



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112638** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)**A61K 31/4152** (2006.01)**A61K 31/4155** (2006.01)**A61K 31/4523** (2006.01)**A61K 31/4725** (2006.01)**A61K 31/496** (2006.01)**A61K 31/5377** (2006.01)**A61P 29/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

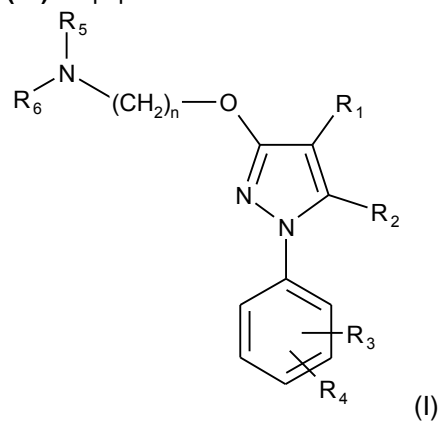
- (21) Номер заявки: **а 2013 08348**
- (22) Дата подання заявки: **02.12.2011**
- (24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **10.10.2016**
- (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **10382330.8**
- (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **03.12.2010**
- (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **EP**
- (41) Публікація відомостей про заявку: **25.10.2013, Бюл.№ 20**
- (46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.10.2016, Бюл.№ 19**
- (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/EP2011/071584, 02.12.2011**
- (72) Винахідник(и):
**Саманільо-Кастанедо Даніель (ES),
Вела-Ернандес Хосе Мігель (ES),
Плата-Саламан Карлос (ES)**
- (73) Власник(и):
**ЛАБОРАТОРЬОС ДЕЛЬ ДР. ЕСТЕВЕ, С.А.,
Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221, E-08041
Barcelona, Spain (ES)**
- (74) Представник:
Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
- (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2006/021462 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES];
LAGGNER CHRISTIAN [AT]; CUBERES-ALTISENT
MARIA), 02.03.2006
US 2010/190781 A1 (LAGGNER CHRISTIAN [AT] ET
AL.), 29.07.2010

- (56) WO 2009/130331 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES];
TORRENS JOVER ANTONI [ES]; CUBERES-
ALTISENT MARIA), 29.10.2009
WO 2009/130310 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES];
BUSCHMANN HELMUT HEINRICH [DE]; VELA-
HERNANDEZ), 29.10.2009
WO 2007/098953 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES];
CUBERES-ALTISENT ROSA [ES]; HOLENZ
JOERG [ES]), 07.09.2007
DIAZ J L ET AL, "Selective sigma-1 ([sigma]1)
receptor antagonists: Emerging target for the
treatment of neuropathic pain", CENTRAL
NERVOUS SYSTEM AGENTS IN MEDICINAL
CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS
LTD., BUSSUM, NL, (20090101), vol. 9, no. 3, ISSN
1871-5249, PAGE 172 - 183
MAURICE T ET AL, "The pharmacology of sigma-1
receptors", PHARMACOLOGY AND
THERAPEUTICS, ELSEVIER, GB, vol. 124, no. 2,
doi:DOI:10.1016/J.PHARMTHERA.2009.07.001,
ISSN 0163-7258, (20091101), PAGE 195 - 206
BURA S A ET AL, 164 EVALUATION OF THE
EFFECT OF THE SELECTIVE SIGMA-1
RECEPTOR ANTAGONIST S1RA IN
NEUROPATHIC PAIN USING AN OPERANT
MODEL, EUROPEAN JOURNAL OF PAIN
SUPPLEMENTS,, PAGE(S) 49
NIETO F R ET AL, "188 A NEW SELECTIVE
SIGMA-1 RECEPTOR ANTAGONIST (S1RA)
INHIBITS THE DEVELOPMENT AND
EXPRESSION OF NEUROPATHIC PAIN INDUCED
BY PACLITAXEL IN MICE", EUROPEAN JOURNAL
OF PAIN SUPPLEMENTS,, vol. 4, no. 1, ISSN
1754-3207, (20100401), PAGE 56
CHERNY ET AL, "Opioids and the management of
cancer pain", EUROPEAN JOURNAL OF CANCER.
SUPPLEMENT, PERGAMON, OXFORD, GB,
(20051001), vol. 3, no. 3, doi:DOI:10.1016/S1359-
6349(05)80263-0, ISSN 1359-6349, PAGE 61 - 75
MENTEN ET AL, "Co-analgesics and adjuvant
medication in opioid treated cancer pain",
EUROPEAN JOURNAL OF CANCER.
SUPPLEMENT, PERGAMON, OXFORD, GB,
(20051001), vol. 3, no. 3, doi:DOI:10.1016/S1359-
6349(05)80264-2, ISSN 1359-6349, PAGE 77 - 86
EP 2353591 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]),
10.08.2011

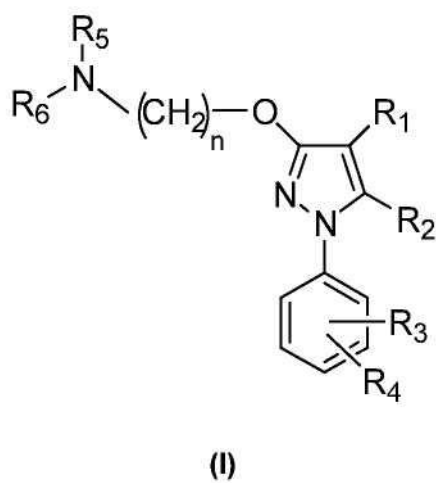
(54) ЗАСТОСУВАННЯ СИГМА-ЛІГАНДІВ ВІД БОЛЮ ПРИ РАКУ КІСТОК

UA 112638 C2

(57) Реферат:



Винахід стосується застосування сигма-ліганду, зокрема сигма-ліганду формули (I), для профілактики і/або лікування болю, пов'язаного з раком кісток.



Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід стосується лігандів сигма-рецепторів, точніше, деяких похідних індазолу, і фармацевтичних композицій, що містять вказані похідні, для застосування в терапії і/або профілактиці болю, пов'язаній з раком кісток.

5 Рівень техніки

Біль при раку кісток є виснажуючим виявом метастатичного раку. На жаль, існуючі методи лікування можуть бути неефективними, а коли такі методи ефективні, тривалість виживання пацієнта, як правило, перевищує тривалість купірування болю. Нові, основані на механізмі дії, методи лікування відчайдушно необхідні.

10 Пацієнти зі злоякісними пухлинами, що метастазують в кістці, часто стикаються з низькою якістю життя. Скелетні ускладнення як наслідок метастатичного процесу виявляються у ~70% пацієнтів із запущеною карциномою молочної залози або передміхурової залози. Скелетні метастази виявляються у >90% пацієнтів, які вмирають від карциноми молочної залози або передміхурової залози. Біль при раку кісток - один з найбільш поширених симптомів, що

15 виявляються у хворих на рак пацієнтів. Метастатичні карциноми молочної залози і передміхурової залози є основними впливаючими факторами поширеності викликаного раком болю в кістках. Таким чином, біль при раку кісток також являє собою найбільш поширений біль у пацієнтів-людей з прогресуючим раком, тому що найбільш поширені пухлини, включаючи ракові пухлини молочної залози, передміхурової залози і легенів, володіють винятковою здатністю до

20 метастазування в кістку.

Пацієнти-люди зі злоякісним новоутворенням, захворюванням, що знаходяться на пізніх стадіях, особливо з метастазами в кістці, повідомляють, що відчувають значний біль, і інтенсивність болю, мабуть, пов'язана зі мірою руйнування кісток.

25 Онкологічні хворі з кістковим ураженням часто страждають від переломів, гіперкальцемії, зчавлювання спинного мозку і сильного болю, все вищезазначене, як вказано, сприяє підвищеній захворюваності і зниженій якості життя. Біль, виникаючий через скелетні метастази, як правило, зростає по величині інтенсивності у міру розвитку захворювання і звичайно поділяється на дві категорії: безперервний біль і проривний або епізодичний біль.

30 Безперервний біль, який звичайно є першим симптомом раку кісток, починається як тупий, постійний, пульсуючий біль, який зростає по інтенсивності згодом і посилюється за рахунок залучених ділянок скелета.

Із зростанням руйнування кісток і часу, біль посилюється і приступи надзвичайного болю, що потім переважають, можуть виникати спонтанно або, частіше, після вагового навантаження або руху ураженої кінцівки. Такий біль носить назву "проривного або епізодичного болю".

35 З двох вказаних типів болю, проривний біль важче контролювати, оскільки, наприклад, доза опіоїдів, необхідна для контролювання вказаного болю, часто вище, ніж доза, необхідна для контролювання безперервного болю, і тому супроводжується істотними небажаними побічними ефектами, як коментується нижче. Механічна алодинія означає хворобливе сприйняття механічних стимулів, які звичайно не сприймаються як шкідливі. У випадку такого болю при раку

40 кісток, вказана гостра форма спровокованого рухом болю може бути викликана незначним користуванням кінцівкою, кашлем або повертанням в ліжку, і характеризується зниженим відгуком на загальноприйняту терапію.

Інтенсивність болю змінюється серед онкологічних хворих і залежить від чутливості пацієнта до болю, типу раку і місцеположення пухлини. Принципи протипухлинної терапії, встановлені Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) використовуються в клініках онкології і лікування болю. Лікування пацієнтів-людей зі злоякісним новоутворенням, включає застосування опіоїдів, нестероїдних протизапальних препаратів (НСПЗП), кортикостероїдів, місцевих анестетиків, антидепресантів і антиконвульсантів, або взятих окремо, або в комбінації.

Хронічний біль, що не піддається лікуванню протизапальними засобами, хіміотерапією, радіаційною терапією, хірургією і/або бісфосфонатами, як правило, перемагається сильними знеболюючими. Лікування із застосуванням опіоїдів прогресуючого болю при раку кісток є поширеним і ефективним для полегшення болю. На жаль, дози опіату, необхідні для зменшення болю в кістках (120 мг/кг щоденно), можуть викликати небажані побічні ефекти, такі як сплутаність свідомості, пригнічення дихання, сонливість і запор. Такі побічні ефекти можуть

55 сильно знизити загальну якість життя. Через 4 тижні після огляду лікарем, 73% невиліковно хворих пацієнтів, що проходять лікування опіоїдом, повідомили про біль від помірного до сильного, і 40% вказаних пацієнтів з сильним болем просили про посилення лікування опіоїдами.

Зростаючі дози опіатів, необхідні для контролювання болю, можуть відображати або

60 толерантність до опіоїдів, що розвивається, або зростання гостроти болю. Хоча обидва

механізми, ймовірно, залучені до зростаючої дози морфію, необхідної для такого болю, можливість значно знижувати потребу в опіоїдах застосуванням паліативного лікування передбачає, що високі дози опіоїдів, принаймні, частково - відображення інтенсивності, пов'язаної з станом болю при раку кісток.

Оскільки опіоїд безпосередньо не спрямований на джерело болю, а діє системно через центральну нервову систему, негативні наслідки для систем органів можуть вносити істотний внесок в низьку якість життя. (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).

Моделі на тваринах болю при раку можуть бути розділені на наступні п'ять категорій: моделі болю при раку кісток, моделі болю при раку, відмінному від раку кісток, моделі болю при інвазивному раку, моделі периферичної нейропатії, викликаній хіміотерапією раку, і моделі спонтанно виникаючого болю при раку. Зокрема, біль при раку кісток був вивчений, серед іншого, з використанням моделі карциноми молочної залози у щурів (MRMT-1), фібросаркоми у мишей (2472), карцином молочної залози у мишей (4T1), гепатоцелюлярних карцином у мишей (HCa-1) і меланоми у мишей (B16).

Застосування таких моделей виявило численні особливості, що мають відношення до пов'язаних з болем поведінок, і забезпечило розуміння нейрохімічних і нейрофізіологічних механізмів, що лежать в основі болю при раку. Багато які особливості, що спостерігаються в цих моделях на тваринах, є спільними і для пацієнтів-людей зі злоякісним новоутворенням, що відчувають біль при пухлині, включаючи руйнування кісток, первинне підвищення чутливості аферентного нейрона і перетворення і розвиток центральної сенсibiliзації в спинному мозку.

Як згадано раніше, основна проблема, що стосується прогресуючого болю при раку кісток, полягає в тому, що якщо опіоїди здатні контролювати безперервний біль, то ті ж самі дози часто недостатні, щоб заблокувати спровокований рухом проривний біль.

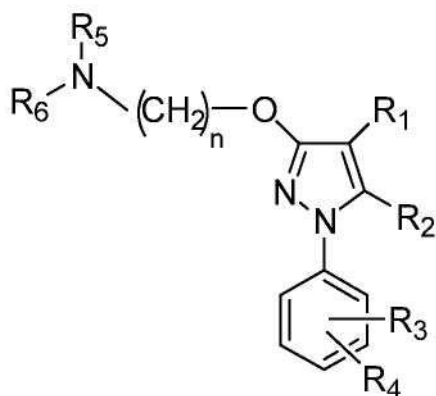
Хоча існуючі в галузі техніки дані вказують на те, що біль при раку кісток може мати і запальний, і нейропатичний компонент, і навіть при тому, що значні успіхи були недавно досягнуті в експериментальних моделях, що досліджують потенційно нові методи лікування, ясно, що необхідне більше ефективних лікувань з більшою ефективністю проти запального і нейропатичного компонента болю при раку кісток, через те, що мета лікування болю не тільки в полегшенні болю, але також і підтримці хорошого фізіологічного і психологічного стану пацієнта.

Короткий опис винаходу

Даний винахід стосується застосування сигма-ліганда як допоміжного засобу в терапії болю при раку кісток. Вказаний ефект винаходу більш очевидний, коли сигма-ліганд є, зокрема, антагоністом сигма-1-рецепторів, переважно, в формі (нейтрального) антагоніста, зворотного агоніста або часткового антагоніста.

Таким чином, один з аспектів даного винаходу стосується сигма-ліганда для застосування в профілактиці і/або лікуванні болю, пов'язаного з раком кісток.

У переважному варіанті здійснення, вказаний сигма-ліганд має загальну формулу (I):



(I)

де

R₁ вибирають з групи, що включає: водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикліл, заміщений або незаміщений ароматичний гетероцикліл, заміщений або

незаміщений гетероцикліалкіл, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{-R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ і галоген;

R_2 вибирають з групи, що включає: водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений, ароматичний або неароматичний гетероцикліл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{-R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ і галоген;

R_3 і R_4 незалежно вибирають з групи, що включає: водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений, ароматичний або неароматичний гетероцикліл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{-R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ і галоген, або R_3 і R_4 разом утворюють необов'язково заміщену конденсовану циклічну систему;

R_5 і R_6 незалежно вибирають з групи, що включає: водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений, ароматичний або неароматичний гетероцикліл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{-R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ і галоген, або разом з атомом азоту, до якого приєднані, утворюють заміщену або незаміщену, ароматичну або неароматичну гетероцикліальну групу;

n вибирають з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 і 8;

t дорівнює 1, 2 або 3;

кожний з R_8 і R_9 незалежно вибирають з групи, що включає: водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений, ароматичний або неароматичний гетероцикліл, заміщений або незаміщений алкокси, заміщений або незаміщений арилокси і галоген;

або, відповідно, фармацевтично прийнятної солі, ізомеру, проліків або сольвату.

Інший аспект винаходу стосується застосування сигма-ліганда, що відповідає вищенаведеному визначенню, у виготовленні лікарського препарату для профілактики і/або лікування болю, пов'язаного з раком кісток.

Інший аспект винаходу складає спосіб лікування пацієнта, страждаючого від болю, пов'язаного з раком кісток, або що може страждати від болю внаслідок раку кісток, який включає введення потребуючому такого лікування або профілактики пацієнту терапевтично ефективної кількості сигма-ліганда, що відповідає вищенаведеному визначенню.

Інший аспект винаходу стосується комбінації, щонайменше, одного сигма-ліганда, що відповідає вищенаведеному визначенню, і, щонайменше, однієї опіоїдної або опіатної сполуки для одночасного, роздільного або послідовного введення, для застосування в профілактиці і/або лікуванні болю, пов'язаного з раком кісток.

Вказані аспекти і переважні варіанти здійснення також додатково визначені в формулі винаходу.

Короткий опис фігур

Фігура 1: тест фон Фрея. Визначення оптимального рівня доз морфіну для другої фази (Фаза 2).

Фігура 2: тест фон Фрея. Синергетичний ефект морфіну (1,25 мг/кг) і сполуки за прикладом 1 (40 мг/кг) на фазі 2.

Фігура 3: тест фон Фрея. Синергетичний ефект морфіну (1,25 мг/кг) і сполуки за прикладом 1 (80 мг/кг) на фазі 2.

Докладний опис винаходу

У контексті даного винаходу, наступні терміни мають значення, детально розкриті нижче.

"Алкіл" означає лінійний або розгалужений вуглеводневий радикал, що складається з 1-12 атомів вуглецю, що не містить ненасиченості і сполучений із залишком молекули простим зв'язком, тобто, метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, трет-бутил, н-пентил і т.д. Алкільні радикали необов'язково можуть бути заміщені одним або декількома замісниками, такими як арил, галоген, гідрокси, алкокси, карбокси, ціано, карбоніл, ацил, алкоксикарбоніл, аміно, нітро, меркапто, алкілтіо і т.п. Переважні алкільні радикали містять 1-6 атомів вуглецю. У випадку заміщення арилом алкільний радикал являє собою "арилалкільний" радикал, такий як бензил або фенетил. У випадку заміщення гетероциклілом - "гетероцикліалкільний" радикал.

"Алкеніл" означає лінійний або розгалужений вуглеводневий радикал, що складається з 2-12 атомів вуглецю, що містить, щонайменше, одну ненасиченість і сполучений із залишком молекули простим зв'язком. Алкенільні радикали необов'язково можуть бути заміщені одним або декількома замісниками, такими як арил, галоген, гідрокси, алкокси, карбокси, ціано, карбоніл, ацил, алкоксикарбоніл, аміно, нітро, меркапто, алкілтіо і т.п. Переважні алкенільні радикали містять 2-6 атомів вуглецю.

"Циклоалкіл" означає стійкий 3-10-членний моноциклічний або біциклічний радикал, який є насиченим або частково насиченим і складається тільки з атомів вуглецю і водню, такий як циклогексил або адамантил. Якщо в описі не вказане інше, мається на увазі, що термін "циклоалкіл" включає циклоалкільні радикали, які необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, такими як алкіл, галоген, гідрокси, аміно, ціано, нітро, алкокси, карбокси, алкоксикарбоніл і т.д.

"Арил" означає окремі і множинні ароматичні циклічні радикали, включаючи множинні циклічні радикали, що містять окремі і/або конденсовані арильні групи. Типові арильні групи містять від 1 до 3 окремих або конденсованих циклів і від 6 до приблизно 18 атомів вуглецю в циклі, такі як фенільний, нафтильний, інденільний, фенантрильний або антрацильний радикал. Арильний радикал необов'язково може бути заміщений одним або декількома замісниками, такими як гідрокси, меркапто, галоген, алкіл, феніл, алкокси, галогеналкіл, нітро, ціано, діалкіламіно, аміноалкіл, ацил, алкоксикарбоніл і т.д.

"Гетероцикліл" означає стійкий 3-15-членний циклічний радикал, що складається з атомів вуглецю і одного-п'яти гетероатомів, які вибирають з групи, що включає азот, кисень і сірку, переважно, 4-8-членний цикл з одним або декількома гетероатомами, більш переважно, 5- або 6-членний цикл з одним або декількома гетероатомами. Вказаний цикл може бути ароматичним або не ароматичним. Для цілей даного винаходу, гетероцикл може являти собою моноциклічну, біциклічну або трициклічну кільцеву систему, яка може включати конденсовані циклічні системи; і атоми азоту, вуглецю або сірки в гетероциклільному радикалі, необов'язково, можуть бути окисненими; атом азоту, необов'язково, може бути четвертинним; і гетероциклільний радикал може бути частково або повністю насиченим або ароматичним. Приклади таких гетероциклів включають, але не в порядку обмеження, азепіни, бензімідазол, бензотіазол, фуран, ізотіазол, імідазол, індол, піперидин, піперазин, пурин, хінолін, тіадіазол, тетрагідрофуран, кумарин, морфолін; пірол, піразол, оксазол, ізоксазол, триазол, імідазол і т.д.

"Алкокси" означає радикал формули $-OR_a$, де R_a означає алкільний радикал, що відповідає вищевизначеному визначенню, наприклад, метокси, етокси, пропокси і інш.

"Аміно" означає радикал формули $-NH_2$, $-NHR_a$ або $-NR_aR_b$, необов'язково четвертинний, наприклад, метиламіно, етиламіно, диметиламіно, діетиламіно, пропіламіно і т.п.

"Галоген", "гало" або "гал" означає бром, хлор, йод або фтор.

Посилання тут на заміщені групи в сполуках за даним винаходом означають певні структурні складові, які можуть бути заміщені по одному або декільком доступним положенням однією або декількома відповідними групами, наприклад, вибраними з групи, що включає: галоген, такий як фтор, хлор, бром і йод; ціано; гідроксил; нітро; азидо; алканоїл, такий як C_{1-6} -алканоїльна група, така як ацил і тому подібне; карбоксамідо; алкільні групи, що включають групи від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю або від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю, і більш переважно, 1-3 атоми вуглецю; алкенільні і алкінільні групи, що включають групи, що містять один або декілька ненасичених зв'язків і від 2 до приблизно 12 атомів вуглецю або від 2 до приблизно 6 атомів вуглецю; алкоксигрупи, що містять один або декілька кисневих зв'язків і від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю або від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю; арилокси, такий як фенокси; алкілтіо групи, що включають ті структурні складові, які містять один або декілька простих тіоефірних зв'язків і від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю або від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю; алкілсульфінільні групи, що включають ті структурні складові, які містять один або декілька сульфінільних зв'язків і від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю або від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю; алкілсульфонільні групи, що включають ті структурні складові, які містять один або декілька сульфонільних зв'язків і від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю або від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю; аміноалкільні групи, такі як групи, що містять один або декілька атомів N і від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю або від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю; карбоциклічний арил з 6 або більше вуглецькими, зокрема феніл або нафтил, і аралкіл, таким як бензил. Якщо не вказане інше, необов'язково заміщена група може мати замісник в кожному відповідному положенні групи, і кожне заміщення незалежне від іншого.

Термін "сіль" потрібно розуміти, як будь-яку форму активної сполуки, що використовується згідно з даним винаходом, в якій вказана сполука знаходиться в іонній формі або є зарядженою і пов'язаною з протиіоном (катионом або аніоном), або знаходиться в розчині. Дане визначення

включає також четвертинні амонієві солі і комплекси активної молекули з іншими молекулами і іонами, зокрема, комплекси, утворені взаємодією між іонами. Визначення включає, зокрема, фізіологічно прийнятні солі; даний термін потрібно розуміти як еквівалентний "фармакологічно прийнятним солям" або "фармацевтично прийнятним солям".

5 Термін "фармацевтично прийнятні солі" в контексті даного винаходу означає будь-яку сіль, яка фізіологічно переносна (звичайно мається на увазі, що сіль не токсична, особливо, за рахунок протиіона) при використанні належним чином для лікування, що застосовується, або що використовується, зокрема, для людей і/або ссавців. Такі фізіологічно прийнятні солі можуть бути утворені з катіонами або основами і, в контексті даного винаходу, мається на увазі, що є солями, утвореними, щонайменше, однією сполукою, що використовується згідно з винаходом звичайно кислотою (депротонованою) - а саме, аніоном, зокрема, при застосуванні на людях і/або ссавцях. Такі фізіологічно прийнятні солі можуть бути утворені з аніонами або кислотами, і, в контексті даного винаходу, мається на увазі, що є солями, утвореними, щонайменше, однією сполукою, що використовується згідно з винаходом - звичайно протонуванням, наприклад, по азоту - а саме, катіоном, і, щонайменше, одним фізіологічно переносимим аніоном, зокрема, при застосуванні на людях і/або ссавцях. Дане визначення, зокрема, включає, в контексті даного винаходу, сіль, утворену фізіологічно переносимою кислотою, тобто солі специфічного активної сполуки з фізіологічно переносимими органічними або неорганічними кислотами - зокрема, при застосуванні на людях і/або ссавцях. Приклади такого типу солей є солі, утворені з:

20 хлористоводневою кислотою, бромистоводневою кислотою, сірчаною кислотою, метансульфоною кислотою, мурашиною кислотою, оцтовою кислотою, щавлевою кислотою, янтарною кислотою, яблучною кислотою, винною кислотою, мигдалевою кислотою, фумаровою кислотою, молочною кислотою або лимонною кислотою.

Термін "сольват", згідно з даним винаходом, потрібно розуміти, як такий, що означає будь-яку форму активної сполуки за винаходом, в якій вказана сполука пов'язана нековалентним зв'язком з іншою молекулою (звичайно, полярним розчинником), включаючи, особливо, гідрати і алкохолати, як наприклад, метанолат. Переважним сольватом є гідрат.

Будь-яка сполука, що є проліками сигма-ліганда, зокрема, проліки сполуки формули (I), також входить в рамки об'єму винаходу. Термін "проліки", використовується в широкому значенні і охоплює ті похідні, які перетворюються в сполуки за винаходом *in vivo*. Приклади проліків включають, але не в порядку обмеження, похідні і метаболіти сполук формули I, ті, що включають біогідролізовані похідні, такі як біогідролізовані аміді, біогідролізовані складні ефіри, біогідролізовані карбамати, біогідролізовані карбонати, біогідролізовані уреїди і біогідролізовані фосфатні аналоги. Переважно, проліками сполук з карбоксильними функціональними групами є нижчі алкілові ефіри карбонової кислоти. Карбоксилатні ефіри звичайно утворюються етерифікацією будь-якої з груп карбонових кислот, присутніх в молекулі. Проліки, як правило, можуть бути отримані із застосуванням добре відомих методик, таких, як описані в "Burger Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley)", "Design and Applications of Prodrugs" (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers) і Krogsgaard-Larsen et al. "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor & Francis (April 2002).

Сполуки за даним винаходом, представлені вищезгаданою формулою (I), можуть включати енантіомери, в залежності від наявності хиральних центрів, або ізомери, в залежності від наявності багаторазових зв'язків (наприклад, Z, E). Окремі ізомери, енантіомери або діастереоізомери і відповідні суміші входять в рамки об'єму даного винаходу.

45 Крім того, будь-яка згадана тут сполука може існувати у вигляді таутомерів. Зокрема, термін таутомер стосується одного з двох або декількох структурних ізомерів сполуки, які існують в рівновазі і легко переходять з однієї ізомерної форми в іншу. Загальновідомими таутомерними парами є амін-імін, амід-імідокислота, кето-енол, лактам-лактим і т.п.

Якщо не вказане інше, мається на увазі також, що сполуки за винаходом включають ізотопно-мічені форми, тобто сполуки, відмінні тільки наявністю одного або декількох ізотопно-збагачених атомів. Наприклад, сполуки, що мають представлені структури, за винятком заміни, щонайменше, одного атома водню дейтерієм або тритієм, або, щонайменше, одного вуглецю на ^{13}C - або ^{14}C -збагачений вуглець, або заміни, щонайменше, одного азоту на ^{15}N -збагачений азот, входять в рамки об'єму даного винаходу.

55 Сигма-ліганди, зокрема, сполуки формули (I) або відповідні солі або сольвати, знаходяться переважно в фармацевтично прийнятній або по суті чистій формі. Під фармацевтично прийнятною формою розуміють, в числі іншого, наявність фармацевтично прийнятного рівня чистоти, за винятком звичайних фармацевтичних добавок, таких як розріджувачі і носії, і відсутність речовин, що вважаються токсичними при нормальних рівнях дозування. Рівні чистоти лікарської речовини переважно складають більше 50%, більш переважно, більше 70%,

найбільш переважно, більше 90%. У переважному варіанті здійснення, рівні чистоти складають більше 95% для сполуки формули (I), або відповідних солей, сольватів або проліків.

Як відмічалось раніше, термін "фармацевтично прийнятні солі, сольвати, проліки" означає будь-яку сіль, сольват або будь-яку іншу сполуку, яка при введенні реципієнту здатна забезпечувати (прямо або непрямо) описану тут сполуку. Однак, потрібно мати на увазі, що солі, сольвати і проліки, які не є фармацевтично прийнятними також входять в рамки об'єму винаходу, оскільки можуть бути корисні в отриманні фармацевтично прийнятних солей, сольватів і проліків. Отримання солей, сольватів і проліків може бути здійснено відомими з рівня техніки способами.

Як використано тут, терміни "лікувати", що "лікує" і "лікування" включають ліквідацію, усунення, повернення до колишнього стану, пом'якшення, зміну або контролювання болю, пов'язаного з раком кісток.

Як використано тут, терміни "сигма-ліганд" або "ліганд сигма-рецепторів" означають будь-яку сполуку, зв'язуючу сигма-рецептори. Як сказано вище, сигма-ліганд переважно є антагоністом сигма-рецепторів в формі (нейтрального) антагоніста, зворотного агоніста або часткового антагоніста.

"Агоніст" визначається як сполука, яка зв'язується з рецептором і має власний ефект, і, таким чином, підвищує базальну активність рецептора при контакті з рецептором.

"Антагоніст" визначається як сполука, яка конкурує з агоністом або зворотним агоністом за зв'язування з рецептором, тим самим блокуючи дію агоніста або зворотного агоніста на рецептор. Однак, антагоніст (також відомий як "нейтральний" антагоніст) не надає дії на конститутивну активність рецепторів. Антагоністи опосередковують свої ефекти зв'язуванням з активною ділянкою або алостеричними ділянками на рецепторах, або можуть взаємодіяти по унікальних зв'язуючих ділянках, що звичайно не залучаються до біологічного регулювання активності рецептора. Антагоністична активність може бути оборотною або безповоротною в залежності від довговічності комплексу антагоніст-рецептор, яка, в свою чергу, залежить від природи антагоністичного рецепторного зв'язування.

"Частковий антагоніст" визначається як сполука, яка зв'язується з рецептором і викликає антагоністичну реакцію у відповідь; однак, частковий антагоніст не викликає повної антагоністичної реакції. Часткові антагоністи є слабкими антагоністами, внаслідок чого частково блокують дію агоніста або зворотного агоніста на рецептор.

"Зворотний агоніст" визначається як сполука, яка впливає, зворотно впливу агоніста, займаючи той самий рецептор і, таким чином, знижуючи базальну активність рецептора (тобто, передачу сигналу, опосередковану рецептором). Такі сполуки відомі також як негативні антагоністи. Зворотний агоніст є лігандом для рецептора, який примушує рецептор приймати неактивний стан відносно базального стану, виникаючого за відсутності будь-якого роду ліганду. Таким чином, в той час як антагоніст може інгібувати активність агоніста, зворотний агоніст є лігандом, який може змінити конформацію рецептора за відсутності агоніста.

"Сигма-рецептор/и", як використано в даному описі, є добре відомими і визначаються наступною цитатою: "дана ділянка зв'язування являє собою типовий білок, відмінний від опіоїдного, NMDA-, допамінергічного і інших відомих сімейств нейромедіаторних рецепторів або рецепторів гормонів" (G. Ronsisvalle et al. Pure Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001)). Фармакологічні дані, основані на дослідженнях зв'язування лігандів, анатомічному розподілі і біохімічних особливостях, дозволяють встановити, щонайменше, два підтипи σ -рецепторів (R. Quiron et al., Trends Pharmacol. Sci. 13, 85-86 (1992); M.L. Leitner, Eur. J. Pharmacol. 259, 65-69 (1994); S.B. Hellewell and W. D. Bowen; Brain Res. 527, 244-253 (1990)) (G. Ronsisvalle et al. Pure Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001)). Білкові послідовності сигма-рецепторів (сигма-1 σ 1) і сигма-2 σ 2)) відомі з рівня техніки (наприклад, Prasad, P.D. et al., J. Neurochem. 70 (2), 443-451 (1998)). Вказані послідовності виявляють високу спорідненість до різних анальгетиків (наприклад, пентазоцину).

"Сполука/сполуки, зв'язуючі сигма-рецептори" або "сигма-ліганд", як використано в даному описі означає сполуку, що має величину $IC_{50} \leq 5000$ nM, більш переважно, ≤ 1000 nM, ще більш переважно, ≤ 500 nM на сигма-рецепторі. Більш переважно, величина IC_{50} становить ≤ 250 nM. Переважніше, величина IC_{50} становить ≤ 100 nM. Найбільш переважно, величина IC_{50} становить ≤ 50 nM. Половина максимальної інгібуючої концентрації (IC_{50}) є мірою ефективності сполуки в інгібуванні біологічної або біохімічної функції. IC_{50} - концентрація конкуруючого ліганда, який заміняє 50% специфічного зв'язування радіоліганда. Крім того, формулювання "сполука/сполуки, зв'язуючі сигма-рецептори", як використане в даному описі, визначається як такі, що мають щонайменше $\geq 50\%$ заміщення при використанні 10 nM радіоліганда, специфічного відносно сигма-рецептора (наприклад, переважно, [3H]-(+)-пентазоцину), при

умові, що сигма-рецептором може бути будь-який підтип сигма-рецепторів. Переважно, щоб вказані сполуки зв'язували підтип сигма-1-рецепторів.

Сполуки, зв'язуючі сигма-рецептори, які звичайно також називаються сигма-лігандами, добре відомі з рівня техніки. Багато які з таких сполук охоплюються наведеним вище визначенням "сполука/сполуки, зв'язуючі сигма-рецептори". Хоча існує безліч відомих застосувань сигма-лігандів, таких як як антипсихотичні препарати, анксиолітики, антидепресанти, для лікування раптового нападу, як протиепілептичні засоби і при багатьох інших показаннях, включаючи застосування проти мігренового і загального болю, в даній галузі відсутні згадки про застосування таких сполук, як корисних для лікування болю, пов'язаного з раком кісток.

У таблиці 1 наведений список деяких сигма-лігандів, відомих з рівня техніки (тобто таких, що мають $IC_{50} \leq 5000$ нМ). Деякі з вказаних сполук можуть зв'язувати сигма-1- і/або сигма-2-рецептори. Такі сигма-ліганди включають також відповідні солі, основи і кислоти.

Таблиця 1

(-)-Ціанопіндополгеміфумарат	Кутамезину гідрохлорид
(-)-(1R,2S)-цис-N-[2-(3,4-Дихлорфеніл)етил]-2-піролідиноциклогексиламін	Циклобензаприн HCl
(-)-1-[1-(3-Хлорфеніл)піролідин-2-ілметил]-4-(2-фенілетил)піперазин	Циклогексімід
Пентагідрат (-)-спартеїнсульфату	Ципрогептадин HCl
(+)-Гімбацин	Darrow Red HCl
(±)-1-Циклогексил-4-[3-(5-метокси-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)пропіл]піперазин	Демекарійбромід
(1S,5R)-3-[2-(2-Адамантил)етил]-1,8,8-триметил-3-азабіцикло[3.2.1]октангідрохлорид	Денатонію бензоат
2-(4-Бензофуран-2-ілметилпіперазин-1-іл)етиловий ефір (2-дибутиламіноетил)карбамінової кислоти	Дептропінцитрат
1-(3-Метокси-2-нітробензил)піперидин-3-ілметиловий ефір (4-[1,2,3]тіадіазол-4-ілбензил)карбамінової кислоти	Дезлоратадин
(4a-альфа,8a-альфа)-6-(4-Фторфеніл)-2-(4-піридилметил)-6-гідроксидекагідроізохінолін; (4a,8a-цис)-6-(4-Фторфеніл)-2-(піридин-4-ілметил)пергідроізохінолін-6-ол	Дексбромфеніраміну maleат
(4a-альфа,8a-бета)-2-Бензил-6-(4-фторфеніл)-6-гідроксидекагідроізохінолін	Дексхлорфеніраміну maleат
(6aR,9R)-5-Бром-7-метил-N-(2-пропініл)-4,6,6a,7,8,9-гексагідроіндола[4,3-fg]хінолін-9-карбоксамід	Дексфенфлурамін HCl
(S)-(-)-N-(2-Аміно-3-фенілпропіл)-2-(3,4-дихлорфеніл)-N-метилацетамідгідрохлорид	Дицикломін HCl
(S)-Метамфетамін HCl	Діетилпропіон HCl
1-(3-Бензилокси-4-метоксибензил)піперидин-3-ілметиловий ефір [1-(9-етил-9H-карбазол-3-ілметил)піролідин-3-іл]карбамінової кислоти	Диметізохин HCl
2-(трет-Бутоксикарбонілнафталін-1-ілметиламіно)етиловий ефір [1-(9-етил-9H-карбазол-3-ілметил)піролідин-3-іл]карбамінової кислоти	Диметіндену maleат
[4-(4-Етил-3,5-диметилпіразол-1-іл)феніл]-[4-(3-фенілаліл)піперазин-1-іл]метанон	Дифеманілу метилсульфат
(+/-)-1-(1,2-Дифенілетил)піперидинmaleат	Дифенідол HCl
1-(1,4-Етано-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтилметил)-4-метилпіперазингідрат; 1-(Бензобіцикло[2.2.2]октен-2-ілметил)-4-метилпіперазингідрат	Дифеноксилат HCl
1-(1-Адамантил)-2-[4-(2H-нафто[1,8-cd]ізотіазол-2-ілметил)піперидин-1-іл]етанон-S,S-діоксидгідрохлорид	Дифенілпіралін HCl
1-(1-Нафтил)піперазин HCl	Дипропілдопамін HBr
1-(2-Бензилоксіетил)-4-(3-фенілпропіл)піперазиндігідрохлорид	Доксепін HCl

Таблиця 1

(-)-Ціанопіндололгеміфумарат	Кутамезину гідрохлорид
1-(2-Фенілетил)піперидиноксалат	Диклонин HCl
1-(3-Хлорфеніл)піперазин·HCl	Ебастин
1-(3-Хлортієн-2-іл)-2-[4-(4-фторбензил)піперидин-1-іл]етанол	Еконазолу нітрат
1-(4-Бромбензолсульфоніл)-4-(2-трет-бутилсульфанілбензил)піперазин	Епінастин HCl
1-(4-Хлор-3-гідроксифеніл)-2-[4-(4-фторбензил)піперидин-1-іл]етанол	Етаверин HCl
1-(4-Хлорфеніл)-3-(гексагідроазепін-1-ілметил)піролідин-2-он	Етопропазин HCl
(-)-D-тарtrat 1-(4-хлорфеніл)-3(R)-[4-(2-метоксіетил)-1-піперазинілметил]піролідин-2-ону	Етиклоприд HCl, S(-)-
1-(4-Хлорфеніл)-3(R)-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-ілметил]піролідин-2-ондигідрохлорид	Етофенамат
1'-(4-Фторбензил)-1,3-дигідроспіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин]	Етонітазенілу ізотіоціанат
1-(4-Фторфеніл)-4-[4-(5-фтор-2-піримідиніл)-1-піперазиніл]бутан-1-олгідрохлорид	Фемоксетин HCl
1-(4-Фторфеніл)-4-[4-(5-фторпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]бутан-1-ол; 1-[4-(4-Фторфеніл)-4-гідроксибутил]-4-(5-фторпіримідин-2-іл)піперазин	Фенфлурамін HCl
1'-(4-Фенілбутил)спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]	Фентиконазолу нітрат
1-(Циклобутилметил)-2-[3-феніл-2(Е)-пропеніл]піролідингідрохлорид	Фіпексид HCl
1-(Циклогексилметил)-3'-метокси-5'-феніл-4',5'-дигідро-3'H-спіро[піперидин-4,1'-пірано[4,3-с]піразол]	Флавоксат HCl
1-(Циклопропілметил)-4-[2-(4-фторфеніл)-2-оксоетил]піперидингідробромід	Флунаризин ди-HCl
1,4-Біс[спіро[ізобензофуран-1(3H),4'-піперидин]-1'-іл]бутан	Флуоксетин-родинна сполука В
1-[(1R,3R)-2,2-Диметил-3-(2-феноксіетил)циклобутилметил]піперидин	Флуперлапін
1-[2-(3,4-Дихлорфеніл)етил]-3-(піролідин-1-іл)піперидин	Флуфеназину деканоат ди-HCl
1-[2-(3,4-Дихлорфеніл)етил]-4-(3-фенілпропіл)піперазин	Флуфеназина енантат ди-HCl
1-[2-(3,4-Дихлорфеніл)етил]-4-метилпіперазин	Флуфеназин HCl
1-[2-(4-Фторфеніл)етил]-4,4-диметилгексагідроазепінгідрохлорид	Флуфеназину N-мустард ди-HCl
1-[2-[1-(3,4-Дихлорфеніл)-5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ілсульфаніл]етил]піперидиноксалат	Флуразепам-родинна сполука С
1-[2-Бензилокси-1(R)-фенілетил]-4-циклогексилпіперазиндигідрохлорид	Флуспірилен
1-[3-(2-Оксо-3-фенілімідазолін-1-іл)пропіл]спіро[піперидин-4,1'(3H)-ізобензофуран]гідрохлорид; 1-Феніл-3-[3-спіро[піперидин-4,1'(3H)-ізобензофуран]-1-іл]пропіл]імідазолін-2-онгідрохлорид	GBR 12783 ди-HCl
1-[3-(3,4-Диметоксифеніл)пропіл]-4-(4-фенілбутил)пергідро-1,4-діазепіндигідрохлорид	GBR 12909 ди-HCl
1-[3-(4-Хлорфенокси)пропіл]-4-метилпіперидингідрохлорид	GBR 13069 ди-HCl
1-[3-(4-Феніл-2H-1,2,3-триазол-2-іл)пропіл]піперидин	GBR-12935 ди-HCl
1-[4-(6-Метоксинафталін-1-іл)бутил]-3,3-диметилпіперидингідрохлорид	Фумарат GR 89696
1-[4-[2-[1-(3,4-Дихлорфеніл)-1H-піразол-3-ілокси]етил]піперазин-1-іл]етаноноксалат	Гуанабензацетат
11-[5-(4-Фторфеніл)-5-оксопентил]-5,6,7,8,9,10-гексагідро-7,10-іміноциклогерт[б]індол	Гуанадрелсульфат
1-Бензил-3-бета-[3-(циклопропілметокси)пропіл]-2-альфа,3-альфа,4-бета-триметилпіперидин	Галофантрин HCl

Таблиця 1

(-)-Ціанопіндололгеміфумарат	Кутамезину гідрохлорид
1-Бензил-3-метокси-3',4'-дигідроспіро(піперидин-4,1'-тієно[3,2-с]піран)	HEAT HCl
1'-Бензил-3-метокси-4-феніл-3,4-дигідроспіро[фуоро[3,4-с]піразол-1,4'-піперидин]	Гексилкаїн HCl
1-Бензил-4-(4-фторфеноксиметил)піперидин	Гікантон
1-Бензил-4-[2-(4-фторфеніл)-2-оксоетил]піперидинмалеат	Гідроксихлорохіну сульфат
1-Бензил-4-[3-феніл-2(Е)-пропенілоксиметил]піперидингідрохлорид	S(-)-IBZM
Гемігідрат 1-бензил-4-[4-(4-фторфеніл)-3-циклогексен-1-іл]піперазиндігідрохлориду	ICI-199,441 HCl
1'-Бензилспіро[1,2,3,4-тетрагідронафталін-1,4'-піперидин]	Іфенпродилу тартрат
1'-Бензилспіро[індан-1,4'-піперидин]	Індатралін HCl
1'-Бутил-3-метокси-4-феніл-3,4-дигідроспіро[фуоро[3,4-с]піразол-1,4'-піперидин]	Іофетамін HCl
1-Циклогексил-4-(3-феноксипропіл)піперазиндігідрохлорид	Ізамолтану геміфумарат
1-Гідрокси-1'-(2-фенілетил)спіро[1,2,3,4-тетрагідронафталін-2,4'-піперидин]гідрохлорид	Ізоксуприн HCl
1-Метил-4-[2-(4-фенілпіперидин-1-іл)етил]-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазолксалат	Кетотифену фумарат сіль
1-Феніл-3-(1-пропіл-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)-1-пропаноноксимоксалат	Малеат L-693,403
1-Феніл-4-(піролідин-1-ілметил)-1,4,6,7-тетрагідропірано[4,3-с]піразол	L-741,626
2-(2-{[1-(3-Хлорбензил)піролідин-3-іл]метилкарбамоил}-2-метилпропіл)-4,6-диметилбензойна кислота	L-741,742 HCl
2-(3,4-Дихлорфеніл)-N-метил-N-[2-(1,2-альфа,3-альфа,4-бета-тетраметилпіперидин-3-бета-іл)етил]ацетамід	L-745,870 три-HCl
2-(Циклогексилметиламінометил)-8-метокси-3,4-дигідро-2Н-1-бензопірангідрохлорид	R(-)-Леветимід HCl,
Етиловий ефір 2(S)-[(3аS,6аR)-5-бутил-4-оксо-1,2,3,3а,4,6а-гексагідроциклопента[с]пірол-2-іл]пропіонової кислоти	Левобунолол HCl
2-[2-[5-Метил-1-(2-нафтил)-1Н-піразол-3-ілокси]етиламіно]етанолгідрохлорид	Лідофлазин
2-[2-[N-(Циклобутилметил)-N-метиламіно]етил]-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-он	Лобелін HCl
2-[3-[4-(2-Метоксифеніл)піперазин-1-іл]пропокси]-9Н-карбазол	Іомерезин ди-HCl
2-[4-(4-Метоксибензил)піперазин-1-ілметил]-4Н-1-бензопіран-4-он	Локсапіну сукцинат
2-[N-[2-(3,4-Дихлорфеніл)етил]-N-метиламінометил]-1-етилпіролідин	LY-53,857 Малеат
Етиловий ефір 2-бензил-3,4,8-триметил-2-азабіцикло[2.2.2]октан-6-карбонової кислоти	Мапротилін HCl
2-Бутил-2,3,4,4а,9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-с]піридин	Мазіндол
2-Хлор-11-(4-метилпіперазино)добенз[В,Е]оксепінмалеат	MDL 12,330А HCl
Гідрохлорид етилового ефіра 3-(1-бензил-2г,3с,4т-триметилпіперидин-3т-іл)пропіонової кислоти	Мекгідролін 1,5-нафталендисульфат сіль
3-(3-Хлор-4-циклогексилфеніл)-1-(гексагідроазепін-1-іл)-1(З)-пропенгідрохлорид; 1-[3-(3-Хлор-4-циклогексилфеніл)-2(З)-пропеніл]гексагідроазепінгідрохлорид	Меклізін HCl
3-(4-Метилфеніл)-5-(1-пропіл-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)ізоксазолксалат	Мефлохін HCl
3-(N-Бензил-N-метиламіно)-1-(4-нітрофеніл)піперидин	Меприлкаїн HCl
3,3'-Діетилтіакарбоціанінйодид	Мезоридазину безилат

Таблиця 1

(-)-Ціанопіндололгеміфумарат	Кутамезину гідрохлорид
3-[1-(Бензоциклобутан-1-ілметил)піперидин-4-іл]-6-фтор-1,2-бензізоксазол	Метафіту метансульфонат
3-[2-(2-Адамантил)етил]-3-азабіцикло[3.2.2]нонан	Метафіт
3-[3-(4-Метилфеніл)ізоксазол-5-іл]-1-пропіл-1,2,5,6-тетрагідропіридин	Метантеліну бромід
3а,6-Епоксид-2-[2-(4-фторфеніл)етил]-2,3,3а,6,7,7а-гексагідрод-1Н-ізоіндол	Метдіазин
3а,6-Епоксид-2-[2-(4-фторфеніл)етил]пергідроізоіндол	Метіотепіну мезилат
Сіль 3-меркапто-2-метилпропанової кислоти з 1,2-дифенілетиламіном	Метиксен HCl
3-Феніл-1-(1-пропіл-1,2,5,6-тетрагідрод-3-піридил)-1-пропаноноксимоногідрохлорид	Метилен віолет 3Rax HCl
3-Хінуклидинілбензилат	Метипранолол
3-Тропаніл-3,5-дихлорбензоат	Міансерин HCl
3-Тропаніліндол-3-Карбоксилат · HCl	Міконазол
2-(5-Бром-2-етоксифеніламіно)циклогексилметиловий ефір 4-(1Н-індол-4-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти	ML-9 HCl
2-Тіофен-2-ілетиловий ефір 4-(2-трет-бутилсульфанілбензил)піперазин-1-карбонової кислоти	Морантел гідроген L-тарtrat
1-(2-фторбензил)піперидин-2-ілметиловий ефір 4-(3,5-диметоксифеніл)піперазин-1-карбонової кислоти	MR 16728 HCl
1-(2-Фтор-5-метоксибензил)піперидин-3-ілметиловий ефір 4-(3-нітро-5-сульфамойлтіофен-2-іл)піперазин-1-карбонової кислоти	MT-210
4-(4-Бензилпіперазин-1-ілметил)-7-метокси-2Н-1-бензопіран-2-он	N-(2-Адамантил)-N-[2-(2-адамантил)етил]-N-метиламінгідрохлорид
4-(4-Бромфеніл)-5-[2-(дигексиламіно)етил]тіазол-2-аміндігідрохлорид	Фумарат ізобутилового ефіра N-[1-(2-інданіл)піперидин-4-іл]-N-метилкарбаминової кислоти
4-(4-Фторбензоїл)-1-(4-фенілбутил)піперидиноксалат	N-[1-[4-Метокси-3-(2-фенілетокси)бензил]-4-метилпентил]-N-пропіламін
4-(4-Метилфеніл)-1-(3-морфолінопропіл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин	N-[2-(3,4-Дихлорфеніл)етил]-N-етил-N-[2-(1-піролідиніл)етил]амін
Пент-2-ініловий ефір 4-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піперазин-1-карбонової кислоти	Дигідробромід N-[2-(3,4-дихлорфеніл)етил]-N-метил-N-(2-піролідиноетил)аміну
4-(Диметиламіно)-1-фенілциклогексанол	N-[4-[4-(Діетиламіно)піперидин-1-іл]феніл]метансульфонамід
4,7-Епоксид-2-[2-(4-фторфеніл)етил]-2,3,3а,4,7,7а-гексагідрод-1Н-ізоіндол	N1-(1-Адамантил)-N2-(2-метилфеніл)ацетамідин
4-[1-(3-[18F]фторпропіл)піперидин-4-ілметокси]бензонітрил	N1-[2-(3,4-Дихлорфеніл)етил]-N1,N2,N2-триметил-1,2-етандіамін
4-[1-(4-Хлорбензил)-4-(бензилпіперидин-4-іл)-2-гідрокси-4-оксбут-2-єнова кислота	Нафроніл оксалат сіль
4-[1-(4-Фторфеніл)-1-гідроксиметил]-1-[3-(4-фторфенокси)пропіл]піперидин	Нафтифін
4-[2-(Дипропіламіно)етил]-2-(2-фенілетокси)анізолгідрохлорид	Нафтопідил ди-HCl
4-[2-(Дипропіламіно)етил]-5,8-диметилкарбазолгідрохлорид	Налтрибену мезилат
4-[2-[1-(3,4-Дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил]морфолін	NE-100

Таблиця 1

(-)-Ціанопіндололгеміфумарат	Кутамезину гідрохлорид
4-[2-[1-(Циклопропілметил)піперидин-4-іл]ацетил]бензонітрилфумарат	Нефазодон
4-[4-(N-Бензил-N-метиламіно)піперидин-1-іл]бензонітрил	N-Етил-N-[2-(1-піперидиніл)етил]-N-[2-[4-(трифторметокси)феніл]етил]амін
4-[N-[2-[N'-(4-Фторбензил)-N'-метиламіно]етил]-N-метиламіно]-1-(4-фторфеніл)-1-бутанондігідрохлорид	Ницерголін
4-Бензил-1-[4-(4-фторфеніл)-4-гідроксибутил]піперидингідрохлорид	(+/-)-Нігулдипін HCl,
4-Бром-N-[1-(9-етил-9H-карбазол-3-ілметил)піролідин-3-іл]-2-трифторметоксибензолсульфонамід	Нізоксетин HCl
4'-Хлор-3-альфа-(дифенілметокси)тропан·HCl	NP-07
2-{4-[3-(2-Трифторметилфенотіазин-10-іл)пропіл]піперазин-1-іл}етиловий ефір 4-фуран-2-ілметилпіперазин-1-карбонової кислоти	Нілідрин HCl
4-Метокси-1-[2-(4-фенілпіперазин-1-іл)етил]-6H-дибензо[b,d]пірангідрохлорид	(±)- Октоклотепіну малеат
4-Метокси-N-[1-(7-метоксибензо[1,3]діоксол-5-ілметил)-піролідин-3-іл]бензолсульфонамід	Оксамніхін
4-Феніл-1-(3-фенілпропіл)-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)піперидин	Оксамніхін-родинна сполука А
5-(2-Піролідиноетил)-4-(2,4,6-триметоксифеніл)тіазол-2-аміндігідрохлорид	Оксамніхін-родинна сполука В
5-(N-Етил-N-ізопропіл)амілорид	Оксатомід
6-[1-Гідрокси-2-[4-(2-фенілетил)піперидин-1-іл]етил]-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-2-он	Оксиконазолу нітрат
6-[2-(4-Бензилпіперидин-1-іл)етил]-3-метилбензотіазол-2(3H)-он	Панамезину гідрохлорид
6-[2-[4-(2-Фенілетил)піперидин-1-іл]етил]-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-2-он	Панаксатриол
6-[3-(Морфолін-4-іл)пропіл]бензотіазол-2(3H)-он	PARP
6-[6-(4-Гідроксипіперидин-1-іл)гексилокси]-3-метил-2-феніл-4H-1-бензопіран-4-он	Пароксетин
7-(4-Метоксифеніл)-4-[4-(4-піридил)бутил]гексагідро-1,4-тіазепін	Паксилін
7-[3-[4-(4-Фторбензоіл)піперидин-1-іл]пропокси]-4H-1-бензопіран-4-онгідрохлорид	p-Хлорбензгідрілпіперазин
9-[4-({[4'-(трифторметил)-1,1'-біфеніл-2-іл]карбоніл}аміно)піперидин-1-іл]-N-(2,2,2-трифторетил)-9H-флуорен-9-карбоксамід	Пенбутололу сульфат
9-Гідрокси-2,3,6,7,7a,8,12b,12c-октагідро-1H,5H-нафто[1,2,3-ij]хінолізин	Пентамідину ізетіонат
Ацетофеназину малеат	Перголід метансульфонат
Акринол	Пероспірон
Аймалін	Фенамілу метансульфонат
Алапроклат HCl	Феносафранін HCl
Алое-емодин	Пібосерод
Гідрат солі D-тартрат алпренололу	Пімозид
Алпренолол HCl	Пінаціанолу хлорид
AMI-193	(+/-)-Піндобінд
Амінобензтропін	Піперацетазин
Аміодарон HCl	Піперидолат HCl
Амодіахін HCl	Піренперон
Аморолфін HCl	(±)-PPHT HCl
Амоксапін	Прениламіну лактат сіль

Таблиця 1

(-)-Ціанопіндололгеміфумарат	Кутамезину гідрохлорид
AN2/AVex-73; AE-37; ANAVEX 2-73; N-(2,2-Дифенілтетрагідрофуран-3-ілметил)-N,N-диметиламін	Придинолу метансульфонат сіль
Анавекс 1-41; AE-14; N-(5,5-Дифенілтетрагідрофуран-3-ілметил)-N,N-диметиламінгідрохлорид	Проциклідин HCl
Анавекс 19-144; AE-37met; AN19/AVex-144	Профлавіну гемісульфат сіль
Анавекс 7-1037	Пропафенон HCl
Анізотропіну метилбромід	Пропаракаїн HCl
Анпіртолін	Пропіомазин
ARC 239 ди-HCl	Протокілол
Аурамін О HCl	Протриптилін HCl
Азаперон	Пириламіна малеат
Азатадину малеат	Піриметамін
Азеластин HCl	1-[1-(4-Алілоксибензил)піперидин-2-ілметил]овий ефір, 2-бензиловий ефір піролідин-1,2-дикарбонової кислоти
Баметану сульфат	Пирвінію памоат
BD 1008 ди-HBr	Кветіапіну фумарат
BD-1063	Квінакрин HCl
Бенекстрамін тетра-HCl	Квіналдин червоний
Бенфлуорекс HCl	Квіпазину дималеат
Бенидипін HCl	6-Нітро-квіпазину малеат
Беноксатіан HCl	Ралоксифен
Бенпроперину фосфат	Римантадин HCl
Бензододецинію бромід	Римказолу гідрохлорид
Бензфетамін HCl	Рисперидон
Бензтропіну мезилат	Ритансерин
Бефенію гідроксинафтоат	Ритодрин HCl
Бепридил HCl	RS 23597-190 HCl
Берберину хлорид	RS 67333 HCl
Бетаксолон HCl	RS 67506 HCl
Біфемелан	Сафранін О HCl
ВМУ 7378 ди-HCl	Салметерол
Бопіндололу малонат	SB203186
ВР 554 Малеат	R(+)-SCH-23390 HCl
Бромгексин HCl	Сертаконазолу нітрат
Бромдифенгідрамін HCl	Сертіндол
Бромперидол	Сертралін
Бромфеніраміну малеат	Сибутрамін HCl
ВТСР HCl	Сирамезину гідрохлорид
Буклізин HCl	SKF-525A HCl
Буфломедил HCl	SKF-96365 HCl
Бупропіон HCl	SNC 121
Буспірон HCl	Спіперон HCl
Бутакаїну сульфат	T-226296
(±)-Бутакламом HCl	Тегасероду малеат
Бутенафін HCl	Тербінафін HCl
Бутоконазолу нітрат	Терконазол
BW 723C86 HCl	Терфенадин
Карбетапентану Цитрат	Терфенадин-родинна сполука А
Карбіноксаміну малеат	Тетріндолу мезилат
Карпіпрамін ди-HCl ди-H ₂ O	Тіетилперазину малат
Карведилол	Тіопераміду малеат

Таблиця 1

(-)-Ціанопіндололгеміфумарат	Кутамезину гідрохлорид
Цефепірину бензатин	Тіопроперазин
Малеат CGS-12066A	Тіоридазин
Хлорпрокаїн HCl	Тіотиксен
Хлорфеніраміну малеат	(Е)-Тіотиксен
Хлорфеноксамін HCl	Тонзонію бромід
Хлорпротиксен	Тіоконазол-родинна сполука А
Цинансерин HCl	ТМВ-8 HCl
Цинаризин	Толтероїдину L-тарtrat
Циразолін HCl	Тореміфену цитрат
Цис-(+/-)-N-метил-N-[2-(3,4-дихлорфеніл)етил]-2-(1-піролідиніл)циклогексамін·ди-HBr	Трамазолін HCl
Цис(Z)-флупентиксол·ди-HCl	(±)-Транс-U-50488 метансульфонат
цис-2-(Циклопропілметил)-7-(4-фторбензоїл)пергідропіrido[1,2-a]піразин	Тридигексетилу хлорид
цис-2-[4-(Трифторметил)бензил]-3a,4,7,7a-тетрагідроізоіндолін	Трифлуоперазин HCl
Цизаприду гідрат	Трифлуперидол HCl
Циталопрам HBr	Тригексифенідил HCl
Клемастину фумарат	Тримепразину гемі-L-тарtrat
Клемізол HCl	Тримипраміну малеат
Кленбутерол HCl	Трипеленамін HCl
Клідінію бромід	Трипролідін HCl
Клобенпропіт 2HBr	Z-Ізомер трипролідину
Клофазимін	Тропанілу 3,5-диметилбензоат
Клофілію тозилат	Малеат тропін-2-(4-хлорфенокси)бутаноату
Кломіфену цитрат	(-)-U-50488 HCl
Кломіфен-родинна сполука А	U-62066
Кломіпрамін	(+)-UH 232 малеат
Клоперастин HCl	Везамікол HCl
Клоргілін HCl	Вінпоцетин
Клозапін	W-7 HCl
Конесин	WB-4101 HCl

Переважно, вищезгадана таблиця включає також відновлений галогенперидол. Відновлений галогенперидол є активним метаболітом галогенперидолу, що продукується у людей, виявляє високу спорідненість (у вузькому наномолярному діапазоні) до сигма-1-рецепторів, і створює безповоротну блокаду сигма-1-рецепторів як в експериментальних тварин, так і в клітинах людини.

Приклади добре відомих способів отримання проліків даної діючої сполуки відомі фахівцям в даній галузі (наприклад, Krogsgaard-Larsen et al., Textbook of Drug design and Discovery, Taylor & Francis (April 2002)).

У переважному варіанті здійснення, сигма-ліганд, в контексті даного винаходу, має загальну формулу (I), як визначено вище.

У переважному варіанті здійснення, R_1 в сполуках формули (I) вибирають з H, -COR₈ і заміщеного або незаміщеного алкілу. Більш переважно, R_1 вибирають з H, метилу і ацетилу. Ще переважніше варіант здійснення, коли R_1 означає H.

В іншому переважному варіанті здійснення, R_2 в сполуках формули (I) означає H або алкіл, більш переважно, метил.

У ще одному переважному варіанті здійснення винаходу, R_3 і R_4 в сполуках формули (I) є заміщеними в мета- і пара- положеннях фенільної групи, і переважно R_3 і R_4 незалежно вибирають з галогену і заміщеного або незаміщеного алкілу.

В особливо переважному варіанті здійснення винаходу, в сполуках формули (I) обидва, R_3 і R_4 , разом з фенільною групою утворюють необов'язково заміщену, конденсовану циклічну

систему (наприклад, заміщена або незаміщена арильна група або заміщена або незаміщена, ароматична або неароматична гетероциклічна група може бути конденсована), більш переважно, нафтильну циклічну систему.

Також в сполуках формули (I), варіанти здійснення, де n вибирають з 2, 3, 4 є переважними в контексті даного винаходу, більш переважно, n дорівнює 2. Нарешті, в іншому варіанті здійснення переважно, щоб в сполуках формули (I) R_5 і R_6 , кожний незалежно, означали

C_{1-6} -алкіл, або разом з атомом азоту, до якого приєднані, утворювали заміщену або незаміщену гетероциклічну групу, зокрема, групу, яку вибирають з морфолінільної, піперидинільної і піролідинільної групи. Більш переважно, R_5 і R_6 разом утворюють морфолін-4-ільну групу.

У переважних варіантах винаходу, сигма-ліганд формули (I) вибирають з групи, що включає:

- [1] 4-{2-[1-(3,4-Дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}морфолін
- [2] 2-[1-(3,4-Дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]-N,N-діетилетанамін
- [3] 1-(3,4-Дихлорфеніл)-5-метил-3-[2-(піролідин-1-іл)етокси]-1Н-піразол
- [4] 1-(3,4-Дихлорфеніл)-5-метил-3-[3-(піролідин-1-іл)пропокси]-1Н-піразол
- [5] 1-{2-[1-(3,4-Дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}піперидин
- [6] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}-1Н-імідазол
- [7] 3-{1-[2-(1-(3,4-Дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси)етил]піперидин-4-іл}-3Н-імідазо[4,5- b]піридин

[8] 1-{2-[1-(3,4-Дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}-4-метилпіперазин

[9] Етил-4-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}піперазинкарбоксилат

[10] 1-(4-{2-[1-(3,4-Дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}піперазин-1-іл)етанол

[11] 4-{2-[1-(4-Метоксифеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}морфолін

[12] 1-(4-Метоксифеніл)-5-метил-3-[2-(піролідин-1-іл)етокси]-1Н-піразол

[13] 1-(4-Метоксифеніл)-5-метил-3-[3-(піролідин-1-іл)пропокси]-1Н-піразол

[14] 1-{2-[1-(4-Метоксифеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}піперидин

[15] 1-{2-[1-(4-Метоксифеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}-1Н-імідазол

[16] 4-{2-[1-(3,4-Дихлорфеніл)-5-феніл-1Н-піразол-3-ілокси]етил}морфолін

[17] 1-(3,4-Дихлорфеніл)-5-феніл-3-[2-(піролідин-1-іл)етокси]-1Н-піразол

[18] 1-(3,4-Дихлорфеніл)-5-феніл-3-[3-(піролідин-1-іл)пропокси]-1Н-піразол

[19] 1-{2-[1-(3,4-Дихлорфеніл)-5-феніл-1Н-піразол-3-ілокси]етил}піперидин

[20] 1-{2-[1-(3,4-Дихлорфеніл)-5-феніл-1Н-піразол-3-ілокси]етил}-1Н-імідазол

[21] 2-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-феніл-1Н-піразол-3-ілокси]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

[22] 4-{4-[1-(3,4-Дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]бутил}морфолін

[23] 1-(3,4-Дихлорфеніл)-5-метил-3-[4-(піролідин-1-іл)бутокси]-1Н-піразол

[24] 1-{4-[1-(3,4-Дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]бутил}піперидин

[25] 1-{4-[1-(3,4-Дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]бутил}-4-метилпіперазин

[26] 1-{4-[1-(3,4-Дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]бутил}-1Н-імідазол

[27] 4-[1-(3,4-Дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]-N,N-діетилбутан-1-амін

[28] 1-{4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]бутил}-4-фенілпіперидин

[29] 1-{4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]бутил}-6,7-дигідро-1Н-індол-4(5Н)-он

[30] 2-{4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]бутил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

[31] 4-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-ізопропіл-1Н-піразол-3-ілокси]етил}морфолін

[32] 2-[1-(3,4-Дихлорфеніл)-5-ізопропіл-1Н-піразол-3-ілокси]-N,N-діетилетанамін

[33] 1-(3,4-Дихлорфеніл)-5-ізопропіл-3-[2-(піролідин-1-іл)етокси]-1Н-піразол

[34] 1-(3,4-Дихлорфеніл)-5-ізопропіл-3-[3-(піролідин-1-іл)пропокси]-1Н-піразол

[35] 1-{2-[1-(3,4-Дихлорфеніл)-5-ізопропіл-1Н-піразол-3-ілокси]етил}піперидин

[36] 2-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-ізопропіл-1Н-піразол-3-ілокси]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

[37] 4-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-1Н-піразол-3-ілокси]етил}морфолін

[38] 2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-1Н-піразол-3-ілокси]-N,N-діетилетанамін

[39] 1-(3,4-дихлорфеніл)-3-[2-(піролідин-1-іл)етокси]-1Н-піразол

[40] 1-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-1Н-піразол-3-ілокси]етил}піперидин

[41] 1-(3,4-дихлорфеніл)-3-[3-(піролідин-1-іл)пропокси]-1Н-піразол

[42] 1-{2-[1-(3,4-Дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}піперазин

[43] 1-{2-[1-(3,4-Дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}піролідин-3-амін

[44] 4-{2-[1-(3,4-Дихлорфеніл)-4,5-диметил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}морфолін

[46] 2-[1-(3,4-Дихлорфеніл)-4,5-диметил-1Н-піразол-3-ілокси]-N,N-діетилетанамін

- [47] 1-(3,4-Дихлорфеніл)-4,5-диметил-3-[2-(піролідин-1-іл)етокси]-1Н-піразол
 [48] 1-(3,4-Дихлорфеніл)-4,5-диметил-3-[3-(піролідин-1-іл)пропокси]-1Н-піразол
 [49] 1-{2-[1-(3,4-Дихлорфеніл)-4,5-диметил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}піперидин
 [50] 4-{4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-1Н-піразол-3-ілокси]бутил}морфолін
 5 [51] (2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-1Н-піразол-3-ілокси]бутил}-2,6-диметилморфолін
 [52] 1-{4-[1-(3,4-Дихлорфеніл)-1Н-піразол-3-ілокси]бутил}піперидин
 [53] 1-(3,4-Дихлорфеніл)-3-[4-(піролідин-1-іл)бутокси]-1Н-піразол
 [55] 4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-1Н-піразол-3-ілокси]-N,N-діетилбутан-1-амін
 [56] N-бензил-4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-1Н-піразол-3-ілокси]-N-метилбутан-1-амін
 10 [57] 4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-1Н-піразол-3-ілокси]-N-(2-метоксіетил)-N-метилбутан-1-амін
 [58] 4-{4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-1Н-піразол-3-ілокси]бутил}тиоморфолін
 [59] 1-[1-(3,4-Дихлорфеніл)-5-метил-3-(2-морфоліноетокси)-1Н-піразол-4-іл]етанон
 [60] 1-{1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-3-[2-(піролідин-1-іл)етокси]-1Н-піразол-4-іл]етанон
 [61] 1-{1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-3-[2-(піперидин-1-іл)етокси]-1Н-піразол-4-іл]етанон
 15 [62] 1-{1-(3,4-дихлорфеніл)-3-[2-(діетиламіно)етокси]-5-метил-1Н-піразол-4-іл]етанон
 [63] 4-{2-[5-Метил-1-(нафталін-2-іл)-1Н-піразол-3-ілокси]етил}морфолін
 [64] N,N-Діетил-2-[5-метил-1-(нафталін-2-іл)-1Н-піразол-3-ілокси]етанамін
 [65] 1-{2-[5-Метил-1-(нафталін-2-іл)-1Н-піразол-3-ілокси]етил}піперидин
 [66] 5-Метил-1-(нафталін-2-іл)-3-[2-(піролідин-1-іл)етокси]-1Н-піразол
 20 або відповідні фармацевтично прийнятні солі, ізомери, проліки або сольвати.

У переважному варіанті здійснення винаходу, сигма-ліганд формули (I) являє собою 4-{2-[5-метил-1-(нафталін-2-іл)-1Н-піразол-3-ілокси]етил}морфолін. Дана конкретна сполука позначена в прикладах за винаходом як сполука № 63.

У більш переважному варіанті здійснення, сигма-ліганд формули (I) являє собою 4-{2-[5-метил-1-(нафталін-2-іл)-1Н-піразол-3-ілокси]етил}морфолінгідрохлорид. Дана конкретна сполука позначена в прикладах за винаходом як сполука за прикладом № 1.

Сполуки формули (I) і відповідні солі або сольвати можуть бути отримані, як описано в попередній заявці WO2006/021462.

Як вказано вище, один з аспектів даного винаходу стосується застосування сигма-ліганда, що відповідає вищенаведеному визначенню, у виготовленні лікарського препарату для профілактики і/або лікування болю, пов'язаного з раком кісток (тобто болю при раку кісток). Переважно, біль вибирають з гострого і/або хронічного болю, що розвивається внаслідок раку кісток, переважно такий, як невропатичний біль, невралгія, алодинія, каузалгія, гіпералгізія, гіперестезія, гіперпатія, неврит або нейропатія на фоні оперативного втручання. Виявлено також, що існує значний синергетичний ефект при комбінуванні сигма-ліганда і опіоїдної або опіатної сполуки: для лікування, підпорогова доза морфіну була введена із сполукою за прикладом 1, і привела до посилення знеболення через 30 хвилин після застосування, і ефект продовжився, принаймні 24 години (позитивний контроль, 5 мг/кг морфію, не показав ефекту через 24 години після застосування). Таким чином, винахід також стосується комбінації щонайменше одного сигма-ліганда, що відповідає вищенаведеному визначенню, і щонайменше однієї опіоїдної або опіатної сполуки для одночасного, роздільного або послідовного введення, призначеної для застосування в профілактиці і/або лікуванні болю, пов'язаного з раком кісток. Сполуки, що зв'язуються з опіоїдним рецептором, що охоплюються рамками об'єму даного винаходу, включають природні опіати, такі як морфін, кодеїн і тебаїн; напівсинтетичні опіати, отримані з природних опіоїдів, такі як гідроморфон, гідроксон, оксикодон, оксиморфон, дезоморфін, діацетилморфін, нікоморфін, дипропанолморфін, бензилморфін і етилморфін; повністю синтетичні опіоїди, такі як фентаніл, петидин, метадон, трамадол і пропоксифен; і ендogenous опіоїдні пептиди, природньо продуковані в організмі, такі як ендорфіни, енкефаліни, динорфіни і ендоморфіни, і відповідні аналоги. Переважно, комбінація за даним винаходом включає морфін або відповідні аналоги.

Комбінація за винаходом може бути формульована для одночасного, роздільного або послідовного введення, з щонайменше фармацевтично прийнятним носієм, добавкою, допоміжною речовиною або середовищем для ліків. Мається на увазі, що комбінація з двох активних сполук може бути введена:

а) Як комбінація, що є частиною одного і того ж лікарського складу, тоді дві активних сполуки завжди вводяться одночасно.

б) Як комбінація з двох складаючих одиниць, кожна з яких з одним активним інгредієнтом, що обумовлює можливість одночасного, послідовного або роздільного введення. У конкретному варіанті здійснення, сигма-ліганд вводять незалежно від опіоїду або опіату (тобто у вигляді двох складаючих одиниць), але в один і той же час. В іншому конкретному варіанті здійснення,

спочатку вводять сигма-ліганд і потім - опіоїд або опіат вводять роздільно або послідовно. У ще одному конкретному варіанті здійснення, спочатку вводять опіоїд або опіат і потім вводять сигма-ліганд, роздільно або послідовно, як вказано.

Допоміжні речовини або добавки для фармацевтичної композиції за даним винаходом (тобто композиції, що містить, щонайменше, один сигма-ліганд, або композиції, що містить, щонайменше, один сигма-ліганд і, щонайменше, одну опіоїдну або опіатну сполуку) можуть бути вибрані з числа носіїв, допоміжних речовин, речовин-основ, змашувальних речовин, наповнювачів, розчинників, розріджувачів, барвників, покращувачів смаку, таких як цукор, антиоксидантів, зв'язуючих речовин, терпких речовин, розпушувачів, антиадгезивів, сприяючих ковзанню речовин і/або склеюючих речовин. У випадку супозиторіїв, такі допоміжні речовини або добавки можуть означати воски або ефіри жирних кислот, або консерванти, емульгатори і/або носії для парентерального застосування. Вибір вказаних допоміжних речовин і/або добавок, і кількостей, що використовуються, буде залежати від форми застосування фармацевтичної композиції.

Фармацевтична композиція за винаходом може бути адаптована до будь-якої форми введення, будь то пероральна або парентеральна форма, наприклад, введенню пульмонально, назально, ректально і/або внутрішньовенно. Крім того, склад за винаходом може бути призначений для місцевого або системного застосування, зокрема, для дермального, трансдермального, підшкірного, внутрішньом'язового, інтраартикулярного, інтраперитонеального, внутрішньовенного, інтраартеріального, інтравезикального, внутрішньокісткового, інтракавернозного, пульмонального, трансбукального, сублінгвального, окулярного, інтравитреального, інтраназального, черезшкірного, ректального, вагінального, перорального, епідурального, інтратекального, інтравентрикулярного, інтрацеребрального, інтрацеребровентрикулярного, інтрацистернального, інтраспінального, периспінального, інтракраніального, доставкою через голки або катетер, за допомогою або без допомоги нагнітальних пристроїв, або інших способів застосування.

Зручними препаратами для перорального застосування є таблетки, пілюлі, каплетти, гелеві капсули, жувальні гумки, капсули, гранули, краплі або сиропи.

Зручними препаратами для парентерального застосування є розчини, суспензії, відновлювальні сухі препарати, аерозолі або спреї.

Композиція за винаходом може бути формульована як депозит в розчиненій формі або у вигляді пластирів, для черезшкірного введення.

Нашкірні аплікації включають мазі, гелі, креми, лосьйони, суспензії або емульсії.

Зручною формою ректального застосування є супозиторії.

Крім того, композиція може бути представлена в формі, придатній для введення раз на добу, раз на тиждень або раз на місяць.

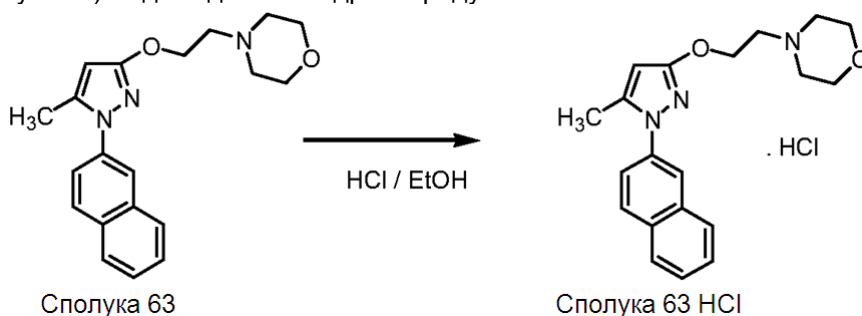
Відповідно, інший аспект винаходу стосується способу лікування пацієнта, особливо, людини, страждаючої від болю, пов'язаного з раком кісток, або що може страждати від болю внаслідок раку кісток, який включає введення, потребуючому такого лікування або профілактики, пацієнту терапевтично ефективної кількості сигма-ліганда, що відповідає вищенаведеному визначенню.

В одному з варіантів винаходу переважно використати сигма-ліганд в терапевтично ефективних кількостях. Лікар визначить найбільш відповідне дозування терапевтичних засобів, що розглядаються, яке буде змінюватися в залежності від форми введення і конкретної вибраної сполуки, і, крім того, дозування буде змінюватися в залежності від пацієнта, що лікується, віку пацієнта, типу стану, що лікується. Звичайно лікар розглядає можливість почати лікування з малого дозування, істотно меншого оптимальної дози сполуки, і збільшувати дозування малими приростами, поки не буде досягнутий оптимальний ефект при даних обставинах. При пероральному введенні складу будуть потрібні великі кількості активного компонента, щоб викликати той же ефект, який викликає менша кількість, що вводиться парентерально. Сполуки корисні так само, як порівнянні терапевтичні засоби, і рівень дозування має той же порядок величини, який звичайно використовується для таких інших терапевтичних засобів.

Наприклад, дозовий режим, який потрібно призначати пацієнту, буде залежати від ваги пацієнта, способу застосування, стану і тяжкості захворювання. Переважний дозовий режим включає введення сполуки за даним винаходом в діапазоні від 0,01 до 300 мг/кг, переважніше, від 0,01 до 100 мг/кг і, найбільш переважно, від 0,01 до 50 мг/кг. Наступні приклади мають чисто ілюстративний характер відносно деяких варіантів здійснення винаходу і не можуть розглядатися як такі, що обмежують яким-небудь чином.

Приклади

Приклад 1. Синтез 4-{2-[5-метил-1-(нафталін-2-іл)-1Н-піразол-3-ілокси]етил}морфоліну (сполука 63) і відповідна сіль-гідрохлориду



Сполука 63 може бути отримана як описано в попередній заявці WO2006/021462. Відповідний гідрохлорид може бути отриманий по наступній методиці:

Сполуку 63 (6,39 г) розчиняють в етанолі, насиченому HCl, потім суміш перемішують протягом декількох хвилин і упарюють досуха. Залишок кристалізують з ізопропанолу. Маточну рідину від першої кристалізації піддають повторній кристалізації концентруванням. Продукти обох кристалізацій об'єднують, отримуючи 5,24 г (63%) відповідної солі-гідрохлориду (т.пл.=197-199°C).

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

Чистота по ВЕРХ: 99,8%.

Фармакологічні дані

У даному випробуванні, застосування сполуки за прикладом 1 для лікування викликаного пухлиною болу в кістках оцінюють, використовуючи сингенну модель викликаного раком болу в кістках на щурах. Клітинну лінію карциноми молочної залози щурів, MRMT-1, вводять парентерально в простір кісткового мозку проксимального відділу великогомілкової кістки, і тварин обробляють на 18 день середовищем для ліків, еталонним препаратом (морфін) або сполукою за прикладом 1.

Ефективність сполуки за прикладом 1 визначають, використовуючи тест фон Фрея для вимірювання тактильної алодинії, на початковому рівні, напередодні і після 18 дня дозованого введення на фазі 1 і на початковому рівні, напередодні і після 18 дня і після 19 дня (24 години) дозованого введення на фазі 2.

Дане дослідження проводять двома частинами; на першій фазі визначають оптимальний рівень дози для другої фази. На другій фазі вивчають потенційний синергетичний ефект лікування морфіном і сполукою за прикладом 1.

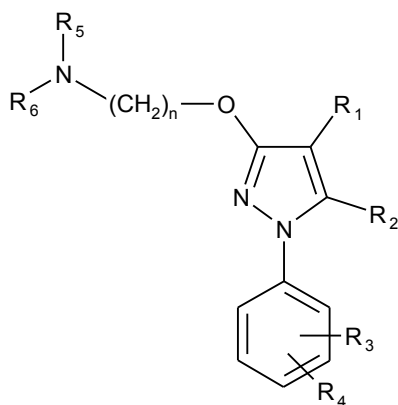
На першій фазі дослідження, різні дози морфіну (фігура 1) вводять на 18 день, і тільки дози 2,5 і 5 мг/кг здатні полегшити алодинію зі статистичною значущістю. На основі отриманих результатів вибрана підпорогова доза 1,25 мг/кг для фази дослідження 2, для перевірки потенційного ефекту синергії при спільному лікуванні із сполукою за прикладом 1. Морфін при 5 мг/кг вибраний як позитивний контроль на фазі дослідження 2.

На другій фазі дослідження, окремо взята сполука за прикладом 1 здатна виявити статистично значуще полегшення алодинії через 30 хвилин після введення, при 80 мг/кг (подібно 5мг/кг морфіну), але не при 40 мг/кг. Підпорогова доза морфіну (1,25 мг/кг) була введена при спільній обробці із сполукою за прикладом 1 (80 і 40 мг/кг) і привела до зростання анальгезії через 30 хвилин після введення і ефекту, що триває, щонайменше, 24 години. Навпаки, 5 мг/кг морфіну не демонструють значущого ефекту через 24 години після введення.

Таким чином, сполука за прикладом 1 в комбінації з морфіном викликає синергетичний анальгезуючий ефект, що триває, щонайменше, 24 години, на моделі болу при раку кісток.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Застосування сигма-ліганду в профілактиці і/або лікуванні болу при раку кісток, де сигма-ліганд має загальну формулу (I):



(I)

де

R_1 вибирають з групи, що включає: водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикліл, заміщений або незаміщений ароматичний гетероцикліл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ і галоген;

R_2 вибирають з групи, що включає: водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений ароматичний або неароматичний гетероцикліл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ і галоген;

R_3 і R_4 незалежно вибирають з групи, що включає: водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений ароматичний або неароматичний гетероцикліл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ і галоген, або R_3 і R_4 разом утворюють необов'язково заміщену конденсовану циклічну систему;

R_5 і R_6 незалежно вибирають з групи, що включає: водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений ароматичний або неароматичний гетероцикліл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ і галоген, або разом з атомом азоту, до якого приєднані, утворюють заміщену або незаміщену ароматичну або неароматичну гетероцикліальну групу;

n вибирають з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 і 8;

t дорівнює 1, 2 або 3;

кожний з R_8 і R_9 незалежно вибирають з групи, що включає: водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений ароматичний або неароматичний гетероцикліл, заміщений або незаміщений алкокси, заміщений або незаміщений арилокси і галоген;

або його фармацевтично прийнятної солі, енантіомера, діастереомеру або сольвату.

2. Застосування за п. 1, де біль вибирають з гострого і/або хронічного болю, що розвивається внаслідок раку кісток, переважно такого як невropатичний біль, невралгія, алодинія, каузалгія, гіпералгезія, гіперестезія, гіперпатія, неврит або нейропатія на фоні оперативного втручання.

3. Застосування за п. 1 або 2, де сигма-ліганд вибирають з антагоніста сигма-рецепторів, переважно вибраного з нейтрального антагоніста, зворотного агоніста або часткового антагоніста.

4. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де R_1 вибирають з H, $-\text{COR}_8$ і заміщеного або незаміщеного алкілу.

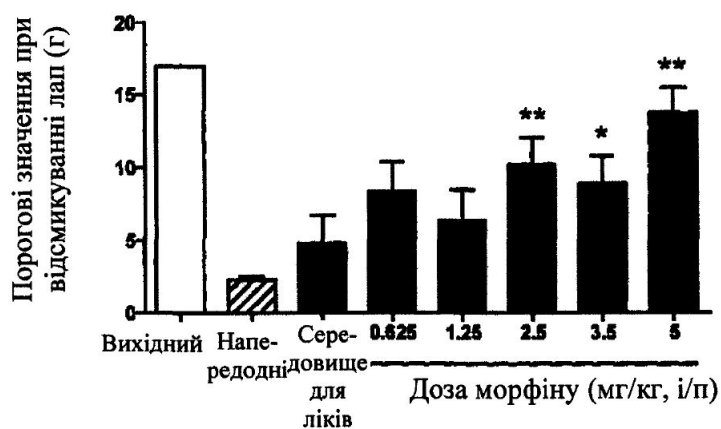
5. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де R_2 означає H або алкіл.

6. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де R_3 і R_4 разом утворюють конденсовану систему нафтилового циклу.

7. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де R_5 і R_6 разом утворюють морфолін-4-ілову групу.

- 5 8. Застосування за п. 1, де сигма-ліганд вибирають з групи сполук, що включає:
- 4-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}морфолін,
 2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]-N,N-діетилетанамін,
 1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-3-[2-(піролідін-1-іл)етокси]-1Н-піразол,
 1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-3-[3-(піролідін-1-іл)пропокси]-1Н-піразол,
 10 1-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}піперидин,
 1-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}-1Н-імідазол,
 3-{1-[2-(1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси)етил]піперидин-4-іл}-3Н-імідазо[4,5-
 b]піридин,
 1-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}-4-метилпіперазин,
 15 етил-4-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}піперазинкарбоксилат,
 1-(4-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}піперазин-1-іл)етанон,
 4-{2-[1-(4-метоксибеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}морфолін,
 1-(4-метоксибеніл)-5-метил-3-[2-(піролідін-1-іл)етокси]-1Н-піразол,
 1-(4-метоксибеніл)-5-метил-3-[3-(піролідін-1-іл)пропокси]-1Н-піразол,
 20 1-{2-[1-(4-метоксибеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}піперидин,
 1-{2-[1-(4-метоксибеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}-1Н-імідазол,
 4-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-феніл-1Н-піразол-3-ілокси]етил}морфолін,
 1-(3,4-дихлорфеніл)-5-феніл-3-[2-(піролідін-1-іл)етокси]-1Н-піразол,
 1-(3,4-дихлорфеніл)-5-феніл-3-[3-(піролідін-1-іл)пропокси]-1Н-піразол,
 25 1-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-феніл-1Н-піразол-3-ілокси]етил}піперидин,
 1-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-феніл-1Н-піразол-3-ілокси]етил}-1Н-імідазол,
 2-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-феніл-1Н-піразол-3-ілокси]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін,
 4-{4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]бутил}морфолін,
 1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-3-[4-(піролідін-1-іл)бутокси]-1Н-піразол,
 30 1-{4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]бутил}піперидин,
 1-{4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]бутил}-4-метилпіперазин,
 1-{4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]бутил}-1Н-імідазол,
 4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]-N,N-діетилбутан-1-амін,
 1-{4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]бутил}-4-фенілпіперидин,
 35 1-{4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]бутил}-6,7-дигідро-1Н-індол-4(5Н)-он,
 2-{4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]бутил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін,
 4-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-ізопропіл-1Н-піразол-3-ілокси]етил}морфолін,
 2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-ізопропіл-1Н-піразол-3-ілокси]-N,N-діетилетанамін,
 1-(3,4-дихлорфеніл)-5-ізопропіл-3-[2-(піролідін-1-іл)етокси]-1Н-піразол,
 40 1-(3,4-дихлорфеніл)-5-ізопропіл-3-[3-(піролідін-1-іл)пропокси]-1Н-піразол,
 1-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-ізопропіл-1Н-піразол-3-ілокси]етил}піперидин,
 2-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-ізопропіл-1Н-піразол-3-ілокси]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін,
 4-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-1Н-піразол-3-ілокси]етил}морфолін,
 2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-1Н-піразол-3-ілокси]-N,N-діетилетанамін,
 45 1-(3,4-дихлорфеніл)-3-[2-(піролідін-1-іл)етокси]-1Н-піразол,
 1-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-1Н-піразол-3-ілокси]етил}піперидин,
 1-(3,4-дихлорфеніл)-3-[3-(піролідін-1-іл)пропокси]-1Н-піразол,
 1-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}піперазин,
 1-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}піролідін-3-амін,
 50 4-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-4,5-диметил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}морфолін,
 2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-4,5-диметил-1Н-піразол-3-ілокси]-N,N-діетилетанамін,
 1-(3,4-дихлорфеніл)-4,5-диметил-3-[2-(піролідін-1-іл)етокси]-1Н-піразол,
 1-(3,4-дихлорфеніл)-4,5-диметил-3-[3-(піролідін-1-іл)пропокси]-1Н-піразол,
 1-{2-[1-(3,4-дихлорфеніл)-4,5-диметил-1Н-піразол-3-ілокси]етил}піперидин,
 55 4-{4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-1Н-піразол-3-ілокси]бутил}морфолін,
 (2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-1Н-піразол-3-ілокси]бутил}-2,6-диметилморфолін,
 1-{4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-1Н-піразол-3-ілокси]бутил}піперидин,
 1-(3,4-дихлорфеніл)-3-[4-(піролідін-1-іл)бутокси]-1Н-піразол,
 4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-1Н-піразол-3-ілокси]-N,N-діетилбутан-1-амін,
 60 N-бензил-4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-1Н-піразол-3-ілокси]-N-метилбутан-1-амін,

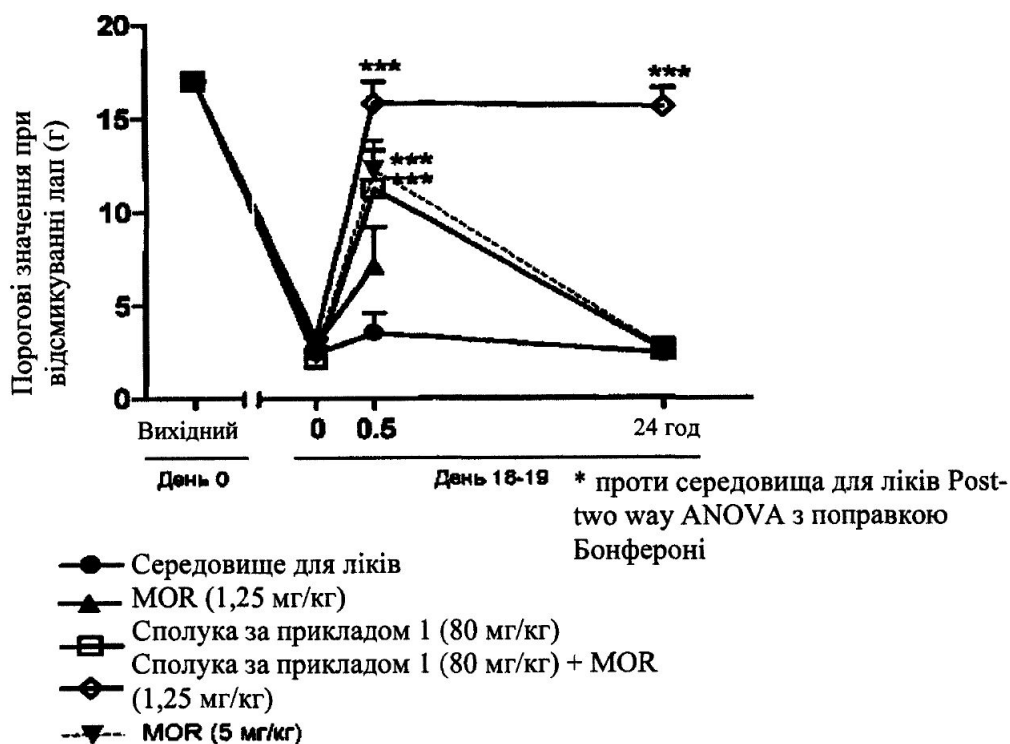
- 4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-1Н-піразол-3-ілокси]-N-(2-метоксіетил)-N-метилбутан-1-амін,
 4-{4-[1-(3,4-дихлорфеніл)-1Н-піразол-3-ілокси]бутил}тіоморфолін,
 1-[1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-3-(2-морфоліноетокси)-1Н-піразол-4-іл]етанон,
 1-{1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-3-[2-(піролідин-1-іл)етокси]-1Н-піразол-4-іл]етанон,
 5 1-{1-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-3-[2-(піперидин-1-іл)етокси]-1Н-піразол-4-іл]етанон,
 1-{1-(3,4-дихлорфеніл)-3-[2-(діетиламіно)етокси]-5-метил-1Н-піразол-4-іл]етанон,
 4-{2-[5-метил-1-(нафталін-2-іл)-1Н-піразол-3-ілокси]етил}морфолін,
 N,N-діетил-2-[5-метил-1-(нафталін-2-іл)-1Н-піразол-3-ілокси]етанамін,
 1-{2-[5-метил-1-(нафталін-2-іл)-1Н-піразол-3-ілокси]етил}піперидин і
 10 5-метил-1-(нафталін-2-іл)-3-[2-(піролідин-1-іл)етокси]-1Н-піразол;
 або його фармацевтично прийнятної солі або сольвату.
 9. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де сигма-ліганд являє собою 4-{2-[5-метил-1-(нафталін-2-іл)-1Н-піразол-3-ілокси]етил}морфолін або його фармацевтично прийнятну сіль або сольват.
 15 10. Застосування за п. 9, де сигма-ліганд являє собою 4-{2-[5-метил-1-(нафталін-2-іл)-1Н-піразол-3-ілокси]етил}морфолінгідрохлорид.
 11. Застосування сигма-ліганду, охарактеризованого в будь-якому з пп. 1-10, для отримання лікарського засобу для профілактики і/або лікування болю при раку кісток.
 12. Спосіб лікування пацієнта, який страждає від болю, пов'язаного з раком кісток, або може страждати від болю внаслідок раку кісток, що включає введення пацієнту, який потребує такого лікування або профілактики, терапевтично ефективної кількості сигма-ліганду,
 20 лікування або профілактики, терапевтично ефективної кількості сигма-ліганду, охарактеризованого в будь-якому з пп. 1-10.
 13. Застосування комбінації щонайменше одного сигма-ліганду, охарактеризованого в будь-якому з пп. 1-11, і щонайменше однієї опіоїдної або опіатної сполуки для одночасного, окремого або послідовного введення, призначеної для застосування в профілактиці і/або лікуванні болю,
 25 або послідовного введення, призначеної для застосування в профілактиці і/або лікуванні болю, пов'язаного з раком кісток.
 14. Застосування за п. 13, де опіоїдом є морфін.



Фіг.1



Фіг.2



Фіг.3

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601