30

(式中、

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

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

40

$R_3$  および  $R_4$  は、独立して、水素、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアルケニル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のアリールアルキル、置換または非置換の芳香族または非芳香族のヘテロシクリル、置換または非置換のヘテロシクリルアルキル、 $-COR_8$ 、 $-C(O)OR_8$ 、

50

- C ( O ) N R <sub>8</sub> R <sub>9</sub>、 - C H = N R <sub>8</sub>、 - C N、 - O R <sub>8</sub>、 - O C ( O ) R <sub>8</sub>、 - S ( O ) <sub>t</sub> - R <sub>8</sub>、 - N R <sub>8</sub> R <sub>9</sub>、 - N R <sub>8</sub> C ( O ) R <sub>9</sub>、 - N O <sub>2</sub>、 - N = C R <sub>8</sub> R <sub>9</sub> およびハロゲンからなる群から選択されるか、または、これらが一緒になって、場合により置換された縮合環を形成し；

R <sub>5</sub> および R <sub>6</sub> は、独立して、水素、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアルケニル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のアリールアルキル、置換または非置換の芳香族または非芳香族のヘテロシクリル、置換または非置換のヘテロシクリルアルキル、 - C O R <sub>8</sub>、 - C ( O ) O R <sub>8</sub>、 - C ( O ) N R <sub>8</sub> R <sub>9</sub>、 - C H = N R <sub>8</sub>、 - C N、 - O R <sub>8</sub>、 - O C ( O ) R <sub>8</sub>、 - S ( O ) <sub>t</sub> - R <sub>8</sub>、 - N R <sub>8</sub> R <sub>9</sub>、 - N R <sub>8</sub> C ( O ) R <sub>9</sub>、 - N O <sub>2</sub>、 - N = C R <sub>8</sub> R <sub>9</sub> およびハロゲンからなる群から選択されるか、または、これらが結合している窒素原子と一緒に、置換または非置換の芳香族または非芳香族のヘテロシクリル基を形成し；

n は、1、2、3、4、5、6、7 および 8 から選択され；

t は、1、2 または 3 であり；

R <sub>8</sub> および R <sub>9</sub> は、それぞれ独立して、水素、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアルケニル、置換または非置換のアリール、置換または非置換の芳香族または非芳香族のヘテロシクリル、置換または非置換のアルコキシ、置換または非置換のアリールオキシおよびハロゲンからなる群から選択される)

で表されるか、またはその医薬的に許容される塩、その異性体、プロドラッグまたは溶媒和物である。

#### 【0022】

本発明の別の態様は、骨癌に関連する疼痛を予防および/または治療するための医薬を製造するための、上に定義したようなシグマリガンドの使用に関する。

#### 【0023】

本発明の別の態様は、骨癌の疼痛に苦しむ患者、または骨癌の結果として疼痛に苦しむことになる可能性ある患者の治療方法であって、このような治療または予防が必要な患者に、治療に有効な量の上で定義したシグマリガンドを投与することを含む方法である。

#### 【0024】

本発明の別の態様は、骨癌に関連する疼痛の予防および/または治療に用いるための、上で定義した少なくとも1つのシグマリガンドと、少なくとも1つのオピオイドまたはアヘン化合物との、同時投与、別個の投与、または連続的な投与のための組み合わせ物に関する。

#### 【0025】

これらの態様およびその好ましい実施態様は、さらに特許請求の範囲においても定義されている。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0026】

【図1】フォン・フライ試験。第2段階（フェーズ2）のためのモルヒネの最適投薬量の決定。

【図2】フォン・フライ試験。第2段階におけるモルヒネ（1.25 mg / kg）と、実施例1（40 mg / kg）の相乗効果。

【図3】フォン・フライ試験。第2段階におけるモルヒネ（1.25 mg / kg）と、実施例1（80 mg / kg）の相乗効果。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0027】

本発明に関して、以下の用語は下記に述べる意味を有する。

#### 【0028】

「アルキル」は、1～12個の炭素原子からなり、不飽和部を含まず、単結合によって分子の残りの部分に接続する直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖基を指し、例えば、メチル、

10

20

30

40

50

エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、t - ブチル、n - ペンチルなどである。アルキル基は、アリール、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボニル、アシル、アルコキシカルボニル、アミノ、ニトロ、メルカプト、アルキルチオなどのような1個以上の置換基によって場合により置換されていてもよい。好ましいアルキル基は、炭素原子を1～6個含む。アリールによって置換されている場合、アルキルは、「アリールアルキル」基、例えば、ベンジルまたはフェネチルに対応する。ヘテロシクリルで置換されている場合、アルキルは、「ヘテロシクリルアルキル」基に対応する。

【0029】

「アルケニル」は、2～12個の炭素原子からなり、少なくとも1つの不飽和部を含み、単結合によって分子の残りの部分に接続する直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖基を指す。アルケニル (Alkenyl) 基は、アリール、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボニル、アシル、アルコキシカルボニル、アミノ、ニトロ、メルカプト、アルキルチオなどのような1個以上の置換基によって場合により置換されていてもよい。好ましいアルケニル基は、炭素原子を2～6個含む。

【0030】

「シクロアルキル」は、飽和または部分的に飽和であり、炭素原子および水素原子のみからなる安定な3～10員環単環基または二環基を指し、例えば、シクロヘキシルまたはアダマンチルである。本明細書に特に具体的に示されていない限り、「シクロアルキル」との用語は、アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニルなどのような1個以上の置換基によって場合により置換されたシクロアルキル基を含むことを意味する。

【0031】

「アリール」は、1個または複数個の芳香族環の基を指し、別個のアリール基および/または縮合したアリール基を含む複数環基を含む。典型的なアリール基は、1～3個の別個または縮合した環と、6～18個の炭素環原子を含み、例えば、フェニル基、ナフチル基、インデニル基、フェナントリル基またはアントラシル基である。アリール基は、ヒドロキシ、メルカプト、ハロ、アルキル、フェニル、アルコキシ、ハロアルキル、ニトロ、シアノ、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、アシル、アルコキシカルボニルなどのような1個以上の置換基によって場合により置換されていてもよい。

【0032】

「ヘテロシクリル」は、炭素原子と、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1～5個のヘテロ原子とからなる安定な3～15員環基、好ましくは、1個以上のヘテロ原子を含む4～8員環、さらに好ましくは、1個以上のヘテロ原子を含む5員環または6員環を指す。ヘテロシクリルは、芳香族であってもよく、非芳香族であってもよい。本発明の目的のために、ヘテロ環は、単環、二環または三環であってもよく、縮合環を含んでもよく、ヘテロシクリル基中の窒素原子、炭素原子または硫黄原子は、場合により酸化されていてもよく、窒素原子は、場合により四級化されていてもよく、ヘテロシクリル基は、部分的または完全に飽和であってもよく、または芳香族であってもよい。このようなヘテロ環の例としては、限定されないが、アゼピン、ベンズイミダゾール、ベンゾチアゾール、フラン、イソチアゾール、イミダゾール、インドール、ピペリジン、ピペラジン、プリン、キノリン、チアジアゾール、テトラヒドロフラン、クマリン、モルホリン；ピロール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、トリアゾール、イミダゾールなどが挙げられる。

【0033】

「アルコキシ」は、式 -OR<sub>a</sub> の基を指し、R<sub>a</sub> は、上に定義したようなアルキル基であり、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシなどである。

【0034】

「アミノ」は、式 -NH<sub>2</sub>、-NHR<sub>a</sub> または -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> の基を指し、場合により四級化されており、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノなどである。

## 【0035】

「ハロゲン」、「ハロ」または「hal」は、臭素、塩素、ヨウ素またはフッ素を指す。

## 【0036】

本明細書において、本発明による化合物中の置換基に対する言及は、1個以上の適切な基、例えば、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨード）；シアノ；ヒドロキシル；ニトロ；アジド；アルカノイル（例えば、 $C_1 \sim 6$  アルカノイル基、例えば、アシルなど）；カルボキサミド；炭素原子を1～約12個含む基、または炭素原子を1～約6個含む基、さらに好ましくは、炭素原子を1～3個含む基を含むアルキル基；1つ以上の不飽和結合と、炭素を2～約12個、または炭素原子を2～約6個含む基を含む、アルケニル基およびアルキニル基；1個以上の酸素結合と、炭素原子を1～約12個、または1～約6個含む、アルコキシ基；アリールオキシ、例えば、フェノキシ；1つ以上のチオエーテル結合と、炭素原子を1～約12個、または1～約6個含む部分を含む、アルキルチオ基；1つ以上のスルフィニル結合と、炭素原子を1～約12個、または1～約6個含む部分を含む、アルキルスルフィニル基；1つ以上のスルホニル結合と、炭素原子を1～約12個、または1～約6個含む部分を含む、アルキルスルホニル基；例えば、1個以上のN原子と、炭素原子を1～約12個、または1～約6個含む基のようなアミノアルキル基；6個以上の炭素を含む炭素環アリール、特に、フェニルまたはナフチル、およびアラキル（例えば、ベンジル）によって1個以上の利用可能な位置で置換されていてもよい特定の部分を指す。他に指定のない限り、場合により置換された基は、その基のそれぞれの置換可能な位置に置換基を有していてもよく、それぞれの置換は、他の置換とは独立している。

## 【0037】

「塩」との用語は、本発明にしたがって使用される活性化合物の任意の形態であり、その化合物が、イオン形態であるか、または帯電し、対イオン（カチオンまたはアニオン）と結合しているか、または溶液状態であるとして理解されなければならない。また、この定義には、四級アンモニウム塩および活性分子と他の分子およびイオンとの錯体、特に、イオン性相互作用によって生成する錯体が含まれる。この定義は、特に、生理学的に許容される塩を含み、この用語は、「薬理的に許容される塩」または「医薬的に許容される塩」と等しいと理解されなければならない。

## 【0038】

「医薬的に許容される塩」との用語は、本発明にあつては、特にヒトおよび/または哺乳動物の治療のための適切な様式で使用し、適用し、または使用する場合、生理学的に耐えられる（通常は、特に、対イオンの結果として毒性がない）任意の塩を意味する。これらの生理学的に許容される塩は、カチオンまたは塩基を用いて形成されてもよく、本発明の観点では、特に、ヒトおよび/または哺乳動物に使用する場合、本発明にしたがって使用される少なくとも1つの化合物、通常は、酸（脱プロトン化した）、例えば、アニオンによって作られる塩であると理解される。また、これらの生理学的に許容される塩は、アニオンまたは酸を用いて作られてもよく、本発明の観点では、特に、ヒトおよび/または哺乳動物に使用する場合、本発明にしたがって用いられる少なくとも1つの化合物（通常はプロトン化しており、例えば、窒素中）、例えば、カチオンおよび少なくとも1つの生理学的に許容されるアニオンによって作られる塩であると理解される。この定義は、具体的に、本発明の観点で、特に、ヒトおよび/または哺乳動物に使用する場合、生理学的に許容される酸によって作られる塩、すなわち、具体的な活性化合物と生理学的に許容される有機酸または無機酸の塩が挙げられる。この種の塩の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、マンデル酸、フマル酸、乳酸またはクエン酸を用いて作られる塩である。

## 【0039】

「溶媒和物」との用語は、本発明にしたがって、本発明の活性化合物が非共有結合によって別の分子（通常は極性溶媒）と結合した、本発明の活性化合物の任意の形態を意味す

ると理解すべきであり、特に、水和物およびアルコラート（例えば、メタノラート）を含む。好ましい溶媒和物は水和物である。

【0040】

シグマリガンドのプロドラッグである任意の化合物、特に、式（I）の化合物のプロドラッグも、本発明の範囲内にある。「プロドラッグ」との用語は、最も広い意味で使用され、本発明の化合物に *in vivo* で変換される本発明の化合物の誘導体を包含する。プロドラッグの例としては、限定されないが、生体内で加水分解可能な部分（例えば、生体内で加水分解可能なアミド、生体内で加水分解可能なエステル、生体内で加水分解可能なカルバメート、生体内で加水分解可能なカーボネート、生体内で加水分解可能なウレイド、および生体内で加水分解可能なホスフェート類似体）を含む式 I の化合物の誘導体および代謝物が挙げられる。好ましくは、カルボキシル官能基を有する化合物のプロドラッグは、カルボン酸の低級アルキルエステルである。カルボン酸エステルは、簡便には、分子に存在する任意のカルボン酸部分をエステル化することによって作られる。プロドラッグは、典型的には、周知の方法、例えば、Burger「Medicinal Chemistry and Drug Discovery」第6版（Donald J. Abraham編集、2001、Wiley）、「Design and Applications of Prodrugs」（H. Bundgaard編集、1985、Harwood Academic Publishers）およびKrogsgaard-Larsenら、「Textbook of Drug design and Discovery」、Taylor & Francis（2002年4月）によって記載される方法を用いて調製することができる。

10

20

【0041】

上述の上の式（I）によってあらわされる本発明の化合物は、不斉中心の存在に依存するエナンチオマー、または多重結合の存在に依存する異性体（例えば、Z、E）を含んでもよい。単一の異性体、エナンチオマーまたはジアステレオ異性体およびこれらの混合物は、本発明の範囲内に入る。

【0042】

さらに、本明細書で指し示す任意の化合物は、互変異性体として存在していてもよい。具体的には、互変異性体との用語は、平衡状態で存在し、ある異性体形態から別の異性体形態へと簡単に変換される化合物の2つ以上の構造異性体の1つを指す。一般的な互変異性体対は、アミン-イミン、アミド-イミド酸、ケト-エノール、ラクタム-ラクチムなどである。

30

【0043】

特に断らない限り、本発明の化合物は、同位体標識された形態、すなわち、1個以上の同位体を豊富に含む原子が存在するという点によってのみ異なる化合物を含むことも意味している。例えば、本発明の構造を有し、少なくとも1個の水素原子が二重水素または三重水素と置き換わっているか、または少なくとも1個の炭素が、 $^{13}\text{C}$ または $^{14}\text{C}$ を豊富に含む炭素と置き換わっているか、または少なくとも1個の窒素が、 $^{15}\text{N}$ を豊富に含む窒素と置き換わっている化合物は、本発明の範囲内である。

【0044】

シグマリガンド（特に、式（I）の化合物またはその塩または溶媒和物）は、好ましくは医薬的に許容される形態または実質的に純粋な形態である。医薬的に許容される形態とは、特に、通常の医薬添加剤（例えば、希釈剤および担体）を除き、医薬的に許容されるレベルの純度を有し、通常の投薬レベルで毒性であると考えられる物質を含まないことを意味する。この薬物基質の純度レベルは、好ましくは50%より大きく、さらに好ましくは、70%より大きく、最も好ましくは、90%より大きい。好ましい実施態様では、この薬物基質の純度レベルは、式（I）の化合物、またはその塩、溶媒和物またはプロドラッグの95%よりも大きい。

40

【0045】

すでに示したように、「医薬的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ」との用語は

50

、受容者に投与すると、本明細書に記載の化合物を（直接的または間接的に）与えることが可能な任意の塩、溶媒和物、または任意の他の化合物を指す。しかし、医薬的に許容されない塩、溶媒和物およびプロドラッグも、医薬的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグの調製において有用な場合もあるため、本発明の範囲内に入ることが理解されるだろう。塩、溶媒和物およびプロドラッグの調製は、当該技術分野で既知の方法によって行うことができる。

【0046】

本明細書で使用する場合、「治療する」、「治療すること」および「治療」との用語には、骨癌に関連する疼痛の根絶、除去、回復、軽減、改良または制御が含まれる。

【0047】

本明細書において「シグマリガンド」または「シグマ受容体リガンド」との用語は、シグマ受容体に結合する任意の化合物を指す。すでに述べたように、シグマリガンドは、好ましくは、（ニュートラル）アンタゴニスト、インバースアゴニストまたは部分アンタゴニストの形態のシグマ受容体アンタゴニストである。

【0048】

「アゴニスト」は、受容体に結合し、固有の効果を有し、受容体と接触すると、受容体の基本的な活性を高める化合物であると定義される。「アンタゴニスト」は、受容体に結合するアゴニストまたはインバースアゴニストと競争し、それによって、受容体へのアゴニストまたはインバースアゴニストの作用を遮断する化合物であると定義される。しかし、アンタゴニスト（「ニュートラル」アンタゴニストとしても知られる）は、構成的な受容体活性になんら影響を与えない。アンタゴニストは、受容体の活性部位またはアロステリック部位に結合することによってその影響を介在させ、または、受容体の活性の生物学的制御に通常は関与しない固有の結合部位と相互作用してもよい。アンタゴニスト活性は、アンタゴニスト-受容体錯体の寿命に依存して、可逆性または不可逆性であってもよく、これは、アンタゴニスト受容体の結合性に依存して変わる。

【0049】

「部分アンタゴニスト」は、受容体に結合し、アンタゴニスト応答を生じる化合物であると定義されるが、部分アンタゴニストは、完全なアンタゴニスト応答を生じない。部分アンタゴニストは、弱いアンタゴニストであり、それによって、受容体のアゴニストまたはインバースアゴニストの作用を部分的に遮断する。

【0050】

「インバースアゴニスト」は、同じ受容体を占有することによってアゴニストの影響と逆の影響を作り出し、受容体の基本的な活性（すなわち、受容体によって介在するシグナル伝達）を低下させる化合物であると定義される。このような化合物は、ネガティブアンタゴニストとしても知られている。インバースアゴニストは、任意のリガンドが存在しない状態で起こる基本的な状態と比較して、受容体を不活性状態に適合させる受容体のリガンドである。したがって、アンタゴニストは、アゴニストの活性を阻害することができるが、インバースアゴニストは、アゴニストが存在しない状態で、受容体の構造配置を変えることができるリガンドである。

【0051】

「シグマ受容体」は、本明細書で使用される場合、よく知られており、以下の引用を用いて定義される。「この結合部位は、オピオイド、NMDA、ドーパミン作動性、および他の既知の神経伝達物質またはホルモン受容体ファミリーとは異なる典型的なタンパク質をあらわす」（G. Ronsisvalleら、Pure Appl. Chem. 73、1499-1509（2001））。リガンド結合試験、解剖学的分布および生化学的特徴に基づく薬理学的データは、受容体の少なくとも2つのサブタイプを区別している（R. Quironら、Trends Pharmacol. Sci. 13、85-86（1992）；M. L. Leitner、Eur. J. Pharmacol. 259、65-69（1994）；S. B. HellewellおよびW. D. Bowen；Brain Res. 527、244-253（1990））（G. Ronsisvalleら、

10

20

30

40

50

Pure Appl. Chem. 73、1499-1509 (2001))。シグマ受容体のタンパク質配列 (Sigma 1 (1) および 2 (2)) は、当該技術分野で既知である (例えば、Prasad、P. D. ら、J. Neurochem. 70 (2)、443-451 (1998))。シグマ受容体は、種々の鎮痛薬 (例えば、ペンタゾシン) と非常に高い親和性を示す。

【0052】

「シグマ受容体に結合する化合物」または「シグマリガンド」は、本明細書において、シグマ受容体に対し、 $IC_{50}$  値 5000 nM、さらに好ましくは、1000 nM、さらに好ましくは、500 nM の化合物であると定義される。さらに好ましくは、 $IC_{50}$  値は、250 nM である。さらに好ましくは、 $IC_{50}$  値は、100 nM である。最も好ましくは、 $IC_{50}$  値は 50 nM である。半数阻害濃度 ( $IC_{50}$ ) は、生物学的機能または生化学的機能の阻害における化合物の有効性の指標である。 $IC_{50}$  は、放射性リガンドの特定の結合の 50% を置き換える競争リガンドの濃度である。さらに、「シグマ受容体に結合する化合物」との語句は、本明細書で使用する場合、シグマ受容体に特異的な 10 nM の放射性リガンド (例えば、好ましくは、 $[^3H]$  - (+) ペンタゾシン) を用い、少なくとも 50% 以上が置き換わるものと定義され、シグマ受容体は、任意のシグマ受容体サブタイプであってもよい。好ましくは、この化合物は、シグマ - 1 受容体サブタイプに結合する。

10

【0053】

シグマ受容体に結合する化合物は、一般にシグマリガンドとも呼ばれ、当該技術分野でよく知られている。これらの多くは、上の「シグマ受容体に結合する化合物」の定義に含まれる。シグマリガンドには多くの既知の用途、例えば、抗精神病薬、抗不安薬、抗鬱薬、発作治療、抗てんかん薬および抗片頭痛および抗全身痛を含む多くの他の適応症が存在するが、これらの化合物が、骨癌に関連する疼痛を治療するのに有用であるという記述は当該技術分野には存在しない。

20

【0054】

表 1 は、当該技術分野で既知のシグマリガンドをいくつか列挙している (すなわち、 $IC_{50}$  5000 nM を有する)。これらの化合物のいくつかは、シグマ - 1 受容体および/またはシグマ - 2 受容体に結合してもよい。また、これらのシグマリガンドは、それぞれの塩、塩基および酸も含む。

30

【表 1】

(-) - シアノピンドロールヘミフマル酸塩	塩酸キュタメシン (Cutamesine hydrochloride)	10
(-) - (1R, 2S) - cis-N- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) エチル] - 2-ピロリジノシクロヘキシルアミン	塩酸シクロベンザプリン	
(-) - 1- [1- (3-クロロフェニル) ピロリジン-2-イルメチル] - 4- (2-フェニルエチル) ピペラジン	シクロヘキシミド	
(-) - スパルテインサルフェート五水和物	塩酸シクロヘプタジン	
(+) - ヒムバシン (Himbacine)	ダローレッド塩酸塩	20
(±) - 1-シクロヘキシル-4- [3- (5-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) プロピル] ピペラジン	臭化デメカリウム	
(1S, 5R) - 3- [2- (2-アダマンチル) エチル] - 1, 8, 8-トリメチル-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン塩酸塩	安息香酸デナトニウム	
(2-ジブチルアミノ-エチル) - カルバミン酸 2- (4-ベンゾフラン-2-イルメチル-ピペラジン-1-イル) - エチルエステル	クエン酸テプトロピン	
(4- [1, 2, 3] チアジアゾール-4-イル-ベンジル) - カルバミン酸 1- (3-メトキシ-2-ニトロ-ベンジル) - ピペリジン-3-イルメチルエステル	デスロラタジン	30
(4a $\alpha$ , 8a $\alpha$ ) - 6- (4-フルオロフェニル) - 2- (4-ピリジルメチル) - 6-ヒドロキシデカヒドロイソキノリン; (4a, 8a-cis) - 6- (4-フルオロフェニル) - 2- (ピリジン-4-イルメチル) ペルヒドロイソキノリン-6-オール	マレイン酸デキスブロムフェニルアミン	

【表 2】

(4 a $\alpha$ , 8 a $\beta$ ) - 2 - ベンジル - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - ヒドロキシデカヒドロイソキノリン	マレイン酸デキスクロールフェニルアミン
(6 a R, 9 R) - 5 - ブロモ - 7 - メチル - N - (2 - プロピニル) - 4, 6, 6 a, 7, 8, 9 - ヘキサヒドロインドロ [4, 3 - f g] キノリン - 9 - カルボキサミド	デクスフェンフルラミン塩酸塩
(S) - (-) - N - (2 - アミノ - 3 - フェニルプロピル) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - N - メチルアセトアミド塩酸塩	ジサイクロミン塩酸塩
(S) - メタンフェタミン塩酸塩	ジェチルプロピオン塩酸塩
[1 - (9 - エチル - 9 H - カルバゾール - 3 - イルメチル) - ピロリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 1 - (3 - ベンジルオキシ - 4 - メトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 3 - イルメチルエステル	ジメチソキン塩酸塩
[1 - (9 - エチル - 9 H - カルバゾール - 3 - イルメチル) - ピロリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 2 - (T e r t - ブトキシカルボニル - ナフタレン - 1 - イルメチル - アミノ) - エチルエステル	マレイン酸ジメチンデン
[4 - (4 - エチル - 3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - フェニル] - [4 - (3 - フェニル - アリル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン	メチル硫酸ジフェマニル
1 - (1, 2 - ジフェニルエチル) ピペリジンマレイン酸塩, (+/-)	ジフェニドール塩酸塩
1 - (1, 4 - エタノ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2 - ナフチルメチル) - 4 - メチルピペラジン水和物; 1 - (ベンゾビシクロ [2. 2. 2] オクテン - 2 - イルメチル) - 4 - メチルピペラジン水和物	ジフェノキシラート塩酸塩
1 - (1 - アダマンチル) - 2 - [4 - (2 H - ナフト [1, 8 - c d] イソチアゾール - 2 - イルメチル) ピペリジン - 1 - イル] エタノン S, S - ジオキシド塩酸塩	ジフェニルピラリン塩酸塩
1 - (1 - ナフチル) ピペラジン塩酸塩	ジプロピルドーパミン臭化水素酸塩

10

20

30

40

【表 3】

1 - (2-ベンジルオキシエチル) - 4 - (3-フェニルプロピル) ピペラジン二塩酸塩	ドクセピン塩酸塩	10
1 - (2-フェニルエチル) ピペリジンシユウ酸塩	ジクロニン塩酸塩	
1 - (3-クロロフェニル) ピペラジン塩酸塩	エバスチン	
1 - (3-クロロチエン-2-イル) - 2 - [4 - (4-フルオロベンジル) ピペリジン-1-イル] エタノール	硝酸エコナゾール	
1 - (4-ブromo-ベンゼンスルホニル) - 4 - (2-T e r t -ブチルスルファニル-ベンジル) -ピペラジン	エピナスチン塩酸塩	20
1 - (4-クロロ-3-ヒドロキシフェニル) - 2 - [4 - (4-フルオロベンジル) ピペリジン-1-イル] エタノール	エタベリン塩酸塩	
1 - (4-クロロフェニル) - 3 - (ヘキサヒドロアゼピン-1-イルメチル) ピロリジン-2-オン	エトプロパジン塩酸塩	
1 - (4-クロロフェニル) - 3 (R) - [4 - (2-メトキシエチル) - 1-ピペラジニルメチル] ピロリジン-2-オン (-) -D-酒石酸塩	エチクロプリド塩酸塩, S (-) -	
1 - (4-クロロフェニル) - 3 (R) - [4 - (2-メトキシエチル) ピペラジン-1-イルメチル] ピロリジン-2-オン二塩酸塩	エトフェナメート	30
1' - (4-フルオロベンジル) - 1, 3 - ジヒドロスピロ [2-ベンゾフラン-1, 4' -ピペリジン]	エトニタゼニルイソチオシアネート (E t o n i t a z e n y l I s o t h i o c y a n a t e)	
1 - (4-フルオロフェニル) - 4 - [4 - (5-フルオロ-2-ピリミジニル) - 1-ピペラジニル] ブタン-1-オール塩酸塩	フェモキセチン塩酸塩	
1 - (4-フルオロフェニル) - 4 - [4 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブタン-1-オール; 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 4-ヒドロキシブチル] - 4 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) ピペラジン	フェンフルラミン塩酸塩	
1' - (4-フェニルブチル) スピロ [1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン-1, 4' -ピペリジン]	硝酸フェンチコナゾール	40
1 - (シクロブチルメチル) - 2 - [3-フェニル-2 (E) -プロペニル] ピロリジン塩酸塩	フィペキシド塩酸塩	

【表 4】

1 - (シクロヘキシルメチル) - 3' - メトキシ - 5' - フェニル - 4' , 5' - ジヒドロ - 3' H - スピロ [ピペリジン - 4 , 1' - ピラノ [4, 3 - c] ピラゾール]	フラボキセイト塩酸塩	10
1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] ピペリジン臭化水素酸塩	フルナリジン二塩酸塩	
1, 4 - ビス [スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3 H) , 4' - ピペリジン] - 1' - イル] ブタン	フルオキセチン関連化合物 B	
1 - [ (1 R, 3 R) - 2, 2 - ジメチル - 3 - (2 - フェノキシエチル) シクロブチルメチル] ピペリジン	フルペルラピン	
1 - [2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) エチル] - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン	フルフェナジンデカノエート二塩酸塩	20
1 - [2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) エチル] - 4 - (3 - フェニルプロピル) ピペラジン	エナント酸フルフェナジン二塩酸塩	
1 - [2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) エチル] - 4 - メチルピペラジン	フルフェナジン塩酸塩	
1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4, 4 - ジメチルヘキサヒドロアゼピン塩酸塩	フルフェナジン N - マスタード二塩酸塩	
1 - [2 - [1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル] エチル] ピペリジンシュウ酸塩	フルラゼパム関連化合物 C	30
1 - [2 - ベンジルオキシ - 1 (R) - フェニルエチル] - 4 - シクロヘキシルピペラジン二塩酸塩	フルスピリレン	
1 - [3 - (2 - オキソ - 3 - フェニルイミダゾリン - 1 - イル) プロピル] スピロ [ピペリジン - 4, 1' (3 H) - イソベンゾフラン] 塩酸塩 ; 1 - フェニル - 3 - [3 - [スピロ [ピペリジン - 4, 1' (3 H) - イソベンゾフラン] - 1 - イル] プロピル] イミダゾリン - 2 - オン塩酸塩	GBR 12783 二塩酸塩	40
1 - [3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) プロピル] - 4 - (4 - フェニルブチル) ペルヒドロ - 1, 4 - ジアゼピン二塩酸塩	GBR 12909 二塩酸塩	

【表 5】

1- [3- (4-クロロフェノキシ) プロピル] - 4-メチルピペリジン塩酸塩	GBR 13069二塩酸塩	
1- [3- (4-フェニル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) プロピル] ピペリジン	GBR-12935二塩酸塩	
1- [4- (6-メトキシナフタレン-1-イル) ブチル] - 3, 3-ジメチルピペリジン塩酸塩	フマル酸GR 89696	
1- [4- [2- [1- (3, 4-ジクロロフェニル) -1H-ピラゾール-3-イルオキシ] エチル] ピペラジン-1-イル] エタノンシュウ酸塩	酢酸グアナベンズ	10
11- [5- (4-フルオロフェニル) -5-オキソペンチル] -5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-7, 10-イミノシクロヘプタ [b] インドール	硫酸グアナドレル	
1-ベンジル-3β- [3- (シクロプロピルメトキシ) プロピル] -2α, 3α, 4β-トリメチルピペリジン	ハロファントリン塩酸塩	20
1-ベンジル-3-メトキシ-3', 4'-ジヒドロスピロ (ピペリジン-4, 1'-チエノ [3, 2-c] ピラン)	HEAT塩酸塩	
1'-ベンジル-3-メトキシ-4-フェニル-3, 4-ジヒドロスピロ [フロ [3, 4-c] ピラゾール-1, 4'-ピペリジン]	ヘキシルカイン塩酸塩	
1-ベンジル-4- (4-フルオロフェノキシメチル) ピペリジン	ヒカントン	
1-ベンジル-4- [2- (4-フルオロフェニル) -2-オキソエチル] ピペリジンマレイン酸塩	硫酸ヒドロキシクロロキン	30
1-ベンジル-4- [3-フェニル-2 (E) -プロペニルオキシメチル] ピペリジン塩酸塩	IBZM, S (-) -	
1-ベンジル-4- [4- (4-フルオロフェニル) -3-シクロヘキセン-1-イル] ピペラジン二塩酸塩ヘミ水和物	ICI-199, 441塩酸塩	
1'-ベンジルスピロ [1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1, 4'-ピペリジン]	酒石酸イフェンプロジル	40
1'-ベンジルスピロ [インダン-1, 4'-ピペリジン]	インドトラリン塩酸塩	

【表 6】

1'-ブチル-3-メトキシ-4-フェニル-3,4-ジヒドロスピロ [フロ [3,4-c] ピラゾール-1,4'-ピペリジン]	イオフェタミン塩酸塩	10
1-シクロヘキシル-4-(3-フェノキシプロピル) ピペラジン二塩酸塩	ヘミフマル酸イサモルタン	
1-ヒドロキシ-1'-(2-フェニルエチル)スピロ [1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2,4'-ピペリジン] 塩酸塩	イソクスプリン塩酸塩	
1-メチル-4-[2-(4-フェニルピペリジン-1-イル)エチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾールシュウ酸塩	フマル酸ケトチフェン塩	
1-フェニル-3-(1-プロピル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-1-プロパノンオキシムシュウ酸塩	L-693,403マレイン酸塩	20
1-フェニル-4-(ピロリジン-1-イルメチル)-1,4,6,7-テトラヒドロピラノ [4,3-c] ピラゾール	L-741,626	
2-(2-{[1-(3-クロロベンジル)-ピロリジン-3-イル]-メチルカルバモイル}-2-メチルプロピル)-4,6-ジメチル安息香酸	L-741,742塩酸塩	
2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[2-(1,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\beta$ -テトラメチルピペリジン-3 $\beta$ -イル)エチル]アセトアミド	L-745,870三塩酸塩	
2-(シクロヘキシルメチルアミノメチル)-8-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン塩酸塩	レベチミド塩酸塩, R (-)	30
2(S)-[(3aS,6aR)-5-ブチル-4-オキソ-1,2,3,3a,4,6a-ヘキサヒドロシクロペンタ [c]ピロール-2-イル]プロピオン酸エチルエステル	レボブノロール塩酸塩	
2-[2-[5-メチル-1-(2-ナフチル)-1H-ピラゾール-3-イルオキシ]エチルアミノ]エタノール塩酸塩	リドフラジン	
2-[2-[N-(シクロブチルメチル)-N-メチルアミノ]エチル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-オン	ロベリン塩酸塩	
		40

【表 7】

2-[3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロポキシ]-9H-カルバゾール	ロメリジン二塩酸塩	10
2-[4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン-1-イルメチル]-4H-1-ベンゾピラン-4-オン	コハク酸ロクサピン	
2-[N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]-N-メチルアミノメチル]-1-エチルピロリジン	LY-53,857マレイン酸塩	
2-ベンジル-3,4,8-トリメチル-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-6-カルボン酸エチルエステル	マプロチリン塩酸塩	
2-ブチル-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-c]ピリジン	マジンドール	
2-クロロ-11-(4-メチルピペラジノ)ジベンズ[B,F]オキセピンマレイン酸塩	MDL 12,330A塩酸塩	20
3-(1-ベンジル-2r,3c,4t-トリメチルピペリジン-3t-イル)プロピオン酸エチルエステル塩酸塩	メブヒドロリン 1,5-ナフタレンジスルホン酸塩	
3-(3-クロロ-4-シクロヘキシルフェニル)-1-(ヘキサヒドロアゼピン-1-イル)-1(Z)-プロペン塩酸塩; 1-[3-(3-クロロ-4-シクロヘキシルフェニル)-2(Z)-プロペニル]ヘキサヒドロアゼピン塩酸塩	メクリジン塩酸塩	
3-(4-メチルフェニル)-5-(1-プロピル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)イソオキサゾールシユウ酸塩	メフロキン塩酸塩	30
3-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン	メプリルカイン塩酸塩	
3,3'-ジエチルチアカルボシアニンヨージド	メソリダジン ベシレート	40
3-[1-(ベンゾシクロブタン-1-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-6-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール	メタンスルホン酸メタフィット	
3-[2-(2-アダマンチル)エチル]-3-アザビシクロ[3.2.2]ノナン	メタフィット	
3-[3-(4-メチルフェニル)イソキサゾール-5-イル]-1-プロピル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン	臭化メタンテリン	

【表 8】

3 a, 6-エポキシ-2-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-2, 3, 3 a, 6, 7, 7 a-ヘキサヒドロ-1 H-イソインドール	メトジラジン	10
3 a, 6-エポキシ-2-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ペルヒドロイソインドール	メチオテピンメシラート	
3-メルカプト-2-メチルプロパン酸 1, 2-ジフェニルエチルアミン塩	メチキセン塩酸塩	
3-フェニル-1-(1-プロピル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-3-ピリジル)-1-プロパノンオキシム-塩酸塩	メチレンバイオレット 3 R a x 塩酸塩	
ベンジル酸 3-キヌクリジニル	メチプラノロール	
3-トロパニル-3, 5-ジクロロベンゾエート	ミアンセリン塩酸塩	20
3-トロパニル-インドール-3-カルボキシレート塩酸塩	ミコナゾール	
4-(1 H-インドール-4-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 2-(5-ブromo-2-エトキシフェニルアミノ)-シクロヘキシルメチルエステル	ML-9 塩酸塩	
4-(2-T e r t-ブチルスルファニル-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 2-チオフェン-2-イル-エチルエステル	モランテル水素 L-酒石酸塩	
4-(3, 5-ジメトキシフェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 1-(2-フルオロベンジル)-ピペリジン-2-イルメチルエステル	MR 1 6 7 2 8 塩酸塩	
4-(3-ニトロ-5-スルファモイル-チオフェン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 1-(2-フルオロ-5-メトキシベンジル)-ピペリジン-3-イルメチルエステル	MT-2 1 0	30
4-(4-ベンジルピペラジン-1-イルメチル)-7-メトキシ-2 H-1-ベンゾピラン-2-オン	N-(2-アダマンチル)-N-[2-(2-アダマンチル)エチル]-N-メチルアミン塩酸塩	
4-(4-ブromoフェニル)-5-[2-(ジヘキシルアミノ)エチル]チアゾール-2-アミン二塩酸塩	N-[1-(2-インダニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチルカルバミン酸イソブチルエステルフマル酸塩	
4-(4-フルオロベンゾイル)-1-(4-フェニルブチル)ピペリジンシュウ酸塩	N-[1-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)ベンジル]-4-メチルペンチル]-N-プロピルアミン	

10

20

30

40

【表 9】

4 - (4 - メチルフェニル) - 1 - (3 - モルホリノプロピル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン	N - [2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) エチル] - N - エチル - N - [2 - (1 - ピロリジニル) エチル] アミン	10
4 - (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 ペンター 2 - イニルエステル	N - [2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) エチル] - N - メチル - N - (2 - ピロリジノエチル) アミン二臭化水素酸塩	
4 - (ジメチルアミノ) - 1 - フェニルシクロヘキサノール	N - [4 - [4 - (ジエチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] フェニル] メタンスルホンアミド	
4, 7 - エポキシ - 2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 2, 3, 3 a, 4, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - イソインドール	N 1 - (1 - アダマンチル) - N 2 - (2 - メチルフェニル) アセトアミジン	
4 - [1 - (3 - [18F] フルオロプロピル) ピペリジン - 4 - イルメトキシ] ベンゾニトリル	N 1 - [2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) エチル] - N 1, N 2, N 2 - トリメチル - 1, 2 - エタンジアミン	20
4 - [1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - (ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - オキソブター 2 - エン酸	ナフロニルシュウ酸塩	
4 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシメチル] - 1 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロピル] ピペリジン	ナフチフィン	
4 - [2 - (ジプロピルアミノ) エチル] - 2 - (2 - フェニルエトキシ) アニソール塩酸塩	ナフトピジル二塩酸塩	
4 - [2 - (ジプロピルアミノ) エチル] - 5, 8 - ジメチルカルバゾール塩酸塩	ナルトリベンメシラート	30
4 - [2 - [1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ] エチル] モルホリン	NE - 100	
4 - [2 - [1 - (シクロプロピルメチル) ピペリジン - 4 - イル] アセチル] ベンゾニトリルフマル酸塩	ネファゾドン	
4 - [4 - (N - ベンジル - N - メチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] ベンゾニトリル	N - エチル - N - [2 - (1 - ピペリジニル) エチル] - N - [2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル] アミン	
4 - [N - [2 - [N' - (4 - フルオロベンジル) - N' - メチルアミノ] エチル] - N - メチルアミノ] - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ブタノン二塩酸塩	ニセルゴリン	40
4 - ベンジル - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシブチル] ピペリジン塩酸塩	ニグルジピン塩酸塩, (+/-) -	

【表 10】

4-ブロモ-N-[1-(9-エチル-9H-カルバゾール-3-イルメチル)-ピロリジン-3-イル]-2-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホンアミド	ニソキセチン塩酸塩	10
4'-クロロ-3-A-(ジフェニルメトキシ)トロパン塩酸塩	NP-07	
4-フラン-2-イルメチル-ピペラジン-1-カルボン酸 2-{4-[3-(2-トリフルオロメチル-フェノチアジン-10-イル)-プロピル]-ピペラジン-1-イル}-エチルエステル	ナイリドリン塩酸塩	
4-メトキシ-1-[2-(4-フェニルピペラジン-1-イル)エチル]-6H-ジベンゾ[b, d]ピラン塩酸塩	オクトクロテピンマレイン酸塩, (±)-	
4-メトキシ-N-[1-(7-メトキシ-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イルメチル)-ピロリジン-3-イル]-ベンゼンスルホンアミド	オキサムニキン	20
4-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)-4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピペリジン	オキサムニキン関連化合物A	
5-(2-ピロリジノエチル)-4-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル)チアゾール-2-アミン二塩酸塩	オキサムニキン関連化合物B	
5-(N-エチル-N-イソプロピル)-アミロリド	オキサトミド	
6-[1-ヒドロキシ-2-[4-(2-フェニルエチル)ピペリジン-1-イル]エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-オン	硝酸オキシコナゾール	30
6-[2-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)エチル]-3-メチルベンゾチアゾール-2(3H)-オン	パナメシン塩酸塩	
6-[2-[4-(2-フェニルエチル)ピペリジン-1-イル]エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-オン	パナキサトリオール	
6-[3-(モルホリン-4-イル)プロピル]ベンゾチアゾール-2(3H)-オン	PAPP	
6-[6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ヘキシルオキシ]-3-メチル-2-フェニル-4H-1-ベンゾピラン-4-オン	パロキセチン	40

【表 1 1】

7- (4-メトキシフェニル) - 4- [4- (4-ピリジル) ブチル] ヘキサヒドロ- 1, 4-チアゼピン	パキシリン	
7- [3- [4- (4-フルオロベンゾイル) ピペリジン- 1-イル] プロポキシ] - 4 H- 1-ベンゾピラン- 4-オン塩酸塩	p-クロロベンズヒドリルピペラジン	
9- [4- ( { [4'- (トリフルオロメチル) - 1, 1'-ビフェニル- 2-イル] カルボニル} アミノ) ピペリジン- 1-イル] - N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 9 H-フルオレン- 9-カルボキサミド	硫酸ペンブトロール	10
9-ヒドロキシ- 2, 3, 6, 7, 7 a, 8, 1 2 b, 1 2 c-オクタヒドロ- 1 H, 5 H-ナフト [1, 2, 3- i j] キノリジン	イセチオン酸ペンタミジン	
アセトフェナジンマレイン酸塩	メタンスルホン酸ペルゴリド	20
アクリノール	ペロスピロン	
アジマリン	メタンスルホン酸フェナミル	
アラプロクラート塩酸塩	フェノサフラニン塩酸塩	
アロエエモジン	ピボセロド	
アルプレノロールD-酒石酸塩水和物	ピモジド	
アルプレノロール塩酸塩	塩化ピナシアノール	
AMI- 1 9 3	ピンドビンド, (+/-) -	
アミノベンズトロピン	ピペラセタジン	
アミオダロン塩酸塩	ピペリドレート塩酸塩	
アモジアキン塩酸塩	ピレンペロン	
アモロルフィン塩酸塩	P P H T 塩酸塩, (±) -	30
アモキサピン	プレニラミン乳酸塩	
AN 2 / A V e x - 7 3 ; A E - 3 7 ; A N A V E X 2 - 7 3 ; N- (2, 2-ジフェニルテトラヒドロフラン- 3-イルメチル) - N, N-ジメチルアミン	プリジノールメタンスルホン酸塩	
A n a v e x 1 - 4 1 ; A E - 1 4 ; N- (5, 5-ジフェニルテトラヒドロフラン- 3-イルメチル) - N, N-ジメチルアミン塩酸塩	プロシクリジン塩酸塩	

10

20

30

40

【表 12】

Anavex 19-144; AE-37 met; AN19/AVex-144	プロフラビンヘミ硫酸塩
Anavex 7-1037	プロパフェノン塩酸塩
アニトロピンメチルブロミド	プロパラカイン塩酸塩
アンピルトリン	プロピオマジン
ARC 239二塩酸塩	プロトキロール
オーラミンO塩酸塩	プロトリプチリン塩酸塩
アザペロン	ピリラミンマレイン酸塩
アザタジンマレイン酸塩	ピリメタミン
アゼラスチン塩酸塩	ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-[1-(4-アリルオキシベンジル)-ピペリジン-2-イルメチル] エステル 2-ベンジルエステル
硫酸バメタン	パモ酸ピルビニウム
BD 1008 二臭化水素酸塩	クエチアピンプマル酸塩
BD-1063	キナクリン塩酸塩
ベネクストラミン四塩酸塩	キナルジンレッド
ベンフルオレックス塩酸塩	キパジン2マレイン酸塩
ベニジピン塩酸塩	キパジン, 6-ニトロ-, マレイン酸塩
ベノキサチアン塩酸塩	ラロキシフェン
リン酸ベンプロペリン	リマンタジン塩酸塩
臭化ベンゾドデシニウム	リムカゾール塩酸塩
ベンズフェタミン塩酸塩	リスペリドン
メシル酸ベンズトロピン	リタンセリン
ベフェニウムヒドロキシナフトエート	リトドリン塩酸塩

10

20

30

40

【表 13】

ベプリジル塩酸塩	R S 2 3 5 9 7 - 1 9 0 塩酸塩	
塩化ベルベリン	R S 6 7 3 3 3 塩酸塩	
ベタキソロール塩酸塩	R S 6 7 5 0 6 塩酸塩	
ビフェメラン	サフラニンO塩酸塩	10
BMY 7 3 7 8 二塩酸塩	サルメテロール	
マロン酸ボピンドロール	S B 2 0 3 1 8 6	
B P 5 5 4 マレイン酸塩	S C H - 2 3 3 9 0 塩酸塩, R ( + ) -	
ブロムヘキシン塩酸塩	硝酸セルタコナゾール	
ブロモジフェンヒドラミン塩酸塩	セルチンドール	20
ブロムペリドール	セルトラリン	
ブロムフェニラミンマレイン酸塩	シブトラミン塩酸塩	
B T C P 塩酸塩	シラメシン塩酸塩	
ブクリジン塩酸塩	S K F - 5 2 5 A 塩酸塩	
ブフロメジル塩酸塩	S K F - 9 6 3 6 5 塩酸塩	
ブプロピオン塩酸塩	S N C 1 2 1	30
ブスピロン塩酸塩	スピペロン塩酸塩	
ブタカインサルフェート	T - 2 2 6 2 9 6	
ブタクラモール塩酸塩, ( ± ) -	テガセロッドマレイン酸塩	
ブテナフィン塩酸塩	テルビナフィン塩酸塩	
硝酸ブトコナゾール	テルコナゾール	40
B W 7 2 3 C 8 6 塩酸塩	テルフェナジン	
クエン酸カルベタペンタン	テルフェナジン関連化合物A	
カルビノキサミンマレイン酸塩	テトリンドールメシレート	
カルピプラミン二塩酸塩 二H2O	リンゴ酸チエチルチエチルペラジン	

【表 1 4】

カルベジロール	チオペルアミドマレイン酸塩	
セファピリンベンザチン	チオプロペラジン	
C G S - 1 2 0 6 6 A マレイン酸塩	チオリダジン	
クロロプロカイン塩酸塩	チオチキセン	10
クロルフェニラミンマレイン酸塩	チオチキセン, (E) -	
クロルフェニラミン塩酸塩	臭化トンゾニウム	
クロルプロチキセン	チオコナゾール関連化合物 A	
シナンセリン塩酸塩	TMB - 8 塩酸塩	
シンナリジン	トルテロジン L - 酒石酸塩	20
シラゾリン塩酸塩	クエン酸トレミフェン	
C i s - ( + / - ) - N - メチル - N - [ 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) シクロヘキサミン二臭化水素酸塩	トラマゾリン塩酸塩	
C i s ( Z ) - フルペンチキソール二塩酸塩	T r a n s - U - 5 0 4 8 8 メタンスルホネート, ( ± ) -	
c i s - 2 - ( シクロプロピルメチル ) - 7 - ( 4 - フルオロベンゾイル ) ペルヒドロピリド [ 1 , 2 - a ] ピラジン	塩化トリジヘキセチル	30
c i s - 2 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 3 a , 4 , 7 , 7 a - テトラヒドロイソインドリン	トリフルオペラジン塩酸塩	
シサプリド水和物	トリフルペリドール塩酸塩	
シタロプラム臭化水素酸塩	トリヘキシフェニジル塩酸塩	
クレマスチンフマル酸塩	トリメプラジンヘミ - L - 酒石酸塩	
クレミゾール塩酸塩	トリミプラミンマレイン酸塩	40
クレンブテロール塩酸塩	トリペレナミン塩酸塩	
臭化クリジニウム	トリプロリジン塩酸塩	
クロベンプロピット二臭化水素酸塩	トリプロリジン塩酸塩 Z 異性体	

【表 15】

クロファジミン	トロパニル 3, 5-ジメチルベンゾエート
クロフィリウムトシレート	トロピン 2-(4-クロロフェノキシ)ブタノエート, マレイン酸塩
クエン酸クロミフェン	U-50488 塩酸塩, (-) -
クロミフェン関連化合物 A	U-62066
クロミプラミン	UH 232 マレイン酸塩, (+) -
クロペラスチン塩酸塩	ベサミコール塩酸塩
クロルジリン塩酸塩	ビンボセチン
クロザピン	W-7 塩酸塩
コネシン	WB-4101 塩酸塩

10

20

## 【0055】

好ましくは、上の表は、還元ハロペリドールも含む。還元ハロペリドールは、ヒトで産生するハロペリドールの活性代謝物質であり、シグマ - 1 受容体に高い親和性を示し（低ナノモル濃度範囲で）、実験動物およびヒト細胞の両方でシグマ - 1 受容体を不可逆的に遮断する。

## 【0056】

ある活性化合物のプロドラッグを製造する方法の例は、当業者に既知である（例えば、Krogsgaard-Larsenら、Textbook of Drug Design and Discovery、Taylor & Francis（2002年4月））。

30

## 【0057】

好ましい実施態様では、シグマリガンドは、本発明に関して上で示した一般式（I）を有する。

## 【0058】

好ましい実施態様では、式（I）の化合物の  $R_1$  は、H、 $-COR_8$  および置換または非置換のアルキルから選択される。さらに好ましくは、 $R_1$  は、H、メチルおよびアセチルから選択される。さらに好ましい実施態様は、 $R_1$  が H である。

## 【0059】

別の好ましい実施態様では、式（I）の化合物の  $R_2$  は、H またはアルキルを表し、さらに好ましくは、メチルを表す。

40

## 【0060】

本発明のさらに別の好ましい実施態様では、式（I）の化合物の  $R_3$  および  $R_4$  は、フェニル基のメタ位およびパラ位に位置しており、好ましくは、これらは独立して、ハロゲンおよび置換または非置換のアルキルから選択される。

## 【0061】

本発明の特に好ましい実施態様では、式（I）の化合物において、 $R_3$  と  $R_4$  とがフェニル基と一緒にあって、場合により置換された縮合環（例えば、置換または非置換のアリール基または置換または非置換の芳香族または非芳香族のヘテロシクリル基は縮合していてもよい）、さらに好ましくは、ナフチル環を形成する。

## 【0062】

50

また、式 (I) の化合物では、本発明の内容において、 $n$  が 2、3、4 から選択される実施態様が好ましく、さらに好ましくは、 $n$  が 2 である。

【0063】

最後に、別の実施態様では、式 (I) の化合物において、 $R_5$  および  $R_6$  が、それぞれ独立して、 $C_{1-6}$  アルキルであるか、またはこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、置換または非置換のヘテロシクリル基  $a$  を形成し、特にモルホリニル基、ピペリジニル基およびピロリジニル基から選択される基が好ましい。さらに好ましくは、 $R_5$  と  $R_6$  が一緒になって、モルホリン - 4 - イル基を形成する。

【0064】

本発明の好ましい例では、式 (I) のシグマリガンドは以下から選択される。

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

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

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

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

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

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

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

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

[9] 4 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } ピペラジincarボン酸エチル、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[20] 1 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - フェニル - 1 H - ピラゾ

10

20

30

40

50

- ール - 3 - イルオキシ ] エチル } - 1 H - イミダゾール、  
 [ 21 ] 2 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン、  
 [ 22 ] 4 - { 4 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] ブチル } モルホリン、  
 [ 23 ] 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 3 - [ 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) ブトキシ ] - 1 H - ピラゾール、  
 [ 24 ] 1 - { 4 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] ブチル } ピペリジン、  
 [ 25 ] 1 - { 4 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] ブチル } - 4 - メチルピペラジン、  
 [ 26 ] 1 - { 4 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] ブチル } - 1 H - イミダゾール、  
 [ 27 ] 4 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] - N , N - ジエチルブタン - 1 - アミン、  
 [ 28 ] 1 - { 4 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] ブチル } - 4 - フェニルピペリジン、  
 [ 29 ] 1 - { 4 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] ブチル } - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 4 ( 5 H ) - オン、  
 [ 30 ] 2 - { 4 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] ブチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン、  
 [ 31 ] 4 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } モルホリン、  
 [ 32 ] 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] - N , N - ジエチルエタンアミン、  
 [ 33 ] 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - [ 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エトキシ ] - 1 H - ピラゾール、  
 [ 34 ] 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - [ 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ] - 1 H - ピラゾール、  
 [ 35 ] 1 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } ピペリジン、  
 [ 36 ] 2 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン、  
 [ 37 ] 4 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } モルホリン、  
 [ 38 ] 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] N , N - ジエチルエタンアミン、  
 [ 39 ] 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 3 - [ 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エトキシ ] - 1 H - ピラゾール、  
 [ 40 ] 1 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } ピペリジン、  
 [ 41 ] 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 3 - [ 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ] - 1 H - ピラゾール、  
 [ 42 ] 1 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } ピペラジン、  
 [ 43 ] 1 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } ピロリジン - 3 - アミン、  
 [ 44 ] 4 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } モルホリン、

[ 4 5 ] 4 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } モルホリン、  
 [ 4 6 ] 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] - N , N - ジエチルエタンアミン、  
 [ 4 7 ] 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 , 5 - ジメチル - 3 - [ 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エトキシ ] - 1 H - ピラゾール、  
 [ 4 8 ] 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 , 5 - ジメチル - 3 - [ 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ] - 1 H - ピラゾール、  
 [ 4 9 ] 1 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } ピペリジン、  
 [ 5 0 ] 4 - { 4 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] ブチル } モルホリン、  
 [ 5 1 ] ( 2 S , 6 R ) - 4 - { 4 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] ブチル } - 2 , 6 - ジメチルモルホリン、  
 [ 5 2 ] 1 - { 4 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] ブチル } ピペリジン、  
 [ 5 3 ] 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 3 - [ 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) ブトキシ ] - 1 H - ピラゾール、  
 [ 5 5 ] 4 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] - N , N - ジエチルブタン - 1 - アミン、  
 [ 5 6 ] N - ベンジル - 4 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] - N - メチルブタン - 1 - アミン、  
 [ 5 7 ] 4 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] - N - ( 2 - メトキシエチル ) - N - メチルブタン - 1 - アミン、  
 [ 5 8 ] 4 - { 4 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] ブチル } チオモルホリン、  
 [ 5 9 ] 1 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 3 - ( 2 - モルホリノエトキシ ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] エタノン、  
 [ 6 0 ] 1 - { 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 3 - [ 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エトキシ ] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } エタノン、  
 [ 6 1 ] 1 - { 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 3 - [ 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) エトキシ ] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } エタノン、  
 [ 6 2 ] 1 - { 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 3 - [ 2 - ( ジエチルアミノ ) エトキシ ] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } エタノン、  
 [ 6 3 ] 4 - { 2 - [ 5 - メチル - 1 - ( ナフタレン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } モルホリン、  
 [ 6 4 ] N , N - ジエチル - 2 - [ 5 - メチル - 1 - ( ナフタレン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エタンアミン、  
 [ 6 5 ] 1 - { 2 - [ 5 - メチル - 1 - ( ナフタレン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } ピペリジン、  
 [ 6 6 ] 5 - メチル - 1 - ( ナフタレン - 2 - イル ) - 3 - [ 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エトキシ ] - 1 H - ピラゾール、  
 またはこれらの医薬的に許容される塩、異性体、プロドラッグまたは溶媒和物。

#### 【 0 0 6 5 】

本発明の好ましい実施態様では、式 ( I ) のシグマリガンドは、4 - { 2 - [ 5 - メチル - 1 - ( ナフタレン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } モルホリンである。この特定の化合物は、本発明の実施例で化合物番号 6 3 と指定されている。

#### 【 0 0 6 6 】

さらに好ましい実施態様では、式 ( I ) のシグマリガンドは、4 - { 2 - [ 5 - メチル

10

20

30

40

50

- 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } モルホリン塩酸塩である。この特定の化合物は、本発明の実施例番号 1 として指定されている。

【 0 0 6 7 】

式 ( I ) の化合物およびその塩または溶媒和物は、以前の出願第 W O 2 0 0 6 / 0 2 1 4 6 2 号に開示されているように調製することができる。

【 0 0 6 8 】

すでに述べられているように、本発明の 1 つの態様は、骨癌に関連する疼痛 ( すなわち、骨癌の疼痛 ) の予防および / または治療のための医薬を製造するための上に定義したようなシグマリガンドの使用に関する。好ましくは疼痛は、骨癌の結果として発生する急性および / または慢性の疼痛から選択され、好ましくは神経因性疼痛、神経痛、異痛、灼熱痛、痛覚過敏、触覚過敏、痛感過敏、神経炎または外科手術に続発するニューロパシーである。

【 0 0 6 9 】

シグマリガンドと、オピオイドまたはアヘン化合物とを組み合わせたとき、顕著な相乗効果が存在することも明らかにされた。実施例 1 の治療とともに、閾値未満のモルヒネが与えられ、投与してから 3 0 分後に鎮痛作用が増し、その効果が少なくとも 2 4 時間続いた ( ポジティブコントロールであるモルヒネ 5 m g / k g は、投与してから 2 4 時間後には効果を示さなかった ) 。したがって、本発明はさらに、骨癌に関連する疼痛の予防および / または治療において使用するための、同時投与、別個の投与、または連続的な投与のための、上に定義したような少なくとも 1 つのシグマリガンドと、少なくとも 1 つのオピオイドまたはアヘン剤化合物の組み合わせに関する。本発明の範囲内にあるオピオイド受容体に結合する化合物としては、天然アヘン剤、例えば、モルヒネ、コデインおよびテバイン ; 天然オピオイドから誘導される半合成アヘン剤、例えば、ヒドロモルホン、ヒドロコドン、オキシコドン、オキシモルホン、デソモルヒネ、ジアセチルモルヒネ、ニコモルヒネ、ジプロパノイルモルヒネ、ベンジルモルヒネおよびエチルモルヒネ ; 完全な合成オピオイド、例えば、フェンタニル、ペチジン、メタドン、トラマドールおよびプロボキシフェン ; および体内で天然に産生される内因性オピオイドペプチド、例えば、エンドルフィン、エンケファリン、ダイノルフィンおよびエンドモルフィンおよびこれらの類似体が挙げられる。好ましくは、本発明の組み合わせは、モルヒネまたはその類似体を含む。

【 0 0 7 0 】

本発明の組み合わせを、少なくとも医薬的に許容される担体、添加剤、補助剤または賦形剤を用い、同時投与、別個の投与、または連続的な投与のために配合してもよい。このことは、2 つの活性化合物の組み合わせを投与してもよいことを示唆している。

( a ) 同じ医薬製剤の一部である組み合わせとして、2 つの活性化合物は常に同時に投与される。

( b ) 2 つの単位の組み合わせとして、それぞれに、同時投与、別個の投与、または連続的な投与の可能性を与える活性物質のいずれかを含む。具体的な実施態様では、シグマリガンドを、オピオイドまたはアヘン剤と独立して ( すなわち、2 個の単位で ) 、しかし同時に投与する。別の具体的な実施態様では、シグマリガンドを最初に投与し、次いで、オピオイドまたはアヘン剤を別個または連続して投与する。さらに別の具体的な実施態様では、オピオイドまたはアヘン剤を最初に投与し、次いで、シグマリガンドを定義されているように別個または連続して投与する。

【 0 0 7 1 】

本発明の医薬組成物の補助物質または添加剤 ( すなわち、少なくとも 1 つのシグマリガンドを含む組成物、または少なくとも 1 つのシグマリガンドと少なくとも 1 つのオピオイドまたはアヘン剤化合物とを含む組成物 ) は、担体、補形薬、支持材料、滑沢剤、フィラー、溶媒、希釈剤、着色剤、風味調整剤、例えば、糖、酸化防止剤、バインダー、接着剤、崩壊剤、接着防止剤、流動促進剤および / または凝着剤から選択されてもよい。坐剤の場合、補助物質または添加剤は、非経口用途のためのワックスまたは脂肪酸エステルまたは防腐剤、乳化剤および / または担体を含む。これらの補助物質および / または添加剤お

よび使用量の選択は、医薬組成物の用途の形態に依存して変わる。

【0072】

本発明の医薬組成物は、経口または非経口、例えば、肺、経鼻、直腸内および/または静脈内など、任意の投与形態に合わせることができる。したがって、本発明の製剤を局所用途または全身用途、特に、経真皮、真皮、皮下、筋肉内、関節内、腹腔内、静脈内、動脈内、膀胱内、骨内、陰茎海綿体内、肺、口腔、舌下、眼内、硝子体内、経鼻、経皮、直腸、腔、経口、硬膜外、くも膜下、脳室内、大脳内、脳室内、嚢内、髄腔内、脊髄周辺、頭蓋内、ポンプデバイスを用いるか、または用いない針またはカテーテルによる送達、または他の適用経路に合わせてもよい。

【0073】

適切な経口用途の調製物は、錠剤、丸薬、カプレット、ジェルカプセル、チューイングガム、カプセル、顆粒、液滴またはシロップである。

【0074】

適切な非経口用途の調製物は、溶液、懸濁物、再構築可能な乾燥調製物、エアロゾルまたはスプレーである。

【0075】

本発明の組成物を、経皮用途のために、溶解した形態の沈着物として、またはパッチとして配合してもよい。

【0076】

皮膚用途としては、軟膏、ジェル、クリーム、ローション、懸濁物またはエマルションが挙げられる。

【0077】

直腸用途に適した形態は、坐剤を用いる形態である。

【0078】

さらに、組成物を1日に1回、週に1回または1か月に1回投与するのに適した形態で提示してもよい。

【0079】

したがって、別の態様によれば、本発明は、骨癌に関連する疼痛に苦しむ患者（特にヒト）、または骨癌の結果として疼痛に苦しみやすい患者を治療する方法を提供し、この方法は、このような治療または予防が必要な患者に、治療に有効な量の上に定義したようなシグマリガンドを投与することを含む。

【0080】

本発明の一つの実施態様では、シグマリガンドを治療に有効な量で使用することが好ましい。医師は、この治療薬剤の最も適していると思われる投薬量を決定し、この投薬量は、投与形態、選択される特定の化合物によって変わると思われ、さらに、治療を受けている患者、患者の年齢、治療される状態の種類によって変わる。医師は、一般的に、その化合物の最適投薬量よりもかなり少ない少量の投薬量で治療を開始し、その環境下で最適な効果に達するまで少しずつ投薬量を増やしていきたいと望む。組成物を経口投与する場合、非経口で少量与えられる場合と同じ効果をもたらすために、大量の活性薬剤が必要となる。この化合物は、一般的に、これらの他の治療薬剤とともに使用される場合と同様に、匹敵する治療薬と同じ様式および同じ順序の同程度の投薬濃度で有用である。

【0081】

例えば、患者に投与しなければならない投薬計画は、患者の体重、適用の種類、疾患の状態および重篤度によって変わるだろう。好ましい投薬計画は、0.01~300mg/kg、さらに好ましくは、0.01~100mg/kg、最も好ましくは0.01~50mg/kgの範囲の本発明の化合物の投与を含む。

【0082】

以下の実施例および図は、本発明の特定の実施態様を単に説明するものであり、いかなる様式にも制限するものと考えすることはできない。

【実施例】

10

20

30

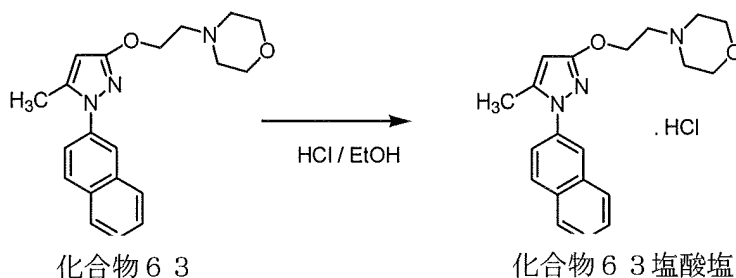
40

50

## 【 0 0 8 3 】

実施例 1 . 4 - { 2 - [ 5 - メチル - 1 - ( ナフタレン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } モルホリン ( 化合物 6 3 ) およびその塩酸塩の合成

## 【 化 2 】



10

## 【 0 0 8 4 】

化合物 6 3 は、以前の出願である第 W O 2 0 0 6 / 0 2 1 4 6 2 号に開示されるように調製することができる。その塩酸塩は、以下の手順にしたがって得ることができる。

## 【 0 0 8 5 】

化合物 6 3 ( 6 . 3 9 g ) を、塩酸で飽和したエタノールに溶解し、次いで混合物を数分間攪拌し、乾燥するまで蒸発させた。残渣をイソプロパノールから結晶化させた。第 1 の結晶化の母液から、濃縮することによって第 2 の結晶化を得た。両方の結晶化を合わせると、対応する塩酸塩を 5 . 2 4 g ( 6 3 % ) 得た。(融点 = 1 9 7 ~ 1 9 9 )。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( D M S O -  $d_6$  ) p p m : 1 0 . 8 5 ( b s , 1 H ) , 7 . 9 5 ( m , 4 H ) , 7 . 7 ( d d ,  $J = 2 . 2 , 8 . 8 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 5 5 ( m , 2 H ) , 5 . 9 ( s , 1 H ) , 4 . 5 5 ( m , 2 H ) , 3 . 9 5 ( m , 2 H ) , 3 . 7 5 ( m , 2 H ) , 3 . 5 5 - 3 . 4 ( m , 4 H ) , 3 . 2 ( m , 2 H ) , 2 . 3 5 ( s , 3 H ) 。 H P L C 純度 : 9 9 . 8 % 。

## 【 0 0 8 6 】

## 薬理学的データ

このアッセイでは、癌によって誘発される骨疼痛を有する同系ラットモデルにより、腫瘍によって誘発される骨の疼痛を治療に実施例 1 を用い評価した。このラットの乳腺上皮癌細胞株 M R M T - 1 を、脛骨近位端の骨髓腔に注入し、1 8 日目に、この動物をビヒクル、参照化合物 ( モルヒネ ) または実施例 1 で治療した。

30

## 【 0 0 8 7 】

第 1 段階のベースライン、投薬前、投薬 1 8 日後、および第 2 段階のベースライン、投薬前、投薬 1 8 日後および 1 9 日後 ( 2 4 時間 ) の接触性アロディニアの測定について、フォン・フライ試験を用い、実施例 1 の効能を決定した。

## 【 0 0 8 8 】

この試験を以下の 2 つの部に分けて行った。第 1 段階によって、第 2 段階のための適切な投薬量を決定した。第 2 段階は、モルヒネおよび実施例 1 で処理するときにより得る相乗効果を調べるためのものであった。

40

## 【 0 0 8 9 】

この試験の第 1 段階に、種々の投薬量のモルヒネ ( 図 1 ) を 1 8 日目に与え、投薬量が 2 . 5 m g / k g および 5 m g / k g の場合のみ、統計的に有意に異痛を和らげることができた。これらの結果に基づき、この試験の第 2 段階で、実施例 1 の治療とのあり得る相乗効果をみるために、閾値未満の投薬量である 1 . 2 5 m g / k g を選択した。5 m g / k g のモルヒネを第 2 段階試験のポジティブコントロールとして選択した。

## 【 0 0 9 0 】

この試験の第 2 段階で、実施例 1 のみで、8 0 m g / k g で投与してから 3 0 分後に、統計的に有意に異痛の緩和を示すことができた ( モルヒネ 5 m g / k g と同様 ) が、4 0 m g / k g では緩和しなかった。閾値未満の投薬量のモルヒネ ( 1 . 2 5 m g / k g ) を

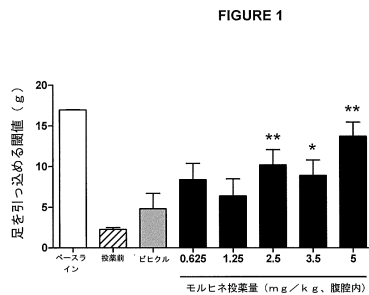
50

実施例 1 の治療 (  $80 \text{ mg} / \text{kg}$  および  $40 \text{ mg} / \text{kg}$  ) とともに与えると、投与してから 30 分後に鎮痛作用が増し、その効果が少なくとも 24 時間続いた。対照的に、 $5 \text{ mg} / \text{kg}$  のモルヒネは、投与してから 24 時間後に、なんら有意な効果を示さなかった。

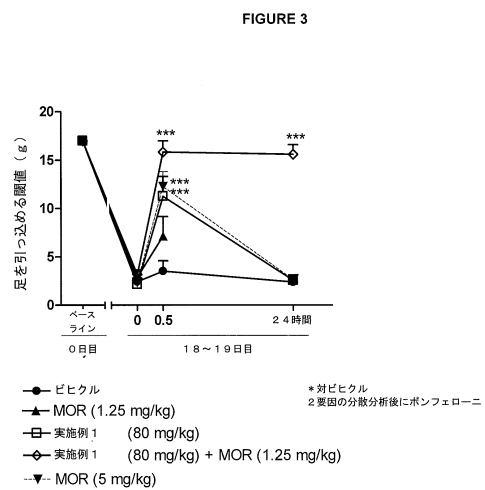
【 0 0 9 1 】

まとめると、実施例 1 をモルヒネと組み合わせると、骨癌疼痛モデルにおいて相乗的な鎮痛効果を生じ、少なくとも 24 時間継続する。

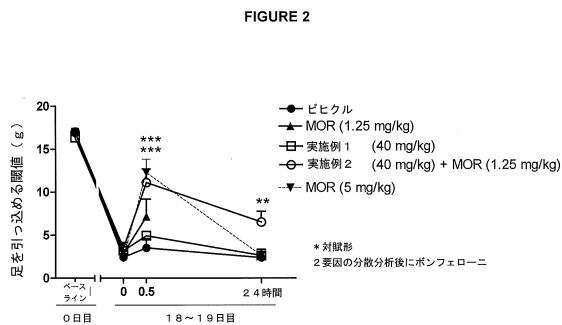
【 図 1 】



【 図 3 】



【 図 2 】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
 A 6 1 P 25/00 (2006.01) A 6 1 P 25/00

- (72)発明者 ザマニロ - カスタネド、ダニエル  
 スペイン国 エ - 0 8 0 4 1 バルセロナ、アベニーダ マレ デ デウ デ モンセラット 2  
 5 2 番 5 - 2
- (72)発明者 ベラ - エルナンデス、ホセ ミゲル  
 スペイン国 エ - 0 8 0 2 8 バルセロナ、ランブラ バダル 1 5 3 番 8 - 3
- (72)発明者 プラタ - サラマン、カルロス  
 スペイン国 エ - 0 8 9 5 0 バルセロナ、エスブルグエス デ リヨブレガト、ロンダ デル  
 カニゴ アー 1 1、1 0

審査官 磯部 洋一郎

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 9 / 1 3 0 3 3 1 ( W O , A 1 )  
 特表 2 0 0 7 - 5 2 1 2 7 8 ( J P , A )  
 特表 2 0 0 8 - 5 1 0 7 6 7 ( J P , A )  
 特表 2 0 0 9 - 5 2 8 3 1 5 ( J P , A )  
 国際公開第 2 0 0 9 / 1 3 0 3 1 0 ( W O , A 1 )  
 Pharma Medica, 2007, Vol.25(1), p.104-106  
 DIAZ JOSE LUIS, SELECTIVE SIGMA-1 ([SIGMA]1) RECEPTOR ANTAGONISTS: 以下備考, CENTRAL N  
 ERVOUS SYSTEM AGENTS IN MEDICINAL CHEMISTRY, NL, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS LTD., 2 0  
 0 9 年 1 月 1 日, V9 N3, P172-183, EMERGING TARGET FOR THE TREATMENT OF NEUROPATHIC  
 PAIN  
 BURAS A, 164 EVALUATION OF THE EFFECT OF THE SELECTIVE SIGMA-1 RECEPTOR ANTAGONIST S1  
 RA 以下備考, EUROPEAN JOURNAL OF PAIN SUPPLEMENTS, 2 0 1 0 年 4 月 1 日, P49, IN NEU  
 ROPATHIC PAIN USING AN OPERANT MODEL  
 NIETO F R, 188 A NEW SELECTIVE SIGMA-1 RECEPTOR ANTAGONIST (S1RA) INHIBITS THE DEVELOP  
 MENT 以下備考, EUROPEAN JOURNAL OF PAIN SUPPLEMENTS, 2 0 1 0 年 4 月 1 日, V4 N1, P5  
 6, AND EXPRESSION OF NEUROPATHIC PAIN INDUCED BY PACLITAXEL IN MICE  
 CHERNY NATHAN I, OPIOIDS AND THE MANAGEMENT OF CANCER PAIN, EUROPEAN JOURNAL OF CANCER  
 SUPPLEMENT, 英国, PERGAMON, 2 0 0 5 年 1 0 月 1 日, V3 N3, P61-75  
 MENTEN JOHAN, CO-ANALGESICS AND ADJUVANT MEDICATION IN OPIOID TREATED CANCER PAIN, EUR  
 OPEAN JOURNAL OF CANCER SUPPLEMENT, 英国, PERGAMON, 2 0 0 5 年 1 0 月 1 日, V3 N3, P77  
 -86

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7  
 A 6 1 K 3 1 / 4 8 5  
 A 6 1 P 1 9 / 0 0  
 A 6 1 P 2 5 / 0 0  
 A 6 1 P 2 9 / 0 0  
 A 6 1 P 3 5 / 0 0  
 J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )  
 C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )