

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

**特表2016-516792****(P2016-516792A)**(43) 公表日 **平成28年6月9日 (2016. 6. 9)**

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/4168 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4168	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 31/5377 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5377	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 31/4174 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4174	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 K 31/16 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/16	
<b>A 6 1 P 25/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-508133 (P2016-508133)	(71) 出願人	500031124
(86) (22) 出願日	平成26年4月15日 (2014. 4. 15)		ラボラトリオス・デル・ドクトル・エステ
(85) 翻訳文提出日	平成27年11月12日 (2015. 11. 12)		ベ・ソシエダッド・アノニマ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/057608		スペイン、エー・O・S・O・4・1・バルセロナ、ア
(87) 国際公開番号	W02014/170319		ベニーダ・マレ・デ・ドゥ・デ・モンセラ
(87) 国際公開日	平成26年10月23日 (2014. 10. 23)		ット 2 2 1 番
(31) 優先権主張番号	13382140.5	(74) 代理人	100094640
(32) 優先日	平成25年4月16日 (2013. 4. 16)		弁理士 紺野 昭男
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100103447
			弁理士 井波 実
		(74) 代理人	100111730
			弁理士 伊藤 武泰
		(74) 代理人	100180873
			弁理士 田村 慶政

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】  $\alpha$ -2 アドレノレセプターおよびシグマレセプターリガンドの組み合わせ物

## (57) 【要約】

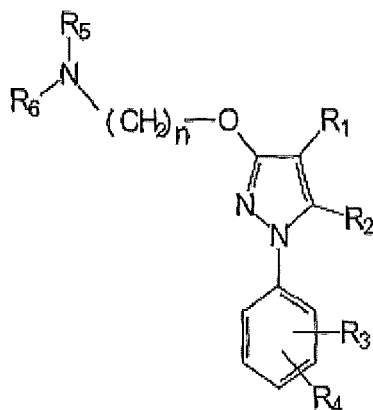
本発明は、一般式 (I) のシグマリガンドと - 2 - アドレナリンアゴニスト化合物とを含む組み合わせ物、当該活性物質の組み合わせ物を含む医薬、ならびに特に疼痛の予防および / または治療のための、医薬の製造のための当該活性物質の組み合わせ物の使用、に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

同時投与、別々の投与または連続した投与のための、少なくとも 1 種のシグマリガンドと、少なくとも 1 種の - 2 - アドレナリンアゴニストリガンドとの組み合わせ物であって、前記シグマリガンドが一般式 (I) である、組み合わせ物：

## 【化 1】



(I)

10

20

[ 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または非芳香族ヘテロシクリル、置換または非置換のヘテロシクリルアルキル、-COR<sub>8</sub>、-C(O)OR<sub>8</sub>、-C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-CH=NR<sub>8</sub>、-CN、-OR<sub>8</sub>、-OC(O)R<sub>8</sub>、-S(O)<sub>t</sub>-R<sub>8</sub>、-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>、-NO<sub>2</sub>、-N=CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、およびハロゲンからなる群より選択され；

30

R<sub>2</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または非芳香族ヘテロシクリル、置換または非置換のヘテロシクリルアルキル、-COR<sub>8</sub>、-C(O)OR<sub>8</sub>、-CH=NR<sub>8</sub>、-CN、-OR<sub>8</sub>、-OC(O)R<sub>8</sub>、-S(O)<sub>t</sub>-R<sub>8</sub>、-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>、-NO<sub>2</sub>、-N=CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、およびハロゲンからなる群より選択され；

R<sub>3</sub> および R<sub>4</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<sub>8</sub>、-C(O)OR<sub>8</sub>、-C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-CH=NR<sub>8</sub>、-CN、-OR<sub>8</sub>、-OC(O)R<sub>8</sub>、-S(O)<sub>t</sub>-R<sub>8</sub>、-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>、-NO<sub>2</sub>、-N=CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、およびハロゲンからなる群より選択されるか、あるいは、フェニルと一緒に、場合により置換されていてもよい縮合環系を形成し；

40

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<sub>8</sub>、-C(O)OR<sub>8</sub>、-C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-CH=NR<sub>8</sub>、-CN、-OR<sub>8</sub>、-OC(O)R<sub>8</sub>、-S(O)<sub>t</sub>-R<sub>8</sub>、-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>、-NO<sub>2</sub>、-N=CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、およびハロゲンからなる群より選択され；

あるいは、それらが結合している窒素原子と一緒に、置換または非置換の芳香族または

50

非芳香族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、0、1 または 2 であり；

R<sub>8</sub> および R<sub>9</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芳香族または非芳香族ヘテロシクリル、置換または非置換のアルコキシ、置換または非置換のアリールオキシ、およびハロゲンからそれぞれ選択される]。

【請求項 2】

R<sub>1</sub> が、H、-COR<sub>8</sub> 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 に記載の組み合わせ物。

10

【請求項 3】

R<sub>2</sub> が、H またはアルキルである、請求項 1 または 2 に記載の組み合わせ物。

【請求項 4】

R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> が、フェニル基と一緒にナフチル環系を形成する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 5】

n が、2、3 および 4 から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 6】

R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> が、一緒にモルホリン - 4 - イル基を形成する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

20

【請求項 7】

一般式 (I) の前記シグマリガンドが、以下：

[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、

30

[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、

40

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

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

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

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

[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、

50

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

10

20

30

40

50

- ] - N、N - ジエチルエタンアミン、  
 [ 3 9 ] 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 3 - [ 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エトキシ ] - 1 H - ピラゾール、  
 [ 4 0 ] 1 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } ピペリジン、  
 [ 4 1 ] 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 3 - [ 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロボキシ ] - 1 H - ピラゾール、  
 [ 4 2 ] 1 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } ピペラジン、  
 [ 4 3 ] 1 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } ピロリジン - 3 - アミン、 10  
 [ 4 4 ] 4 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } モルホリン、  
 [ 4 6 ] 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] - N、N - ジエチルエタンアミン、  
 [ 4 7 ] 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 , 5 - ジメチル - 3 - [ 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エトキシ ] - 1 H - ピラゾール、  
 [ 4 8 ] 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 , 5 - ジメチル - 3 - [ 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロボキシ ] - 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、 20  
 [ 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、 30  
 [ 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、 40  
 [ 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 - ( ナフタレエン - 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 - ( ナフタレエン - 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 - ( ナフタレエン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール 50

- 3 - イルオキシ ] エチル } ピペリジン、および

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

またはそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグから選択される、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 8】

前記 - 2 アドレナリンアゴニストリガンドが、イミノ - イミダゾリン、イミダゾリン、イミダゾール、アゼピン、チアジン、オキサゾリン、グアニジン、カテコールアミン、それらの誘導体およびそれらの混合物からなる群より選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

10

【請求項 9】

前記 - 2 アドレナリンアゴニストリガンドが、クロニジン、アブラクロニジン、チザニジン、ナファゾリン、キシメタゾリン、テトラヒドロゾリン、トラマゾリン、ファドルミジン、デトミジン、メデトミジン、デクスメデトミジン、B - HT 9 2 0 ( 6 - アリル - 2 - アミノ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 4 H - チアゾロ [ 4 , 5 - d ] - アゼピン ) および B - HT 9 3 3、キシラジン、リルメニジン、グアナベンズ、グアノキサベンズ、グアンファシン、グアネチジンならびにメチルドーパからなる群より選択される、請求項 8 に記載の組み合わせ物。

【請求項 10】

前記 - 2 アドレナリンアゴニストリガンドが、クロニジン、チザニジン、グアンファシンおよびデクスメデトミジンからなる群より選択される、請求項 8 ~ 9 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

20

【請求項 11】

4 - { 2 - [ 5 - メチル - 1 - ( ナフタレエン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } モルホリンと、クロニジン、チザニジン、グアンファシンまたはデクスメデトミジンとを含んでなる、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 12】

4 - { 2 - [ 5 - メチル - 1 - ( ナフタレエン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } モルホリンヒドロクロリドと、クロニジン、チザニジン、グアンファシンまたはデクスメデトミジンとを含んでなる、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

30

【請求項 13】

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

【請求項 14】

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

【請求項 15】

- 2 アドレナリンアゴニストが疼痛の予防および / または治療において用いられる場合に、前記 - 2 アドレナリンアゴニストの鎮痛効果の増強に用いられる、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項において定義される一般式 ( I ) のシグマリガンドまたはその薬学的に許容可能な塩、異性体、プロドラッグまたは溶媒和物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、活性物質の組み合わせ物、それを含有する医薬組成物、ならびに、特に疼痛の予防および / または治療のための、医薬におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

50

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

#### 【0003】

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

#### 【0004】

ノルアドレナリンおよび  $\alpha$  - 2 - アドレノセプターは、様々な挙動条件での疼痛の調整に関係している。ノルアドレナリン作用性ニューロンおよびシナプスのノルアドレナリン作用性入力、疼痛の調整にとって重要な神経回路に存在する。いくつかの研究は、ノルアドレナリンの脊椎適用または脊髄後角に投射する脳ノルアドレナリン細胞核の電気的刺激が、頑健な抗侵害受容を誘発することを示している (Yaksh, 1985; Eisenach et al., 1998; Buerkle and Yaksh, 1998)。 $\alpha$  - 2 アドレナリンアゴニストが、神経因性疼痛を含む多様な苦痛状態に対する鎮痛を誘発することに対する臨床的証拠が存在する (Ongioco et al., 2000; Asano et al., 2000; Hall et al., 2001)。 $\alpha$  - 2 レセプターアゴニストの鎮痛効果のための作用の候補部位としては、脳、脊髄、背根神経節、および感覚性ニューロンが挙げられる (Sierralta et al., 1996; Asano et al., 2000; Ongioco et al., 2000)。 $\alpha$  - 2 レセプター媒介性鎮痛作用のメカニズムは、疼痛制御に関与する下行阻害経路の調整を伴う (Nakajima et al., 2012)。 $\alpha$  - 2 レセプターアゴニストが、モルヒネに対して報告されているよりもさらに大きくあり得る力価を有する強力な抗侵害受容剤であることも知られている (Samsó et al., 1996; Gentili et al., 1997; Wilson et al., 2003)。しかしながら、 $\alpha$  - 2 アドレナリンアゴニストの治療有用性は、鎮静、口渇、低血圧、および高血圧反跳などの望ましくない有害効果によって制限されている (Dias et al., 1999; Puskas et al., 2003)。

#### 【0005】

一方で、新規の治療剤に対する探求は、近年において、標的の疾患に関連するタンパク質および他の生体分子の構造についてのより一層の理解によって大いに助力された。これらのタンパク質の重要な分類の 1 つは、中枢神経系 (CNS) の細胞表面レセプターであ

るシグマ ( ) レセプターであり、これは、オピオイドの不快性、幻覚誘発性、および心臓刺激性効果に関連し得る。シグマレセプターの生物学および機能についての研究から、シグマレセプターリガンドが、精神病ならびに筋緊張異常および遅発性ジスキネジアなどの運動性障害、およびハンチントン舞蹈病もしくはトゥーレット症候群に関連する運動障害、およびパーキンソン病における運動障害、の治療において有用であり得る根拠が示されている (Walker, 1990)。既知のシグマレセプターリガンドであるリムカゾールは、精神病の治療において臨床的に効果を示すことが報告されている (Snyder, 1989)。シグマ結合部位は、ある特定のオピエートベンゾモルファンの右旋性異性体、例えば、(+) - SKF 10047、(+) - シクラゾシン、および (+) - ペンタゾシンなど、に対して、さらにはハロペリドールなどのいくつかの催眠剤に対して、優先的な親和性を有する。さらに、シグマレセプターは、鎮痛関連プロセスにおけるそれらの役割により、薬理学において非常に関心の持たれている非オピオイドタイプ (non-opiaceous type) のレセプターである。

10

#### 【0006】

本出願において使用されるような「シグマレセプター」は周知であり、以下の引用：「この結合部位は、オピオイド、NMDA、ドーパミン作用性、および他の既知の神経伝達物質もしくはホルモンレセプターファミリーとは異なる典型的タンパク質を表している」 (G. Ronsisvalle et al., 2001) を用いて定義される。

#### 【0007】

シグマレセプターの2つのサブタイプ (シグマ - 1 およびシグマ - 2 レセプター) が特定されている (Cobos et al., 2008)。シグマ - 1 レセプターは、いくつかのリガンドの交差反応性から、長年にわたってオピオイドレセプターと混同されてきたが、小胞体および原形質膜にアンカー固定された24 - kDaの分子量を有する223個のアミノ酸によるタンパク質である (Cobos et al., 2008; Maurice and Su, 2009)。

20

#### 【0008】

シグマ - 1 レセプターは、多数の成体哺乳動物組織 (例えば、中枢神経系、卵巣、睾丸、胎盤、副腎、脾臓、肝臓、腎臓、胃腸管など) ならびにその初期段階からの胚発育において発現する非オピオイドタイプのレセプターであり、明らかに大多数の生理学的機能に参与している。様々な医薬品、例えば、SKF - 10047、(+) - ペンタゾシン、ハロペリドール、およびリムカゾールなど、中でも特に、鎮痛作用、精神安定作用、抗うつ作用、抗健忘作用、抗精神病活性、および神経保護活性を有する既知のリガンド、に対するその高い親和性について説明されてきた。シグマ - 1 レセプターは、無痛覚症、不安症、依存症、健忘症、うつ病、統合失調症、ストレス、神経保護作用、および精神病に関連するプロセスでのその可能な生理的役割の観点から薬理的に大きな関心が持たれている (Kaiser et al., 1991; Walker, J. M. et al., 1990 and Bowen W. D., 2000)。

30

#### 【0009】

シグマ - 1 レセプターは、独特なリガンド調節された分子シャペロンであり、ストレスまたは病的状態下において活性化され、いくつかの神経伝達物質レセプターおよびそれらの機能を調整するためのイオンチャネルと相互作用する。シグマ - 1 レセプターリガンドにより臨床前に報告されている効果は、中枢性感作および痛覚過敏においてシグマ - 1 レセプターが果たす役割と一致し、このことは、単独療法としての、神経因性疼痛の管理のためのシグマ - 1 レセプターアンタゴニストの治療的使用の可能性を示唆している (Romero et al., 2012)。

40

#### 【0010】

本発明による一般式 (I) のピラゾール誘導体は、とりわけ疼痛の予防および / または治療において有用なシグマ ( ) レセプターに対する薬理活性を有する化合物として、国際公開第2006 / 021462号に記載されている。

#### 【0011】

50



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

【 0 0 1 2 】

上記において言及したように、 - 2 アドレナリンアゴニストの治療有用性は、鎮痛、口渇、低血圧および高血圧反跳などの望ましくない副作用によって制限される ( Dias et al. , 1999 ; Puskas et al. , 2003 ) 。したがって、 - 2 アドレナリンレセプターアゴニストの鎮痛作用に必要な用量を減らすことを目的とする戦略が必要とされており、そのような戦略は、それらの治療域を向上させ得、病院でのそれらの使用を拡張し得る。

10

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 3 】

本発明の目的は、疼痛の予防および / または治療に好適で、好ましくは疼痛の予防および / または治療のために使用した - 2 アドレナリンアゴニストの望ましくない副作用を示さないか、あるいはそのような副作用が、少なくとも少ない頻度でおよび / またはあまり顕著ではない、医薬を提供することである。

20

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 4 】

本発明の発明者らは、 - 2 アドレナリンアゴニストリガンドとの併用におけるいくつかの特定のシグマレセプターリガンドの投与が、鎮痛作用を相乗効果的に増強することを見出し実証した。

【 0 0 1 5 】

特に、本発明の発明者らは、 - 2 アドレナリンアゴニストリガンドとの併用におけるいくつかの特定のシグマレセプターリガンドの投与が、驚くべきことに、 - 2 アドレナリンアゴニストリガンドの鎮痛効果を相乗効果的に増強することを見出し実証し、このことは、シグマリガンドと - 2 アドレナリンアゴニストとを組み合わせることで、後者の有効な鎮痛作用を得るための必要な用量を減らすことができること示している。

30

【 0 0 1 6 】

さらに、本発明の発明者らは、 - 2 アドレナリンアゴニストリガンドとの併用におけるいくつかの特定のシグマレセプターリガンドの投与が、驚くべきことに、当該シグマリガンドの鎮痛効果を相乗的に増強することを見出し実証した。

【 0 0 1 7 】

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

【 0 0 1 8 】

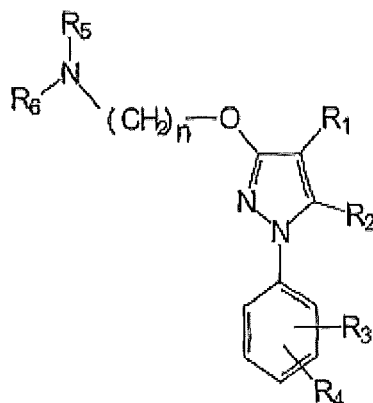
とりわけ、本発明によるシグマリガンドは、シグマ - 1 アンタゴニストレセプターリガンドである。

40

【 0 0 1 9 】

したがって、本発明の一つの態様は、少なくとも 1 種の - 2 アドレナリンアゴニストリガンドと、一般式 ( I ) の少なくとも 1 種のシグマリガンドまたはそれらの薬学的に許容可能な塩、異性体、プロドラッグもしくは溶媒和物との組み合わせ物に関する：

## 【化 1】



(I)

10

[ 式中、

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

20

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

$R_3$  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より選択されるか、あるいは、フェニルと一緒に、場合により置換されていてもよい縮合環系を形成し；

30

$R_5$  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より選択され；

40

あるいは、それらが結合している窒素原子と一緒に、置換または非置換の芳香族または非芳香族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、0、1 または 2 であり；

$R_8$  および  $R_9$  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

50

または非置換の芳香族または非芳香族ヘテロシクリル、置換または非置換のアルコキシ、置換または非置換のアリールオキシ、およびハロゲンからそれぞれ選択される」。

【0020】

本発明のさらなる態様は、 - 2 アドレナリンアゴニストが疼痛の予防および / または治療において使用される場合に当該 - 2 アドレナリンアゴニストの鎮痛効果を増強するために使用される、上記において定義されるような一般式 (I) のシグマリガンドまたはその薬学的に許容可能な塩、異性体、プロドラッグもしくは溶媒和物に関する。

【0021】

本発明の別の態様は、 - 2 アドレナリンアゴニストが疼痛の予防および / または治療において使用される場合に当該 - 2 アドレナリンアゴニストの鎮痛効果を増強するための医薬の製造のための、上記において定義されるような一般式 (I) のシグマリガンドまたはその薬学的に許容可能な塩、異性体、プロドラッグもしくは溶媒和物の使用に関する。

10

【0022】

本発明の別の態様は、疼痛の予防および / または治療に用いられる、上記において定義されるような一般式 (I) の少なくとも 1 種のシグマリガンドまたはその薬学的に許容可能な塩、異性体、プロドラッグもしくは溶媒和物と少なくとも 1 種の - 2 アドレナリンアゴニストとを含む組み合わせ物に関する。

【0023】

本発明の別の態様は、疼痛の予防および / または治療のための医薬の製造のための、上記において定義されるような一般式 (I) の少なくとも 1 種のシグマリガンドまたはその薬学的に許容可能な塩、異性体、プロドラッグもしくは溶媒和物と少なくとも 1 種の - 2 アドレナリンアゴニストとを含む組み合わせ物の使用に関する。

20

【0024】

本発明の別の態様は、疼痛の予防および / または治療に用いられる、上記において定義されるような一般式 (I) の少なくとも 1 種のシグマリガンドまたはその薬学的に許容可能な塩、異性体、プロドラッグもしくは溶媒和物と、少なくとも 1 種の - 2 アドレナリンアゴニストとを含む、同時投与、別々の投与または連続投与のための組み合わせ物に関する。

【0025】

本発明の別の態様は、疼痛の予防および / または治療のための医薬の製造のための、上記において定義されるような一般式 (I) の少なくとも 1 種のシグマリガンドまたはその薬学的に許容可能な塩、異性体、プロドラッグもしくは溶媒和物と、少なくとも 1 種の - 2 アドレナリンアゴニストとを含む、同時投与、別々の投与または連続投与のための組み合わせ物の使用に関する。

30

【0026】

本発明の別の態様は、疼痛を患う患者または疼痛を患う可能性のある患者の治療および / または予防の方法であって、そのような治療または予防を必要としている患者に、上記において定義されるような一般式 (I) の少なくとも 1 種のシグマリガンドまたはその薬学的に許容可能な塩、異性体、プロドラッグもしくは溶媒和物と、少なくとも 1 種の - 2 アドレナリンアゴニストとを含む組み合わせ物の治療有効量を投与する工程を含む方法である。

40

【0027】

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

【図面の簡単な説明】

【0028】

【図 1】雄 C D - 1 マウスでのテールフリック試験における、シグマリガンド化合物 6 3 ・ H C l ( 5 、 1 0 および 4 0 m g / k g 、腹腔内投与 ) の単独またはクロニジン ( 0 、 1 2 5 m g / k g 、皮下投与 ) との組み合わせでの短期投与の用量 - 応答効果。化合物は

50

、試験の30分前に投与した。1群あたり5～13匹を使用した。データは、尾退避反応潜時 (tail withdrawal latency) (秒) の平均 ± SEM として表される。ビヒクル処置群 (生理食塩水 + 生理食塩水) に対して、\* は  $p < 0.05$ 、\*\*\* は  $p < 0.001$  であり；クロニジン処理群 (生理食塩水 + クロニジン  $0.125 \text{ mg/kg}$ ) に対して、# は  $p < 0.05$  である (Newman-Keuls 多重比較試験一元配置分散分析 (Newman-Keuls Multiple Comparison Test post-one way ANOVA))。

【図2】(A) 雄CD-1マウスでのテールフリック試験における、クロニジン ( $0.125$ 、 $0.25$ 、 $0.5$  および  $1 \text{ mg/kg}$ 、皮下投与) の単独またはシグマリガン化合物  $63 \cdot \text{HCl}$  ( $40 \text{ mg/kg}$ 、腹腔内投与) との組み合わせでの短期投与の用量 - 10  
 応答効果。化合物は、試験の30分前に投与した。1群あたり9～10匹を使用した。データは、%MPE ± SEM として表される。(B) クロニジンならびに化合物  $63 \cdot \text{HCl}$  と組み合わせたクロニジンの有効用量50 (ED50) 値。\*\*\* は  $p < 0.001$  (対応のないt検定) である。

【図3】雄CD-1マウスでのテールフリック試験における、グアンファシン ( $1.25 \text{ mg/kg}$ 、皮下投与) の単独またはシグマリガン化合物  $63 \cdot \text{HCl}$  ( $40 \text{ mg/kg}$ 、腹腔内投与) との組み合わせでの短期投与の効果。化合物は、試験の30分前に投与した。1群あたり5～13匹を使用した。データは、尾退避反応潜時の平均 ± SEM として表される。生理食塩水 + HPMC に対して、\* は  $p < 0.05$  であり；グアンファシン  $1.25 + \text{HPMC}$  に対して、# は  $p < 0.05$  である。 20

【図4】雄CD-1マウスでのホットプレート試験における、シグマリガン化合物  $63 \cdot \text{HCl}$  ( $40 \text{ mg/kg}$ 、腹腔内投与) の単独またはクロニジン ( $0.25 \text{ mg/kg}$ 、皮下投与) との組み合わせでの短期投与の効果。化合物  $63 \cdot \text{HCl}$  は、試験の30分前に投与した。1群あたり9～10匹を使用した。データは、後肢嘗め (hind paw licking) (HPL) 潜時の平均 ± SEM として表される。ビヒクル処置群 (対照) に対して、\*\*\* は  $p < 0.001$  であり；クロニジン単独処理群に対して、## は  $p < 0.001$  である (Newman-Keuls 多重比較試験一元配置分散分析)。

【図5】雄CD-1マウスでのホットプレート試験における、クロニジン ( $0.125$ 、 $0.25$ 、 $0.5$  および  $1 \text{ mg/kg}$ 、皮下投与) の単独またはシグマリガン化合物  $63 \cdot \text{HCl}$  ( $40 \text{ mg/kg}$ 、腹腔内投与) との組み合わせでの短期投与の用量 - 30  
 応答効果。化合物は、試験の30分前に投与した。1群あたり8～12匹を使用した。データは、(A) 後肢嘗め (HPL) 潜時の平均 ± SEM として、または (B) %MPE ± SEM として表される。クロニジン処置群に対して、\*\*\* は  $p < 0.001$  である (Newman-Keuls 多重比較試験一元配置分散分析)。

【図6】雄CD-1マウスでのホットプレート試験における、グアンファシン ( $5 \text{ mg/kg}$ 、皮下投与) およびデクスメドミジン (Dex,  $0.01 \text{ mg/kg}$ 、皮下投与) の単独またはシグマリガン化合物  $63 \cdot \text{HCl}$  ( $40 \text{ mg/kg}$ 、腹腔内) との組み合わせでの短期投与の効果。化合物は、試験の30分前に投与した。1群あたり6～10匹を使用した。データは、後肢嘗め (HPL) 潜時の平均 ± SEM として表される 40  
 。対照 (生理食塩水 + HPMC) に対して、\* は  $p < 0.05$  である。

【発明を実施するための形態】

【0029】

本発明との関連において、以下の用語は、下記に詳述される意味を有する。

【0030】

「アルキル」は、不飽和を含まず、単結合によって分子の残りの部分に結合している、直鎖状または分岐鎖状の炭化水素鎖基を意味する。典型的なアルキル基は、1～約12個、1～約8個または1～約6個の炭素原子を有し、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチルなどである。アリールによって置換されている場合、当該基は、「アリールアルキル」基、例えば、ベンジルまたはフ 50

エネチルなど、に相当する。ヘテロシクリルによって置換されている場合、当該基は、「ヘテロシクリルアルキル」基に相当する。

【0031】

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

【0032】

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

【0033】

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

【0034】

「アリール」は、別々のアリール基および/または縮合したアリール基を有する複数の環基を含む、単一および複数の環基を意味する。典型的なアリール基は、1～3つの別々の環または縮合環と6～約18個の炭素環原子とを有し、例えば、フェニル、ナフチル（例えば、-2-ナフチル）、インデニル、フェナントリルまたはアントラシル基などである。

【0035】

「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より選択される1～5個のヘテロ原子とからなる、安定した、典型的には3～18員の環基を意味し、好ましくは1つまたは複数のヘテロ原子を有する4～8員環、より好ましくは1つまたは複数のヘテロ原子を有する5または6員環である。それは、芳香族であっても、または芳香族でなくてもよい。本発明の目的のために、当該複素環は、単環式、二環式または三環式の環系であり得、縮合環系を含んでいてもよく；ならびにヘテロシクリル基中の窒素、炭素または硫黄原子は、場合により酸化されていてもよく；当該窒素原子は場合により四級化されていてもよく；ならびに当該ヘテロシクリル基は、部分的または完全に飽和されていてもよく、または芳香族であってもよい。そのような複素環の例としては、これらに限定されるわけではないが、アゼピン、ベンゾイミダゾール、ベンゾチアゾール、フラン、イソチアゾール、イミダゾール、インドール、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。

【0036】

「アルコキシ」は、式 -OR<sub>a</sub> の基を意味し、式中、R<sub>a</sub> は、1つまたは複数の（例えば、1個、2個、3個または4個の）酸素結合と、典型的には1～約12個、1～約8個または1～約6個の炭素原子とを有する、上記において定義される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。

【0037】

「アリーロキシ」は、式 -O-アリールの基を意味し、この場合、アリールは、先に定義された通りである。アリーロキシ化合物のいくつかの例は、-O-フェニル、-O-p-トリル、-O-m-トリル、-O-o-トリル、または-O-ナフチルである。

## 【0038】

「アミノ」は、式 -NH<sub>2</sub>、-NHR<sub>a</sub> または -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> の基を意味し、場合により四級化されていてもよい。本発明の実施形態において、R<sub>a</sub> および R<sub>b</sub> のそれぞれは、水素および上記において定義されるようなアルキル基から独立して選択され、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。

## 【0039】

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

## 【0040】

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

## 【0041】

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

## 【0042】

用語「塩」は、本発明に従って使用される化合物がイオン形態であるかまたは荷電されて対イオン（カチオンまたはアニオン）と結合しているかまたは溶液中に存在するような、当該化合物の任意の形態として理解されなければならない。この定義は、第四級アンモニウム塩および他の分子とイオンとによる分子の錯体、特にイオン相互作用を介して形成された錯体も包含する。当該定義は、特に生理学的に許容可能な塩を包含し；この用語は

10

20

30

40

50

、「薬理学的に許容可能な塩」または「薬学的に許容可能な塩」と同等として理解されなければならない。

【0043】

本発明との関連において用語「薬学的に許容可能な塩」は、治療のために適切な方法において使用される場合、特にヒトおよび/または哺乳動物において、生理学的に許容され（通常、特に対イオンの結果として、それが有毒ではないことを意味する）、適用され、または使用される任意の塩を意味する。これらの生理学的に許容可能な塩は、カチオンまたは塩基によって形成され得、本発明との関連において、特にヒトおよび/または哺乳動物に対して使用される場合、当該塩は、本発明に従って使用される少なくとも1種の化合物（通常は、（脱プロトン化された）酸）、例えば、アニオンなど、と、少なくとも1種の生理学的に許容されるカチオン、好ましくは無機カチオンとによって形成された塩であることは理解される。アルカリ金属およびアルカリ土類金属による塩、特に、アンモニウムカチオン（ $\text{NH}_4^+$ ）によって形成された塩は好ましい。好ましい塩は、（モノ）または（ジ）ナトリウム、（モノ）または（ジ）カリウム、マグネシウム、またはカルシウムによって形成されたものである。これらの生理的に許容可能な塩は、アニオンまたは酸によっても形成され得、本発明との関連において、当該塩は、特にヒトおよび/または哺乳動物に対して使用される場合、本発明に従って使用される少なくとも1種の化合物（通常、例えば窒素において、プロトン化された）、例えばカチオンなど、と少なくとも1種の生理学的に許容されるアニオンとによって形成される塩であるとして理解される。この定義は、本発明との関連において、生理学的に許容される酸によって形成された塩、すなわち、特定の活性化合物と生理学的に許容される有機または無機酸とによって形成される塩（特にヒトおよび/または哺乳動物に対して使用される場合）、を明確に包含する。このタイプの塩の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、マンデル酸、フマル酸、乳酸、またはクエン酸によって形成されるものである。

【0044】

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

【0045】

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

【0046】

本明細書において言及される任意の化合物は、そのような特定の化合物ならびにある特定の変形例または形態を表すことが意図される。特に、本明細書において言及される化合物は不斉中心を有し得、したがって、異なるエナンチオマー形態またはジアステレオマー

10

20

30

40

50

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

10

#### 【0047】

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

#### 【0048】

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

20

#### 【0049】

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

30

#### 【0050】

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

#### 【0051】

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

40

#### 【0052】

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

50



## 【0053】

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

## 【0054】

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

10

## 【0055】

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

## 【0056】

$\beta$ -2 アドレナリンアゴニストは、 $\beta$ -2 アドレナリンレセプターに作用または結合して治療効果を提供するのに有効な化学物質、例えば、化合物、イオン、錯体など、を包含する。それは、例えば麻酔薬として使用される、薬物の周知の分類である。 $\beta$ -2 アドレナリンアゴニストは、アゴニストそれ自体ならびにあらゆるその前駆体、その代謝物質およびその組み合わせ物を意味する。

20

## 【0057】

一実施形態において、当該  $\beta$ -2 アドレナリンアゴニストは、イミノ-イミダゾリン、イミダゾリン、イミダゾール、アゼピン、チアジン、オキサゾリン、グアニジン、カテコールアミン、それらの誘導体およびそれらの混合物からなる群より選択される。

## 【0058】

本発明は特定の群および一覧される化合物に限定されるわけではなく、以下は、本発明において有用な代表的な  $\beta$ -2 アドレナリンアゴニストの一覧である：イミノ-イミダゾリン、例えば、クロニジン、アブラクロニジン、およびチザニジンなど；イミダゾリン、例えば、ナファゾリン、キシメタゾリン (xymetazoline)、テトラヒドロゾリン、およびトラマゾリンなど；イミダゾール、例えば、ファドルミジン、デトミジン、メドトミジン、およびデクスメドトミジンなど；アゼピン、例えば、B-HT 920 (6-アリル-2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[4, 5-d]-アゼピン) および B-HT 933；チアジン、例えば、キシラジンなど；オキサゾリン、例えば、リルメニジンなど；グアニジン、例えば、グアナベンズ、グアンファシン、およびグアネチジンなど；カテコールアミン、例えば、メチルドーパなど；など、ならびにそれらの誘導体。

30

40

## 【0059】

特定の実施形態により本発明において有用な  $\beta$ -2 アドレナリンアゴニストの例としては、これらに限定されるわけではないが、クロニジン、アブラクロニジン、チザニジン、ナファゾリン、キシメタゾリン、テトラヒドロゾリン、トラマゾリン、ファドルミジン、デトミジン、メドトミジン、デクスメドトミジン、B-HT 920 (6-アリル-2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[4, 5-d]-アゼピン) および B-HT 933、キシラジン、リルメニジン、グアナベンズ、グアノキサベンズ、グアンファシン、グアネチジンならびにメチルドーパが挙げられる。

## 【0060】

50

好ましい実施形態において、 - 2 アドレナリンアゴニストリガンドは、クロニジン、チザニジン、デクスメトミジン、またはグアンファシンである。

【 0 0 6 1 】

上記において言及されるように、一般式 ( I ) のシグマリガンドは、驚くべきことに、 - 2 アドレナリンアゴニストの鎮痛効果を増強し、結果として、鎮痛作用を得るために必要な、後者の用量を減らす。

【 0 0 6 2 】

好ましい実施形態において、一般式 ( I ) の化合物の  $R_1$  は、H、 - C O R<sub>8</sub>、および置換または非置換のアルキルから選択される。より好ましくは、 $R_1$  は、H、メチルおよびアセチルから選択される。より好ましい実施形態は、 $R_1$  がHの場合である。

10

【 0 0 6 3 】

別の好ましい実施形態において、一般式 ( I ) の化合物の  $R_2$  は、Hまたはアルキルを表し、より好ましくはメチルを表す。

【 0 0 6 4 】

本発明の特定の実施形態において、一般式 ( I ) の化合物の  $R_3$  および  $R_4$  は、フェニル基のメタ位およびパラ位に位置し、好ましくは、それらは、ハロゲンおよび置換または非置換のアルキルから独立して選択される。

【 0 0 6 5 】

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

20

【 0 0 6 6 】

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

【 0 0 6 7 】

最後に、別の実施形態において、好ましくは、式 ( I ) の化合物において、 $R_5$  および  $R_6$  は、それぞれ独立してC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルであるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、置換または非置換のヘテロシクリル基、特にモルホリニル、ピペリジニル、およびピロリジニル基の中から選択される基、を形成する。より好ましくは、 $R_5$  および  $R_6$  は、一緒に、モルホリン-4-イル基を形成する。

30

【 0 0 6 8 】

本発明の好ましい変形例において、一般式 ( I ) のシグマリガンドは、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、

40

[ 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

50

ザール - 3 - イルオキシ) エチル] ピペリジン - 4 - イル} - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 -  
 b ] ピリジン、  
 [ 8 ] 1 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール  
 - 3 - イルオキシ] エチル} - 4 - メチルピペラジン、  
 [ 9 ] エチル - 4 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピ  
 ラゾール - 3 - イルオキシ] エチル} ピペラジンカルボキシレート、  
 [ 10 ] 1 - ( 4 - ( 2 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピ  
 ラゾール - 3 - イルオキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エタノン、  
 [ 11 ] 4 - { 2 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール -  
 3 - イルオキシ] エチル} モルホリン、  
 [ 12 ] 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 5 - メチル - 3 - [ 2 - ( ピロリジン - 1 - イ  
 ル) エトキシ] - 1 H - ピラゾール、  
 [ 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) プロボキシ] - 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) プロボキシ] - 1 H - ピラゾール、  
 [ 19 ] 1 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - フェニル - 1 H - ピラゾ  
 ール - 3 - イルオキシ] エチル} ピペリジン、  
 [ 20 ] 1 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - フェニル - 1 H - ピラゾ  
 ール - 3 - イルオキシ] エチル} - 1 H - イミダゾール、  
 [ 21 ] 2 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - フェニル - 1 H - ピラゾ  
 ール - 3 - イルオキシ] エチル} - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン、  
 [ 22 ] 4 - { 4 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾ  
 ール - 3 - イルオキシ] ブチル} モルホリン、  
 [ 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

10

20

30

40

50

- ラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } モルホリン、  
 [ 3 2 ] 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] - N , N - ジエチルエタンアミン、  
 [ 3 3 ] 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - [ 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エトキシ ] - 1 H - ピラゾール、  
 [ 3 4 ] 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - [ 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロボキシ ] - 1 H - ピラゾール、  
 [ 3 5 ] 1 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } ピペリジン、  
 [ 3 6 ] 2 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン、  
 [ 3 7 ] 4 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } モルホリン、  
 [ 3 8 ] 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] - N , N - ジエチルエタンアミン、  
 [ 3 9 ] 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 3 - [ 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エトキシ ] - 1 H - ピラゾール、  
 [ 4 0 ] 1 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } ピペリジン、  
 [ 4 1 ] 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 3 - [ 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロボキシ ] - 1 H - ピラゾール、  
 [ 4 2 ] 1 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } ピペラジン、  
 [ 4 3 ] 1 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } ピロリジン - 3 - アミン、  
 [ 4 4 ] 4 - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } モルホリン、  
 [ 4 6 ] 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] - N , N - ジエチルエタンアミン、  
 [ 4 7 ] 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 , 5 - ジメチル - 3 - [ 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エトキシ ] - 1 H - ピラゾール、  
 [ 4 8 ] 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 , 5 - ジメチル - 3 - [ 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロボキシ ] - 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 - ( ナフタレエン - 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 - ( ナフタレエン - 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 - ( ナフタレエン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ ] エチル } ピペリジン、および

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

あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグ。

【 0 0 6 9 】

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

【 0 0 7 0 】

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

【 0 0 7 1 】

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

【 0 0 7 2 】

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

【 0 0 7 3 】

本発明は、少なくとも薬学的に許容可能な賦形剤と一緒に、一体的にまたは別々に組み合わせられた、上記において定義されるような少なくとも 1 種の一般式 ( I ) のシグマリガンドまたはそれらの薬学的に許容可能な塩、同位体、プロドラッグもしくは溶媒和物と、少なくとも 1 種の - 2 アドレナリンアゴニストを含む、医薬または医薬組成物の使用についても言及する。

【 0 0 7 4 】

用語「賦形剤」は、有効成分以外の薬物化合物の成分を意味する ( 欧州医薬品庁 ( E M A ) から得られた定義 ) 。それらは、好ましくは、「担体、補助剤および/またはビヒクル」を包含する。担体は、薬物の送達および有効性を向上させるように物質が組み込まれる形態である。薬物担体は、インビボでの薬物作用を延長するため、薬物の代謝を低下させるため、および薬物の毒性を減少させるために、徐放技術などの薬物送達システムにおいて使用される。担体は、薬理作用の標的部位への薬物送達の有効性を増加させる設計においても使用される ( 米国国立医学図書館、米国衛生研究所 ) 。補助剤は、予測可能な方法において有効成分の作用に影響を及ぼす、医薬品製剤に加えられる物質である。ビヒクルは、医薬の投与のためにバルクを得るために媒体として使用される、好ましくは治療作用を有さない、賦形剤または物質である ( S t e d m a n ' s M e d i c a l S p e l l c h e c k e r , ( C ) 2 0 0 6 L i p p i n c o t t W i l l i a m s &

10

20

30

40

50

Wilkins)。そのような薬学的担体、補助剤またはビヒクルは、水および油などの無菌液体、例えば、石油、動物、植物または合成由来のもの、例えば、落花生油、大豆油、鉱油、ゴマ油など、賦形剤、崩壊剤、湿潤剤または希釈剤であり得る。適切な薬学的担体は、E. W. Martinによる「Remington's Pharmaceutical Sciences」に記載されている。これらの賦形剤の選択および使用量は、当該医薬組成物の適用の形態に応じて変わるであろう。

【0075】

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

10

【0076】

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

【0077】

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

20

【0078】

本発明の組み合わせ物は、同時投与、別々の投与、または連続投与のために、少なくとも薬学的に許容可能な賦形剤と共に製剤化され得る。これは、以下のように、一般式(I)のシグマリガンドと - 2 アドレナリンアゴニストとの組み合わせ物を投与することができるという意味を有する：

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

b) それぞれが、同時の、連続した、または別々の投与を可能にするような、2つのユニットの組み合わせ物として。特定の実施形態において、一般式(I)のシグマリガンドは、 - 2 アドレナリンアゴニストから独立して(すなわち、2つのユニットにおいて)、しかし同時に投与される。別の特定の実施形態において、一般式(I)のシグマリガンドが最初に投与され、次いで - 2 アドレナリンアゴニストが別々にまたは連続して投与される。さらなる別の特定の実施形態において、 - 2 アドレナリンアゴニストが最初に投与され、定義されるように、次いで一般式(I)のシグマリガンドが別々にまたは連続して投与される。

30

【0079】

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

【0080】

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

40

【0081】

IASPによれば、「末梢神経因性疼痛」は、「末梢神経系における初期病変または機能障害によって開始されるかまたは引き起こされる疼痛」として定義され、「末梢神経原

50

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

【0082】

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

【0083】

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

【0084】

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

【0085】

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

【0086】

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

【0087】

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

【表1】

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

【0088】

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

【0089】

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

【0090】

10

20

30

40

50

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

#### 【0091】

本発明の別の態様は、疼痛を患う患者または疼痛を患う可能性のある患者の治療および／または予防の方法であって、そのような治療または予防を必要とする患者に、上記において定義されるような一般式（I）の少なくとも1種のシグマリガンドまたはその薬学的に許容可能な塩、異性体、プロドラッグまたは溶媒和と、少なくとも1種の - 2 アドレナリンアゴニストとを含む組み合わせ物の治療有効量を投与する工程を含む方法である。

10

#### 【0092】

薬物または薬理学的活性薬剤の「有効」量または「治療有効量」は、無毒性であるが当該薬物または薬剤が所望の効果を提供するのに十分な量が意図される。本発明の併用療法において、当該組み合わせ物の1つの成分（すなわち、一般式（I）のシグマリガンドまたは - 2 アドレナリンアゴニスト）の「有効量」は、当該組み合わせ物の他の成分（すなわち、 - 2 アドレナリンアゴニストまたは一般式（I）のシグマリガンド）と組み合わせて使用される場合に所望の効果を提供するのに有効な、その化合物の量である。「有効」な量は、個体の年齢および全身状態、特定の活性薬剤などに応じて、対象者ごとに変わるであろう。したがって、正確な「有効量」を指定することは、常に可能であるわけではない。しかしながら、当業者は、いずれの個体の場合においても、通常の実験を用いて、適切な「有効」量を決定することができる。

20

#### 【0093】

本発明により、一般式（I）のシグマリガンドと組み合わせた場合に、 - 2 アドレナリンアゴニストの投与量を減らすことができ、結果として、減じられた投与量で同じ鎮痛効果を達成することができ、したがって、有害な副作用を減じることができる。

#### 【0094】

例えば、患者に投与されなければならない投薬計画は、患者の体重、適用のタイプ、疾患の状態および重症度に応じて変わるであろう。好ましい投薬計画は、0.5 ~ 100 mg / kg の範囲内の一般式（I）のシグマ化合物の投与および0.15 ~ 15 mg / kg の範囲内の - 2 アドレナリンアゴニストの投与を含む。当該投与は、一回投与または複数回投与において実施することができる。

30

#### 【0095】

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

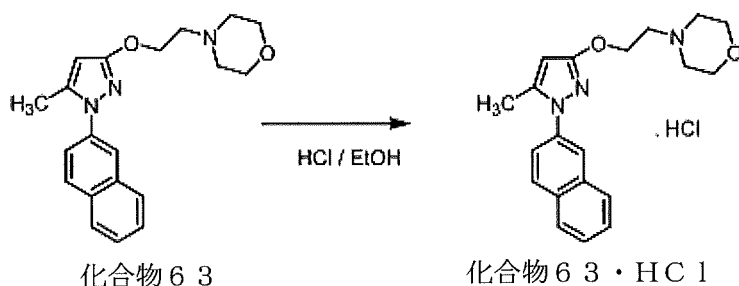
#### 【実施例】

#### 【0096】

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

40

#### 【化 2】



50



## 【0097】

化合物63は、先の出願である国際公開第2006/021462号において開示されるように調製することができる。その塩酸塩は、以下の手順により得ることができる。

## 【0098】

化合物63(6.39g)を、HClで飽和させたエタノールに溶解させた。当該混合物を数分間攪拌し、乾固するまで溶媒を蒸発させた。残留物をイソプロパノールから結晶化させた。最初の結晶化の母液を濃縮して2回目の結晶化を行った。両方の結晶化を一緒にして、対応する塩酸塩(融点=197~199)5.24g(63%)を得た。

## 【0099】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) ppm: 10.85(b s, 1H)、7.95(m, 4H)、7.7(dd,  $J=2.2, 8.8\text{ Hz}$ , 1H)、7.55(m, 2H)、5.9(s, 1H)、4.55(m, 2H)、3.95(m, 2H)、3.75(m, 2H)、3.55~3.4(m, 4H)、3.2(m, 2H)、2.35(s, 3H)。

HPLC純度: 99.8%

## 【0100】

侵害受容の2つのモデル、テールフリック試験およびホットプレート試験(両方ともマウスにおいて)を使用した。

## 【0101】

実施例2. テールフリック

テールフリック試験は、急性熱痛の古典的なモデルである(D'Amour and Smith, 1941)。痛覚感受性は、マウス尾部に集中させた放射熱ビームへの応答において測定される。第一疼痛反応潜時が、熱痛覚感受性の尺度として記録される。尾部の引き戻しは、痛みの源から身体を遠ざける古典的防衛反射である。

## 【0102】

実験条件

全ての実験に、30~35gの体重の雄スイスCD-1マウス(チャールズ河、バルセロナ、スペイン)を使用した。評価する薬物は、化合物63・HClならびに-2アドレナリンアゴニストとしてクロニジンヒドロクロリドおよびグアンファシンであった。化合物63・HClは、0.5%のヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)中10ml/kgの量において腹腔内(i.p.)に注入し、クロニジンまたはグアンファシンは、5ml/kgの量を等張食塩水(0.9%NaCl)溶液に溶解させて皮下投与(s.c.)した。対照動物には、同じ量のビヒクルを与えた。

## 【0103】

抗侵害受容は、Moncada et al., 2003に記載されるように、放射熱テールフリック試験を使用して評価した。手短に言えば、動物をPlexiglas管中に拘束し、テールフリック機器上に置いた。放射熱源を、先端の約7.5cmにおいて尾部の近位部分に焦点を合わせた。2~4秒の範囲の平均反応時間を生じるように調節した刺激強度を使用して、ビヒクルテールフリック潜時(VL)を測定した。ビヒクルまたは化合物の投与後30分に試験潜時(TL)を得た。組織の損傷を防ぐために10秒の制限時間を用いた。全ての実験は、ブラインド条件下において実施した。

## 【0104】

データは、肢退避潜時(paw withdrawal latency)(秒)の平均 $\pm$ S.E.Mとして表した。

用量-応答曲線を作成するために、生データを、以下の式:

$$\%MPE = [(TL - VL) / (\text{制限時間} - VL)] \cdot 100$$

を使用して%最大可能抗侵害受容効果へと変換し、この場合、MPE:最大可能抗侵害効果であり; TL:試験潜時であり、ならびにVL:ビヒクル潜時である。各群の動物の数は、図の凡例において与えられる。

## 【0105】

2.1. 化合物63・HCl単独または-2アゴニストであるクロニジンと組み合わせ

たときの効果

化合物 63・HCl の腹腔内投与 (5、10、および 40 mg / kg) は、統計的に有意な抗侵害受容効果を生じなかった (図 1)。これとは逆に、これら全ての用量と 0.125 mg / kg のクロニジンの皮下投与との組み合わせでは、有意な抗侵害受容を生じた。さらに、40 mg / kg の化合物 63・HCl + クロニジンの組み合わせは、クロニジン単独よりも著しく良好であった。

【0106】

2.2. - 2 アゴニストであるクロニジン単独または化合物 63・HCl と組み合わせたときの効果

マウスの群に、いくつかの用量のクロニジンを皮下に注入した (0.125、0.25、0.5、および 1 mg / kg)。抗侵害受容効果を有さない選択された用量 (40 mg / kg、腹腔内) の化合物 63・HCl を、クロニジンのそれらと組み合わせた。

【0107】

図 2 は、テールフリック試験でのクロニジン単独および化合物 63・HCl と組み合わせたときの効果を表している。化合物 63・HCl は、用量 - 応答曲線の左への変位によって証明されるように、クロニジンの抗侵害受容効果を増強する。クロニジンの 50 % 有効用量は、化合物 63・HCl と組み合わせた場合、クロニジン単独の場合と比べて著しく少なかった (ED50 = 0.063 mg / kg 対 ED50 = 0.18 mg / kg)。

【0108】

2.3. - 2 アゴニストグアンファシン単独またはシグマリガンである化合物 63・HCl と組み合わせたときの効果

図 3 は、皮下投与による 1.25 mg / kg の用量のグアンファシンは、ビヒクルと比べて有効ではないが、40 mg / kg の化合物 63・HCl と組み合わせた場合、ビヒクルおよびグアンファシン単独と比べて有意な鎮痛効果が得られることを示している。

【0109】

実施例 3. ホットプレート

ホットプレートは、急性温痛覚に対する別の古典的な試験である。この試験は、一定温度に加熱される金属プレートで構成される床を有するオープンエンド型の円筒空間にマウスを導入する工程からなる。マウスの典型的な挙動反応は、肢嘗めおよび飛び跳ねである (Le Bars et al., 2001)。

【0110】

実験条件

すべての実験に、30 ~ 35 g の体重の雄のスイス CD-1 マウス (チャールズ河、バルセロナ、スペイン) を使用した。評価する薬物は、シグマリガンである化合物 63・HCl と、- 2 アドレナリンアゴニストであるクロニジン、グアンファシンおよびデクスメトミジンであった。化合物 63・HCl を、0.5 % のヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) 中 10 ml / kg の量において腹腔内 (i.p.) に注入し、その一方で、クロニジン、グアンファシンおよびデクスメトミジンは、生理食塩水中 5 ml / kg の量において皮下 (s.c.) に投与した。対照動物には、同量のビヒクルを与えた。化合物の投与の 30 分後にホットプレート試験を行った。マウスを 50 のホットプレート上に個別に寄せ、ホットプレート上にマウスを乗せたときから開始して後肢を嘗める (HPL) までの反応時間をストップウォッチで測定した。各系統からの動物の非依存性の未処理群を使用して基本潜時を評価し、組織の損傷を避けるために制限時間としてそれらの値の 5 倍を選択した。

【0111】

データは、肢退避潜時 (秒) の平均 ± S.E.M として表した。

用量 - 応答曲線を作成するために、生データを以下の式：

$$\% MPE = [(TL - VL) / (\text{制限時間} - VL)] \cdot 100$$

を使用して % 最大可能抗侵害受容効果に変換し、この場合、MPE : 最大可能抗侵害効果であり ; TL : 試験潜時であり、ならびに VL : ビヒクル潜時である。各群の動物の数は

、図の凡例において与えられる。

【 0 1 1 2 】

3 . 1 . シグマリガンドである化合物 6 3 ・ H C 1 単独または - 2 アゴニストであるクロニジンと組み合わせたときの効果

化合物 6 3 ・ H C 1 の腹腔内投与 ( 4 0 m g / k g ) は、統計的に有意な抗侵害受容効果を生じなかった ( 図 4 ) 。しかしながら、この化合物と 0 . 2 5 m g / k g のクロニジンの皮下投与との組み合わせでは、有意な抗侵害受容を生じた。さらに、クロニジンとの組み合わせは、クロニジン単独よりもかなり良好であった。

【 0 1 1 3 】

3 . 2 . - 2 アゴニストであるクロニジン単独またはシグマリガンドである化合物 6 3 ・ H C 1 と組み合わせたときの効果

マウスの群に、様々な用量のクロニジンを皮下に注入した ( 0 . 1 2 5 、 0 . 2 5 、 0 . 5 、 および 1 m g / k g ) 。抗侵害受容効果を有さない選択された用量 ( 4 0 m g / k g 、 腹腔内 ) の、シグマリガンドである化合物 6 3 ・ H C 1 を、クロニジンのそれらと組み合わせた。

【 0 1 1 4 】

図 5 は、ホットプレート試験でのクロニジン単独およびシグマリガンドである化合物 6 3 ・ H C 1 と組み合わせたときの効果を表している。化合物 6 3 ・ H C 1 は、単独では活性を示さないが、用量 - 応答曲線の左への変位によって証明されるように、クロニジンの抗侵害受容効果を増強する。クロニジンの 5 0 % 有効用量は、化合物 6 3 ・ H C 1 と組み合わせた場合、クロニジン単独の場合と比べて著しく少なかった ( E D 5 0 = 0 . 1 1 m g / k g 対 E D 5 0 = 0 . 3 0 m g / k g ) 。

【 0 1 1 5 】

3 . 3 . - 2 アゴニストであるグアンファシンおよびデクスメデトミジン単独またはシグマリガンドである化合物 6 3 ・ H C 1 と組み合わせたときの効果

図 6 は、皮下投与による 5 m g / k g および 0 . 0 1 m g / k g の用量のグアンファシンおよびデクスメデトミジンは、それぞれ、対照群と比べて有効ではないが、 4 0 m g / k g の化合物 6 3 ・ H C 1 と組み合わせた場合、対照群と比べて有意な鎮痛効果が得られることを示している。

【 0 1 1 6 】

参考文献：

10

20

30

## 【表 2】

Asano, T., Dohi, S., Ohta, S., Shimonaka, H., Lida, H. Antinociception by epidural and systemic alpha(2)-adrenoceptor agonists and their binding affinity in rat spinal cord and brain, *Anesth Analg.* 2000; 90 (2): 400–407.

Bowen W.D.; *Pharmaceutica Acta Helvetiae*; 2000; 74: 211-218.

Buerkle, H., Yaksh, T.L. Pharmacological evidence for different alpha 2-adrenergic receptor sites mediating analgesia and sedation in the rat, *Br J Anaesth.* 1998; 81 (2): 208–215.

Cobos, E.J., Entrena, J.M., Nieto, F.R., Cendan, C.M., Del Pozo, E. Pharmacology and therapeutic potential of Sigma(1) receptor ligands. *Curr.Neuropharmacol.* 2008; 6, 344-366.

D'Amour, F.E. and Smith, D.L. A method for determining the loss of pain sensation, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1941; 72: 74-79.

Dias, V.C., Tendler, B., Oparil, S., Reilly, P.A., Snar, P., White, W.B. Clinical experience with transdermal clonidine in African-American and Hispanic-American patients with hypertension: evaluation from a 12-week prospective, open-label clinical trial in community-based clinics, *Am J Ther.* 1999; 6 (1): 19–24.

Eisenach, J.C., Hood, D.D., Curry, R. Intrathecal, but not intravenous, clonidine reduces experimental thermal or capsaicin-induced pain and hyperalgesia in normal volunteers; *Anesth Analg*; 1998; 87: 591-596.

Gentili, M., Houssel, P., Osman, M., Henel, D., Juhel, A., Bonnet, F. Intra-articular morphine and clonidine produce comparable analgesia but the combination is not more effective, *Br J Anaesth.* 1997; 79 (5): 660–661.

Hall, J.E., Uhrich, T.D., Ebert, T.J. Sedative, analgesic and cognitive effects of clonidine infusions in humans, *Br J Anaesth.* 2001; 86 (1): 5–11.

Kaiser et al.; *Neurotransmissions*; 1991; 7(1); 1-5.

Le Bars, D., Gozariu, M., Cadden, S.W. Animal models of nociception. *Pharmacol.Rev.* 2001; 53, 597-652.

10

20

30

40

## 【表 3】

Maurice, T., Su, T.P., The pharmacology of Sigma-1 receptors. *Pharmacol. Ther.* 2009; 124, 195-206.

Merskey et al.; IASP, Classification of Chronic pain; 2nd Ed.; IASP Press (2002); 210-213.

Moncada A, Cendán CM, Baeyens JM, Del Pozo E. Effects of serine/threonine protein phosphatase inhibitors on morphine-induced antinociception in the tail flick test in mice. *Eur J Pharmacol.* 2003; Mar 28; 465(1-2): 53-60.

10

Nakajima K, Obata H, Iriuchijima N, Saito S. An increase in spinal cord noradrenaline is a major contributor to the antihyperalgesic effect of antidepressants after peripheral nerve injury in the rat. *Pain.* 2012; 153(5): 990-7.

Ongioco, C.D. Richardson, X.L. Rudner, M. Stafford-Smith and D.A. Schwinn. Alpha2-adrenergic receptors in human dorsal root ganglia: predominance of alpha2b and alpha2c subtype mRNAs, *Anesthesiology* 2000; 92 (4): 968–976.

20

Puskas, F., Camporesi, E.M., O'Leary, C.E., Hauser, M., Nasrallah, F.V. Intrathecal clonidine and severe hypotension after cardiopulmonary bypass, *Anesth Analg.* 2003; 97 (5): 1251–1253.

Romero, L., Zamanillo, D., Nadal, X., Sanchez-Arroyos, R., Rivera-Arconada, I., Dordal, A., Montero, A., Muro, A., Bura, A., Segales, C., Laloya, M., Hernandez, E., Portillo-Salido, E., Escriche, M., Codony, X., Encina, G., Burgueno, J., Merlos, M., Baeyens, J., Giraldo, J., Lopez-Garcia, J., Maldonado, R., Plata-Salaman, C., Vela, J. Pharmacological properties of S1RA, a new Sigma-1 receptor antagonist that inhibits neuropathic pain and activity-induced spinal sensitization. *Br.J.Pharmacol.* 2012; doi: 10.1111/j.1476-5381.

30

Ronsisvalle, G. et al.; *Pure Appl. Chem.*; 2011; 73; 1499-1509.

E. Samso, E., Valles, J., Pol, O., Gallart, L., Puig, M.M.. Comparative assessment of the anaesthetic and analgesic effects of intramuscular and epidural clonidine in humans, *Can J Anaesth.* 1996; 43 (12): 1195–1202.

40

## 【表 4】

Sierralta, F., Naquira, D., Pinardi, G., Miranda, H.F. Alpha-Adrenoceptor and opioid receptor modulation of clonidine-induced antinociception, *Br J Pharmacol.* 1996; 119 (3): 551–554.

Snyder, S.H., Largent, B.L. *J. Neuropsychiatry*; 1989, 1, 7.

S.G. Wilson, S.G., Smith, S.B., Chesler, E.J., Melton, K.A., Haas, J.J., Mitton, B., Strasburg, K., Hubert, L., Rodriguez-Zas, S.L., Mogil, J.S.. The heritability of antinociception: common pharmacogenetic mediation of five neurochemically distinct analgesics, *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 304 (2): 547–559.

Walker, J.M. et al., *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355.

Yaksh, T.L. Pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing. *Pharmacol Biochem Behav.* 1985; 22(5): 845-58.

10

20

## 【図 1】

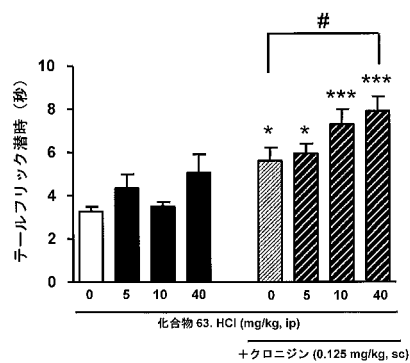
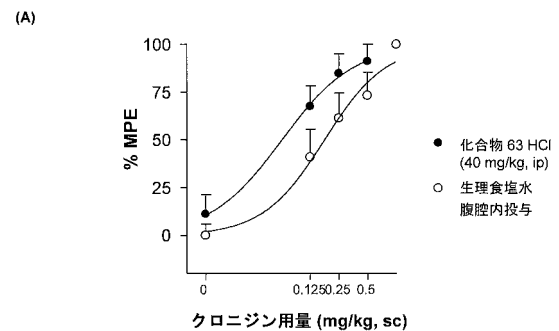


Fig. 1

## 【図 2】



(B)

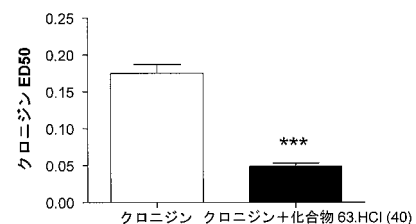


Fig. 2

【図 3】

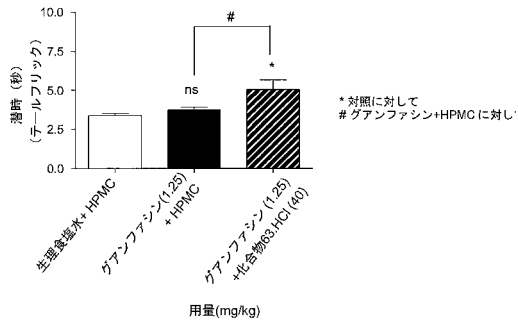


Fig. 3

【図 4】

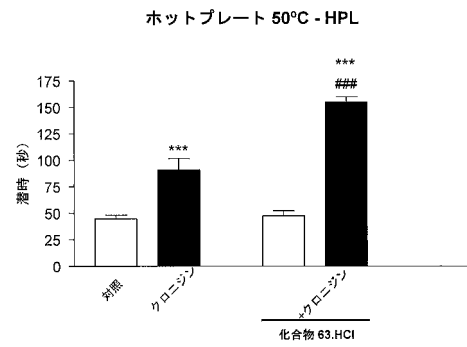
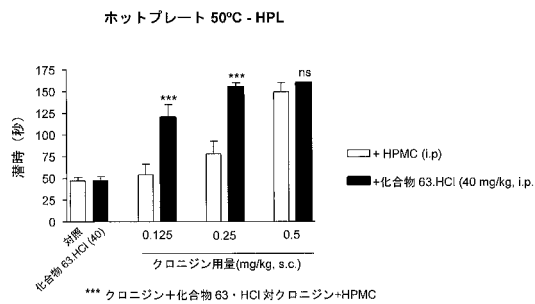


Fig. 4

【図 5】

(A)



(B)

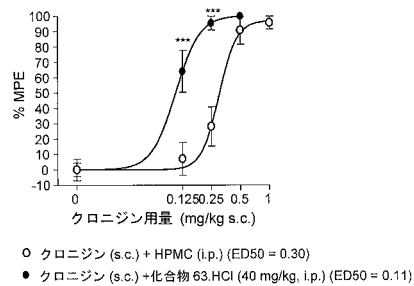


Fig. 5

【図 6】

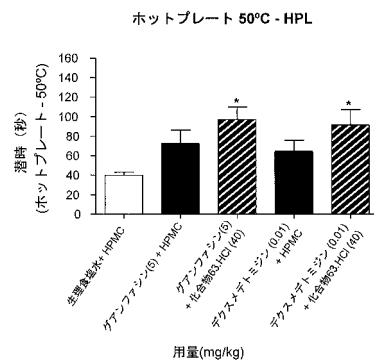


Fig. 6

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2014/057608

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/155 A61K31/415 A61K31/4168 A61K31/5377 A61P25/06  
ADD.

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

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

EPO-Internal, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 2004/046129 A2 (DU PONT [US]; HUGHES KENNETH ANDREW [US]; LAHM GEORGE PHILIP [US]; SEL) 3 June 2004 (2004-06-03) See the compounds of claim 1 and in particular the specific compounds having the formula: 1070627-08-5, 1070627-41-6, 1070627-43-8, 1070627-44-9, 1070627-45-0, 1070627-46-1, 1070627-47-2, 1070627-48-3, 1070627-49-4, 1070627-50-7, 1070627-51-8, 1070627-52-9, 1070627-53-0, 1070627-54-1, 1070627-55-2, 1070627-56-3, 1070627-57-4, 1070627-58-5, 1070627-59-6, 1070629-17-2, 1070629-18-3, 1070629-19-4, 1070629-20-7, 1070629-21-8, 1070629-22-9, 1070629-23-0, 1070629-24-1, 1070629-25-2, 1070629-26-3, 1070629-27-4, 1070629-28-5, 1070629-29-6, 1070629-30-9, 1070629-31-0, 1070629-32-1, 1070629-33-2, and their combinations with the compound -/-</p>	1,2

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 May 2014

Date of mailing of the international search report

03/06/2014

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Veronese, Andrea



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/057608

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>amitraz</p> <p>-----</p> <p>HSU W H ET AL: "Effect of amitraz and chlordimeform on heart rate and pupil diameter in rats: Mediated by alpha2-adrenoreceptors", TOXICOLOGY AND APPLIED PHARMACOLOGY, ACADEMIC PRESS, AMSTERDAM, NL, vol. 73, no. 3, 1 May 1984 (1984-05-01), - 1984, pages 411-415, XP024883603, ISSN: 0041-008X, DOI: 10.1016/0041-008X(84)90093-0 [retrieved on 1984-05-01] See abstract: amitraz is an alpha-2 adrenergic ligand</p> <p>-----</p>	1,2
Y	<p>EP 2 116 539 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]) 11 November 2009 (2009-11-11) See claims, examples 1-2, figures and see compound N.63: the relevant Sigma ligands of formula (I) in combination with opioid agents, for use in the treatment of pain</p> <p>-----</p>	1,2
Y	<p>WO 2006/021462 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]; LAGGNER CHRISTIAN [AT]; CUBERES-ALTISENT MARIA R) 2 March 2006 (2006-03-02) See the claimed compounds for use in the treatment of pain (pages 59-60 and claim 16)</p> <p>-----</p>	1-15
Y	<p>BERNHARD WÜNSCH: "The [sigma] 1 Receptor Antagonist S1RA Is a Promising Candidate for the Treatment of Neurogenic Pain", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 55, no. 19, 11 October 2012 (2012-10-11), pages 8209-8210, XP055064327, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm3011993 S1RA, the preferred compound N. 63 of the present application, for use in the treatment of neuropathic pain</p> <p>-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-15

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/057608

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>SABETKASAI M ET AL: "Clonidine and guanfacine-induced antinociception in visceral pain: possible role of alpha2/I2 binding sites", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE, NL, vol. 501, no. 1-3, 6 October 2004 (2004-10-06), pages 95-101, XP004587598, ISSN: 0014-2999, DOI: 10.1016/J.EJPHAR.2004.08.010 See page 95, abstract and left hand column: clonidine and guanfacine, the preferred alpha-2 adrenergic analgesic agents of the present application bind also to the imidazoline receptors. These do also play a role in producing an analgesic effect</p> <p>-----</p>	1-15
Y	<p>SAMPSON CRISTAL ET AL: "Effects of imidazoline I2 receptor ligands on acute nociception in rats.", NEUROREPORT 25 JAN 2012, vol. 23, no. 2, 25 January 2012 (2012-01-25), pages 73-77, XP009169909, ISSN: 1473-558X See abstract: imidazoline I2 receptor ligands have antinociceptive effect in acute pain</p> <p>-----</p>	1-15
Y	<p>US 2011/269727 A1 (TOLEDANO ANNETTE C [US]) 3 November 2011 (2011-11-03) See examples and claims: combinations of direct acting alpha-2 adrenergic agents and opioids agents for the treatment of pain</p> <p>-----</p>	1-15
X	<p>WO 2012/156497 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]; VELA HERNANDEZ JOSE MIGUEL [ES]; MARTIN FONTELLE) 22 November 2012 (2012-11-22) Combinations of sigma ligands of formula (I) and alpha adrenergic agents, including clonidine: see the claims, the examples and see in particular the combinations mentioned on page 22, last paragraph and page 23, line 12 where alpha adrenergic agents and especially "clonidine" are mentioned</p> <p>-----</p> <p>-/--</p>	1-15

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/057608

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	W0 2012/016980 A2 (ESTEVE LABOR DR [ES]; VELA HERNANDEZ JOSE MIGUEL [ES]; ZAMANILLO-CASTA) 9 February 2012 (2012-02-09) See table 1, page 20, where guanabenz is considered a sigma ligand and not as an alpha 2 adrenergic agent -----	1-15

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/057608

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004046129 A2	03-06-2004	AT 469143 T AU 2003295491 A1 BR 0315714 A CN 1711255 A EP 1560820 A2 ES 2342595 T3 JP 4648705 B2 JP 2006514632 A KR 20050075001 A MX PA05005025 A US 2006014808 A1 WO 2004046129 A2	15-06-2010 15-06-2004 06-09-2005 21-12-2005 10-08-2005 09-07-2010 09-03-2011 11-05-2006 19-07-2005 03-08-2005 19-01-2006 03-06-2004
EP 2116539 A1	11-11-2009	AU 2009239968 A1 CA 2722345 A1 CN 102066334 A CO 6410301 A2 EC SP10010634 A EP 2116539 A1 EP 2276744 A1 EP 2671875 A1 JP 2011518807 A KR 20110011640 A NZ 588829 A RU 2010147925 A SG 190578 A1 US 2011112095 A1 WO 2009130310 A1	29-10-2009 29-10-2009 18-05-2011 30-03-2012 30-12-2010 11-11-2009 26-01-2011 11-12-2013 30-06-2011 08-02-2011 25-10-2013 27-05-2012 28-06-2013 12-05-2011 29-10-2009
WO 2006021462 A1	02-03-2006	AU 2005276590 A1 BR PI0514692 A CA 2576144 A1 EP 1781618 A1 EP 2325174 A1 JP 5139061 B2 JP 2008510767 A KR 20070054220 A US 2008125416 A1 US 2010190780 A1 WO 2006021462 A1	02-03-2006 17-06-2008 02-03-2006 09-05-2007 25-05-2011 06-02-2013 10-04-2008 28-05-2007 29-05-2008 29-07-2010 02-03-2006
US 2011269727 A1	03-11-2011	NONE	
WO 2012156497 A1	22-11-2012	AR 086636 A1 AU 2012258219 A1 CA 2836353 A1 CN 103547264 A CO 6831985 A2 EP 2524694 A1 EP 2709620 A1 KR 20140033442 A SG 194924 A1 US 2014107111 A1 WO 2012156497 A1	15-01-2014 28-11-2013 22-11-2012 29-01-2014 10-01-2014 21-11-2012 26-03-2014 18-03-2014 30-12-2013 17-04-2014 22-11-2012
WO 2012016980 A2	09-02-2012	AR 082441 A1 AU 2011287627 A1 CA 2807069 A1	05-12-2012 21-02-2013 09-02-2012

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/057608

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		CN 103052388 A	17-04-2013
		CO 6680628 A2	31-05-2013
		EP 2415471 A1	08-02-2012
		EP 2600863 A2	12-06-2013
		JP 2013532709 A	19-08-2013
		KR 20130105613 A	25-09-2013
		MA 34506 B1	02-09-2013
		SG 187668 A1	28-03-2013
		TW 201216964 A	01-05-2012
		US 2013158033 A1	20-06-2013
		WO 2012016980 A2	09-02-2012
-----			

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/415 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/415	
<b>A 6 1 K 31/4155 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4155	
<b>A 6 1 K 31/454 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/454	
<b>A 6 1 K 31/4178 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4178	
<b>A 6 1 K 31/496 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/496	
<b>A 6 1 K 31/4725 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4725	
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	

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

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

(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 パルセロナ、ランブラ バダル 1 5 3 番 8 - 3

F ターム (参考) 4C084 AA02 AA20 NA05 ZA082 ZC752  
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 BC38 BC50 BC73 MA02 MA04 NA05  
 ZA08 ZC75  
 4C206 AA01 AA02 AA03 HA31 MA02 MA04 NA05 ZA08 ZC75